

原著

当科で入院加療を行った，パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 による肺炎 105 例の検討 —重症と軽症・中等症の比較—

西村 志帆¹⁾ 岡田 泰之¹⁾ 今中 雄介¹⁾

要旨 当科で入院加療を要したパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 による肺炎を 105 例経験したので，重症 78 例，軽症・中等症 27 例の 2 群に分類して臨床的特徴の検討を行った。年齢が 6 歳以上，喘息，あるいは喘息以外のアトピー素因の保有，初診時末梢血白血球数が $12,000/\mu\text{l}$ 以上，発熱から 24 時間以内の呼吸障害出現の 5 項目が統計学的に有意なリスク因子であった。これらのリスク因子を有する児には慎重な対応が必要と考えられた。

はじめに

2009 年 4 月にメキシコに始まったパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 (AH1pdm) が，わが国でも全国的に流行し，厚生労働省の報告¹⁾では，2010 年 3 月 23 日までの AH1pdm による受診者数は約 2,061 万人，その約 60% が 15 歳未満の小児であった。AH1pdm 入院患者数は同年 3 月 31 日時点で 17,646 人，15 歳未満はその 79.2% を占めている²⁾。小児を中心に発症早期から呼吸不全を呈する重症肺炎が多数報告されており，当科でも入院加療を行った AH1pdm による肺炎 105 例を経験した。重症例と軽症・中等症例の 2 群に分けて，臨床的検討を行った。

I. 対 象

2009 年 9 月 26 日～12 月 26 日に当科外来を受

診し，インフルエンザ A 抗原陽性を AH1pdm と診断し，肺炎により入院した 105 例について検討を行った。年齢は 8 カ月～12 歳，中央値 6 歳であった。インフルエンザの診断は，鼻腔拭い液でインフルエンザ迅速診断キット (商品名：クイックナビ-Flu) が A 型陽性を示したもの，もしくは PCR で新型インフルエンザが検出されたものとした。広島県では対象期間に季節性インフルエンザは検出されていないため³⁾，インフルエンザ迅速検査で A 型が陽性で，PCR 未施行の 67 例は AH1pdm として取り扱った。脳症合併例は対象から除外した。

II. 方 法

全例の外来または入院記録を後方視的に分析した。検討した項目は，性，年齢，喘息の既往，喘息以外の基礎疾患，アトピー素因 (気管支喘息，

Key words : パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009, 新型インフルエンザ, 肺炎, アトピー素因, IgE

1) 広島市立舟入病院小児科

[〒730-0844 広島市中区舟入幸町 14-11]

表 1 重症例と軽症・中等症例との比較

	重症 78 例	軽症・中等症 27 例	<i>p</i> 値
平均年齢 (中央値)	6.6 (6.5)	4.8 (4)	<0.001*
酸素飽和度 (中央値)*	66~93% (89)	90~98% (95)	<0.001*
喘息	27 (34.6%)	3 (11.1%)	<0.05**
基礎疾患 (喘息含む)	30 (38.4%)	4 (14.8%)	<0.05**
喘息以外の 基礎疾患	3 (3.9%)	1 (3.7%)	N. S**
・てんかん	2 (2.6%)	0 (0%)	N. S**
・発達障害	1 (1.3%)	1 (3.7%)	N. S**
アトピー素因 (喘息含む)	49 (62.8%)	6 (22.2%)	<0.05**
喘息以外の アトピー素因	31 (39.7%)	3 (11.1%)	<0.05**
・アレルギー 性鼻炎	17 (21.8%)	2 (7.4%)	N. S**
・食物アレルギー	9 (11.5%)	0 (0%)	N. S**
・アトピー性 皮膚炎	7 (9.0%)	1 (3.7%)	N. S**
・アレルギー 性結膜炎	3 (3.8%)	0 (0%)	N. S**
喘鳴	43 (55.1%)	3 (11.1%)	<0.001**
発熱から呼吸障害 出現または肺炎診 断までの時間	14.1 時間	46.1 時間	<0.001**
入院時のインフ ルエンザ陽性例	57 (73.1%)	25 (92.5%)	<0.05**
胸部 X 線所見			
無気肺	19 (24.4%)	0 (0%)	N. S**
air leak	5 (6.4%)	0 (0%)	N. S**
白血球 (/μl)	11,600±4,068	8,600±3,400	<0.01*
CRP (mg/dl)	2.91±3.05	3.4±3.50	N. S*
入院平均日数	5.6±1.5 日	4.0±1.0 日	<0.01*

統計学的検討は、*t* 検定 (*), χ^2 検定 (**) で行い、*p* < 0.05 を有意とした。

N. S = not significant

*酸素飽和度は経過中の酸素投与のない状態での最低値を示す。

アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、アレルギー性結膜炎の病歴をもつものと定義)、喘息以外のアトピー素因、喘鳴の有無、発熱から呼吸障害出現、または肺炎診断までの時間、入院時のインフルエンザ迅速検査結果、胸部 X 線

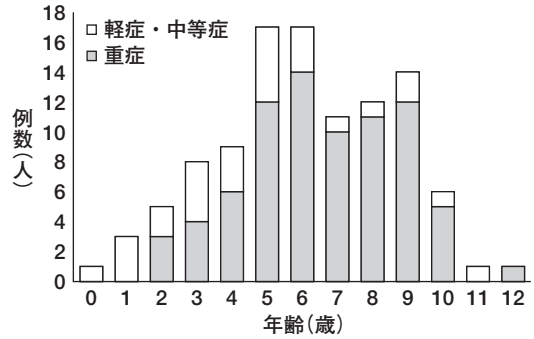


図 1 年齢別の重症度分布

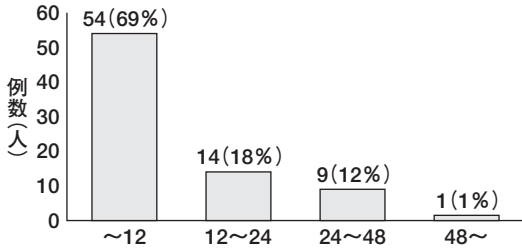
年齢が増加するほど重症者の割合が増え、5 歳以上では約 8 割が重症である。

写真、血液検査 (白血球, CRP, 総 IgE, ダニ・ハウスダストの特異的 IgE)、入院日数の項目を検討した。また、全例を、小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 の重症度判定⁴⁾を用いて、全身状態、チアノーゼの有無、呼吸数、努力呼吸の有無、胸部 X 線の陰影、胸水の有無、経皮的酸素飽和度、CRP 値、好中球数で、重症例と軽症・中等症例に分類し両者の比較を行った。統計処理は、JMP® 8 (Ver. 8.0.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用して、*t* 検定、 χ^2 検定を行い、表 1 に示す 21 項目について、ステップワイズで選ばれた項目に対してロジスティック回帰分析を行った。

III. 結 果

入院加療を要した 105 例は男児 68 例、女児 37 例と男児に多く認められた。年齢分布は 5~9 歳の年長児に多く、全体の約 70% を占めた。乳幼児は少なく、中学生にはみられなかった (図 1)。全 105 例を、重症と軽症・中等症の 2 群に分類し、検討を行った (表 1)。105 例中重症例は 78 例 (74%)、軽症・中等症例は 27 例 (26%) であった。年齢別にみると、0 歳、1 歳に重症例はみられず、年齢の上昇とともに増加し、5 歳では約 70%、6 歳以上では 11 歳を除いて約 80% が重症例であった (図 1)。

重症例の予測因子決定に先立ち、両群の比較検討を *t* 検定、 χ^2 検定を用いて行った。両群の比較では、① 年齢、② 大気中最低酸素飽和度、③ 喘息、④ 基礎疾患、⑤ アトピー素因、⑥ 喘息以外



発熱から呼吸障害出現または肺炎診断までの時間(時間)

図 2 重症例の、発熱から呼吸障害出現または肺炎診断までの時間

()内は重症患者数のなかの割合を示す。重症例の87%が、発熱から24時間以内に呼吸障害または肺炎像を認める。

のアトピー素因, ⑦喘鳴, ⑧発熱から呼吸障害出現, もしくは肺炎診断までの時間, ⑨入院時のインフルエンザ迅速検査陽性例, ⑩白血球数, ⑪入院平均日数で有意差を認めた(表1)。

基礎疾患の内訳は, 重症例は喘息27例, てんかん2例, 発達障害1例, 軽症・中等症は喘息3例, 発達障害1例であり, 喘息で有意差を認めた。アトピー素因の内訳で喘息は多く含まれていたが, 喘息以外のアトピー素因でも有意差を認めた。重症例では喘鳴を55%に認め, 喘息の既往がない例でも喘息様症状を呈した例がみられた。発熱から呼吸障害出現, もしくは肺炎診断までの平均時間は重症例で有意に短く, 重症例の87%は発熱から24時間以内に呼吸障害や肺炎を認めた(図2)。発熱からの発症時間が早いため, 重症例の約30%は入院時にインフルエンザ迅速検査で陰性であった。胸部X線写真では重症例は無気肺を19例に認め, 縦隔気腫, 皮下気腫などのair leakを5例に認めたのに対して, 軽症・中等症例では無気肺, air leakともに認めなかった。入院時の血液検査では, 白血球数は重症例で多かったが, CRP値は有意差を認めなかった。入院平均日数は重症例5.6日, 軽症・中等症例4日であった。人工呼吸管理を要した例, 死亡例はなかった。

重症例にアトピー素因をもつ例が多くみられたため, 重症58例, 軽症・中等症10例で総IgE値(RIST)を入院時, または入院中に測定した(表2)。IgE値(IU/ml)は年齢で正常値が異なるため, 正常値を1歳未満は10IU/ml以下, 1歳以上

表 2 IgE・RASTの比較

	重症 58 例	軽症 10 例	p 値
IgE 陽性例	51 (87.9%)	8 (80.0%)	N. S
RAST (ダニ class 2 以上)	44 (75.9%)	5 (50.0%)	N. S
RAST (ハウスダスト class 2 以上)	43 (74.1%)	5 (50.0%)	N. S

統計学的解析は χ^2 検定で行い, $p < 0.05$ を有意とした。N. S=not significant

3歳未満は20IU/ml以下, 3歳以上5歳未満は40IU/ml以下, 5歳以上は100IU/ml以下とした⁵⁾。IgE陽性例は重症例の約90%, 軽症・中等症例の80%と両者ともに多く認めた。ダニ, ハウスダストの特異的IgE(RAST)が陽性であった例は両者とも重症例が約75%, 軽症・中等症例が50%であった。しかし, いずれも統計学的に有意差は認めなかった。

上記の比較検討の項目のうち, ステップワイズで選ばれた表3に示す候補項目が, AH1pdmによる肺炎における重症化のリスク因子となるか検討した。ロジスティックモデルの適合度は有意だったが($p < 0.001$), 決定係数 R^2 は0.3312であった。①6歳以上(オッズ比8.14), ②喘息(オッズ比6.21), ③喘息以外のアトピー素因(オッズ比5.78), ④発熱から呼吸障害出現または肺炎診断までの時間が24時間以内(オッズ比4.24), ⑤白血球数12,000/ μ l以上(オッズ比4.11), が統計学的に有意なリスク因子であった。

IV. 考 察

今回われわれは2009年9~12月の期間にAH1pdmによる肺炎を多数例経験した。インフルエンザに随伴する肺炎は, ウイルス性肺炎, 細菌性肺炎, 混合性肺炎に大別される⁶⁾。通常, ウイルス性肺炎は季節性インフルエンザではまれであるが, AH1pdmでは剖検例の30%弱でしか肺内に有意な細菌を認めなかったとの報告⁷⁾があり, AH1pdmではウイルス性肺炎の合併を考える必要がある。

今回, 臨床所見, 検査所見から重症例と軽症・中等症例の2群に分類し, リスク因子を検討し

表 3 重症肺炎の危険因子

項目	重症 頻度% (n)	全体 頻度% (n)	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
6 歳以上	67.9 (53/78)	66.7 (70/105)	8.14	2.58~30.32	<0.01
喘息	34.6 (27/78)	28.6 (30/105)	6.21	1.59~34.14	<0.05
喘息以外のアトピー素因	39.7 (31/78)	32.4 (34/105)	5.78	1.50~31.10	<0.05
発熱から呼吸障害出現または 肺炎診断までが 24 時間以内	87.2 (68/78)	78.1 (82/105)	4.24	1.09~17.70	<0.05
白血球 12,000/ μ l 以上	44.9 (35/78)	37.1 (39/105)	4.11	1.22~16.40	<0.05
CRP 0.3 mg/dl 以上	92.3 (72/78)	88.5 (93/105)	2.91	0.52~1.650	N. S

統計学的解析はロジスティック回帰分析を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

N. S = not significant

た。その結果、6 歳以上、喘息、喘息以外のアトピー素因、白血球数 12,000/ μ l 以上、発熱からの呼吸障害出現または肺炎診断までの時間が 24 時間以内の 5 項目が重症化のリスク因子となることが示された。

今回のわれわれの検討では、年齢で 6 歳以上が重症化因子となった。WHO の報告⁸⁾では、5 歳未満、特に 2 歳未満を重症化危険因子としてあげており、今回の検討とは異なった結果となっている。日本では 5~14 歳、特に 5~9 歳の罹患者が極端に多かったため、入院患者数がこれらの年齢層で非常に多く、乳幼児の罹患者率が低かったことが一因と考えられるが、明確な理由は不明であり、今後の流行状況を踏まえた検討が必要であると考えられる。全国的にみて、受診者推計比率が最も高い 5~9 歳群 (35.3%) の年齢群においては、入院患者の総数も最も多く、当科でも一致していた⁹⁾。4 歳以下の受診割合の推定は 20% 台にとどまっており、今後、感染が乳幼児にまで広がれば、低年齢の重症者も増加することが危惧される。

喘息が重症化のリスク因子となることは、これまでの報告と一致していた^{8,10)}。喘息以外のアトピー素因を有することも重症化因子であった。AH1pdm は I 型、II 型肺胞上皮細胞に感染し^{11,12)}、肺胞中にさまざまな炎症性サイトカインなどが産生される他に、IL4、IL5 などの Th2 系サイトカインが選択的に産生されることが指摘されている¹²⁾。郷司ら¹³⁾は、無気肺を呈したアトピー素因のある症例の粘稠痰に好酸球が優位に浸潤していることや、IgE 値が経過とともに上下することか

ら、アトピー素因を有する患児は好酸球性気道炎症による無気肺をきたしやすいことを報告している。また、アトピー素因と下気道感染症重症化の関連性については、過去の報告では、アレルギー性炎症に伴う気道の過敏性亢進と、ウイルス増殖を抑制する Th1 サイトカインとアレルギー性炎症に關与する Th2 サイトカインの不均衡によるウイルス排除機能の低下も想定されている^{14,15)}ことから、今回の AH1pdm でも同様の機序が働いている可能性があると考えた。

今回の肺炎を合併した症例では、喘息の既往にかかわらず、重症 58 例、軽症・中等症 10 例の IgE の測定から、重症例、軽症・中等症例ともに IgE 陽性例が多くみられた。ダニ、ハウスダストの IgE 陽性率も高値であった。市川らも、呼吸障害を呈した症例は IgE が高値であったことを報告している¹⁶⁾。重症例、軽症・中等症例ともに IgE 陽性例は多く、IgE 陽性例が重症化するとはいえないが、アトピー素因が重症例のリスク因子となっていることから上記のような免疫学的機序が重症化に關与している可能性があり、今後の検討が必要であると思われる。

発熱から呼吸障害出現、または肺炎診断までの時間の比較では重症例は発熱後、平均 14 時間で呼吸障害がみられるのに対して、軽症・中等症例では呼吸困難の訴えはほとんどなく、発熱から平均 46 時間と、重症例よりも時間が経過して肺炎と診断された例が多かった。重症例では、日本小児アレルギー学会の報告¹⁷⁾でも、発熱から 24 時間以内にほとんどが呼吸困難を呈していたことで

は、われわれの結果とも一致する。このことから発熱後 24 時間は呼吸障害に十分注意を払う必要がある。

重症例の多くは、急速に進行する呼吸障害、喘鳴、努力呼吸が認められた。われわれは喘鳴に対して β 刺激薬吸入を積極的に施行した。サルブタモール吸入は重症例全例に使用し、多くの例で呼吸苦や喘鳴の改善がみられた。酸素投与で呼吸苦が改善しない例や、酸素飽和度が上昇しない重症 14 例にはイソプロテレノール持続吸入を施行し、12 例で改善を認めた。改善がなかった 2 例は喘鳴がほとんどない症例であった。Air leak がある 5 例では 3 例に吸入を使用し、3 例とも改善を認めた。喘鳴を認めるような閉塞性呼吸障害には β 刺激薬吸入療法は有効であると考えた。胸部 X 線写真では無気肺合併例が多く、air leak を起こす症例もみられ、II 型肺胞上皮障害で起こるサーファクタント欠乏による気道分泌物塞栓、またアレルギー素因による元々の気道過敏性が相重なり、気道抵抗の上昇が重症例の病態を反映していると考えた。重症例にもかかわらず、平均入院日数 5.6 日と呼吸状態の改善は早く、また胸部 X 線写真上でも通常の肺炎と比較して、短期間での陰影改善を認めたことも裏付けとなっている。

重症例 78 例中 74 例にステロイド剤（メチルプレドニゾロン 2～6 mg/kg/day）を投与した。ステロイド剤の投与に関しては議論のあるところだが、日本小児アレルギー学会の報告¹⁷⁾では、有効以上の評価が 80%を超えている。当科での使用症例においても、良好な経過が認められた。しかし、ステロイド剤の有効性については今後、二重盲検法を用いて詳細に評価する必要がある。

重症例では入院時にインフルエンザ迅速検査で陰性例が約 30%にみられた。迅速検査が陰性であっても、発熱から短時間で進行する呼吸障害や肺炎像がみられた場合は新型インフルエンザ肺炎を念頭に置き、治療を進めることが重要である。

結 語

今回われわれは AH1pdm による肺炎を重症例、軽症・中等症例に分け検討した。重症化のリスク因子は、6 歳以上、喘息、喘息以外のアトピー素

因、白血球数が 12,000/ μ l 以上、発熱から呼吸障害出現または肺炎診断までの時間が 24 時間以内であった。今後はさらなる症例集積による追加検討、外来、入院患者との比較などを通じて、診断治療指標の確立につなげていく必要がある。

謝辞：統計処理に関して助言をいただいた広島大学衛生学教室 田中純子先生、ご高闊賜りました広島大学医学部小児科 小林正夫教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 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～医療者向け疫学情報～Ver2. 2009, 1-7
- 2) 厚生労働省：日本におけるインフルエンザ A (H1N1) の新型インフルエンザによる入院患者数の概況 (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/rireki/100331-02.html>)
- 3) 広島市感染症情報センター：インフルエンザウイルス検出状況 (<http://www.city.hiroshima.lg.jp/www/contents/0000000000000/1268377739942/index.html>)
- 4) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007. 協和企画, 東京, 2007, 45-69
- 5) 小林茂俊：IgE および特異 IgE 抗体. 小児内科 37 : 289-292, 2005
- 6) Beigel J, et al : Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. Antiviral Res 78 : 91-102, 2008
- 7) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)-United States, May-August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 58 : 1071-1074, 2009
- 8) Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza : Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. N Engl J Med 362 : 1708-1719, 2010
- 9) 感染症情報センター：注目すべき感染症 インフルエンザ. 感染症発生動向調査週報 2010 年第 10 週 (<http://idsc.nih.go.jp/idwr/douko/2010d/>)

- 10douko.html#chumoku1)
- 10) O'Riordan S, et al : Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ RESEARCH* 182 : 39-44, 2010
 - 11) Thais M, et al : Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 181 : 72-79, 2010
 - 12) Itoh Y, et al : *In vitro* and *in vivo* characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 460 : 1021-1025, 2009
 - 13) 郷司 彩, 他 : パンデミックインフルエンザ A/H1N1 2009 による無気肺 8 例の検討. *日児誌* 115 : 83-88, 2011
 - 14) Sears MR, et al : Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 325 : 1067-1071, 1991
 - 15) Legg JP, et al : Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 168 : 633-639, 2003
 - 16) 市川和志, 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. *日児誌* 114 : 78-81, 2009
 - 17) 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) : 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—呼吸症状を呈した症例を中心に. *日小ア誌* 24 : 155-166, 2010

Clinical characteristics of 105 patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus associated with pneumonia : a comparison between severe and non-severe cases

Shiho NISHIMURA, Yasuyuki OKADA, Yusuke IMANAKA

Department of Pediatrics, Hiroshima City Funairi Hospital

We investigated 105 patients with pneumonia caused by pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus from September through December 2009. The age of the patients ranged from eight months to 12 years, and the average age was 6.2 years. Patients were divided into two groups ; severe (n=78) versus non-severe cases (n=27) according to the Guideline for the Management of Respiratory Infectious Diseases in Children in Japan, 2007. The statistical analyses between two groups suggest that patients in the severe group showed the following characteristics : older age (more than 6 years of age), a history of asthma attack, atopic disposition (asthma, allergic rhinitis, food hypersensitivity, atopic dermatitis, and allergic conjunctivitis), elevated white blood cell counts (more than 12,000/ μ l), and progressive dyspnea with hypoxia within 24 hours after the initial attack of fever. These clinical characteristics are considered as the risk factors for the progression of respiratory distress in 2009 H1N1 patients with pneumonia. An early diagnosis considering the risk factors described above may be useful for the treatment of patients with 2009 H1N1 virus infection.

(受付 : 2011 年 2 月 22 日, 受理 : 2011 年 7 月 25 日)

* * *