

Influenza (H1N1) 2009 感染による

小児入院肺炎例の解析

— 呼吸器合併症の有無による臨床的特徴 —

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

長谷川 真紀

2012 年

指導教員 麦島 秀雄

Influenza (H1N1) 2009 感染による

小児入院肺炎例の解析

— 呼吸器合併症の有無による臨床的特徴 —

日本大学医学部小児科学系小児科学分野

長谷川 真紀

2012 年

指導教員 麦島 秀雄

目 次

① 概 要	1-3 頁
② 緒 言	4-6 頁
③ 対象と方法	6-15 頁
④ 結 果	16-23 頁
⑤ 考 察	23-31 頁
⑥ まとめ	31 頁
⑦ 謝 辞	32 頁
⑧ 表	33-36 頁
⑨ 図	37-47 頁
⑩ 引用文献	48-53 頁
⑪ 研究業績	54-62 頁

概 要

【背景および目的】 Influenza (H1N1) 2009 感染症は、2009 年に世界中で大流行した新興感染症で、本邦では、2009 年 8 月頃から本格的な流行が始まった。流行拡大に伴い、小児では influenza (H1N1) 2009 感染による重篤な呼吸器合併症が散見され、重篤化要因として気管支喘息等の基礎疾患の保持が報告されている。そこで本研究では influenza (H1N1) 2009 による入院肺炎例について、重篤な呼吸器合併症の有無によって 2 グループに層別し、その臨床的特徴を後方視的に解析することを目的とした。

【対象と方法】 2009 年 8 月から 2010 年 3 月までの間に、日本大学医学部付属練馬光が丘病院小児総合診療科を受診し、インフルエンザ迅速検査にて A 型陽性であった 1,777 人のうち、入院した 121 例(6.8%)を対象とした。そのうちの肺炎 56 例(46.3%)について、real-time PCR を実行し、influenza (H1N1) 2009 感染と診断した。各症例の入院から退院までの詳細を、病歴から調査した。

【結果】 Influenza (H1N1) 2009 による入院肺炎例 56 例の平均年齢

は 6.9 歳 (± 2.9 歳 : SD), 気管支喘息の既往は 35.7%であった。これらの気管支喘息の真の重症度は 80.0%が寛解, 間欠型, 軽症持続型であり, 気管支喘息の重症度は決して高くなかった。発熱から 3 日以内での入院が 80.4%を占めた。42 例 (75.0%) が入院時に呼吸窮迫を認め, 酸素投与を必要とした。第 3 病日までに入院した症例では, 血液検査で明らかな好中球増加とリンパ球減少を認めた。肺炎像はびまん性よりも局在性が圧倒的に多く, 浸潤部位は右下肺野が最多であった。98.2%に 5 日間の抗ウイルス薬を投与した。

肺炎例 56 例のうち, 14 例は縦隔気腫や広範囲の無気肺等の重篤な呼吸器合併症を来していた (合併症群)。これらの例は, 非合併症群 ($n=42$) に比べて入院時の酸素飽和度が低いこと ($p=0.034$), 非特異的 IgE 値が高値であること ($p=0.003$) に有意差が認められたが, 合併症群が非合併症群に比べて気管支喘息の重症度が高い傾向はなかった。また, 合併症群では有意に isoproterenol が使用され ($p=0.001$), かつ酸素投与期間 ($p=0.010$) と入院期間 ($p=0.001$) が長かった。最終的に全例が後遺症なく軽快退院した。

real-time PCR で influenza (H1N1) 2009 陽性と判定された症例のウイルス分離率は、ウイルス検査用専用器材を用いた場合 85.7%、通常の器材では 18.2%であった。専用器材による検体採取では、少ない菌量でもウイルスが分離できた。

分離できたウイルスのうち oseltamivir 耐性に関わる遺伝子変異を有する株は認められなかった。

【結論】 Influenza (H1N1) 2009 感染による入院肺炎例の解析から、気管支喘息の既往がないか、あるいは気管支喘息の重症度が高くなくとも、アレルギー素因を有する児、特に非特異的 IgE 値が高値を示す児は、influenza (H1N1) 2009 に感染すると、下気道や肺胞における IgE を介した好酸球性の過剰反応により、低酸素血症を伴う重篤な呼吸器合併症をきたしやすいため、十分な管理が必要である。

また、諸外国と比べ良好なアウトカムに至った理由として、発症から短時間での受診、早期診断、抗ウイルス薬の早期投与が可能である日本の医療環境が考えられた。

緒 言

2008年以前，本邦では季節型 influenza virus(Flu)は毎年冬季に流行していた．季節型 Flu 感染による死亡者の大多数は高齢者で，肺炎を合併する率が高い．一方小児での死亡原因のほとんどは脳症である¹⁾．小児の季節型 Flu 感染による肺炎の合併は 1.4%²⁾ ～8.2%³⁾ で，0～5歳に多い．小児の季節型 Flu 感染による肺炎はウイルス性の間質性肺炎か細菌性肺炎が多く，抗ウイルス薬の投与がされていないか遅れた症例が 60%を占める³⁾．気管支喘息の関与は明らかではない．

Influenza (H1N1) 2009 感染症は，2009年4月にメキシコにおいて初めて感染者が確認された新興感染症であるが，瞬く間に世界中へ拡散し，大流行を来した疾患である．同年，Centers for Disease Control and Prevention(CDC)が4月15日から5月5日までの間に解析した 642人の influenza (H1N1) 2009 感染者は，その 60%が 18歳以下であった．そのことから，influenza (H1N1) 2009 には中高年よりもむしろ若年者や小児が罹患しやすいことが示唆された⁴⁾．

また同年，CDC は 4月から 8月にかけて influenza (H1N1) 2009

感染に関連した 18 歳未満の死亡例に対する解析から、小児では 5 歳未満と神経疾患等の基礎疾患を有する際に、死亡リスクが高いと報告した⁵⁾。カリフォルニア州では、influenza (H1N1) 2009 感染による入院例の致死率は 11%、その主たる死亡原因はウイルス性肺炎と急性呼吸窮迫症候群であったことが報告されている⁶⁾。

本邦では、2009 年 5 月にカナダからの帰国者に初めての感染例が確認され、8 月頃から本格的な流行が始まった。流行拡大に伴い、小児では influenza (H1N1) 2009 感染による縦隔気腫や plastic bronchitis などの重篤な呼吸器合併症が散見されるようになった。著者らは、plastic bronchitis 例等の報告^{7) 8)}に加え、5 施設共同研究による influenza (H1N1) 2009 肺炎例の解析を行い、臨床症状と血液検査値の特徴について報告している⁹⁾。その中で、気管支喘息等の基礎疾患保持例において重篤化しやすいことを明らかにしたが、我が国の他の医療機関からも同様の成績が報告されている^{10) 11)}。しかし気管支喘息保持例の詳細は明らかにされていない。

本研究においては、日本大学医学部附属練馬光が丘病院小児総合診

療科に入院となった influenza (H1N1) 2009 感染例の中の肺炎例の
みについて、重篤な呼吸器合併症の有無によって 2 グループに層別し、
その臨床的特徴、気管支喘息やアレルギー素因との関連を後方視的に
解析した。

また、季節型 Flu の抗ウイルス薬耐性株の増加は著しく、influenza
(H1N1) 2009 においても同様に抗ウイルス薬耐性株の出現が危惧さ
れる¹²⁾。よって一部の症例の検査材料から influenza (H1N1) 2009
の分離を行い、抗ウイルス薬耐性の有無を遺伝子学的に解析した。こ
れらの成績について、併せて報告する。

対象と方法

1. 対象

2009 年 8 月から 2010 年 3 月までの 8 カ月間に、日本大学医学部付
属練馬光が丘病院小児総合診療科・外来を受診し、インフルエンザ迅
速検査(クイックナビー Flu, デンカ生研)にて A 型陽性であった 1,777
人のうち、入院した 121 例(6.8%)を対象とした。

そのうちの肺炎 56 例(46.3%)について，入院時に保護者の同意を得て採取した上咽頭ぬぐい液，あるいは吸引痰に対して real-time reverse transcription (RT) PCR を実行し，季節型 Flu と識別して，influenza (H1N1) 2009 と診断した．その他に，呼吸器系ウイルスの迅速検索と細菌検索も併せて実施した．これら一連の検査の実施は，院内倫理委員会の審査を受け，承認の上施行した．

また，血液検査と胸部 X 線撮影も入院時に施行した．

2. 症例の因子解析

対象例の入院時における背景因子ならびに臨床症状については，診療記録を元に後方視的調査を行い，特に縦隔気腫，胸部 X 線立位正面像で肋横隔膜角の鈍化をみとめる胸水貯留，複数の肺葉にまたがる広範囲の無気肺，plastic bronchitis 等の重篤な呼吸器合併症の有無を調べた．肺炎 56 例のうち，最終的に肺炎以外の重篤な呼吸器合併症が見られた例を合併症群(n=14)，それ以外の例を非合併症群(n=42)として

グループ分けした。また、血液検査値は年齢により基準値が異なるため、両群を 5 歳以下群と 6 歳以上群とに分けて解析した。多呼吸の有無は、小児呼吸器感染症診療ガイドライン¹³⁾に基づき、年齢別呼吸数の正常値以上を多呼吸とした。

3. real-time RT PCR によるウイルスおよび細菌検索

1) DNA/RNA の抽出

患児より採取された上咽頭ぬぐい液、あるいは吸引痰は、北里大学北里生命科学研究所に持参し、real-time RT PCR 法によるウイルス検索ならびに細菌検索を図 1 に示すプロトコールに従って実施した¹⁴⁾¹⁵⁾。

その方法を簡単に記すと、検査材料は pleuropneumonia-like organisms (PPL0) broth (Difco Inc., Detroit Mich.USA) に混釈した後、4℃、5,000rpm、5 分の遠心を行った。その後沈渣 150 μ l を残して上清を除去し、ミキサーにてよく混合後、100 μ l のサンプルから EXTRAGEN II (トーソー(株))を用いて DNA/RNA を抽出した。残

りは培養用とした。

まず 100 μ l のサンプルは 8 μ l の核酸共沈剤があらかじめ分注されているエッペンドルフチューブへ加えた。10 秒間ボルテックスを行った後、タンパク質変性剤を含む 60% イソプロパノール 500 μ l を加え、さらに 10 秒間ボルテックス後、4°C で 12,000rpm, 3 分遠心を行った。上清をすべて捨て去った後、40% イソプロパノールを 200 μ l 加え、再度同一条件で遠心操作を実施、上清は完全に吸引破棄した。最後に 40 μ l の DNase, RNase free の DW を加え、DNA/RNA 抽出液とした。抽出操作の所要時間は約 10 分である。

2) ウイルス検索

ウイルスの検索は、第一段階として complementary-DNA(cDNA)の合成を行った。5 μ l の DNA/RNA 抽出液を、ランダムプライマーを含む試薬 40 μ l が分注された 200 μ l 用チューブへ注入し、37°C ; 15 分、85°C ; 5 秒の条件で RNA ウイルス用 RT PCR を行い、すばやく冷却して cDNA サンプルとした。

Influenza (H1N1) 2009 の迅速検索に用いた sense primer は 5'

-GCGAACTTCAGTGTAATC- 3' , reverse primer は 5'
-AATTTCTCCAACCTATTGCTC-3' である . これらの primer は
nonstructural protein 1 (accession number FJ966086) 遺伝子 (87 bp)
を増幅するように設計されている . この遺伝子の配列は 5'
-GCGAACTTCAGTGTAATCTTTAACCGATTAGAGACCTTGATACTA
CTAAGGGCTTTCAGGAGGGAGCAATAGTTGGAGAAATT- 3'
である . molecular beacon (MB) probe は 3' 側に蛍光色素の
6-carboxyfluorescein, 5' 側には black hole quencher 1 を結合させ
た 3'-CGCGATGACCTTGATACTACTAAGGGCTTATCGCG-BHQ1-5'
とした⁴⁾ .

Influenza (H1N1) 2009 以外のウイルス検索には, respiratory
syncytial virus(RSV) A および B, adenovirus(ADV), rhino virus(RV),
human metapneumovirus(hMPV) , human bocavirus(HBoV) ,
parainfluenza virus(PIV) 1-3, 季節型 influenza virus (Flu)A および
B の 11 種の呼吸器系ウイルスが検索できる CycleavePCR 呼吸器系感
染症起因ウイルス検出キット試薬(CY216, (株)タカラバイオ)を用いた .

キット化された試薬は、添付された能書に従って調整し、あらかじめ一連の 96 穴パネルへ 50 μ l ずつ分注して -30°C に凍結保存, 使用時に氷上にて融解して使用した. これに前述の cDNA 液を 2 μ l ずつ加え, 95°C, 10 秒の処理後, 1 サイクル 95°C ; 5 秒, 55°C ; 15 秒, 72°C ; 20 秒の増幅反応条件で, 40 cycle の real-time PCR を実行した. 使用機器は Thermal Cycler Dice TP800((株)タカラバイオ)である.

図 2 には, PCR 反応 20 cycle で influenza (H1N1) 2009 に対し陽性反応を示した 1 例を示す. 使用機器に接続されたパーソナルコンピュータ上の画面である.

3) 細菌検索

細菌検索には, *Streptococcus pneumoniae*(肺炎球菌), *Haemophilus influenzae*(インフルエンザ菌), *Streptococcus pyogenes*(A 群溶血性レンサ菌 : GAS), *Mycoplasma pneumoniae*(マイコプラズマ菌), *Chlamidophila pneumoniae*(クラミドフィラ菌), *Legionella pneumophila*(レジオネラ菌)の 6 菌種が検索できる呼吸器系感染症細菌検出キット試薬(CY214, (株)タカラバイオ)を用いた.

キット化された試薬は，ウイルスの場合と同様に，添付された能書に従って調整し，あらかじめ一連の 96 穴パネルへ 50 μ l ずつ分注して -30℃ に凍結保存，使用時に氷上にて融解して使用した．これに DNA/RNA 抽出液を 2 μ l ずつ加え，ウイルス検索時と同一の DNA 増幅条件で PCR を実行した．DNA/RNA 抽出からウイルスおよび細菌の PCR 結果が得られるまでの所要時間は 2 時間である．

4) 細菌培養

一般細菌の培養には，検査材料を PPLO broth に混釈し，遠心，混合後，5 μ l ずつ使用した．sheep blood agar(血液寒天培地，(株)日本 BD 社)と，chocolate agar II(チョコレート寒天培地，(株)日本 BD 社)へ塗り広げ，37℃，5% CO₂ 存在下で培養を行った．20 時間培養後，培地上の菌数を測定すると同時に，それらの細菌の中から病原性を有すると思われるコロニーを単離培養した後，菌種を同定した．肺炎球菌の同定は，オプトヒン感受性と自己融解酵素産出能を調べ，インフルエンザ菌の同定には，XV 因子の要求性，ウマ血液の溶血性，および P6 タンパクの有無を遺伝子レベルで調べた．

4. MDCK 細胞を用いた influenza (H1N1) 2009 の分離

Influenza (H1N1) 2009 の分離は，ウイルス検査用検体を採取する専用器材(EX swab002, (株)栄研)にて上咽頭をぬぐって採取した検体 (n=16)，および細菌検査に用いる通常の器材 (シードスワブ γ 2 号, (株)栄研)にて採取した検体 (n=11) について実施した．ウイルス分離に用いた細胞は MDCK 細胞である．

採取した検体は，検体輸送用培地(BD ユニバーサル バイラルトランスポート, (株)日本 BD 社)に混釈した．専用機材を 5,000rpm, 10 分遠心し，その上清を単層形成した MDCK 細胞に 300 μl 接種した．34°C のインキュベータ内で 45 分間ウイルスを吸着させる．次に上清を廃棄し，トリプシン (5 μg/ml) を加えた MEM 液体培地 (Cat.#M0275 Sigma, USA) を 1ml 加え 34°C で培養した．

毎日顕微鏡にて培地を観察し，細胞変性を指標にウイルスを単離した．さらにそれらに対して real-time RT PCR を実施，influenza (H1N1) 2009 であることを確認した．

5. influenza (H1N1) 2009 の oseltamivir 耐性遺伝子 (H275Y) の検 索

分離された influenza (H1N1) 2009 について、国立感染症研究所
によって抗ウイルス薬耐性を調べるプライマーとして公表された、
sense primer : 5' -ACACAAGAGTCTGAATGTG - 3' と、reverse
primer: 5' -GGATCCCAAATCATCTCAAA-3' を用い、oseltamivir 耐
性に関わる遺伝子変異、すなわち H275Y 変異の有無を解析した。

その方法を簡単に記すと、分離された influenza (H1N1) 2009 の
cDNA 液 2 μ l を、試薬 *Premix EX Taq*TM Hot Start Version((株)タカ
ラバイオ) と前述の sense primer (100pmol/ μ l) 0.25 μ l, reverse
primer (100pmol/ μ l) 0.25 μ l が分注されたチューブに加え、50 μ l
とした。94°C、5 分の処理後、1 サイクル 94°C ; 30 秒, 52°C ; 1 分,
72°C ; 2 分の増幅反応条件で、40 cycle の PCR を実行した。増幅され
た PCR 産物を QIA quick PCR Purification Kit((株)QIAGEN)で精製
した。

精製された DNA 1 μ l を、シーケンス反応液 BigDye Terminator

v3.1 Cycle Sequencing Kit((株)アプライドバイオシステムジャパン) , 蛍光色素 Premix $1\mu\text{l}$, sense primer ($5\text{pmol}/\mu\text{l}$) $1\mu\text{l}$ を含む 96 穴プレートに加え, 合計 $20\mu\text{l}$ とした. 96°C , 1 分の処理後, 1 サイクル 96°C ; 10 秒, 50°C ; 5 秒, 60°C ; 4 分の反応条件で, 25 cycle のシーケンス反応を行った. エタノール沈殿にて精製したシーケンス反応産物をシーケンサー(Applied Biosystems 3130/3130×1 Genetic Analyzer, (株)アプライドバイオシステムジャパン)にセットし, 塩基配列の解析を行った.

6. 統計学的解析

統計学的解析には, 「Microsoft エクセル統計 2010 (SSRI, (株)社会情報サービス)」 および Prism Vesion5.0 (GraphPad Software Inc. , USA)を使用した. 好中球数, リンパ球数および非特異的 IgE 値は Whisker and Plot 法による箱ヒゲ解析を実施, 平均値と SD を表示し, Mann-Whitney U 検定を施行した. $p < 0.05$ を有意差ありと判定した.

結 果

1. 入院例に占める呼吸器疾患の内訳

対象期間中に influenza (H1N1) 2009 罹患により入院となった 121 例 (6.8%) の月別分布と年齢分布を図 3 に示す。2009 年 8 月から流行し始め, 11 月がピーク, 2010 年 2 月までの約 6 ヶ月間で終息した(図 3 A)。発症例は 0 歳から 14 歳までと乳幼児だけでなく学童以上に幅広く分布しており (図 3 B), 平均年齢は 6.3 歳(±3.6 歳 : SD)であった。性別では男児が 76 例 (62.8%) とやや多かった。

入院例の主症状は, 図 4 に示すように, 呼吸器症状が 72 例(59.5%) と多くを占め, 次いで神経症状が 24 例(19.8%), 消化器症状が 14 例(11.6%), その他 11 例(9.1%)であった。呼吸器症状を主訴とした症例の最終診断名は肺炎が 56 例(46.3%)と最も多く, 平均年齢は 6.9 歳(±2.9 歳 : SD)で, 入院全体と同様に乳幼児だけでなくむしろ学童以上の年齢に多く分布していた(図 3 B)。呼吸器症状を有した残りの症例は, 気管支炎が 2 例(1.7%), 気管支喘息が 12 例(9.9%), 細気管支炎が 2 例(1.7%)であった (図 4)。

神経症状を主訴とした症例の最終診断名は脳症が 7 例，熱性けいれんが 14 例，熱せん妄が 3 例であった（図 4）。

2. 肺炎例の患者背景と臨床所見

肺炎例のうち，14 例(25.0%) に肺炎以外の重篤な呼吸器合併症が認められ，その内訳は縦隔気腫が 4 例(7.1%)，胸水貯留が 6 例(10.7%)，無気肺が 6 例(10.7%)，plastic bronchitis が 1 例(1.8%) であった（図 4）。

これらの肺炎例を合併症群(n=14)と非合併症群(n=42)とに分け，表 1 に患者背景と臨床所見を比較した。

性別，年齢分布，気管支喘息の既往等については，両群に差を認めなかった。発熱から入院までの期間を比較すると，有意差は認められなかったものの，非合併症群では発熱から平均 3.0 日目で入院となっているのに対し，合併症群では平均 1.8 日目であった。肺炎全体では，発熱から 3 日以内の入院が 80.4%を占めた。

臨床症状の比較では，両群とも入院時に浅速呼吸や陥没呼吸などの

呼吸窮迫症状を認めた症例が多かった。ただし、酸素飽和度については、非合併症群に比べ合併症群で 93%以下の低値を示す例が有意に多かった($p = 0.034$)。

肺炎例全体の中で気管支喘息以外にアレルギー性鼻炎、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の既往があったのは 13 例 (23.2%) であった。気管支喘息の既往があったのは 20 例 (35.7%) であった。その 20 例について、小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012¹⁶⁾ に基づき、気管支喘息の重症度を図 5 に示す。みかけの重症度は気管支喘息の症状の頻度と程度から分類され、真の重症度は長期管理薬の治療ステップを考慮し、みかけの重症度から長期管理薬の効果を差し引いた重症度である。みかけの重症度はほとんどが寛解と間欠型で、中等症持続型以上の重症例はなかった。他方、真の重症度は寛解と間欠型が 55.0%、軽症持続型が 25.0%、中等症持続型が 20.0% であった。合併症群が非合併症群に比べて気管支喘息の重症度が高いといった傾向は認められなかった。

3. 入院時血液検査所見

合併症群と非合併症群における入院時の血液検査所見について、それぞれをさらに 5 歳以下と 6 歳以上とに分けて比較した結果を表 2 に示す。

合併症群と 6 歳以上の非合併症群では、正常値と比較し明らかなリンパ球の低下を認めた。全ての群において、CRP の平均値は軽度の上昇にとどまり、LDH と CK の平均値は、正常範囲内であった。非特異的 IgE の平均値は、どの群も正常値より高値であった。

図 6 A と B には、6 歳以上の合併症群と非合併症群について、第 3 病日以内の入院例と第 4 病日以降の入院例に分けた好中球数とリンパ球数の分布を示す。第 3 病日以内の入院例の好中球数は両群とも正常値に比して高値を示し、特に合併症群は非合併症群に較べて有意に高値であることを認めた ($p = 0.023$)。しかし、第 4 病日以降の入院例は 3 例と少ないものの、好中球数は正常値域であった。

リンパ球数は両群とも第 3 病日以内では平均 700 cells/ μ l 以下と明らかに減少していたが、第 4 病日以降の非合併症群では 3 例とも高値

を示した($p = 0.011$). 第 4 病日以降の入院例の合併症群は 1 例のみであったため有意差は算出できなかった.

次に, 非特異的 IgE が測定できた 44 症例の結果について図 7 A に示す. 合併症群と非合併症群を比較すると, 合併症群では非合併症群に比べて有意な高値を示した($p = 0.003$). これらの症例のうち, 11 例で急性期と回復期の 2 回にわたり IgE が測定できた. その成績を図 7 B に示す. 5 例が非合併症群, 6 例が合併症群であった. 11 例中 9 例は 1~8 カ月後の回復期における IgE は低下傾向を示したものの, 正常値までには至っていなかった.

4. 胸部 X 線所見

胸部 X 線画像を読影した肺野浸潤部位は表 3 に示す. 合併症の有無に関わらず, 肺炎像はびまん性 (1 例) よりも局在性 (55 例) が圧倒的に多かった. また浸潤部位では有意差は認められなかったが右下肺野が最も多く, 次いで左下肺野が多かった.

図 8 と 9 に, 合併症群の中から縦隔気腫 2 例と plastic bronchitis

例のそれぞれの画像を示した^{7) 8)}.

5. 全身管理と治療，および臨床経過

表 4 には，両群に施行された全身管理と治療，および臨床経過に関する結果を示す．56 例中 42 例（75.0%）で酸素投与を必要としたが，合併症群では全例が酸素投与を受け，しかも平均 5 日以上の投与を必要とした（ $p = 0.010$ ）．

治療としては，1 例を除く 55 例（98.2%）に oseltamivir が 5 日間投与された．また，細菌感染を合併している可能性を考慮し，55 例に sulbactam/ampicillin あるいは cefazolin を 3~5 日間投与した．

ステロイドの静脈投与は 39 例（69.6%）に行われ，hydrocortisone か prednisolone あるいは methylprednisolone を 3~5 日間投与した．

isoproterenol の持続吸入療法は 12 例に行われ，合併症群の約半数，すなわち 8 例に行われたことが有意であった（ $p = 0.001$ ）．人工換気症例は 1 例のみであった．

入院肺炎例の予後であるが，全例が後遺症なく軽快退院となった．

ただし、合併症群においては入院日数が平均 9.1 日であったのに対し、非合併症群では 6.1 日と 3 日の差が認められた ($p = 0.001$)。

6. influenza (H1N1) 2009 陽性検査材料からのウイルス分離

図 10 には real-time RT PCR によって influenza (H1N1) 2009 陽性と判定された症例のウイルス培養成績について示す。同時にウイルス検査用専用器材 (EX swab002, (株)栄研) と通常の検体採取用器材 (シードスワブ γ 2 号, (株)栄研) でのウイルス分離状況も示す。ウイルス検査用専用器材を用いた場合、16 例中 14 例 (85.7%) においてウイルスが分離できたが、通常の器材では 2 例 (18.2%) のみしか分離できなかった。専用器材による検体採取では、real-time RT PCR での Ct 値が 32 サイクルと少ない菌量でもウイルスが分離できた。

分離できたウイルス ($n=16$) について oseltamivir 耐性に関わる遺伝子変異 (H275Y) を調べたが、変異を有する株は認められなかった。

7. influenza (H1N1) 2009 以外の病原体検索

上咽頭ぬぐい液を用いた **real-time PCR** による細菌検索ならびに細菌培養では、31 例（55.4%）が陽性であった（図 11）。

その内訳は肺炎球菌が 6 例、インフルエンザ菌が 16 例、肺炎球菌＋インフルエンザ菌が 9 例であった。しかし、細菌感染にみられる WBC、CRP の上昇を伴っていなかったことから、これらの細菌が influenza（H1N1）2009 とともにその時点において同時に肺炎の直接的原因になっていたとは判定できず、単に上咽頭に保菌・定着しているのみと判断した。また、influenza（H1N1）2009 以外のウイルスは検出されなかった。

考 察

influenza（H1N1）2009 流行時に当院を受診し本症と診断された 1,777 症例のうち、入院となった症例は 6.8%であったが、当院が地域の中核病院であることを考慮しても、最終的には入院率はさほど高くなかった。

当院の 2008~2009 年の季節型 Flu A 感染による入院は、陽性例 421

例中 29 例（6.9%）であった。主症状は痙攣や脳症など神経症状が 15 例（51.7%）と多くを占め、呼吸器症状での入院は 5 例（17.2%）、肺炎例は 1 例に過ぎなかったが、influenza（H1N1）2009 感染では約 60% が呼吸器疾患であり、その中でも肺炎例が多かったことが明らかに異なっていた点である。そして influenza（H1N1）2009 による肺炎例は、季節型 Flu による肺炎例の年齢分布より学童にシフトしている。これは本邦全体でも同様の傾向¹⁷⁾ ¹⁸⁾ ¹⁹⁾ であった。このように理由は不明だが、influenza（H1N1）2009 は疫学的にみても季節型 Flu とは様式を異にしている。

本研究において、influenza（H1N1）2009 感染時の呼吸器症状の特徴として呼吸窮迫症状や低酸素血症など気道の閉塞機転に伴う症状が主体であることが示された。また、血液生化学検査においても明らかな乳酸脱水素酵素（LDH）の上昇はほとんど認められていない。胸部 X 線所見においても、諸外国の報告²⁰⁾ ²¹⁾ と同様に、びまん性間質影よりもむしろ局在的な硬化影を左右の下肺野に認めた例が多かった。

これらのことから、influenza（H1N1）2009 による肺炎の病態が従

来のウイルス性の間質性肺炎ではなく、解剖学的に閉塞をきたしやすい気管支から細気管支を含めた下気道の閉塞機転にともなう無気肺や肺胞性の炎症が主体であったと考えられる。

O’Riordan らは influenza (H1N1) 2009 感染による入院患者では、気管支喘息を有する割合が 22%で、季節型 Flu A 感染の 6%に比して高いと報告している²²⁾。また小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012¹⁶⁾による本邦の小児気管支喘息の有症率は 5~15%であり、本研究の気管支喘息の既往は 35.7%と明らかに高い。しかし、これらの真の重症度は 80%が寛解、間欠型、軽症持続型であり、中等症持続型が 20%と気管支喘息の重症度は決して高くなかった。さらに合併症群が非合併症群に比べて気管支喘息の重症度が高い傾向はなかった。肺炎例全体の中で気管支喘息以外のアレルギー疾患の既往があったのは 13 例 (23.2%) で、気管支喘息を含めるとアレルギー疾患の既往は 33 例 (58.9%) と過半数を占めた。そして入院時に測定できた非特異的 IgE 値が明らかな高値を示す例が多く、特に合併症群で有意に高値であった。以上の事実は、気管支喘息の既往がない、あるいは気管支喘

息の重症度が高くなくても，アレルギー素因を有する児，特に非特異的 IgE 値が高値を示す児は influenza (H1N1) 2009 感染に伴う合併症や重篤化には留意すべきであることを示唆している。

plastic bronchitis は気管支腔内に鑄型様の粘液栓が形成され，それが内因性の異物となり，気道が閉塞される病態で，約 30%に気管支喘息の既往が報告されている^{23) 24)}。季節型 Flu 感染による plastic bronchitis の合併は 2 施設からの報告しかない^{25) 26)}。しかし，influenza (H1N1) 2009 感染による plastic bronchitis 症例は本邦でも多数報告され，ほとんどが気管支鏡や気管内吸引により粘液栓を除去することで救命されている^{11) 18) 19)}。筆者は，influenza (H1N1) 2009 感染による plastic bronchitis 症例から採取された粘液栓が，構成成分として大部分が好酸球から成っていたことを既に報告している⁸⁾。

以上のことを総合すると，influenza (H1N1) 2009 感染による呼吸障害の病態は，influenza (H1N1) 2009 の下気道上皮細胞への感染・破壊から IgE を介した好酸球性の炎症反応が誘導され，気道上皮傷害

の促進，分泌物の増加，気道粘膜の浮腫，粘液栓の形成を経て，急速に気道の閉塞や気道内圧の不均等によるエアリークをきたすのではないかと推測される．

また，急性期と回復期における IgE 値の挙動から，アレルギー素因を有する児においては，influenza (H1N1) 2009 感染によってこのような IgE を介した好酸球性の呼吸障害を引き起こす反応がより過剰となっていたのではないかと推定する¹¹⁾．さらに筆者の検討では，特に非特異的 IgE 値が高値を示す児は，この過剰反応により低酸素血症を伴う呼吸器合併症をきたしやすいことが示唆された．

よってステロイドの静脈投与が 69.6%に行われ，気道の炎症を抑制したことが，結果として良好な予後につながった可能性が考えられる．

一方，気管支喘息の重症度が高く，普段から吸入ステロイドなどの喘息長期管理薬を使用していた児は，influenza (H1N1) 2009 に感染しても気道の好酸球性の過剰反応が抑えられていたため重篤化しなかった事が推測される．

また肺炎例のうち第 3 病日以内に入院した症例では，症状の重篤度

に関わらず血液検査上リンパ球の減少を認めた。Cunha ら²⁷⁾も、季節型 Flu A と同様に、成人において感染早期のリンパ球減少が influenza (H1N1) 2009 感染の指標になるのではないかと述べている。influenza (H1N1) 2009 感染でのリンパ球減少のメカニズムは明らかにされてはいないが、Kim ら²⁸⁾は influenza (H1N1) 2009 感染による小児肺炎患者では、他の肺炎患者と比較して IP-10 と IL-6 がより高く、血液中のリンパ球の減少と低酸素血症に相関があったと報告している。さらに重症患者では軽症患者に比してより強い相関がみられている。これは好酸球が下気道に誘導されるのと同様に、influenza (H1N1) 2009 感染初期には炎症性サイトカインによりリンパ球が気道に誘導されたため、末梢血液中のリンパ球が一時的に減少することが推察される。しかし、その機序を解明するには、今回調べることのできなかつた炎症性サイトカインやケモカイン等を含めた解析が必要と考えている。

感染後の予後については、筆者は細菌による二次感染例と死亡例は 1 例も経験しなかった。ちなみに、本邦では influenza (H1N1) 2009

による死亡例は成人例を含めて 198 人で，そのほとんどが突然死と急速に進行した重症肺炎であったと報告されている¹⁷⁾。そのうちの小児死亡例 38 人中の 13 人の死亡原因は急性脳症であった。各国の人口 10 万対の死亡率を比較すると，米国は 3.96，カナダは 1.32，メキシコは 1.05，英国は 0.76、日本は 0.16 であり¹⁷⁾，我が国の死亡率は諸外国と比べて著しく低かったことが注目されている。CDC では，診断および治療の遅れと死亡との関連を示唆し⁵⁾，剖検例の 29%に細菌感染が認められたと報告している²⁹⁾。本研究でも明らかにしたが，我が国では一般的に発熱から入院，さらに抗インフルエンザ薬や抗菌薬の投与が 72 時間以内に行われた例が大多数を占めており，その点が諸外国と大きく異なっている。医療機関を受診しやすい我が国の医療制度が，結果として細菌による続発感染をも防ぎ，このような驚異的な死亡率の低さをもたらしたといえる。

なお，influenza (H1N1) 2009 感染例における剖検所見で，壊死性細気管支炎や肺出血から広汎性の肺胞障害をきたしたとの報告もあるが³⁰⁾，急激にウイルス性肺炎が進行して死亡する場合は，特殊な遺伝

的背景を持つ人が、多量のインフルエンザウイルスに感染すると、過剰な免疫応答が起こり、肺の組織障害や急性呼吸窮迫症候群など重篤な病態に陥ると考えられている³¹⁾。Sugayaら¹⁰⁾も報告しているように、influenza (H1N1) 2009の増殖による過剰な免疫応答が生じる前の早期抗インフルエンザ薬の投与がほぼ全例に行われたことも、重篤化や死亡例を最小限に阻止できた大きな要因であると考えられる。

influenza (H1N1) 2009感染において、抗ウイルス薬の早期投与が有効であったが、季節型Fluと同様に抗ウイルス薬oseltamivir耐性株の出現が危惧される。oseltamivir耐性株にはzanamivirが有効である^{1) 12)}が、吸入薬であり乳幼児には適さない。influenza (H1N1) 2009流行時においてウイルス分離を実施するのは容易ではないが、今後はウイルス検査用の専用器材を用いて検査材料を採取し、ウイルスを効率良く分離することにより、抗ウイルス薬耐性遺伝子の検索を行うことが望まれる。

本研究でのinfluenza (H1N1) 2009の臨床像の解析が、今後懸念される強毒株である鳥インフルエンザH5N1の流行時にも有用である

と考える。

まとめ

Influenza (H1N1) 2009 感染による入院肺炎例の解析から、気管支喘息の既往がないか、あるいは気管支喘息の重症度が高くなくても、アレルギー素因を有する児、特に非特異的 IgE 値が高値を示す児は、influenza (H1N1) 2009 に感染すると、下気道や肺胞における IgE を介した好酸球性の過剰反応により、低酸素血症を伴う重篤な呼吸器合併症をきたしやすいため、十分な管理が必要である。

また、諸外国と比べ良好なアウトカムに至った理由として、発症から短時間での受診、早期診断、抗ウイルス薬の早期投与が可能である日本の医療環境が考えられた。

謝辞：本研究に際し，ご指導および本論文のご校閲を下さった日本大学医学部小児科学系小児科学分野の麦島秀雄主任教授に深謝いたします。また，ご協力とご指導をいただきました学校法人北里研究所・北里生命科学研究所感染症学の高橋孝教授ならびに同研究所病原微生物分子疫学研究室の生方公子特任教授，諸角美由紀研究員，千葉菜穂子研究員，日本大学医学部小児科学系小児科学分野の稲毛康司医学博士に深謝いたします。

表 1:肺炎の入院症例の背景

	非合併症群 (n=42)	合併症群 (n=14)	P (value)
性別: 男/女	27 (64.3%) /15 (35.7%)	8 (57.1%)/6 (42.9%)	0.633
平均年齢	6.7 (1- 13)	7.7 (4 - 12)	0.856
気管支喘息の既往	14 (33.3%)	6 (42.9%)	0.747
気管支喘息を除くアレルギー疾患の既往	8 (19.0%)	5 (35.7%)	0.361
発熱からの病日	3.0 (1 - 7)	1.8 (1 - 4)	0.065
主要症状および身体所見			
咳嗽	41 (97.6%)	14 (100.0%)	0.560
呼吸苦	28 (66.7%)	11 (78.6%)	0.615
発熱 (≥ 38°C)	36 (85.7%)	14 (100.0%)	0.318
喘鳴	24 (57.1%)	6 (42.9%)	0.353
多呼吸※	29 (69.0%)	12 (85.7%)	0.384
陥没呼吸	27 (64.3%)	11 (78.6%)	0.509
呼吸音の減弱	28 (66.7%)	13 (92.9%)	0.117
SpO ₂ (≤ 93%)	24 (57.1%)	13 (92.9%)	0.034

※多呼吸の正常値(回/分): 1 歳以下 <50 ; 2 - 5 歳 <40 ; 6 歳以上 <30

χ^2 検定

表 2: 肺炎の入院症例の入院時の血液検査

年齢/歳	非合併症群 (n = 42)		合併症群 (n = 14)	
	≤ 5 (n = 13)	≥ 6 (n = 29)	≤ 5 (n = 2)	≥ 6 (n = 12)
血算 (cells/ μ l)				
WBC	10,862 (4,800 - 33,600)	9,352 (3,400 - 17,100)	12,800 (9,200 - 16,400)	13,383 (4,700 - 22,700)
好中球	6,665 (1,415 - 23,419)	8,159 (1,418 - 16,128)	11,277 (7,728 - 14,826)	12,889 (3,680 - 22,042)
リンパ球	3,123 (261 - 9,296)	694 (262 - 1,632)	719 (552 - 886)	564 (295 - 1,278)
好酸球	82 (0 - 290)	90 (0 - 918)	103 (92 - 115)	19 (0 - 56)
単球	920 (126 - 3,024)	402 (175 - 1,271)	601 (558 - 644)	395 (0 - 796)
CRP (mg/dl)	2.6 (0.1 - 12.3)	3.2 (0.1 - 12.0)	2.16 (0.86 - 3.46)	2.53 (0.34 - 7.83)
LDH (IU/l)	290 (234 - 419)	256 (183 - 384)	252 (250 - 254)	240 (193 - 308)
CK (IU/l)	93 (44 - 307)	265 (51 - 1,931)	351 (115 - 587)	264 (55 - 1,225)
IgE (IU/ml)	408 (61 - 1,043)	905 (13 - 4,680)	578 (254 - 901)	1,941 (206 - 6,088)

※非特異的 IgE 値は測定できた 44 症例のみ示している

※WBC の正常値: 1 歳以下 7,000 - 15,000; 2 - 5 歳 7,000 - 11,000; 6 歳以上 6,500 - 10,000.

好中球の正常値: 1 歳以下 4,000 - 8,000; 2 - 5 歳 2,500 - 5,500; 6 歳以上 3,000 - 5,000.

リンパ球の正常値: 1 歳以上 4,000 - 11,000; 2 - 5 歳 3,000 - 7,000; 6 歳以上 2,500 - 4,500.

非特異的 IgE の正常値: 1 - 3 歳 < 30; 4 - 6 歳 < 110; 7 歳以上 < 170.

表 3: 肺炎の入院症例の胸部 X 線写真

		肺野	非合併症群(n = 42)	合併症群 (n = 14)
局在性 (n = 55)	右葉	上 (a)	3 (7.1)	2 (14.3)
		中 (b)	3 (7.1)	1 (7.1)
		下 (c)	15 (35.7)	5 (35.7)
		a+b	1 (2.4)	0
		a+c	1 (2.4)	0
	左葉	上 (d)	3 (7.1)	1 (7.1)
		中 (e)	2 (4.8)	0
		下 (f)	5 (11.9)	3 (21.4)
	両葉	b+e	2 (4.8)	0
		c+f	2 (4.8)	0
		a+c+d+f	1 (2.4)	0
		a+b+d+e	0	1 (7.1)
		b+c+e+f	4 (9.5)	0
びまん性 (n=1)	右葉	a+b+c	0	1 (7.1)

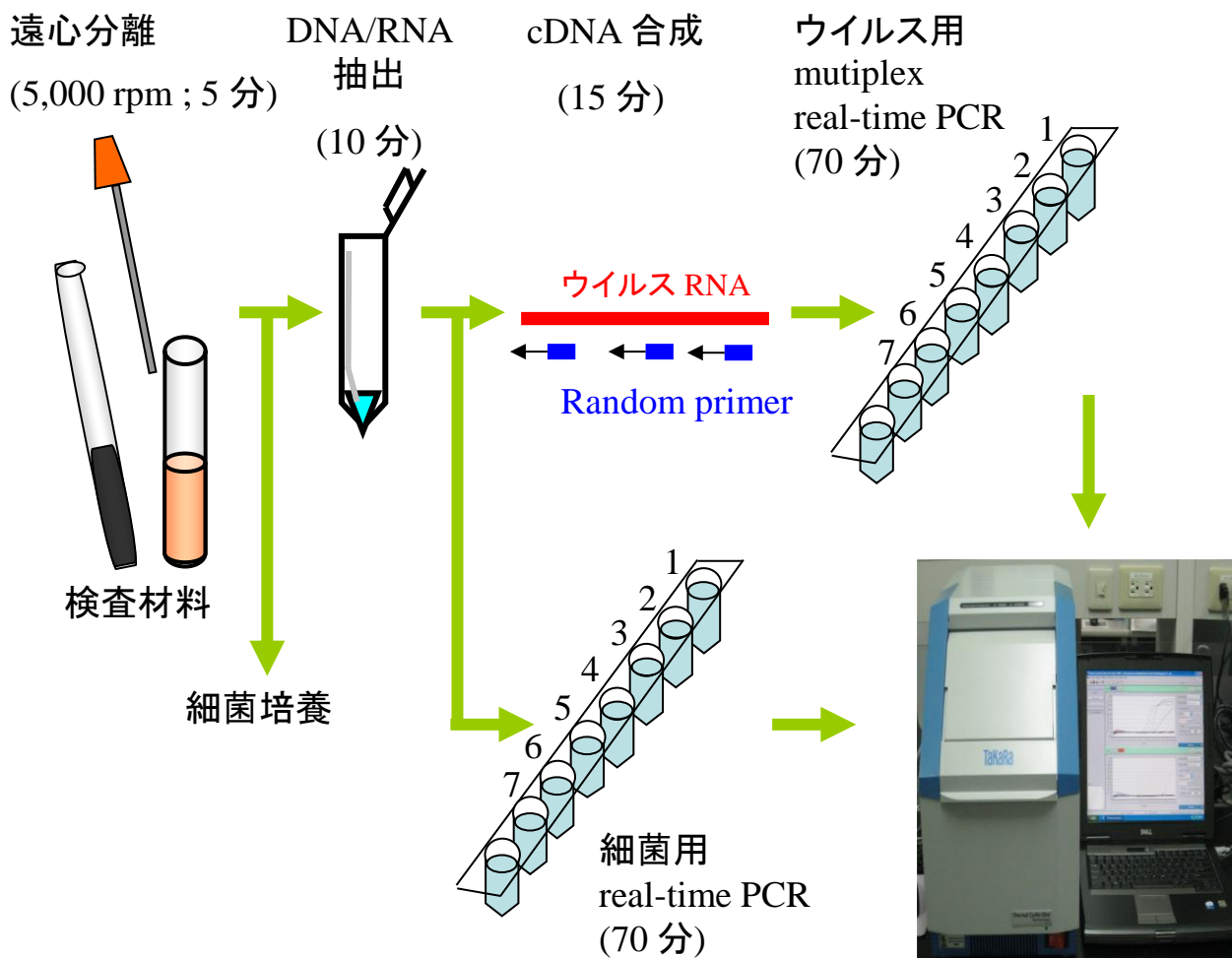
表4: 肺炎の入院症例の治療と臨床経過

	全例 (n = 56)	非合併症群 (n = 42)	合併症群 (n = 14)	P (value)
治療				
1) 酸素投与	42	29 (69.0)	14 (100.0)	0.044
投与日数(日)	3.8 (2- 11)	3.2 (2- 6)	5.0 (2- 11)	0.010
2) Oseltamivir	55	41 (97.6)	14 (100.0)	0.560
3) 抗菌薬*	55	41 (97.6)	14 (100)	0.560
4) ステロイドの静脈投与	39	26 (61.9)	13 (92.9)	0.065
5) Isoproterenolの吸入	12	4 (9.5)	8 (57.1)	0.001
入院期間 (日)	6.8 (4- 18)	6.1 (4- 8)	9.1 (6- 18)	0.001

* sulbactam/ampicillin またはcefazolin の静脈投与

χ²検定

* hydrocortisone, prednisoloneまたはmethylprednisoloneの静脈投与



ウイルス

1. Influenza (H1N1) 2009
2. Influenza virus A
3. Influenza virus B
4. RSV subtype A
5. RSV subtype B
6. Parainfluenza virus 1
7. Parainfluenza virus 2
8. Parainfluenza virus 3
9. Human metapneumovirus
10. Human bocavirus
11. Adenovirus
12. Rhinovirus

細菌

1. *Streptococcus pneumoniae*
2. *Haemophilus influenzae*
3. *Streptococcus pyogenes*
4. *Mycoplasma pneumoniae*
5. *Chlamidophila pneumoniae*
6. *Legionella pneumophila*

図1: Real-time PCR によるウイルスおよび細菌の検索のプロトコール

Amplification Plots

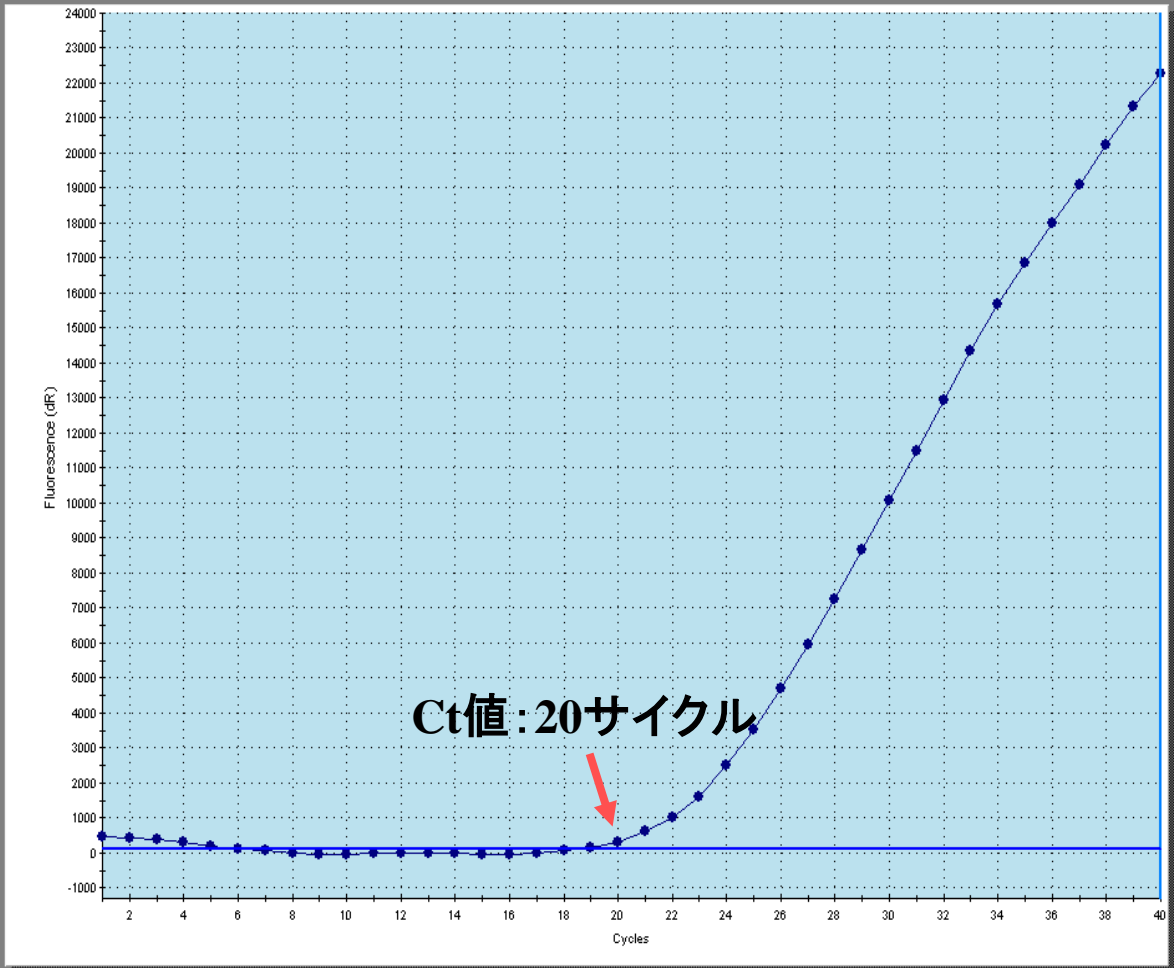


図2: 上咽頭ぬぐい液を用いたreal-time PCR

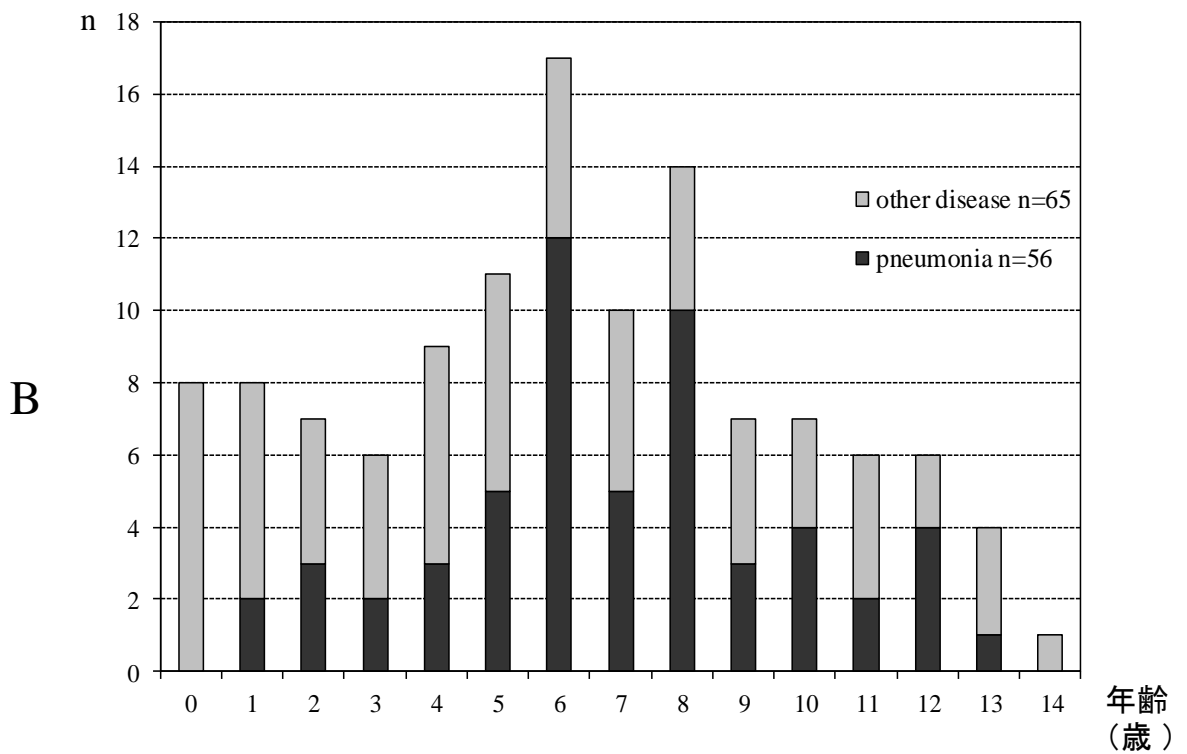
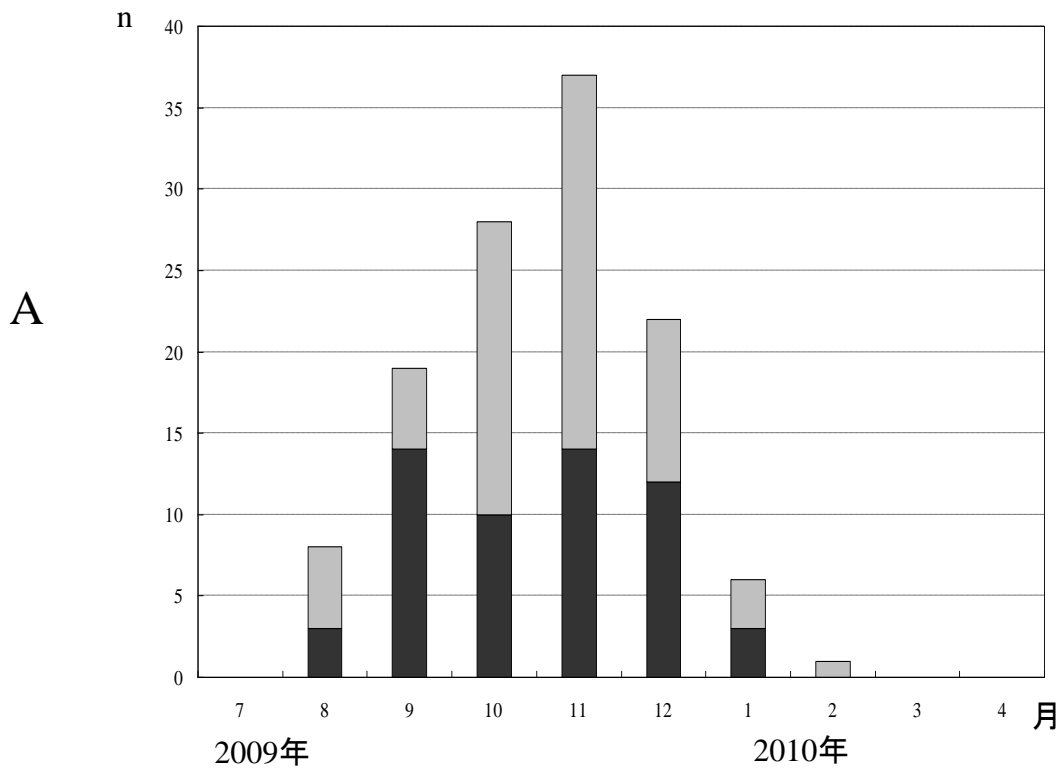


図 3: Influenza (H1N1) 2009感染の入院121例の月別分布と年齢分布

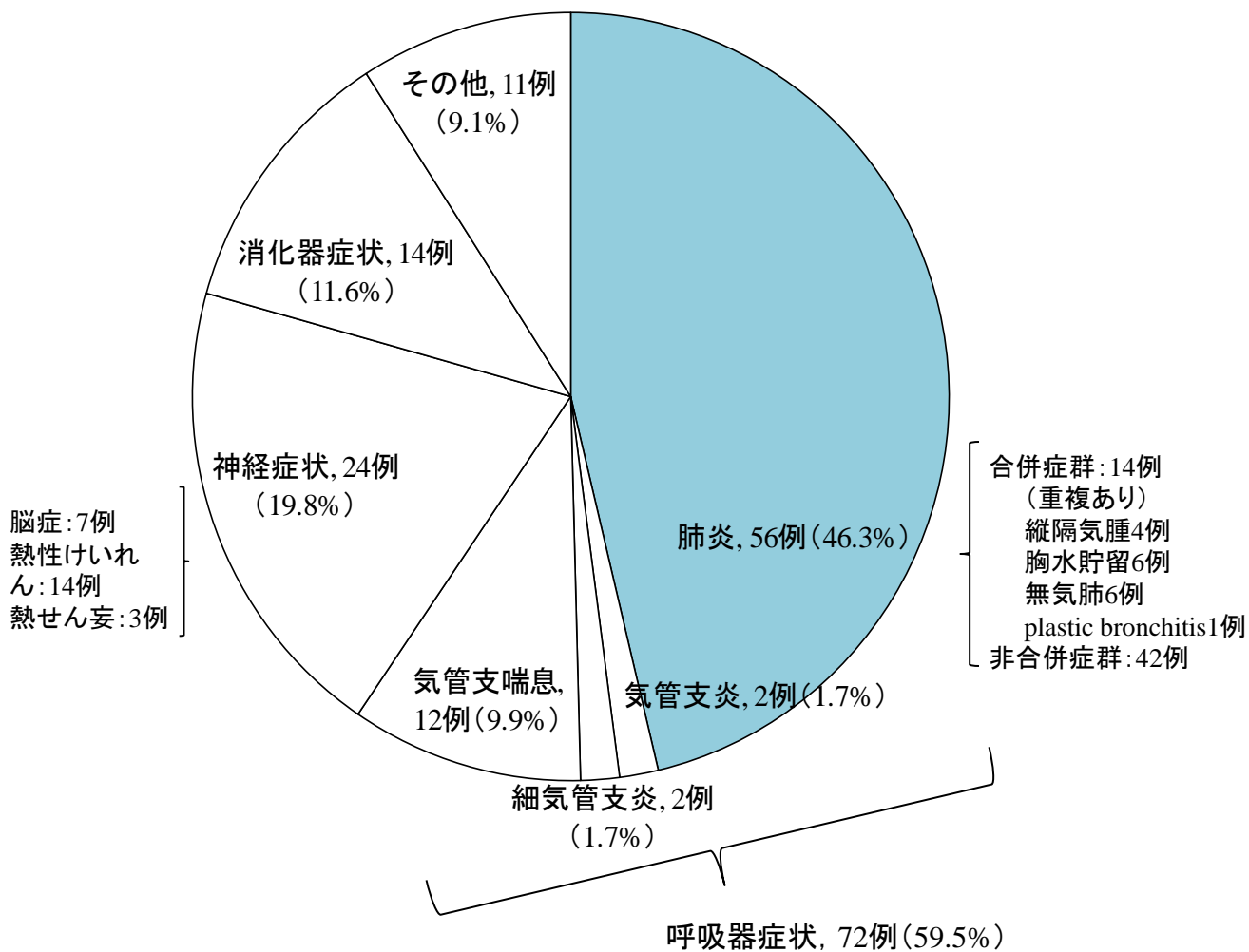


図 4: Influenza (H1N1) 2009感染の入院121例の疾患分布

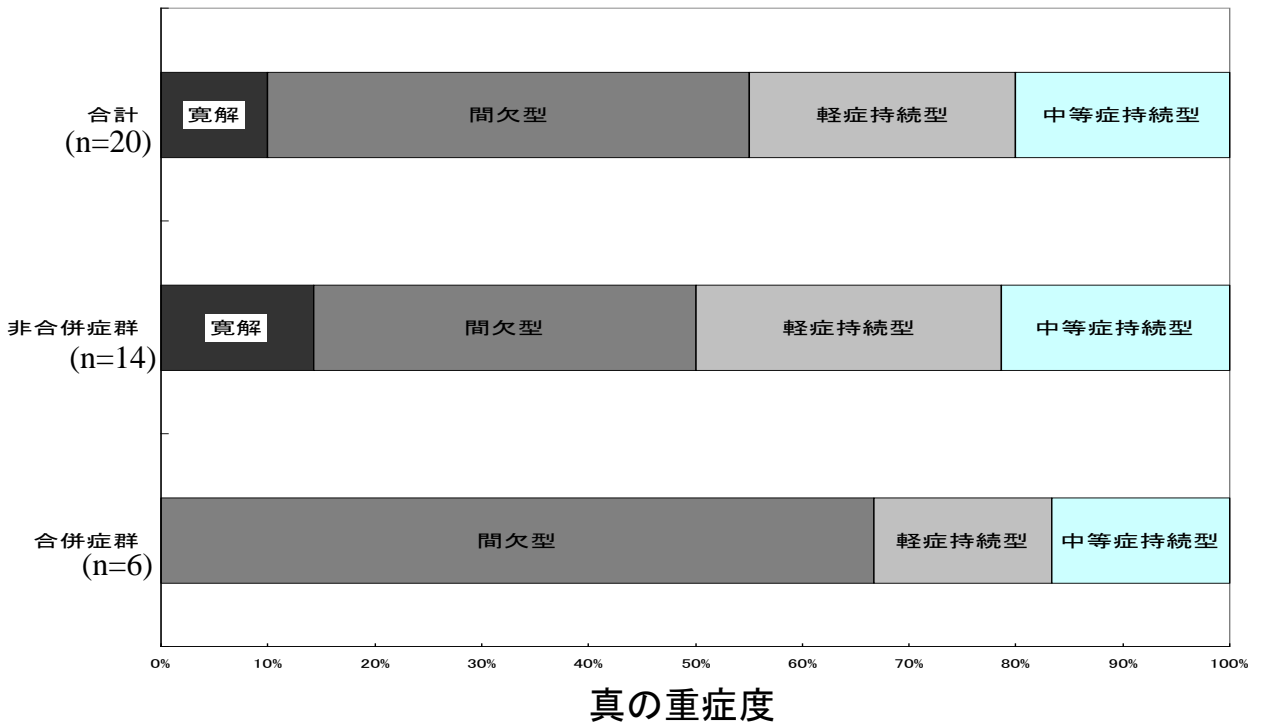
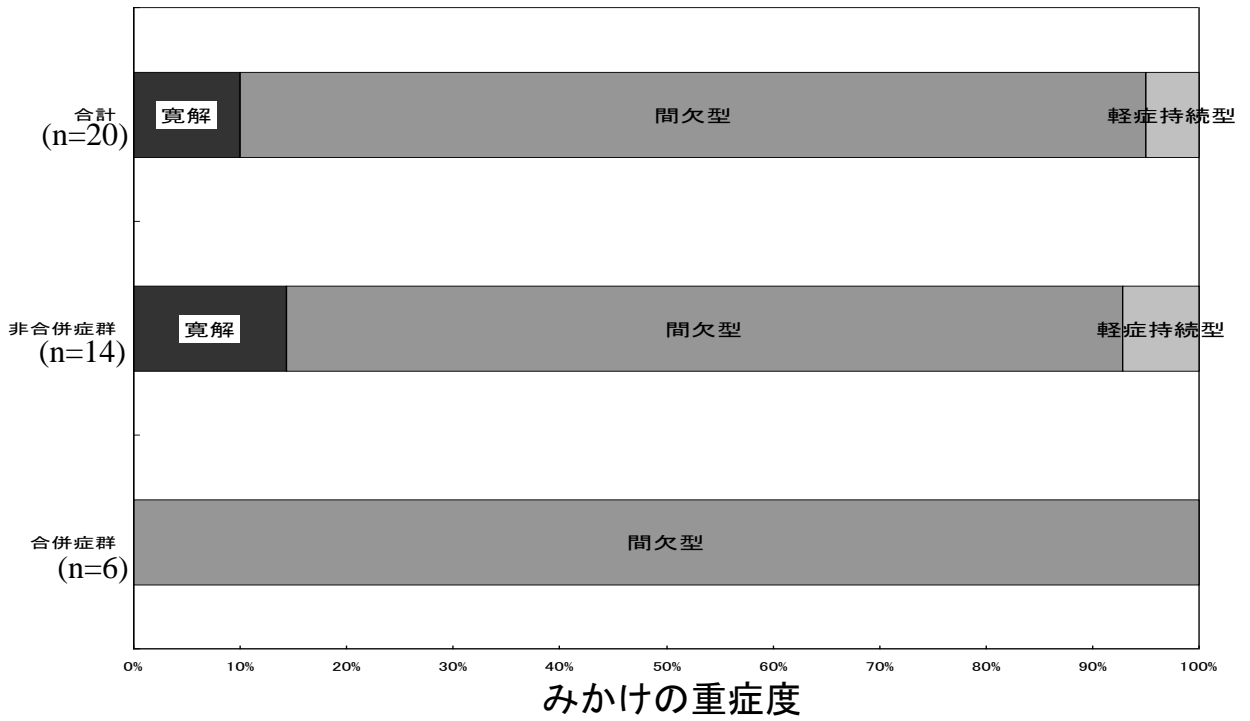
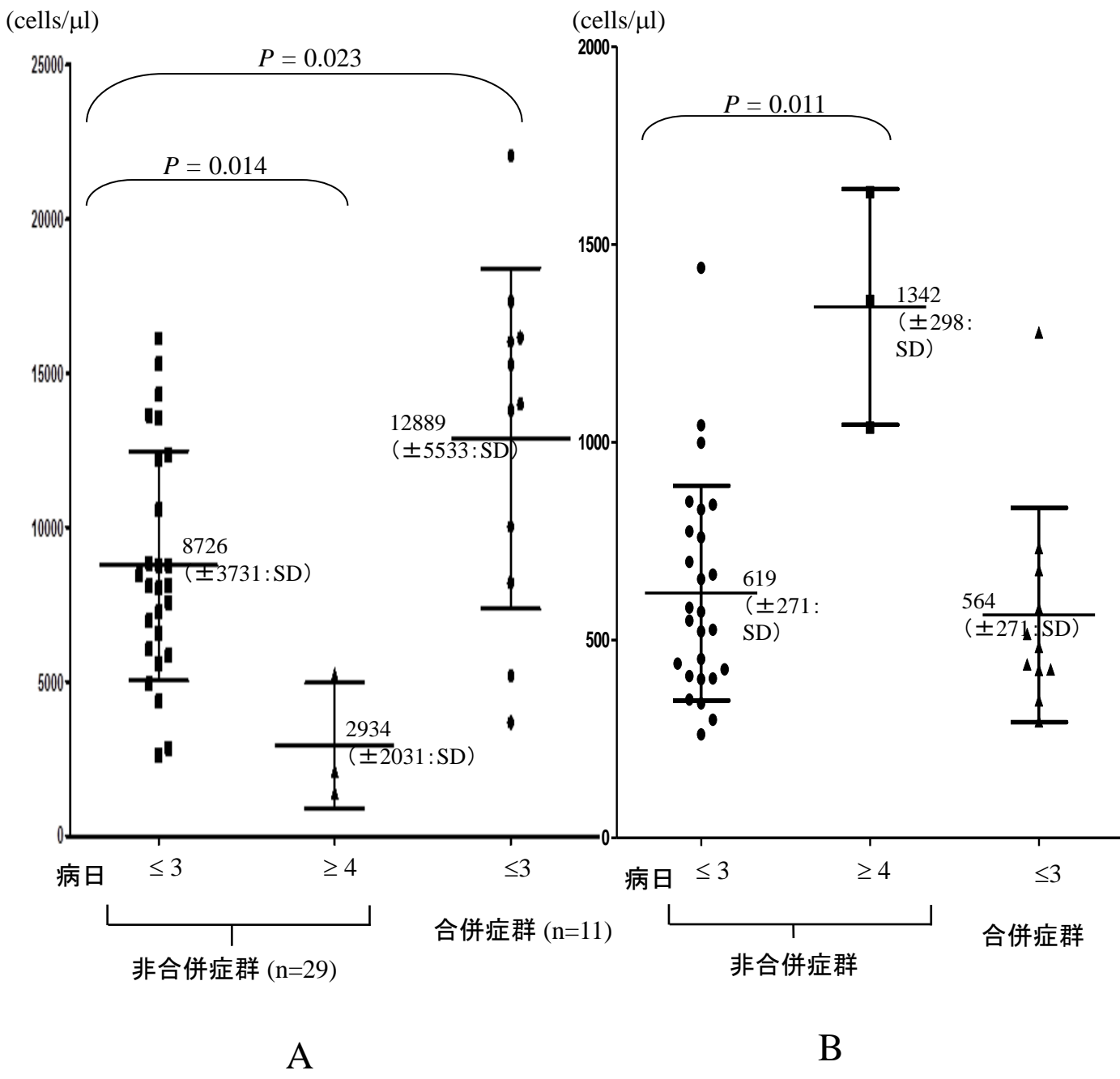
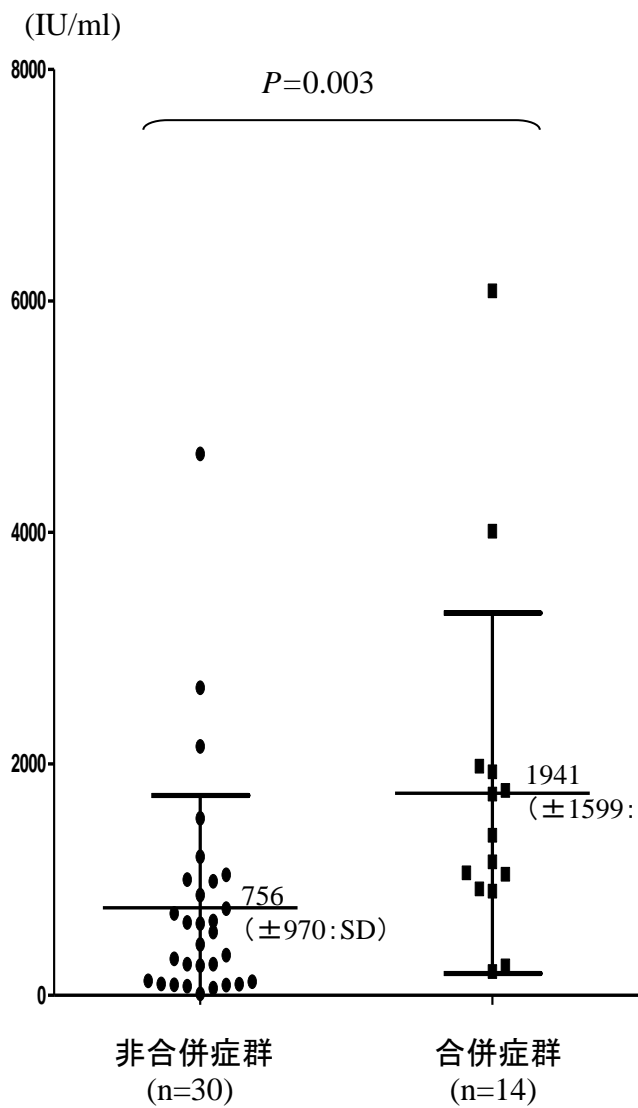


図5: 気管支喘息の既往のみかけの重症度と真の重症度



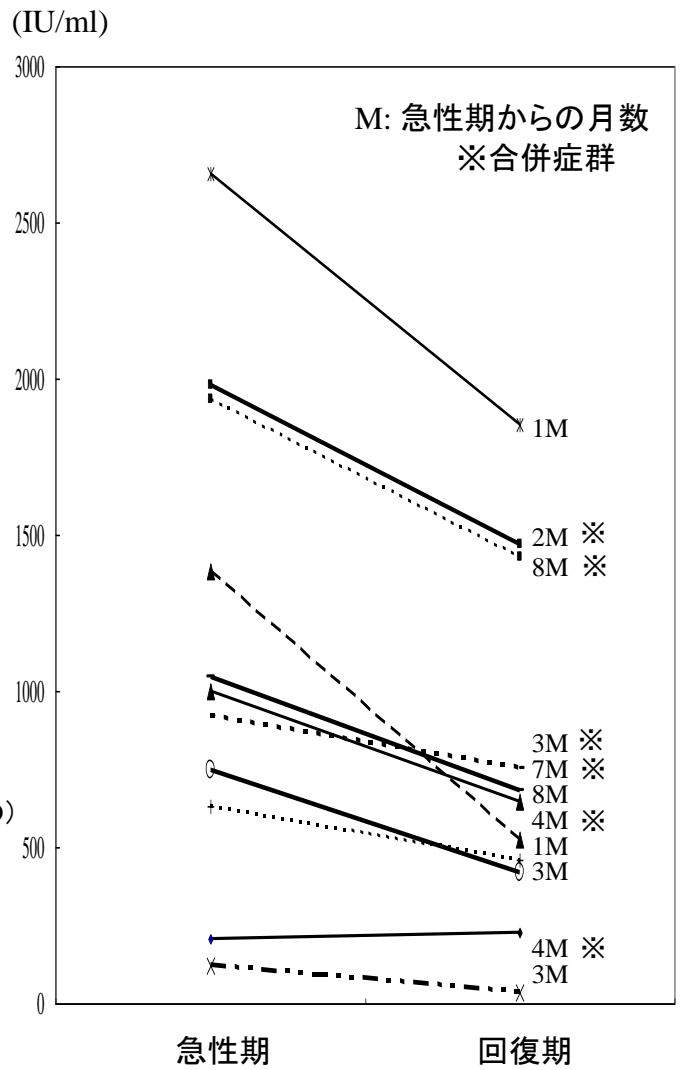
*Whisker and Plot 法
 による箱ヒゲ解析
 平均値とSDを示す
 Mann-Whitney U検定

図 6: 合併症群と非合併症群の6歳以上の例の血液中の好中球数 (A) とリンパ球数(B)



A

*Whisker and Plot 法
による箱ヒゲ解析
平均値とSDを示す
Mann-Whitney U検定



B

図 7: 合併症群と非合併症群の血清非特異的IgE値

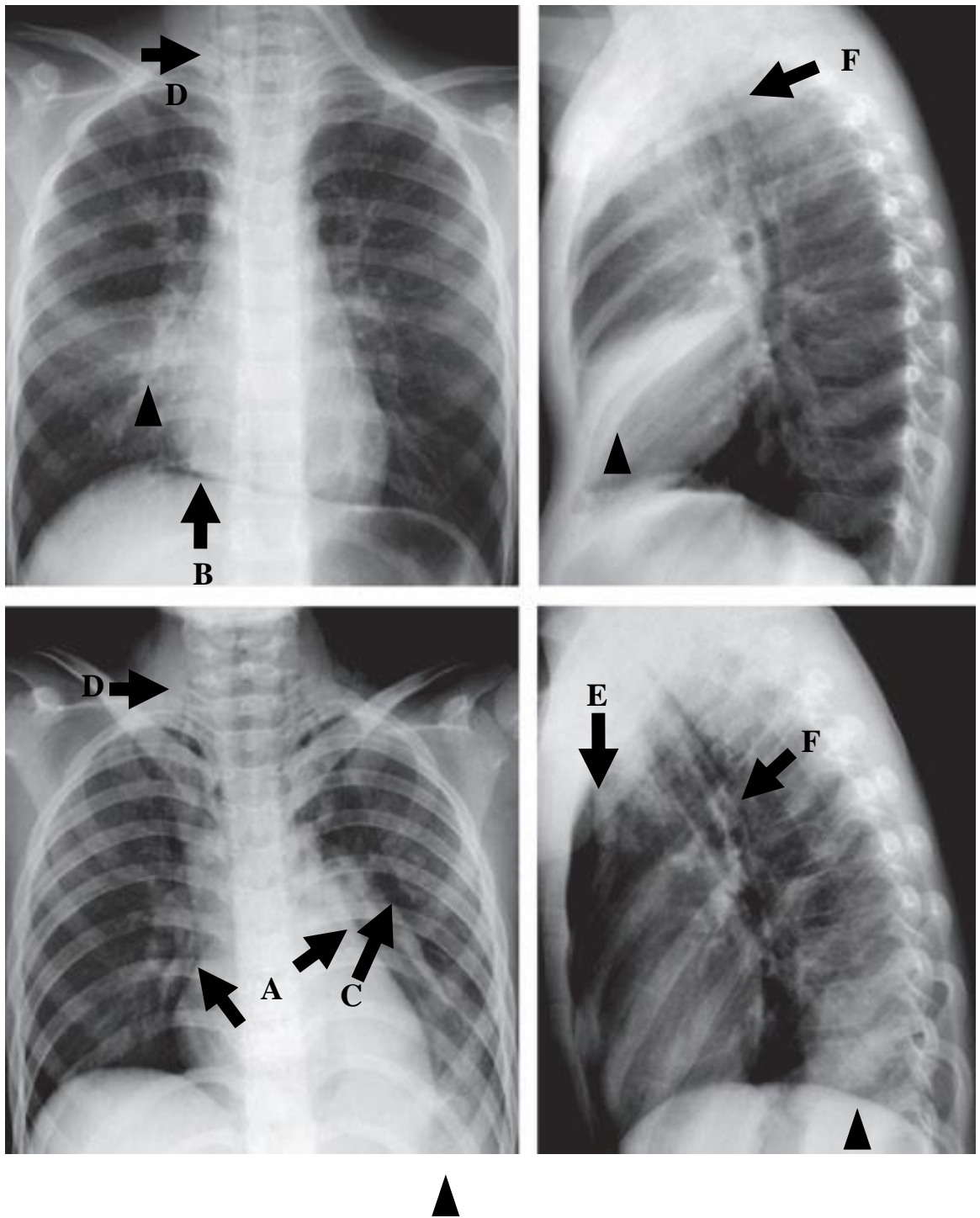


図 8: 縦隔気腫の2症例の胸部X線画像

- ▲: 肺野の浸潤影,
- A : spinnaker sail sign (angel wing sign)
- B : continuous diaphragm sign
- C : 心臓左側の線状の気腫
- D : 皮下気腫
- E : 胸骨後方の気腫
- F : 後上縦隔の気腫

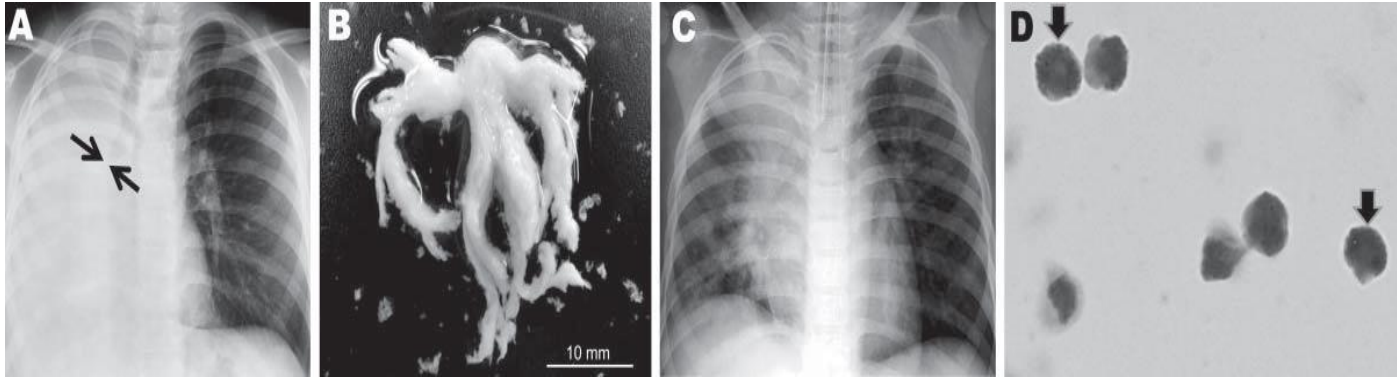


図 9: Plastic bronchitisの症例のX線画像と粘液栓

- A) 入院時の胸部X線画像: 右肺全体の無気肺と右主気管支の閉塞および左肺の過膨張の所見がみられる.
- B) 気管内吸引にて排出された粘液栓
- C) 入院2日目の胸部X線画像: 右下肺の無気肺は消失している.
- D) 粘液栓の鏡頭像(ギムザ染色, 1,000倍): 細胞の90%以上が好酸球であった.

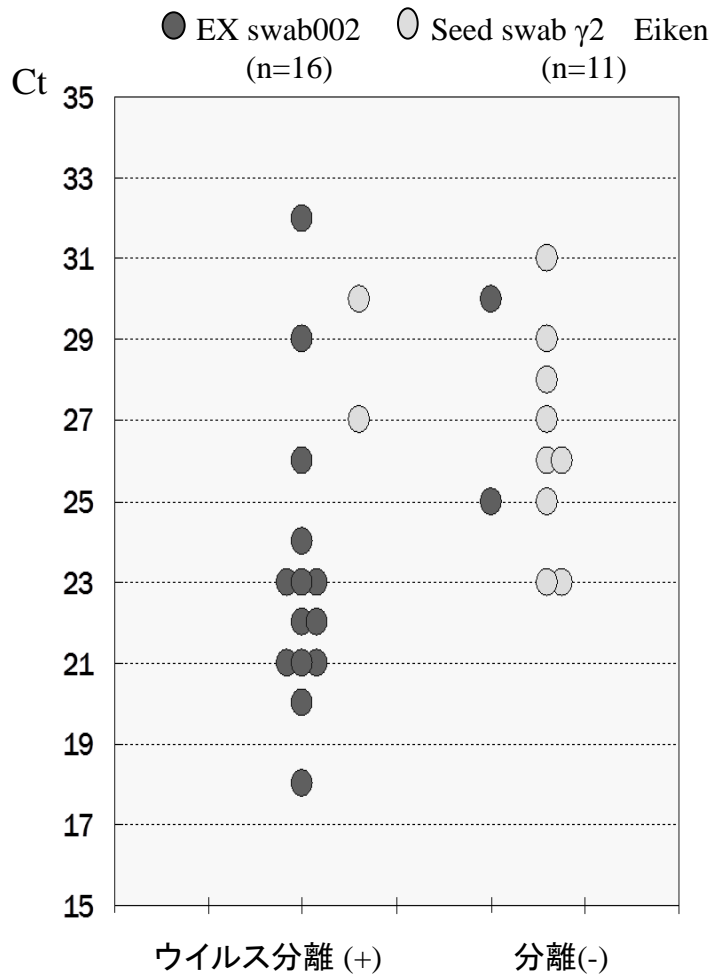


図 10: real-time RT PCRによるCt値とMDCK細胞によるウイルス分離の相関

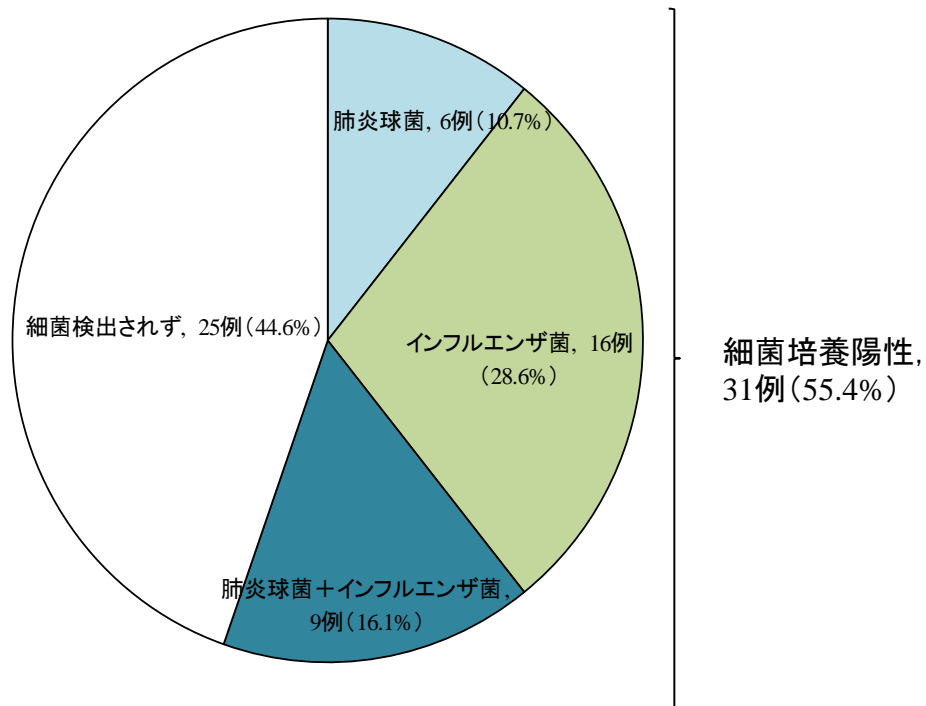


図 11:肺炎入院例の上咽頭の細菌培養

引用文献

1. 菅谷憲夫：インフルエンザ感染症．臨床とウイルス 2006；34：
396-403.
2. 横田俊平，藤田利治，森雅亮，他：インフルエンザに伴う臨床症状の
発現状況に関する調査研究 第1報．日本小児科学会雑誌 2007；
111：1545-1558.
3. 遠藤廣子：インフルエンザの合併症-二次性細菌感染症．小児内科
2003；35：1693-1696.
4. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation
Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, *et al.*：Emergence of a novel
swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med
2009；360：2605-15.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).：Surveillance
for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A
(H1N1) virus infection - United States, April-August 2009.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009 4；58：941-7.

6. Louie JK, Acosta M, Winter K, *et al.* : California Pandemic (H1N1) Working Group. : Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009 4 ; 302 : 1896-902.
7. Hasegawa M, Hashimoto K, Morozumi M, *et al.*: Spontaneous pneumomediastinum complicating pneumonia in children infected with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *Clin Microbiol Infect* 2010 ; 16 : 195-199.
8. Hasegawa M, Inamo Y, Fuchigami T, *et al.* : Bronchial casts in 2009 pandemic influenza A(H1N1). *Emerg Infect Dis* 2010 ; 16 : 344-346.
9. Hasegawa M, Okada T, Sakata H, *et al.* : Pandemic (H1N1)2009–associated Pneumonia in Children, Japan. *Emerg Infect Dis* 2011 ; 17 : 279-282.
10. Sugaya N, Shinjoh M, Mitamura K, *et al.* : Very low pandemic influenza A (H1N1) 2009 mortality associated with early

neuraminidase inhibitor treatment in Japan: Analysis of 1000

hospitalized children. *J Infect* 2011 ; 63 : 288-294.

11. 郷司彩, 関口隆憲, 大西達也, 他 : パンデミックインフルエンザ A/H1N12009 による無気肺 8 例の検討. *日本小児科学会雑誌* 2011 ; 115 : 83-88.
12. 鈴木宏, 斎藤玲子, 鈴木康司, 他 : 薬剤耐性新型インフルエンザ. *小児科* 2010 ; 51 : 1663-1671.
13. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 : 日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会, 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007, 協和企画 2007 ; p. 56-7.
14. Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, *et al.* : Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2008 ; 14 : 424-32.
15. Morozumi M, Nakayama E, Iwata S, *et al.* : Simultaneous detection of pathogens in clinical samples from patients with

community-acquired pneumonia by real-time PCR with
pathogen-specific molecular beacon probes. J Clin Microbiol
2006 ; 44 : 1440-6.

16. 日本小児アレルギー学会：小児気管支喘息治療・管理ガイドライ
ン 2012，協和企画 2012
17. 厚生労働省：新型インフルエンザ対策関連情報
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/index.html>
ex.html （2010年12月検索）
18. 桑門克治，石原万理子，新垣義夫，他：インフルエンザ A/H1N1
2009 による呼吸障害．日本小児科学会雑誌 2012 ; 116 : 1081-1088.
19. 大城征，今給黎亮，古波蔵都秋，他：インフルエンザ A/H1N1
2009 感染の入院 117 例の臨床的検討．日本小児科学会雑誌 2012 ;
116 : 1213-1218.
20. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA : Chest radiographic and
CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus
(S-OIV) infection. Am J Roentgenol 2009 ; 193 : 1488-93.

21. Lee EY, McAdam AJ, Chaudry G, *et al.*: Swine-origin influenza a (H1N1) viral infection in children: Initial chest radiographic findings. *Radiology* 2010 ; 254 : 934-941.
22. O’Riordan S, Barton M, Yau Y, *et al.*: Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. *CMAJ* 2010 ; 182 : 39-44.
23. Brogan TV, Fin LS, Pyskaty DJ Jr , *et al.*: Plastic bronchitis in children. *Pediatr Pulmonol* 2002 ; 34: 482-7.
24. 佐久間直子, 小河原昇, 佃守, 他 : Plastic bronchitis の 3 例. 小児耳鼻科 2008 ; 29 : 3-7.
25. 井上岳司, 外川正生, 天羽清子, 他 : Plastic bronchitis の 7 例の臨床的検討. 日本小児救急医学会雑誌 2010 ; 9 : 298-305.
26. 菊池健二郎, 岡崎健一, 鈴木光幸, 他 : 気管支鏡下粘液栓除去が有効であった Plastic bronchitis の 1 例. 埼玉小児医療センター医学誌 2004 ; 20 : 221-226.
27. Cunha BA, Pherez FM, Schoch P : Diagnostic importance of

- relative lymphopenia as a marker of swine influenza (H1N1) in adults. Clin Infect Dis 2009 ; 49 : 1454-6.
28. Kim YH, Kim JE, Hyun MC : Cytokine response in pediatric patients with pandemic influenza H1N1 2009 virus infection and pneumonia : Comparison with pediatric pneumonia without H1N1 2009. Pediatr Pulmonol 2011 ; 46 : 1233-1239.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) - United States, May-August 2009. MMWR 2009 ; 58 : 1071-4.
30. Mauad T, Hajjar LA, Callegari GD, *et al.*: Lung pathology in fatal novel human influenza A(H1N1) infection. Am J Respir Crit Care Med 2010 ; 181 : 72-79.
31. 関 雅文, 田中章貴, 小佐井康介, 他 : インフルエンザ関連肺炎の重症化機序の解析と治療法の検討. 感染症学雑誌 2010 ; 84 : 689-693.

研 究 業 績

長谷川 真紀

1 発表	①一般発表	18
	②特別発表	1
2 論文	①原著論文	3 (共 3)
	② 症例報告	12 (共 12)
	③ 総説	なし
3 著書		2

以上

1 発表

① 一般発表

1. 長谷川真紀, 湊上達夫, 吉野弥生, 清水達也, 金丸浩, 橋本光司, 稲毛康司, 高橋滋, 小平隆太郎, 原田研介: 短期間に集中した化膿性髄膜炎 (*H.influenzae*) 患者の 5 例, 第 107 回日本小児科学会, 岡山, 2004 年 4 月
2. 長谷川真紀, 荒川千賀子, 小平隆太郎, 藤田之彦, 高橋昌里, 大久保修, 原田研介: 全経過を観察し得た VPA 投与中に Fanconi 症候群を呈した重症心身障害児の 1 例, 第 46 回日本小児神経学会, 東京, 2004 年 7 月
3. 長谷川真紀, 船木聡, 高橋昌里, 村上仁彦, 原田研介: 腎機能低下とネフローゼ症候群で発症し経過中に蛋白漏出性胃腸症が判明した SLE の 1 例, 第 26 回日本小児腎不全学会, 軽井沢, 2004 年 10 月
4. 長谷川真紀, 船木聡, 高橋昌里, 村上仁彦, 原田研介: ネフローゼ症候群で発症し経過中に蛋白漏出性胃腸症が判明した SLE の 1 例, 第 524 回日本小児科学会東京都地方会, 2004 年 10 月
5. 長谷川真紀, 谷口和夫, 住友直方, 宗像俊, 平野幹人, 阿部修, 宮下理夫, 鮎澤衛, 唐澤賢祐, 原田研介, 榎本光信, 大場富哉, 佐々木亮, 小関一英: vasospastic angina に伴う心室細動と考えられた 1 例, 第 9 回日本小児心電図学研究会, 岡山, 2004 年 11 月
6. 長谷川真紀, 浦上達彦, 石井志布子, 森本繁夫, 船木 聡, 原田研介: SHOX 欠損を認めた低身長 2 例の検討, 第 39 回日本小児内

分泌学会，東京，2005年10月

7. 長谷川真紀，渡辺健一，児玉律子，手塚里奈，丸山英和，藤井裕：抗体検査からみたムンプスの検討，第109回日本小児科学会，金沢，2006年4月21日
8. 長谷川真紀，渡辺健一，窪井育子，手塚里奈，丸山英和，中村昌徳：ムンプスウイルス IgM 抗体持続陽性を示した一男児例，第111回日本小児科学会，東京，2008年4月
9. 長谷川真紀，吉野弥生，永田俊人，橋本光司，瀧上達夫，稲毛康司：Guillain-Barré 症候群を合併した Henoch-Schönlein 紫斑病の一例，第18回日本小児リウマチ学会，札幌，2008年10月
10. 長谷川真紀，齊藤勝也，石川央朗，吉野弥生，橋本光司，瀧上達夫，稲毛康司：伝染性単核症に罹患し呼吸困難をきたした5症例の検討，第40回日本小児感染症学会，名古屋，2008年11月
11. 長谷川真紀，齊藤勝也，橋本光司，瀧上達夫，藤田之彦，稲毛康司，麦島秀雄：MRI が診断に有用であった化膿性筋炎の5歳女児例，第45回日本小児放射線学会，高松，2009年6月
12. 長谷川真紀，齊藤勝也，石川央朗，吉野弥生，橋本光司，瀧上達夫，稲毛康司：縦隔気腫を合併した新型インフルエンザ感染の2例，第41回日本小児感染症学会，福井，2009年11月
13. 長谷川真紀，齊藤勝也，石川央朗，吉野弥生，橋本光司，瀧上達夫，稲毛康司，麦島秀雄，生方公子：気管支喘息発作と呼吸器系ウイルス感染の関連性についての検討，第41回日本小児感染症学会，福井，2009年11月
14. 長谷川真紀，稲毛康司，鬼田智子，中村綾子，齊藤勝也，石川央

- 朗, 阿部修, 橋本光司, 瀧上達夫, 麦島秀雄: Pandemic(H1N1)2009 感染にて重症な呼吸器合併症を呈した 4 例, 第 113 回日本小児科学会, 盛岡, 2010 年 4 月
15. M. Hasegawa, T. Okada, H. Sakata, Y. Inamo, T. Fuchigami, K. Hashimoto, T. Tajima, E. Nakayama, S. Iwata, M. Morozumi, K. Ubukata, T. Takahashi : Clinical Aspects of Pneumonia Associated with Pandemic (H1N1) 2009 Virus Infection with or without Complications , 第 50 回 ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy, San Francisco, 2010 年 9 月
16. 長谷川真紀, 齊藤勝也, 中村綾子, 石川央朗, 橋本光司, 瀧上達夫, 稲毛康司, 岡田隆文, 坂田宏, 田島剛, 中山栄一, 岩田敏, 高橋孝, 生方公子: Pandemic (H1N1) 2009 による小児入院肺炎例における呼吸器合併症に基づいた病態解析, 第 42 回日本小児感染症学会, 仙台, 2010 年 11 月
17. 長谷川真紀, 齊藤勝也, 石川央朗, 橋本光司, 瀧上達夫, 稲毛康司, 麦島秀雄, 生方公子: 下気道呼吸器疾患と呼吸器系ウイルス感染の関連性について, 第 43 回日本小児感染症学会, 岡山, 2011 年 11 月
18. 長谷川真紀, 鬼田智子, 齊藤勝也, 中村綾子, 橋本光司, 瀧上達夫, 稲毛康司, 麦島秀雄, 生方公子: 当院におけるマクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* の動向, 第 115 回日本小児科学会, 福岡, 2012 年 4 月

② 特別発表

1. 長谷川真紀，稲毛康司，生方公子，高橋孝：＜講演＞新型インフルエンザの入院例から学ぶこと（1）呼吸障害・肺炎，日本小児科学会第2回緊急フォーラム【新型インフルエンザを迎え撃つ】，東京，2009年11月

2 論文

① 原著論文

1. 稲毛康司, 大島暢, 齊藤勝也, 長谷川真紀, 林利佳, 阿部修, 石川央朗, 吉野弥生, 橋本光司, 瀧上達夫, 宮下理夫, 金丸浩, 鮎沢衛, 麦島秀雄 : 低分子量ヘパリン薬(ダルテパリン)を併用した川崎病治療法開発の予備的検討, 日大医学雑誌, 68:11-15, 2009
2. Y.Inamo, M.Hasegawa, K.Saito, R.Hayashi, T.Ishikawa, Y.Yoshino, K.Hashimoto, T.Fuchigami : Serum vitamin D concentrations and associated severity of acute lower respiratory tract infections in Japanese hospitalized children. *Pediatrics International*, 53 : 199-201,2011
3. M.Hasegawa, T.Okada, H.Sakata, E.Nakayama, T.Fuchigami, Y.Inamo, H. Mugishima, T. Tajima, S. Iwata, M. Morozumi, K.Ubukata, H. Watanabe, T.Takahashi : Pandemic (H1N1)2009-associated Pneumonia in Children, Japan. *Emerging Infectious Diseases*, 17: 279-282,2011

② 症例報告

1. 長谷川真紀, 谷口和夫, 住友直方, 平野幹人, 阿部修, 宮下理夫, 鮎沢衛, 唐澤賢祐, 岡田知雄, 原田研介, 榎本光信, 大場富哉, 佐々木亮, 小関一英 : Vasospastic angina に伴う心室細動と考えられた 1 小児例, 心臓, 37:170-174, 2005

2. 長谷川真紀, 船木聡, 高橋昌里, 村上仁彦, 原田研介: 腎機能低下とネフローゼ症候群で発症し経過中に蛋白漏出性胃腸症が判明した SLE の 1 例, 日本小児腎不全学会雑誌, 25:245-247, 2005
3. 井口洋美, 稲毛康司, 長谷川真紀, 中村綾子, 齊藤勝也, 林利佳, 石川央朗, 阿部修, 吉野弥生, 永田俊人, 橋本光司, 瀧上達夫, 麦島秀雄, 平島潤子: 全身麻酔導入直後に発症した気管支けいれんの 1 例, 小児内科, 41:1811-1814, 2009
4. T Urakami, M Hasegawa, S Morimoto, H Saitoh, H Mugishima : Effect of growth hormone therapy in two sisters with SHOX haploinsufficiency. Pediatrics International 51:574-576, 2009
5. T.Fuchigami, M.Hasegawa, K.Hashimoto, Y.Fujita, Y.Inamo: Henoch-Schönlein purpura in a child with Guillain-Barré syndrome. Pediatrics Neurology 43 : 431-434, 2010
6. M.Hasegawa, K.Hashimoto, M.Morozumi, K.Ubukata, T.Takahashi, Y.Inamo: Spontaneous pneumomediastinum complicating pneumonia in children infected with 2009 pandemic influenza A(H1N1)v virus. Clinical Microbiology and Infection 16 : 195-199, 2010
7. M.Hasegawa, Y.Inamo, T.Fuchigami, K.Hashimoto, M.Morozumi, K.Ubukata, H. Watanabe, T.Takahashi :

Bronchial Casts and Pandemic (H1N1) 2009 Virus Infection.
Emerging Infectious Diseases 16 : 344–346, 2010

8. 稲毛康司, 加藤恵利奈, 長谷川真紀, 齊藤勝也, 橋本光司, 瀧上達夫 : Epstein-Barr virus 関連血小板減少性紫斑病の一例. 小児感染免疫 21 : 385–389, 2010
9. 高野智圭, 瀧上達夫, 長谷川真紀, 鬼田智子, 齊藤勝也, 橋本光司, 稲毛康司 : HHV-6 感染に関連した両側前頭葉を障害する乳幼児急性脳症の 1 例. 日大医学雑誌 69 : 352–356, 2010
10. 長谷川真紀, 齊藤勝也, 石川央朗, 吉野弥生, 橋本光司, 瀧上達夫, 稲毛康司 : 伝染性単核症に罹患し呼吸困難をきたした 3 症例の検討. 小児感染免疫. 22 : 217–222, 2010
11. Y.Inamo, Y.Ishizuka, K.Hashimoto, M.Hasegawa, K.Saito, T.Kida, A.Nakamura, T.Ishikawa, T.Fuchigami : A 7-year-old girl with subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, pneumothorax, and pneumoretroperitoneum caused by Mycoplasma pneumonia pneumonia. Journal of Infectious Chemotherapy 18 : 247–250, 2012
12. A.Endo, T.Fuchigami, M.Hasegawa, K.Hashimoto, Y.Fujita, Y.Inamo, H.Mugishima : Posterior reversible encephalopathy syndrome in childhood: report of four cases and review of the literature. Pediatrics Emerging Care 28 : 153–157, 2012

③ 総説

なし

3 著書

1. 長谷川真紀, 生方公子 : 小児急性期呼吸器感染症におけるライノウイルス感染. 化学療法の領域, pp.2447-2452, 医薬ジャーナル社, 東京, 2009.
2. 諸角美由紀, 長谷川真紀, 生方公子 : 市中肺炎原因微生物の検索網羅的検索法へのパラダイムシフト. 化学療法の領域, pp.777-784, 医薬ジャーナル社, 東京, 2010.