

2. 一般診療における治療

基本的な考え方

2013/2014 シーズンは従来の季節性インフルエンザ (AH3 亜型, B 型) に加えてインフルエンザ A (H1N1) pdm09 (2011 年 3 月 31 日に季節性インフルエンザに移行) が混在した流行が認められています。更に一部でオセルタミビルとペラミビルに耐性を獲得した A(H1N1) pdm09 (以下 A(H1N1) pdm09 耐性株) による感染の報告もありますが、A(H1N1) pdm09 耐性株の病原性についてはまだ詳細は不明です。現時点ではこの耐性株の報告は限られているため、インフルエンザの診療方針に大幅な修正の必要性はないと思われます。

一般診療においては有効な薬剤が吸入薬 (ザナミビル・ラニナミビル) に限られ、乳幼児あるいは肺炎患者への投与が困難となることが問題となります。また、ザナミビルの点滴静注やファビピラビル (T-705) は理論上耐性ウイルスに対する効果が期待できますが、現時点では未承認であり、一般診療では使用ができません。

現時点では A(H1N1) pdm09 耐性株による感染症の知見は少ないため、症例経験を速やかに集積し診療方針を適宜修正することが重要です。入院重症症例については、ウイルス亜型と耐性変異の有無を明らかにし、症例の臨床経過とあわせた検討が必要となると思います。

以上のことを踏まえ、下記に 2013/2014 シーズンの抗インフルエンザ薬についての対応案を示します。

<現時点での外来治療における対応>

従来の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、A(H1N1) pdm09 亜型流行時の知見からは、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^{1,2}。

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。

選択薬について

オセルタミビル (タミフル[®])

ラニナミビル (イナビル[®])

ザナミビル (リレンザ[®])

ペラミビル (ラピアクタ[®])

重症化のリスクのある患者で、上記 3 剤の使用が困難な時に考慮する。ただし積極的には外来使用を推奨しない。

	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナビル
新生児期から乳児期早期（6か月まで）	*	推奨されない	
乳児期後期（7か月から11か月）	**	推奨されない	
幼児（1歳から4歳）	推奨	吸入困難と考える	
小児（5歳～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	原則として使用を差し控える***	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	

*）日本小児科学会「2010/2011 シーズンのインフルエンザに対する出生後早期の新生児への対応案：日本小児科学会雑誌第114巻第12号2016」より抜粋

- 症状が出現した児に対してオセルタミビルの投与を考慮する。特に、早産児は発症すると重症化する可能性は否定できない。

新生児のオセルタミビルの治療投与量は、種々の推奨が提唱されている。

- 日本小児科学会：1回量として2mg/kgを1日2回、5日間内服
- American Academy of Pediatrics (AAP)：1回量として3mg/kgを1日2回、5日間内服
- World Health Organization (WHO)：1回量として3mg/kgを1日1回、5日間内服（生後14日未満）、1回量として3mg/kgを1日2回、5日間内服（生後14日以降）
- NICU入院中の早産児は、1回量として1mg/kgを1日2回、5日間内服
- 新生児には、原則、オセルタミビルの予防投与を推奨しない。ただし、どうしても必要と認められた場合に限り、十分なインフォームドコンセントを得た上で、新生児へのオセルタミビルの予防投与（予防投与量：1回量として2mg/kgを1日1回、10日間内服）を検討する。
- ペラミビルの投与は、新生児への投与経験が少ないことから現段階において推奨できない。重篤な状態等で、どうしても必要と認められた場合に限り、十分なインフォームドコンセントを得た上で、ペラミビル1回量として10mg/kgの単回の投与（点滴静注）を検討する。

**）添付文書には記載はないが、安全性のデータが蓄積されてきており、十分な説明を行った上で、投与を考慮することが必要です。

***）呼吸器疾患のある10歳以上の小児には、中枢神経系症状などの副作用について注意を行った上で投与を考慮することが必要です。

<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します（新生児や乳児期早期については別に考える）。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ますが、経口困難な場合はペラミビル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ザナミビルやラニナミ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オセルタミビルになりますが、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。

重症例および肺炎合併例

オセルタミビル（タミフル®）

ペラミビル（ラピアクタ®）

それ以外の入院患者に対しては

オセルタミビル（タミフル®）

ラニナミビル（イナビル®）

ザナミビル（リレンザ®）

ペラミビル（ラピアクタ®）

<臨床経過から耐性ウイルスによる感染が疑われる場合>

オセルタミビ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においては、原則として感受性が保たれているラニナミビルやザナミ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、次項（A(H1N1) pdm09 耐性株による重症例の治療について：インフルエンザ重症例に対するペラミビルの投与方法について）に従いペラミビルの増量・連日投与も考慮されます。

ラニナミビル（イナビル®）

ザナミビル（リレンザ®）

ペラミビル（ラピアクタ®）（次項参照）

<インフルエンザA型・B型に適応のある薬剤の一般的な用量・用法>

① オセルタミビル 『タミフル®』

剤型：ドライシロップ（3%）、カプセル（75mg）

用量・用法：1回量として2mg/kg（最大量75mg/回）1日2回 計5日間

年齢制限：1歳以上、10歳未満。1歳未満の低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。第III相治療試験における8.1kg未満の幼小児に対する使用経験はない。

副作用・注意点：消化器症状（嘔気、嘔吐）、異常行動（因果関係は不明）

10代患者における服用後の異常行動が報告されており、10代の患者には合併症や既往歴からハイリスクと判断される場合以外は原則として使用を控えている。

② ザナミビル 『リレンザ®』

剤型：吸入粉末剤

用量・用法：投与量: 10mg を 1 日 2 回吸入、計 5 日間（成人と同量）

年齢制限：特になし、適切に吸入が出来ると判断された場合のみ投与する。新生児、乳児に対する用法は確立していない。

副作用・注意点：気管支の攣縮の報告があり、喘息など呼吸器系の基礎疾患がある児には推奨されない。

③ ラニナミビル 『イナビル®』

剤型：吸入粉末剤

用法・用量：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg を単回吸入投与する。

10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg を単回吸入投与する。

年齢制限：吸入可能な患者、ただし、低出生体重児、新生児、乳児に対する使用経験はなく安全性は確立していない。

副作用・注意点

耐性の問題：本剤に対する耐性ウイルスの報告は、現在のところない。

吸入薬としての注意：同効の吸入薬のザナミビルにおいて、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対してこれらの吸入薬を使用するときは留意すること。また、単回吸入にて治療が終了するため、確実な吸入が求められる。特に小児については、医療従事者や保護者が吸入を確認するなど、服薬指導が必要である。

④ ペラミビル (『ラピアクタ®』)

作用機序：ノイラミニダーゼ阻害薬

剤型：静脈内投与製剤（点滴静注で用いる）

用法・用量：小児；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するが、症状に応じて連日反復投与できる。一般的な成人量は 1 回 300mg。投与量の上限は、1 回量として 600mg までとする。重症例に対しては連日投与が可能。

年齢制限：特になし（低出生体重児、新生児の安全性は確立していない）

耐性の問題：オセルタミビルと交差耐性を有する H275Y の変異ウイルスで耐性が認められる。

1. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1
2. Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. Pediatrics. 2013 Dec;132(6):e1539-45.

(文責 宮入・森岡)