

論文内容の要旨

論文提出者氏名 鳥海 善貴

論文題目 Utility of Maoto in an influenza season where reduced effectiveness of oseltamivir was observed – a clinical, non-randomized study in children

論文内容の要旨

オセルタミビル(0s)やザナミビル(Za)などのノイラミニダーゼ阻害薬(NAI)は小児のインフルエンザの治療薬として世界的に使用されている。しかし、2007-2008年シーズンにおいて、国立感染症研究所がインフルエンザA(H1N1)ウイルスの約3%が0s耐性であったことを報告した。Zaにおいては耐性ウイルスの報告はほとんどないが、5歳以上でこの吸入が可能と判断される場合に使用が限られる。一方、5歳以下の小児ではインフルエンザ関連脳炎/脳症のリスクが高いという指摘があり、加えて低年齢の小児を持つ親程自分の子供を早く治したいという願望が強い。それ故、低年齢の小児に対してインフルエンザ治療の選択肢が増えることが望まれる。麻黄湯は4種の生薬(麻黄、杏仁、桂皮、甘草)からなる漢方薬で、近年小児のインフルエンザA感染症における解熱効果が報告された。しかし5歳以下の小児に焦点を置いた報告はこれまで無く、加えて0s耐性ウイルスの流行に対する懸念が高まっている状況があった。そこで今回著者は、小児のインフルエンザ感染症における麻黄湯の有効性を調査することとした。

2009年1月～5月に大村病院小児科を受診した、発熱37.5度以上で、上気道症状や全身症状を伴い、インフルエンザ迅速キットで陽性を示した患者を対象とした。患者(5か月～15歳)は以下の治療群のうちの一つが施行された:麻黄湯投与群(G1(M)); 0s投与群(G2(O)); 麻黄湯+0s投与群(G3(M+O)); Za投与群(G4(Z)); 麻黄湯+Za投与群(G5(M+Z))。麻黄湯、0s、Zaのいずれも投与されなかった群を対照群(G6(C))とした。発熱期間を疾患の回復の指標とし、患者あるいはその親が37.5度以上であることを報告した時間を発症の時間とした。患者の両親には少なくとも1日3回の検温の記録を依頼し、また、麻黄湯、0s、Zaを投与した時間や、異常行動の有無の記録も依頼した。体温が37.5度未満になった時間で、その後48時間以上解熱が確認できた場合、患者の解熱時間とした。

インフルエンザA(n=150)では、投与後発熱期間は、G2(O)に比べ、G3(M+O)とG4(Z)で有意に短かった。発症後発熱期間に関しては、G1～5の発熱患者累積比率をG6(C)のそれと比較したところ、G1(M)、G3(M+O)、G4(Z)、G5(M+Z)では有意差を認められたが、G2(O)では認めなかった。インフルエンザAのうち5歳以下(n=54)では、投与後発熱期間は、G2(O)に比

べ、G1(M)とG3(M+O)で有意に短かった。インフルエンザB(n=70)では、投与後発熱期間は、各治療群の間で有意差は認められなかった。発症後発熱期間に関しては、G1～5の発熱患者累積比率をG6(C)のそれと比較したところ、G2(O)、G3(M+O)、G4(Z)、G5(M+Z)では有意差を認められたが、G1(M)では認めなかった。合併症や異常行動に関しては、各治療群の間で顕著な違いはみられなかった。

以上から、インフルエンザAにおいては、麻黄湯とZaは良好な解熱効果が示されたが、0sは単剤では良好な解熱効果があったとは言い難かった。本研究が行われた2008-2009年シーズンは、日本において0s耐性インフルエンザA(H1N1)が広く流行し、国立感染症研究所はインフルエンザA(H1N1)の99.6%が0s耐性であると報告した。さらに千葉県衛生研究所による、同シーズンにおけるウイルス分離の報告は、A(H1N1)が144検体、A(H3N2)が52検体であった。これらの報告から、迅速キットでインフルエンザAと診断された本研究の患者の多くがこのインフルエンザA(H1N1)であったと考えられた。今回、このように0sの有効性が減弱していたと考えられるインフルエンザに多くの小児が罹患していた状況下で、とりわけ5歳以下で麻黄湯、及び麻黄湯+0sの有効性が示唆された。インフルエンザBにおいては、それぞれの治療群の人数が少ないので確定的な結論は導きにくい、麻黄湯は0sやZaと同等の解熱効果を期待できる一方、中には発熱が遷延する患者がいるかもしれないと考えられた。

麻黄湯の成分を含有する他の漢方薬を用いた *in vivo* 研究のうち、葛根湯をインフルエンザ感染マウスに投与した研究では、インターロイキン(IL)1 α 産生の抑制により解熱作用を示したことや、気道におけるIL-12産生が増強し、肺炎の重症化の軽減や生命予後の延長もたらされたことが報告されている。小青竜湯をインフルエンザ感染マウスに投与した研究では、気道における抗インフルエンザIgA産生が増強し、ウイルス量が低下したという報告がある。葛根湯と小青竜湯は麻黄、桂皮、甘草を含有している。それ故、気道における抗炎症作用やサイトカイン調節作用などによる相乗的効果が、本研究の患者において麻黄湯の抽出物によって誘導された可能性が考えられた。さらに麻黄湯の成分に関する *in vitro* 研究では、麻黄はインフルエンザウイルス感染の際の脱殻を抑制することにより、また桂皮はウイルス蛋白合成を抑制することにより、インフルエンザウイルスの増殖を抑制することが報告されている。これらの作用機序はNAIの作用機序と異なっており、ウイルスがNAIに対して耐性である無しにかかわらず、麻黄湯には単剤投与でもNAIとの併用においても、インフルエンザ治療に対して幅広い適応が潜在していると考えられた。

本研究の結果、0sの有効性が減弱していたと考えられるインフルエンザ感染症において麻黄湯は有益で、特に適応の理由などによりZaが使用できない5歳以下の小児においても有益であったことが示された。