



は特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias : IIPs) として分類されているものの、一般的にはウイルス感染や Sjögren 症候群、慢性肝炎、血液疾患などに伴って見られる場合が多く、したがってさまざまな要因による肺病変の 1 つのパターンとして扱われることが多い。

HIV 感染者であり、病理学的に LIP と診断された患者の BAL 中には HIV や HIV 抗体が検出されることが報告されている²¹⁾。HIV 感染 T リンパ球が肺病理組織中に多く見られていることから、HIV 感染が直接 LIP の発生に関与していると考えられている²²⁾。

1 臨床像・検査所見

LIP では発症は緩徐であり、呼吸器症状としては徐々に進行する呼吸困難や乾性咳嗽が主体になる。理学所見上、呼吸音は正常か、両側肺底部の fine crackles が聴取されたとしてもわずかであり、これらの所見からは日和見感染症との区別は困難な場合がある。呼吸機能検査では拘束性換気障害を呈し、拡散能検査では種々の程度の障害が見られる。血液検査所見では軽度の貧血や、多クローン性の異常蛋白血症を約 80% 程度に認めるとされる²³⁾。

2 画像所見

胸部 X 線上は、LIP に特異的な所見はないものの、両側性、下肺野優位の粒状網状陰影が見られることが多い。16 例の LIP 症例についての画像検討²⁴⁾では、小粒状影を呈するものから斑状の肺胞陰影を呈するものまで 3 型に分類した。3 mm 以下の結節を有し網状粒状影を呈するものを type 1、3~5 mm の結

節を有し網状粒状影を呈するものを type 2、type 1, 2 いずれかの所見に少なくとも 1 カ所の斑状の肺胞陰影を呈するものを type 3 に分類した結果、type 1, 2 と比較し type 3 のほうが予後がよいことが示されており、強い免疫反応を反映している可能性が示唆されている。

胸部 CT 所見は、Johkoh ら²⁵⁾によれば、HRCT 上両側 (95%)、びまん性 (64%) に陰影を認め、小葉中心性の粒状影 (100%) をはじめとして、胸膜直下の結節 (86%)、気管支血管束の肥厚 (86%)、小葉間隔壁の肥厚 (82%)、1~30 mm までの結節 (68%) が多く認められた。その他にも嚢胞性病変を伴っているものも多く見られている (表 2)。

3 治療

HIV 関連の LIP の治療報告は少なく、確立された治療方法や治療のメリットなどは明らかにはなっていない。特に成人例は少なく、限られた少数の報告では HAART 単独で改善したという報告²⁶⁾がある。

その他の肺合併症

1 COPD

Diaz らの報告²⁷⁾によると、HIV 感染者では胸部 CT 上気腫性変化を呈するものは、非 HIV 感染者に比べると多いことが示されている。また、HIV 感染者では 1 秒率が低い傾向にあり、DLCO も低下していた。喫煙の影響が大きいと考えられるが、それ以外にも前述のごとく HIV 感染そのものが肺病変の発症に関与している可能性は十分に考えられる。

HIV 感染そのものが全身の炎症を惹起しているという考え方や、COPD は全身の炎症としてとらえられる考え方が定着しつつあり、両者の関連について今後明らかになっていくことが期待される。

2 肺高血圧

1987 年に最初の報告がなされて以来、HIV 感染に関連する肺高血圧の報告は比較的多く見られる。HIV 感染そのものが独立した発症因子になることが示唆されているが、病変部位に HIV の存在は示されていない。HIV 感染に伴う全身炎症、特に血管炎が関与している可能性があり、今後の病態解明が待たれる。病理学的には原発性肺高血圧症と同様に複雑な血管病変を呈するが、HIV 感染者 131 例の検討²⁸⁾では plexiform lesion や thrombotic pulmonary arteriopathy が多く見られる。同報告によると、進行性の呼吸困難 (85%)、浮腫 (30%)、乾性咳嗽 (19%)、全身倦怠感 (13%)、失神 (12%)、胸痛 (7%) などの症状が見られ、胸部 X 線では心拡大 (72%) や肺門部血管陰影の増強・拡大 (71%) が見られ、心臓超音波検査による右心負荷所見 (98%) も多く認められる。治療については、HAART に加え、通常の原因性肺高血圧症と同様の抗凝固療法や血管拡張薬の投与などが行われている。

3 肺胞出血

肺胞出血は気管支鏡検査で比較的良好に見られる所見である。273 例の BAL 所見の検討²⁹⁾ではその 32% に肺胞出血が認められたが、臨床的に喀血を呈したのは 1 例のみであった。肺胞出血はサイトメガロウイルス感染や侵襲

性アスペルギルス症、肺カポジ肉腫などに続発して発症することが多いとされる。

4 肺胞蛋白症

HIV 感染者における二次性肺胞蛋白症の報告³⁰⁾がある。日和見感染症、特に *Pneumocystis jirovecii* 肺炎に続発した例の報告がある。

5 閉塞性細気管支炎・器質化肺炎

HIV 感染に関連する閉塞性細気管支炎・器質化肺炎についてまとまった報告³¹⁾があるが、その臨床的特徴や治療については非 HIV 感染者と同様である。

6 サルコイドーシス

少数ながら HIV 感染とサルコイドーシスの合併の報告も見られる³²⁾。両者は一見すると病態生理学的には相反するものの共存に思われる。すなわち、サルコイドーシスが肉芽腫性疾患であり、その肺病変では CD4 陽性リンパ球が関与しているのに対し、HIV 感染では肉芽腫形成が阻害される方向に働き、かつ肺病変では CD8 陽性リンパ球が関与しているためである。両者が共存し得る原因についてはこれまでのところ明らかにはなっていない。同じ報告では、一方で HAART 導入後にサルコイドーシスを発症したという症例も提示されているが、これは HAART に伴い CD4 陽性細胞が回復した結果生じる、一種の免疫再構築症候群と考えられている。これらはステロイド投与により改善が認められた。サルコイドーシスと HIV 感染の合併例について、その免疫学的な機序については非常に興味深く、今後の知見の集積が期待される。

K

おわりに

HIV 感染症における HAART が定着し、免疫能を維持することが可能となった現在、悪性疾患や各種炎症性肺疾患の頻度は今後増加するものと考えられる。数多くの非感染性呼吸器疾患を診るうえで呼吸器科の役割はますます重要になるものと考えられる。

謝辞：本稿の執筆にあたり症例の画像（図 1, 2）を提供して下さった国立国際医療研究センターエイズ治療・研究センターの照屋勝治先生に深謝いたします。

文献

- 1) MMWR. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992 ; 41 : 1-19.
- 2) Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Cumulative incidence of cancer among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer* 2011 ; 117 : 1089-96.
- 3) Engels EA, Brock MV, Chen J, et al. Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 1383-8.
- 4) Grogg KL, Miller RE, Dogan A. HIV infection and lymphoma. *J Clin Pathol* 2007 ; 60 : 1365-72.
- 5) Eisner MD, Kaplan LD, Herndier B, et al. The pulmonary manifestations of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Chest* 1996 ; 110 : 729-36.
- 6) Sider L, Weiss AJ, Smith MD, et al. Varied appearance of AIDS-related lymphoma in the chest. *Radiology* 1989 ; 171 : 629-32.
- 7) Bazot M, Cadranel J, Benayoun S, et al. Primary pulmonary AIDS-related lymphoma : radiographic and CT findings. *Chest* 1999 ; 116 : 1282-6.
- 8) Mounier N, Spina M, Gisselbrecht C. Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-

- infected patients. *Br J Haematol* 2007 ; 136 : 685-98.
- 9) Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C, et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 4123-8.
- 10) Kaplan LD, Lee JY, Ambinder RF, et al. Rituximab does not improve clinical outcome in a randomized phase 3 trial of CHOP with or without rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin lymphoma : AIDS-Malignancies Consortium Trial 010. *Blood* 2005 ; 106 : 1538-43.
- 11) Bower M, Collins S, Cottrill C, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Med* 2008 ; 9 : 336-88.
- 12) Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994 ; 266 : 1865-9.
- 13) Aboulaia DM. The epidemiologic, pathologic, and clinical features of AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma. *Chest* 2000 ; 117 : 1128-45.
- 14) Miller RE, Tomlinson MC, Cottrill CP, et al. Bronchopulmonary Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. *Thorax* 1992 ; 47 : 721-5.
- 15) Huang L, Schnapp LM, Gruden JF, et al. Presentation of AIDS-related pulmonary Kaposi's sarcoma diagnosed by bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 1385-90.
- 16) Gruden JF, Huang L, Webb WR, et al. AIDS-related Kaposi sarcoma of the lung : radiographic findings and staging system with bronchoscopic correlation. *Radiology* 1995 ; 195 : 545-52.
- 17) Gasparetto TD, Marchiori E, Lourenco S, et al. Pulmonary involvement in Kaposi sarcoma : correlation between imaging and pathology. *Orphanet J Rare Dis* 2009 ; 4 : 18.
- 18) Newell M, Milliken S, Goldstein D, et al. A phase II study of liposomal doxorubicin in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Aust N Z J Med* 1998 ; 28 : 777-83.
- 19) Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multi-center trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2002 ; 95 : 147-54.
- 20) Engels EA. Non-AIDS-defining malignancies in

- HIV-infected persons : etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention opportunities. *AIDS* 2009 ; 23 : 875-85.
- 21) Resnick L, Pitchenik AE, Fisher E, et al. Detection of HTLV-III/LAV-specific IgG and antigen in bronchoalveolar lavage fluid from two patients with lymphocytic interstitial pneumonitis associated with AIDS-related complex. *Am J Med* 1987 ; 82 : 553-6.
 - 22) Chayt KJ, Harper ME, Marselle LM, et al. Detection of HTLV-III RNA in lungs of patients with AIDS and pulmonary involvement. *JAMA* 1986 ; 256 : 2356-9.
 - 23) Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, et al. Lymphoid interstitial pneumonia : a narrative review. *Chest* 2002 ; 122 : 2150-64.
 - 24) Oldham SA, Castillo M, Jacobson FL, et al. HIV-associated lymphocytic interstitial pneumonia : radiologic manifestations and pathologic correlation. *Radiology* 1989 ; 170 : 83-7.
 - 25) Johkoh T, Muller NL, Pickford HA, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia : thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology* 1999 ; 212 : 567-72.
 - 26) Dufour V, Wislez M, Bergot E, et al. Improvement of symptomatic human immunodeficiency virus-related lymphoid interstitial pneumonia in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 6.
 - 27) Diaz PT, King MA, Pacht ER, et al. Increased susceptibility to pulmonary emphysema among HIV-seropositive smokers. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 369-72.
 - 28) Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, et al. HIV-related pulmonary hypertension : analytic review of 131 cases. *Chest* 2000 ; 118 : 1133-41.
 - 29) Vincent B, Flahault A, Antoine M, et al. AIDS-related alveolar hemorrhage : a prospective study of 273 BAL procedures. *Chest* 2001 ; 120 : 1078-84.
 - 30) Ruben FL, Talamo TS. Secondary pulmonary alveolar proteinosis occurring in two patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med* 1986 ; 80 : 1187-90.
 - 31) Sanito NJ, Morley TF, Condoluci DV. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in an AIDS patient. *Eur Respir J* 1995 ; 8 : 1021-4.
 - 32) Foulon G, Wislez M, Naccache JM, et al. Sarcoidosis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : 418-25.

小児看護

THE JAPANESE JOURNAL OF CHILD NURSING, MONTHLY

Vol.34 No.10 SEPTEMBER

2011

小児における インフルエンザ対策

連載

看護師の英語文献利用と英語学習
看護英語論文で
よく使われる英語表現



生を支える子どもホスピス；欧州からの風
知と技の結集；
「ケアする/される」を超えて

へるす出版

インフルエンザの基礎知識

川名明彦

Kawana Akihiko

防衛医科大学校内科学2 (感染症・呼吸器)

Key Words : インフルエンザ, パンデミック (H1N1)2009, ノイラミニダーゼ阻害薬, パンデミック

要旨 : インフルエンザは、インフルエンザウイルスによって起こる急性感染症である。臨床診断には迅速診断キットが用いられる。治療にはノイラミニダーゼ阻害薬を使用する。予防にはワクチンが重要である。感染対策として飛沫予防策を実施する。2009年にはパンデミック (H1N1)2009ウイルスが出現しパンデミックとなった。その病原性は季節性インフルエンザと比較して大きな差はなかったが、この流行がもたらした影響は大きい。

はじめに

インフルエンザは冬季に流行するありふれた疾患で、通常は自然治癒する予後良好な疾患である。近年は迅速診断キットが普及し、また抗インフルエンザウイルス薬も広く使用されるようになり、比較的御しやすい感染症と考えられがちである。しかし2009年にみられたように、時として新亜型のウイルスが出現してパンデミックを起こしたり、抵抗力の弱い患者にとっては生命にかかわる合併症をもたらすことのある油断のできない感染症である。また、流行期間中は院内感染(医療関連感染)の原因ともなりうるため、その制御は重要である。

本号の特集は「小児におけるインフルエンザ対策」であり、各論として最近の流行状況、抗インフルエンザウイルス薬、ワクチン、感染対策などが述べられるが、本稿では本ウイルスに関する一般的な知識についてその概要をまとめる。

1288

I インフルエンザのウイルス学¹⁾²⁾

1. ウイルスの特徴

インフルエンザウイルス(influenza virus)は、オルソミクソウイルス科(Orthomyxoviridae)に属するRNAウイルスである。インフルエンザウイルスにはA型、B型ならびにC型があり、これらはウイルス粒子の内部蛋白質である核蛋白質とマトリックス蛋白質の抗原性の違いによって決まる。ウイルスは、電子顕微鏡で直径80~120nmの球形あるいは多形~糸状の粒子として観察される。A型およびB型ウイルスのエンベロープ上には、赤血球凝集素(hemagglutinin; HA)とノイラミニダーゼ(neuraminidase; NA)という2種類の糖蛋白質がスパイク状に突出している。HAは3量体で宿主細胞へのレセプター結合能と膜融合能を、NAは4量体でレセプター破壊能(ウイルスが感染細胞から遊離するとき働く)をもつ。HAはウイルスの主要な抗原であり、HA

小児看護, 34(00):1288-1295, 2011.

に対する抗体は宿主の感染防御において重要である。このほか、A型ではM2蛋白質がエンベロープに組み込まれており、水素イオンチャンネルとして働く。C型ウイルスにおいては、A型におけるHAとNAの機能を併せもつヘマグルチニンエステラーゼ(hemagglutinin-esterase; HE)蛋白質がウイルス表面にスパイク状に存在する。

抗原性の違いから、A型インフルエンザウイルスのHAは16種類(H1~H16)、NAは9種類(N1~N9)があり、その組み合わせだけ亜型が存在する。A型ウイルスは宿主域が広く、カモなどの水禽のほか、ニワトリなどの家禽類、ヒト、ブタ、ウマ、クジラなどの哺乳類にも広く感染するが、自然宿主とされる水禽類の世界にはすべての亜型が存在する。一方、B型インフルエンザウイルスのHAとNAには亜型はなく、自然宿主はヒトである。C型ウイルスのHEにも亜型はなく、自然宿主はヒトである。すなわち、A型インフルエンザは人獣共通感染症といえる。

2. 抗原変異

A型インフルエンザウイルスは毎年流行を繰り返すが、これはウイルス表面のHAやNAの抗原性が常に変化しているため過去に感染したウイルス株に対する抗体が次に感染した別のウイルス株を中和できないことによる。A型ウイルスの抗原変異には、連続変異と不連続変異という2つの機序がある。

連続変異(antigenic drift)とは、HA、NAを構成するアミノ酸の抗原性が少しずつ変化することで、小変異ともいう。これは抗原を決定する分子に点突然変異が起こるため生じる。連続変異は毎年の流行の主な原因となる。

不連続変異(antigenic shift)とは、ウイルスの遺伝子再集合によって抗原性が一挙に変化することで、大変異ともいう。A型インフルエンザウイルスの遺伝子は8つの分節に分かれているため、異なる2種類のウイルス株が同一細胞に感染した場合、感染細胞内で遺伝子分節が種々の組み合わせで混合し、新しいウイルスが合成されることを遺伝子再集合という。先述のとおり、動物の世界には多くの亜型のウイルスが存在するため、動物のウ

イルスとの遺伝子再集合によりヒトにとって新亜型のインフルエンザウイルス(一般に「新型インフルエンザ」と称される)が発生する。新型インフルエンザが発生すると、人類のほとんどがそのウイルスに対して抗体をもたないため、パンデミックとなりうる。パンデミックを起こす可能性があるのはA型ウイルスである。

3. 過去のパンデミックと

「パンデミック(H1N1)2009」

遺伝子再集合によって生まれた新亜型ウイルスは、過去に幾度もパンデミックを引き起こしてきた。20世紀に限定しても、大きなパンデミックが3回発生している。それは、1918年に発生した「スペインインフルエンザ」(H1N1亜型)、1957年に発生した「アジアインフルエンザ」(H2N2亜型)ならびに1968年に発生した「香港インフルエンザ」(H3N2亜型)である(1977年に発生したソ連インフルエンザを加える場合もある)。なかでもスペインインフルエンザは世界で2千万~4千万人、日本で38万人ほどの死者を出したといわれている。最後の香港インフルエンザから40年以上が経過し、次の新亜型ウイルスの出現が予想されていたが、2009年春(第1報は同年4月)にそれは出現した。これが「パンデミック(H1N1)2009」ウイルスで、トリ、ヒト、ブタのインフルエンザウイルスの遺伝子の再集合によってもたらされた³⁾。このウイルスの名称はまだ国際的に統一されていないが、本稿ではWHO(世界保健機関)に倣い、「パンデミック(H1N1)2009」と記載する。厚生労働省は現在「インフルエンザ(H1N1)2009」と表記している。

II インフルエンザの疫学

1. 季節性インフルエンザ

インフルエンザは通常冬に流行する。すなわち北半球では毎年12~3月ごろに、南半球では6~9月ごろに患者数がピークとなる。このように季節と連動して毎年流行を繰り返すインフルエンザを「季節性インフルエンザ(seasonal influenza)」と呼ぶ。季節性インフルエンザという言葉は、次に述べる「新型インフルエンザ」と対

表1 パンデミック(H1N1)2009による死亡率の各国比較

	米国	カナダ	メキシコ	豪州	英国	フランス	ニュージーランド	日本
集計日 (2010年)	2/13	3/13	3/12	3/12	3/14	3/16	3/21	3/23
死亡数	推計12,000	429	1,111	191	457	309	20	198
人口10万対死亡率	3.96	1.32	1.05	0.93	0.76	0.50	0.48	0.15

※各国の死亡数に関してはそれぞれ定義が異なり、一義的に比較対象とならないことに留意が必要。
(各国政府・WHO ホームページから厚生労働省で作成)

をなす言葉で、普通のインフルエンザのことと理解してよい。ただし、季節性インフルエンザも季節と明確に連動するのは温帯地域であって、赤道周辺の国々では大きなピークをつくらず(あるいは二峰性など不規則に)、通年制に患者が発生している。

わが国のインフルエンザは、毎年11月下旬～12月上旬ころに発生が始まり、翌年の1～3月ころにその数がピークとなり、4～5月にかけて減少していくというパターンをとるが、流行の程度とピークの時期はその年によって多少異なる。流行の規模や流行株も毎年変動がみられる。インフルエンザは報告義務がないためその正確な発生件数は知り得ないが、厚生労働省の感染症サーベイランス事業により全国約5,000のインフルエンザ定点医療機関を受診した患者数が集計されている。近年の定点からの報告患者数は、例えば2006/2007シーズンは約108万人、2007/2008シーズンは約67万人であった。流行株は、2009(平成11)年春までは香港型(A/H3N2)、ソ連型(A/H1N1)ならびにB型の3種類がそれぞれの比率を変えながら流行を繰り返してきた。

2. 新型インフルエンザ

先述のとおり、2009年春、北米から新亜型ウイルスである「パンデミック(H1N1)2009」が出現した³⁾。この感染症はたちまち世界に拡大し、パンデミックとなった。わが国でも同年6月ころから患者数が増加し始め、8月には厚生労働省が本格的な流行入り宣言を行った。同年11月には日本国内の患者数がピークとなったが、その後急速に減少し、翌2010(平成22)年3月には同省が流行

終息確認宣言を行った。流行のピーク時の発生患者数は平素のインフルエンザと大差がなかったが、定点あたりの受診患者数が1を上回った期間(流行期間)は29週間と長かった。厚生労働省によると、2009年7月23日から2010年3月23日までの間に、インフルエンザにより医療機関を受診した患者数は2,061万人、入院患者数は17,583人(受診患者の0.09%)、死亡者数は198人(同0.001%)であった⁴⁾。これらの数値から、パンデミック(H1N1)2009ウイルスの病原性は、季節性インフルエンザの病原性を超えるものではなかったといえる。同ウイルスによる犠牲者は、人口当たりで比較すると日本が世界で最も少なかったことがわかっているが⁵⁾、国によっては多くの犠牲者が報告されている(表1)⁶⁾⁷⁾。日本でインフルエンザによる死亡が少なかった理由として、国民皆保険による医療アクセスのよさや、大部分の患者が早期から抗インフルエンザウイルス薬によって治療されたことがあげられている⁸⁾。

WHOは2010年8月にパンデミック終息宣言を出したが、パンデミック期間中、世界の人口の20～40%が感染したと類推されている⁹⁾。

パンデミック(H1N1)2009は、最初のシーズンにおいては夏に流行が始まったり、他の亜型(香港型、ソ連型)のインフルエンザウイルスを駆逐してしまうなど、季節性インフルエンザとは異なる特長をみせたが、2シーズン目以降は季節性インフルエンザと同様の特徴を示した。季節性インフルエンザの特徴とは、①季節外れの流行がみられない、②流行の規模が毎年同程度、③複数の亜型のインフルエンザウイルスが混在して流行する、と

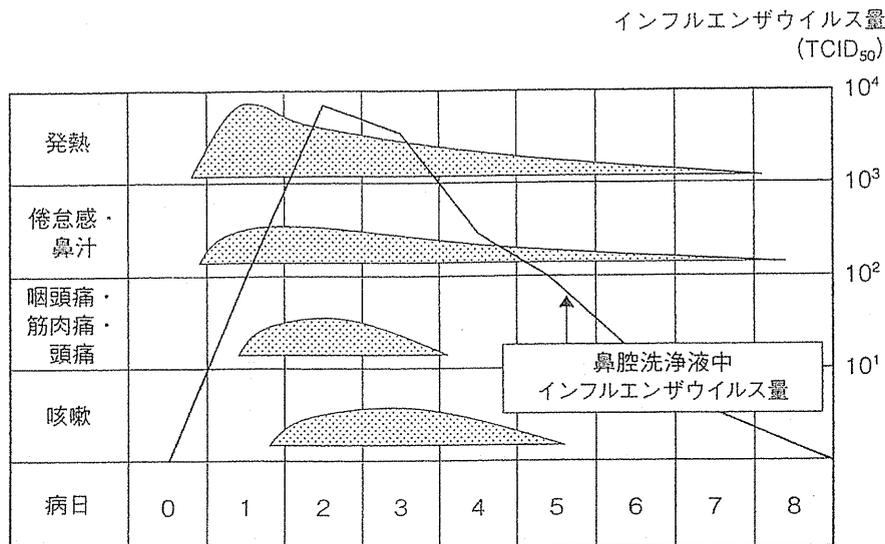


図10 臨床症状の推移と鼻腔洗浄液中インフルエンザウイルス量

インフルエンザは突然の発熱で発症する。ウイルスは発病の半日ほど前から鼻腔洗浄液中に検出されるようになり、第2病日ころをピークとして減少する。ほぼ1週間以内にウイルスは消失する。

(Hayden FG, Fritz RS, Lobo MC, et al: Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. J Clin Invest 101(3): 643-649, 1998. を参考に筆者作成)

いったことである。

2010/2011シーズンにおいては、パンデミック(H1N1)2009も、A/H3N2(香港型)やB型と混在して季節性の流行をみせている。なお、パンデミック(H1N1)2009の出現後、それまで流行していたA/H1N1(ソ連型)は姿を消した。

Ⅲ 臨床的な特徴

インフルエンザウイルスには、先述のとおりA型、B型ならびにC型があるが、ヒトに対して典型的なインフルエンザ症状を起こし、流行を引き起こすのはA型とB型である²⁾。本疾患は一般に自然治癒する予後良好の感染症と捉えられるため、他の呼吸器ウイルスによる上気道炎(普通感冒)と混同されやすいが、本症は普通感冒と比較すると、高熱、筋肉痛、全身倦怠感などの全身症状がより強く重篤である。

1. 臨床症状と経過

インフルエンザはウイルスに曝露後、1～2日という短い潜伏期間を経て突然発症する。

大まかな症状の推移とウイルス排泄時期を図1¹⁰⁾に示した。初発症状は、発熱、悪寒、戦慄、頭痛、筋肉痛、関節痛、倦怠感、食欲不振などの全身症状であることが多い¹⁾¹¹⁾。発熱は最も特徴的で、38～39℃以上の高熱を示す。筋肉痛は四肢・腰部に強い。これらの全身症状は強く、日常活動が困難となり臥床を余儀なくされることが多い。発熱・全身症状は3～4日間程度持続する。普通感冒が上気道(局所)症状を主とするのに対し、インフルエンザは発病直後には発熱などの全身症状が主である。咽頭痛、鼻閉・鼻汁、乾性咳嗽などの呼吸器症状も発熱と同時にしくはやや遅れて出現する。

他覚的には発熱、顔面紅潮、皮膚熱感、眼球結膜充血、咽頭発赤などをみる。頸部に軟らかい小リンパ節を蝕知することもある。下気道感染を合併しなければ胸部聴診上明らかな副雑音を聴取することはまれである。

末梢血液検査では、発病直後に軽度の白血球増加をみ

ることもあるが、多くは正常範囲である。CRPも陽性を示すがさほど高値ではない。このような検査値が著しく高値の場合は細菌感染の合併などを考えるべきである。そのほか特異的な異常をみないことも多い。

インフルエンザの大多数は無治療(対症療法のみ)でも自然軽快するが、自覚症状が完全に消失するためには1~2週間以上を要することも多く、特に咳嗽や倦怠感が遷延することが多い。

一般にA型とB型インフルエンザの臨床像は類似しており、症状のみから鑑別することは困難であるが、B型のほうがやや軽症ともいわれる¹²⁾。C型は軽症であり、他のウイルスによる普通感冒と症状からは区別できない。現在は市販の迅速診断キットではC型の診断はできない。高齢者のインフルエンザはしばしば典型像を認めないこともあり、例えば単に食欲低下、元気がないといった症状のみが現れることがあるので注意を要する。

季節性インフルエンザの予後は良好であり、その致死率は0.05~0.1%以下である。ただし、高齢者や基礎疾患をもつ集団においては高くなり、毎年の超過死亡の原因となる。また、新型インフルエンザが出現した場合、その致死率は概して高く、例えば先述のスペインインフルエンザ(H1N1)では2%、アジアインフルエンザ(H2N2)では0.53%と報告されている¹³⁾。なお、A/H5N1亜型については現在50%を超える死亡率が報告されている¹⁴⁾が、これは通常のインフルエンザとは病態が異なると考えられる。

2. インフルエンザの合併症

1) 呼吸器合併症

インフルエンザウイルス感染症では9.5%において呼吸器合併症をみる。年齢が5~50歳ではその頻度は4~8%と低いのに対し、70歳以上では73%に達する¹⁾。高齢者では呼吸器合併症は生命にかかわることもあり楽観すべきではない。インフルエンザに関連した呼吸器合併症には次のようなものがある。

①純インフルエンザウイルス肺炎

インフルエンザウイルスが直接の原因となって発症する肺炎である。インフルエンザ発病後まもなく咳嗽、呼吸困難、チアノーゼが出現し、急速に悪化する。喀痰か

らは常在細菌以外の有意な病原菌は検出されず、抗菌薬は無効である。胸部X線写真では両側多発性のすりガラス状陰影がみられ、急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome; ARDS)に進行することも多い。死亡例において、気管炎、気管支炎、出血性肺炎、肺硝子膜症などの病理所見がみられる。純インフルエンザウイルス肺炎は、季節性インフルエンザにおいてはまれである。

②二次性細菌性肺炎

インフルエンザウイルス感染により上気道・気管の線毛上皮細胞が障害されると細菌が附着しやすくなる。このため細菌性肺炎を合併することがある。これは65歳以上の高齢者や、もともと慢性気管支炎や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器系基礎疾患を有するヒトによくみられる。二次性細菌性肺炎を合併すると湿性咳嗽、膿性喀痰がみられ、喀痰検査では白血球が有意に認められる。胸部X線写真では限局性の浸潤影がみられる。起炎菌としては肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌の頻度が高い。抗菌薬で治療する。

③慢性呼吸器疾患の急性増悪

慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息などの慢性呼吸器疾患は、インフルエンザウイルス感染を誘因としてしばしば急性増悪を起こす。したがってこのような疾患を背景にもつ患者に対しては、インフルエンザ流行シーズン前にワクチン接種を行うことが推奨されている。

2) 肺外合併症

インフルエンザは、心筋炎、心膜炎、心筋梗塞を合併する場合がある。これらはもともと心臓に基礎疾患を有する例に多い。また中枢神経系の合併症として、ギラン・バレー症候群、脳炎、横断性脊髄炎などの報告がまれにある。筋炎を合併しCPKの上昇やミオグロビン尿を認める場合があるが、これは成人より小児の頻度が高い。アスピリンなどの解熱鎮痛薬投与と関連してライ症候群をみる場合があるが、これも主に小児例である。

3. パンデミック(H1N1)2009の特徴

パンデミック(H1N1)2009ウイルスによるインフルエ

ンザの臨床症状は、基本的には季節性インフルエンザと大差ない。1～4日の潜伏期間を経て38℃以上の発熱で発症し、咳嗽、咽頭痛、鼻汁・鼻閉、頭痛、筋肉痛などの症状がみられ、1～5日持続した後治癒する^{15)~17)}。

国立感染症研究所¹⁸⁾ならびに厚生労働省¹⁹⁾の報告をもとに、わが国のパンデミック(H1N1)2009インフルエンザの特徴をまとめる。

日本全国の医療機関を受診した累積推計受診者のうち各年齢階級の占める割合は、0～9歳が36%、10～19歳が37%であり、感染者は小児が主である。入院を要したのは0.08%であるが、0～9歳と、50歳以上で入院率が高く、特に高齢者では入院率が高かった。厚生労働省に報告された入院患者のうち37%に基礎疾患があり、その内訳は、慢性呼吸器疾患、慢性心疾患、糖尿病などである。しかし残る63%には明らかな基礎疾患がなかった。入院を要した例のうち、重症化(ICU入室、人工呼吸器装着、急性脳症のいずれかを合併したもの)した割合をみるとおおむね成人で高いが、季節性インフルエンザでは重症化することがまれな40～50歳の年齢層が最も高かった点は注目される。急性脳症は、季節性インフルエンザでは5歳以下にみられることが多いが、パンデミック(H1N1)2009では5～19歳を中心として幅広い年齢層でみられた。

IV 診断

寒い季節に市中のインフルエンザ流行を背景として、急激な発熱で始まる典型的な症状を認めた場合は、ほぼインフルエンザと考えられる。このように本疾患は疫学的背景と臨床症状だけで80～90%の精度で診断が可能といわれる^{20)~22)}が、高齢者においては典型的な症状を示さない例も多く、診断は必ずしも簡単ではない。鑑別すべき疾患としては、他の病原体による普通感冒のほか、溶連菌性咽頭炎、細菌性肺炎(マイコプラズマなどの異型肺炎を含む)、結核、伝染性単核症、肺癌、その他多数ある。

1. 迅速診断キット

わが国では1998/1999シーズンに初めてA型インフル

エンザの迅速診断キット(Directigen FluA[®])が発売された。2001/2002シーズンには迅速診断キットによるA型とB型の鑑別も可能となり、その後次々に新製品が開発され、キットは短期間に臨床の現場に普及した。これらはEIA(酵素免疫抗体法)、イムノクロマト法などを原理とし、簡便かつ迅速で、感度・特異度ともにほぼ満足できる性能をもつ。臨床使用する場合は、鼻腔吸引液、鼻腔ぬぐい液、咽頭ぬぐい液のいずれかを適切に採取することが重要である。また、検体採取時期にも注意が必要である。発症早期(12時間以内)には陽性率が低いとの報告もある。

2. 確定診断

確定診断のためには、血清診断、ウイルス分離、抗原検出のいずれかが用いられる。血清診断法としては、赤血球凝集抑制試験(HI test)、補体結合反応(CF test)が用いられることが多い。急性期ならびに回復期(発病後10～20日)のペア血清を採取し、HI価の4倍以上の上昇をもって感染と診断する。しかし迅速性を欠くため診療には役立たない。ウイルス分離法は、臨床の現場では実施されないことが多い。抗原検出法は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR法)を用いた方法が実用化している。このなかには最近H5N1の迅速診断法として期待されるLAMP法(loop-mediated isothermal amplification法)も含まれる。いずれにせよ、臨床的には迅速診断キットが最も便利であり、確定診断のための検査は、特別の目的で実施されるものとなりつつある。

V 治療と予防

1. 抗インフルエンザウイルス薬

インフルエンザの治療には、抗インフルエンザウイルス薬のノイラミニダーゼ阻害薬(タミフル[®]など)が使用されることが多い。健常な成人インフルエンザ患者に対し、発病後48時間以内にノイラミニダーゼ阻害薬を開始した場合、インフルエンザの主要症状が1～2日程度短縮することが知られている²³⁾。しかし、重症化阻止効果や重症インフルエンザに対する治療効果についてはそ

の効果を疑問視する研究もあった²⁴⁾。

CDC (米国疾病対策センター)は、合併症や重症化のリスクのない患者には抗インフルエンザウイルス薬は必ずしも必要ないとする立場であった²⁵⁾。

しかし、2009年のパンデミック以降、抗インフルエンザウイルス薬の早期投与が、インフルエンザの重症化や死亡を抑制するためには有効であるとした報告が多く示されている^{26)~29)}。また、必ずしも重症化のリスクをもった患者が重症化するとは限らないため、最近では健常者にもインフルエンザと考えられる例には早期から抗インフルエンザウイルス薬の使用を推奨する傾向にある。

現在、わが国で使用可能もしくは市販が間近と考えられる抗インフルエンザウイルス薬を表2に示した。アマンタジン塩酸塩はA型ウイルスにのみ有効であることと、ほとんどの流行株が耐性化していること、副作用の問題などから使用機会は少なく、事実上ノイラミニダーゼ阻害薬が臨床の現場では使用される。2010年にはラピアクタ[®](ペラミビル水和物)、イナビル[®](ラニナミビルオクタン酸エステル水和物)の2剤が登場し、治療上の選択肢が増えた。

そのほか、対症療法として去痰薬、鎮咳薬、気管支拡張薬などが用いられる。細菌感染の合併が考えられる場合は抗菌薬を併用する。

2. ワクチン

インフルエンザの予防は、毎年流行前のワクチン接種が基本となる。特に65歳以上の高齢者や基礎疾患を有する者は感染時に重症化することを避けるためワクチン接種が推奨される。

3. 感染対策

インフルエンザウイルスは、くしゃみ、咳嗽で発生する飛沫を介して感染する。また、エアロゾルの発生する状況下では飛沫核感染(空気感染)も関与するとされる。したがって、患者を入院させる場合は個室隔離とする。個室が確保できない場合は、同型のインフルエンザ患者を同室とする。やむを得ず他疾患患者と同室にする場合は物理的に距離をとり、患者にマスク着用を奨めるなどの配慮が必要である。個室隔離解除の基準については明

 抗インフルエンザウイルス薬

商品名	作用機序	投与経路	対象
シンメトレル, 他 (アマンタジン塩酸塩)	M2蛋白阻害	経口	A型
リレンザ (ザナミビル水和物)	ノイラミニ ダーゼ阻害	吸入	A型, B型
タミフル (オセルタミビルリン酸塩)		経口	
ラピアクタ (ペラミビル水和物)		静注	
イナビル (ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物)		吸入	
ファビピラビル (T-705: 開発中)	RNAポリメ ラーゼ阻害	経口	

確な指針がない。一般的にインフルエンザに感染したヒトは、発症直前から発症後3~7日間程度ウイルスを排出するとされる(図1)¹⁰⁾。この期間の患者は感染力があるといえるが、排出されるウイルス量は発症2日目ころをピークとして減少することを考慮して隔離解除時期を決めるのが現実的である(小児や免疫抑制状態の患者では若干延長する)。隔離を解除したあとも咳嗽などの症状が続いている場合には、マスクの着用、咳エチケットの励行といった配慮が必要である。

2009年のパンデミック期には、CDCは上記のインフルエンザの一般的な感染対策よりやや厳しい感染対策を提唱した³⁰⁾。

おわりに

2009年のパンデミックはインフルエンザ対策に大きな影響を与えた。パンデミックから学んだことを今後のインフルエンザ対策や新興感染症対策に生かすことが重要である。インフルエンザは決して軽視することなく対応すべき疾患である。

●文献

- 1) Treanor JJ : Influenza virus. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed, Principles and practice of infectious diseases. 6th ed, Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, pp 2060-2085.
- 2) Nicholson KG, Wood JM, Zambon M : Influenza. Lancet 362 (9397) : 1733-1745, 2003.
- 3) Shinde V, Bridges CB, Uyeki TM, et al : Triple-reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005-2009. N Engl J Med 360(25) : 2616-2625, 2009.
- 4) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部 : 新型インフルエンザの発生動向 ; 医療従事者向け疫学情報 Ver.3. 2010年4月23日. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/100423-01.pdf>
- 5) WHO : Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. Weekly Epidemiological Record 84(46) : 481-484, 2009.
- 6) 岡部信彦, パンデミックインフルエンザ対策チーム : パンデミック(H1N1)2009発生から1年を経て. 病原微生物検出情報 31 : 250-251, 2010. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/367/dj3671.html>
- 7) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部 : 今般の新型インフルエンザ(H1N1)対策について ; 対策の総括のために. インフルエンザ対策総括会議資料1, 平成22年3月31日. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/dl/infu100331-02.pdf>
- 8) 日本感染症学会新型インフルエンザ対策委員会 : 2010年の総括と2010/2011冬に向けた日本感染症学会の考え方. 2010. http://www.kansensho.or.jp/influenza/pdf/101202_thinking.pdf
- 9) WHO : H1N1 in post-pandemic period. Director-General's opening statement at virtual press conference. 10 August 2010. http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/index.html
- 10) Hayden FG, Fritz RS, Lobo MC, et al : Local and systemic cytokine responses during experimental human influenza A virus infection. J Clin Invest 101(3) : 643-649, 1998.
- 11) 加地正英 : インフルエンザの臨床. 加地正郎編, インフルエンザとかぜ症候群, 改訂2版, 南山堂, 東京, 2003, pp 43-79.
- 12) Blaine WB, Luby JP, Martin SM : Severe illness with influenza B. Am J Med 68(2) : 181-189, 1980.
- 13) 鳥インフルエンザ等に関する関係省庁対策会議 : 新型インフルエンザ対策行動計画. 平成17年12月. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/03.html>
- 14) WHO : Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/(H5N1) reported to WHO. 22 June 2011. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2011_06_22/en/index.html
- 15) WHO : Clinical management of human infection with pandemic (H1N1)2009 : revised guidance. November 2009. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf
- 16) WHO : WHO guidelines for pharmacological management of pandemic (H1N1)2009 influenza and other influenza viruses. February 2010. http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html
- 17) 国立感染症研究所感染症情報センター : パンデミック(H1N1)2009の臨床像. http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/2009idsc/case0902.html
- 18) 国立感染症研究所感染症情報センター : パンデミック(H1N1)2009. http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/index.html
- 19) 厚生労働省 : 新型インフルエンザ対策関連情報. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/index.html>
- 20) Boivin G, Hardy I, Tellier G, et al : Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. Clin Infect Dis 31(5) : 1166-1169, 2000.
- 21) Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, et al : Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. Arch Intern Med 160 (21) : 3243-3247, 2000.
- 22) Zambon M, Hays J, Webster A, et al : Diagnosis of influenza in the community : Relationship of clinical diagnosis to confirmed virological, serologic, or molecular detection of influenza. Arch Intern Med 161(17) : 2116-2122, 2001.
- 23) Moscona A : Neuraminidase inhibitors for Influenza. N Engl J Med, 353(13) : 1363-1373, 2005.
- 24) Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al : Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults : systemic review and meta-analysis. BMJ 339 : b5106, doi : 10.1136/bmj.b5106, 2009.
- 25) Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al : Seasonal influenza in adults and children-diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management : clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America. CID 48 : 1003-1032, 2009.
- 26) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al : Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med 361(20) : 1935-1944, 2009.
- 27) Donaldson LJ, Rutter PD, Ellis BM, et al : Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England : Public health surveillance study. BMJ 339 : b5213, doi : 10.1136/bmj.b5213, 2009.
- 28) Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al : Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. JAMA 302(17) : 1880-1887, 2009.
- 29) Ariano RE, Sitar DS, Zelenitsky SA, et al : Enteric absorption and pharmacokinetics of oseltamivir in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. CMAJ 182(4) : 357-363, 2010.
- 30) CDC : Interim Guidance on Infection Control Measures for 2009 H1N1 influenza in healthcare settings, including protection of healthcare personnel. July 15, 2010. http://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control.htm

呼吸器

シリーズ総監修

永井良三 東京大学教授

責任編集

萩原弘一 埼玉医科大学教授

編集

芦澤和人 長崎大学准教授

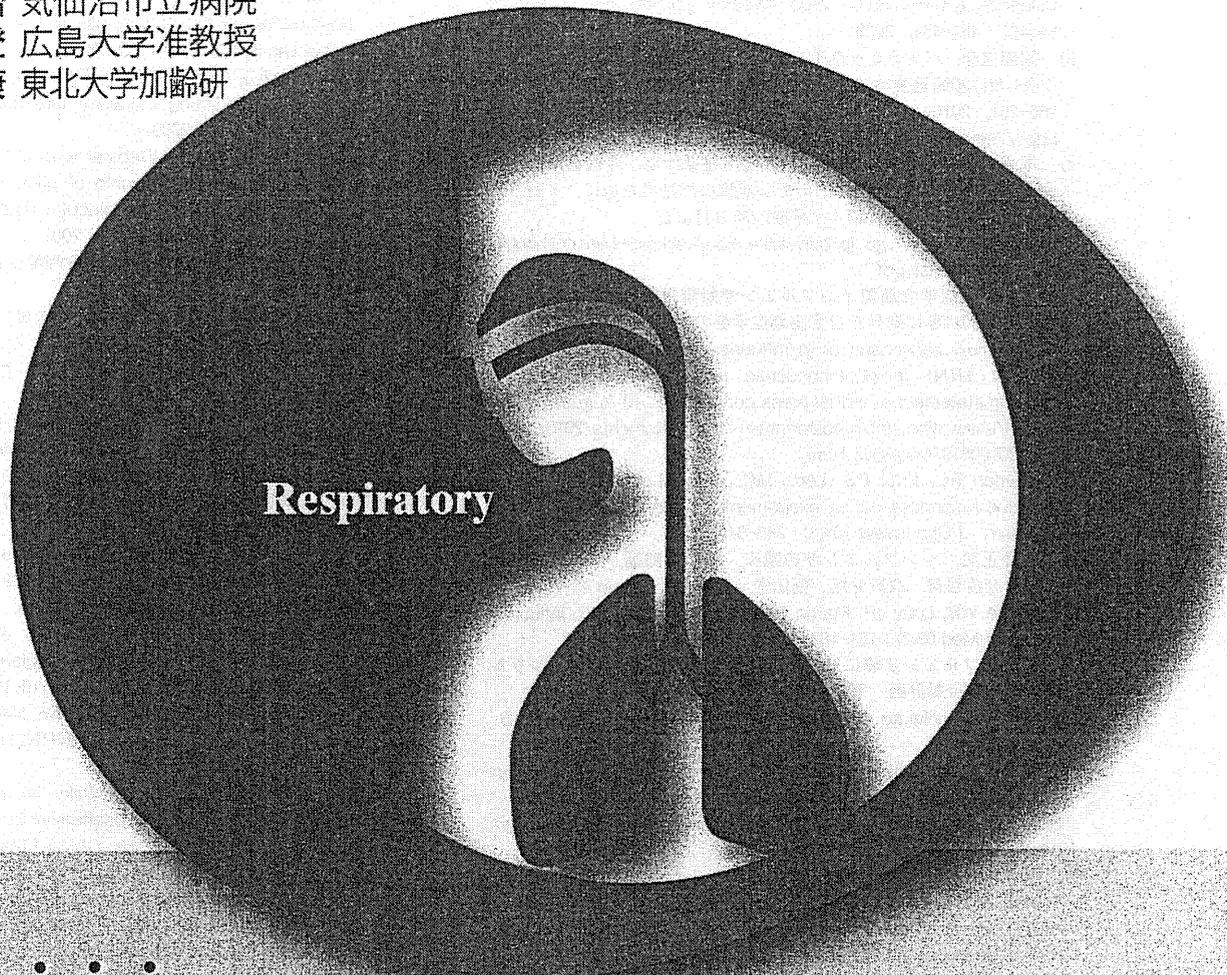
大泉聡史 北海道大学講師

冲永壮治 気仙沼市立病院

服部 登 広島大学准教授

星川 康 東北大学加齢研

研修ノート



呼吸器専門医をめざすなら知っておきたい

臨床現場の エッセンス 180

心構えから診断・治療, 各種書類の書き方まで網羅



診断と治療社

インフルエンザと 新興呼吸器ウイルス

Don't Forget!

- インフルエンザ流行期間中は感染対策に注意する。
- インフルエンザは重症化する例もあり注意が必要。
- 各抗インフルエンザウイルス薬の特性を理解して使用する。
- 近年新興呼吸器ウイルス感染症の出現が続いており、情報に注意する。

1 インフルエンザの概要

インフルエンザウイルスによる急性感染症。本ウイルスには、A, B, Cの3型があり、ヒトに典型的な症状を呈するのはA型とB型。通常寒い季節(北半球では12月～3月頃)に流行する。A型インフルエンザウイルスは時として新しい亜型(新型インフルエンザ)が出現し、世界的な大流行(パンデミック)を起こす。2009年には北米から約40年ぶりに新型インフルエンザ〔パンデミック(H1N1)2009〕が出現し、世界的流行となった。インフルエンザは一般に予後良好の急性感染症であるが、まれに重症化することもある。

2 インフルエンザの臨床像

1～3日間ほどの潜伏期間の後に、突然の発熱(通常38℃以上の高熱)、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛、関節痛などが現れ、咳嗽、鼻汁、咽頭痛などの上気道症状がこれに続き、約1週間で軽快する。流行期に典型的な症状を認めれば臨床診断は比較的容易であるが、近年は市販の迅速診断キットが広く用いられている。

治療は、抗インフルエンザウイルス薬が用いられる。わが国で使用可能なものを表に示した。アマンタジンはA型にのみ有効であることと耐性化のため近年はほとんど使用されない。オセルタミビルとザナミビ

ルは近年国内で頻用されてきた。2010年、ペラミビルとラニナミビルが発売され、注目されている。紙面の関係で詳述しないが、それぞれの特性を理解して使用することが重要である。

予防として流行期前のワクチン接種が勧められる。2009～2010年シーズンまでは、A/H1N1(ソ連型)、A/H3N2(香港型)、B型の3種を対象とした3価ワクチンが用いられてきたが、2010～2011年シーズンからソ連型とパンデミック(H1N1)2009とが入れ替えられた。

感染経路は主に飛沫感染とされている。院内でも流行しやすいので、流行期間中は手指衛生などの標準予防策と、患者診療時にはマスク着用(咳エチケット)で対応する。

3 新興呼吸器ウイルス感染症

近年、呼吸器症状を主とする新興ウイルスが複数出現し注目されている。平素から新型感染症の出現にも注意が必要である。重要なものを示す。

a 鳥インフルエンザ(A/H5N1)感染症

鳥の感染症と考えられていたインフルエンザウイルスA/H5N1亜型によるヒト感染症。最初のヒト感染例が報告されたのは1998年だが、以後感染者数は徐々に増加し、累積数は世界15か国で532人、うち315人が死亡している(2011年3月14日現在)。

表 国内で使用可能な抗インフルエンザウイルス薬

商品名	作用機序	有効な型	投与経路
シンメトレル [®] 等 (アマンタジン)	M2 蛋白阻害	A 型	経口
リレンザ [®] (ザナミビル)			吸入
タミフル [®] (オセルタミビル)	ノイラミニダーゼ阻害	A 型と B 型	経口
ラピアクタ [®] (ペラミビル)			(単回)静注
イナビル [®] (ラニナミビル)			(単回)吸入

在 WHO の報告による).

ウイルスを保有する鳥との濃厚接触によりまれにヒトに感染する。患者の過半数は 20 歳未満。38℃ 以上の発熱、咳嗽、咽頭痛、鼻汁、下痢、筋肉痛、頭痛などで発症。発症後 3～5 日目頃に呼吸困難が出現し、肺炎となる。人工呼吸管理を必要とする例が多い。死因は呼吸不全のほか、腎機能障害、肝機能障害、心不全等である。治療としてノイラミニダーゼ阻害薬が用いられるが、投与量の増量や、投与期間の延長も提案されている。

2011 年 3 月の時点で邦人の感染例はない。感染症法上二類感染症に指定されており、診断した場合は直ちに届け出る。

b) SARS

重症急性呼吸器症候群(SARS)は、2002 年 11 月頃中国広東省で発生した。2003 年 7 月に終息するまでの間、世界で 8,096 名の感染者と 774 名の死亡者が報告された。わが国では感染者は報告されなかった。

病原体は SARS コロナウイルス(SARS-CoV)である。本ウイルスは何らかの野生動物からヒトの世界に入ってきたものと推定されており、コウモリ由来とする説がある。

成人の場合、感染すると通常 2～10 日

(中央値 5～6 日)の潜伏期間のあと急激な発熱、頭痛、全身倦怠感、筋肉痛などで発症。発症後 2～7 日後に乾性咳、呼吸困難などの下気道症状が出現する。約 20% は肺炎から呼吸不全に進行し、人工呼吸管理を必要とする例も多い。死亡率は 10% 以下で、高齢者や基礎疾患を有する者は高い。確立した治療法はない。

2011 年 8 月時点で世界で報告患者はいないが、感染症法上二類感染症に指定されており、診断した場合は直ちに届け出る。

c) ハンタウイルス肺症候群

ネズミを自然宿主とするハンタウイルス属のウイルスによる急性呼吸器感染症。ウイルスはネズミの糞、尿中に排出されるため、これらのエアロゾルを介してウイルスを吸い込むことにより感染するが、ネズミの咬傷でも感染する。臨床症状は、発熱、悪寒、筋肉痛、呼吸困難で、肺水腫を呈す。ワクチンや有効な治療法は確立されていないため、対症療法が主。致死率は 40～60% と高い。予防として、流行地におけるネズミとの接触に注意する。日本では報告例は無いが、四類感染症に定められており、診断した医師は直ちに届け出る。

Immunogenicity of Influenza Vaccine in Children With Pediatric Rheumatic Diseases Receiving Immunosuppressive Agents

Chikara Ogimi, MD,* Risa Tanaka, MD,* Akihiko Saitoh, MD, PhD,† and Tsutomu Oh-ishi, MD, PhD*

Background: Children with rheumatic diseases receiving immunosuppressive therapy are a high-risk group for influenza virus infection; however, few data are available regarding the efficacy and safety of influenza vaccine for those individuals.

Methods: This was a prospective study evaluating the immunogenicity and safety of influenza vaccine in 49 children (mean \pm standard deviation: 12.1 \pm 4.8 years, age range: 0–21 years) with pediatric rheumatic diseases including juvenile idiopathic arthritis ($n = 23$), systemic lupus erythematosus ($n = 12$), juvenile dermatomyositis ($n = 6$), and others ($n = 8$), who were receiving immunosuppressive therapies. A total of 36 healthy children were selected as a control. The influenza virus type-A and B antibody titers were measured using hemagglutinin inhibition before and after the vaccination.

Results: There were no significant differences in the percentage of vaccine recipients with an increase in the serum titers $\geq 4\times$ after vaccination (H1N1, H3N2, and B strain) between the 2 groups ($P = 0.49$, $P = 0.25$, $P = 0.56$, respectively), demonstrating similar immunogenicity of the influenza vaccination between patients and control groups. There were no serious adverse effects related to the vaccine in either group.

Conclusions: In the children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents, influenza vaccination resulted in serum antibody titers similar to those in the controls without major adverse effects. Such children receiving immunosuppressive therapy are a high-risk group for influenza virus infection, therefore vaccine should be given.

Key Words: influenza, vaccination, rheumatic diseases, immunosuppression, child

(*Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 208–211)

Influenza vaccine is recommended for persons with a variety of underlying diseases, including children receiving immunosuppressive therapy.^{1,2} In children receiving immunosuppressives, the risks of influenza infection are high^{3,4}; however, the efficacy of influenza vaccine remains controversial because the degree of antibody response vaccination is unknown. We conducted a prospective study investigating the immunogenicity and safety of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases who were receiving immunosuppressives and compared their responses with those of control subjects.

Accepted for publication August 17, 2010.

From the *Division of Infectious Diseases, Immunology, and Allergy, Saitama Children's Medical Center, Saitama, Japan; and †Division of Infectious Diseases, Department of Medical Specialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan.

Presented in part at the 47th Infectious Diseases Society of America Annual Meeting, October 31, 2009, Philadelphia, PA.

Address for correspondence: Chikara Ogimi, MD, Division of Infectious Diseases, National Center for Child Health and Development, 2–10–1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157–8535, Japan. E-mail: ogimi-c@ncchd.go.jp.

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/11/3003-0208

DOI: 10.1097/INF.0b013e3181f7ce44

MATERIALS AND METHODS

We administered influenza vaccine to 49 children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressives between October 2004 and January 2007. Characteristics of the study population are listed in Table 1. We selected 36 children as a control who had not received immunosuppressives and were being treated at the outpatient clinic at our hospital for other medical conditions without abnormalities of an antibody-producing capacity. Patients with bronchial asthma or atopic dermatitis had no history of receiving a corticosteroid therapy.

Detailed information regarding immunosuppressive agents, their combination, and their dosages are summarized in Table 2. In all, 38 (78%) children had continuously undergone immunosuppressive therapy for 1 year or longer; the longest duration of the therapy was 16 years.

We used influenza HA vaccine (The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute, Kaketsuken and Microbial Diseases of Osaka University, BIKEN). Influenza vaccine was subcutaneously administered twice at a 1- to 4-weeks interval in both patients and controls. The volume of vaccine per injection was 0.1 mL in infants <1 year, 0.2 mL in children 1 to 5 years, 0.3 mL in children 6 to 12 years, and 0.5 mL in children ≥ 13 years. Blood was collected at 5 weeks before the first vaccination and 2 to 4 weeks after the second vaccination. Serum was isolated, frozen, and stored at -20°C until viral antibody titers were measured. The influenza virus type-A (H1N1, H3N2) and B antibody titers were determined using hemagglutinin inhibition (HI).

We compared the influenza antibody-producing capacity between the 2 groups based on the following 2 important parameters: (1) a fold increase in the serum geometric mean titer after vaccination (seroconversion factor) and (2) a percentage of vaccine recipients with an increase in the serum titers $\geq 4\times$ after vaccination (seroconversion rate).

To examine the safety of vaccine, an interview for each individual was conducted at the outpatient clinic 1 month after vaccination. Prior to the study enrollment, informed consent was obtained from patients (>6 years old) and caregivers. This study was approved by the Internal Review Board at the Saitama Children's Medical Center.

All statistical analyses were performed using SPSS for windows (version 11.0, Chicago, IL). The Mann-Whitney U test and the Kruskal-Wallis test were used for comparison of 2 and 3 categorical variables, respectively. The χ^2 test was used for 2×2 categorical variables. The geometric mean titers were calculated using log-transformed titer values. A logistic regression analysis was performed to evaluate various factors potentially associated with a rise in a titer of antibodies. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

RESULTS

Antibody Production After Vaccination

After vaccination, antibodies against influenza were produced equally between children who received immunosuppressive agents and controls. No significant differences were observed

TABLE 1. Characteristics of the Patients and Controls

	Patients (n = 49)	Controls (n = 36)
Gender: male	14 (29%)	23 (64%)
Age: mean [±] SD	12.1 [±] 4.8 yr	8.6 [±] 4.3 yr
Range	0–21 yr	2–18 yr
Diseases	Juvenile idiopathic arthritis (23) Systemic lupus erythematosus (12) Juvenile dermatomyositis (6) Mixed connective tissue disease (2) Takayasu arteritis (2) Kawasaki disease (2) Wegener granulomatosis (1) Crohn disease (1)	Post-acute infection (11) Musculoskeletal diseases (7) Bronchial asthma (6) Reactive arthritis (4) Chronic granulomatous disease (3) Post-Kawasaki disease (2) Atopic dermatitis (1) Developmental disorder (1) Psychiatric disease (1)

SD indicates standard deviation.

TABLE 2. Immunosuppressive Agents in 49 Children With Rheumatic Diseases at the Time of Vaccination

Treatment	No. Cases (%)
Only prednisolone	14 (29%)
Prednisolone + 1 immunosuppressant	18 (37%)
PSL + MTX	7
PSL + MMF	7
PSL + AZP	2
PSL + MZB	2
Prednisolone + 2 immunosuppressants	13 (27%)
PSL + MTX + CyA	6
PSL + MTX + AZP	1
PSL + MTX + tacrolimus	1
PSL + MTX + infliximab	1
PSL + CY + MZB	1
PSL + CY + MMF	1
PSL + CyA + AZP	1
PSL + AZP + MZB	1
Only immunosuppressant(s)	4 (8%)
MTX + CyA + AZP	1
CyA	2
MTX	1

Mean dosages of immunosuppressive agents are as follows: PSL, prednisolone 0.21 ± 0.16 mg/kg (n = 45); MTX, methotrexate 6.9 ± 3.1 mg/m² (n = 18); CyA, cyclosporine 3.4 ± 1.7 mg/kg (n = 10); MMF, mycophenolate mofetil 24.3 ± 6.3 mg/kg (n = 8); AZP, azathioprine 1.9 ± 0.4 mg/kg (n = 6); MZB, mizoribine 3.0 ± 0.8 mg/kg (n = 4); CY, cyclophosphamide 500 mg/m² (n = 2); tacrolimus 1.5 mg/d (n = 1); infliximab 3 mg/kg/dose (n = 1).

when we compared H1N1 and H3N2 titers between 2 groups (Fig. 1A, B). The influenza virus type-B antibody titers were higher in the patient group compared with controls ($P = 0.002$; Fig. 1C). There was no significant difference in seroconversion factor or seroconversion rate of H1N1, H3N2 or B between the 2 groups ($P > 0.14$, $P > 0.25$, respectively) (Table 3). Of note, before vaccination, the influenza virus type-A antibody titers (H1N1) (48.1) were higher in the patients group than in controls (20.8) ($P = 0.026$, Fig. 1A). In addition, type-B antibody titers (19.7) were higher in the patient group than in controls (10.8) ($P = 0.006$; Fig. 1C).

Impact of Immunosuppressants

There were no significant differences in the rates of increase in the antibody titers between the patient and control groups, possibly due to the fact that the patient group that included 14 children treated with prednisolone alone received a relatively low dosage of prednisolone (0.18 ± 0.17 mg/kg) and 4 children treated with other immunosuppressive agents alone. We compared 31

children who had received a combination of prednisolone (0.22 ± 0.15 mg/kg) and other immunosuppressive agents with the controls. There were also no significant differences in seroconversion factor ($P > 0.21$) or seroconversion rate ($P > 0.26$).

Antibody Production and Patients' Background

Because rheumatic diseases are more frequent in older children and female,⁵ we investigated if patient's age and gender impact on the immunogenicity of vaccination. The subjects were divided into 3 age groups based on the volume of vaccine (<6 years: n = 18; 6–12 years: n = 37; and ≥13 years: n = 30). No significant differences were observed in the seroconversion factor or seroconversion rate in any of these groups ($P > 0.33$). There were no significant differences in the seroconversion factor or seroconversion rate between female and male ($P > 0.09$).

Logistic Regression Analysis

We conducted a logistic regression analysis to evaluate various factors related to H1N1, H3N2, and B seroconversion factors ≥4, in children with rheumatic diseases. Gender, age, vaccine dosage, diagnosis, prednisolone dosage, or use of other immunosuppressants did not significantly impact on the seroconversion factor of H1N1 ($P > 0.08$), H3N2 ($P > 0.08$), or B ($P > 0.18$).

Adverse Effects

Finally, we investigated the safety of influenza vaccine between 2 groups. Local side effects such as pain and swelling at the injection site were observed in 1 (2%) in patients' group and 3 (8%) in control groups. There was no serious adverse effect observed in both groups. In 2 children (juvenile idiopathic arthritis [JIA] and Takayasu arteritis), there was a flare of original diseases within 2 weeks after vaccination, presenting with fever, arthralgia, and an elevation of C-reactive protein. Their conditions have stabilized after increasing the dosage of prednisolone in both cases.

DISCUSSION

Children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive comprise a high-risk group for influenza virus infection^{3,4}; however, many children have been excluded from the subjects to be vaccinated, because it has been believed that they have limited capacity producing antibodies or they experience exacerbation of the primary diseases after vaccination. Although a very few studies have emphasized that administration of influenza vaccine could be beneficial in children with rheumatic diseases^{6,7}; there is a variation in practice regarding immunization of children with rheumatic diseases due to a lack of available published

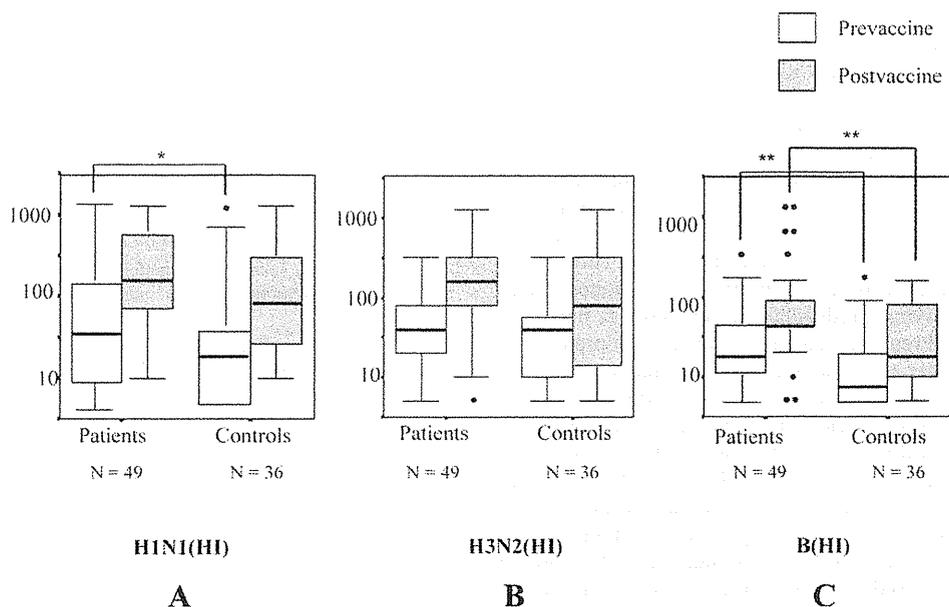


FIGURE 1. Pre- and postinfluenza vaccine antibody titers using hemagglutinin inhibition. A, B, and C, show pre- and postinfluenza antibody titers of H1N1, H3N2, and B, respectively. This box and whisker plot shows pre- and postinfluenza vaccine antibody titers by using geometric means. Bottom side, inside, and upper side of rectangle indicate lower quartile, median, and upper quartile of antibody titers, respectively. Lower whisker and upper whisker indicate 1.5-interquartile range (IQR) below lower quartile and 1.5-IQR above upper quartile, respectively. IQR is calculated by subtracting the first quartile from the third quartile. ● indicates between 1.5-IQR and 3-IQR below lower quartile or between 1.5-IQR and 3-IQR above upper quartile. ●● indicates more than 3-IQR below lower quartile or more than 3-IQR above upper quartile. * indicates $P < 0.05$, ** indicates $P < 0.01$.

TABLE 3. Changes in Influenza Virus Antibody Titers Using Hemagglutinin Inhibition (HI) in the Pre- and Postvaccination

	Patients (n = 49)	Controls (n = 36)	P
H1N1			
Pre (GMT)	48.1	20.8	0.026*
Post (GMT)	189.7	102.8	0.062
Seroconversion factor	4.0	4.9	0.393
Seroconversion rate	42.9%	52.8%	0.493
H3N2			
Pre (GMT)	38.4	26.7	0.199
Post (GMT)	151.4	76.9	0.096
Seroconversion factor	4.0	2.9	0.340
Seroconversion rate	51.0%	36.1%	0.252
B			
Pre (GMT)	19.7	10.8	0.006 [†]
Post (GMT)	60.3	23.8	0.002 [†]
Seroconversion factor	3.1	2.2	0.146
Seroconversion rate	44.9%	36.1%	0.555

* $P < 0.05$.

[†] $P < 0.01$.

Seroconversion factor: the fold increase in the serum geometric mean titer after vaccination. Seroconversion rate: the percentage of vaccine recipients with an increase in the serum titers $\geq 4\times$ after vaccination.

GMT indicates geometric mean titer.

evidence.⁸ The current study shed a light on the beneficial effects of influenza vaccine in children with rheumatic diseases receiving immunosuppressives because it demonstrates that the immunogenicity of influenza vaccine in those patients with high risks for influenza virus infection was similar to that in the control group.

The assessment of the effectiveness of influenza vaccine is usually based on a decline in infection rates or an increase in immunogenicity after vaccination. When the type of influenza vaccination is consistent with that of an outbreak strain, the prevention of influenza infection is documented in 70% to 80% of healthy children (range, 50%–95%).^{1,9} However, the data in patients with rheumatic diseases are lacking. Regarding a decline in infection rates, a few studies found that lower infection rates after influenza vaccination in adults¹⁰ and children.⁶ For immunogenicity, several studies evaluated the immunogenicity of influenza vaccine in patients with rheumatic diseases. In adults, a few studies demonstrated attenuation of antibody production after vaccination in comparison with healthy adults,^{11,12} whereas other studies indicated no difference.^{13–15} In children, only a few studies have reported its immunogenicity^{6,7,16}; but only 1 study compared the data with those in healthy children.⁷ Malleon et al evaluated the immunogenicity of influenza vaccine in 33 children with chronic arthritis (91% were JIA) and in 10 healthy controls.⁷ In that study, only one-third of patients were receiving immunosuppressive therapies; thus, the impact of immunosuppressants on immunogenicity of influenza vaccine is difficult to assess. The study concluded no difference in the rates of increases in (1) antibody titers after vaccination between children with chronic arthritis and controls and (2) antibody titers between chronic arthritis patients treated with immunosuppressives and those without immunosuppressive therapies. Compared with the study,⁷ our study has a few strengths. First, we included a larger number of patients and controls. Second, we included patients with wider variety of rheumatic diseases in children. Finally, all patients received more potent immunosuppressive agents compared with the ones in the previous study.

Our logistic regression analysis demonstrated that prednisolone dosage did not significantly impact on the response to vaccine controlling other factors. Reviewing currently available literatures, the relationship between the prednisolone dosage and the response to influenza vaccine has been inconclusive. In adults with systemic lupus erythematosus (SLE), a lower immune response to influenza vaccine was observed in patients receiving prednisone dosage ≥ 10 mg/d.¹⁷ In contrast, Mauch et al investigated the immunogenicity of the influenza vaccine in children with solid organ transplants and compared with healthy children as controls.¹⁸ There was no difference observed in immunogenicity between patients receiving prednisone (mean: 0.67 ± 0.91 mg/kg/d) and controls, and regression analysis showed that prednisone dosage did not correlate with the antibody response to influenza vaccine. Our results are consistent with their conclusion. The American Academy of Pediatrics, the Committee on Infectious Diseases states that prolonged administration of high doses of prednisolone (≥ 2 mg/kg/dose or ≥ 20 mg/d) may impair antibody response.¹ However, in the current study, 2 children who had been treated with ≥ 20 mg/d of prednisolone, their antibody titers (A and B) increased $\geq 4\times$. All these results may indicate that, although the dosage of corticosteroid may affect the response to influenza vaccine in children, an administration of influenza vaccine is beneficial for children with rheumatic diseases regardless of the corticosteroid dosage in children.

Interestingly, the influenza virus type-B antibody titers after vaccination was higher in patient group (60.3) compared with the one in controls (23.8). This may be due to the fact that the influenza virus type-B antibody titers before vaccination in this group (19.7) were higher than those in the control group (10.8). In addition, this group showed a higher prevaccine influenza virus type-A (H1N1) antibody titers. This may be related to the active influenza vaccination program in children receiving immunosuppressive therapies at our department, showing high vaccination rates before enrolling the current study; however, we are not able to provide data how many of the patients in each group had previously been vaccinated. Alternatively, the influence of a non-specific enhanced antibody-producing capacity in children with rheumatic diseases such as SLE and juvenile dermatomyositis may play a role.^{19–21} These unsolved issues need to be clarified.

In 2 children (JIA and Takayasu arteritis), the original diseases condition deteriorated within 2 weeks after vaccination. We cannot evaluate if the exacerbation of the primary diseases was directly related to the vaccination because of the nature of the study design; however, the majority of the previously published studies have suggested that there was no influenza vaccine-related exacerbation of primary diseases in adults,^{11,13,22,23} or children with rheumatic diseases,⁶ except a few reports in adults with SLE.^{24,25} The exacerbation of primary diseases also has not been reported in using other vaccines, such as hepatitis B vaccine in children with JIA.²⁶

In conclusion, in the children with rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents, influenza vaccination led to the acquisition of an antibody-producing capacity similar to that in controls. Because these children comprise a high-risk group for influenza virus infection, administration of influenza vaccine is strongly encouraged to decrease the morbidity and mortality of influenza infection in this specific population.

REFERENCES

- Pickering LK; American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
- Smith NM, Bresce JS, Shay DK, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1–42.
- Bridges CB, Fukuda K, Cox NJ, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2001;50:1–44.
- McCann LJ. Should children under treatment for juvenile idiopathic arthritis receive flu vaccination? *Arch Dis Child*. 2007;92:366–368.
- Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
- Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsi P, et al. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19:589–594.
- Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW, et al. Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study. *J Rheumatol*. 1993;20:1769–1773.
- Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and a review of the evidence. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:937–941.
- Bridges CB, Harper SA, Fukuda K, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2003;52:1–34; quiz CE31–CE34.
- Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol*. 2006;13:373–375.
- Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:913–918.
- Fomin I, Caspi D, Levy V, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:191–194.
- Del Porto F, Lagana B, Biselli R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2006;24:3217–3223.
- Holvast B, Huckriede A, Kallenberg CG, et al. Influenza vaccination in systemic lupus erythematosus: safe and protective? *Autoimmun Rev*. 2007;6:300–305.
- Chalmers A, Scheifele D, Patterson C, et al. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity. *J Rheumatol*. 1994;21:1203–1206.
- Olson NY, Lindsley CB. Influenza immunization in children with chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1994;21:1581–1582.
- Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2002;29:2555–2557.
- Mauch TJ, Crouch NA, Freese DK, et al. Antibody response of pediatric solid organ transplant recipients to immunization against influenza virus. *J Pediatr*. 1995;127:957–960.
- Casali P. Polyclonal B cell activation and antigen-driven antibody response as mechanisms of autoantibody production in SLE. *Autoimmunity*. 1990;5:147–150.
- Cambridge G, Faith A, Saunders C, et al. A comparative study of in vitro proliferative responses to mitogens and immunoglobulin production in patients with inflammatory muscle disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1989;7:27–33.
- Becker TM, Lizzio EF, Merchant B, et al. Increased multiclonal antibody-forming cell activity in the peripheral blood of patients with SLE. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1981;66:293–303.
- Mercado U, Acosta H, Avendano L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Invest Clin*. 2004;56:16–20.
- Abu-Shakra M, Press J, Buskila D, et al. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunogenicity issues. *Autoimmun Rev*. 2007;6:543–546.
- Older SA, Battafarano DF, Enzenauer RJ, et al. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29:131–139.
- Stratta P, Cremona R, Lazzarich E, et al. Life-threatening systemic flare-up of systemic lupus erythematosus following influenza vaccination. *Lupus*. 2008;17:67–68.
- Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1128–1130.