

2013/2014 シーズンのインフルエンザ治療指針

日本小児科学会インフルエンザ対策ワーキンググループ

2014 年最初の日本小児科学会インフルエンザ対策 WG からの大切なお知らせです。

1. 今シーズンは A(H1N1) pdm09 の流行が再び起きており、小児での感染拡大が危惧される。
2. すなわち前回のパンデミック同様、小児における重症肺炎の多発の可能性がある。
3. 今シーズンは A 香港型・B 型も混在する点で注意が必要である。
4. 注目すべき点として、札幌市で A(H1N1) pdm09 ウイルスにおいて安定的に増殖できる変異を併せ持つ H275Y 変異株が小児を中心に検出され、今後の動向が注目される。
5. この変異株は、前回のパンデミックで有効であったオセルタミビルの効果が高くなると想定され、肺炎などの重症化に繋がる危険がある。
6. この耐性株への対応を含めた抗インフルエンザ薬の選択および薬用量について現時点の情報を基にまとめた。
7. 併せてワクチンの未接種者への推奨と、重症インフルエンザ肺障害の症例報告とその対応（診療指針）について以下にまとめた。

インフルエンザ対策ワーキンググループ

森島 恒雄、細矢 光亮、岡部 信彦、庵原 俊昭、植田 育也、
岡田 賢司、多屋 馨子、森岡 一朗、宮入 烈

担当理事：野々山恵章、有賀 正、森 雅亮

(背景)

2013/2014 シーズンについては、2013 年第 51 週（12 月 16 日～12 月 22 日）に全国的な流行開始の指標である定点あたり報告数 1.00 を上回り、全国各地でインフルエンザの流行が始まりました。特に重要な点として、この数年間流行がなかった A(H1N1) pdm09 の分離が次第に増加しており、2014 年に入ってから 50%を超える規模になってきています。神奈川県や静岡県では、2009 年のパンデミックの時に見られた小児の重症肺障害が報告されています。注目すべき点として札幌市において昨年末、オセルタミビル耐性株が治療前の患者から分離されましたが、その後札幌市外、三重県、神奈川県、山形県へと拡がりをみせています。前回の流行から 4 年以上が経過し、感受性を持つ小児が増加している状況の中、今後、A(H1N1) pdm09 の流行が拡大していくならば、パンデミックの時経験した「小児の重症ウイルス性肺炎」の増加が危惧されます。インフルエンザ対策 WG では、上記の現状に鑑み日本小児科学会としてどう取り組んでいくかについてまとめました。

1. 2009年パンデミック時にみられた小児の重症インフルエンザの特徴

A. インフルエンザ肺炎の多発

表1に示したように2009/10のパンデミックでは約14000人の小児(15歳未満)がA(H1N1)pdm09ウイルスの感染で入院し、その中で約10000人が肺炎症状を示しました。肺炎の特徴として発熱後早期に呼吸器症状を示し、低酸素血症や胸部レントゲンで著明な肺炎像を示していました。日本小児科学会新型インフルエンザ対策室(当時)へ重症肺炎(1. 肺炎を示し、2. 酸素吸入を必要とし、3. 一週間以上入院と定義)の届出は404例でその年齢分布は図1に示すように比較的高い年齢層の小児でした(中央値7歳)。

この重症肺炎の特徴としてアレルギーを基礎疾患として有する小児が多かったこと(40%)があげられます(図2)。2010年に調べられた抗体保有率(HI40倍以上)の年齢別検討(図3)からは、0~4歳の罹患率は約20%と低かったと考えられます。4年後の現在ではこの年齢層が感染の主体になっていく可能性もあります。前回の特徴を表2に示します。

B. インフルエンザ脳症について

厚生労働省研究班の調査では、188人の小児例の報告があり、感染者数から考え、それまでの季節性インフルエンザでの発症頻度と大きな差はありませんでした。その特徴を表3に示します。一方、A(H1N1)pdm09で報告された小児死亡41例の詳細な調査では、やはりわが国では脳症による死亡が多数を占め、重要な合併症であることに変わりはありません。

一般診療の場において、今シーズンの流行が前回のパンデミックと大きく異なる点は、①A香港型、B型との混在であること、②前回の小学校・中学校を主体とした大きな流行とは異なり、10歳未満の年齢層が主体となる可能性が高いこと、③今後A(H1N1)pdm09ウイルスのオセルタミビル耐性株の侵淫度が高くなる可能性があることなどです。

現在、得られている情報をもとにインフルエンザ対策WGで小児に対するインフルエンザ診療の注意点を以下にまとめました。ご一読いただければ幸いです。また、今後インフルエンザの流行規模の拡大など新たな状況に直面したとき、その現状と対策など内容の更新を適宜行っていきたいと思っております。ご意見をお待ちしています。

(文責 森島)

表1.2009パンデミックの概要(2010年4月30日)

- ・入院者数(0-14歳/全年齢)=13981人/17646人 (79.2%)
 - ・重症肺炎(小児科学会对策室届け出)=404人(6月30日)
(肺炎の所見・酸素投与・1週間以上の入院) 多くは1週以内に退院。
推定:全国約10000人の小児が肺炎で入院。
 - ・インフルエンザ脳症(厚労省研究班への届出)=188人(4月30日)
(厚生労働省への届出は、543人 2月17日)
 - ・15歳未満の小児死亡(厚生労働省への届出、41人 6月30日)
全年齢死亡者(同)202人の20%
 - ・米国CDCの18歳未満の小児死亡例は、334人 (PCR) 多くは呼吸障害
CDCの統計では、小児死亡 1,200人。
-

表2.新型インフルエンザ肺炎概要(小児)

- ・入院症例は年長児が多かった。
 - ・入院理由は呼吸障害が多かった。
 - ・発熱から呼吸障害発現までの時間が短かった。
 - ・低酸素血症の程度が強く、SpO₂測定が大切と考えられた。
 - ・肺炎のほとんどはウイルス性肺炎によった。
 - ・喘息の既往が多いが、肺炎の発症と喘息の重症度は必ずしも関連しなかった。
 - ・IgE-mediatedの好酸球性炎症が惹起されていた。
-

表3.「新型」インフルエンザ脳症のまとめ

- ・このシーズンで、188例の小児例が報告された。
 - ・新型インフルエンザ脳症は、季節型に比べ「年長児」に多かった。
 - ・初発神経症状として、「異常行動」が多く、
発症年齢分布の差が影響していると考えられた。
 - ・死亡例が13例 (7%)、後遺症例が23例 (14%) であり、後遺症は季節性に比較して少なかった。
 - ・死亡群と重度後遺症群では、治療経過中のAST、CKの上昇が著明で、季節性同様、新型インフルエンザ脳症の病態にサイトカインの関与が推定された。
-

図1.「重症肺炎」として報告された症例

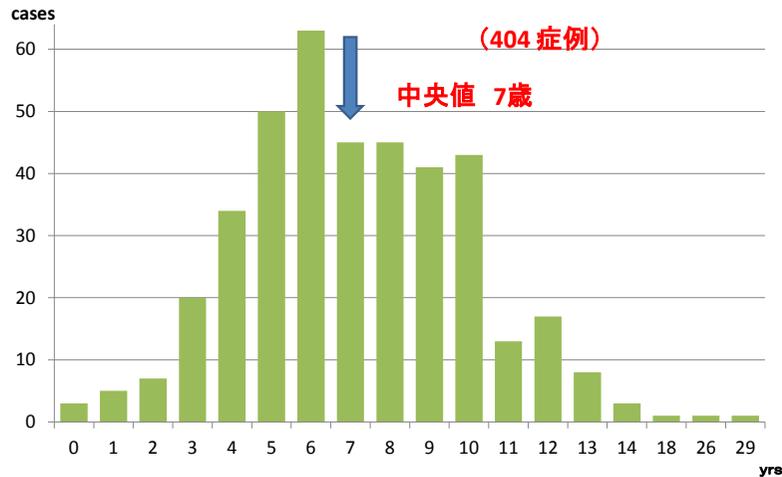


図2.「重症肺炎」症例の基礎疾患

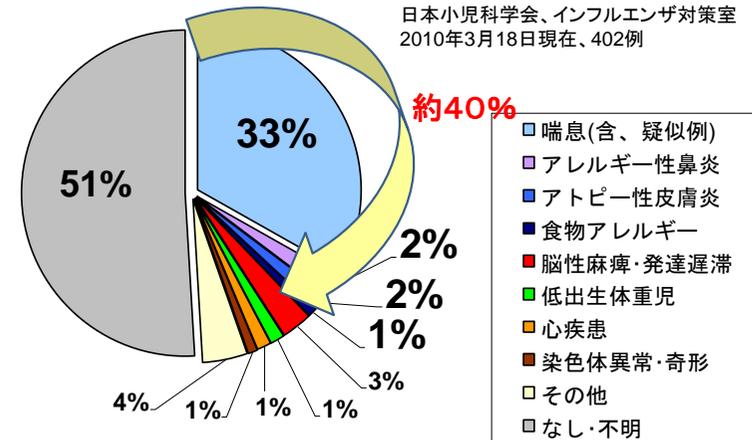


図3 インフルエンザA型に対する年齢群別HI抗体保有状況

[A/California/7/2009 pdm における2009年度と2010年度の結果比較]

(2010年12月16日現在)

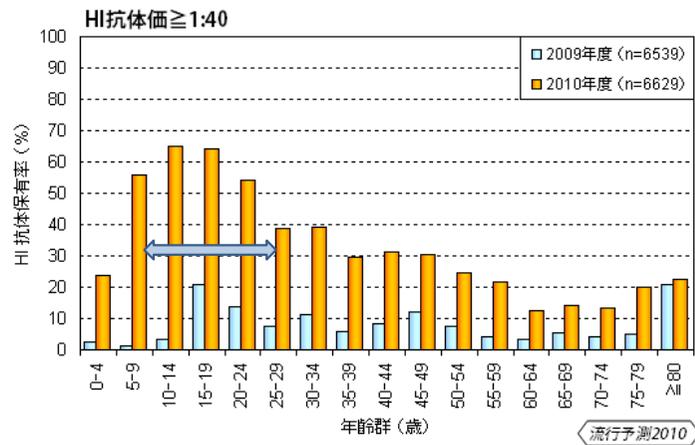
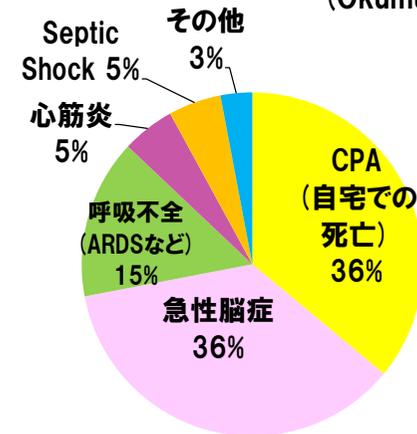


図4.インフルエンザ小児死亡41例の解析

(Okumura et al.)



2. 一般診療における治療

基本的な考え方

2013/2014 シーズンは従来の季節性インフルエンザ (AH3 亜型, B 型) に加えてインフルエンザ A (H1N1) pdm09 (2011 年 3 月 31 日に季節性インフルエンザに移行) が混在した流行が認められています。更に一部でオセルタミビルとペラミビルに耐性を獲得した A(H1N1) pdm09 (以下 A(H1N1) pdm09 耐性株) による感染の報告もありますが、A(H1N1) pdm09 耐性株の病原性についてはまだ詳細は不明です。現時点ではこの耐性株の報告は限られているため、インフルエンザの診療方針に大幅な修正の必要性はないと思われます。

一般診療においては有効な薬剤が吸入薬 (ザナミビル・ラニナミビル) に限られ、乳幼児あるいは肺炎患者への投与が困難となることが問題となります。また、ザナミビルの点滴静注やファビピラビル (T-705) は理論上耐性ウイルスに対する効果が期待できますが、現時点では未承認であり、一般診療では使用ができません。

現時点では A(H1N1) pdm09 耐性株による感染症の知見は少ないため、症例経験を速やかに集積し診療方針を適宜修正することが重要です。入院重症症例については、ウイルス亜型と耐性変異の有無を明らかにし、症例の臨床経過とあわせた検討が必要となると思います。

以上のことを踏まえ、下記に 2013/2014 シーズンの抗インフルエンザ薬についての対応案を示します。

<現時点での外来治療における対応>

従来の季節性インフルエンザに対する抗インフルエンザ薬の有効性に関する知見は、有熱期間の短縮などに限定的でしたが、A(H1N1) pdm09 亜型流行時の知見からは、抗インフルエンザ薬の早期投与による重症化予防効果が示されています^{1,2}。

治療対象について

- ・ 幼児や基礎疾患があり、インフルエンザの重症化リスクが高い患者や呼吸器症状が強い患者には投与が推奨される。
- ・ 発症後 48 時間以内の使用が原則であるが、重症化のリスクが高く症状が遷延する場合は発症後 48 時間以上経過していても投与を考慮する。
- ・ 基礎疾患を有さない患者であっても、症状出現から 48 時間以内にインフルエンザと診断された場合は各医師の判断で投与を考慮する。
- ・ 一方で、多くは自然軽快する疾患でもあり、抗インフルエンザ薬の投与は必須ではない。

選択薬について

オセルタミビル (タミフル[®])

ラニナミビル (イナビル[®])

ザナミビル (リレンザ[®])

ペラミビル (ラピアクタ[®])

重症化のリスクのある患者で、上記 3 剤の使用が困難な時に考慮する。ただし積極的には外来使用を推奨しない。

	オセルタミビル	ザナミビル	ラニナビル
新生児期から乳児期早期（6か月まで）	*	推奨されない	
乳児期後期（7か月から11か月）	**	推奨されない	
幼児（1歳から4歳）	推奨	吸入困難と考える	
小児（5歳～9歳）	推奨	吸入が出来ると判断された場合に限る	
10歳以上	原則として使用を差し控える***	推奨	
呼吸器症状が強い・呼吸器疾患のある場合	推奨	要注意	

*）日本小児科学会「2010/2011 シーズンの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：日本小児科学会雑誌第114巻第12号2016」より抜粋

- 症状が出現した児に対してオセルタミビルの投与を考慮する。特に、早産児は発症すると重症化する可能性は否定できない。

新生児のオセルタミビルの治療投与量は、種々の推奨が提唱されている。

- 日本小児科学会：1回量として2mg/kgを1日2回、5日間内服
- American Academy of Pediatrics (AAP)：1回量として3mg/kgを1日2回、5日間内服
- World Health Organization (WHO)：1回量として3mg/kgを1日1回、5日間内服（生後14日未満）、1回量として3mg/kgを1日2回、5日間内服（生後14日以降）
- NICU入院中の早産児は、1回量として1mg/kgを1日2回、5日間内服
- 新生児には、原則、オセルタミビルの予防投与を推奨しない。ただし、どうしても必要と認められた場合に限り、十分なインフォームドコンセントを得た上で、新生児へのオセルタミビルの予防投与（予防投与量：1回量として2mg/kgを1日1回、10日間内服）を検討する。
- ペラミビルの投与は、新生児への投与経験が少ないことから現段階において推奨できない。重篤な状態等で、どうしても必要と認められた場合に限り、十分なインフォームドコンセントを得た上で、ペラミビル1回量として10mg/kgの単回の投与（点滴静注）を検討する。

**）添付文書には記載はないが、安全性のデータが蓄積されてきており、十分な説明を行った上で、投与を考慮することが必要です。

***）呼吸器疾患のある10歳以上の小児には、中枢神経系症状などの副作用について注意を行った上で投与を考慮することが必要です。

<入院治療における対応>

原則として全例、抗インフルエンザ薬による治療を推奨します（新生児や乳児期早期については別に考える）。経口投与が可能であれば幼児はオセルタミビルの投与が推奨されますが、経口困難な場合はペラミビル点滴静注が考慮されます。呼吸器の基礎疾患や肺炎のない年長児においては、確実に吸入投与が可能な場合に限りザナミビルやラニナミビルが選択されます。集中治療管理が必要となるような重症例および肺炎例に対しては、使用経験の最も高い薬剤はオセルタミビルになりますが、経口投与が困難な場合はペラミビルの静注投与が推奨されます。

重症例および肺炎合併例

オセルタミビル（タミフル®）

ペラミビル（ラピアクタ®）

それ以外の入院患者に対しては

オセルタミビル（タミフル®）

ラニナミビル（イナビル®）

ザナミビル（リレンザ®）

ペラミビル（ラピアクタ®）

<臨床経過から耐性ウイルスによる感染が疑われる場合>

オセルタミビル投与後に症状が遷延する場合、あるいは耐性ウイルスが流行している地域においては、原則として感受性が保たれているラニナミビルやザナミビルの投与が推奨されます。吸入が困難な軽症例については、経過観察が推奨されます。重症例で吸入が出来ない場合は、次項（A(H1N1) pdm09 耐性株による重症例の治療について：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）に従いペラミビルの増量・連日投与も考慮されます。

ラニナミビル（イナビル®）

ザナミビル（リレンザ®）

ペラミビル（ラピアクタ®）（次項参照）

<インフルエンザA型・B型に適応のある薬剤の一般的な用量・用法>

① オセルタミビル 『タミフル®』

剤型：ドライシロップ（3%）、カプセル（75mg）

用量・用法：1回量として2mg/kg（最大量75mg/回）1日2回 計5日間

年齢制限：1歳以上、10歳未満。1歳未満の低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。第III相治療試験における8.1kg未満の幼小児に対する使用経験はない。

副作用・注意点：消化器症状（嘔気、嘔吐）、異常行動（因果関係は不明）

10代患者における服用後の異常行動が報告されており、10代の患者には合併症や既往歴からハイリスクと判断される場合以外は原則として使用を控えている。

② ザナミビル 『リレンザ®』

剤型：吸入粉末剤

用量・用法：投与量: 10mg を 1 日 2 回吸入、計 5 日間（成人と同量）

年齢制限：特になし、適切に吸入が出来ると判断された場合のみ投与する。新生児、乳児に対する用法は確立していない。

副作用・注意点：気管支の攣縮の報告があり、喘息など呼吸器系の基礎疾患がある児には推奨されない。

③ ラニナミビル 『イナビル®』

剤型：吸入粉末剤

用法・用量：10 歳未満の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 20mg を単回吸入投与する。

10 歳以上の場合、ラニナミビルオクタン酸エステルとして 40mg を単回吸入投与する。

年齢制限：吸入可能な患者、ただし、低出生体重児、新生児、乳児に対する使用経験はなく安全性は確立していない。

副作用・注意点

耐性の問題：本剤に対する耐性ウイルスの報告は、現在のところない。

吸入薬としての注意：同効の吸入薬のザナミビルにおいて、気管支喘息患者に使用した際に気管支攣縮の報告がみられているため気管支喘息の患者に対してこれらの吸入薬を使用するときは留意すること。また、単回吸入にて治療が終了するため、確実な吸入が求められる。特に小児については、医療従事者や保護者が吸入を確認するなど、服薬指導が必要である。

④ ペラミビル (『ラピアクタ®』)

作用機序：ノイラミニダーゼ阻害薬

剤型：静脈内投与製剤（点滴静注で用いる）

用法・用量：小児；通常、ペラミビルとして 1 日 1 回 10mg/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できる。一般的な成人量は 1 回 300mg。投与量の上限は、1 回量として 600mg までとする。重症例に対しては連日投与が可能。

年齢制限：特になし（低出生体重児、新生児の安全性は確立していない）

耐性の問題：オセルタミビルと交差耐性を有する H275Y の変異ウイルスで耐性が認められる。

1. Wang K, Shun-Shin M, Gill P, Perera R, Harnden A. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan 18;1
2. Louie JK, Yang S, Samuel MC, Uyeki TM, Schechter R. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. Pediatrics. 2013 Dec;132(6):e1539-45.

（文責 宮入・森岡）

3. A(H1N1) pdm09 耐性株による重症例の治療

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

乳幼児のインフルエンザ重症例においては内服や吸入が困難になりますので、静注製剤のペラミビルを使用する機会が多くなると思われます。そこで、福島県立医科大学小児科において調べた「小児にペラミビル 10 mg/kgを 1 回投与した場合の血液中ペラミビル濃度の推移」を基にして、ペラミビル 2 倍量 1 回投与、通常量連日 5 日間投与、2 倍量（通常量を 1 日 2 回）連日 5 日間投与、2 倍量（1 日 1 回）連日 5 日間投与した場合の血液中濃度のシミュレーションを行い、オセルタミビル/ペラミビル耐性ウイルスに対して効果が期待されるペラミビルの投与方法を検討しました。縦軸は nM で示したペラミビルの濃度、横軸は投与後の時間を示し、time above IC を算出しました。基準とする IC は、①A(H1N1) pdm09 耐性株に対するペラミビルの IC₅₀ (28±7nM) より 30 nM、②Mean+3SD の 50 nM、③鼻腔中濃度が血液中濃度の 47-64%になる（塩野義製薬社内資料）ことより鼻腔中濃度が②に達すると考えられる血液中濃度 100 nM、④耐性ウイルスであっても確実に抑制できると考えられる③の 3 倍濃度である 300 nM に設定しました。

その結果、以下のことがわかりました（表）。

1. 10 mg/kg/回の単回投与では、十分な血中濃度が維持されない。
2. 20 mg/kg/回の単回投与では、十分な血中濃度が維持されない。
3. 10 mg/kg/回の連日投与では、100 nM 以上を維持するのは 90 時間（75%）、300 nM 以上を維持するのは 60 時間（50%）である。
4. 10 mg/kg/回の 1 日 2 回の連日投与では、100 nM 以上、あるいは 300 nM 以上を維持するのはほぼ 120 時間（100%）である。
5. 20 mg/kg/回の連日投与では、100 nM 以上を維持するのはほぼ 120 時間（100%）、300 nM 以上を維持するのは 70 時間（58.3%）である。

ペラミビルは、添付文書によると、「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」とされています。「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ます。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」が良いと考えられますが、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ですが、小児ではその記載がなく、また 1 日 2 回の用法がありません）ですので、家族および所属施設の倫理委員会等の承認が必要と思われます。

表 ペラミビル投与による予想PK/PD

投与量 投与方法	AUC (ng·hr/mL) ^{a)}	% Time>IC50(予測値) ^{a)}			
		設定IC50血中濃度			
		30 nM	50 nM	100 nM	300 nM
10 mg/kg/回					
1日1回単回のみ	84,683	30% (36 h) ^{b)}	21.7% (26 h)	15% (18 h)	10% (12 h)
1日1回 x 5日間連続 (24時間毎)	423,290	100%	ほぼ100%	75% (90 h)	50% (60 h)
1日2回 x 5日間連続 (12時間毎)	831,349	100%	100%	100%	ほぼ100%
20 mg/kg/回					
1日1回単回のみ	169,366	48.3% (58 h)	31.7% (38 h)	20% (24 h)	11.7% (14 h)
1日1回 x 5日間連続 (24時間毎)	846,580	100%	100%	ほぼ100%	58.3% (70 h)

a) AUC (ng·hr/mL), %Time>IC50 : 投与直後(0時間)から120時間までの値を示す。

b) 上段:% Time>IC50、下段:IC50を上回ることができる時間を示す。

(文責 細矢光亮)

4. インフルエンザワクチンの推奨

インフルエンザワクチンは、インフルエンザの発症を予防する効果があり、発症が直接の原因となる学校での欠席日数を減らす効果が報告されています¹⁾。また、ワクチン接種により、インフルエンザによる入院を減らしたという報告²⁾もあります。

2013/14 シーズンのワクチンには、A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) pdm09 株、A/テキサス/50/2012 (H3N2) 株と B/マサチューセッツ/2/2012 株が含まれています。とくに、現在耐性が問題となっている A(H1N1)pdm09 亜型に対しては、2010/11 シーズンから 4 シーズン連続でワクチンに含まれています。感染症流行予測調査事業 (2013 年度)³⁾によると、A(H1N1)pdm09 亜型に対する抗体保有状況(2013 年 7-9 月：今シーズンのワクチン接種前)は、10~24 歳の各年齢群で 60%以上で、特に 15-19 歳群では 80%以上が HI 抗体価で 40 倍以上の抗体を保有しています。ただ、5-9 歳群では 60%弱となり、0-4 歳群では 25%未満となっています。

現時点では、ワクチン株と流行株とのズレは認められていないようです。まだ流行が始まっていない地域もあります。今シーズンまだ未接種のお子さんにはできるだけ早くインフルエンザワクチン接種をお勧めします。

- 1) Jefferson T., Rivetti A., Di Pietrantonj C., et al.: Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012 Aug 15; 8:CD004879. doi: 10.1002/14651858.CD004879.pub4.
- 2) Talbot H.K., Zhu Y., Chen Q., et al.: Effectiveness of influenza vaccine for preventing laboratory-confirmed influenza hospitalizations in adults, 2011-2012 influenza season. *Clin. Infect. Dis.*, 56 (12) : 1774-1777, 2013.
- 3) 国立感染症研究所 感染症疫学センター／インフルエンザウイルス研究センター：インフルエンザ抗体保有状況 -2013 年速報第 3 報- (2013 年 12 月 27 日現在) 感染症流行予測調査 2013

<http://www.nih.go.jp/niid/ja/flu-m/253-idsc/yosoku/sokuhou/4228-flu-yosoku-rapid2013-3.html>

(文責 岡田)

5. 今シーズンの重症肺炎の症例提示

【症例提示】

症例は7歳、生来健康な男児。かかりつけ医で“喘息性気管支炎”といわれたことがあるが、気管支喘息とは診断されておらず、定期的な通院、加療はされていない。また、3歳まではインフルエンザワクチンを毎年受けていたが、副反応が強く、高熱と投与側の上肢全体が腫脹するほどの局所反応がみられた。そのため2009年当時は接種を控え、その年にインフルエンザには罹患しなかった。2010/11シーズンにはパンデミック後でもあったためワクチンを接種されたが、その際も39度台の発熱が2日続き、既往と同様の強い局所反応を認めた。2013/14シーズンのワクチン接種は受けていない。

発症時の周囲での流行状況は、入院当日に通学する小学校でインフルエンザ患者が発生したとの通知があった程度で、他の疾患の流行も見られなかった。

入院2日前から咳嗽が出現した。入院前日（第1病日）に腹痛、嘔吐を認め、37.3℃の微熱を認めた。入院当日（第2病日）体温37.4℃、午前にかかりつけ医を受診し、感染性胃腸炎と上気道感染が疑われた。一旦帰宅したが、昼過ぎより39℃の発熱が出現したため、再度受診した。意識清明なるも心拍数140、呼吸数52、SpO₂87%（室内気）、WBC20700、CRP5.1mg/dl、胸部Xp（図1）にて左肺野に浸潤影を認め、インフルエンザ迅速検査にてA型が陽性であった。ペラミビルが投与された後、A型インフルエンザ+急性肺炎の診断で二次医療機関（前医）に紹介となった。前医受診時には、多呼吸、陥没呼吸があり、高流量酸素投与（10L/min）でSpO₂90%前後と呼吸不全を呈していた。胸部単純レントゲンにて左片側の浸潤影と液体貯留を、胸部CT（図2）では左片側のびまん性の浸潤影と無気肺、胸水を認めた。呼吸管理などの集中治療が必要と判断され、当院への転院方針となった。



図1 胸部Xp 入院1日目（かかりつけ医にて）

- ・ 第2病日
- ・ 左側の浸潤影

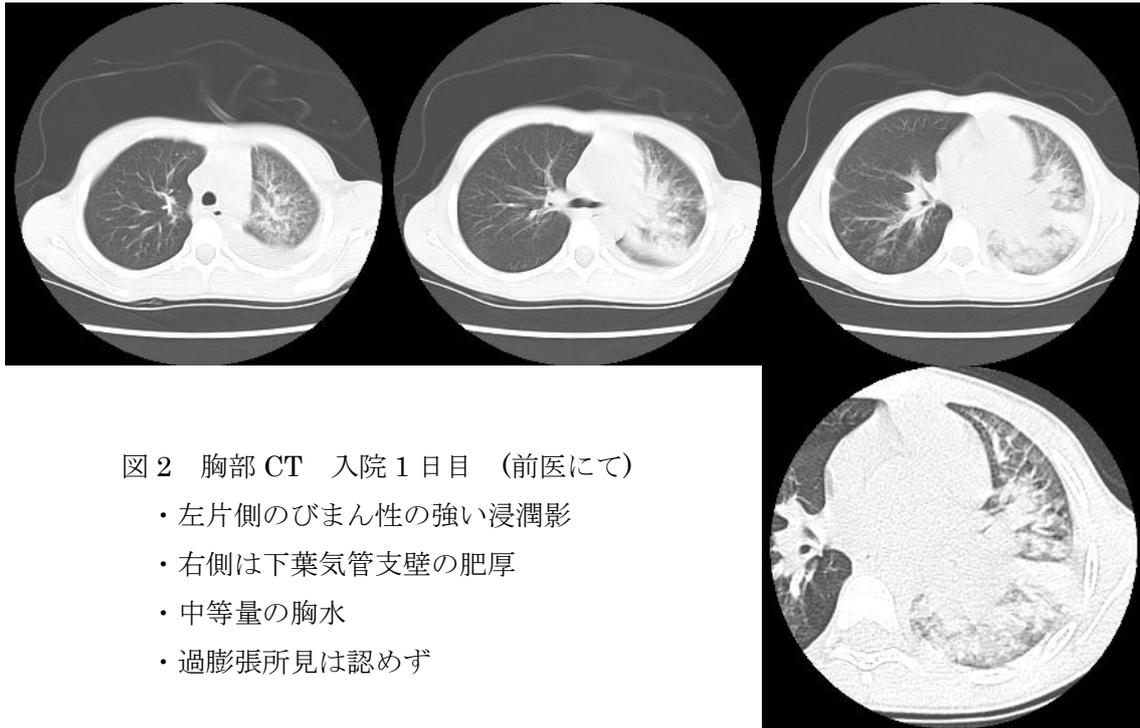


図 2 胸部 CT 入院 1 日目（前医にて）

- ・左片側のびまん性の強い浸潤影
- ・右側は下葉気管支壁の肥厚
- ・中等量の胸水
- ・過膨張所見は認めず

当院搬送チーム接触時、陥没呼吸が著明で呼吸努力が強く、70 回/分の多呼吸を認めた。胸部聴診上、左の呼吸音の著明な低下を認め、**crackles** を聴取した。呼気性喘鳴は認めなかった。右の呼吸音は清明であった。気管挿管の上、当 PICU に搬送入院とした。

PICU 入院時の血液検査を表 1 に示す。動脈血ガス上、pH 7.382、 $P_{a}O_2$ 82.1mmHg、 $P_{a}CO_2$ 36.1 mmHg、 HCO_3 21.0mEq/L (FiO_2 0.5 にて)。換気障害は認めず、酸素化の指標は P/F ratio 118、OI 12 であった。WBC 18400/ μ l（前医の分画では好中球 96%）、他 2 系統の血球の増加減少は認めずなかった。胸部単純レントゲン（図 3）は、前医と同様の所見を認めた。呼吸状態の改善と膿胸の否定を目的に、胸腔穿刺・ドレナージを行った。胸水所見は表 2 に示す通り、滲出性胸水の所見であった。喀痰、胸水、血液、尿培養を提出し、後日一般細菌はいずれも陰性が確認された。また胸水に異形細胞は認めなかった。



図 3 胸部 Xp 入院時

- ・第 2 病日
- ・挿管後・胸腔穿刺前
- ・左側の浸潤影と液体貯留所見

表 1 入室時検査所見

血 算		凝 固	
WBC	18.4 × 10 ³ /mm ³	PT-INR	1.34
RBC	4.11 × 10 ⁶ /mm ³	APTT	43.9 sec
HGB	12.7 g/dL	FIB	269 mg/dL
HCT	34.5 %		
PLT	295 × 10 ³ /mm ³	生化学	
動脈血液ガス (挿管・呼吸器管理中 F _I O ₂ 0.5)		CRP	5.04 mg/dL
pH	7.382	BUN	12 mg/dL
PaCO ₂	36.1 mmHg	Cre	0.45 mg/dL
PaO ₂	82.1 mmHg	Na	132 mmol/L
HCO ₃ ⁻	21.0 mmol/L	K	5.8 mmol/L
BE	-3.5 mmol/L	Cl	103 mmol/L
iCa	1.07 mmol/L	TP	4.6 g/dL
Glu	129 mg/dL	Alb	3.1 g/dL
Lac	0.93 mmol/L	AST	16 IU/L
		ALT	19 IU/L
		LDH	172 IU/L

表 2 胸水検査所見

色調	痰黄色
混濁	1+
線維凝固物	±
比重	1.034
Rivalta 反応	+
Pandy 反応	4+
赤血球数	14800
細胞数	670
好中球%	52 %
単核球%	44 %
不明	4 %

インフルエンザ A (A(H1N1)pdm09)、重症肺炎による呼吸不全、sepsis の診断で、人工呼吸管理、持続胸腔ドレナージ、ペラミビル追加投与、抗菌薬投与（セフォタキシム+アジスロマイシン）にて集中治療が行われた。PC-SIMV モードでの人工呼吸管理を行い、入院 3 時間後までに、 $F_{I}O_2$ 0.6、PIP/PEEP 25/12cmH₂O、PS 10cmH₂O、RR 10/min の比較的高圧の換気条件が必要となった。以後の喀痰排泄は良好で、速やかに圧条件、酸素濃度を漸減することができ、入院後半日で酸素化は P/F ratio 200 台まで改善した（図 4）。その後酸素化は改善し、ARDS の病像は呈することはなかった。40°C に達する高熱は入院 2 日目まで持続したが、severe sepsis への進行はなかった。入院 3 日目（第 4 病日）からは解熱傾向となった。同日、胸腔ドレーン抜去を行い、抜管し、非侵襲的陽圧換気（NIV）に変更した。入院 4 日目には、画像上右側の浸潤影がやや顕在化した（図 5）、臨床的には呼吸状態の増悪はなく NIV 管理から離脱でき、入院 5 日目には酸素投与のみで一般病棟に移床可能となった。一般病棟移床後は、酸素需要も軽減し、入院 8 日目（第 9 病日）（図 6）に酸素を中止、入院 11 日目に退院となった。

最後に、合併ウイルス感染、マイコプラズマ感染、抗酸菌の検索は行っていない。喀痰検体は静岡市の保健衛生研究所に提出し、PCR にてインフルエンザ H1N1pmd09 遺伝子が同定された。ノイラミニダーゼ阻害薬耐性遺伝子、その他のウイルスの関与について検索中である。



図 4 胸部 Xp 入院 2 日目
 ・第 3 病日
 ・胸腔ドレナージ後
 ・左下肺野の浸潤影

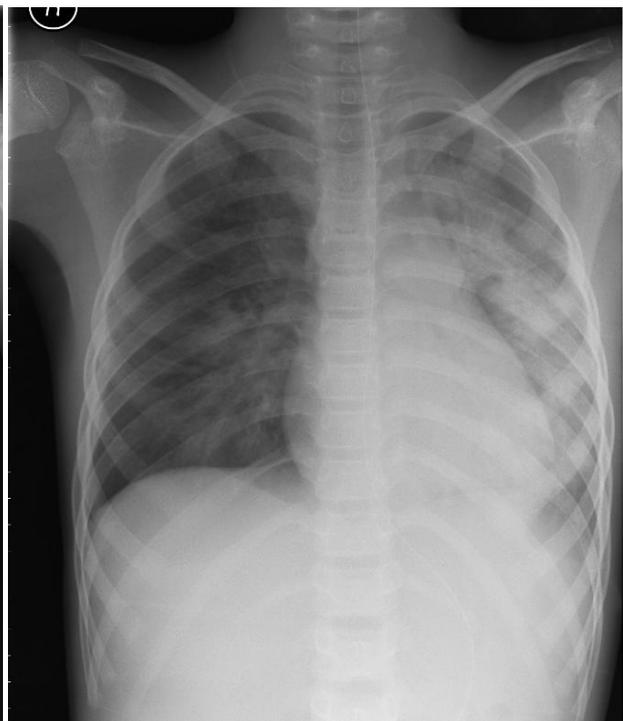


図 5 胸部 Xp 入院 4 日目
 ・第 5 病日
 ・抜管後、1 日
 ・右側の浸潤やや影顕在化



図6 胸部Xp 入院8日目

- ・第9病日
- ・両側浸潤影は残存
- ・酸素投与は中止

【考察】

今回、胸水貯留を伴う肺炎から呼吸不全を呈した一例を経験した。インフルエンザ発症から2日と急速な経過で呼吸不全を呈した。

2009年のA(H1N1)pdm09の小児重症例では、今回同様に呼吸障害が急激に進行し呼吸不全となるが、回復も早く、短期間の人工呼吸管理で軽快する症例が報告されている。本症例も短期間で人工呼吸管理を離脱でき、同様の時間的経過をたどった。一方、2009年には、鑄型肺炎、閉塞性呼吸障害、ARDSを呈したとの報告がみられたが、本症例はいずれの病像ともやや異なる印象を受け、病初期には片側の肺炎と胸水貯留がみられた。

上記を踏まえると、A(H1N1)pdm09以外に合併感染が存在したか否かについては、検討が必要と考えられる。呼吸器感染で滲出性胸水がみられやすい、マイコプラズマや抗酸菌感染症などは追加検索が必要と思われるが、急性期を過ぎており、明確に判断することは困難と思われる。

本症例は医療機関受診時にはすでにsepsisの病像を呈していた。本人の免疫学的問題の有無も検討が必要である。ワクチン接種時の強い副反応が繰り返し見られていた点、2009/10年シーズンにはインフルエンザに罹患していない点は興味深い事実である。

最後に、本症例におけるA(H1N1)pdm09ウイルスのノイラミニダーゼ阻害薬耐性と重症化の関連も明らかにする必要がある。本症例ではペラミビルが2回投与されているが、臨床上の熱型からは著効したとは考えにくい印象である。ウイルスの分析結果が待たれる。

【結語】

インフルエンザA(A(H1N1)pdm09)により、重症肺炎から呼吸不全を来した一例を経験した。短期間の人工呼吸管理で改善した。重症化の要因に関してはウイルス学的分析をはじめ、多面的な検討が必要と思われる。また、A(H1N1)pdm09の初感染例では2009/10年シーズンと同様に、重症化する可能性があることを留意すべきである。

(文責：静岡県立こども病院 小児集中治療センター 松井 亨 植田育也)

6. 小児インフルエンザ重症呼吸不全に対する診療戦略

キーワード: インフルエンザ A(H1N1)pdm09 呼吸不全 重症肺炎 ARDS 閉塞性呼吸障害

目次

はじめに.....	17
小児インフルエンザ重症呼吸不全の診断.....	18
1 インフルエンザウイルス感染症の診断.....	18
2 呼吸不全の診断.....	18
小児インフルエンザ重症呼吸不全の治療.....	20
0 抗インフルエンザ薬.....	20
1 酸素療法.....	20
2 非侵襲的陽圧換気法.....	20
3 機械式（侵襲的）陽圧換気法.....	20
4 酸素化改善のための補助療法.....	23
5 全身管理.....	23
6 体外循環.....	24
小児インフルエンザ重症呼吸不全の診療に際しての感染防御策.....	25
小児インフルエンザ重症呼吸不全の診療支援策.....	25
参考文献.....	27

はじめに

2013年冬季においては、2009年に新型インフルエンザとしてパンデミックを起こしたA(H1N1)pdm09の再流行が確認されている。今季はA(H1N1)pdm09と同時にインフルエンザA香港型（A(H3N2)）の流行も見られ、A(H1N1)pdm09がほぼ全てであった2009年当時とは状況が異なっているため、迅速診断の際には注意が必要である。また、オセルタミビルに対する耐性を獲得したA(H1N1)pdm09が国内でも検出され、抗インフルエンザ薬の使用方法についても再検討が必要になる可能性がある。ウイルス流行に関する基礎情報については、国立感染症研究所のウェブサイトにある「インフルエンザウイルス分離・検出速報」のページ¹⁾をご覧ください。また、A(H1N1)pdm09に対する診断、抗インフルエンザ薬の使用については、本稿を含む小児科学会のウェブサイトをご参照いただきたい。これらの情報は日々刻々とアップデートされるため、読者諸兄には定期的な閲覧をお勧めするものである。

本稿では、2009年のA(H1N1)pdm09の流行に際して発表した、「小児インフルエンザ重症呼吸不全の診療戦略 2009年9月30日版」²⁾を元に、小児のインフルエンザによる重症呼吸不全に対する診療戦略について新しい知見も含めて情報の更新を図った。本稿の目的は、インフルエンザ重症呼吸不全の診療支援であり、以下に実際の診療に即して診療の手順を概説した。また、インフルエンザ重症呼吸不全の診療にあたっては、院内各科（麻酔科・救急科・集中治療科等）

そして施設間での連携が大変重要である。単科、また一病院だけに負荷の掛からない診療連携体制の構築が求められる。

本稿はあくまで日本の小児集中治療専門医のエキスパートオピニオンである。これが実際の臨床における診療内容を拘束するものではないこと、ましてや医療訴訟の際の論拠となる性質のものではないことを明記しておく。それらを踏まえた上で、小児インフルエンザ重症呼吸不全の診療の際に参考にして頂ければ幸いである。

小児インフルエンザ重症呼吸不全の診断

1 インフルエンザウイルス感染症の診断

今冬の流行状況下における A(H1N1)pdm09 の診断については、「はじめに」で述べたように、本稿を含む小児科学会のウェブサイトをご参照いただきたい。迅速抗原検査で A 型陽性となり、呼吸障害がある場合は A(H1N1)pdm09 感染を疑い、慎重な診療が必要となる。

2 呼吸不全の診断

一般に呼吸障害とは、理学所見としての多呼吸・陥没呼吸・鼻翼呼吸・チアノーゼに代表される症候である。また、パルスオキシメータを使用し、理学所見と共に患者を厳重に観察する。

呼吸不全に明確な定義はないが、多呼吸・陥没呼吸・鼻翼呼吸といった呼吸障害があり、また大気中での SpO₂ の値が 93%以下で、正常化するために酸素投与が必要な場合は少なくとも入院治療の適応となる。

鼻カニューラ・単純フェイスマスク等の低濃度低流量の酸素投与では SpO₂ が 94%以上に保たれない場合は、酸素流量を上げるカリザバー付きフェイスマスクを使用し高濃度酸素を供給する。それによっても SpO₂ が 94%以上に保たれない場合は可能であれば 3 次医療機関へ転送を考慮するか、集中治療室等で厳重な観察のもと気管挿管、人工呼吸管理がいつでも行えるよう準備する。

呼吸障害がある場合は、胸部 X 線写真を撮影する。両側肺野の透過性低下が見られれば ARDS の可能性を考える。

ARDS の診断基準は 2012 年に改訂され、現在は表 1 の通り定義されている³⁾。

ARDS の診断において胸部 X 線写真の所見は重要である。表 1 にある「両側性の透過性低下」はすなわち肺水腫を疑わせるものである。この場合には心エコー等を活用して心原性肺水腫を鑑別することが重要になる（すなわち、この場合、非心原性肺水腫が ARDS となる）。

表 1 ARDS の Berlin definition

発症時期	既知の原因事象（外傷など）もしくは呼吸器症状の発現や増悪から 1 週間以内	
胸部画像所見 ^a	両側性の透過性低下 ー胸水、肺葉や肺全体の虚脱あるいは結節性病変等の所見だけでは説明しきれないもの	
肺水腫の原因	心不全や水分過剰状態では説明がつかない呼吸不全 ARDS のリスク要因がない場合は静水圧による肺水腫を除外するために客観的評価（心エコー等）を要する	
酸素化 ^b	軽症	$200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ PEEP or CPAP $\geq 5\text{cm H}_2\text{O}$ にて ^c
	中等症	$100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ PEEP $\geq 5\text{cm H}_2\text{O}$ にて
	重症	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ PEEP $\geq 5\text{cm H}_2\text{O}$ にて

略語； CPAP, continuous positive airway pressure； F_IO₂, 吸入気酸素分画；
PaO₂, 動脈血酸素分圧； PEEP, positive end-expiratory pressure

a 胸部 X 線写真あるいは胸部 CT

b 高度 1000m 以上においては $[\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \times (\text{気圧}/760)]$ として補正する。

c 軽症例では非侵襲的人工換気での PEEP/CPAP による診断を容認する。

2009 年の A(H1N1)pdm09 の流行の際には、先行して流行期を迎えた海外からの情報により、重症呼吸不全として ARDS を主たる病態として予測していた。しかし日本での流行が始まると、呼吸性喘鳴を伴い、胸部 X 線写真上も肺水腫ではなく部分的な無気肺と過膨張を主体とする閉塞性呼吸障害を呈する小児患者が多い印象があった。A(H1N1)pdm09 の診療経験からは、インフルエンザによる呼吸不全では、必ずしも ARDS のような肺胞病変を主体とする病像だけでなく、気管支や細気管支が感染病変の首座である閉塞性障害の病像も考慮する必要がある。

肺胞性障害である ARDS と、喘息重積発作や細気管支炎に代表される閉塞性障害の人工呼吸管理の戦略は全く異なる。まずは理学所見、胸部 X 線写真等から、ARDS および閉塞性呼吸障害の鑑別に留意していただきたい。

人工呼吸管理をおこなう場合は、経験のある医師の監督下で、重症者管理に習熟した看護体制のもと、まずは患者にとって安全な管理を行うよう努めるべきである。また、自院、他院にしかるべきコンサルト体制を確保し、救急医・集中治療医・麻酔科医等と積極的に協力して診療をおこなうよう心掛ける。

0 抗インフルエンザ薬

今冬はオセルタミビルに対する耐性を獲得したA(H1N1)pdm09ウイルスが国内でも検出され、抗インフルエンザ薬の使用方法について再検討が必要になる可能性がある。この点についての詳細は、本稿を含む小児科学会のウェブサイトをご参照いただきたい。

1 酸素療法

パルスオキシメータを装着し、 $SpO_2 \geq 94-95\%$ を保持す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と交換する。

2 非侵襲的陽圧換気法

鼻マスク、顔マスクや鼻プロングを装着して陽圧をかけることを非侵襲的陽圧換気法という。近年はこれを行う各種の人工呼吸器が発売されており、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不全に対して非侵襲的陽圧換気法は、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（喘息のような病態）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 review⁴⁾では、小児における非侵襲的陽圧換気法の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。本法を施行する場合は、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おこなえるよう、あらかじめ準備をしておくことが重要である。

3 機械式（侵襲的）陽圧換気法

3-1 気管挿管の適応

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。しかし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 $SpO_2 < 92-93\%$
呼吸仕事量の増大 増悪)	(呼吸障害の症候の悪化 頻脈・多呼吸・陥没呼吸の著しい)
換気障害	不穏状態を伴う高 CO_2 血症
意識障害	$GCS \leq 8$ GCS ; Glasgow Coma Scale
患者自身が上気道の保持ができないとき	

3-2 気管チューブのサイズを選択

気管挿管にあたって気管チューブのサイズを選択は重要である。特に重症呼吸不全においては、比較的高い気道内圧を維持して人工呼吸管理をおこなう必要がある。この場合に気管チューブのサイズが不適切に小さい場合は、気管チューブ周囲からのエアリークが制御不可能で気道内圧が不安定となり、効果的な人工呼吸管理が不可能になる。一方、気管チューブのサイズが不適切に大きいと、抜管後の気道浮腫等合併症の原因となる。表2を参考にし、また実際の

患者の気道へのフィットや治療すべき疾患・病態を考慮の上、適正な気管チューブのサイズを選択する。

表 2 気管チューブのサイズの目安⁵⁾

	気管チューブ (カフなし)	気管チューブ (カフあり)
成熟新生児	サイズ 内径 3.5mm	
1歳	サイズ 内径 4.0mm	サイズ 内径 3.5mm
それ以上	サイズ 内径=4+年齢/4mm	サイズ 内径=3.5+年齢/4mm
成人	サイズ 7.0-8.5mm	
		サイズ=カフなしの適正サイズより1サイズ小
		カフ圧計を用い、カフ圧は20cmH ₂ Oに維持 適正カフ圧でのわずかのエアリークは容認

小児でのカフ付気管チューブの使用は、カフ付チューブの使用に慣れていて、カフ圧の測定が日常的に行われる施設に限定すべきである。

3-3 気管挿管時の鎮痛・鎮静

気管挿管時には十分な鎮痛・鎮静薬を使用して、患者にとっての苦痛の軽減を図る。また、気管挿管後にファイティングを起こすと気胸や縦隔気腫の原因となるので、その点にも注意する。気管挿管の手技を容易にするために筋弛緩薬を使用することもあるが、筋弛緩薬は患者の胸郭コンプライアンスを変化させ、作用が発現するとバッグバルブマスクによる補助換気が困難になることもあるので、経験豊富な医師が使用することを推奨する。気管挿管に関しては、より手技に習熟した医師（麻酔科医・救急医・集中治療医等）に相談可能な環境であれば、コンサルトすることを推奨する。

3-4 気管チューブの位置確認

気管挿管後は必ず胸部X線写真を撮影し、気管チューブの先端の位置が適正か確認する。気管挿管後に検査、あるいは高次医療機関への転院等で搬送する必要がある場合も少なくないため、気管挿管直後にこれを確認する。気管チューブの先端は胸郭入口部と気管分岐部の間にあることが望ましい。

以降は、実際の人工呼吸管理の戦略を述べる。人工呼吸管理の経験の浅い場合に、本稿のみで人工呼吸管理をおこなうことは推奨しない。実際には、経験のある医師の監督下で、重症者管理に習熟した看護体制のもと、まずは患者にとって安全な管理を行うよう努めるべきである。また、自院、他院にしかるべきコンサルト体制を確保し、救急医・集中治療医・麻酔科医等と積極的に協力して診療をおこなうよう心掛ける。

3-5 肺保護換気法

肺胞の傷害が主たる病変である ARDS では虚脱した肺胞を再拡張させ、その間、人工呼吸器関連肺傷害を防ぎながら肺胞の拡張を維持するという呼吸管理戦略を行う⁶⁾。すなわち高い PEEP を保ちつつ V_T (一回換気量) を低く抑える。具体的には、

- PEEP 8–15 cmH₂O (場合によりこれ以上要することもある) とし、
- Volume controlled ventilation (容量制御型) 管理では
 - V_T 6 mL/kg で
 - Plateau pressure (プラトー圧) ≤ 30 cmH₂O を目標とする。
- Pressure controlled ventilation (圧制御型) 管理では
 - Peak inspiratory pressure (最大吸気圧) 30 cmH₂O で、
 - 呼気で V_T の計測が可能な人工呼吸器では V_T 6 mL/kg を目標とする。

そして以下の指標が達成できるように呼吸状態を維持する。

- 酸素化 ; $SpO_2 \geq 90\%$
- 重症者で気道内圧の目標を達成できなければ $\geq 85\%$
- $F_{I}O_2 < 0.60$

この換気法の根幹をなすのが、低い一回換気量の維持とプラトー圧の抑制である。また、PEEP が不足していると虚脱した肺胞を再拡張させることができない。循環状態を観察しながら果敢に高い PEEP を掛けていくべきである。

ここでは PEEP の初期の数値目標を 8–15cmH₂O としたが、さらに上昇させることが必要な場合もある。反面、高 PEEP により循環状態が不安定になることがある。その際には急速輸液やカテコラミンを使用し、循環状態をサポートする。

以上のように十分な PEEP をかけることは重要であるが、高 PEEP になるほど人工呼吸管理の施行や維持に際して困難が発生してくる。PEEP がおよそ 8–10cmH₂O を超える場合には呼吸循環状態に細心の注意を払うべきであり、可能ならば専門医にコンサルトする。

3-6 閉塞性呼吸障害に対する人工呼吸法

インフルエンザウイルスによる下気道感染症が、喘息重積発作や細気管支炎に代表されるような閉塞性呼吸障害の病態を呈することがある。閉塞性呼吸障害に対する人工呼吸管理の戦略は、前項で概説した ARDS の呼吸管理とは方向性が大きく異なる。

閉塞性呼吸障害は、呼気相で気道の閉塞が起こり、呼出が障害される病態である。人工呼吸管理の基本は、以下の通りである。

1) 適切な PEEP をかける

自発呼吸管理時の内因性 PEEP を相殺して、呼吸仕事量の軽減やトリガー不応を抑制するため。この考え方は、前述の非侵襲的陽圧換気法にも共通である。

2) ある程度の高い気道内圧が必要となる

狭小化した気道を通して吸気を送り込むために、時には、最大吸気圧で 30 cmH₂O 以上の圧が必要となることもある。気道にかかっている圧が高くとも、気道抵抗が高い病態の時は、肺胞の圧はそれほど高くなっていないと推測される。

- 3) 換気回数は少なく (20 回/分以下程度)、呼気時間を充分取って呼気を促す。換気回数を少なくしていわゆるエア・トラッピングを防止するためには、ある程度深い鎮静を行い、時に筋弛緩を加える必要がある。重症の閉塞性呼吸障害では、酸素化さえ維持できていれば、高い PaCO₂ の値を許容しながら管理することも必要となる。

閉塞性の呼吸障害の時は、呼気が延長するが、これは、視診、カプノメータの使用、さらには、人工呼吸器のグラフィック・モニターなどにより、判断することが可能である。

3-7 特殊な人工換気法

これまでに示した人工呼吸法を行っても適切な酸素化を達成することができない、あるいは人工呼吸器関連肺傷害が生じてしまう危険性が高い場合は、high frequency oscillatory ventilation ; HFOV (高頻度振動換気) や airway pressure release ventilation ; APRV (気道内圧開放換気) といった特殊な人工呼吸管理法の導入が視野に入ってくる。

HFOV に関しては小児で酸素化の改善が報告されてはいるが⁷⁾、最近の成人での研究では ARDS 管理早期からの HFOV への変更を行っても従来の肺保護換気法施行例に比較して予後を改善することはないとされている⁸⁹⁾。しかし、この結果は、従来の肺保護換気法によって酸素化が維持できない状態における HFOV の使用を否定するものではない。APRV の効果については、まとまったデータは示されていない。

4 酸素化改善のための補助療法

酸素化改善のための補助療法には、腹臥位換気法、一酸化窒素 (nitric oxide ; NO) 吸入療法、副腎皮質ステロイド等がある。これらの補助療法は原則としてあくまでも基本的な人工呼吸管理をおこなった上で加えられるべきものである。腹臥位に関しては、成人の重症 ARDS で生存を改善させる可能性が示されている¹⁰⁾。

ステロイド療法、特に ARDS に対するパルス療法に類した副腎皮質ステロイドの大量療法では死亡率の改善は示されていない¹¹⁾。ARDS や敗血症に対する副腎皮質ステロイドの効果は、存在したとしても極めて限定的であると考えるのが妥当である。2009 年の A(H1N1)pdm09 ウイルス感染症に対する副腎皮質ステロイドの効果という観点では、海外の報告では生命予後を悪化させるなど否定的な報告が多い¹²⁻¹⁵⁾。

ただし、閉塞性呼吸障害があり、喘息重積発作と診断される場合は、喘息の治療量としての副腎皮質ステロイドの使用を否定するものではない。

5 全身管理

5-1 輸液・水分管理

成人の ARDS において、前項で述べた肺保護戦略を行った上で、循環動態の安定後に、輸液制限と利尿剤を加える厳密な輸液管理を行うと、酸素化が改善し、人工呼吸器離脱までの期間が短縮されることが報告された¹⁶⁾。ARDS の発症初期において循環状態が不安定な場合は、急

速輸液を躊躇してはならないが、状態の安定化の後には水分の過剰負荷を避け、積極的に利尿剤を使用して水分バランスを厳密に管理するべきである。また集中治療中で鎮静下にある患者は ADH の分泌増多、また筋トーン低下による組織でのポンプ機能の低下等により水分を貯め込む傾向にあり浮腫を生じやすい。この点については充分留意すべきである。

5-2 人工呼吸管理中の鎮痛・鎮静

気胸等の人工呼吸器関連肺傷害を防ぎ、患者の苦痛や不安を最低限に抑えるため、適切且つ十分な鎮痛・鎮静をおこなう。ただし具体的な薬剤の種類や選択について定見はない。

現在、成人の集中治療領域では浅い鎮静で自発呼吸を温存した人工呼吸管理が主流である。小児領域でもこの傾向にはあるが、依然として乳幼児においては患児の協力が得られにくく、また人工呼吸器との同調性に問題があり、浅い鎮静下での人工呼吸管理が困難である場合も少なくない。よって小児では、特に急性期では、人工呼吸管理中の鎮静深度は一般的に成人よりも深く維持されることが多い。人工呼吸管理中の幼弱小児を無理に覚醒させても、多呼吸となったり人工呼吸器に対するファイティングを起こしたりと、困難が生ずる場合が少なくない。患児の状態を見ながら適切な鎮痛・鎮静レベルを維持するよう努める。

筋弛緩薬の経静脈的持続投与については基本的な考え方としては、従前より成人も含めた重症患者全般で、人工呼吸管理中の持続投与副作用としての筋萎縮や筋力低下による抜管困難が報告されており、使用の際は細心の注意が必要である。最重症例に対して安全な呼吸管理を目的に使用する場合でも、鎮痛・鎮静が充分におこなわれていることを担保としなければならない。

一方、成人の ARDS において、筋弛緩薬の持続投与を急性期に 48 時間使用すると死亡率が低下するという報告があり、急性期人工呼吸管理の中での積極的使用という考え方が出てきた¹⁷⁾。短期間の使用に限り、有効な酸素化を実現し合併症の発生を抑えるためには考慮する余地があると思われる。ただし、これは小児領域で従前より行われてきた、鎮痛鎮静に難渋したために筋弛緩薬の持続投与を余儀なくされ、それが結果的に長期にわたるという状態を合理化するものではない。基本的には急性期の rescue use との位置付けが妥当である。

6 体外循環

呼吸補助としての ECMO の使用は、最重症患者に対しての救命治療として使用されてきた。2009 年の A(H1N1)pdm09 の流行に際しては、世界各国で救命のための呼吸補助療法としての ECMO が施行され、経験が蓄積された¹⁸⁾¹⁹⁾。同時期に全米の 35 カ所の PICU で治療を受けた 838 名のうち 33 名 (3.9%) が ECMO を装着されたとの報告がある²⁰⁾。

重症呼吸不全に対する ECMO 治療はあくまで救命治療であり、いまだ臨床研究での有効性は提示されていない。ただし、前項までに解説した治療を確実にこなしても酸素化が改善しない場合は施行を考慮する。施行する場合は肺の状態の可逆性および、全身の他臓器（特に脳）の不全状態とその可逆性、生命予後、機能予後等を検討してその適応を決定する必要がある。

また、CESAR trial では、重篤な成人 ARDS 患者を、ECMO を含めた管理戦略を立てられる施設に早期に転送、集約化することにより、結果的に ECMO を要したか否かに関わらず、生命予後が改善することが証明され²¹⁾。ECMO を考慮せねばならないほど重症化してから転送を打診するのではなく、より早い段階からの高次施設との連繋が重要である。

小児インフルエンザ重症呼吸不全の診療に際しての感染防御策

米国 CDC のウェブサイトには、医療機関での季節性インフルエンザの感染防御策について網羅的に解説したページがある²²⁾。このページの内容は、2009 年の A(H1N1)pdm09 のパンデミックの際に示された新型インフルエンザに対する感染防御の考え方を踏まえて改定されたものである。小児インフルエンザ重症呼吸不全の診療、特に人工呼吸管理中の感染防御策については、このページのうち、6. エアロゾルを発生する処置を行う場合の注意点、が参考になる。

ただし、特に人工呼吸管理という条件下での感染防御については明確な医学的根拠のない事項も少なくない。当該ページの記載内容を参考に、わが国の実情に合わせた方策をできる限り行う姿勢が求められる。

小児インフルエンザ重症呼吸不全の診療支援策

小児のインフルエンザ重症呼吸不全患者の診療を適切に行うためには、

- 1 院内対応体制の整備と各科の協力体制の構築
- 2 地域での重症患者の集約化・医療機関の連携計画の策定
- 3 重症患者管理の小児集中治療専門医へのコンサルテーション
- 4 ECMO が必要などの最重症患者について診療圏を越えた更なる集約化

が考慮される。

1, 2, 4 についてはあらかじめ各医療機関、地域あるいは地域間において行動計画を整備しておく必要がある。

3 については本邦の小児集中治療専門医がボランティアでの対応をおこなう。表 2 の 16 名の医師がコンサルテーションに応じる。コンサルテーションは実際の患者のマネジメント上の疑問点～転院医療機関の斡旋まで幅広く対応するので、遠慮なくご連絡いただきたい。(順不同；日本の北から)

表 3 小児インフルエンザ重症呼吸不全コンサルテーション医

名前	所属	電話番号	E-mail
杉村 洋子	千葉県こども病院 集中治療科	043-292-2111	h.sgmr2@pref.chiba.lg.jp
	※病状相談に応じます。患者受け入れについては救急総合診療科、夜間は内科当直が窓口になります。		
ICU 担当医	国立成育医療センター 手術集中治療部	03-5494-7120 (内線 7070 または 3300)	
清水 直樹	東京都立小児総合医療センター 救命・集中治療部 集中治療科	042-300-5111	naoki_shimizu@tmhp.jp
新津 健裕			takehiro_niitsu@tmhp.jp
齊藤 修			osamu_saito@tmhp.jp

名前	所属	電話番号	E-mail
笠井 正志	長野県立こども病院 小児集中治療科	0263-73-6700	kyashii55@gmail.com
林 拓也	神奈川県立こども医療センター 救急診療科	045-711-2351 (内線 5209)	hayataku@mxj.mesh.ne.jp
植田 育也 川崎 達也	静岡県立こども病院 小児集中治療センター	054-247-6251	iueta@sch.pref.shizuoka.jp tkawasaki@sch.pref.shizuoka.jp
松田 直之 沼口 敦	名古屋大学医学部 附属病院救急部 救急・内科系集中治療室 (EMICU)	052-741-2111 (大代表) 052-744-2915 (EMICU 直通)	nmatsuda@med.nagoya-u.ac.jp nummer@med.nagoya-u.ac.jp
※ICU 管理を離脱した後の一般病床管理につき、back transfer 等の受け入れにご協力いただければ幸いです。			
祖父江 和哉	名古屋市立大学 麻酔科・集中治療部	052-851-5511 (病院代表) 平日日勤帯は ICU 主任医 PHS 休日夜間は ICU 当直医 PHS へ	
竹内 宗之	大阪府立母子保健 総合医療センター 集中治療科	0725-56-1220	mtake@mch.pref.osaka.jp
平井 克樹	熊本赤十字病院 こども医療センター 小児科	096-384-2111	khirai4829@yahoo.co.jp
藤原 直樹	沖縄県立南部医療センター・ こども医療センター 小児集中治療科	098-888-0123	fuji_owl@hotmail.co.jp

ただしこれは法的財政的裏付けのない自発的活動である。診療に対して法的責任を負うものではなく、必ずしも転院受け入れを前提とするものでもなく、また 24 時間対応は困難であることは、ご承知頂きたい。

おわりに

小児インフルエンザ重症呼吸不全の診療について、現在の知見を集め、小児集中治療領域での実際の診療と照らして詳説した。これが今後予期される A(H1N1)pdm09 の再度の流行において、皆様の診療に役立つことがあれば幸いである。

文責：植田育也¹⁾、川崎達也¹⁾、笠井正志²⁾、竹内宗之⁴⁾、志馬伸朗⁵⁾、阿部世紀³⁾、杉村洋子⁶⁾、
中川聡⁷⁾

- 1) 静岡県立こども病院 小児集中治療科
- 2) 長野県立こども病院 小児集中治療科
- 3) 同 麻酔科
- 4) 大阪府立母子保健総合医療センター 集中治療科
- 5) 国立病院機構 京都医療センター 救命救急科 感染制御部
- 6) 千葉県こども病院 集中治療科
- 7) 国立成育医療研究センター 手術集中治療部

参考文献

- 1) <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-inf.html> ; 2014年1月15日閲覧
- 2) 植田育也、川崎達也、杉村洋子ほか. 小児インフルエンザ重症肺炎・ARDSの治療戦略. 日本小児科学会雑誌 2009 ; 113. 1501-1508.
- 3) ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome. The Berlin Definition. JAMA 2012 ; 307. 2526-33.
- 4) Shah PS, Ohlsson A, Shah JP. Continuous negative extrathoracic pressure or continuous positive airway pressure for acute hypoxemic respiratory failure in children. Cochrane Database Syst Rev 2008 ; 23. CD003699.
- 5) Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM et al. Part 14 : pediatric advanced life support : 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 2010 ; 122. S876-908.
- 6) The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2000 ; 342. 1301-1308.
- 7) Arnold JH, Hanson JH, Toro-Figuero LO et al. Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. Crit Care Med 1994 ; 22. 1530-1539.
- 8) Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013 ; 368. 795-805.
- 9) Young Dd, Lamb S, Shar S et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013 ; 368. 806-13.
- 10) Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013 ; 368. 2159-68.

- 11) Thompson BT. Glucocorticoids and acute lung injury. *Crit Care Med* 2003 ; 31. S253–257.
- 12) Brun–Buisson C, Richard JC, Mercat A et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183. 1200–6.
- 13) Kim SH, Hong SB, Yun SC et al. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection : analytic strategy using propensity scores. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183. 1207–14.
- 14) Martin–Loeches I, Lisboa T, Rhodes A et al. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med* 2011 ; 37. 272–83.
- 15) Han K, Ma H, An X et al. Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. *Clin Infect Dis* 2011 ; 53. 326–33.
- 16) National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP et al. Comparison of two fluid–management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006 ; 354. 2564–2575.
- 17) Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010 ; 363. 1107–1116.
- 18) Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009 ; 302. 1888–95.
- 19) Roch A, Lepaul-Ercole R, Grisoli D et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome : a prospective observational comparative study. *Intensive Care Med* 2010 ; 36. 1899–905.
- 20) Randolph AG, Vaughn F, Sullivan R et al. Critically ill children during the 2009–2010 influenza pandemic in the United States. *Pediatrics* 2011 ; 128. e1450–8.
- 21) Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009 ; 374. 1351–63.
- 22) <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm> ; 2014年1月15日閱覽)