



2020年2月3日放送

「小児のインフルエンザに対する治療指針」

福島県立医科大学 小児科教授 細矢 光亮

はじめに

インフルエンザは、高熱が持続し、倦怠感や関節痛など全身症状が強く、抗インフルエンザ薬による治療を必要と感じる場合が多くあります。しかし、他方では抗菌薬と同様に、次世代に有効な抗ウイルス薬を残せるよう、適正な使用も望まれます。このような状況の中で、小児のインフルエンザに対し、どのような対策を取ったらよいか、考えてみたいと思います。

インフルエンザ対策と治療指針

インフルエンザ対策としてまず重要なことは、感染防御になります。飛沫感染対策としての咳エチケットの徹底、接触感染対策としての手指衛生の徹底は、基本的なことですが大変重要です。次の予防策はインフルエンザワクチンです。ワクチンには非常に効果があるとは言えないまでも、インフルエンザの発症を予防する効果があります。インフルエンザによる学校の欠席や入院を減らす効果も期待できます。

その様な対策を取っていても、それでもインフルエンザに罹患してしまった場合はどう治療するのが良いのでしょうか？ 日本小児科学会は、2019年/2020年のインフルエンザシーズンに備え、2019年10月に

「インフルエンザに対する治療指針」を示しています。それによると、「季節性インフルエンザに対する抗インフルエンザ薬の有効性に関する知見は、有熱期間の短縮のほか、抗インフルエンザ薬の早期投与による重症化予防効果が示されているとして、重症化

外来治療における対応

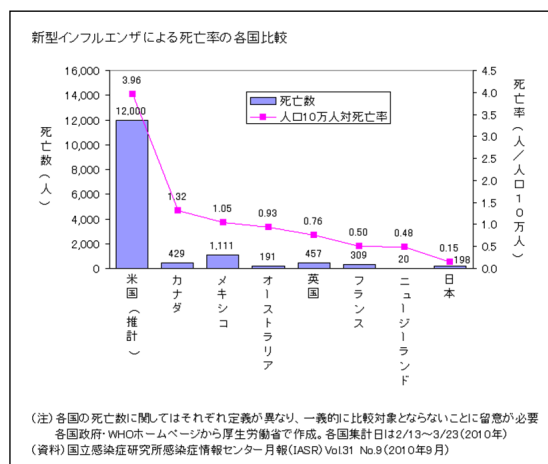
季節性インフルエンザに対する抗インフルエンザ薬の有効性に関し、有熱期間の短縮のほか、抗インフルエンザ薬の早期投与による重症化予防効果が示されている。

- 幼児や基礎疾患があり、インフルエンザの重症化リスクが高い患者や呼吸器症状が強い患者には投与が推奨される。
- 発症後48時間以内の使用が原則であるが、重症化リスクが高く症状が遷延する場合は発症後48時間以上経過していても投与を考慮する。
- 基礎疾患を有さない患者であっても、症状出現から48時間以内にインフルエンザと診断された場合は各医師の判断で投与を考慮する。
- 一方で、多くは自然軽快する疾患でもあり、抗インフルエンザ薬の投与は必須ではない。

2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針
http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2019-2020_influenza_all.pdf

が予想される場合には、抗ウイルス薬による治療を推奨する」としています。ただし、「多くは自然軽快する疾患でもあり、抗インフルエンザ薬の投与は必須ではない」ともしています。

2009年に新型インフルエンザ (H1N1pand09) の大流行がありました。新型インフルエンザは重症の下気道炎を来すことがあり、世界中で多くの死亡者を出しました。各国における新型インフルエンザによる死亡率をみると、米国が人口10万人当たり3.96、カナダが1.32に対し、日本は0.15と低い値になっています。これは、日本における病院へのアクセスの良さ、抗インフルエンザ薬の早期投与、重症例への適切な治療等によると考えられ、日本でなされているインフルエンザの積極的な診断と抗インフルエンザ薬による治療が評価されています。



また、小児においては、インフルエンザに伴い、熱性けいれん、痙攣重積、異常言動・異常行動、急性脳症などの中枢神経系の合併症を来すことがあります。特に急性脳症は、一旦発症した場合、重度の後遺症を残すことが多く、死に至る場合もあります。脳症の発症を予測することは困難であり、また確実な治療法がないため、脳症への進展抑制を期待し、抗インフルエンザ薬を投与する人が多いと思います。

このように、重症の下気道炎や中枢神経系合併症を経験すると、インフルエンザに対するリスクの高低に関わらず、早期に抗インフルエンザ薬を投与したいと考えるのは当然のことです。「インフルエンザに対する治療指針」において、抗インフルエンザ薬の投与は必須ではないとしながら、リスクの高くない小児における抗インフルエンザ薬の投与に制限を設けていません。

一般外来におけるインフルエンザ治療

それでは、一般外来診療におけるインフルエンザ治療について考えてみましょう。まず、重症化が予想される場合とはどのような時でしょうか？ 幼児は、下気道炎や熱性けいれんを併発する頻度が高く、時に急性脳症を発症することもあります。また、基礎疾患がある場合もインフルエンザが重症化するリスクが高いとされます。したがって、幼児あるいは基礎疾患を有するなどインフルエンザの重症化リスクが高い小児や、呼吸器症状が強い小児には抗インフルエンザ薬の投与が推奨されます。発症後48時間以内の使用が原則ですが、重症化のリスクが高く症状が遷延する場合は発症後48時間以上経過していても投与を検討しても良いでしょう。インフルエンザの重症化リスクが高くない場合でも、症状出現から48時間以内にインフルエンザと診断された場合は、先ほどの理由

で、医師の判断で投与することになります。

抗インフルエンザ薬

抗インフルエンザ薬には、ノイラミニダーゼ阻害薬のオセルタミビル(タミフル®)、ザナミビル(リレンザ®)、ラニナミビル(イナビル®)、ペラミビル(ラピアクタ®)

と、ウイルスRNAポリメラーゼ阻害薬のファビピラビル(アビガン®)、バロキサビルマルボキシル(ゾフルーザ®)があります。しかし、ファビピラビルは、非臨床試験で胎児への催奇形性が確認さ

れたことや耐性ウイルスの出現が懸念されたこともあり、新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症のみを効能・効果として2014年3月に薬事承認されたものであり、緊急事態以外には使用されない薬剤です。

オセルタミビルについては、平成29年3月、公知申請により生後2週以降の新生児への投与が承認されました。また、それまで10歳以上の未成年の患者においてオセルタミビルの服用後に、急に走り出す、徘徊する等の転落に至るおそれのある異常行動があらわれることがあるとされ、オセルタミビルの「十代への投与の差し控え」が添付文書の警告に記載されていましたが、日本医療研究開発機構(AMED)研究班の検討によりインフルエンザ罹患後の異常行動がオセルタミビル使用者に限った現象ではないと判断されたため、平成30年8月に、全ての抗インフルエンザ薬の添付文書に「因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至

抗インフルエンザ薬

	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナミビル ***	ペラミビル	バロキサビル マルボキシル
新生児・乳児 (1歳未満)	推奨*	推奨されない		左記3剤の使用が 困難な時に考慮する	推奨については 本文を参照
幼児(1歳から4歳)	推奨	吸入困難と考える			
小児(5歳から9歳)	推奨	吸入が出来ると判断 された場合に限る			
10歳以上**	推奨	推奨			
呼吸器症状が強い・ 呼吸器疾患のある場合	推奨	要注意			

2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針
http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2019-2020_influenza_all.pdf

オセルタミビルの新生児への投与

- 平成29年3月24日に公知申請により承認されたオセルタミビルの投与は生後2週以降の新生児が対象である。体重2500g未満の児または生後2週未満の新生児は使用経験が得られていないため、投与する場合は、下痢や嘔吐の消化器症状やそのほかの副作用症状の発現に十分注意する。
- 原則、予防投与としてのオセルタミビルは推奨しない(海外でも予防投与については1歳未満で検討されていない)。ただし、必要と認められた場合に限り、インフォームドコンセントのもと予防投与(予防投与量:2mg/kgを1日1回、10日間内服)を検討する。

2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針
http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2019-2020_influenza_all.pdf

オセルタミビルの十代への投与制限の解除

- 就学期以降の小児・未成年者には、異常行動などの有害事象について注意を行った上で投与を考慮し、少なくとも発熱から2日間、保護者等は異常行動に伴って生じる転落等の重大事故に対する防止対策を講じること、について患者・家族に対し説明を行うことが必要である。
- 平成30年日本医療研究開発機構(AMED)研究班の検討によりインフルエンザ罹患後の異常行動がオセルタミビル使用者に限った現象ではないと判断し、全ての抗インフルエンザ薬の添付文書について副作用の項に「因果関係は不明であるものの、インフルエンザ罹患時には、転落等に至るおそれのある異常行動(急に走り出す、徘徊する等)があらわれることがある。」と追記され、オセルタミビルの添付文書から十代への投与の制限は削除された。

2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針
http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2019-2020_influenza_all.pdf

るおそれのある異常行動があらわれることがある。」と追記される一方、オセルタミビルの添付文書からは「十代への投与の差し控え」は削除されました。これにより、オセルタミビルは生後2週以降の新生児から小児期全般にわたり、広く推奨されることになりました。

ザナミビルとラニナミビルは吸入薬ですので、吸入の困難な新生児から4歳までは推奨されません。5歳から9歳までは吸入ができると判断された場合には投与可能です。一般には10歳以上になると吸入が可能になりますので投与が推奨されます。ただし、呼吸器症状が強い場合や呼吸器疾患がある場合は、吸入により呼吸器症状が悪化するリスクがあるため、注意が必要です。

ラニナミビルの懸濁液が2019年6月に承認され、使用可能となりましたが、同薬の使用については十分なデータがなかったため、推奨・非推奨は示されていません。

入院治療

次に、入院治療について考えてみましょう。入院を要するほどに重症なインフルエンザですので、原則として全例、抗インフルエンザ薬による治療が推奨されます。経口投与が可能な乳幼児であればオセルタミビルの投与の適応ですが、入院を要するインフルエンザにおいては経口投与が困難なことが多く、その場合はペラミビル点滴静注が推奨されます。呼吸器の基礎疾患や肺炎のない年長児において、確実に吸入投与が可能な場合にはザナミビルやラニナミビルが選択されることもありますが、呼吸器症状が強い場合は全身投与の方が良いと思われれます。経口投与が可能であればオセルタミビルですが、経口投与が困難な場合はペラミビルの静注投与が推奨されます。

入院治療における対応

- 原則として全例、抗インフルエンザ薬による治療を推奨する。
- 経口投与が可能であれば幼児はオセルタミビルの投与が推奨されるが、経口投与が困難な場合はペラミビル点滴静注が考慮される。
- 呼吸器の基礎疾患や肺炎のない年長児においては、確実に吸入投与が可能な場合に限りザナミビルやラニナミビルが選択される。集中治療管理が必要となるような重症例および肺炎例に対して使用経験の最も高い薬剤はオセルタミビルになるが、経口投与が困難な場合はペラミビルの静注投与が推奨される

2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針
http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2019-2020_influenza_all.pdf

バロキサビル マルボキシシル

バロキサビル マルボキシシルは、インフルエンザウイルスに特有の酵素であるキャップ依存性エンドヌクレアーゼの活性を選択的に阻害し、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する新しい作用機序の抗インフルエンザ薬として2018年2月より製造販売が承認されました。バロキサビルの抗ウイルス作用や臨床的効果については、インフルエンザに罹患した12歳以上の健常な小児および成人を対象としたランダム化比較試験において、オセルタミビルと同様の有効性と安全性が報告されています。しかしながら、バロキサビルを小児患者に広く使用するにあたって、小児における使用経験の報告が乏しいことと、治療中のバロキサビル低感受性ウイルスの出現が懸念事項として挙げられます。

また、バロキサビル治療歴のない小児患者から変異ウイルスが検出されたり、変異ウイルスの家族内伝播例が報告されるなど、低感受性ウイルスがヒトからヒトに感染拡大する可能性も指摘されています。

このため日本小児科学会は、12歳未満の小児に対するバロキサビルの積極的な投与を推奨していません。一方で現時点においてはバロキサビルの使用制限は設けていませんが、使用に当たっては耐性ウ

イルスの出現や伝播について注意深く観察する必要があります。すなわち、現時点では使用制限はありませんが、低感受性ウイルスのヒトからヒトへの感染が多くみられる場合には、新型のインフルエンザの出現に備え、そして次世代に有効な抗ウイルス薬を残すため、使用制限を検討する必要があると思われま

バロキサビル マルボキシル

- バロキサビル マルボキシル（以下同薬）の抗ウイルス作用や臨床的効果については、インフルエンザに罹患した12歳以上の健康な小児および成人を対象とした、同薬、オセルタミビル、プラセボの3群によるランダム化比較試験が報告、同薬はオセルタミビルと同様な有効性と安全性が報告されている。
- しかしながら、同薬を小児患者に広く使用するにあたっては、現時点で懸念事項が2つある。まずは小児における使用経験の報告が乏しいことが挙げられる。（中略）同薬は小児においても有用であると想定されるものの、幅広く推奨を行うだけのデータ集積がない状況である。2つめの懸念は、治療中にインフルエンザウイルスのポリメラーゼのPAサブユニットにおけるI38X変異を有する耐性ウイルスが出現することである。変異ウイルスは主としてA（H3N2）、A（H1N1）で検出されている。2016/2017シーズンに行われた治験における検討では治療後3-9日に9.7%の患者検体で変異ウイルスが検出され、85.3%はウイルス量の一過性の増加が認められ、症状の増悪も10%前後に認められている。（中略）また、治療歴のない小児患者からの検出が報告され、変異ウイルスの家族内伝播例も国内より報告されるなど不安材料が残る状況である。
- 上記のように、同薬の使用経験に関する報告が少ない事や薬剤耐性ウイルスの出現が認められることから、日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会では12歳未満の小児に対する同薬の積極的な投与を推奨しない。一方で現時点においては同薬に対する使用制限は設けないが、使用に当たっては耐性ウイルスの出現や伝播について注意深く観察する必要があると考える。

2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針
http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2019-2020_influenza_all.pdf