

北海道小児呼吸器感染症フォーラム
2010年2月13日



新型インフルエンザ感染症で分かったこと
-基礎から臨床まで-

東栄病院小児科 菊田 英明

主催: 明治製菓
後援: 札幌市小児科医会

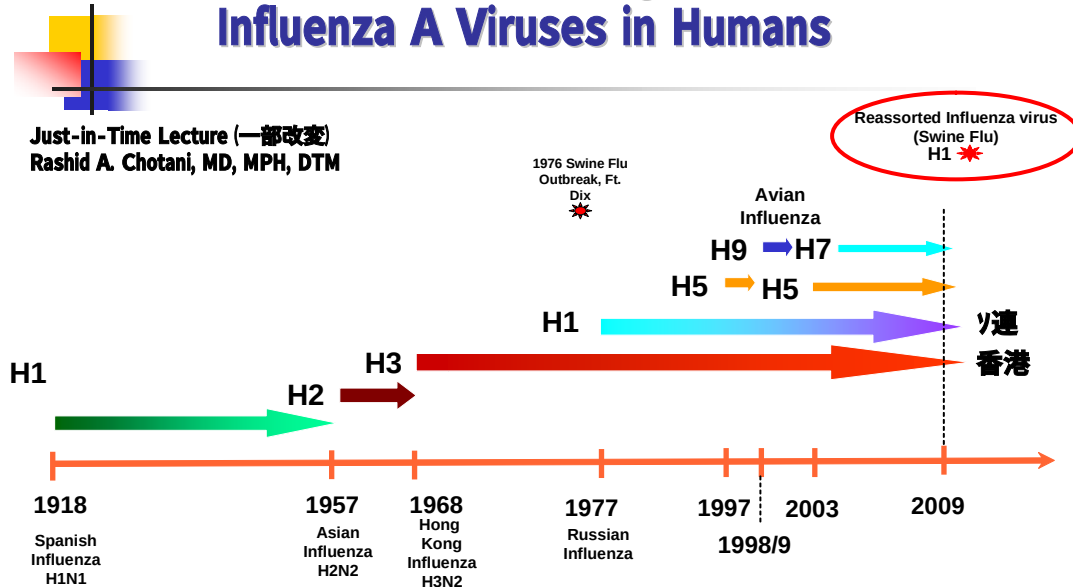
新型 (豚) インフルエンザ
2009 A/H1N1 Influenza Virus
2009 H1N1 Pandemic Influenza (pdm)
Swine-Origin Influenza Virus (S-OIV)

予期していなかったパンデミック



高病原性H5N1トリインフルエンザ (致死率: 60%) ではなかった

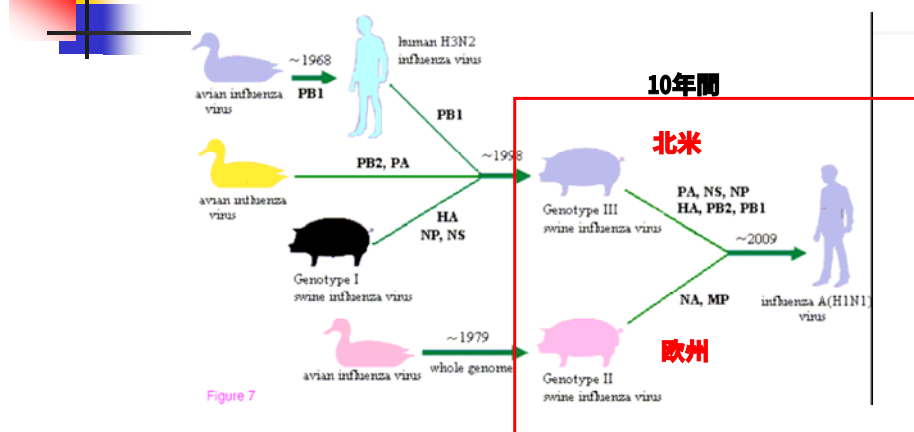
Timeline of Emergence Influenza A Viruses in Humans



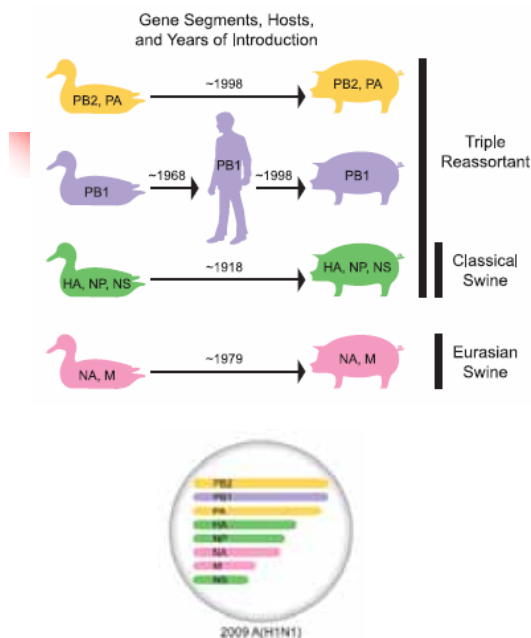
豚インフルエンザ A(H1N1) 米国での歴史

- 1976年豚インフルエンザは、ニュージャージー州のFort Dix陸軍基地で流行し、200人以上が感染、数名が重症となり、1名が死亡した。
 - 4千万人以上がワクチン接種を受けた。
 - しかし、ワクチンの副作用として、ギランバレー症候群が500例以上報告され、30名が死亡し、ワクチンプログラムは中止となった。
 - マウスによる実験でこのワクチンで新型H1N1ウイルスに免疫ができ感染を防止できた。(PLoS Pathogen 2010)
- 1988年9月ウィスコンシン州で、健康だった32歳妊婦が豚インフルエンザに感染し、肺炎として入院し、8日後に死亡した。
- 2005年12月から2009年2月までで、米国内で10州から12例の豚インフルエンザ感染例が報告された。

今回の新型インフルエンザの起源



- 北米型ブタインフルエンザウイルス (PA, PB1, PB2, HA, NP, M, NS) と欧州型ブタインフルエンザウイルス (M, NA) の遺伝子交雑によって出来た。
Virology Journal 2009, 6:137 (一部改変)



Science 325 97 (2009)

起源

- 全ての遺伝子は、起源をたどればトリ由来
- ブタ(HA, NP, NS, NA, M)、ヒト(PB1)、トリ(PB2, PA)のインフルエンザの遺伝子を持つが、全ての遺伝子がブタ由来
- 誕生の場所は不明: メキシコ、アメリカ、アジア(タイ?)



Swine-origin H1N1 influenza の起源

- **Unsampled pig herd theory**: ユーラシアと北米のブタインフルエンザがブタの移動で一緒になり、reassortmentが起こり新型のブタインフルエンザが誕生した。ブタインフルエンザのサーベイランスが不十分で新型インフルエンザに感染したブタの群れを発見できてない。(PLoS Currents Inf 2010)
- **Laboratory error theory**: 新型インフルエンザウィルスは少なくとも3つのウィルスの組換えによってできたと考えられる。
 - PB2, PB1, PA, HA, NP, NS遺伝子: 1999～2000年の北米で流行した豚H1N2株
 - NA遺伝子: 1991～1993年に欧州で流行した欧州のトリ様豚H1N1株
 - M遺伝子: 1999年～2000年にアジアで流行した欧州のトリ様H3N2株このような株はどこでも見つかっていなく、10年以上異なった地域で見られた株の組換えが生じており、研究室での操作ミスが関与している可能性もある。(Virol J 2009-6-20-7)



何故、ブタ・インフルエンザがヒトに感染し広がったか？

HA: E190D, G225D

PB2: G590S, Q591R

M2: G14E, L55F

ヒト型レセプターとトリ型レセプター

- トリには、シアル酸がガラクトースと $\alpha 2,3$ 結合するSA $\alpha 2,3$ Galが多く存在。
- ヒトではSA $\alpha 2,6$ Gal が多く存在する。しかし、ヒト細気管支およびII型肺胞上皮細胞には、トリ由来のウイルスが認識するSA $\alpha 2,3$ Gal が多く存在している。

HAがレセプター特異性を決定する。

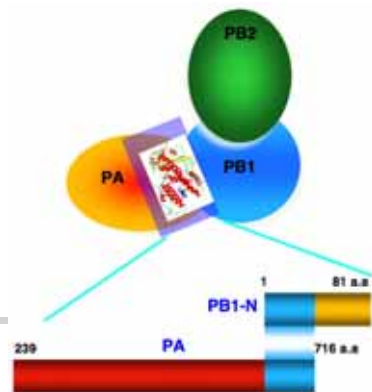
Receptor binding domain (RBD)

- スペイン風邪ではHA aa.190はヒト型であったが、aa.225がヒト型に変異して大流行が起きたと推測。
- 新型では既にHAはヒト型でありヒト型レセプターに結合できる。

HA	a.a. 190	a.a. 225	結合
ヒト Inf	Asp (D)	Asp (D)	ヒト型レセプター
トリ Inf	Glu (E)	Gly (G)	トリ型レセプター



PB2



PA (RNAポリメラーゼ α サブユニット、RNA polymerase α)
PB1 (RNAポリメラーゼ β 1サブユニット、RNA polymerase β 1)
PB2 (RNAポリメラーゼ β 2サブユニット、RNA polymerase β 2)

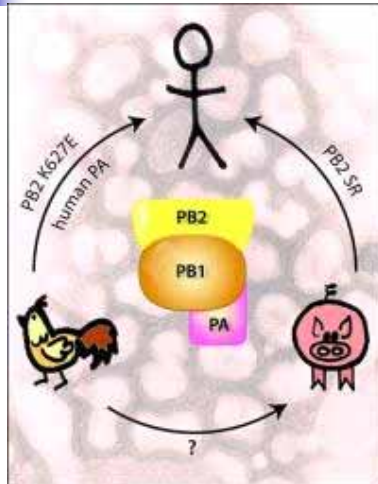


新型インフルエンザではPB2のE627K変異は起きていない。

- PB2のaa. 627がグルタミン酸(E627)からリジン(K627)に変異(E627K)すると、トリからヒトに感染しやすくなる。(カモの高い温度(41度)でなく、ヒトの低い温度で増殖しやすくなる。)
- 新型インフルエンザウイルスは、PAとPB2がトリ、PB1がヒトに由来する。
- スペイン風邪の第2波でのE627K変異は推測されているが、新型ではこのE627K変異がまだ起きてなく、トリ型。

新型インフルエンザではE627K変異がないのに どうしてヒトに感染しやすくなったのか？

PNAS December 8, 2009



- PB2を構成するアミノ酸の配列を調べたところ、新型では**590番目**のグリシン(G)がセリン(S)に、**591番目**のグルタミン(Q)がアルギニン(R)に変異。酵素の活性が高まり、ヒト細胞での増殖能力が強まっていた。-**PB2-SR変異**
- さらに、**PAもヒト由来のものに変異**したとみられることが分かった。

E14-F55 combination in **M2** protein: a putative molecular determinant responsible for swine-origin influenza A virus transmission in humans
PLoS Curr Influenza. 2009 September 29

- The **double mutation** may contribute to the increased human transmissibility of S-OIVs.
 - M2 14aa. **G14E**: glycine (G)→glutamic acid (E)
 - M2 55aa. **L55F**: leucine (L)→ phenylalanine (F)



高病原化？



HA-D225G (receptor binding domain)変異 トリ型への逆もどりの変異？

- ノルウェーやウクライナの肺出血をともなう重症例から検出。
- 鳥インフルエンザウイルスが認識するSA α 2,3Gal受容体がヒトのII型肺胞上皮細胞の上にあるため、サイトカインの発現を促し重症化？
- 変異ウイルスは、鼻咽頭でなく、深部から採取して検出される場合がある。
- D225G変異ウイルスに対しては、現在のワクチンは効力がない。
- D225GでH275Y (タミフル耐性株) がフランスで発見 (Recombinomics Commentary November 27, 2009)
- ブタではD225Gが下気道で検出 (PLoS ONE 2010; 5: e9068)
- 次の流行は、D225Gの変異を持ったウイルスが流行するのでは？

D225変異 (以前からみられた変異)

- D225G
ブラジル・サンパウロ、中国・Zhejiang、日本・広島、アメリカ・テキサス、アメリカ・ジョージア、アメリカ・ニューヨーク、メキシコ、スペイン・カタロニア
- D225N
ブラジル・サンパウロやニューヨーク
- D225E
日本・長崎、日本・札幌、中国・香港、アメリカ・ニュージャージー、アメリカ・カリフォルニア、フランス・パリ、スペイン・カタロニア、カザフスタン・アルマトイ、中国・長沙、イタリア・ミラノ、イタリア・アンコーナ、ギリシャ・アテネ

D225G変異での心配は無用？ (WHO)

- 重症例からでなく軽症例からも、世界中で新型インフルエンザウイルスが発見されてから検出。random mutations の一つ。
- トリ型への変異なので、感染を阻害する変異でもあるので、感染は拡大しない。



新型インフルエンザに対する免疫？



HAには中和抗体の主なエピトープが存在

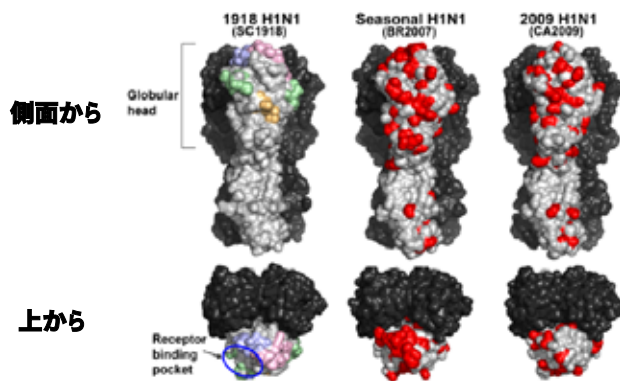
- **H1 HA分子:4つの異なる抗原部位 (Sa, Sb, Ca, Cb) が存在する。この部位は1918年に人に感染してから中和抗体圧力の支配下であり、最も変わりやすい部分である。**

HAの3量体の表面。

中央の単量体は灰色、他の2つは黒。

Sa (ピンク), Sb (青), Ca (緑), Cb (オレンジ)

SC1918 HA のアミノ酸の空間的位置の違いを赤で示している。



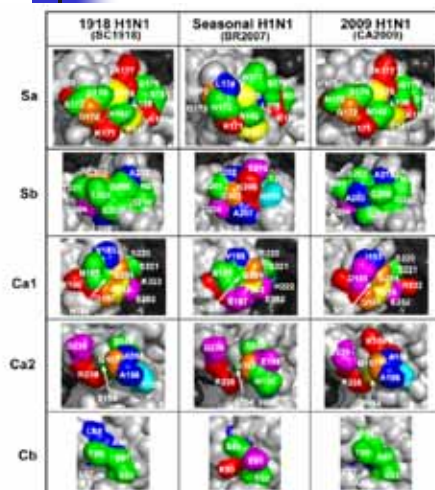
- HAの抗原の変化はブタではヒトより、ゆっくり起こっている。
- 新型はスペイン風邪にHAの抗原性が、季節性より似ている。

(PLoS ONE: 2010; 5: e8553)

SC1918, BR2007, and CA2009 のHAの抗原部位のアミノ酸

CaはCa1とCa2の2つの部位に分けた。 Trp, Leu, Val, Ile, Met, Phe, and Ala (青); Lys and Arg (赤); Thr, Ser, Asn,

and Gln (緑); Cys (ピンク); Asp and Glu (赤紫); Gly (オレンジ); His and Tyr (青緑色); Pro (黄色)。



- BR2007 HA はSC1918と比較して変わっていたが、CA2009は比較的保存されていた。

(PLoS ONE: 2010; 5: e8553)



Recent seasonal H1N1 (BR2007), 2009 H1N1 (CA2009), 1918 H1N1 (SC1918)のHAの抗原部位のアミノ酸の相同性

Antigenic sites	No. amino acids involved	No. of amino acids identical to SC1918	
		BR2007	CA2009
Sa	13	8	12
Sb	12	4	10
Ca	19	13	13
Cb	6	2	5

doi:10.1371/journal.pone.0008553.t001

(PLoS ONE: 2010; 5: e8553)

新型インフルエンザは最近の季節性インフルエンより、1918H1N1と相同性が高い



血清中の中和抗体

主にHAタンパク質に対する抗体

Cross-reactive neutralization antibody response to novel influenza A (H1N1) virus

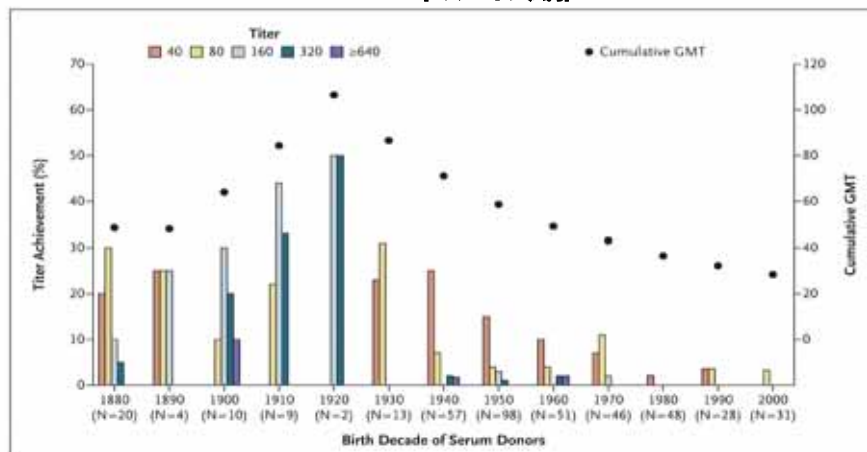
MMWR May 22, 2009 / 58(19);521-524

	Cross-reactive neutralization antibody
Before vaccination	
children	0%
adults aged 18-64 years	6-9%
adults aged >60 years	33%
After vaccination	
children	no seroconversions
adults aged 18-64 years	a 2-fold increase
adults aged >60 years	no increase

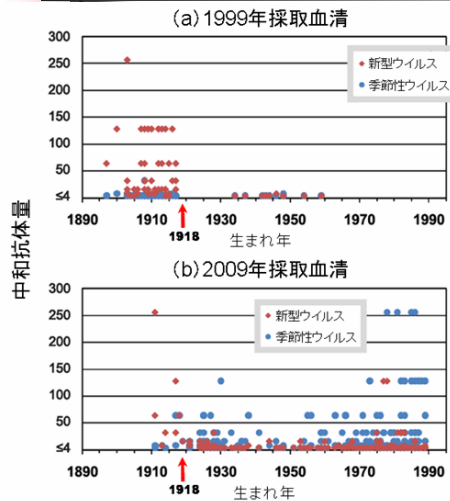
- 新型インフルエンザウイルスが1956年までに流行を繰り返してきたスペイン風邪と類似したものであれば、1956 年以前に生まれていた現在53 歳以上の多くの人は感染し免疫を持っている。
- ウイルスは新型だが、高齢者で中和抗体を持つ人がいる。→ 高齢者の感染者が少ない？

N Engl J Med 2009; 10: 1056

1918-1956年:スペイン風邪

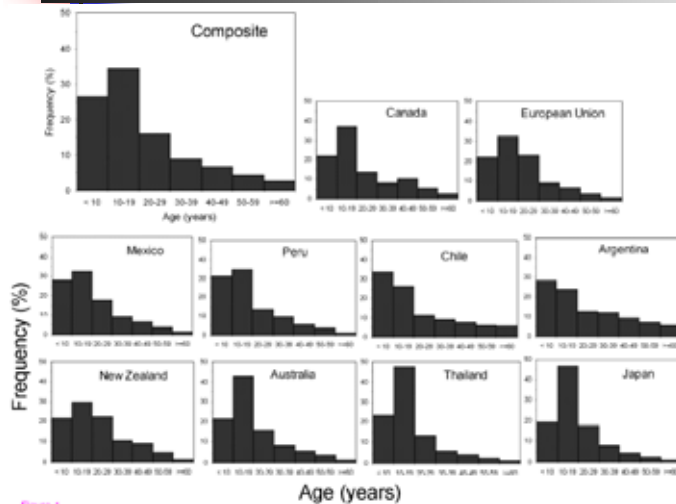


Nature 2009; 460:1021-1027



- 90歳以上の高齢者が高レベルの抗体を保有

The age distribution of frequency of cases of novel H1N1 in ten countries on five continents confirmed through the last date available in July, 2009.
BMC Infectious Diseases 2010, 10:5



初期のデータ: 5~30歳 (10~30歳がピーク) で30歳以降から減少し60歳以上では非常に少ない。

中和抗体の保有していない以上に、成人は感染しない？

中和抗体だけでは説明できない？
成人は予想した以上に免疫をある程度保有しているのでは？

Distribution of epitopes among the influenza proteins PNAS 2009; 106: 20365-20370

Protein	B-cell		T-cell, CD8 ⁺		T-cell, CD4 ⁺		Overall		
	Total	Cons.	Total	Cons.	Total	Cons.	Total	Cons.	Cons. (%)
HA	5	1	4	1	34	3	43	5	12
NA	1	0	2	1	3	0	6	1	17
M1	4	1	17	13	28	14	49	28	57
M2	4	1	1	0	3	0	8	1	13
NS1	1	0	2	1	2	1	5	2	40
NS2	0	0	1	1	1	0	2	1	50
NP	9	4	19	15	43	21	71	40	56
PA	0	0	7	4	1	1	8	5	63
PB1	2	1	23	17	21	16	46	34	74
PB1-F2	0	0	0	0	0	0	0	NA	NA
PB2	0	0	2	1	3	1	5	2	40

The total number of epitopes in the H1N1 seasonal flu strains from 1988–2008 (Total) as well as the number of epitopes conserved in swine-origin H1N1 Influenza virus (S-OIV) (Cons.) are listed.

1988-2008に流行の季節性インフルエンザとの比較

Number of influenza A H1N1 epitopes in the Immune Epitope Database

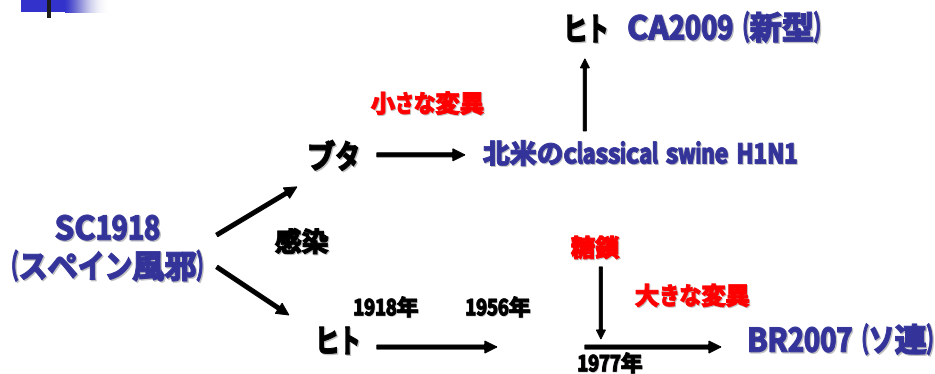
PNAS 2009; 106: 20365-20370

Epitope category	Recent seasonal H1N1 epitopes	Conserved in S-OIV	Conserved (%)
B-cell	26	8	31
T-cell, CD4 ⁺	139	57	41
T-cell, CD8 ⁺	78	54	69

S-OIV, swine-origin H1N1 influenza virus.

- 新型インフルエンザは、液性免疫に関するエピトープは、季節性インフルエンザ (1988-2008) と31%しか共通していない。特に、ウイルス表面タンパク質であるヘマグルチニン (HA)、ノイラミニダーゼ (NA) 上のエピトープに関して言えば17%しか共通していない。
- 細胞性免疫に関するエピトープについて言えば、69%が共通していた。これが重症化を抑える (軽症～無症状)。
- 季節性インフルエンザは、液性免疫に関与するエピトープは大きく変異して進化してきたが、細胞性免疫に関与するエピトープは大きく変異しないで進化。

季節性インフルエンザと 新型インフルエンザの変異



中和抗体の主なエピトープのHA

ブタの中では、HAは抗原性を変化させずに進化 (1990年代に変化)。

ヒトの中では、HAは抗原性を変化させ進化。

但し、CTLのエピトープは、ヒトでもブタでも大きな変化をしなかった。

どの程度ヒトに感染しやすいか？

Reproductive number

Secondary attack rates

→季節性インフルエンザより感染しやすい

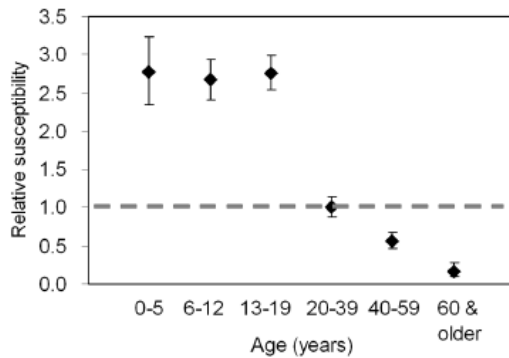
～季節性インフルエンザと同程度～感染し難い

Reproductive number: R_0 (基本再生産数) **1人の感染者当たりが何人2次感染者ができるか？**

- 麻疹: 12-18
- 水痘: 7-12
- SARS: 2-5
- 季節性インフルエンザ : **1.34**
- 新型インフルエンザ
 - メキシコ: 1.4-1.6
 - ニュージーランド: 1.96
 - 日本
 - 2.0-2.4
 - **1.21-1.35** (Theoretical Biology and Medical Modelling 2010; 7:1)

どの年齢が感染しやすいか？

Theoretical Biology and Medical Modelling 2010; 7:1



- 日本で1人の感染者から広がるのは1.21-1.35人で、感染力は季節性インフルエンザと同じか弱い。
- 20～39歳を1とした場合、19歳以下は2.7倍、40～59歳が0.56倍、60歳以上は0.17倍。

Secondary attack rates

(暴露された人々の中での発症割合)

家族内感染

国		Secondary attack rates	
日本	Eurosurveillance September 2009	7.6% (同胞:16.7%; 親:2.5%)	
アメリカ	N Engl J Med 2009; 361: 2619	感染した216名の216家庭、600名の同居人を調査。600名の同居人の中で78人(13%)が急性呼吸器疾患、60人(10%)が発熱とせきやのどの炎症を発症した。216家庭で、家庭内感染が発生したのは27%。	18歳以下の子供が発症する確率は、19～50歳の家族より2倍高く、4歳以下の乳幼児に限ると3.5倍。50歳以上は一番感染しにくかった。次の患者が発症する平均は2.6日
イギリス	PLoS Current 2009/11/20	家庭では24%、(学校では37%)	潜伏期は2.05日、次の患者が発症する平均は2.5日。家庭では16歳以下は感染しやすい。
日本	呼吸:2010	8.2%	子どもから子どもが47%、子どもから大人が46%、大人から大人が4%、大人から子どもは3%。子供を起点に感染が拡大。

- 季節性インフルエンザ (5～15%) とほぼ同等
- 今までのパンデミックインフルエンザより、感染性は低い。

不顕性感染

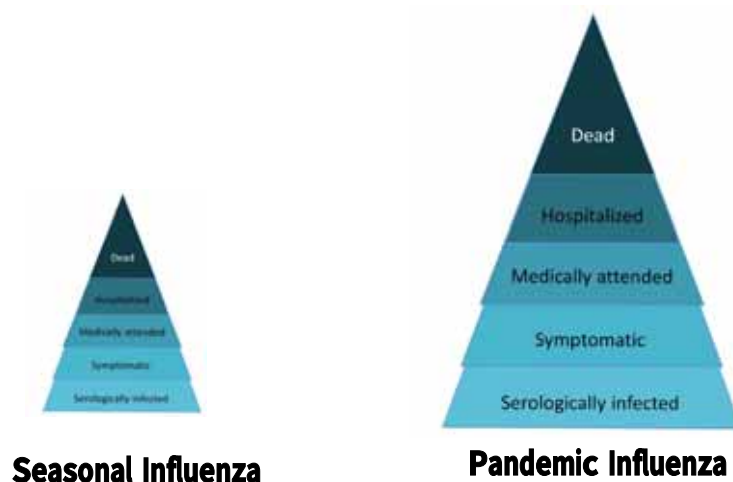
asymptomatic infection

- ペルー: 典型的なインフルエンザ症状:30%; 軽症:37%; 無症状:33% (ペルー保健省: July 29, 2009)
- 日本: 大阪府立公衆衛生研究所: 関西大倉中学・高校の生徒を対象。インフルエンザ様症状を認めたのは44名 (44.9%)、軽度の症状は36名 (36.7%)、無症状は18名 (18%) であった。
- フランス: 感染者の5倍程度が実際にはウイルス感染していたと推定される。その多くは無症状感染者と考えられている。(PLoS Current 2009)
- 英国: ロンドンでは、15歳未満の32%、20～24歳の20%が新型インフルエンザ抗体の検査から推測された。これは、英国健康保護局がサーベイランスから推測していた数字の10倍にあたっていた。(Lancet, 21 January 2010)

■ 新型インフルエンザは重症？軽症？

入院率
致死率
(年齢に分けた重症度)

■ Seasonal influenza compared to Pandemic





致死率と死亡率の違い

- **致死率 (symptomatic case-fatality ratio)**
＝一定期間内の死亡者数/一定期間内に罹患している患者数
 - 発症した人の中での死亡者の率。
 - 致死率を下げるには治療が重要。
 - 真の疾患の重症度。
- **死亡率 (mortality)**
＝一定期間内の死亡者数/一定期間内におけるある1日の総人口
 - ある集団の中での死亡者の率。
 - 死亡率を下げるには、発症率と致死率を下げる 것이重要。
 - 発症率を下げるにはワクチンを含めた予防が重要。



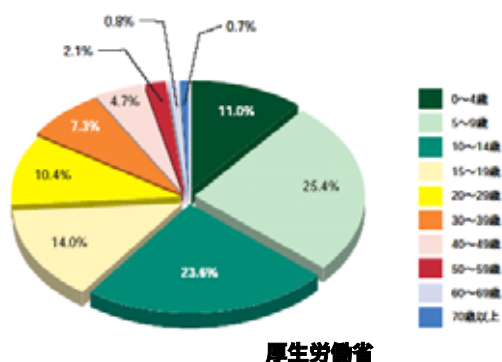
入院率の比較

- **オーストラリア (NEJM 2009; 361: 2591-2594)**
 - 入院率: 0.023%
 - 5歳以下が一番高い入院率: 男: 0.068%
女: 0.054%
(2008年のインフルエンザシーズンの5歳以下: 0.051%)
- **アルゼンチン (NEJM December 23, 2009)**
 - 入院した小児は、251人。入院率は小児10万人当たり20.9人で2008年の季節性インフルエンザの10.3人の2倍。

医療機関を受診した推定感染者数

- 2009年28週から2010年5週までに医療機関を受診した推定感染者数は累計2028万人（人口の16%）。(米国は18%)

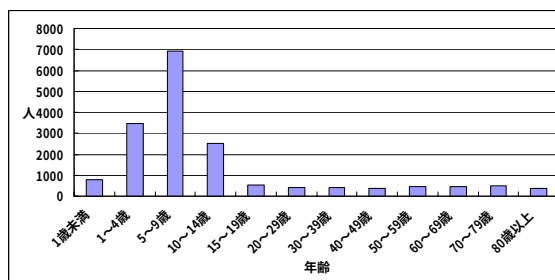
受診患者数（暫定値）の年齢群別割合
（2009年第28週～2010年2週）
15歳未満は60%



医療機関を受診した推定感染者数の入院率

- 2009年28週から2010年4週までの入院率: 0.084%
(受診者約1160人に1人入院)
- (2008年12月～2009年3月のレセプトデータベースから抽出: 日経メディカルオンライン入院率: 0.62%)

2月10日までに入院した患者の累計
数17,195名
15歳未満: 13,690名 (80%)



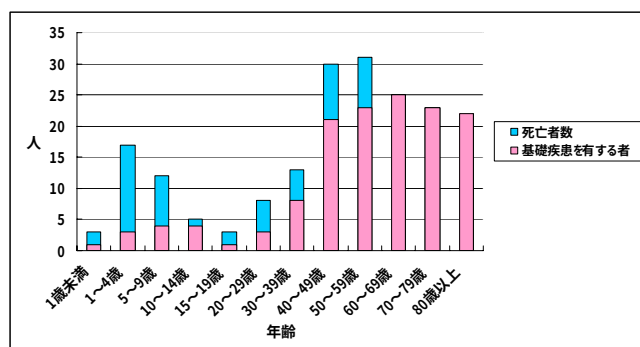
小児の死亡者数 (死亡率)

- アメリカ MMWR Jan 22, 2010 / 59(02);38-43
236名の小児が死亡 (<2 years: 18.2%; aged 2--4 years: 11.0%; aged 5-11: 36.9%; aged 12--17 years: 33.9%)
 2005--06, 2006--07, 2007-08のinfluenza seasonsの平均:**74名**
- アルゼンチン (NEJM December 23, 2009)
 死亡者は季節性インフルエンザの**10倍**。
- ヨーロッパ (Eurosurveillance, Volume 15, 04 February 2010)
 5~14歳の死亡者は、季節性インフルエンザより**28%増加**。
 全年齢での死亡者は、季節性インフルエンザより低い。

死亡者の年齢別内訳 (平成22年2月9日時点 累計192名)

15歳未満の死亡:37名 (19.3%)

基礎疾患あり:70.8%
(15歳未満で基礎疾患ありは29.7%)



季節性インフルエンザの死亡数:200-1800人/年
厚生労働省「人口動態統計」

発見当時の致死率

Symptomatic case-fatality ratio (sCFR)

インフルエンザ	サブタイプ	死者数	致死率 (%)
1918 スペイン風邪	A/H1N1	4000万人	>2.5
1957 アジア風邪	A/H2N2	200万人	0.5
1968 香港風邪	A/H3N2	100万人	0.5
季節性インフルエンザ	A/H1N1, A/H3N2, B		0.04-0.05
2009 Swine Flu	A/H1N1		0.4 (0.3-1.8)

その後の致死率

Symptomatic case-fatality ratio (sCFR)

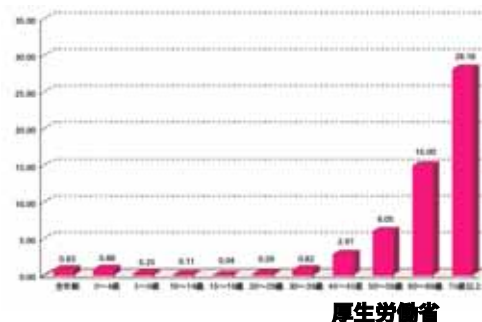
国名		致死率
ニュージーランド	2009-8-27	0.005%
アメリカ	PLoS Currents 2009-9-26	0.045%
アメリカ	WHO 2009-12-3	0.018%
アメリカ	CDC 2009-12-10	0.021% (children: 0.007%, adults: 0.028%, the elderly: 0.032%)
アメリカ	PLoS Med December 2009 A Bayesian Analysis	0.048%: (ニューヨーク市は0.007%)
イギリス	BMJ 10 December 2009 イギリス英保健省	0.026%

- 米国での季節性インフルエンザの致死率: 0.1%

日本の年齢群別致死率

- 2009年28週から2010年4週までの致死率:0.00092%(受診者10万人に1人死亡)
- (日本の季節性のインフルエンザの致死率: 0.01~0.05%)

インフルエンザの年齢群別致死率(推計受診患者(暫定値)10万人当たり)
(2009年7月28日~2010年1月12日)



新型インフルエンザは軽症？ (2009年8月後半からの世界の報道)

- CDC
 - 大多数は特別な治療をしないで良くなっていく。
 - 大多数は検査や治療も必要ない。
- WHO
 - 感染性は強いが、健康な人にとっては中等症(～軽症)。
 - 大多数は軽症で治療しなくても5-7日程度で治癒する。
- Nature 2010; 463: 135-136
 - 新型インフルエンザはほとんどのケースは軽症であり、恐れられていたほど致死的ではなかった。ワクチンに関しては遅すぎた。



新型インフルエンザは軽症？ (日本の報道)

- 厚生労働省：受診と療養の手引き（平成21年7月）：ほとんどの方が軽症で回復しています。
- 国立感染症研究所（平成21年9月1日）
 - 現時点ではヒトの疾患としての重症度はさほど高くない。
 - 原則として季節性インフルエンザと同様の感染対策を適用するのが妥当。
- 日本感染症学会（平成21年9月15日）
 - 軽症ではない。抗インフルエンザ薬を早期から積極的に使用すべき。
- 日本ウイルス学会学術集会（平成21年10月26日）：成人の多くが基礎的な免疫を持っている可能性が高い。新型への感染を防ぐのは難しいものの、大半の人は軽症で済むとみられるという。



”偽りのパンデミック” 'false pandemic'

- 欧州評議会: Faked Pandemics - a threat for health (2009-12)

WHOのPandemic宣言に、製薬企業が影響をもたらし、結果的に多くの危険性（ワクチン接種）と経済的損失を与えた。新型インフルエンザによる死亡者は推測数より少なく、脅威は誇張されたものであった。各国政府は抗インフルエンザ薬やワクチンの備蓄や購入に貴重な医療費を費やされた、と痛烈に批判した。



迅速診断キット

**新型インフルエンザは従来の迅速診断
キットで検出できるのか？**



新型インフルエンザに対する迅速診断キットの感度

- **米国での新型インフルエンザの検出感度:40～69%**
- **2009年5月の神戸・大阪での調査: 54～77%**
- **2009年12月、日本臨床内科医会:91%**
- **Clinical Infectious Diseases 2009; 48:1003-32**
子供:70-90%;大人:40-60%



東栄病院での迅速診断の適応

- キャピリアFlu A+Bを使用。
- 発熱12時間以内でも、親の希望があれば、検査。
- 発熱12時間以内の検査で陰性でも、インフルエンザが疑われれば再検する。
- 3回は検査しない。

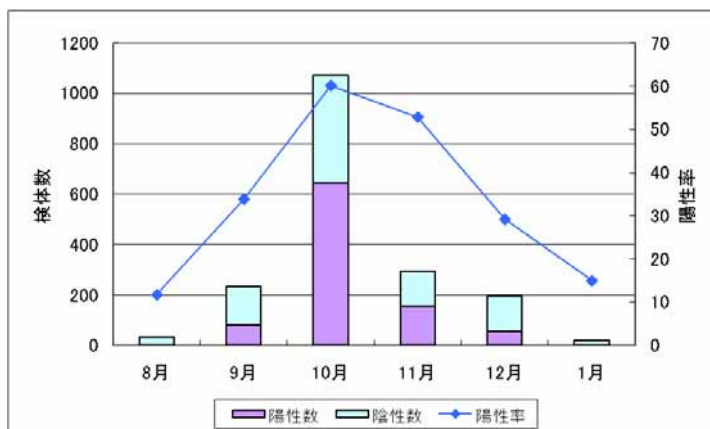


東栄病院での抗インフルエンザ薬の使用

- 迅速診断の検査をしなくても、インフルエンザが強く疑われ、親が希望すれば使用する。
- 5歳以下(新生児以外)、気管支喘息の既往、慢性の基礎疾患がある患者は、迅速診断が陰性でも、インフルエンザが強く疑われれば、迅速診断の結果に関わらず使用する。
- 上記以外で、一般状態が良ければ、積極的に抗インフルエンザ薬を勧めない。



東栄病院での迅速診断件数



総検査数: 1852検体



迅速診断の感度 (偽陰性)

IC迅速診断陰性 88例
PCR陽性 28例 (31.8%)
PCR陰性 60例 (68.2%)

偽陰性: 約30%存在

PCR陽性160例は全て新型インフルエンザ
迅速で1例B(+)はPCRで陰性



抗インフルエンザ薬使用率

IC迅速診断陽性 180例	抗インフルエンザ薬使用 152例 (84%)
IC迅速診断陰性 88例	抗インフルエンザ薬使用 35例 (40%)
PCR陽性 28例	19例 (68%)
PCR陰性 60例	16例 (27%)

迅速診断陽性の84%、陰性の40%に抗インフルエンザ薬を使用

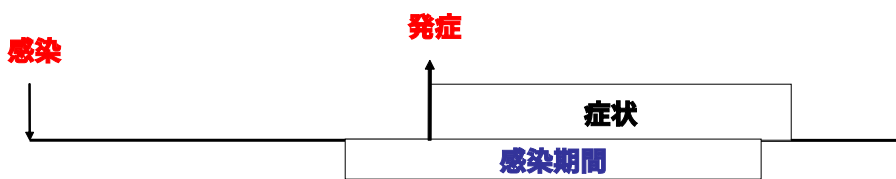
13,142人中9980人 (76%) に抗インフルエンザ薬使用 (2008年12月～2009年3月のレセプトデータベースから抽出、日経メディカルオンライン)



新型インフルエンザの臨床

新型インフルエンザの潜伏期間 および感染期間

潜伏期間: 1~4日 (多くは2~3日、最大7日)



発熱1日前から解熱して2日 (乳幼児は3日)
発症7日後

新型インフルエンザの隔離期間 (厚生労働省)

- 熱がさがっても、インフルエンザの感染力は残っていて、あなたは他の人に感染させる可能性があります。完全に感染力がなくなる時期については、明らかでなく、個人差も大きいと言われます。少なくとも**熱がさがってから2日目まで**外出しないように心がけましょう。
- ただし、現在流行している新型インフルエンザについては、発熱などの症状がなくなってからも、しばらく**感染力がつづく**可能性があることが、様々な調査によって明らかになっています。ですから、あなたが**新型インフルエンザに感染していると診断されている場合**、発熱などの症状がなくなっても、周囲の方を守るため、さらに**発熱や咳、のどの痛みなど症状がはじまった日の翌日から7日目まで**できるだけ外出しないようにしてください。



学校閉鎖は意味があるのか？

- 流行のかなり早い段階、理想的には集団の**1%**が病気になる前に休業すると最大効果がある。パンデミック・ピーク時、学校閉鎖すると推定30-50%まで医療機関の需要軽減可能である。(WHO 2009-9-11)
- 2週間以内の短期間の学校閉鎖は感染率および感染期間を悪化させる。学校はすくなくとも**8週間**は学校閉鎖を行わないと感染の拡大を防げないとしている。(Journal of Public Health Management and Practice 2010 Jan).



登校、登園基準

- 学校：**解熱した後2日**を経過するまで出席停止 (学校保健法)
- 保育所：**登園基準**：**解熱した後3日**を経過するまで、かつ発症後**最低5日間** (保育所における感染症対策ガイドライン厚生労働省、平成21年8月)

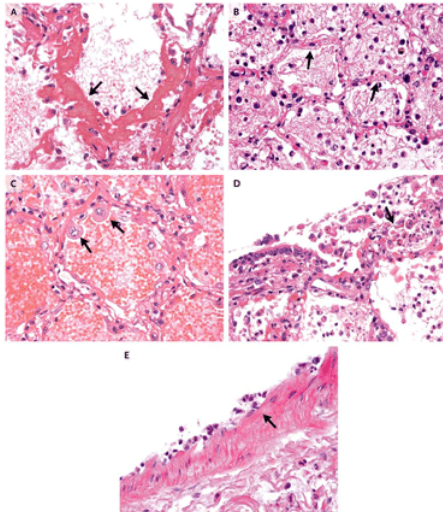
長期間のウイルス排泄

	ウイルス検出	結果
Emerg Infect Dis 2010 Feb	PCR法	治療した患者: 44% (3日)、19% (6日以上) 検出
Journal of Medical Virology 2010; 82:1-7	PCR法 培養	治療した患者: 8日以降は検出されない 治療した患者: 5日以降は検出されない
Chest 2010 Jan	PCR法	2日以内に治療すると6日以降検出されない。
ペンシルベニア州の26の小学校	PCR法	小児では平均6日間 (1日～13日) 検出。季節性インフルエンザと同様
De Serres らの研究班	培養	治療した患者: 19% (8日) 検出
Tan Tock Seng Hospital	PCR法	治療した患者: 80% (5日)、40% (7日)、10% (10日) 検出 発熱より、咳が良い指標になる。

ただし、検出されたウイルスが、感染を起こすに足る量かどうか明らかではない。

肺の病理所見

Pathological Changes Associated with the 2009 H1N1 Virus
NEJM 2009; 361: 2001-2003



- Panel A shows hyaline membranes.
- Panel B shows a thickened alveolar septum associated with predominant edema.
- Panel C shows hyperplasia of type II pneumocytes.
- Panel D shows an inflamed, necrotized bronchiole wall with partial loss of the coating epithelium.
- Panel E shows inflammatory infiltrate in the intima of the wall of a medium-caliber blood vessel, below and between the endothelial cells (endotheliitis).

Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection
Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 72-79

- 死亡した1歳～68歳までの21人を解剖。
- 20名：びまん性の肺胞の障害（その中の6名：壊死性細気管支炎、5名：出血）
- 壊死性細気管支炎：細菌に同時感染している傾向。
- 出血：心臓病やがん患者で見られる傾向。
- マクロファージ、気管と肺胞の上皮細胞、内皮細胞にTLR-3、IFN- γ が発現。肺組織に多数の CD8+ T 細胞、グランザイム B細胞が存在。



呼吸障害 (日本小児科学会)

- 気管支喘息発作
- ウイルス性細気管支炎
 - 明らかな喘息の既往はないが、過去に「喘息性気管支炎」といわれる等の気道過敏性の存在を示唆される患者が、酸素化障害、呼吸音減弱と呼気終末のわずかな喘鳴といった「年長児の細気管支炎」に似た症状を呈する。
 - 胸部CT では気管支の粘膜や、さらに末梢の細気管支の肥厚がみられる。
 - 細気管支炎に対しては酸素投与と理学療法による排痰が治療の中心である。症例によっては気管支拡張薬かエピネフリンの吸入が奏功することも経験される。ステロイドの使用については議論のあるところだが、試みられてもよい治療法かもしれない。
- ウイルス性肺炎
- 急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS)
 - ウイルス排泄の減少が遅れ、炎症性サイトカインは高値となる。細菌感染、心筋炎などの合併が多くなる。(Clin Infect Dis 2010;50: in press)

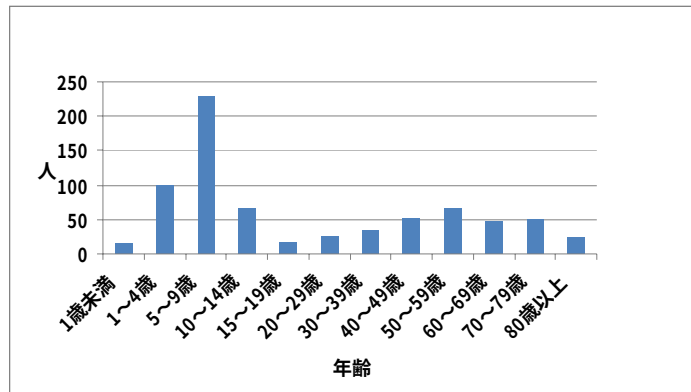


呼吸障害の特徴

- 6歳以上の年長児に多く、発熱から短時間で呼吸障害を来し、低酸素血症を呈することが多い。
- 気管支喘息との関連: 小児の軽症喘息もH1N1インフルで重症化の危険性。(Canwest News Service November 19, 2009)
- 重症例の中には、無気肺、鑄型気管支炎 (気管支に沿って管状に粘液栓を生じ、無気肺を呈する病態)、肺塞栓 (pulmonary artery embolism) の症例がある。(AJR 2009; 193:1488-1493)
- 肺炎で死亡した2例で、II型肺胞上皮 (サーファクタント産生細胞) にウイルスが多量に存在し、H5N1トリインフルエンザに類似した所見であった。(日本小児科学会緊急フォーラムII)
- 細菌性肺炎ではなく、ウイルス性肺炎が多い。

人工呼吸器を利用した患者の年齢別内訳 (2月9日までに入院した累計患者723名)

15歳未満:408名 (56.4%)



新型インフルエンザはウイルス性肺炎を 起こしやすい理由ーウイルス側の要因

- Pathogenesis and Transmission of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Virus in Ferrets. Science 2009; 325: 481-483
- Viral RNA polymerase complex promotes optimal growth of 1918 virus in the lower respiratory tract of ferrets. PNAS 2009; 106: 587-59
- Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. Nature biotechnology 2009; 27: 797

Pathogenesis and Transmission of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza

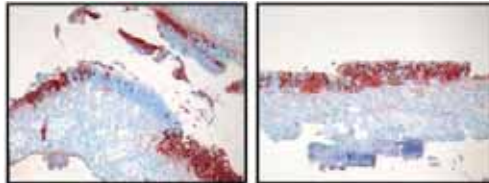
Virus in Ferrets

Science 2009; 325: 481-483



季節性インフルエンザ 新型インフルエンザ

鼻腔



細気管支



新型インフルエンザウイルスは、より広範囲のレセプターに結合することが可能であるため、肺の奥にある細胞に到達する。

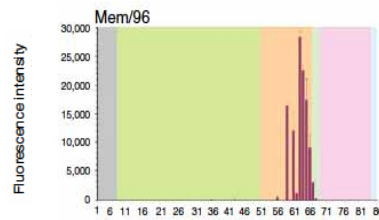
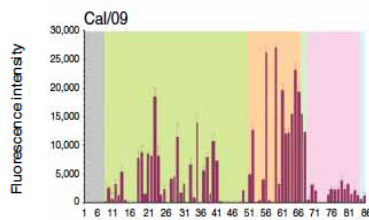
ウイルス性肺炎が多い理由では？

Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray Nature Biotechnology 2009-27-797



Swine H1N1

Seasonal H1N1



Oligosaccharide probes

Neutral 2-3 Sialyl 2-6 Sialyl 2-3 & 2-6 Sialyl 2-8 Sialyl 2-3 & 2-8 Sialyl

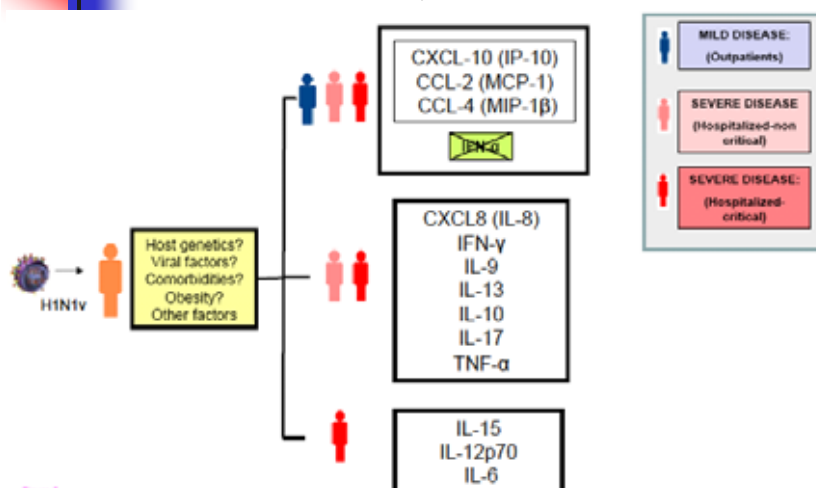
SA-Gal-Linkage



新型インフルエンザはウイルス性肺炎を 起こしやすい理由 ー宿主側の要因 (人種、年齢？)

- **Th1 and Th17 hypercytokinemia** as early host response signature in severe pandemic influenza. (Critical Care 2009, 13: R201)
- **Species and age related differences** in the type and distribution of influenza virus receptors in different tissues of chickens, ducks and turkeys. (Virology J 2010; 7: 5)
- Influenza H5N1 and H1N1 virus replication and innate immune responses in bronchial epithelial cells are influenced by **the state of differentiation**. (PLoS ONE 2010; 5: e8713)
- Association between severe pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection and **immunoglobulin G2 subclass deficiency**. (Clin Infect Dis. 2010; DOI: 10.1086/650462)

Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza *Critical Care 2009, 13: R201*



- 死亡した1歳～68歳までの21人を解剖。
- 20名: **びまん性の肺胞の障害** (その中の6名: 壊死性細気管支炎、5名: 出血)
- **壊死性細気管支炎**: 細菌に同時感染している傾向。
- **出血**: 心臓病やがん患者で見られる傾向。
- マクロファージ、気管と肺胞の上皮細胞、内皮細胞にTLR-3、IFN- γ が発現。肺組織に多数のCD8⁺ T細胞、グランザイム B細胞が存在。

細菌性肺炎の特徴

- 死亡した77例の検体中22例 (29%) が細菌感染。22例の年齢分布は2～56歳で、平均は31歳、男女比は1対1。 (MMWR. 2009;58:1071-1074)
 - 肺炎球菌: 10例
 - 化膿レンサ球菌: 6例
 - 黄色ブドウ球菌: 7例
 - 口腔内細菌: 2例
 - インフルエンザ菌: 1例
- 死亡した53例の検体中17 (32%) が細菌感染。 (NEJM November 25th, 2009)
- 入院または死亡した1088例の検体中46例 (4%) が細菌感染。 (JAMA 2009; 302: 1896-1902)
- 肺炎球菌との重感染をすると、ハイリスク者ではなくとも重篤化する。 (PLoS ONE 2009 Dec 31; 4: e8540)
- 重感染しているMRSAはPanton-Valentine Leukocidin (PVL)を持たないcommunity acquired-MRSA (cMRSA)が多い。 (PLoS ONE 2009 Jan 14)

細菌性肺炎への対応

- 抗菌薬の予防投与はすべきでない。インフルエンザ肺炎の患者には適切な抗菌薬で治療すべきである。(WHO)
- 若者でも細菌性肺炎にかかりやすい。肺炎球菌ワクチンを推奨。(CDC: 2009.11.26)
- 7価の肺炎球菌ワクチンの乳児への接種で、パンデミックのインフルエンザ時における重症肺炎球菌による死亡を減らせる。(BMC Infectious Diseases 2010, 10: 14)
- 13,142人中5823人 (44.3%) に抗菌薬を使用 (2008年12月～2009年3月のレセプトデータベースから抽出、日経メディカルオンライン)

When to Consider the Use of Antibiotics in the Treatment of 2009 H1N1 Influenza-Associated Pneumonia (NEJM November 25th, 2009)

Table 1. Indications of the Etiology or Etiologies of Pneumonia in Patients with Influenza-Related Lower Respiratory Tract Disease.*

Indication	Primary Influenzal Lower Respiratory Disease	Secondary Bacterial Pneumonia Following Influenza
Identification of influenza	+++	++; lower rate of recovery because later in illness
Fever	+++	+++; secondary fever after a period of defervescence
Diagnostic specimen from lower respiratory tract (sputum specimen, tracheal aspirate, specimen obtained on bronchoscopy or intubation)	Normal flora	Gram's stain or culture shows predominant organism (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>)
X-ray	Diffuse process	Lobar consolidation
White-cell count	Normal to low	Increased
Onset of respiratory compromise	1–2 days after initial symptoms	4–7 days after initial symptoms
Ill contacts in family	+++	+++
Underlying risk factors (particularly neuromuscular, immunologic)	++	++

* ++ denotes often found, and +++ usually found.

東栄病院からの入院依頼患者

年齢	性別	抗ウ薬投与-入院 (日)	SpO2	CRP	臨床診断	既往歴	IgE-RAST
7y1m	M	1-2	76	6.41	インフルエンザ肺炎	気管支喘息	ダニ、ネコ
6y2m	M	1-1	91	3.13	インフルエンザ肺炎	気管支喘息	陰性
14y10m	F	1-1	89	3.33	インフルエンザ肺炎+気管支喘息	気管支喘息	ダニ
8y2m	F	0-1	94	4.47	気管支炎(インフルエンザ肺炎)	気管支喘息	ダニ、イヌ
11y1m	M	1-5	96	10.09	インフルエンザ肺炎+2次細菌感染	気管支喘息	ダニ
3y11m	M	0-0		1.01	熱性痙攣		
7y10m	F	1-4		0.3	脱水		
2y6m	F	1-1		5.38	脱水+熱性痙攣	熱性痙攣	
5m	F	0-1		1.6	上気道炎	32W 1600g	

■入院率: 0.45% (東栄病院) (0.084%: 厚生労働省; 2010年1月まで)

新型インフルエンザの私の印象

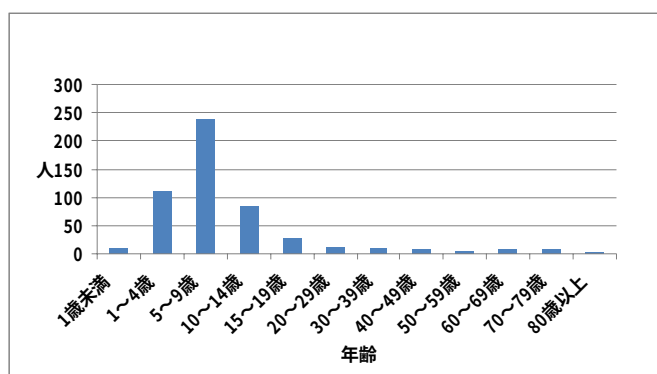
- インフルエンザ肺炎が季節性インフルエンザより多い。
- 発熱日前に、咳・鼻汁を認める症例が多い。(新型は、必ずしも高熱が一番始めの症状ではない。)
- 新型は軽症が多いので、かぜとの鑑別は難しい。
- 2次性細菌感染(中耳炎、肺炎)の合併が少ない。
- 抗インフルエンザ薬の投与する、しないに関わらず、2回目の受診は非常に少なかった。
- 顆粒球増加、CRP上昇がみられる症例が多いので、細菌感染との鑑別が難しい症例がある。
- 胃腸障害、頭痛を伴うことが多い。

新型インフルエンザによる脳炎・脳症の特徴

- 発症数: 季節性インフルエンザは1年に40～50人、新型インフルエンザは2月2日までで、516人。
- 重症度: 新型インフルエンザは死亡率は2%であり、後遺症は約10%にみられる。(季節性インフルエンザは死亡率は約8%、後遺症は約25%)
- 年齢: 通常の季節性インフルエンザでは、1～3歳を中心に、5歳以下で多く見られると指摘。しかし、新型インフルエンザによる脳症では、4～10歳(中央値:8歳)で患者が多い。
- 症状: ほとんどが発熱から2日後までの早期に発症。異常行動や異常言動などの「熱せん妄」が初発症状として多く、痙攣が少ない。
- 基礎疾患: 脳症患者の約2割に、気管支喘息。ベースにアレルギーを持っている子どもが脳症を起こしやすい傾向がある。
- 脳症と同時に37%に肺炎を合併。
- 脳症に対してはタミフルなどの治療薬の処方では間に合わないことが多く、症状に応じた処置が必要になる。

急性脳症の年齢別内訳 (2月9日までに入院した累計患者524名)

15歳未満: 444名 (84.7%)





新型インフルエンザで異常行動 (151例) 厚労省 2009. 12. 2

- 飛び降りや急に走り出すなど、制止しないと命の危険がある重度の異常行動が、全国の医療機関から計151件報告。
- 36人は治療薬リレンザ、26人はタミフルを投与され、全く薬を飲んでいない人も11人いた。残りは、不明だった。抗インフルエンザ薬の服用の有無にかかわらず異常行動がみられた。
- 主に15歳未満の10代の若年者であり、男性が73%を占めた。
- 発熱後2日以内に発現する症例が約8割 (発熱後2日目が約5割と最も多く、最も遅い例は4日目) を占めた。
- 異常行動の約6割が眠りから目覚めた直後に見られた。



抗インフルエンザ剤



抗インフルエンザ薬に対する 親の考えの変化

- 抗インフルエンザ薬使用開始 (2003年) : インフルエンザならタミフルをのまないといけない。脳炎、脳症を防ぎたい→早く診断して、早く抗インフルエンザ薬をのませたい。
- タミフルの副作用が報告→タミフルをなるべくならのませたくない。
- 新型インフルエンザの出現→早く診断して、早く抗インフルエンザ薬をのませたい。

2007年2月現在、タミフルの世界年間生産量の60～70%を日本 (世界人口の2%) で消費



健康日本21推進フォーラムインターネット調査

- 昨年12月19－22日、過去1年間にインフルエンザにかかったことがある20－60歳代の男女500人 (男性250人、女性250人) を対象に、インターネット上で実施された。
- 症状が出始めてから医療機関に行くまでの時間は「12時間～24時間」が40.8%など、8割以上が抗インフルエンザ薬の効果が得られやすい48時間以内に受診していた。
- タミフルは症状が改善されても5日間飲み続ける必要があることを「知らなかった」人が3割に上り、**全体の19.2%が薬を“飲み残した”ことがわかった。**
- タミフルは治療不十分な患者からの感染拡大や、タミフル耐性ウイルスの出現が懸念されることから、正しい服用法の徹底が求められている。

抗インフルエンザ薬の効果？

抗インフルエンザ薬の**季節性インフルエンザ**に対する効果（メタアナラシス）

<小児>

- 抗インフルエンザ薬での有症状期間の短縮は1日前後（半日～1.5日）。気管支喘息の増悪、中耳炎、細菌感染防止にほとんど効果がない。タミフル投与で嘔吐が増える。（BMJ 2009;339:b3172）
- 有症状期間の短縮は1～1日半。タミフルは中耳炎防止に効果がある。（The Cochrane Library 2009, Issue 2）

<成人>

- 有症状期間の短縮は平均半日。（Lancet Infect Dis 2009-9-537）
- 季節性インフルエンザの有症状期間の短縮は1日程度。合併症予防に関しては、明確な効果を示す研究論文は出ていない。健康人がインフルエンザに罹患した時にタミフルを服用するメリットはあまりなく、むしろ副作用の発現に注意すべき。（BMJ 2009;339:b5106）
- 効果は少なく健康人の季節性インフルエンザに使用すべきでない。（The Cochrane Library 2009, Issue 2）

但し、合併症はウイルス性肺炎ではない。

抗インフルエンザ薬の**新型インフルエンザ**に対する効果 (入院患者のみ)

- 死亡例の多くで抗ウイルス薬の投与開始が遅れていたことから、抗ウイルス薬の適切な使用が必要である。また、それまでは健康だった人々も死亡していることから、**ワクチン接種と抗ウイルス薬の早期投与は広く行う必要がある**。(BMJ 2009;339:b5213)
- 抗ウイルス薬は入院患者の75%に投与されていたが、発症から48時間以内に投与が開始されていた患者は39%だった。**抗ウイルス薬の投与が症状発現から2日以内という変数のみが、好ましい転帰との間に有意な関係を示した**。(N Engl J Med 2009;361: 1)
- インフルエンザ肺炎で入院していた患者の死亡率は**タミフルの治療で減少した**。(PLoS One 2009;4(6):e6051)
- 「**発症から治療開始まで時間がかかった群**」「**基礎疾患**」「**先住民族**」は**新型インフルエンザが重症化してICUに入る率が高い**。(CMAJ January 21, 2010)

但し、重症になって入院になり抗インフルエンザ薬を投与した結果。

日本が致死率、死亡率が低い理由は？



Epidemiological characteristics and low case fatality rate of pandemic (H1N1) 2009 in Japan (PLoS Currents 2009-Dec)

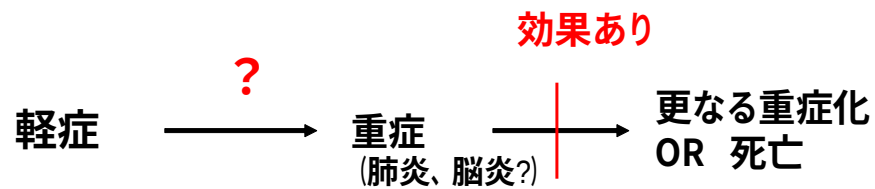
- 2009年12月17日までに85名の死亡。
- 患者、入院患者は5-9歳、10-14歳に多かったが、**死亡率は非常に低かった。**
- 今回は5-14歳の入院が多かったことが、死亡率が低かった原因かもしれない。今後、高齢者が増えてくると死亡率が増える可能性がある。
- 日本において、死亡率が低いのはaggressive early treatmentによると**信じられている。**
- このstudyでは死亡率が低いのはaggressive early treatmentであると**結論出せなかった。**
- 抗インフルエンザ薬が重症化を減らすかは、更なるstudyが必要である。



「わが国における新型インフルエンザA(H1N1)感染による重症例の臨床的特徴」について 厚生労働省 (平成21年11月16日)

- 50人の死亡例を分析: 発症から死亡まで**平均5.6日**だった。入院が必要と判断されてからは**平均3.7日**と短期間で亡くなっていた。
- 約半数の症例で少なくとも一つ以上の基礎疾患があり、特に成人でその割合が高かった。
- 重症患者の中で**20歳未満の患者の割合が成人よりも多かった。**これは季節性インフルエンザとは異なる。
- **抗インフルエンザウイルス薬の早期投与が、新型インフルエンザの重症化を防止している可能性があるが、本検討は対象とした母集団が既に重症患者として定義されたものであるため、投薬時期と生存に明らかな関連を認めなかったということに注意する必要がある。**
- 今後、重症患者以外を含む発症者を母集団とするなど複数の検討を行う必要がある。

新型インフルエンザウイルスに 対する抗インフルエンザ薬の効果



抗インフルエンザ薬の適応



抗インフルエンザ薬の適応 (CDC)

- 2009-9-8
耐性株の出現を見始めている。治療は病院に収容されている患者や、危険な臨床症状を呈している患者に抗インフルエンザ薬が必要である。全ての感染者に抗インフルエンザ薬を投与するならば、最終的に害を及ぼす行為を行った結果になるだろう。
- 2009-10-13
 - 重症患者 (例えば入院が必要な人)
 - 2歳以下の子ども
 - 65歳以上の高齢者
 - 妊婦さん及び出産後2週間以内の女性
 - 基礎疾患のある患者
 - 上記以外は、ほとんど抗インフルエンザ薬で治療する必要はない。
- 2009-11-7
48時間を超えていても、1歳以下でも抗インフルエンザ薬投与を認める。



抗インフルエンザ薬の適応 (WHO)

- 2009-8-21
→4歳以下の子ども。
→ハイリスクの人でインフルエンザの疑いのある人は、迅速診断の結果を頼らず、早期から治療を開始する。
- 2009-11-21
 - ハイリスクの人
 - 肺炎の患者
 - ハイリスク群以外においても、合併症はないが、72時間経過しても症状の改善が見られなかったり悪化がある場合
 - 妊婦
 - 2歳未満の乳幼児
 - 呼吸器疾患などの既往症がある。



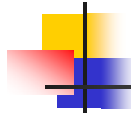
Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance Study Highlights WHO November 2009

- 入院患者は発症7日または発熱、呼吸器症状が消失して24時間まで隔離すべきである。
- ハイリスクでなく重症もしくは合併症がなければ、抗インフルエンザ薬を投与する必要はない。
- ハイリスクでもなく合併症がなくても、72時間経過しても症状の改善が見られなかったり悪化がある場合は抗インフルエンザ薬を使用する。
- 重症例はタミフル150mg 2回/日までの増量、10日までの延長も考慮。
- 酸素投与: SpO₂ 90%を維持。(妊婦: 92%~95%を維持)
- High-doseステロイドはさけるべきである。



抗インフルエンザ薬の適応 (日本)

- 国立感染症研究所 感染症情報センター(IDSC)
国内では多くの患者に対して抗インフルエンザ薬が投与されているが、投与のタイミング、副作用、耐性の出現、国内備蓄量の限界などの要素を勘案し、**投与の必要性を慎重に決定**すべきである。
- 厚生労働省 (2009-8-28)
抗インフルエンザウイルス薬の投与の遅れが原因と考えられる重症例が認められており、現時点では、とくに重症化のリスクがある者に対しては**積極的に抗インフルエンザウイルス薬を使用するのが望ましい**。2年前の通知は「10代患者へのタミフル投与を一律に制限する」ものではない。
- 日本小児科学会(2009年9月13、23日)
新型インフルエンザに感染した**1歳以上~5歳以下の子供全例**にタミフルを投与すべきである。(1歳未満でも、医師が必要と判断した場合は投与する。)
新生児が発症したときは、タミフル投与すべき。



日本感染症学会

- 軽症の場合でも、感染が疑われる場合は早期受診。新型インフルエンザ感染者の重症化を避けるために、持病のない1歳未満の乳児を含めたすべての感染者にも抗ウイルス薬を早期に投与すべきだ。(2009年9月15日)
- 重症度に応じた適応と使い分けが重要で、外来治療が相当と判断される患者の治療は、基本的に抗ウイルス薬の使用を考慮する。(2010年1月25日)



妊婦、授乳している母親への対応

妊婦は重症化する

- 入院患者に占める妊婦の割合は7%。(妊婦の数は全人口の中で1%) (N Engl J Med October 8, 2009)
- ICUに入院した妊婦の割合は9%。(N Engl J Med October 8, 2009)
- 入院した10%は妊婦。入院は一般の人より4倍高い。妊娠2期、3期と分娩後2週間はハイリスクである。(N Engl J Med December 23, 2009)
- 但し、日本では、2010年1月5日現在で、重症化し入院した妊婦は55名、うち死亡者は0名。(高年齢？早期タミフル投与？肥満？)

感染している母親が授乳することは可能か？

- 母乳を介した新型インフルエンザ感染の可能性は知られていない。
- 治療していても、母乳を介しての薬の児への悪影響はない。
→母乳を与えて良い。
- 直接授乳する場合は、母親に症状がなく、発症後7日以上たってからにする。母親の発症中は、搾乳して第三者が新生児に与えることを推奨する。(日本小児科学会)
- 治療を行い2日以上解熱していれば、直接母乳を与えてよい。それ以外は、母児は可能なかぎり別室とし、搾乳した母乳を健康な第三者が児に与えることをお勧めします。(日本産科婦人科学会)
- 抗ウイルス剤を服用しながら児に授乳することは可能である。母児分離を行なうべきとの勧告は今のところない。(CDC)



妊婦へのワクチン

- 妊婦へのインフルエンザワクチン接種は、次の2点のメリットがある：① 妊婦自身をインフルエンザから守る、② 出来た抗体は胎盤を通して胎児へ移行することから、新生児は出生後感染から数ヶ月守られる。
- 妊婦の接種を「安全性は確立していないので、接種しないことを原則とする」と制限。→削除へ (2009-10-18、厚労省)
- 新型インフルのワクチンについては「妊婦や胎児に悪影響は報告されていない」として、季節性インフルエンザと新型インフルエンザのワクチンをともになるべく接種するよう求めた。(日本産科婦人科学会)



予防投与



High Riskでない人への予防投与

- まん延期以前
 - 厚生労働省 2009-5-3: まん延期以前は13歳以上は予防投与の適応。(保険給付の対象外)
- まん延期以降
 - CDC 2009-9-8: 予防投与はタミフル耐性ウイルスを作りやすいので、抗ウイルス薬タミフルやリレンザの予防投与は避ける。
 - 厚生労働省 2009-10-1: インフル治療薬の予防投与「推奨せず」と、運用指針を改定した。ただ、持病のある人が感染を強く疑われた場合は、医師の判断で予防投与できる。(保険給付の対象外)
 - 日本感染症学会 2009-12-25: 医療従事者に対する抗インフルエンザ薬の予防投与は原則として中止すべきである。基礎疾患を持つ医療従事者での予防投与や入院患者における予防投与については、重症化のリスクを考慮したうえで投与の可否を決定することが望ましい。



High Riskの人への予防投与

- 厚生労働省 (2004-7-16)
 - **予防投与の適応**は、インフルエンザを発症している患者の同居家族または共同生活者で、**65歳以上の高齢者と13歳以上のハイリスク疾患患者**(慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息などの慢性呼吸器疾患、心不全などの慢性心疾患、糖尿病などの代謝性疾患、腎機能障害の患者)。(保険給付の対象外)
- 日本産科婦人科学会: 妊婦が新型インフルエンザ患者と濃厚接触した場合、抗インフルエンザ薬の**予防的投与**を開始する。(2009-9-28)
- 中外製薬が承認取得 (2009-12-18): 持病を抱えるなどで感染による**重症化の危険が高い1歳～13歳未満の幼小児**における**予防適応**。(保険給付の対象外)



タミフル耐性

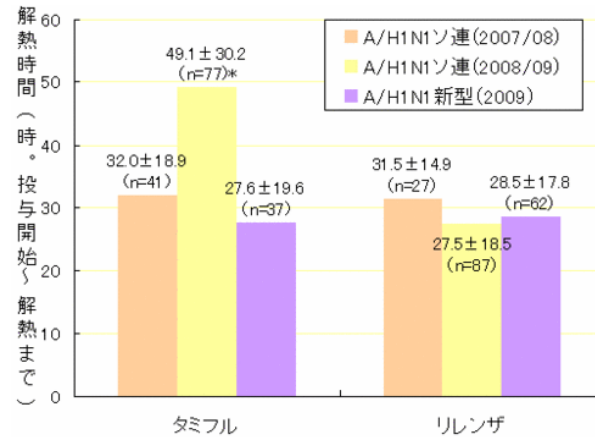


新型インフルエンザウイルスの タミフル耐性は広がるか？

- タミフル使用による遺伝子の変異(NA-H275Y)で、**0.5%の確率で耐性ウイルス**が発生する。
- ヒトヒト感染： タミフル耐性のブタ由来H1N1ウイルスがヒトからヒトに感染したと思われる症例がアメリカと札幌 (2009-10-7, 厚生労働省) に報告されたが、広まっているとは考えられない (2009-9-25, WHO)
- 淀川水系からタミフルの代謝活性体であるオセルタミビルカルボン酸塩を検出し、水環境中でこれを野生のカモなどがエサとともに摂取した場合、ウイルスが突然変異を起こしてタミフルに対して耐性を獲得してしまう危険がある (ProMed mail 2009-10-3)。
- タミフル耐性ウイルスの確認は国内では46例が報告。(2009年2月4日)
- **タミフル耐性株の院内感染**： 英国ウエールズ大学病院 (2009-11-20) 米国ノースカロライナ州のデューク大学医学センター (2009-11-20)
- タミフル日本国内売上高、前年比9倍。(2010-2-3)
- データの得られた142例について分析:免疫低下状態40%>インフル治療投薬関連38%>予防投薬関連11%>タミフル使用形跡なし11%。(WHO Weekly Epidemiological Report 2010; 6: 37-48)

非耐性ソ連型、耐性ソ連型、新型に対するタミフル、リレンザの効果 (Clinical Infectious Diseases 2009;49:1828-1835)

*;他のすべての群と有意差がある ($p < 0.001$)



パンデミックに挑む: 2009. 11. 27: 河合直樹氏

タミフル耐性への対応

- 予防投与、免疫抑制状態の患者では、耐性ウイルス発生のリスクが高まる。(WHO: 2009-9-25)
- High Risk者に予防投与して発症した場合、予防量から治療量に変更する。(WHO: 2010-2: 最初から治療量を投与?)
- 耐性ウイルスが疑われる場合、タミフル使用を中止し、リレンザに切り替える。(CDC: 2009-9-8)
- 免疫抑制状態の入院患者では、タミフルで治療してるかどうかに関わらず、インフルエンザの症状が続く場合はリレンザによる治療を考慮すべき。
- 同時に、免疫抑制状態にある患者が治療を受けている病棟でタミフル耐性株が認められた場合は、治療およびその病棟の他の患者に暴露後予防投与を行う際に、リレンザを第一選択薬とする。(2009-12-2, WHO)



新しい抗インフルエンザ薬

薬	会社	作用機序	特徴
ベラミビル (ラビアクタ)	塩野義製薬	ノイラミニダーゼ阻害剤	点滴静脈注射。 回数は、1回だけでいい。 タミフル耐性のウイルスには無効。 1月27日発売。小児向けも今年中に申請予定。
CS-8958 (ラニナミビル)	第一三共	ノイラミニダーゼ阻害剤	一回のみの吸入 予防のためには週1回の吸入 タミフル耐性のウイルスにも有効。 厚生労働省に2010-2-1申請、2010年秋発売?
T-705 (ファビピラビル)	富山化学	RNAポリメラーゼ阻害剤	発症後48時間以上経過しても使用可能 1回投与で治療効果が期待できる。 タミフル耐性H5N1にも有効。2010年秋?

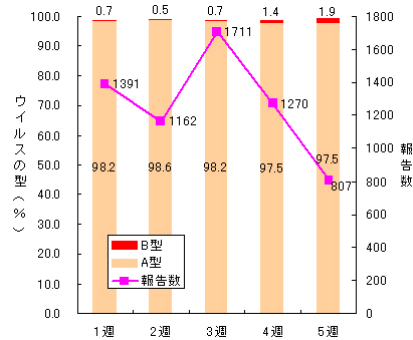


今年の2月以降のインフルエンザ

新型インフルエンザの大流行はもうないだろう。
WHOは、2月下旬に世界各国の新型インフルエンザの専門家で構成する緊急委員会を開き、世界的大流行（パンデミック）がピークを過ぎたかどうかを点検すると発表した。議論の結果、正式に「ピークアウト」を宣言する見通しだ。(2010 Feb 11)

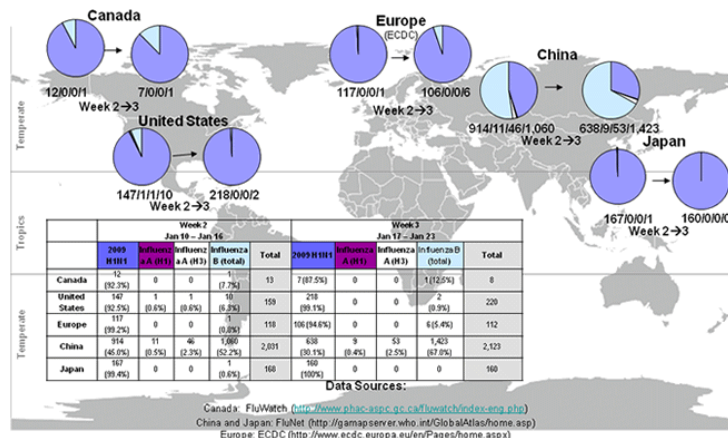
2010. 2. 9

MLインフルエンザ流行前線情報データベース インフルエンザ報告数が1000件を割る



MLインフルエンザ流行前線情報データベース (ML-flu-DB) への報告数は5週 (2月1日～7日) に807件となり、ピーク時の10分の1近くまで減少した。少ないながらもB型の割合が増加。
 俱知安保健所管内在住の1月20日発症の女子高校生からB型インフルエンザウイルスを検出。

Proportion of Influenza Subtypes
in Select Countries
Week 3: January 17 - 23



紫は新型インフルエンザウイルス、赤紫が季節性のH1N1ウイルス (Aソ連型)、白が季節性のH3N2ウイルス (A香港型)、水色がB型。
 中国では、最近週において、インフルエンザ陽性の検体の66%がインフルエンザBウイルス。



今後、新型インフルエンザはどうか？



今期の南半球での季節性インフルエンザワクチンの組成として、ソ連型H1N1株の代わりに現在の2009H1N1株を勧奨。(2009-9-23, WHO)

- — an A/California/7/2009 (H1N1)-like virus;
- — an A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus;
- — a B/Brisbane/60/2008-like virus.

前期のワクチン

- — an A/Brisbane/59/2007 (H1N1)-like virus;
- — an A/Brisbane/10/2007 (H3N2)-like virus;
- — a B/Brisbane/60/2008-like virus.

今後、新型インフルエンザはどうなるか？

- 高病原化
 - 遺伝子変異: HA (D225G), NS (F92E, F92D), PB1(N66S)
 - H5N1との遺伝子交雑
(新型インフルエンザには、NSにPDZ ligandドメインはない。PB1-F2蛋白を作らない。)
- A型の季節性インフルエンザの主役となる。
(新型ウイルスは季節性に比べて生物学的に優位。 PLoS Currents: Influenza. 2009 Aug 25)
 - Aソ連は消失？
 - A香港は消失？
- Aソ連、A香港との遺伝子交雑
- 数年で消失

東栄病院ホームページ: <http://www.touei.or.jp/>

医学豆知識: <http://www.touei.or.jp/medknowledge.htm>

予期していなかったパンデミック
→ 偽りのパンデミック？

