

原著

抗ウイルス薬を使用していない3カ月以下の乳児におけるインフルエンザウイルス感染症の検討

萩原優子¹⁾ 西山敦史¹⁾ 親里嘉展¹⁾
渡邊愛可¹⁾ 小寺孝幸¹⁾ 中川温子¹⁾

要旨 2005/06 シーズン～2010/11 シーズンに当科で診療した3カ月以下の児のインフルエンザウイルス (Flu) 感染症 28 例の臨床像について検討した。全例で抗 Flu 薬は使用しなかったが、9 割が 48 時間以内に解熱し、最高体温は 75% が 38°C 台であり、後遺症をきたした例はなかった。本検討の結果から、現状では Flu 感染症の乳児に対し必ずしも全例で抗 Flu 薬を投与する必要はないと考えられた。

はじめに

インフルエンザウイルス (Flu) 感染症は、冬季に流行する代表的なウイルス感染症である。突然の高熱を特徴とする疾患であり、ときに肺炎、気管支炎、脳炎・脳症などの重篤な合併症を併発することもある。迅速診断キット、抗 Flu 薬の普及により早期の診断や治療が可能となり、小児においても抗 Flu 薬の有効性は明らかになっているが、1 歳未満の児に対してはオセルタミビル[®]の投与は控えるべきとの注意勧告がなされ、乳児への安全性および有効性は確立していない。特に月齢 3 カ月以下の乳児についてはその臨床像の詳細な報告は少なく、治療法については一定の見解が得られていない。そこで今回、われわれは月齢 3 カ月以下の児における Flu 感染症の臨床像について検討した。

I. 対象と方法

2005/06 シーズン～2010/11 シーズンの 6 シー

ズンに当科で診療した月齢 3 カ月以下の Flu 感染症の児 28 例について電子診療録を参照し、臨床症状、最高体温、入院時の血液検査、治療方法、発熱持続時間、合併症について後方視的に検討した。発熱持続時間は、家族が体熱感に気づいた時間から 37.5°C 未満となった時間までとした。Flu 感染症の診断は全例 Flu 迅速キット (エスプラインインフルエンザ A & B-N[®], 富士レビオ) で行い、ウイルス分離や PCR 検査は施行していない。対象症例は全例入院として加療を行った。治療内容に関しては、抗 Flu 薬の使用を含め特に制限はなく、主治医の裁量の下に保護者の同意を得て行った。

II. 結果

患者背景を表に、シーズンごとの症例数を図 1 に示す。男児 16 例、女児 12 例の計 28 例で、月齢は 1 カ月未満 2 例 (日齢 25, 28)、1 カ月 8 例、2 カ月 10 例、3 カ月 8 例であった。両親または兄弟が Flu 感染症と診断された家族内感染と考えら

Key words : インフルエンザウイルス, Flu, 乳児, 抗インフルエンザウイルス薬, 抗 Flu 薬

1) 加古川西市民病院小児科

[〒 675-0054 加古川市米田町平津 384-1]

れた症例は 19 例 (68%) であった。Flu 感染症の診断は全例初診時になされており、初診時の Flu 迅速検査が陰性、後日の検査で陽性となった症例はなかった。早産児は 3 例で、うち 2 例が極低出生体重児であった。基礎疾患として心室中隔欠損症を 2 例に、クモ膜嚢胞を 1 例に認めた。

初診時の発熱を除く臨床症状 (図 2) は、呼吸器症状 (咳嗽, 鼻汁) が 17 例 (60%), 哺乳不良が 14 例 (50%), 消化器症状 (嘔吐, 下痢) が 3

表 患者背景

月齢	平均 2 カ月 (日齢 25~月齢 3 カ月)
性別	男児 16 例 女児 12 例
感染源	家族内感染 19 例 不明 9 例
ウイルスタイプ	A 26 例 B 2 例
基礎疾患	低出生体重児 2 例 極低出生体重児 2 例 心室中隔欠損症 2 例 クモ膜嚢胞 1 例
入院時 WBC	6,605/ μ l (3,760~11,800)
入院時 CRP	0.23 mg/dl (0.04~1.04)
入院時 AST	39 IU/l (22~78)
入院時 ALT	28 IU/l (7~91)

血液検査値はすべて中央値, () 内は測定範囲値。

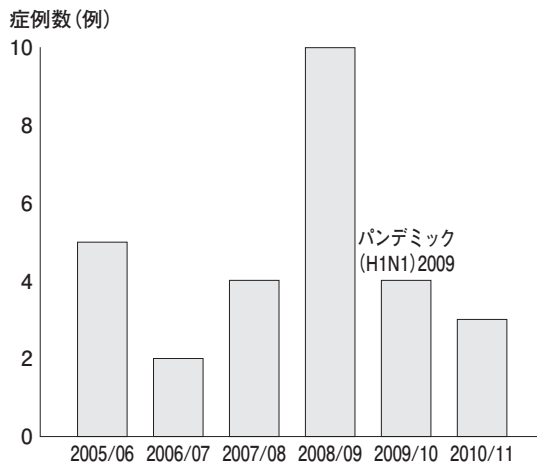


図 1 シーズンごとの患者数

例 (10%) であった。呼吸器症状を呈した 17 例中 2 例に酸素投与を要した。入院時の血液検査結果は、白血球数, CRP 値の上昇は軽度で、肝機能障害も軽度であった (表)。

当院では月齢 3 カ月以下の児に発熱を認めた場合、原則的に sepsis work up を行っている。しかし今回の検討では、外来での迅速検査で Flu 感染症という結果が判明したため、培養検査は全身状態や検査結果から主治医の判断により一部省略されている。全 28 例中血液培養は 16 例 (57%), 咽頭・鼻汁培養は 15 例 (53%), 尿培養は 9 例 (32%), 髄液検査は 5 例 (18%) で施行され、いずれも有意な菌は検出されなかった。

治療方法は、Flu 感染症の診断後も全例で解熱薬や抗 Flu 薬は使用されず、輸液, 吸入などの対症療法が主であった。6 例で抗菌薬が使用された。

発熱持続時間の中央値は 25 時間 (13~122 時間) であり, 90% が 48 時間以内に解熱した (図 3)。最高体温は, 38°C 台が 21 例 (75%) で, 40°C 以上を呈した症例は 1 例のみであった (図 4)。

合併症に関しては、2008/09 シーズンの月齢 1 カ月の 1 例にけいれんと無呼吸を認めた。けいれんは、発熱を主訴に外来を受診した際の診察時にみられた約 3 分間の全身性強直性けいれんであった。その後の検査で Flu 感染症と診断したため、入院後の治療の選択肢として抗 Flu 薬の投与を提示したが、オセルタミビル乳児への注意勧告のことを憂慮した保護者から同意は得られなかった。けいれんの原因に関しては、入院後意識

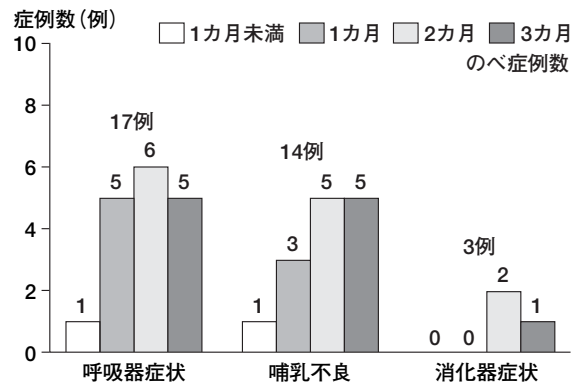


図 2 月齢ごとの発熱以外の臨床症状

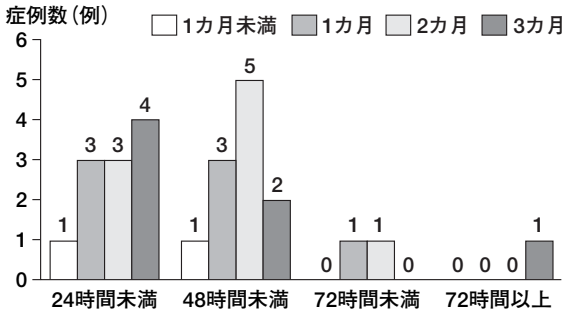


図3 月齢ごとの発熱持続時間

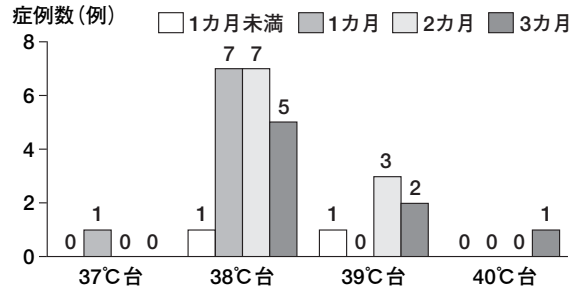


図4 月齢ごとの最高体温

レベル低下の遷延はなく、血液検査、髄液検査、頭部CTで異常所見なく、熱性けいれんと診断した。入院中に無呼吸発作が出現したが、人工呼吸管理を要するような重篤なものではなく、酸素投与により数日で軽快した。退院後に脳波検査および頭部MRI検査を施行したが、異常所見を認めなかった。その後けいれんの再発を認めず、1歳の時点で発達に問題なく経過している。

この症例を含め全例が治癒しており、後遺症を残した症例はなかった。

III. 考 察

Flu感染症は、一般に突然の高熱、咽頭痛、頭痛、筋肉痛、倦怠感などで発症する。発熱が2～4日間持続し、その後呼吸器症状(鼻汁、咳嗽)が目立ってくる。1～4歳の小児では、経過中に一旦解熱し、半日～1日で再び高熱を認めるといった二峰性発熱を呈する場合がある¹⁾。迅速診断キットの普及によりFlu感染症の診断は容易となり、わが国では陽性例に対し抗Flu薬の投与がなされる場合が多い。しかし、これまで乳児のFlu感染症については治療上の制約があった。まずザナミビルのような吸入薬は服用が困難であり、さらにオセルタミビルは2004年に1歳未満の児への投与は控えるべきとの注意勧告がなされ²⁾、これに従うと抗Flu薬による治療が実質上行えなかった。しかし、2009/10シーズンに流行したパンデミック(H1N1)2009では、米国疾病管理予防センター(CDC)、世界保健機構(WHO)から特に6カ月以下の乳幼児は重症化や死亡するリスクが高いという報告³⁾がなされ、2009年10月に

日本小児科学会は新生児への抗Flu薬(オセルタミビル)投与を推奨する対応案を通達した⁴⁾。また2010年10月には点滴投与が可能なペラミビルも小児適応を取得したこともあり、現在乳児のFlu感染症に対する治療に関しては、選択肢は増えたものの一定の見解が得られていない。そもそも乳児のFlu感染症の臨床像の報告自体が少ないため、抗Flu薬投与の有効性を確認するうえではその自然経過を明らかにすることが重要である。当院では3カ月以下の児に発熱を認めた場合、原則的に入院にて精査加療しており、発熱時間などにより正確な臨床像が把握できるという理由から、今回われわれは月齢3カ月以下の児におけるFlu感染症の臨床像について検討した。

今回の検討は後方視的なものであり、治療方針は主治医の判断に基づき、最終的に保護者の同意の下、決定された。1歳未満の児に対するオセルタミビルの注意勧告の説明を行ったところ、保護者から抗Flu薬投与の同意が得られなかった。パンデミック(H1N1)2009発生シーズンにおいても、5月のわが国初報告以降の発熱外来での診療や隔離病棟での全例入院という対応も一段落した12月以降の発症であったため、抗Flu薬投与の同意は得られなかった。そのため今回の検討では全例抗Flu薬なしで加療を行い、結果として抗Flu薬を使用しなかった場合の自然経過を明らかにすることができた。

感染経路に関しては、28例中19例が家族内感染と考えられた。残りの9例中7例は周囲の発熱状況に関するカルテ記載がなかった。2例は周囲にFlu感染はなかったが、うち1例は直近の外来受診歴があり医療機関での感染の可能性も考えら

れた。

月齢 3 カ月以下の Flu 感染症の児における発熱以外の臨床症状として、半数以上に呼吸器症状や哺乳不良を認めた。呼吸器症状に関しては、酸素投与を要したのは 2 例のみで、人工呼吸器管理を検討するほどの呼吸不全を呈した症例はなかった。哺乳不良は過去の報告では出現率が 33~100%とされ^{5,6)}、本検討でも 50%に認めたが、理学所見や検査所見で脱水徴候を認めた症例はなかった。発熱も最高体温が 38°C 台の症例が多く、単峰性であった。過去の報告⁷⁾でも、6 カ月未満の乳児例は 7 カ月以降の症例に比較して最高体温が低い傾向があるとされており、今回の検討でも高熱で活気不良を呈した症例は少なかった。発熱期間に関しては、本検討では全例で抗 Flu 薬は投与しなかったが 9 割が 48 時間以内に解熱した。伊藤⁵⁾は、13 例中 9 例にオセルタミビルを投与し、投与群で発熱持続時間は平均 2.1 日、非投与群で平均 3.0 日と発熱時間の短縮を認めたことから、オセルタミビルは 3 カ月以下でも有効と述べている。しかし本検討では抗 Flu 薬は非投与であるにもかかわらず、発熱持続時間の中央値は 25 時間と伊藤の報告のオセルタミビル投与群よりも短期間であった。さらに平野らの報告⁶⁾も本検討と同様に、抗 Flu 薬を非投与の月齢 3 カ月以下の Flu 感染症の 6 症例の検討であり、発熱持続時間の中央値が 20 時間と本検討とほぼ同様であった。本検討や平野らの報告のように、月齢 3 カ月以下の Flu 感染症の児の一般的な自然経過での発熱持続時間が 24 時間前後であるならば、オセルタミビルの有効性を発熱持続時間の短縮という観点から証明することは難しいと思われる。抗菌薬に関しては今回の検討では、2007/08 シーズンまでの 11 例中 6 例で投与されたが、抗菌薬投与例の最大 CRP 値は 1.01 mg/dl であり、カルテ記載からもこの 6 例への投与は Flu 感染症と細菌感染の混合感染を積極的に疑って使用されたものではないと考えられた。合併症に関しては 1 例に熱性けいれんと無呼吸を認めたが、抗 Flu 薬の投与の同意が得られず無投薬で経過観察したものの、入院後再度けいれんを起こすことはなく、経過は良好であった。無呼吸を認めた症例は、本検討で

は 28 例中 1 例のみであり、本検討と同様に抗 Flu 薬を投与していない平野らの報告⁶⁾でも、無呼吸を呈した症例はなかった。

以上より、月齢 3 カ月以下の乳児 Flu 感染症では、少なくとも本検討で多数を占めると推定される従来からの季節性 Flu 感染症においては、高熱を呈する症例は少なく発熱持続時間も短かった。また、1 例にけいれんと無呼吸を合併したが、抗 Flu 薬の使用がなくても後遺症なく治癒した。この結果から、全身状態が良好であれば抗 Flu 薬の投与は必ずしも必要ないとも考えられる。

本検討の限界は、第一に児のウイルス抗体価について検討していない点がある。本検討で、3 カ月以下の乳児の Flu 感染症では 9 割が 48 時間以内に解熱しており、母親からの移行抗体の影響で症状が軽かった可能性も考えられる。今回の検討では児の Flu 抗体価を測定しておらず、移行抗体の元となる母親の抗体価や母親の Flu ワクチンの予防接種歴についても確認していない。これらは今後の検討課題であるが、本検討のなかで家族内感染の 19 例中 7 例は母親が Flu 感染症と診断されており、少なくともこの 7 例については出産の時点では母の抗体価は低いと推定され、したがって児へ移行した抗体も少ないものと予想される。この 7 例に関しても臨床経過は他の症例と同様に軽症で経過しているが、実際に移行抗体が少なくても軽症で経過するかどうかは、より詳細な背景因子の検討が必要と考える。第 2 に、本検討における Flu 感染症の診断はすべて迅速検査によるものであり、ウイルス分離や PCR 検査による確定診断がなされていない。しかし迅速キットの特異度は A 型 97.4%、B 型 99.4%⁸⁾とされており、家族内感染例も多いことから Flu 感染症の診断自体は問題なかったと考える。第 3 に、前述のようにウイルス分離や PCR 検査を施行しておらず、A 型か B 型の診断しか行っていない。Flu の型別の臨床像の特徴としては、特に A(H3N2) に Flu 脳炎・脳症が多いとされている⁹⁾が、本検討では型別の臨床像・重症度の比較や、パンデミック (H1N1)2009 か否かの検討も行っておらず、今後の課題である。

シーズン別の特徴としては、発熱持続時間が

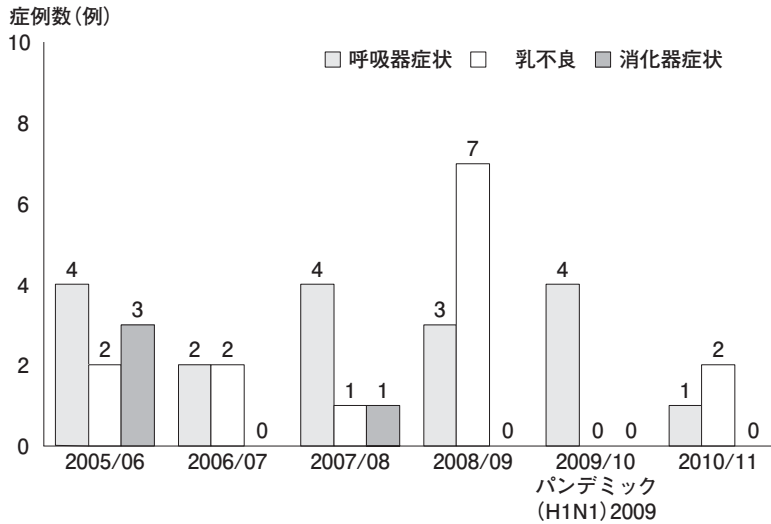


図 5 シーズンごとの発熱以外の臨床症状

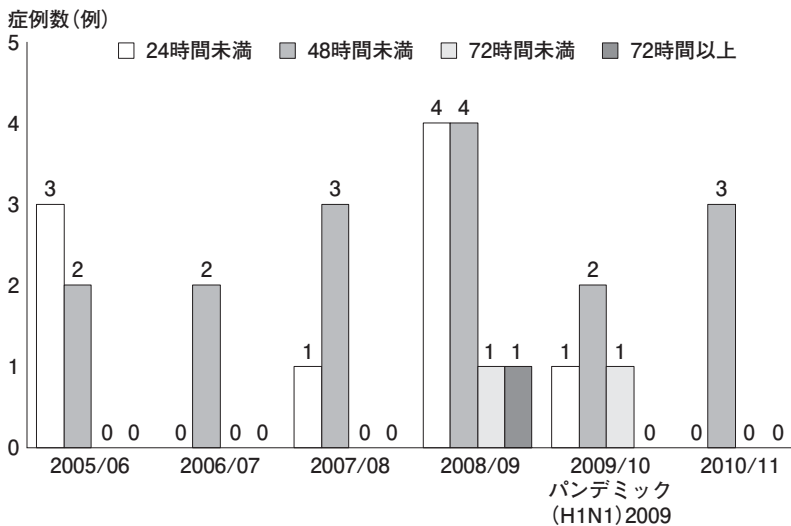


図 6 シーズンごとの発熱持続時間

72 時間以上、最高体温が 40°C 以上を呈した例と、合併症としてけいれんと無呼吸を認めた例がいずれも 2008/09 シーズンの症例であった (図 5~7)。しかし同シーズンの残り 9 例の最高体温はいずれも 38°C 台であり、発熱以外の症状の出現率も高くなかった。以上から、2008/09 シーズンが他のシーズンと比較して重症度が高かったというより、症例数が 10 人と多かった影響と考えられた。

パンデミック (H1N1) 2009 の流行に際して、日

本小児科学会、WHO、CDC は前述のように新生児への抗ウイルス薬投与を推奨する報告を行った¹⁰⁾。その後わが国でパンデミック (H1N1) 2009 と診断された新生児・乳児への抗 Flu 薬使用に関して検討がなされ、39 例のオセルタミビル投与例において臨床効果が得られ、短期的に重篤な副作用を認めなかった¹¹⁾。本検討では、2009/10 シーズンの A 型 4 例は周囲の流行状況からパンデミック (H1N1) 2009 と考えられたが、いずれもオ

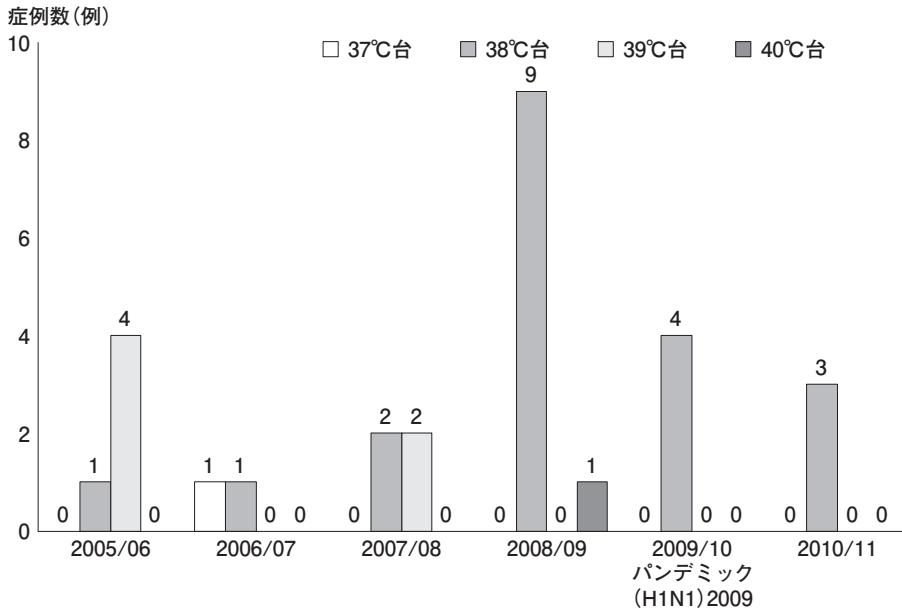


図 7 シーズンごとの最高体温

セルタミビル投与なしで自然軽快し、従来の季節性Flu感染症同様合併症なく経過した。欧米でも、パンデミック(H1N1)2009の乳児例について極低出生体重児などのハイリスク群での重症化例の報告¹¹⁾もあるが、オセルタミビル投与なしに支持療法のみで軽快したとの報告もある^{13,14)}。しかし、本検討では乳児のパンデミック(H1N1)2009の臨床像を明らかにするにはあまりに症例数が少なく、重症化を防ぐためにパンデミック(H1N1)2009ではやはり抗Flu薬の投与が必要なのかどうか、今後は正確に診断された症例の蓄積が必要である。

また近年はノイラミニダーゼ阻害薬耐性ウイルスの増加が問題となっており、2008/09シーズンではA(H1N1)の99.7%が耐性ウイルスであったと報告されている¹⁵⁾。A(H1N1)での耐性で最もよくみられるHis274Tyr変異の場合、吸入薬であるザナミビルには感受性があるが、乳児に投与可能な抗Flu薬では内服薬のオセルタミビルには耐性で、点滴投与のペラミビルにも低感受性である。パンデミック(H1N1)2009に関しても今後の耐性獲得の可能性は十分考えられ、乳児への抗Flu薬の投与の有効性についてはFluの薬剤耐性につい

ても十分な検討が必要である。

結 語

本検討では月齢3カ月以下の児のFlu感染症に対して抗Flu薬を使用した例はなかったが、2009/10シーズンの症例を含め、全例が後遺症なく治癒した。過去の報告でも3カ月以下の児のFlu感染症は年長児と比較し軽症であるとされている。一方で新生児のパンデミック(H1N1)2009では抗Flu薬が推奨されており、抗Flu薬の適応についてはさらなる検討が必要である。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 岡部信彦：小児感染症学 改訂第2版，診断と治療社，東京，2011，351-360
- 2) 日本小児科学会：新型インフルエンザに対する出生後早期の新生児への対応案。日小児会誌 113：1492-1494，2009
- 3) CDC：The 2009 H1N1 Pandemic：Summary Highlights，April 2009-April 2010 at：<http://>

- www.cdc.gov/h1n1flu/cdcresponse.htm
- 4) 日本小児科学会：新型インフルエンザ（パンデミック（H1N1）2009）に対する出生後早期の新生児への対応案，日小児会誌 113：1492-1494，2009
 - 5) 伊藤昌弘：3 カ月以下のインフルエンザウイルス感染症の臨床・検査学的検討，日小児科医会報 33：125-130，2007
 - 6) 平野量哉，他：3 カ月以下の乳児インフルエンザウイルス感染症の臨床像の検討，小児診療 161：1037-1041，2007
 - 7) 五十嵐登，他：ローカルメーグループによる乳児期インフルエンザの臨床的検討，小児臨 58：2181-2187，2005
 - 8) 深水香奈：各種迅速検査法 呼吸器の感染症 インフルエンザ エス プライン インフルエンザ A & B-N. Med Technol 36：1313, 2008
 - 9) Morishima T, et al：Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. Clin Infect Dis 35：512-517, 2002
 - 10) 森岡一朗：新型インフルエンザ [パンデミック（H1N1）2009]—日本小児科学会の指針の基づいた新生児への薬物療法—，周産期医 39：1756-1758，2009
 - 11) 森岡一朗，他：オセルタミビル治療を受けた生後3 カ月未満の乳児・新生児のパンデミックインフルエンザ A（H1N1）2009 症例の調査解析，日小児会誌 114：1294-1297，2010
 - 12) Stein A, et al：Pandemic A/H1N1（2009）influenza infection in very-low-birth-weight infants—a case series from the German Neonatal Network. Klin Padiatr 233：267-270, 2011
 - 13) Martic J, et al：Nobel H1N1 influenza in neonates：from mild to fatal disease. J Perinatol 31：446-448, 2011
 - 14) Vij NK, et al：Influenza A/H1N1/09-10 infections in a NICU during the 2009-2010 H1N1 pandemic. Pediatrics 128：e1297-1301, 2011
 - 15) 畠山修司：抗インフルエンザ薬への耐性化と新規薬剤，小児内科 42：1466-1471，2010

A clinical study of influenza virus infection in infants less than three months of age without antiviral therapy

Yuko HAGIWARA, Atsushi NISHIYAMA, Yoshinobu OYAZATO,
Aika WATANABE, Takayuki KODERA, Atsuko NAKAGAWA

Department of Pediatrics, Kakogawa West City Hospital

This is a clinical analysis regarding 28 infants less than three months of age hospitalized for influenza virus infection during the influenza seasons from 2005/06 to 2010/11. All of patients in this study recovered without antiviral therapy. Their body temperatures stabilized within 48 hours, and their maximum body temperature was 38.0-38.9°C in 71% of patients. This study suggests that antiviral therapy for all the infants with influenza virus infection may not be required.

（受付：2012 年 4 月 26 日，受理：2012 年 9 月 10 日）

* * *