

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 中川 直子

学位論文題名

小児呼吸器感染症の病態と治療法の検討：ヒトボカウイルス感染症とインフルエンザ
(The pathogenesis and treatment of respiratory tract infections in children : Human bocavirus and influenza virus infections.)

第一章 小児呼吸器感染症患者におけるヒトボカウイルス 1, 2, 3 および 4 の検出状況

【背景と目的】2005年、スウェーデンの呼吸器感染症患者の保存鼻咽頭液から抽出した DNA から、エンベロープをもたない直鎖一本鎖 DNA ウイルスがクローニングされた。このウイルスは、塩基配列からパルボウイルス科、パルボウイルス亜科、ボカウイルス属に分類され、ヒトボカウイルス (human bocavirus, HBoV) と命名された。その後、2009年から2010年に胃腸炎患者の便から HBoV2, HBoV3, HBoV4 が検出され、最初に発見された HBoV は HBoV1 と記載されるようになった。HBoV1 は小児呼吸器感染症患者から検出されることが多く、HBoV2 は稀に咽頭や気道から検出されるが主に便から検出され、HBoV3 と HBoV4 は便から検出されるのみで、咽頭や気道からの検出は知られていない。本研究では HBoV2-4 と小児呼吸器感染症との関連性について検討した。

【対象と方法】2005年6月から2011年8月までに道内4施設を受診した小児呼吸器感染症患者の鼻咽頭ぬぐい液検体を使用した。鼻咽頭ぬぐい液から抽出した DNA あるいは合成した cDNA を鋳型として、HBoV を含む 14 種類の呼吸器感染症ウイルスのゲノムの有無を PCR 法や RT-PCR 法にて検索した。HBoV ゲノム陽性検体については VP1 領域の塩基配列を決定した。

【結果】1ヶ月～11歳（平均年齢 17.9ヶ月）の呼吸器感染症患者 757名（男 436人、女 321人）から 850検体の鼻咽頭ぬぐい液を採取した。HBoV1 は 132検体（15.5%）、HBoV2 は 5検体（0.6%）、HBoV3 は 3検体（0.4%）、HBoV4 は 5検体（0.6%）から検出された。HBoV1 が検出された 132検体中 76検体（57.6%）、HBoV2 が検出された 5検体中 3検体（60.0%）、HBoV4 が検出された 5検体中 4検体（80%）からは他の呼吸器感染症ウイルスは検出されなかった。HBoV1 はほぼ通年的に検出され、季節性は認められなかった。HBoV1 の検出数は、7ヶ月から1歳をピークとして乳幼児に多い傾向を認めたが、検体数で補正すると 0-6ヶ月の年齢層から 3歳-3歳6ヶ月の年齢層までほぼ同率だった。

【考察】HBoV1 に加えて HBoV2-4 が小児呼吸器感染症患者の鼻咽頭ぬぐい液から検出された。HBoV2 が呼吸器感染症患者の 2.3-4.3%から検出されたとの報告はあるが、HBoV3 と HBoV4 が呼吸器感染症患者から検出されたとの報告は過去にはない。HBoV2 と HBoV4 のみが単独で検出され、他の呼吸器感染症ウイルスが検出されない検体が存在したことから、HBoV2 と HBoV4 は呼吸器感染症と関連している可能性があると考えられた。

【結語】本研究では、呼吸器感染症と関連が深いとされている HBoV1 に加えて HBoV2-4 が小児呼吸器感染症患者の鼻咽頭ぬぐい液から検出された。過去に HBoV3 と HBoV4 が呼吸器感染症患者か

ら検出されたとの報告はない。HBoV2 や HBoV4 が単独で検出された検体が存在したことから、HBoV2 と HBoV4 は呼吸器感染症に何らかの役割を持っていると考えられた。

第二章 小児インフルエンザ患者における 2 種類の吸入型抗インフルエンザ薬（ザナミビルとラニナミビル）の解熱効果の違いに関する検討

【背景と目的】現在、日本では、インフルエンザの治療に 4 種類のノイラミニダーゼ阻害薬（以下 NAI）が使用可能である。オセルタミビル（以下 OT）とザナミビル（以下 ZN）は発売開始から 10 年以上が経過した薬であるが、ラニナミビル（以下 L0）とペラミビルは 2010 年に発売された比較的新しい薬である。インフルエンザ A/H3N2 型とインフルエンザ B 型に罹患した小児を対象に 2 つの吸入型 NAI である ZN と L0 の効果を、治療開始から解熱までの時間を効果の指標として前向き観察研究で検討した。

【対象と方法】道内 30 施設クリニックまたは総合病院の小児科の協力を得て、2012 年 1 月から 4 月にかけて、小児科の外来を受診し、体温が 37.5 度以上の発熱があり、インフルエンザ迅速検査陽性となった 5 歳以上 18 歳以下で、本研究への同意が得られた外来患者を対象とした。患者は、ZN（1 日 2 回、5 日間吸入）または L0（単回吸入）で治療をした。医師及び親に調査票を配り、各種患者情報と体温の推移を記載してもらった。体温は、37.5 度未満が 48 時間以上続けば、解熱したと判断した。もし、体温が、一旦 37.5 度未満を 24 時間以上維持した後に再び 37.5 度以上に体温が上昇する場合は二峰性発熱と診断した。インフルエンザ迅速検査は Clearline® Influenza A/B(H1N1)2009 (Alere Medical Co., Japan) を使用し、Real-time reverse transcription PCR (RT-PCR) でインフルエンザ型を確認した。

【結果】対象となった患者は、ZN 治療群 338 人（A/H3N2 型 234 人、B 型 104 人）、L0 治療群 314 人（A/H3N2 亜型 213 人、B 型 101 人）であった。治療開始から解熱までの有熱時間に ZN 治療群と L0 治療群との間に有意差は認められなかった。男児に比べて女児の有熱時間が僅かに短くなった。①ZN 治療群と L0 治療群のどちらにおいてもインフルエンザ A/H3N2 型よりもインフルエンザ B 型で有意に有熱時間が長くなった。②小さな年齢層ほど有熱時間が伸びた。③二峰性発熱は、インフルエンザ A/H3N2 型 447 人中 19 人（4.3%）よりもインフルエンザ B 型 205 人中 15 人（7.3%）に、ZN 治療群 338 名中 6 人（1.8%）よりも L0 治療群 314 名中 28 人（8.9%）に有意に多く認められた。

【考察】①インフルエンザ B 型で有意に有熱時間が長くなる原因としては、インフルエンザ A/H3N2 型とインフルエンザ B に対する ZN や L0 の IC50 のみで一元的には説明することはできない。②低年齢の児ほど有熱時間が長くなる傾向は免疫システムの未熟性によるところがその一因と思われた。③L0 治療群で二峰性発熱が多い原因としては、L0 の単回吸入が十分にできなかった場合に治療が不十分となるためと考えられる。一方、OT で治療を行った場合にも一定の割合で二峰性発熱が起きるとの報告もあり、年齢に由来する免疫機能の未熟成が二峰性発熱の原因となり得ると考えられた。（番号は【結果】と対応する）

【結論】インフルエンザ A/H3N2 型とインフルエンザ B 型を ZN と L0 で治療した場合、有熱時間の長さには 2 群間で有意な差はなかった。有熱時間は男児に比べて女児では僅かに短くなり、年長児ほど有意に短くなり、インフルエンザ A/H3N2 型に比べてインフルエンザ B 型では有意に長くなった。二峰性発熱はより低年齢の小児に起こりやすく、ZN 治療群よりも L0 治療群で有意に多く見られた。