

小児のインフルエンザ感染症の重症合併症と死亡

— 新型と関連して —

いずみ 泉 のぶ お 夫

キーワード：重症インフルエンザ感染症，小児，細菌共感染，
急性呼吸窮迫症候群（ARDS），新型インフルエンザ

要 旨

米国の報告から季節性インフルエンザ（Flu）の受診者当りの死亡率は0～5ヶ月～0.02%，6ヶ月～1歳，～0.004%，2～4歳，0.002%，5～11歳，～0.001%，～49歳，0.005%，≥65歳2%，全体0.14%と概算した。新型Fluの死亡率は当初のメキシコを除くと0.1～0.2%で，高齢罹患が少なく弱毒性とは言い難い。メキシコの当初の高死亡率等から新型Fluの空気感染（気道深部での感染）時の危険性を考えた。季節性Fluの小児死亡は稀だが半数は生来健康な児におこる。日本では脳症が注目されるがウイルス性肺炎，細菌（特にMRSA）共感染による肺炎や敗血症などもあり，多くは急激に進行しARDSの合併もある。基礎疾患では慢性肺疾患や心疾患などに加え，神経筋疾患の重要性が指摘されている。

はじめに

新型のインフルエンザ（以下Flu）が世界に拡大した。毒性が主に死亡率より云々されるが，前世紀のパンデミックの初相と同様，新型Fluの死亡者の主体は最も死亡率の小さい思春期から四十代である¹⁾。交叉反応抗体の関与によるとの考えがあるが未解明の点が多い。

季節性Fluでは死亡の90%は65歳以上が占め

る²⁾。毒性の判断は季節性Fluの年齢層別，リスク因子の有無別の重症罹患・死亡の実態を理解したうえで比較すべきである。その理解は季節性Flu対策にも必要である。

日本の小児Fluの死亡原因は脳症が特異に多く論文も数多い^{3,4)}。米国では脳症も認知されてはきたが，肺炎（おそらくウイルス性）が多く，ARDS合併や細菌共感染の増加も指摘される。本稿では脳症の他に焦点を当て小児の季節性Flu死亡についてまとめた。合せて，新型Fluのメキシコでの5月までの高死亡率に照らし考察した。

Nobuo IZUMI

出雲市立総合医療センター小児科
連絡先：〒691-0003 出雲市灘分町613

I. インフルエンザとRSウイルス

1. 米国の年間推計死亡 1990~1999年の間のCDCの死亡集計と病原監視情報から専門的統計モデルを用いFluとRSウイルス関連死亡の平均数と人口10万人当り死亡率が推計された(表1)²⁾。Flu・肺炎死亡(0~4歳38名),呼吸・循環器死亡(Flu・肺炎死亡も含む,同92名),全死亡(罹患中の事故死なども含む,同263名)の3部門の検討があるが,呼吸・循環器死亡(表記)が最適とされる。

乳児を除き,FluがRSウイルスを凌駕する。65歳以上がFlu関連死亡の90%,RSウイルス関連死亡の78%を占める。なお,乳児のFlu受診はRS感染による受診の1/5以下と推定される。

2. Flu受診者の死亡率 乳児は人口の6%が受診として0.01%,1~4歳は20%が受診で0.002%,5~49歳は10%受診で0.005%,65歳以上は5%受診で約2%,全体で10%の受診として0.14%の死亡率と概算される。

II. インフルエンザによる小児の死亡

1. CDCの集計 米国では2003/04年のAH3型Fujian株主体の流行早期から小児死亡の異常多発が察知され,急遽,病原診断した小児死亡例の報告体制が敷かれ,翌季節より正式に届出制になった(日本も同株が流行したが小活動性⁵⁾)。

表2に2007年までの4季節の集計報告を示した^{6,7)}。病原確定例で入院前の死亡も多く,真の数はより大きいと考えられる。

表1 米国におけるインフルエンザとRSウイルスによる年間推計死亡数と死亡率(人口10万人当り),1990年~1999年,Thompsonらより²⁾

年齢層	インフルエンザウイルス		RSウイルス	
	死亡数	10万人当り	死亡数	10万人当り
< 1歳	26	0.6	211	5.3
1~4歳	66	0.4	24	0.2
5~49歳	789	0.5	641	0.4
50~64歳	2,623	7.5	1,634	4.7
≥ 65歳	32,651	98.3	8,811	26.5
全体	36,156	13.8	11,321	4.3

呼吸・循環器死亡(肺炎・インフルエンザ死亡を含む)を引用した。
米国の人口は,年少児は日本の4倍弱,壮年以降は日本の約2倍。

表2 米国における18歳未満児の季節性インフルエンザによる死亡集計

	2003/04 ⁶⁾	2004/05 ⁷⁾	2005/06 ⁷⁾	2006/07 ⁷⁾	計	頻度(1)
0~5ヶ月	18	8	8	11	45	1
6ヶ月~1歳	43	4	13	10	70	0.52
2~4歳	35	9	5	10	59	0.22
5~17歳	57	25	20	42	144	0.12
計	153	47	46	73	319	

Bhatら、2005年⁶⁾およびFinelliら、2008年⁷⁾より作成
(1)年齢当りの頻度を、0~5ヶ月のそれを1として示した。

2. 年齢層 年齢幅を考慮すると死亡は0～5ヶ月で多く、6ヶ月～1歳はその約半数など年長ほど少ない(表2)。

高活動性の2003/04年の対象人口10万人当りの死亡率の推計は0～5ヶ月0.88, 6ヶ月～1歳0.59～0.77, 2～4歳0.23～0.35, 5～17歳0.11である⁶⁾。

前章と同様に受診児当りの死亡率を概算すると、0～5ヶ月0.02%, 6ヶ月～1歳, 0.004%, 2～4歳0.0015%, 5～11歳0.001%となり、小児のFlu死亡は高齢者に比し稀である。

なお、多数入院児では、米国 Philadelphia 小児病院に2000年から4季節に入院の745名(18～21歳27名を含む)中138名(19%)がICU治療となり^{5,8)}、5名が死亡した(先天性心疾患2名、未熟児出生4ヶ月児、健康児、出生時外傷性脳障害者)。カナダ全国の第3次医療機関に2006/07年季節に16歳以下の371名が入院し、42名(11%)がICU治療となり、2名が死亡した(5歳健康児で脳症、5歳重症仮死出生など)⁹⁾。

3. 死亡前後の診断 2003/04年は146名の情報があり、肺炎71名(49%)、敗血症またはショック50名、脳症9名、DIC18名などである⁶⁾。後の3季節は73名の情報があり、肺炎59名(81%)、侵入性細菌感染症(主は敗血症)36名、急性呼吸窮迫症候群(以下ARDS)30名、ショック16名、脳症18名である(重複あり)。

脳症は日本では1990年代半ばより特に5歳未満児で多発し、1998～02年の4季節に計507例が把握され、死亡率は15～30%(近年は10%)であった⁴⁾。米国の出生数は日本の4倍近く、やはり日本で多い。

4. 進行 発症より死亡までの進行は速い。2003/04年季節の報告では29%が3日以内、中央

5日、半数が3～8日の間であり⁶⁾、後の3季節では中央は3～4日で、75%が7日以内である⁷⁾。両者319名中134名(42%)は家庭や救急外来で死亡した。

5. 黄色ブドウ球菌共感染 高齢者はFlu症状より回復中・後の二次性細菌性肺炎が多い。小児のFlu肺炎は高齢者よりはるかに少ないが、普通、Flu症状の最中に急速進行し、純ウイルス性肺炎または細菌共(混合)感染による。

2003/04年季節では細菌培養が実施された102名中24名で共感染(肺炎52例中21例、敗血症またはショック40例中18例、重複あり)を認め、検出菌は黄色ブドウ球菌11例(MRSA 6例)、A群溶連菌3例、肺炎球菌2例などである⁶⁾。

次の2季節では共感染死は10例(11%)であったが2006/07年は26例(35%)と急増し、黄色ブドウ球菌が22名(無菌部位から18件、気管内チューブから4件)と突出し、14件(64%)はMRSAであった⁷⁾。この22名中14名でX線写真に肺炎像を認め、10名はARDSと診断された。

米国2州よりこの季節のFlu関連MRSA市中肺炎10例の報告がある¹⁰⁾。5名は小児で(それまで健康、中央10歳)、4ヶ月児を除き死亡(呼吸器症状出現後3名は2～3日に、1名は約20日の集中治療後)、成人5名(21～48歳)のうち2名(生来健康)も死亡した。

最近のMRSA皮膚軟部組織感染症を3名が自身に1名が家族に認め、診断の指標になる。全分離菌から壊死性肺炎との関連が指摘されるPanton-Valentine leukocidin 毒素遺伝子が検出された。

6. 電撃的進行・サイトカイン嵐 Flu脳症では発熱より短時間に意識障害や痙攣をきたし、急速にDICや遅れ多臓器不全に至る。Flu発症

と同時的に脳内グリア細胞が異常活性化し高サイトカイン状態となり、全身に波及する⁴⁾。5～10%で背景に先天代謝異常があり¹¹⁾、電撃的進行に関する可能性がある^{6,11)}。

ARDSは重症ウイルス性肺炎、敗血症などを基礎に肺局所か全身性の高サイトカイン状態による肺微小血管の透過性亢進型肺水腫をきたし、電撃的に重篤な呼吸障害に至る。診断基準は1)急性発症、2)低酸素血症 ($PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg)、3)両側肺浸潤影、4)左心不全なしである。病原による増悪か鑑別は必ずしも容易でない¹²⁾。

ARDSは鳥Flu (H5N1) のヒト感染の死因の多くを占め、スペイン風邪でも重要と推定されるが、季節性Fluでも認め^{12,13,14)}、米国の2004年から3季節の小児死亡73名中30名に認めた⁷⁾。

7. 基礎疾患 米国の2003/04年季節の死亡児の47%は生来健康だった⁶⁾。慢性肺疾患30名(気管支肺異形成7名、喘息のみは12名)、先天性心疾患13名などである。49名(33%)に神経筋疾患(精神発達遅滞42名、痙攣性疾患23名、脳性麻痺14名)があった。

Fluなど呼吸器ウイルス感染症の重症化の基礎疾患として慢性肺疾患が重要とされてき、35歳まで気管支喘息、以降はCOPD(66%)と喘息とされる¹⁵⁾。近年、小児で神経筋疾患が重要とされ

米国Fluワクチン指針で特別に配慮する疾患に加えられた^{8,16)}。肺機能や分泌物の処理能力の不良から呼吸不全をきたしやすい。

Ⅲ. 新型インフルエンザに関連して

I, II章を今回のパンデミックの最新の文献に照らし考察する。

1. ブタインフルエンザ 米国では以前よりブタの間で古典的ブタFlu (H1N1, ほとんど同一)が流行し、毎年1～2名のヒト感染者があった。1998年よりヒト、ブタ、鳥の遺伝子分節より再構成された新しいH1ブタFluが出現し、監視が強化され、ヒト感染者も2005年から11名確認されていた¹⁷⁾。

2. ブタFluのヒト・ヒト感染 南カリフォルニアで3月末にブタと接触のない小児2名がブタFlu(前項と一連だが新種)に罹患した。同時期メキシコで3月のFlu季節終了頃から重症肺炎が異常発生した¹⁸⁾。4月中旬に両者の病原が同一の新型ブタFluで、これのヒト・ヒト感染と判明した。

3. 高死亡率 メキシコでの5月29日(日本で360名の頃)までの年齢層別の確定診断と死亡の件数を表3に示した¹⁹⁾。疑い例約42,000名中、検査実施は25,000名、陽性率は21%である。実数は

表3 メキシコにおける新型インフルエンザの確定診断例
- 5月29日までの年齢層別の件数と死亡率 -

CDC¹⁹⁾より改変

年齢層	確定診断例	人口10万当り	死亡数	死亡率
0～4歳	695	7.3	5	0.7%
5～14歳	1,517	7.1	7	0.5
15～29歳	1,704	5.8	26	1.5
30～59歳	1,251	3.3	54	4.3
≥60歳	112	1.2	5	4.5
計	5,337 ※	5.0	97	1.8

※ 年齢不詳 58名(死亡者はなし)を含む。

表の1.7倍以上であろう。

死亡率は全体で1.8%である。表1で推計した季節性Fluの死亡率、全体の0.14%、5~49歳の0.005%等と比較し思春期から壮年期で顕著であるがどの年齢層でも大きい。WHOの報告の確定診断者が5,000名を超えた時の死亡数と日付はメキシコ97名(6/1)、米国5名(5/19)、カナダ13名(6/22)、オーストラリア10名(7/6)とメキシコで際立つ。メキシコも10,000名の時は119名(7/3)で後半は22名に減った。

当初のメキシコを除き、5,000名当たり10名の死亡として0.2%の率は高齢者層が少ないことを考えると高率である。既に各国で全数把握の体制でなく、季節性Fluの死亡者数や入院数との比較などが指標になる。

4. 交叉反応抗体 高齢者の罹患・死亡が少ない理由に(部分的)防御抗体の存在が考えられている。しかし、15~59歳の死亡率が0~4歳のそれを上回ることや、メキシコでの6月以降の死亡率の低下は説明できない。

5. 伝播因子 メキシコで当初、特異に重症肺炎が多発した原因を追求する必要がある。同様の事態の再発を防ぎ、重症例を更に減らし、季節性Fluの対策にも役立ち得る。

過去のパンデミックでも罹患・死亡率に地域差があり、住民の免疫状態と伝播因子(社会的交流など)の関与が指摘される¹⁾。僭越ながら後者につき考察した。

6. 重症肺炎の詳細 メキシコ市の国立呼吸器疾患研究所に4月24日までに新型Fluが確認された18名の肺炎患者が入院した²⁰⁾。小児5名、19~39歳5名、40~52歳7名、61歳1名である。10名がALI(急性肺障害; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg)、6名がARDSと診断され12名が人工呼

吸を受けた。小児2名と43~52歳の5名が死亡した(成人の高血圧2名、睡眠時無呼吸1名の他は生来健康)。

剖検でウイルスの直接障害と目される肺胞障害を認め、サイトカイン嵐も伴うと考えられ、細菌の共感染例は無かった²⁰⁾。

7. 空気感染 通常のFluの主な増殖部位は上気道で、肺胞障害は空気感染を示しうる。一部の非高リスク者の重篤化は、今回の新型Fluは飛沫感染では軽症ですむが、エアゾルによる肺胞付近の感染で重篤化する性質が強いことを示すかもしれない。本章第1項の最近のブタFlu感染者11名中2名が人工呼吸を受けたが、うち1名はブタ小屋の傍を通っただけである¹⁷⁾。

米国で5月5日までに642名の新型Flu感染が確認され、発症前7日以内のメキシコ滞在者は情報が有る者全体の18%、入院(9%)の32%(4名(0.6%)が人工呼吸)になる²¹⁾。メキシコでの特別な感染様式を考えたい。

8. メキシコ市と空気感染 患者の多数は市から出た。11月~4月は乾季、6月~9月は雨季でFlu季節は普通、10月から3月である。1年中温暖で平均気温は15°C前後だが昼夜の差が大きく、5月の最高は25°Cを超える

乾燥・高気温で患者の飛沫水分は蒸発し飛沫核になり、下気道・肺胞に到達しやすくなる²²⁾。市は標高2,200m台で気圧が低く(世界唯一の高地の大都市)、一層に蒸発しやすい。条件は季節性Fluも似るが、新型ウイルスが肺胞障害をきたしやすければ、5月までの重症肺炎の多発も雨季になってからの軽症化も説明できる。

空気感染は換気不良の閉鎖空間でおきる(離れた部屋へも拡散し得るがこの場合のウイルス量は小さい。)市は盆地で都市の空気も滞りがちであ

る。なお、当初の肺炎死亡18名は乳幼児3名、学生6名、タクシー運転手2名、家政婦3名などである²⁰⁾。

9. 冬季に向けて 日本も冬季は乾燥する。暖房し室内を密閉しがちで空気感染のリスクが増す(特に乳幼児と高齢者)。季節性Flu以上の重症者が出る可能性は大きい。

室内の換気、湿度の保持に一層の注意を払う。高リスク者と同じ空間が避けられない場合はN95マスクも考慮する。

おわりに

新型Fluの第二波(本格波)が早くも押し寄せてきつつある。日本では小児の脳症の知識は豊富だが、他の重症合併症への構えは十分とは言えず、主に米国の報告の概要をまとめた。

新型Fluのメキシコでの初期の重症肺炎の多発から、これが空気感染(気道深部に感染)した場合の危険性について私見を述べた。

文 献

- 1) Miller MA et al: The signature features of influenza pandemics — Implications for policy. *N Engl J Med* 360: 2595-2598, 2009
- 2) Thompson WW et al: Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 289: 179-186, 2003
- 3) Morishima T et al: Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 35: 512-517, 2002
- 4) 横田俊平: インフルエンザ脳症—病態と発症メカニズム—. *日本臨床* 61: 1953-1958, 2003
- 5) 泉 信夫: 乳児のインフルエンザ感染症—受診と入院—. *島根医学* 29: 140-146, 2009
- 6) Bhat N et al: Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 353: 2559-2567, 2005
- 7) Finelli L et al: Influenza-associated pediatric mortality in the United States: Increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics* 122: 805-811, 2008
- 8) Coffin SE et al: Incidence, complications, and risk factors for prolonged stay in children hospitalized with community-acquired influenza. *Pediatrics* 119: 740-748, 2007
- 9) Burton C et al: Children hospitalized with influenza during the 2006-2007 season: A report from the Canadian Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). *CCDR* 34: 17-32, 2008
- 10) CDC, Pogue M et al: Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza — Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *MMWR* 56: 325-329, 2007
- 11) 山口清次ほか: 病態の解明特に先天代謝異常との関連に関する研究. 厚労科学研究平成17年度研究報告, インフルエンザ脳症の発症因子の解明と治療及び予防方法の確立に関する研究. p 85-87, 2006
- 12) 杉野圭史, 本間栄: インフルエンザウイルス感染後にARDSを合併した重症肺炎の病態と治療. *医学のあゆみ* 224: 820-825, 2008
- 13) 米川貴博ほか: A型インフルエンザ罹患時に重篤な呼吸不全を合併した3歳女児例. *日本小児科学会雑誌* 111: 486-490, 2007
- 14) 石井茂樹ほか: 急性呼吸窮迫症候群を合併したインフルエンザ脳症の1例. *日本小児科学会雑誌* 113: 717-721, 2009
- 15) Glezen WP et al: Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 283: 499-505, 2000
- 16) Keren R et al: Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA* 294: 2188-2194, 2005
- 17) Shinde V et al: Triple-reassortant swine influenza A (H1N1) in humans in the United States, 2005-2009. *N*

- Engl J Med 360: 2616-2625, 2009
- 18) Chowell G et al: Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. N Engl J Med 361: 674-679, 2009
- 19) CDC, Cordova JA et al: Update: Novel influenza A (H1N1) virus infection — Mexico, March-May, 2009. MMWR 58: 585-589, 2009
- 20) Perez-Padilla R et al: Pneumonia and respiratory failure from swine-origine influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 361: 680-689, 2009
- 21) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 360: 2605-2615, 2009
- 22) Hall CB: The spread of influenza and other respiratory viruses: Complexities and conjectures. Clin Infect Dis 45: 353-359, 2007