

chapter 3 予防・治療

B 小児のインフルエンザの 予防・治療

Keyword

- ▶ ノイラミニダーゼ阻害薬
- ▶ キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬

1 予防

小児のインフルエンザの予防対策には、大きく分けると、医薬品を使用しない公衆衛生上の対策；non-pharmaceutical measuresと、ワクチンや抗ウイルス薬などの医薬品を用いた対策；pharmaceutical measuresがある。

1 non-pharmaceutical measures

医薬品を用いない予防対策をnon-pharmaceutical measuresと言い、インフルエンザの流行拡大を個人、家族、そして地域社会単位で低減するための手段である。

方法としては、①個人で行う対策；症状がある場合の自主的な自宅待機や咳エチケット、手指衛生、マスク使用など、②地域社会で行う対策；学校閉鎖や早退、人との距離をとること、③環境対策；高頻度接触表面（ドアノブや手すりなど）の定期的な消毒、換気や空気清浄機 **info**¹⁾²⁾の使用などが挙げられる。米国疾病予防管理センター（CDC）は、家族内、学校や職場での個人でできる予防の周知や、マスクギャザリング時の行動について説明している³⁾。

info

特殊で高機能的な性能を持つものよりも、室内気の攪拌とHEPAフィルタの使用が、空間に存在する感染性のあるウイルスの減少率低下を、有意差を持って早めることが報告されている¹⁾²⁾。

2 pharmaceutical measures

ワクチンや抗ウイルス薬などの医薬品を用いた予防対策を、pharmaceutical measuresと言う。

(1) ワクチンによる予防

現在のワクチン接種量(6カ月以上3歳未満は0.25mL/回, 3歳以上13歳未満は0.5mL/回を, 2~4週間隔を置いて皮下に2回接種。13歳以上は0.5mL/回を1回, またはおよそ1~4週間隔を置いて2回接種)は, 2011年よりWHOの推奨量に合わせて変更されたものである。また, 2013年より4価の不活化HAワクチンへと変更されている。2回接種を行う場合の接種間隔は, 添付文書上では免疫効果を考慮し, 4週間置くことが望ましいとされている。また, ワクチン接種による抗体価産生は, ワクチン用量に依存することが証明されている⁴⁾。なお, 詳細な接種方法や接種量, 接種回数, その有効性などについては, 別項を参照されたい **ref.**

ref.
インフルエンザワクチン
chap.4A → p159~

(2) 抗インフルエンザ薬による予防

小児において, インフルエンザウイルス曝露後の発症予防目的で使用できる抗インフルエンザ薬は, 塩酸アマンタジン, ノイラミニダーゼ(NA)阻害薬(オセルタミビル, ザナミビル, ラニナミビル)キャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬(バロキサビル)の3種類があるが, いずれも保険診療での保険算定の適応にはならない。塩酸アマンタジンは, A型インフルエンザのみに効果があること, さらに, 2000年頃からアマンタジン耐性ウイルスが世界的に流行していることから, 現在は使用されていない(表1)。

表1 小児への抗インフルエンザ薬の予防投与のまとめ

抗インフルエンザ薬	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナミビル			バロキサビル						
			40mg/回	20mg/回	20mg/回	12歳以上		12歳未満				
使用経路	経口内服	吸入	吸入			経口内服						
使用年齢・体重	1歳以上	5歳以上	10歳以上	10歳未満	80kg以上		80kg未満		40kg以上		40kg未満	
					20mg錠4錠	20mg錠2錠	20mg錠2錠	20mg錠1錠				
使用量	2mg/kg/回	10mg/回	40mg/回	20mg/回	20mg/回	20mg錠4錠	20mg錠2錠	20mg錠2錠	20mg錠1錠			
使用回数	1回/日	1回/日	1回/日	1回/日	1回/日	1回/日						
使用期間	10日間	10日間	1日	2日間	1日	1日						
曝露後開始時間	48時間以内	36時間以内	48時間以内			48時間以内						

オセルタミビルの曝露後発症予防治療の対象者は、添付文書上、インフルエンザを発症している患者の同居家族または共同生活者である以下①～④の者を対象とする、としている。

- ① 高齢者 (65歳以上)
- ② 慢性呼吸器疾患または慢性心疾患患者
- ③ 代謝性疾患患者 (糖尿病等)
- ④ 腎機能障害患者

吸入薬であるザナミビルは、②の慢性呼吸器疾患患者が除外されているが、ラニナミビルは慢性呼吸器疾患患者も対象としている。

バロキサビルは、インフルエンザ罹患時に重症化のリスクが高いと判断される者とされ、具体的には①～③などとし、腎機能障害患者の記載はない。さらに、A型インフルエンザに対する予防投与データは約370症例と十分な症例数で有効性が解析されているが、B型インフルエンザに対する予防投与データは2症例のみと限られている。

1歳以上を対象としたオセルタミビルの曝露後感染予防 (post exposure prophylaxis: PEP) の有効性^{5, 6)} は証明されている。また、コ克蘭レビュー⁷⁾ では、12歳以上の小児におけるオセルタミビルもしくはザナミビルのPEPは、曝露者の二次発症率 (secondary attack rate: SAR) を8%抑制すると報告している。5歳以上を対象としたザナミビルのPEPを評価したシステマティックレビュー⁵⁾ は、SARが3.2%から1.2%へ減少し、PEPに有効と報告している。ラニナミビルのPEPの有効性⁸⁾ では、SARの相対リスクを45.8%に低減しており、また、10歳以上のSAR⁹⁾ は、40mg単回使用、20mg 2日使用、プラセボ群でそれぞれ、4.5%、4.5%、12.1%であることから、40mg単回使用および20mg 2日使用はPEPに有効であることが示されている。バロキサビルは2020年11月、PEP使用が承認された。バロキサビル群、プラセボ群のSARは、それぞれ1.9%、13.6%であること、結果としてSARは86%減少したと報告¹⁰⁾ している。

インフルエンザ流行期、PEPとしての内服期間が長期に及ぶことがあるが、薬剤耐性ウイルス出現のリスクも考慮し、可能な限り長期の内服は避ける必要がある。Ishiguroらは¹¹⁾、インフルエンザ発症者を早期に診断、隔離させることで、オセルタミビル予防内服期間を10日間から3日間に短縮したとしても、SARを0.9%程度 (論文中では、プラセボ群のSARを約7%と推定) まで減少させ、PEPが有効であったと報告している。

2 治療

小児のインフルエンザ治療には、ウイルスの増殖を抑える抗ウイルス薬と、対症療法として症状緩和を目的とした薬剤の組み合わせが一般的である。

1 対症療法

対症療法の目的は、症状の緩和である。解熱鎮痛薬はNSAIDsを避け、アセトアミノフェンを用いる。これは、ジクロフェナクナトリウムによる脳症の重症化や、アスピリンによるReye症候群の誘発が報告されているためである。川崎病でアスピリン使用時にインフルエンザを発症した場合には、ジピリダモールなど他剤へ変更する。

2 漢方療法

発熱期間の短縮や、倦怠感などの症状の早期回復を目的に麻黄湯まおうとうが使用されることもある。

3 抗ウイルス薬

ウイルスの増殖を抑制する薬剤として、塩酸アマンタジン、NA阻害薬、バロキサビルバロキサビルの3種類があるが、塩酸アマンタジンは予防内服同様、治療薬としても使用されていない。国内で使用可能なNA阻害薬は、内服薬であるオセルタミビル、吸入薬であるザナミビル、ラニナミビル、点滴静注薬であるペラミビルの4種類である。いずれもウイルス表面のNAを阻害し感染細胞から新たなウイルスの遊離を抑制することで、抗ウイルス効果を発揮する。投与経路や代謝時間の違いで薬剤の体内分布や局所組織内濃度は異なるが、いずれの薬剤も発熱期間短縮や合併症予防、入院阻止効果などの有効性が報告されている。バロキサビルは、ウイルスのキャップ依存性エンドヌクレアーゼを選択的に阻害し、ウイルスmRNAの合成開始を阻害することにより、ウイルス増殖抑制作用を発揮する。NA阻害薬と同様に、発熱期間の短縮や合併症予防などについての有効性が報告されている。

各種抗ウイルス薬の使用方法について、表2にまとめた。いずれの薬剤もインフルエンザ発症後、48時間以内の使用が推奨されている。CDCは、

chapter 3 予防・治療

D 小児のCOVID-19の 予防・治療

Keyword

- ▶ マスク
- ▶ 新型コロナワクチン
- ▶ レムデシビル

1 はじめに

小児は、SARS-CoV-2の受容体となるACE2やTMPRSS2の発現レベルが低く、肺活量が小さいためにウイルスの吸い込みや排出も大人と比べて少なく¹⁾、さらに小児の鼻粘膜上皮細胞におけるウイルス増殖が大人と比べて弱いことから²⁾、大人よりも感染しにくいと考えられていた。ただし、オミクロン株になり小児の感染が増え、また、その病態が変化してきた。

小児ではCOVID-19が重症化することは稀であるが、感染者数が激増したことを受けて死亡例も増えてきた。したがって、重症化を防ぐためのワクチン接種の普及と、重症化リスクのある児が感染した場合の治療管理の徹底、重篤な合併症への迅速な対応が大切である。

2 予防

1 非薬理的予防策

SARS-CoV-2は空気感染・飛沫感染が主たる感染経路であるが、保育現場では多くの子どもが触れる環境に飛沫や体液が付着していることがあるため、接触感染にも注意を要する。感染予防対策は、どれ1つを取り上げても単独で十分な効果は得たいが、組み合わせることで感染拡大のリスクを下げることができる。

(1) 換気

空気感染を防ぐには十分な換気が不可欠である¹⁾。換気扇や空気清浄機、空気濾過器などの換気設備がある場合は、常時運転させる。また、換気設備が部屋の広さや人数に見合っているかどうか、きちんと検証する。窓や入口の開放による換気は、必ず2方向を常時、最低10～20cm開けるようにする。常時換気が行えない場合は、毎時2回以上、数分間ずつ窓を全開する。

(2) マスク着用

COVID-19では発症の2日前から感染力が高まり、また無症候性感染者からも伝播するため、不織布マスクによるユニバーサルマスクング(症状の有無にかかわらず皆がマスクを着用すること)が感染拡大を防ぐ上で有用である。

一方で、マスクにはデメリットもある。第一に、自分でマスクを外すことが困難な場合、窒息のリスクがある。午睡の場合も窒息のリスクが高まる。様々な理由で吐いてしまった場合に、マスクを着用していると誤嚥のリスクが増大する。第二に、夏場の屋外における活動(登園・降園、遊戯、運動など)でのマスク着用は熱中症のリスクを高める。第三に、上記も含めて子どもの気分が悪くなった場合も、顔色や表情の変化に気づきにくく、対応が遅れる恐れがある。第四に、表情を読み取る能力が妨げられることで、子どもの発達に悪影響を及ぼす可能性がある。

以上より、世界保健機関(WHO)は5歳以下の子どもにおけるマスクの着用を勧めていない。日本小児科学会や日本小児科医学会も2歳未満への着用は勧めず、2歳以上であっても発達段階によってはリスクが高いと警鐘を鳴らしている。

(3) 手指衛生と環境消毒

手洗いの際には、洗い残しの多い指先・爪の間や親指などもきちんと洗うような指導を子どもたちに行う。子どもの手がよく触れるもの、鼻水や涎などが付着しやすいものは、消毒用アルコールや次亜塩素酸ナトリウム消毒液などを用いて毎日消毒する。

(4) 体調チェック

職員も児童も毎朝体温測定し、種々の症状の有無のチェックを行い、発熱や症状の出現が認められた場合は出勤・登園/登校しないことを徹底す

る。この場合、急な出勤停止に対応できる職場環境の調整が普段から欠か
せず、親が急遽仕事を休んで家庭で子どもを見ることができるような職場
環境がない場合、対応に苦慮することとなる。

2 ワクチン(表1)

日本国内において6カ月～4歳用のワクチン、5～11歳用のワクチンが
特例承認されている(2022年10月24日)。成人同様、ワクチンの効果
はオミクロン株になって低下している。本項では治験(オミクロン株出現
より前に実施)のデータではなく、オミクロン株に対する臨床研究のデー
タを中心に紹介する。ただし、主にBA.1, BA.2株に対するものであり、
2022年10月現在、主流となっているBA.5株に対するデータはまだ得ら
れていない。

以下に述べる有効性と安全性のデータの蓄積を受けて、日本小児科学会
は生後6カ月以上の小児への新型コロナワクチンの接種を推奨している。
特に、重症化につながりうる基礎疾患を有する場合は、強く推奨される³⁾。

表1 小児に用いる新型コロナワクチン

年齢	製品名	製造販売	初期接種*2			追加接種*3		
			mRNA量	接種液量	間隔	mRNA量	接種液量	間隔
6カ月～ 4歳	コミナティ筋注 6カ月～4歳用*1	ファイザー	3μg	0.2mL	2回目は通常 3週間空けて、 3回目は2回 目から8週間 以上空けて	未定		
5～11歳	コミナティ筋注 5～11歳用*1	ファイザー	10μg	0.2mL	21日以上空け て2回	10μg	0.2mL	2回目接種 から5カ月 以上空けて
12歳以上	コミナティ筋注*1	ファイザー	30μg	0.3mL	21日以上空け て2回	30μg	0.3mL	2回目接種 から5カ月 以上空けて
12～17歳	スパイクバックス® 筋注	モデルナ	100μg	0.5mL	28日以上空け て2回	未定(この年齢での追加接種はコ ミナティを使用)		
18歳以上	スパイクバックス® 筋注	モデルナ	100μg	0.5mL	28日以上空け て2回	50μg	0.25mL	2回目接種 から5カ月 以上空けて

*1:3つともそれぞれ異なる製剤であるため、混同しないよう注意する

*2:初期接種回数は6カ月～4歳では3回、それ以外は2回

*3:初期接種に用いたワクチンの種類にかかわらず、追加接種のワクチンを選択することができる

(1) 12～17歳へのワクチン

ファイザー社製およびモデルナ社製のmRNAワクチン2種類が承認されており、これらは成人に用いるのと同じワクチンで同じ用量である。

①有効性

海外の研究では、新型コロナワクチン2回接種から14～149日経過後のオミクロン株による救急外来受診予防効果は、12～15歳で45% [95% CI: 30-57]、16～17歳で34% [95% CI: 8-53] であった⁴⁾。12～15歳を対象として行われた別の海外の研究では、ファイザー社製ワクチンのオミクロン株に対する感染予防効果は、ワクチン2回接種から14日以上経過後で59% [95% CI: 24-78] であった⁵⁾。さらに、小児多系統炎症性症候群 (multisystem inflammatory syndrome in children: MIS-C) に対する予防効果も報告されている⁶⁾。成人ではlong COVID (コロナ後遺症) の予防効果も報告されており⁷⁾、思春期世代でも、その効果が期待されている⁸⁾。

②安全性

局所の腫れや痛み、発熱や頭痛、倦怠感のような全身症状は多くみられるが一過性である。稀ながら重篤なものとしてアナフィラキシーや血栓症、心筋炎・心膜炎が挙げられる。心筋炎・心膜炎は若年男性の2回目接種後、1週間以内に発症することが多く、ファイザー社製よりもモデルナ社製ワクチン接種後の報告が多い(国内報告100万回接種当たりファイザー社製では1回目男子5.6件、1回目女子2.0件、2回目男子41.6件、2回目女子4.0件、モデルナ社製では1回目男子18.5件、1回目女子0.0件、2回目男子103.5件、2回目女子0.0件)⁹⁾。追跡調査結果がわかっている範囲で、重篤化したものはない。

③追加接種

12～17歳で追加接種が認められているのはファイザー社製ワクチンのみである(注:モデルナ社製ワクチンの追加接種は18歳以上)。前出の海外での研究では、2回目接種から150日以上経つとオミクロン株へのワクチン効果は明らかではなくなっていたが、3回目接種後は16～17歳で81% [95% CI: 59-91] に上昇している⁴⁾。12～15歳では、Nが小さすぎて有意な結果は得られていない。別の研究では、12～15歳の追加接種の発症予防効果は、接種後2～6.5週時点で71.1% [95% CI: 65.5-75.7] に上昇している¹⁰⁾。オミクロン株対応2価ワクチンも追加接種としてのみ認められている(2022年10月7日時点)。