



2015年11月25日放送

「小児におけるインフルエンザ治療」

久留米大学 小児科講師
津村 直幹

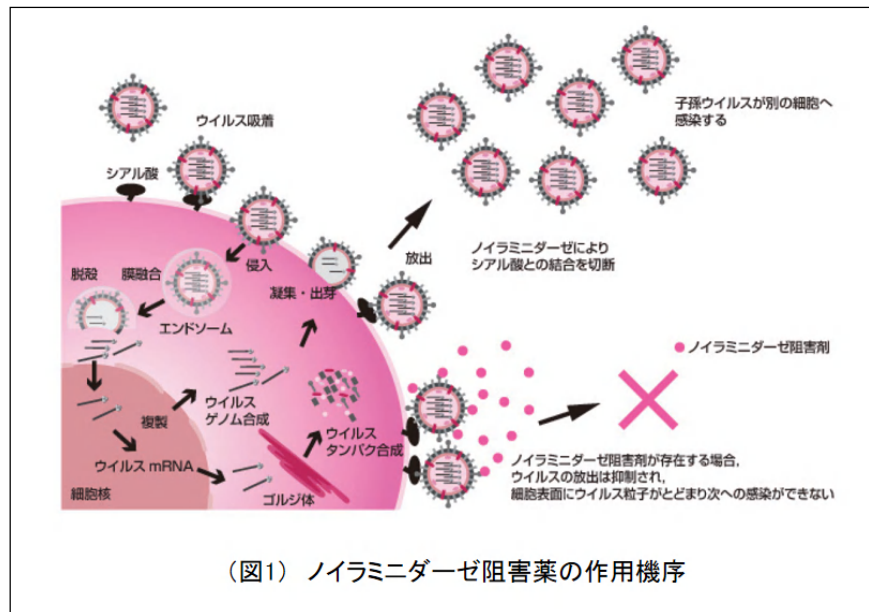
はじめに

インフルエンザは毎年冬季に流行する代表的なウイルス感染症です。流行の大小にもよりますが、わが国では年間およそ1,000万人が発症していると推計され、小児では熱性けいれんや脳症が重要であり、高齢者では肺炎から死に至る場合も少なくありません。インフルエンザの典型的な症状は、突然の発症で、高熱、頭痛、全身倦怠感などですが、B型インフルエンザでは嘔吐、腹痛などの胃腸症状を比較的多く認めます。

インフルエンザウイルスの構造

インフルエンザウイルスの表面には2種類のスパイクがあります。赤血球凝集素 (HA) とノイラミニダーゼ (NA) です。このHAとNAがインフルエンザウイルスの抗原性を決定しています。HAはウイルスが細胞に吸着する時に働き、NAは新たなウイルス粒子が合成されて、細胞表面から放出される時に

‘はさみ’の役割をします。後述し



(図1) ノイラミニダーゼ阻害薬の作用機序

ます抗インフルエンザ薬である、ノイラミニダーゼ阻害薬はこのNAのはさみの働きを抑制します（図1）。

インフルエンザウイルスの種類

インフルエンザウイルスには、A、B、Cと3つの型がありますが、近年ヒトに感染し流行を引き起こす主なインフルエンザウイルスは、A香港型であるA（H3N2）と、2009年に新型インフルエンザとして出現した、A（H1N1）pdm09、さらにB型のビクトリア系と山形系の2つの系統の合計4種類です。今年度よりインフルエンザワクチンにはこの4種類すべてが含まれています。

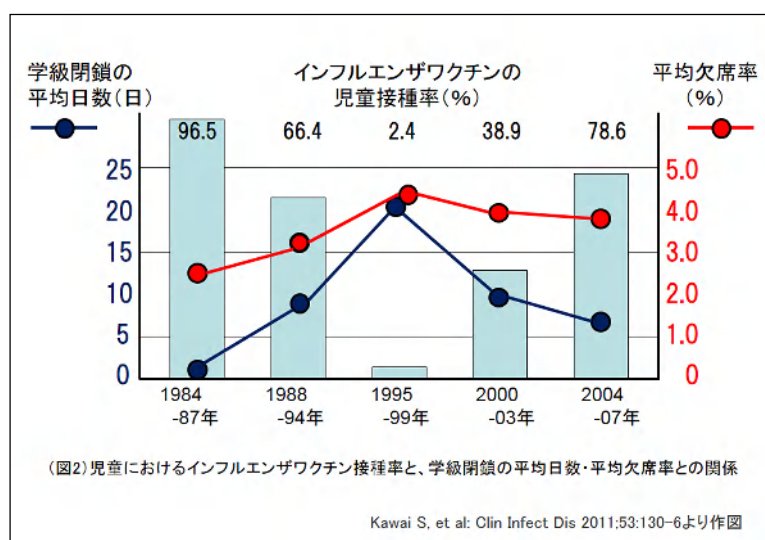
インフルエンザの予防と治療

1) 日常生活での予防対策

日常生活での一般的な予防として、流行時は人ごみを避ける、バランスの良い食事と休養を十分にとる、そして室内環境、特に湿度は重要で、ウイルスは比較的乾燥に強く、また乾燥状態が続くと喉や気管支は防御機能が低下するため、インフルエンザウイルスによる感染が起こりやすくなります。そのため概ね相対湿度40%以上を保つことが望ましいといわれています。そしてマスクの着用や帰宅時のうがい、手洗いの重要性は言うまでもありません。

2) インフルエンザワクチン

インフルエンザワクチンは、流行するシーズンによって異なるのですが、インフルエンザの発症予防や重症化の抑制効果が認められています。またワクチンの集団接種が行われていた時期では、学級閉鎖の日数や平均欠席率が少なかった、という報告もあります（図2）1)。しかし、現行のワクチンは不活化



ワクチンのため効果には限界があります。一般的には、乳児（1歳未満）での有効性は認められず、インフルエンザBに対しても有効性は低いのが現状です。ただし、前述したように今年度からB型の2系統が組み込まれることにより、その効果の向上が期待されています。

3) 抗インフルエンザ薬（表1）

日本小児科学会インフルエンザ対策ワーキンググループは、2013/14 シーズンのインフルエンザ治療指針を発表しています。このシーズンは2009年のパンデミック以来のA (H1N1) pdm09 が再流行し、小児での感染拡大や重症肺炎の多発が危惧

されました。そして2009年パンデミック時の知見からは、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ます。

このような背景をもとに作られた治療指針ですが、インフルエンザの流行前、あるいは流行初期にどの型のインフルエンザが流行するかは誰にもわかりません。そこで、この指針で述べられているインフルエンザの対応は、今後のインフルエンザの治療や予防にも対応できると考えられます。この中で、抗インフルエンザ薬の治療対象として：

- ・ 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。
- と記載されています。

I. 小児における抗インフルエンザ薬治療の実際 (表2)

小児のインフルエンザの治療には主にノイラミニダーゼ阻害薬が用いられます。また予防投与が認められている薬剤もあります。それぞれについて解説します。

①オセルタミビル (商品名：タ

(表1) ノイラミニダーゼ阻害薬の種類

一般名	ザナミビル水和物	オセルタミビルリン酸塩	ペラミビル水和物	ラニナミビルオクタン酸エステル
商品名	リレンザ	タミフル	ラピアクタ	イナビル
投与経路	吸入	内服 (プロドラッグ)	点滴静注	吸入 (プロドラッグ)
用法・用量	1日2回 5日間 1回10mg (2プリスター)	1日2回 5日間 1回75mg (1Cap) 小児 ドライシロップ 1回2mg/kg (1回75mgまで)	単回点滴 (複数回可) 300mg 小児 10mg/kg (600mgまで増量可能)	単回吸入 40mg(2容器) 10歳未満 20mg(1容器)
予防投薬の適用 (保険適用外)	(成人・小児) 1日1回 10mg・10日間	(成人・小児) 1日1回成人は75mgを 7-10日間、幼小児は 2mg/kg(最高75mg)を10 日間	未承認	(成人・10歳以上の小児) 20mg(1容器)を1日1回 2日間吸入

各薬剤のインタビューフォームより作成

(表2) 各ノイラミニダーゼ阻害薬の「小児等における年齢別、使用上の注意」

商品名	年齢				
	低出生体重児 新生児	乳児	1歳以上 ~5歳未満	5歳以上 ~10歳未満	10歳以上 ~未成年
タミフル	安全性及び有効性は確立していない		体重8.1kg未満の幼小児に対する使用経験はない		※
リレンザ	安全性は確立していない (使用経験が少ない)			適切に吸入できると判断された場合にのみ投与すること	
ラピアクタ	安全性は確立していない (使用経験がない)		—		
イナビル	安全性は確立していない (使用経験がない)		幼児へ投与する場合には患者の状態を十分に観察しながら投与すること (使用経験が少ない)		—

※ 因果関係は不明であるものの、本剤の服薬後に異常行動を発現し、転落等の事故に至った例が報告されている。このため、この年代の患者には、合併症、既往歴等からハイリスク患者と判断される場合を除いては、原則として使用を差し控える。

各薬剤のインタビューフォームより作成

ミフル)

内服のノイラミニダーゼ阻害薬です。1歳以上の小児において投与が認められています。治療には、1回2mg/kg、1日2回、5日間で、1日の最大用量は150mgです。また、慢性呼吸器疾患や心疾患があるハイリスク小児では予防投与が認められています(以下、予防投与は保険適応外)。その場合1回投与量は同じで、1日1回、10日間内服します。また現時点で、10歳以上の小児では異常行動の発現を考慮し、原則使用を差し控えることとされています。

新生児期から1歳未満の乳児に対するオセルタミビル治療は、医師が必要と判断し、保護者に十分な説明を行った上で投与が可能です。ただし、新生児に対する予防投与は原則推奨しないのですが、どうしても必要と認めた場合に限り、十分なインフォームドコンセント得た上で検討することとされています。

②ザナミビル(商品名:リレンザ)

吸入で使用するノイラミニダーゼ阻害薬です。5歳以上の小児に対して使用し、治療として、1回10mg(2ブリスター吸入)、1日2回、5日間使用します。オセルタミビルと同様に予防投与が認められており、その場合、1回10mg(2ブリスター吸入)、1日1回、10日間使用します。また注意点として、気管支の攣縮の報告があるため、喘息など呼吸器系の基礎疾患がある小児に対しては推奨されません。

③ラニナミビル(商品名:イナビル)

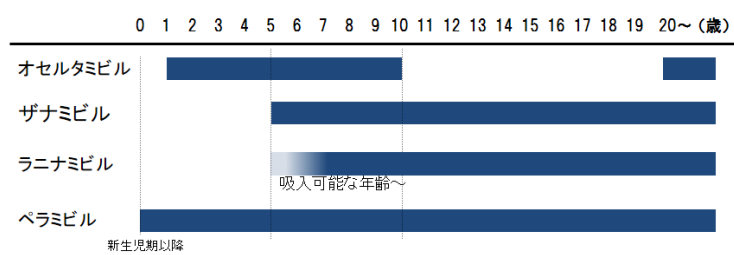
単回吸入で治療が完了するノイラミニダーゼ阻害薬です。吸入可能な小児に適応があり、年齢制限はありませんが、ザナミビル同様に概ね5歳以上で使用可能と考えられます。10歳以上の小児では40mg(2容器)を、9歳以下では20mg(1容器)を単回吸入します。10歳以上には予防投与も承認され、20mg(1容器)を1日1回、2日間吸入します。単回吸入で治療が完了するため、確実な吸入が求められます。従って、医師や薬剤師が吸入を確認するなどの服薬指導が必要です。またザナミビル同様に、気管支攣縮の報告があるので喘息など呼吸器系の基礎疾患がある小児に対しては注意が必要です。

④ペラミビル(商品名:ラピアクタ)

注射剤のノイラミニダーゼ阻害薬で、治療にのみ使用されます。小児では1日1回10mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注します。1回の最大投与量は600mgまでです。また症状に応じて連日投与も可能です。新生児期以降の乳児に対して唯一適応のある薬剤です。新生児に対しては、投与経験が少ないことより現時点では推奨されませんが、重篤な状態などで必要と考えられる場合、十分なインフォームドコンセントを得た上で、1回量として10mg/kgの単回投与が検討されます。血中濃度が確実に得られるので、主に入院患者の治療に用いられますが、経口投与や吸入が困難な小児において外来で使用することは問題ありません。

II. ノイラミニダーゼ阻害薬別の適応年齢のまとめ(図3)

新生児期以降の乳児ではペラミビル、1歳を過ぎるとペラミビルに加えてオセルタミビルが使用できますが、異常行動を考慮し9歳まで。そして5歳以降で吸入が可能です。さらに、ザナミビルとラニナミビルを使用することができます。



(図3) 抗ノイラミニダーゼ阻害薬別適応年齢

III. 解熱時間による有効性の差

それぞれのノイラミニダーゼ阻害薬の有効性を平均解熱時間で検討した結果では、いずれもB型よりもA型インフルエンザで平均解熱時間は短かった。その中で、A型インフルエンザに対しては各薬剤間でほとんど差がなく、B型インフルエンザに対してはペラミビルが最も平均解熱時間は短かった2)、と報告されています。また、インフルエンザに罹患した生後23日から8歳までの小児30人(平均年齢1.8歳)に対してペラミビルで治療を行われた群と、オセルタミビルで治療された小児30人(平均年齢2.0歳)を比較検討した報告では、ペラミビル投与群で有意に解熱時間が短いことが確認されています3)。

治療上の問題点

小児の発熱に対してアスピリン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸はライ症候群やインフルエンザ脳症との関連が指摘されているため使用できません。一般的にはアセトアミノフェンが用いられます。また抗ノイラミニダーゼ阻害薬を使用すると比較的速やかに解熱しますが、ウイルスはその後も数日間排出されます。このウイルス残存率は、成人よりも小児で高く、A型よりもB型インフルエンザウイルスで高い傾向にあります。従って、学校保健安全法では、発熱した後5日、かつ解熱した後2日を経過するまで、ただし幼稚園や保育園に通う幼児では、発熱した後5日、かつ解熱した後3日を経過するまでが出席停止の目安とされています。

参考文献

- 1) Kawai S, et al: Clin Infect Dis 2011;53:130-6
- 2) 河合直樹、他：抗インフルエンザ薬の概要，日本臨床内科医会インフルエンザ研究班編，インフルエンザ診療マニュアル2014-2015年シーズン版，日本臨床内科医会，東京，2014，p21-7
- 3) 坂田 宏：Jpn J Antibiot 2011;64:383-7