

図2B サイトカイン産生に関連する遺伝子多型

	肺炎		対照		肺炎		対照
	肺炎	対照			肺炎	対照	
TGF-β 1(C-507T)	CC	0	10	IFN-γ R1(L467P)	AA	6	36
	TC	2	26		AG	0	8
	TT	3	8		GG	0	0
			(p=0.0854)				(p=0.2545)
IL-12B(C3757T)	CC	1	10	IL-4R α (V50I)	AA	3	13
	CT	5	23		AG	3	32
	TT	0	10		GG	0	3
			(p=0.3761)				(p=0.4610)
IL-18(C-133G)	CC	6	36	LTC4S(A-444C)	AA	2	34
	CG	0	7		AC	3	13
	GG	0	0		CC	1	0
			(p=0.2858)				(p=0.0071)
IL-13(R110Q)	GG	4	23				
	GA	1	17				
	AA	1	6				
			(p=0.6166)				

図2C サイトカイン産生に関連する遺伝子多型

	肺炎		非肺炎	対照		肺炎		非肺炎	対照
	肺炎	非肺炎				肺炎	非肺炎		
TGF-β 1(C-507T)	CC	0	2	10	IFN-γ R1(L467P)	AA	6	7	36
	TC	2	4	26		AG	0	1	8
	TT	3	3	8		GG	0	0	0
				(p=0.2600)					(p=0.4976)
IL-12B(C3757T)	CC	1	3	10	IL-4R α (V50I)	AA	3	2	13
	CT	5	3	23		AG	3	7	32
	TT	0	3	10		GG	0	0	3
				(p=0.4075)					(p=0.6477)
IL-18(C-133G)	CC	6	5	36	LTC4S(A-444C)	AA	2	7	34
	CG	0	4	7		AC	3	2	13
	GG	0	0	0		CC	1	0	0
				(p=0.0669)					(p=0.0198)
IL-13(R110Q)	GG	4	6	23					
	GA	1	3	17					
	AA	1	0	6					
				(p=0.6462)					

自然免疫系に関連する遺伝子多型では、有意差を示す遺伝子多型は認められなかった(図3 A, B)

図3A 自然免疫系に関連する遺伝子多型

	肺炎		非肺炎	対照		肺炎		対照
	肺炎	非肺炎				肺炎	対照	
CD14(C-159T)	TT	2	0			TT	2	18
	TC	3	4			TC	3	17
	CC	1	3	p=0.2139		CC	1	8
TLR1	TT	2	2			TT	2	19
	TC	4	6			TC	4	17
	CC	0	0	p=0.7327		CC	0	9
TLR6	TT	3	2			TT	3	20
	TA	3	4			TA	3	16
	AA	0	0	p=0.5582		AA	0	9
TLR10(L775V)	AA	2	3			AA	2	19
	AG	3	0			AG	3	18
	GG	0	0	p=0.0897		GG	0	8

図3B 自然免疫系に関連する遺伝子多型

	肺炎		非肺炎	対照		肺炎		非肺炎	対照
	肺炎	非肺炎				肺炎	非肺炎		
CD14(C-159T)	TT	2	0	18		TT	2	0	18
	TC	3	4	17		TC	3	4	17
	CC	1	3	8		CC	1	3	8
									p=0.2671
TLR1	TT	2	2	19		TT	2	2	19
	TC	4	6	17		TC	4	6	17
	CC	0	0	9		CC	0	0	9
									p=0.1943
TLR6	TT	3	2	20		TT	3	2	20
	TA	3	4	16		TA	3	4	16
	AA	0	0	9		AA	0	0	9
									p=0.4018
TLR10(L775V)	AA	2	3	19		AA	2	3	19
	AG	3	0	18		AG	3	0	18
	GG	0	0	8		GG	0	0	8
									p=0.2632

熱安定性に関連する遺伝子多型では、肺炎群と非肺炎群の比較で CPT2 遺伝子多型 (図 4 A)、肺炎群と対照群の比較で CPT2 遺伝子多型 (図 4 B)、肺炎群、非肺炎群、対象群の比較で CPT2 遺伝子多型 (図 4 C) が有意に肺炎と関連を示した。

図4A 熱安定性に関連する遺伝子多型

	肺炎		非肺炎	対照		肺炎		対照
	肺炎	非肺炎				肺炎	対照	
CPT2	TT	3	2			TT	3	25
	TG	3	2			TG	3	17
	GG	0	2	p=0.3012		GG	0	0
CPT2	AA	0	4			AA	0	19
	AG	4	2			AG	4	22
	GG	2	0	p=0.0357		GG	2	1
FactorH	GG	1	1			GG	1	15
	GT	0	4			GT	0	21
	TT	0	0	p=0.1213		TT	0	7

図4B 熱安定性に関連する遺伝子多型

	肺炎		非肺炎	対照		肺炎		非肺炎	対照
	肺炎	非肺炎				肺炎	非肺炎		
CPT2	TT	3	2	25		TT	3	2	25
	TG	3	2	17		TG	3	2	17
	GG	0	2	0		GG	0	2	0
									p=0.0020
CPT2	AA	0	4	19		AA	0	4	19
	AG	4	2	22		AG	4	2	22
	GG	2	0	1		GG	2	0	1
									p=0.0090
FactorH	GG	1	1	15		GG	1	1	15
	GT	0	4	21		GT	0	4	21
	TT	0	0	7		TT	0	0	7
									p=0.4210

D. 考 察

新型インフルエンザに罹患した一部の症例は、重症肺炎や脳症など重篤な経過をとる。その病態を解析することは、重症化の予知または早期診断・治療法の確立へとつながる。重症化に關与する遺伝的要因について検討するため、遺伝子多型について検討した。

気道上皮に關連する遺伝子、サイトカイン産生に關連する遺伝子、自然免疫系に關連する遺伝子、熱安定性に關連する遺伝子多型を検索した。CPT2 遺伝子多型が、新型インフルエンザによる肺炎群と非肺炎群で差を示した。CPT2 は、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ酵素をコードしている。この酵素は、ミトコンドリアでの長鎖脂肪酸の代謝に關与している。368I の CPT2 は、季節性のインフルエンザにより、脳症を呈した症例で有意に認められる多型であり、この多型により CPT2 の酵素活性化が低下すると報告されている¹⁾。新型インフルエンザの肺炎症例でも CPT2 の多型が有意に認められたことは、肺炎発症に CPT2 の酵素活性が關与していることが示唆された。

GSMDL 遺伝子、ADRB2 遺伝子、LTC4S 遺伝子も肺炎群と非肺炎群、対象群の比較で、有意差を示したが、これらの遺伝子多型は、気管支喘息そのものと、關連することが知られており、さらに解析が必要である。

E. 結 論

新型インフルエンザの一部は、肺炎や脳症を伴い重症化することが知られている。特に、気管支喘息などの基礎疾患を有する患者が重症化する傾向にある。肺炎により入院となったインフルエンザ症例と肺炎を呈さなかった症例の遺伝子多型を解析した。その結果、GSMDL 遺伝子、ADRB2 遺伝子、LTC4S 遺伝子、CPT2 遺伝子の多型がインフルエンザ肺炎と關連することが示唆された。とくに、CPT2 遺伝子多型は、季節性インフルエンザでの脳症患者で、報告されており、新型インフルエンザによる肺炎発症の病態を考える上で重要な知見である。今後、さらに症例を増やして解析したい。

引用文献

- 1) Chen Y, Mizuguchi H, Yao D, Ide M, Kuroda Y, Shigematsu Y, Yamaguchi S, Yamaguchi M, Kinoshita M, Kido H. Thermolabile phenotype of carnitine palmitoyltransferase

II variations as a predisposing factor for influenza-associated encephalopathy. FEBS letters 579 : 2040 - 2044 (2005).

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(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。

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科特別研究事業）

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

分担課題名：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 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

研究要旨

新型インフルエンザによる小児死亡症例の実態を検討した。本研究から、次のことが明らかになった。小児人口あたりの我が国のインフルエンザ死亡が、欧米の国々よりも低い。死亡年齢が低年齢である。発症から死亡までの期間が短い。基礎疾患のない小児での死亡が比較的多い。死因としては、脳炎・脳症が大きなウェイトを占めていること。今後、本研究をすすめ、小児における 2009～2010 年 H1N1 インフルエンザ関連死亡の実態をさらに明確にする予定である。

研究協力者

奥村彰久 順天堂大学医学部小児科
河島尚志 東京医科大学小児科
藤本潤一 国立成育医療センター手術集中治療部
齊藤 修 国立成育医療センター手術集中治療部
六車 崇 国立成育医療センター手術集中治療部
問田千晶 国立成育医療センター手術集中治療部
久我修二 国立成育医療センター手術集中治療部
今村壽宏 国立成育医療センター手術集中治療部

調査をするにあたって次の仮説をたてた。

- a. 20 歳未満の若年者の死亡症例の死因：呼吸不全以外に、心筋炎、脳症、突然死がありうると予想される。
- b. および臨床経過：急激な経過で死亡に至る症例が多いと予想される。

C. 研究結果

2010 年 3 月 17 日現在で、全年齢で 198 人の新型インフルエンザによる死亡が報告されている。そのうち 41 人が 20 歳未満だった (1)。

20 歳未満の死亡症例の年齢分布は 7 か月から 17 歳に及び、中央値は 5 歳であった。年齢分布は表 1 の通りである。性別は男性 25 人、女性 15 人、不明 1 人だった。

表 1. 死亡症例（20 歳未満）の年齢分布

乳児	3 人
1～4 歳	17 人
5～9 歳	12 人
10～14 歳	6 人
15～19 歳	3 人

インフルエンザの発症から死亡までの期間は 0 から 45 日で、中央値は 2 日（発症 2 日後の死亡）であった。内訳は、表 2 の通りである。

A. 研究目的

2009 から 2010 年にかけては、全世界的に A 型 (H1N1) インフルエンザの流行があり、日本でも 2010 年 3 月 17 日までに 198 人の死亡が報告されている (1)。従来のインフルエンザ感染では、小児患者は、危険因子として認識されている。2009 から 2010 年にかけての A 型 (H1N1) インフルエンザでの小児の死亡実態を調査し、今後起こりうるこういった大流行に備えるべき点を検討する。

B. 研究方法

1. 厚生労働省が発表している新型インフルエンザ死亡症例 (1) のうち、20 歳未満の症例を抽出した。それらの年齢、性別、発症から死亡までの期間、基礎疾患の有無、死亡の原因などについて調べた。

2. 上記の 19 歳未満の死亡症例のうち、死亡した医療機関で診療を担当した医師に死亡症例の臨床経過に関して聞き取り調査を行った。その中で、予防接種歴、基礎疾患がある症例ではその詳細、細菌感染症の有無、死亡の原因、剖検の有無について調べた。

表 2. 発症から死亡までの日数

発症当日に死亡	6人
発症翌日に死亡	8人
発症後2日目に死亡	10人
発症後3日目に死亡	4人
発症4～7日後に死亡	2人
発症8～14日後に死亡	5人
発症15～28日後に死亡	4人
発症29日以降の死亡	2人

基礎疾患の有無に関しては、14人に基礎疾患があり、26人には基礎疾患がなかった。1名で基礎疾患の有無が不明であった。死亡者の年齢別の基礎疾患の存在の割合は、表3の通りである。

表 3. 年齢別症例における基礎疾患の割合

乳児	1/3
1～4歳	4/17
5～9歳	4/12
10～14歳	4/6
15～19歳	1/3

基礎疾患を有する人の内訳は、表4の通りである。

表 4. 小児死亡症例の基礎疾患 (14 症例)

気管支喘息 3 症例
低出生体重児+慢性肺疾患
慢性肺疾患
周期性発熱症候群
熱性痙攣
てんかん
神経疾患 (発達遅滞)
神経疾患 (水頭症、発達遅滞) + 喉頭軟化症
染色体異常 + 喉頭気管軟化症
脳性麻痺、発達遅滞、喉頭気管分離後
発達遅滞、てんかん + 喉頭機能不全
詳細不明

聞き取り調査は、現在も進行中であるが、これまでに死亡症例 41 症例のうち 15 症例の聞き取りを行った。その結果、現時点で、明らかになったことは以下の通りである。

- (1) 基礎疾患: 聞き取り調査を行った 15 症例のうち基礎疾患を有していたものは 5 症例であった。それらの基礎疾患の重症度をアメリカ麻酔科学会 (American Society of Anesthesiologists; ASA) のリスク分類 (5 段階) で分類すると、ASA グレード 3 が 3 人、

グレード 2 が 2 人、それ以外の 10 人はグレード 1 と見なすことができた。

- (2) 細菌感染症の合併: 聞き取り調査を行った 15 症例のうち、培養が陽性となった細菌感染症を合併した症例は 4 症例であった。血液培養で *Coagulase negative streptococcus* が陽性になったものが 1 例、気管吸引物の培養から陽性になったものが 3 例 (*methicillin resistant staphylococcus* 1, *Candida glabrata* 1, *Streptococcus viridians* 1) だった。
- (3) 死亡の原因: 聞き取り調査を行った 15 症例のうち、死亡の原因として脳炎・脳症だと考えられる症例が 6 例、医療機関に来院時に心停止で原因が不明な症例が 3 例 (そのうち 1 例は経過から心筋炎が疑われる)、呼吸不全が 2 例、心筋炎が 1 例、小脳出血が 1 例 (この出血がインフルエンザと直接関係があるか否かは不明)、多臓器不全が 1 例 (心筋炎から進展した可能性)、入院中の突然死が 1 例 (肺炎で入院中の症例) だった。
- (4) 剖検の有無: 聞き取り調査を行った 15 症例のうち、剖検が行われたのが 3 例、行政解剖が行われたのが 1 症例あった。剖検が行われた症例のうち 1 症例では、肉眼的に広範囲な心筋の壊死像が認識され、急性心筋炎と考えられた。

D. 考 察

1. 人口あたりの死亡

平成 17 年の国勢調査によると我が国の 20 歳未満の人口は 24,089,614 人となっている。20 歳未満の今回の新型インフルエンザによる死亡は、41 人である。人口 10 万人あたりに換算すると 0.17 人である。これは、アルゼンチンのブエノスアイレス都市圏での研究では人口 10 万人あたり 1.1 人の死亡と報告 (2) されているものに比べると、死亡率が低いことがわかる。我が国での新型インフルエンザ関連死亡率がなぜ低いかについては、今後、検討が必要である。

2. 死亡症例の年齢分布

新型インフルエンザによる我が国の死亡症例の年齢分布は、乳児は 3 人、1 から 4 歳までは 17 人、5 から 9 歳までは 12 人、10 から 14 歳までは 6 人、15 から 19 歳までは 3 人であった。

ブエノスアイレス都市圏での死亡 13 人中、6 人が乳児、1 歳から 3 歳が 5 人、4 歳以上が 2 人だ

った(2)。イングランドでは、2009年6月1日から11月8日までの期間、A/H1N1関連の15歳未満の死亡は29人だった(3)。内訳は、1歳未満の乳児2名、1から4歳が7名、5から14歳が20名だった。米国では、2009年4月から8月までの期間、18歳未満のインフルエンザ関連死亡は36人だった(同時期の全死亡者数は477人)。そのうち、7人(19%)が5歳未満だった(4)。

イングランドと米国では5歳以上の小児の死亡が圧倒的に多いが、我が国では4歳以下が小児死亡のほぼ半数を占めることが特徴的である。

3. 発症から死亡までの期間

今回の検討で、インフルエンザの発症から死亡までの期間は0から45日で、中央値は2日(発症2日後の死亡)であった。

ブエノスアイレス都市圏での検討(2)では、発症から死亡までの期間は、1日から15日で、中央値は5日だった。米国の検討(4)では、死亡までの期間は1日から28日(中央値は6日)だった。

このことから、我が国では、発症から激しい早さで悪化し死に至る症例が多いことが特徴的である。

4. 基礎疾患の有無

今回の検討では、基礎疾患の有無に関しては、14人に基礎疾患があり、26人には基礎疾患がなかった。1名で基礎疾患の有無が不明であった。聞き取り調査を行った15症例のうち基礎疾患を有していたものは5症例であった。基礎疾患の重症度をASAのリスク分類を用いると、ASAグレード3が3人、グレード2が2人、それ以外の10人はグレード1と見なすことができた。

ブエノスアイレス都市圏での検討(2)では、基礎疾患としては、9人に基礎疾患があり、そのうち、4名が神経疾患、3人が慢性肺疾患(1例は神経疾患を合併)、2人が心疾患、2人が喘息(いずれも神経疾患合併)、1名に多発外傷、4人が基礎疾患なしだった。

イングランドでの検討(3)では、ASAのリスク分類では、5歳未満では全例がグレード3以上を有し、5から14歳では半数以上でグレード3以上を有していた。

米国では18歳未満の死亡36人のうち24人(67%)がインフルエンザに対しての危険因子を有していた(4)。この24人のうち、22人が脳性

麻痺あるいは精神発達遅滞を有していた(うち9人が慢性肺疾患を合併)。

これらの海外の検討と比較すると、日本の小児のインフルエンザ死亡は、基礎疾患のないものに多いことが特徴であることがわかる。

5. 細菌感染症の合併

聞き取り調査を行った15症例のうち、培養が陽性となった細菌感染症を合併した症例は4症例であった。

米国からの報告では18歳未満の死亡症例36人中、10人が細菌感染症を合併していた(5例がStaph aureus、3人がStrept pneumoniae)(4)。

このことより、死亡症例での細菌感染の合併率は、米国と同等かそれ以下である可能性が示唆された。

6. 死亡の原因

聞き取り調査を行った15症例のうち、死亡の原因として脳炎・脳症だと考えられる症例が6例、医療機関に来院時に心停止で原因が不明な症例が3例(そのうち1例は経過から心筋炎が疑われる)、呼吸不全が2例、心筋炎が1例、小脳出血(この出血がインフルエンザと直接関係があるか否かは不明)が1例、多臓器不全(心筋炎から進展下可能性)が1例、入院中の突然死が1例(肺炎で入院中の症例)だった。

ブエノスアイレス都市圏での検討(2)では、死因では、低酸素血症が最も多く(6人)、ショック(3人)、ショック+低酸素血症(2人)、心不全(2人、うち一人は心筋炎)の順だった。

このことから、日本での死亡の原因としては、肺炎による低酸素血症よりも、脳炎・脳症の存在が大きいことが示唆された。また、今シーズンのH1N1感染症では、小児では呼吸不全で入院する症例が多かったが、結果的に呼吸不全で死亡する症例は、我が国では少ないことがわかった。

7. 今後検討すべき問題

今回行っている聞き取り調査は、死亡全症例を対象としようとしている。現時点で15症例の聞き取りが終了した。残りの26症例も近いうちに調査を行う予定である。その上で、得られたデータを分析し、国外からの報告と比較し、我が国の新型インフルエンザによる小児死亡を明確にしたい。

米国にはinfluenza-related deathsの登録制度

がある。H1N1 インフルエンザにおいても、米国では、その臨床像の解析には従来からの死亡登録制度が大きく力を発揮した。我が国にも同様の登録システムを構築すべきである。本研究は、今後の死亡症例の登録システムを発展させることのきっかけとなれば幸いである。

我が国では、ご遺族から剖検の許可を得ることが困難であることが多い。本研究でも、剖検が行われた症例が少ないことが明らかになった。今後、インフルエンザ関連死亡の実態を明確にするためには、剖検率を向上させる手立てを検討する必要があると考えられた。また、剖検が得られている症例に関しては、今後も多角的に検討を行い、インフルエンザによる死亡の機序を明らかにしてゆきたい。

E. 結 論

新型インフルエンザによる小児死亡症例の実態を検討した。本研究から、人口あたりの我が国のインフルエンザ死亡が、欧米の国々よりも低いこと、死亡年齢が低年齢であること、発症から死亡までの期間が短いこと、基礎疾患のない小児での死亡が比較的多いこと、死因としては、脳炎・脳症が大きなウェイトを占めていることなどが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献

1. <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/2010/03/dl/infuh0317-01.pdf>
2. Libster R, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med.* 362 : 45 - 55(2010).
3. Donaldson L, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England : public health surveillance study. *BMJ.* 339 : b5213(2009).
4. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for pediatric death associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1)

virus infection – United States, April - August 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 58 : 941 - 7(2009).

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

平成 21 年度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」

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

中川 聡

国立成育医療センター

手術集中治療部集中治療科

2009 年から全世界的に流行した H1N1 インフルエンザ感染症は、小児においては肺炎などの急性呼吸不全の病態をとることが多いことがわかった。H1N1 インフルエンザによる呼吸器感染症は、通常のウイルス性肺炎とは異なり、気道抵抗の上昇を来すことが多く、急性細気管支炎や気管支喘息に似た病態を呈することが多い。こういった病態を考慮して、以下の治療指針を示す。また、この治療指針は、今後、数年間にわたり繰り返されると想定される H1N1 インフルエンザ感染症のさらなる経験の蓄積をもって、改訂されうるものである。

1. H1N1 インフルエンザによる急性呼吸不全の特徴

- a. 多呼吸
- b. 低酸素血症
- c. 気道抵抗の上昇
- d. 鑄型気管支炎（plastic bronchitis）

2. 低酸素血症

H1N1 インフルエンザによる急性呼吸不全においては、低酸素血症が著明である。パルスオキシメータでの SpO₂ のモニタリングを推奨する。空気下での自発呼吸で SpO₂ が 90% を維持できないときは、100% 酸素の吸入を推奨する。高濃度の酸素を確実に投与するためには、非再呼吸式のリザーバー付きフェイスマスクか酸素ボックス（頭部をすっぽりと覆う大きさのもの）を用いる。こういった高濃度の酸素投与下でも、SpO₂ が 90% 以上を維持できないときには、人工呼吸の適応を積極的に考慮する。

3. 気道抵抗の上昇

H1N1 インフルエンザ・ウイルスは下気道の気道上皮との親和性が高いとされ、その結果、急性細気管支炎や気管支喘息のように気道抵抗が上昇する病態を呈する。こういった病態に、通常の気管支喘息の治療が奏効するかは未だ明確ではない。それぞれの症例で、β 刺激薬の吸入やステロイド剤の治療を行う際は、その治療の効果があるのかを個々の症例で見極める必要がある。また、今後、症例を集積することにより、気管支喘息に準じた治療法の功罪を明確にする必要がある。

4. 人工呼吸

海外からの（特に成人症例での）報告から、H1N1 インフルエンザによる呼吸不全は ARDS に進展しやすいと認識されていたが、実際の小児の呼吸不全の症例は、通常の ARDS とは異なる病態を呈している。

一般に ARDS は肺泡のコンプライアンスが低下する病態と認識される。一方で、H1N1 インフルエンザによる呼吸不全の急性期は、前述のとおり、気道抵抗が高い病態である。

人工呼吸を行う際の気道内圧がどの程度必要になるかは次の式によって考えればよい。

$$Paw = (R \times dV/dt) + V \times (1/C) \quad (\text{式 1})$$

ここで、Paw は気道内圧、R は気道抵抗、dV/dt は流速、V は換気量、C はコンプライアンスである。気道抵抗 R が高いときは、上の式 1 の右辺が大きくなるため、それに打ち勝つだけの気道内圧 Paw が必要となる。すなわち、気道抵抗が高い病態に対しては、通常よりも高い気道内圧が必要となる。つぎに、

$$\tau = R \times C \quad (\text{式 2})$$

ここで、 τ は時定数である。時定数とは、仮に肺泡に 100 ml 入っているときに、そのうち 60 ml が肺泡から自然に排出されるのに必要な時間（単位：秒）である。時定数 τ の 2 倍の時間をとれば、肺泡に 100 ml 入っているうちの約 90 ml を排出することができるとされる。気道抵抗 R が高い場合は、式 2 より、 τ も自ずと高くなる。すなわち、気道抵抗が高い病態では時定数も大きくなる。このことは、呼気においては、肺泡に入っているガスを小出するためには十分な呼気時間が必要であることを示す。

一方、肺水腫のようにコンプライアンスが低下する病態では、式 1 から、C が低下すると、(1/C) はその逆数であるため (1/C) は増大し、式 1 の右辺が大きくなり、それに打ち勝つための気道内圧も高くなる必要がある。この点は、気道抵抗の増大と同様の対応となる。一方、式 2 に注目すると C が小さい病態の場合は、 τ は小さくなる。すなわち、呼気のしぼみが早いことを示している。コンプライアンスが低いときは、呼気において、肺泡はあっという間にしぼんでしまうため、呼気時間を短くするのが得策である。

コンプライアンスが低い病態では、人工呼吸では、速い呼吸回数で対応することが可能であるが、一方、気道抵抗が高い病態では、人工呼吸回数は、意図的に小さくすることが必要である。

今シーズン我々が経験した H1N1 インフルエンザ肺炎での人工呼吸の際、6 症例で気道抵抗を人工呼吸の初日に測定したところ、63、106、129、221、257、540（単位：cmH₂O/L/s）であった。身長 1 メートルの小児での気道抵抗は 10 cmH₂O/L/s 程度といわれており、そこことから判断すると、H1N1 インフルエンザでの気道抵抗が高いことが理解できる。また、我々が人工呼吸を行った H1N1 インフルエンザ肺炎の小児 13 症例では、pressure controlled ventilation で、人工呼吸の初日の吸気圧は 32 ± 7 cmH₂O に設定され、人工呼吸回数は 14 ± 4 回/分に設定されていたことも、気道抵抗が高いことの表れである。

人工呼吸中の低酸素血症に対しては、通常の ARDS では、肺容量の確保のため、高い PEEP を使用することが多い。しかし、H1N1 インフルエンザの呼吸不全では、肺全体の含気はかならずしも低下しておらず、気道抵抗が高い肺の領域では肺野が過進展していることも多い。したがって、低酸素血症だからといって盲目的に PEEP を高く設定することは推奨されない。また、低酸素血症に対しては、生存を改善させるか否かには議論があるものの、一酸化窒素 (NO) 吸入療法や腹臥位での人工呼吸を試みると、

酸素化が改善する症例がある。

気管挿管での人工呼吸以外に、近年は、マスクを用いた非侵襲的人工呼吸（NPPV）も、小児で利用される機会が多い。H1N1 インフルエンザ肺炎でも、我が国でも複数の施設での経験が報告されている。NPPV に慣れている施設では、気管挿管人工呼吸の前に、NPPV を試みることも可能である。

5. 鋳型気管支炎

H1N1 インフルエンザ・ウイルスは、前述のように下気道の気道粘膜に親和性が強いとされる。その結果、気道粘膜からの分泌物の亢進、さらにはそれがフィブリン状に気腔内で固まることにより、鋳型気管支炎の像を呈することがある。鋳型気管支炎では、保存的治療法を継続している間に改善してくることもあるため、酸素化障害がない場合、あるいは、呼吸苦が強くない場合は、酸素投与などで経過観察をすることが可能である。しかし、低酸素血症を伴う場合は、躊躇なく人工呼吸に踏み切るべきである。人工呼吸を行う場合は、理学療法や頻回の気管吸引などで、鋳型の気管吸引物がとれることがある。

人工呼吸を行っても低酸素血症の改善がない場合、あるいは、換気不全が強い場合などにおいては、人工呼吸下、あるいは全身麻酔下に、気管支鏡を用いて鋳型の除去を試みることもある。気管支鏡の使用においては、専門医への紹介が必要である。

6. 体外循環補助（extracorporeal membrane oxygenation; ECMO）

通常的人工呼吸で、酸素化が改善しない症例に対しては、ECMO を用いることがある。H1N1 においては、オーストラリアの成人症例で ECMO に至る症例が多かったことが報告されており、また、ECMO による生存率も比較的良好であった。この ECMO という治療法においては、経験が多い施設での管理が有利である。したがって、ECMO 使用が想定される重症例に対しては、早期に、ECMO 治療が可能な施設への紹介が重要である。呼吸不全に対する ECMO の一般的な適応は、

- a. 通常的人工呼吸で改善しない低酸素血症
- b. 気胸や気縦隔などで、人工呼吸での気道内圧を上昇させることが困難な場合

である。低酸素血症の評価の方法としては oxygenation index (OI) が用いられる。OI は以下の式で与えられる。

$$OI = 100 \times \text{気道内圧} \times FiO_2 \div PaO_2$$

OI が 40 を超えて改善の兆しがない場合は、ECMO の適応を考える。

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 21 年度）

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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.	日本小児 アレルギー 学会誌	24		2010 掲載 予定
松井猛彦 ほか.	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. 3(2010/3/17 版)				2010
中川 聡.	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				2010

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊

- 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 ----- 別項1を参照

- 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 ----- 別項2を参照

- 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.3(2010/03/17版) ----- 別項3を参照

- 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診療指針 ----- 別稿を参照

