

インフルエンザ A (H1N1) pdm 09 耐性株による  
小児肺炎治療指針 2017

Treatment for pediatric pneumonia caused by  
resistant influenza A (H1N1) pdm 09

2017 年 11 月 25 日

H1N1 pdm 09 耐性株による小児肺炎ガイドライン作成委員会編集

監修

日本小児感染症学会  
日本小児呼吸器学会  
日本小児救急医学会

## 目次

1. はじめに
2. インフルエンザ A(H1N1) pdm09 の特徴
  - 2.2. 季節型との違い (担当：森地振一郎／河島尚志)
  - 2.2. インフルエンザ A(H1N1) pdm09 肺炎の病理の特徴はどのようなものがあるか？ (担当：森地振一郎)
3. インフルエンザ A(H1N1) pdm09 肺炎（呼吸障害）の診断 (担当：石和田稔彦)
  - 3.1. 一小児期の臨床経過は？診断はどうすれば良いか？－
  - 3.2. インフルエンザ A(H1N1) pdm09 肺炎の画像（胸部エックス線・CT）の特徴はどのようなものがあるか？
  - 3.3 合併症のハイリスク群の設定は？既往に気管支喘息などのハイリスク要因がある患者への対応はどうするのか？
4. インフルエンザ A(H1N1) pdm09 肺炎の対応 (担当：清水直樹)
  - 4.1 呼吸障害の認識
  - 4.2 呼吸障害の対応と安定化
  - 4.3 気管挿管・人工呼吸の適応
  - 4.4 転送基準の適応
5. 抗ウイルス薬
  - 5.1. 小児の選択薬はどの抗ウイルス薬を選択すべきか？ (担当：河島尚志)
  - 5.2. 抗ウイルス薬使用時の注意点は？ (担当：河島尚志)
  - 5.3. 投与後効果がない場合はどうすればよいか？ (担当：河島尚志)
  - 5.4. 1歳未満の小児での抗ウイルス薬の使用はどうすべきか (担当：森岡一朗)
6. 耐性インフルエンザ A(H1N1) pdm09 ウイルスの疫学 (担当：小田切孝人)

## Q&A 1～10

- |         |  |            |
|---------|--|------------|
| Q&A 1   | どのように耐性株の診断検査は実施されるのか？                             | (担当：小田切孝人) |
| Q&A 2   | 耐性株の検査はどの施設に送ればいいのか？                               | (担当：小田切孝人) |
| Q&A 3   | 耐性株についてどのようなことが分かっているか？                            | (担当：小田切孝人) |
| Q&A 4   | 耐性株と判断する基準はなにか？                                    | (担当：小田切孝人) |
| Q&A 5   | 罹患後の予後と後遺症はどうなっているか。                               | (担当：河島尚志)  |
| Q&A 6   | 転帰に影響する要因にはどういったものがあるか。                            | (担当：河島尚志)  |
| Q&A 7   | 急性脳症合併時にはどのように対応すべきか？                              | (担当：山中岳)   |
| Q&A 8   | A(H1N1) pdm09 に対して抗菌薬の使用は必要か？使用する際にはどのような抗菌薬が良いのか？ | (担当：石和田稔彦) |
| Q&A 9   | 気管支鏡検査の適応、施行するタイミングはどうすれば良いか？                      | (担当：南野初香)  |
| Q &A 10 | その他の併用療法にはどのようなものがあるか                              | (担当：森地振一郎) |

## 1. はじめに

### インフルエンザ A (H1N1) pdm 09 耐性株による小児肺炎治療指針

委員長 河島 尚志

全世界的な流行となったインフルエンザ A (H1N1) pdm 09 (以下 A(H1N1) pdm 09 と表記)によるインフルエンザでは、重症化する主な病態は急激に進行する肺炎と脳症であった。これらの病態には初期治療が患者の予後や転帰に大きく影響し、本邦での死亡率は海外に比べ極めて低かった。これは、本邦の迅速診断から抗ウイルス薬を中心とした治療の体制が諸外国に比べ強固であったことによるとされている。一方で、ノイラミニダーゼ阻害薬による抗ウイルス薬は、2001 年から使用され、本邦における使用量は世界でも類をみないものである。使用後の罹患者では耐性株（正確にはノイラミニダーゼ阻害薬に対する低感受性株）が出現されることや、すでに耐性のウイルスそのものによる感染例が報告され、A(H1N1) pdm 09 流行前は、抗ウイルス薬耐性のウイルスが相当数検出されていた。A(H1N1) pdm 09 流行時こういったウイルスは一時的に認めなくなったが、その後に再び検出されるようになり、国内においても局所的に流行してきている。幸いなことに、耐性株による重症例はなかったが、抗ウイルス薬の使用頻度が今後とも多くなることから、近いうちに耐性株の多発や大流行が懸念される。近年、国家備蓄としての抗ウイルス薬は 4000 万人分が確保されており、本治療指針ではこれらの有効な使用を提示する。すでに小児インフルエンザ重症呼吸不全に対する診療戦略や、小児インフルエンザ重症肺炎・ARDS の診療戦略が発表されている。本治療指針は、A(H1N1) pdm 09 耐性株による小児肺炎における診断と治療を、一般実地医家向けに提示し、もって耐性ウイルスを封じ込め有効な感染対策を行うことを目的として作成した。なお、この診療の治療指針は、現時点の日本における耐性ウイルスによるインフルエンザ肺炎の診断と治療水準を元に作成しているため、刻々と変わる個々の患者の病態に合わせての診断や治療あるいは新たに導入される薬剤によるものではないことを、ここにお断りしておく。

2017 年

## 2. インフルエンザ A(H1N1) pdm09 の特徴

### 2.1. 季節型との違い（担当：森地振一郎／河島尚志）

毎年流行する季節性インフルエンザウイルスは、主に気管・気管支・細気管支・気管支腺上皮細胞に感染するが、肺胞上皮細胞には感染しないために肺炎像を呈するケースは少なく、ウィルス性より二次性の細菌性肺炎であることが多い。一般的な臨床症状は 38-39°C を超える発熱・頭痛・関節痛・筋肉痛・全身倦怠感等の全身症状を伴い、咳嗽・鼻汁・咽頭痛等の上気道症状が特徴的である。呼吸症状が進行すると、肺炎像として重度の咳嗽・呼吸困難・胸痛等を伴ってくる。次に、A (H1N1) pdm09 は、2009 年春にメキシコから端を発し、またたく間に世界規模で拡大し、21 世紀初のパンデミックを起こした<sup>1)</sup>。その臨床像の最大の特徴は、下気道感染症を伴い、発症早期（2 日以内）の呼吸障害を起こしやすく、呼気性喘鳴を認める症例が多いことである<sup>2)</sup>。また A(H1N1)pdm09 による急性肺炎では気管支れん縮様の病態を合併する症例が多く<sup>3)</sup>、急速に呼吸障害を来しやすい症例が多い。その要因として、A(H1N1) pdm09 が他の季節性インフルエンザと異なり下気道でのウィルス増殖性が強く、肺実質の直接障害をきたしやすいことと関連がある<sup>4)</sup><sup>5)</sup>。ウィルス増殖性が強いとは、季節性インフルエンザと A (H1N1) pdm09 の宿主細胞表面の受容体との結合特性に原因がある。季節性インフルエンザは、ヒトの上気道粘膜に多く分布する  $\alpha$ 2-6 シアル酸受容体に結合する特徴をもつ。これに対し高病原性 H5N1 トリインフルエンザウイルスは、ヒトの肺胞上皮細胞など下気道に多く分布する  $\alpha$ 2-3 シアル酸受容体に結合しやすい特徴をもつ<sup>6)</sup>。A (H1N1) pdm09 はこのトリインフルエンザウイルスの特徴をもつため、 $\alpha$ 2-3 シアル酸受容体との親和性を有すると報告され<sup>7)</sup>、A (H1N1) pdm09 感染では下気道病変が特徴となる<sup>8)</sup>。A (H1N1) pdm09 は不顕性感染も多く、大多数の罹患者は軽症で自然回復することから病原性が低いとされるが、ウィルス性肺炎を合併しやすく、特に喘息などのアレルギー素因・肥満などが重症化因子であり注意を要する。

一方、近年の A (H1N1) pdm09 が同定されている感染例では 2009 年ほどの急速な呼吸障害の発症例が減少してきており、今後のウイルス学的検討が必要である。

#### （参考文献）

- 1) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361: 680-9.
- 2) 柳内聖香, 日下卓右, 伊藤希美, 他. パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 感染による入院症例の検討－下気道感染症例を中心として－ *小児科臨床* 2011;64:225－30.
- 3) Lockman JL, Fischer WA, Perl TM, et al. The critically ill child with novel H1N1 influenza A: a case series. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:173-8.
- 4) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses, *Nature* 2009;460:1021-5.
- 5) Nakajima N, Hata S, Sato Y, et al. The first autopsy case of pandemic influenza (A/H1N1 pdm)

virus infection in Japan: detection of a high copy number of the virus in type II alveolar epithelial cells by pathological and virological examination. *Jpn J Infect Dis.* 2010;63: 67-71.

- 6) Shinya K, Ebina M, Yamada S, et al. Influenza virus receptors in the human airway. *Nature* 2006;440: 435-6.
- 7) Childs RA, Palma AS, Wharton S, et al: Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nature Biotechnology* 2009;27: 797-9.
- 8) 今井由美子、大戸貴代、久場敬司. 新型インフルエンザと acute respiratory distress syndrome (ARDS). *日集中* 2010;17:11-7.

## 2.2. インフルエンザ A(H1N1) pdm09 肺炎の病理の特徴はどのようなものがあるか？（担当：森地 振一郎）

季節性インフルエンザウイルス感染症の病理所見の報告を以下にまとめる<sup>1, 2)</sup>。肺の組織所見では気管・気管支粘膜のうっ血と炎症細胞浸潤の所見のほかには、びまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage: DAD)・硝子膜の形成・肺胞内出血・単核球の浸潤を伴う間質性肺炎・好中球浸潤を伴う巣状肺炎などが認められる。一般的に肺胞上皮細胞にウイルス抗原が検出されることは稀で、2 次性の細菌性肺炎（黄色ブドウ球菌、A 群溶血性連鎖球菌等）や急性脳症・心筋炎・基礎疾患の増悪が原因で死亡すると考えられている<sup>3)</sup>。

次に A (H1N1) pdm09 の病理像に関する報告をまとめる。季節性インフルエンザウイルス感染と異なる特徴は、気管・気管支上皮細胞・気管支腺上皮細胞だけでなく肺胞上皮細胞からもウイルス抗原が検出されることである<sup>4, 5)</sup>。組織所見は上気道では炎症細胞の浸潤と浮腫・上皮の壊死・出血がみられ、下気道の肺胞領域では浮腫・硝子膜形成・炎症・線維化という DAD に矛盾しない所見が認められる。本邦での A (H1N1) pdm09 の剖検所見は、①重度の肺炎（肺胞障害）で死亡（気道<肺胞で増殖）、②小葉ごとに炎症の程度が異なる、③ウイルス量は上肺野より下肺野で 1400 倍以上が確認、④主に II 型肺胞細胞に感染、⑤トリインフルエンザウイルス感染症にみる SA $\alpha$ 2-3GAL（肺胞に存在）に感染、⑥Plastic bronchitis 時に合併する等の報告がある<sup>6)</sup>。いずれの報告でもウイルス抗原は気管・気管支上皮細胞・気管支腺上皮細胞・肺胞上皮細胞から検出されている。重症肺炎によって死亡した剖検症例に限定すると、肺実質からウイルスが分離され、ウイルス抗原やウイルス核酸が検出されている。肺の病理組織像は肺水腫が主たる病変で、II 型肺胞上皮細胞の増生と I 型肺胞上皮細胞の喪失、また一部に硝子膜形成がみられる。全般的には硝子膜形成前の DAD の初期像が多く、免疫組織化学により A 型インフルエンザ NP 抗原は主に肺胞上皮細胞に検出され、マクロファージからも検出されている<sup>6, 7)</sup>。

### （参考文献）

- 1) Guarner J, Shieh WJ, Dawson J, et al. Immunohistochemical and in situ hybridization studies of influenza A virus infection in human lungs. *Am J Clin Pathol.* 2000;114: 227-33.
- 2) Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2559-67.
- 3) Taubenberger JK, Morens DM. *Annu Rev Pathol.* The pathology of influenza virus infections. 2008;3:499-522.
- 4) Soto-Abraham MV, Soriano-Rosas J, Díaz-Quinónez A, et al. Pathological changes associated with the 2009 H1N1 virus. *N Engl J Med.* 2009; 361(20): 2001-3.
- 5) Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol.* 2010;177: 166-75.
- 6) Nakajima N, Hata S, Sato Y, et al. The first autopsy case of pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection in Japan: detection of a high copy number of the virus in type II alveolar

epithelial cells by pathological and virological examination. *Jpn J Infect Dis.* 2010;63: 67-71.

- 7) Takiyama A, Wang L, Tanino M, et al. Sudden death of a patient with pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection by acute respiratory distress syndrome. *Jpn J Infect Dis.* 2010;63: 72-4.

### 3. インフルエンザ A(H1N1) pdm09 肺炎（呼吸障害）の診断（担当：石和田稔彦）

#### 3.1. 一小児期の臨床経過は？診断はどうすれば良いか？

インフルエンザの流行期で、急激に悪化する呼吸障害の小児を診た際には、A(H1N1) pdm09 肺炎を念頭において、診断、治療にあたる。

肺炎の症状としては、咳嗽、呼吸困難、胸痛であり、発熱を伴うことが多い。ただし、免疫不全状態の患者の場合、明らかな発熱を伴わないこともある。腹痛、下痢、嘔吐などの消化器症状を呈することもある。呼吸障害の指標として、一般的に肺炎では多呼吸・努力性呼吸（呻吟・鼻翼呼吸・陥没呼吸）・チアノーゼなどがあげられる。肺炎を含め国内での A(H1N1) pdm09 感染症の臨床経過についてまとめた報告をみると、その特徴として、①下気道感染症を伴いやすい、②発症 2 日以内に呼吸障害を起こしやすい、③発症早期に呼気性喘鳴を伴いやすいといった所見が認められている<sup>1)</sup>。また、A(H1N1) pdm09 肺炎では気管支攣縮様の病態を合併する症例が多いとされる<sup>2)</sup>。したがって、呼吸障害の指標として、一般的な肺炎の際の呼吸障害の症状に加え、呼気性喘鳴や聴診上の呼吸音の減弱、wheezes・rhonchi の聴取も呼吸障害の評価に加える。A(H1N1) pdm09 肺炎で急速に呼吸障害を来しやすい要因としては、A(H1N1) pdm09 が他の季節性インフルエンザと異なり下気道でのウイルス増殖性が強く、肺障害を来しやすいことと関連がある<sup>3,4)</sup>。

A(H1N1) pdm09 感染症が疑われる場合には、インフルエンザ迅速抗原検査を実施する。インフルエンザ迅速抗原検査で A 型陽性であれば診断が確定する。ただし、A 型インフルエンザウイルスの流行状況は毎年異なるので、抗原陽性のみではインフルエンザ A (H3N2) の可能性もある。また、迅速抗原検査が陰性でも（発症から短時間の場合には検査が陰性となるため）周囲の流行状況などから A(H1N1) pdm09 感染症が強く疑われる場合には、重症度を評価し、画像検査、入院治療の必要性を判断する。

小児肺炎の重症度分類に関しては、開発途上国での呼吸数を目安とした分類が有名であり、多呼吸を認める場合、重症と判断し入院治療が勧められる。これは、1 歳以下の小児において 70 回/分以上の多呼吸が、低酸素血症との相関性があるということ、肺炎の推定に多呼吸が有用であるといったデータに基づいている<sup>5,6)</sup>。ただし多呼吸は、脱水や発熱等でも認めることがあり、必ずしも肺炎の指標にはならないことが指摘されている<sup>7)</sup>。一方、陥没呼吸は、年齢に関係なく急性下気道感染症の重症度の判定に有用であったとの報告がある<sup>8)</sup>。

先進国においては、呼吸数のみでなく、複数の基準で重症度を判定することが可能であるが、成人市中肺炎で用いられているような明確な指標はない。SpO<sub>2</sub> 測定は、低酸素血症の状態を把握する上で有用であり、救急や一般小児科外来の現場でも普及しており、米国、英国の小児市中肺炎に関するガイドラインにおいても入院適応を決める基準として用いられている。英国の小児市中肺炎ガイドラインでは <92% を、米国のガイドラインでは SpO<sub>2</sub> <90% を指標とし、入院の判断基準としている。これは、低年齢と診断時の SpO<sub>2</sub> <90% の場合、抗菌薬経口治療が無効であった症例が多かったことによる<sup>9)</sup>。救急現場での前方視的な検討においては、1 歳以上、呼吸数 ≥ 50 回/分、SpO<sub>2</sub> ≤ 96% の場合、1 歳未満で鼻翼呼吸を伴う場合に、胸部エックス線肺炎を呈しているものが



有意に多かったとする報告がある<sup>10)</sup>。また、発熱 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{SpO}_2 \leq 94\%$ 、頻脈、多呼吸のうち1つ以上ある場合、重症例が多かったという報告もある<sup>11)</sup>。以上の点を考慮し、 $\text{SpO}_2 < 95\%$ を呼吸障害基準の目安の1つとする。

表1 A(H1N1) pdm09 肺炎の呼吸障害評価の目安

多呼吸
努力性呼吸（呻吟・鼻翼呼吸・陥没呼吸）
$\text{SpO}_2$ 低下（ $< 95\%$ ）
胸部聴診所見（呼吸音減弱）
胸部聴診所見（wheezes、rhonchi 聴取など）

年齢別呼吸数（回/分）新生児 $< 60$ 、乳児 $< 50$ 、幼児 $< 40$ 、学童 $< 20$

表2 A(H1N1) pdm09 肺炎入院の目安

年齢（2歳未満）
全身状態不良
呼吸障害あり
基礎疾患あり
経口摂取不良
脱水症状あり
治療薬の内服困難
循環不全あり
意識障害あり

（参考文献）

- 1) 柳内聖香, 日下卓右, 伊藤希美, 他. パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 感染による入院症例の検討ー下気道感染症例を中心としてー 小児科臨床 2011;64:225-30.
- 2) Lockman JL, Fischer WA, Perl TM, et al. The critically ill child with novel H1N1 influenza A: a case series. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:173-8.
- 3) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009;460:1021-5.
- 4) Nakajima N, Hata S, Sato Y, et al. The first autopsy case of pandemic influenza (A/H1N1 pdm) virus infection in Japan: detection of a high copy number of the virus in type II alveolar epithelial cells by pathological and virological examination. *Jpn J Infect Dis.* 2010;63: 67-71.
- 5) Smyth A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1998;18:31-40.
- 6) Lozano JM, Steinhoff M, Ruiz JG, et al. Clinical predictors of acute radiological pneumonia and hypoxaemia at high altitude. *Arch Dis Child* 1994;71: 323-7.

- 7) Shah S, Bachur R, Kim D, Neuman MI. Lack of predictive value of tachypnea in the diagnosis of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 406-9.
- 8) Murtagh P. Acute lower respiratory infection in Argentinian children: a 40 month clinical and epidemiological study. *Pediatr Pulmonol* 1993;16: 1-8.
- 9) Fu LY, Ruthazer R, Wilson I, et al. Brief hospitalization and pulse oximetry for predicting amoxicillin treatment failure in children with severe pneumonia. *Pediatrics* 2006;118: e1822-30.
- 10) Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr* 2005;44: 427-35.
- 11) Thompson M, Coad N, Harnden A, et al. How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care? *Arch Dis Child* 2009;94: 888-93.

### 3.2. インフルエンザ A(H1N1) pdm09 肺炎の画像（胸部エックス線・CT）の特徴はどのようなものがあるか？（担当：石和田稔彦）

胸部エックス線の特徴としては、肺過膨張、無気肺、肺門部の気管支周囲陰影の増強、限局性の濃度上昇、気管支透亮像、すりガラス状陰影などがあげられる<sup>1,2)</sup>。軽症例（外来治療例）では、過膨張を伴う気管支周囲陰影の増強が、入院例では、すりガラス状陰影を伴う浸潤影を呈するものが多かったとされる。また、成人では下肺野の病変が多いが、小児ではそのような傾向は認めない<sup>3)</sup>。鉗型気管支炎の報告もあるが、非特異的な画像所見であることが多い<sup>4,5)</sup>。胸水を認めることもある。両側肺野の透過性低下を認める場合には ARDS の可能性を考慮する。

胸部エックス線上、異常がなくても CT で異常を認めることはある。A(H1N1) pdm09 肺炎の胸部 CT 所見について検討した海外の報告によると、浸潤影、すりガラス様陰影あるいは両者が高頻度に観察される<sup>6,7)</sup>。また、比較的軽症な症例においても、気管支粘膜の強い炎症を示唆する気管支壁肥厚像が認められること、両側の肺野に異常を呈することが多いと報告されている<sup>8)</sup>。国内での検討でも、浸潤影にすりガラス陰影を伴うものが最も多いとされる<sup>9)</sup>。また、気管支壁肥厚像を特徴とすること、肺野ではすりガラス様陰影、気管支周囲浸潤影、区域性・肺葉性浸潤影、末梢側浸潤影、斑状浸潤影など多彩な所見を呈するとされる。その一方、末梢気道病変は乏しいことを特徴とするとされる<sup>10)</sup>。肺外病変として皮下気腫、縦隔気腫、硬膜外気腫などを伴うこともあるので、読影の際に注意する。他の季節性インフルエンザによる肺炎と A(H1N1) pdm09 肺炎を比較した検討では、A(H1N1) pdm09 肺炎の特徴的な所見として気管支血管周囲のすりガラス陰影を伴う片側あるいは両側の多病巣性浸潤影、ついで片側性のびまん性浸潤影あるいは無気肺像であったと報告されている<sup>11)</sup>。

#### （参考文献）

- 1) 市川和志, 森雅亮, 大山宣孝 他. パンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 感染により呼吸障害 日児誌 2010;114:78-81.
- 2) 吉田裕輔, 西山光則, 石渡隆寛 他. 人工呼吸管理例を含むパンデミックインフルエンザ A (H1N1) 2009 肺炎 3 例の治療経験 日児誌 2010;114:85-87.
- 3) Lee EY, McAdam AJ., Chaudry G, et al. Swine-origin influenza a(H1N1) viral infection in children: initial chest radiographic findings. Radiology. 2010;254:934-41.
- 4) 千葉剛史, 稲見育大, 松田武文, 他. 新型インフルエンザウイルス感染に plastic bronchitis を合併した 1 例 小児科臨床 2011;64:237-241.
- 5) Uchimura T, Mori M, Nariai A, et al. Analysis of cases of severe respiratory failure in children with influenza (H1N1) 2009 infection in Japan J Infect and Chemother 2012;18; 59-65.
- 6) Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA et al. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza(H1N1)virus(S-OIV)infection Am J Roentgenol 2009;193:1488-93.
- 7) Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S, et al. Swine-origin influenza A(H1N1)viral infection : radiographic and CT findings. Am J Roentgenol 2009;193:1494-9.

- 8) Kim SY, Kim JS, Park CS. Various computed tomography findings of 2009 H1N1 influenza in 17 patients with relatively mild illness. *Jpn J Radiol* 2011;29:301-6.
- 9) Yamada K, Shinmoto H, Hamamoto M, et al. Pneumonia induced by swine-origin influenza A(H1N1) infection: chest computed tomography findings in children. *Jpn J Radiol* 2011;29:712-7.
- 10) 吉村歩, 松林正, 松林里絵, 他. インフルエンザ A/H1N12009 肺炎における胸部 CT 所見の検討 *日児誌* 2011;115:1891-95.
- 11) Mori T, Morii M, Terada K, et al. Clinical characteristics and computed tomography findings in children with 2009 pandemic influenza A (H1N1) viral pneumonia. *Scand J Infect Dis*. 2011;43:47-54.

### 3.3 合併症のハイリスク群の設定は？既往に気管支喘息などのハイリスク要因がある患者への対応は どうするのか？（担当：石和田稔彦）

インフルエンザのハイリスク要因としては、一般的に2歳未満の乳幼児、心不全・慢性呼吸器疾患（気管支喘息・COPD）、糖尿病、慢性腎疾患、慢性肝疾患、神経筋疾患、免疫不全状態の者（先天性・後天性免疫不全、免疫抑制療法中、悪性疾患など）、異常ヘモグロビン症、アスピリン長期投与を受けている小児、妊婦があげられる。A(H1N1) pdm09 は、他の季節性インフルエンザと異なり下気道でのウイルス増殖性が強く、肺障害を来しやすいこと、また、気管支攣縮様の病態を合併する症例が多いという特徴がある。海外において気管支喘息の既往は、A(H1N1) pdm09 感染症重症化のハイリスク因子とされる<sup>1)</sup>。他の季節性インフルエンザとの比較では、入院例に気管支喘息の占める割合が高く、ICU 入院例も多かったとする報告がある<sup>2)</sup>。一方、割合は高いものの有意差はなかったとの報告もある<sup>3)</sup>。国内での A(H1N1) pdm09 による小児入院症例の主体は基礎疾患のない小児であったが、1 歳以上の症例の基礎疾患の内訳をみると慢性呼吸器疾患を有しているものが多く、その大多数は気管支喘息であると思われる<sup>4)</sup>。日本小児アレルギー学会からの報告によると、医学的理由から入院を要した 20 歳未満の A(H1N1) pdm09 感染症のうち、入院理由としての呼吸器症状は基礎疾患のない症例群では 45.8%であったのに対し、既往を含む気管支喘息症例群では 81.0%と有意に高かった。また、呼吸器症状が入院理由であった症例のうち呼吸障害の合併率は、基礎疾患のない症例が 76%であったのに対して、気管支喘息症例では 95%と高率であった。また、気管支喘息を基礎疾患に有する小児では、発症から呼吸障害出現までの時間が基礎疾患のない小児に比べ有意に早かったとされる<sup>5)</sup>。ただし、気管支喘息の重症度や発作強度が重症化要因とはならず、気管支喘息が重症であるほど入院が多いということとはなかった<sup>6,7)</sup>。したがって、A(H1N1) pdm09 肺炎が疑われる症例に対しては、既往歴としての気管支喘息の有無を必ず確認し、気管支喘息の既往がある場合には、最近の気管支喘息のコントロール状態に関係なく、ハイリスク群として慎重に呼吸障害の程度を観察する必要がある。

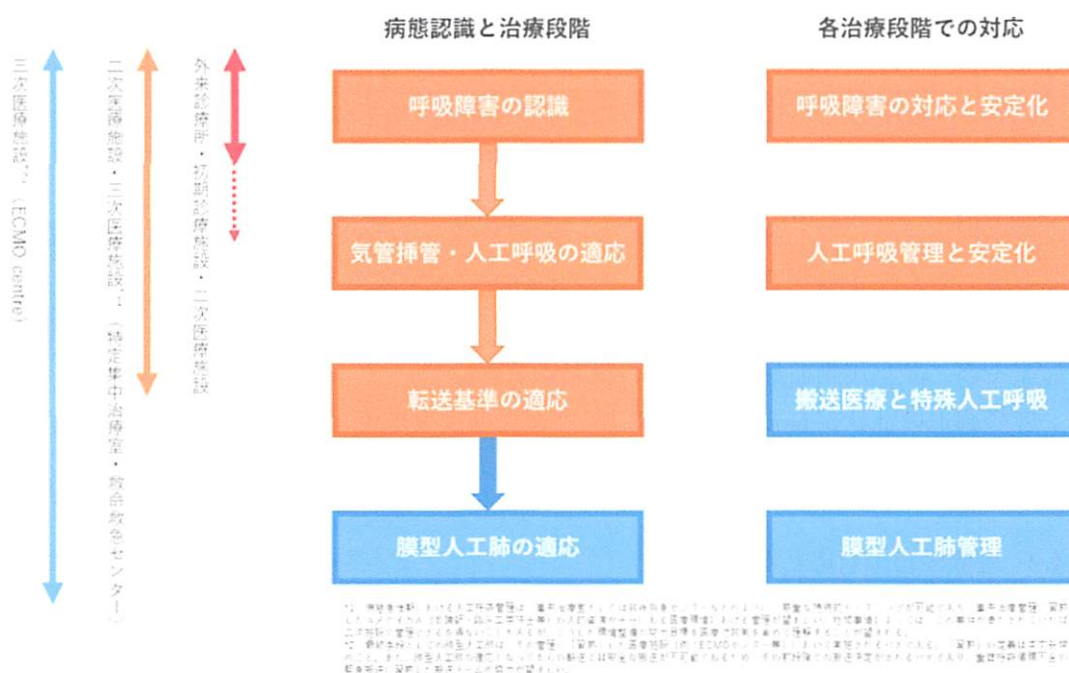
#### （参考文献）

- 1) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
- 2) O'Riordan S, Barton M, Yau Y, et al. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2010;182:39-44.
- 3) Shiley KT, Nadolski G, Mickus T, et al. Differences in the epidemiological characteristics and clinical outcomes of pandemic (H1N1) 2009 influenza, compared with seasonal influenza. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:676-82.
- 4) 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/kekkaku-kansenshou04/rireki/100331-02.html>
- 5) 松井猛彦, 岩田力, 勝沼俊雄, 他. 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－呼吸器症状を呈した症例を中心に，日本小児アレルギー学会誌 2010;24:155－66.

- 6) 松井猛彦，岩田力，勝沼俊雄，他．速報 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 2009;23:697-704.
- 7) 勝沼俊雄．新型インフルエンザと喘息 小児科 2010;51:1633－9.

4. インフルエンザ A (H1N1) pdm09 肺炎対応のフローチャート (担当: 清水直樹)



#### 4.1 呼吸障害の認識

呼吸障害の認識では、JPLS における「小児診療初期対応における小児の評価」が基本になる。小児の評価は、第一印象と一次評価（ABCDE 評価）から構築されている。

第一印象において、生命徴候がないと感じ取った場合は、ただちに人員を招集し、反応を確認して反応がなければ心肺蘇生を開始する。生命徴候があるが心停止が切迫していると感じ取った場合は、人員を招集するとともに、酸素投与、モニタリング（心電図と経皮的酸素飽和度）を開始する。

一次評価において呼吸 (B:breathing) を評価する際には、胸壁の動き/呼吸数、努力呼吸の有無、呼吸音の異常、経皮的酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) について評価する。

胸壁の動き/呼吸数の評価では、左右差のない十分な胸の上がりか、呼吸数は正常か異常か（多呼吸・徐呼吸・無呼吸）を評価する。その際、小児の正常呼吸数の目安は年齢に応じて異なることを理解しておく必要がある（表）。

努力呼吸の有無の評価では、陥没呼吸、鼻翼呼吸、シーソー呼吸、頭部の上下首振りといった症状の有無をそれぞれ評価する。

呼吸音の異常の評価では、両側腋窩を聴取し、呼吸音（エア入り）の有無、明らかな左右差、異常呼吸音（吸気・呼気性喘鳴、ゴロゴロ音、呻吟、ラ音）について評価する。

SpO<sub>2</sub>の評価では、センサーの装着方法（発光部が爪側・受光部が指腹側などの基本的事項）の理解ならびにモニターの警戒心を怠らないようにする必要がある。

	0～1 歳	1～3 歳	3～6 歳	6～15 歳	成人
呼吸数 (/分)	30～60	20～40	20～30	15～25	10～25
心拍数 (/分)	110～160	90～140	80～120	60～110	60～100
血圧 (mmHg)	> 70	> 70 + 2 × 年齢 (or > 90)			> 90

呼吸障害は、呼吸不全と呼吸窮迫とに分類される。呼吸不全とは、低酸素や高二酸化炭素血症を認める切迫心停止の状態であり、バッグ・バルブ・マスク（BVM）やジャクソン・リースなどを用いて酸素投与と補助換気が必要な状態である。一方、呼吸窮迫は多呼吸・努力呼吸を認めるが、低酸素や高二酸化炭素血症を認めない状態である。

呼吸窮迫の症状が有る場合は、BVMなど補助換気ができる医療資機材を準備するだけでなく、今後の悪化にそなえ、低酸素がなくともモニタリング下に酸素投与を開始することが重要である。

## 4.2 呼吸障害の対応と安定化

呼吸障害への対応を理解するにあたり、小児の気道特性を理解することが必要である。呼吸障害への対応としては、酸素投与、気道確保、BVM 換気（ならびにジャクソン・リース換気）の知識をもち、各種技術に習熟しておくこと。

ことに、手手的気道確保、エアウェイ（口咽頭・鼻咽頭）、BVM 換気の技術は基本的事項であり、BVM の構造の理解も必要である。気管挿管をいたずらに急ぐ必要はなく、これらの技術で一定の状態安定を得ることができる。

### 酸素療法

酸素療法はパルオキシメータを装着し、 $\text{SpO}_2 \geq 94\text{-}95\%$ を保持できるよう酸素を使用する。鼻カニューラで開始し、より高流量高濃度酸素を必要とする場合は単純フェイスマスク、さらにはリザーバー付きフェイスマスクへ交換する。

### 非侵襲的陽圧呼吸換気法

鼻マスク、顔マスクや鼻ブロングを装着して陽圧をかける非侵襲的陽圧呼吸換気法が、様々な小児の呼吸器疾患でその使用が試みられている。インフルエンザによる呼吸障害に対しての非侵襲的陽圧呼吸換気法は、早期の肺炎やARDSにおける酸素化の改善を目的とするか、肺炎や閉塞性の病変（喘息のような）に対する呼吸仕事量の軽減を目的として使用されよう。しかし、Cochrane Database の systematic review では、小児における効果を検討した論文自体が非常に少ないことが示された。本法を使用する場合は、同時に気管挿管を行っての侵襲的陽圧換気法をいつでも行えるよう、あらかじめ準備をしておくことが重要である。



#### 4.3 気管挿管・人工呼吸の適応

陽圧換気法（陽圧式人工呼吸法）導入のための気管挿管の適応に関する医学的検討は行われていない。エキスパートオピニオンとして以下に示す。

- 酸素化障害 高濃度・高流量酸素吸入でも  $\text{SpO}_2 < 92-93\%$
- 呼吸仕事量の増大（呼吸障害の症候の悪化 頻脈・多呼吸・陥没呼吸の著しい増悪）
- 換気障害 不穏状態を伴う高  $\text{CO}_2$  血症
- 意識障害 GCS(Glasgow Coma Scale)  $\leq 8$
- 患者自身が上気道の保持をできないとき

#### 4.4 転送基準の適応

重篤なインフルエンザ感染症の病態は、以下の3群に分類される。

呼吸不全：ARDS/ALI

循環不全：心筋炎

意識障害：脳炎/脳症

呼吸不全病態の場合、 $\text{P/F ratio} < 200$  の場合はARDSとして特殊治療（HFOV/APRVに加えてECMO/PCPSのバックアップ）が必須となり、膜型人工肺実施可能な施設（ECMOセンター等）への収容が必要である。 $< 300$  の場合はALIとして分類されるが、すでにARDS前駆状態であり急激な悪化が危惧されるため、最重症受入施設への緊急搬送はこの段階で実施することが望ましい。

しかしながら、パンデミックにおいて、 $\text{P/F ratio} < 300$  を転送基準にすると最重症受入施設がすぐにオーバーフローすることが予想される。従って暫定的に、「気管挿管・人工呼吸開始後12時間の経過で、 $\text{P/F ratio} < 200$  からの改善が得られないもの」を転送基準とすることとすることが妥当と考えられる。

この基準はパンデミックの様相と各施設の状況を俯瞰的に見据え、再評価されるべきである。この12時間の経過中には、しかるべき施設・小児集中治療医のコンサルトが可能となる体制を整える。

循環不全病態の場合は、心筋炎の疑い、もしくは診断の段階で、最重症受入施設への迅速緊急搬送が望まれる。なぜならば、心筋炎は急激に心停止に至る危険性が高く、その際には迅速にECMO/PCPSの導入が必要であるからである。

意識障害病態の場合は、脳炎/脳症に際しては、ICP/Normo-hypothermiaが適応となる場合があり、状況によってはCHDFが考慮される場合もある。GCS8点以下の意識障害の場合は、気管挿管・人工呼吸を開始し、集中治療管理が可能な環境への収容を考慮する。

(参照資料)

- 小児インフルエンザ重症呼吸不全に対する診療戦略 (2013.0612 版より)
- 日本小児科学会小児診療初期対応コース
- 小児救急医療の理論と実践, 日本小児科学会・小児救急医学会
- 救急蘇生法の指針 2015, 日本救急医療財団
- 蘇生ガイドライン 2015, 日本蘇生協議会
- Pediatric Advanced Life Support, AHA
- Pediatric Fundamental Critical Care Support 2<sup>nd</sup> edition, SCCM
- Fundamental Critical Care Support 5<sup>th</sup> edition, SCCM
- Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care 4<sup>th</sup> edition, ELSO
- Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care 5<sup>th</sup> edition, Wolters Kluwer
- WHO SARI related documents
  - AHA: American Heart Association
  - SCCM: Society of Critical Care Medicine
  - ELSO: Extracorporeal Life Support Organization

## 5. 抗ウイルス薬

### 5.1. 小児の選択薬はどの抗ウイルス薬を選択すべきか？（担当：河島尚志）

2014 年における耐性 A(H1N1)pdm09 (H275Y 変異株) の北海道における地域的流行において、10 例においてその臨床像が検討され、入院例もなく、通常量の抗ウイルス薬投与を行い、H275Y ウイルス陽性者と陰性者間に有熱期間や解熱までの時間に差がまったくなかったと報告されている<sup>1)</sup>。しかし、H275Y の耐性ウイルスによる季節型 H1N1 の感染者が多数いた 2008 年度の検討において、H275Y ウイルス陽性者は、オセルタミビル使用群で有意に解熱までの期間、有熱期間、再発熱すべて長期化あるいは高かったとされる<sup>2, 3)</sup>。特に 6 歳未満で悪化するとされている。また、compromised host での多剤耐性 A(H1N1)pdm09 による SLE、ALL 患者での死亡例も報告されている<sup>4, 5)</sup>。しかし、こういった例外例を除くと、現在用いられている 4 種類の抗ウイルス薬の薬剤耐性は、オセルタミビル/ペラミビルにのみで、ザナミビル、ラニナビルに対しての交叉耐性は見出されていない<sup>6, 7, 8, 9)</sup>。これらの結果から、耐性ウイルスであることが判明している肺炎では、軽症例で吸入が確実にできる児童では薬剤感受性のよいザナミビル、ラニナビル吸入が治療薬として推奨される。しかし、症例あるいは重症化が予想されるあるいは人工呼吸管理中は、気管支攣縮などの誘発されることも予想されることなどから推奨されない。また、オセルタミビルも経口摂取不能な際には用いれないため、乳幼児のインフルエンザ重症例においては静注製剤のペラミビルを使用することとなる。

インフルエンザ重症例に対するペラミビルの投与方法について、添付文書では、「小児に対し、通常、1 日 1 回 10 mg/kg を 15 分以上かけて 単回点滴静注するが、症状に応じて連日反復投与出来る。投与量の上限は、1 回量として 600 mg までとする」とされている。「10 mg/kg/回、1 日 1 回、連日 5 日間投与」により、ペラミビルは オセルタミビル/ペラミビル耐性インフルエンザウイルスに対しても有効な濃度がほぼ維持されると考えられている。耐性ウイルス肺炎例では、Cx の関連からより確実な効果を得るには「10 mg/kg/回、1 日 2 回、連日 5 日間投与」が良い<sup>10)</sup>。

WHO の治療指針を下記に示す。(From Summary of “Pharmacologic Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 Part I :Recommendations” )

#### Use of antivirals for treatment of influenza

Population	Pandemic influenza A (H1N1) 2009 and other seasonal influenza viruses	Influenza viruses known or suspected to be oseltamivir resistant
<b>Uncomplicated clinical presentation</b>		
Patients in higher risk groups	Treat with oseltamivir or zanamivir as soon as possible (05)	Treat with zanamivir as soon as possible (05)
<b>Severe or progressive clinical presentation</b>		
All patients (including children and adolescents)	Treat with oseltamivir as soon as possible (01) (zanamivir should be used if oseltamivir unavailable) (02)	Treat with zanamivir as soon as possible (03)
Patients with severe immunosuppression	Treat with oseltamivir as soon as possible. Consider higher doses and longer duration of treatment (03)	Treat with zanamivir as soon as possible (03)

## 5.2. 抗ウイルス薬使用時の注意点は？

添付文書には記載のない投与方法（成人では重症例において通常量の倍量の使用が可能だが、小児ではその記載がなく、また 1 日 2 回の用法がない）ので、家族および所属施設の倫理委員会等の承認が必要である。

## 5.3. 投与後効果がない場合はどうすればよいか？

WHO ガイドラインでは、5 日以上抗ウイルス薬投与後も症状が継続する場合、免疫不全あるいは耐性ウイルスと考えるとされている。この際には、人工呼吸管理中でなければザナミビル吸入を用いる<sup>11)</sup>。また、種々の抗ウイルス薬による combination therapy が行われるが<sup>12)</sup>、十分なエビデンスの論文は少なく、重症例では favipiravir などの新規の抗ウイルス薬が推奨される。しかし、小児での安全性は確認されていない。

### 参考文献

- 1) Kakuya F, Kinebuchi T, Fujiyasu H, et al. Clinical findings in 10 children with H275Y influenza A(H1N1) pdm09 virus infection. *Pediatr Int*. 2015;57:888-92.
- 2) Saito R, Sato I, Suzuki Y, et al. Reduced effectiveness of oseltamivir in children infected with oseltamivir-resistant influenza A (H1N1) viruses with His275Tyr mutation. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:898-904.
- 3) Kawai N, Ikematsu H, Hirotsu N, et al. Clinical effectiveness of oseltamivir and zanamivir for treatment of influenza A virus subtype H1N1 with the H274Y mutation: a Japanese, multicenter study of the 2007-2008 and 2008-2009 influenza seasons. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1828-35.
- 4) Nguyen HT, Fry AM, Loveless PA, et al. Recovery of a multidrug-resistant strain of pandemic influenza A 2009 (H1N1) virus carrying a dual H275Y/I223R mutation from a child after prolonged treatment with oseltamivir. *Clin Infect Dis*. 2010;51:983-4.
- 5) van der Vries E, Stelma FF, Boucher CA. Emergence of a multidrug-resistant pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med*. 2010;363:1381-2.
- 6) Takashita E, Ejima M, Itoh R, et al. A community cluster of influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting cross-resistance to oseltamivir and peramivir in Japan, November to December 2013. *Euro Surveill*. 2014;19(1). pii: 20666.
- 7) Boivin G. Detection and management of antiviral resistance for influenza viruses. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7 Suppl 3:18-23.
- 8) Takashita E, Kiso M, Fujisaki S, et al. Characterization of a large cluster of influenza A(H1N1)pdm09 viruses cross-resistant to oseltamivir and peramivir during the 2013-2014 influenza season in Japan. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:2607-17.

- 9) Okomo-Adhiambo M, Fry AM, Su S, et al. 2013–14 US Influenza Antiviral Working Group. Oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)pdm09 viruses, United States, 2013-14. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:136-41.
- 10) Sato M, Ito M, Suzuki S, et al. Influenza viral load and peramivir kinetics after single administration and proposal of regimens for peramivir administration against resistant variants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:1643-9.
- 11) WHO Guidelines for Pharmacological Management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses 2010
- 12) Dunning J, Baillie JK, Cao B, et al. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC). Antiviral combinations for severe influenza. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:1259-70.

#### 5.4. 1歳未満の小児での抗ウイルス薬の使用はどうか

(担当：森岡一朗)

1歳未満の新生児・乳児への抗インフルエンザ薬を使用する場合は、年齢的に吸入が困難であるため、経口薬のオセルタミビルか静注薬のペラミビルの使用が考えられる。

オセルタミビルの使用に関して、米国 FDA は、今までの治療の有効性と安全性、薬理学的検討の結果<sup>1)</sup>、2012年12月に生後2週以降の乳児に対し3mg/kg/dose、1日2回を適応拡大した。我が国では、2013年に3学会合同（日本小児感染症学会・日本未熟児新生児学会（現日本新生児成育医学会）・日本感染症学会）で厚生労働省の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に公知申請で要望申請された。2015年11月17日に厚生労働省から同薬の使用実態調査の要請があり、2015/16シーズンに18施設から3mg/kg/dose、1日2回投与された22症例の情報が集積された。我が国の使用実態が明らかにされ、特記すべき有害事象を認めなかった<sup>2)</sup>。そこで、1歳未満のインフルエンザ症例に対するオセルタミビル使用に関し、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会は承認審査前の評価を行い、適応外使用に係る公知申請が可能と判断され、2016年11月24日から保険適用となった。上記のような背景で、現在、1歳未満の新生児・乳児インフルエンザに対し、3mg/kg/dose、1日2回の投与が可能となっている（2017年3月24日に添付文書も改訂された）。

一方、1歳未満の乳児の耐性ウイルス感染では、軽症例の場合は経過観察で良く、重症例で抗インフルエンザ薬の使用が必要な場合は、ペラミビルの連日反復投与が検討される。

#### 参考文献

- 1) Kimberlin DW, Acosta EP, Prichard MN, et al. Oseltamivir pharmacokinetics, dosing, and resistance among children aged <2 years with influenza. *J Infect Dis* 2013; 207: 709-20.
- 2) 佐藤吉壮、新庄正宜、森雅亮、他。オセルタミビルリン酸塩（タミフル）の小児1歳未満に対する投与量および3mg/kg/dose投与時の使用実態調査の結果報告書。小児感染免疫 2017;29:83-8.

## 6. 耐性 A(H1N1)pdm09 ウイルスの疫学 (担当：小田切孝人)

わが国では 4 種類のインフルエンザウイルスノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬 (吸入薬のザナミビル、ラニナミビル、経口薬のオセルタミビル、注射薬のペラミビル) が抗インフルエンザ薬として治療に使用されており、その使用量は世界で最も多い。そのため、これら薬剤に対する耐性株の発生動向をモニターする必要がある、2008/2009 シーズンからオセルタミビルとザナミビルに対する耐性株検出サーベイランスが開始された。その後ペラミビルとラニナミビルも認可されたことから、現在では 4 種類すべての NA 阻害薬に対する耐性株の検出サーベイランスが実施されている。

A(H1N1)pdm09 ウイルスは NA 蛋白に H275Y 置換をもつと、オセルタミビル、ペラミビル両薬剤に耐性を示し、この変異と薬剤感受性がよく一致する。このため、本亜型ウイルスは感受性試験を必ずしも必要とせず、PCR 検査で H275Y 変異を検出するだけで耐性株を捉えることが可能である。このことから、サーベイランスの初期対応を担当する地方衛生研究所 (地衛研) で容易に検出できるように、全流行株の約 70% について耐性株モニターが実施されている。一方、A(H3N2)亜型や B 型ウイルスには、耐性となる遺伝子変異マーカーが複数あるため、PCR 検査では特定できない。このため、薬剤感受性試験を初期スクリーニングとして実施するため、これらウイルスの耐性株モニターは全分離株の 10%~20% 程度にとどまっている。

A(H1N1)pdm09 ウイルスの国内外における耐性株検出状況について、今シーズンを含む過去 5 シーズンにつて表 1 にまとめた。流行規模によって解析したウイルス株数は変動するが、例年耐性株は 2% 以下の頻度で発生している。ただ、2013/2014 シーズンは、札幌市周辺で耐性株による地域流行がシーズン初期に起こったため、耐性株の発生頻度が例年より高くなっている。このシーズンは米国や中国でも同様に地域流行が発生したために、海外でも検出頻度が若干高くなっている。参考までに、A(H3N2)亜型や B 型ウイルスでは耐性株の発生頻度は低く、国内外ともに総解析数の 0.5% 以下である。なお、これら耐性株の検出状況に関する国内外の情報は、以下の web サイトを参照ください。

国内発生情報：<http://www.nih.go.jp/niid/ja/influ-resist.html>

海外発生情報：<http://www.cdc.gov/flu/weekly/>

[http://www.who.int/influenza/gisrs\\_laboratory/antiviral\\_susceptibility/en/](http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/antiviral_susceptibility/en/)

一方、新型インフルエンザとなる可能性を秘めている A(H5N<sub>x</sub>) および A(H7N9) 鳥インフルエンザウイルス分離株について、薬剤感受性試験が実施されてきたが、殆どは薬剤感受性で、耐性株は極めてまれにしか検出されない (表 2)。



表 1

## 国内外のA(H1N1)pdm09耐性株検出状況

インフルエンザ シーズン	国内			海外	
	耐性株数 (%)	解析株数	分離・検出 報告数	耐性株数 (%)	解析株数
2011/12	0	11	19	-	-
2012/13	2 (1.8%)	111	163	18 (0.8%)	2,208
2013/14	105 (4.1%)	2,531	3,495	73 (1.5%)	4,814
2014/15	0	43	63	6 (0.3%)	2,011
2015/16	39 (2.0%)	1,938	3,129	4 (0.5%)	794

2016年05月09日現在

2016年2月現在

表 2

## A(H5N1)およびA(H7N9)耐性株検出状況

A(H5N1)		A(H7N9)	
耐性株数 (%)	解析株数	耐性株数 (%)	解析株数
3 (0.6%)	511	14 (2.3%)	619

ヒト感染例から分離されたウイルスについて、薬剤感受性試験が実施された



## Q&A

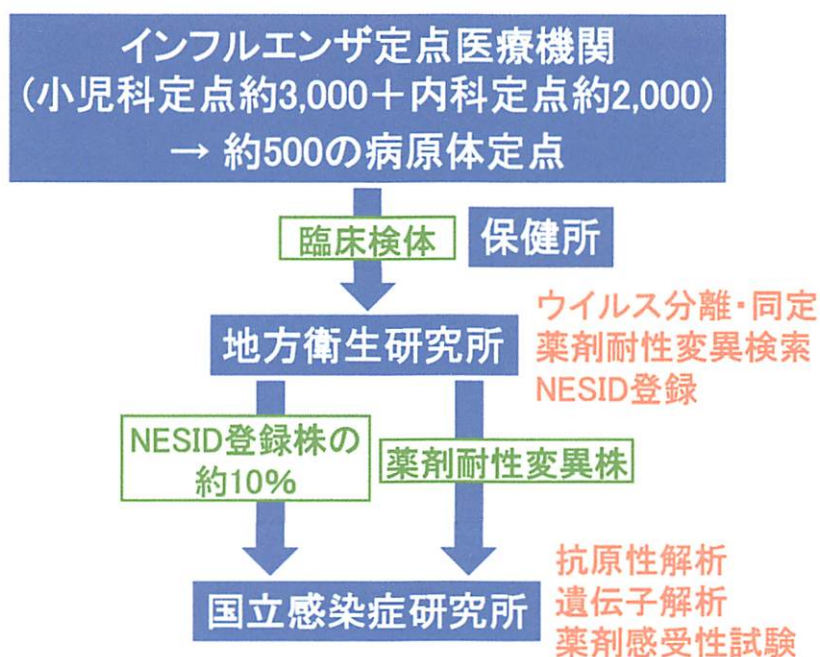
Q1 どのように耐性株の診断検査は実施されるのか？（担当：小田切孝人）

A 耐性株の検出検査の全体的な流れを図1に示す。病原体定点医療機関で採取された臨床検体は保健所を経て地衛研へ搬送され、そこでウイルス分離が実施される。A(H1N1)pdm09 亜型ウイルスについては、PCRで耐性マーカーH275Y変異を検出することで耐性株が特定できることから、全分離株の約70%について、耐性株モニターが実施されている。一方、A(H3N2)およびB型ウイルスについては、薬剤感受性試験を実施しないと耐性株の検出は不可能なため、地衛研での分離株の約10%について、感染研で感受性試験が実施されている。

感染研における感受性試験法は臨床検体中のウイルスを直接調べる方法と分離されたウイルス株を用いる方法の2種類が確立されているが（図2）、殆どの場合は、感度の高い後者で行われている。

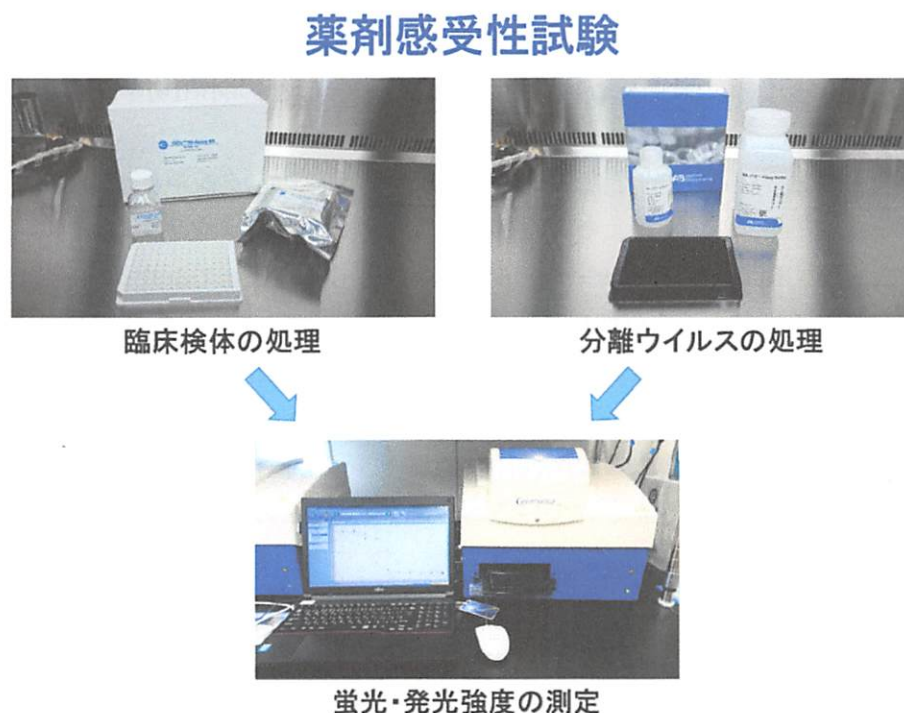
図1

### 耐性株検出検査のフロー図



わが国におけるインフルエンザ薬剤耐性株サーベイランスは、病原体定点医療機関、ウイルス分離と初期解析をする地衛研および薬剤感受性試験や詳細な遺伝子解析、性状解析を担当する感染研との連携で行われている。

図 2



薬剤感受性試験系は、臨床検体中の耐性株を直接検出する系と分離されたウイルスを解析する系の2つが感染研では構築されている。多くの場合は、感度の高い分離ウイルスを用いた感受性試験が行われる。

Q2 耐性株の検査はどの施設に送ればいいか？（担当：小田切孝人）

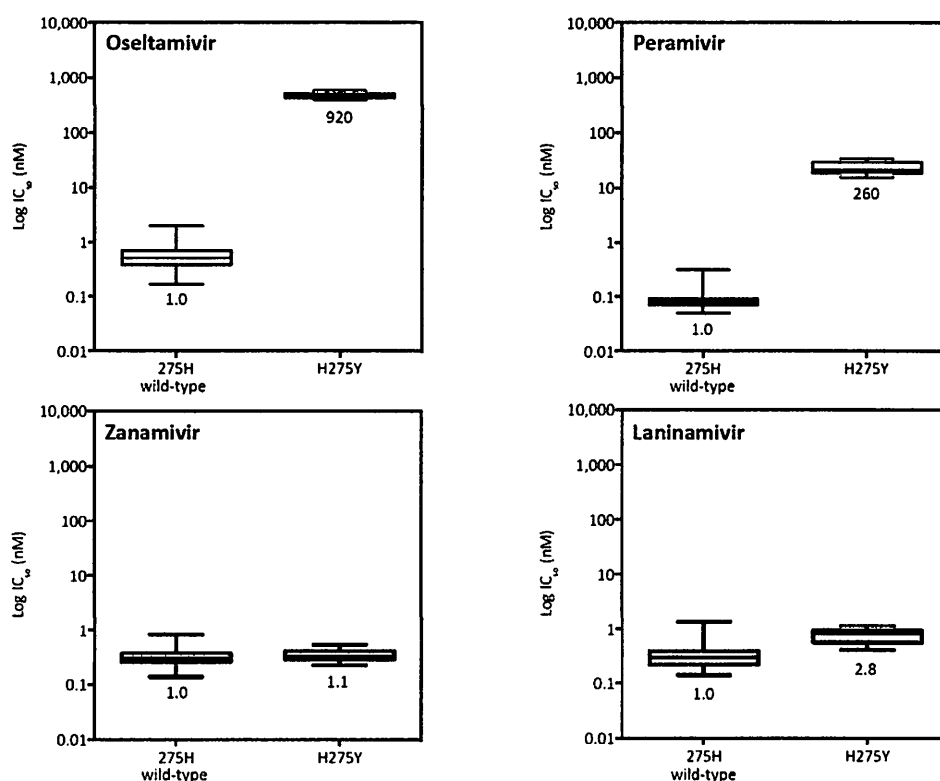
A 耐性株のサーベイランスは図1に示した検査・研究機関での役割分担で実施されている。耐性株の検査は基本的にはウイルス分離が必要なため、地衛研で実施することになる。国のサーベイランス事業に参加していない病原体定点以外の医療機関で耐性疑い例が捉えられた場合は、検体を所管の保健所を経由して地衛研に送られることが多い。その際は、事前に検査を受け付けるか地方衛生研究所と相談が必要である。

Q3 耐性株についてどのようなことが分かっているか？（担当：小田切孝人）

A A(H1N1)pdm09 亜型ウイルスでは、耐性遺伝子マーカーが H275Y のみである。これを NA 遺伝子にもつと、薬剤感受性の野生株に比べてオセルタミビルに対して約 1000 倍、ペラミビルに対して約 300 倍感受性が低下する（図3）。しかし、耐性株はザナミビル、ラニナミビルに対して正常な感受性を示し（図3）、これら薬剤に耐性を示した A(H1N1)pdm09 はまだ見つからない。よって、オセルタミビルやペラミビルで著効が得られない場合は、速やかにザナミビル、ラニナミビルへ切り替える治療法の検討が必要になる。

一般的に耐性変異 H275Y を NA 蛋白に獲得すると、NA 蛋白自身の安定性が低下するため、ウイルスは薬剤感受性の野生株との競合に耐えられず、自然消滅する場合が多い。しかし、最近の A(H1N1)pdm09 ウイルスは NA 蛋白の安定性に寄与するアミノ酸 V241I、N369K をもつため、H275Y 耐性株の NA 蛋白の安定性が増してきており、2013/2014 シーズンには札幌地域で一時的に地域流行を起こしたケースもある。しかし、この札幌の耐性株は、さらに追加で N386K 変異が入ったため、NA 蛋白が構造的に不安定なり、感受性野生株の流行拡大に伴って消滅し、全国的な流行には至らなかった。

図 3



H275Y 変異をもつ A(H1N1)pdm09 ウイルスの各薬剤に対する感受性。H275Y 変異株は、275H である野生株に比べて、オセルタミビル、ペラミビルに対しては高い IC<sub>50</sub> 値を示し、高度な薬剤感受性低下が見られる。しかし、ザナミビルおよびラニナミビルに対しては、野生株と同様の IC<sub>50</sub> で感受性を示す。

Q4 耐性株と判断する基準はなにか？（担当：小田切孝人）

A WHOの薬剤耐性株作業班が2012年にまとめたA型およびB型ウイルスの耐性株の判定基準を表3に示す。薬剤感受性ウイルスに対して $IC_{50}$ 値の倍率によって、感受性株、感受性低下株、高度感受性低下株の3区分があり、日本の耐性株サーベイランスで耐性株と判断しているのは、高度感受性低下株を指している。

表3

WHOサーベイランスネットワークにおける  
NA阻害薬耐性株の判定基準

	A型ウイルス	B型ウイルス
感受性株 $IC_{50}$ 中央値と比較して		
感受性株	< 10倍 $IC_{50}$	< 5倍 $IC_{50}$
感受性低下株	10-100倍 $IC_{50}$	5-50倍 $IC_{50}$
高度感受性低下株 →耐性株	>100倍 $IC_{50}$	>50倍 $IC_{50}$

Q5 罹患後の予後と後遺症はどうなっているか。(担当：河島尚志)

A 耐性 A(H1N1)pdm09 による肺炎の大規模な調査はなく、2011 年のオーストラリアの一地域の流行が見られたが、29 例全例が予後良好であったとされている<sup>1)</sup>。国内でも、2014 年における耐性 A(H1N1)pdm09 (H275Y) の北海道における地域的流行において、10 例においてその臨床像が検討され、入院例もなく、通常量の抗ウイルス薬投与を行い、H275Y ウイルス陽性者と陰性者間に有熱期間や解熱までの時間に差がまったくなかったと報告されている<sup>2)</sup>。その他に、多剤耐性 A(H1N1)pdm09 による SLE、ALL 患者での死亡例も報告されている<sup>3, 4)</sup>が、免疫低下の状態以外での例での耐性ウイルスの小児死亡例の報告はない。

一方で、A(H1N1)pdm09 による肺炎での予後は、各国様々であるが本邦の死亡率は非常に低い<sup>5)</sup>。2009 年の A(H1N1)pdm09 流行時に本邦では、約 17000～18000 人が入院し、うち 14000 人が 14 歳以下で、推定で全国的に 1000 人の小児が肺炎で入院した。これらの内、15 歳以下の死亡 41 例のうち呼吸器障害での死亡は 6 例である<sup>6,7)</sup>。肺炎入院患者での後遺症はほとんどないが<sup>7, 8, 9)</sup>、呼吸機能の長期的 follow については報告がない。

Q6 転帰に影響する要因にはどういったものがあるか。(担当：河島尚志)

A 耐性 A(H1N1)pdm09 による肺炎の大規模な調査はない。A(H1N1)pdm09 による肺炎全体では、初期治療の開始時期、年齢が 6 歳以上、気管支喘息、喘息以外のアトピー性素因が重症化の素因として考えられる<sup>8,10)</sup>。1 歳以下の入院例の検討では、基礎疾患（気管支喘息、先天性心疾患、神経疾患、血液疾患）を持っている者が 31%であったとされる。これらの内、気管支喘息が最多である<sup>11)</sup>。多くの遺伝的背景の報告があるが、耐性ウイルス特異的なものの報告はない。

参考文献

- 1) Hurt AC, Hardie K, Wilson NJ, et al. Characteristics of a widespread community cluster of H275Y oseltamivir-resistant A(H1N1)pdm09 influenza in Australia. *J Infect Dis.* 2012 ;206:148-57.
- 2) Kakuya F, Kinebuchi T, Fujiyasu H, et al. Clinical findings in 10 children with H275Y influenza A(H1N1)pdm09 virus infection. *Pediatr Int.* 2015;57:888-92.
- 3) Nguyen HT, Fry AM, Loveless PA, et al. Recovery of a multidrug-resistant strain of pandemic influenza A 2009 (H1N1) virus carrying a dual H275Y/I223R mutation from a child after prolonged treatment with oseltamivir. *Clin Infect Dis.* 2010;51:983-4.
- 4) van der Vries E, Stelma FF, Boucher CA. Emergence of a multidrug-resistant pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med.* 2010 ;363:1381-2.
- 5) 森島恒雄。「新型インフルエンザ」をふり返る。小児感染免疫 2011;23:442-4.
- 6) Okumura A, Nakagawa S, Kawashima H, et al. Deaths associated with pandemic (H1N1) 2009 among children, Japan, 2009-2010. *Emerg Infect Dis.* 2011;17:1993-2000.

- 7) 長谷川真紀。Influenza (H1N1)2009 感染による小児入院肺炎例の解析—呼吸器合併症の有無による臨床的特徴。感染症学雑誌 2012;86:13–21.
- 8) 西村志帆、岡田泰之、今中雄介。当科で入院加療した、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、小児感染免疫 2011;23: 401–6.
- 9) 鶴澤礼実、北野陽子、城谷吾郎、他。小児のインフルエンザ 2009 肺炎の臨床像。福岡大医紀 2011;38:195–200.
- 10) Jain S, Benoit SR, Skarbinski J, et al. 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team. Influenza-associated pneumonia among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus--United States, 2009. Clin Infect Dis. 2012;54:1221-9.
- 11) Husain EH, Alkhabaz A, Al-Qattan HY, et al. Hospitalization patterns and outcomes of infants with Influenza A(H1N1) in Kuwait. J Infect Dev Ctries. 2012;6:632-6.

Q7 急性脳症合併時にはどのように対応すべきか？ （担当：山中岳）

A 急性脳症の合併が頭部 MRI や CT などでは明らかな場合は脳症ガイドラインに準じて積極的に治療を行う。すなわちメチルプレドニゾロンパルス療法を中心に、 $\gamma$  グロブリン大量療法なども適宜併用する<sup>1)</sup>。すでに呼吸器症状に対してステロイドを投与している際には、ステロイドパルス療法に切り替え、呼吸器症状を考慮しながらステロイドの後療法（1～2 mg/kg×3回を3日間、3日ごとに適宜減量など）を行う。

肺炎加療中に意識障害を伴う場合、呼吸障害による二次的なものか、急性脳症による意識障害かを鑑別することが重要である。人工呼吸管理を要する重症例に意識障害を認める際には、鎮静薬を使用する前に脳波、頭部 CT もしくは MRI にて脳症合併の有無を評価することが望ましい。A(H1N1) pdm09 による小児急性脳症において、脳症発症後 48 時間以内に MRI を施行した 97 例中 66 例（68%）では MRI にて異常所見は得られず<sup>2)</sup>、MRI 所見のみで脳症の合併を判断することは困難である。脳症の合併が疑われる際には継続的に脳波や MRI にて評価する必要がある。

急速に呼吸障害が悪化し、心不全などの明らかな誘因がないにも関わらず肺水腫を合併する際には神経原性肺水腫を疑う。神経原性肺水腫は咳嗽、胸痛、呼吸苦、蛋白含量の高い泡沫痰（血清痰）などの症状がみられる。頭部外傷、くも膜下出血、てんかん発作などにて発症することが多く、脳炎・脳症による神経原性肺水腫はエンテロウイルス 71 が有名である<sup>3)</sup>。HHV-6 関連脳症ではチアノーゼや無呼吸などの呼吸器症状を初発症状として発症した急性脳症の報告<sup>4)</sup>もあり、意識障害を伴う呼吸器症状を呈する際には常に脳症の存在を意識しなければならない。（A(H1N1) pdm09 による神経原性肺水腫を合併した報告はない。）季節性インフルエンザによる突然死例の剖検にて神経原性肺水腫が明らかになったとの報告<sup>5)</sup>もあり、A(H1N1) pdm09 による突然死例の中には神経原性肺水腫が潜んでいた可能性もある。神経原性肺水腫の病態は依然として明らかではないが、血行動態の異常から起きてくる肺毛細管内圧上昇を介する機序や神経刺激そのものによる血管透過性亢進の機序が推定されている<sup>6,7,8)</sup>。神経原性肺水腫のトリガーゾーンは脳幹、特に延髄や視床にある血管運動中枢が推定されており<sup>6)</sup>、頭部 MRI を施行する際には脳幹部の評価も施行されたい。

A(H1N1) pdm09 による急性脳症 188 例の検討では 後遺症のない群 149 例中 23 例（15%）に、また、死亡もしくは後遺症を残した群 39 例中 7 例（18%）に肺炎の合併を認めている<sup>9)</sup>。肺炎にて発症し脳症を合併する頻度は明らかではないが、脳症の重症度に関わらず比較的高頻度に肺炎を合併する。欧米と比較し本邦では急性脳症の合併率は明らかに高く<sup>9-13)</sup>、肺炎加療中でも急性脳症の合併を念頭に置かなければならない。特に何らかの基礎疾患を有する小児は急性脳症を合併するリスクが高く注意を要する。

（参考文献）

- 1) 小児急性脳症診療ガイドライン 2016 日本小児神経学会(監修) 小児急性脳症診療ガイドライン策定委員会(編) 診断と治療社
- 2) Ishida Y, Kawashima H, Morichi S, et al. Brain magnetic resonance imaging in acute phase of pandemic influenza A (H1N1) 2009--associated encephalopathy in children. *Neuropediatrics*.



2015;46:20-5.

- 3) Lum LC, Wong KT, Lam SK, et al. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis. *J Pediatr.* 1998 ;133:795-8.
- 4) 大城聡, 嶺間博隆, 川満豊, 他。HHV-6 関連脳症に神経原性肺水腫を合併した 1 例. *小児科臨床* 2002;55:1649-52.
- 5) Krous HF, Chadwick AE, Miller DC, et al. Sudden death in toddlers with viral meningitis, massive cerebral edema, and neurogenic pulmonary edema and hemorrhage: report of two cases. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10:463-9.
- 6) 西脇公俊. 神経原性肺水腫と肺血管透過性亢進. *現代医* 2009;56:469-75.
- 7) Sedý J, Zicha J, Kunes J, et al. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development. *Physiol Res* 2008;57:499-506.
- 8) Baumann A, Audibert G, McDonnell J, et al. Neurogenic pulmonary edema. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:447-55.
- 9) Kawashima H, Morichi S, Okumara A, et al. collaborating study group on influenza-associated encephalopathy in Japan. National survey of pandemic influenza A (H1N1) 2009-associated encephalopathy in Japanese children. *J Med Virol.* 2012 ;84:1151-6.
- 10) Dawood FS, Chaves SS, Pérez A, et al. Complications and Associated Bacterial Coinfections Among Children Hospitalized With Seasonal or Pandemic Influenza, United States, 2003–2010. *J Infect Dis.* 2014 ;209:686-94.
- 11) Khandaker G, Zurynski Y, Buttery J, et al. Neurologic complications of influenza A(H1N1) pdm09: surveillance in 6 pediatric hospitals. *Neurology.* 2012 ;79:1474-81.
- 12) Munoz FM, Wilking AN, Elliott E, et al . Central nervous system manifestations in pediatric patients with influenza A H1N1 infection during the 2009 pandemic. *Pediatr Neurol.* 2014;51:370-6.
- 13) Cárdenas G, Soto-Hernández JL, Díaz-Alba A, et al. Neurological events related to influenza A (H1N1) pdm09. *Influenza Other Respir Viruses.* 2014; 8:339-46.



Q 8 A(H1N1) pdm09 に対して抗菌薬の使用は必要か？使用する際にはどのような抗菌薬が良いのか？（担当：石和田稔彦）

A 重症の A(H1N1) pdm09 肺炎に対しては、細菌培養検査の結果を待たずに抗菌薬を開始する。特に severe sepsis、septic shock を伴う場合には、診断から 1 時間以内に抗菌薬を開始する。ただし、抗菌薬開始前には血液培養、喀痰培養などの細菌検査を出来るだけ行う。喀痰のグラム染色所見は、抗菌薬の選択に役立つ。

初期抗菌薬は、出来るだけ幅広く病原微生物をカバーできるものを選択する。A(H1N1) pdm09 肺炎により死亡した剖検例からは、肺炎球菌が最も多く検出され、その他、黄色ブドウ球菌、A 群  $\beta$  溶連菌も検出されている<sup>1)</sup>。したがって、肺炎球菌の他、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌も含め  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌をカバーする必要がある、初期選択抗菌薬としては、 $\beta$  ラクタマーゼ阻害薬配合広域ペニシリン系薬であるスルバクタム/アンピシリン (SBT/ABPC) あるいはセフォタキシム (CTX)、セフトリアキソン (CTRX) などの広域セフェム系抗菌薬を選択する。なお、国内ではインフルエンザ菌 BLNAR ( $\beta$  ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性) 株が呼吸器感染症検体から多く分離されている。ピペラシリン (PIPC) は、抗緑膿菌作用をもつペニシリン系抗菌薬であるが、ペニシリン結合蛋白の作用点が ABPC 一部異なるため、BLNAR に対して薬剤感受性が良好であり、国内において肺炎に対して有効性を示す報告がなされている。したがって、PIPC と  $\beta$  ラクタマーゼ阻害薬の配合剤であるタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) も選択薬となる。患者背景からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) の関与が疑われる場合には、バンコマイシン (VCM) などの抗 MRSA 薬を併用する。原因細菌が特定出来た場合には、薬剤感受性結果に従い、抗菌薬の de-escalation を行う。細菌感染が否定的な場合には、抗菌薬は速やかに中止する。

軽症から中等症の A(H1N1) pdm09 肺炎に対しては、血液培養、喀痰培養を採取し、検査結果から細菌感染の関与が疑われる場合に、抗菌薬を使用する。A(H1N1) pdm09 と他の A 型インフルエンザの 2 次細菌感染率を比較した研究によると細菌感染合併率は、A(H1N1) pdm09 (5.1%) の方がその他の A 型インフルエンザ (9.4%) に比べ低かったが、両者とも基礎疾患のある症例に 2 次細菌感染の率が高かったと報告されている<sup>2)</sup>。また、スペインとスイスでの A(H1N1) pdm09 肺炎に伴う 2 次細菌感染の率は、それぞれ 9.4% (細菌感染合併疑い例は 42.5%)、25.4% とされ、その割合は異なっていた<sup>3) 4)</sup>。国内では、公表されているものはないが、学会報告で、A(H1N1) pdm09 流行時の小児インフルエンザ患者から採取した洗浄喀痰培養の 18% から、病原細菌が優位に分離され、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリス、肺炎球菌の順に多かったとされる<sup>5)</sup>。以上の点を考慮し、細菌感染の関与が疑われる場合には、通常の市中肺炎治療と同じくアモキシシリン (AMPC) を第一選択薬とする、また、その他、クラブラン酸・アモキシシリン (CVA/AMPC)、セフェム系抗菌薬であるセフジトレン・ピボキシル (CDTR-PI)、セフカペン・ピボキシル (CFPN-PI)、セフテラム・ピボキシル (CFTM-PI) も臨床効果が期待出来る。

なお、A(H1N1) pdm09 に対する抗菌薬の予防投与は必要ない。

小児 A(H1N1) pdm09 に対する初期抗菌薬

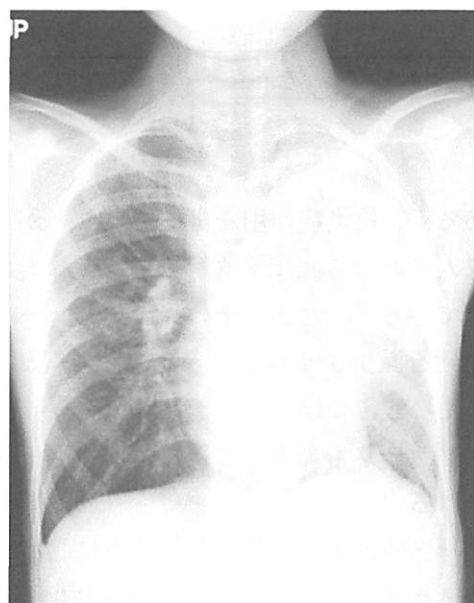
	重症例（注射薬）	軽症～中等症例（経口薬）
選択薬	SBT/ABPC 30～50 mg/kg/回 3 回/日 静注 CTX 30～40 mg/kg/回 3 回/日 静注 CTRX 25～30 mg/kg/回 2 回/日 静注 or 点滴静注 or 50～60 mg/kg/回 1 回/日 静注 or 点滴静注 TAZ/PIPC* 112.5 mg/kg/回 3 回 静注 or 点滴静注  *MRSA の関与が疑われる場合には VCM (40 mg/kg/日 分 2～分 4 点滴静注, 血中濃度を測定し調整) を併用する。	AMPC 30～40mg/kg/日 分 3 CVA/AMPC 96.4 mg/kg/日 分 2 CDTR-PI 9 mg/kg/日 分 3 CFPN-PI 9 mg/kg/日 分 3 CFTM-PI 9 mg/kg/日 分 3

(参考文献)

- 1) 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. 2009;58:1071-4.
- 2) Liderot K, Ahl M, Özenci V. Secondary Bacterial Infections in Patients with Seasonal Influenza A and Pandemic H1N1. BioMed Res Int. 2013; 2013: 376219.
- 3) Hernández-Bou S, Novell CB, Alins JG, et al. Hospitalized children with influenza A H1N1 (2009) infection: a Spanish multicenter study. Pediatr Emerg Care. 2013;29:49-52.
- 4) Hagerman A, Posfay-Barbe KM, Duppenhaler A, et al. Clinical characteristics and outcomes in children hospitalised with pandemic influenza A/H1N1/09 virus infection – a nationwide survey by the Pediatric Infectious Diseases Group of Switzerland. Swiss Med Wkly. 2015;145:w14171.
- 5) 永井文栄, 朽名悟, 阿部克昭, 他. 2009/10 シーズンにおけるインフルエンザ入院症例の検討 小児感染免疫 2011;23: 190.

Q 9 気管支鏡検査の適応、施行するタイミングはどうすれば良いか？（担当：南野初香）

A インフルエンザ感染の場合は、気道分泌物が非常に多く、発熱による水分不足も重なって非常に粘稠な喀痰となります。また病態として気管支攣縮様の病態を合併する事が多いのでさらに喀出困難となる。突然の呼吸困難や酸素飽和度の低下を認め、呼吸音の減弱やレントゲン上無気肺(気管支透瞭像を伴わない)を認める場合には鑄型気管支炎の合併を疑う。A(H1N1)pdm09 肺炎では、小児を中心に、鑄型気管支炎 plastic bronchitis が数多く報告された<sup>1-4)</sup>。軽症の場合は呼吸理学療法により自己排痰が可能であるが、無気肺や呼吸不全を伴っている場合には気道確保を確実にを行い、積極的に気管支鏡を施行して粘液栓の除去を試みるべきである。



(参考文献)

- 1) Kim S, Cho HJ, Han DK, et al. Recurrent plastic bronchitis in a child with 2009 influenza A (H1N1) and influenza B virus infection. J Korean Med Sci. 2012;27:1114
- 2) Uchimura T, Mori M, Nariai A, et al. Analysis of cases of severe respiratory failure in children with influenza (H1N1) 2009 infection in Japan. J Infect Chemother. 2012;18:59-65.
- 3) Deng J, Zheng Y, Li C, et al. Plastic bronchitis in three children associated with 2009 influenza A(H1N1) virus infection. Chest. 2010;138:1486-8.
- 4) Terano C, Miura M, Fukuzawa R, et al. Three children with plastic bronchitis associated with 2009 H1N1 influenza virus infection. Pediatr Infect Dis J. 2011;30:80-2.

Q 10 その他の併用療法にはどのようなものがあるか (担当：森地振一郎)

A 併用療法として選択する薬剤は、スタチン製剤と好中球エラスターゼ阻害薬が挙げられる。2017年現在、これらの抗炎症薬を推奨する根拠に乏しく、開始時期・投与量・治療期間・肺炎の重症度別で詳細な検討などを踏まえた調査が必要である。患者の全身状態を個別に判断し、併用療法として選択するかは主治医の判断に委ねられる。

既存の小児に関連した診療指針では、無記載もしくは推奨度 C に位置している。

・2009 年 小児インフルエンザ重症肺炎・ARDS の診療戦略

<http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/influenza091009.pdf>

・2013 年 小児インフルエンザ重症呼吸不全に対する診療戦略

[http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/influenza\\_130730\\_2.pdf](http://www.jpeds.or.jp/uploads/files/influenza_130730_2.pdf)

1) スタチン製剤

スタチンは脂質異常症に対する薬剤であるが、抗炎症作用を併せもつことから肺炎を含む感染症に対してその有用性が期待されている。成人における臨床メタ解析では、肺炎に関連した死亡および重度後遺症を減少させる効果が認められている<sup>1)</sup>。しかしその後のレビューとメタ解析では、スタチンが感染症の罹患リスクや感染症関連死を減少させるという結果は得られなかった<sup>2,3)</sup>。また A(H1N1)pdm09 による肺炎に対する有効性の報告では、スタチン製剤の投与は臨床症状が安定するまでの期間を延長させるというネガティブデータもあり、さらに多変量解析の結果からスタチン投与は重症化の抑制に関与しなかったとされる<sup>4)</sup>。

留意すべきは、報告されている臨床データの大半は、肺炎発症時点に脂質異常症に対してスタチンが投与されており、肺炎発症と同時にスタチンを投与した時の有用性は不明である。

2) 好中球エラスターゼ阻害薬

インフルエンザ肺炎における有用性に関しては、成人に限定された症例報告が散見されるのみであり、大規模データに乏しい。A(H1N1)pdm09 による肺出血を伴う ARDS において、オセルタミビルとシベレスタット投与が有効であったとする症例報告<sup>5)</sup>や、二次性肺炎球菌性肺炎を合併した重症のインフルエンザ患者にオセルタミビルと抗菌療法に加えてシベレスタットが投与されるも呼吸状態が悪化したという症例報告<sup>6)</sup>がみられるが、有用性については明確ではない。

以上から、インフルエンザ肺炎に対するスタチン製剤およびエラスターゼ阻害薬の有効性の検証には、今後大規模な前方視的解析が必要である。

(参考文献)

- 1) Janda S, Young A, Fitzgerald JM, et al. The effect of statins on mortality from severe infections and sepsis: a systematic review and meta-analysis. J Crit Care 2010;25: 656. e7-22.

- 2) van den Hoek HL, Bos WJ, de Boer A, et al. Statins and prevention of infections: systematic review and meta-analysis of data from large randomised placebo controlled trials. *BMJ* 343: d7281. 2011
- 3) Magulick JP, Frei CR, Ali SK, et al. The effect of statin therapy on the incidence of infections: a retrospective cohort analysis. *Am J Med Sci*. 2014 ;347:211-6.
- 4) Viasus D, Paño-Pardo JR, Cordero E, et al. Effect of immunomodulatory therapies in patients with pandemic influenza A (H1N1) 2009 complicated by pneumonia. *J Infect* 2011; 62: 193-9.
- 5) Yokoyama T, Tsushima K, Ushiki A, et al. Acute lung injury with alveolar hemorrhage due to a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus. *Inter Med* 2010;49: 427-30.
- 6) Seki M, Suyama N, Hashiguchi K, et al. A patient with fulminant influenza-related bacterial pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae* followed by *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Inter Med* 2008;47: 2043-7.

## 執筆者一覧

- 河島尚志 東京医科大学 小児科学分野
- 小田切孝人 国立感染症研究所 インフルエンザウイルス研究センター
- 石和田稔彦 千葉大学真菌医学研究センター 感染症制御分野
- 清水直樹 東京都立小児総合医療センター 集中治療・救命救急部
- 森岡一朗 神戸大学大学院医学研究科 小児科学分野 こども急性疾患学部門
- 南野初香 総合病院聖隷三方原病院 小児科
- 森地振一郎 東京医科大学 小児科学分野
- 山中岳 東京医科大学 小児科学分野