

## 小児重症ウイルス感染症における多因子解析

研究分担者 氏名 宮入 烈

所属・役職 国立成育医療研究センター 生体防御系内科部 感染症科

**研究要旨** インフルエンザを含む小児のウイルス感染症について、病原体ごとに患者背景・症状・身体所見・検査所見・重症度を含む多因子解析を行った。1) 2009 年パンデミックインフルエンザ (H1N1) 感染症症例 204 例のデータを基に多重回帰ロジスティック解析を行った結果、重症化予測因子として血清総蛋白低値と LDH 高値が挙げられた。重症化の予測式を作成し、2013-2014 年のデータを解析した結果予測的中率は 83%であった。2) RS ウイルス感染症で人工呼吸器管理をされた患者については、気管吸引物細菌培養の半定量解析で菌量の多さが、酸素化、発熱、炎症反応と相関していることが示された。3) ヒトパレコウイルス感染症 29 例を対象とした多因子解析により、ウイルス量と病態と重症度の相関が認められた。多因子解析は新たな感染症の重症化メカニズムを客観的に評価する有効な手段であると考えられた。

### A . 研究目的

重症小児ウイルス感染症の重症化にかかわる多因子の解析を行い、重症化予測因子の解析および治療介入方法の検討を行う。

### B . 研究方法

対象：2009 年パンデミック発生時に国立成育医療研究センターにインフルエンザ感染症を理由に入院した小児症例  
後方視的に電子カルテから以下の検討項目抽出

- 年齢、性別、基礎疾患の有無、発熱から抗インフルエンザ薬投与までの時間、入院時バイタルサイン、入院時検査所見（末梢血、生化学）、胸部 XP 所見
- ICU 入室有無あるいは人工呼吸器管理の有無に寄与する因子の検討を多重回帰ロジスティック解析で行う

(SPSS22.1)

- 予測式を用いて、2013-2014 年症例の検討を行い、的中率を検討した。  
対象：2009 年-2014 年の間に当院集中治療室で加療されたインフルエンザ、RSV 感染症、ヒトパレコウイルス感染症症例について後方視的に電子カルテより以下の情報を抽出した。
- 年齢、性別、基礎疾患の有無、（発熱から抗インフルエンザ薬投与までの時間：インフルエンザのみ）、入院時バイタルサイン、入院時検査所見（末梢血、生化学）
- 各因子間の相関係数を pearson/spearman 解析で算出し、相関を線で表し図式化した。
- 主要関連因子を抽出しベイズ式ネットワーク解析で各因子の主従関係を明らかにした。

かにした。  
(倫理面への配慮)

同研究は後方視的な検討であり、直接の患者介入は行わない。抽出した情報は匿名化し個人情報保護を行う。

### C . 研究結果

2009 年パンデミックインフルエンザ (H1N1) 204 症例のうち ICU 入室例は 27 例、人工呼吸器使用例は 9 例あった。中央値 72 か月 (6 歳) 発熱から抗インフルエンザ薬治療までの時間の中央値は 15 時間、基礎疾患を 50% に有した。体温 38.5、心拍数 147/min, 呼吸数 40/min, SpO2 92% (RA), AST29, ALT13, LDH260, TP6.7g/dL, BUN10mg/dL, CRTNN0.33mg/dL, Na137 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Cl103mEq/L, CPK104, WBC9730/uL, CRP1.9mg/dL, Hb12.8g/dL。人工呼吸器管理の有無により 2 群に分け、単変量解析を行ったところ、血清総蛋白、AST、ALT、LDH、Na、CRTNN 値に有意差を認めた。上記項目をロジスティック回帰分析で解析し LDH(p=0.069), TP(p=0.01)を用いた予測式を立てた。Mechanical ventilation=8.14+0.017xLDH-2.222xTP。同患者群における予測式的的中率は 86.8%であった。同予測式を用いて 2013-2014 年の 54 症例の初期検査所見より人工呼吸器管理の必要の有無を検討したところ的中率は 83.3%であった。

2009-2014 年の間に当院 ICU に入院した患者は 70 例で全入院症例の 17.2%に相当した。多因子の相関関係を図式化したところ、各因子の間接的な関係から病態に関する示唆が得られた。そのうち、関連が高い複数の因子につき、ベイズ式ネットワーク解析を行った結果、因子間の主従関係が示され、新たな予測モデルが構築された。(図 1)

RSV 感染症で入院し人工呼吸器管理を

うけた小児 46 症例について検討した結果、気管吸引物の分離細菌の半定量培養結果と重症度(酸素飽和度、発熱、炎症反応など)と相関することが示された(図 2)。最重症例において二次性の細菌感染症の合併が認められた。

2011 年 1 月から 2013 年 10 月までの期間に 29 症例のヒトパレコウイルス感染症患者を診断した。ヒトパレコウイルスを対象に多因子解析を行った。(図 3)血清中のウイルス量が発熱期間・心拍数や人工呼吸の必要性など全身状態と関連したのに対して、髄液中のウイルス量は MRI 所見・髄液糖・合併症の有無など中枢神経所見と関連する傾向が認められた。

### D . 考察

本解析により重症ウイルス感染症の病態を客観的に評価することが可能であることが示唆された。

インフルエンザ症例の解析においては、重症化の予測因子として入院時の血清総蛋白値、LDH 値が有用である可能性が示された。血清アルブミン値が 2009 年パンデミックインフルエンザ感染症の重症化予測因子であることが報告されており、(Wi YM et al. Int J Clin Pract. 2014;68:222-9.)他に呼吸器感染症の重症化と血清総蛋白値の関連を示した先行研究は散見されるが病態や治療介入に関する意義は明確でない。本検討でも、治療介入に関わる明確な示唆は得られていない。

RS ウイルス感染症は一般的に自然軽快するが、約 3%の小児が入院に至り、そのうち 2-5%が重症化し人工呼吸器管理を要すると報告されている。重症化のメカニズムは明らかにされていないが、細菌感染症の合併が一部の症例で関連すると報告されている。本研究でも人工呼吸を要する患者にお

いては、呼吸障害の重症度の指標と細菌感染症の関与が確認された。臨床的には肺炎に対して抗菌薬投与が行われ軽快が認められており、現場における臨床判断が支持される結果となった。今後は経時的な解析により、抗菌薬が必要となる指標の抽出が必要である。

ヒトパレコウイルスはエンテロウイルス属に属し、主に夏から秋に流行し小児の感冒や胃腸炎をきたすことが知られている。一方で新生児では敗血症様の病態や脳炎・脳症をきたすことが近年報告されている。重症化に至るメカニズムは不明であるが、今回ウイルス量と重症度の相関が確認されたことから、抗ウイルス薬による治療が症状の軽減につながる可能性が示唆された。

## E . 結論

多因子解析によりインフルエンザ、RSV、ヒトパレコウイルス感染症に対する呼吸器関連の重症化予測因子を抽出することが可能と考えられた。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

Shoji K, Komuro H, Miyata I, Miyairi I, Saitoh A: Dermatologic manifestations of human parechovirus type 3 infection in neonates and infants. The Pediatric Infectious Disease Journal 2013;32:233-236

### 2. 学会発表

Komuro H, Shoji K, Kobayashi Y, Miyata I, Funaki T, Miyairi I, Takayama J, Saitoh A: Dermatologic manifestations of human parechovirus type 3 infection in

neonates and infants. Pediatric Academic Societies Annual Meeting (PAS) 2012, Boston Massachusetts, 2012.4.28

Miyairi I, Miyata I: Viral Load Correlates With Infant Human Parechovirus Disease Severity. Pediatric Academic Societies (PAS)2014, Vancouver, 2014.5.3

Miyairi I, Funaki T, Shoji K: Prediction and Validation of Severe Respiratory Distress due to Influenza in Children. Accepted for Oral presentation. ASPR 2015. Osaka.

新庄正宜, 菅谷憲夫, 関口進一郎, 岩田敏, 高橋孝雄, 佐藤清二, 上牧務, 佐藤公則, 常松健一郎, 馬場哲聡, 藤野元子, 古市宗弘, 豊間博, 宮入烈, 明貝路子, 山口禎夫, 吉田菜穂子, 慶應小児インフルエンザ研究グループ: 迅速診断を用いた小児インフルエンザワクチンの効果 - test-negative case-control study - . 第46回日本小児感染症学会総会学術集会, 東京, 2014.10.19

### 3. 総説

宮入烈: インフルエンザ診療 日本と米国, 中国 . インフルエンザ 2014;15(3):7-12

### 4. 著書

小村誠, 宮入烈: 8 小児科疾患 59 インフルエンザ(小児). 薬と検査 2014 薬物治療&服薬指導プラクティ

カルガイド， 南山堂， 2014;758-764

キンググループ， 日本小児科学会，  
2014;5-8

5. その他

森島恒雄，細矢光亮，岡部信彦，庵原  
俊昭，植田育也，岡田賢司，多屋馨子，  
森岡一朗，宮入烈： 2013/2014 シー  
ズンのインフルエンザ治療指針． 日  
本小児科学会インフルエンザ対策ワー

**G . 知的所有権の取得状況**

なし

図1 集中管理を要したインフルエンザ症例データを用いたベイズ式ネットワーク図。入院時の腎機能・肝機能から重症化を予測する一助になることが示された。

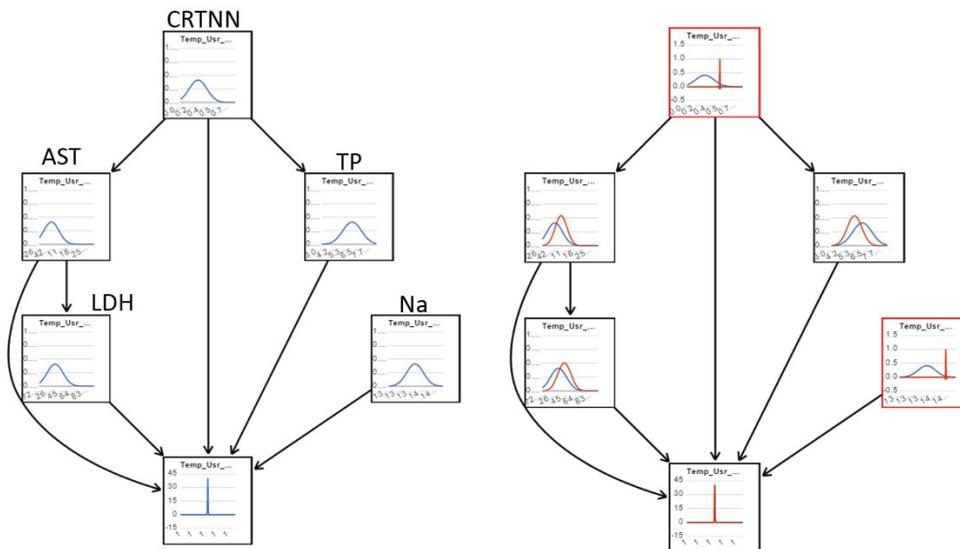


図2 RSウイルス感染症の多因子解析（人工呼吸器管理例）

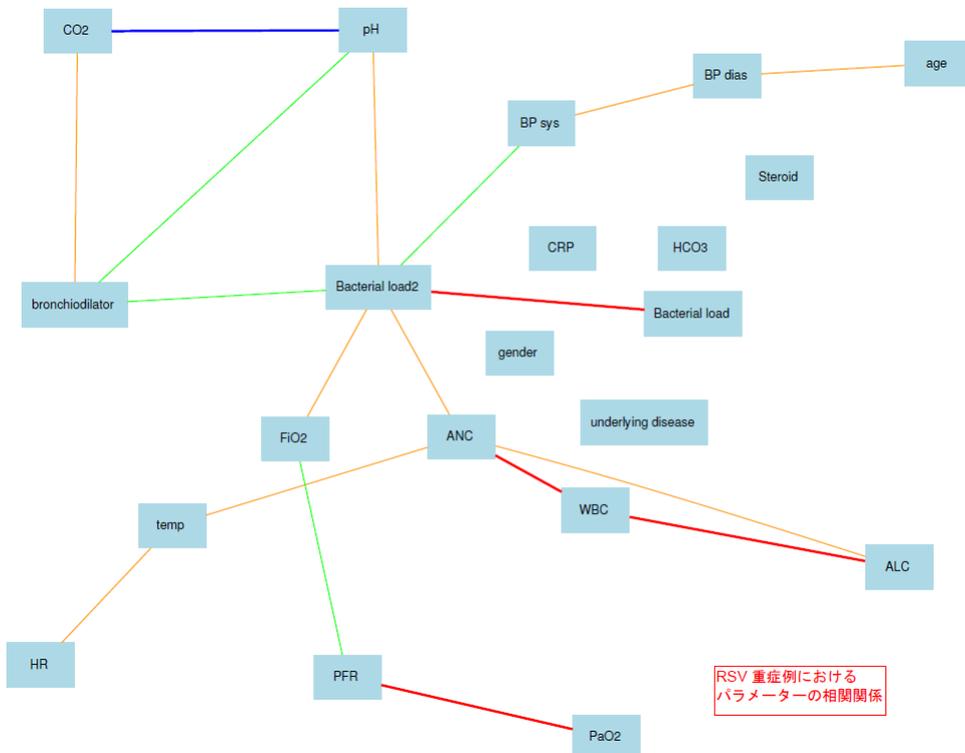
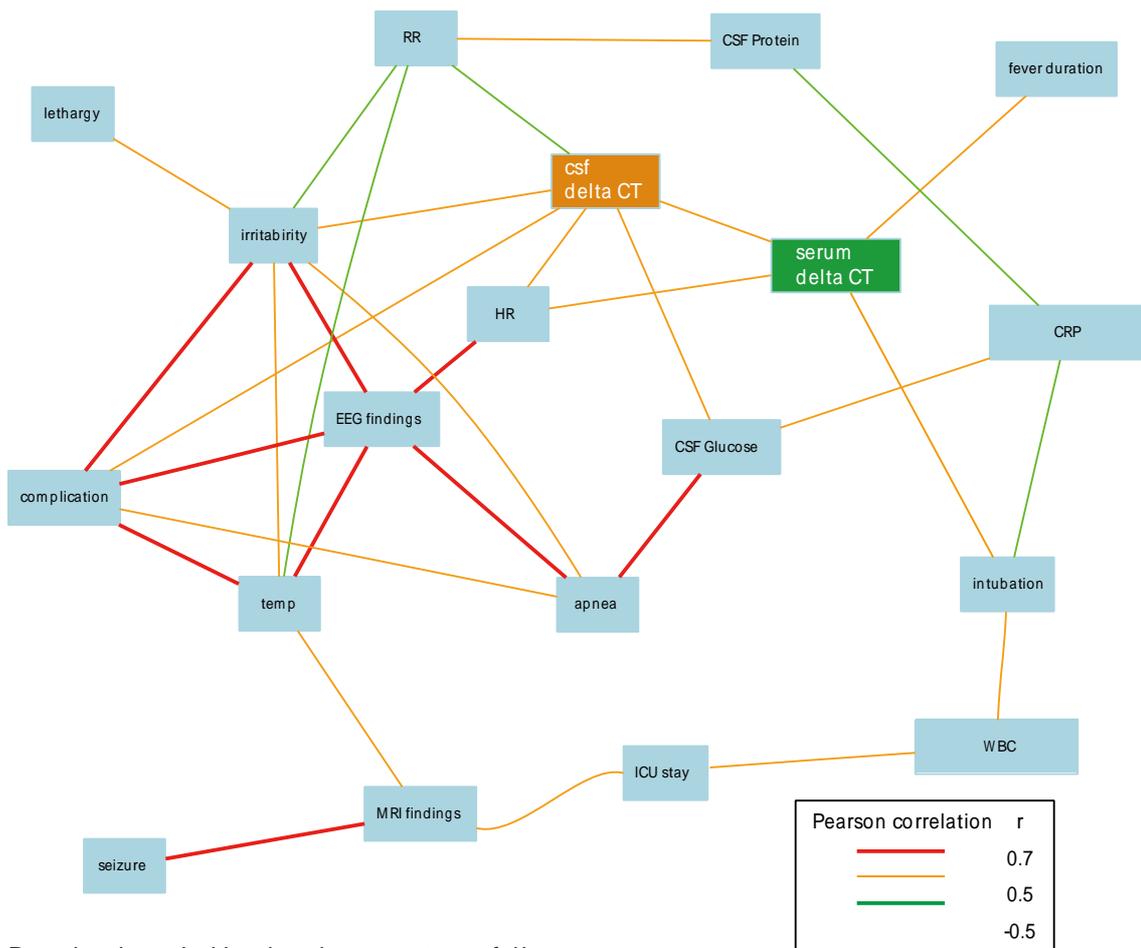


図3 ヒトパレコウイルス感染症における多因子解析結果



Parvovirus viral load and parameters of disease