

パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 による呼吸器症状のため 入院した患児の臨床病像と胸部レントゲン像の検討

横浜市立みなと赤十字病院小児科

磯崎 淳 正田 哲雄 三村 尚 高橋 匡輝 白井謙太郎
古島わかな 川野 豊

Clinical Analysis of Admitted Children with Respiratory Symptoms Caused by Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Based on Clinical Course and Chest X-ray Findings

Atsushi ISOZAKI, Tetsuo SHODA, Sho MIMURA, Masaki TAKAHASHI, Kentaro SHIRAI,
Wakana FURUSHIMA and Yutaka KAWANO

Department of Pediatrics, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

Key words : pandemic influenza A (H1N1), respiratory symptom, X-ray

要 旨 : メキシコでのパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 の発生、流行以来、2009 年 8 月以降、本邦においても大規模な流行がみられた。小児期の入院患者数が大多数を占めるなか、呼吸障害による患児が多くみられた。パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 感染に伴い呼吸器症状を呈し入院を要した 45 例の患児を対象に、臨床症状・経過、胸部レントゲン所見、基礎疾患、合併症につき検討し、臨床病型の分類を試みた。その結果、I. インフルエンザ呼吸障害（著明な喘鳴を伴わない）、II. 著明な喘鳴を伴うインフルエンザ呼吸障害、III. インフルエンザ感染に伴う気管支喘息発作、IV. 下気道細菌混合感染、に分類され、報告から V. ARDS、を加えた。パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 感染症の病態解明が進みつつあるなか、臨床的な分類を行うことは重要であり、今後の再流行における診療の一助となると考えられる。

Abstract : The aim of this study is to categorize clinical phenotypes of children with respiratory symptom with pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection. We analyzed 45 admitted children with pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection based on symptom, clinical course, chest X-ray findings, laboratory data, underlying diseases and complication. As a result, clinical phenotypes are categorized into “respiratory disorder without severe wheeze”, “respiratory disorder with severe wheeze”, “asthma exacerbation triggered by influenza infection” and “lower respiratory bacterial co-infection”. Furthermore, “acute respiratory distress” is added to this series based on reference of reports. It is important that we identify clinical phenotypes of new pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection and it should be helpful for the improved management of 2nd pandemic on clinical settings.

はじめに

メキシコでのパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 の発生、流行¹⁾以来、2009 年 8 月以降、本邦においても大規模な流行がみられた。小児期の入院患者数が大多数を占めるなか、呼吸障害による患児が多くみられている²⁾。そこで、パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 の感染に伴う呼吸器症状で当院に入院し

た患児について、臨床背景、臨床症状・経過、胸部レントゲン写真像、等を検討し、その臨床像につき分類を試みた。

対象と方法

2009 年 9 月から 2010 年 3 月に、パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 感染のため入院した患児 81 例のうち、呼吸苦、咳嗽、喘鳴、等の呼吸器症状を主訴とした 45 例を対象とし

表 1. 45 症例の臨床背景

年齢	5.8 (0~12, median 6) y/o
性別	M/F=28/17
入院までの日数	0.96 (0~5, median 1) days
発熱 (>38.0°C)	45 (100%)
胸部聴診所見	
呼吸音低下	32 (71.1%)
呼気時の連続性ラ音	28 (62.2%)
湿性ラ音	24 (53.3%)
胸部レントゲン所見	
almost normal	13 (28.9%)
parahilar-peribronchial	22 (48.9%)
atelectasis/streak	15 (33.3%)
consolidation/fluffy/hazy	7 (15.6%)
WBC	9.7 (3.2~17.3, 9.7) $\times 10^3/\mu\text{L}$
CRP	2.6 (0.1~15.9, 1.3) mg/dl
基礎疾患	
気管支喘息*	17 (37.8%)
間欠型 (step 1)*	14
軽症持続型 (step 2)*	2
中等症持続型 (step 3)*	0
重症持続型 (step 4)*	1
てんかん	1 (2.2%)
中枢神経合併症	7 (15.6%)
せん妄	3
意識障害	4
けいれん	2
脳炎/脳症	2

*小児気管支喘息治療管理ガイドライン (JPGL) 2008 にもとづく。

た。患者背景、臨床症状・所見、血液検査値、胸部レントゲン所見³⁾、基礎疾患、合併症につき検討した。また転院搬送した 7 例を除く 38 例につき入院期間、治療内容の検討を加え臨床病型を分類した。また、臨床病型の間での、各検討項目の差異につき検討した。

検討期間において当地域ではパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 以外の A 型インフルエンザは検出されていない⁴⁾。よって、インフルエンザの診断は、迅速抗原検査 (エスプライン® インフルエンザ A & B-N、富士レビオ株式会社、東京) で A 型陽性のものおよび明らかな濃厚接触があり臨床的にインフルエンザと診断したもの (2 例) とした。

統計は、名義変数については G 検定を、連続変数については Kruskal-Wallis 検定を行い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

表 2. 臨床病型

	n=38
I. 重篤な喘鳴を伴う呼吸障害	15 (39.5%)
II. 喘鳴を伴う呼吸障害	6 (37.5%)
III. 感染に伴う気管支喘息発作	9 (23.7%)
IV. 下気道細菌混合感染	4 (10.5%)
V. 呼吸即拍症候群 (ARDS)	0 (0%)
I+IV	3 (7.9%)
III+IV	1 (2.6%)

結 果

患児の年齢は平均 5.8 (0~12、中央値 6) 歳、男女比は男児 28 例、女児 17 例であった。発症から入院までには平均 0.96 (0~5、中央値 1) 日要しており、多くの患児が発症間もなく入院していた。全例に 38.0°C 以上の発熱を認めていた。胸部理学所見では、呼吸音減弱を 32 例 (71.1%)、呼気性喘鳴を 28 例 (62.2%)、湿性ラ音を 24 例 (53.3%) に認めた。胸部レントゲン写真では、正常であったものが 13 例 (28.2%) であったのに対し、肺門を中心とする気管支陰影の増強 (parahilar-peribronchial) を 22 例 (48.9%)、無気肺/索状影 (atelectasis/streak) を 15 例 (33.3%)、その他の浸潤影 (consolidation/fluffy/hazy) を 7 例 (15.6%) に認めた。(Fig. 1、2、3) 血液検査上、WBC は平均 9.7 (3.2~17.3、中央値 9.7) $\times 10^3/\mu\text{L}$ 、CRP は平均 2.6 (0.1~15.9、中央値 1.3) mg/dl であった。

基礎疾患として、気管支喘息を 17 例 (37.8%) に認めており、その管理・治療は小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008⁵⁾ に基づき、間欠型 (step 1) が 14 例、軽症持続型が 3 例、中等症持続型が 0 例、重症持続型が 1 例であった。また、1 例 (2.2%) にてんかんを認めた。経過中、合併症状として 7 例 (15.6%) に中枢神経症状を認めており、せん妄を 2 例、意識障害を 2 例、けいれんを 2 例に認め、脳症を 2 例に併発した。

転院搬送となった 7 例を除く、全入院経過を観察した 38 例の入院期間は平均 6.1 (4~10、中央値 6) 日間であった。酸素投与を要したものは 30 例 (78.9%) であり、酸素投与期間は平均 2.4 (0~7、中央値 2) 日間であった。

表 3. 臨床病型による比較

	all (n=38)	I (n=18)	II (n=6)	III (n=10)	IV (n=8)	p value
年齢 (歳)	6.5 (0~12, 6)	7.4 (0~12, 8)	5.8 (4~7, 6)	5.5 (3~10, 5)	6.5 (2~12, 5)	NS
性別 (男児)	23 (60.5%)	12 (66.7%)	4 (66.7%)	5 (50.0%)	4 (50.0%)	NS
入院までの日数 (日)	1.1 (0~5, 1)	0.9 (0~4, 0.5)	0.7 (0~2, 0.5)	0.7 (0~4, 0)	2.5 (1~, 2)	0.0122
発熱 (>38.0°C)	38 (100%)	18 (100%)	6 (100%)	10 (100%)	8 (100%)	NS
胸部聴診所見						
呼吸音低下	27 (71.1%)	16 (88.9%)	6 (100%)	4 (40.0%)	4 (50.0%)	0.0084
呼気時の連続性ラ音	23 (60.5%)	5 (27.8%)	6 (100%)	10 (100%)	4 (50.0%)	0.0003
湿性ラ音	13 (34.2%)	7 (38.9%)	3 (50.0%)	1 (10.0%)	3 (3.8%)	NS
胸部レントゲン所見						
almost normal	12 (22.2%)	4 (22.2%)	0 (0%)	7 (70.0%)	3 (3.8%)	0.0176
parahiler-peri-bronchial	18 (47.6%)	10 (55.6%)	3 (50.0%)	3 (30.0%)	4 (50.0%)	NS
atelectasis/streak	12 (22.2%)	7 (38.9%)	4 (66.7%)	0 (0%)	2 (25.0%)	0.0332
consolidation/fluffy/hazy	5 (13.6%)	1 (5.6%)	3 (50.0%)	0 (0%)	2 (25.0%)	0.0205
血液検査						
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	9.1 (3.2~17.3, 8.6)	10.4 (4.7~14.9, 10.4)	7.2 (3.2~10.3, 7.1)	8.0 (4.9~11.1, 7.8)	10.1 (6.4~17.3, 10)	NS
CRP (mg/dl)	2.5 (0.1~15.9, 1.3)	2.2 (0.1~7.2, 1.3)	1.3 (0.6~3.0, 1.2)	1.6 (0.1~5.8, 1.3)	7.5 (0.3~15.9, 7.2)	0.0170
気管支喘息の有無	16 (42.1%)	3 (16.7%)	4 (66.7%)	7 (70.0%)	2 (25.0%)	0.0016
入院日数 (日)	6.1 (4~10, 6)	6.3 (4~10, 6)	5.5 (3~10, 5.5)	6.1 (4~9, 6)	6.4 (4~10, 6)	NS
治療						
酸素投与	30 (78.9%)	16 (88.9%)	2 (33.3%)	7 (70.0%)	6 (75.0%)	NS
期間 (日)	2.4 (0~7, 2)	3.0 (0~7, 3)	0.7 (0~2)	1.5 (0~4, 1.5)	2.9 (0~7, 3)	NS
β 刺激剤吸入	27 (71.1%)	11 (61.1%)	6 (100%)	10 (100%)	4 (50.0%)	0.0231
イソプレテレー ル持続吸入	8 (21.1%)	3 (16.7%)	3 (50.0%)	2 (20.0%)	1 (12.5%)	NS
ステロイド剤全 身投与	23 (60.5%)	7 (38.9%)	6 (100%)	10 (100%)	2 (25.0%)	0.0004
オセタミビル内 服	35 (92.1%)	17 (94.4%)	6 (100%)	9 (90.0%)	7 (87.5%)	NS
ザナビル吸入	2 (5.3%)	2 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (25.0%)	NS
抗菌薬投与	8 (21.1%)	3 (16.7%)	0 (0%)	1 (10.0%)	8 (100%)	< .0001

上記より、臨床症状・経過と胸部レントゲン写真像から、以下の4つの臨床病像に分類した。
I. インフルエンザ呼吸障害（著明な喘鳴を伴わない）

呼気性の喘鳴を認めないかあっても極わずにかつ持続しないものであり、胸部レントゲン写真像はいずれの画像を呈しうるが、無気肺/微小無気肺を呈することが多い。

II. 著明な喘鳴を伴うインフルエンザ呼吸障害

呼気性の喘鳴は著明かつ持続し、胸部レントゲン写真上では、無気肺/微小無気肺像ないし著明な肺門を中心とする気管支陰影の増強を認

める。

III. インフルエンザ感染に伴う気管支喘息発作

気管支喘息の既往が明らかで、呼気性の喘鳴は著明かつ持続し、胸部レントゲン写真上は、正常または軽度の肺門を中心とする気管支陰影の増強を認める。

IV. 下気道細菌混合感染

呼気性の喘鳴を認めないかあっても極わずにかつ持続しないものであり、胸部レントゲン写真像は肺門を中心とする気管支陰影の増強またはその他の浸潤影を認める。

図 1. 肺門を中心とした気管支陰影の増強 (parahiler-peribronchial、矢印) の 1 例

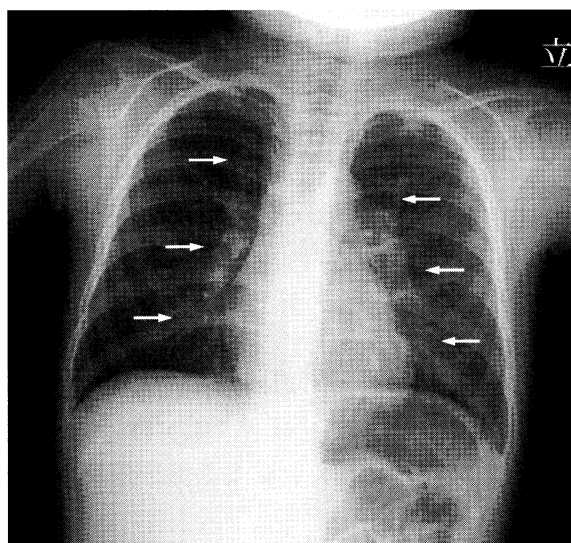
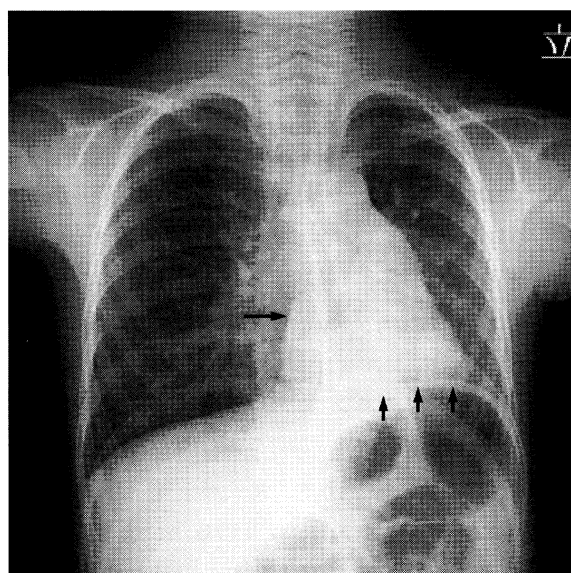


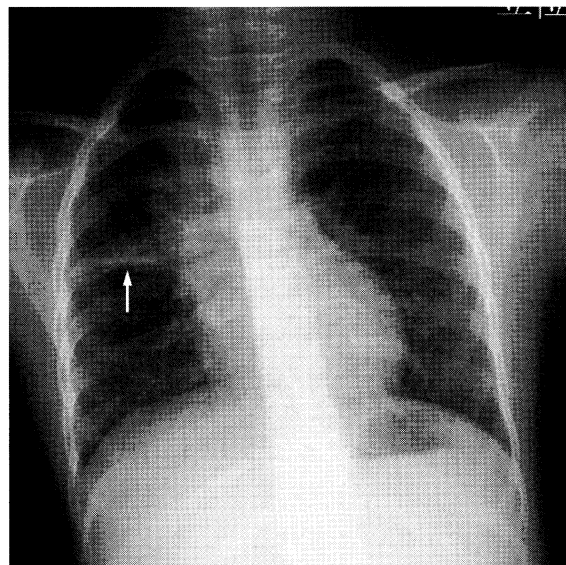
図 2. 無気肺 (atelectasis) の 1 例。肺容量減少に伴い、心陰影は左方へ偏位 (矢印)、右横隔膜は上昇している (矢印頭)。



上記、病型分類によると、I. インフルエンザ呼吸障害は 15 例 (39.5%)、II. 著明な喘鳴を伴うインフルエンザ呼吸障害は 6 例 (37.5%)、III. インフルエンザ感染に伴う気管支喘息発作は 9 例 (23.7%)、IV. 下気道細菌混合感染は 4 例 (10.5%) であった。また、併存として I+IV. 3 例 (7.9%)、III+IV. 1 例 (2.6%) であった。

各臨床病型間では、入院までの日数 ($p=0.0122$)、呼吸音低下 ($p=0.0082$)、呼気性喘鳴 ($p=0.0003$)、胸部レントゲン正常 ($p=0.0176$)、無気肺/索状影 ($p=0.0332$)、その他の浸潤影 ($p=0.0205$)、CRP 値 ($p=0.0170$)、

図 3. 線状影 (streak、矢印) の 1 例



喘息の既往 ($p=0.0016$) において差異を認めた。

また、治療においても、短時間作動型 β 刺激剤吸入 ($p=0.0231$)、ステロイド剤全身投与 ($p=0.0004$)、抗菌薬投与 ($p<0.0001$) において差異を認めた。

考 察

パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 の感染に伴う呼吸器症状で入院を要した患児につき、臨床症状・経過と胸部レントゲン像からその臨床像の分類を試みた。最終的に、I. インフルエンザ呼吸障害 (著明な喘鳴を伴わない)、II. 著明な喘鳴を伴うインフルエンザ呼吸障害、III. インフルエンザ感染に伴う気管支喘息発作、IV. 下気道細菌混合感染の 4 型に分類した。本検討では、軽微なものを含め呼気性喘鳴を 28 例 (62.2%) に認めたことから、喘鳴に着眼し分類した。市川ら⁶⁾ は、① 無気肺型、② 胸部画像所見軽微型 (しかし臨床的に呼吸障害が強い)、③ ARDS 型、に分類している。本検討の I が市川らの ② および一部 ① に合致すると考えられるが、軽微な無気肺像を呈したものの重篤な呼吸障害を呈したものもあり、胸部レントゲン像と臨床症状を反映したと考えられる。また、市川ら⁶⁾ の考察から、本検討では、V. ADRS、を加える必要があろう。

症状および臨床経過、胸部レントゲン写真像はパンデミックインフルエンザ A (H1N1)

2009 感染における病態を反映すると考えられる。動物実験でパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 は、季節性インフルエンザに比べ下気道への親和性が高くその増殖が強いことが証明されている^{7)~9)}。このことは、末梢気管支や細気管支の炎症により生じる呼吸性喘鳴を呈する症例がみられたことや、気道分泌物の亢進による無気肺の胸部レントゲン像を呈する症例がみられたことに矛盾しないものである。

気管支喘息の患児において、気道感染症は発作の誘発因子であるこというまでもない。また、パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 の流行に際し、気管支喘息を有するものは重症化する割合が高いとされる¹⁰⁾。本検討で基礎疾患として気管支喘息を有していたものは 17 例 (37.8%) であった。しかしながら、入院時の管理状態をみると、そのほとんどが間欠型ないし寛解にあるもの、すなわち長期管理薬を使用していないものであり、長期管理薬を使用していたものの入院例は少数であった。また、流行期間中、気管支喘息で吸入ステロイド剤の吸入、抗ロイコトリエン受容体拮抗薬による長期管理を行っていた 188 例での入院症例は 1 例 (0.53%) であった。松井ら¹¹⁾ の速報でも寛解例または間欠型の気管支喘息患児に重症発作が多かったことが報告されており、注目すべき事実と考えられる。これは、吸入ステロイド剤や抗ロイコトリエン拮抗薬によりインフルエンザ感染に伴う増悪を抑制できる可能性があると推測され、むしろ長期管理されていない気管支喘息患児がより重症化する可能性があると考えられた。

本検討では臨床病像の分類を試みた。しかしながら、各病型も混在、また、変化するものとも推測される。ノイラミニダーゼ阻害剤の投与の有無、開始の時期が重症呼吸障害の発症に関連する¹²⁾¹³⁾ と考えられ、oseltamivir の投与により肺炎のリスクが有意減少し、入院の必要性が減る¹⁰⁾¹⁴⁾ とされていた。しかしながら、発症から入院 (受診) までには平均 0.96 (0~5、中央値 1) 日と、多くの患児が発症間もなく入院していた。このように急速に呼吸障害を呈する患児が多く、初診時に胸部レントゲン像に異常を認めなくとも、その後、無気肺や著名な無

気肺/索状影を呈するものもいた。また、経過中、下気道の細菌感染を合併するものもいた。このように、パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 感染による呼吸器症状は、一連のスペクトラムとしてとらえる必要があるとも考えられる。

2010 年 3 月現在、パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 の流行はおさまったにみえる。しかし、過去の新型インフルエンザの出現では第 2 流行があり、香港かぜでは第 2 流行のインパクトが大きかったとされる¹⁵⁾¹⁶⁾。パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 においても第 2 流行に備え、更なる病態解明が望まれる。

文 献

- 1) Novel Swane-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team: Emergence of novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 360: 2605-2615, 2009.
- 2) <http://www.jpeds.or.jp/influenza-j.html>
- 3) Chest In Swischuk LE, et al, editor: Differential diagnosis in pediatric radiology. 2nd ed. Williams & Wilkins, 1995, p. 1-114.
- 4) <http://www.city.yokohama.jp/me/kenkou/eiken/>
- 5) 日本小児アレルギー学会: 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2008. (監修西牟田俊之, 西間三馨, 森川昭廣), 協企画, 東京, 2008.
- 6) 市川和志, 森 雅亮 他: パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 の感染により呼吸障害を呈した小児の 8 例. *日本小児科学会雑誌* 114: 78-81, 2009.
- 7) Ito Y, Shinya K, et al: In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* Jun, 2009. [Epub ahead of print]
- 8) Munster VJ, de Wit E, et al: *Science* Jul 2, 2009. [Epub ahead of print]
- 9) Maines TR, Jayaraman A, et al: Transmission and Pathogenesis of Swine-Origin 2009 A (H1N1) Influenza Virus in Ferrets and Mice. *Scienc* Jul 2, 2009. [Epub ahead of print]
- 10) 日本感染症学会: 新型インフルエンザ診療ガイドライン (第 1 版) http://www.kansensho.or.jp/topics/090915influenza_guideline.html

- 11) 松井 猛, 岩田 力 他: 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. 日本小児アレルギー学会誌 23: 697-704, 2009.
- 12) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, et al: Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 361: 680-689, 2009.
- 13) NEW YORK CITY DEPARTMENT OF HEALTH AND MENTAL HYGIENE: Pandemic (H1N1) 2009 Influenza Update 2009. <http://www.nyc.gov/html/doh/html/cd/cd-h1n1flu-data>.
- 14) WHO Rapid Advice Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza (H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. <http://www.who.int/csr/disease/swaneflu/en/index.html>
- 15) Richard SA, Sugaya N, et al: A comparative study of the 1918-1920 influenza pandemic in Japan, USA and UK: mortality impact and implications for pandemic planning. Epidemiol Infect 137: 1062-1072, 2009.
- 17) Vibound C, Grais RF, et al: Multinational impact of the 1968 Hong Kong influenza pandemic: evidence for a smoldering pandemic. J Infect Dis 192: 233-248, 2005.