新型インフルエンザ 一小児の重症化を防ぐには一

岡山労災病院 森島恒雄

新型インフルエンザ 一小児の重症化を防ぐには一

- ・小児の重症呼吸不全(重症肺炎)
- ・小児のインフルエンザ脳症・多臓器不全
- ・ 具体的な脅威への対応(既存の治療薬など)
- ・診療体制整備に向けて

小児重症呼吸不全の診療指針 2013

小児インフルエンザ重症呼吸不全に対する診療戦略 日本小児科学会HP

目次

はじめに

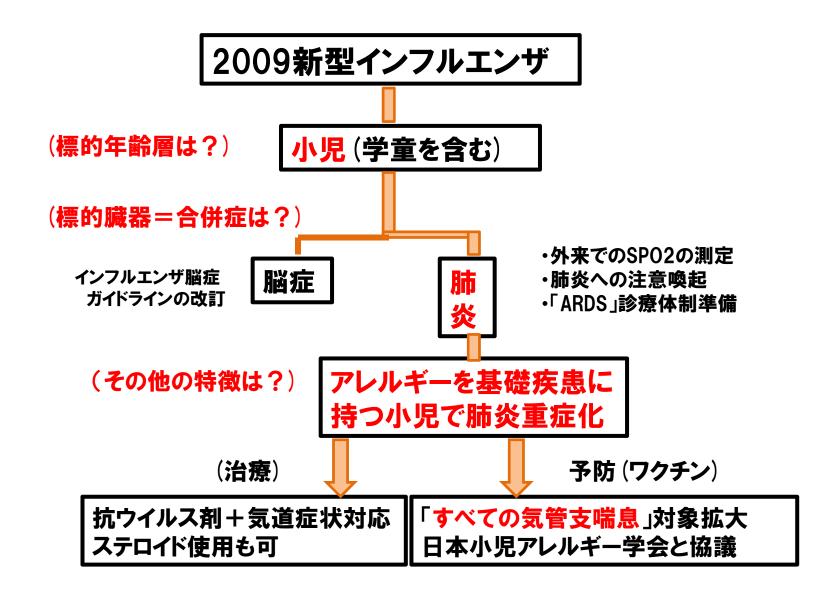
小児インフルエンザ重症呼吸不全の診断

- 1. インフルエンザウイルス感染症の診断
- 2.呼吸不全の診断

小児インフルエンザ重症呼吸不全の治療

- 0. 抗インフルエンザ薬
- 1. 酸素療法
- 2. 非侵襲的陽圧換気法
- 3. 機械式(侵襲的)陽圧換気法
- 4. 酸素化改善のための補助療法
- 5. 全身管理
- 6. 体外循環

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小児インフルエンザ重症呼吸不全の診療支援策



無気肺

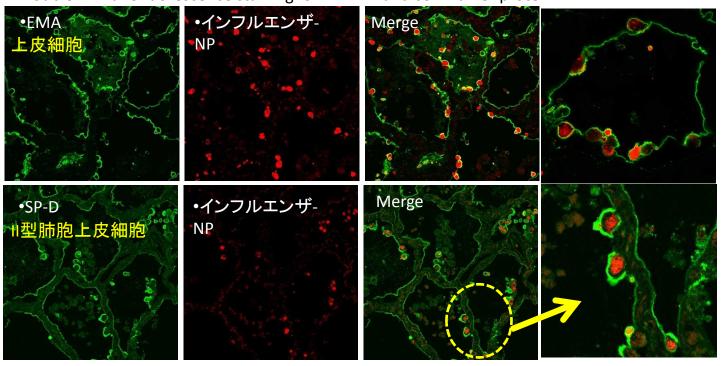
鋳型気管支炎





インフルエンザ抗原陽性細胞は主にII型肺胞上皮細胞

Double immunofluorescence staining for infA-NP and cell marker protein



Ⅱ型肺胞上皮細胞の感染 → サーファクタントの低下

国立感染研病理

インフルエンザ肺障害の診断

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/一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Sp02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。

非侵襲的陽圧換気法

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。

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、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。

インフルエンザ呼吸障害時の気管挿管

気管挿管の適応

陽圧換気法(陽圧式人工呼吸法)の導入

- ・酸素化障害 高濃度・高流量酸素吸入でもSp02<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CO₂血症
- ·意識障害 GCS≤8 (GCS: Glasgow Coma Scale)
- ・患者自身が上気道の保持ができないとき

インフルエンザ重症肺炎におけるECMO

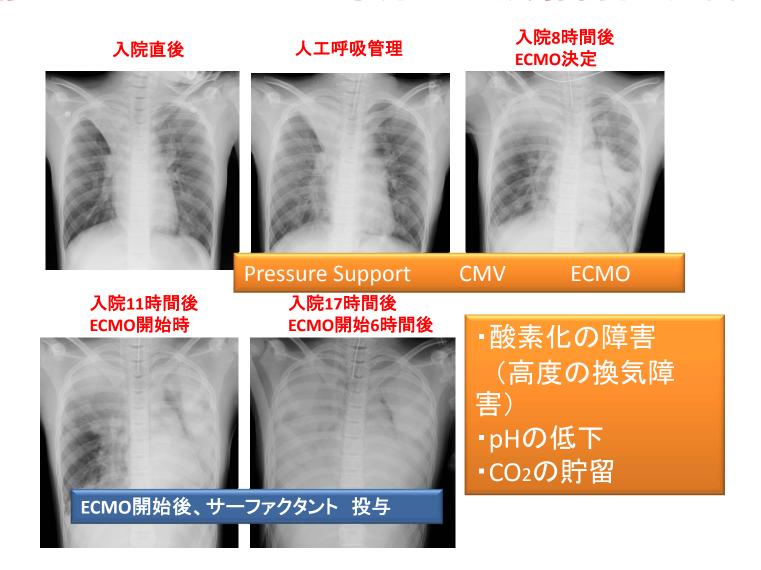
体外循環

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。

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おこなっ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。

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。

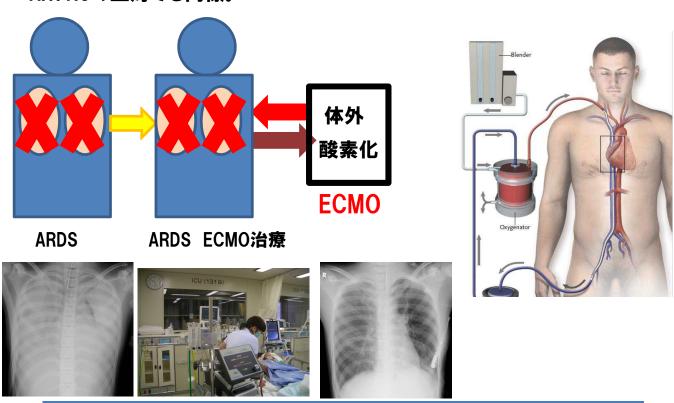
新型インフルエンザ2009 小児ECMO使用例(岡山大学)





ECMOとは Extracorporeal Membrane Oxygenation

AH1N1pdmにおいて、ARDSのECMO治療は約7~10日間を必要とした。 AH7N9の上海でも同様。



入院32時間後 ECMO開始21時間後



入院40時間後 ECMO開始29時間後



入院56時間後 ECMO開始45時間後



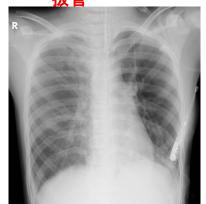
入院80時間後 ECMO開始69時間後 中止



入院90時間後



入院104時間後 抜管



2013/14シーズン概要

日本小児科学会HP掲載

- ・2014年2月に入り、各地でインフルエンザが流行が報告された。
- その中心はH1N1で約2/3を占めた。
- ・ 同時に重症肺炎(肺炎・入院・酸素使用)が増加していた。
- · Aで亜型不明肺炎例もH1と推定された。
- ・大半は10歳未満。喘息の既往、や「喘息様喘鳴」を示して おり、2009年のパンテミックと同様であった。
- ・ 重症肺炎例のECMO管理が増え、予後は改善例が多く、 早期受診・診断・治療が奏功していた。
- ・ 「呼吸状態の観察」など市民への注意喚起が重要と思われた。

2013/14シーズン小児インフルエンザ重症肺炎

小児救命救急メーリングおよび岡山大学小児科集計

都道府県	年齢(歳)	亜型	人工呼吸器	アレルギー	予後
長野	5	Α	有	有	次善
大阪	24	Α	有	有	改善 脊柱側弯
東京	2	AH 7	有ECMO	有	改善
東京	6	AH1	有	不明	改善
静岡	7	AH1	有	有	改善
新潟	6	AH1	有	有	改善
神奈川	7	AH1	有	有	改善
神奈川	11	AH1	有	有	改善
岡山	2	A	マスケ	有	改善
広島	10歳未満	Α	マスク	不明	改善
群馬	7	Α	有	不明	改善
沖縄	9	A H1	有	不明	治療中
秋田	8	不明	ECMO	不明	改善
東京	9M	Α	有	不明	改善
東京*		A	ECM0		改善

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の診療のために

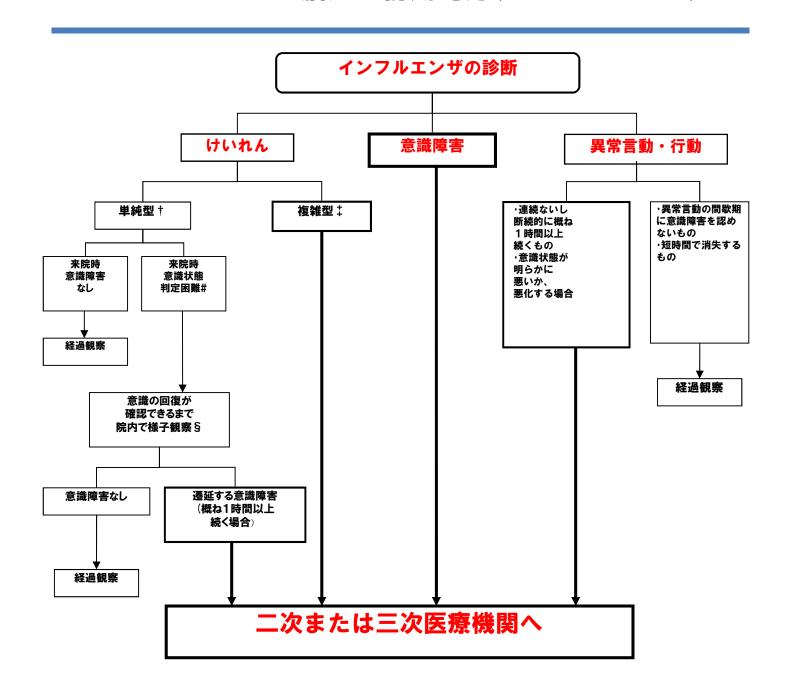
- 1 院内対応体制の整備と各科の協力体制の構築
- 2 地域での重症患者の集約化・医療機関の連携計画の策定
- 3 重症患者管理の小児集中治療専門医へのコンサルテーション
- 4 ECMOが必要などの最重症患者について診療圏を越えた 更なる集約化

日本小児科学会小児重症呼吸不全診療指針2013抜粋

新型インフルエンザ 一小児の重症化を防ぐには一

- ・ 小児の重症呼吸不全(重症肺炎)
- ・ 小児のインフルエンザ脳症・多臓器不全
- ・ 具体的な脅威への対応(既存の治療薬で)
- ・診療体制整備に向けて

インフルエンザ脳症の初期対応(ガイドラインより)



|次医療機関||来院時の診断確定

1)神経所見

確定例

・JCS 20以上の意識障害

または、

2)頭部CT検査

確定例

- ・びまん性低吸収域(全脳、大脳皮質全域)
- ・局所性低吸収域(両側視床、一側大脳半球など)
- ・脳幹浮腫(脳幹周囲の脳槽の狭小化)
- ·皮髄境界不鮮明

疑い例

・脳浮腫が疑われる場合



特異的治療開始へ

Ⅱ. インフルエンザ脳症診断指針より

インフルエンザ脳症の予後不良因子

インフルエンザ脳症の予後不良因子として、以下の項目が報告されている。 脳症が疑われる症例において、これらの所見を認めた場合、より注意深い経 過観察と集中的な治療を行うことが望ましい。

- 1.症状・・最高体温(41℃以上)、下痢
- 2.使用薬剤・・ジクロフェナクNa、メフェナム酸
- 3.検査所見の異常
 - 血液検査・・Hb 14g/dl以上、血小板 10万/μl未満、 AST・ALT 100IU/l以上、CK 1000IU/l以上、 血糖 50mg/dl未満または150mg/dl以上、 PT 70%未満、アンモニア 50μg/dl以上
 - · 尿検查··蛋白尿血尿、
 - 頭部CT検査••浮腫、出血、低吸収域

インフルエンザ脳症の発症機序

- ・アポトーシス(脳・肝)
- ・血球貪食症候群の発症
- ・その他

「ミトコンドリアの障害 NOxの↑ チトクロームCの↑

炎症性サイトカインの産生

インフルエンザの感染





血管内皮の障害



- ・血管透過性の亢進(脳浮腫)
- •血流障害(急性壊死性脳症)
- ・その他

インフルエンザ脳症の治療法(ガイドライン改訂)

抗ウイルス薬 ステロイド・パルス療法 γ-グロブリン大量療 法 エダラボン 脳低温療法 シクロスポリン療法 ATⅢ大量療法 血液浄化療法 ガイドライン初版 改訂版 1998-2000 致命率: 30% 10% 7%

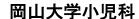
20%

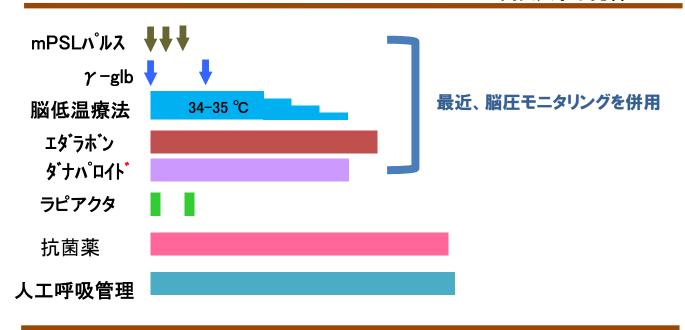
15%

後遺症:

25%

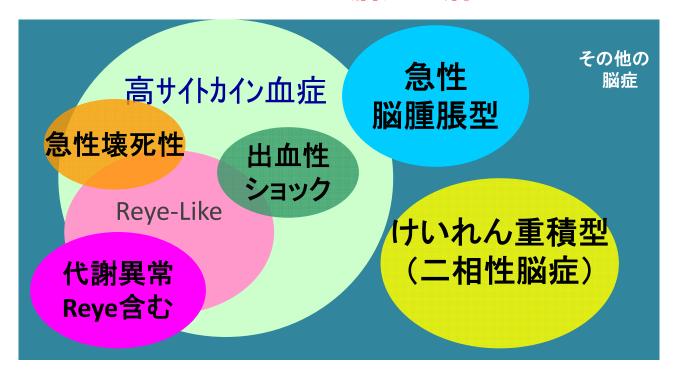
[新型を含む]インフルエンザ脳症治療法の一例





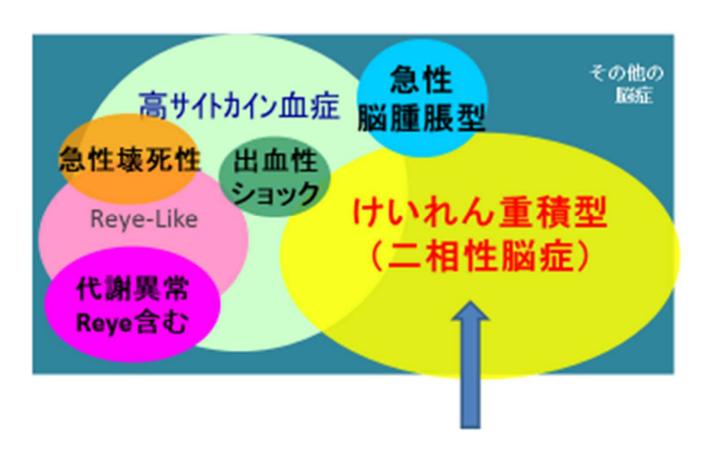
- ・近年導入: リコンビナントトロンボモジュリン(リコモジュリン)
- ・「二相性脳症=けいれん重責型脳症」はホスフェニトインが有効と思われる

インフルエンザ脳症の病型



AIEF=Acute Infantile Encephalopathy predominantly affecting the bilateral Frontal lobe

インフルエンザ脳症の病型 一けいれん重責型脳症の増加ー



ホスフェニトインの有効性を確認(Okumura et al.) ガイドライン改訂へ

新型インフルエンザ 一小児の重症化を防ぐには一

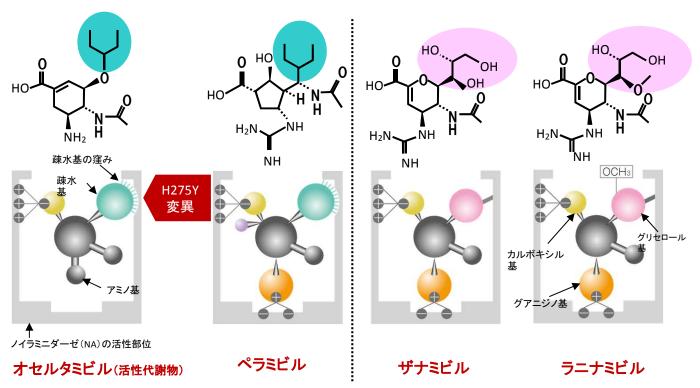
- ・ 小児の重症呼吸不全(重症肺炎)
- ・小児のインフルエンザ脳症・多臓器不全
- ・ 具体的な脅威への対応(既存の治療薬など)
- ・診療体制整備に向けて

AH1pdm耐性株の出現

- 1. 2013/14シーズンはAH1pdmの流行が起き、小児の肺炎が多発した。
- 2. 注目すべき点としてAH1pdm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変異株が北海道札幌市で小児を中心に検出された。
- 3. この変異株の流行が拡大すると、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弱まる(H275変異Aソ連型ウイルスとほぼ同程度の耐性) と想定され、肺炎などの重症化に繋がると危惧される。
- 4. これらに対する抗インフルエンザ薬の選択および小児重症例での薬用量の決定は喫緊の課題である。

各化合物の構造式とノイラミニダーゼへの結合

■ 各化合物の構造式とノイラミニダーゼへの結合



[Kubo S et al.: J Infect Chemother 2012.18(1):69-74 より改変]

AH1pdm耐性株の出現

	A(H1N1)pdm09		A(H3N2)			
	オセルタミビル ペラミビル	ザナミビル ラニナミビル	アマンタジン	オセルタミビル ペラミビル	ザナミビル ラニナミビル	アマンタジン	
耐性株数	6 (19%)	0	7	0	0	4	
解析株数	31	20	7	13	13	4	
分離·検出 報告数		71		157			

国立感染症研究所

耐性インフルエンザの出現頻度

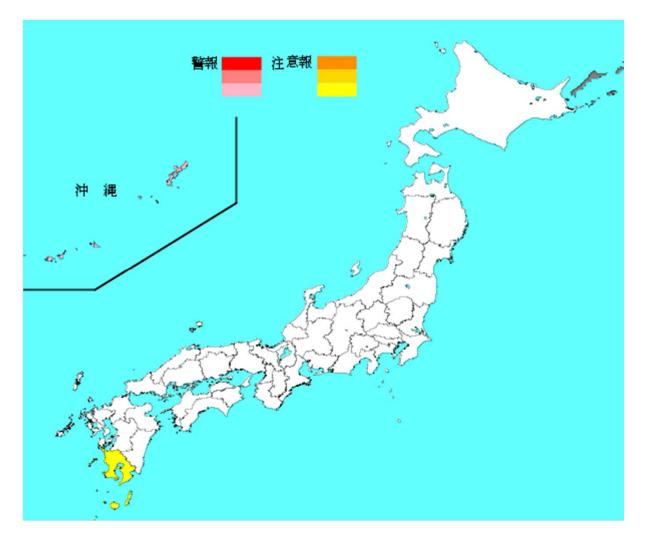
昨シーズン

国立感染症研究所

	A(H1N1)pdm09				A(H3N2)					
	オセル タミビル	ペラミビル	ザナミビル	ラニナミビル	アマンタジン	オセル タミビル	ペラミビル	ザナミビル	ラニナミビル	アマンタジン
耐性株数(%)	o	0	0	0	0	1	1	0	0	0
解析株数	42	42	25	25	0	358	358	358	358	0
分離•検出 報告数	62				5,228					

今シーズン

	Α(H1N1)pdm09		A(H3N2)			
	オセルタミビル ペラミビル	ザナミビル ラニナミビル	アマンタジン	オセルタミビル ペラミビル	ザナミビル ラニナミビル	アマンタジン	
耐性株数 (%)	0	0	0	0	0	0	
解析株数	7	0	0	0	0	0	
分離·検出 報告数		10			16	31	



基幹定点からのインフルエンザ患者の入院報告数は42例であり、前週(45例)より減少した。20都道府県から報告があり、年齢別では0歳(1例)、1~9歳(15例)、10代(4例)、60代(4例)、70代(4例)、80歳以上(14例)であった。

国内のインフルエンザウイルスの検出状況をみると、直近の5週間(2015年第16週~2015年第20週)ではB型の検出割合が最も多く、次いでAH3亜型、AH1pdm09の順となっている。(感染症疫学センター)

用法·用量

成人:通常、ペラミビルとして300mgを15分以上かけて 単回点滴静注する。

合併症等により重症化するおそれのある患者には、1日1回600mg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。なお、年齢、症状に応じて適宜減量する。

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。投与量の上限は、1回量として600mgまでとする。

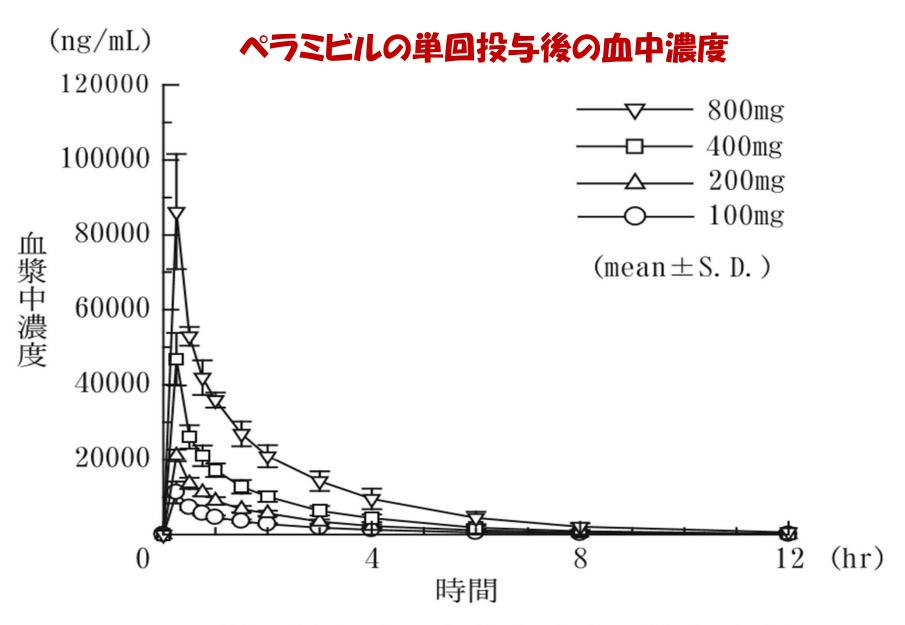
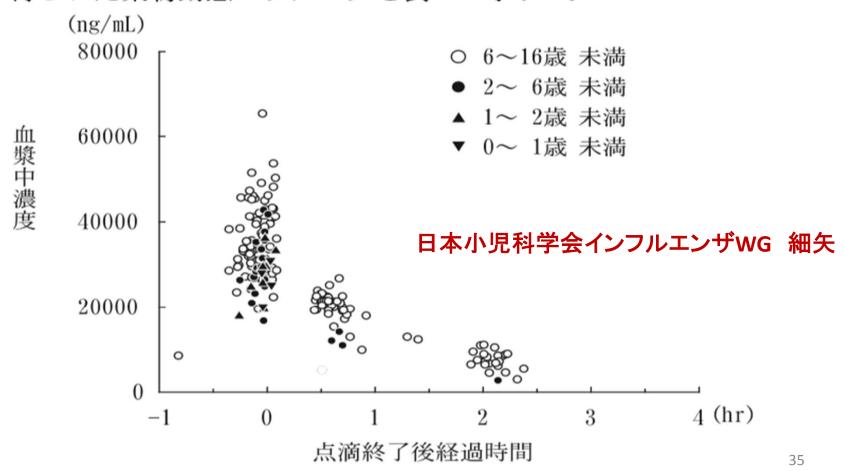


図1 単回投与時の血漿中濃度 (健康成人)

(2) 小児患者 ペラミビルの単回投与後の血中濃度(小児)

小児患者 115 例(4 ヵ月~15 歳)に 10 mg/kg(体重 60 kg 以上は 600 mg)を単回点滴静注したときの点滴終了後 4 時間までの血漿中濃度(185 ポイント)を図 2 に示す。また,血漿中濃度が測定できた全 297 ポイントを用いて母集団薬物動態解析を行い,得られた薬物動態パラメータを表 2 に示す 3)。



耐性株出現時の抗ウイルス剤

表 ペラミビル投与による予想PK/PD

投与量		% Time>IC50(予測值) a)					
1文子里	AUC	設定IC50血中濃度					
投与方法	(ng•hr/mL) a)	30 nM	50 nM	100 nM	00 nM 300 nM		
10 mg/kg/🔲							
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/							
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。

耐性インフルエンザ重症肺炎の治療

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 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。

「10mg/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る。

より確実な効果を得るには「10mg/kg/回、1日2回、連日5日間投与」が良いと考えられるが、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あるが、小児ではその記載がなく、また1日2回の用法がない)であるので、保護者の同意及び所属施設の倫理委員会等の承認が必要である。

具体的な動き(実際例)

2013/14シーズン AH1pdmの久々の流行

オセルタミビル耐性株の出現

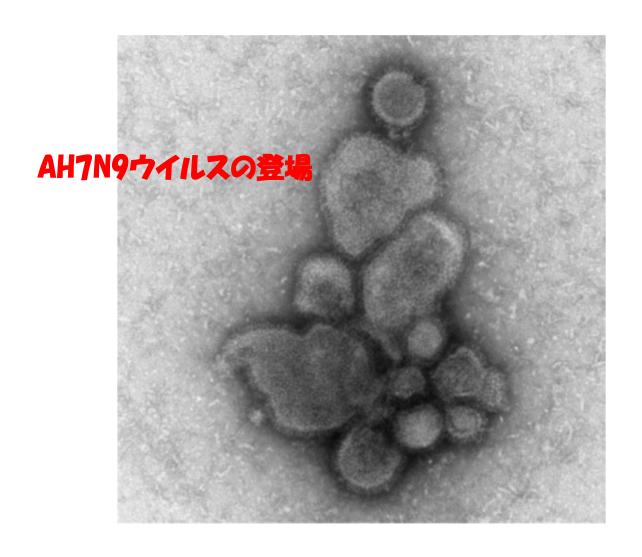
もし蔓延したら肺炎の多発は確実

- ・耐性化の程度の把握
- ·有効血中濃度の推移 を至急検討(平成25年1月)

前回パンテミックの時と同様 小児(成人)で重症肺炎が多発した。 抗ウイルス薬とECMOなどにより改善。

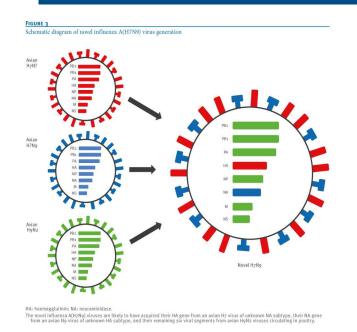
重症肺炎をどう抗インフルエンザ薬で治療すべきか?

- ・成人ではラピアクタの連日2回投与で有効レベル維持
- ・小児では(1日1回のみ適応、 同量を1日2回にする ると有効血中濃度をかろうじて維持できる。 しかし、この時適応外使用としての対策が必要となる。



分子系統樹解析による近縁ウイルスの同定

Kageyama et al. Eurosurveillance, 18(15), 11 April 2013 国立感染研 小田切原図



HA遺伝子

A/duck/Zhejiang/12/2011・・・浙江省で2011年 分離のLPAI(H7N3)に近縁。

• NA遺伝子:

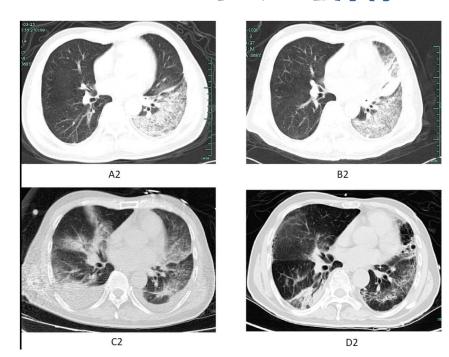
A/mallard/Czech Rep/13438-29K/2010・・・ チェコで2010年分離のLPAI(H11N9)に近縁、 A/wild bird/Korea/A14/2011・・・韓国で2011 年分離の (H7N9)に近縁。

・ 他6個の内部遺伝子:

浙江、江蘇、上海の近隣省地域で2011~ 2012年に鶏から検出されたA(H9N2)に近縁。

3種類の鳥インフルエンザウイルスの遺伝子交雑体(リアソータント)

AH7N9の臨床像



- ·致命率:30-40%
- ・患者数の増加:2014年になり100例以上発症
- ・ヒトーヒト感染: ERのDrか感染し、死亡
- ・おそらく肺でのウイルスの増殖は活発
- ・ヒト重症例での「サイトカインストーム」の頻度は不明
- ・既存の抗インフルエンザ薬の効きが悪い

鳥インフルエンザA(H7N9)

現在までのすべての症例(2013年2月1日~2014年10月16日) N=452

年齢中央値	58歳
範囲	0~91歳
N	446

男性	307
女性	139
不明	6

患者	死亡者
452	172*
致命率	38%

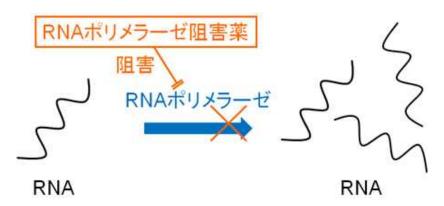
★死亡者数は中国国家衛生・計画生育委員会10月13日発表に基づく

ファビピラビル(Favipiravir)RNAポリメラーゼ阻害剤。 商品名アビガン錠

ウイルスの細胞内での遺伝子複製を防ぐことで増殖を防ぐ仕組み。そのためインフルエンザウイルスの種類を問わず抗ウイルス作用が期待できるとされる。

2014年3月に国内での製造販売承認を取得。

当面新型インフルエンザが流行し他の薬が効かないと国が判断した場合に、厚生労働大臣の要請を受けて製造を開始するという特殊な承認となっている。

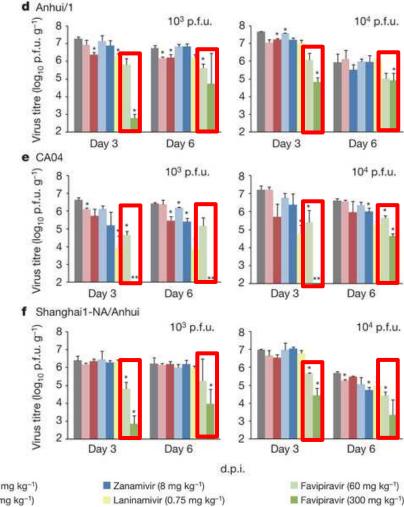


通常、成人に1日目は1回1600mgを1日2回、2日目~5日目は1回600mgを1日2回経口投与する。総投与期間は5日間まで。

AH7N9に対する ウイルス増殖抑制効果

肺内ウイルス量から見た治療効果

- 1. オセルタミビル/ザナミビル/ラニナ ミビルは抑制効果が低い。
- 2. ファビピラビルは抑制効果有。



(Watanabe T. et al. Nature 2013)

■ Control Oseltamivir (8 mg kg⁻¹) Oseltamivir (80 mg kg-1) Zanamivir (0.8 mg kg-1)

Favipiravir (300 mg kg-1)

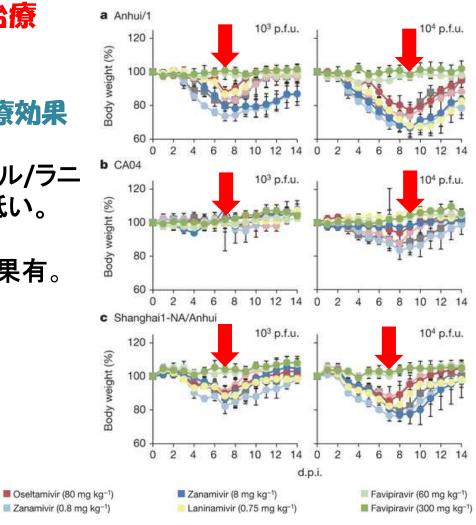
抗インフルエンザ薬の治療 効果(マウス)

体重減少抑制から見た治療効果

- 1. オセルタミビル/ザナミビル/ラニナミビルは治療効果が低い。
- 2. ファビピラビルは治療効果有。

(Watanabe T. et al. Nature 2013)

Oseltamivir (8 mg kg-1)



具体的な動き(実際例)

2013/14シーズン AH1pdmの久々の流行

AH7N9ではどう治療法を組み立てるか?

AH5N1やその他のヒト高病原性インフルエンザでは、どう対応すべきか?

病態に即した事前の対策が必須と思われる。

しかし、この時適応外使用としての対策が必要となる。

新型インフルエンザ 一小児の重症化を防ぐには一

- ・小児の重症呼吸不全(重症肺炎)
- ・ 小児のインフルエンザ脳症・多臓器不全
- ・ 具体的な脅威への対応(既存の治療薬で)
- ・小児重症インフルエンザ診療体制整備に向けて

迅速な治療法の検討・普及などには 多組織の連携が最も重要である

- ・事前からの病態解明
- ・「 既存薬」によるガイドライン策定(想定)
- ・速やかなる連携組織の構築※
- ※「新型インフルエンザ等に対する標準診療ガイドライン策定のための合同会議」 厚生労働省+対応研究班、関連学会



(日本感染症学会、日本小児科学会、 日本呼吸器学会、日本集中治療学会、その他)

この機能を維持

ガイドラインの作成・改訂・普及

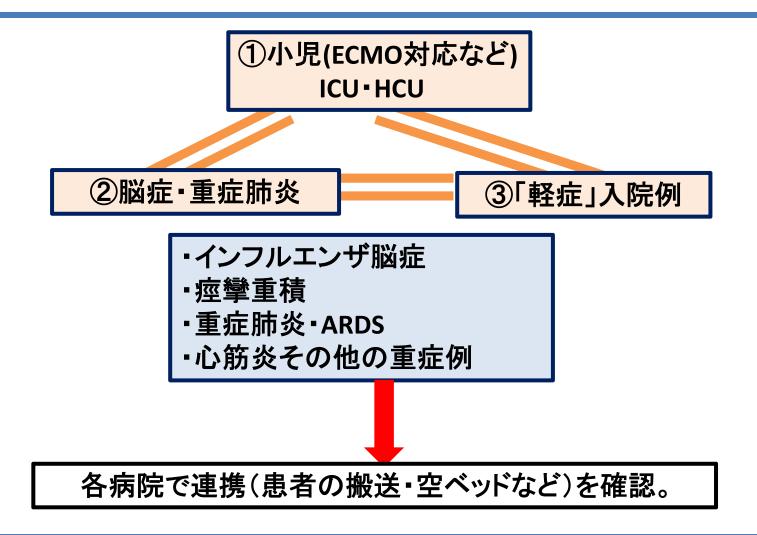
緊急時: フォーラムの開催など

(行政・研究班・学会など)

岡山県内 病院小児科の新型インフルエンザ対策

- 第1回会合:2009年5月26日
 - 参加施設:35病院代表、岡山小児科医会(診療所)、行政
 - 討議内容: ・新型インフルエンザの現状、
 - ・「発熱外来」の概要など
 - ・役割分担の必要性の討議
- 第2回会合:2009年8月25日
 - 参加施設:35病院代表、岡山小児科医会(診療所)、行政
 - **討議内容: ・新型インフルエンザの標的は小児との認識**
 - ・新型インフルエンザ診療の役割分担の確認
 - ・休日夜間時間外診療への対応

2009年岡山県における重症インフルエンザ診療の連携体制



現在、同様の対策が各県で進んでいる。

ご清聴ありがとうございました。