

## 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<sup>1) 2)</sup> 岩田 力<sup>1)</sup> 勝沼 俊雄<sup>1)</sup> 南部 光彦<sup>1) 3)</sup>  
岡田 賢司<sup>1) 4)</sup> 近藤 直実<sup>1) 5)</sup>

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)<sup>1)</sup>

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

## 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

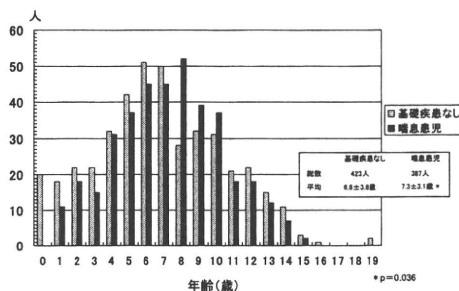
## 1) 年齢 (図1)：

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

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	(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 1. 年齢 (全体)



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 2. 性差 (全体)

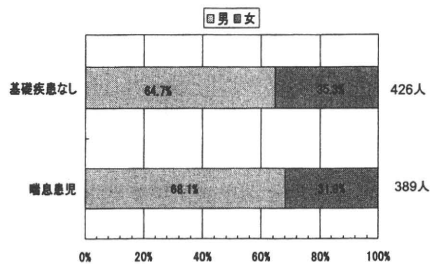
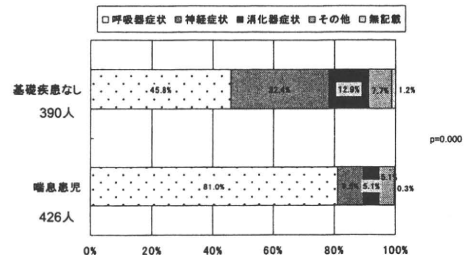


図 3. 入院理由 (全体)



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) :

図 4. 痙攣 (全体)

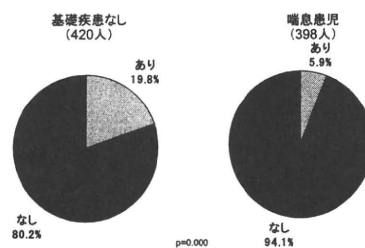
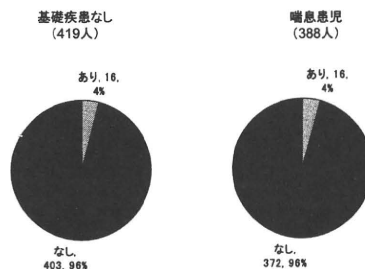


図 5. 脳症 (全体)



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) :

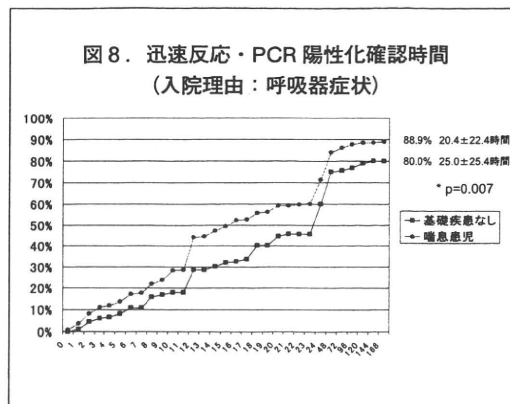
「基礎疾患なし」は $6.6 \pm 3.5$ 歳 (0~14歳に分布)、喘息患児は $7.4 \pm 3.0$ 歳 (1~15歳に分布) で、喘息患児は有意 ( $p=0.009$ ) に高かった。

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が陽性化した、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。



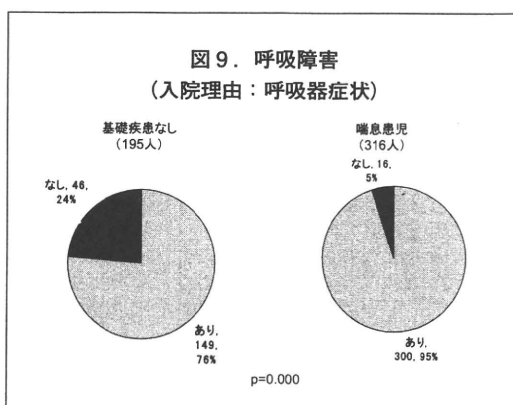
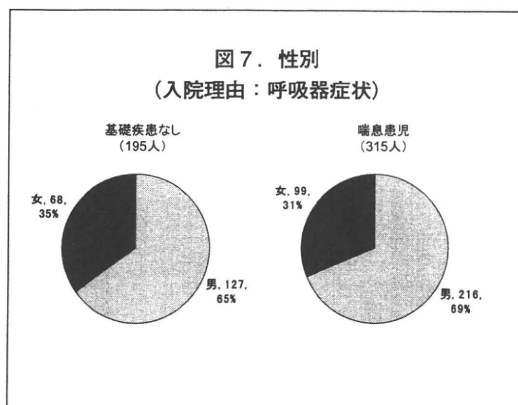
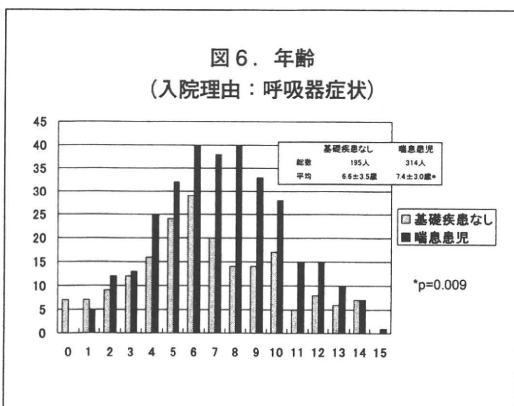
また、陽性化確認時間は、発熱後12時間以内、24時間以内、48時間以内で「基礎疾患なし」は各28.7%、60.0%、74.9%、喘息患児44.0%、71.2%、83.9%であった。

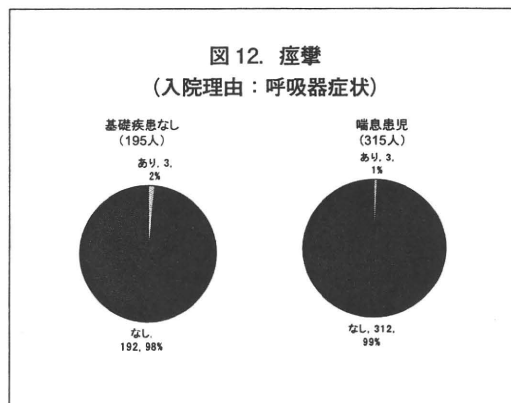
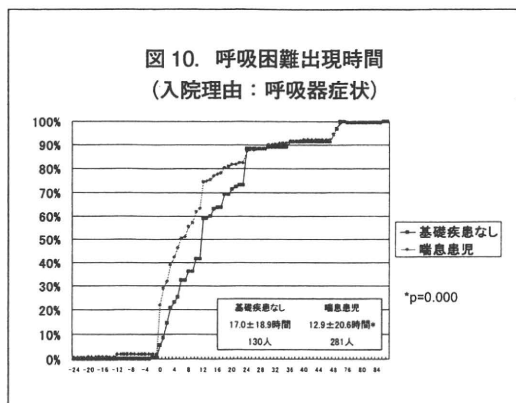
4) 呼吸障害 (図9) :

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 Sp<sub>o</sub><sub>2</sub> (経皮的動脈血酸素飽和度) 最低値 (図11) :

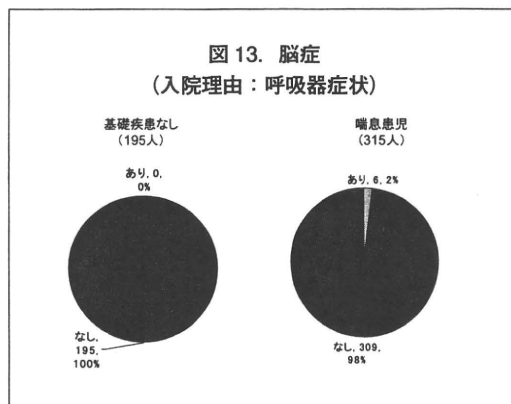
room air での Sp<sub>o</sub><sub>2</sub> 最低値は「基礎疾患なし」平均92.6%, 喘息患児平均90.8%で, 有意 (p=0.000) に喘息患児が低かった. Sp<sub>o</sub><sub>2</sub>80%以下は「基礎疾患なし」0人, 喘息患児3.3% (10人), Sp<sub>o</sub><sub>2</sub>89%以下は「基礎疾患なし」16.9%, 喘息患児30.9%, Sp<sub>o</sub><sub>2</sub>90~94%は「基礎疾患なし」44.6%, 喘息患児49.1%で, 喘息患児の呼吸障害の程度は「基礎疾患なし」より重症で, 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.



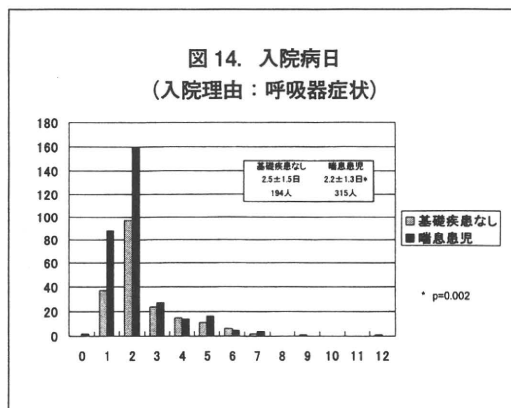
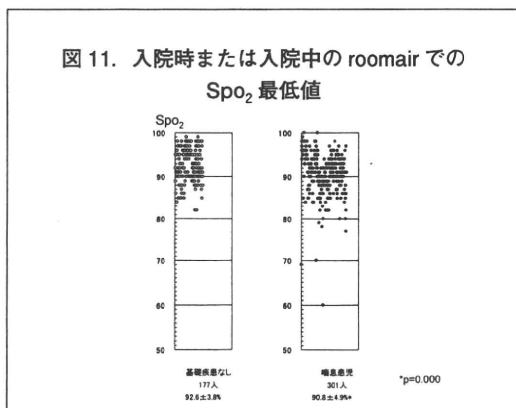
9) 入院病日 (図14) :

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.

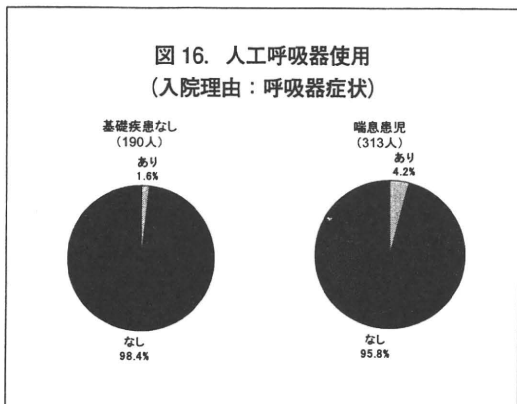
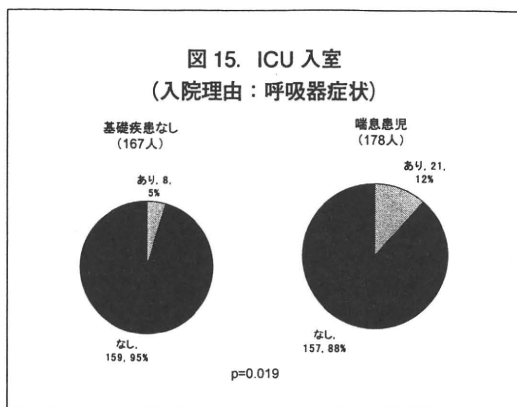
10) ICU 入室 (図15) :

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) :







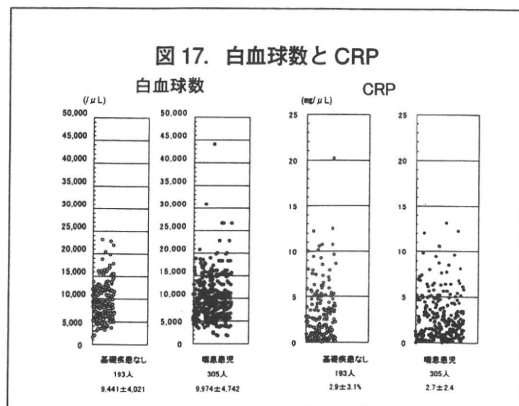
人工呼吸器の使用は、「基礎疾患なし」3人(1.6%)、喘息患児13人(4.2%)で、有意差はなかった。

12) 検査値

(1) 白血球数, CRP (図17)

白血球数(単位： $\mu\text{L}$ )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： $\text{mg/dL}$ )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)

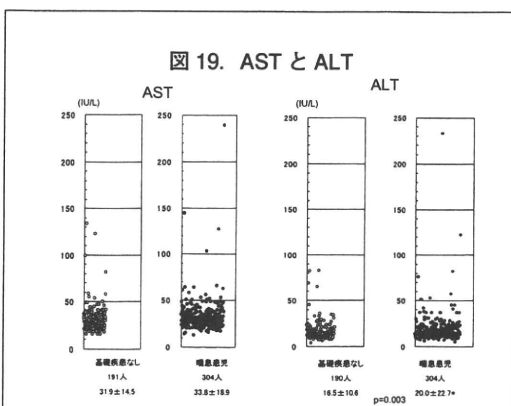
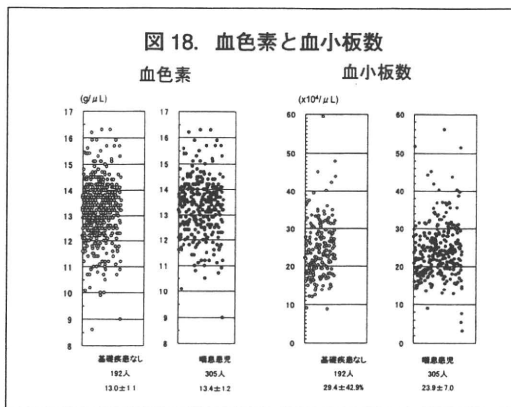
血色素(単位： $\text{g/dL}$ )の経過中最小値は「基礎疾患なし」平均13.0、喘息患児は平均13.4で有意差はなかった。10 $\text{g/dL}$ 未滿は「基礎疾患なし」3人、喘息患児は1例であった。

血小板数(単位： $\mu\text{L}$ )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： $\text{IU/mL}$ )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： $\text{IU/mL}$ )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。

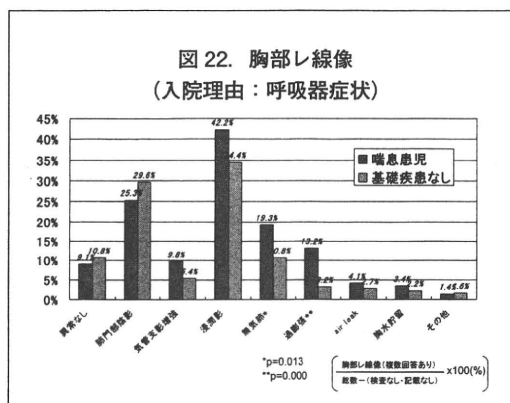
(5) ferritin (図21) :

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。

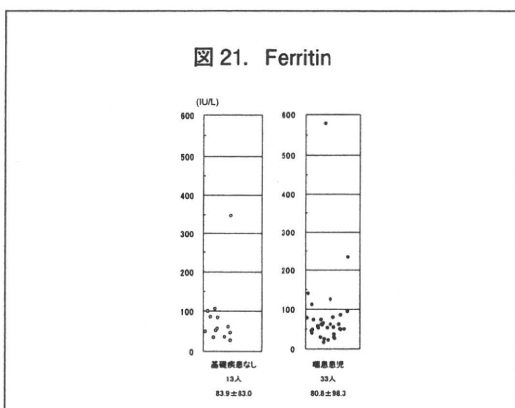
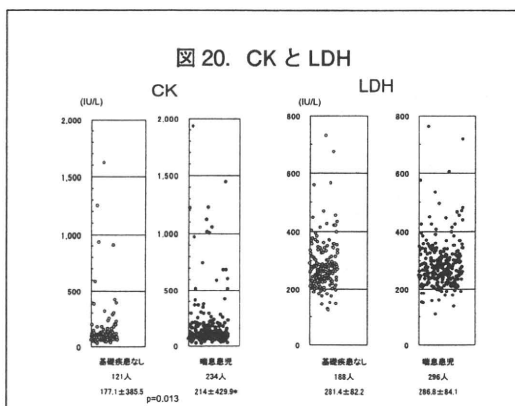


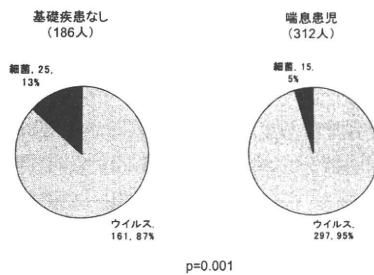
表 2. 両肺野のスリガラス様陰影, airbronchogram を伴う肺泡充実影 (入院理由：呼吸器症状)

	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を伴う肺泡充実影のみ	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)

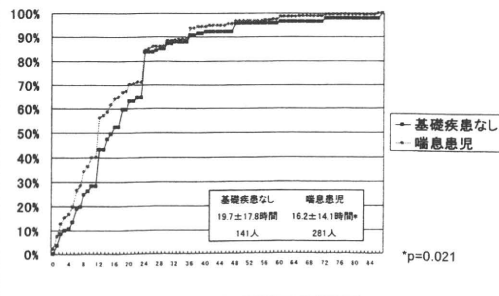


15) 抗ウイルス薬投与

(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<sup>R</sup>) が80%程度を占め、zanamivir (リレンザ<sup>R</sup>) 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)

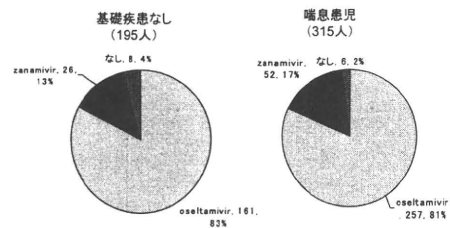
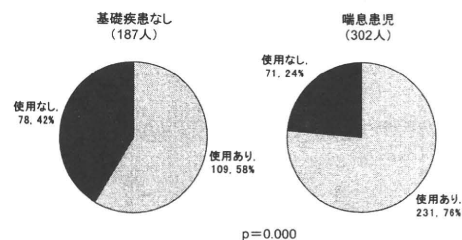
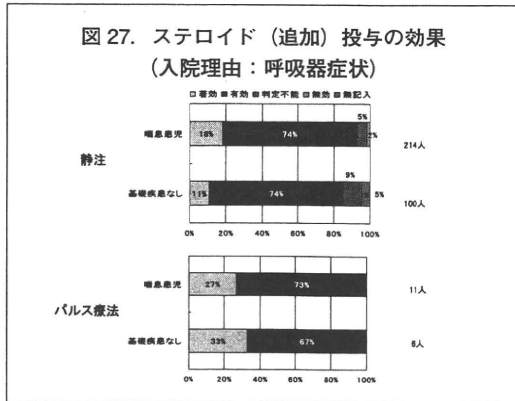


図 26. ステロイド薬(追加)投与 (入院理由：呼吸器症状)





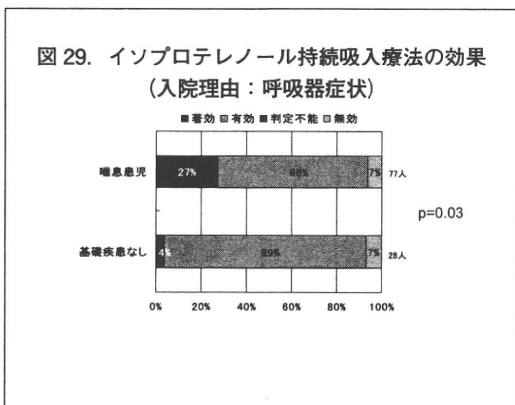
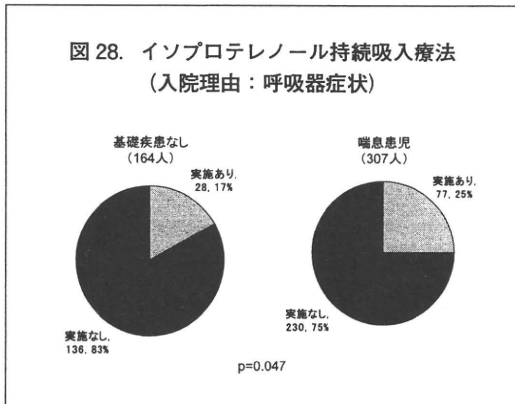
く、両群間に有意差はなかった。

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)



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。

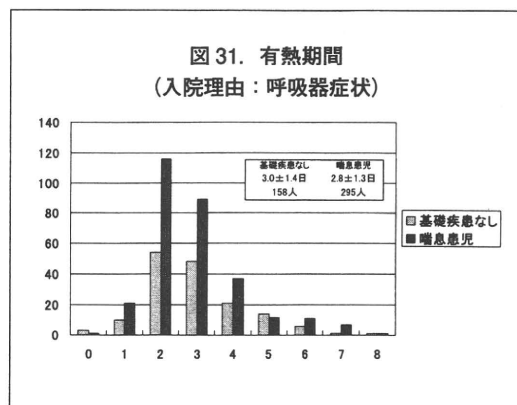
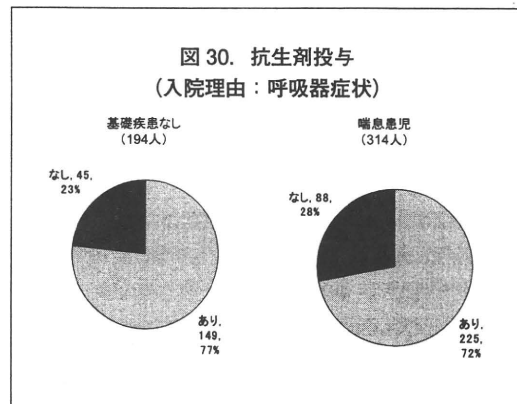
19) 有熱期間 (図31)：

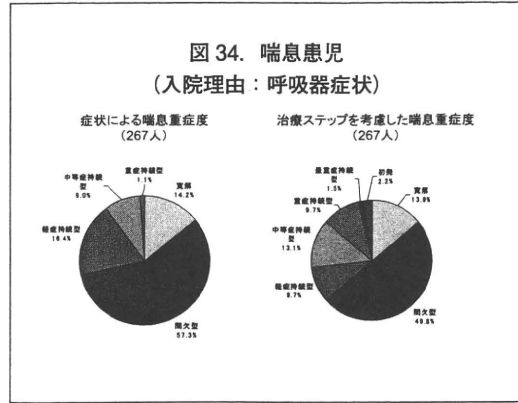
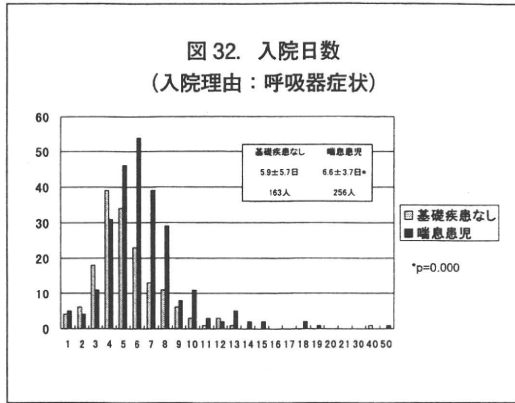
有熱期間は2~3日が多く、「基礎疾患なし」平均3.0日、喘息患児2.8日で有意差はなかった。有熱期間がなかった症例が「基礎疾患なし」3人、喘息患児1人いた。

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





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) :

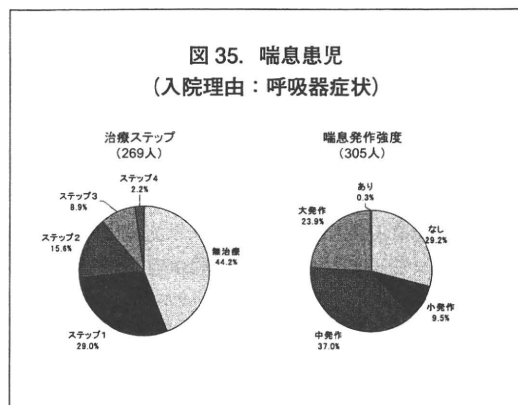
症状による見かけの喘息重症度は寛解 (14.2%) と間欠型 (57.3%) ではほぼ70%を占めていた。

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%) ではほぼ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。

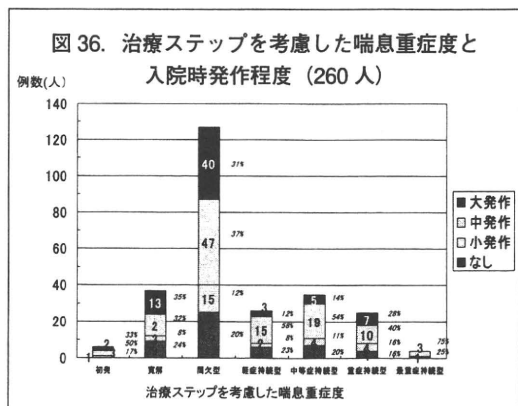
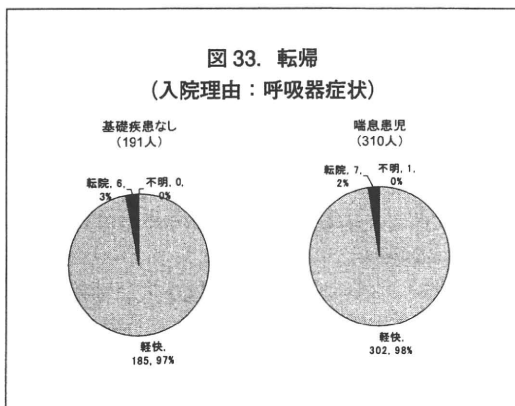
入院した喘息発作の強度は, 「なし」は29.2%であるが, 中発作 (37.1%) と大発作 (23.9%) が過半数 (60.9%) に生じていた。

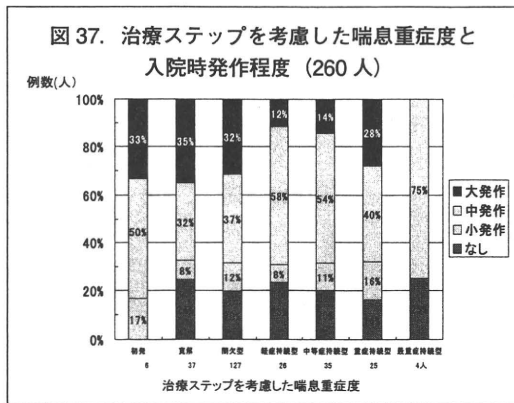


3) 喘息重症度と発作強度 :

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歳の間にい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かと推測された。

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<sub>2</sub>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とされたのは「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。

インプロテレン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、インプロテレン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、実施例では有効率が90%以上と評価されていた。「基礎疾患なし」に対するインプロテレン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る。

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)





# 新型インフルエンザワクチンと アナフィラキシー —アナフィラキシーの新しい分類—

国立病院機構福岡病院  
おか だ けん じ  
岡 田 賢 司

## I. 新型インフルエンザワクチン接種

新型インフルエンザワクチンは2009年10月より医療従事者から接種が始まった。それに先立ち、ワクチンの免疫原性と安全性を評価するため、国立病院機構職員200名の健康成人を対象とした無作為化比較試験が行われた。期間は2009年9月～10月、新型インフルエンザワクチンは2群（季節性インフルエンザワクチンと同じ抗原量 HA15 $\mu$ gを2回皮下注する群と抗原量が2倍（HA30 $\mu$ g）で2回とも筋注する群）に分けられ接種された。1回の接種で、HI 抗体価40倍以上に上昇した成人は約80%に達し、以後成人への接種回数が1回となった基礎臨床試験であった。この臨床試験で1名接種後のアナフィラキシーが報告されていた。

同じく国立病院機構67病院の医療従事者を対象に接種初期の安全性評価も行われた。期間は10月～11月に約20,000人を対象に新型インフルエンザワクチン接種が行われた。この臨床試験でもアナフィラキシーが1例報告され、アレルギー・喘息の既往のある方への接種の注意喚起「適切な準備と対応をして接種に当たるよう注意し、ワクチン接種後は少なくとも30分後までは、病院に待機させ、健康状態を確認する」がなされた。

## II. 接種後のアナフィラキシー例の増加

新型インフルエンザワクチンは10月中旬から優先順位に沿って進められ、基礎疾患をもつ方々への接種が広く行われた11月になり、受託医療機関からの副反応自発報告が増加してきた。平成21年11月26日付の報告を表1に示す。平成21年10月19日から11月24日までに、推定接種者数は約600万人（10mLバイアルを18人分、1 mLを2人分と仮定）。今回の事業では、疑いの如何にかかわらず、「接種後の死亡、重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」と判断されるものすべてが報告対象となっていた。この時点で副反応報告数は989例（0.02%）、この中で重篤な副反応93例（0.002%）、死亡26例（0.0004%）であった。重篤例93例のうち、アナフィラキシーショック5例・アナフィラキシー20例、非重篤896例中アナフィラキシー49例で計74例のアナフィラキシー例が報告された。頻度は、1/80,325接種と季節型インフルエンザワクチンより、はるかに高いことが懸念された。

## III. アナフィラキシー症例の評価

厚生労働省では、報告された新型インフルエンザワクチン接種後の死亡例や重篤な副反応例を薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対

表1 新型インフルエンザワクチン接種後の副反応 (平成21年10月19日から11月24日)

新型インフルエンザ対策推進本部事務局  
(医薬食品局安全対策課) 平成21年11月26日

受託医療機関における自発報告

- ・推定接種者数：5,944,108回 (10mLバイアルを18人分、1 mLを2人分と仮定)
- ・今回の事業では、疑いの如何にかかわらず、「接種後の死亡、重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」と判断されるものを報告対象

副反応報告数	989例	(0.02%)	(1/6,010接種)
重篤報告数	93例	(0.002%)	(1/63,915接種)
死亡数	26例	(0.0004%)	(1/228,620接種)

重篤例 93例	
・アナフィラキシーショック	5例 (1/1,188,821接種)
・アナフィラキシー	20例
非重篤 896例	
・アナフィラキシー	49例
計	74例 (1/80,325接種)

策部会の安全対策調査会および新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会合同で1例ずつ評価してきた。この中に、増加が懸念されたアナフィラキシー症例も追加され、専門家による評価が行われた。

この評価に使用されたのが、Red Book (R-Book2006)にも取り上げられているワクチン接種後の副反応評価の世界的な基準となりつつあるブライトン分類である。



#### IV. ブライトン協会

ブライトン協会は、予防接種後の副反応に関して、広く受け入れられる標準化された症例定義を作るために構成された、国際的なボランティアの協会である。図1に協力組織を示す。WHO (World Health Organization) や CDC (Center for Diseases Control and Prevention) だけでなく、欧州 CDC (ECDC) なども加わり、ワクチンの安全性、患者の治療、医薬品、監査事務、公衆衛生、ワクチン配送に関して専門的知識をもった国際的な組織となっている。このプロジェクトは2000年に運営委員会が発足し、ワーキンググループ

が作られた。図2に組織図を示す。3つのProjectから構成されている。ワーキンググループで作成された症例定義を成案とするDevelopmental project, それを評価するEvaluation project, 国際的に広めていくImplementation projectからなっている。ワークフローを図3に示す。例えば、アナフィラキシーが問題となると「Selection of Topic」で取り上げられ、「Working Group」が組織され、様々な角度からreviewがなされ、「症例定義」のドラフトが作成される。「Reference Group」などからの意見を取り入れ改訂が繰り返され、症例定義が提案される。これまでに作成された、または作成中の症例定義を表2に示す。

これらは、ブライトン標準化症例定義として知られている。この協会で収集・解析され、提示された安全性に関するガイドラインによって、ワクチン安全性に関する世界中の専門家間でワクチンに関するデータの共有と比較が容易になることが目的とされている。最新の定義などの追加情報は、オンラインで見ることができる ([www.brightoncollaboration.org/](http://www.brightoncollaboration.org/))。

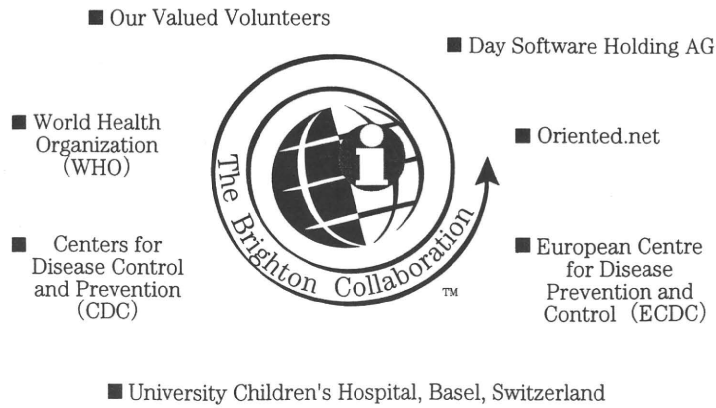


図1 ブライトン協会の協力組織

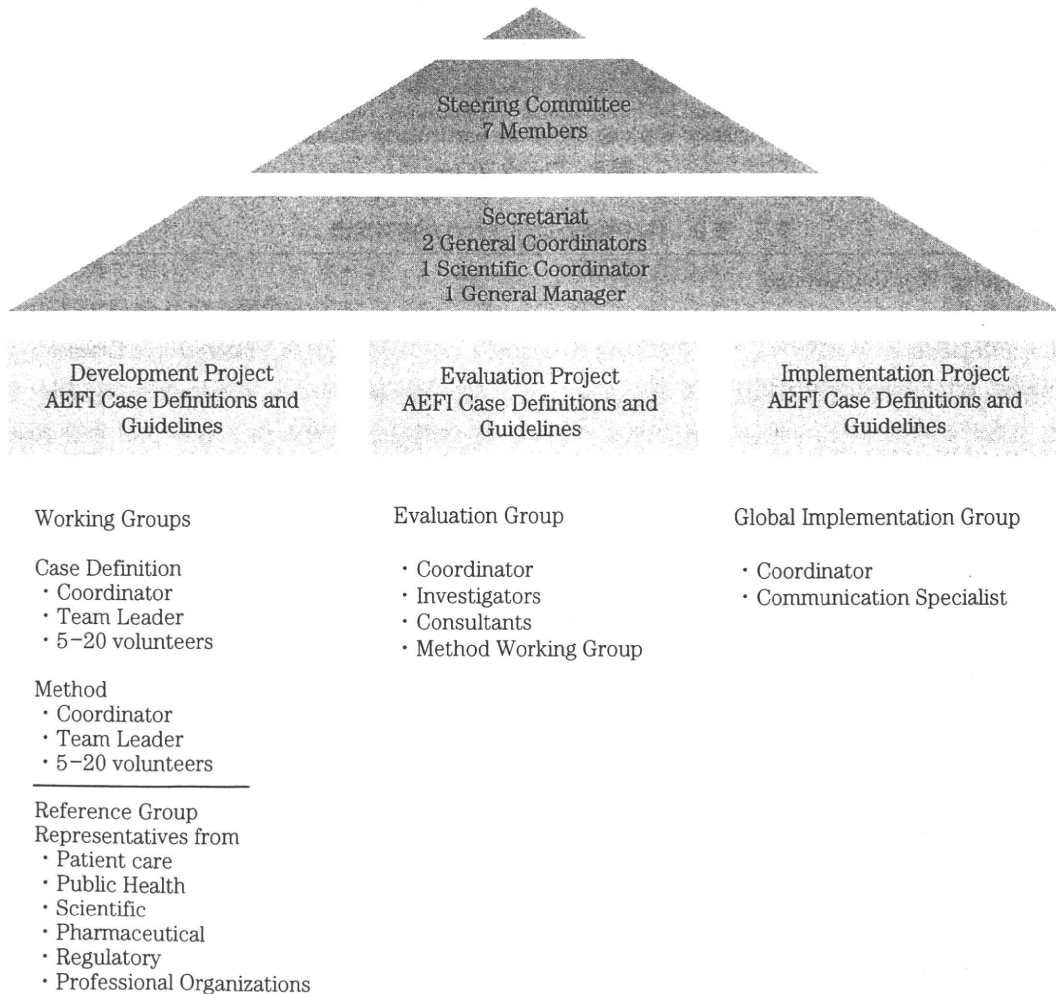
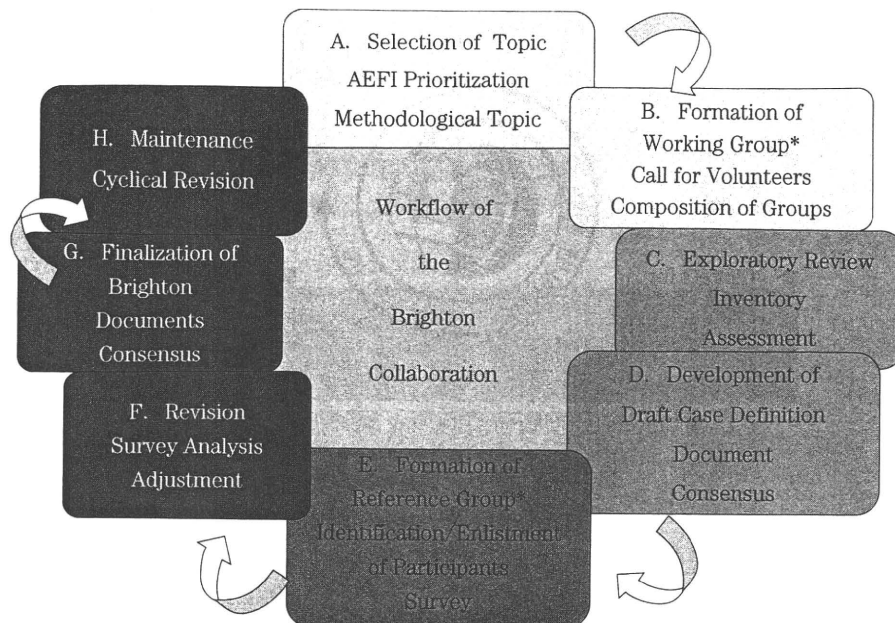


図2 組織図



\*Members of the WHO Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Vaccine Pharmacovigilance Working Group are particularly encouraged to participate.

図3 ワークフロー

表2 作成中または作成された症例定義

1. Ongoing Working Groups		
• Bells Palsy	• Diarrhea	• Guillain-Barré Syndrome
• Local Reactions	• Neonatal	• Viscerotropic Disease
• Viral Vector Vaccines Safety		
2. Closed Working Groups		
• Aseptic Meningitis	• Anaphylaxis	• Encephalitis
• Fatigue State	• Fever	• HHE
• Implementation	• Intussusception	• Method
• Persistent Crying	• Rash	• Seizure
• Sudden Unexpected Death Syndrome including SIDS	• Thrombocytopenia	• Vaccinia AEFI

### 1. アナフィラキシーの定義<sup>1)</sup>

2003年にアナフィラキシー・ワーキンググループから症例定義が提案された。アナフィラキシーとは「急速に進行し、生命に危険を及ぼすほどの重篤で多臓器の症状を呈する。食物、吸入抗原、虫刺、薬物および予防接種など多くの想定されるアレルゲン曝露後に発症する」と定義されている。

用語に関しては、“アナフィラキシー様反

応 (anaphylactoid reactions)”は、IgE と関係なく化学的刺激などで直接、肥満細胞が活性化されるもので、“アナフィラキシー”とは区別すべきであるが、臨床的には区別できないとしている。“アナフィラキシー反応 (anaphylactic reaction)”とは、皮膚・粘膜症状のみなど単一臓器だけの症状を呈した場合をさし、“アナフィラキシーショック”とは、多臓器にまたがる種々の症状を呈し、

表3 アナフィラキシーの症例定義 (Brighton 分類)

レベル	基準
必須基準	突発性の発症 徴候および症状の急速な進行 2つ以上の多臓器の症状
レベル1	1つ以上の Major 皮膚症状および1つ以上の Major 循環器症状 (または/および1つ以上の Major 呼吸器症状)
レベル2	2-1 1つ以上の Major 循環器症状および1つ以上の Major 呼吸器症状
	2-2 1つ以上の Major 循環器症状 (または1つ以上の Major 呼吸器症状) および1つ以上の異なる器官 (循環器および呼吸器は除く) で1つ以上の Minor 症状
	2-3 1つ以上の Major 皮膚症状および1つ以上の Minor 循環器症状 (または/および1つ以上の Minor 呼吸器症状)
レベル3	1つ以上の Minor 循環器症状 (または呼吸器症状) および2つ以上の異なる器官/分類から1つ以上の Minor 症状
レベル4	十分な情報が得られておらず, 症例定義に合致すると判断できない
レベル5	アナフィラキシーではない (診断の必須条件を満たさないことが確認されている)

\* 随伴症状を考慮した上, 報告された事象に対してほかに明らかな診断がつかない場合に適応される

特に循環不全および低換気など呼吸不全の症状が目立つ場合となっている。

この定義では, “アナフィラキシー” は, 蕁麻疹, 喘息など単一臓器のアレルギー症状 (アナフィラキシー反応) とは区別され, 同時に多臓器にまたがるアレルギー症状を呈した場合をさしている。特に皮膚・粘膜症状は, 他の原因による徴候 (敗血症性ショック, 失神, 心筋梗塞, 低血圧性ショックなど) と鑑別する際のキーポイントとなる。

予防接種後のアナフィラキシーは, 重篤であるが頻度は極めて低い。100万ドーズあたり1~10と推定されているが<sup>2)~4)</sup>, 国際的に共通の症例定義がないため, 比較できるような報告はないのが現状である。

## 2. ブライトン標準化症例定義

ブライトン標準化症例定義を表3~5に示す。必須条件として, ①突発性の発症, ②徴候および症状の急速な進行, ③2つ以上の多臓器の症状が挙げられている。表4および表5に示す Major および Minor 基準に従って, カテゴリーをレベル1~5に分類する。レベル1は, 皮膚・粘膜症状の Major 基準

に挙げられている症状に, 循環器 and/or 呼吸器の Major 基準に該当する症状があった場合に適用される。図4にアルゴリズムを示す。

## 3. ブライトン分類評価による新型インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシー

2009年10月19日~2010年3月9日までに, 新型インフルエンザワクチンは出荷数量 (接種回数) 1146.5万回と推定されている。このうち, 接種医療機関からアナフィラキシーとして報告されたのが118件, そのうち重篤が54件であった。1例ずつブライトン分類に基づき企業評価が実施され, 専門委員の評価も加えられた。アナフィラキシーと考えられるレベル3以上の報告数は54例 (45.8%) となった。重篤と報告された54例中はレベル3以上は29例 (53.7%) であった。アナフィラキシーと評価された頻度は, 100万回接種で4.7件, 重篤例は2.5件であった。

季節性インフルエンザワクチン接種後のアナフィラキシーの頻度は, 100万接種あたり0.2~0.3と推定されている。今回の新型インフルエンザワクチン接種後は, 100万接種あ

表4 Major 基準

皮膚症状/粘膜症状	<input type="checkbox"/> 全身性蕁麻疹 もしくは 全身性紅斑 <input type="checkbox"/> 血管浮腫 (遺伝性のものを除く), 局所もしくは全身性 <input type="checkbox"/> 発疹を伴う全身性癢痒感
循環器系症状	<input type="checkbox"/> 測定された血圧低下 <input type="checkbox"/> 非代償性ショックの臨床的な診断 (少なくとも以下の3つの組み合わせにより示される) <input type="radio"/> 頻脈 <input type="radio"/> 毛細血管再充満時間 (3秒より長い) <input type="radio"/> 中枢性脈拍微弱 <input type="radio"/> 意識レベル低下 もしくは 意識消失
呼吸器系症状	<input type="checkbox"/> 両側性の喘鳴 (気管支けいれん) <input type="checkbox"/> 上気道性喘鳴 <input type="checkbox"/> 上気道腫脹 (唇, 舌, 喉, 口蓋垂, 喉頭) <input type="checkbox"/> 呼吸窮迫—以下の2つ以上 <input type="radio"/> 頻呼吸 <input type="radio"/> 補助的な呼吸筋の使用増加 (胸鎖乳突筋, 肋間筋等) <input type="radio"/> 陥没呼吸 <input type="radio"/> チアノーゼ <input type="radio"/> 喉音発生

表5 Minor 基準

皮膚症状/粘膜症状	<input type="checkbox"/> 発疹を伴わない全身性癢痒感 <input type="checkbox"/> 接種局所の蕁麻疹	<input type="checkbox"/> 全身がちくちくと痛む感覚 <input type="checkbox"/> 有痛性眼充血
循環器系症状	<input type="checkbox"/> 末梢性循環の減少 (少なくとも以下の2つの組み合わせにより示される) <input type="radio"/> 頻脈 <input type="radio"/> 血圧低下を伴わない毛細血管再充満時間 (3秒より長い) <input type="radio"/> 意識レベルの低下	
呼吸器系症状	<input type="checkbox"/> 持続性乾性咳嗽 <input type="checkbox"/> 咽喉閉塞感 <input type="checkbox"/> 喘鳴もしくは上気道性喘鳴を伴わない呼吸困難	<input type="checkbox"/> 嘔声 <input type="checkbox"/> くしゃみ, 鼻水
消化器系症状	<input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 腹痛 <input type="checkbox"/> 悪心 <input type="checkbox"/> 嘔吐	
臨床検査値	<input type="checkbox"/> 通常の上限以上の肥満細胞トリプターゼ上昇	

たり2.5~4.7と推定された。

今回の事業では、疑いの如何にかかわらず、「接種後の死亡、重篤なもの、後遺症を残す可能性のあるもの」と判断されるものすべてが報告対象となっている。アナフィラキシーも同様に疑わしい症例はすべて報告されている可能性がある。一方、季節性インフルエンザワクチンでは、接種医または本人や保

護者が副反応と判断したものだけが報告されていたことも、この差の要因と考えられる。さらに、医療関係者だけでなく社会の関心も高かったことも一因と考えられる。



## V. これからの課題

“アナフィラキシー” そのものも、国際的

必須3条件  
(1) 突発性の発症 (2) 徴候および症状の急速な進行 (3) 2つ以上の多臓器の症状

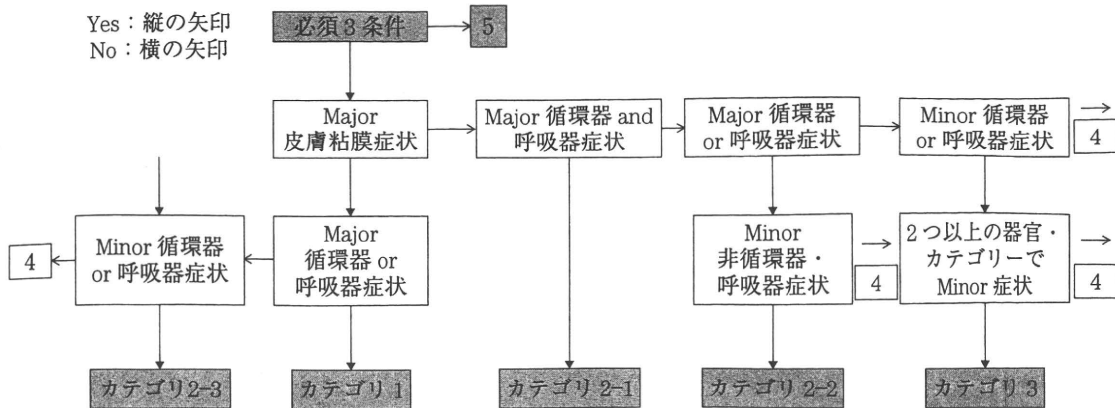


図4 アナフィラキシーの症例定義 アルゴリズム

に統一された定義はまだ存在しない。2003年にアナフィラキシー・ワーキンググループから症例定義が提案されて以降、9,547編の予防接種後の過敏反応、アナフィラキシーなどの報告がある<sup>1)</sup>。多くは症例報告であり、症例定義も様々であり、ワーキンググループで更なる検討が続けられている。

文 献

1) Ruggenberg JU et al : Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group. Anaphylaxis ; case definition and guidelines for data collec-

tion, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 25(31) : 5675~5684, 2007

2) Pool V et al : Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps rubella vaccine in the United States. Pediatrics 110(6) : e71, 2002  
3) Patja A et al : Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. Pediatr Infect Dis J 19(12) : 1127~1134, 2000  
4) Bohlke K et al : Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. Pediatrics 112(4) : 815~820, 2003



# インフルエンザワクチンは吸入か 皮下注射か、いずれがベターか

岡田 賢司\*

経鼻噴霧の弱毒生インフルエンザワクチン (LAIV) と注射による3価不活化インフルエンザワクチン (TIV) の両者とも、小児および成人に有効であることが証明されているが、これらワクチンの有効性を直接比較したデータは少ない。LAIV と TIV の効果を比較する研究は、様々な対象や多くの異なる結果指標を用いて実施されてきた。

現時点では、特定の状況や集団において、どちらのワクチンが有益であるかを判断するには、十分なエビデンスが揃っていない。なお、国内には、LAIV は導入されていない。

Key Words : インフルエンザワクチン/投与経路

## I. インフルエンザウイルス感染

インフルエンザは、インフルエンザウイルスが気道粘膜の上皮細胞に感染し、数日の潜伏期間後に発症する急性呼吸器感染症である。感染は、ウイルス表面のヘマグルチニン (HA) が気道上皮細胞のシアル酸に結合することによって成立する。細胞内で増殖したウイルスが細胞外に出る際に、もう1つの糖蛋白質であるノイラミニダーゼ (NA) が働く。細胞外に出たウイルスは、隣接する上皮細胞へと感染を拡大していく。

## II. インフルエンザウイルス感染に対する 防御機構

インフルエンザウイルス感染で誘導される特異的 IgA (免疫グロブリン A) 抗体は、産生される場と分泌される場が異なっている。感染が成立する上気道での

IgA 抗体産生の中心は、齧歯類では鼻咽頭関連リンパ組織 (nasopharyngeal-associated lymphoid tissue: NALT)、ヒトでは Waldeyer's Ring とされている<sup>1,2)</sup>。

リンパ組織で誘導された IgA 抗体産生前駆細胞は、血中に入り、気道の粘膜固有層に分布し、IgA 抗体産生細胞に分化し、2量体の IgA 抗体を産生する。この IgA 抗体は、上皮細胞の poly-Ig レセプターに結合し、細胞内を能動的機構によって運ばれ粘膜表面に分泌される。この分泌型 IgA 抗体は、単量体の IgG (免疫グロブリン G) 抗体よりも変異ウイルスに対する交叉反応性が高くなるばかりでなく、受動的にしみ出す IgG 抗体よりも粘膜表面に大量に存在し、気道粘膜のウイルスの中和に働く。

インフルエンザウイルス感染でのマウスの系<sup>3)</sup>では、鼻洗浄液中のウイルス量は感染3日目に最大になり、5日目ごろまで持続する。その後、ウイルス量は

\* Kenji Okada 国立病院機構福岡病院 統括診療部長