

2013/2014シーズンのインフルエンザ小児症例に対する ノイラミニダーゼ阻害薬の臨床効果の比較

菱木はるか¹⁾・石和田稔彦²⁾・内藤幸子¹⁾・長澤耕男¹⁾・染谷知宏³⁾・
井上紳江⁴⁾・原木真名⁵⁾・黒崎知道⁶⁾・亀岡洋祐⁷⁾・鈴木和男^{7,8)}

¹⁾ 千葉大学医学部附属病院小児科

²⁾ 千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

³⁾ 五井病院小児科

⁴⁾ 山之内病院小児科

⁵⁾ まなこどもクリニック

⁶⁾ くろさきこどもクリニック

⁷⁾ A-CLIP 研究所

⁸⁾ 帝京大学アジア国際感染症制御研究所

(2015年10月1日受付)

2013/2014インフルエンザシーズン後半に、インフルエンザと診断しノイラミニダーゼ阻害薬（オセルタミビル，ザナミビル，ラニナミビル）を使用した小児症例について、服薬コンプライアンスを確認したうえで、3剤の臨床効果について比較検討を行った。吸入・服薬コンプライアンスは3剤ともおおむね良好であった。A型よりもB型インフルエンザで発熱が有意に遷延したが、3剤の臨床効果や副作用に大きな差は認めなかった。二峰性発熱の症例は少なく、ノイラミニダーゼ阻害薬による差も認めなかった。吸入・服薬コンプライアンスが良好であればノイラミニダーゼ阻害薬の効果に差がないことが示された。

インフルエンザは毎年冬季を中心に流行し、小児から成人まで幅広い年齢層に呼吸器感染症を起こす。インフルエンザに対してはインフルエンザA型及びB型両者に有効なノイラミニダーゼ阻害薬であるオセルタミビル，ザナミビル，ラニナミビルが内服または吸入により外来で使用可能である。

抗インフルエンザ薬を使用しない場合の平均有熱日数は、A香港型の場合3.35日であること、二峰性発熱が28%で見られ、その場合発熱期間が延

長することが報告されている¹⁾。また、抗インフルエンザ薬が使用される前の臨床研究でB型インフルエンザはA型に比較し、有熱期間がやや長いことが報告されている²⁾。一方、ノイラミニダーゼ阻害薬で治療した場合、一般的には発熱期間が無治療の場合に比較して短縮することが、各薬剤の臨床試験で報告されているが³⁾、国内でA型、B型両方の流行があったシーズンにおいて、B型インフルエンザはA型と比較し、ノイラミニダーゼ阻害薬のひとつであるオセルタミビル投与後に、

発熱が遷延する例や二峰性発熱を認める例が多いということが報告されている^{4,5)}。今回私たちは、B型インフルエンザの流行が主体であった2013/2014シーズン後半のインフルエンザ流行期に、ノイラミニダーゼ阻害薬3剤の臨床効果について、服薬コンプライアンスを確認したうえで、発熱遷延例の状況を中心に比較検討したので報告する。

対象と方法

2014年2月18日～4月8日の期間に、呼吸器症状を主訴に研究協力機関の小児科外来を受診し、迅速抗原検査（各施設で使用している検査キットを使用）でインフルエンザ陽性となった16歳以下の患者のうち、保護者あるいは本人から文書による同意を得られた206例を対象とした。これらの患者に対して、保護者あるいは本人と相談し、担当した医師の裁量によりラニナミビル（イナビル[®]）、ザナミビル（リレンザ[®]）、オセルタミビル（タミフルドライシロップ[®]またはタミフル[®]）のいずれかを添付文書上の用法・用量で処方した。初診時に、性別、年齢、37.5°C以上の発熱を認めた日時、2013/2014シーズンのインフルエンザワクチン接種歴と接種回数について調査を行った。

ノイラミニダーゼ阻害薬以外の併用薬や、症状が遷延し再診した場合の追加治療等については、担当医の判断で行うこととした。ノイラミニダーゼ阻害薬の服薬状況、投薬後の症状や経過、37.5°C未満に解熱した日時、ノイラミニダーゼ阻害薬の副作用などについては、治癒証明書など記載目的で再診した際に調査した。

72時間以上解熱しない場合・二峰性発熱（いったん37.5°C未満に解熱後、24時間以降に再び37.5°C以上に発熱したものを）を認めた場合を発熱遷延例とし、投与したノイラミニダーゼ阻害薬の種類、インフルエンザの型、インフルエンザワクチン接種歴などについて比較検討を行った。有意差検定にはStudent's t-testを用いた。なお、本研究は千葉大学倫理審査委員会の承認（審査番号：1749）を得て行った。

結果

1. ノイラミニダーゼ阻害薬別対象症例の内訳（表1）

対象症例は206例であった。投与されたノイラミニダーゼ阻害薬は、ラニナミビル24例、ザナミビル83例、オセルタミビル99例であった。インフルエンザの型別では、いずれの投与群でもB型がA型より多かった。平均年齢は、ラニナミビル

表1. ノイラミニダーゼ阻害薬別対象症例の内訳

投与薬剤 (症例数)	インフルエンザ 型別症例数	平均年齢 (年齢分布)	インフルエンザ ワクチン接種歴
ラニナミビル (n=24)	A 2例 B 22例	8.9歳 (6~12歳)	有 13例 (54.2%)
ザナミビル (n=83)	A 14例 B 69例	9.2歳 (5~16歳)	有 46例 (55.4%)
オセルタミビル (n=99)	A 29例 B 70例	5.3歳 (0~13歳)	有 45例 (45.5%)

投与群が8.9歳、ザナミビル投与群が9.2歳、オセルタミビル投与群が5.3歳であった。インフルエンザワクチン接種歴のある症例の割合は、ラニナミビル群54.2%、ザナミビル投与群55.4%、オセルタミビル投与群45.5%であった。

2. ノイラミニダーゼ阻害薬と投薬後の発熱の状況 (表2-1, 2-2)

平均治療開始病日は、発熱した日を第1病日として、1.8日～2.0日であった。第3病日（発熱後48時間以内）までに受診した症例の割合は、ラニナミビル投与群100%、ザナミビル投与群98.8%、オセルタミビル投与群96.0%であった。治療開始後の平均有熱期間は、ラニナミビル投与群36.6時

間、ザナミビル投与群42.2時間、オセルタミビル投与群40.3時間であった(表2-1)。治療開始後72時間以上の発熱を認めた症例の割合は、ラニナミビル群16.7%、ザナミビル群12.0%、オセルタミビル群13.1%であった。72時間以上の発熱を認めた症例の投与薬剤別、インフルエンザ型別内訳を表2-2に示す。ラニナミビル群ではA型0%、B型18.2%、ザナミビル群ではA型0%、B型14.5%、オセルタミビル群ではA型10.3%、B型14.3%であった。二峰性発熱はラニナミビル群では認めず、ザナミビル群で1例（B型1例）、オセルタミビル群で2例（A型1例、B型1例）に認めた。

表2-1. ノイラミニダーゼ阻害薬と発熱の状況

投与薬剤 (症例数)	平均治療 開始病日	治療開始後平均 有熱期間
ラニナミビル (n=24)	1.8日	36.6時間
ザナミビル (n=83)	1.9日	42.2時間
オセルタミビル (n=99)	2.0日	40.3時間

表2-2. ノイラミニダーゼ阻害薬別発熱遷延例

投与薬剤 (症例数)	治療開始後72時間以上の発熱を 認めた症例		二峰性発熱を認めた症例	
	症例数	型別内訳(%)	症例数	型別内訳(%)
ラニナミビル (n=24)	4例 (16.7%)	A 0/2例 (0%) B 4/22例 (18.2%)	なし (0%)	A 0/2例 (0%) B 0/22例 (0%)
ザナミビル (n=83)	10例 (12.0%)	A 0/14例 (0%) B 10/69例 (14.5%)	1例 (1.2%)	A 0/14例 (0%) B 1/69例 (1.4%)
オセルタミビル (n=99)	13例 (13.1%)	A 3/29例 (10.3%) B 10/70例 (14.3%)	2例 (2.0%)	A 1/29例 (3.4%) B 1/70例 (1.4%)

3. ノイラミニダーゼ阻害薬別・インフルエンザ型別の治療開始後平均有熱期間 (図1)

治療開始後の平均有熱期間はA型全体で31.8時間, B型全体で43.07時間となり, B型で有意に有熱期間が長かった (p=0.011)。薬剤別で検討すると, ラニナミビル群のA型で平均有熱期間が最も短かったが, 症例数が少ないためB型との有意差は認めなかった。ザナミビル群では, A型に比べB型で平均有熱期間が有意に長かった (p=0.049)。オセルタミビル群では, A型とB型とで有熱期間の差は認めなかった。

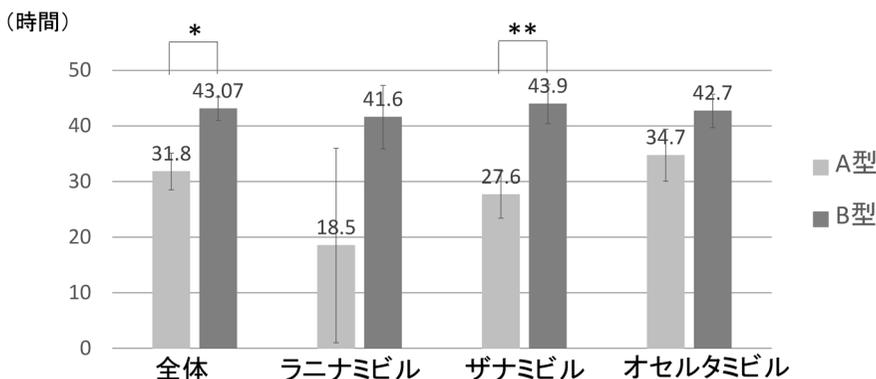
4. 選択薬剤と服薬コンプライアンス (表3)

服薬コンプライアンスの調査では, 不明例を除くといずれのノイラミニダーゼ阻害薬投与群とも, 90%以上の良好な服薬コンプライアンスが得られていた。ラニナミビル群では少なくとも70%の症例が薬局で吸入を完了していた。

5. ワクチン接種歴とインフルエンザ型

インフルエンザワクチン接種の有無と罹患した型には, 明らかな関係は認めなかった。

図1. ノイラミニダーゼ阻害薬別・インフルエンザ型別の治療開始後平均有熱期間



ノイラミニダーゼ阻害薬別・インフルエンザ型別の治療開始後平均有熱期間を平均±S.E. (時間) で示す。平均有熱期間はB型で有意に長かった (*p=0.011)。ラニナミビル群のA型で平均有熱期間が最も短かったが, 同群のB型や他薬剤群のA型との有意差は認めなかった。ザナミビル群では, A型に比べB型で平均有熱期間が有意に長かった (**p=0.049)。オセルタミビル群では, A型とB型とで有熱期間の差は認めなかった。

表3. 各ノイラミニダーゼ阻害薬の吸入・服薬コンプライアンス

投与薬剤 (症例数)	吸入・服薬状況 (症例数)		
ラニナミビル (n=24)	吸入できた(薬局/ 自宅/場所不明) 16例/2例/5例	吸入できなかった 0例	不明 1例
ザナミビル (n=83)	吸入できた 77例	吸入不十分だった 3例	不明 3例
オセルタミビル (n=99)	すべて内服できた 76例	70~90%内服でき た 8例	不明 15例

表4. インフルエンザ型別インフルエンザワクチン接種状況

	A型	B型	合計
ワクチン 接種歴あり	19	85	104
ワクチン 接種歴なし	18	68	86
不明	8	8	16
合計	45	161	206

6. ノイラミニダーゼ阻害薬の副作用

治療中の薬剤による副作用と思われる症状は、ラニナミビル投与群では認めず、ザナミビル投与群で4例(4.8%)、オセルタミビル投与群で2例(2.0%)に認めた。内訳は、ザナミビル投与群では「蕁麻疹」、「うなされた」、「嘔気」、「壁に向かって話す」であった。オセルタミビル投与群では「蕁麻疹」が2例であった。このうち、担当医が薬剤との因果関係ありと判断したのは、ザナミビル投与群での「嘔気」1例のみであった。

考察

今回検討したB型インフルエンザが流行の主体であった2013/2014シーズン後半に、現在広く使用されているノイラミニダーゼ阻害内服薬、吸入薬の比較検討を行った。B型インフルエンザウイルスについては、国内のオセルタミビルに関する検討でA香港型インフルエンザに比較し、解熱までの期間が延長する、二峰性発熱が多く認められることが報告されている^{4,5)}が、他のノイラミニダーゼ阻害薬を含めて検討した報告は少ない。中野らは、2012/2013インフルエンザシーズンにB型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ阻害薬3剤の小児インフルエンザ患者に対する効果を比較し、オセルタミビル群では、投薬から解熱

までの時間が、他の2薬剤に比べ約40時間長かったが、統計学的な有意差はなかったと報告している⁶⁾。我々の検討では、B型インフルエンザが主体であったが、治療開始後の平均有熱時間は、ラニナミビル、オセルタミビル、ザナミビルの順で、36.6時間～42.2時間の間におさまっていた。ラニナミビルに関しては、同じ吸入治療薬であるザナミビルに比べ、二峰性発熱の頻度が低年齢の小児で有意に高かったとする報告がある⁷⁾。しかしながら、我々の検討では、症例は少ないもののラニナミビルで二峰性発熱を認めた症例はなかった。ラニナミビルは単回投与での治療が可能なノイラミニダーゼ阻害薬であり、国内で多く使用されている。市販後調査報告では、5歳以下の小児において、「あまり吸入できなかった」例が多かったこと、吸入場所に関しては、「吸入できた」と回答した割合は、医療機関、保険薬局、自宅の順で高かったと報告されている⁸⁾。我々の検討では、服薬、吸入コンプライアンスも同時に確認したが、いずれの群でも良好であり、特にラニナミビルに関しては、5歳以下の使用例はなく6歳以上のみの検討ではあるが、薬局での吸入が主体であり、医療機関や薬局で十分な指導を行えば、他の薬剤と同等の効果が期待できると思われた。各薬剤で副作用の差は認めなかった。

発熱遷延例の検討を行ったところ、従来の報

告^{4,5)}と同様、B型において多く認めた以外、年齢・ワクチン接種歴・細菌二次感染等の有意な要因は認めなかった。インフルエンザワクチン接種の有無と罹患した型には明らかな関係は認めなかった。抗インフルエンザ薬耐性について、従来A型に関しては多数検討されているが、B型に関する報告は少ない。中野らは、患者から分離されたB型ウイルスのノイラミニダーゼ阻害薬に対する薬剤感受性を測定したところ、ラニナミビル・ザナミビルと比較しオセルタミビルにおいて相対的な薬剤感受性低下を認めたが、治療効果への影響の説明はできなかつたと述べている⁶⁾。同報告ではB型の系統による感受性の違いも認めなかった。

2014/2015シーズンまで国内で使用していた季節性インフルエンザワクチンに含まれるB型は1種類（山形系統またはビクトリア系統）であったが、海外ではWHOによりB型2種類（山形系統およびビクトリア系統）を含む4価ワクチンが推奨されている。国内でも2015/2016シーズンより4価ワクチンが導入される⁹⁾。今後、4価ワクチン導入以降のB型に対するワクチンの有効性や薬剤耐性に関する検討が必要であると考えられた。

利益相反

石和田稔彦は、第一三共株式会社より講演料・指導料を受理している。

文献

- 1) 西野泰生：小児A香港型インフルエンザにおける発熱の検討。小児科臨床 55: 1549～1554, 2002
- 2) 武内可尚：インフルエンザ II. インフルエンザの臨床学 B型インフルエンザ。小児科診療 63: 2054～2056, 2000
- 3) MOSCONA, A.: Neuraminidase inhibitors for influenza. *N. Engl. J. Med.* 353: 1363～1373, 2005
- 4) SUGAYA, N.; K. MITAMURA, M. YAMAZAKI, *et al.*: Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children. *Clin. Infect. Dis.* 44: 197～202, 2007
- 5) 加藤英治, 黒田文人, 川村昌代, 他：A型およびB型インフルエンザの小児に対するオセルタミビルの臨床効果。外来小児科 6: 289～292, 2003
- 6) 中野 聡, 時田章史, 鈴木光幸, 他：B型インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ阻害薬に対する薬剤感受性と臨床経過の検討。外来小児科 17: 370～374, 2014
- 7) KOSEKI, N.; M. KAIHO, H. KIKUTA, *et al.*: Comparison of the clinical effectiveness of zanamivir and laninamivir octanoate for children with influenza A (H3N2) and B in the 2011–2012 season. *Influenza Other Respir. Viruses* 8: 151～158, 2014
- 8) 柏木征三郎, 吉田早苗, 山口広貴, 他：長時間作用型ノイラミニダーゼ阻害剤 laninamivir octanoate hydrate の市販後における吸入場所と吸入状況について。日本化学療法学会雑誌 60: 573～579, 2012
- 9) 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会。研究開発及び生産・流通部会資料 2014/15シーズンのインフルエンザ流行ウイルスと次シーズン(2015/16)向けのワクチン株選定理由について。http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukousei-kagakuka-Kouseikagakuka/0000087671.pdf

Comparison of the clinical effectiveness of three neuraminidase inhibitors for Japanese pediatric patients with influenza in the 2013/2014 season

HARUKA HISHIKI¹⁾, NARUHIKO ISHIWADA²⁾, SACHIKO NAITO¹⁾, KOO NAGASAWA¹⁾,
TOMOHIRO SOMEYA³⁾, NOBUE INOUE⁴⁾, MANA HARAKI⁵⁾, TOMOMICHI KUROSAKI⁶⁾,
YOUSUKE KAMEOKA⁷⁾ and KAZUO SUZUKI^{7,8)}

¹⁾ Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University

²⁾ Department of Infectious Diseases,
Medical Mycology Research Center, Chiba University

³⁾ Department of Pediatrics, Goi Hospital

⁴⁾ Department of Pediatrics, Yamanouchi Hospital

⁵⁾ Mana Kodomo Clinic

⁶⁾ Kurosaki Kodomo Clinic

⁷⁾ A-CLIP Institute

⁸⁾ Asia International Institute of
Infectious Disease Control, Teikyo University

We investigated the clinical symptoms of 206 pediatric patients with influenza virus infection and compared them among oseltamivir-treated, zanamivir-treated, and laninamivir-treated groups in 2013/2014 influenza season. The drug compliance of each neuraminidase inhibitor was good in all three groups. Although the duration of fever after administration of the first dose of each neuraminidase inhibitor were significantly prolonged in the patient with influenza B infection than in the patient with influenza A infection, no statistically significant difference in the clinical efficacy and the side effect among three groups were found. The number of biphasic fever episodes in patients treated with neuraminidase inhibitor was rare (two episodes of oseltamivir-treated group and one episode of zanamivir-treated group). In conclusion, under the good drug compliance, the efficacy of all three neuraminidase inhibitor was the same for the treatment of influenza virus infection in children.