

私の歩んだ研究の道とそこからの教訓③⑦

インフルエンザ学童集団接種中止と、迅速診断、
ノイラミニダーゼ阻害薬の導入

菅 谷 憲 夫*

はじめに

私は、臨床の傍ら 40 年以上インフルエンザ研究に関わってきましたが、その間に学童集団接種中止、迅速診断とノイラミニダーゼ阻害薬 (neuraminidase inhibitor: NAI) の導入など、日本のインフルエンザ診療は革命的に変化しました。私の研究を振り返りながら、この大きな変化を説明したいと思います。

I. 博士号論文

慶應義塾大学小児科講師の武内可尚先生 (後、川崎市立川崎病院病院長) のご指導のもとに、インフルエンザ検査法を研究し、博士論文を書いたのがインフルエンザ研究の始まりでした。その間、国立予防衛生研究所 (現、国立感染症研究所) の根路銘国昭博士^{ねろめくにあき}の研究室に通い、ウイルス研究の基本的なテクニックを教えてくださいました。私の博士論文は、インフルエンザの検査法である Single Radial Hemolysis 試験の臨床的応用で、1980 年 4 月に小児科学会誌に掲載されました。

II. 麻疹のリンパ球由来の LDH 上昇、
初の英語論文

私が川崎市の日本鋼管病院の小児科長になった 1980 年頃、麻疹が流行し多数の患児が入院しましたが、生化学検査をみると、発疹出現に一致して GOT と LDH 値が上昇することに気づき、麻疹による肝機能障害と思い、慶應義塾大学臨床検査部

の菅野剛史先生 (後、浜松医科大学病院長) に相談したところ、これはリンパ球由来の上昇と指摘されました。麻疹の病態にリンパ球が関連していることが、臨床検査に反映されたわけです。論文は 1987 年に、私の初めての英語論文となり、生化学の専門誌、Clinical Chemistry に発表しました¹⁾。パソコンのない時代でしたが、電動タイプライターを買い込み、書き上げました。

本研究の続編を、1988 年に American Journal of Diseases of Children (AJDC) に発表しました²⁾。この雑誌は、今は JAMA Pediatrics と名称が変わりました。麻疹と風疹患者の LDH とアミノペプチダーゼ (c-AP) 値を測定しました。麻疹患者では、発疹出現に伴いリンパ球由来の両酵素が上昇し、LDH は平均で 1,149.5 U/L と高値でした。AJDC は、個人的に購読していたこともあり、その雑誌に自分の論文が掲載されたのは、夢のような経験でした。

III. インフルエンザ初の英語論文

1990 年前後ですが、予研の根路銘先生から、インフルエンザワクチンの効果について共同研究の話を受けました。私は臨床検体を集めれば、ウイルス分離は、予研にお願いできるのかと乗り気になりましたが、根路銘先生とお会いしたら、「研究所の施設は自由に使ってよいが、ウイルス分離や同定は自分でして下さい」とのことでした。そこで、私は博士号以来、再び研究日に予研に通いました。インフルエンザ分離も、孵化鶏卵接種なの

* 神奈川県警友会けいゆう病院名誉参事 / 前 神奈川県警友会けいゆう病院感染制御センター長

で大変でした。

小児のインフルエンザ入院状況を、感染症の一流誌、Journal of Infectious Diseases (JID) に、1992年に報告しました³⁾。私にとっては、インフルエンザ初の英語論文でした。内容は、1989/90年シーズン、A (H3N2)、つまりA香港型とB型インフルエンザによる流行があり、日本鋼管病院小児科には244例の小児が入院し、そのうち53例 (21.7%) がインフルエンザ、22例 (9.0%) がロタウイルス胃腸炎、17例 (7.0%) がRSウイルス感染症でした。インフルエンザ流行が小児の入院に与える影響が大きいことを発表しました。学童集団接種の批判で接種率が落ち、その上、入院の大多数を占める低年齢層 (平均年齢4.8歳) はワクチン接種をしていなかったのです。治療は点滴が中心の時代でした。

IV. 効果がないと思っていた日本のワクチンは、実際には有効だった

1990年当時は、インフルエンザワクチンは効果がない、学童集団接種は中止すべきという意見がマスコミに溢れ、私自身、効果はほとんどないと考えていました。1992年10月、私が45歳の時ですが、フランスでインフルエンザの国際学会がありましたが、私の書いたJIDの論文が注目され、Round Table Discussionの演者として招待されました。リヨンからのバスで、St. Jude Children's Research Hospitalの河岡義裕先生 (現、東京大学特任教授) と隣席となり、その後、多くの共同研究をすることになりました。学会では、日本とは真逆でワクチンは有効ということで意見は一致し、インフルエンザワクチンの高齢者接種を開始するということで盛り上がりました。私は、ワクチンは無効と感じていましたから、帰国後、ワクチン効果を調査しました。

当時、日本鋼管病院の喘息外来で多数の患児を診ていたので、ワクチン接種者と非接種者のインフルエンザ罹患率を比較しました。丁度、1992/93年シーズンは、A (H3N2) とB型インフルエンザの流行が起きました。私は、どの患者がワクチンを接種したかは知っていましたから、ワクチン接種をした小児が次々とインフルエンザに罹患

し、狙い通り、ワクチンは効果がないと思いました。ところが、研究が終了した時点でワクチン効果を計算すると、ワクチンが有効という結果が出たので、本当に驚きました。私だけでなく、ワクチン大本山の予研の先生達も、「本当にワクチンが効いている」と驚いていました。A (H3N2) 感染に対する感染防止率は67.5% ($p<0.01$) で、B型は43.7% ($p<0.01$) でした。

私を含め臨床医には、67.5%の感染防止効果がわからないのです。多くの臨床医は、自らの実感をもとに、インフルエンザワクチンは効果がないと判断し、学童集団接種は中止すべきという意見になっていたと思います。ワクチンは無効という論文を書くはずでしたが、結局、喘息小児のワクチン有効論文として、1994年に、幸運にも米国医師会雑誌Journal of American Medical Association (JAMA) にアクセプトされました⁴⁾。一時期、Nelsonの教科書や米国CDCのホームページに引用されていました。

V. 学童集団接種中止と超過死亡

1. 学童集団接種中止により、高齢者の超過死亡が増加

1998年に、米国のTom Reichert先生 (後、米国国立衛生研究所: NIH) から、「日本の学童集団接種が、高齢者の超過死亡を抑えるのに有効というデータが出たので、共同で発表しないか」というメールが来ました。私は、インフルエンザワクチンを個人防衛に使うのであれば、JAMA論文の経験から有効と確信していましたが、学童にワクチンを接種することにより、高齢者のインフルエンザの超過死亡を抑えるという話は、信じられませんでした。

Reichert先生が私に送ってきた図表を見ると、確かに学童集団接種が開始されると、超過死亡が低下していることが明らかでした (図1)。そして、超過死亡の90%以上が高齢者というのが常識なので、学童集団接種により高齢者をインフルエンザから守っていたことになります。当時の日本では、高齢者の接種はしていませんでした。

この結果は、2000年にクレタ島 (ギリシャ共和国) で開催された国際学会で私が発表し、2001年

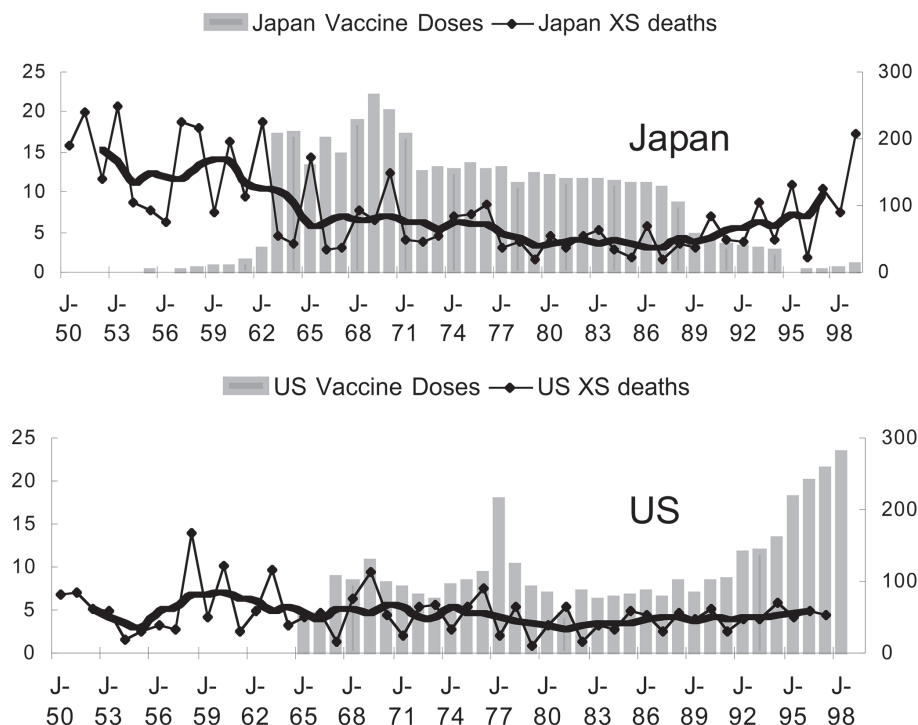


図1 日米のワクチン生産量と超過死亡の推移

日本（上段）では、1960年代に学童集団接種が開始され、超過死亡（XS deaths）が低下したが、1980年代後半から接種率が低下し、超過死亡が増加した。米国（下段）では超過死亡に変化はない。（文献5より引用、一部改変）

に New England Journal of Medicine (NEJM) に、Reichert 先生が first author、私が second author で発表しました⁵⁾。その後、学童集団接種は、毎年約1,000人（95% CI: 400~1,800）の高齢者死亡を抑えていたことも、米国 NIH の Cecile Viboud 先生と共著で発表しました⁶⁾。日本のワクチンが有効という JAMA 論文も、学童集団接種が超過死亡を抑えたという NEJM 論文も、私のインフルエンザの常識が覆る驚きの連続でした。

2. 学童集団接種中止により、1~4歳児の超過死亡が増加

日本のインフルエンザ脳症は、学童集団接種中止前後の1990年代に急増し、冬の流行期には、各地の死亡例が頻繁に報道されていました。そこで、脳症が多発する1~4歳児の超過死亡の変遷を調査したところ、1990年代に著明なピークがあり、学童集団接種中止が、インフルエンザ脳症の急増に関連していたことが明らかでした（図2）。

2000年以降は、ワクチン接種を受けていなかった1~4歳児のワクチン接種率が上昇し、超過死亡は完全に消失しました。2000年から、オセルタミビル（商品名：タミフル）の早期治療が普及した影響も大きかったと思います。学童集団接種中止は、学童の弟、妹に大きな影響があり、超過死亡を計算すると、1990年代に約800人の1~4歳児がインフルエンザに関連して死亡したことがわかりました。

学童集団接種中止は、日本の大失策でした。今、考えれば、学童集団接種中止→低年齢児のインフルエンザ増加→脳症の多発と、当然の流れです。しかし、当時は、脳症の多発が集団接種中止と関係しているなどとは、誰も考えなかったのです。論文は2005年に、私と武内可尚先生の共著で、感染症の一流誌、Clinical Infectious Diseases (CID) に発表しました⁷⁾。

3. 学童集団接種中止により、学級閉鎖が増加

学童集団接種を実施しても、小・中学校で、休

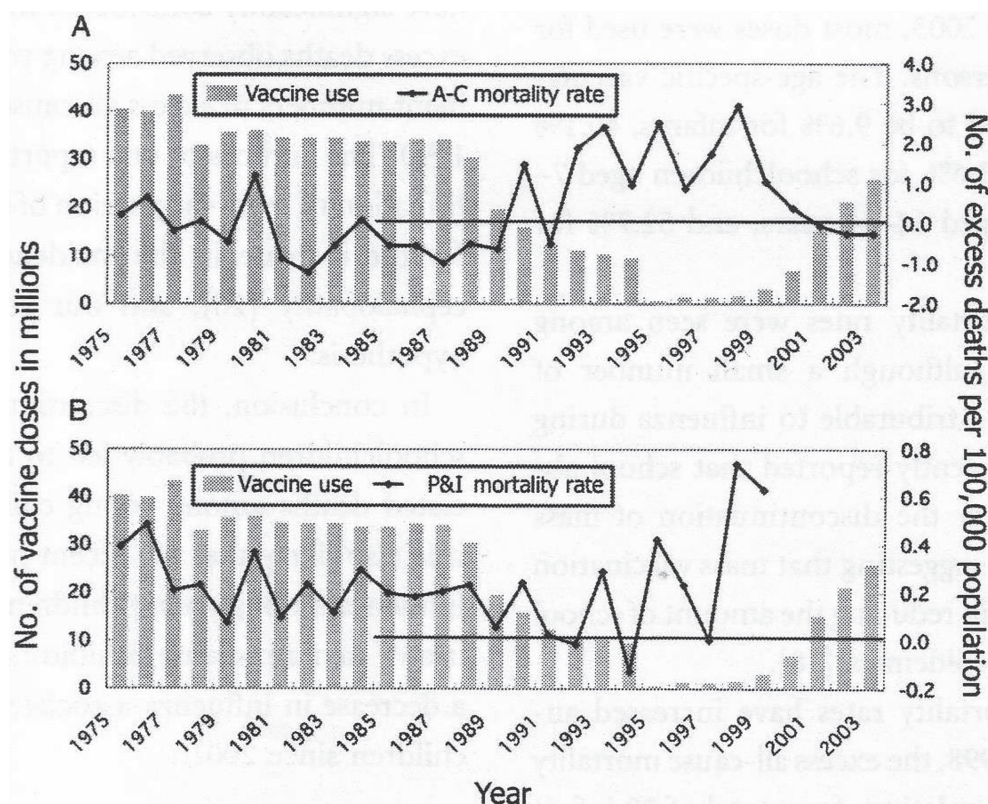


図2 日本のワクチン生産量と1～4歳児の超過死亡

A (上段)：超過総死亡率 (annual excess A-C mortality rate) は、ワクチン生産量の減少とともに、1990年代に高いピークを示した。推定で約800人の幼児が死亡した。

B (下段)：肺炎とインフルエンザ超過死亡率 (annual excess P&I mortality rate)

(文献7より引用、一部改変)

校、学級閉鎖が起きていたことは、学童集団接種無効論の大きな根拠でした。小・中学校内部でワクチン効果がないとすれば、外部の高齢者の超過死亡を抑える効果があるとは考えられません。そこで、慶應義塾大学附属の小学校でのワクチン接種率と、学級閉鎖日数と欠席率について調査してみました。論文をまとめたのは、慶應義塾大学附属病院小児科から派遣された校医の川合志緒子先生でした。

ワクチン義務接種期間 (～1987年、接種率96.5%) における平均学級閉鎖日数および欠席率はそれぞれ1.3日および2.5%でしたが、保護者の同意が必要となり、接種率が低下した準義務接種期間 (1988～1994年、接種率66.4%) には8.3日と3.2%に増加しました。学童集団接種が中止

された未接種期間 (1995～1999年、接種率2.4%) では、20.5日と4.3%と激増しました (図3)。ワクチン接種率と、学級閉鎖日数および欠席率の間には有意な逆相関が認められました。学童に対するインフルエンザ予防接種は、校内の学級閉鎖日数と欠席数を減らすのに有効でした。この結果は、感染症の一流誌CIDに2011年に発表しました⁸⁾。

以上のNEJM⁵⁾やCID^{7,8)}の論文は、日本の学童集団接種が優れたインフルエンザ対策であったことを示しています。

VI. 欧州諸国歴訪、迅速診断キット Directigen Flu A の“発見”

1997年に、香港で鳥インフルエンザA (H5N1) が人に感染して、死亡例が報告されました。その

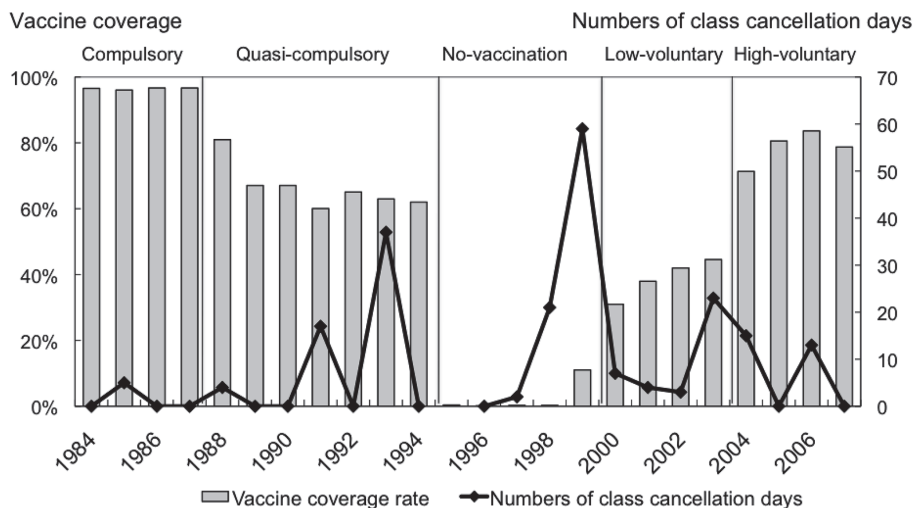


図3 ワクチン接種率と学級閉鎖日数

小学校の義務接種期間（～87年、接種率96.5%）の平均学級閉鎖日数1.3日、準義務接種期間（1988～94年、接種率66.4%）には閉鎖日数8.3日、未接種期間（1995～99年、接種率2.4%）では20.5日と激増した。1995年度の閉鎖日数のデータは入手できなかった。

（文献8より引用、一部改変）

ため、厚生省は対策委員会を立ち上げ、私も委員として参画しました。私は、欧米での新型インフルエンザ対策の調査目的で、1997年10月ヨーロッパ諸国を訪問し、ベルギーのインフルエンザ専門家とお会いしました。

ブラッセルの研究所内を案内された時、私は、初めてベクトン・ディッキンソン社の迅速診断キット『Directigen Flu A』の実物を見ることができました。ヨーロッパ訪問の最大の成果は、Directigen Flu Aの“発見”でした。研究員の女性が、「キットはとても便利で、インフルエンザ発生の報告が入ると、まず検体をキットで検査して、陽性の時は直ちに発生源の病院や学校などに電話し、その後で、ウイルス分離にとりかかる」と説明してくれました。その時、迅速診断キットが、私の病院の外来と病棟で使えると“ひらめいた”のです。

帰国して、日本のベクトン社（東京）に交渉して、キットを購入しようと試みましたが、最初は、「当社にはそのような製品はない」と電話をすぐに切られる始末でした。何回か交渉して、やっと開発部長と話すことができ、「日本では認可されていないので、売ることはできないが、治験という目的があれば迅速診断キットを輸入して、提供で

きる」とのことで、すぐに治験の契約をしました。早速、1997/98年シーズンの流行で、Directigen Flu Aの治験を開始しました。

日本で初めてインフルエンザの迅速診断が導入されたのは、日本鋼管病院小児科でした。私の外来で、最初に陽性患者が見つかったのは、ブラッセルで迅速診断キットと出合ってから、わずか2か月後の1997年12月でした。今のキットと違い、判定までに20分かかり、操作も複雑でしたが、きれいな陽性が出ました。小児科の同僚医師、三田村敬子先生、葦沢真理先生も、熱心にキットの治験に取り組み、気管支炎とか発熱精査で入院してくる患者にも、A型インフルエンザ陽性例が次々に見つかりました。今の若手の先生には想像できないと思いますが、これは画期的なことでした。当時は、発熱患者が多数来るので、おそらくインフルエンザかとは思いましたが、本当の原因はわからなかったのです。高熱が続いて、ぐったりしている患者も多く、敗血症を疑って、血液培養を実施したり、抗菌薬を投与することもありました。

私は、Directigen Flu Aを使い始めて、すぐに有用性を確信しました。学童集団接種が中止となった1990年代、インフルエンザが流行するた

びに、多くの小児科、内科医が診断に悩んでいたのです。当時、インフルエンザはHI試験やCF試験による2管以上の上昇でしか確定診断はできなかったのです。その後の迅速診断キットの日本国内での普及は凄まじいものでした⁹⁾。

VII. アマンタジンの研究

1. A型インフルエンザ特効薬、アマンタジンが日本で使われていた

私の抗インフルエンザ薬研究は、アマンタジンから始まりました。アマンタジン（商品名；シシメトレル）は、A型インフルエンザに有効な抗インフルエンザ薬です。心身障害者施設でインフルエンザの施設内流行が生じた際に、施設の医師、慶應義塾大学小児科の楠本紀子先生からアマンタジンについて問い合わせがあり、私はその時、初めて、アマンタジンがパーキンソン病の治療薬として、日本で広く使われていることを知りました。一方、多くの内科医はアマンタジンが、本来はA型インフルエンザ薬として開発されたことを知らなかったと思います。

1992/93年シーズンのA (H3N2) およびB型インフルエンザの流行の際、S療育園で集団感染が発生しました¹⁰⁾。1993年1月のA (H3N2) 流行では、入所者の37.0%、職員の31.4%がインフルエンザ様疾患 (influenza-like illness) を発症しました。続いて2月のB型インフルエンザ流行では、入所者59.0%、職員24.3%がインフルエンザ様疾患を発症しました。入所者には多数の重症例が発生しました。職員の発症率も高く、入所者に深刻な影響を与えることを、1996年、臨床ウイルス学専門誌、Journal of Medical Virology (J Med Virol) に報告しました¹⁰⁾。アマンタジンを予防に用いた病棟では、A (H3N2) の流行が抑えられていました。

ソ連かぜA (H1N1) が咽頭から分離された重症脳症患者をアマンタジンで治療し軽快した症例についても、1999年にPediatric Infectious Disease Journal (PIDJ) に報告しました¹¹⁾。

2. アマンタジンでは高率に耐性ウイルスが発生¹²⁾

現在、アマンタジンは耐性ウイルスの増加により、インフルエンザ治療に使えなくなりましたが、耐性率を確認するため、河岡義裕教授との共同研

究を実施し、アマンタジン治療を受けた小児の80%から耐性変異ウイルスが同定されました。この結果は2003年に感染症の一流誌JIDに発表されました¹²⁾。やはり、アマンタジンは広く使用するのは無理と感じました。

VIII. インフルエンザ診療の“革命”，test-and-treat

日本では、1999年1月に迅速診断キット、Directigen Flu A、同年12月に吸入のNAI、ザナミビル、翌2000年12月に内服のNAI、オセルタミビルが相次いで認可されました。アマンタジンを経て、NAI時代の到来でした。迅速診断キットとNAIの登場により、日本のインフルエンザ診療は革命的に変化し、2000年代早期には、インフルエンザ様疾患患者は、発症48時間以内に迅速診断検査を受けるのが日本国民の常識となり、診断陽性の場合にはNAI治療がルーチンとなりました。

迅速診断 (test) とNAIによる治療 (treat)、インフルエンザのtest-and-treatのアプローチは、政府、厚生省が進めたものではなく、日本の小児科、内科、産婦人科などの臨床医がルーチンとして作り上げ、それを国民が歓迎して受け入れたものでした。臨床医は、医療現場でインフルエンザ診断が可能になったのに驚き、NAIの効果に感嘆したのです。臨床医には、前述の通り、ワクチン効果はわかりにくいのですが、NAIの効果は、臨床医だからこそ完璧にわかったのです。もちろん、欧米の製薬会社の宣伝の影響ではありません。彼らは「日本はcrazy」と呆れ、なぜ日本では、迅速診断とか抗インフルエンザ薬を広範に使うのか理解できないのでした。

test-and-treatは、典型的にはHIVやC型肝炎で実施されています。例えば、HIV患者は、できるだけ早期に検査して、陽性であれば治療を開始し、本人は寛解し周囲への感染拡大を防ぐというわけです。しかし、世界でインフルエンザに対して、本格的にtest-and-treatでアプローチしている国は、現在も日本だけです¹³⁾。

IX. NAIの臨床研究

1. オセルタミビルとザナミビルの効果は同等

2008年には、小児におけるオセルタミビルとザ

ナミビルの臨床効果を比較した論文を、感染症の一流誌 CID に発表しました¹⁴⁾。これも、河岡教授との共同研究でした。結果として、オセルタミビル治療群とザナミビル治療群のソ連かぜ A (H1N1), A (H3N2), B 型インフルエンザ感染の小児患者において、発熱期間に有意差はなく、オセルタミビルとザナミビルは、インフルエンザ感染の発熱期間短縮に同等に効果的でした。

2. オセルタミビルは B 型インフルエンザに効果が低い

B 型ウイルスが流行した際、オセルタミビルの効果が低く、「耐性ウイルスが流行している」という声が臨床医から上がりました。そこで、小児における A (H3N2) と B 型インフルエンザに対するオセルタミビルの治療開始後の発熱期間を比較したところ、B 型が A (H3N2) よりも有意に長いことがわかりました (2.18 日対 1.31 日, $p < 0.001$)。この差は幼児 (1~5 歳) で顕著でしたが、年長児 (11~15 歳) では有意差はありませんでした。また、オセルタミビルの B 型インフルエンザに対する IC₅₀ は、A (H3N2) 型インフルエンザに比べて大幅に高いことも明らかでした (75.4 nmol 対 0.3 nmol/L)。IC₅₀ とはウイルス活性を 50% 低下させる抗ウイルス薬の濃度です。抗インフルエンザ薬の効果は、人のインフルエンザに対する免疫状態、つまり年齢により変化することがわかりました。この結果は、2007 年に感染症の一流誌 CID に発表しました¹⁵⁾。河岡教授との共同研究でした。私の研究グループからは、三田村敬子先生、木村和弘先生 (当時、伊勢原協同病院小児科部長)、市川正孝先生、山崎雅彦先生、田村大輔先生 (現、自治医科大学小児科准教授)、川上千春先生 (現、東京大学医科学研究所) が加わりました。

また、河岡教授と私の研究グループとの共同研究で、NAI に対する感受性の低下した B 型ウイルスの頻度と伝播性についての報告が、2007 年に JAMA に発表されました¹⁶⁾。

3. 小児でのザナミビルとオセルタミビル治療による耐性ウイルスの比較

2005 年から 2009 年にかけて、A (H1N1) 型インフルエンザに感染した小児から検体を採取

し、薬剤耐性ウイルスの頻度を調査したところ、オセルタミビル治療群では、8.3% で H275Y 耐性変異ウイルスが検出されましたが、ザナミビルには耐性ウイルスはありませんでした。さらに、ザナミビルの治療では、ウイルス排泄が短縮することもわかりました。この論文は、河岡教授との共同研究で、田村大輔先生が 2011 年に感染症の一流誌 CID に発表しました¹⁷⁾。

X. 2009 年当時、欧米では迅速診断も NAI も使われていなかった

2009 年の swine-origin influenza virus (S-OIV) のパンデミック前には、欧米諸国では、ほとんど迅速診断キットは使われず、NAI による治療も普及していなかったのが実情でした。例えば、英国では NAI の認可はされていましたが、季節性インフルエンザに対する NAI 治療は制限され、中規模以上の流行がないと治療は許可されなかったのです¹³⁾。そして 2009 年のパンデミック発生時、英国政府は、急遽 NAI の使用制限を解除しましたが、英国の医師には NAI の知識や使用経験が少なく、十分な診療はできませんでした。多くの英国国民は 48 時間以内の受診の重要性も、NAI という治療薬の存在すら知らなかったと思われます。政府主導のインフルエンザ対策の限界でした。

XI. ソ連かぜ A (H1N1) のオセルタミビル耐性率が 100% の危機

2007 年から 2009 年にかけて、オセルタミビル耐性のソ連かぜ、A (H1N1) ウイルスが出現し、すべての A (H1N1) ウイルスが耐性化するという事態となりました¹⁸⁾。ノイラミニダーゼの H275Y 変異ウイルスでした。ザナミビルは有効でした。症状や入院率は、耐性ウイルスと感受性ウイルスに感染した患者間で有意差はありませんでしたが、ウイルス排泄が延長しました。ノルウェーで発生した H275Y 耐性ソ連かぜウイルスは、2009 年の S-OIV のパンデミック出現に一致して、幸運にも消失しました。

日本のように test-and-treat を進めている国では、抗ウイルス薬の耐性の問題は最優先課題であり、インフルエンザの専門家は、常に耐性発生防

表 2009 年パンデミックにおける、妊婦の死亡者数、ICU 入院数

国	総人口 (100 万)	出生数 (100 万)	S-OIV 死亡率 死亡数/10 万人	妊婦 死亡数	*妊婦死亡数/ 出生 100 万人	妊婦 ICU 入院数	*妊婦 ICU 入院数/ 出生 100 万人
日本	127	1.1	0.16 (n=198)	0	0	2	1.8
英国	63	0.7	0.76	12	17.1	50	71.4
豪州とニュージーランド	26	0.26	0.93	7	26.9	64	246.2
米国	313	4.1	3.16	56	13.7	280	68.3

*の列は書き加えた。

(文献 13 より引用、一部改変)

止の第一線に立つ必要があります。

XII. 2009 年パンデミック、日本での奇跡

1. Age Shift

日本で確立した test-and-treat アプローチは、2009 年パンデミック (S-OIV) 対策で徹底して実施されました。S-OIV は現在の季節性インフルエンザ、A (H1N1) pdm09 です。このパンデミックでは、世界の超過死亡数は 28 万人と報告されていますが、若年者の死亡が増加しました。驚くべきことに、米国では死亡者の平均年齢は 37 歳と、1918 年スペインかぜの 27 歳に次いで若かったのです¹⁹⁾。死亡者の年齢が、季節性インフルエンザでの高齢者から若年者に “Age Shift” したのです。死亡者数は比較的少ないとはいえ、死亡者の平均年齢 37 歳を考慮して、早死により失われた年数 (Years of Life Lost : YLL) を計算すると、その影響は、1957 年のアジアかぜ (H2N2) や 1968 年香港かぜ (H3N2) と同等と報告されています。

2. 日本では 2009 年 S-OIV パンデミックによる死亡数が奇跡的に少なかった

日本では、2009 年のパンデミックで、患者数は 2,070 万人と報告されましたが、死亡者数は、わずかに 198 例に止まりました (表)。日本の人口 10 万人あたりの死亡率 0.16 人は、世界で最も低かったのです。英国での死亡者は人口 10 万人あたり 0.76 人で日本の 4.8 倍、豪州とニュージーランドでは 0.93 人で日本の 5.8 倍、米国では 3.16 人で日本の 19.8 倍でした。当時の日本感染症学会が、すべてのインフルエンザ様疾患患者を検査し、全陽性例に NAI による早期治療を推奨したことは、日本の S-OIV によるパンデミックの被害が極めて少なかった成果につながりました²⁰⁾。

3. 日本では 2009 年パンデミックによる妊婦の死亡ゼロという奇跡

パンデミックの死亡者数を各国で比較するのは、死因の定義などの問題がありますが、妊婦を対象とすると、死亡者数、入院患者数は確実に補足され、NAI 治療の有効性の各国間比較の信頼性は高まります。2009 年のパンデミックで、日本の死亡が少なかったこと、特に妊婦の死亡がゼロであったことは、2025 年に感染症の一流誌 JID に改めて取り上げられました¹³⁾。英国の Maria Zambon 教授らと私の共著でした。

1) 日本は妊婦死亡ゼロ、ICU 入院 2 例 (表)

日本では、2009 年のパンデミックで、妊婦の死亡例はありませんでした。また 2009 年 5 月から 2010 年 3 月までに、181 例の妊婦が入院しましたが、ICU に収容されたのは、わずかに 2 例でした^{21, 22)}。

妊婦の死亡がなく、ICU 入院がほとんどなかった原因として、入院した妊婦の 90 % が、発症後 48 時間以内に NAI 治療を開始した点が、最も重要と私は考えています。

2) 欧米諸国では妊婦の死亡数、ICU 入院数が多い (表)

欧米の妊婦の死亡者数は、英国 12 例、豪州とニュージーランド 7 例、米国 56 例でした。各国の出生数を 100 万人に換算して妊婦の死亡数を比較すると、英国 17.1 例、豪州とニュージーランド 26.9 例、米国は 13.7 例となります。妊婦の ICU 入院数は、日本 2 例、英国 50 例、豪州とニュージーランド 64 例、米国 280 例でしたが、出生数 100 万人に換算すると、日本は 1.8 例、英国は 71.4 例、豪州とニュージーランドは 246.2 例、米国は 68.3 例で、日本の、それぞれ 40 倍、137 倍、38 倍となり、日本と欧米諸国との ICU 入院数の差は、極めて大きいことがわかります。豪州と

ニュージーランドでは、発症から NAI 治療開始までの中央値は 6 日で、米国では、発症から NAI 治療開始までの平均時間は ICU 入院患者では 5 日、死亡例では 6 日でした。日本の常識からは治療をしなかったと同じと批判されるレベルです。入院した妊婦の 90 % が発症後 48 時間以内に NAI で治療を開始した日本と、NAI 治療開始が発症 5~6 日であった欧米諸国との違いが、妊婦の予後の圧倒的な差になったのです。

日本産婦人科学会が、NAI 早期治療を推進し重症化を防いだことは、歴史的な快挙でした。パンデミック終了後に開催された WHO の会議では、日本の妊婦死亡がなかったことについて、ある米国の専門家は「日本には妊婦がいらないのか」と驚嘆していました。

4. 日本では 2009 年パンデミックによる小児の死亡が少なかった奇跡

日本では症例の 59 % (1,220 万 / 2,070 万) が 15 歳以下の小児でしたが、小児の死亡の増加傾向はなく、わずか 38 人しか記録されていません。世界各国では、小児のインフルエンザ死亡は、例年と比べ数倍から 10 倍まで増加しました。

慶應義塾大学の関連病院小児科の S-OIV 入院患者 1,000 例を対象とした研究では、オセルタミビルなどの NAI が 984 人 (98.4 %) の治療に使用され、そのうち 88.9 % は発症 48 時間以内に投与開始されました。患者の 25.3 % で SpO₂ (oxygen saturation) が 90 % 以下に低下して、日本の小児入院患者は決して軽症ではありませんでした。この結果は 2011 年に、英国の感染症の一流誌 *Journal of Infection* (J Infect) に報告しました²³⁾。

1,000 例中 12 例、1.2 % の入院患者が人工換気療法を受けましたが、死亡は、わずかに 1 例 (0.1 %) でした。重症例が多かったにもかかわらず、致死率が低かったのは、早期の NAI 治療が徹底されたためと考えられました。対照的に、英国では小児死亡例のわずか 10 % が、発症後 48 時間以内に抗ウイルス薬で治療されたと報告されています²⁴⁾。季節性インフルエンザでの小児の入院は、2 歳未満の低年齢に多いのですが、2009 年のパンデミックでは、学童が最も多かったのです。つまり小児では、入院患者の平均年齢は、低年齢児から年長

児に “Age Shift” しました²³⁾。2009 年のパンデミックを振り返ってみると、もしも日本で test-and-treat が実施できなければ、多数の小児死亡例が出たと思います。日本の小児科医の負担は大変に大きかったパンデミックだったと思いますが、奇跡的に死亡を抑えたのです。

XIII. 治 験

1. ラニナミビル (商品名 ; イナビル) の小児治験

ラニナミビルとオセルタミビルを比較する二重盲検ランダム試験を小児で実施し、ラニナミビルは、オセルタミビル耐性ソ連かぜ A (H1N1) に感染した小児に対し有効な治療薬であることを、米国の抗菌薬専門誌 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (Anti Agents Chemother) に発表しました²⁵⁾。対象患者は 9 歳以下の小児で、ノイラミニダーゼの H275Y 変異を有するオセルタミビル耐性ウイルスに感染した患者では、病状緩和までの時間の中央値は、オセルタミビル群に比べて、ラニナミビル群で大幅に短縮していました (44.3~49.6 時間 vs. 110.5 時間)。

同じ耐性 A (H1N1) ウイルス流行時に実施した成人の治験では、ラニナミビルとオセルタミビル投与群の間で、病状緩和までの時間に有意差がありませんでした²⁶⁾。もしも、小児の治験で有意差が証明されなければ、ラニナミビルは承認されない事態となったと思います。小児では、免疫が弱いので、H275Y 耐性変異の影響が、ストレートに反映され、対照的に十分な免疫をもつ成人では H275Y 耐性変異の影響が緩和されたものと思います。これは、先に述べた B 型ウイルスのオセルタミビルに対しての感受性低下と同じで、抗インフルエンザ薬の効果は、人の免疫状態、年齢により変化することを示しています。

2. ペラミビル (商品名 ; ラピアクタ) の小児治験

2009 年のパンデミック中に、小児、106 例を対象に治験を実施して、ペラミビルが小児に安全で有効な静注 NAI であることを報告しました²⁷⁾。

3. バロキサビル (商品名 ; ゴフルーザ) の成人治験

12~64 歳の外来患者を対象に、バロキサビルのランダム化二重盲検試験を実施しました。第 3 相試験では、A (H3N2) 流行下、患者の症状緩和

までの時間は、バロキサビル群とオセルタミビル群では同等でした。バロキサビル感受性を低下させる I38X 耐性変異は、バロキサビル群の 9.7% に認められました。変異により、ウイルス排泄は延長し、症状緩和までの時間の中央値は、I38X 変異を有する患者では、変異のない患者よりも長かったのです (63.1 時間 vs. 49.6 時間)。治験結果は、2018 年に、Fred Hayden 教授が first author、私 が second author で NEJM に発表しました²⁸⁾。

バロキサビルの I38X 耐性変異は、高齢者の肺炎の原因となる A (H3N2) 感染で、成人でも高率に発生し、症状も延長するので警戒が必要です。一方、オセルタミビルの H275Y 耐性の発生は、主に A (H1N1) pdm09 であり、発生率は成人では 1% 未満と思われます。ウイルス排泄が延長しますが、臨床症状には影響しないのが原則です。

XIV. インフルエンザ脳症の発症機序について

インフルエンザ脳症の発症機序は明らかではありません。2000 年に慶應義塾大学小児科の新庄正宜講師 (現、防衛医科大学校病院、医療安全・感染対策部、准教授) らとともに、インフルエンザ感染に合併した壊死性脳症、acute necrotizing encephalopathy 2 例について、感染症の一流誌 CID に発表し²⁹⁾、視床の小出血など血管病変を引き起こすインフルエンザ以外の factor の関与も考えられると推察しました。

私は藤田医科大学小児科の浅野喜造名誉教授、吉川哲史教授らとの共著で、2002 年に、感染症の一流誌 CID に、インフルエンザ脳症と HHV-6、HHV-7 との関連を示唆した論文を発表しました³⁰⁾。脳症または熱性けいれんを呈した 8 名のインフルエンザ患者全例で、脳脊髄液 (CSF) 検体のインフルエンザウイルス PCR 検査は陰性でした。一方、8 名中 2 名の CSF から HHV-6 DNA が検出され、8 名中 3 名の CSF から HHV-7 DNA が検出されました。インフルエンザ脳症の一部には、インフルエンザウイルスと HHV-6、HHV-7、あるいはその両方の重複感染に起因する可能性を指摘しました。また、脳内に潜伏していた HHV-6 または HHV-7 がインフルエンザ感染症によって再活性化した可能性も考えられました。

XV. test-negative case-control study

私がワクチン関連の雑誌に目を通していている時、ふと test-negative case-control design という言葉が目に入りました。方法を読むと、日本の通常の外来診察、つまりインフルエンザ様疾患患者の迅速診断をして、インフルエンザワクチン接種歴を確認するだけで、発病防止効果を計算できることに気がつきました。早速、慶應義塾大学の関連病院小児科に協力をお願いして、久しぶりにワクチン効果を調査することにしました。

最初の論文は、慶應義塾大学の正宜講師が、2015 年に PLoS One 誌に発表しました³¹⁾。2013/14 年シーズンに、22 の関連病院小児科で、ワクチンの発病防止効果を調査しました。体温が 38℃ 以上で、迅速診断検査を受けた外来患者を対象としました。私が驚いたのは、欧米の大規模なワクチン効果報告でも、N は 1,000 例程度なのに慶應義塾大学小児科の関連病院だけで、N=4,727 となったことです。

2013 年 11 月から 2014 年 3 月の間に、合計 4,727 例の小児患者 (生後 6 か月～15 歳) が登録され、うち 876 例はインフルエンザ A 陽性、1,405 例はインフルエンザ B 陽性、2,445 例は陰性でした。発病防止効果は、A 型で 63%、B 型で 26% でした³¹⁾。慶應義塾大学小児科では、その後も、新庄先生を中心に小児のワクチン効果の研究を続け、毎年、英語で論文発表しています。PLoS One³¹⁾をはじめとして、ワクチン分野の一流誌 Vaccine³²⁾、Public Health 分野の一流誌 Euro Surveillanc³³⁾などにも発表しました。

おわりに

私は長年、インフルエンザ研究に携わってきました。1992 年フランスのクールシュベールでの国際学会から始まり、ケアンズ、クレタ、マルタなど、主に欧米諸国でのインフルエンザの関連学会に出席してきました。2013 年には、ケープタウンで国際学会があり、帰りには、クルーガー国立公園で、一生で初めて、サファリという素晴らしい経験もできました。

国際呼吸器ウイルス学会 (International Society

for Respiratory Viruses : ISRV) の理事に選出され、2014 年には、ISRV の抗ウイルス薬グループ (Anti-Viral Group : AVG) の国際会議を、私が会長で東京の京王プラザホテルで開催しました。WHO の会議にも、2009 年のパンデミック前後から、毎年、招待されましたが、国際的に、日本の学童集団接種中止の影響、インフルエンザの test-and-treat アプローチを伝え、一方、日本の医師や学会では、欧米の実情を紹介してきました。

インフルエンザ診療システム、test-and-treat が確立しているのは、世界で日本のみであり、その成果が2009年のパンデミックでの、奇跡的な低死亡率につながりました。欧米諸国では、ハイリスク患者には早期診療を勧奨していますが、健康成人・小児には、検査も抗インフルエンザ薬の処方もしない国が多いのです。一見、合理的ですが、抗インフルエンザ薬の開始は大幅に遅れ、多くの人々が重症化しているのが実情です。端的に言えば、欧米の政府、国民、さらに医師までもが、抗ウイルス薬の効果を知らないのです。

私は米国 NIH の Cecile Viboud 先生と共同で、日本のスペインかぜ死亡者数は従来の報告よりも多く、約 50 万人にのぼることを、2009 年に Epidemiology and Infection (Epidemiol Infect) に発表しました³⁴⁾。日本は、次のパンデミックに備える必要があります。インフルエンザ専門家の間での worst-case scenario は、H5N1 パンデミックですが、日本は、臨床医が築いてきた test-and-treat アプローチを守っていくことが最重要となります。

文 献

- 1) Sugaya N, Takeuchi Y, Kanno T : Increased lactate dehydrogenase in serum in measles infection. Clin Chem 33 : 661-663, 1987
- 2) Sugaya N, Nirasawa M, Mitamura K, et al : Increased cytosol aminopeptidase and lactate dehydrogenase in serum originating from lymphocytes in measles and rubella infection. Am J Dis Child 142 : 1352-1355, 1988
- 3) Sugaya N, Nerome K, Ishida M, et al : Impact of influenza virus infection as a cause of pediatric hospitalization. J Infect Dis 165 : 373-375, 1992
- 4) Sugaya N, Nerome K, Ishida M, et al : Efficacy of inactivated vaccine in preventing antigenically drifted influenza type A and well-matched type B. JAMA 272 : 1122-1126, 1994
- 5) Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al : The Japanese experience with vaccinating school-children against influenza. N Engl J Med 344 : 889-896, 2001
- 6) Charu V, Viboud C, Simonsen L, et al : Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. PLoS One 6 : e26282, 2011
- 7) Sugaya N, Takeuchi Y : Mass vaccination of schoolchildren against influenza and its impact on the influenza-associated mortality rate among children in Japan. Clin Infect Dis 41 : 939-947, 2005
- 8) Kawai S, Nanri S, Ban E, et al : Influenza vaccination of schoolchildren and influenza outbreaks in a school. Clin Infect Dis 53 : 130-136, 2011
- 9) 三田村敬子, 菅谷憲夫, 蕨澤真理, 他 : 小児科入院患者から見た A 香港型インフルエンザの流行と迅速診断. 感染症学雑誌 72 : 883-889, 1998
- 10) Sugaya N, Kusumoto N, Suzuki Y, et al : Large sequential outbreaks caused by influenza A (H3N2) and B viruses in an institution for the mentally handicapped. J Med Virol 50 : 120-125, 1996
- 11) Sugaya N, Miura M : Amantadine therapy for influenza type A-associated encephalopathy. Pediatr Infect Dis J 18 : 734, 1999
- 12) Shiraishi K, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al : High frequency of resistant viruses harboring different mutations in amantadine-treated children with influenza. J Infect Dis 188 : 57-61, 2003
- 13) Zambon M, Myles P, Sugaya N : Use of Influenza Antivirals in Pandemic Response. J Infect Dis 232 (Suppl 3) : S177-S190, 2025
- 14) Sugaya N, Tamura D, Yamazaki M, et al : Comparison of the clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir against influenza virus infection in children. Clin Infect Dis 47 : 339-345, 2008
- 15) Sugaya N, Mitamura K, Yamazaki M, et al : Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A

- infection in children. *Clin Infect Dis* 44 : 197-202, 2007
- 16) Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, et al : Emergence of influenza B viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors. *JAMA* 297 : 1435-1442, 2007
 - 17) Tamura D, Sugaya N, Ozawa M, et al : Frequency of drug-resistant viruses and virus shedding in pediatric influenza patients treated with neuraminidase inhibitors. *Clin Infect Dis* 52 : 432-437, 2011
 - 18) Ujike M, Shimabukuro K, Mochizuki K, et al : Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1) during 2007-2009 influenza seasons, Japan. *Emerg Infect Dis* 16 : 926-935, 2010
 - 19) Viboud C, Miller M, Olson D, et al : Preliminary Estimates of Mortality and Years of Life Lost Associated with the 2009 A/H1N1 Pandemic in the US and Comparison with Past Influenza Seasons. *PLoS Curr* 2 : RRN1153, 2010
 - 20) 日本感染症学会 : 日本感染症学会緊急提言「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」(第2版) 2009. https://www.kansensho.or.jp/modules/guidelines/index.php?content_id=28.
 - 21) Nakai A, Saito S, Unno N, et al : Review of the pandemic (H1N1) 2009 among pregnant Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res* 38 : 757-762, 2012
 - 22) Yamada T, Yamada T, Morikawa M, Cho K, et al : Pandemic (H1N1) 2009 in pregnant Japanese women in Hokkaido. *J Obstet Gynaecol Res* 38 : 130-136, 2012
 - 23) Sugaya N, Shinjoh M, Mitamura K, et al : Very low pandemic influenza A (H1N1) 2009 mortality associated with early neuraminidase inhibitor treatment in Japan: Analysis of 1,000 hospitalized children. *J Infect* 63 : 288-294, 2011
 - 24) Sachedina N, Donaldson LJ : Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *Lancet* 376 : 1846-1852, 2010
 - 25) Sugaya N, Ohashi Y : Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate (CS-8958) versus oseltamivir as treatment for children with influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 54 : 2575-2582, 2010
 - 26) Watanabe A, Chang SC, Kim MJ, et al : Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: A double-blind, randomized, noninferiority clinical trial. *Clin Infect Dis* 51 : 1167-1175, 2010
 - 27) Sugaya N, Kohno S, Ishibashi T, et al : Efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous peramivir in children with 2009 pandemic H1N1 influenza A virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 56 : 369-377, 2012
 - 28) Hayden FG, Sugaya N, Hirotsu N, et al : Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 379 : 913-923, 2018
 - 29) Shinjoh M, Bamba M, Jozaki K, et al : Influenza A-associated encephalopathy with bilateral thalamic necrosis in Japan. *Clin Infect Dis* 31 : 611-613, 2000
 - 30) Sugaya N, Yoshikawa T, Miura M, et al : Influenza encephalopathy associated with infection with human herpesvirus 6 and/or human herpesvirus 7. *Clin Infect Dis* 34 : 461-466, 2002
 - 31) Shinjoh M, Sugaya N, Yamaguchi Y, et al : Effectiveness of Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in Children Estimated by a Test-Negative Case-Control Design Study Based on Influenza Rapid Diagnostic Test Results. *PLoS One* 10 : e0136539, 2015
 - 32) Sugaya N, Shinjoh M, Nakata Y, et al : Three-season effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing influenza illness and hospitalization in children in Japan, 2013-2016. *Vaccine* 36 : 1063-1071, 2018
 - 33) Sugaya N, Shinjoh M, Kawakami C, et al : Trivalent inactivated influenza vaccine effective against influenza A (H3N2) variant viruses in children during the 2014/15 season, Japan. *Euro Surveill* 21 : 30377, 2016
 - 34) Richard SA, Sugaya N, Simonsen L, et al : A comparative study of the 1918-1920 influenza pandemic in Japan, USA and UK: mortality impact and implications for pandemic planning. *Epidemiol Infect* 137 : 1062-1072, 2009