

原著

小児の新型インフルエンザ感染の臨床疫学的特徴

上野正浩^{1,3)} 久手英二²⁾ 杉田 稔³⁾

要旨 小児の新型インフルエンザ感染における臨床上的特徴, 特に抗インフルエンザウイルス薬投与による総発熱時間の短縮などについて明らかにするため疫学的解析を行い検討した. 解析対象はすべて, 数日以内に解熱した軽症例であり, 入院加療などの対象となった重症者はいなかった. 抗インフルエンザウイルス薬の投与開始から平均 21 時間ほどで速やかに解熱を認め, かつ 48 時間を超えて発熱が遷延した症例はいなかった. 臨床症状では咳嗽が最も多く (84%), 消化器症状を呈する者は 9~14% 程度であった. 抗インフルエンザウイルス薬の投与による総発熱時間は, 男児に比して女児のほうが平均で 6.6 時間ほど, 有意に短縮した ($p=0.015$). 咳嗽を有する患児のほうが咳嗽を認めない患児よりも総発熱時間が平均で 9.3 時間ほど, 有意に延長した ($p=0.012$). 発熱から抗インフルエンザウイルス薬初回投与時までの時間が短時間であれば, 総発熱時間が平均で 15.3 時間ほど, 有意に短縮した ($p<0.001$). これらの結果は, 新型インフルエンザ罹患児に対する臨床的な, 特に治療方針の決定にあたり有用な情報であると思われた.

はじめに

新型インフルエンザウイルスは 2009 年 4 月に米国, メキシコにて同定され, 瞬時に世界中に拡大した¹⁾. わが国でも 5 月には関西地方を中心に国内流行が発生^{2,3)}, その後, 夏頃より拡大し, 秋には全国に蔓延するに至った⁴⁾.

新型インフルエンザ感染児の外見上の特徴としては, その多くに高熱に起因すると思われる眼球結膜充血や強い倦怠感を観察し得る. 一般的に,

新型インフルエンザに罹患した際の臨床症状は季節性インフルエンザのそれと同様といわれている⁵⁾. すなわち, 発熱や, 咳嗽, 鼻汁, 咽頭痛などの上気道炎症状, 腹痛, 嘔吐, 下痢などの消化器症状である.

今回, 小児の新型インフルエンザ感染における臨床上的特徴, 特に抗インフルエンザウイルス薬投与による総発熱時間の短縮などについて明らかにするために, 疫学的解析を行い検討した.

Key words : 新型インフルエンザ, 軽症例, 抗インフルエンザウイルス薬, 有熱期間, 解熱時間

- 1) 蓮田一心会病院小児科
〔〒349-0123 蓮田市本町 3-17〕
- 2) くでこどもクリニック
- 3) 東邦大学医学部衛生学教室

I. 対象と方法

2009年第41週(10月5日)～2010年第7週(2月21日)までの間に、埼玉県内の2医療機関をインフルエンザ様症状で受診し、インフルエンザウイルス迅速診断キットでA型陽性と判定された1～15歳未満の児を対象とした。わが国では2009年第28週(7月6日)以降2010年第7週までの間、新型インフルエンザウイルスがインフルエンザウイルスの検出報告数の99%以上を占めており、この期間に国内で発生したインフルエンザのほとんどは新型インフルエンザであると推定⁶⁾されている。したがって、本研究におけるインフルエンザウイルス迅速診断キットでA型陽性の患児は、原則すべて新型インフルエンザに罹患したものとした。

また発症後48時間以内にオセルタミビル(タミフル[®])またはザナミビル(リレンザ[®])のいずれかの抗インフルエンザウイルス薬を使用し治療を開始された児を対象とした。原則、オセルタミビルは2mg/kg/回、1日2回、もしくは37.5kg以上では75mgカプセル1日2回、いずれも5日間内服とし、ザナミビルは1回10mg、1日2回、5日間吸入としたが、これらの抗インフルエンザウイルス薬の選択は、各患児の年齢、基礎疾患、臨床症状や親の要望などによった。抗インフルエンザウイルス薬と併用した経口抗菌薬(クラリスロマイシン、クラリス[®])投与の適応に関しては、患児の基礎疾患、臨床症状などによった。臨床症状のうち腹痛、吐き気については、対象年齢を症状の訴えが可能と思われる3歳以上とした。

これら解析対象となった患児の性別、年齢別、新型および季節性インフルエンザワクチン接種の有無、基礎疾患の有無、臨床症状別などの特徴を、人数および割合などについて検討した。なお、基礎疾患については、厚生労働省の手引き「新型インフルエンザワクチンの優先接種の対象とする基礎疾患の基準」⁷⁾の「小児科領域の慢性疾患」の項に基づくと、該当するのは気管支喘息児のみであった。

検体採取はすべて鼻咽頭から実施した(鼻腔拭い液)。検査に使用したインフルエンザウイルス迅

速診断キットは、「ラピッドテスタ[®]FLUスティック(第一化学/杏林)」「クリアビューインフルエンザA/B(日本シェーリング/三和化学/富士製薬)」「クイックチェイサー[®]FluA, B(ミズホメディー)」「イムノエースFlu(タウンズ)」「エスプライン[®]インフルエンザA & B-N(富士レビオ)」であった。なお、鼻腔拭い液検体からのA型インフルエンザウイルスについて、各社迅速診断キットの感度および特異度は、それぞれ、ラピッドテスタ[®]FLUスティック94.3%および100%、クリアビューインフルエンザA/B90.1%および93.7%、クイックチェイサー[®]FluA, B92.3%および90.1%、イムノエースFlu91.7%および96.9%、エスプライン[®]インフルエンザA & B-N91.7%および96.9%である。

インフルエンザウイルス迅速診断キットでA型陽性の患児の保護者に対して診療時にインフォームドコンセントを行い、同意を得た時点で質問票を配布した。保護者により各家庭で1日数回の体温の計測結果や各臨床症状の消失日時などを記録してもらい、症状が改善した後に、ファックスや郵送、手渡しにて質問票を回収した。

さらに、質問票から「発熱開始日時」「抗インフルエンザウイルス薬初回投与日時」「解熱日時」など時系列のデータが特に明らかな患児については、「年齢層別」「性別」「新型インフルエンザワクチン接種の有無」「季節性インフルエンザワクチン接種の有無」「基礎疾患の有無」「咳嗽の有無」「鼻汁の有無」「腹痛の有無」「吐き気の有無」「嘔吐の有無」「下痢の有無」「使用した抗インフルエンザウイルス薬の種類(オセルタミビル、ザナミビル)別」「併用した経口抗菌薬(クラリスロマイシン)の有無」「発熱から抗インフルエンザウイルス薬初回投与時までの時間層別」について、「総発熱時間」「抗インフルエンザウイルス薬初回投与時から解熱するまでの時間」それぞれに差があるかどうかを検討した。

発熱の定義としては、「37.5°C以上で発熱あり」とし、解熱の定義としては、「37.5°C未満で解熱した」とした。抗インフルエンザウイルス薬の投薬前にすでに解熱していた児については解析より除外した。

統計処理方法としては、変数や標本数などに依り、*t* 検定, Mann-Whitney の *U* 検定, Kruskal Wallis 検定を用いて解析を行った。*p* 値は 0.05 未満で有意差ありと判断した。統計解析は、Dr. SPSS II for Windows (version 11.0.1J, SPSS Inc., an IBM Company) を用いて行った。

なお、本研究の解析対象となった患児はすべて数日以内に解熱した軽症例であり、入院加療などの対象となった重症者はいなかった。また、統計処理にあたっては、個人を特定できない状態にデータファイルを変換して解析を行った。

II. 結 果

解析対象となった患児は計 129 名であった。この 129 名はすべて A 型インフルエンザウイルス迅速診断キットで A 型陽性と判定され、かつ抗インフルエンザウイルス薬を使用し治療を行った児である。「新型インフルエンザに罹患した患児の性、年齢、ワクチン接種、基礎疾患、臨床症状、抗インフルエンザウイルス薬、経口抗菌薬、発熱から抗インフルエンザウイルス薬初回投与時までの時間別の人数と割合」の結果を表 1 に示す。発症時の発熱は $38.3 \pm 0.6^\circ\text{C}$ であった。咳嗽が発熱より先行したのは 59.0% で、 26.9 ± 31.0 時間先行していた。咳嗽が発熱の後に出現したのは 25.6% で、 13.1 ± 10.5 時間遅れて出現した。また咳嗽が発熱と同時に出現したのは 15.4% だった。

次に、この 129 名のうち、質問票から時系列のデータが明らかな患児計 86 名について、性別などの属性別に、「総発熱時間」と「抗インフルエンザウイルス薬初回投与時から解熱するまでの時間」の比較に関する検討を行った。なお、「総発熱時間」は 36.0 ± 12.3 時間、「抗インフルエンザウイルス薬初回投与時から解熱するまでの時間」は 21.0 ± 9.0 時間であった。「抗インフルエンザウイルス薬初回投与時から解熱するまでの時間」については、48 時間を超えた症例は皆無だった。

年齢別、ワクチン接種の有無、基礎疾患の有無、抗インフルエンザウイルス薬の種類別、併用抗菌薬(クラリスロマイシン)の有無については、「総発熱時間」および「抗インフルエンザウイルス薬初回投与時から解熱するまでの時間」に有意差を

表 1 2009 年 10 月～2010 年 2 月に新型インフルエンザに罹患した患児の性、年齢、ワクチン接種、基礎疾患、臨床症状、抗インフルエンザウイルス薬、経口抗菌薬、発熱から抗インフルエンザウイルス薬初回投与時までの時間別の人数と割合

特性	人数	%
計	129	100
性別		
男児	72	56
女児	57	44
年齢別 (歳)		
1～6	39	30
7～10	58	45
11～14	32	25
新型インフルエンザワクチン		
接種者*	16	12
未接種者	109	85
不明	4	3
季節性インフルエンザワクチン		
接種者	48	37
未接種者	77	60
不明	4	3
基礎疾患**		
有	20	16
無	106	82
不明	3	2
症状		
咳嗽	108	84
鼻汁	60	47
腹痛***	16	13
吐き気***	17	14
嘔吐	18	14
下痢	11	9
抗インフルエンザウイルス薬		
オセルタミビル (タミフル®)	72	56
ザナミビル (リレンザ®)	55	43
オセルタミビル/ザナミビル併用	2	1
併用した経口抗菌薬		
クラリスロマイシン (クラリス®)	19	15
セフジニル (セフゾン®)	1	1
セフテラムピボキシル (トミロン®)	1	1
無	108	83
発熱から抗インフルエンザウイルス薬初回投与時までの時間		
12 時間未満	39	30
12 時間以上	59	46
不明	31	24

*1 回のみ接種：8 名，2 回接種：8 名

**気管支喘息児

***腹痛，吐き気は，解析対象年齢を 3 歳以上 (119 名) とした。

表 2 年齢, 性, ワクチン接種, 基礎疾患, 臨床症状, 使用抗ウイルス薬, 併用抗菌薬, 発熱から抗インフルエンザウイルス薬初回投与時までの時間と, 「総発熱時間」 との関連性

特性	n=86	
	総発熱時間	p
年齢層別*		0.367 [†]
性別		0.015 [§]
新型インフルエンザワクチン接種の有無		0.778 [§]
季節性インフルエンザワクチン接種の有無		0.948 [§]
基礎疾患**の有無		0.066 [§]
咳嗽の有無		0.012 [§]
鼻汁の有無		0.078 [§]
腹痛の有無 ^{††}		0.211 [¶]
吐き気の有無 ^{††}		0.231 [§]
嘔吐の有無		0.436 [§]
下痢の有無		0.477 [§]
使用した抗インフルエンザウイルス薬 ^{§§} の種類別		0.648 [¶]
併用した経口抗菌薬 ^{¶¶} の有無		0.082 [§]
発熱から抗インフルエンザウイルス薬初回投与時までの時間層別***		<0.001 [¶]

*1~6歳, 7~9歳, 10~14歳の3層

**気管支喘息

***12時間未満, 12~48時間未満の2層

[†]Kruskal Wallis 検定

^{††}3歳以上

[§]t 検定

^{§§}オセルタミビル (タミフル[®]) およびザナミビル (リレンザ[®])

[¶]Mann-Whitney の U 検定

^{¶¶}クラリスロマイシン (クラリス[®])

認めなかった。

性別では「総発熱時間」について, 男児 (54名) 38.4±12.0 時間に対して女児 (32名) 31.8±12.4 時間であり, 有意な差を認めた ($p=0.015$) (表 2) が, 「抗インフルエンザウイルス薬初回投与時から解熱するまでの時間」については有意差を認めなかった ($p=0.053$)。

臨床症状別では「咳嗽の有無」のみ, 「総発熱時間」について, 咳嗽有 (73名) 37.4±12.0 時間に対して咳嗽無 (13名) 28.1±11.6 時間であり, 有意な差を認めた ($p=0.012$) (表 2)。

「発熱から抗インフルエンザウイルス薬初回投

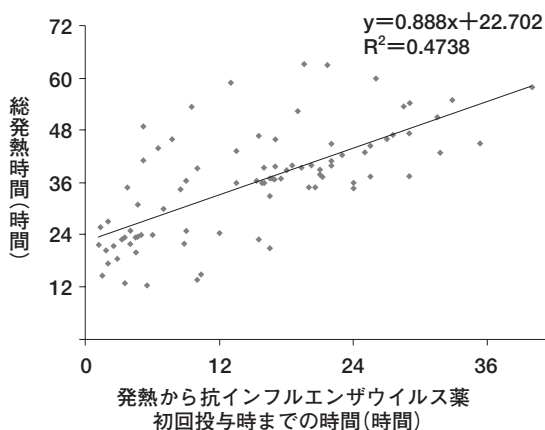


図 発熱から抗インフルエンザウイルス薬初回投与時までの時間と総発熱時間との関係 (n=86)

与時までの時間」では, 12 時間未満 (35 名) について総発熱時間 26.9±10.5 時間であるのに対し 12 時間以上 48 時間未満 (51 名) については総発熱時間 42.2±9.3 時間と, 有意な差を認めた ($p<0.001$) (表 2)。散布図および回帰式を示す (図)。

III. 考 察

今回の結果では, 小児の新型インフルエンザウイルス感染における臨床症状において, 咳嗽が最も多く (84%), 消化器症状を呈する者は 9~14% 程度であり, これらは他年齢層での既報^{2,8)} と大きな相違を認めなかった。新型インフルエンザワクチン接種者が 16% と少ないが, これは新型ワクチンの効果により罹患率が減少したというよりは, 流行のピーク時よりも社会への新型インフルエンザワクチン自体の流通が遅かったためであると考えられた。

今回の研究では, 抗インフルエンザウイルス薬の投与を開始してから平均 21 時間ほどで速やかに解熱を認め, かつ 48 時間を超えて発熱が遷延した症例はいなかった。2008/09 年シーズンの季節性インフルエンザ A/H1N1 (ソ連型) と比較⁹⁾ しても, 新型インフルエンザの発熱に対して, その即効性と遷延の抑制に関して抗インフルエンザウイルス薬は非常に有効であると考えられた。

抗インフルエンザウイルス薬の投与による総発

熱時間について、男児に比して女児のほうが有意に短縮することがわかった。感染率や発症に関して性差はない¹⁰⁾が、脳症などの重症率や死亡率については男性のほうが多いとする報告¹¹⁾もある。この軽症例での総発熱時間の短縮が、重症・死亡における性差に何らかの影響を与えている可能性を示唆しているかもしれない。また、性差について「抗インフルエンザウイルス薬初回投与時から解熱するまでの時間」で有意差を認めなかった($p=0.053$)が、サンプル数が多ければ有意差が出た可能性もあり、今後の検討課題である。

咳嗽を有する患児のほうが咳嗽を認めない患児よりも総発熱時間が有意に長くなることがわかった。すなわち、咳嗽症状を呈さない患児では、抗インフルエンザウイルス薬の投与でより短期間での解熱を予想し得る。気道粘膜の炎症の強さが有熱期間に影響しているのではないと思われる。

発熱から抗インフルエンザウイルス薬初回投与時までの時間が短時間であれば、総発熱時間が有意に短縮することがわかった。抗インフルエンザウイルス薬投与のタイミングが遅ければ総発熱時間が相対的に長くなるのは自明のことではあるが、その一方で、抗インフルエンザウイルス薬を早期に投与することにより、平均すると約15時間ほど、総発熱時間の短縮が期待できることが示された。

使用した抗インフルエンザウイルス薬別（オセルタミビルおよびザナミビル）では、「総発熱時間」「抗インフルエンザウイルス薬初回投与時から解熱するまでの時間」いずれについても今回の解析では有意差を認めなかった。季節性インフルエンザA/H1N1（ソ連型）では2008/09年シーズンにオセルタミビル投与群で特に小児に発熱遷延例を認めている^{9,11)}が、新型インフルエンザについては本研究ではオセルタミビル、ザナミビルいずれも同等の有効性を認めた。

本研究の制限としては、今回の研究では抗インフルエンザウイルス薬の無投薬群との比較をしていない。したがって、抗インフルエンザウイルス薬自体がどの程度、総発熱時間および抗インフルエンザウイルス薬投与後の発熱期間の短縮に寄与するのかは不明である。また新型インフルエンザ

ワクチン接種者が多く含まれていない解析であるため、新型インフルエンザワクチン接種完了者（特に1～13歳未満での2回接種の終了者）かつ新型インフルエンザに罹患した患児に対する評価としては不十分である。今後の症例の蓄積によるさらなる解析が待たれる。

おわりに

2009年春に出現して瞬く間に世界中に拡大¹⁾した新型インフルエンザウイルスは、わが国でも大流行した。そのなかでも特に小児では、1～14歳までの年齢層で、推計受診患者数の年齢群別割合においては6割程度⁶⁾、さらに入院率では全年齢層の7割以上を占めている¹³⁾。今回の研究対象の患児はすべて、抗インフルエンザウイルス薬による治療を開始してから平均21時間ほどで解熱がみられ、入院治療に至らなかった軽症例だが、新型インフルエンザウイルスに罹患すると重症化して入院するリスクの高い年齢層である¹³⁾。女児に総発熱時間の短縮を有意に認めること、咳嗽症状の有無で総発熱時間の長短を推測し得ること、抗インフルエンザウイルス薬の投与自体が早期の解熱効果を期待し得るという結果になったことは、新型インフルエンザ罹患児に対する臨床的な、特に治療方針の決定にあたり有用な情報であると思われる。

文 献

- 1) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Update : novel influenza A (H1N1) virus infections—worldwide, May 6, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 58 (17) : 453-458, 2009 (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5817a1.htm>)
- 2) Shimada T, et al : Epidemiology of influenza A (H1N1) v virus infection in Japan, May-June 2009. Euro Surveill 14 (24), 2009 (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19244>)
- 3) 砂川富正 : 感染症 今月の話題 新型インフルエンザの疫学調査について最前線で取り組んだこと. 小児科臨床 61 (3) : 491-494, 2009
- 4) 厚生労働省 : インフルエンザ定点報告について

- 新型インフルエンザに関する報道発表資料, 2010年1月15日 (<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/2010/01/dl/infuh0115-02.pdf>)
- 5) Komiya N, et al : Clinical features of cases of influenza A (H1N1) v in Osaka prefecture, Japan, May 2009. Euro Surveill 14 (29), 2009 (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19272>)
 - 6) 厚生労働省/国立感染症研究所：感染症発生動向調査感染症週報 2010年第7週(2月15日～2月21日). 通巻第12巻第7号, 2010 (<http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2010/idwr2010-07.pdf>)
 - 7) 厚生労働省：「新型インフルエンザワクチンの優先接種の対象とする基礎疾患の基準」手引き, 2009年10月13日 (<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/dl/infu091013-01.pdf>)
 - 8) 知花なおみ：那覇市立病院で2009年30週から35週に診断したインフルエンザA 1070例の臨床的検討. 感染症誌 84 (2) : 153-159, 2010
 - 9) 柏木征三郎, 他：抗インフルエンザ薬の治療指針. 医薬ジャーナル 45 (11) : 2833-2840, 2009
 - 10) 日本感染症学会・新型インフルエンザ対策委員会・診療ガイドラインワーキンググループ：新型インフルエンザ診療ガイドライン (第1版), 2009年9月15日 (http://www.kansensho.or.jp/topics/090915influenza_guideline.html)
 - 11) 厚生労働省「秋以降の新型インフルエンザ流行における医療体制・抗インフルエンザウイルス薬の効果などに関する研究」班：わが国における新型インフルエンザA (H1N1) 感染による重症例の臨床的特徴, 2009年11月16日 (<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/11/dl/info1116-01.pdf>)
 - 12) 岩城紀男, 他：2008年から2009年にかけてのインフルエンザの流行を振り返って. 臨床と研究 86 (10) : 1338-1348, 2009
 - 13) 厚生労働省：新型インフルエンザ患者国内発生について 新型インフルエンザに関する報道発表資料, 2010年3月31日 (<http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/2010/03/dl/infuh0331-01.pdf>)

Clinicoepidemiological characteristics of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection Focus : mild cases in children

Masahiro UENO^{1,3)}, Eiji KUDE²⁾, Minoru SUGITA³⁾

¹⁾Hasuda Isshinkai Hospital

²⁾Kude Children's Clinic

³⁾Department of Environmental and Occupational Health, Toho University School of Medicine

Results from epidemiological analysis of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection focused on mild cases in children suggest that anti-influenza virus drugs (Oseltamivir and Zanamivir) are extremely effective in alleviating fever symptoms. The drugs took effect immediately and prevented the duration of fever from lasting. Temperatures quickly stabilized at normal levels roughly 21 hours after administration of these drugs. There were no patients whose fever lasted more than 48 hours. The total duration of fever was typically 36.0 ± 12.3 hours (mean \pm SD) and the duration of defervescence after prescription of anti-influenza virus drugs was 21.0 ± 9.0 hours.

All study patients were mild cases who had been prescribed anti-influenza drugs within 2 days after the onset of fever, whose temperatures had stabilized within several days, and who had not been hospitalized.

In clinical findings, it appeared that coughing was the most common symptom (84%) and that digestive symptoms accounted for 9-14%.

Sexuality can serve as an early warning sign to predict the total duration of a fever. That is, male children had fever for a significantly longer duration than female children (mean : 6.6

hours) ($p=0.015$).

Coughing can also serve as an early warning sign to predict the total duration of a fever. That is, children who coughed had fever for a significantly longer duration than those who did not cough (mean : 9.3 hours) ($p=0.012$).

The sooner drugs can be administered, the greater the reduction of the fever's total duration can be expected (mean : 15.3 hours) ($p<0.001$).

(受付 : 2010 年 1 月 25 日, 受理 : 2010 年 8 月 23 日)

* * *