

表 1. 二次調査症例内訳

喘息患児	390	(喘息初発とされた喘息6例を含む)
基礎疾患なし (初発発作)	426 (17)	(喘息初発とされた基礎疾患なし11例を除く)
基礎疾患あり	35	(喘息6, 基礎疾患なし11)
合計	862	

図 3. 入院理由 (全体)

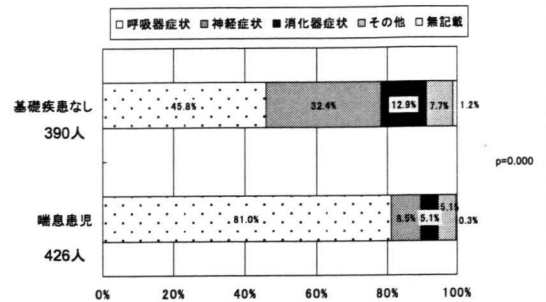
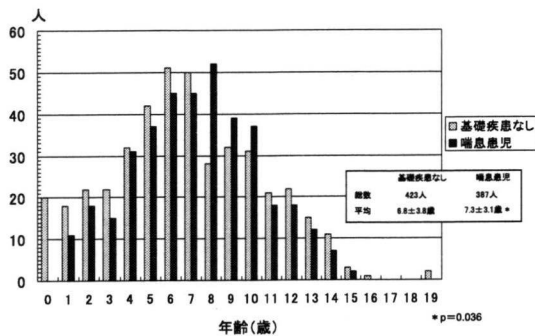


図 1. 年齢 (全体)



5.1%, 無記載0.3%で有意差 (p=0.000) があり, 喘息患児は呼吸器症状が多数を占め, 「基礎疾患なし」は喘息患児に比べ神経症状が多かった.

4) 痙攣 (図 4):

痙攣があったのは「基礎疾患なし」19.8%, 喘息患児5.9%で有意 (p=0.000) に「基礎疾患なし」が多かった.

5) 脳症 (図 5):

2) 性差 (図 2):

「基礎疾患なし」は男64.7%, 女35.3%, 喘息患児は男68.1%, 女31.9%で, 有意差はなかった.

3) 入院理由 (図 3):

入院理由をみると, 「基礎疾患なし」は, 呼吸器症状45.8%, 神経症状32.4%, 消化器症状12.9%, その他7.7%, 無記載1.2% で, 喘息患児は呼吸器症状81.0%, 神経症状8.5%, 消化器症状5.1%, その他

図 4. 痙攣 (全体)

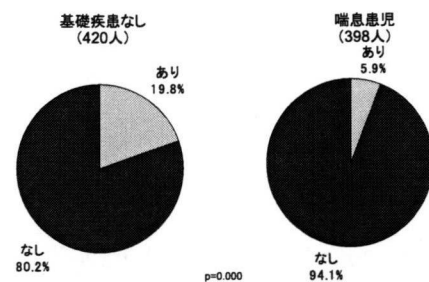


図 2. 性差 (全体)

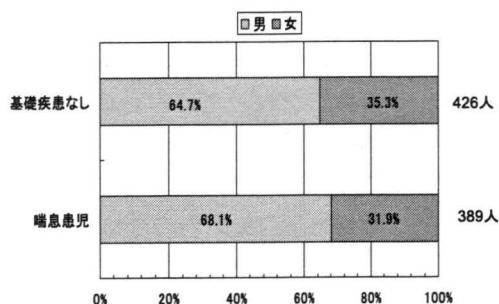
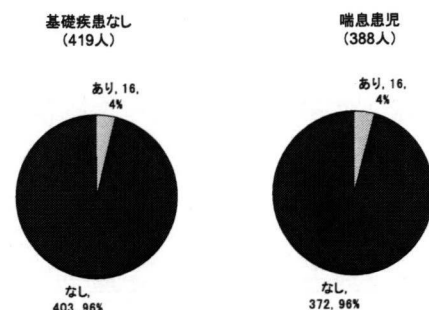


図 5. 脳症 (全体)



脳症は「基礎疾患なし」3.8%，喘息患児4.1%で、有意差はなかった。

B. 入院理由「呼吸器症状」の基礎疾患なし群と喘息患児群の比較

1) 年齢 (図6) :

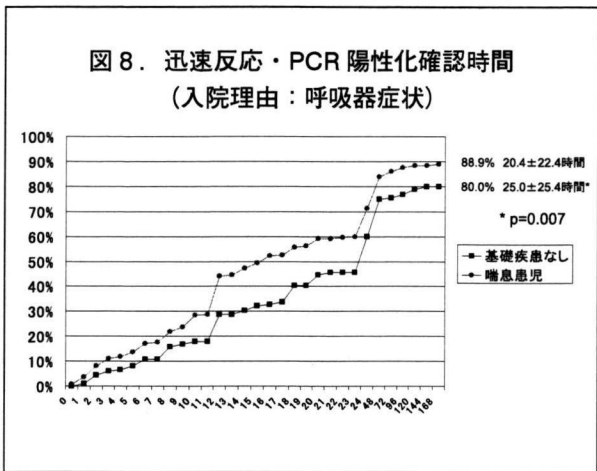
「基礎疾患なし」は6.6±3.5歳 (0～14歳に分布)，喘息患児は7.4±3.0歳 (1～15歳に分布) で，喘息患児は有意 (p=0.009) に高かった。

2) 性別 (図7) :

「基礎疾患なし」は男65.1%，女34.9%で，喘息患児は男68.6%，女31.4%で，有意差はなかった。

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 (図8) :

インフルエンザ迅速反応またはPCRが陽性化して，新型インフルエンザ感染を確認したのは「基礎疾患なし」80.0%，喘息患児88.9%であった。陽性化を確認した時間は，「基礎疾患なし」平均25.0時間，喘息患児20.4時間で，有意 (p=0.007) に喘息患児が早かった。



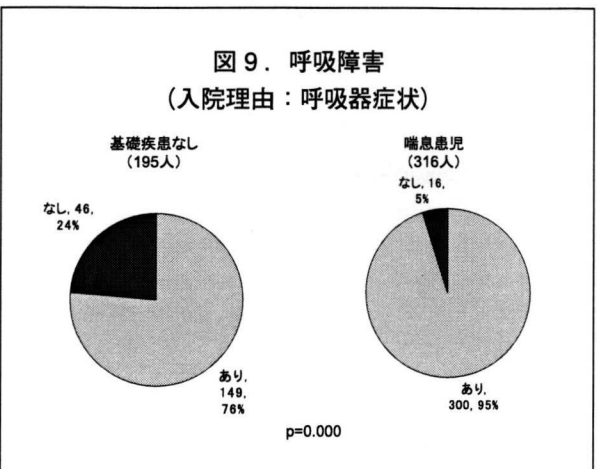
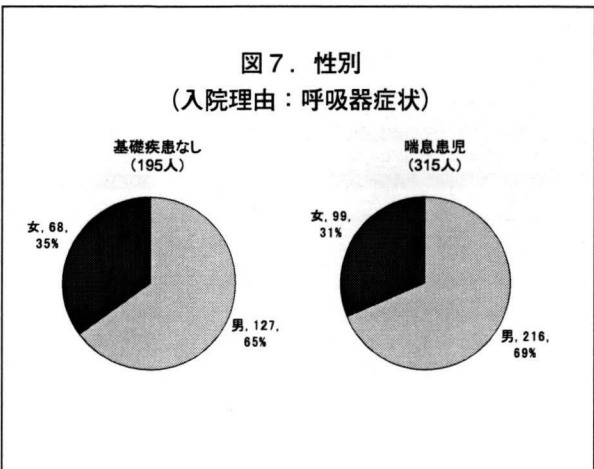
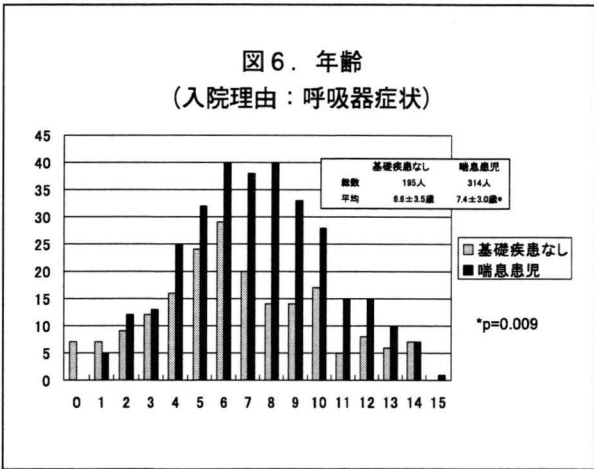
また，陽性化確認時間は，発熱後12時間以内，24時間以内，48時間以内で「基礎疾患なし」は各28.7%，60.0%，74.9%，喘息患児44.0%，71.2%，83.9%であった。

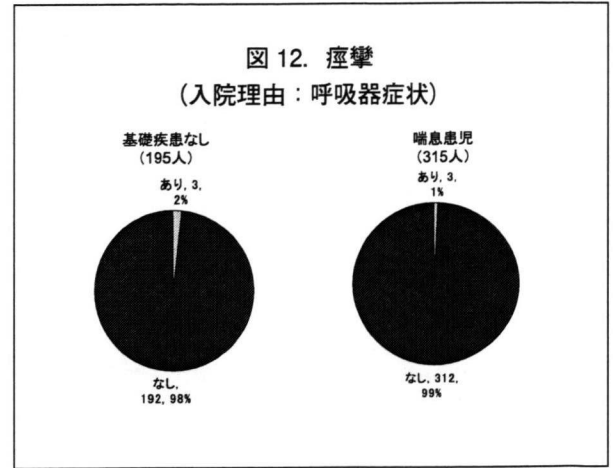
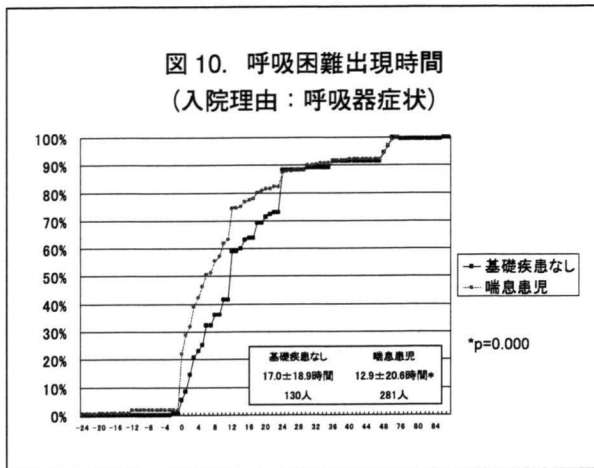
4) 呼吸障害 (図9) :

呼吸障害出現率は，「基礎疾患なし」76.4%，喘息患児94.9%で，有意 (p=0.000) に喘息患児が多かった。

5) 呼吸困難出現時間 (図10) :

呼吸困難出現時間は「基礎疾患なし」平均17.0時間，喘息患児12.9時間で，有意 (p=0.000) に喘息患児が早かった。喘息患児 (281人) の呼吸困難は，発熱前24時間に1人，12時間前までに5人 (1.8%) に出現し，発熱と同時に57人 (20.3%) と最も多く，発熱後12時間までに74.4%，24時間までには87.5%に出現しており，呼吸困難は急激な経過で出現していた。「基礎疾患なし」の呼吸困難 (130人) は，発熱前は2時間前に1人で，発熱と同時に6人 (4.6%) で，発熱後12時間までに59.2%，24時間までには88.5%に出現し，発熱後は呼吸困難が急激に出現し





ていた。

6) 入院時または入院中の room air での SpO₂ (経皮的動脈血酸素飽和度) 最低値 (図11) :

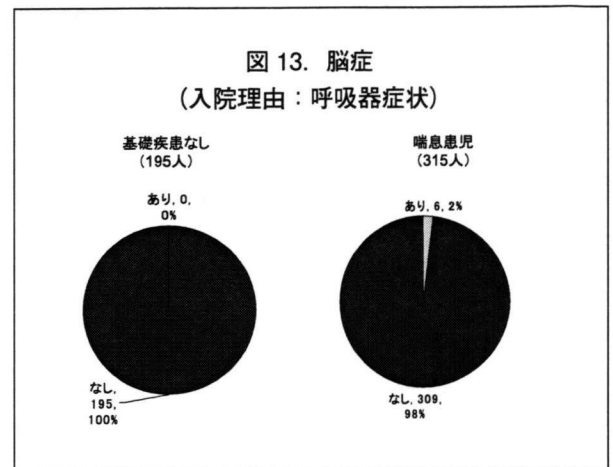
room air での SpO₂最低値は「基礎疾患なし」平均92.6%, 喘息患児平均90.8%で, 有意 (p=0.000) に喘息患児が低かった。SpO₂80%以下は「基礎疾患なし」0人, 喘息患児3.3% (10人), SpO₂89%以下は「基礎疾患なし」16.9%, 喘息患児30.9%, SpO₂90~94%は「基礎疾患なし」44.6%, 喘息患児49.1%で, 喘息患児の呼吸障害の程度は「基礎疾患なし」より重症で, 緊急の処置を要する症例が多かったと推測された。

7) 痙攣 (図12) :

呼吸器症状を主訴に入院し, 痙攣を生じたのは「基礎疾患なし」1.5%, 喘息患児1.0%で, 有意差はなかった。

8) 脳症 (図13) :

呼吸器症状を主訴に入院し, 脳症を生じたのは「基礎疾患なし」0.0%, 喘息患児1.9%で, 有意差はなかった。



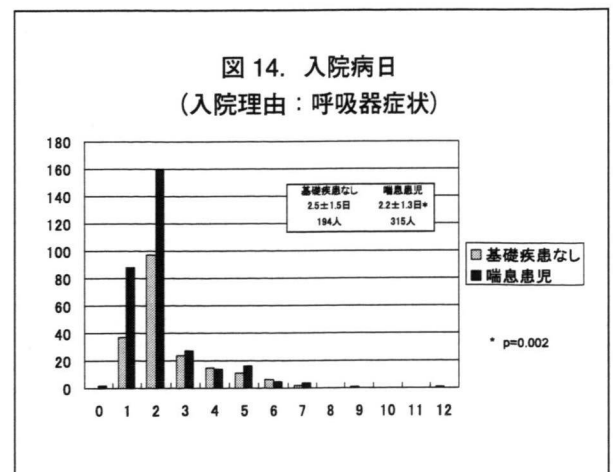
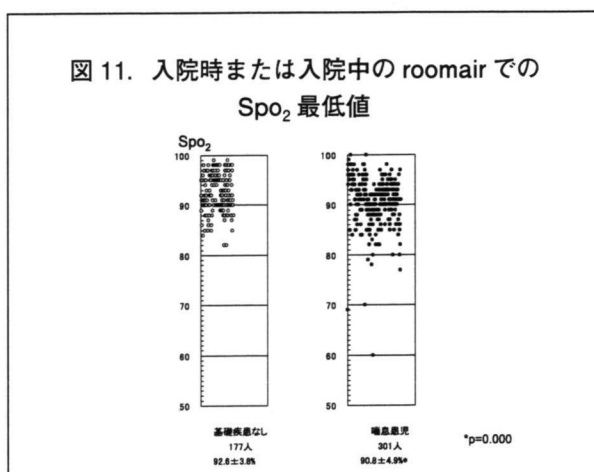
9) 入院病日 (図14) :

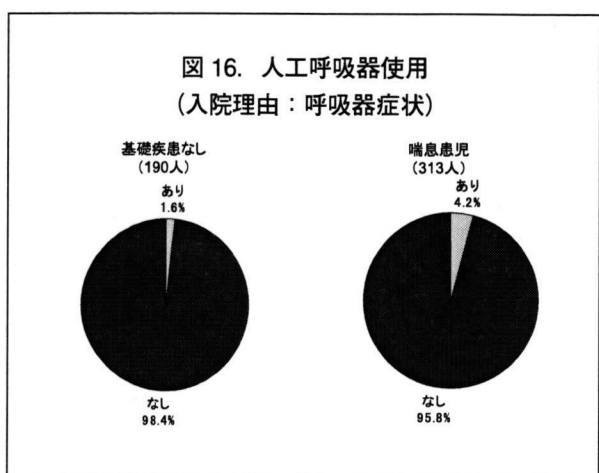
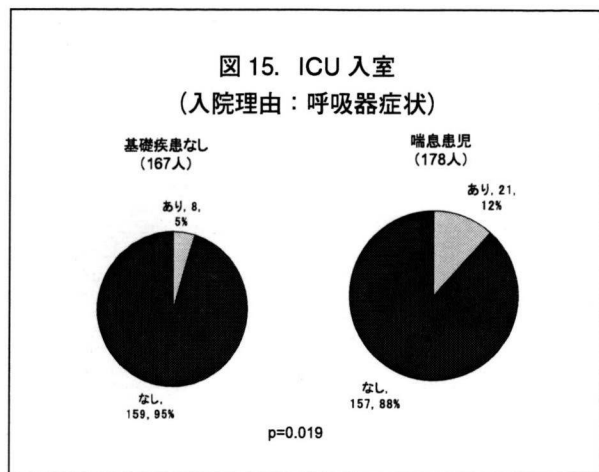
入院病日は, 「基礎疾患なし」は平均2.5日, 喘息患児は2.2日で, 有意 (p=0.002) に喘息患児が早かった。

10) ICU 入室 (図15) :

ICU 入室は, 「基礎疾患なし」4.8%, 喘息患児11.8%で, 有意 (p=0.019) に喘息患児が多かった。

11) 人工呼吸器の使用 (図16) :





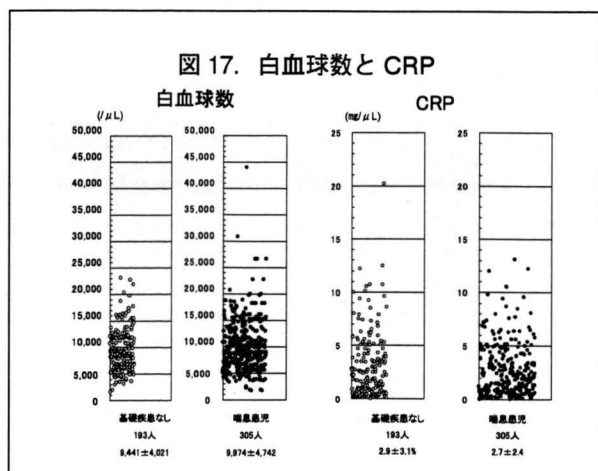
人工呼吸器の使用は、「基礎疾患なし」3人(1.6%)、喘息患児13人(4.2%)で、有意差はなかった。

12) 検査値

(1) 白血球数, CRP (図17)

白血球数(単位: / μ L)の経過中最大値は、「基礎疾患なし」平均9,441, 喘息患児平均9,974で、有意差はなかった。

CRP (単位: mg/dL)の経過中最大値は、「基礎



疾患なし」平均2.9, 喘息患児平均2.7で、有意差はなかった。

(2) 血色素, 血小板数 (図18)

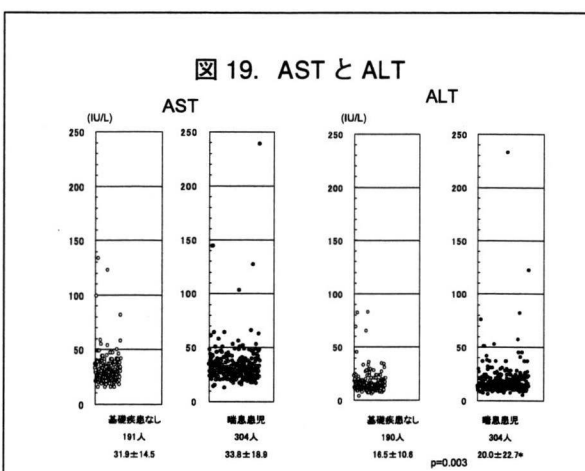
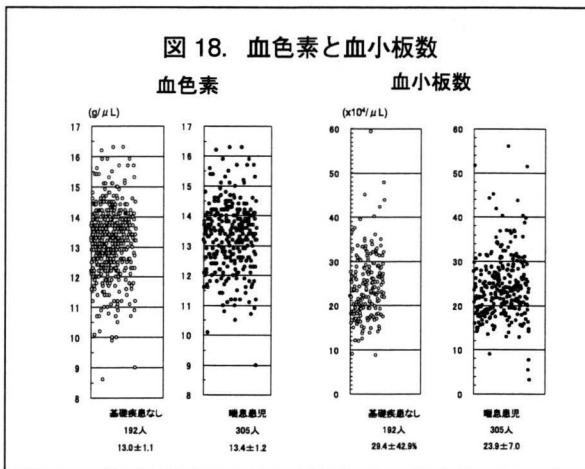
血色素(単位: g/dL)の経過中最小値は「基礎疾患なし」平均13.0, 喘息患児は平均13.4で有意差はなかった。10g/dL未滿は「基礎疾患なし」3人, 喘息患児は1例であった。

血小板数(単位: / μ L)の経過中最小値は「基礎疾患なし」平均29.4, 喘息患児平均23.9で有意差はなかった。10万以下は「基礎疾患なし」2人, 喘息患児4人であった。

(3) AST, ALT (図19)

AST(単位: IU/mL)の経過中最大値は「基礎疾患なし」平均31.9, 喘息患児は33.8で有意差はなかった。AST100以上は「基礎疾患なし」3人, 喘息患児4人であった。

ALT(単位: IU/mL)の経過中最大値は「基礎疾患なし」平均16.5, 喘息患児は平均20.0で、喘息患児は有意差(p=0.003)に高かった。ALT50以上は「基礎疾患なし」4人, 喘息患児7人であった。



(4) CK, LDH (図20)

CK (単位: IU/mL) の経過中最大値は、「基礎疾患なし」は平均177.1, 喘息患児214.1で有意 (p=0.013) に喘息患児が高かった。

LDH (単位: IU/mL) の経過中最大値は「基礎疾患なし」平均281.4, 喘息患児286.8で、有意差はなかった。

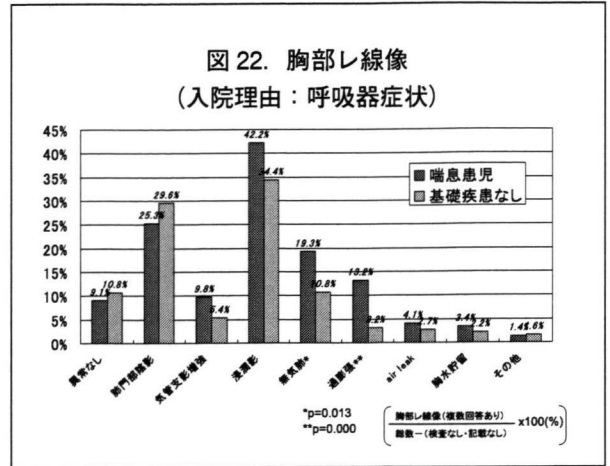
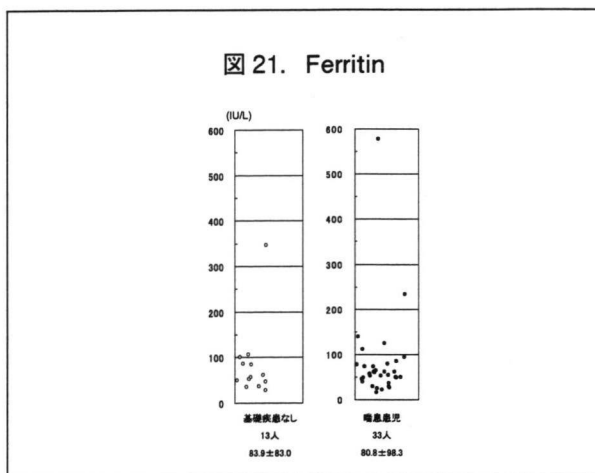
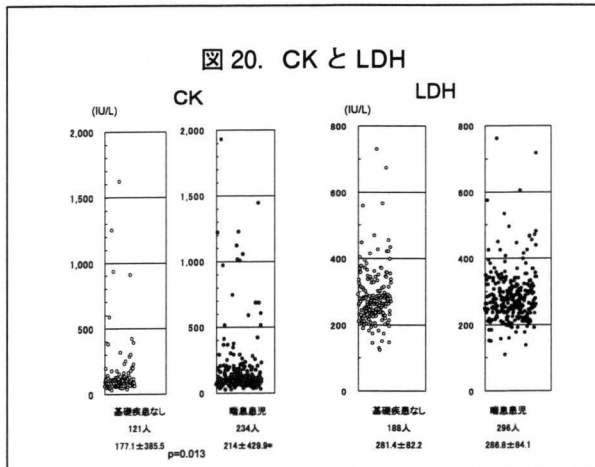
(5) ferritin (図21):

ferritin (単位: ng/mL) の経過中最大値は、「基礎疾患なし」平均83.9, 喘息患児平均80.8で、有意差はなかった。100以上は「基礎疾患なし」3人、喘息患児5人であった。

13) 胸部レ線像

記載されていた胸部レ線像 (複数回答あり) を該当胸部レ線像記載数 / (総数 - 検査なしまたは記載なし) X100 (%) で示した (図22)。

気管支 (周囲) 炎や肺炎像 (肺門部陰影, 気管支影増強, 浸潤影) が多く, 無気肺が目立った。「基礎疾患なし」と喘息患児で有意差があったのは, 過膨脹 (p=0.000) と無気肺 (p=0.013) で, 各喘息患



児に多かった。

air leak syndrome は「基礎疾患なし」5人 (縦隔気腫3人, 縦隔気腫+皮下気腫2人), 喘息患児12人 (縦隔気腫7人, 縦隔気腫+皮下気腫2人, 皮下気腫2人, 気胸1人) に認めた。これらの症例は気管支 (周囲) 炎や肺炎像を同時に認める症例が多く, 人工呼吸器の使用は「基礎疾患なし」で「あり」1人, 「なし」4人, 喘息患児で「未記入」2人, 「あり」0人, 「なし」10人であった。

両側肺野へのスリガラス様陰影, air bronchogram を伴う肺泡充実影の有無について回答を求めたところ, 「基礎疾患なし」では195人につき回答があり, スリガラス様陰影のみ11人 (5.6%, うち人工呼吸器使用1人), air bronchogram を伴う肺泡充実影のみ6人 (3.1%), 両方を認めたのは9人 (4.6%, うち人工呼吸器使用1人) であった。喘息患児では316人につき回答があり, スリガラス様陰影のみ11人 (3.5%, うち人工呼吸器使用2人), air bronchogram を伴う肺泡充実影のみ14人 (3.5%), 両方を認めたのは3人 (0.9%, うち人工呼吸器使用1人) で, 両者を認めたのは喘息患児が有意 (p=0.018) に多く, いずれかか或いは両者を認めたのは「基礎疾患なし」が有意 (p=0.0470) に多かった。人工呼吸器使用を必要とするARDSの発症が疑われたのは「基礎疾患なし」1.0%, 喘息患児0.9%であった (表2)。

14) 症状の出現推定原因 (図23):

症状の出現推定原因について, 「基礎疾患なし」は新型インフルエンザ86.6%, 細菌13.4%, 喘息患児は新型インフルエンザ95.2%, 細菌4.8%で, 喘息患児は有意 (p=0.001) に「基礎疾患なし」より新型インフルエンザが症状出現の主因と推定されていた。

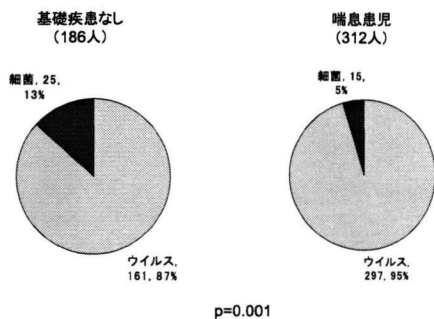
表 2. 両肺野のスリガラス様陰影, airbronchogram を伴う肺胞充実影 (入院理由: 呼吸器症状)

	基礎疾患なし	喘息患児
スリガラス様陰影のみ	11(5.6%)	11(3.5%)
air bronchogramを伴う肺胞充実影のみ	6(3.1%)	11(3.5%)
上記の両者	9(4.6%)	3(0.9%)*
合計	26(13.3%)	25(7.9%)**
人工呼吸器使用	2/195(1.0%)	3/316(0.9%)
回答数	195	316

(単位:人)

* p=0.018
** p=0.0470

図 23. 症状出現の推定原因 (入院理由: 呼吸器症状)

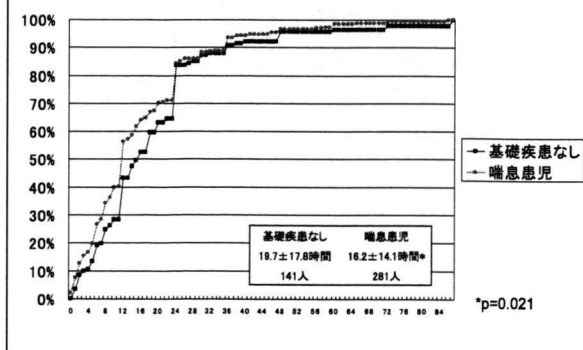


15) 抗ウイルス薬投与

(1) 抗ウイルス薬投与開始時間 (図24)

発熱後から抗ウイルス薬投与開始までの時間は、「基礎疾患なし」平均19.7時間, 喘息患児16.2時間で, 喘息患児は有意 (p=0.021) に早く, 「基礎疾患なし」は12時間以内に43.3%, 24時間以内に83.7%が, 喘息患児は12時間以内に56.2%, 24時間以内に84.3%が抗ウイルス薬の投与を開始していた。

図 24. 抗ウイルス薬投与開始時間 (入院理由: 呼吸器症状)



(2) 抗ウイルス薬投与状況 (図25)

抗ウイルス薬の投与は oseltamivir (タミフル^R) が80%程度を占め, zanamivir (リレンザ^R) は「基礎疾患なし」13.3%, 喘息患児16.5%で, 「投与なし」は「基礎疾患なし」4.1%, 喘息患児1.9%で, 「基礎疾患なし」と喘息患児の投与状況に有意差はなかった。

16) ステロイド薬

(1) ステロイド薬の (追加) 投与状況 (図26)

新型インフルエンザ感染症に際してのステロイド薬投与は「基礎疾患なし」使用あり58.3%で, 喘息患児の投与または追加投与は76.5%で, 有意 (p=0.000) に喘息患児に多かった。

(2) ステロイド薬の (追加) 投与効果 (図27)

ステロイド薬の静注の効果は「基礎疾患なし」は著効11%, 有効74%, 判定不能5%, 無効1%, 喘息患児は著効18%, 有効74%, 判定不能9%, 無効1%で, 両群間に有意差はなかった。

ステロイドパルス療法の効果は, 両群とも例数が少ないが, 著効, 有効のみで, 判定不能, 無効はな

図 25. 抗ウイルス薬投与状況 (入院理由: 呼吸器症状)

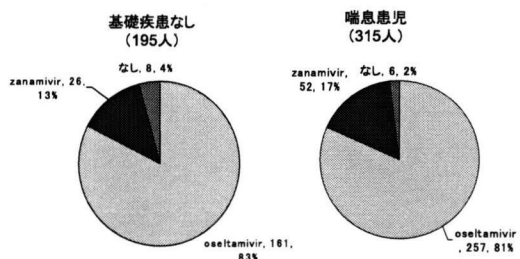


図 26. ステロイド薬 (追加) 投与 (入院理由: 呼吸器症状)

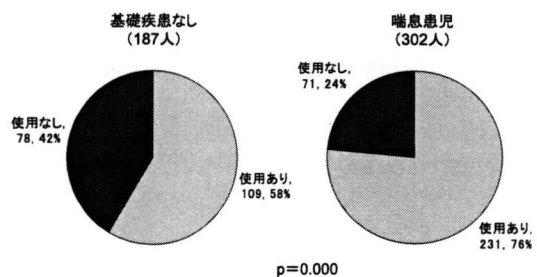
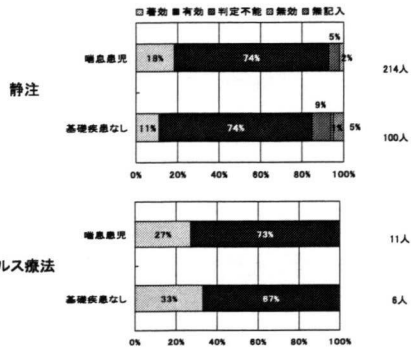


図 27. ステロイド（追加）投与の効果
（入院理由：呼吸器症状）



く、両群間に有意差はなかった。

17) イソプロテレンール持続吸入療法：

(1) イソプロテレンール持続吸入療法実施状況(図28)

イソプロテレンール持続吸入療法は、「基礎疾患なし」でも17.1%が実施しており、喘息患児では25.1%が実施し、喘息患児が有意 (p=0.047) に実施が多かった。

(2) イソプロテレンール持続吸入療法の効果(図29)

図 28. イソプロテレンール持続吸入療法
（入院理由：呼吸器症状）

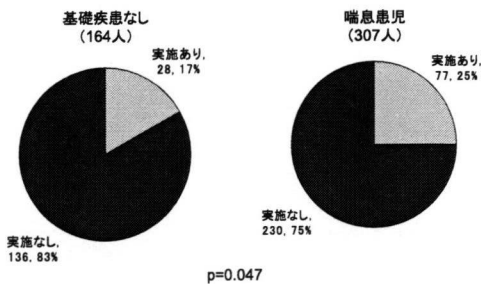
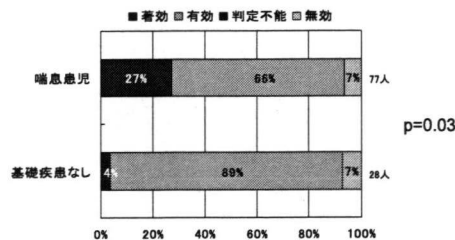


図 29. イソプロテレンール持続吸入療法の効果
（入院理由：呼吸器症状）



イソプロテレンール持続吸入療法の効果は、「基礎疾患なし」でも著効3.6%、有効89.3%で無効は7.1%に過ぎず、喘息患児では著効27.3%、有効66.2%で無効は6.5%で、両群間に有効性の有意差 (p=0.03) はあるものの、「基礎疾患なし」でも90%以上に有効性があったと評価されていた。

18) 抗生剤投与 (図30)：

抗生剤投与は、「基礎疾患なし」で76.8%、喘息患児で71.9%で行われ、有意差はなかった。

19) 有熱期間 (図31)：

有熱期間は2～3日が多く、「基礎疾患なし」平均3.0日、喘息患児2.8日で有意差はなかった。有熱期間がなかった症例が「基礎疾患なし」3人、喘息患児1人いた。

20) 入院日数 (図32)：

入院病日は「基礎疾患なし」平均5.9日、喘息患児平均6.6日で、喘息患児は有意 (p=0.000) に長かった。

「基礎疾患なし」は5日以内に62%、10日以内に96.3%が退院し、喘息患児は5日以内に37.9%、10

図 30. 抗生剤投与
（入院理由：呼吸器症状）

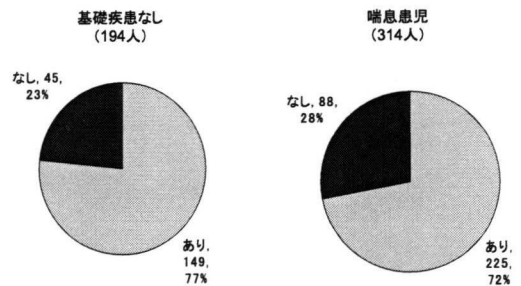
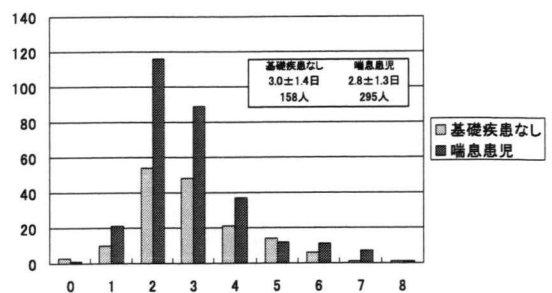
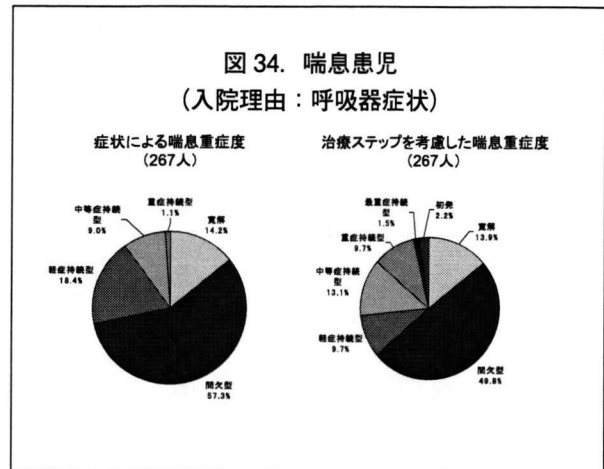
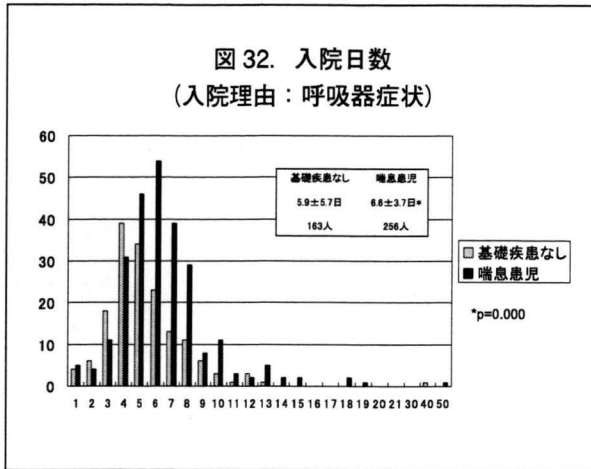


図 31. 有熱期間
（入院理由：呼吸器症状）





日以内に93.0%が退院していた。

21) 転帰 (図33) :

「基礎疾患なし」疾患なしの96.9%, 喘息患児の97.4%は軽快し, 転院になったのは「基礎疾患なし」の3.1%, 喘息患児の2.3%で, 有意差はなく, 今回報告された症例の中には死亡例はなかった。

C. 呼吸器症症状を理由に入院した喘息患児

1) 喘息重症度 (図34) :

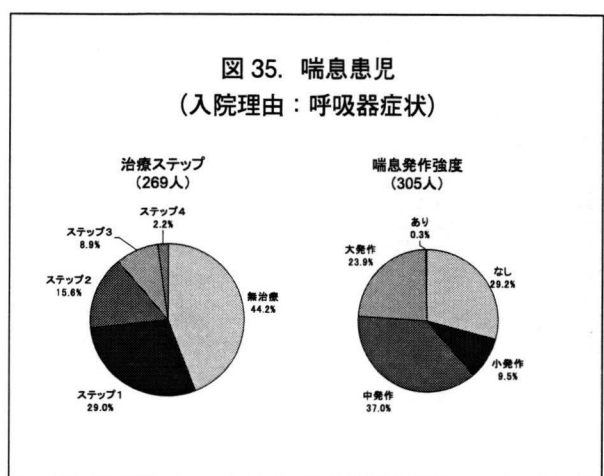
症状による見かけの喘息重症度は寛解 (14.2%) と間欠型 (57.3%) でほぼ70%を占めていた。

症状に治療ステップを加味した重症度は初発 (2.2%), 寛解 (13.9%), 間欠型 (49.8%) でほぼ66%を占めていた。

2) 治療ステップ, 喘息発作強度 (図35) :

喘息の治療ステップをみると, 無治療 (44.2%), ステップ1 (29.0%) が約73%を占めていた。

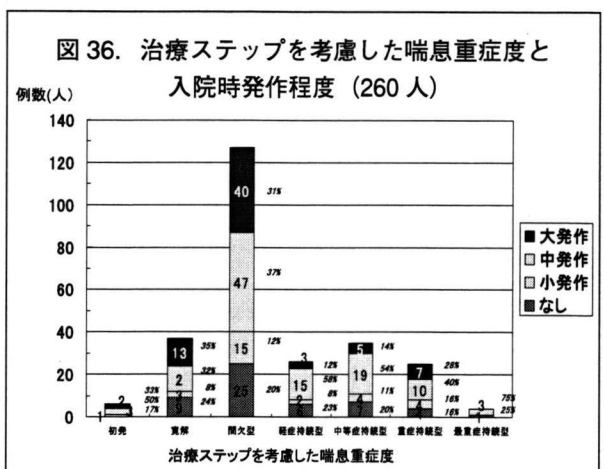
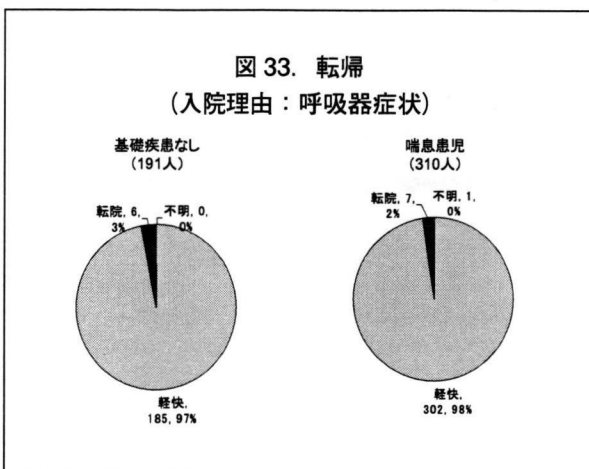
入院した喘息発作の強度は, 「なし」は29.2%であるが, 中発作 (37.1%) と大発作 (23.9%) が過半数 (60.9%) に生じていた。

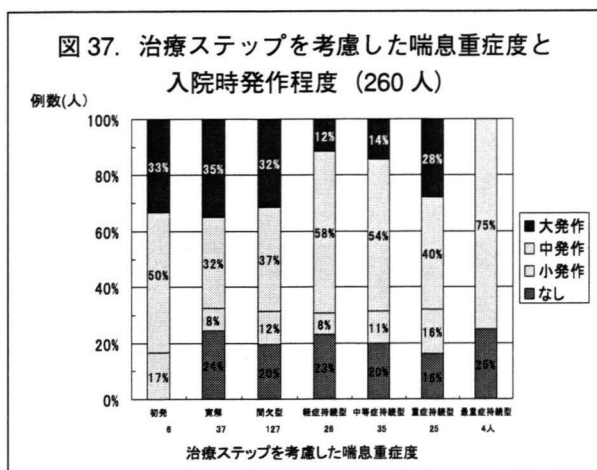


3) 喘息重症度と発作強度 :

治療ステップを考慮した喘息重症度と入院喘息患児の関係をみると, 間欠型が多く, 中発作, 大発作を呈したのも間欠型が多かった。寛解でも大発作, 中発作の占める割合は高かった (図36)。

喘息重症度と発作強度の関係をみると, 有意差はみられなかった (図37)。





考 按

第二次調査は、新型インフルエンザに罹患して入院を要した喘息患児に対する緊急第一次調査に引き続き、より多数の喘息患児の臨床像を明らかにし、さらに「基礎疾患なし」の入院例と比較することを目的に行い、多数の医療機関から862人の登録を得て、今回の解析を行った。

新型インフルエンザの発症を契機に喘息発作を発症したとされた症例は、喘息患児へ登録された症例と「基礎疾患なし」と登録された症例があり、それぞれ報告医の意図したところがあると推定され、「基礎疾患なし」に登録された症例は除外症例とした。

全体の比較では、喘息患児の年齢が高かったが、喘息の発症年齢が平均2～3歳の間にあることが関与していると推測された。

性差は「基礎疾患なし」と喘息患児で差がなく、男女比はほぼ2対1で、新型インフルエンザの重症化機序の一部に性差が関与している可能性が示唆された。

入院理由は喘息患児では圧倒的に呼吸器症状が多く、これに比べると「基礎疾患なし」は神経症状が多かった。痙攣は「基礎疾患なし」が喘息患児より多かったが、心配された脳症の発症は両群に有意差はなかった。

両群全体の臨床像の単純な比較は入院理由が大きく異なるので、今回は両群の中、呼吸器症状を理由に入院した症例の比較を行った。

呼吸器症状を理由にした症例でも性差は変わらず、「基礎疾患なし」と喘息患児は有意差がなく、約2対1で男児が多く、性が新型インフルエンザの

疾患感受性に関与している可能性がある」と推測された。

喘息患児は「基礎疾患なし」に比べ呼吸困難出現率は高く、呼吸困難の出現は早く、一部の症例では発熱前から呼吸困難が始まり、入院病日も早く、 SpO_2 の低下も大きく、ICU入室率も高かった。喘息患児が新型インフルエンザに罹患して呼吸器症状を呈した時は、より迅速に対応する必要があることが確認された。「基礎疾患なし」であっても、呼吸困難の出現は24時間以内が多数を占めており、発熱後24時間、呼吸器症状に十分注意を払い、呼吸困難が出現した場合は早期の受診を勧める必要がある。

一方、人工呼吸器の使用率は喘息患児と「基礎疾患なし」に有意差はなく、現在の実施されている対応や治療の有効性も示唆される。

今回の検討では、新型インフルエンザで入院を要した症例で喘息患児が「基礎疾患なし」より脳症を発症した症例の占める割合が多いということは確認できず、呼吸器症状を理由に入院した症例でも喘息患児と「基礎疾患なし」の脳症の発症率に有意差は認められなかった。

従来の季節型インフルエンザより鼻腔でのウイルス検出率が低く、検出時間も遅いが、一方、下気道におけるウイルス増殖によると思われる気管支（周囲）炎、肺浸潤影は多くの症例で観察された。無気肺は急激な呼吸状態の悪化に深く関与していると推測されるが、喘息患児は「基礎疾患なし」より有意に頻度が高かった。air leak syndromeが比較的多いのも新型インフルエンザの特徴で、喘息患児と「基礎疾患なし」で有意差を認めず、人工呼吸器の使用がなく生じていた症例が多数であった。

重篤なウイルス性肺炎において発症が危惧された急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) であるが、胸部レ線像で発症が疑われる両側肺野へのスリガラス様陰影或いはair bronchogramを伴う肺泡充実影を認めたのは「基礎疾患なし」13.3%、喘息患児7.9%であった。しかし、胸部レ線像でARDS様像を認め、人工呼吸器を要したのは1%程度で、喘息患児に多いということとはなかった。

新型インフルエンザ発症後、抗ウイルス薬の投与は比較的早く投与が開始されており、24時間後には80%以上が投与を開始していた。抗ウイルス薬の早期投与によっても入院を回避できないとの見解もあ

るが、早期投与が発症後の重症化を防ぎ、諸外国より死亡率が一桁低いわが国の現状に寄与している可能性も指摘できる。

新型インフルエンザの感染をともなって呼吸器症状で入院した症例の多くは細菌感染の関与は否定的と推定され、細菌感染の関与は「基礎疾患なし」が多かった。一方、CRPは上昇していた症例が多く、これは従来の季節型インフルエンザと異なるところで、「基礎疾患なし」、喘息患児で差はなかった。

ステロイド薬は、「基礎疾患なし」より喘息患児で多く投与されていたが、「基礎疾患なし」でも60%程度が投与されていた。喘息患児では、長期管理薬として吸入投与が行われていた上に、静注が追加投与されることが多かった。

ステロイド薬投与の臨床効果について、症例対照試験を実施していないので、厳密に評価することは困難であるが、有効以上の評価が大部分であり、悪化したとの報告はなく、「基礎疾患なし」と喘息患児で差は認めなかった。重症例に実施したと推測されるパルス療法の評価はさらに高かった。

イソプロテレノール持続吸入療法は、気管支平滑筋の攣縮に対し強力な気管支平滑筋弛緩作用を有し、従来、大発作に有効な治療として小児気管支喘息治療ガイドラインで推奨されてきた。今回、イソプロテレノール持続吸入療法は呼吸器症状で入院した喘息患児の1/4に実施され、「基礎疾患なし」より実施率は高く、喘息患児の実施例では有効率性は極めて高かった。「基礎疾患なし」でも17%に実施され、「基礎疾患なし」への臨床効果は喘息患児に及ばないものの、実施例では有効以上が90%以上と評価されていた。「基礎疾患なし」に対するイソプロテレノール持続吸入療法の効果、作用機序など不明な点が多く、今後さらに慎重に検討を進める必要がある。

呼吸器症状で入院した喘息患児は「基礎疾患なし」より、症状が重症で入院期間は1日程度長い。しかし、喘息患児の有熱期間は3日程度で、90%以上は10日以内に退院し、97～98%程度は軽快退院しており、これらについて「基礎疾患なし」と喘息患児で差はなかった。

今回の二次調査による、さらに多数例の検討から、喘息が寛解状態あるいは軽症であっても重症例と同程度に大発作を起こすリスクがあることが確認できた。新型インフルエンザ流行期の喘息の長期管理の

在り方について、現在さらに検討中である。

今回の検討結果から、基礎疾患がない新型インフルエンザ患児でも、呼吸器症状が進行する場合、注意深く観察しながら、ステロイド薬投与など喘息患児への治療を応用できる可能性も示唆されている。

新型インフルエンザに罹患して重症化する喘息患児はごく一部である。一方において、悪化する場合、進行は急速で、重篤化し、迅速で適切な対応を要する。どのような要因がこのような症例間の差異をもたらすのか、今後さらに検討を進め、より適切な対応と重症化や死亡を阻止する方策を探っていきたい。

乳幼児喘息患児が新型インフルエンザに罹患した場合、年長児と同様の病態を呈すると仮定すると、解剖学的特徴などから、年長児以上に急激で重症な呼吸器症状を呈する可能性があるかと推測され、今後の流行状況を注意深く観察し、慎重に対応する必要がある。

人類史上初めて情報化社会の下で新型インフルエンザの流行を迎え、今回、本学会として組織的に、短期間の中に臨床情報を集積、解析し、諸状況を勘案しながら暫定的な対応策を適宜提案してきた。将来、インフルエンザの流行についてさらに新たな局面の展開も想定されており、今回の対応の有効性、効率性や問題点を総括し、今後の在り方などについてさらに検討をすすめておく必要があろう。

本研究の一部は、平成21年度厚生労働省科学研究(厚生労働省科学特別研究)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として行った。

稿を終えるにあたり、ご多忙中にもかかわらず、症例を報告いただき、病態の解明と対応の確立に多大な貢献をいただいた諸先生方に深甚の感謝と敬意を表します。

また、統計学的解析にご協力いただいた株式会社総合企画丸山智照氏に深謝します。

(第二次登録で2009年12月25日までにご協力いただいた医療機関)

大分県済生会日田病院小児科
岐阜県総合医療センター小児科

呉共済病院小児科	国立病院機構相模原病院小児科
群馬大学医学部附属病院小児科	佐世保市立総合病院小児科
公立藤岡総合病院小児科	佐波医師会病院小児科
国立成育医療センター総合診療部	済生会横浜市南部病院小児科
国立栃木病院小児科・感染アレルギー科	済生会前橋病院小児科
国立病院機構下志津病院	順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院小児科
国立病院機構福岡東医療センター小児科	前橋赤十字病院小児科
国立病院機構福岡病院小児科	倉敷市立児島市民病院小児科
佐賀大学医学部小児科	大阪府済生会中津病院小児科
順天堂静岡病院小児科	大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター小児科
大同病院小児科	大分大学附属病院小児科
千葉県こども病院アレルギー科	筑波メディカルセンター病院小児科
千葉大学医学部附属病院小児科	都立府中病院小児科
天理よろづ相談所病院小児科	土屋小児病院
東京都保健医療公社荏原病院小児科	東京慈恵会医科大学小児科
獨協医科大学病院小児科	東京臨海病院小児科
日大練馬光が丘病院小児総合診療科	東邦大学医療センター大森病院小児科
ハートライフ病院小児科	藤沢市民病院小児科
宮城県立こども病院総合診療科	藤田保健衛生大学病院小児科
愛知医科大学医学部小児科学講座	独立行政法人労働者健康福祉機構大阪労災病院小児科
愛知医科大学病院小児科	尼崎医療生協病院小児科
伊勢崎市民病院小児科	日赤和歌山医療センター小児科
横浜医療センター小児科	日大練馬光が丘病院小児科
岐阜大学医学部附属病院小児科	富岡総合病院小児科
桐生厚生総合病院小児科	富山大学附属病院小児科
群馬県立小児医療センター	名古屋第二赤十字病院小児科
群馬中央総合病院小児科	利根中央病院小児科
高崎総合医療センター小児科	和歌山生協病院小児科
国立成育医療センターアレルギー科	
国立栃木病院小児科	
国立病院機構下志津病院小児科	(61医療機関, 順不同)

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(2010/3/17 版)

I. 新型インフルエンザ下における小児気管支喘息の状況

わが国において、新型インフルエンザの流行が本年5月から始まり、感染拡大傾向が強まりつつあり、10月中～下旬にピークを迎えるとの予測もある。流行当初、医学的入院の必要な患者はなかったと報告されているが、最近は入院例が増加し、重症例や死亡例の報道が散見されるようになった。

厚生労働省の発表によれば、7月21日から9月15日までの入院例892人中5～9歳が35%で最も多く、14歳以下が68%を占め、基礎疾患では喘息など慢性呼吸器疾患が58%を占めていることが明らかになった。また、9月2日までに厚生労働省に集計された重症な症例と推測されるインフルエンザ脳症、挿管あるいはICU入室は44例で、小児が25例(57%)を占め、小児の基礎疾患が記載されていたのは9例で喘息が7例を占めるなど、小児では喘息が重症化の大きなリスク因子になっていることが明らかになってきている。また、寺川らの報告によれば、都立病院等に入院した23例で、入院理由は呼吸障害(19例、83%)が多く、発症から呼吸障害出現までの時間は12時間が最多(53%)で、79%が24時間以内に出現しており、急激な経過をたどることが明らかになった。喘息の既往は7例に認められ、喘息重症度は軽症間欠型5例、中等症持続型2例と、必ずしも重症例ではなかった。

小児気管支喘息では、従来の季節型インフルエンザへの罹患による発作の重症化や肺炎の悪化などはほとんど経験されていない。しかし、新型インフルエンザでは様相が異なることが明らかになりつつある。

小児気管支喘息患児の多くは、新型インフルエンザに罹患しても通常の経過をたどり回復しているが、一部の症例で肺炎が重症化したり、インフルエンザ脳症を発症したり、重症発作が誘発されることがあることも明らかになりつつある。

日本小児アレルギー学会では、このような状況から、小児喘息・アレルギー患者の新型インフルエンザ対応チーム(WG)を発足させた。

小児気管支喘息における新型インフルエンザの病態・治験について、未だ十分な情報が得られていない状況にあるが、緊急の対応が必要と判断し、これまでの知見などから暫定的な診療の手引きを作成することにした。

診療の手引きは暫定的であり、順次変更を加えるが、信頼すべき関連ウェブサイトなどからの最新情報にも注意して欲しい。

II. 予防について

1. 一般的な予防策

通常のウイルス感染症の予防と同じく、手洗いとうがいが推奨される。マスクは適宜使用する。

手洗いは、流水で手首からそれぞれの手指の付け根も含めて十分に洗う必要がある。集団生活をしている場合は、一日の行動の流れに則して、一斉に手を洗うよう、その施設において指導するのがよい。

うがいは、水道水でかまわないが、年長児に対しては、改めて十分なうがいのやり方を示すのが良い。成人でのデータであるが、一日3回のうがい励行は、自己申告による「風邪」罹患回数を減少させたという。

2. 特異的予防策

ワクチンを接種する。新型インフルエンザA(H1/N1)ウイルスに対する国産のワクチンは、従来の季節性インフルエンザと同様の鶏卵を用いた培養後に高度に精製した不活化HAワクチンである。従って気管支喘息児においても従来のワクチンと同様の配慮をすることで接種可能である。気管支喘息が、新型インフルエンザ感染症のハイリスク要因であることが判明した現状で、患児は重症度の軽重に拘らず優先的な接種対象者であり、より積極的に接種することを推奨する。

接種上の注意は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (JPGL) 2008 第15章を参照されたい。

*輸入ワクチンに関しては、政府方針が確定されてから、本マニュアルを改訂する予定である。

3. 薬物による予防

13歳以上の気管支喘息患児の家庭内居住者が罹患した場合には、タミフル[®] (オセルタミビル) 75mg/日の予防投与を7~10日間行うことが可能である。12歳以下の場合、保険適用はないが、インフォームドコンセントが得られれば、主治医の裁量により可能である。またリレンザ[®] (ザナミビル) についても同様に主治医の裁量により使用可能と考えるが、夾雑物として乳蛋白の含有があり、過敏症の既往のある者は禁忌となっている。使用上の注意については添付文書を参照することが望ましい。

Ⅲ. 喘息長期管理について

- ・ 新型インフルエンザで、小児喘息患児は、重症肺炎やインフルエンザ脳症などのリスクが健常児に比較して高い傾向があり、また、一部の症例では重症発作が生じることも明らかになりつつあり、喘息の急性増悪あるいは重篤化を阻止するために十分な長期管理が必要である。
- ・ 長期管理薬 (コントローラー) の標準的な使用に関しては、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン (JPGL) 2008 に示されている。
- ・ 長期管理の治療目標は、昼夜を通じた無症状、スポーツを含む日常生活レベルの確保、呼吸機能や気道過敏症状の安定化 (運動や冷氣などによっても症状が誘発されないレベル) であり、吸入ステロイド薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、DSCGを中心に、長時間作用型 β_2 刺激薬、テオフィリン徐放製剤、Th2サイトカイン阻害薬などを併用する。
- ・ 秋の発作好発シーズンであることや新型インフルエンザの流行などを勘案し、治療のステップダウンに関しては、慎重に行うことを勧奨する。
- ・ 吸入ステロイド薬使用により新型インフルエンザ感染が重症化するのではないかとの懸念の声が一部にあるが、現時点では否定的であり、リスク対ベネフィットの観点から、使用の継続が勧奨される。
- ・ 新型インフルエンザ流行期間中の長期管理方針は、さらに情報の集積が得られた時点で、変更が加えられる可能性がある。

Ⅳ. 新型インフルエンザ罹患喘息患児への医療機関での対応

小児喘息は喘息重症度にかかわらずインフルエンザ重症化のハイリスク群に属し、急速に悪化することがあることに配慮する。

1. 医療機関受診上の注意点

- ・小児喘息患児は急速に呼吸障害が進行することがあるので、インフルエンザ様症状（発熱＋咽頭痛、気道症状など）を有する場合、あるいは患児が発熱し且つ発症数日以内に濃厚に接触した周囲の者に新型インフルエンザ発症者を認めた場合、早期受診を薦める。
- ・インフルエンザ様症状に加え以下の緊急を要する重症化の徴候またはインフルエンザ脳症の早期症状が認められた場合は直ちに医療機関に連絡の上、受診するように薦める。
- ・喘息発作による救急受診基準は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン（JPGL）2008を参考にする。

緊急を要する重症化の徴候

1. 頻呼吸や呼吸困難
2. 蒼白、チアノーゼ
3. 水分摂取不良（脱水症状）
4. 頻回の嘔吐
5. 意識あるいは意思疎通不良
6. 機嫌が悪く、抱っこされることを嫌がる
7. インフルエンザ様症状は治まったが、再び発熱し、咳が悪化
(米国 CDC : 5/ 13/ 2009 3:30 PM , HP より)

インフルエンザ脳症の早期症状

1. 「呼びかけに答えない」など意識レベルの低下がみられる
2. 痙攣重積および痙攣後の意識障害が持続する
3. 意味不明の言動がみられる
(日本小児科学会 2009/9/3, HP より)

2. 抗ウイルス薬の積極的投与

- ・小児喘息患児は喘息重症度に関わりなくインフルエンザ重症化のハイリスク群に属し、稀に急速に進行することがあるので、抗ウイルス薬（タミフル[®]またはリレンザ[®]）を発症後なるべく早期に積極的に投与することを勧奨する。
- ・インフルエンザ迅速反応の陽性率は、米国では新型インフルエンザで 40～69%にとどまったとされ、発症初期や後期にも偽陰性になり勝ちで、陰性であっても、臨床的に新型インフルエンザの発症が疑われる場合は投与することを勧奨する。迅速反応キットが入手困難な場合なども、これに準じる。
- ・インフルエンザ発症後 48 時間以上経った喘息患児への抗ウイルス薬投与の開始について、インフルエンザ症状がある場合は、病状を勘案し、抗ウイルス薬投与を開始することを考慮する。
- ・1 歳未満の乳児へのタミフル[®]投与は、米国 CDC では効果対リスク比を考慮し緊急的使用権限で投与を許可している。喘息の乳児には、保護者の同意の下、投与することを現時点では考慮する。
- ・10 歳代の喘息患児への抗ウイルス薬投与はリレンザ[®]を優先し、リレンザ[®]が使用できない場合は、効果対リスク比を考慮して、タミフル[®]を、保護者の同意の下、投与することを現時点では勧奨する。
- ・抗ウイルス薬と行動異常などの因果関係は未だ不明であるが、投与にあたっては、投与開始後少なくとも 48 時間は異常行動などに注意し、一人にせず十分観察するよう保護者

に注意を喚起する。

*リレンザ[®]：乳糖（乳蛋白）を極少量含有している。

吸入で咳嗽や発作が誘発される場合はタミフル[®]を用いる。

3. 二次性細菌性感染症、インフルエンザ肺炎、インフルエンザ脳症等重症例への対応

- ・二次性細菌合併症の合併がみられることがあり、起炎菌として肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ菌などが多いとされ、重症例の治療に当たってはこれに配慮する。
- ・重症肺炎・ARDS、インフルエンザ脳症の治療は日本小児科学会ホームページ新型インフルエンザを参照されたい。

4. 解熱剤

- ・非ステロイド系鎮痛解熱剤過敏症患者には、解熱剤投与は禁忌である。
- ・用いる場合は、インフルエンザ脳症に配慮し、アセトアミノフェンを用い、アセチルサリチル酸、ジクロフェナク（ボルタレンなど）、メフェナム酸（ポンタールなど）の投与を避ける。

5. 喘息発作への対応

- ・小児気管支喘息治療・管理ガイドライン（JPGL）2008を参考にすることを推奨する。

*本冊子あくまでも手引きであり、実際の治療にあたっては各担当医師において、個々の患者の状態に応じ、対応して下さい。

日本小児アレルギー学会

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

I. 新型インフルエンザ下における小児気管支喘息の状況

わが国において、新型インフルエンザの流行が本年5月から始まり、感染拡大傾向は顕著である。流行当初医学的入院の必要な患者はなかったと報告されているが、9月中旬から入院例が著明に増加している。

厚生労働省の発表によれば、7月21日から10月27日までの入院例3,746人中5～9歳が42.2%で最も多く、5～14歳が79.2%、0～14歳が81.6%と大半を小児が占め、10月21日～27日の入院570人についてみても5～9歳が48.6%、5～14歳が85.8%、0～14歳が89.8%と小児が大部分を占めている。10月27日までに入院した14歳以下の3,055人中基礎疾患が報告されたのは938人で、喘息が大部分を占めると推測される慢性呼吸器疾患が720人と76.8%を占め、小児では喘息が重症化の大きなリスク因子になっていることが明らかになっている。また、10月29日までに厚生労働省により集計された重症な症例と推測されるインフルエンザ脳症、挿管あるいはICU入室は259人で、14歳以下が195人(75.3%)を占める。14歳以下の急性脳症は114例(全体の91.9%)、人工呼吸器の利用は104例(全体の64.6%)であった。

寺川らの報告によれば、都立病院等に入院した23例で、入院理由は呼吸障害(19例、83%)が多く、発症から呼吸障害出現までの時間は12時間が最多(53%)で、79%が24時間以内に出現しており、急激な経過をたどることが明らかになった。喘息の既往は7例に認めていた。

小児気管支喘息では、従来の季節型インフルエンザへの罹患による発作の重症化や肺炎の悪化などはほとんど経験されていない。

日本小児アレルギー学会では新型インフルエンザは従来型と病態が異なる可能性が高く、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、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、解析を進めた。

第1次解析結果(概要版)を資料として文末に掲載する。

詳細は緊急報告として第46回日本小児アレルギー学会(2009年12月5、6日開催、5日を予定)、同学会誌で公表予定である。

これまでの報告からは、多くの喘息患児は新型インフルエンザに罹患しても健常児と変わらない経過をたどるが、一部は重症化し、重症化リスクは健常児に比べ高い。

さらに対照を設けて調査を進めているので、皆様に症例の登録をお願いしたい。

小児気管支喘息における新型インフルエンザの病態・治験について、未だ十分な情報が得られていない状況にあるが、これまでの知見などから診療の手引き暫定版 ver.1の改訂

版 Ver. 2 を作成することにした。

本手引きは暫定的であり、順次変更を加えるが、信頼すべき関連ウェブサイトなどからの最新情報にも注意して欲しい。

II. 予防について

1. 一般的な予防策

通常のウイルス感染症の予防と同じく、手洗いとうがいが推奨される。マスクは適宜使用する。

手洗いは、流水で手首からそれぞれの手指の付け根も含めて十分に洗う必要がある。集団生活をしている場合は、一日の行動の流れに則して、一斉に手を洗うよう、その施設において指導するのがよい。

うがいは、水道水でかまわないが、年長児に対しては、改めて十分なうがいのやり方を示すのが良い。成人でのデータであるが、一日3回のうがい励行は、自己申告による「風邪」罹患回数を減少させたという。

2. 特異的予防策

ワクチンを接種する。インフルエンザ A(H1/N1)2009 ウイルスに対する国産のワクチンは、従来の季節性インフルエンザと同様の鶏卵を用いた培養後に高度に精製した不活化HAワクチンである。従って気管支喘息児においても従来のワクチンと同様の配慮をすることで接種可能である。気管支喘息が、新型インフルエンザ感染症のハイリスク要因であることが判明した現状で、患児は重症度の軽重に拘らず優先的な接種対象者であり、より積極的に接種することを推奨する。

接種上の注意は 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008 第15章 を参照されたい。

* 輸入ワクチンに関しては、政府方針が確定されてから、本マニュアルを改訂する予定である。

なお、平成21年10月23日付け、厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部事務局発、社団法人日本医師会および、各都道府県・保健所設置市・特別区衛生主管部（局）宛「新型インフルエンザワクチン接種に係る副反応報告状況について」という文書によると、初期2万例コホート調査および受託医療機関における副反応症例の速報では32例の副反応が報告されている。接種全数が不明のため、発生率は不明であるがその32例の中でアナフィラキシー／アナフィラキシーショックが5例上がっている。さらにアレルギー反応が想定されるものは、じんましん9例、全身の発疹2例、呼吸困難・SpO₂低下1例、顔面の癢疹1例であった。当該文書中、留意事項が記載されているため、同じものを以下に示す。

留意事項

- ①アレルギー・ぜんそくの既往のある方への接種については、適切な準備と対応をして接種にあたるよう注意をお願いいたします。

- ②アレルギー・ぜんそくの既往のある方への接種については、ワクチン接種後、少なくとも30分後までは、病院に待機させ、健康状態をご確認ください。

3. 薬物による予防

13歳以上の気管支喘息患児の家庭内居住者が罹患した場合には、タミフル®（オセルタミビル）75mg/日の予防投与を7～10日間行うことが可能である。12歳以下の場合、保険適用はないが、インフォームドコンセントが得られれば、主治医の裁量により可能である。またリレンザ®（ザナミビル）についても使用可能と考えるが、夾雑物として乳蛋白の含有があり、添付文書上では、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者は禁忌となっている。使用上の注意については添付文書を参照することが望ましい。

なお、WHO Pandemic(H1N1)2009-update

(http://www.who.int/csr/don/2009_09_18/en/print.html)によると、これまでに26例のH275Y変異を示すオセルタミビル耐性株が報告されており、このうち12例は予防投与と関連し、5例は免疫抑制状態にある患者に対する長期投与と関連しているという。予防投与に関しては、今後も新たな情報に注意を払う必要がある。

Ⅲ. 喘息長期管理について

- ・新型インフルエンザで、小児喘息患児は、重症肺炎やインフルエンザ脳症などのリスクが健常児に比較して高い傾向があり、また、一部の症例では重症発作が生じることも明らかになりつつあり、喘息の急性増悪あるいは重篤化を阻止するために十分な長期管理が必要である。
- ・長期管理薬（コントローラー）の標準的な使用に関しては、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2008に示されている。
- ・長期管理の治療目標は、昼夜を通じた無症状、スポーツを含む日常生活レベルの確保、呼吸機能や気道過敏症状の安定化（運動や冷気などによっても症状が誘発されないレベル）であり、吸入ステロイド薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、DSCGを中心に、長時間作用型 β_2 刺激薬、テオフィリン徐放製剤、Th2サイトカイン阻害薬などを併用する。
- ・秋の発作好発シーズンであることや新型インフルエンザの流行などを勘案し、治療のステップダウンに関しては、慎重に行うことを勧奨する。
- ・吸入ステロイド薬の使用により新型インフルエンザ感染が重症化するのではないかとの懸念の声が一部にあるが、これまでの調査では悪化要因として働くことは否定的であり、使用を継続し、長期管理をさらに徹底して喘息を十分コントロールすることが勧奨される。

*新型インフルエンザ流行期間中の長期管理方針は、さらに情報の集積が得られた時点で、変更が加えられる可能性がある。

IV. 新型インフルエンザ罹患喘息患児への医療機関での対応

小児喘息は喘息重症度にかかわらずインフルエンザ重症化のハイリスク群に属し、急速に悪化することがあることに配慮する。

1. 医療機関受診上の注意点

- ・小児喘息患児は急速に呼吸障害が進行することがあるので、インフルエンザ様症状（発熱＋咽頭痛、気道症状など）を有する場合、あるいは患児が発熱し且つ発症数日以内に濃厚に接触した周囲の者に新型インフルエンザ発症者を認めた場合、早期受診を薦める。
- ・インフルエンザ様症状に加え以下の緊急を要する重症化の徴候またはインフルエンザ脳症の早期症状が認められた場合は直ちに医療機関に連絡の上、受診するように薦める。
- ・喘息発作による救急受診基準は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008 を参考にす

緊急を要する重症化の徴候

1. 頻呼吸や呼吸困難
 2. 蒼白、チアノーゼ
 3. 水分摂取不良（脱水症状）
 4. 頻回の嘔吐
 5. 意識あるいは意思疎通不良
 6. 機嫌が悪く、抱っこされることを嫌がる
 7. インフルエンザ様症状は治まったが、再び発熱し、咳が悪化
- （米国 CDC : 5/ 13/ 2009 3:30 PM, HP より）

インフルエンザ脳症の早期症状

1. 「呼びかけに答えない」など意識レベルの低下がみられる
 2. 痙攣重積および痙攣後の意識障害が持続する
 3. 意味不明の言動がみられる
- （日本小児科学会 2009/9/3, HP より）

2. 抗ウイルス薬の積極的投与

- ・小児喘息患児は喘息重症度に関わりなくインフルエンザ重症化のハイリスク群に属し、稀に急速に進行することがあるので、抗ウイルス薬（タミフル[®]またはリレンザ[®]）を発症後なるべく早期に積極的に投与することを勧奨する。
- ・インフルエンザ迅速反応の陽性率は、米国では新型インフルエンザで 40～69%にとどまったとされ、発症初期や後期にも偽陰性になりがちで、陰性であっても、臨床的に新型インフルエンザの発症が疑われる場合は投与することを勧奨する。迅速反応キットが入手困難な場合なども、これに準じる。
- ・インフルエンザ発症後 48 時間以上経った喘息患児への抗ウイルス薬投与の開始について、インフルエンザ症状がある場合は、病状を勘案し、抗ウイルス薬投与を開始することを考慮する。
- ・1歳未満の乳児へのタミフル[®]投与は、米国 CDC では効果対リスク比を考慮し緊急的使用権限で投与を許可している。喘息の乳児には、保護者の同意の下、投与することを現