

4. 臨床研究から考える小児インフルエンザの制御

福島県立医科大学医学部小児科学講座

佐藤 晶論

インフルエンザは毎冬に流行する急性熱性呼吸器ウイルス感染症である。インフルエンザ患者の40～50%は15歳未満の小児と推定されており、この年齢層におけるインフルエンザの制御が社会全体の制御に寄与する。

現在、日本で投与できる抗インフルエンザ薬には、作用機序の違いからノイラミニダーゼ (neuraminidase, NA) 阻害薬とキャップ依存性エンドヌクレアーゼ (cap-dependent endonuclease, CEN) 阻害薬とがある。NA 阻害薬には、オセルタミビル、ザナミビル、ラニナミニビル、ペラミビルがあり、CEN 阻害薬にはバロキサビル・マルボキシル (以下 BXM) がある。

これまで、我々は、NA 阻害薬投与群での有熱時間は薬剤非投与群と比較して約1日短縮されるものの、両群ともに発症後5～7日間は感染性のあるウイルスが排泄されることを報告している (Sato M, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 2005)。この結果に基づき、現在の学校保健安全法によるインフルエンザ罹患児の登園・登校停止期間が定められた。その後も、我々は抗インフルエンザ薬で治療された患者を対象に、臨床経過のみならず、経時的なウイルス量や感染力価およびその薬剤感受性の推移を解析することで、小児のインフルエンザ制御に関する臨床研究を継続してきた。

NA 阻害薬で唯一の静注製剤であるペラミビルについて、我々は、ペラミビル投与後の血中および気道中における薬物動態と経時的なウイルス量変化について解析した。その結果、気道中のペラミビルは投与後35時間程度で検出されなくなり、投与後48時間以降にウイルスが再増殖することを報告している (Sato M, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015)。さらに、この研究で得られた血清を利用して、患者の抗体が産生されるには発症後約7日間を要し、その間の炎症性サイトカイン産生はウイルス量に依存することを報告している (Sato M, et al. *Antivir Ther.* 2018)。これら2つの研究結果は、ワクチン接種歴や自然感染歴が少ない小児に対しては、発症後約7日間はウイルスが再増殖しないように適切な抗ウイルス薬を選択する必要があることを示唆している。また、我々はこの臨床研究で得られた薬物動態曲線を用いて、様々なペラミビルの投与法に

ついてシミュレーションし、薬剤低感受性ウイルス感染による重症例においても抗ウイルス効果が期待できるペラミビルの投与法について提案している。この提案は日本小児科学会が発信している「インフルエンザの治療・予防指針」で引用されている。

CEN 阻害薬である BXM については、その臨床試験の段階で、本剤を投与した小児の20%前後で投与後に薬剤低感受性ウイルス (以下 BXM 変異株) が検出されることが指摘されていた。そこで、我々は、福島県内の小児科開業医および国立感染症研究所と共同で、本剤投与後の BXM 変異株の検出状況の監視と、BXM 変異株が与える臨床経過への影響に関する臨床研究を継続している。これまで、A/H1N1 亜型ウイルスと A/H3N2 亜型ウイルス感染小児例に対し本剤を投与すると、それぞれ20%と50%前後の患者で BXM 変異株が検出され、それら症例では、ウイルス量の再増加と臨床症状が軽快するまでに要する時間、および感染性ウイルス排泄時間が延長することを報告している (Sato M, et al. *J Infect Dis.* 2020, 2021)。さらに、我々は、次世代シーケンサーを用いて、臨床検体および分離ウイルス中の野生株と BXM 変異株との構成比を検討したところ、BXM 変異株が野生株と同等の増殖力を維持している可能性があることを報告している。そのため、これまでの我々の報告と他報告とを参考に、日本感染症学会および日本小児科学会から発信されている提言では、小児への BXM 投与については慎重な投与適応判断を求めている。

インフルエンザウイルスは、ウイルス表面の抗原性を変異させることで、宿主が獲得した免疫から逃れている (免疫圧回避)。日本では、現在の不活化ワクチンに加え、経鼻生ワクチンや mRNA ワクチンの導入が検討されており、免疫圧回避のためのウイルス変異はより複雑化することが予想されている。また、日本は諸外国と比較して抗インフルエンザ薬の使用頻度が高いことから、薬剤低感受性ウイルスのサーベイランスも重要である。したがって、今後は、免疫圧回避のためのウイルス変異と薬剤選択圧によるウイルスの変異について同時に解析し、これらの変異を早期に予測することで、今後のワクチン開発や抗インフルエンザ薬の在り方について考え、小児インフルエンザの制御に寄与できるものと思われる。