

小学校から高校生における2018/2019シーズンの 抗インフルエンザ薬使用状況

Anti viral medication use of 2018/2019 Flu season
at elementary, middle, and high school students

伴 英子* 康井 洋介* 徳村 光昭* 井ノ口美香子*
内田 敬子* 有馬ふじ代* 長島 由佳*

慶應保健研究, 38(1), 049-053, 2020

要旨: 2018年9月～2019年2月において、インフルエンザに罹患した神奈川県の小・中・高校生286名に使用された抗インフルエンザ薬について検討した。同シーズン中の抗インフルエンザ薬使用割合はバロキサビルマルボキシル（ゾフルーザ[®] 38.2～43.5%）が最多、次いでラニナミビル（イナビル[®] 28.0～34.1%）、以下オセルタミビル（タミフル[®]）、ザナミビル（リレンザ[®]）の順であり、オセルタミビルは中学生（5.8%）での使用割合が低く、小学生（13.2%）との間で有意差を認めた。医療機関を受診するも無投薬であった者は5.9%～7.0%であった。小学生に対する診療科別処方割合については小児科、内科間に有意差は認めなかった。我々の過去のデータからも抗インフルエンザ薬は新薬が好まれる傾向がある。2018年3月に承認されたキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬であるバロキサビルマルボキシルについては、単回内服による治療が可能であり吸入が困難である小児に対してのコンプライアンスが高く注目が集まった。その一方で、耐性変異ウイルスの出現が問題となっており、このウイルスが検出された患者の罹患期間の延長¹⁾、2次性細菌性肺炎発症のリスク増加²⁾、さらに未投薬患者からの同ウイルス検出も報告されている³⁾。投与する医師も慎重に抗インフルエンザ薬を選択する必要がある。

keywords: 抗インフルエンザ薬, バロキサビルマルボキシル, 耐性ウイルス, 小学生
Anti-influenza drug, Baloxavir marboxil, Drug-resistance viruses,
Elementary school

はじめに

2018/2019インフルエンザシーズンに新薬バロキサビルマルボキシル（以下バロキサビル）の販売が認可され、国立感染症情報研究所の報告によると出荷量は550万人分を超過した。一方で、治験の段階から同薬を投与されたA型（H3N2）インフルエンザの患者から耐性ウイル

スが分離され、特に12歳未満の小児においてその割合が高率である事（国内第Ⅲ相臨床試験で23.4%⁴⁾）が問題となり、日本小児科学会感染症対策委員会2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針⁵⁾としての推奨の判断を見送られた。今回、我々はバロキサビルを中心に小学生から高校生に処方された抗インフルエンザ薬に

*慶應義塾大学保健管理センター 湘南藤沢中部部・高等部
(著者連絡先) 伴 英子 〒252-0816 神奈川県藤沢市遠藤5466

ついて検討した。

対象と方法

対象は2018年9月から2019年2月に、インフルエンザに罹患した神奈川県内の小・中・高等学校に在学する小学生144人、中学生85人、高校生57人である。各学校で校医がインフルエンザ罹患後の児童と保護者、生徒と面接し発症日、迅速検査結果、発熱期間、使用された抗インフルエンザ薬を確認した。得られたデータを後方視的に解析し、統計学的処理はエクセル統計(SSIR Bell Curve[®])を用いて行った。

本研究は慶應義塾倫理審査委員会において承認された研究(受理番号12-012)の一環として実施した。

結果

1. インフルエンザ流行状況(2018/2019シーズン)

全国的には12月中旬から罹患者が増加し1月20日頃にピークを迎え、2月中旬頃には減少した(図1)。対象校においては、小学生は全国の流行とほぼ一致し、中高校生はピークが全国と同時期に認められた(図2)。小中高校生286人中284人がA型インフルエンザ、2名が型不明であった。

2. 抗インフルエンザ薬の使用状況(2018/2019シーズン)

投薬された抗インフルエンザ薬では、バロキサビル(小学生38.2%, 中学生43.5%, 高校生40.4%)が最多で、次いでラニナミビル(31.3%, 34.1%, 28.0%), オセルタミビル, ザナミビルと続いた(図3)。オセルタミビルでは、中学生(5.8%)の使用割合が低く、小学生(13.2%)との間で有意差を認めた。また、医療機関を受診するも、抗インフルエンザ薬の投薬を受けなかった者(5.6%, 5.9%, 7.0%)も認められた。

3. 診療科別の抗インフルエンザ薬使用状況(小学生)(2018/2019シーズン)

小学生が受診した診療科別の抗インフルエンザ薬使用状況では、小児科を受診した70人では、バロキサビル(41.4%)が最多で、次いでラニナミビル(25.7%), ザナミビル(14.3%), オセルタミビル(12.9%)と続いた(図4)。内科を受診した51人では、ラニナミビル(39.4%)が最多で、次いでバロキサビル(31.4%), オセルタミビル(15.7%), ザナミビル(7.8%)と続いた(図4)。その他の診療科(耳鼻咽喉科, 外科, 皮膚科)を受診した15人では、バロキサビル(40.0%)の処方割合が多かった。

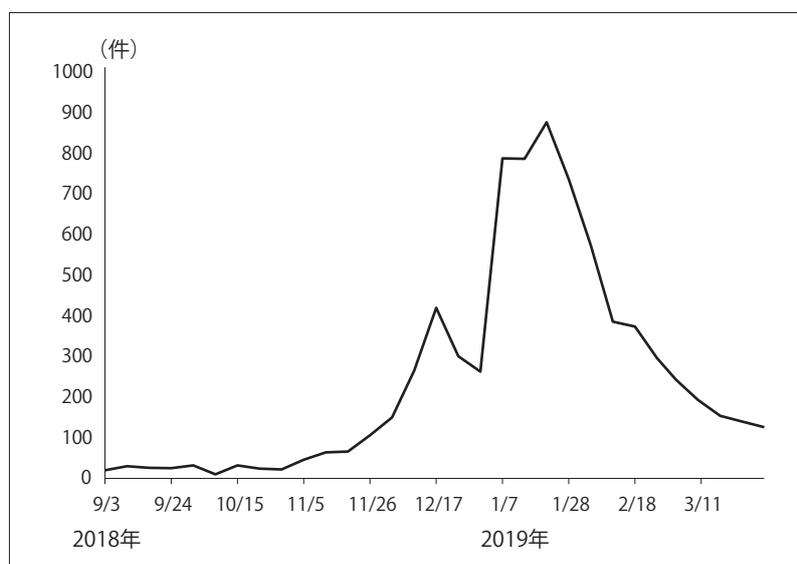


図1 全国のインフルエンザ流行状況(検出報告数)⁶⁾(2018/2019シーズン)

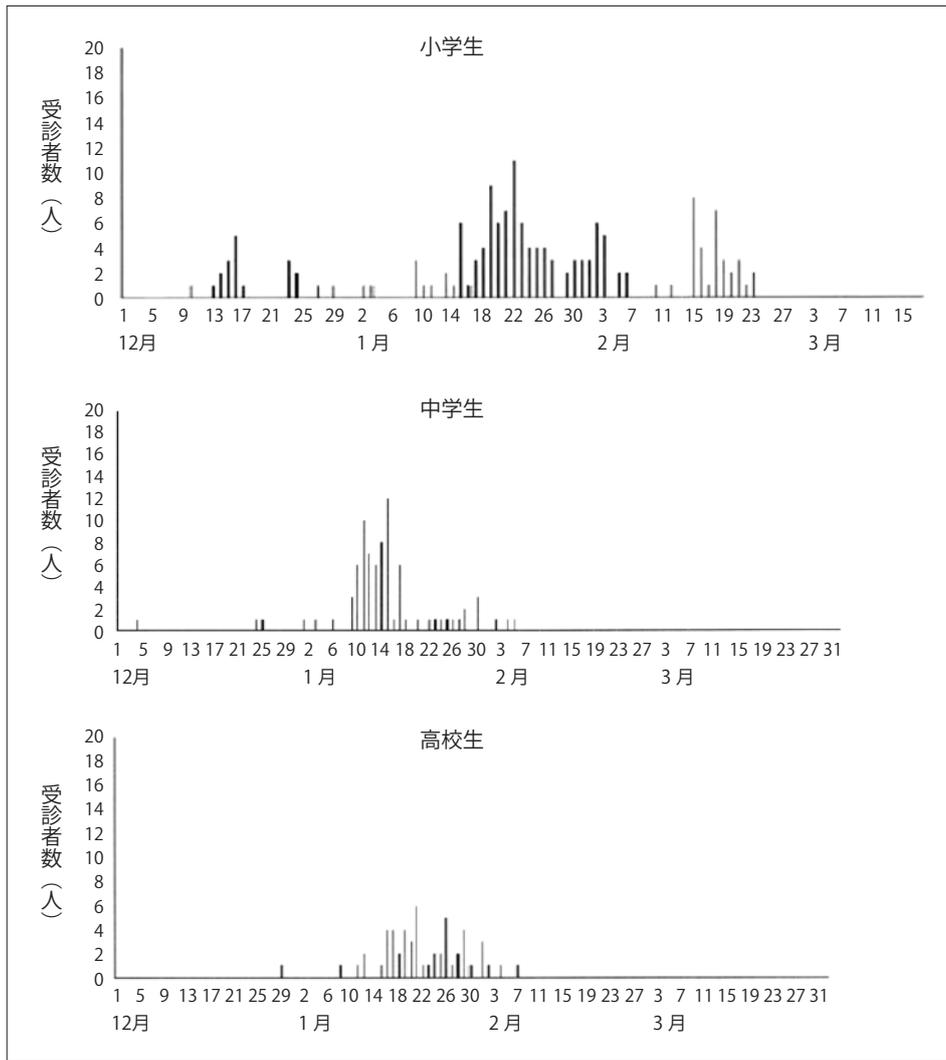


図2 対象校のインフルエンザ流行状況（2018/2019シーズン）

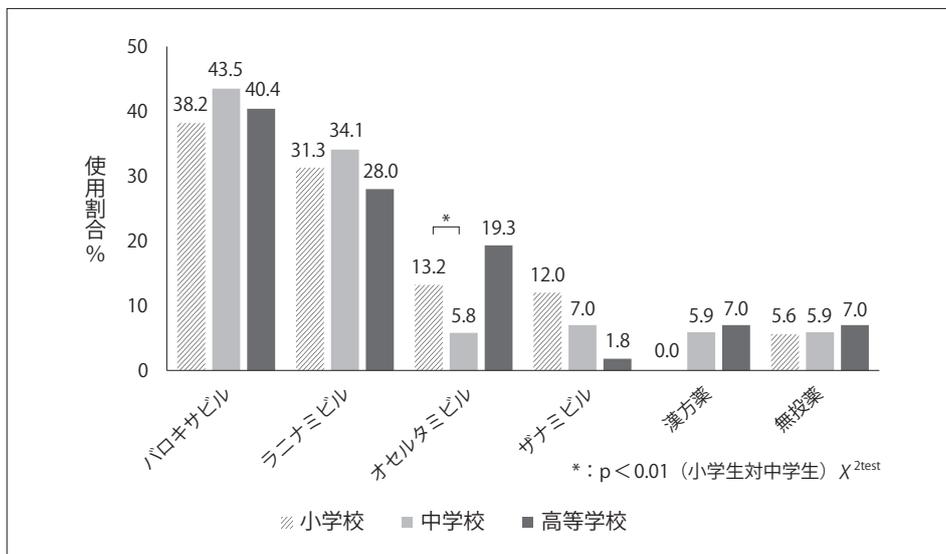


図3 抗インフルエンザ薬使用状況（2018/2019シーズン）

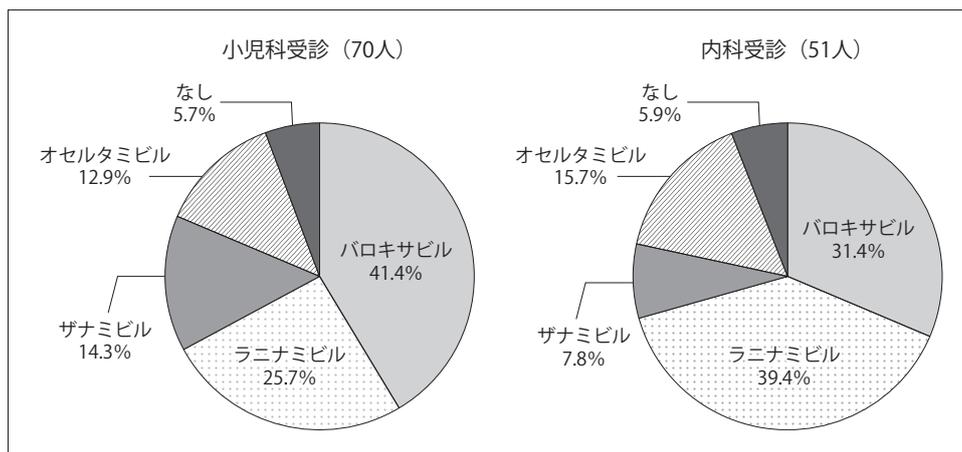


図 4 診療科別の抗インフルエンザ薬使用状況 (小学生) (2018/2019シーズン)

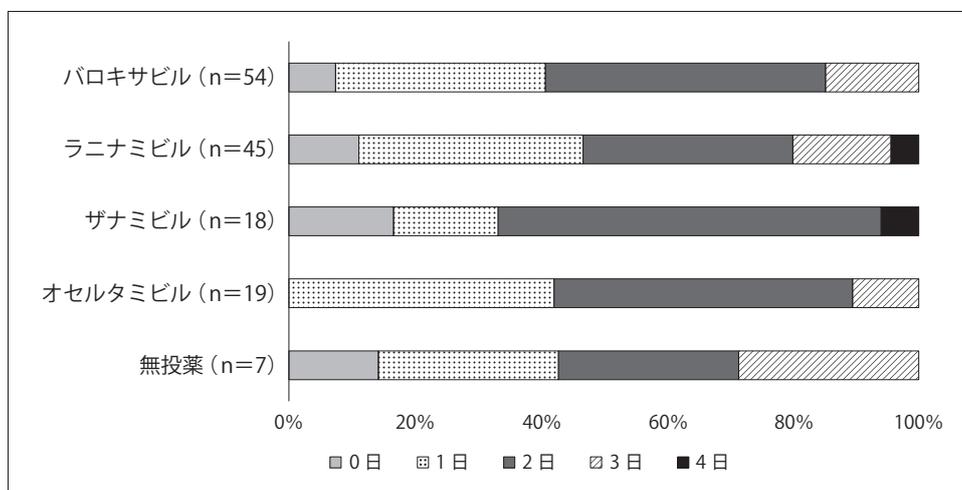


図 5 抗インフルエンザ薬投与後の有熱期間 (小学生) (2018/2019シーズン)

4. 抗インフルエンザ薬投与後の有熱期間 (小学生) (2018/2019シーズン)

抗インフルエンザ薬投与後の有熱期間はいずれの薬剤においても2日間が最多で、薬剤間で有意差は認めなかった(図5)。尚、合併症に関しては1名がパロキサビル投与後に肺炎に罹患し、有熱期間は10日間に延長した。

考察

インフルエンザ治療では、原則として「多くは自然軽快する疾患であり抗インフルエンザ薬の投与は必須ではない」とされているが、現状では症状出現から48時間以内に医療機関を受診し抗インフルエンザ薬を希望する患者に対し

処方が行われるのが一般的である。処方薬の選択については年齢、剤型、患者の希望を加味し医師が決定するが、これまでの我々の調査からも新薬が多く使用される傾向がある。

1. パロキサビルの問題点

国内で2018年2月に製造販売承認を受けたパロキサビルについては12歳以上の健常な小児や成人に対しての抗ウイルス作用と臨床効果はオセルタミビルと同様に有効性が認められている⁷⁾。一方で、同薬による治療中にPAI38T(PA蛋白38位がイソロイシンからスレオニンに変わる)変異ウイルスが9.7%の割合で検出され³⁾、2019年3月までに横浜、三重、国立感染症研究所より3例の同薬未投

与の小児からも耐性変異ウイルス株の検出が報告された⁸⁾。現時点でバロキサビルを小児患者に広く使用するにあつては、使用経験の報告が乏しく、小児科学会2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針⁵⁾では12歳未満の小児に対しては推奨が見送られた。具体的には製造販売承認前の時点における12歳未満小児における検証は体重10kg以上の小児107人のオープンラベル第Ⅲ相試験で対照群のない検討に限られる事、又2016/2017シーズンに行われた治験において治療後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、症状の憎悪も10%前後に認められていた事などの懸案が挙げられた¹⁾。本研究において2018/2019シーズンは約4割の小、中、高校生に使用された事を確認したが、指針に従い2019/2020シーズン以降は特に小学生での使用は診療科を問わず慎重に行う必要がある。

2. オセルタミビル

オセルタミビルについては依然10歳代での使用頻度が低かった。過去に問題とされた同年代での異常行動との関係の疑いが処方状況に影響を与えている可能性が示唆された。これに対し小児科学会2019/2020の治療指針⁵⁾ではオセルタミビルと異常行動の因果関係は明らかではなく、投薬後の観察を前提とし、全ての年齢層に推奨されている。耐性ウイルスについては田村、菅谷らの報告によると平均年齢8歳でのオセルタミビル耐性ウイルス出現率が約8%でありバロキサビルの小児への耐性出現率と比較すると少ない頻度である⁹⁾。今後は他のノイラミニダーゼ阻害薬(ラニナミビル, ザナミビル)と同様に使用頻度が増加する事が予想される。

結語

小児に対する抗インフルエンザ薬投与においては、慎重な薬剤選択が必要である。

本論文の内容は第51回日本小児感染症学会・

学術集会(2019年10月, 旭川)において発表した。

利益相反に関して、開示すべき事項はない。

文献

- 1) Uehara T, Hyden FG, et al. Treatment-Emergent Influenza Variant Viruses With Reduced Baloxavir Susceptibility: Impact on Clinical and Viologic Outcome in Uncomplicated Influenza. *The Journal of Infectious disease* 2019.
- 2) インフルエンザ関連肺炎, インフルエンザ二次性細菌性肺炎の検討
山岸利暢, 湯澤基 47回救急医学会総会
<https://www.congre.co.jp/jaam2019/Pdf/program/abstract-general.pdf>
- 3) Takeshita E, Kawakami C, et al. Detection of InfluenzaA (H3N2) viruses exhibiting reduced susceptibility to the novel cap-dependent endonuclease inhibitor baroxavir in Japan, December 2018, *Euro surveillance: Bulletin European communicable disease bulletin* 2019; 24
- 4) 医薬品医療機器総合機構, ゴフルーザ添付文書
http://www.info.pdma.go.jp/downfiles/ph/PDF/340018_6250047F1022_1_05.pdf (cited 2019-2-14)
- 5) 2019/2020シーズンのインフルエンザ治療指針—2019/2020シーズンの流行期を迎えるにあたり—
日本小児科学会 新興・再興感染症対策小委員会 予防接種・感染症対策委員会 (2019年10月)
- 6) 国立感染症研究所 インフルエンザウイルス分離・検出速報 2018/2019 速報グラフ (週別)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html>
- 7) Hayden FG, Sugaya N, et al, Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents, *The New England Journal of Medicine* 2018; 379: 913-923.
- 8) 新規抗インフルエンザ薬バロキサビル未投与患者からのバロキサビル耐性変異ウイルスの検出 (速報2019/3/12) *IASR* 2019; 40: 67-69.
- 9) Tamura D, Sugaya N, et al, Frequency of Drug-resistant Viruses and Virus Shedding in Pediatric Influenza Patients Treated With Neuraminidase Inhibitors, *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15; 52(4): 432-437.