

専門委員会報告：

2009年豚由来A型新型インフルエンザ(H1N1)による小児重症症例集積報告

日本集中治療医学会 新生児・小児集中治療委員会 JSICM-PICU network

志馬伸朗、清水直樹、植田育也、中矢代真美、渡部誠一、平井克樹、阿部世紀、中川 聡、
阪井裕一、羽鳥文麿、前川剛志

Pediatric cases of 2009 pandemic swine-oriented influenza A (H1N1) requiring mechanical ventilation in the Japanese pediatric intensive care unit

The JSICM-PICU network, Neonatal and Pediatric Intensive Care Committee, Japanese Society of Intensive Care Medicine

はじめに

2009年、世界は豚由来のH1N1型豚由来新型インフルエンザウイルス(2009年H1N1)のパンデミックに晒された[1]。我が国では、5月の散発的流行ののち、8月には沖縄県において大規模な地域的流行を来し、以後全国へと広まりつつある。我が国では10月中にその流行がピークを迎えるとされ、米国CDC報告[2]を参考にした推計では日本全国で2560～3840万人が発病し、うち25～77万人が入院を要し[3]、さらにその1割程度がICU管理を必要とすると懸念されている[4]。

2009年H1N1の特徴として、基礎疾患を持たない小児を含む若年患者に好発する特徴がその流行初期より指摘されていた[5]。2009年3月から4月にかけて地域的流行を被ったメキシコからの報告によると、2009年H1N1感染患者全体のなかで、死亡者の87%は5歳から59歳までの小児、青壮年期に集中していた[6]。同年齢世代の全死亡患者に占める割合は通常の季節性インフルエンザ流行期においては17%であり、比較的若年患者の死亡率が明らかに高いという際だった差異を認めた[6]。

我が国においても、2009年10月9日現在、2009年H1N1関連疾患により既に19例の死亡例報告があり、これには2名の小児患者を含んでいる[7]。非死亡例においても、小児患者の重症化が指摘され、その多くはインフルエンザ脳症あるいは肺炎を含む急性呼吸不全の併発によるとされる[4]。以上の事実は、2009年H1N1により重症化した小児患者群の背景因子や治療実態を調査解析し、これを広く公表し情報共有を得ることの重要性を示唆している。

日本集中治療医学会 新生児・小児集中治療委員会では、Japanese Society of Intensive Care Medicine-Pediatric Intensive Care Unit network: JSICM-PICU network と名付けられた臨床研究タスクフォースを構成し、メーリングリストを立ち上げ、主として独立型小児集中治療室(PICU)を中心として、小児の集中治療患者を管理する集中治療医間での意見・情報交換、ならびに臨床症例集積事業を行ってきた。今回、このメーリングリストを活用して入手し得た我が国の PICU における 2009 年 H1N1 による小児重症症例のデータ集積を行うことができたので、ここに報告する。

対象・方法

2009 年 8 月 1 日から 2009 年 10 月 9 日までに、JSICM-PICU network に参加する医師群(全国 23 施設、38 名)のいずれかが診療に関与した、①咽頭あるいは鼻腔ぬぐい液を材料とした迅速 A 型インフルエンザ診断キットにより A 型陽性と診断され、②集中治療室で人工呼吸を要した、③15 歳以下の小児患者を対象とした。症例の集積は自己申告制を執り、情報提供可能者に対して聞き取り調査を行った。調査項目の選択には我が国のインフルエンザ脳症ガイドライン[8]、小児インフルエンザ重症肺炎・ARDS の診療戦略[9]及び米国テキサス州におけるインフルエンザ脳症症例報告集[10]等を参考にした。項目の記入は電子媒体を用い、患者名及び各施設でのカルテ番号など個人特定に繋がりにくい情報入手は極力回避した。症例の記載は個々の施設責任者に委ね、症例集積実務者による内容確認を適宜行った。

調査内容は表1の通りである。患者の年齢、性別、体重、PICU 入室日などの基礎的データ、基礎疾患の合併、ワクチン接種歴、感染後の呼吸器、中枢神経、心血管系合併症、検査値異常、細菌感染の合併状況、脳症の合併状況、治療(抗ウイルス薬、支持的薬物治療)、人工呼吸療法、その他の集中治療(血液浄化、強心薬、脳低温療法、体外式心肺補助)の使用状況、さらには人工呼吸日数、PICU 滞在日数、生死予後(28 日、退院時)、退院時後遺症、である。

結果

1. 患者背景

5 施設より合計 9 症例が報告された。全症例で上気道分泌物を用いた PCR 法により H1N1 型インフルエンザであると診断された。血液培養は全症例で、髄液培養は 4 症例で施行されたが、いずれも有意な起炎微生物検出に至らなかった。

全症例が新型インフルエンザあるいは季節性インフルエンザワクチンの接種を受けていなかった。患者年齢中央値は 5 歳 3 か月であり、1 歳 11 か月～11 歳 11 か月に分布していた。男女比は 6:3 であった。1 症例は近接ベッドを空床としての総室管理、残り 8 症例は個室管理

であった。患者基礎疾患として、4 症例に気管支喘息を認めた。調査した基礎疾患のいずれかを有する患者は6症例存在した。初診時体温は39.0°Cを超える症例は無かったが、最高体温はすべて39°C以上であった。

2. 予後

ICU 入室時の PIM-2 スコアを用いた予測死亡率は平均 15.4%(最低 0.7~最大 58.9%)であったが、10 月 9 日時点での実死亡率は 0%であった。人工呼吸器日数 10[2-17](中央値「最小-最大」)日、ICU 在室期間 11[4-33]日、在院日数 4 日から 48 日に分布し、在院中症例が 2 症例存在した。2 症例で神経学的後遺症を残した。2 症例において人工呼吸に加えて体外式心肺補助装置の適用を要したが、いずれも離脱可能であった。但しこの 2 症例はいずれも在院中である。

3. 呼吸器系合併症

9 例中 7 例で発熱後 24 時間以内の比較的急性の経過で人工呼吸を要するような呼吸器症状が併発した。人工呼吸を要する呼吸器系合併症の形態としては、5 症例で喘息、気管支炎の併発を認め、4 症例で肺炎を発症した。これら下気道病変を呈する症例では画像上広範囲の無気肺を認める症例が多かった。初期に細菌性肺炎の共感染を認めた症例は存在せず、1 例に治療経過中 *Brukhodeli cepacia* による人工呼吸関連肺炎を併発した。急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の基準を満たす症例は 1 症例のみであった。

4. 中枢神経系合併症

入室時グラスゴーコーマスケールは 7[6-14]であり、3 症例で痙攣を認めた。日本小児科学会の提唱する脳症ガイドライン[8]の診断基準を満たす症例は 4 症例で、4 日以内に症状が出現していた。うち 1 症例で脳低温療法が施行された。

5. 心血管系合併症

1 症例で心筋炎に伴う心原性ショックを呈したが、敗血症性ショックの併発例はなかった。7 症例でカテコラミン製剤が投与されていた。

6. その他の合併症

6 症例でクレアチニンホスホキナーゼの上昇を、7 症例で肝逸脱酵素の上昇を認めた。3 症例で凝固異常を呈した。

7. 治療

1) 薬物治療

全症例でリン酸オセルタミビルの投与が行われた。発症から投与開始までの期間は 1 日(0-11 日)であり、6 症例で発症 48 時間以内の投与が行われていた。全症例において抗菌薬の併用投与が行われ、最も頻用された抗菌薬はセフォタキシムあるいはセフトリアキソンの第 3 世代セフェムであった。脳炎ガイドライン[8]で脳炎治療薬としての可能性が示唆されている薬剤の使用は以下の通りであった:ステロイドパルス療法 6 症例、 γ グロブリン大量療法 1 症例、アンチトロンビン III 2 症例。少量ステロイド療法は全く行われず、シベレスタットが 2 症例で投与されていた、

2) 人工呼吸療法

主たる人工呼吸療法の適用理由は 5 症例が呼吸不全(喘息・気管支炎、あるいは肺炎)、3 症例が意識障害(脳症)、1 症例が循環不全(心筋炎)と考えられた。PEEP の初期値は 5[2-12]、最大値は 9.5[2-30]であった。Oxygenation index(Appendix 1)の最大値は 18.7[1.3-54.0]であり、体外式心肺補助に移行した 2 症例では 54 に達した。

症例 B は、発症第 6 病日頃よりやや遅発性に呼吸不全の急速な悪化を認め、ステロイドパルス療法が施行されたが低酸素血症が悪化し人工呼吸管理となった。人工呼吸導入後も Oxygenation index は 35 と高値を示し、低酸素血症の改善を認めなかった。胸部 X 線所見では両側肺のびまん性浸潤影を認め、ARDS と診断された。本症例は高頻度換気を導入するも低酸素血症が持続するため、一酸化窒素吸入療法の併用を行ったところ酸素化が改善し、体外式心肺補助は回避し得た。

症例 G は、高頻度換気法、一酸化窒素吸入療法にて治療するも、Oxygenation index は 54 と極めて重篤な呼吸不全の状態であり、多発性の縦隔気腫を合併したため体外式心肺補助(内頸静脈脱血-総頸動脈送血)が導入された。

3) その他の集中治療

体外式心肺補助を必要としたのは 2 例で、その適用は心筋炎による重症呼吸循環不全(症例 D)、および陽圧換気の合併症を伴う重症呼吸不全(上記症例 G)であった。この 2 症例においては共に腎適応での持続血液濾過透析が行われた。症例 D では、補助循環は右大腿静脈脱血-左大腿動脈送血にて開始したが、左下肢阻血所見により送血路を右鎖骨下動脈に変更し継続、35 時間後に離脱し得た。離脱後も心原性肺水腫を併発したが、大動脈バルーンポンピングおよび持続血液濾過透析を併用し救命し得た。

また脳炎の一症例で脳低温療法が、もう 1 症例では脳平温療法が施行された。あわせると、

人工呼吸管理・強心薬投与以上の集中治療管理を必要としたのは5症例であった。

考察

我が国の PICU で人工呼吸を要した 15 歳以下の H1N1 型インフルエンザ感染症患者 9 症例の診断治療経過を報告した。初発症状後 48 時間以内に急速な呼吸不全の悪化、脳症の併発、あるいは心筋炎に伴う循環不全などにより人工呼吸を要して集中治療管理が適用になっていた。PIM-2 を用いた予測死亡率の平均は 15.4%であったが、全症例において人工呼吸より 10 日前後で離脱でき、ICU を生存退室できており、後遺症に留意する必要があるものの、比較的良好な予後が得られていた。

2009 年 3 月メキシコに端を発した新型インフルエンザ(2009 年 H1N1)の流行は、全世界的な社会問題となっている[1]。本ウイルス関連感染症は季節性インフルエンザに比して、特に小児を含む若年から壮年齢群に好発し、同時に重症化率、死亡率が高いという問題がある[4-6, 11,12]。

オーストラリア・ニュージーランド ICU グループ(ANZICS) による報告では、2009 年 H1N1 流行期には集中治療を要する重症例の発生割合は通年の季節性インフルエンザ流行期の 15 倍にまで増加したという[11]。また、ICU 入室例の 93%は 65 歳以下の非高齢者であった[11]。メキシコでの全国的サーベイランスによれば死亡症例の 87%、重症肺炎の 71%は 5 歳から 59 歳までに集中している[5]。メキシコにおける重症例 12 例報告では、40%が 15 歳以下の小児患者で、人工呼吸症例の致死率は 58%(7/12 例)と極めて高いとされた[12]。最新の米国報告でも同様の傾向で、入院を要した患者の 45%が 18 歳未満の小児患者であった[13]。我が国の厚生労働省報告(2009 年 10 月 9 日現在)[7]でも、人工呼吸を要する重症症例の 59%(41/69 症例)は 15 歳以下の小児患者に発生している。今回の報告からも、5 歳を中心とした乳児以上の幅広い年齢層で重症化していた。したがって、2009 年 H1N1 への対応として、小児重症患者に焦点を置いた戦略の構築が不可欠である。特に、発症後早期から呼吸循環不全に陥り、特殊呼吸療法から体外式心肺補助まで必要とする場合がある。前述の ANZICS 報告でも ICU 入室症例の 11%が体外式心肺補助を装着されている[11]。すなわち、2009 年 H1N1 の小児重症患者への対応としては、体外式心肺補助を含む集中治療を提供できる施設での管理が望ましい。小児の中でもとりわけ 8 歳未満、ことに乳幼児への成人救命部門での対応は困難であり、対応可能といえる施設は我が国では極めて限定される。従って該当施設の存在あるいは救急受け入れ状況の把握、搬送システムを含めて、地域毎、特に広域のネットワークシステムを構築しなければならない。

一般的にインフルエンザウイルスによる急性呼吸不全の発生機序として、ウイルス自体の毒性に関連して急速に下気道・肺胞レベルに病変が進展し[14,15]、ウイルス性肺炎から

ARDS にいたる場合、あるいは細菌性肺炎を合併する場合が多いことが指摘されている。ANIZICS 報告での発生率は ALI/ARDS49%、細菌性肺炎 20%であった[11]。メキシコ重症症例報告でも約 1/4 の患者に ARDS を併発していた[12]。一方で、剖検例及び組織診断サンプルを用いた米国の報告からは、H1N1 患者の約 3 割に肺炎球菌をはじめとする細菌性肺炎を併発している可能性が指摘されている[16]。しかし今回の本邦の呼吸不全例は、これら ARDS や細菌性肺炎の併発というよりは、喘息・細気管支炎などの下気道症状と無気肺を呈する例が多かった。別の国内報告の非人工呼吸症例でも同様の所見が報告されている[4]。基礎疾患としての喘息の存在や[11,13]、小児の細い下気道での炎症性病変が急速に無気肺形成とガス交換異常に結びつく可能性などが考えられるが、いずれにせよ重要なことは喘息・下気道病変、ARDS、細菌性肺炎に対してそれぞれに異なる適切な人工呼吸戦略を適用することであろう。これに対しては十分な画像診断や細菌学的診断を行い、適切な(除外)診断を行う必要がある。

本調査には、限界もある。まず、今回の症例群は、2009 年 H1N1 に対するワクチン接種が行われる以前の症例群であることに留意する必要がある。今後、ワクチン接種により、重症症例の発生率や重症度の変化が生じる可能性があり、継続評価が必要である。次に、本調査の対象は日本集中治療医学会 新生児・小児集中治療委員会 JSICM-PICU network に参加する全国 23 の PICU(一部は ICU)に依頼し、自発的に提供して頂いた患者群のデータを集積している。すなわち、全国的な母集団を正確に反映していない危険性がある。実際、同時期の厚生労働省報告によれば[7]、15 歳未満で人工呼吸を必要とした症例は全国で 41 症例存在する。これら、PICU 以外の施設でのデータを合わせて集積することで、より正確な我が国における現状把握が可能になり、今後の課題である。一方、小児人工呼吸患者の約 22% (9/41 症例)のみが、PICU において管理されているという現状は、ある意味我が国における PICU の未整備を反映するものと考ええる。2009 年 H1N1 の受け皿として PICU は不可欠な存在であり、従来より提案されている救急対応可能な大型小児集中治療部門の全国的拡充[17]に関して改めて議論すべきと考ええる。3 つめの限界は、本報告は現時点ではわずか 9 症例という数少ない症例データの羅列に過ぎないという点である。今回の報告の内容からは、そこで行われた診断治療戦略が”正しい”戦略であることを評価できない。例えば今回の症例群では諸外国の報告に比較して、抗菌薬、ノイラミニダーゼ阻害薬、ステロイドの使用頻度が高かった。しかしこれが、患者重症度が高いために使用された結果であるのか、使用することで救命に繋がったのか、あるいは使用したとしても重症化しているのか、判断することは困難である。2009 年 H1N1 関連病態に関連した治療法に関しては、特異的治療、支持的治療ともいまだ確立されていないのが現状と思われる[4]。ノイラミニダーゼ阻害薬に関しては、季節性インフルエンザにおける使用に際して基礎疾患を有する高齢者での死亡率低下に寄与し

ている可能性、2009 年 H1N1 での使用に関連した米国報告では 48 時間以内の非投与が死亡を含む重症化に関連している可能性が示唆されている[13,18,19]。ステロイド療法に関しては、2009 年 H1N1 治療での有用性を示唆する知見にはいまのところ乏しく、予後不良例との関連性を示唆する報告もある[13]。つまり今後、更なる症例集積の推進による症例数の確保による追加検討、あるいは人工呼吸を必要としなかった予後症例群との比較等を通じて、質の高い臨床検討が行われ、診断治療指標の確立へとつなげて行く必要がある。

文献

1. CDC, 2009 H1N1 flu: international situation update. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. [Cited 2009, October 9]: Available from <http://www.cdc.gov/h1n1flu/updates/international/>.
2. CDC. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection. California, April–May 2009; 58(19): 536–41. [Cited 2009, October 9]: Available from <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5819a6.htm>
3. 日本感染症学会. 新型インフルエンザ 診療ガイドライン (第1版), [Cited 2009, October 9]: Available from http://www.kansensho.or.jp/news/pdf/influenza_guideline.pdf
4. 工藤宏一郎、川名明彦. 国内における新型インフルエンザ症例集、平成 21 年 9 月、平成 21 年度厚生労働科学特別研究「秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の効果などに関する研究」 [Cited 2009, October 9]: Available from <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/09/dl/info0918-1d.pdf>
5. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009;360:2605–15.
6. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. N Engl J Med 2009;361:674–9.
7. 日本におけるインフルエンザ A (H1N1) の新型インフルエンザによる入院患者数の概況 (10 月 6 日現在),厚生労働省ホームページ[Cited 2009, October 9]: Available from <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/091009-02.html>)
8. インフルエンザ脳症ガイドライン改訂版、平成 21 年 9 月、厚生労働省 インフルエンザ脳症研究班 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「インフルエンザ脳

- 症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班 [Cited 2009, October 9]: Available from <http://www.jpeds.or.jp/influenza/influenza090928.pdf>
9. 植田育也、川崎達也、杉村洋子, 他 JSICM PICU-network, 小児インフルエンザ重症肺炎・ARDS の診療戦略, 2009 年 9 月 30 日版, [Cited 2009, October 9]: Available from <http://www.jpeds.or.jp/influenza/influenza091009.pdf>
 10. CDC, Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Neurologic Complications Associated with Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection in Children --- Dallas, Texas, May 2009, July 24, 2009 / 58(28);773-778 [Cited 2009, October 9]: Available from <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5828a2.htm>
 11. The ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. N Engl J Med. 2009. [Epub ahead of print]
 12. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med. 2009 ; 361 : 680-9
 13. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al; the 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med. 2009 Oct 8. [Epub ahead of print]
 14. Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. Nature. 2009;460:1021-5.
 15. Watanabe T, Watanabe S, Shinya K, et al. Viral RNA polymerase complex promotes optimal growth of 1918 virus in the lower respiratory tract of ferrets. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106:588-92.
 16. CDC, Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Bacterial Coinfections in Lung Tissue Specimens from Fatal Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) --- United States, May--August 2009, *On September 29, this report was posted as an MMWR Early Release on the MMWR website* [Cited 2009, October 9]: Available from <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5838a4.htm>
 17. 桜井淑男、田村正徳. 我が国における小児集中治療室を備えた小児三次救急医療施設の適正配置の検討. 日本小児科学会雑誌. 2006;110:656-62
 18. McGeer A, Green KA, Plevneshi A, et al; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. Clin Infect Dis. 2007 ;45:1568-75.

19. CDC, Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Surveillance for Pediatric Deaths Associated with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection---United States, April--August 2009, Sept. 4, 2009 / Vol. 58 / No. 34 / p941-947 [Cited 2009, October 9]: Available from <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5834a1.htm>

Appendix

1. Oxygenation index(OI)の計算:

$$F_1O_2(\%) \times \text{平均気道内圧(cmH}_2\text{O)} / PaO_2 \text{ (mmHg)}$$

2. JSICM-PICU network:

志馬伸朗(京都府立医科大学)、清水直樹、新津健裕(君津中央病院、清瀬小児病院→2009年3月～東京都立小児総合医療センター)、植田育也、川崎達也、大崎真樹(静岡県立こども病院)、齊藤 修、中川 聡、阪井裕一、羽鳥文麿(国立成育医療センター)、中矢代真美(沖縄県立南部医療センター・こども医療センター)、渡部誠一、黒澤伸行(土浦協同病院)、平井克樹(熊本赤十字病院)、阿部世紀(長野県立こども病院)、谷口晃啓(宮城県立こども病院)、竹内護、多賀直行(自治医大とちぎこども医療センター)、桜井淑男(埼玉医科大学総合医療センター)、浦島崇、飯島正紀(慈恵医科大学)、杉村洋子(千葉県こども病院)、上田康久(北里大学)、真弓俊彦(名古屋大学)、祖父江和哉(名古屋市立大学)、竹内宗之、橘一也(大阪府立母子保健総合医療センター)、鍛冶有登(大阪市立総合医療センター)、上谷良行、福原伸一、佐治洋介(兵庫県立こども病院)、岩崎達雄、戸田雄一郎、清水一好(岡山大学)、水野圭一郎(福岡市立こども病院・感染症センター)、長井孝次郎、河野剛(聖マリア病院)。