



2016年12月14日放送

## 「小児におけるインフルエンザ診療」

神戸大学大学院 小児科学分野特命教授  
森岡 一郎

本日は小児におけるインフルエンザ診療、特に治療についてお話ししたいと思います。また、1歳未満の乳児のインフルエンザに対する治療について最近動きがありますので、そこにも少し言及したいと思います。

### 抗インフルエンザ薬使用指針

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、有熱期間の短縮などに限定的でしたが、インフルエンザA (H1N1) 2009 亜型の流行から抗インフルエンザ薬の早期投与による重症化予防の効果の報告もでてきています。わが国の診療環境に合った小児のインフルエンザの治療をどのようにするか、4つの薬剤をどのように使い分けるかは、多くの小児科臨床医は興味のあるところかと思えます。

2014年に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、抗インフルエンザ薬の外来診療の治療対象について、

- ・ 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

#### 日本小児科学会の 抗インフルエンザ薬使用指針(外来診療)

- ・ 重症化のリスクのある患児に、抗インフルエンザ薬治療を原則、推奨
- ・ 健常児に対しては
  - 「基礎疾患を有さない児であっても、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」

健常児に対する抗インフルエンザ薬の使用法については医師の自由裁量権を尊重した推奨

日本小児科学会 [http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2013\\_2014\\_influenza\\_all.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2013_2014_influenza_all.pdf)

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。

・その一方で、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。

一とし、重症化のリスクのある患児には、抗インフルエンザ薬治療を原則、推奨、健常児に対しては医師の自由裁量権を尊重した形としています。

入院治療では、原則として全例、抗インフルエンザ薬による治療を推奨しています。

## 抗インフルエンザ薬の使い分け

次に、抗インフルエンザ薬の使い分けに関してです。現在、わが国で小児のインフルエンザに対して使用可能な抗インフルエンザ薬は4つあります。内服薬であるオセルタミビル（商品名タミフル）、吸入薬であるザナミビル（商品名リレンザ）とラニナミビル（商品名イナビル）、静注薬であるペラミビル（商品名ラピアクタ）があります。多くの臨床小児科医にとって、一般名より商品名の方がなじみがあると思いますので、今日は商品名でお話しさせていただこうと思います。

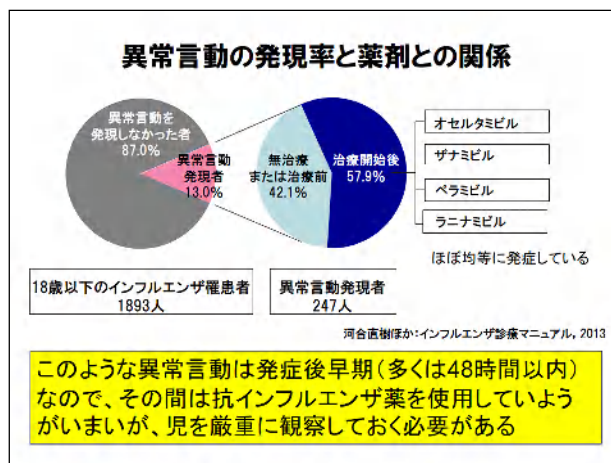
外来診療においては、内服薬のタミフルと吸入薬のリレンザ、イナビルが中心となり、静注薬のラピアクタは重症化のリスクのある患者で3剤の使用が困難な時に考慮します。

年齢別にみていきます。まず、1歳未満の乳児に関してですが、これは後に述べさせていただきます。1～4歳児では、吸入することが困難と考えられますので、内服薬のタミフルが推奨されます。5～9歳児でも、内服薬のタミフルが推奨されますが、服薬指導などを行い、吸入ができると判断できる場合は吸入薬のリレンザやイナビルも使用できます。逆に、10歳以上の小児では、異常行動や異常言動等の問題から、内服薬のタミフルは、原則として使用を差し控え、吸入薬のリレンザやイナビルが推奨されます。

10代へのタミフルの使用の差し控えは、2007年に厚生労働省から緊急勧告としてだされ、現在も継続しています。ただし、この異常行動や異常言動は、治療開始前や無治療のインフルエ

抗インフルエンザウイルス薬を使用する場合の選択		
外来診療	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)
1歳未満	後述	推奨されない
1～4歳	推奨	吸入困難
5～9歳	推奨	吸入可能と判断された場合
10歳以上	使用は控える	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
入院治療		
原則として全例、抗インフルエンザ薬による治療を推奨		
経口投与が可能であれば、オセルタミビル(タミフル)、経口困難な場合はペラミビル(ラピアクタ)点滴静注を考慮		

日本小児科学会 [http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2013\\_2014\\_influenza\\_bill.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/2013_2014_influenza_bill.pdf)

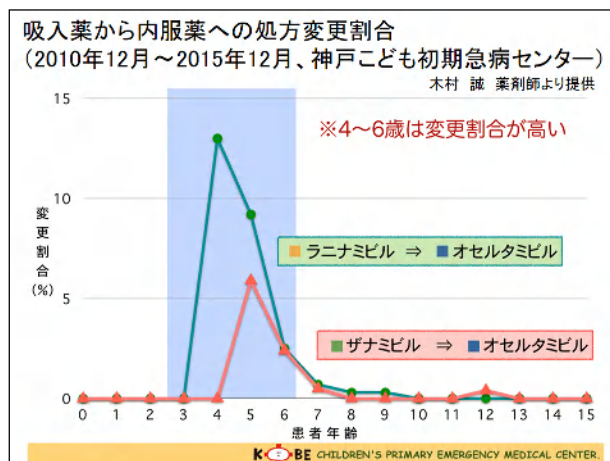


ンザの症例でも起こっていますし、タミフルだけでなく、そのほかの抗インフルエンザ薬でも同じように発症していることが明らかになってきています。したがって、このような異常行動は発症後早期（多くは48時間以内）ですので、その間は抗インフルエンザ薬を使用している、いなくても、患児を厳重に観察しておく必要があります。

## 吸入薬の処方

吸入薬の処方に関して、いくつか注意事項があります。

一つ目は、我々の神戸こども初期急病センターで薬剤師が吸入薬から内服薬へ変更の照会に関して調査したところ、4から6歳児へ吸入薬が処方された場合、1～2割の児で吸入薬から内服薬へ変更されていました。診察医は4から6歳の児へ吸入薬を処方する場合は、その児によって内服薬への変更が余儀なくされることを知った上で処方をする必要があります。



二つ目は、リレンザですが、気管支攣縮の報告があり、喘息など呼吸器系の基礎疾患がある児には薦められません。イナビルも、リレンザで気管支喘息患者に使用した際に気管支攣縮の報告がみられているため、気管支喘息の患者に使用するときには留意する必要があります。また、単回吸入にて治療が終了しますので、確実な吸入が求められます。それゆえ、処方した場合は、医療従事者や保護者が吸入を確認するなど、十分な服薬指導が必要になります。

## 入院症例での使用

入院症例での使用に関しては、経口投与が可能であれば幼児はタミフルの投与が推奨されますが、経口困難な場合はラピアクタ点滴静注が考慮されます。呼吸器の基礎疾患や肺炎のない年長児においては、確実に吸入投与が可能な場合に限りリレンザやイナビルが選択されます。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は、使用経験の最も高い薬剤はタミフルになりますが、経口投与が困難な場合はラピアクタの静注投与が推奨されます。

少し特殊なケースとして、臨床経過からタミフル耐性インフルエンザウイルスによる感染が疑われる場合について、お話しします。タミフル投与後に症状が遷延する場合、あるいは耐性ウイルスが流行している地域では、原則として感受性が保たれているリレンザやイナビルの投与が推奨されます。吸入が困難な軽症例については、経過観察が推奨されます。重症例で吸入が出来ない場合は、ラピアクタの増量・連日投与も考慮され

ますので、この場合は小児感染症専門の医師へのご相談を検討願います。

## 1 歳未満の乳児への抗インフルエンザ薬使用

続いて、1歳未満の乳児への抗インフルエンザ薬に関してです。現在のところ、静注薬のラピアクタは添付文書上でも1歳未満の乳児への使用は可能な薬剤です。しかし、おそらくこの年齢層で最も使用が検討されるのが内服薬のタミフルかと思います。タミフルの現在の添付文書は、1歳未満の乳児への安全性・有効性は確立していないとなっており未承認薬で、1歳未満の乳児インフルエンザに使用いたしますと、適応外使用ということになります。これは、幼若ラットの単回経口投与毒性試験において、7日齢ラットでは薬物関連死亡が657 mg/kg以上で認められたのに対し、成熟ラット(42日齢)では死亡は認められなかったという動物実験の高用量投与試験に基づいています。

ところが、2009年のパンデミックインフルエンザA(H1N1)の流行の際、世界保健機関(WHO)、米国疾病管理予防センター(CDC)、欧州連合(EU)も1歳未満の乳児へのタミフルの緊急使用を発表したことを契機に、安全性のデータが蓄積されてきました。そして、米国で血中濃度等の薬理的検討がなされ、2012年12月21日に、今から4年前ですが、米国食品医薬品局(FDA)は、1歳未満の乳児へのタミフルの使用(投与量は1回3 mg/kg、1日2回、5日間)の適応拡大がなされました。わが国でも実際同意を得て乳児へ使用をすることがあったため、2013年に日本感染症学会、日本小児感染症学会、日本新生児成育医学会の3学会合同で、1歳未満の乳児に対するタミフル投与の適応追加に関する要望が提出されました。2015年4月22日の厚生労働省未承認薬・適応外薬検討会議で、小児において、インフルエンザウイルス感染による致命的な合併症(肺炎、脳症等)があること、感染症が重篤化しないよう、軽症で経口投与が可能な発症初期に投与される場合があることも想定されるため、静脈ルート確保を要さない経口剤も必要性があること、薬物動態に関しても1歳未満の乳児での国内臨床試験成績はないものの、1歳以上の小児で民族差は見出されていないことから、その公知

### 我が国の1歳未満の乳児に対するオセルタミビル 適応追加に関する要望、2013年提出 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

未承認薬・適応外薬の要望

#### 1. 要望内容に関する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名: 日本未熟児新生児学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名: ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名: )
優先順位	1 位 (全 1 要望中)
成分名 (一般名)	オセルタミビルリン酸塩
販売名	タミフルドライシロップ3%
会社名	中外製薬株式会社
国内関連学会	日本感染症学会 日本小児感染症学会 (選定理由) 本製剤の使用に際し、学術的にも社会的にも中心となる学会であるため。

日本感染症学会  
日本小児感染症学会  
日本未熟児新生児学会  
(現、日本新生児成育医学会)

いざオセルタミビルの投与が必要となった症例に遭遇した際には保険承認・適用下で使用できる環境

我が国においても、生後2週間以上1歳未満の乳児で、インフルエンザに対してオセルタミビルの投与(投与量:3 mg/kg、1日2回、5日間)の適用拡大を要望

認可に関しての見解がなされました。ただし、わが国の使用実態が不明であったことから、厚生労働省から要請で、2015～2016年シーズンに日本小児感染症学会が前方視的使用実態調査を行いました。「1歳未満の乳児に、通常、オセルタミビルとして1回3mg/kgを1日2回、5日間、用時懸濁して経口投与する」という形での申請であるため、主にこの用量で実施された6施設、22症例から情報が集積されました。結果は、比較的有効で特記すべき有害事象はありませんでした。今後、厚生労働省で審議がすすんでいくものと思います。申請した私たちとしましては、この年齢層に積極的に使用するというよりは、臨床現場でいざタミフルの投与が必要となった症例に遭遇した際には承認・適用下で使用できる環境をということを考えています。

#### 2015-16シーズンでの使用実態調査

**目的:**

オセルタミビルの、1歳未満のA型・B型インフルエンザウイルス感染症患児における安全性及び有効性を検討するため、国内における同薬剤の使用実態を調査する

**調査対象:**

1歳未満のA型・B型インフルエンザウイルス感染症患児

**結果:**

6施設22症例の調査票を回収

効果判定: 有効82%、判定不能14%、不明4.5%、無効0%  
有害事象: 22症例すべてにおいて報告はなかった

日本小児感染症学会 [http://www.jspid.jp/news/1609\\_tamiflu.pdf](http://www.jspid.jp/news/1609_tamiflu.pdf)

#### おわりに

最後に、インフルエンザワクチンについてです。インフルエンザワクチンは、インフルエンザの発症を予防する効果があり、発症が直接の原因となる学校での欠席日数を減らす効果が報告されています。また、ワクチン接種により、インフルエンザによる入院を減らしたという報告もあります。今シーズンまだインフルエンザワクチン未接種のお子さんにはできるだけ早くインフルエンザワクチン接種をお勧めします。