

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

**小児の喘息患児における
新型インフルエンザの重症化機序分析のための
全国調査及び対応ガイドラインに関する研究**

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 近藤直実

平成22(2010)年3月

目 次

I. 総括及び分担研究報告

- (1) 小児の喘息患児における新型インフルエンザの重症化機序分析のための
全国調査及び対応ガイドラインに関する研究
(研究代表者 近藤直実) 1
- 別項 1
(小児喘息の現症または既往歴を有する新型インフルエンザ患児で
医学的理由から入院を要した症例に関する第 1 次調査の解析)
(分担研究者 松井猛彦 ほか) 7
- 別項 2
(新型インフルエンザ入院例に関する緊急第二次調査報告：
基礎疾患のない症例との比較—呼吸器症状を呈した症状を中心に)
(分担研究者 松井猛彦 ほか) 17
- 別項 3
(小児気管支喘息の新型インフルエンザに対する診療の手引き
暫定版 ver. 1(2009/10/1 版) ver. 2(2009/11/12 版) ver. 3(2010/03/17 版)
..... 31
- (2) 新型インフルエンザによる肺炎合併症におけるサイトカイン
プロファイルの解析
(研究代表者 近藤直実 ほか) 55
- (3) 新型インフルエンザ肺炎合併症における遺伝子多型の解析
(研究代表者 近藤直実 ほか) 61
- (4) 小児における H1N1 インフルエンザ関連死亡の実態
(分担研究者 中川 聡) 65
- (H1N1 インフルエンザによる小児の呼吸不全症例に対しての治療指針)
(分担研究者 中川 聡) 69
- II. 研究成果の刊行に関する一覧表 75
- III. 研究成果の刊行物・別冊 77

I. 総括及び分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
（総括・分担）研究報告書

小児の喘息患児における新型インフルエンザの重症化機序分析のための
全国調査及び対応ガイドラインに関する研究

研究代表者 近藤 直実 岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 教授
（日本小児アレルギー学会 理事長）

研究要旨

【研究の目的】

本研究の目的は、

- (1) 小児の喘息における新型インフルエンザ患者症例の実態調査と死亡例、重症例に関する臨床経過等に関する詳細調査
- (2) 重症化症例の分析と喘息における重症化機序解明に向けた基礎調査
- (3) 小児の喘息における新型インフルエンザ対応マニュアルの作成
 - ①緊急の対応マニュアル作成②調査データおよび分析に基づいた重症化阻止対応マニュアル作成③重症例に対する集中治療マニュアル作成以上により新型インフルエンザ患者に対する診療の質の向上に貢献することを通して社会に貢献する。

【研究計画・方法および研究結果】

以下の(1)(2)(3)は同時進行で行った。

- (1) 小児の新型インフルエンザ患者症例の実態調査と死亡例、重症例に関する臨床経過等に関する詳細調査を行い、実態を把握できた。
- (2) 重症化症例の分析と喘息における重症化機序解明のための分析を行い、これらの機序解明につなげた
 - ①血液・免疫学的検索②遺伝子学的検索
- (3) マニュアルを作成した。

マニュアルの内容は、①新型インフルエンザ予防②新型インフルエンザ罹患時の喘息の治療③喘息患者での新型インフルエンザ治療④重症例に対する集中治療。小児における新型インフルエンザの重症化の予防・阻止、重症児への集中治療に対して貢献できるマニュアルが作成できた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

近藤直実 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 教授
松井猛彦 (財)東京都保健医療公社荏原病院小児科 部長
岩田 力 東京家政大学家政学部児童学科小児医学研究室 教授
勝沼俊雄 東京慈恵会医科大学小児科 准教授 外来医長
南部光彦 天理よろづ相談所病院小児科 部長
中川 聡 国立成育医療センター手術集中治療部、小児集中治療医学 集中治療科医長

(研究協力者)

岡田 賢司 国立病院機構福岡病院統括診療 部長 (アドバイザー)

(研究協力者・日本小児アレルギー学会理事関連)

赤坂 徹 赤坂こどもクリニック 院長
三浦 克志 宮城県立こども病院総合診療科 部長
荒川 浩一 群馬大学大学院医学系研究科小児科学分野 教授
海老澤元宏 国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター 部長
栗原 和幸 神奈川県立こども医療センターアレルギー科 部長
河野 陽一 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 教授、千葉大学医学部附属病院長
斎藤 博久 国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部 部長
吉原 重美 獨協医科大学小児科 准教授
宇理須厚雄 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院小児科 教授
伊藤 節子 同志社女子大学生活科学部食物栄養科学科 教授
井上 壽茂 住友病院小児科 診療局長
末廣 豊 大阪府済生会中津病院小児科、免疫・アレルギーセンター部長
有田 昌彦 ありた小児科・アレルギー科クリニック 院長
古川 漸 実践女子大学大学院食生活科学 教授
小田嶋 博 国立病院機構 福岡病院 副院長
濱崎 雄平 佐賀大学医学部小児科 教授
西間 三馨 (特任理事) 国立病院機構 福岡病院 名誉院長
森川 昭廣 (監事) 社会福祉法人希望の家附属北関東アレルギー研究所 所長
西牟田敏之 (監事) 国立病院機構 下志津病院 名誉院長

(研究協力者)

金子 英雄 岐阜大学大学院医学系研究科 地域医療医学センター 教授 (オブザーバー)
松井 永子 岐阜大学医学部附属病院小児科 講師 (オブザーバー)

A. 研究目的

本研究では小児の喘息における新型インフルエンザの分析(機序解明)と重症化の阻止に重点を置いて緊急調査、ガイドライン作成を行う。

本研究の目的は、

(1-1) 小児の喘息における新型インフルエンザ患者症例の実態調査と分析

全国規模で小児の喘息患児を中心に新型インフルエンザ患者症例を軽症から重症まで網羅的に収集し分析する。非喘息症例の調査も行う。

(1-2) 小児の死亡例および重症例に関する臨床経過等の詳細調査

新型インフルエンザの小児患者について、死亡またはICU入室するような重症例について、臨床経過の詳細について、臨床データの収集、担当医からヒアリングなどにより調査する。この結果を活用して、小児の重症例に対する集中診療マニュアルを作成する。

(2) 重症化症例の分析と喘息における重症化の機序解明に向けた解析

上記(1)を基として、重症化症例を重症化しなかった例との対比において分析を行う。その分析の目的は、

①何故、喘息患児に新型インフルエンザの重症例(肺炎、脳症)が多いか。

②喘息患児の中でも新型インフルエンザが重症化する症例と重症化しない症例が存在するが、その違いは何処にあるのか。

以上の①、②を分析、解明することにより、重症化阻止対策を明確化し、マニュアル化する。

(3) 小児の喘息における新型インフルエンザ対応マニュアルの作成・周知

①緊急の対応マニュアル作成

現状の緊急性から現時点での情報と日本小児アレルギー学会が定期的に発行している小児気管支喘息治療管理ガイドラインに基づいて、緊急にマニュアルを作成・周知し、重症化阻止・一人でも多く救命することを目指す。

②調査データおよび重症化分析に基づいた重症化阻止対応マニュアル作成

上記の(1)(2)の評価と分析に基づいて重症化阻止対応マニュアルを作成・周知し、重症化を阻止し、小児喘息患者の重症化の予防・阻止・重症児の救命に大きく貢献する。

以上により、全国の新型インフルエンザ流行に対し、本学会、本研究を通して、小児の喘息患者や国民が無事に乗り切れるよう、微力ながら、努力したい。

B. 研究方法

研究の流れ図を図1に示した。以下の(1)(2)(3)は同時進行で行う。

(1) 新型インフルエンザ患者症例の実態調査と分析

全国規模で小児の喘息患児を中心に新型インフルエンザ症例を軽症から重症まで収集する。調査票を日本小児アレルギー学会ホームページに掲載し、諸学会、諸機関のホームページにリンクして、全国で喘息患者を治療している、一般医家、勤務医、大学病院医師からの情報を収集する。その調査票の患者情報項目は図2の如くである。調査票の一部を図2に示した。

新型インフルエンザ小児患者の死亡例重症例の詳細調査

(1)との協力や報道等を通じて死亡例や重症例に携わった医師からヒアリング、診療経過の詳細情報を収集・分析し、重症例に対する集中治療ガイドラインを作成する。

(2) 重症化症例の分析と喘息における重症化機序解明

インフルエンザ肺炎、細菌性肺炎、インフルエンザ脳炎脳症など、重症化症例を中心に、基礎疾患を持たない患児、喘息患児、さらに喘息そのものの軽症から重症の患児の臨床データと、血液学的、免疫学的かつ遺伝子学的データを収集し、評価し分析し、喘息における患児重症化の機序を解明し、重症化阻止に向けてのマニュアルを作成して、広く普及啓蒙し、更に全国的に重症化予防に早急に取り組む資料を提供する。

①血液・免疫学的検索

血球一式、アレルギー検索一式、フェリチン、サイトカイン一式 (IL-2、IL-4、IL-6、TGF- β) を行い、全国的に、どのような病態が存在するかを明らかにする。サイトカインストームの存在とパターンを特定。

②遺伝子学的検索

生体側の遺伝的要因を明確にするため、遺伝子多

型、変異の網羅的検索を施行する。

(3) マニュアルの作成

マニュアルの内容は、

①新型インフルエンザ予防

日常生活

ワクチン

②新型インフルエンザ罹患時の喘息の治療

発作時、長期管理

③喘息患者での新型インフルエンザ治療

タミフル、リレンザ 他

④重症例の集中治療

治療ガイドライン

新型インフルエンザ肺炎

細菌性肺炎

新型インフルエンザ脳炎脳症

入院療法における治療

(倫理面への配慮)

本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」等の規定に基づいての審査委員会の議を経て行われる。また倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題がないと判断された。

C. 研究結果

(1) 新型インフルエンザ患者症例の実態調査と分析

別項1、2に記載した。

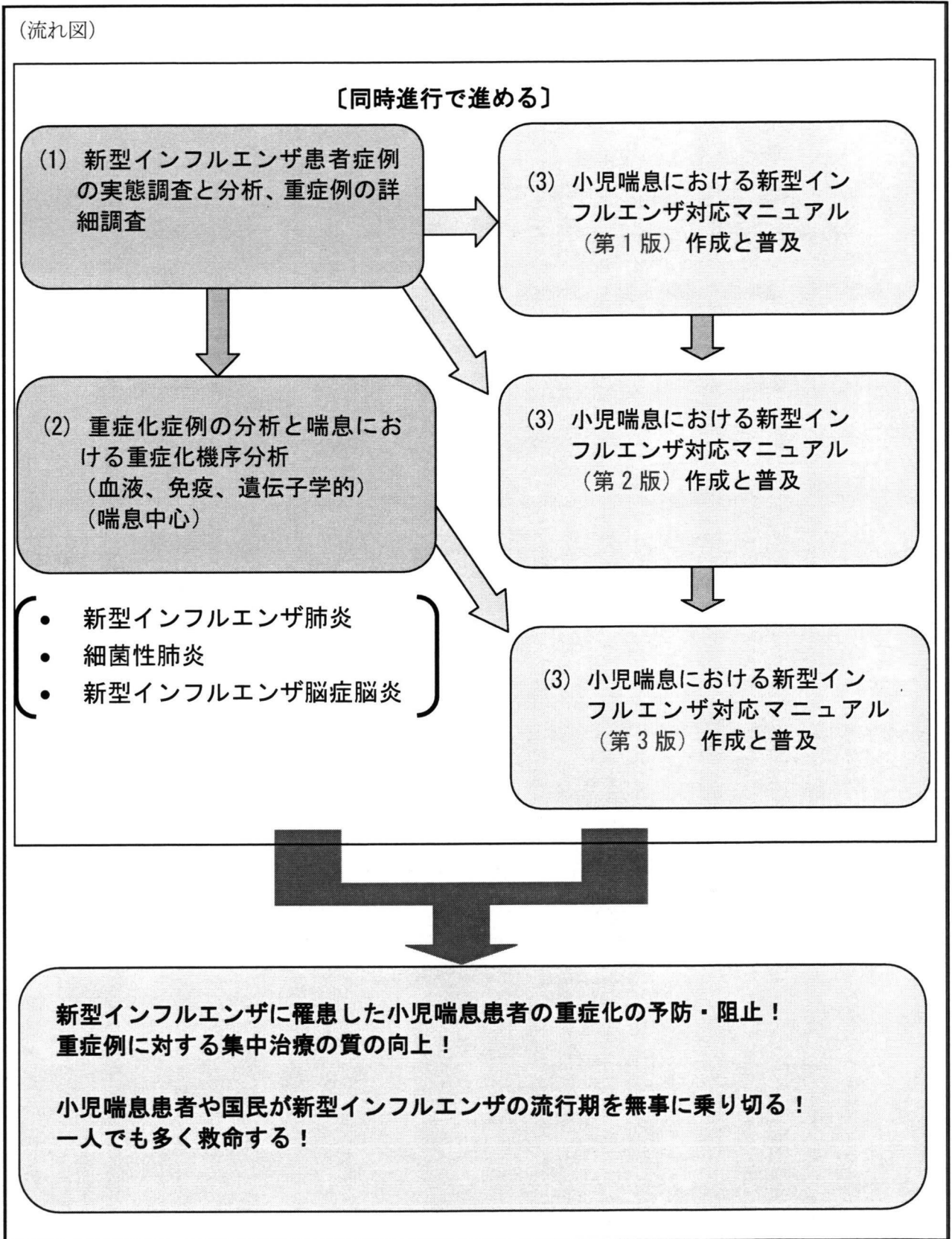
(2) マニュアルの作成

別項3に記載した。

(3) 重症化症例の分析と喘息における重症化機序解明

別稿に記載した。

(図1)



(図 2)

報告者氏名		住所		
報告施設名	イニシャル	年齢		
呼吸障害				
呼吸障害	出現時間	呼吸障害程度		
		room air SPo2	酸素投与	人工呼吸器使用
喘息発作	痙攣	脳症	検査値	
			WBC	Hb
治療				
抗ウイルス薬		入院前ステロイド使用	入院前テオフィリン使用	入院前抗LT薬使用
投与薬剤	投与開始			

D. 考察

新型インフルエンザが流行しており、最新の情報で極めて重要な問題が浮かび上がってきた。それは、新型インフルエンザによる入院患者の約半数が10歳未満の児であり、そのうち基礎疾患をもつものとしては、小児喘息が最多と考えられる。さらに、小児の喘息患者が肺炎、脳症などを引き起こし急激に重症化する症例が相次いで報告されてきたことである。

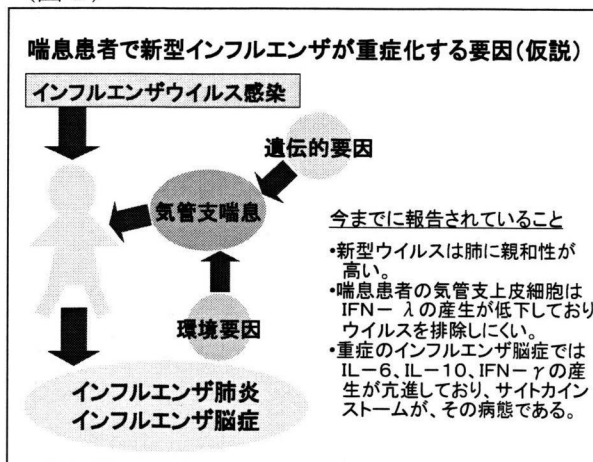
従って、小児で、しかも喘息に着目した実態調査と重症化の機序分析を緊急に行ない、重症化の予防・阻止及び重症例への治療体制確保のための適確な対策が必要となっている。そこで、日本小児アレルギー学会（会員数 約 3,400 名）で立ち上げた、この問題の解決のためのチーム、ワーキンググループ（小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ）、を中心に、小児集中治療学会の協力の下、本研究を早急に推進した。本研究は新型インフルエンザの重症化機序の分析（機序解明）と重症児の詳細分析に関する研究を、小児の喘息患児に重点をおいて緊急調査をし、対応ガイドラインを作成し、一定の成果を得た。

E. 結論

(1) 新型インフルエンザの進行や重症化についての報告は多数なされているところである。更に、重症化が喘息患者、小児に多いことも報告されてきたが重症化の病態、喘息における重症化の機序等は全く不明である。本研究は、この特に小児の喘息における重症化の機序を解明し、小児喘息患者が新型インフルエンザに罹患した場合の重症化予防、重症化の阻止に大きく貢献する。さらにこの研究は、新型インフルエンザが世界的に流行している状況にあることから、世界的に広く貢献し得るものである。

(2) 本研究は、新型インフルエンザの小児の重症例の詳細を明らかにし、重症化の発症機序を分析・解明し、(図 3) エビデンスに基づく適切な対応方法についてマニュアル化することで、患者のみならず、小児科の一般開業医、インフルエンザ流行期には小児患者も診なければならない一般内科医、コメディカルにも新たな知見を普及でき、本年度のみならず来年度以降のインフルエンザの流行への対応にもつながるといふ、極めて高い社会的効果を、保健医療行政の面から、更には医学研究の面からもたらすことが可能である。

(図 3)



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 松井猛彦 ほか：〔速報〕小児喘息の現症または既往歴を有する新型インフルエンザ患児で医学的理由から入院を要した症例に関する第1次調査の解析. 日本アレルギー学会誌 23 :

697-704 (2009).

2. 松井猛彦 ほか：〔速報〕新型インフルエンザ入院例に関する緊急第2次調査報告：基礎疾患のない症例との比較－呼吸器症状を呈した症例を中心に．日本小児アレルギー学会誌 24 (2010年 掲載予定)

2. 学会発表

1. 松井猛彦 ほか：小児喘息の既往歴を有する新型インフルエンザ患児で医学的理由から入院を要した症例に関する第1次調査の解析結果報告．日本小児アレルギー学会（第46回）（2009年12月5日）
2. 松井猛彦 ほか：喘息患児の新型インフルエンザ入院例に関する緊急第二次調査報告：基礎疾患がない症例との比較、呼吸器症状を呈した症例を中心に．日本小児科学会学術集会（第113回）（2010年4月25日予定）

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

別項 1

小児喘息の現症または既往歴を有する新型インフルエンザ患児で
医学的理由から入院を要した症例に関する第1次調査の解析

[速報]

小児喘息の現症または既往歴を有する新型インフルエンザ患児で
医学的理由から入院を要した症例に関する第1次調査の解析

小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ (WG)

松井 猛彦^{1) 2)} 岩田 力¹⁾ 勝沼 俊雄¹⁾ 南部 光彦^{1) 3)}
岡田 賢司^{1) 4)} 近藤 直実^{1) 5)}小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ (WG)¹⁾委員長²⁾, 協力者³⁾, 特別顧問⁴⁾, 日本小児アレルギー学会理事長⁵⁾

はじめに

日本小児アレルギー学会では、わが国における新型インフルエンザの流行状況、新型インフルエンザが従来型と病態が異なり小児喘息が重症化の大きなリスク因子になっている可能性が高いことなどから、早急に対応する必要があると判断し、2009年8月、小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ (WG) を編成し、2009年9月19日第1回小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応WG会議を開催し、小児気管支喘息の新型インフルエンザに対する診療の手引き暫定版 ver.1を、2009年10月1日に公表し、学会ホームページ (HP) に掲載した。

同時に、学会員に小児喘息の現症または既往歴を有する新型インフルエンザ患児で医学的理由から入院を要した症例の緊急登録を2009年9月30日から求め、第1次締め切りを10月16日として、解析を進め、10月30日第2回WG会議で検討し、診療の手引き暫定版 ver.2を11月12日学会HPに掲載した。

本稿は、第1次調査結果をまとめたものである。

調査結果

1. 調査対象：2009年4月20日以降にインフルエンザに罹患し、新型インフルエンザ (swine influenza) と診断した患児 (0歳~19歳) で、以下の二つの要件を満たす。
 - 1) 喘息の現症または既往がある。
 - 2) 呼吸器症状、神経症状、その他医学的理由から入院加療を要した (社会的適応は含まない)
2. 研究方法：調査対象者について質問項目に記入し、学会へE-mail または FAX で登録するよう求めた。
3. 調査結果

- 1) 解析対象者：20医療機関から87人の登録を受けた。

男子56人, 女子31人

平均年齢7.8歳 (1~15歳に分布) 6~12歳が60人 (69%) を占めた (図1)。

- 2) 診断根拠：

迅速反応45人 (51%), PCR37人 (43%), 臨床診断のみ5人 (6%)

- 3) 発熱からインフルエンザ迅速反応またはPCRで陽性化確認時間：

発熱 (体温38℃以上) からインフルエンザ迅速反応またはPCRで陽性化を確認した時間は、記載のあった73人では、平均20.5±14.9 (±標準偏差) 時間で、最短は1時間 (2人)、最長は168時間 (1人) で、12時間が最も多く、陽性化せずと記載されていた1例があった (図2)。

陽性化時間の記載があった症例の累積率は、12時間以内が46%, 24時間以内が71%で、14人 (16%) は陰性にとどまった (図3)。

- 4) 入院病日

発症当日を第1病日とし、入院した病日は平均2.1±0.7日、第1病日までに30%、第2病日ま

図1. 喘息・新型インフルエンザ入院患者年齢分布

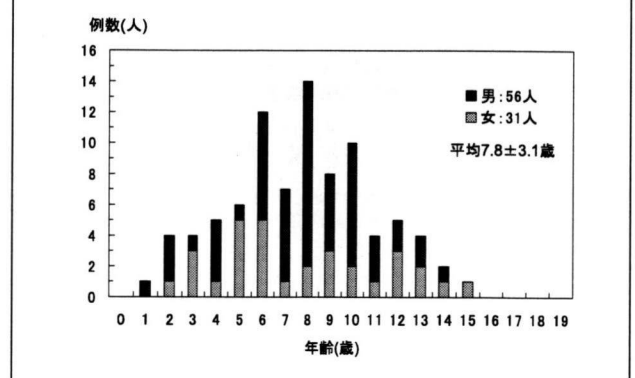
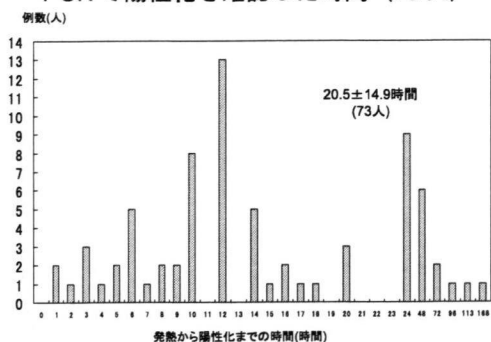


図2. 発熱からインフルエンザ迅速反応またはPCRで陽性化を確認した時間 (73人)



で55%, 第3病日までに62%が入院していた(図4).

5) 入院理由

呼吸器症状82人(94%), 神経症状4人(5%), その他1人(1%)であった.

現病の経過中, 痙攣あり: 3人(3%), 脳症あり6人(7%)であった.(図5)

図4. 入院病日

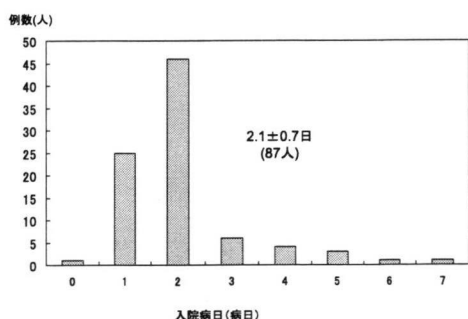
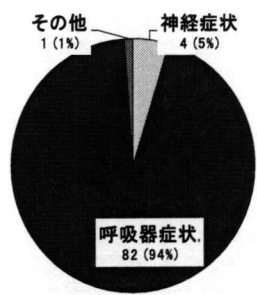
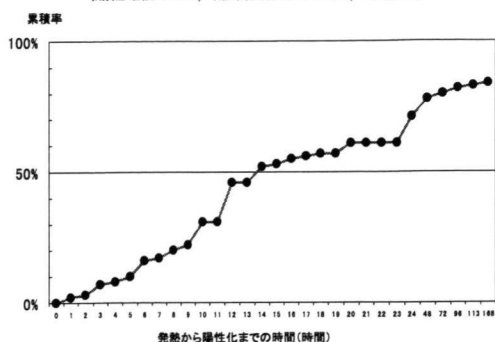


図5. 入院理由 (87人)



現病の経過中 痙攣あり: 3人(3%)
脳症あり: 6人(7%)

図3. 発熱からインフルエンザ迅速反応またはPCRで陽性化を確認した時間 (陽性確認73人, 臨床診断のみ14人, 累積率)



6) 発熱から呼吸障害出現までの時間

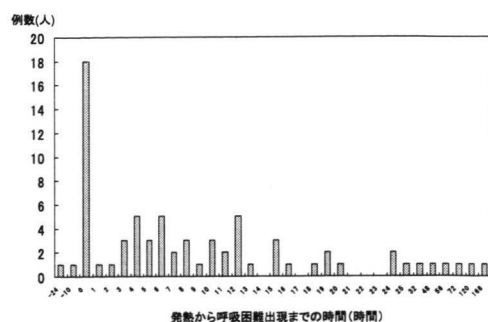
急速に出現し, 発熱と同時が最も多く, 12時間以内に75%が出現していた.

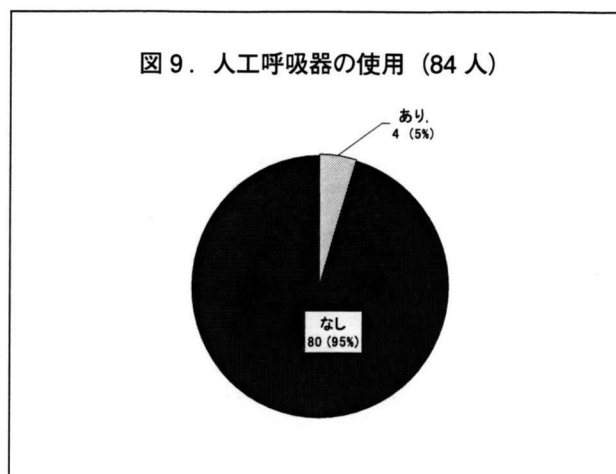
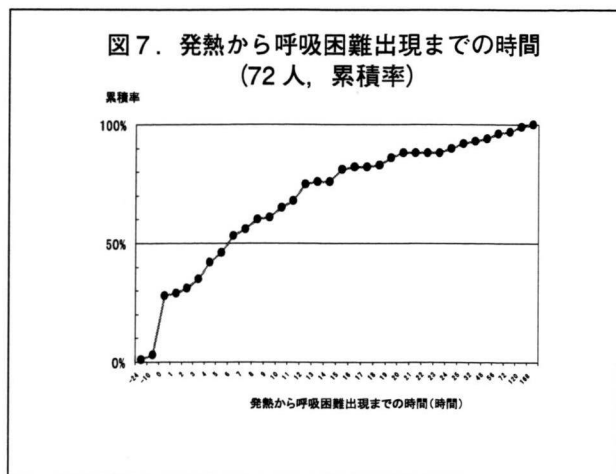
(1) 呼吸困難が出現した症例で, 呼吸困難出現時間と発熱時間が記載されていたのは72人であった(図6). 発熱と同時が18人(25%)と最も多く, 次いで4から12時間が多かった.

発熱前から呼吸困難が出現した症例は2例で, 24時間前から出現し, 入院時大発作あり, 左上葉無気肺を来した軽症間欠型(無治療)の1例と, 10時間前から出現し入院時無発作, 右肺門陰影を認めた軽症間欠型(ステップ1)の1例であった
(2) 呼吸困難が出現した症例の発熱からの累積陽性率は, 発熱前2人(3%), 0時間18人(25%), 12時間54人(75%), 24時間65人(90%)であった(図7).

呼吸困難感は発熱前から生じて, 明らかな喘鳴を伴う発作はなく β_2 刺激薬吸入に反応しなかった症例があった.

図6. 発熱から呼吸困難出現までの時間 (72人)





7) 入院時または入院中の room air での SpO₂最低値

空欄または実施せずの5例を除く82人では最低値60%で、80~97%に広く分布し、90%以下が32人(39%)、93%以下54人(62%)、95%以下は66人(76%)であった(図8)。

8) 人工呼吸器使用

あり4人(5%)、なし80人(95%)であった。(図9)

9) 胸部レ線像 (複数回答あり)

肺門部陰影、無気肺が多く、気管支周囲の浸潤と無気肺が多いのが特徴的であった。

胸部レ線像の記載があったのは75人で、肺門部陰影が多く30人(40%)、気管支影増強8人(11%)、肺浸潤影30人(40%)、無気肺17人(23%)で、過膨脹は8人(11%)、胸水貯留4例(5%)であった。

非挿管例で、縦隔気腫、縦隔気腫・皮下気腫が各1例、挿管有無の無記載で縦隔気腫1例があった。

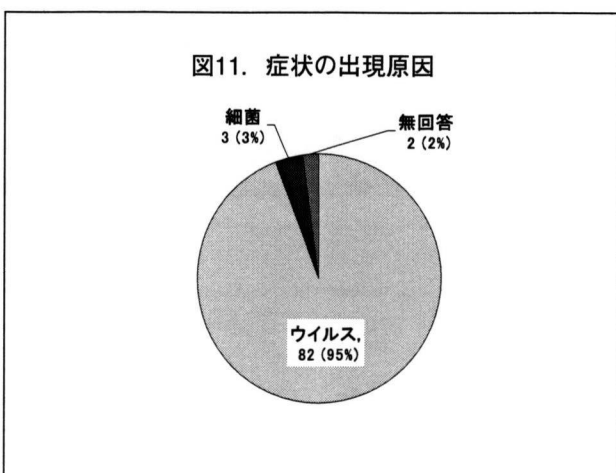
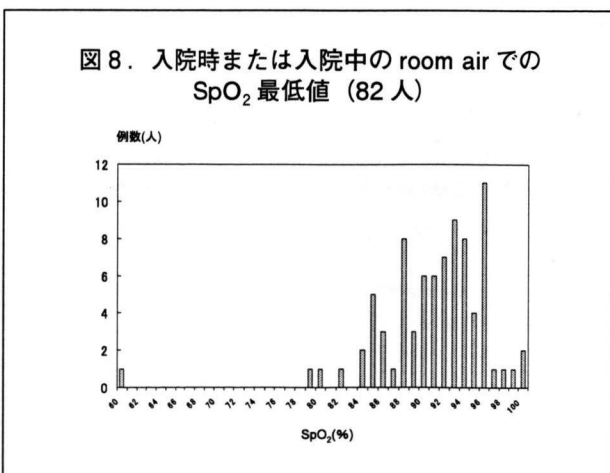
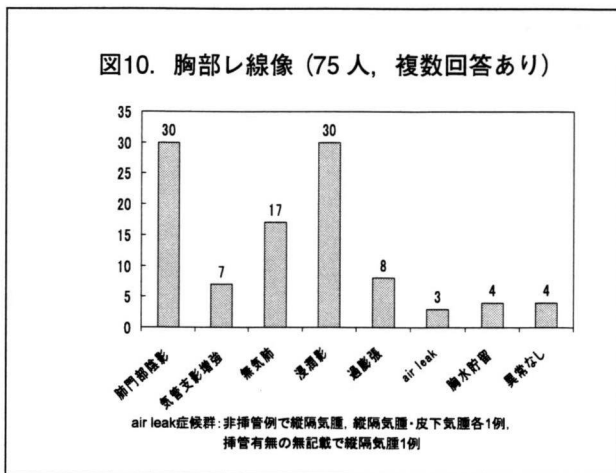
異常なしは6人(8%)であった。(図10)

10) 症状の出現原因:

症状の出現推定原因について、ウイルス82人(94%)、細菌3人(3%)、無回答2人(2%)であった。(図11)

11) 喘息重症度

症状による重症度、治療ステップを考慮した重症度とも寛解、間欠型が多かった。



(1) 症状によるみかけの重症度 (解析69人) :

寛解14人 (20%), 間欠型40人 (58%), 軽症持続型11人 (16%), 中等症持続型3人 (4%), 重症持続型1人 (1%) であった。

(寛解を除いた症状によるみかけの重症度の分布は間欠型73%, 軽症持続型20%, 中等症持続5%, 重症持続型2%であった。)

(2) 治療ステップを考慮した喘息重要度(解析67人):

寛解13人 (19%), 間欠型35人 (52%), 軽症持続型6人 (9%), 中等症持続型9人 (13%), 重症持続型4人 (6%) であった。

(寛解を除いた治療を考慮した重症度の分布は間欠型65%, 軽症持続型11%, 中等症持続17%, 重症持続型7%であった。)(図12)

寛解例の寛解期間は3年以内が多く, 5年以内が多数を占めていた (図13)。

日本小児アレルギー学会・疫学委員会の2006年～2008年の調査によれば, 症状によるみかけの重症度分

布は, 間欠型50%, 軽症持続型25～25%, 中等症持続20%, 重症持続型5%であり, 治療ステップを考慮した重要度分布は間欠型50%, 軽症持続型25%, 中等症持続15%, 重症持続型10%程度である。今回の登録症例の喘息重症度分布は, より軽症の症例が多い傾向を示した。

12) 喘息発作の有無と強度

中発作または大発作を入院例の約半数に認めた。

「なし」32人 (37%), 小発作4人 (5%), 中発作26人 (30%), 大発作20人 (23%), 無記載5人 (6%) であった。(図14)

13) 喘息重症度と入院時の発作強度

(1) 発作頻度による見かけの喘息重症度と発作強度: 発作を生じていたのは間欠型が最も多く, 中発作以上は軽症持続型以下の症例に多く, 大発作がみられたのは軽症持続型以下の症例であった (図15) (図16)。

(2) 治療ステップを考慮した喘息重症度と発作強度: 発作を生じていたのは間欠型が最も多かった。

図12. 喘息重症度

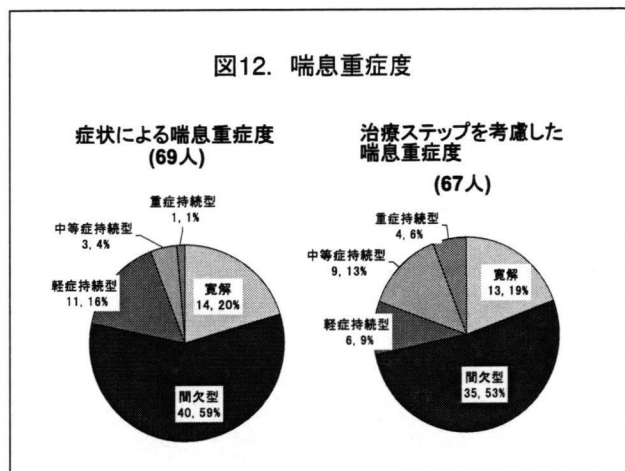


図14. 喘息発作有無と強度 (87人)

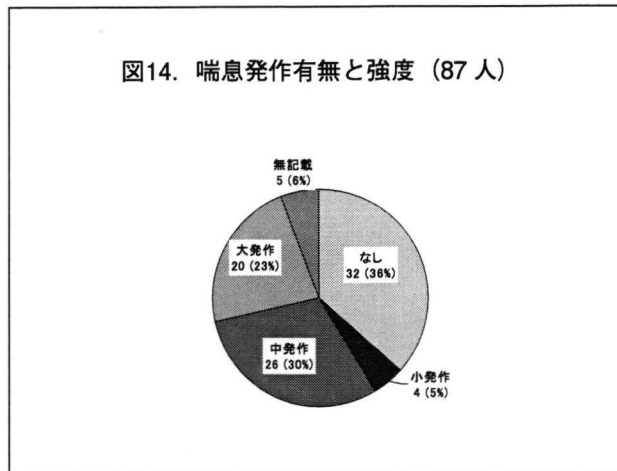


図13. 寛解例の寛解期間 (14人)

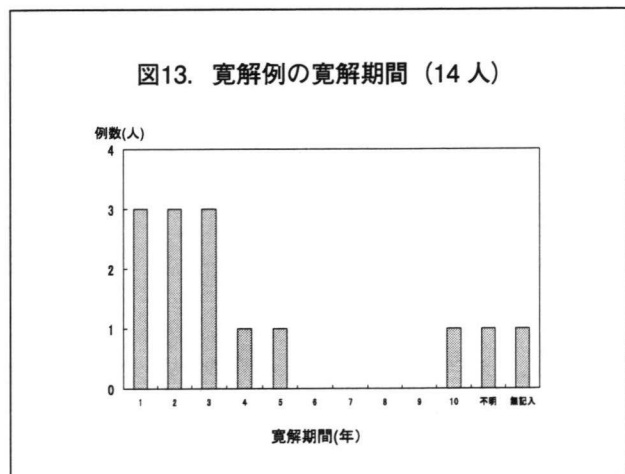


図15. 発作頻度による見かけの喘息重症度と入院時発作強度 (69人)

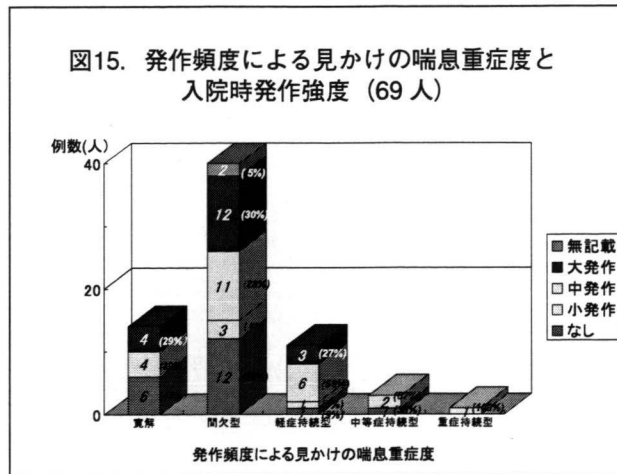
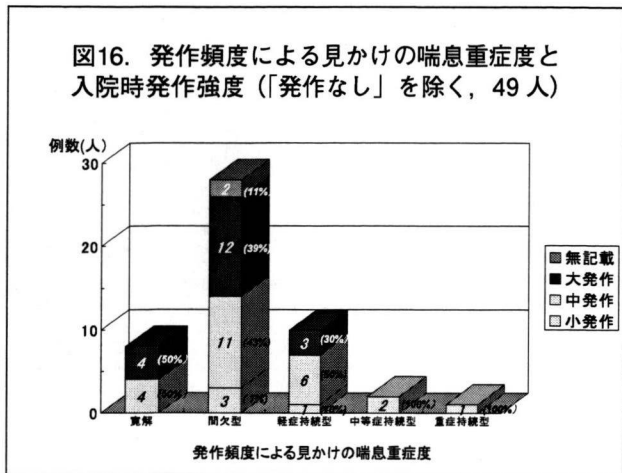


図16. 発作頻度による見かけの喘息重症度と入院時発作強度（「発作なし」を除く、49人）



中発作以上は各重症度で50～70%程度に認められ、大発作は間欠型、次いで寛解に多かった（図17）（図18）。

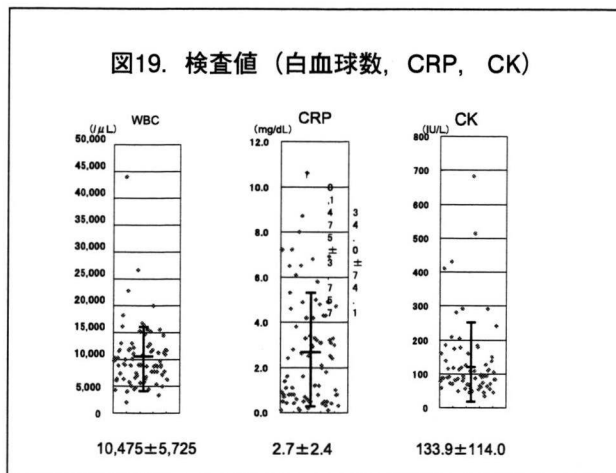
14) 検査値

主な検査値

(1) WBC, CRP, CK (図19)

白血球数 (WBC, 単位: / μ L, 記載81人) の

図19. 検査値 (白血球数, CRP, CK)



経過中最大値は、平均10,475±5,725 (標準偏差) / μ L で5,000以下は7人 (8.6%), 15,000以上は12人 (26%) であった。

CRP (単位: mg/dL, 記載81人) の経過中最大値は広く分布し、2.7±2.4で、1.0未満は29人 (36%), 5.0以上は13人 (16%) であった。

CK (単位: IU/mL, 記載69人) の経過中最大値は133.9±114.0IU/mL で、250以上は7人 (10%) であった。

(2) LDH, Ferritin (図20)

LDH (単位: IU/mL, 記載79人) の経過中最大値は295.5±102.9で、500以上は3人 (4%) であった。

Ferritin (単位: ng/mL, 12人) の経過中最大値は70.5±39.9で、以上高値を呈した症例はなかった。

(3) 血色素量 (Hb), 血小板数 (Pl) (図21)

Hb (単位: g/dL, 81人) の経過中最小値は、13.3±1.2で、10.0未満は1例 (1%) であった。

血小板数 (単位: / μ L, 81人) の経過中最小

図17. 治療ステップを考慮した喘息重症度と入院時発作強度 (67人)

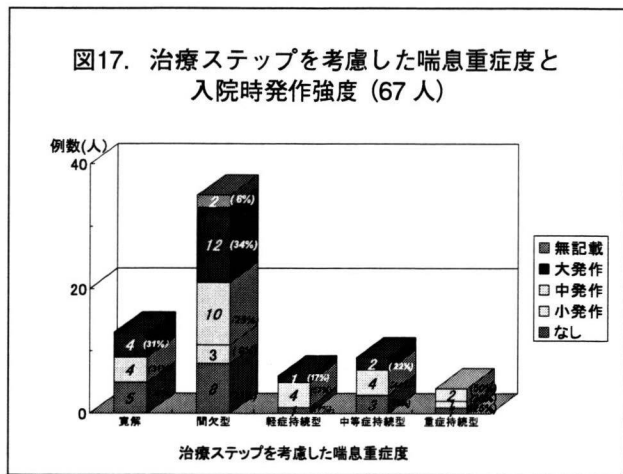


図18. 治療ステップを考慮した喘息重症度と入院時発作強度（「発作なし」を除く、49人）

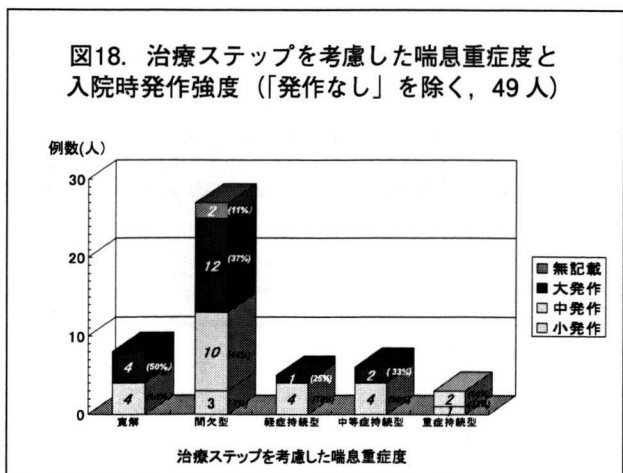


図20. 検査値 (LDH, Ferritin)

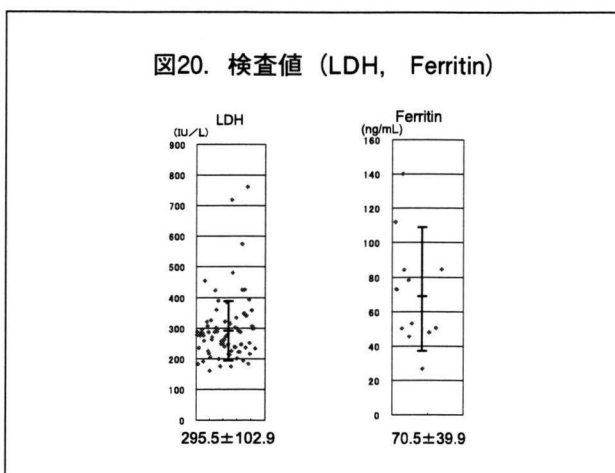
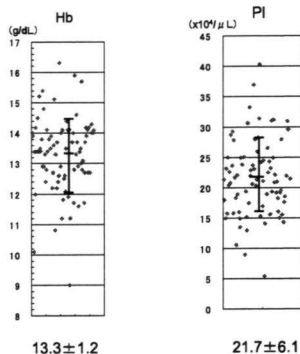


図21. 検査値 (Hb, 血小板数)



値は、 21.7 ± 6.1 で、15万未満は8人(10%)、10万未満は人(2%)であった

(4) AST, ALT (図22)

AST (単位: IU/mL, 81人) 経過中最大値は 36.1 ± 28.3 , 100以上は3人(4%), ALT (単位: IU/mL, 81人) は 24.4 ± 38.6 , 100以上は2人(2%)であった.

15) 抗ウイルス薬・抗生剤投与

タミフル^R:75人(86%), リレンザ^R8人(9%), なし3人(3%), 記載なし1人(%)であった.

抗生剤投与:あり62人(71%), なし24人(28%), 記載なし1人(1%)であった.

16) 入院前治療状況

入院前の治療状況は、吸入ステロイド薬、テオフィリン、抗Leukotrien (LT)薬、抗ヒスタミン薬とも「使用なし」が多く、寛解、間欠型患者が多かったことを反映していた。(表1)

17) 入院後の治療薬投与と評価

表1. 入院前治療状況

	吸入ステロイド薬	テオフィリン	抗LT薬	抗ヒスタミン薬
なし	72 (83%)	80 (92%)	69 (79%)	69 (79%)
あり	12 (14%)	5 (6%)	17 (20%)	10 (11%)
	1 (内服 1%)			
不明	0	1 (1%)	1 (1%)	2 (2%)
無記載	2 (2%)	1 (1%)	0	6 (7%)
計	87 (100%)	87 (100%)	87 (100%)	87 (100%)

単位:人

入院後に、ステロイド薬追加投与とIsoproterenol持続吸入療法を行ったか否か、実施した場合はその効果についての評価を求めた.

(1) ステロイド薬追加投与(表2)

ステロイド薬の追加投与は有効以上の評価が多かった.

ステロイド薬の追加投与は、62人(79%)に実施され、静注が56人、パルス療法5人、吸入1人であった. 有効性についての評価は、静注では著効6人(11%)、有効45人(80%)、判定不能2人(4%)、無効3人(5%)で、パルス療法では著効2人(40%)、有効3人(60%)、吸入では判定不能1人(100%)であった.

(2) Isoproterenol持続吸入療法(表3)

Isoproterenol持続吸入療法が試みられた症例では、有効との評価が多かった.

Isoproterenol持続吸入療法は、回答のあった86人中、実施したのは22人(26%)であった. 実

図22. 検査値 (AST, ALT)

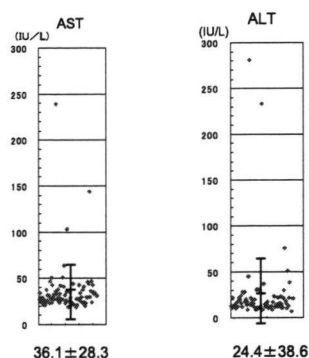


表2. 入院後の治療薬投与と評価 (ステロイド薬)

	著効	有効	判定不能	無効	計
吸入	0 0%	0 0%	1 100%	0 0%	1 100%
静注	6 11%	45 80%	2 4%	3 5%	56 100%
パルス療法	2 40%	3 60%	0 0%	0 0%	5 100%

単位:人

表3. 入院後の治療薬投与と評価 (Isoproterenol 持続吸入療法)

		人数(人)	%
使用なし		64	
使用あり	著効	10	45%
	有効	11	50%
	無効	1	5%
計		86	

施した症例で、有効性についての評価は、著効10人(46%)、有効11人(50%)で、無効は5%であった。

18) 有熱期間

38℃以上になってから37.5℃以下になった病日までの期間を有熱期間とすると、2~3日程度で解熱する症例が多かった。

平均有熱期間は2.8日で、2日以内40人(53%)、3日以内60人(79%)であった。(図23)

19) 入院日数

転院した症例を除き、入院日数は平均8.0±6.5日目で、64%は7日以内に、88%は10日以内に退院していた。(図24)

20) 転帰

大多数は軽快したが、4人は転院治療となった。軽快79人(91%)、転院4人(5%)、無記載4人(5%) (図25)

図23. 有熱期間

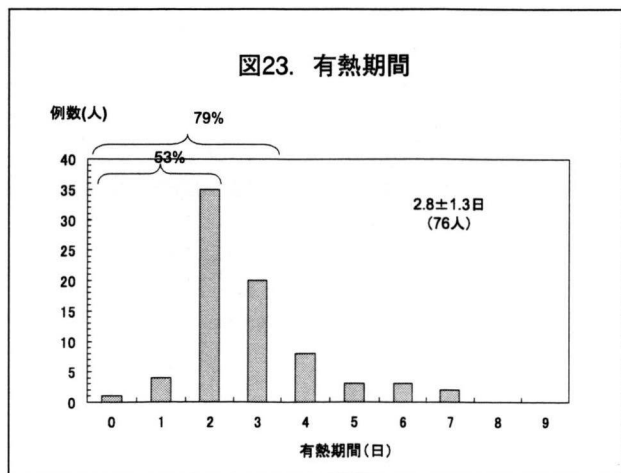


図24. 入院日数 (50人, 転院を除く)

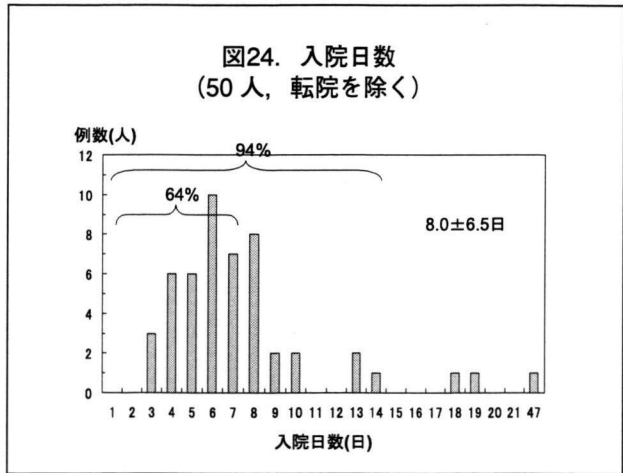
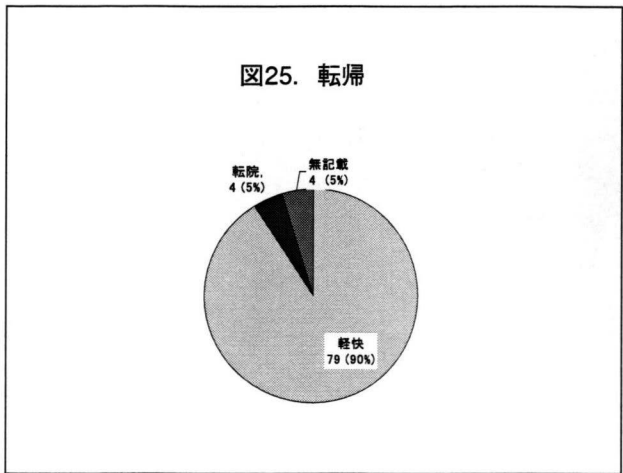


図25. 転帰



考 按

6~12歳を中心とした小児喘息の新型インフルエンザ感染に際しての入院例87人の検討では、呼吸器症状が主な原因となっていた。

季節型インフルエンザとは異なり、小児喘息で重症発作が誘発されることがあり、重症発作が誘発されるのは喘息治療を終了して観察中の寛解例または間欠型と、ステップ1の間欠型が多かった。

呼吸困難の出現は一部では発熱前から始まるが、発熱とほぼ同時に出現することが多く、12時間以内に75%、24時間以内に90%が出現し、急激に入院を必要とする状態に至るので、この間、密な観察を要すると思われる。さらに、脳炎、脳症の発症は48時間以内に多いことが指摘されており、新型インフルエンザが発症した場合は、発症後48時間、特に十分な観察が必要である。

急速な呼吸状態の悪化には、臨床経過、胸部レ線像、検査所見などから、下気道で早期にウイルスが増殖し、

気管支（周囲）炎・肺炎が引き起こされ、粘液栓が気道閉塞の大きな要因になり、時に気管支平滑筋の攣縮、粘膜浮腫なども関与して、急速に気流制限がおこる機転が深く関与している可能性が示唆される。気道慢性アレルギー性炎症やアレルギー素因がどのように係わるのか、具体的には未だ不明である。

一部の症例では plastic bronchitis を呈し、太い気管支の完全閉塞が報告されている。

これまでの報告からは、わが国で ARDS（急性呼吸窮迫症候群）まで進展する症例は稀と推定される。

基礎疾患がない小児でも類似の臨床像を呈するか否かは日本小児アレルギー学会による第2次調査の解析結果を待ちたい。

乳幼児喘息でも類似の病態を呈すると仮定すると、解剖学的特徴や分泌過多傾向から、より急激に呼吸器症状が悪化する可能性が指摘でき、注意を要する。

抗ウイルス剤の早期投与は、諸外国の報告を勘案すると、肺炎からの早期回復、ARDS への伸展阻止に有効なことが示唆され、積極的な投与が支持される。

小児喘息の新型インフルエンザ感染における重症化を防ぐためには、現時点では、予防接種、感染予防を中心とする予防対策、吸入ステロイド薬など抗気道炎症薬を中心とする長期管理の徹底が求められる。

入院後の治療薬投与で、ステロイド静注は著効・有効の評価が多い。

isoproterenol 持続吸入療法は実施した症例は限られていたが有効以上の評価が多かった。

治療に当たっては、日本小児アレルギー学会喘息治療・管理ガイドラインを参考にして、ステロイド薬静脈内投与、isoproterenol 持続吸入を含め、治療効果を慎重に評価しながら、積極的に行うことが推奨される。

重症例のパルス療法の適応についてについて、例数も少なく、今後さらに検討を加える必要がある。

喘息児が新型インフルエンザを発症した場合、抗ウイルス薬、去痰薬・気管支拡張薬の早期投与、吸入ステロイド薬など長期管理薬の継続、鎮咳薬の投与をなるべく控える（適正使用をはかる）ことが重要と思われる。

小児喘息患者の新型インフルエンザによる重症化リスクは基礎疾患がない場合に比べ数倍高く、小児重症入院患者の基礎疾患で多数を占めるが、一方において、多くの喘息患者は新型インフルエンザに感染しても基

礎疾患のない患者と変わらない経過をたどっている。

重症な呼吸器症状を呈しても、治療などにより大多数は短時日の内に軽快している。

医療供給体制を慎重に維持しつつ、より有効な対策を模索し、皆でこの難局を乗り切る必要がある。

日本小児アレルギー学会では、引き続き、基礎疾患のない新型インフルエンザ患者を対照として、小児喘息患者の病態の解析を進めています。皆様のご協力をお願い申し上げます。

（第2次調査について、2009年11月27日現在、29医療機関から喘息児221人、非喘息児320人の登録をいただいています。）

新型インフルエンザ対応に日夜ご多忙中にもかかわらず、報告いただき、病態の解明にご協力いただいた医療機関に感謝と敬意を表します。

（第1次登録締め切り2009年10月21日までにいただいた医療機関）

- ハートライフ病院小児科
- 和歌山生協病院小児科
- 東京都医療保健公社荏原病院小児科
- 東京慈恵会医科大学小児科
- 尼崎医療生協病院小児科
- 国立栃木病院小児科
- 日大練馬光が丘病院小児科
- 藤田保健衛生大学病院小児科
- 大阪府済生会中津病院小児科
- 大分大学附属病院小児科
- 筑波メディカルセンター病院小児科
- 日赤和歌山医療センター小児科
- 国立病院機構 相模原病院小児科
- 国立病院機構 下志津病院
- 横浜医療センター小児科
- 藤沢市民病院 小児科
- 国立成育医療センター・アレルギー科
- 土屋小児病院
- 済生会 横浜市南部病院小児科
- 東邦大学医療センター大森病院小児科

松井永子先生（岐阜大学小児科）には、本 WG の活動に当たり、倫理面での御協力を頂いております。

別項 2

新型インフルエンザ入院例に関する緊急第二次調査報告：
基礎疾患のない症例との比較—呼吸器症状を呈した症状を中心に

速 報

新型インフルエンザ入院例に関する緊急第二次調査報告： 基礎疾患のない症例との比較—呼吸器症状を呈した症例を中心に

小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ (WG)

松井 猛彦^{1) 2)} 岩田 力¹⁾ 勝沼 俊雄¹⁾ 南部 光彦^{1) 3)}
岡田 賢司^{1) 4)} 近藤 直実^{1) 5)}

小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ (WG)¹⁾

委員長²⁾, 協力者³⁾, 特別顧問⁴⁾, 日本小児アレルギー学会理事長⁵⁾

はじめに

日本小児アレルギー学会は、日本における新型インフルエンザの流行状況と小児気管支喘息の重症化に対応すべく、2009年8月、小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応ワーキンググループ (WG) を編成し、2009年9月19日第1回小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応WG会議を開催し、2009年10月1日、小児気管支喘息の新型インフルエンザに対する診療の手引き暫定版 ver.1 を学会ホームページ HP に掲載した。同時に、学会員に小児喘息の既往歴を有する新型インフルエンザ患児で医学的理由から入院を要した症例の緊急登録を2009年9月30日から求め、第1次締め切りを10月16日として、解析を進め、10月30日第2回WG会議で検討し、診療の手引き暫定版 ver.2を11月12日学会 HP に掲載、第1次調査結果を2009年12月5日、第46回日本小児アレルギー学会で緊急報告を行い、学会誌と HP に掲載した。

さらに基礎疾患のない患児と喘息患児の比較検討が必要と判断し、11月6日から HP で基礎疾患のない患児の入院例の登録を同時に求めた。

本稿は、2009年12月25日までに登録された症例について、第2次調査の結果を呼吸器症状を呈した症例を中心にまとめたものである。

調査結果

1. 調査対象：

平成21年4月20日以降にインフルエンザに罹患し、新型インフルエンザ (swine influenza) と診断

した患児 (0歳~19歳) で、以下の二つの要件を満たす。

- 1) 喘息の現症または既往がある、或いは基礎疾患がない。
- 2) 呼吸器症状、神経症状、その他医学的理由から入院加療を要した (社会的適応は含まない)

2. 研究方法：研究方法：2009年9月30日からは小児気管支喘息の既往または現症を有する調査対象者について、2009年11月6日からは基礎疾患を有しない健常児も含め、調査対象となる入院患者について、HP に掲載された質問項目に記入し、学会へ E-mail または FAX で登録するよう求めた。

統計学的解析には統計ソフト SPSS10.1J を使用し、2群間の平均値の差の比較には Mann-Whitney の U 検定、各群間の比率の差の比較にはカイ 2 乗検定で有意差検定を行なった。なお両検定とも有意確率 5%未満の ($p < 0.05$) で有意とした。

3. 調査結果

解析対象者：61医療機関から862人の登録があり、喘息初発とされた6例を含み喘息患児として登録されたのは390人、基礎疾患なしと登録されたのは472人で、そのうち基礎疾患が認められた35人と喘息初発発作と記載されていた11例を除外した426人を解析対象とした (表1)。

A. 基礎疾患なし群と喘息患児群の全体の比較

1) 年齢 (図1)：

年齢は「基礎疾患なし」 6.8 ± 3.8 (平均 \pm 標準偏差) 歳 (0~19歳に分布)、喘息患児 7.3 ± 3.1 歳 (1~15歳に分布) で、有意 ($p = 0.036$) に喘息患児が高かった。