

病原性の高い新型インフルエンザ対応 に求められる診療体制について

「小児科診療の視点から」

岡山大学大学院小児医科学

森島恒雄

小児科診療の視点から

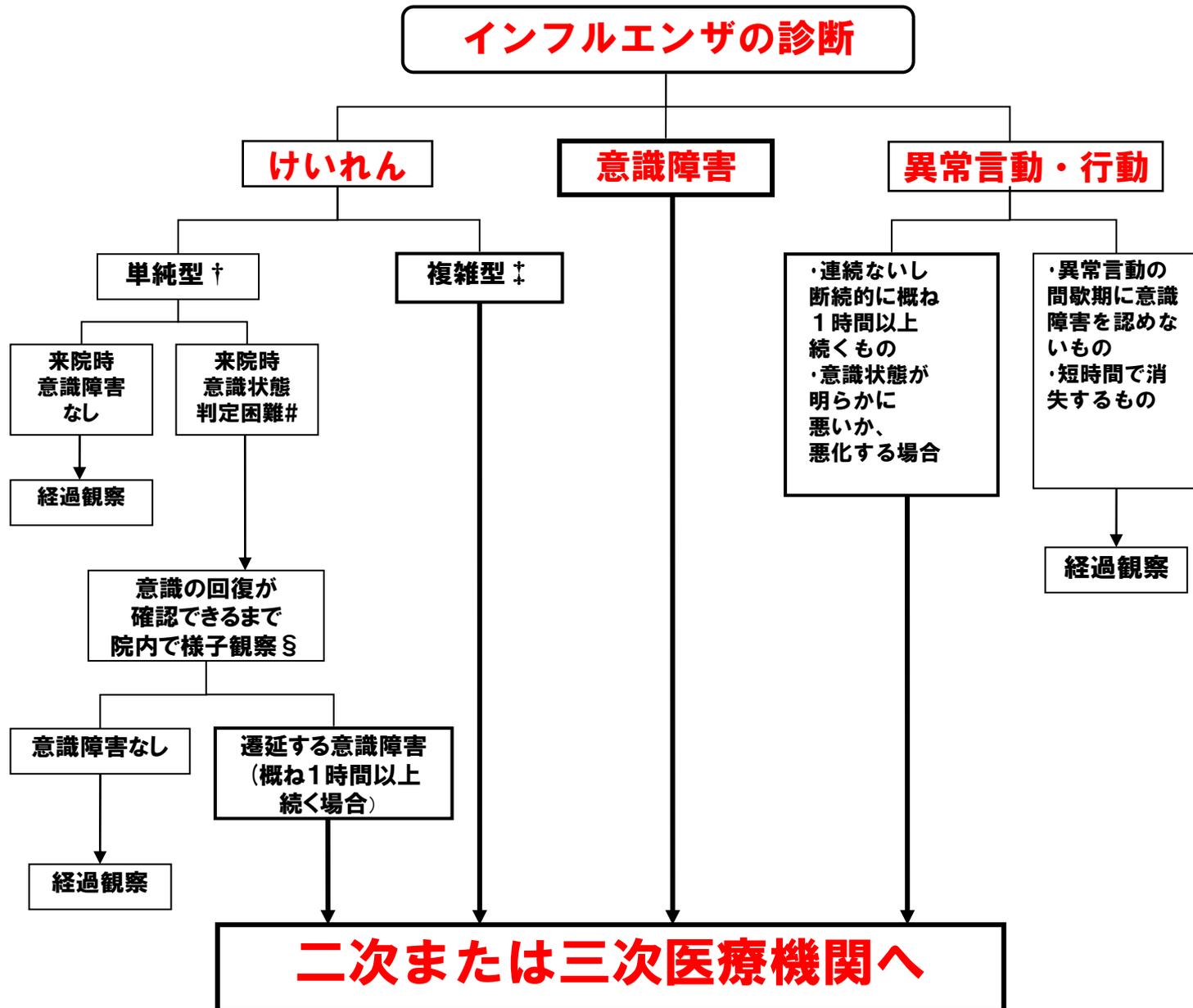
- 日本の小児インフルエンザ診療の特徴
 - AH1N1pdm「**新型インフルエンザ**」から学んだこと
 - **新たな高病原性インフルエンザのパンデミックに備える**
-

日本の小児科医のインフルエンザ診療の特徴

- 毎年、多数のインフルエンザの子どもを診療
 - けいれん、脱水、異常行動など重症につながる症状にしばしば遭遇
 - 重症疾患である「インフルエンザ脳症」の知識と対応に習熟
 - AH1N12009pdmでは、多くの小児肺炎患者を診療
 - 両親もインフルエンザ診療についての知識が豊富
-

- 日常から、休日・夜間診療所に多くの小児が受診
- また、地域(都道府県など)2次・高次救急診療体制整備に努力している

インフルエンザ脳症の初期対応(ガイドラインより)



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

重要な検査

脳波検査

- ・ びまん性高振幅徐波、平坦脳波

頭部MRI検査

- ・ T1強調画像で低信号域
- ・ T2強調画像で高信号域の病変、
- ・ FLAIR法や拡散強調画像で高信号域の病変

血液・尿検査

- ・ 血小板減少、AST・ALT上昇、CK上昇、
- ・ 低血糖・高血糖、凝固異常、
- ・ 高アンモニア血症、血尿・蛋白尿

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。

1.症状・・・最高体温(41°C以上)、下痢

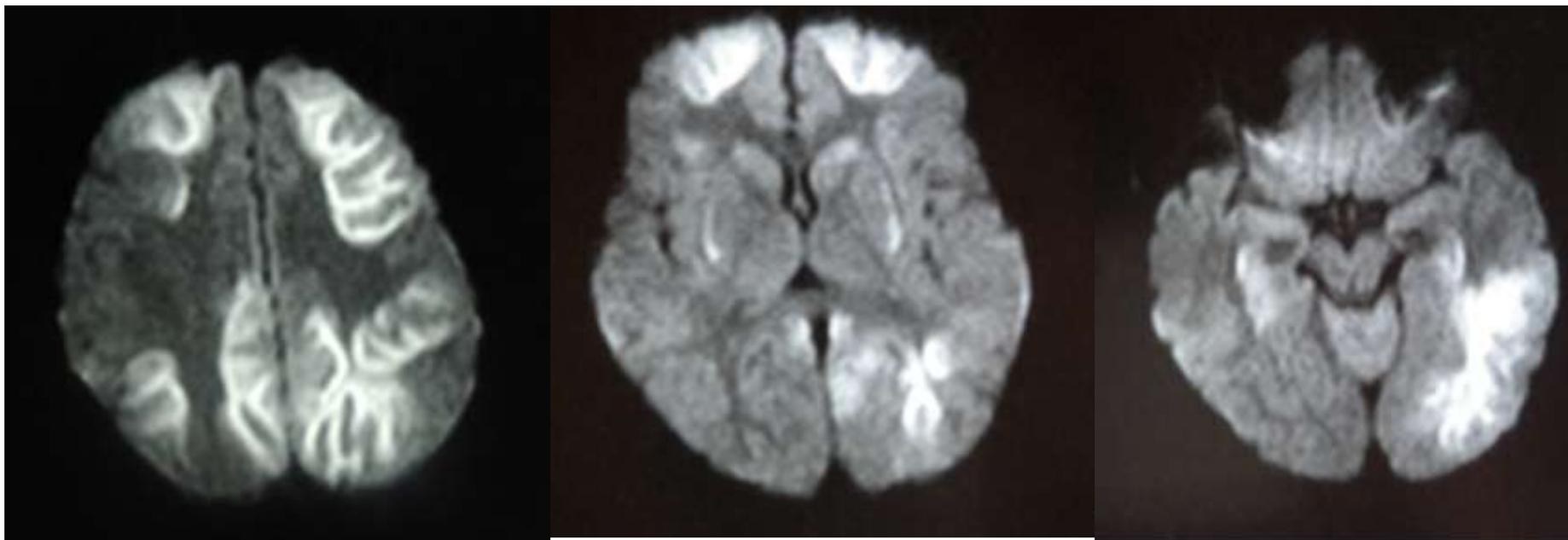
2.使用薬剤・・・ジクロフェナクNa、メフェナム酸

3.検査所見の異常

- ・ 血液検査・・・Hb 14g/dl以上、血小板 10万/ μ l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 50 μ g/dl以上
- ・ 尿検査・・・血尿、蛋白尿
- ・ 頭部CT検査・・・浮腫、出血、低吸収域

拡散強調画像

(2歳6ヶ月女児; インフルエンザ脳症)



- 拡散強調画像で、前頭葉、後頭葉の大脳皮質下部の顕著な線状の高信号域が認められる。また、尾状核、被核外側、海馬にも高信号域が認められる。
- **MRI DWIは早期診断に最も有用である。**

インフルエンザ脳症の治療法(ガイドライン)

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

脳低温療法

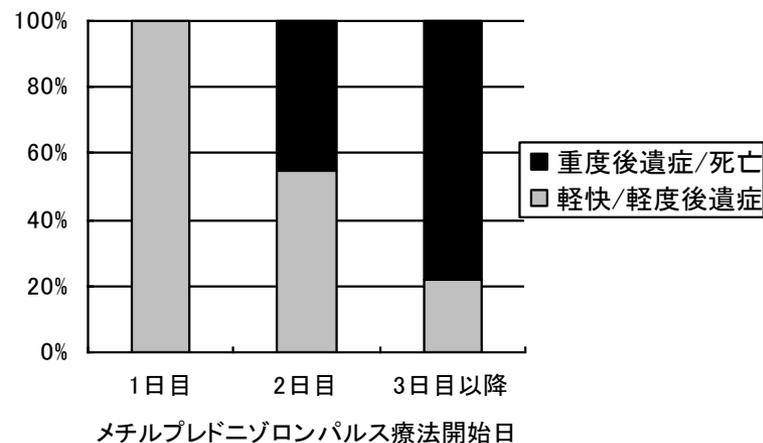
シクロスポリン療法

ATⅢ大量療法

血漿交換療法

日本では多くの小児科医が高次医療機関での
上記治療法が有用であると理解

図1 メチルプレドニゾン・パルス療法開始日と転帰



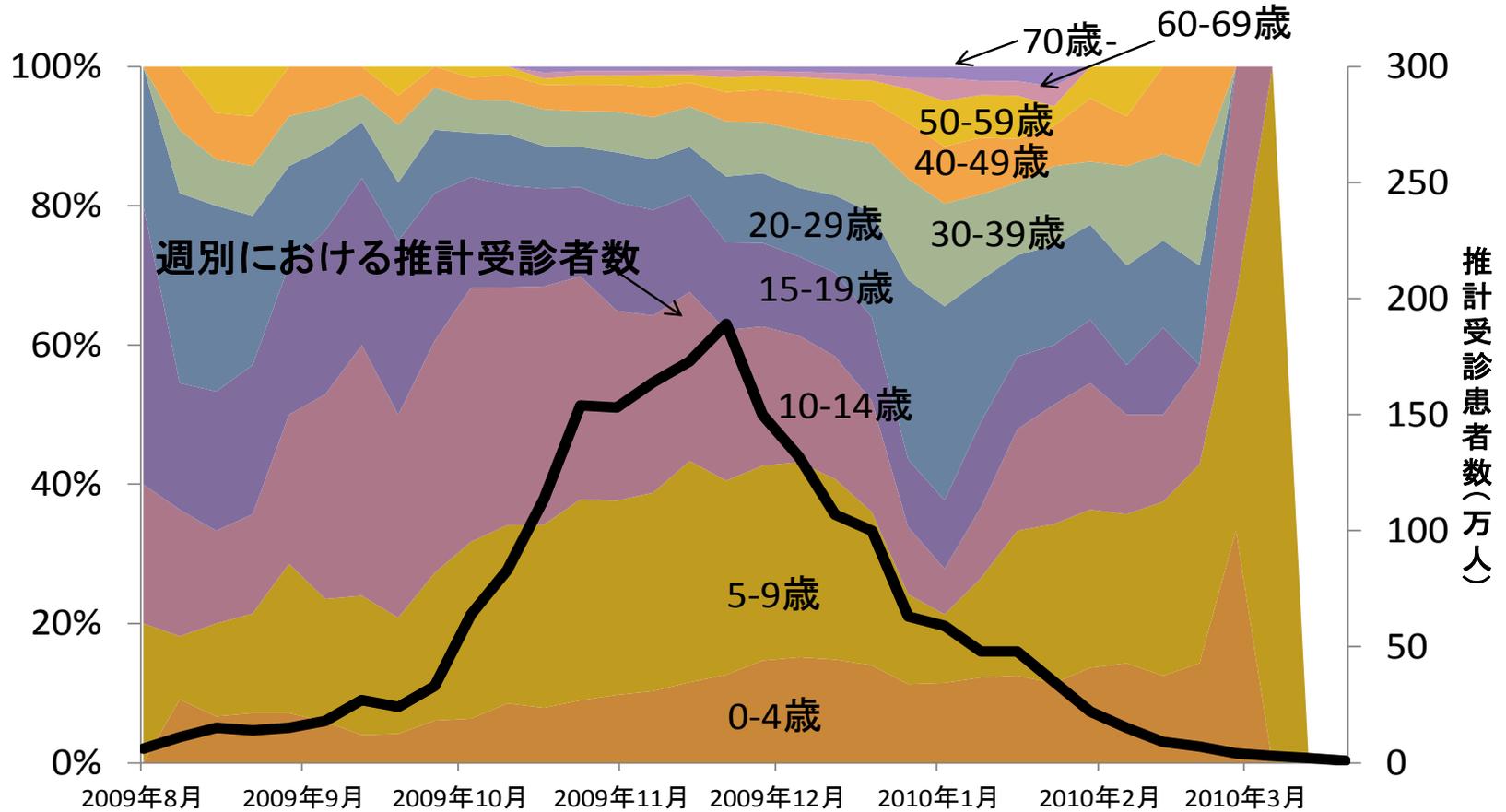
小児科診療の視点から

- **日本の小児インフルエンザ診療の特徴**
 - **AH1N1pdm「新型インフルエンザ」から学んだこと**
 - **新たな高病原性インフルエンザのパンデミックに備える**
-

「**新型**」インフルエンザの概要(2010年4月30日)

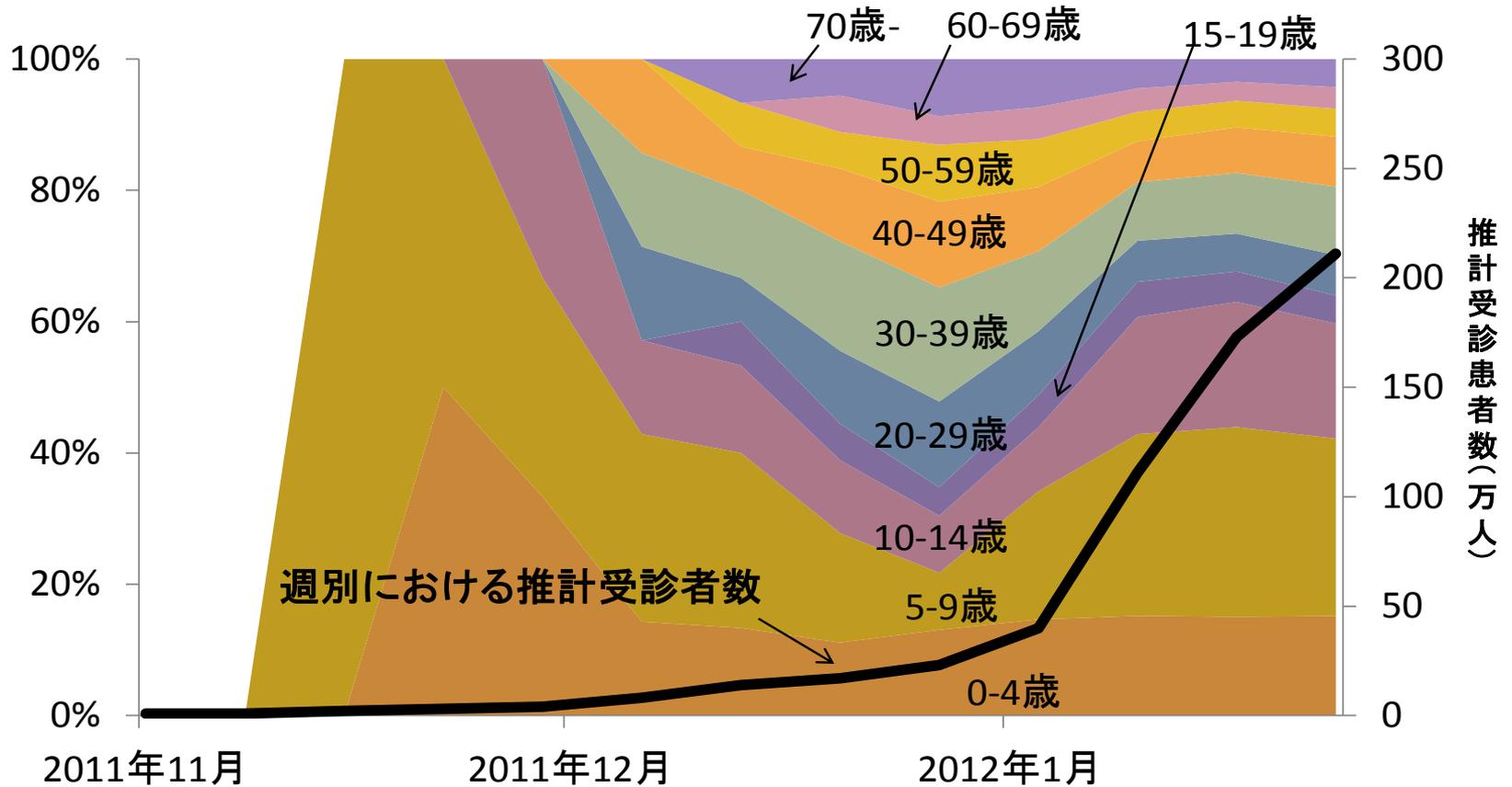
- 入院者数(0-14歳/全年齢)=13981人/17646人 (79.2%)
 - 重症肺炎(小児科学会对策室届け出)=404人(6月30日)
(肺炎の所見・酸素投与・1週間以上の入院) 多くは1週以内に退院。
推定:全国約10000人が肺炎で入院。
 - インフルエンザ脳症(厚労省研究班への届出)=188人(4月30日)
(厚生労働省への届出は、543人 2月17日)
 - 15歳未満の小児死亡(厚生労働省への届出、**41人** 6月30日)
全年齢死亡者(同)202人の20%
 - 米国CDCの18歳未満の小児死亡例は、334人 (PCR) 多くは呼吸障害
CDCの統計では、小児死亡 1,200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

図6 2009/2010シーズンにおける 推計受診者数の年齢階級別割合の推移



出典：厚生労働省(感染症発生動向調査)

**図4 2011/2012シーズンにおける推計受診者数の
年齢階級別割合の推移** (2月7日現在)



出典:厚生労働省(感染症発生動向調査)

2009パンデミックにおける小児科医の活動

「新型インフルエンザフォーラム」
日本小児科学会 (2009.9および11月)

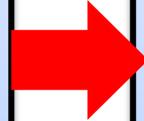
情報収集 (2009.8-9月)

「小児の肺炎が多い」
WHOなど

「フェレット・サルで
下気道に感染」
基礎研究者

「ヒト剖検例で
type II pneumocyte
に感染」
病理学研究者

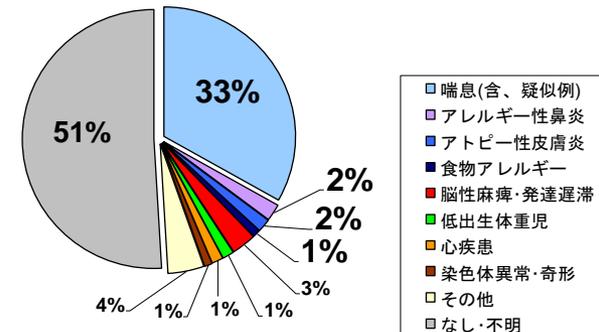
情報
共有



- ・小児のウイルス性肺炎の多発
- ・低酸素血症/呼吸困難症状
- ・鑄型気管支炎
- ・IgE高値
- ・「気管支喘息」様喘鳴を伴う
- ・下気道 (小児) でウイルスが増殖
- ・脳症の発症数・重症度は中等度
- ・脳症の病態は季節性と同じ



<重症肺炎・ARDS例> 既往歴

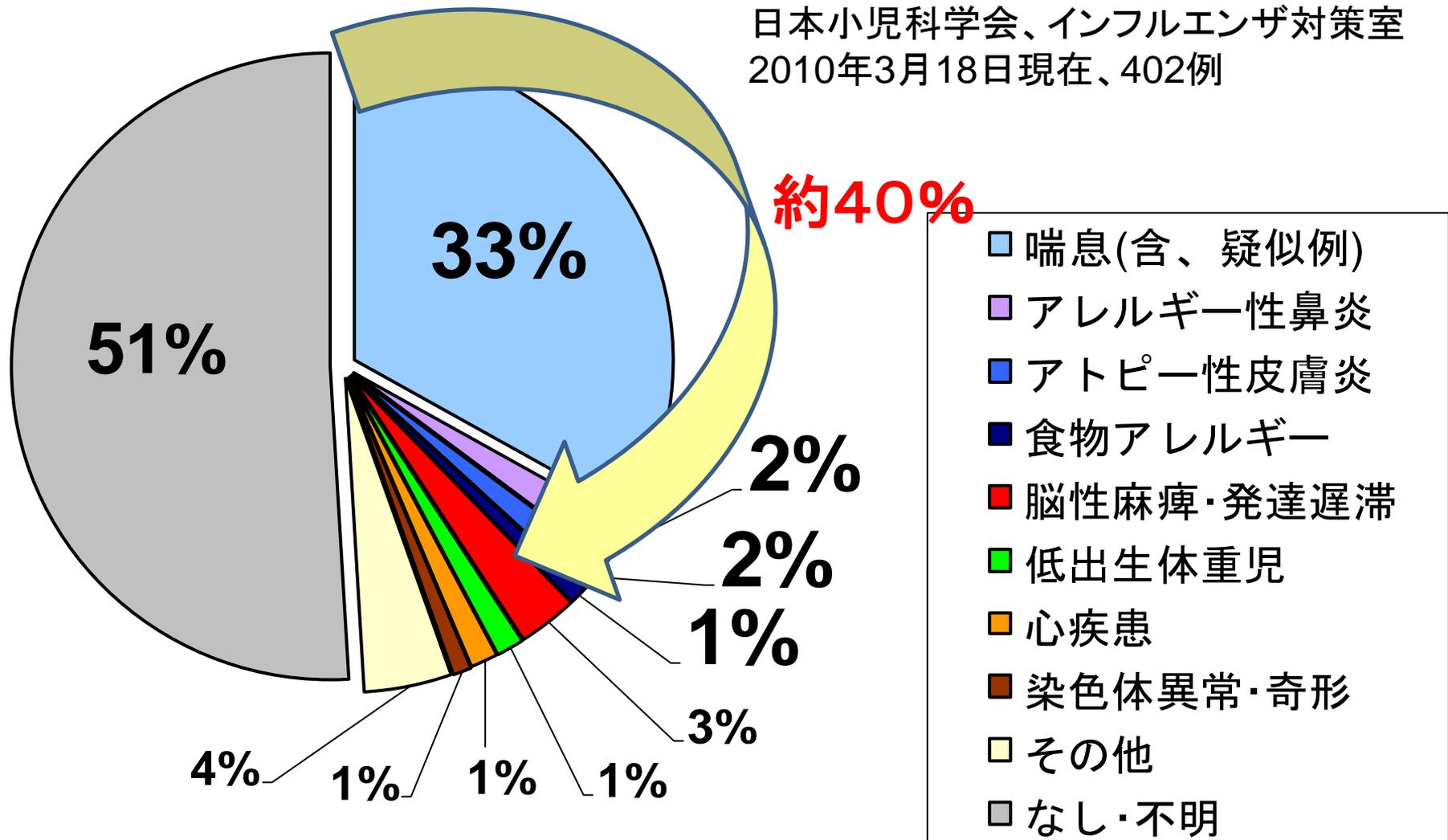


新型インフルエンザ肺炎概要(小児)

- 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。
-

＜重症肺炎・ARDS例＞ 既往歴

日本小児科学会、インフルエンザ対策室
2010年3月18日現在、402例



AH1N12009pdm

(標的年齢層は?)

小児 (学童を含む)

(標的臓器 = 合併症?)

インフルエンザ脳症
ガイドラインの改訂

脳症

肺炎

- SP02の測定
- 肺炎への注意喚起
- 「ARDS」診療体制準備

(その他の特徴は?)

**アレルギーを基礎疾患に
持つ小児で肺炎重症化**

(治療)

予防 (ワクチン)

抗ウイルス剤 + 気道症状対応

**「すべての気管支喘息」対象拡大
日本小児アレルギー学会と協議**

AH1N1 2009pdm小児の病像と対策

(1) 小児のウイルス性肺炎の多発

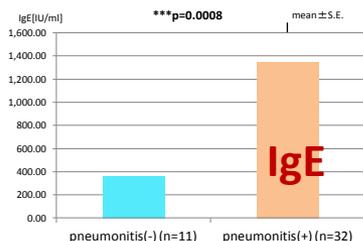
① 病理像 (2型pneumocyteが感染)



② 鑄型気管支炎



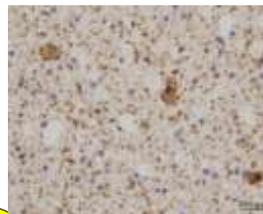
③ ARDS



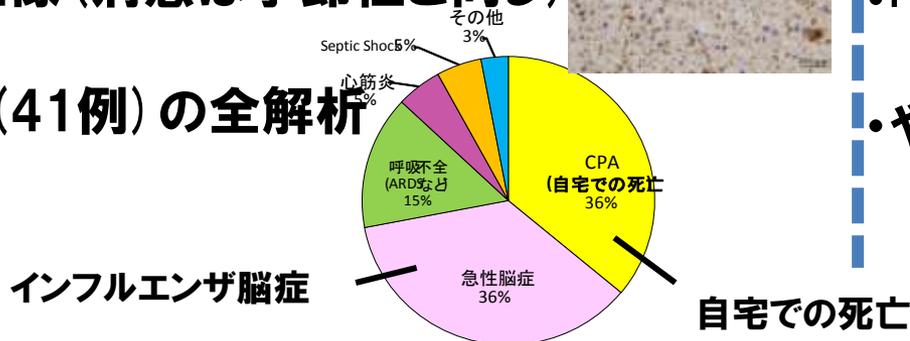
④ 喘鳴とIgEの上昇

(2) インフルエンザ脳症

① 臨床像・病理像 (病態は季節性と同じ)



② 小児死亡例 (41例) の全解析



対応

・抗インフルエンザ薬

・気道確保、吸引が重要

・ECMOの整備

・「気管支喘息」の対応

・「脳症ガイドライン」改訂 (9月)

・やはり、「脳症」対策は重要

新型インフルエンザ脳症まとめ

- 188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」に多く、「男児」に多い傾向があった。
 - 初発神経症状として、新型では「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。
 - 頭部MRI所見で、「脳梁異常」を呈する例があり、異常行動との関連が示唆された。
 - 死亡例が13例 (7%)、後遺症例が23例(14.4%)。
後遺症の頻度は季節性に比較して低かった。
 - 重症例では、治療経過中のAST、CKの上昇が著明で、季節性同様、多臓器不全などの病態にサイトカインの関与が推定された。
 - 小児死亡の中で、脳症の占める割合は高く、その重要性を再確認。
-

インフルエンザ脳症ガイドラインの改訂

平成21年9月

厚生労働省 インフルエンザ脳症研究班

厚生労働科学研究費補助金

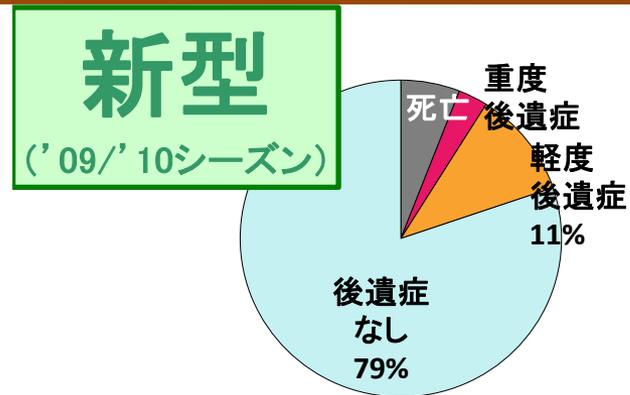
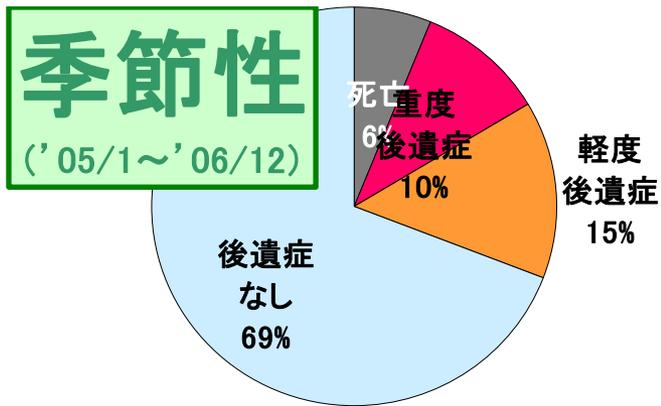
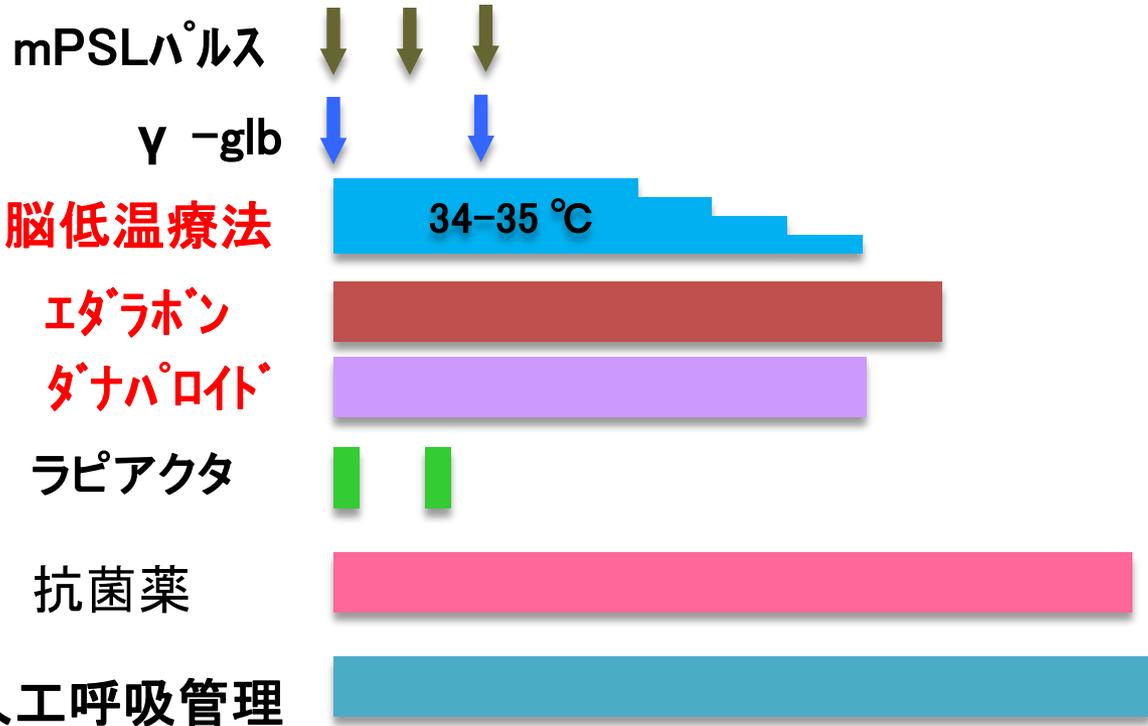
(新興・再興感染症研究事業)

「インフルエンザ脳症の発症因子の解明とそれに基づく発症前診断方法の確立に関する研究」班

主任研究者 岡山大学 森島恒雄

新型インフルエンザ脳症治療法の一例

ガイドライン改訂版準拠 岡山大学小児科



各地域における「小児新型インフルエンザ重症例」の診療体制整備

① 最重症例
(ECMO対応肺障害・多臓器不全を示す脳症など)
要ICU・HCU管理

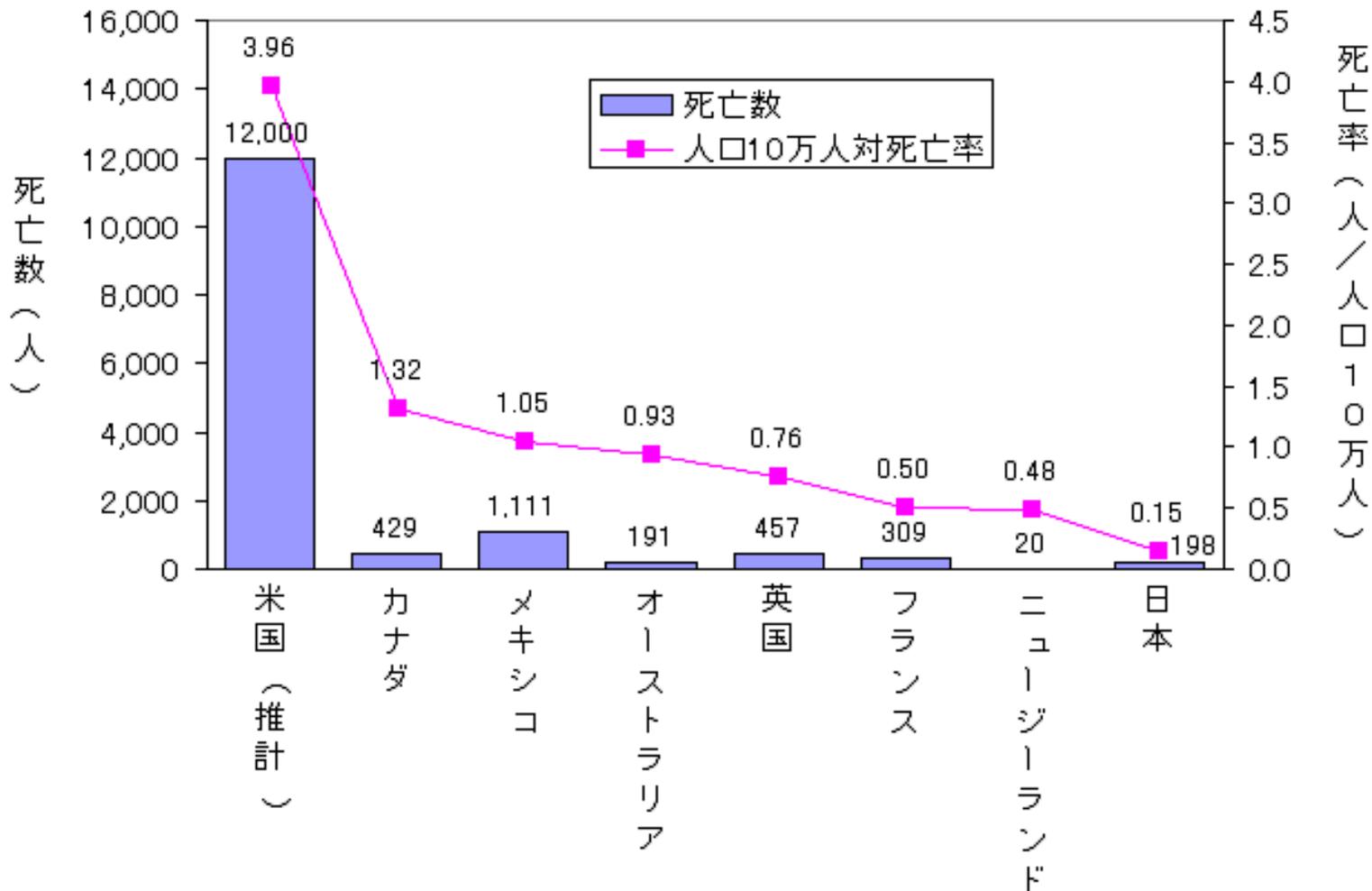
② 脳症・重症肺炎

③ 「軽症」入院例

- ・インフルエンザ脳症重症例
- ・病態不明重症例
- ・ARDSなど

今後の小児診療体制の整備に繋がる：災害時も応用可

新型インフルエンザによる死亡率の各国比較



(注) 各国の死亡数に関してはそれぞれ定義が異なり、一義的に比較対象とならないことに留意が必要

各国政府・WHOホームページから厚生労働省で作成。各国集計日は2/13~3/23(2010年)

(資料) 国立感染症研究所感染症情報センター月報(IASR) Vol.31 No.9(2010年9月)

小児科診療の視点から

- 日本の小児インフルエンザ診療の特徴
 - AH1N1pdm「**新型インフルエンザ**」から学んだこと
 - **新たな高病原性インフルエンザのパンデミックに備える**
-

**新型インフルエンザのパンデミック
—何が起きるかを見極める—**

(標的年齢層)

高齢者

(標的臓器=病像)

小児

肺炎

**多臓器不全
その他**

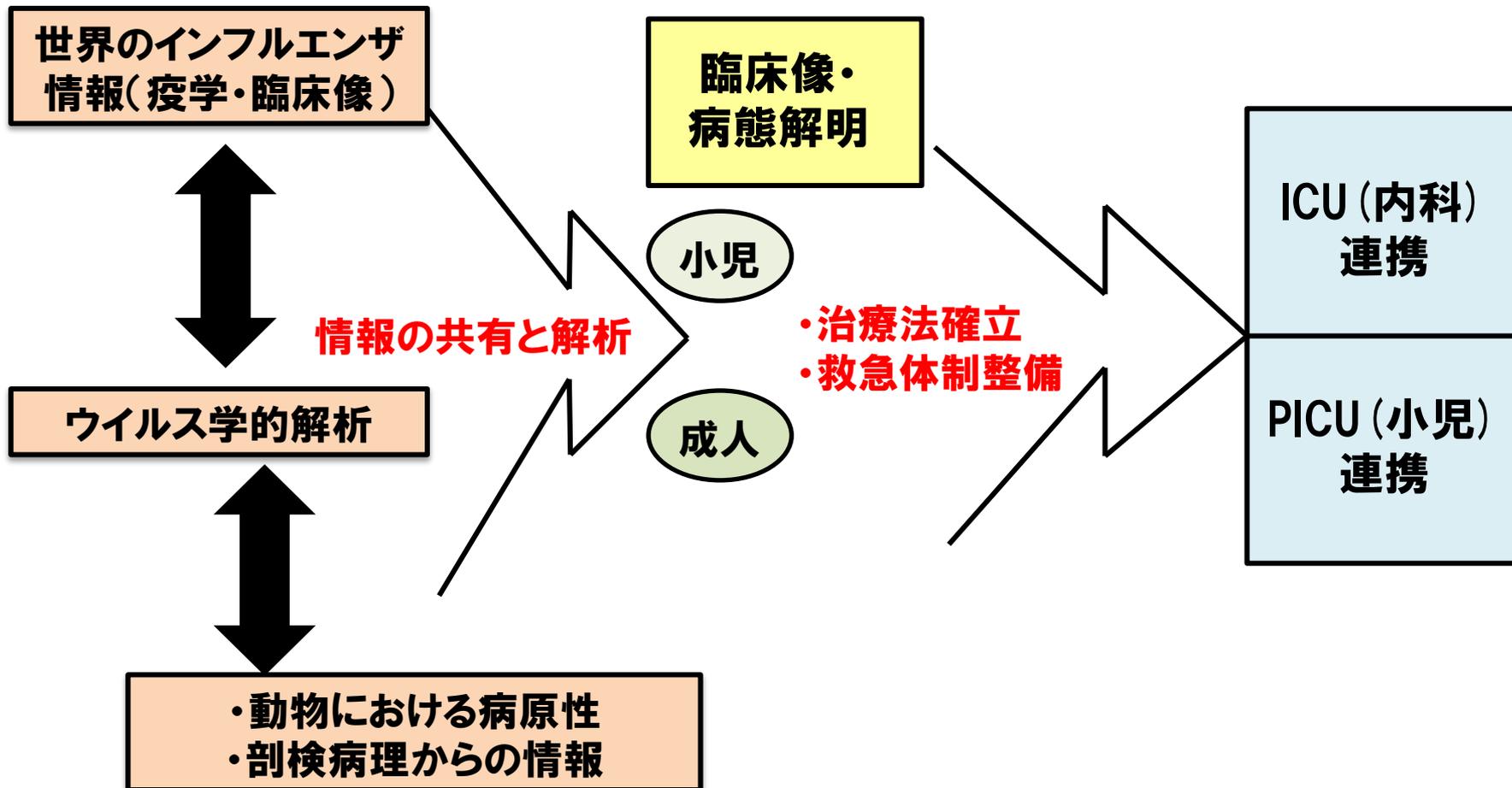
脳症

肺炎

**多臓器不全
その他**

脳症

新たなパンデミックに対する診療体制



ウイルスにより病像は異なる

(ウイルス)

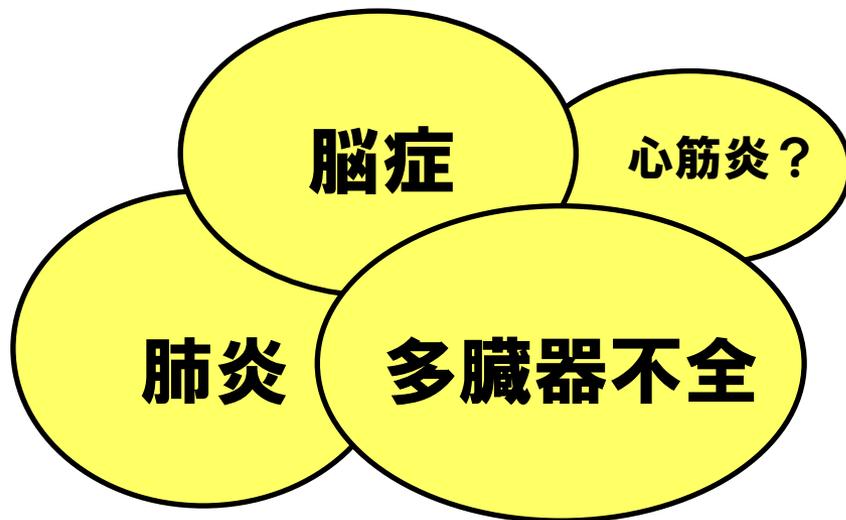
(臨床像)

季節性インフルエンザ → 「脳症」

AH1N1 2009 pdm → 「肺炎」「ARDS」「脳症」

H5N1高病原性
鳥インフルエンザ → 「ARDS」「多臓器不全」

新たなパンデミック → 「その他の病像」?



〈 乳幼児 / 成人 / 高齢者 〉



病態
解明

〈 治療法のoptionを作成〉

・診断 (病態診断を含む)

・抗インフルエンザ薬

・抗サイトカイン療法

・抗炎症・抗酸化療法

・血管透過性亢進の抑制

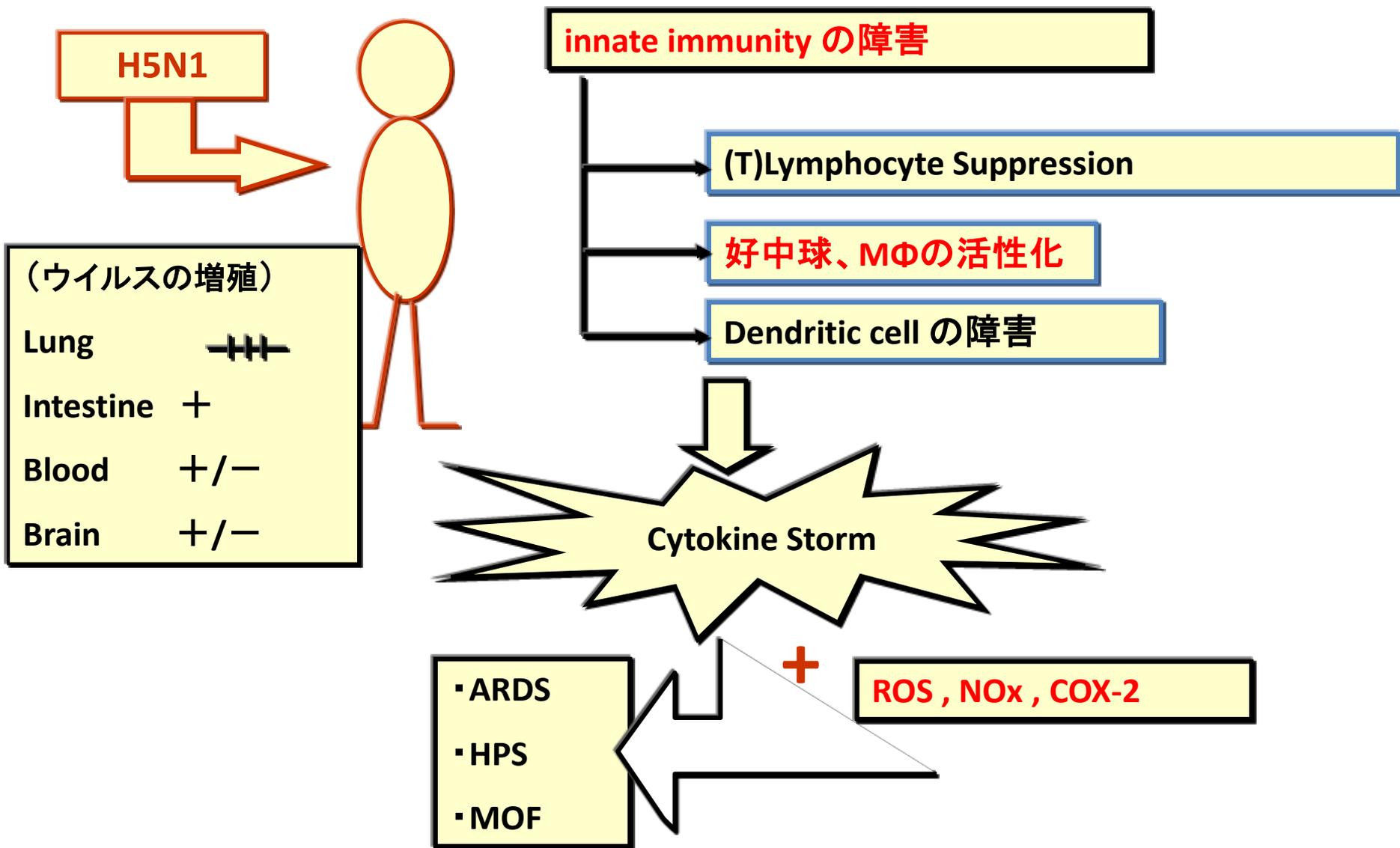
・呼吸管理 / 脳圧管理 / MOF

・ECMO

・救急体制

・PICU/ICU体制整備

現在推測されるH5N1重症化の病態



現代のインフルエンザ診療

「インフルエンザ」の知識
ウイルス学・疫学・感染予防策

抗インフルエンザ薬

インフルエンザワクチン

情報の共有（WHO、厚労省、メディアなど）

小児のパンデミック診療体制

- 基本は「季節性インフルエンザ」の延長線上に設定
- 病原性、感染力に応じて対策を迅速に変更

外来診療（通常時間帯）、休日夜間診療

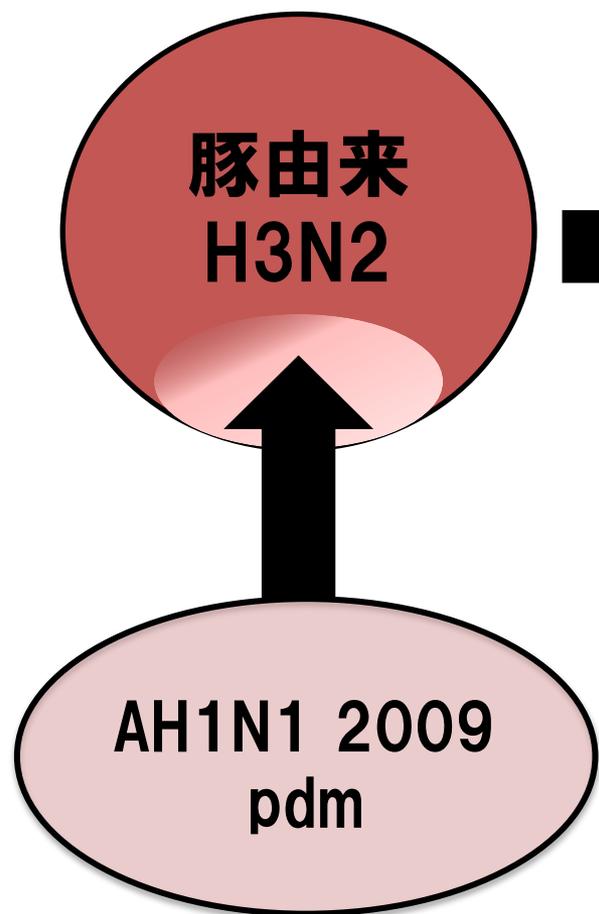
• ワクチン接種体制
（学校などを利用）

• トリアージ機能の充実
• 大学・大病院からの支援

病院での入院対応



今後いろいろな「**新型**」パンデミックが起こりうる
—H5N1だけが脅威ではない—



- ・強い感染力
- ・ヒトーヒト感染
- ・数百例の発症(米国)
- ・やや高い病原性
(小児で高い入院率)

(CDC 2012 Sep.)

(米国内における今後の動向が懸念される)

「高病原性インフルエンザ」パンデミックにおける診療

- ・**標的年齢層と標的臓器・病態・重症度を
早期に見極める**
- ・**それに応じて診療体制整備を実施
—地域によっては自治体のワクを超える必要性—**
- ・**重症例の治療法については、
あらかじめ「病態に応じた治療法のオプション」を設定
—臨床試験を実施する時間的余裕がない—**

**死亡例・後遺症例を可能な限り少なくすれば、
「社会的パニック」を防げる**