

2015年エンテロウイルス D68 による重症呼吸不全患者の総括

これまでのわが国における流行状況と、2014年の米国におけるアウトブレイク

国立感染症研究所の報告によれば、わが国におけるエンテロウイルス D68 (EVD68) 年間発生数は数例程度で推移しており、2010年と2013年には100例以上の報告があった¹⁾。

2014年8月、米国ミズーリ州とイリノイ州でEVD68による呼吸器疾患のアウトブレイクが発生し、2015年1月までに全米から1,153名の検査陽性患者が報告された。因果関係は確定していないが、14名の死亡例から同ウイルスが検出された。また、米国コロラド州ではEVD68による呼吸器疾患のアウトブレイクに関連した12名の弛緩性麻痺あるいは脳神経機能異常を呈した小児患者が報告された^{2, 3)}。

2015年のわが国におけるアウトブレイクの始まり

2015年8月末から9月初旬にかけて、東京都立小児総合医療センターへ気管支喘息発作様の症状で入院する患者が著しく増加した。台風が多く発生していた時期とも重なり、最初はその関係であろうと単純に考えられていた。しかし、

- 気管支喘息発作とされた救急外来受診の患者数が、例年と比べても余りにも多かったこと
 - 重症化して入院、集中治療室 (ICU) 入室、人工呼吸管理となる症例が多かったこと
 - 人工呼吸管理後の臨床経過が、気管支喘息発作によるものと異なる印象があったこと
- 等々、例年みられる気管支喘息発作症例の姿とは、こまやかな点で異なっていた。

気管支喘息発作による当院 ICU への年間入室数は例年5例以下である。しかし、2015年は8月からの短期間の間に5例を超え、現場では例年とは異なる印象をもっていた (図1)。また、ICU入室後に気管挿管・人工呼吸管理となる症例は、年間平均で1例程度であったが、2015年は5割以上が人工呼吸管理となり (図2)、気管支喘息発作「様」患者の重症度における数と質の両面において、明らかに異なる様相を呈していた。

さらに、気管支喘息発作で人工呼吸管理となった場合、人工呼吸開始直後は高い呼吸器条件を必要とするが、通常臨床経過としては24～48時間の時間経過で急速に改善してくることがほとんどである⁴⁾。当院の過去の経験でも、人工呼吸必要日数は1～3日という短期間であった。しかし2015年の気管支喘息発作「様」患者の人工呼吸必要日数は5～9日と長く (図3)、1例においては膜型人工肺 (extracorporeal membrane oxygenation; ECMO) 管理を必要とした。この背景として、通常は速やかに奏功する薬剤治療の効果が悪い印象を抱いていた。

Asthma PICU admission per year (TMCMC)

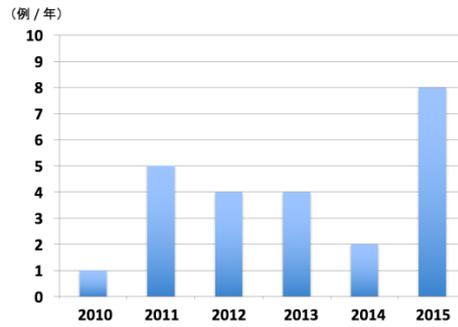


図1 気管支喘息発作による ICU 年間入室数の推移

Asthma PICU admission per year (intubated)

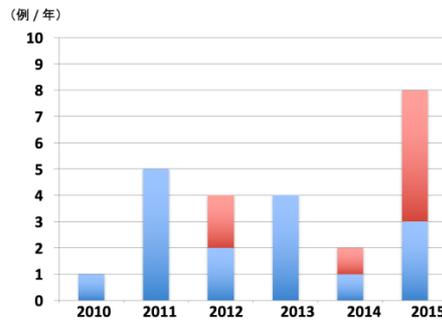


図2 気管支喘息発作によって人工呼吸管理となった年間症例数の推移 (赤)

Driving Pressure of Mechanical Ventilation

		Control			Cases		
		Asthma			EV-D68		
ICU days	Age (y)	0	2	2	2	3	11
1	PIP (cmH2O)	22	30	28	35	28	28
2		20	BiPAP	22	35	24	30
3		O2 mask	O2 mask	18	30	24	24
4				O2 mask	22	22	24
5					18	18	22
6					O2 mask	18	18
7						18	18
8						18	O2 mask
9						18	
10							BiPAP

(PEEP=5-8 cmH20)

図3 気管支喘息発作による人工呼吸管理症例の呼吸器設定の推移

EVD68 の診断

上述の患者群においては、通常の呼吸器感染ウイルス群が各種 PCR でも検出されなかった。前年に米国で EVD68 がアウトブレイクしていたことから、東京都健康安全研究センターに依頼して EVD68 を検索したところ、陽性を確認した。鼻咽頭ぬぐい液を用いた EVD68_PCR 検査を実施し、4 検体で陽性、うち 3 例は ICU 入室患者であった。これら症例においては、院内で感染症

科により RS ウイルス A 型、同 B 型、ヒトメタニューモウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、ボカウイルス、パラインフルエンザウイルス 3 型、インフルエンザウイルス A 型、同 B 型に関して気管内分泌物を用いて PCR 検査を、マイコプラズマに関しては LAMP 法検査を施行したが、すべて検出感度未満であった。

その後、さらに 1 例の ICU 入室患者（ECMO 症例）でも EVD68 陽性症例が発生した。2015 年シーズン中に EVD68 による呼吸不全で当院 ICU 入室した症例は合計 4 例となった。一般病棟にも、数多くの気管支喘息「様」患者が入院しており、それら数十例の検索については国立感染症研究所の御協力を頂き、当院感染科が解析を進めている。

以上につき IASR⁵⁾、日本小児感染症学会緊急フォーラム、国際小児集中治療医学会に報告した。

全国調査

ECMO 症例が他県からの紹介患者であったこともあり、また、日本小児神経学会メーリングリストにおいて、原因不明の弛緩性麻痺症例がほぼ同時期に話題になっていたこともあり、EVD68 による重症呼吸器感染症（sever acute respiratory infection; SARI）の全国調査が必要であると判断した。AMED 委託研究開発費「新型インフルエンザ等への対応に関する研究（森島班）」にて、日本集中治療医学会小児集中治療委員会の協力を得て実施した。

日本小児集中治療連絡協議会（27 施設 29 ユニット）を対象として緊急のアンケート調査を行い、17 施設 18 ユニットから回答を得た（回収率約 6 割）。EVD68 を含む何らかの感染症によると思われる原因不明の呼吸不全で ICU 入室となった症例は、調査期間中に 42 例を集計し、うち 37 例が何らかの人工呼吸管理を必要としていた。1 例は ECMO 管理となっていた。EVD68 の確定診断がつけられていた症例は 4 例と限定的であった。

その他の詳細な調査結果は、AMED 研究報告の官報と、日本集中治療医学会雑誌へ論文発表する予定である。

文献検索

EVD68 による呼吸障害や SARI については、感染症学領域からの報告は多々検索された。しかし、集中治療領域にかかる文献は限定的であった⁶⁾。また、成人領域からの報告も乏しく、免疫不全患者での問題を指摘する論文が散見されたにとどまった⁷⁾。（EVD68, respiratory failure などのキーワードを用いて PubMed にて検索）

問題点と今後の課題

今回の全国調査は緊急に実施したのであるが、各方面の調整には最低限の時間がかかることは避けられなかった。今後、迅速に調査を実施してタイムリーな結果を提供するにも、SARI 調査にかかる体制を事前に確立しておくことが重要であると認識した。

また、国内における重症呼吸不全症例の全体像を得ることも困難であった。これは、2009 年のインフルエンザ・パンデミックの際も同様であった。市中病院一般病棟において人工呼吸管理を実施しているのも現状の一端であり、今回の調査対象となった小児集中治療室を擁する施設に必ずしも症例が集約されなかったものと考えられた。したがって、SARI の国内全体像を把握するためには、日本小児科学会だけにとどまらずに、日本集中治療医学会や日本救急医学会などを包括し、かつ ICU だけでなく救命救急センターや一般病棟までを含んだ、学会横断的な調査フィールドが必要となる。詳細なレジストリの構築は困難と想像されるため、最初のプロビングとして比較的簡便に実施可能な横断的調査を検討中である。

このレポートは EVD68 による SARI の側面からだけの報告であるが、弛緩性麻痺の合併率、合併する場合の時相の関係（呼吸症状と神経症状の発生時期のずれ）、気管支喘息「様」発作に対して使用するステロイド製剤と弛緩性麻痺との関係性、ホプキンス症候群と弛緩性麻痺の関係性とガンマグロブリン製剤の治療への可能性など、様々な調査課題が考えられた。これらは、SARI あるいは弛緩性麻痺いずれかの単独調査だけで得られるものではなく、多面的な共同調査ができるような協力体制の必要性も認識することとなった。

EVD68 による呼吸不全は、インフルエンザによる呼吸不全同様、急激に悪化して集中治療を必要とすることがある。そうした際の SARI 初期対応から ICU 環境への転送・転院のありかた、とくに、呼吸 ECMO の長期治療が安全にできるセンターの同定と転送体制、そのセンターでの ECMO 管理の医療品質向上については、今後さらに検討を深める必要がある。これは、EVD68 だけに限った問題ではなく、インフルエンザをはじめとした新興・再興感染症の集中治療においては極めて重要な課題であり、わが国の小児集中治療においては諸外国からまだ遅れをとっている領域である^{8, 9)}。

今後の新興・再興感染症の勃発に備え、上述のデータ収集だけでなく迅速な診療ガイドラインの提供、暫定的な治療法の提供をするためにも、学際的なデータベースと診療体制の構築を迅速に整える必要性を痛感することとなった（図 4）¹⁰⁾。

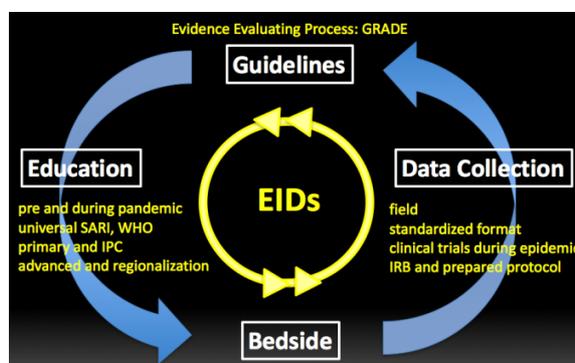


図 4 新興・再興感染症に対する取り組み

参考文献等

- 1) IASR<速報>エンテロウイルス 68 型に関する主な知見と国内の疫学状況のまとめ
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/entero/entero-iasrs/5167-pr4181.html>
- 2) Midgley CM, et al. Severe respiratory illness associated with enterovirus D68 -Missouri and Illinois, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014; 63: 798-9.
- 3) Messacar K, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. Lancet 2015; 385: 1662-71.
- 4) Michael T, et al. Status Asthmaticus. In: Roger' s Textbook of Pediatric Intensive Care. Philadelphia, USA: Walters Kluwer, 2016: 710-20.
- 5) 伊藤健太ら. エンテロウイルス D68 型が検出された小児 4 症例—東京都. IASR 2015; 36: 193-5.
- 6) Schuster et al. Severe enterovirus 68 respiratory illness in children requiring intensive care management. J Clin Virol 2015; 70: 77-82.
- 7) Waghmare A, et al. Clinical disease due to enterovirus D68 in adult hematologic malignancy patients and hematopoietic cell transplant recipients. Blood 2015; 125: 1724-9.
- 8) ECMO Net. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute respiratory failure in adult patients. Am J Respir Crit Care Med 2014; 190: 488-96.
- 9) 清水直樹. ECMO療法に関する医療提供のあり方及びECMO療法導入済み患者搬送の検討. 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業 「新型インフルエンザ等を起因とする急性呼吸窮迫症候群に対する体外式膜型人工肺療法の治療成績向上の為のシステム構築 (竹田班)」平成 25 年度報告書: 223-67.
- 10) 清水直樹. 新型インフルエンザ等に対する診療体制整備, WHOはじめ国外との連携体制. 厚生労働科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 「重症のインフルエンザによる肺炎・脳症の病態解析・診断・治療に関する研究 (森島班)」平成 26 年度報告書: 174-82.

清水直樹 (東京都立小児総合医療センター)