

日本小児感染症学会若手会員研修会第5回福島セミナー

健常小児水痘に抗ウイルス薬を使用すべきか？

グループワーク：グループD

長尾美香¹⁾ 多田慎吾²⁾ 竹下健^{—3)}宮本和⁴⁾ 藤森誠⁵⁾ 高野健^{—6)}

チューター

木村 宏⁷⁾

はじめに

水痘は、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) により発症する急性発疹性疾患である。水痘の治療には、抗ウイルス薬としてアシクロビルやそのプロドラッグであるバラシクロビルがあり、予防には水痘ワクチンが用いられる。米国では、1990年代より水痘に対する抗ウイルス薬の有用性が議論されており、1993年米国小児科学会は「12歳以下の健常小児水痘に対する抗ウイルス薬のルーチン投与は推奨しない」との声明を出している¹⁾。一方でわが国における水痘治療は、統一したコンセンサスがなされないまま、おのおのの判断により抗ウイルス薬を含む治療がなされているのが現状である。また、水痘ワクチン接種は、米国では1996年より定期接種化され、2006年より2回接種が開始され、その有用性が示されている。わが国においても、約10年の遅れをとって、ようやく2014年10月より2回定期接種が開始された。

今回われわれは、第5回日本小児感染症学会夏季セミナーにおいて、健常小児水痘に対する抗ウイルス薬の使用が妥当かどうか議論した。その議論を踏まえ、現段階における抗ウイルス薬の治療の必要性の是非を述べるとともに、さらには水痘

ワクチン導入後のわが国における健常小児水痘の治療について言及したい。

I. 水痘と抗ウイルス薬治療

水痘は、小児期のウイルス感染症の代表的なもので、発熱、固有の発疹・水疱を主症状とする。VZVは主に飛沫感染・空気感染によって気道粘膜より侵入し、約2週間後、体幹に発疹が出現し、その後顔面や頭部、四肢に広がり、およそ7～10日かけて痂皮化する。VZVは皮膚から感覚神経を介して脊髄後根・三叉神経節に移動し、主に神経細胞に潜伏する。VZVの初感染が水痘であり、神経節に潜伏したウイルスの再活性化が带状疱疹である²⁾。治療には、発熱に対して解熱剤や瘙痒に対して外用薬などの対症療法に加え、二次感染には抗菌薬が、抗ウイルス薬としてアシクロビルやバラシクロビルが用いられる。アシクロビルはグアノシン類似体であり、細胞に取り込まれた後、単純ヘルペスウイルスやVZVがコードするチミジンキナーゼによってリン酸化され、宿主細胞の酵素によって三リン酸化体となり、デオキシグアノシン三リン酸 (dGTP) のアナログとして作用する。ウイルスのDNAに取り込まれるが、3'OH-構造をもたないためウイルスDNAの伸長を停止し、ウイルスの増殖を抑制する³⁾。作用機

1) いわき市立総合磐城共立病院小児科 2) 姫路赤十字病院小児科 3) 千葉労災病院小児科

4) 埼玉医科大学総合医療センター小児科 5) 藤森小児科 6) 北九州総合病院小児科

7) 名古屋大学大学院医学系研究科ウイルス学

序を考慮すると、ウイルスが盛んに増殖する早期に投与するのが望ましく、一般的に皮疹出現後24時間以内投与が推奨され、72時間以降の投与では効果は著しく低下する³⁾。アシクロビルの耐性化は非常にまれである。その理由として、変異型ウイルスが出現しても野生型ウイルスにより生じたdGTPアナログによって、耐性型ウイルスも増殖を抑制されること、神経節に潜伏したウイルスは耐性化が生じる以前に潜伏したウイルスであり、薬剤感受性があるためである。以上により、抗菌薬の耐性化のように、耐性化ウイルスがどんどん増加・自然界に拡散することは少ない³⁾。副作用に関しても、重篤なものは少なく比較的安全な薬であるとされており、さらにアシクロビル投与によって免疫反応として水痘の抗体産生も阻害されることはない²⁾。

II. 健常小児水痘に対する抗ウイルス薬の投与

米国小児科学会では、1993年、健常小児(12歳以下)における水痘に対しアシクロビルをルーチンに投与すべきではないと声明を出している¹⁾。健常小児水痘に対するアシクロビルの有用性の根拠として、有熱期間の短縮、新生病変形成期間の短縮、皮疹総数の減少、搔痒の軽減、さらに安全性をあげている^{4,5)}。一方で、効果が限定的なこと、また合併症を予防しないこと、早期内服が必要なこと、コストの面での優位性が少ないことから、12歳以下の健常小児水痘への抗ウイルス薬の投与を推奨していない¹⁾。2005年のCochran reviewでも、アシクロビル治療群とプラセボ群では有熱期間が1.1日短くなり、皮疹最大数が76個少なくなるが、合併症の発症には有意差はなく、効果は限定的であるとの結論に至っている⁶⁾。米国ではわが国とは医療制度が異なり、水痘出現のみで医療機関を受診する人は少なく、発疹出現から24時間以内にアシクロビルを投与することは実際問題として難しいことも、この声明には影響していると考えられる。

2011年のNelson Textbook of Pediatricsでは、13歳以上の非妊婦、生後12カ月以上の小児かつ慢性皮膚疾患、慢性肺疾患、ステロイド使用、サリチル酸、家族内二次発症の水痘症例において抗

表 水痘に対する抗ウイルス薬の効果に関する欧米教科書の記載

Nelson Textbook of Pediatrics 2011	<ul style="list-style-type: none"> ・13歳以上の非妊婦 ・生後12カ月以上の小児かつ、慢性皮膚、慢性肺疾患、ステロイド使用、サリチル酸長期内服、家族内二次症例 ・発疹の発症後24時間以内に開始 ・発症後72時間以降の治療開始では有効性は落ちる
Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 2010	<ul style="list-style-type: none"> ・アメリカでは、健常人の水痘と帯状疱疹の治療に承認 ・健常人における経口アシクロビル治療の効果として、新生病変形成期間を約1日短縮、約1/4で新生病変総数減少、1/3で全身症状を軽減 ・発症から24時間以内の治療開始を推奨
Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 2012	<ul style="list-style-type: none"> ・有熱期間の短縮 ・新生病変形成期間の短縮、皮疹総数の減少、搔痒感の軽減 ・13歳以上で未治療の水痘はより重症化するためより臨床的効果がある

ウイルス薬治療が対象となり、発疹出現後24時間以内の投与が推奨されている(表)⁷⁾。その他の米国感染症/小児感染症の標準教科書でも同様の記載であった^{8,9)}。

われわれは、今回の夏季セミナーに参加した43名の医師に対し、小児水痘治療についてアンケート調査を実施した。アンケートの結果を図1に示す。ほとんどの施設において施設内における統一した治療方針がなかったが、健常小児水痘に対し約7割が抗ウイルス薬をルーチンに使用していた。症例により抗ウイルス薬を投与している場合には、基礎疾患、重症度や年齢といった重症化因子や投与までの期間をもとに抗ウイルス薬を決定していた(図1)。

わが国において健常小児水痘に対し、抗ウイルス薬を投与する優位性として、以下が考えられる。第1に、わが国では学校保健安全法に基づき出席停止期間は、「すべての発疹が痂皮化するまで」と定められている。米国では重要視されていない痂皮化までの期間は、わが国においては重要

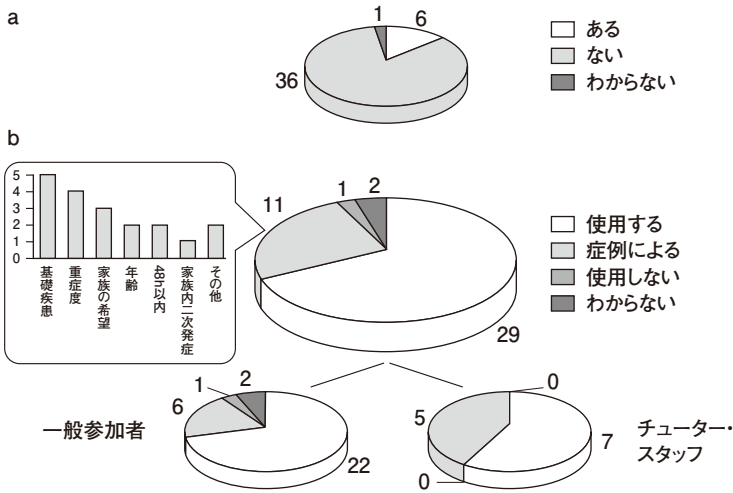


図1 水痘治療に関するアンケート調査 その1 健康小児への抗ウイルス薬使用について (夏季セミナー参加者43名)
 a: 所属施設での水痘治療に対する統一方針 b: 健康小児水痘に抗ウイルス薬を使用するか

になってくる。1991年 Dunkle らは、水疱が消失する期間がアシクロビル投与によって短縮されると報告している⁵⁾。アシクロビル投与により痂皮化までの期間が短縮されているのであれば、患児が登校する機会を失わず、さらに家族負担も軽減される可能性がある。第2に、水痘にかかわるコストの面でも有利である。2006年菅原らによる試算では、家族が患者を看護するために日常生活を中断することにより生じる機会費用はおよそ1人当たり4万8,000円であった¹⁰⁾。有病期間を5日間とすると、機会費用はおよそ1万円/日である。有病期間が1日短縮されることで家族の負担は約1万円軽減されると考えられ、アシクロビルの薬剤負担(4,000円程度)と比較しても大きい。第3に、わが国では米国と比較して医療機関へのアクセスが容易であり、水痘の発疹発症から受診までの期間は短く、24時間以内にアシクロビルを投与することも可能である。さらにアシクロビルは副作用が少なく、耐性化も水痘抗体価獲得阻害もほぼない²⁾。これらを鑑みれば、米国とは異なりわが国では現段階において、12歳以下の健康小児水痘に対してもアシクロビル投与の優位性があると考えられる。

III. 水痘ワクチン定期接種開始後における健康小児水痘治療の提案

水痘ワクチンは1974年にわが国で開発され、

1986年から1歳以上への1回接種が承認されたが、これまで任意接種であった。1995年から世界に先駆けて水痘ワクチン定期接種を開始した米国では、水痘ワクチン接種率の上昇とともに、120人/人口10万人であった水痘患者数が、2000年代には20人/人口10万人まで減少した^{11,12)}。しかし、2003年頃より水痘患者の減少が止まり、水痘ワクチン接種後罹患(breakthrough varicella)が問題となった。そのため2006年から2回接種が開始され、再びワクチン接種後罹患が減少し、一定の効果が示されている。一方で、成人水痘感染の増加や、自然感染によるブースターを受ける機会が減った母体から生まれた新生児の水痘重篤化が危惧されている¹³⁾。わが国でも、水痘2回定期接種開始に伴って重症水痘を把握するため、これまでの小児科定点報告に加え入院全数把握が開始される。

水痘ワクチン2回定期接種開始後により、実際の臨床現場ではどのような変化が起こるのだろうか？ わが国でも、ワクチン接種率の上昇により水痘患者の絶対数が減少し、水痘ワクチン接種後罹患が大部分を占めるようになると推測される。一般的に水痘ワクチン接種後罹患は発疹数は少なく、水疱形成に至らず、発熱や合併症もない軽症水痘である¹³⁾。水痘ワクチン接種後罹患では、水痘の診断自体が困難になると考えられるため、24時間以内にアシクロビルを投与できる可能性は少

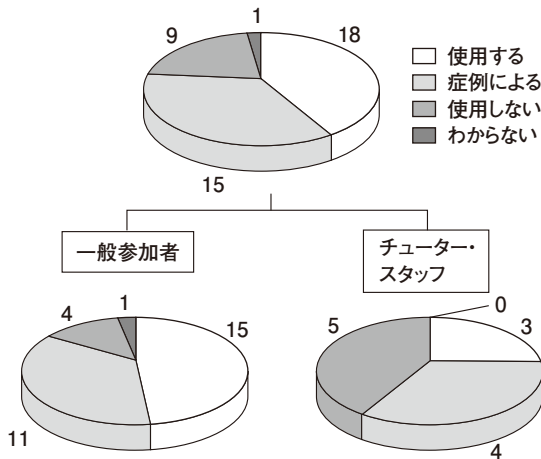


図2 水痘治療に関するアンケート調査 その2
ワクチン接種後小児への抗ウイルス薬使用
について (夏季セミナー参加者 43名)

なくなり、さらに皮疹自体が減少するため、健常小児水痘に対するアシクロビル投与の優位性は失われると推測される。われわれがセミナー参加者に行ったアンケートでは、ワクチン接種後に抗ウイルス薬を使用するか？ という問いに対して、40%が「使用する」と回答している一方、「使用しない」が20%、「症例により使用する」が30%であった(図2)。図1の健常小児に対する治療方針と比べ、明らかにワクチン接種後水痘では抗ウイルス薬を使用しないという意見が多くなっていった。ワクチン2回定期接種が開始した後は、重症化因子を有する小児以外に対しては、抗ウイルス薬の投与は不要となるかもしれない。

おわりに

米國小児科学会では、健常小児水痘に対する抗ウイルス薬のルーチン使用は推奨していない。一方、わが国では健常小児水痘に抗ウイルス薬を使用することで患者が機会費用の損失を回避できる可能性があり、米国とは異なり、わが国では12歳以下の健常小児水痘に対してもアシクロビル投与の優位性があると考えられる。実際に、多くの小児科医は健常小児に対して抗ウイルス薬を使用している。しかしながら、水痘ワクチン定期接種導

入後は水痘患者数減少・軽症化が予想され、抗ウイルス薬の適正使用について再検討することが望まれる。

文 献

- 1) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: The use of oral acyclovir in otherwise healthy children with varicella. *Pediatrics* : 91 : 674-676, 1993
- 2) 神谷 齋, 他: アシクロビル顆粒剤の健康小児水痘に対する治療薬としての検討. *感染症誌* 68 (2) : 234-241, 1993
- 3) 森内浩幸: 水痘の治療. 水痘・帯状疱疹のすべて (浅野喜造編). メジカルビュー社, 東京, 2012 150-159
- 4) Balfour HH, et al: Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediat* 116 (4) : 633-639, 1990
- 5) Dunkle LM, et al: A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 325 (22) : 1539-1544, 1991
- 6) Klassen TP, et al: Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* : (4) : CD002980, 2005
- 7) LaRussa PS, Marin M: Varicella-Zoster Virus Infections. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Elsevier, Philadelphia, 2011, 1104-1110
- 8) Whitley RJ: Varicella-Zoster Virus. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier, Philadelphia, 2010, 1963-1969
- 9) Arvin AM: Varicella-Zoster Virus. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. Elsevier, Philadelphia, 2012, 1035-1044
- 10) 菅原民枝, 他: 水痘ワクチン定期接種化の費用対効果分析. *感染症誌* 80 (3) : 212-219, 2006
- 11) Hopkins RS, et al: Summary of notifiable diseases United States, 2003. *MMWR* 52. 54 : 1-85, 2005
- 12) Deborah AA, et al: Summary of notifiable diseases United States, 2010. *MMWR* 59. 53 : 1-111, 2012
- 13) 前田明彦: 水痘ワクチンをライフスパンで考える 医のあゆみ 244 (1) : 92-96, 2013