

小児科診療 UP-to-DATE

2013年12月18日放送

抗インフルエンザ薬の使い分け

福島県立医科大学 小児科
教授 細矢 光亮

インフルエンザの臨床症状

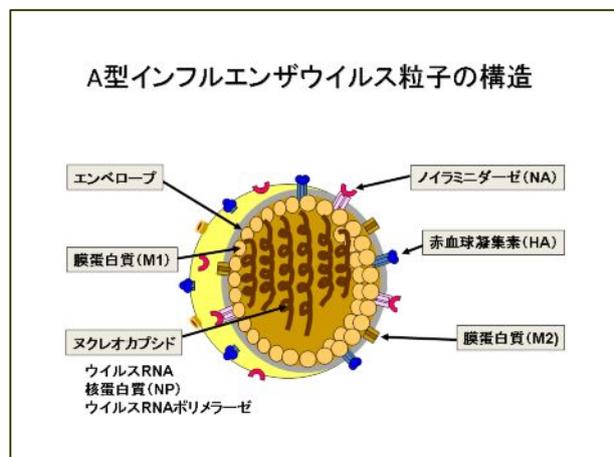
インフルエンザは、通常高熱で発症し、数日して鼻水や咳などの呼吸器症状、倦怠感、関節痛、筋肉痛などの全身症状が目立つようになります。日本では毎年冬季に流行を繰り返し、年間1000万人程度が発症していると推計されています。小児では、熱性けいれんや熱せん妄などの合併頻度が高く、これは比較的年長者においても見られる合併症です。また、急性脳症や重症肺炎などの重篤な合併症を併発する場合があります。

インフルエンザウイルス

インフルエンザを引き起こすのはインフルエンザウイルスです。インフルエンザウイルスにはA、B、Cの3つの型がありますが、冬にインフルエンザの流行を起こすのはA型とB型です。ウイルスの表面には、赤血球凝集素 (HA)、ノイラミニダーゼ (NA)、M2 イオンチャネルの3種類の突起があります。

HAはウイルスの細胞への吸着に働きます。M2 イオンチャネルはウイルス粒子が吸着した細胞にエンドサイトーシスにより飲み込まれた後、脱核してウイルス遺伝子が放出される際に作用します。NAは新たなウイルス粒子が合成され細胞表面から放出される際に働きます。HAとNAの2つが、インフルエンザの抗原性を決定しています。

ヒトA型インフルエンザウイルスにはHAが3種類、NAが2種類あり、現在流行しているのは、AH1N1とAH3N2です。A型インフルエンザウイルスは、トリ、ブタ、ウマなどにも感染し、トリインフルエンザウイルスにはHAが15種類、NAが9種類存在します。トリインフルエンザウイルスがすぐにヒトで流行することはありませんが、ウイルスに変異が生ずるなどして、ヒトに感染しやすくなれば、流行する可能性があります。最近もAH5N1や



AH7N9 のヒトへの感染が確認されていますが、ヒトからヒトへの感染が容易になり大流行するのではないかと心配されています。

インフルエンザの治療

インフルエンザの治療には、大別すると対症療法と抗ウイルス療法があります。対症療法として、気管支拡張剤、去痰剤、喀痰融解剤、解熱剤、漢方薬などが投与されます。解熱剤は、使用するのであればアセトアミノフェンが薦められています。脱水症が強い場合は点滴補液が行われ、全身状態によっては入院治療が必要になります。

インフルエンザに対する抗ウイルス薬としては、ウイルスの脱核を阻害しウイルス感染初期を抑制する M2 イオンチャネル阻害剤と、新たに合成されたウイルスの放出を抑制し、ウイルス増殖後期を抑制するノイラミニダーゼ阻害剤があります。

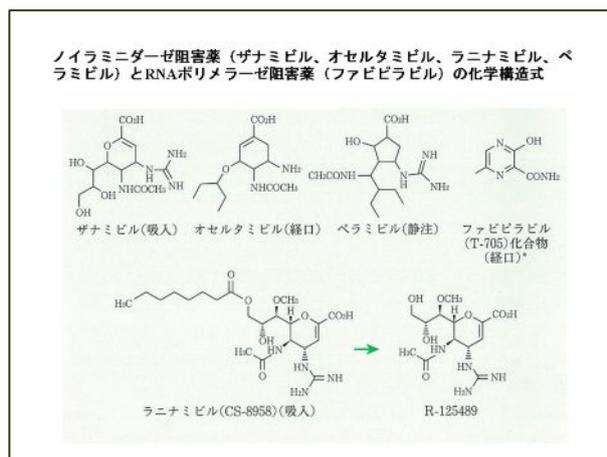
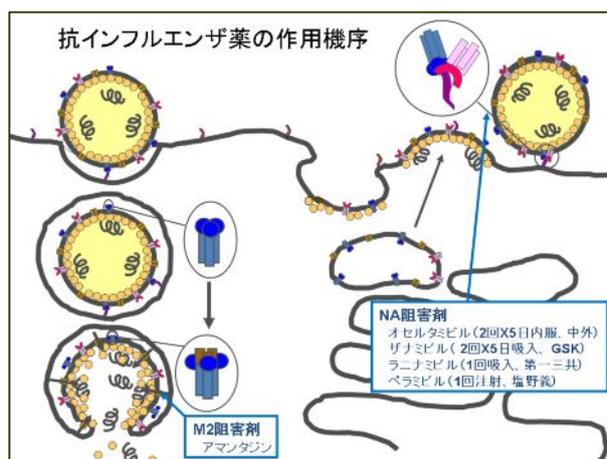
それでは、それぞれの薬剤について述べてみます。

抗インフルエンザ薬

アマンタジンは、M2 イオンチャネル阻害剤ですが、M2 を有する A 型インフルエンザにのみ有効であり、A 型インフルエンザの予防と治療の両者に認可されています。成人では 1 日 200mg、高齢者には 1 日 100mg、最長 7 日間投与します。小児への投与量は確立されていません。米国では、小児に対し 1 日 5mg/kg、最大 150mg の投与が行われています。副作用として、悪心、嘔吐、食思不振などの消化器症状や、不眠、不穏、ふらつき、抑うつなどの中枢神経症状の出現頻度が高いとされています。また、アマンタジンには耐性ウイルスが出現しやすいという問題があります。中枢神経系副作用と耐性ウイルス出現の問題からリスクのない健康小児のインフルエンザに対するアマンタジンの投与は一般には行われていません。

ノイラミニダーゼ阻害剤は、A 型と B 型の両者のインフルエンザウイルスに有効です。ザナミビルは吸入薬でインフルエンザの予防と治療に用いられます。予防投与はインフルエンザを発症している患者の同居者で高齢者あるいは慢性呼吸器疾患などの基礎疾患を有するものを対象とし、成人及び 5 歳以上の小児に対し 1 回 10mg、1 日 1 回、10 日間吸入が行われます。治療には、1 回 10mg、1 日 2 回、5 日間吸入が行われます。吸入された薬剤の 13% が肺に、1.2% が気管支に沈着し、このため気道内ではかなりの高濃度が維持されます。ザナミビルは、吸入により気道をれん縮させ、喘息を誘発する可能性があります。耐性ウイルスの出現は、ほとんどないとされています。

オセルタミビルは、内服薬であり、消化管から吸収された後肝臓で加水分解され活性体になります。オセルタミビルの予防投与は、1 回 75mg、1 日 1 回、7~10 日間経口投与されます。治療としては成人及び体重 37.5kg 以上の小児に対し、1 回 75mg、1 日 2 回、5 日間の経口投与がなされます。1 歳以上の小児にはオセルタミビル 1 回 2mg/kg、1 日 2 回、5 日間経口投与されてい



ます。海外では、生後2週より投与可能であり、わが国でも新生児期からの投与が可能になるよう働きかけているところです。因果関係は不明ですが、オセルタミビル内服後に幻視、幻覚や異常行動などの精神神経症状をきたしたとする報告があります。これまでの調査では、オセルタミビルとの因果関係を支持する結果は得られていませんが、完全には否定されておらず、10歳以上の未成年の患者には、合併症、既往歴などからハイリスク患者と判断される場合を除いて、原則として使用を差し控えることとされています。オセルタミビルに対する薬剤耐性は獲得されにくいと考えられてきましたが、乳幼児では耐性ウイルスの発生頻度が15~20%に達することが示されています。

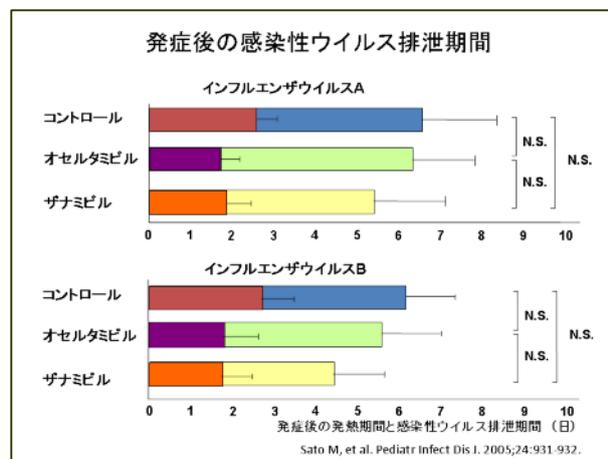
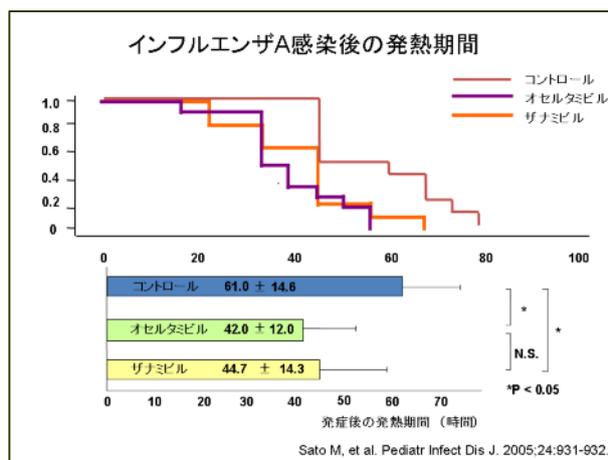
ラニナミビルは、単回吸入するノイラミニダーゼ阻害剤で、インフルエンザの治療に用いられます。10歳以上の小児には2容器40mgを10歳未満の小児には1容器20mgを単回吸入します。1回のみ吸入ですので、薬剤師が服薬指導しながらその場で吸入させることにより確実に投与できます。

ペラミビルは、静注投与されるノイラミニダーゼ阻害薬で、インフルエンザの治療に用いられます。小児には通常ペラミビルとして1日1回、10mg/kgを15分以上かけて単回点滴静注します。投与量の上限は1回600mgまでですが、症状に応じて反復投与が可能です。

小児に対する適応

健康小児のインフルエンザに対するノイラミニダーゼ阻害薬の適応に関し、現段階において合意の得られる指針はありません。小学校入学前の乳幼児においては、ワクチンの予防効果が確実ではなく、また急性脳症の発症があることを考えると、投薬の対象になると考えます。但し、小児のインフルエンザにノイラミニダーゼ阻害薬を投与した場合、早期に解熱が得られたとしても、発症後約1週間は咽頭や鼻腔から感染性のあるウイルスが排泄されており、周囲に対しては感染源となり得ます。解熱後も2日間は集団生活を控え、咳や鼻水が残る場合はマスクを着用するなど、周囲に感染を拡大させないような配慮が必要です。

インフルエンザに対し、どの薬剤を選択するかについて決まりはありません。小児ではアマンタジンは中枢神経系副作用と耐性ウイルス出現の懸念からほとんど使用されません。ザナミビルとラニナミビルは、吸入薬ですので、通常は吸入が上手にできるようになる学童以降が良い適応です。オセルタミビルは、剤形にドライシロップとカプセルがあり、ほとんど全ての年齢層に投与が可能です。しかし、前述した異常行動、異常言動との因果関係が解決しておらず、10歳以上の小児に対してはオセルタミビルの投与は原則として行われていません。したがって、オセルタミビルは10歳未満の小児、特に乳幼児に処方されます。静注製剤のペラミビルは、確実に薬剤を投与できますので、経口摂取や吸入が困難な重症例に対し有用であると考えられます。



以上、インフルエンザとその治療薬についてお話ししました。インフルエンザシーズンを迎える前に、まずインフルエンザワクチンを接種し可能な限り予防に努めてもらうこと、それでも罹患した場合には必要に応じて最も適切な抗インフルエンザ薬を選択し投与することが重要と考えます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>