

Pandemic (H1N1) 2009 in Children Complicated by Pneumonia

Reimi TSURUSAWA¹⁾ Yoko KITANO²⁾
Goro SHIROTANI²⁾ Shinichi HIROSE²⁾ Atsushi OGAWA¹⁾

¹⁾ *Department of Pediatrics, Chikushi Hospital, Fukuoka University*

²⁾ *Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

Abstract: To describe the clinical aspects of the Influenza 2009 pandemic (pandemic (H1N1) 2009) associated with pneumonia in children, we studied 16 children who were admitted to Fukuoka University Chikushi Hospital during the period from May 2009 to April 2010. The mean age of the children with pneumonia was 5.5 years old. Nearly half of the children had hypoxia with a SpO₂<95 %, however, there were no patients who required artificial respiratory management. The average period of hospitalization was 6.9 ± 2.7 days. The frequency of pneumonia as a complication of Influenza infection during the Influenza 2009 pandemic was higher (32.7 %) than that associated with seasonal influenza infection (0-15 %). For Influenza 2009, pneumonia as a complication in children was common.

Key words : Children, Pneumonia, Influenza 2009, Pandemic influenza (H1N1) , Complication

小児のインフルエンザ 2009 肺炎の臨床像

鶴澤 礼実¹⁾ 北野 陽子²⁾
城谷 吾郎²⁾ 廣瀬 伸一²⁾ 小川 厚¹⁾

¹⁾ 福岡大学筑紫病院小児科

²⁾ 福岡大学医学部小児科

要旨: 2009年シーズンに流行したインフルエンザ 2009 (当時の名称は新型インフルエンザ (H1N1)) で 2009年5月から2010年4月に福岡大学筑紫病院小児科に入院した症例の臨床像について検討した。入院症例は49例のうち肺炎合併例は16例だった。肺炎合併例の年齢分布は平均5.5歳で幼児期後期から学童期が多かった。入院時のSpO₂ 95%未満の低酸素血症の症例が半数以上あり、比較的重症でメチルプレドニンもしくはプレドニゾン投与を要した症例も半数以上であったが、人工呼吸管理を要した症例や、死亡例はなかった。平均入院期間6.9 ± 2.7日であり、入院時の重症度からすると比較的速やかに軽快した。インフルエンザ 2009 流行以前の時期に当科に入院した季節型インフルエンザの肺炎合併 (0-15%) に比べ、インフルエンザ 2009 では肺炎合併が多かった (32.7%)。インフルエンザ 2009 では肺炎合併が多く、季節型と比べて重症化することが知られており、慎重な対応が必要と思われた。

キーワード: 小児, 肺炎, インフルエンザ 2009, 新型インフルエンザ, 合併症

はじめに

2009年4月にメキシコから始まったインフルエンザ2009（パンデミックインフルエンザA（H1N1）2009）は瞬く間に世界中に拡大した¹⁾。日本でも夏以降ほぼ全国的な流行となったが、福岡県では2009年6月に小学校での集団感染が判明し、それから徐々に流行が広がった。季節型インフルエンザでの合併症としては、日本では急性脳症が注目されてきたが²⁾、インフルエンザ2009ではウイルス性肺炎や呼吸不全を呈する症例が各地で報告された。当科でもインフルエンザ2009の流行期間のインフルエンザA陽性例で、呼吸障害が入院理由である症例が比較的多くあった。当科の症例についてその臨床像を検討し、他報告との比較しインフルエンザ2009での小児の肺炎の特徴を考察する。

対象・方法

2009年5月1日から2010年4月30日までに、鼻腔ぬぐい液による簡易インフルエンザ抗原キットでインフルエンザA型が確認された症例のうち、15歳以下の入院症例49名中、胸部レントゲン上肺炎像を確認した16名を対象とした。対象の16名について、年齢、喘息の既往、炎症反応、治療、入院期間、予後について後方視的に検討した。また、2007年5月から2011年4月まで範囲をひろげ、その期間でのインフルエンザA型陽性の入院数と、そのうち肺炎が理由の入院数を集計し、インフルエンザA型入院に占める肺炎の割合を後方視的に検討した。新型インフルエンザ大流行の時期とその前後とで集計した。また、それらインフルエンザA罹患の入院数と、うち肺炎合併の入院例を月別に集計した。

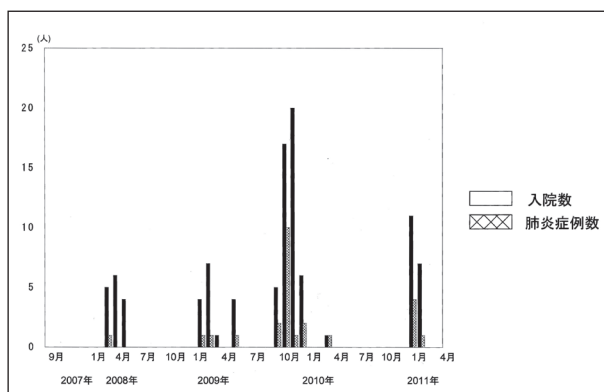


図1

2007年5月から2011年4月までのインフルエンザA陽性入院数と、うち肺炎合併例の時期別のまとめ。

結果

2009年5月1日から2010年4月31日までにインフルエンザ2009での入院は計49名で、9月に5名、10月に17名、11月に20名、12月に6名、と10月と11月に集中していた（図1）。同時期のインフルエンザ2009に合併した肺炎の入院は計16名で、9月に2名、10月に10名、11月に1名、12月に2名、3月に1名であり、10月がもっとも多かった。

16例の年齢分布は1歳1ヵ月から13歳5ヵ月で平均5.5 ± 3.17歳、中央値は5.5であった。男児9名、女児7名だった（表1）。喘息の既往があったものはうち6名だった。入院時の白血球数は、2,800 ~ 20,900 / μL（平均11,575 ± 6,821、中央値8,900）であり、CRP値は0.06 ~ 4.82 mg/dl（平均2.65 ± 1.95、中央値2.11）であった。入院時の、室内空気下SpO₂値は、84 ~ 98%で、95%未満の患者は9名で、90%未満が3名であった。メチルプレドニンもしくはプレドニゾロン投与を要した症例

表1. 肺炎合併例16名

	年齢(歳)	性別	喘息既往	WBC(/μL)	CRP(mg/dl)	入院時SpO ₂	ステロイド	パルス	抗菌薬	入院日数
1	1	女		6100	0.66	98	●		ABPC	14
2	2	男		12000	3.5	96			CTRX	8
3	3	男		3200	2.49	96			SBT/ABPC	4
4	4	女	●	8500	2.5	90	●			7
5	4	男		13200	4.67	91		●	CTRX	7
6	4	女	●	9300	0.62	92	●			5
7	5	男		15800	1.73	89		●	CTRX	8
8	5	男		15300	1.31	84	●			7
9	5	男		28400	7.29	98			CTRX	6
10	6	女	●	20900	4.39	84		●	CTRX	10
11	7	女		5200	1.64	97				5
12	8	男	●	18400	2.68	91	●		CTRX	9
13	9	女	●	4200	0.67	96	●		ABPC	9
14	9	男		7100	3.44	91			CTRX	4
15	10	男		7900	4.82	92	●		CTRX	4
16	13	女	●	9700	0.06	98				4

表2. 時期別のインフルエンザA陽性入院例

	インフルエンザA 陽性入院(人)	肺炎合併 (人)	肺炎の割合 (%)
2007年5月～2008年4月	13	0	0.0
2008年5月～2009年4月	13	2	15.4
2009年5月～2010年4月	49	16	32.7
2010年5月～2011年4月	18	5	27.8

は16名中7名であり、メチルプレドニゾロン・パルスをおこなった症例は16名中3名だった。メチルプレドニゾロンもしくはプレドニゾロン投与をおこなった10名のうち、喘息の既往があるものは5名（50%）だった。16名中11名で、入院中に抗菌薬（CTR、ABPC、SBT/ABPC）の静脈注射を併用した。喘息の既往があった6名のうち、入院時SpO₂が95%未満だったのは4名（67%）であり、ステロイドを使用したのは5名（83%）であった。入院期間は4日～14日（平均6.9±2.7日、中央値7日）であった。

2007年5月から2011年4月までのインフルエンザA型入院数と肺炎合併例の人数はインフルエンザ2009ブレイク以前の2007年5月から2008年4月では0名、2008年5月から2009年4月まででは13名中2名（15.4%）であった（表2）。インフルエンザ2009ブレイク時期で今回の検討症例である2009年5月から2010年4月では肺炎合併は49名中16名（32.7%）であり、前者よりも多かった。インフルエンザ2009と季節型インフルエンザが混在するといわれていた2010年5月以降から2011年4月では、肺炎合併は18名中5名（27.8%）だった。以下に重症例3名の臨床像を示す。

症 例

【症例5】

4歳男児。入院前日より発熱、咳嗽が出現。入院当日に多呼吸があり近医にて簡易インフルエンザ迅速検査でA陽性で、胸部単純X線写真で浸潤影を認め、紹介入院した。来院時は、体温40.1度、脈拍数160回/分、呼吸数80回/分、SpO₂91%であった。胸部聴診上、呼吸音低下はなく、ラ音は聴取しなかった。血液検査では、静脈血液ガス分析でpH7.471、PCO₂27.0mmHgであり、白血球数13200/μL、CRP4.67mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。入院時胸部レントゲン（図2）では右下肺野浸潤影および両側肺門部の気管支影の増強を認め、胸部CT（図3）では右下肺にair bronchogramを伴う大

1病日(入院日)

2病日

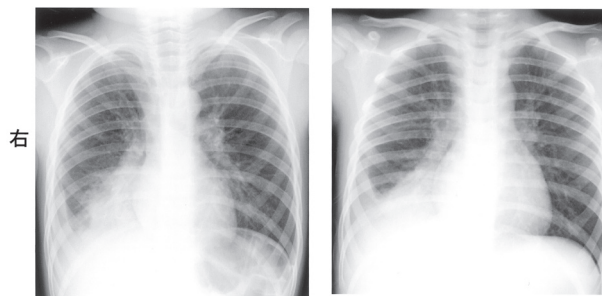


図2

症例5. 4歳男児の胸部単純X線写真。入院時は右下肺野に浸潤影および両側肺門部の気管支陰影増強を認める。



図3

症例5. 4歳男児の入院時の胸部単純CT。右下肺にair bronchogramを伴う大葉性の肺炎像と胸水を認めた。

葉性の肺炎像と胸水を認めた。細菌性肺炎を合併したと考え、オセルタミビル内服、メチルプレドニゾロン・パルス療法、高流量酸素投与（最高FiO₂0.8）、抗菌剤としてCTR投与を施行した。入院翌日には呼吸数が改善し、FiO₂0.4に下げることができた。3日間のメチルプレドニゾロン・パルス療法終了後には酸素投与を要しなくなり、入院7日目に施行した胸部単純CTの再検では胸水は消失しており、同日軽快退院した。

【症例7】

5歳男児。入院前々から咳嗽が出現、入院前日に39度となった。入院当日、呼吸が荒くなり近医で、簡易インフルエンザ迅速検査でA陽性で、SpO₂80%と酸素化が不良であり紹介受診入院した。来院時、体温39.7度、SpO₂89%、胸部聴診上、呼吸音の低下はなく両側胸部で湿性ラ音が聴取された。血液検査は、pH7.461、PCO₂30.5mmHg、BE-1.4、白血球数15800/μL、CRP1.73mg/dlだった。胸部単純X写真（図4）では右中～下肺野に無気肺を伴う浸潤影を認めた。胸部単純CT（図5）ではS5領域に大葉性肺炎像を認めた。入院後、

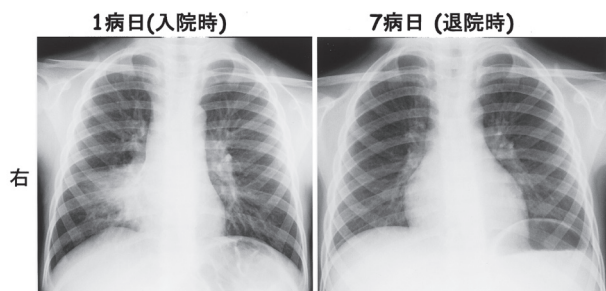


図 4

症例 7. 5 歳男児の胸部単純 X 線写真. 入院時は両側肺門部および右中～下肺野にかけて浸潤影を認める. 退院時には軽快している.

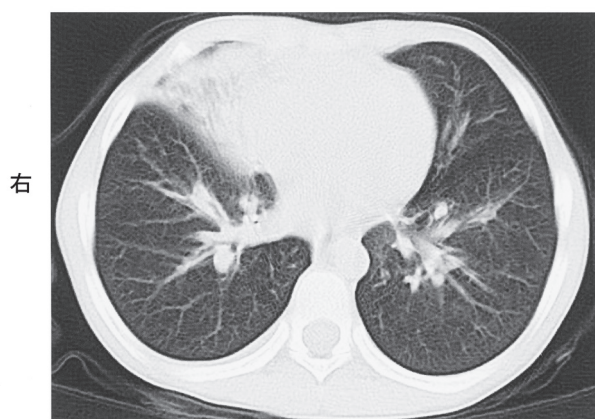


図 5

症例 7. 5 歳男児の入院時胸部単純 CT. S5 の区域に大葉性肺炎像を認めた.

オセルタミビル投与, 吸入療法, 高流量酸素投与 (FiO_2 0.8), メチルプレドニゾロン・パルス療法を行い, 抗菌薬として CTRX 静注を併用した. メチルプレドニゾロン・パルス療法 1クール終了時には酸素マスク (2L/分) で SpO_2 97% にまで酸素化は改善した. 入院 7 日目の胸部単純 X 線では肺炎像はほぼ消失しており, 入院 8 日目に軽快退院した.

【症例 10】

6 歳女児. 咳嗽を認めた翌々日に頻呼吸, 呼吸困難が出現し, 紹介入院した. 体温 38.2 度, 呼吸数 54 回/分, 心拍 154 回/分, SpO_2 84%, であり, 顔色不良, 苦悶様の表情だった. 胸部聴診上, 左全肺野に喘鳴と湿性ラ音を聴取し, 陥没呼吸であった. 簡易インフルエンザ迅速検査で A 陽性であり, 静脈血液ガスで pH 7.365, PCO_2 40.4mmHg, 白血球数 20900/ μL , CRP 4.39 mg/dl であった. 胸部単純 X 線では (図 6) 肺門部周辺の陰影をみると, 胸部単純 CT (図 7) では, 両側肺野に肺炎像を認め, 気管支壁の肥厚の所見を認めた. オセルタミビル内服, メチルプレドニゾロン・パルス療法, 高容量酸素投

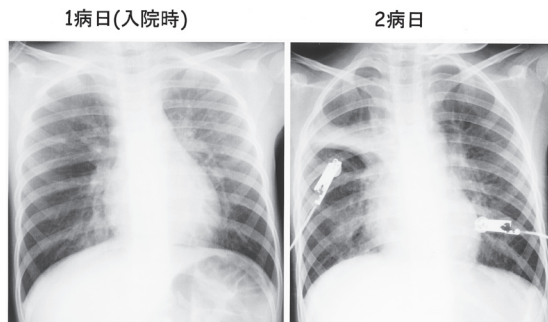


図 6

症例 10. 6 歳女児の胸部単純 X 線写真. 入院時は, 両側肺門部から下肺にかけて透過性低下を認め, 2 病日には浸潤影が増強した.



図 7

症例 10. 6 歳女児の 2 病日の胸部単純 CT. 右 S10 および S5 の領域に浸潤影を認めた.

与 ($\text{FiO}_2 > 0.8$), 吸入療法, CTRX 投与で治療開始した. 入院翌日には, FiO_2 0.7 に下げることができ入院 3 日目には酸素マスク (2L/分) まで改善した. 入院 9 日目の胸部単純 CT では肺炎像はほぼ消失し, 気管支壁の肥厚も改善し, 入院 10 日目に軽快退院した.

考 察

2009 年 4 月 12 日にメキシコで確認されたインフルエンザ 2009 は瞬く間に世界中に拡大し¹⁾, 同年 6 月 11 日には WHO (世界保健機関) によって世界的な流行が起こっているとしてフェーズ 6 と宣言された. 日本でも夏以降ほぼ全国的な流行となったが, 当院が位置する福岡県では 2009 年 6 月に小学校での集団感染が判明し, それから徐々に流行が広がった. 季節型インフルエンザでの合併症としては, 日本では急性脳症が目されてきたが²⁾, インフルエンザ 2009 ではウイルス性肺炎や呼吸不全を呈する症例が各地で報告された.

今回のインフルエンザ 2009 は, 北米固有のブタのインフルエンザ A/H1N1 に, 北米の鳥インフルエンザウイルス, ヒトのインフルエンザウイルス, ユーラシアのブ

タインフルエンザの遺伝子が北米のブタ体内で集合したと考えられている³⁾。インフルエンザ 2009 がメキシコで発生した際にも重症肺炎の異常発生が特徴的であったが¹⁾、日本で流行した際にも季節型インフルエンザと比べて比較的軽症が多い反面、小児の重症患者に肺炎、無気肺、急性呼吸窮迫症候群 (以下、ARDS) などの呼吸障害が多いことが指摘された^{4) 5)}。それらの特徴としては、インフルエンザ 2009 発症後短時間で波及する、5 歳前後から学童期の小児に多い、気管支喘息の既往が多い、胸部単純 X 線写真で広範な浸潤影を呈することが多い、などである^{6) 7)}。

インフルエンザ 2009 では、季節型インフルエンザに比べて呼吸障害の合併が多い機序としては、動物実験で新型インフルエンザウイルスが季節型のものに比べて下気道で増殖しやすいことが示唆されている^{8) 9)}。通常、ヒトのインフルエンザウイルスは上気道の増殖が下気道へ波及し、時に肺炎に至るとされているが、特にインフルエンザ 2009 ウイルスに関しては肺炎を含めた下気道感染が多いことから、ウイルスの特徴とヒトでも下気道に到達しやすい性質が示唆されている⁷⁾。

今回の 16 名の入院症例の検討では、男女差は認めなかった。年齢分布では 16 名中 13 名が 4 歳以上であり、これまでの報告と同様に乳児よりも幼児から学童期が多かった。入院時の室内空気下 SpO₂ は 16 名中 9 名では 95% 未満であり、呼吸障害として比較的重症な症例が多く、ARDS 様症状を呈した症例もあったが、人口呼吸管理まで要した症例はなかった。

インフルエンザ 2009 に合併する呼吸障害のうち重篤化するもののひとつに気管支内に急速に粘液栓が形成された閉塞性障害をきたす鑄型気管支炎が挙げられる^{10) 11)} が、われわれの入院例では鑄型気管支炎の合併はなかった。しかし、胸部 CT 上でも無気肺を来した症例はあり、鑄型気管支炎に類似した経過の機序がおこっていた可能性も考えられた。

今回検討した期間での、インフルエンザ 2009 入院数は計 49 名で、うち 16 名 (32.7%) が今回検討した肺炎だった。当科の 2007 年 5 月 1 日から 2008 年 4 月、及び 2008 年 5 月から 2009 年 4 月と、インフルエンザ 2009 流行までに季節型インフルエンザのために入院した症例中入院理由が肺炎だったのは、それぞれ 13 名中 0 名 (0%)、13 名中 2 名 (15.4%) であり、季節型インフルエンザに比べて、インフルエンザ 2009 で肺炎の合併が多かったことが示された。

黒澤らは、小児のインフルエンザ患者の検討で、インフルエンザ 2009 では呼吸障害で入院した症例が 89% で、それまでの季節型に比べて著増したことを報告し、インフルエンザ 2009 感染時の呼吸障害の特徴として、3 歳～8 歳が多く、呼吸障害発症までの時間が短く、低酸素

血症の程度が強いとしている¹²⁾。また、肺炎の呼吸障害の程度は強いが入院期間は従来の肺炎・気管支炎の入院日数とほぼ変わらないことからインフルエンザ 2009 による呼吸障害は急激に増悪するが治療に比較的応じやすいと述べている。柳内らはインフルエンザ 2009 の入院症例の入院理由は下気道感染症が多いのに比べて季節型インフルエンザでは上気道感染症が多いと報告している⁶⁾。Hasegawa らはインフルエンザ 2009 に合併した肺炎の入院症例 70 例を検討し、肺炎像はびまん性よりも限局性、特に下肺野が多く、61% の症例で酸素投与を要したが、全症例が平均入院 6 日で軽快退院したと報告した¹³⁾。我々の症例も重症度や入院期間の点で、これまでの報告と同様の傾向であった。一方で、市川らはインフルエンザ 2009 に合併した気管支炎・肺炎 8 例を報告し、年齢は 3 歳～10 歳、うち 4 例で無気肺を呈し、2 例で人口呼吸管理を要したとし重症例も複数みられた⁵⁾。2009 年 9 月 23 日におこなわれた日本小児科学会主催「新型インフルエンザ緊急フォーラム」では、インフルエンザ 2009 重症合併症は急性脳症や心筋炎のほか、呼吸器合併症が特に多く、発熱後に急速に呼吸障害が進行して酸素投与や人工呼吸器管理を要した症例が目立つと報告された。重症合併の可能性を考慮し、早めの対応が必要と提言されていた¹⁴⁾。2009 年 11 月 13 日の時点で、小児科学会の報告では日本でインフルエンザ 2009 罹患し死亡した小児が 60 名おり、死亡原因の多くが突然死と急速に進行する呼吸不全であった¹⁵⁾。当院の症例では酸素投与を必要とした症例は半数以上であったが、人工呼吸管理を要した症例はなく、死亡例もいなかった。当科で人口呼吸管理以上の集中治療を要した症例がなかった理由として、今回のインフルエンザ 2009 流行は全国的にも大きな問題となり、流行早期から、重症呼吸障害の合併があることが広く知られ、医療側も重篤な経過の可能性を考慮して慎重に対応したためかもしれない。インフルエンザ 2009 は、2010 年 8 月 10 日に WHO によりパンデミックフェーズ 6 から post-pandemic とされ、日本でも 2011 年 3 月末をもって、「季節型」インフルエンザとして扱われるようになった¹⁶⁾。大流行や重症化に対して強い懸念をもつ時期は過ぎたが、インフルエンザ 2009 で従来よりも急性呼吸障害を呈する機序はいまだ不明であり、今後発生するインフルエンザ症例においても慎重な対応が必要である。

文 献

- 1) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) virus investigation team: Emergence of novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 360:2605-2615, 2009.

- 2) Mizuguchi M, Yamanouchi H, Ichiyama T, et al: Acute encephalitis and encephalopathy associated with influenza and other viral infections. *Acta Neurol Scand* 115: 45-56, 2007.
- 3) 大平文人, 八幡裕一郎, 安井良則, 岡部信彦: 新型インフルエンザのこれまでの発生状況, *小児科* 51: 1595-1605, 2010.
- 4) 日本小児科学会新型インフルエンザ対策室: 新型インフルエンザ 最近の動向から. 第10報, 2009年12月24日.
- 5) 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. *日本小児科学会誌* 114: 78-81, 2010.
- 6) 柳内聖香, 日下卓右, 伊藤希美, 東館義仁: 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. *小児科臨床* 64: 225-230, 2011.
- 7) 泉信夫: 新型インフルエンザによる呼吸障害と近距離感染. *小児科臨床* 63: 2337-2342, 2010.
- 8) Munster VJ, et al: Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza virus in ferrets. *Science* 325: 481-483, 2009.
- 9) Maines TR, et al: Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. *Science* 325: 484-487, 2009.
- 10) 寺田知正, 森達夫, 鈴江真史・他: A/H1N1 pdm インフルエンザウイルス感染により気管支鑄型粘液栓を伴う急性肺障害を認めた1例. *小児科* 51: 851-852, 2010.
- 11) 布山正貴, 澤田まどか, 梅田陽・他: 新型インフルエンザによる plastic bronchitis によって人口呼吸管理を要した3例. *日本小児科学会誌* 114: 375, 2010.
- 12) 黒澤照輝, 寺川敏郎: 小児のインフルエンザ感染症の特徴—季節性といわゆる新型との比較を含めて—, *小児内科* 42: 1454-1460, 2010.
- 13) Maki Hasegawa, et al: Pandemic (H1N1) 2009-associated Pneumonia in children, Japan. *Emerg Infect Dis* 17: 279-282, 2011.
- 14) 植田育也, 川崎達也, 杉村洋子: 小児インフルエンザ重症肺炎・ARDSの治療戦略(2009年9月30日版). *日本小児科学会誌* 113, 1501-1508, 2009.
- 15) 新型インフルエンザ 最近の動向から(11月13日新型インフルエンザ対策室第6報)_http://jpedso.or.jp/influenza/influenza_091113.pdf
- 16) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou04/>
(平成 23. 7. 11 受付, 平成 23. 8. 29 受理)