

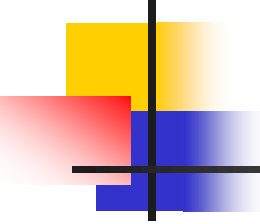
インフルエンザ学術講演会

インフルエンザで疑問に思ったこと



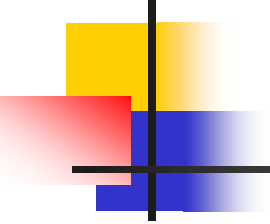
東栄病院 小児科 菊田英明
平成27年12月5日

共催：塩野義製薬株式会社・中外製薬株式会社
北海道医師会・札幌市医師会



お話の内容

- 2014/2015インフルエンザで何が起きたか？
 - 流行状況
 - Antigenic Drift（抗原連続変異）
- インフルエンザワクチンは効くのか？
 - ワクチンの問題点
 - 2015/2016インフルエンザワクチン
- NAIsは全員に使用すべきか？
 - タミフルは何故A/H3N2に効くのか？
 - 自然解熱時間を考慮した治療が必要ではないか？



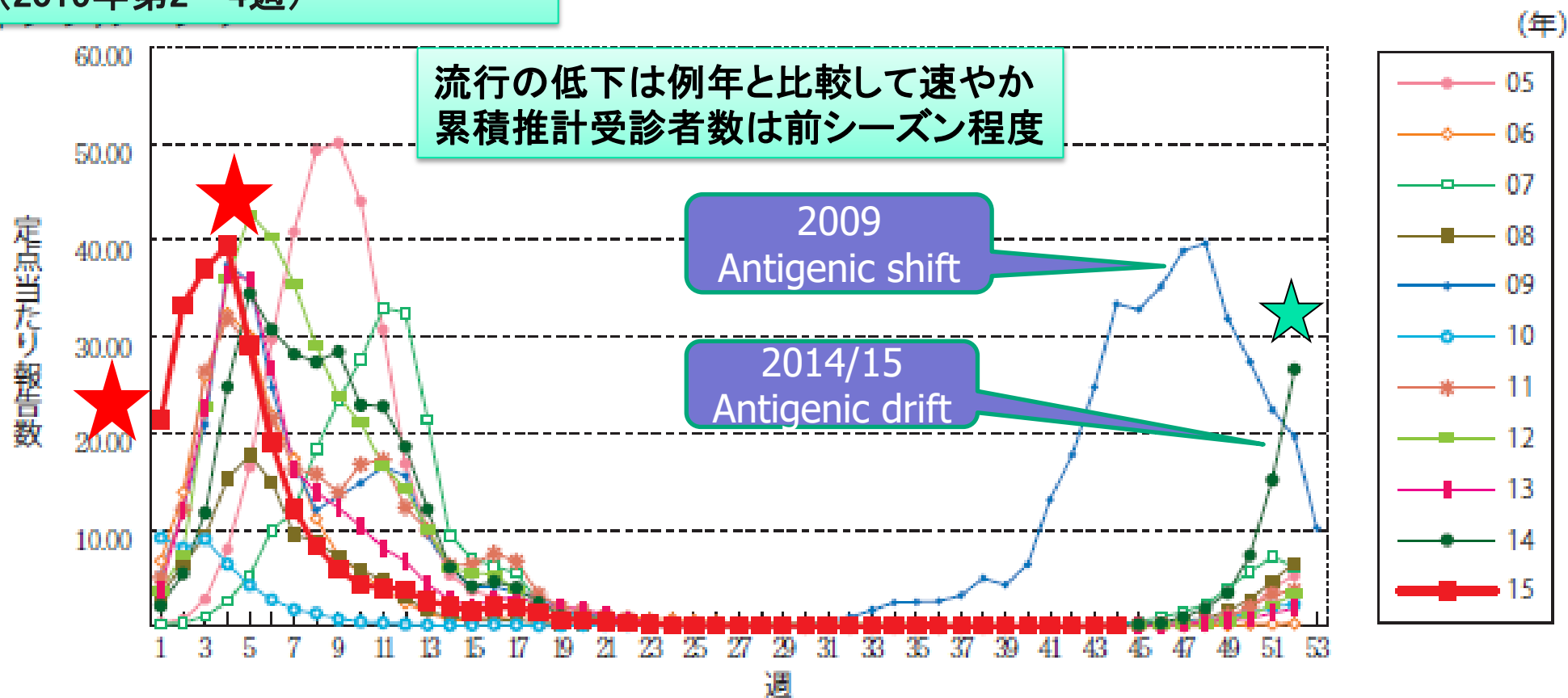
お話の内容

- 2014/2015インフルエンザで何が起きたか？
 - 流行状況
 - Antigenic Drift（抗原連続変異）
- インフルエンザワクチンは効くのか？
 - ワクチンの問題点
 - 2015/2016インフルエンザワクチン
- NAIsは全員に使用すべきか？
 - タミフルは何故A/H3N2に効くのか？
 - 自然解熱時間を考慮した治療が必要ではないか？

日本の2014/15インフルエンザ

ピークの時期は1月中旬から下旬
(2015年第2～4週)

流行は11月下旬で2週早く流行



2014/15インフルエンザ型、亜型

(国立感染研究所)

6073例

A型		B型		
5251 (86%)		822 (14%)		
A/H1N1pdm	A/H3N2	B (ビクトリア系統)	B (山形系統)	B (系統不明)
59	5192 (85%)	59	704	59

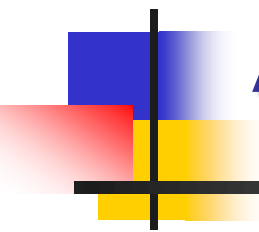
A/H3N2 (香港)が流行し、B型では山形系統株が流行

定ポイント当り報告数

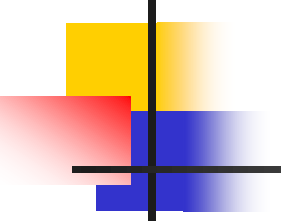
冬休みが早く始まり長い？

1 5 9 13 17 21 25 29 33 37 41 45 49 53 週
| 月

全国
 全道
 2012
 2013
 2014
 2015

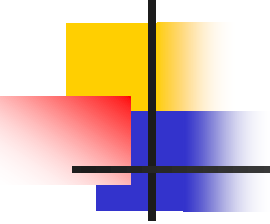


Antigenic Drift (抗原連続変異)



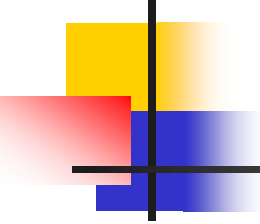
最近のインフルエンザの変異

- 抗原不連続変異 (Antigenic Shift) : 8分節の遺伝子ごとに入れ替わる大きな変異
 - 2009年: A(H1N1)pdm09
- 抗原連続変異 (Antigenic Drift) : 遺伝子の小さい点変異
 - NA
 - 2008/2009(世界): A(H1N1)ソ連のH274Y変異
 - 2013/2014(札幌): A(H1N1)pdm09のH274Y変異
 - HA
 - 2014/2015(世界): A(H3N2)



Antigenic Drift 抗原連続変異

- Random mutation
- Selection
 - 第1の関門: Natural selection: Growth advantage
 - 第2の関門: Pressures
 - Immunologic pressure
(獲得免疫、vaccine pressureも含めて)
 - Drug-selective pressure

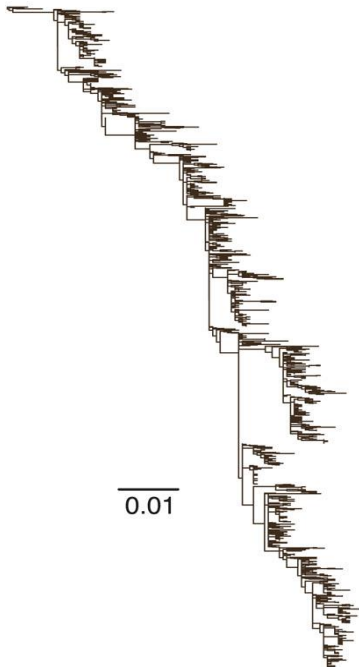


RNAウイルスの変異率

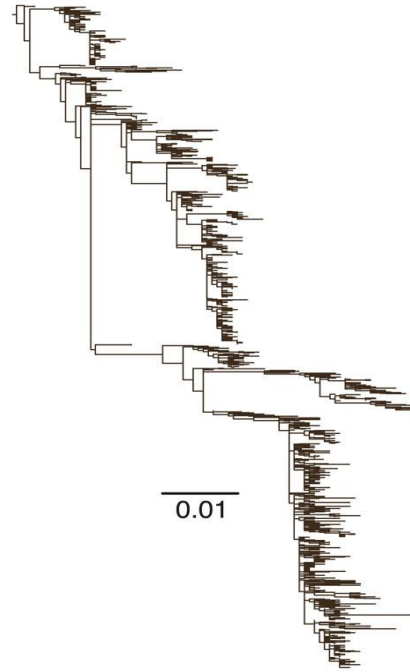
- $10^{-4} \sim 10^{-6}$ 変異/塩基/複製周期
(Nat Rev Micro 2013; 11: 327–336)
- インフルエンザの1シーズンで、12kbの1%の120塩基が変異
(<http://www.lehigh.edu/~jas0/V10.html>)

Evolutionary dynamics of human influenza A and influenza B Victoria and Yamagata viruses.

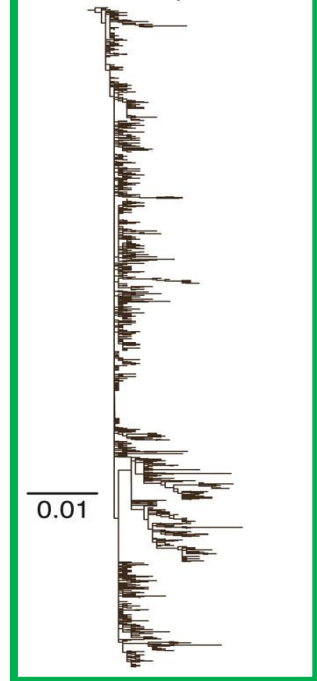
A(H3N2)香港



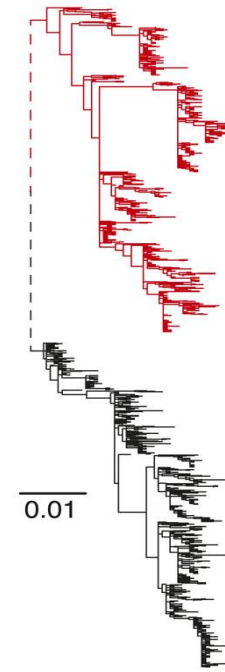
A(H1N1)ソ連



A(H1N1)pdm09



インフルエンザB



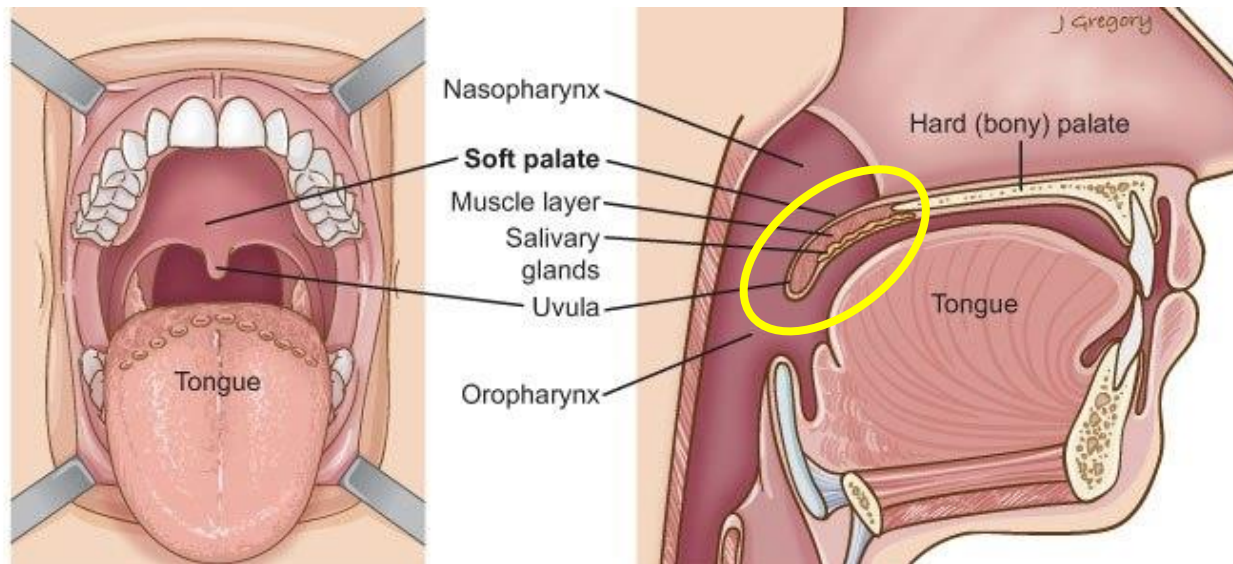
山形系統

ビクトリア系統

A(H1N1)ソ連に対する蓄積された免疫学的圧力のため
変異が起きても流行できない？

トリ型インフルエンザが適応してヒト型インフルエンザに変異する場所はどこか？

- $\alpha 2,3$ レセプター結合のトリ型インフルエンザが、 $\alpha 2,6$ レセプター結合のヒト型インフルエンザに適応するために変異する場所として**軟口蓋**が重要な場所である。



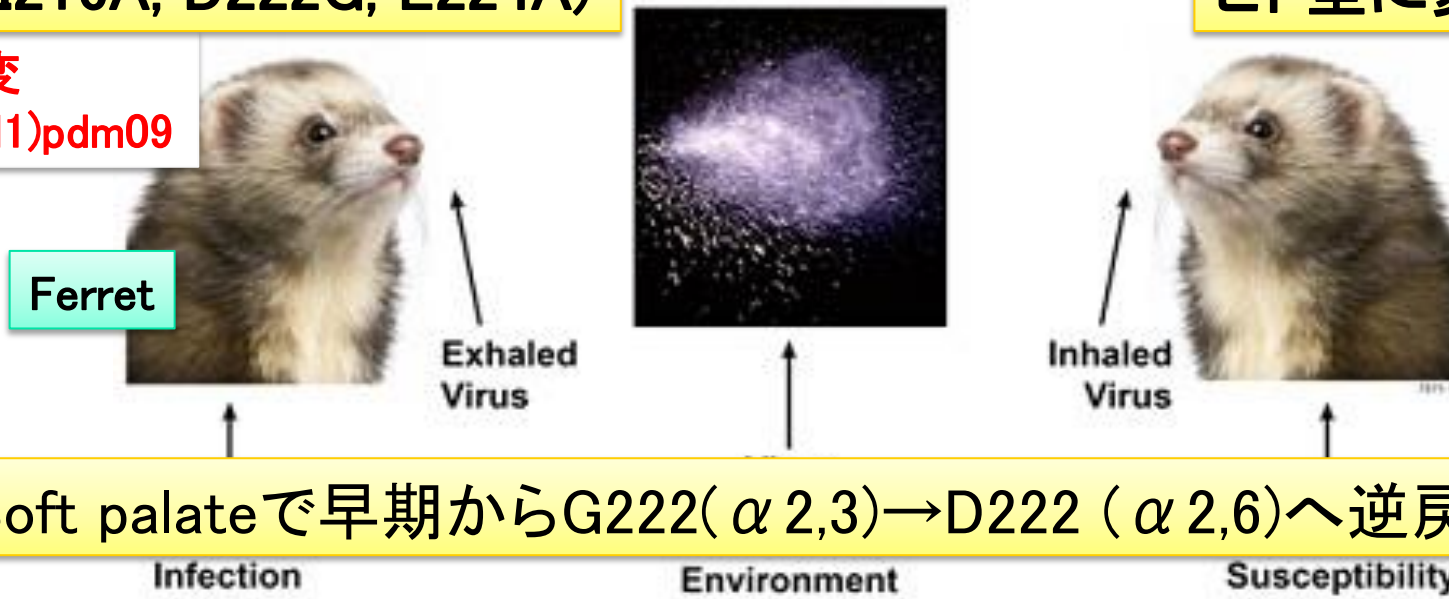


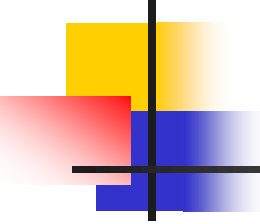
Pandemic	Virus	HA Amino Acid Position (H1 Numbering)			
		187	216	222	224
1918	SC18 (α 2,6)	D	A	D	A
	AV18 (α 2,3)	E	A	G	A
2009	WT pH1N1	D	I	D	E
	α 2,6 pH1N1	D	A	D	A
	α 2,3 pH1N1	E	A	G	A

(D187E, I216A, D222G, E224A)

遺伝子改変
 α 2,3 (H1N1)pdm09

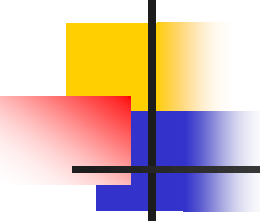
ヒト型に変異するか？





HAの変異と症状の変化

- 耳下腺炎
- 結膜炎



インフルエンザ関連耳下腺炎

- References

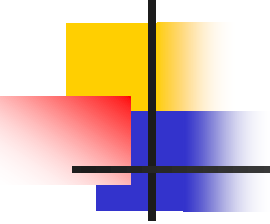
- **England** (Eurosurveillance Volume 20, Issue 31, 06 August 2015)
 - **Canada** (Eurosurveillance Volume 20, Issue 36, 10 September 2015)
- A(H3N2) clade **3C.2a viruses**
- 3C.2aのHAのシアル酸への親和性の変化
(Mumps viruse は上気道のシアル酸に結合)

結膜炎



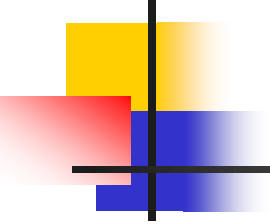
- 角膜と結膜の上皮細胞には α 2-3結合シアル酸 が存在。
(Influenza and Other Respiratory Viruses 2008; 2: 147-154)
- トリインフルエンザは季節性インフルエンザより結膜炎が多い。
(Critical Care 2007, 11:209)
 - H7N7: 82/89 (92%) (Lancet 2004; 363: 587-593)
 - H5N1: 14/37 (37%) (N Engl J Med 2008; 358:261-273)
 - H1N1pdm09 (9%) (Handbook for Pandemic and Mass-Casualty Planning and Response. IOS Press 2012)
 - H7N9: 0/111 (0%) (N Engl J Med 2013; 368: 2277-85)

H7N9はヒトインフルエンザに一番近づいたトリインフルエンザ？



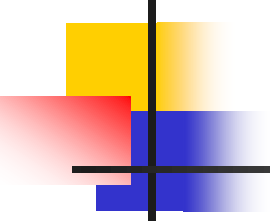
お話の内容

- 2014/2015インフルエンザで何が起きたか？
 - 流行状況
 - Antigenic Drift（抗原連続変異）
- インフルエンザワクチンは効くのか？
 - ワクチンの問題点
 - 2015/2016インフルエンザワクチン
- NAIsは全員に使用すべきか？
 - タミフルは何故A/H3N2に効くのか？
 - 自然解熱時間を考慮した治療が必要ではないか？



ワクチンの問題点

- 不活化ワクチンの限界
 - IgA抗体は作られない。
 - メモリーができない。
- 有効率の評価、判断の問題点
 - 有効率の意味するもの？
 - Test-negative case control studyの問題点？
- 流行株とワクチン株のHAの抗原性
 - 2014/2015のワクチンとAntigenic Drift
 - 2014/2015のワクチンの有効性は？
- 孵化鶏卵でワクチンウイルスを増やす過程での抗原性の変化
- HI（赤血球凝集阻止反応）価の意味



ワクチンの問題点

- 不活化ワクチンの限界
 - IgA抗体は作られない。
 - メモリーができない。
- 有効率の評価、判断の問題点
 - 有効率の意味するもの？
 - Test-negative case control studyの問題点？
- 流行株とワクチン株のHAの抗原性
 - 2014/2015のワクチンとAntigenic Drift
 - 2014/2015のワクチンの有効性は？
- 孵化鶏卵でワクチンウイルスを増やす過程での抗原性の変化
- HI（赤血球凝集阻止反応）価の意味

ワクチンの目的

目的: メモリー(獲得免疫)を作る

中和抗体を産生

迅速に親和性の高い
抗体の高い上昇

血清中の
抗体濃度

0

5

10

15

20

0

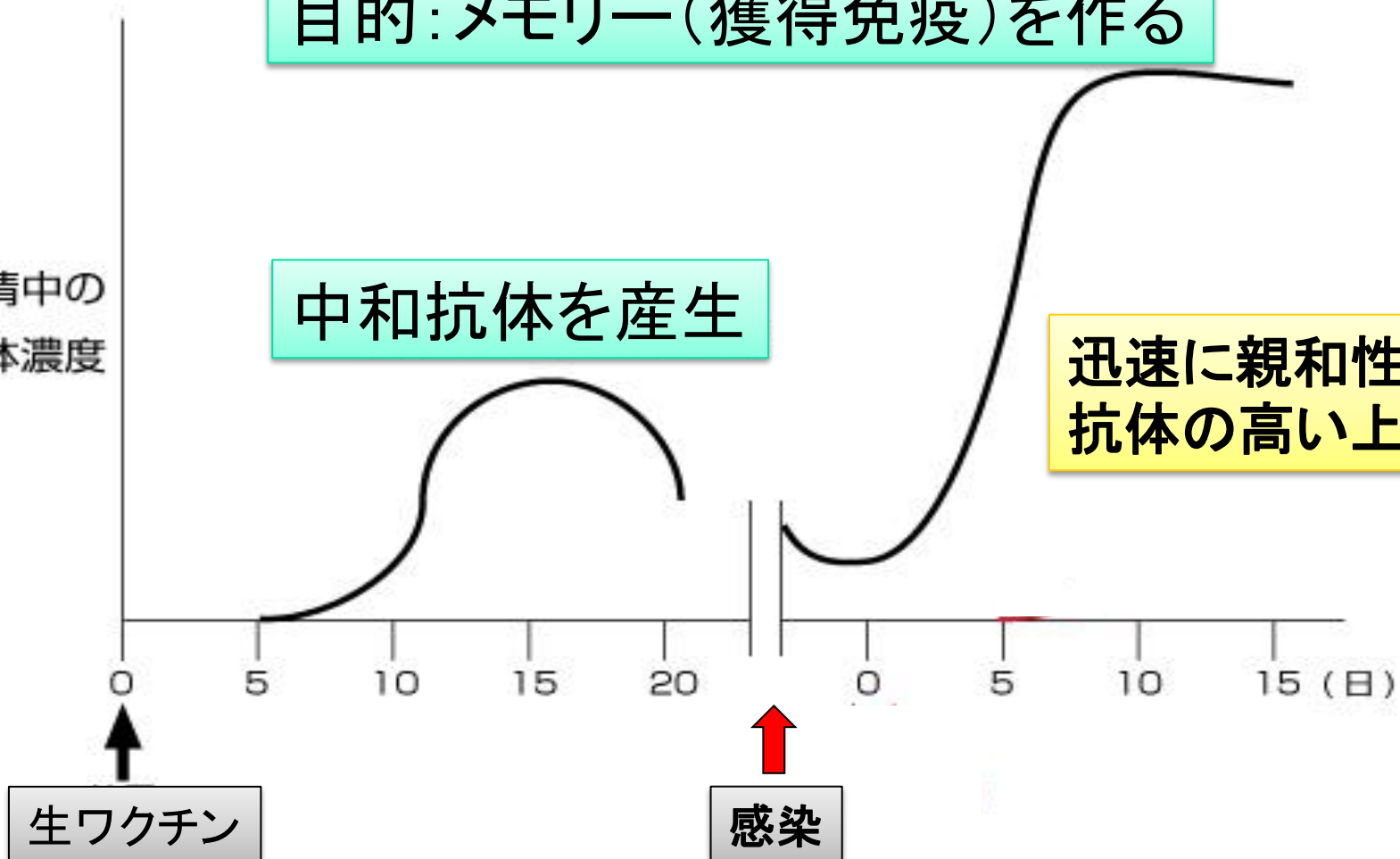
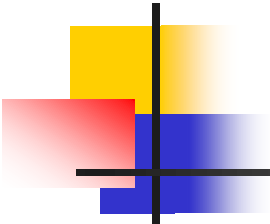
5

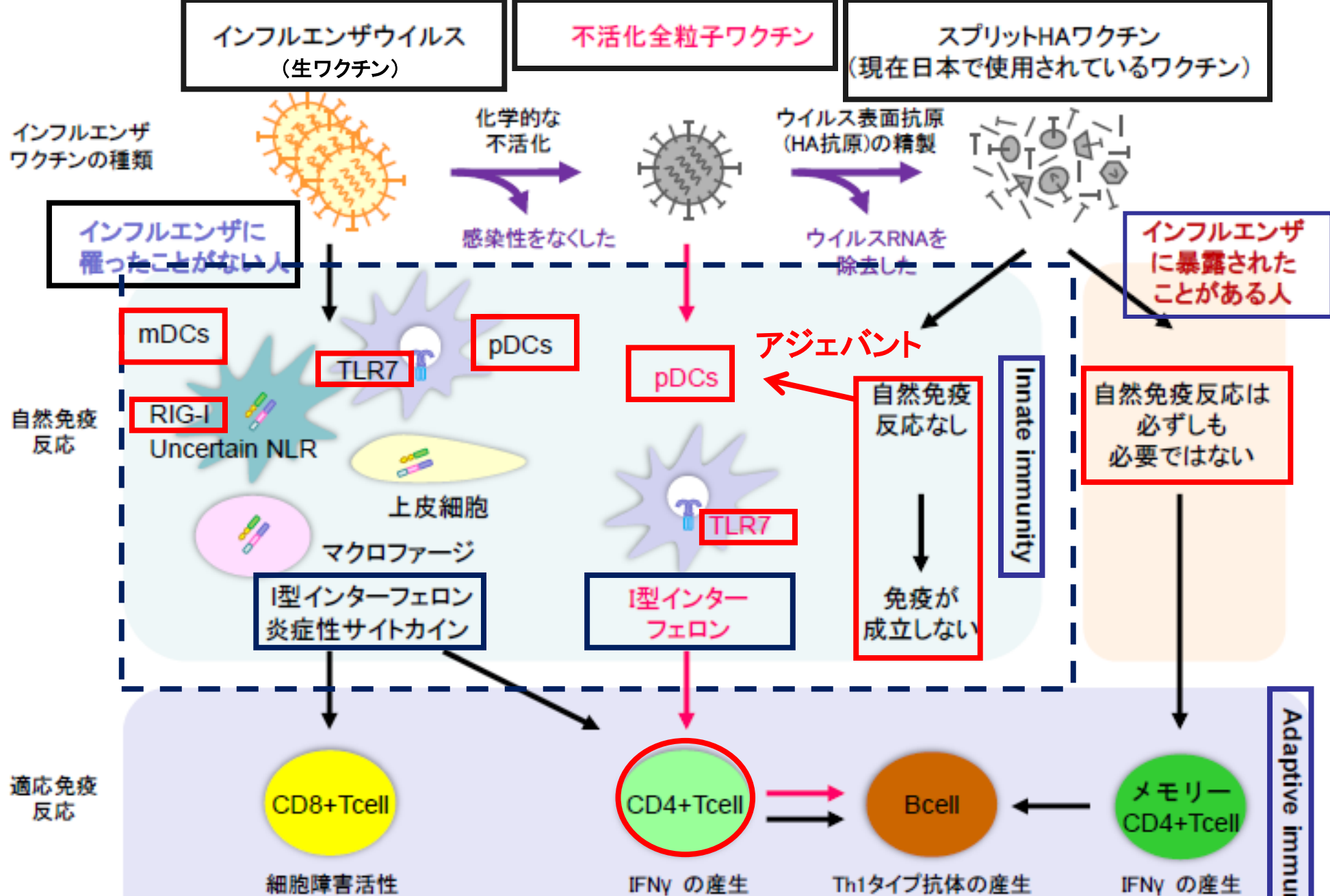
10

15 (日)

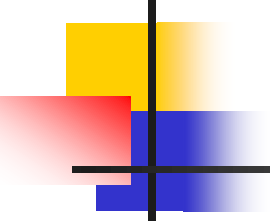
生ワクチン

感染





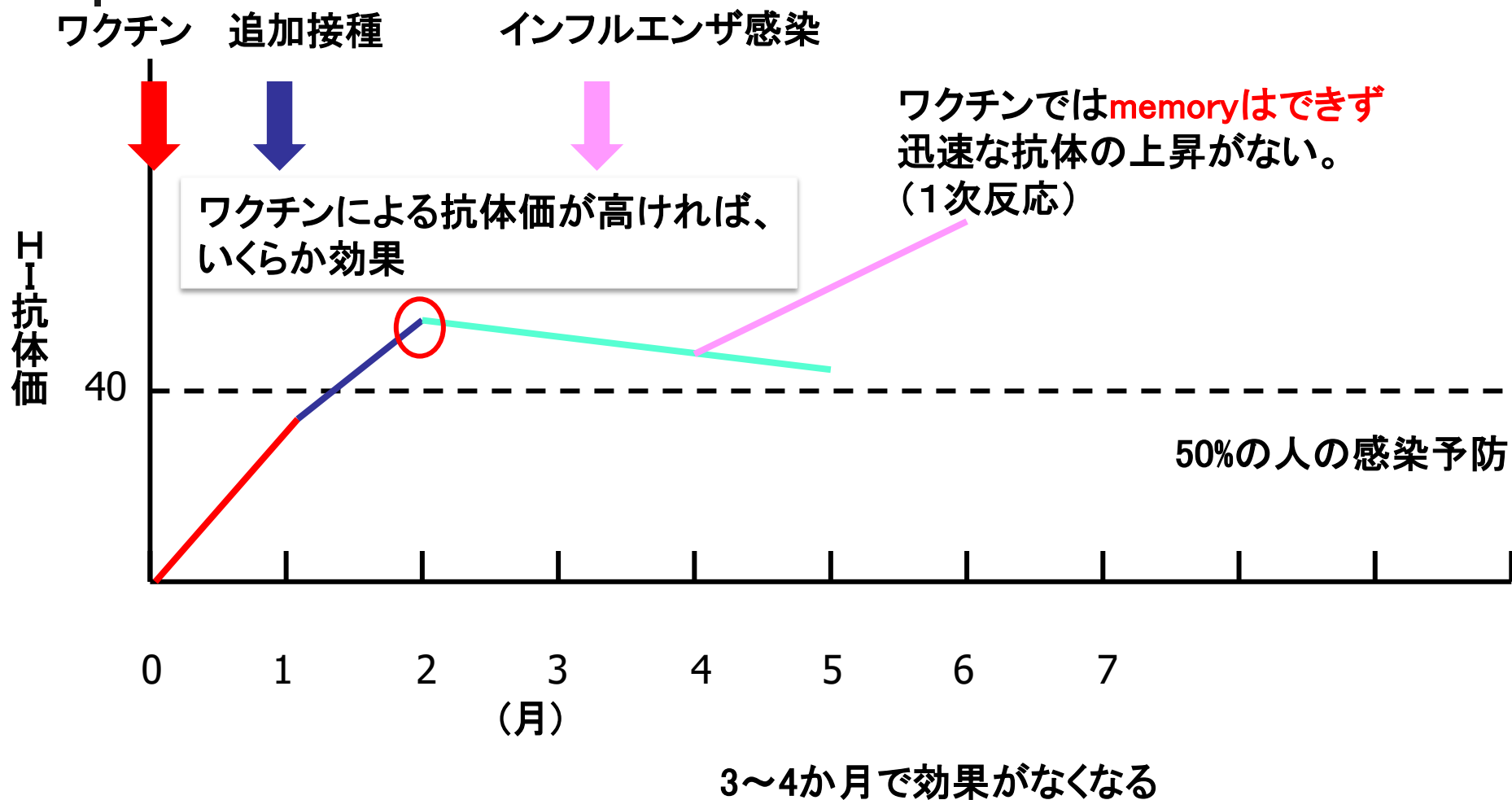
スプリットワクチンにはpDCs のTLRからの刺激が重要 Sci Transl Med 2010; 2: 1-8



スプリットワクチンの有効性

- 形質様樹状細胞のTLR7による認識がなく、1型インターフェロンの産生がなく、自然免疫の活性化がほとんど見られないため、CD4 T細胞を活性化できず、メモリーがほとんどできない。
- 抗体産生
 - BCR(B細胞受容体)を介して抗体を産生。
 - ワクチンの中に残存するRNA、蛋白成分が樹状細胞を刺激し、抗体を産生？
- インフルエンザに暴露していない人への効果は少ない。
 - 2回ワクチンを接種しても、メモリーはできにくい。

インフルエンザに罹患したことのない人



2次リンパ組織

B細胞濾胞

T細胞ゾーン

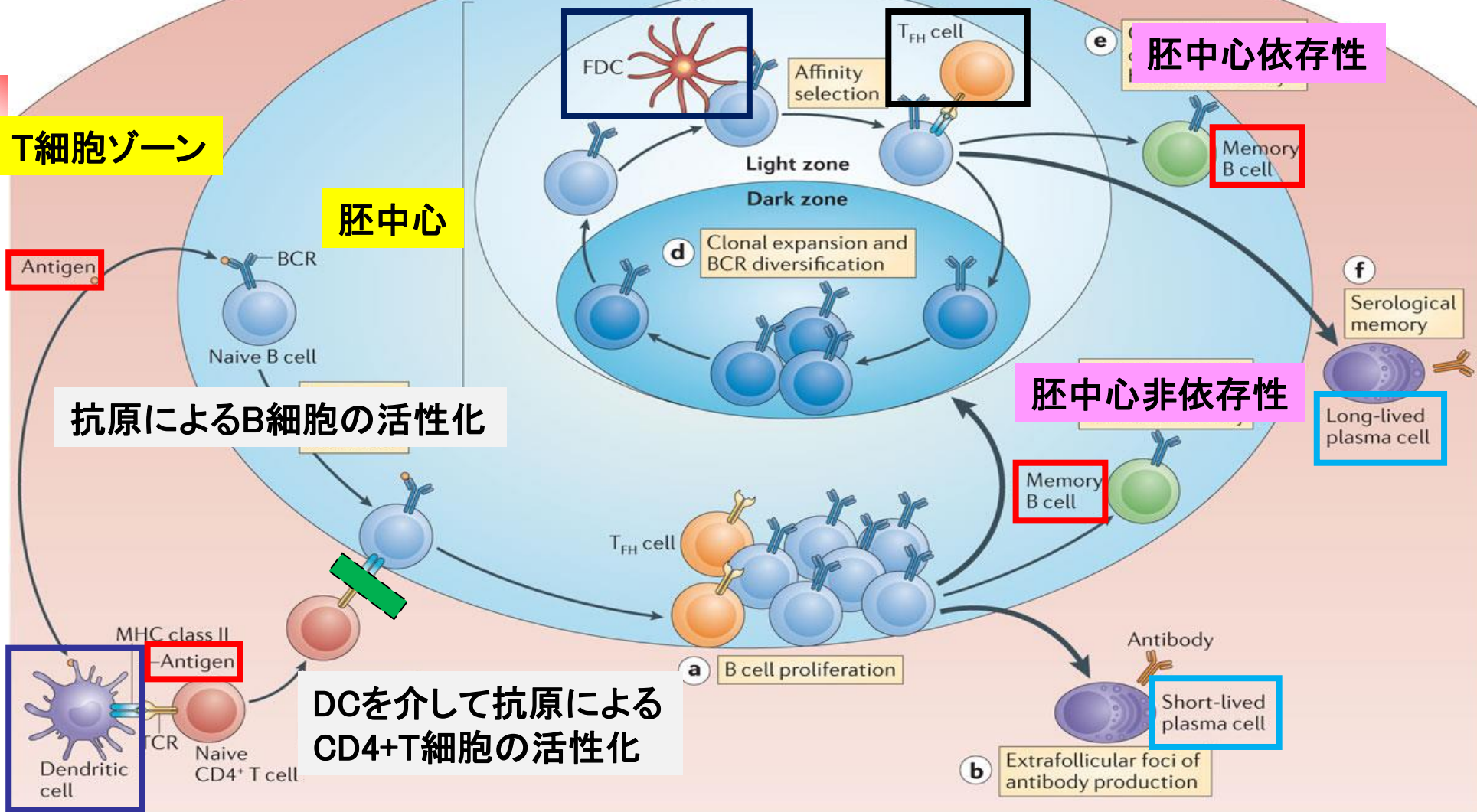
胚中心

胚中心依存性

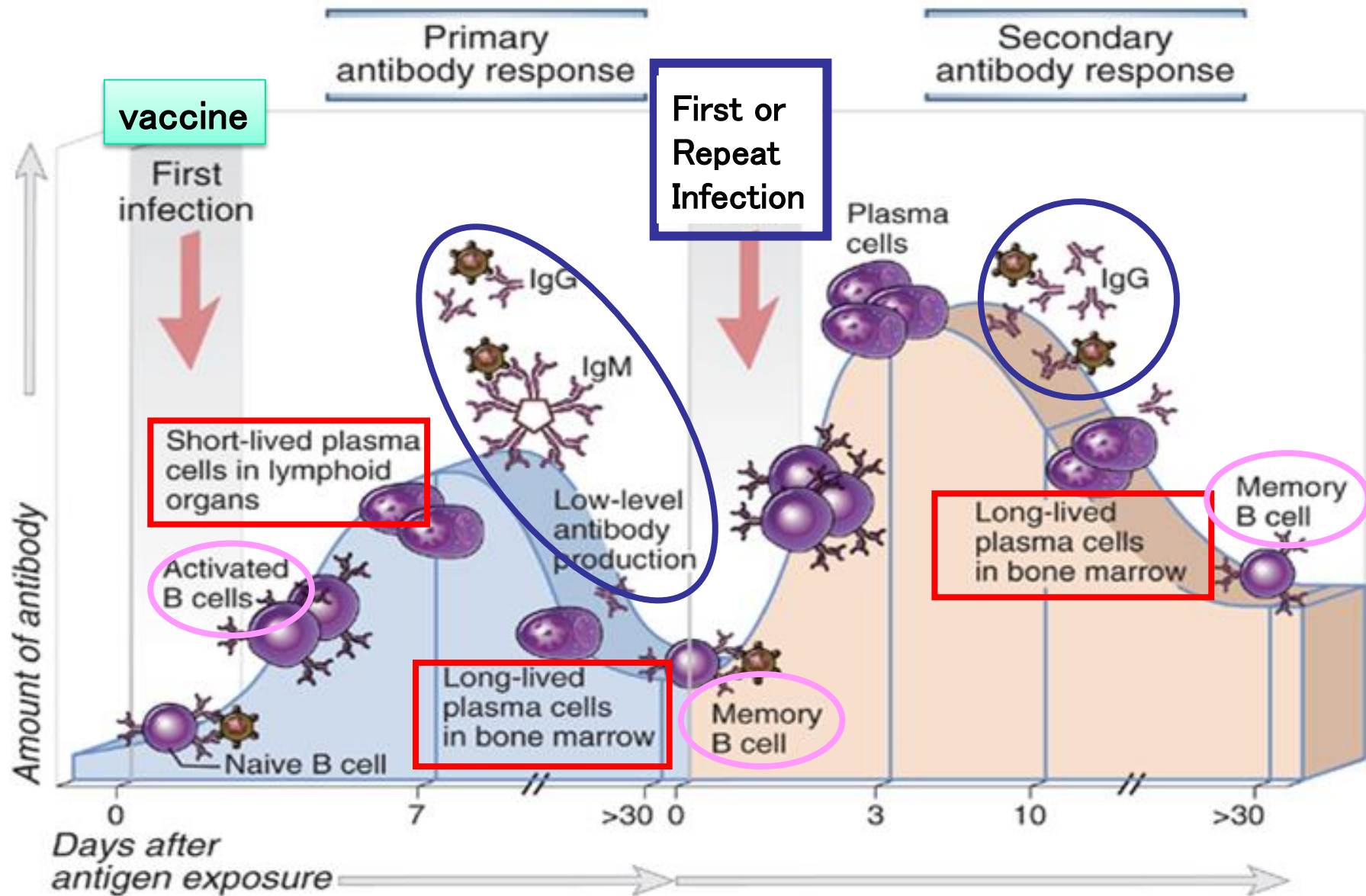
胚中心非依存性

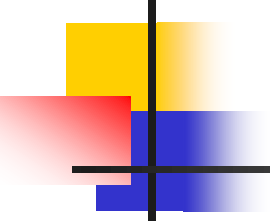
抗原によるB細胞の活性化

DCを介して抗原による
CD4⁺T細胞の活性化



Memoryを作るにはDCによる自然免疫を活性化し、CD4⁺T細胞を活性化する必要がある





ワクチンの問題点

- 不活化ワクチンの限界
 - IgA抗体は作られない。
 - メモリーができない。
- 有効率の評価、判断の問題点
 - 有効率の意味するもの？
 - Test-negative case control studyの問題点？
- 流行株とワクチン株のHAの抗原性
 - 2014/2015のワクチンとAntigenic Drift
 - 2014/2015のワクチンの有効性は？
- 孵化鶏卵でワクチンウイルスを増やす過程での抗原性の変化
- HI（赤血球凝集阻止反応）価の意味

有効率: 50%の意味？

発病率50% (ワクチン非接種者が50%発病)

発病率10%発病 (ワクチン接種者が10%発病)

100名でワクチン接種者
で5名少ないだけ

50%

25%

10%

5%

有効率: 接種者の50%の感染を防ぐのではなく、**非接種者の発病率** (発症する人の割合) を50%を減らす。

季節性インフルエンザの**発病率**は5~10% (発病率が低ければ、発症者の数の違いは少し)

ワクチン非接種

ワクチン接種

ワクチン非接種

ワクチン接種

Test-negative case control study

- インフルエンザ様疾患で受信した患者で迅速診断を行い迅速診断陽性を陰性を対照として効果を比較した症例対照研究

ワクチン接種	迅速検査施行患者	
	インフルエンザ陽性者	インフルエンザ陰性者(コントロール)
あり	A	C
なし	B	D
合計	A+B	C+D
ワクチン接種率	A/A+B	C/C+D

<?

$$\text{Vaccine Effectiveness} = (1 - \text{Odds ratio}) \times 100$$

インフルエンザ陰性者が陽性者に比べワクチン接種率が高ければワクチンの効果はある。

1～2歳が一番有効率が高い。→他の要因が大きいのでは？

6か月～1歳のワクチンの効果はない。→免疫学的記憶がないので効果はない。

13～15歳でワクチンの効果はない。→ワクチンをしていない人も免疫があり、差が出にくいのでは？

| | | Any Influenza ^a | | A(H1N1)pdm09 ^f | | Type B ^e | |
|----------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|
| | | VE% (95% CI) | | VE% (95% CI) | | VE% (95% CI) | |
| All Ages 6 mo-15 y/o | Crude | 55 (38–51) | (880/2446) [1303/2446]* | 62 (55–68) | (265/876) [1303/2446]* | 32 (22–40) | (615/1405) [1303/2446]* |
| | Adjusted ^{a,b} | 45 (39–52) | | 63 (56–69) | | 26 (14–36) | |
| | Adjusted ^{a,b,c} | 45 (38–52) | | 63 (56–69) | | 25 (13–35) | |
| | Adjusted ^{a,b,d} | 51 (46–58) | | 67 (59–74) | | 33 (20–45) | |
| Age 6–11 m/o | Crude | 24 (–77–68) | (8/49) [34/166] | 29 (–82–73) | (6/166) | NA ^g | (2/10) [34/166] |
| | Adjusted ^a | 21 (–87–67) | | 30 (–85–74) | | NA ^g | |
| Age 1–2 y/o | Crude | 61 (49–70) | (114/342) [451/803] | 70 (58–80) | (63/224) [451/803] | 41 (12–60) | (51/118) [451/803] |
| | Adjusted ^a | 63 (51–72) | | 70 (58–80) | | 41 (10–61) | |
| Age 6 mo-2 y/o | Crude | 55 (42–65) | (122/391) [485/969] | 65 (52–74) | (69/263) [485/969] | 30 (–2–52) | (53/128) [485/969] |
| | Adjusted ^a | 57 (44–67) | | 67 (54–76) | | 29 (–6–52) | |
| Age 3–5 y/o | Crude | 58 (48–67) | (208/539) [371/675] | 72 (62–80) | (73/248) [406/675] | 43 (24–57) | (135/291) [406/675] |
| | Adjusted ^a | 60 (49–69) | | 73 (63–81) | | 44 (25–58) | |
| Age 6–12 y/o | Crude | 36 (23–47) | (495/1169) [371/694] | 55 (41–66) | (113/331) [371/694] | 27 (11–40) | (382/838) [371/694] |
| | Adjusted ^a | 39 (26–50) | | 58 (44–69) | | 30 (13–43) | |
| Age 13–15 y/o | Crude | 29 (–17–57) | (55/182) [41/108] | 32 (–57–70) | (10/34) [41/108] | 29 (–21–58) | (45/148) [41/108] |
| | Adjusted ^a | 22 (–33–54) | | 12 (–115–64) | | 23 (–34–56) | |

合併症の有無などで調整

2013/14シーズン、6カ月～15歳、4727人
2013–2014 season: A(H1N1)pdm09 (43%),
subtype A(H3N2) (21%), and type B (36%).

6～11カ月の乳児と13～15歳の子どもには、発症防止効果がない

東栄病院

2012/2013インフルエンザシーズン

インフルエンザを心配して受診し、迅速診断を行った274名

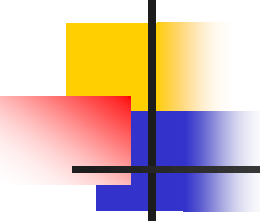
| ワクチン接種 | 迅速検査施行患者 (274名) | |
|---------|-----------------|---------------------|
| | インフルエンザ陽性者 | インフルエンザ陰性者 (コントロール) |
| あり | 43 | 79 |
| なし | 92 | 60 |
| 合計 | 135 | 139 |
| ワクチン接種率 | 31.90% | < 56.80% |

ワクチン接種率 = 44.5%

インフルエンザ患者のワクチン接種率は低い

Vaccine Effectiveness: 64.5% (95% confidence intervals=42%–78%)

Vaccine Effectiveness = (1 – Odds ratio) X 100

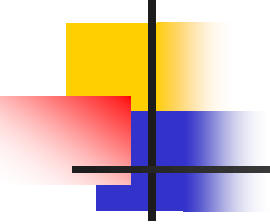


東栄病院 2012/13シーズン 年齢別 Vaccine Effectiveness

| 年齢 | ワクチン接種率 | Vaccine Effectiveness | 95% confidence intervals |
|-------|---------|-----------------------|--------------------------|
| 0～3歳 | 49.5% | 64.5% | 17～85 |
| 0～5歳 | 47.2% | -4.0% | -100～47 |
| 6～15歳 | 38.9% | 48.0% | -13～76 |

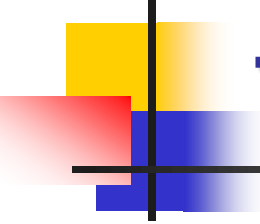
他の要因?: インフルエンザに対する親の感染予防に対する考えの違い。
周囲のワクチン接種が多い?

Test-negative case control studyには他の要因を調整する難しさがある。



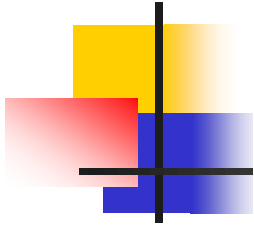
ワクチンの問題点

- 不活化ワクチンの限界
 - IgA抗体は作られない。
 - メモリーができない。
- 有効率の評価、判断の問題点
 - 有効率の意味するもの？
 - Test-negative case control studyの問題点？
- **流行株とワクチン株のHAの抗原性**
 - 2014/2015のワクチンとAntigenic Drift
 - 2014/2015のワクチンの有効性は？
- 孵化鶏卵でワクチンウイルスを増やす過程での抗原性の変化
- HI（赤血球凝集阻止反応）価の意味



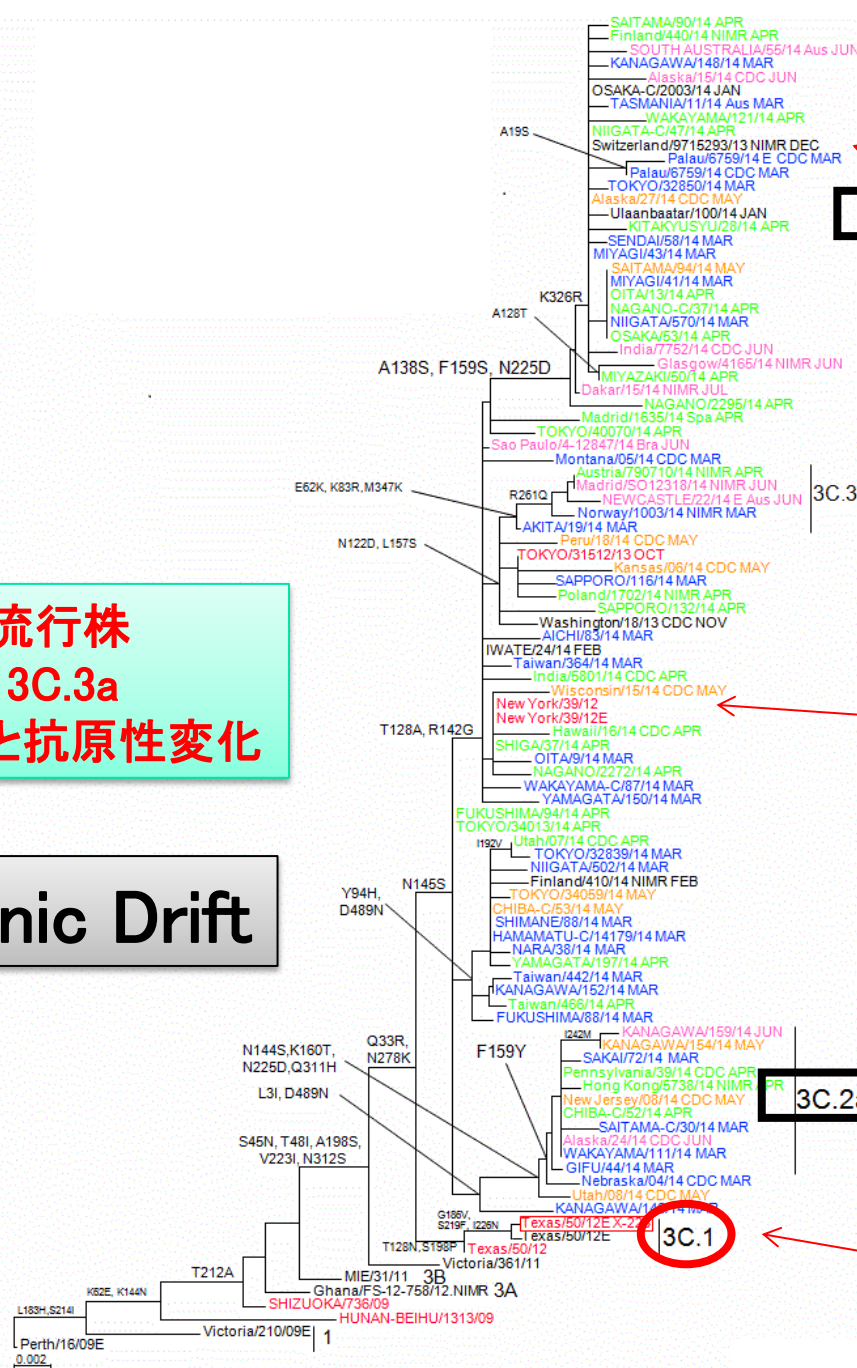
2014/15年: Antigenic driftの報告 →A(H3N2)のワクチンが効かない？

- Rapid Risk Assessment On `Drifted' H3N2 Viruses
 - WHO: 2014/10/12
 - CDC: 2014/12/3
 - ECDC: 2014/12/22
- 日本
 - 横浜市衛生研究所: 2015/1/7
 - 国立感染症研究所(厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会): 2015/1/30
 - 国立感染症研究所: 2015/5/15



2014/2015流行株
: 3C.2a and 3C.3a
ワクチン株と抗原性変化

Antigenic Drift



A (H3N2) HA遺伝子の系統樹 クレード (clade)

2015年: 南半球ワクチン株
2015/16年: 北半球ワクチン株
Switzerland: 3C.3a

2014/15年: 日本ワクチン株
New York: 3C.3
抗原性はTexasに類似

2016年南半球ワクチン株
Hong Kong: 3C.2a

2014/15年: 北半球ワクチン株
Texas: 3C.1

HA Mutations in 2014–2015 H3N2 Viruses

Cell Reports 2015;12, 1–6

2014/15世界のワクチンTexas(3C.1)と異なる変異

南半球の2016ワクチン

日本の2014/15ワクチン

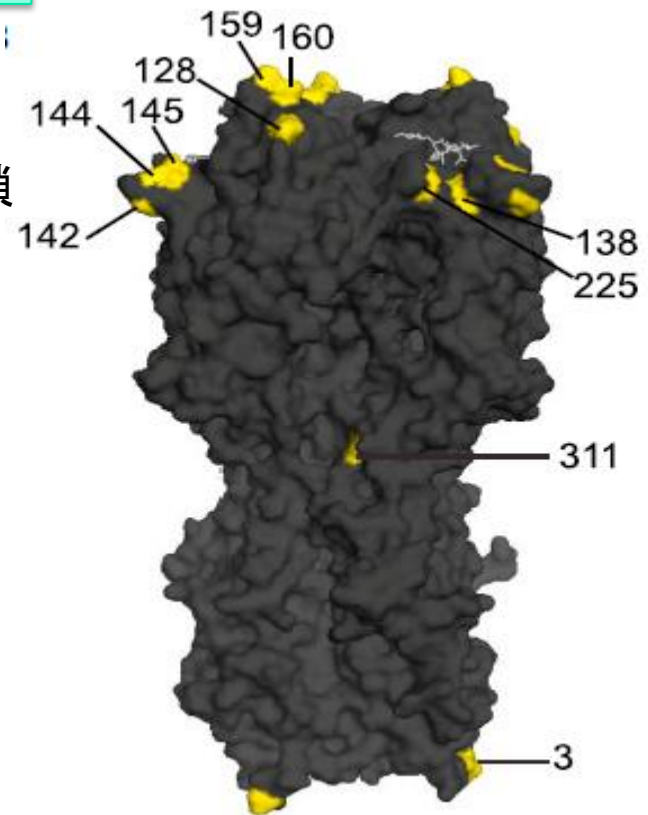
日本の2015/16ワクチン

| Clades | | |
|--------|-------|-------|
| 3C.2a | 3C.3 | 3C.3a |
| L3I | | |
| | T128A | T128A |
| | | A138S |
| | R142G | R142G |
| N144S | | |
| N145S | N145S | N145S |
| F159Y | | F159S |
| K160T | | |
| N225D | | N225D |
| Q311H | | |

+糖鎖

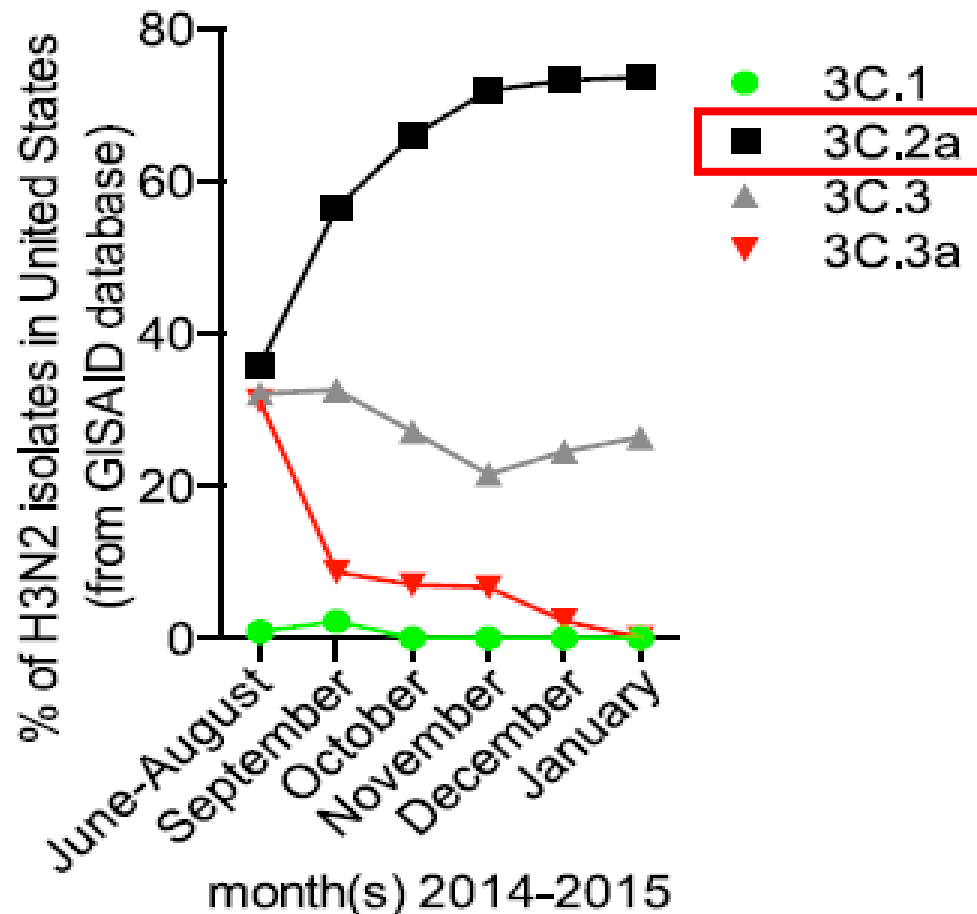
—糖鎖

—糖鎖

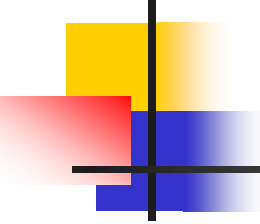


Shown are HA residues (H3 numbering) that differ between the A/Texas/50/2012 H3N2 vaccine strain and most clade 3C.2a, 3C.3, and 3C.3a viruses isolated during the 2014–2015 Northern Hemisphere influenza season.

Genetically Distinct H3N2 Viruses Circulated during 2014–2015 Influenza Season in the **United States** Shown are the percentage of viruses that belong to each HA clade



アメリカでは2014–2015に
HA clade **3C.2a**が増加



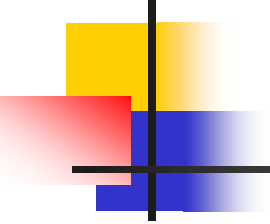
2015/5/15: 国立感染症研究所

- ワクチン株A/ニューヨーク/39/2012に対するフェレット抗血清を用いた反応性: 8倍以上も反応性が低下している**抗原変異株が約78%**。
- A/スイス/9715293/2013(サブクレード3C.3a)に対する抗血清を用いた反応性: **抗原性が類似した株が約90%**。
- 流行の主流であったサブクレード**3C.2a株**は、赤血球凝集活性が極めて低く、HI試験による抗原性解析が困難であったため、A(H3N2)亜型ウイルスについては**中和試験**で抗原性解析を施行。
- 大部分は「サブクレード3C.2a」および「3C.3a」に属し、特に**3C.2aに分類された株が全体の7割以上**。

北半球(アメリカ、カナダ、ヨーロッパ)と同様

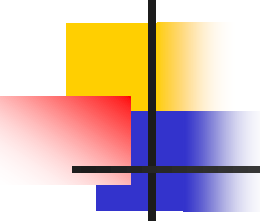
2014/2015

Vaccine Effectiveness ?



2014/2015: Vaccine Effectiveness

- MMWR 2015; 64: 10–15 (January 16, 2015) CDC [U.S.A.](#)
 - 今季インフルエンザワクチン、有効率は**23%** (過去10年間のインフルエンザワクチンの有効率は10%~60%:史上最悪だったわけではない。)
 - 今季のワクチン有効率は、生後6か月~17歳の子どもで26%と最も高く、18~49歳で12%、50歳以上で14%。
- February 26, 2015 CDC [U.S.A.](#)
 - **A H3N2: 18%** (95% confidence interval (CI): 6%–29%)
 - **Influenza B: 45%.**
- Eurosurveillance 2015; 20 (29 January, 2015) [Canada](#)
 - **A(H3N2) viruses: -8%** (95% CI: -50 to 23%)
- Eurosurveillance 2015; 20 (February 5, 2015) [United Kingdom](#)
 - **A H3N2: 3.4%** (95% CI: -44.8 to 35.5)
- 今季のインフルエンザ 6割でワクチン効果低下 (3月12日 5時36分 NHK放送) [日本](#)
 - 詳しいデータなし



Influenza vaccine effectiveness in the 2014–15 season CDC: February 24, 2015

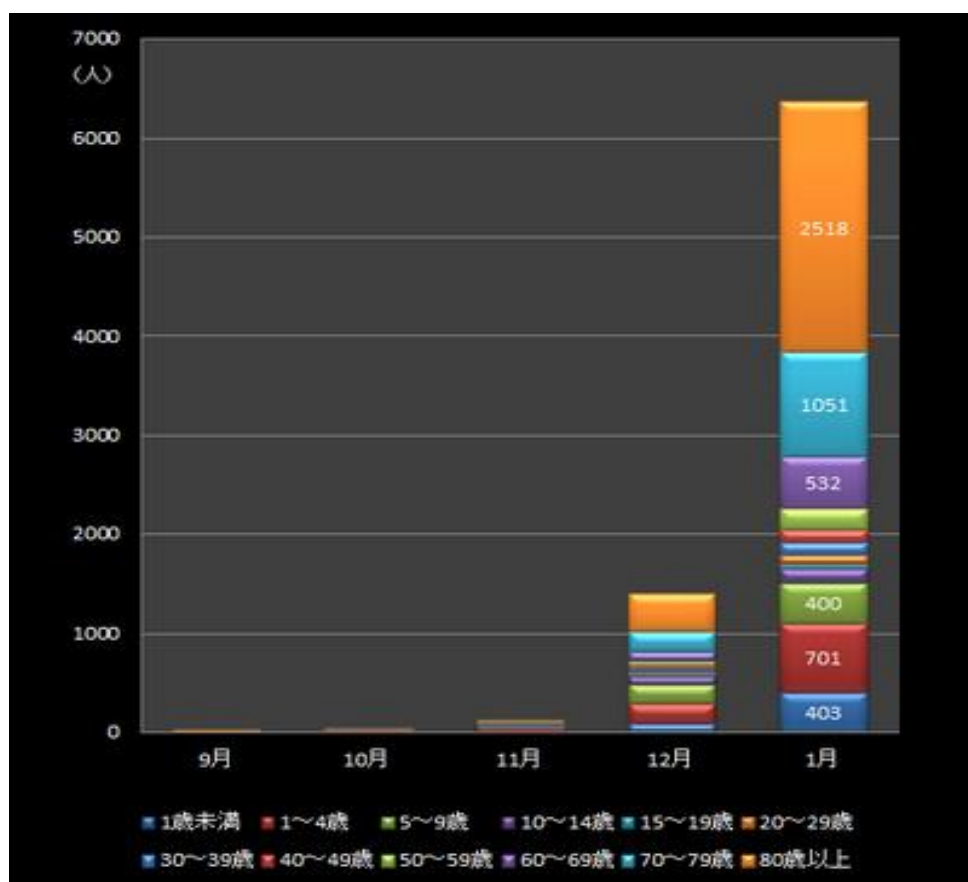
| | Influenza (+) | % vaccinated | Influenza (-) | % vaccinated | Adjusted VE | 95% CI |
|--|---------------|--------------|---------------|--------------|-------------|------------|
| All A(H3N2) | 1415 | 53% | 3281 | 57% | 18% | 6 to 29 |
| A(H3N2) vaccine-like
(group 3C.3/3C.3b) | 115 | 39% | 3281 | 57% | 49% | 18 to 69 |
| A(H3N2)
(group 3C.2a) | 624 | 55% | 3281 | 57% | 15% | -5 to 30 |
| A(H3N2)
(group 3C.3a) | 25 | 60% | 3281 | 57% | -14% | -177 to 53 |

2014/15にAntigenic Driftを起こした3C.2aと3C.3aには効果がなかった。

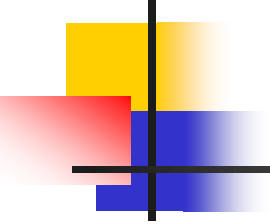
基幹定点医療機関からの報告インフルエンザ入院患者が急増、重症例も目立つ

2015/2/6

基幹定点医療機関からのインフルエンザによる入院患者の届出数の推移

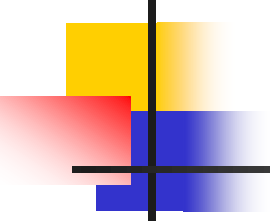


前シーズンと比較して、2014/15シーズンは、**60歳以上の年齢群で約2倍。**



Antigenic driftが小児に影響が少なかった理由

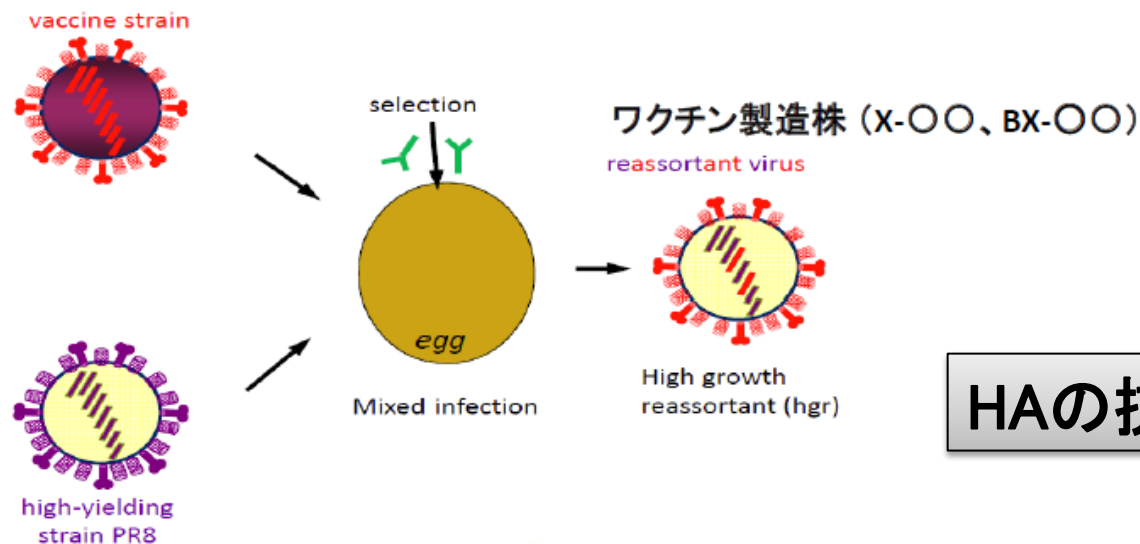
- インフルエンザに罹患したことない子ども
 - memoryがなく、もともとワクチンの効果が少ない。
 - どのインフルエンザでも、常に新型。
- 変異しても、病原性が強くなければ、影響は少ない。



ワクチンの問題点

- 不活化ワクチンの限界
 - IgA抗体は作られない。
 - メモリーができない。
- 有効率の評価、判断の問題点
 - 有効率の意味するもの？
 - Test-negative case control studyの問題点？
- 流行株とワクチン株のHAの抗原性
 - 2014/2015のワクチンとAntigenic Drift
 - 2014/2015のワクチンの有効性は？
- 孵化鶏卵でワクチンウイルスを増やす過程での抗原性の変化
- HI（赤血球凝集阻止反応）価の意味

ワクチン製造株(卵高増殖株)の作製法



HAの抗原性の変化

- 卵でのワクチン製造効率を上げるために、ワクチンウイルスと卵高増殖株 (PR8) との間で遺伝子再集合ウイルス (HGR) が作製される
- ワクチン製造所では、HGRを用いてワクチン製造を行なう

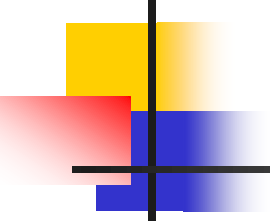
2014/15: H3N2 ワクチン

北半球WHO推奨株

A/テキサス/50/2012株
3C.1

日本ワクチン株

A/ニューヨーク/39/2012
3C.3



ワクチンの問題点

- 不活化ワクチンの限界
 - IgA抗体は作られない。
 - メモリーができない。
- 有効率の評価、判断の問題点
 - 有効率の意味するもの？
 - Test-negative case control studyの問題点？
- 流行株とワクチン株のHAの抗原性
 - 2014/2015のワクチンとAntigenic Drift
 - 2014/2015のワクチンの有効性は？
- 孵化鶏卵でワクチンウイルスを増やす過程での抗原性の変化
- HI（赤血球凝集阻止反応）価の意味

ワクチンの評価指標

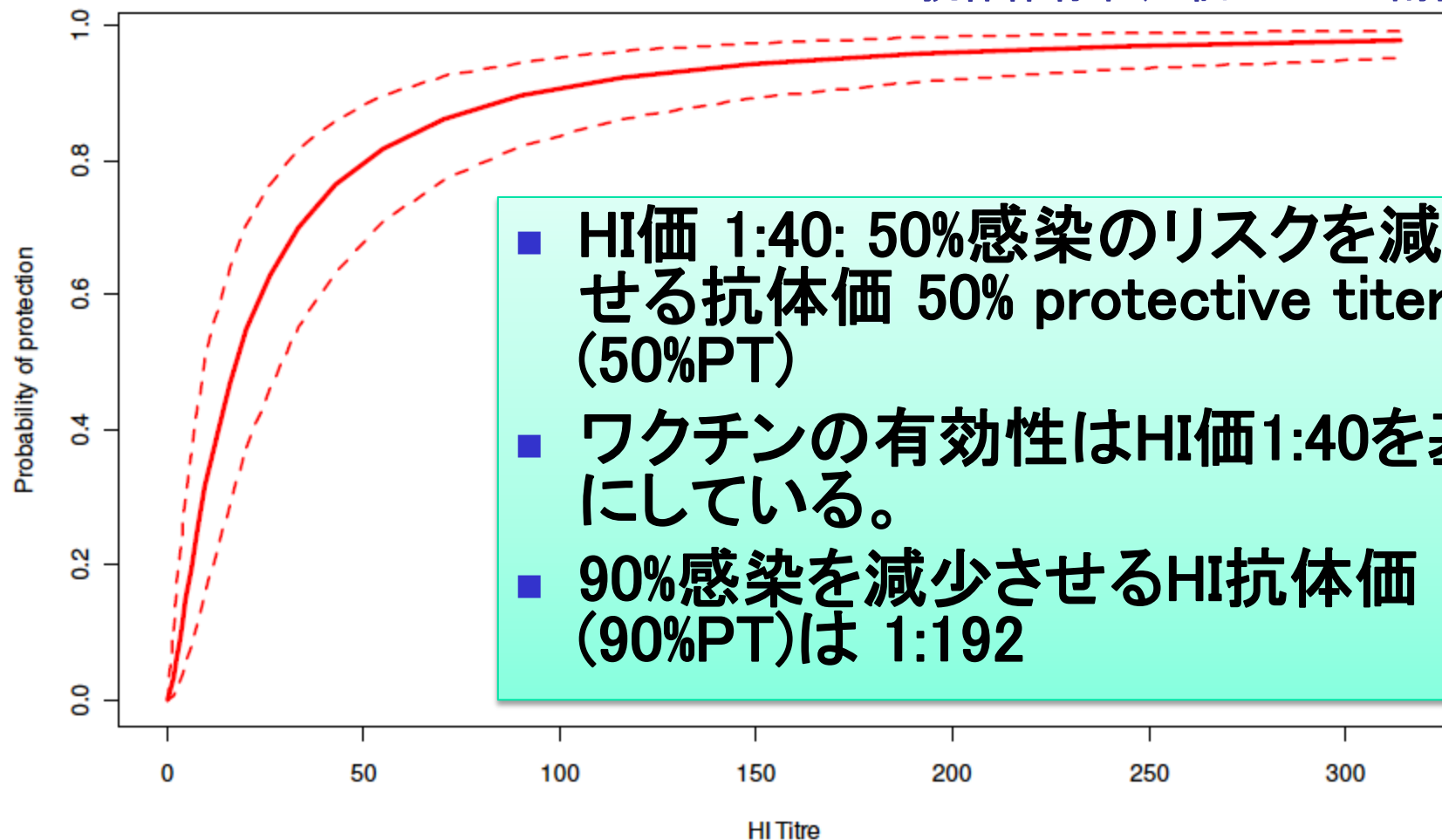
Estimated probability of protection according to the level of HI titre.

(All Model – Posterior Mean value and 95% credible interval)

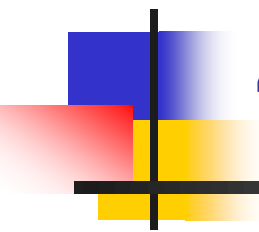
BMC Medical Research Methodology 2010, 10:18

HI Protection curve

抗体保有率(HI価 $\geq$ 1:40の割合、SPR)



- HI価 1:40: 50%感染のリスクを減少させる抗体価 50% protective titer (50%PT)
- ワクチンの有効性はHI価1:40を基準にしている。
- 90%感染を減少させるHI抗体価 (90%PT)は 1:192



2015/2016ワクチン

生物学的製剤規準
総タンパク量
240 μ gから400 μ g

北半球のインフルエンザワクチン

| | 2013/14 | 2014/2015 | 2015/2016 |
|---------------|------------------------|---|-----------------------------|
| A (H1N1)pdm09 | A/California/7/2009 | A/California/7/2009 | A/California/7/2009 |
| A (H3N2)香港 | A/Texas/50/2012 | (A/Texas/50/2012)
A/New York/39/2012 | A/Switzerland/971529/3/2013 |
| B (山形系統) | B/Massachusetts/2/2012 | B/Massachusetts/2/2012 | B/Phuket/3073/2013 |
| B(ビクトリア系統) | | | B/Texas/2/2013 |

A (H1N1)pdmでは抗原性の変化がない

(): WHO推薦株

2013/14のA/Texas/50/2012は卵馴化の過程で抗原性が変化し、2014/15にA/New York/39/2012を使用

2015/16年のインフルエンザワクチン
(4つの株が混合された4価ワクチン)

A/H1N1
pdm09

A/H3N2

B/山形
系統

B/ビクトリ
ア系統

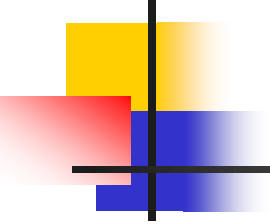
Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children,
2015–2016 PEDIATRICS Volume 126, number 4, October 2015

The number of seasonal

9歳までに、1度はインフルエンザに罹患してメモリーがあると推測？

American Academy of Pediatrics

- 6か月以上(6か月未満は除外しない)
- 9歳以上: 1回接種
- 6か月～8歳
 - 2015年7月までにワクチンを1回以下の接種を受けている子ども:
 - 2回接種
 - 2回接種の間隔は: 何故か理由は不明
 - 2015年7月までにワクチンを2回以上の接種を受けている子ども:
 - 1回接種
 - ワクチンを2回以上の接種は今までに受けていればよい。



お話の内容

- 2014/2015インフルエンザで何が起きたか？
 - 流行状況
 - Antigenic Drift（抗原連続変異）
- インフルエンザワクチンは効くのか？
 - ワクチンの問題点
 - 2015/2016インフルエンザワクチン
- NAIsは全員に使用すべきか？
 - タミフルは何故A/H3N2に効くのか？
 - 自然解熱時間を考慮した治療が必要ではないか？

Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children,
2015–2016 PEDIATRICS Volume 136, number 4, October 2015

People at Higher Risk of Influenza Complications Recommended for **Antiviral Treatment** of Suspected or Confirmed Influenza

American Academy of Pediatrics

Age: Children <2 y, Adults ≥ 65 y
High risk patients

Children <2 y

Adults ≥ 65 y

People with chronic pulmonary (including asthma), cardiovascular (except hypertension alone), renal, hepatic, hematologic (including sickle cell disease), or metabolic disorders (including diabetes mellitus) or neurologic and neurodevelopment conditions (including disorders of the brain, spinal cord, peripheral nerve, and muscle such as cerebral palsy, epilepsy [seizure disorders], stroke, intellectual disability [mental retardation], moderate to severe developmental delay, muscular dystrophy, or spinal cord injury)

People with immunosuppression, including that caused by medications or by HIV infection

Women who are pregnant or postpartum (within 2 wk after delivery)

アメリカ:2012/13インフルエンザシーズン:インフルエンザ診断確定の外来患者
NAIs使用:16% (underprescribing);**抗菌薬使用:30%** (overprescribing)
(Clin Infect Dis. 2014; 59: 774–782.)

Residents of nursing homes and other chronic care facilities

小児でどの薬を使用するか？

(年齢、耐性、副作用を考えずに)

(私見)

■ A(H1N1)pdm09

- タミフル＝リレンザ＝イナビル
- (発症1日過ぎてからの効果少ない？)

■ A(H3N2)

2峰性発熱

ラピアクタは重症例に使用

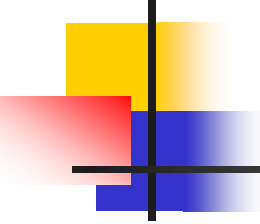
- **タミフル** > リレンザ ≥ イナビル
- (発症2日以内なら効果ある)

■ B

2峰性発熱

2峰性発熱

- **リレンザ** ≥ タミフル **リレンザ** ≥ イナビル
- 漢方薬？
- (発症1日過ぎてからの効果少ない？)



NAIsの有効性の違い

- 何故、B型はA型よりNAIsが効きにくいのか？
- 何故、タミフルがA(H3N2)に他のNAIsより有効なのか？

1. 50% inhibitory concentration (IC_{50}) : 50%阻害濃度
2. レセプター結合性 : α 2,3 or α 2,6 Sialylglycan

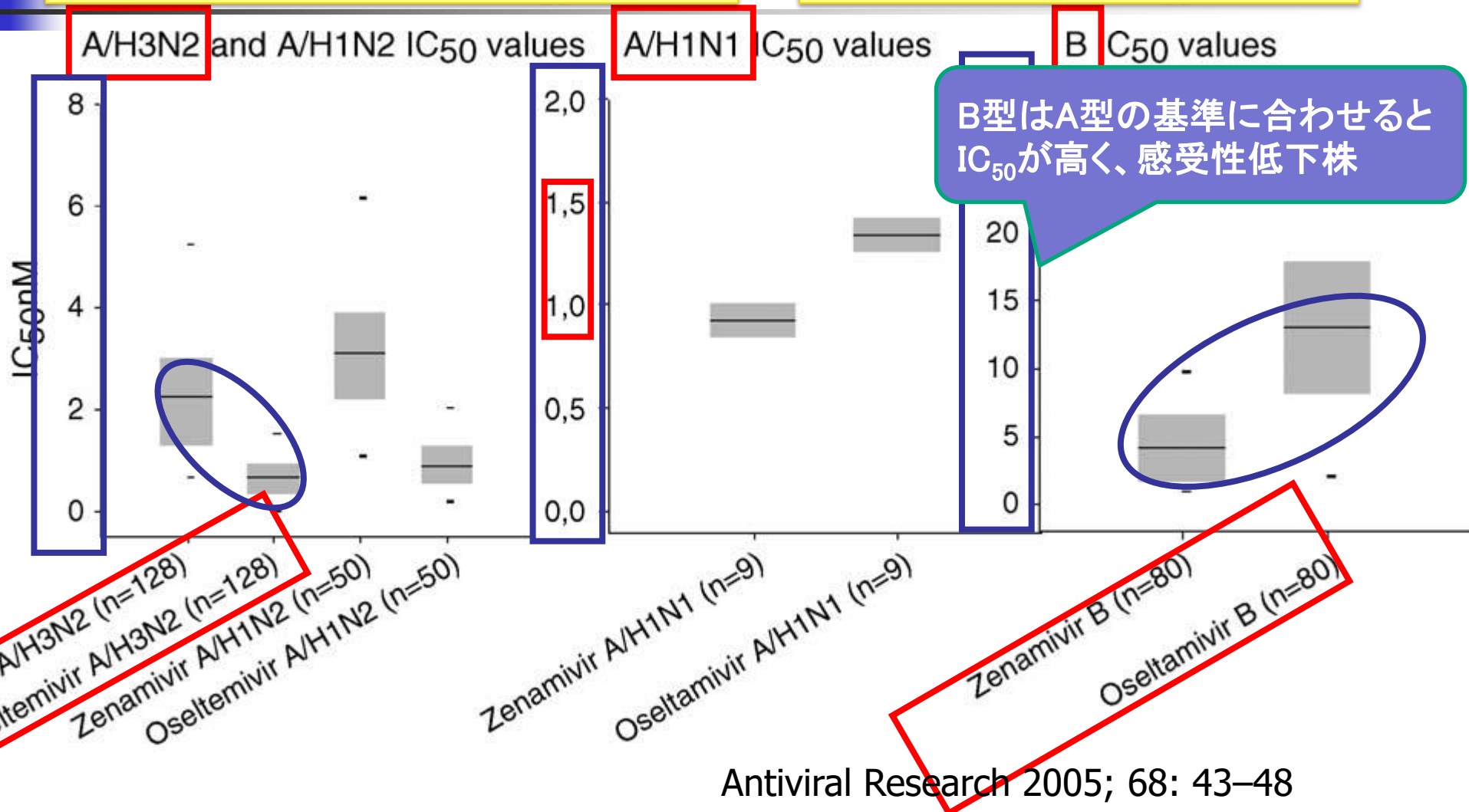
IC₅₀による効果の説明

BはAよりIC₅₀が高い

A(H1N1)pdm09はIC₅₀が低く、NAIsが効きやすい。

A(H3N2)はタミフルのIC₅₀が低い

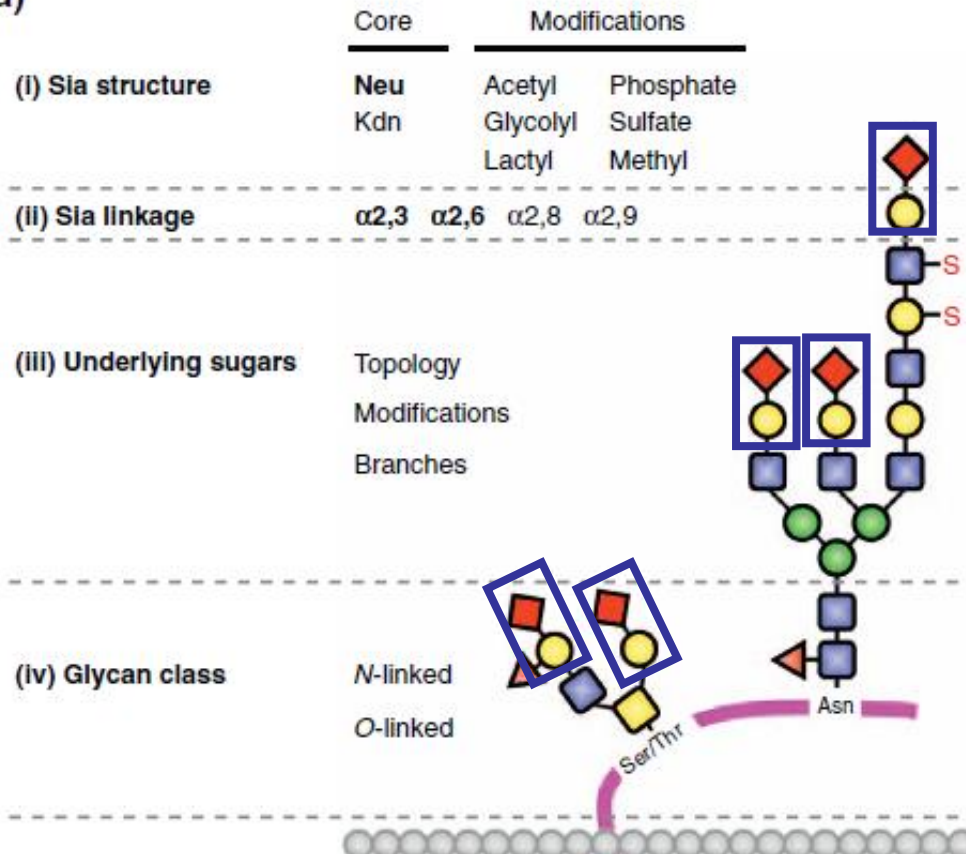
BはリレンザのIC₅₀が低い



Complexity of sialoglycans recognized by influenza A virus.

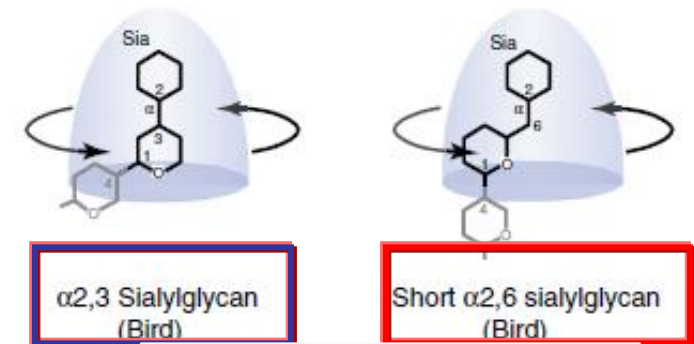
Trends in Microbiology 2012; 20: 11–20

(a)

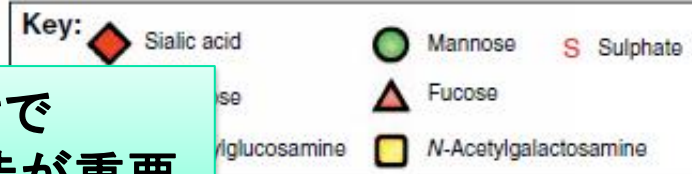
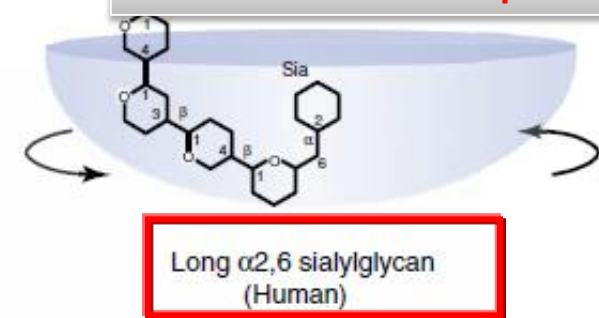


(b)

Cone-like receptor

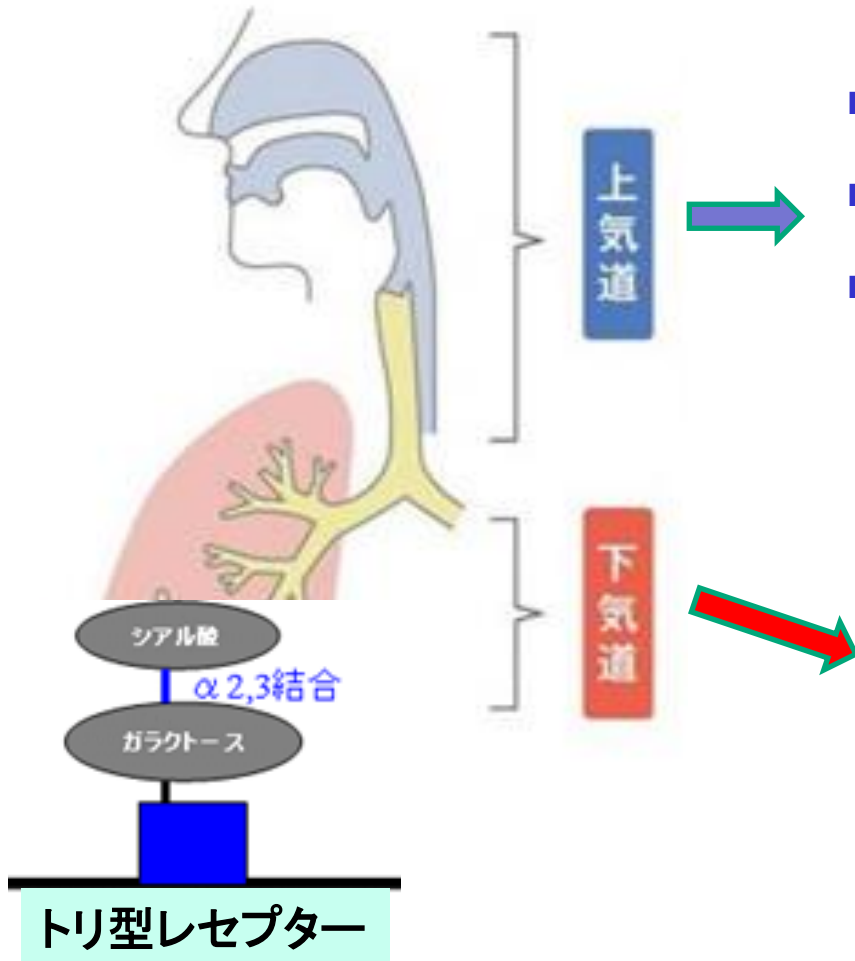
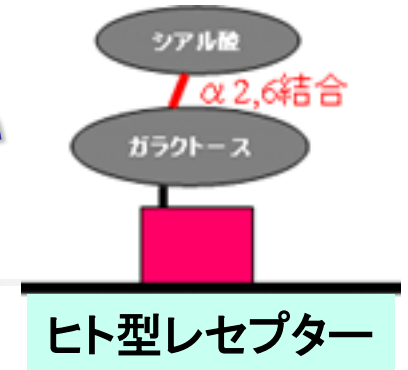


Umbrella-like receptor



レセプター結合性はシアル酸とガラクトースの結合だけで決まるのではなく、ガラクトースより下の糖鎖、立体構造が重要

ヒトの場所によるレセプターの違い

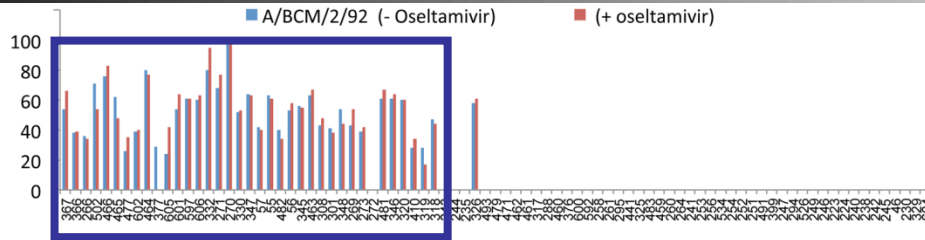


- α2-6結合シアル酸(ヒト型レセプター)
 - 季節性インフルエンザの感染
 - 飛沫で感染しやすいのでヒトからヒトへの感染がしやすい。
-
- α2-3結合シアル酸(トリ型レセプター)
 - トリインフルエンザの感染
 - 感染すると重症
 - (細気管支細胞、2型肺胞上皮細胞)

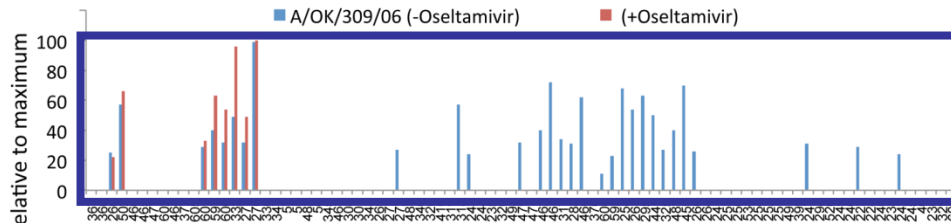
Glycan microarray: H3N2ウイルスを使用

PLOS ONE 2013;8 :e66325

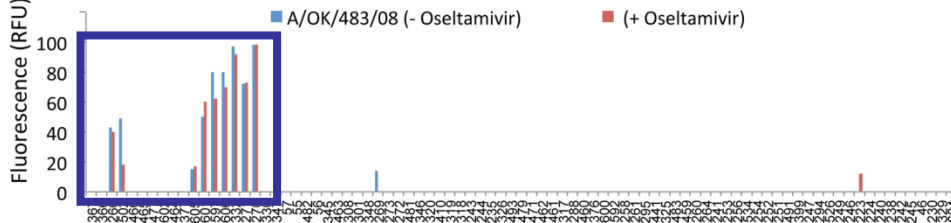
1992



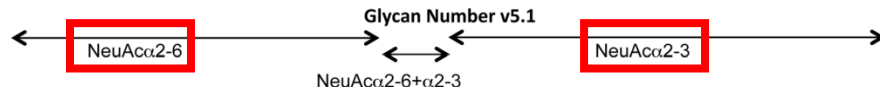
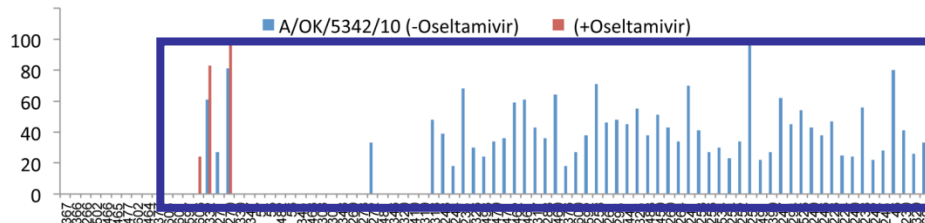
2006



2008



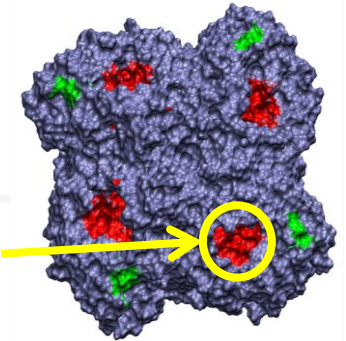
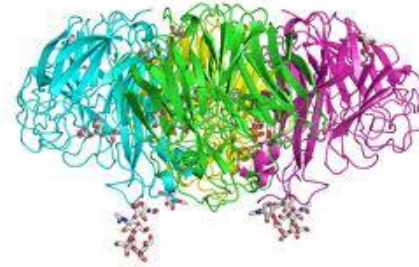
2010



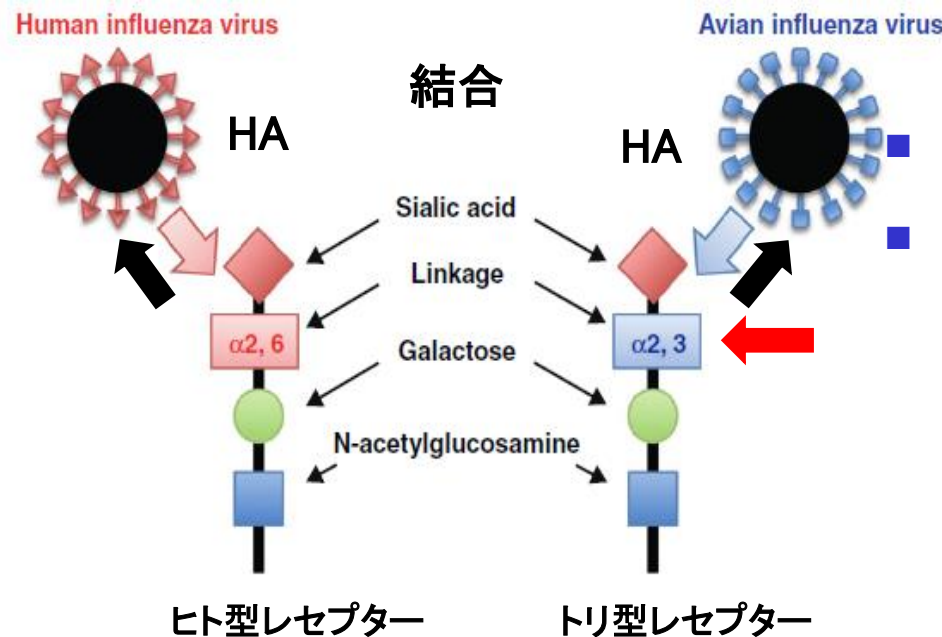
- 1992, 2008: H3N2は: 主に NeuAc α 2-6 array glycans (ヒト型) と結合
- 2006, 2010 (2012): NeuAc α 2-3 array glycans (トリ型) とより結合

NeuAc α 2-3 array glycans (トリ型) 結合するHAのことがある。→肺の末梢まで感染しやすい。リレンザより、タミフルが有効。

NAのもう一つの働き



シアル酸結合部位



- ウイルスのreleaseに重要
- ウイルスのentryに重要

- 細胞表面の粘液にシアル酸(sialic acid-containing glycoproteins)が含まれる。ウイルスに結合したこのシアル酸を切り離し、再びウイルスを遊離させ、ウイルスの感染性を増す。(Virology Journal 2013; 10: 321)
- NA: A(H1N1): G147R変異; A(H3N2) : D151G変異はreceptor-binding activityを持つ(実験) (J Virol 2015; 89: 3737-45)

Glycan microarray: H3N2ウイルスを使用

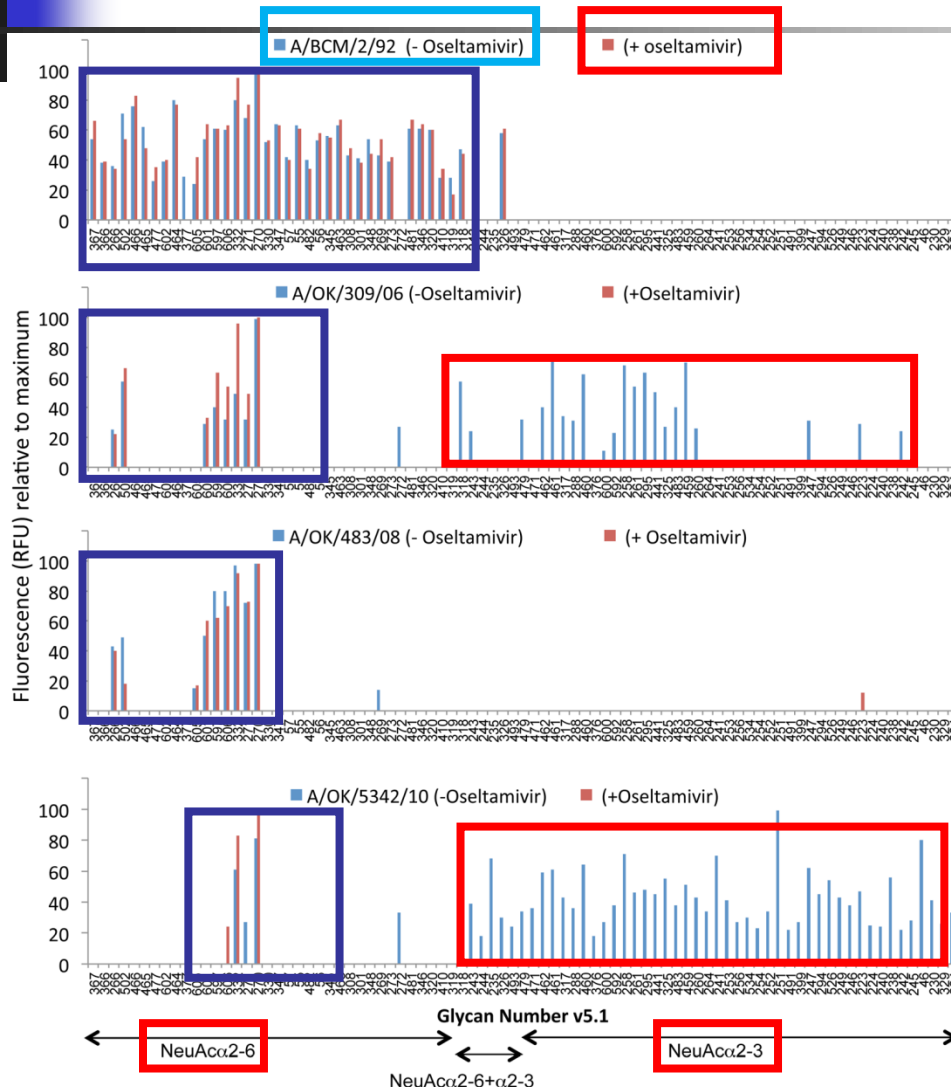
PLOS ONE 2013;8 :e66325

1992

2006

2008

2010

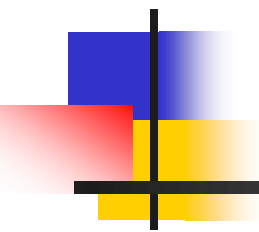


- NeuAc α 2-6 array glycans (ヒト型) 6との結合はタミフルで抑制されない。

HA は NeuAca2-6 glycansと結合し細胞内に侵入する。

- 2006, 2010 (2012) の NeuAc α 2-3 array glycans (トリ型) との結合はタミフルで抑制される。

HAは α 2-6 array glycans (ヒト型) と結合し、NAは α 2-3 array glycans (トリ型) と結合し細胞内に侵入する。

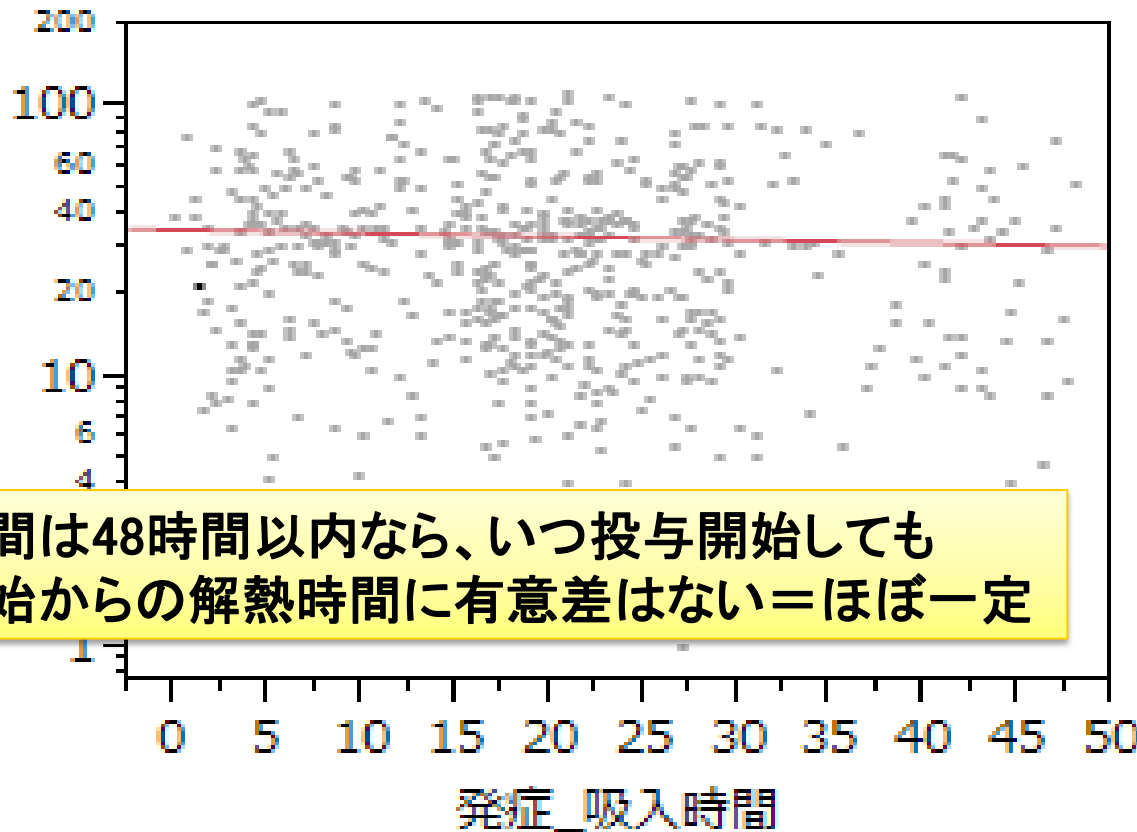


解熱時間

48時間以内にNAIsの使用を開始すれば効果があるのか？

治療開始から解熱までに要する時間

解熱までの時間（時間）



解熱時間は48時間以内なら、いつ投与開始しても
投薬開始からの解熱時間に有意差はない＝ほぼ一定

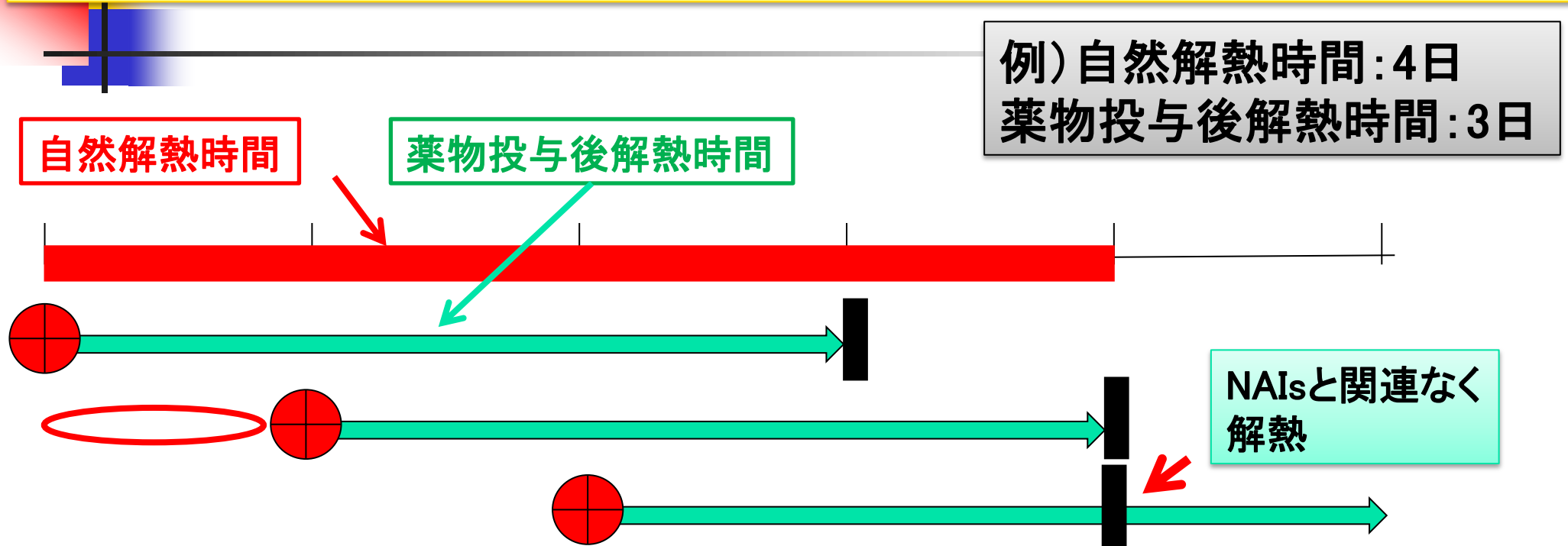
?

しかし、「発症から治療までの時間」が1時間短くなると「吸入から解熱までの時間」が1.01倍になる。12時間短くなると1.09倍になる。

→ 治療を遅く開始すると、統計的には治療開始から解熱までの時間が僅かであるが、短くなる？

48時間以内に治療を開始すれば、効果があるのか？

(自然解熱時間－治療開始後解熱時間)以内に治療を開始する必要がある



遅く治療した方が、治療後の解熱時間が短くなる

A(H1N1)pdmは自然解熱時間が短い
Bは治療開始後の解熱時間が長い

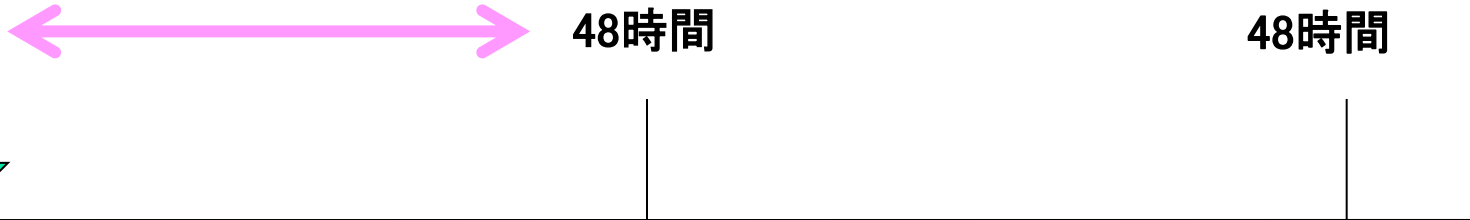


発症後より早く治療開始しないと
有意差が出にくい？

いつまでに治療を開始すれば、有効なのか？

(自然解熱時間) - (治療開始後解熱時間) 以内の治療開始

発症



B型

自然解熱時間

75時間

治療開始後解熱時間

25時間以内の治療開始

50時間

A(H1N1)ソ連

70時間

A(H1N1)pdm09はソ連より
自然解熱が10時間ほど短い？

35時間以内に治療開始

35時間



発症25時間以内に治療開始すると有意差
発症25時間以内に治療開始しないと耐性株との有意差がでない

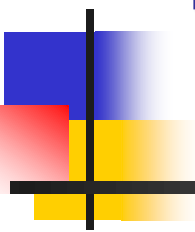
無治療症例 (東栄病院の2014-2015シーズン)

- 親の希望
- 親が悩んでいた時
 - 世界の情勢(乳幼児以外は、日本以外ではあまり使用しない)
 - インフルエンザの型による違い
 - 発症、48時間近くなっている場合の自然経過との違い

H3N2 16症例 (平均7.8歳:1歳6か月～12歳6か月)

| 受診時間 | 時間 | 自然解熱時間 | 時間 |
|------|-------|--------|-------|
| 平均 | 28.06 | 平均 | 42.5 |
| 標準偏差 | 22.28 | 標準偏差 | 22.09 |

診断時までには軽症で経過している症例などバイアスが入っているが、発症48時間以内に解熱



H274Y変異A(H1N1)ソ連とH274Y変異A(H1N1)pdm09
にタミフルは効いていたのか？

2007-2008年と2008-2009 年のインフルエンザシーズンの A(H1N1)ソ連に対するタミフル使用後の体温

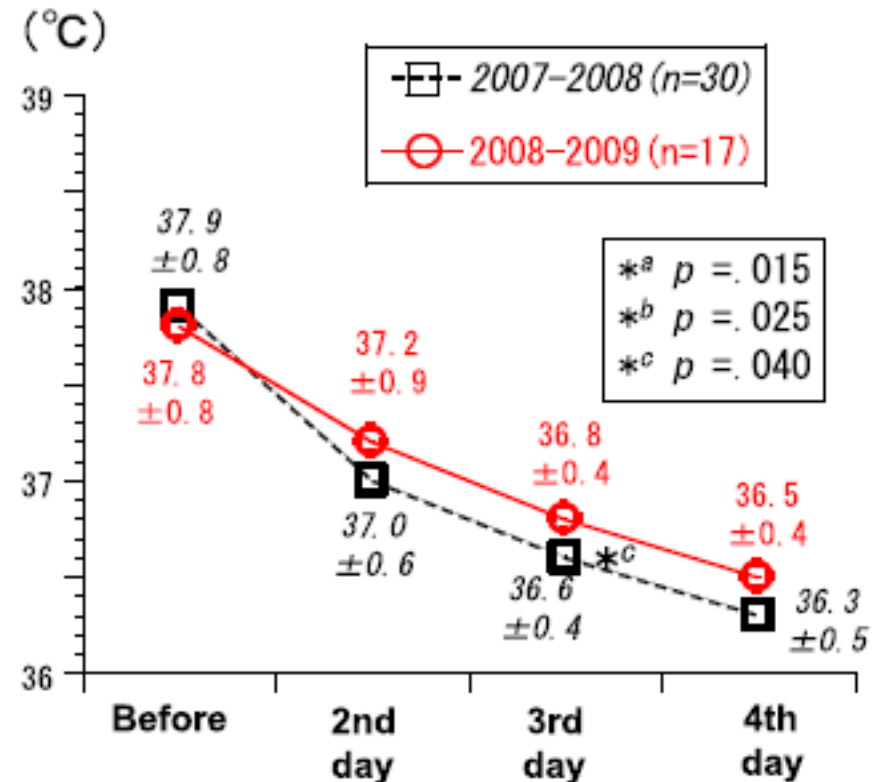
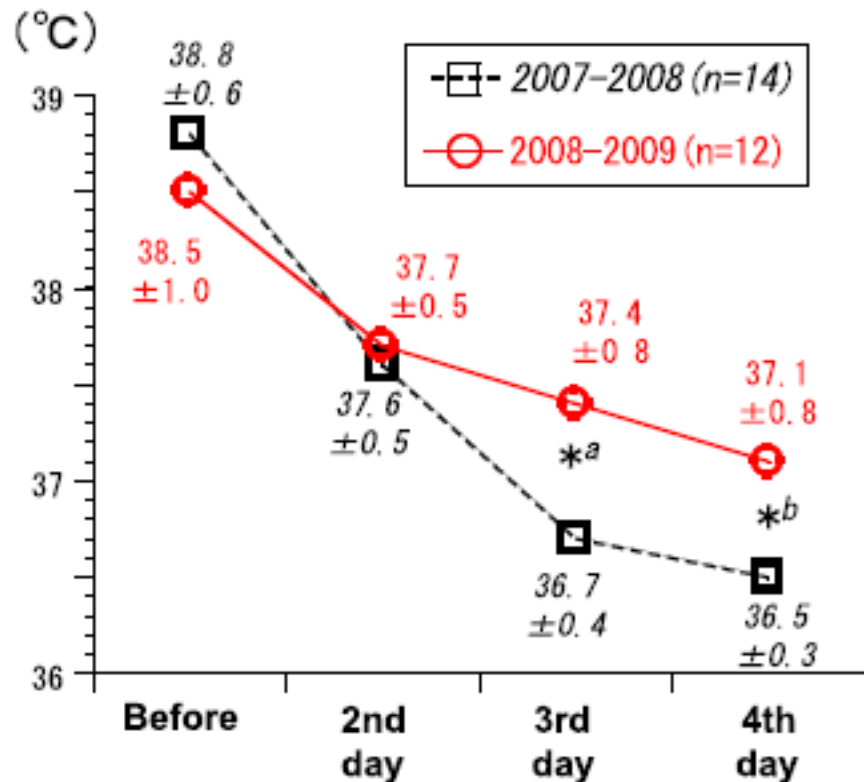
気づいた小児科医は
ほとんどいなかった。

大人で有意差が出なかったが、タミフルは効いていた。
(タミフルの局所血中濃度は高い、免疫がある)

無治療の比較ではない。

≤ 15 years

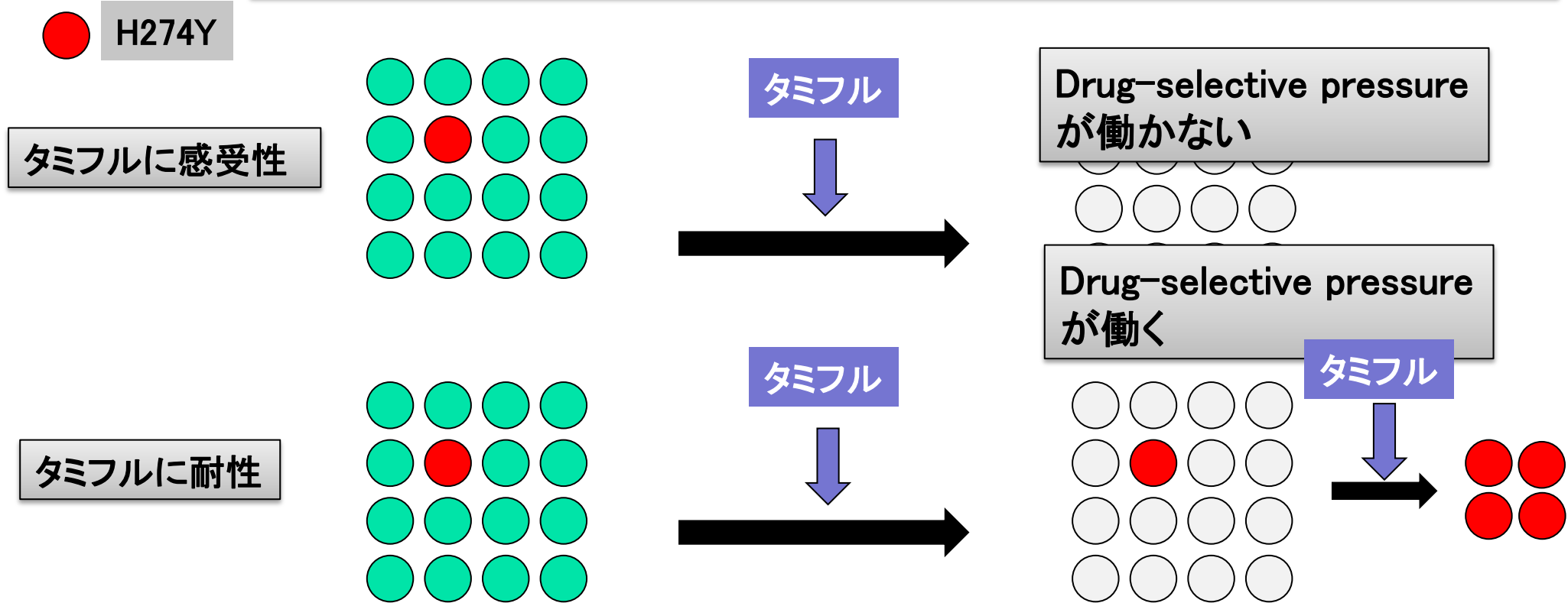
> 15 years



H274Y変異A(H1N1)ソ連にタミフルは効いていたのか？

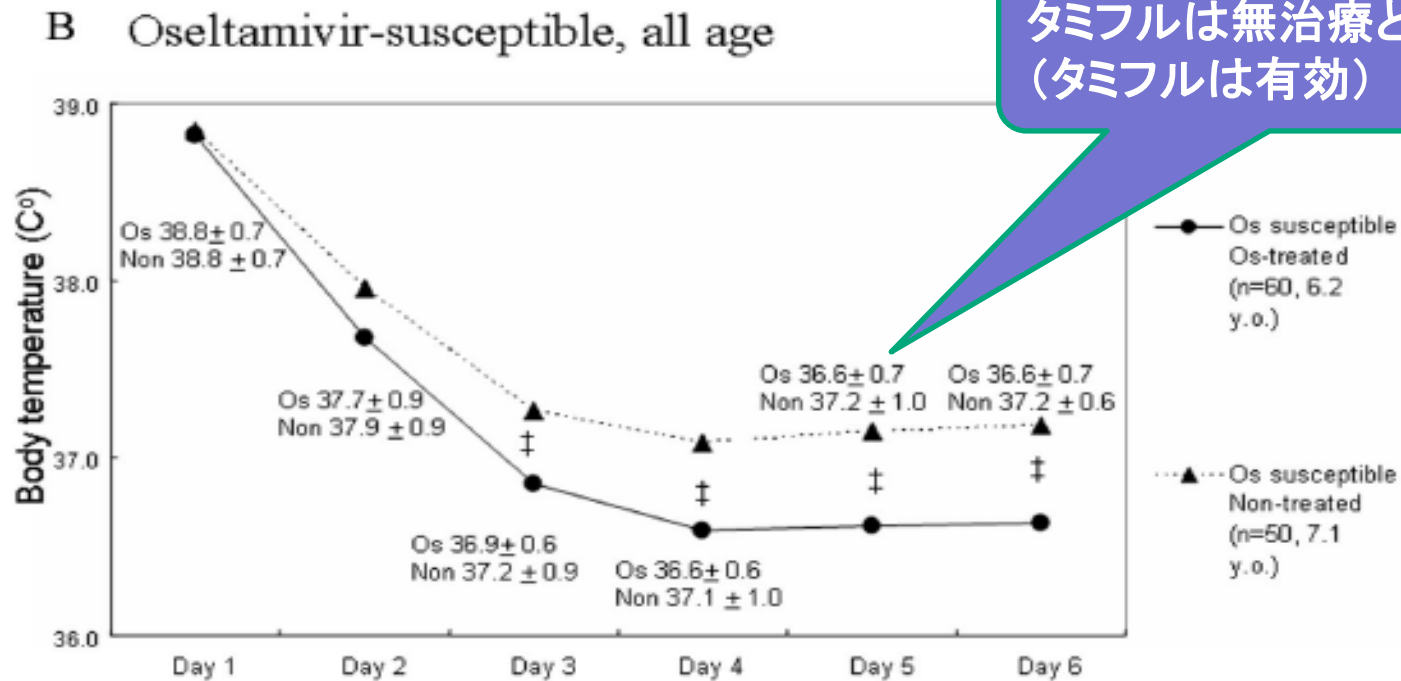
H274変異を持つウイルスがタミフルに感受性があったなら、タミフルによる薬剤圧力でH274Y変異A(H1N1)が選択されて世界中に広がった説明ができない。

大人でもH274Y変異A(H1N1)はタミフルに対して耐性だったと推測される。



大人で、タミフル耐性のH274Y変異A(H1N1)と前年度のタミフル感受性と有意差が出なかった理由は、子どもと比べ自然解熱時間が短く有意差が出にくかったのでは？早期治療開始での比較は？

0-15歳：タミフル感受性株に対するタミフルと無治療患者の比較

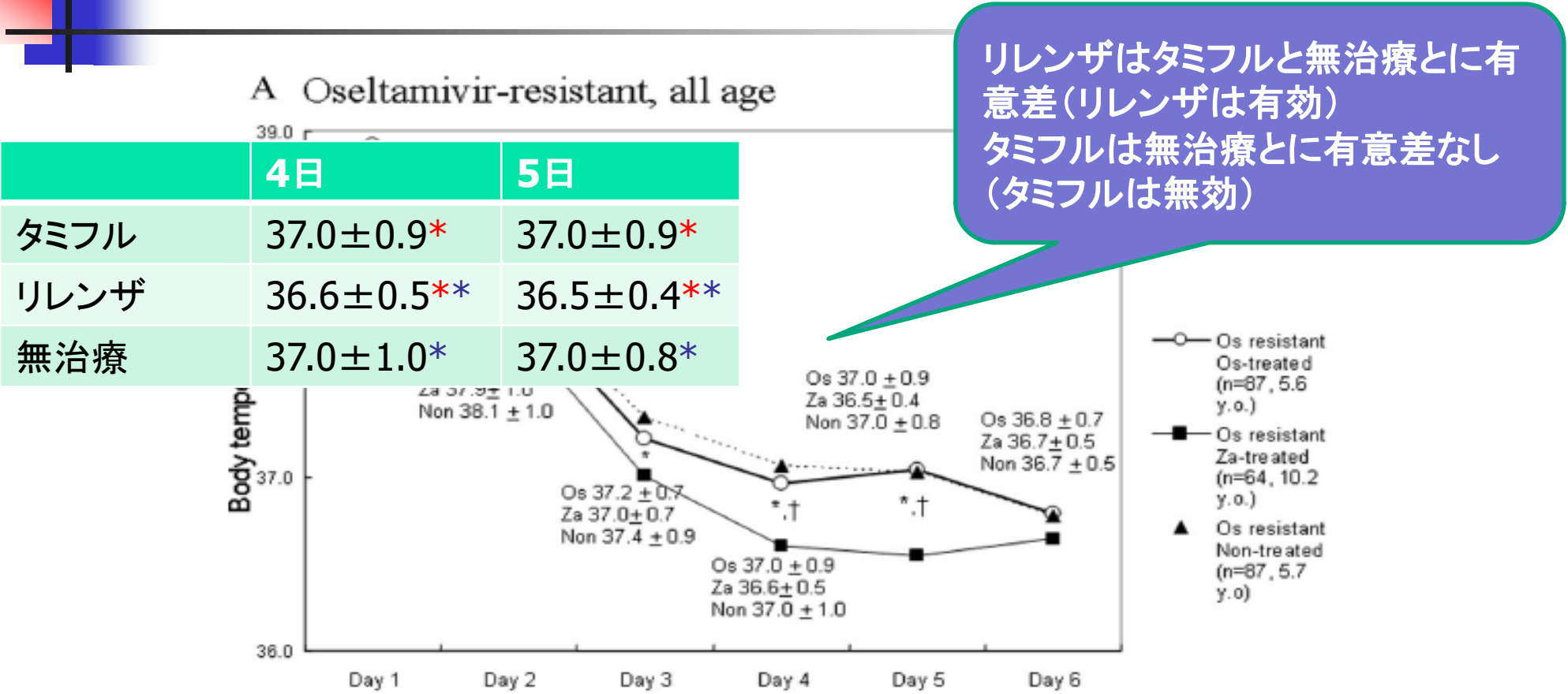


タミフルは無治療とに有意差
(タミフルは有効)

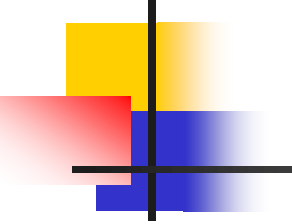
†Os versus Non, $P < 0.01$

Pediatr Infect Dis J 2010;29: 898–904

0-15歳：タミフル耐性株に対するタミフル、リレンザ、無治療患者の比較

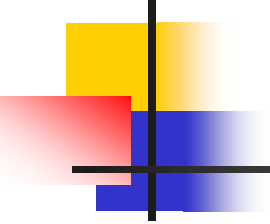


*Za versus Non, $P < 0.05$; †Os versus Za, $P < 0.05$;



A(H1N1)pdm09に対するNAIsの評価

- 2009年の次のシーズンからは肺炎が少ない。
- A(H1N1)ソ連より軽症？
 - 自然解熱時間が短い？（発熱時間が短い？）
 - 薬剤投与後の解熱時間が短い？
- A(H1N1)pdm09に対するNAIsの評価での注意点
 - 自然解熱時間が明らかになっていない。
 - 発症後早期に使用しない限り、自然経過と変わりないのではないか？
 - H274Y変異に対するタミフルの効果は、早期に使用を開始した症例と比較しないと差が出ないのでは？ → H274Y変異に対してタミフルの効果があったと判断して良いのか？



新しい抗インフルエンザ薬

- 2016年11月 (GSK)
 - 静脈注射用リレンザ
- 2018年 (塩野義製薬)
 - ウイルスの増殖を抑制する経口1回投与薬
 - 作用機序？

型、亜型別の2次感染のない自然解熱時間のデータがほとんどない。

どのNAIsを選ぶか？

NAIsの種類

治療開始からの解熱時間

治療するなら、できるだけ早く治療を開始。
治療を開始する時間も考え、NAIsを選択？

副作用

宿主の年齢

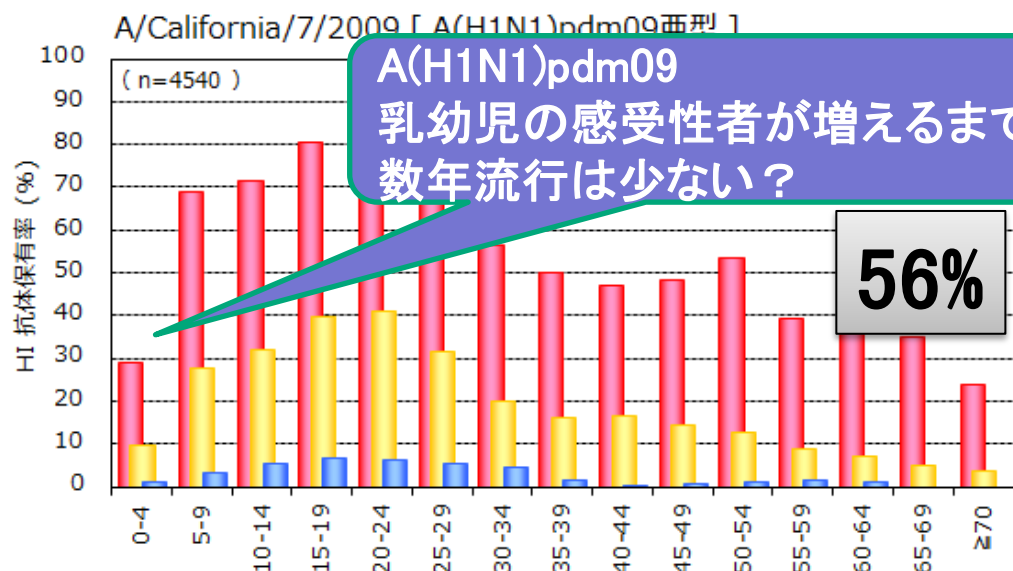
自然解熱時間？

ウイルスの種類

図1 A型インフルエンザに対する年齢群別HI抗体保有状況

[2015/16シーズン前]

(2015年12月4日現在)



A(H3N2)
予想より抗体保有者が多い。
(昨シーズン3C.2aに感染した?)

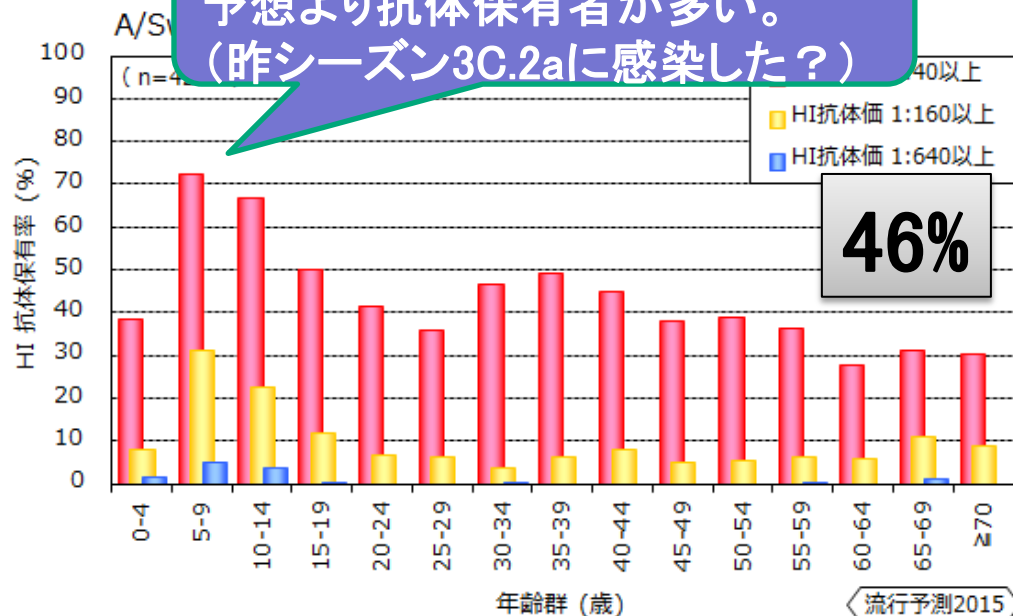
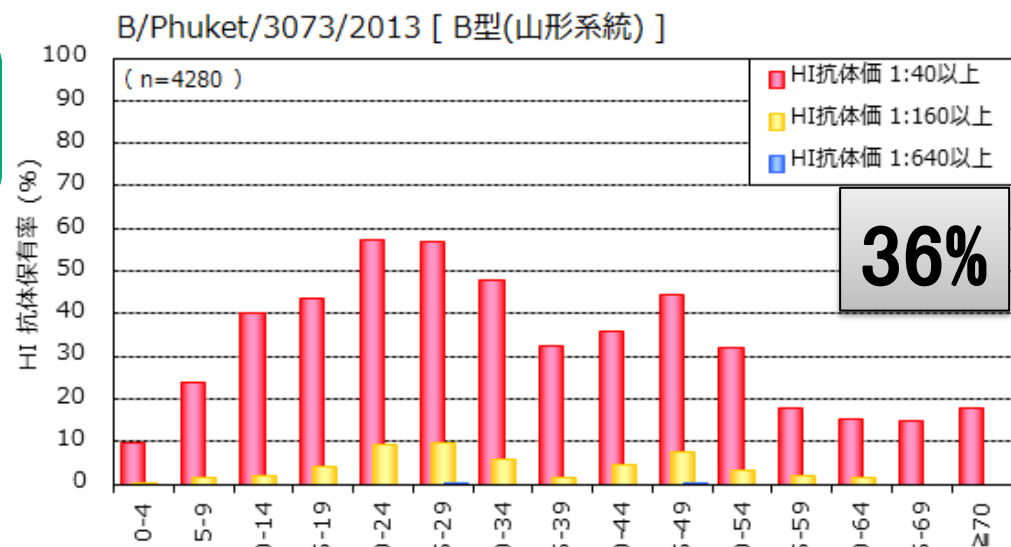


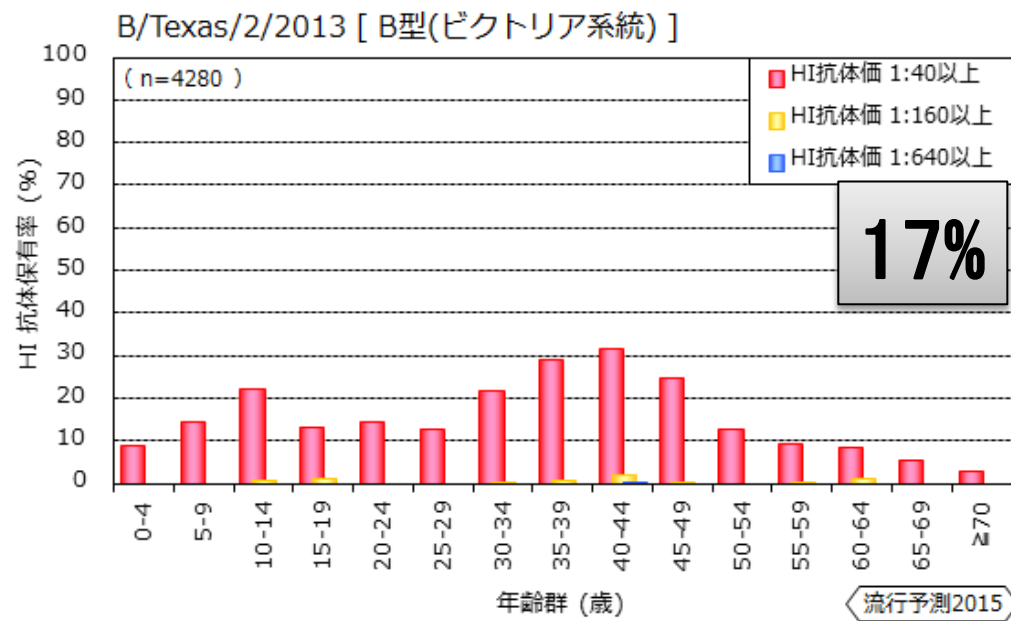
図2 B型インフルエンザに対する年齢群別HI抗体保有状況

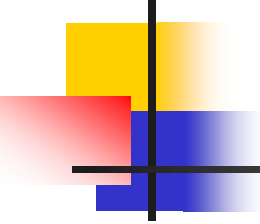
[2015/16シーズン前]

(2015年12月4日現在)



B型の流行の可能性が高い？





2015/2016インフルエンザは？

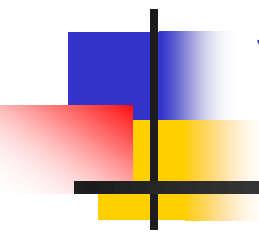
| | A | A(H1N1)pdm | A(H3N2) | B | B(Yamagata) | B(Victoria) |
|---------|------|------------|---------|------|-------------|-------------|
| オーストラリア | 33.4 | 3.6 | 29.4 | 66.5 | 48.2 | 18.8 |
| アメリカ | 61.2 | (14.7) | (78.3) | 38.8 | (15.4) | (12.3) |
| ヨーロッパ | 76.6 | 19.7 | 56.2 | 23.4 | 19.2 | 1.1 |
| 日本 | 76.8 | 25.6 | 51.2 | 23.2 | 16.0 | 7.2 |

- A (H3N2) 3C.2aの流行
- A (H1N1)pdm09の流行はまだ
- B型の流行(山形系統？ビクトリア系統？の流行)

ご清聴ありがとうございました



時間が余ったら、続く



今、日本で注目すべき呼吸器感染症

Enterovirus D68

Enterovirus D68

- 2014年8月～12月
 - 下気道炎(肺炎、細気管支炎)の流行(Colorado, USA)
 - 1,152 people in 49 states(14例の死亡例)

States with Confirmed EV-D68 Infections



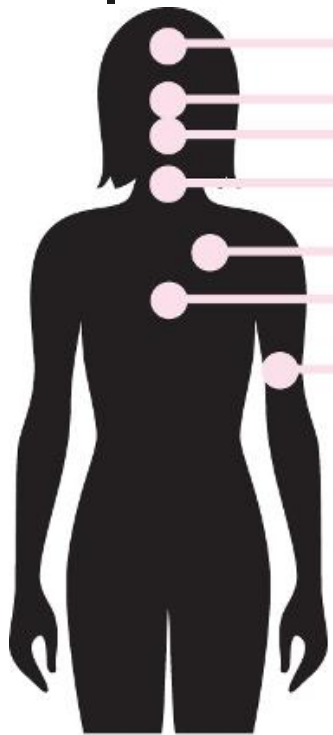
States with Lab-confirmed EV-D68 Infections



States with Lab-confirmed EV-D68 Infections



Enterovirus D68



fever

runny nose, sneezing

mouth blisters

cough

skin rash

difficulty breathing, wheezing

body, muscle aches

Less commonly, a person may develop:

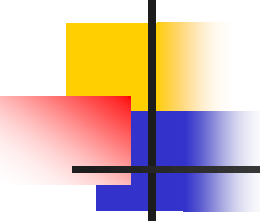
- myocarditis (infection of the heart)
- pericarditis (infection of the sac around the heart)
- encephalitis (infection of the brain)

- paralysis

気管支喘息様呼吸困難

ポリオ様麻痺



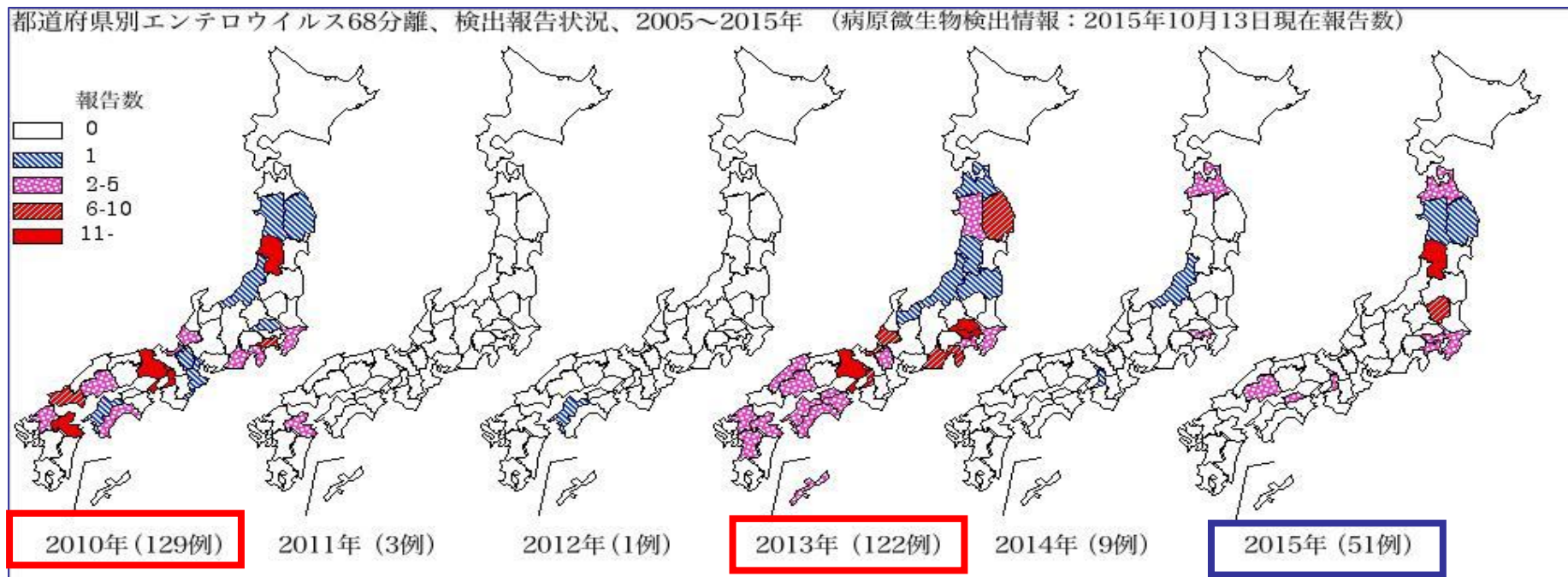


Acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction (Acute flaccid myelitis: AFM)

- 2014年8月～2015年7月: 120 children in 34 states (CDC)
- 発症3～16日前に、主に上気道症状を伴う発熱症状
- 中央年齢: 7.6歳 (range = 5か月–20 歳)
- **四肢の急性弛緩性麻痺**(主に近位、非対称性)、感覚レベルは正常。
- 小児麻痺のような症状・**後遺症**を残す
- 三叉, 顔面, 迷走, 舌下神経などの**下部脳神経が広範囲にわたって侵され**, 発声, 発語, 嚥下, 咀嚼, 表情の麻痺をおこした状態は球麻痺bulbar palsy
- MRI: 複数の脊髄、脳幹の灰白皮質の病変。
- **軽度から中等度の髄液細胞増加症**を8例に認め、脳脊髄液(CSF)のグルコース値は正常、CSF蛋白質は正常または軽度上昇
- **Clade B1**

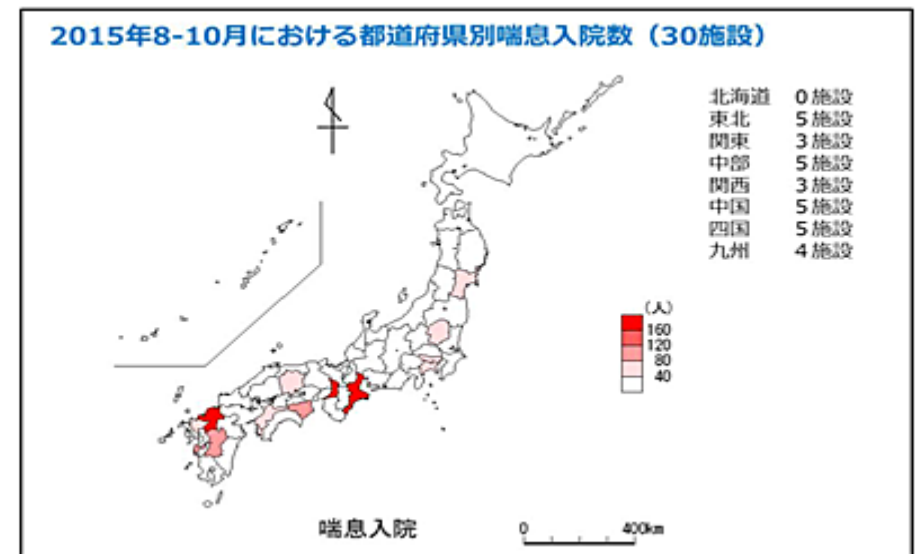
日本のEV D68

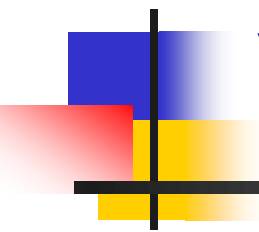
- エンテロウイルスD-68型は、国内では2010年と2013年に120例以上の感染が報告されたが、今年は10月13日までに全国で51例発生している。



EV-D68の流行年は、喘息発作入院例の増加ピークが前倒しに 小児アレルギー学会

- 2015年の喘息例に対するウイルス検索は、8施設で121例に対して実施され、EV-D68を検出しえた施設は**3施設、23例**であった。
- 検出施設の月別検出率をみると、**9月は50%、10月は6%**。よって、2015年9月にEV-D68による喘息発作例が増加したことが示唆された。
- 回答施設における**AFP例は4例**あったが、この4例は喘息発作を伴っていなかったという。

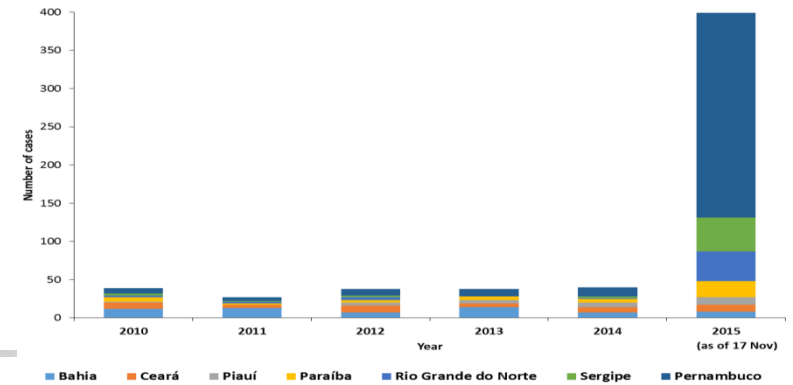




今、世界で注目されている感染症

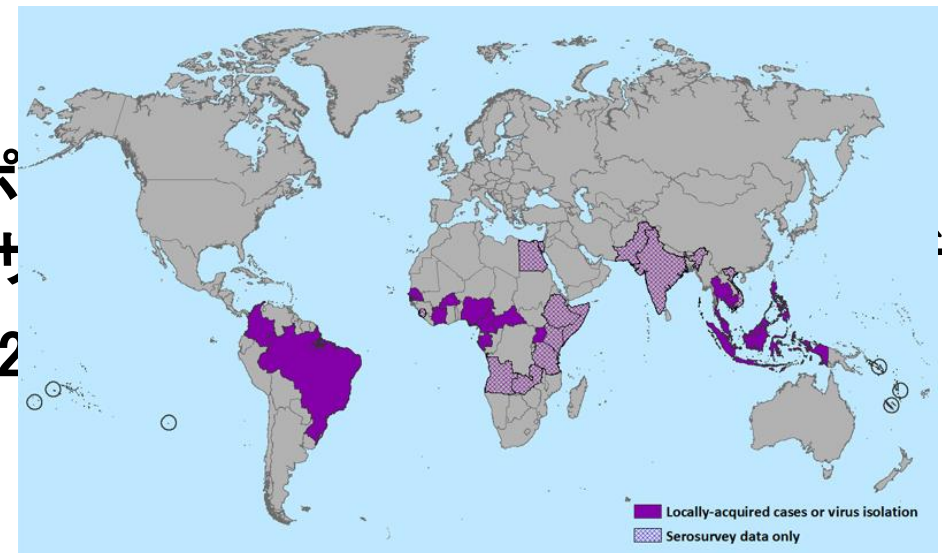
Zika virus

Zika virus



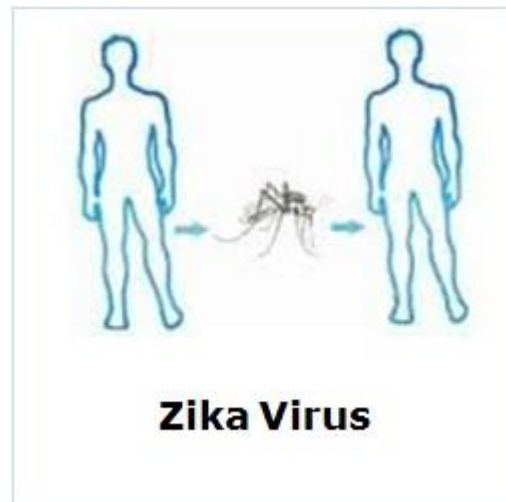
- ブラジルで**小頭症の増加**: 疑い例含め患児数が1200人以上(7人死亡)
- ブラジルと French PolynesiaでGuillain-Barré syndrome も増加。
- 小頭症の新生児の検体からジカウイルスが検出。
- 小頭症の急増は妊婦が妊娠中にジカウイルスに不顕性感染したことが原因。
- **ヤブ蚊**がウイルスを媒介。
- 我が国では2014年に、フランス領ポリネシア (IASR,35;45-46:2014年)、タイ国のオサムネで報告された輸入症例の1例 (IASR,35;243-244:2014年)

Brazil and French Polynesia

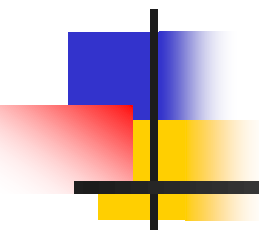


Zika Fever

- 20%が顕性感染
- 症状:発熱、発疹、関節痛、結膜炎、筋肉痛。
- 数日～1週間で治癒し入院は稀で、死亡例はない。
- ヒトにadapt (NS1)



Sexual Transmission ?



「小児科の話題」に戻る

<https://doctor.99soudan.net/index5.htm>