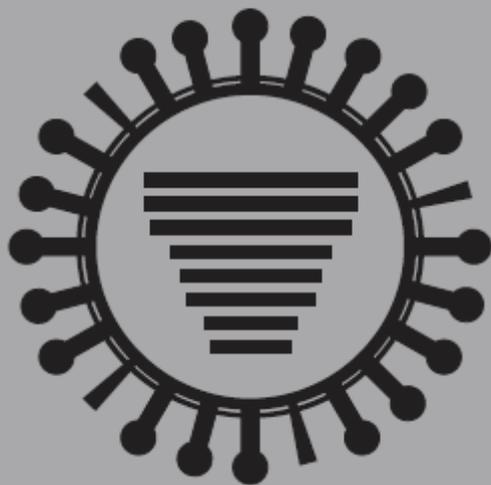


# 子どものカゼ診療で必要な視点

山辺こどもクリニック 板垣 勉



Yamagata Prefectural  
Institute of Public Health



B/Yamagata/16/88

In memory of  
the first isolation of  
**Influenza**  
**B/Yamagata lineage**  
in this place in May 1988

インフルエンザ  
B型山形系統が  
1988年5月に当所で初めて  
分離されたことを記念して



Yamagata Prefectural Institute of Public Health  
山形県衛生研究所

**B型インフルエンザ山形系統発祥の地記念モニュメント**  
**令和2年1月24日設置（山形県衛生研究所玄関フロア）**

# 今日の話す内容

- 1) ウイルス感染症で必要な考え方
- 2) パレコウイルス3型(HPeV A3)感染症  
乳児早期感染例と幼児期以降感染例の2面性
- 3) インフルエンザBのゾフルーザ投与例  
臨床経過、低感受性株、予防薬としての投与

# 1) ウイルス感染症で必要な考え方

## a) 小さな都市の衛生研究所の役割

山形県衛生研究所

検体検出: 分離培養検査  
遺伝子学的検索  
検体管理(研究者への提供)  
研究・報告・公開など



検体提出定点

基幹病院  
基幹定点診療所  
(臨床データ整理, 提供, 報告など)



山形大学医学部感染症学講座

検体特殊検査  
臨床疫学データ解析・報告  
(個別研究など)

## b) カゼ症候群という概念

鼻腔から喉頭までの急性炎症による症状を呈する疾患  
(日本呼吸器学会)

個人的には咳・鼻汁・発熱主徴とする呼吸器感染症

鼻汁と咳はあるが発熱のない疾患群の存在  
(アレルギー性鼻炎など)

咳の伴わない発熱 (夏カゼなど)

細菌性疾患などの鑑別必要

夏カゼは咽頭所見に特徴があり視診が重要

→ 咳の出るカゼ・出ないカゼ

(広島県 原 三千丸先生)

# ウイルス推定に必要な一般的知識

- 1) 時系列的流行予測
- 2) 季節的流行
- 3) 兄弟間感染(家族間)による発症予測  
(潜伏期の概念、家族への生活指導)
- 4) ウイルスごとに異なる症状パターン

# 時系列的流行予測

毎年流行するウイルス → 低年齢児が多く罹患

FluA,FluB,HCoV OC43,HCoV NL63,  
hMPV,HRV,HPIV,RSV  
AdV,CVA,CVB,(echo)

数年おきに流行するウイルス → やや高い年齢層の罹患

FluC (2年間隔),  
HPeV3 (3年間隔),  
EV-D68 (2015,2018の5年間隔)  
SAFV2 (2013の4年間隔)  
Mumpus (3~4年間隔) ← ワクチンによる減少

# 時系列的思考法の問題点

託児施設における低年齢化 → 罹患年齢層の低年齢化

海外からの輸入伝染病として → 流行周期の変化

可処分所得増加(経済の影響)、交通の発達

→ 沖縄から流行ウイルスの持ち込み

ワクチン接種の影響 → VPDの減少

感受性者の周期的増加と流行

## — RSVの早期流行(夏季)について —

亜熱帯地区ではRSV、Fluも夏季に流行する

可処分所得の増加、LCCの増加→本土からの観光客増加

梅雨明けが本土より早い→RSVを本土に持ち込み流行  
(スキューバダイビングなど)

託児年齢の低年齢化 ⇔ 迅速診断 → 登録患者増加

# — ムンプスの遺伝子型から見えてきたもの —

日本古来の流行株から中国由来株へ 中国観光客の爆買い

円高→国内中国観光客激減→フランスで激増



フランス古来株から中国由来株の流行へ

(Aoki Y., et al Infect Dis. 2016; 48: 524–529)

# 病原体と発現症状の変化による分類

- 鼻汁先行型** : 咽頭痛,鼻汁,鼻閉→咳,発熱(4日以内に発熱出現)  
鼻汁は膿性鼻汁になりやすい      HRV,FluC
- 咳先行型** : 咳出現同日か翌日に発熱、数日後には呼吸音異常  
鼻汁も多く透明、白色鼻汁、  
分泌物多く下気道炎起こしやすい      RSV,hMPV
- 発熱先行型** : 発熱時に咳,鼻汁を伴わず後日咳が悪化,鼻汁出現  
中咽頭にinfluenza follicleと咽頭側索の発赤  
喉頭炎をおこしやすい  
FluA&B,HPIV1-4      cf. Mpn(鼻汁でない)

# カゼの症状に変化を与えるもの

病原体 → 感染既往 症状の軽症化  
潜伏期の変化



Aging



アレルギー性鼻炎の有無

1) 気道スペースの変化



鼻汁、鼻閉、咳

炎症性サイトカインの分泌変化



鼻汁、鼻閉、咳

2) 表現力などの変化

一番のネックは鼻閉、鼻汁

# まとめ

- 1) 呼吸器感染ウイルスの**流行時期**を確認
- 2) 兄弟間**感染発症間隔**を知っておく
- 3) ウイルスごとの**発症パターン**を知っておく
- 4) 症状に影響する**年齢、アレルギー性鼻炎の有無**を必ず確認しておく
- 5) 罹患ウイルスを推定し**臨床経過、併発症、家族内感染(特に兄弟間)**について指導する

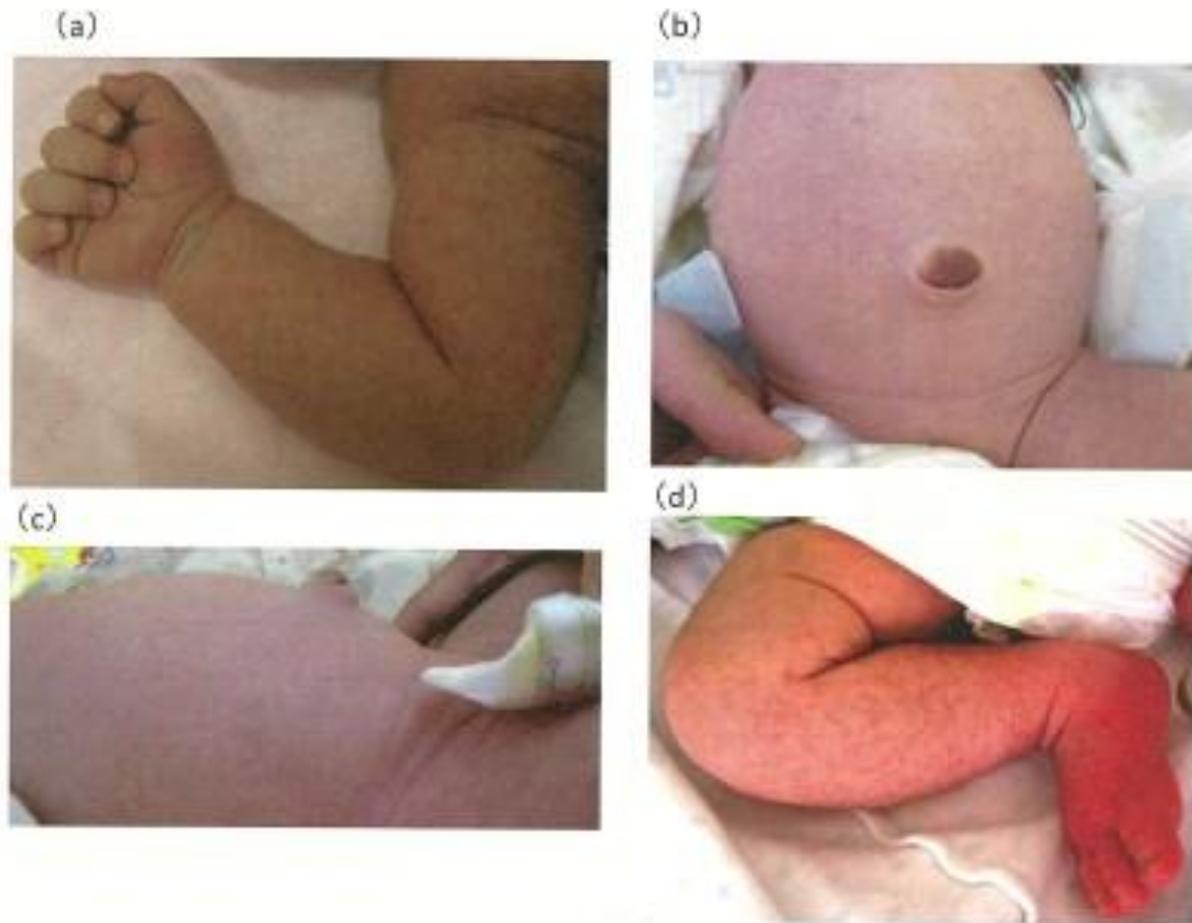


図5 ヒトパレコウイルス3型感染症の児の特徴的な臨床症状 (a, b, cは2014年の新潟県における流行の際の写真)

(a) 上肢の網状チアノーゼ (18生日の児)

体幹・下肢にも同様の網状チアノーゼが存在

(b) 腹部膨満 (14生日の児)

(c) 脾突出 (bの側面からの写真)

高度な腹部膨満のために脾が突出。急性期の4日間を過ぎたところで腹部膨満の消失とともに脾突出も軽快

(d) 足底紅斑 (19生日の児。文献34から転載)

下肢の発疹を随伴。

## 2)パレコウイルス感染症(特にHPeV A3)

A) パレコウイルスとは  
ピコルナウイルス科パレコウイルス属

Pico(小さい) rna(RNA)

Para-echo virus→Parechovirus

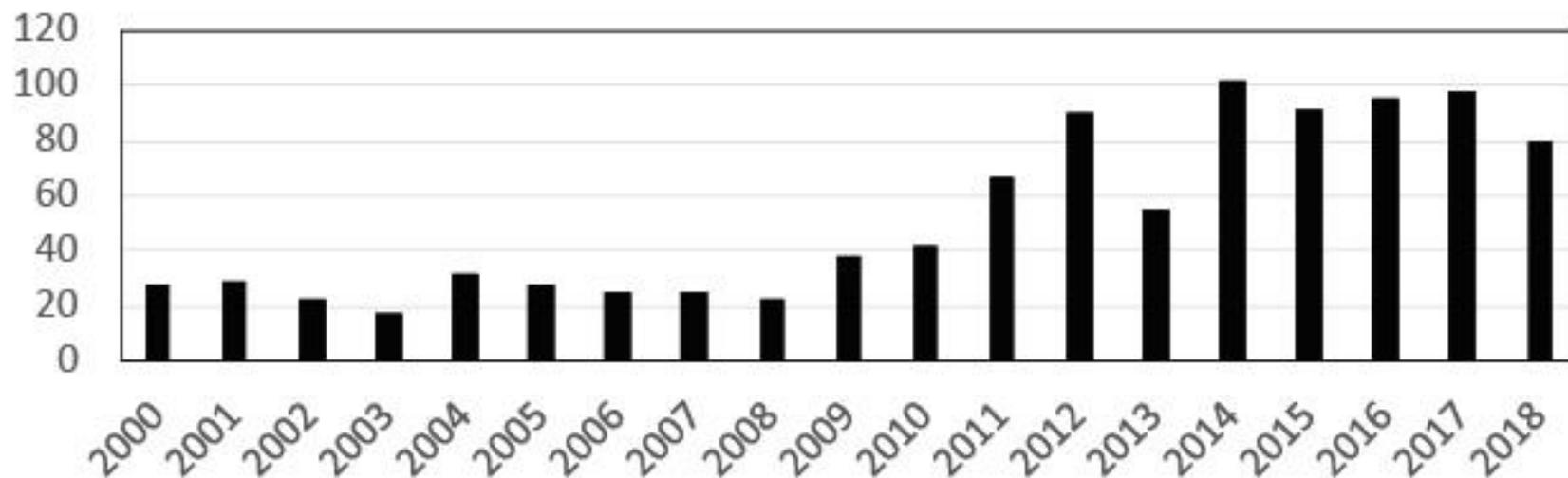
1999年以前はエコーウイルス22型、23型に分類

6月～8月低年齢児に多く胃腸炎,呼吸器疾患を起こす

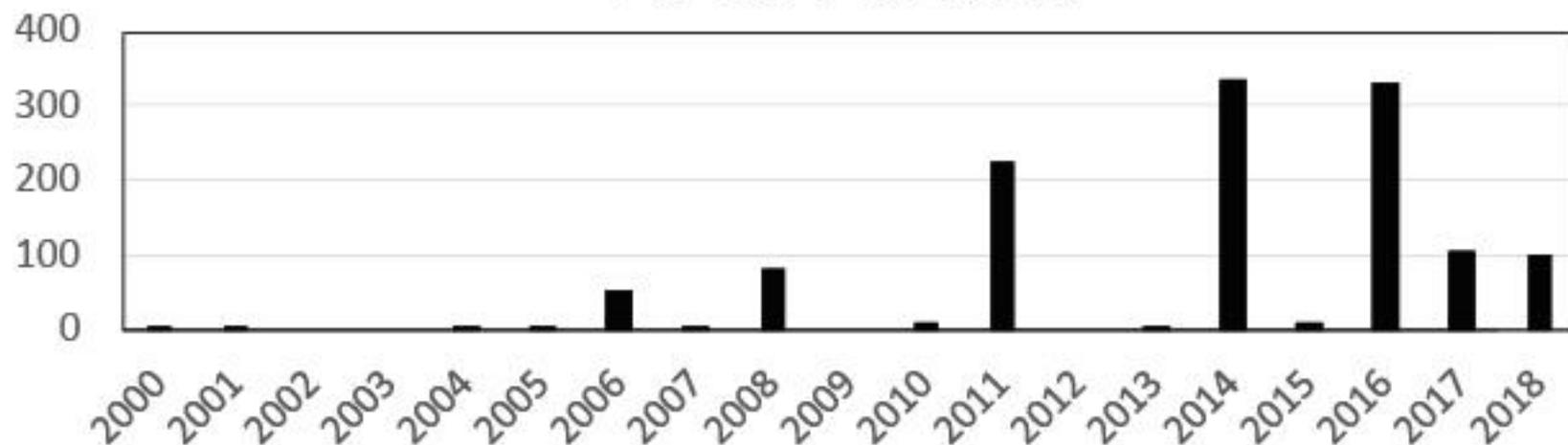
1型は毎年検出され胃腸炎症状が多い

3型は上気道炎症状が多い

## パレコウイルス A1 型



## パレコウイルス A3 型



(National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases, Japanにもとづき作成)

a) 新生児・乳児早期感染症として — 小児科からの視点  
1999年愛知県で一過性まひを起こした児

Ito M., et al. J Gen Virol.85:391-8

2008年14例(6か月未満11例、6～11か月3例)の報告

IASR 29:255,2008広島市衛生研究所山本美和子ほか

2014年乳児早期の重症化HPeV A3の入院事例

宮田 一平ほか IASR Vol.35 p.221

b) 成人型感染症として — 山形からの視点

2008年米沢市内での筋痛症・筋炎の流行

2011年感染研にて網羅解析法でHPeV A3と診断

Mizuta K. et al. Emerg. Infect. Dis. 18:1787～1792, 2012

2011年山形市近郊で小児・成人でHPeV A3の流行

小児の筋痛症・筋炎例の存在と親子間感染例の確認

Mizuta K. et al. J. Clin. Virol. 58:188-193, 2013

→ 山形だけの風土病？と揶揄

# — 乳児早期HPeV A3感染症 —

## 一般的理学所見

- a) 発熱
- b) 頻脈 180bpmを超える
- c) 循環不全 網状チアノーゼ、皮膚冷感、ショック
- d) 腹部膨満 臍突出  
(敗血症様症状)

## 合併症

- a) 神経系 無呼吸、痙攣、脳炎→後遺症
- b) 急性肝不全 Reye症候群(6型)
- c) 心筋炎
- d) その他 乳幼児突然死症候群

(相沢悠太 小児内科第51巻増刊号2019 727-730)

# 治療

## — 新生児/乳児早期発症例 —

### a) 全身状態の管理

循環、呼吸、免疫グロブリン製剤

カプシド阻害薬、3Cプロテアーゼ阻害薬など

### b) 診断つくまで 抗菌剤、アシクロビルなど

ヘルペス感染症、菌血症の除外診断

**遺伝子診断**(血液、咽頭、尿、便検体で)早期に  
(相沢悠太 小児内科第51巻増刊号 2019)

## — 原因 —

乳児早期HPeV A3感染者

抗体保有率(n=45)

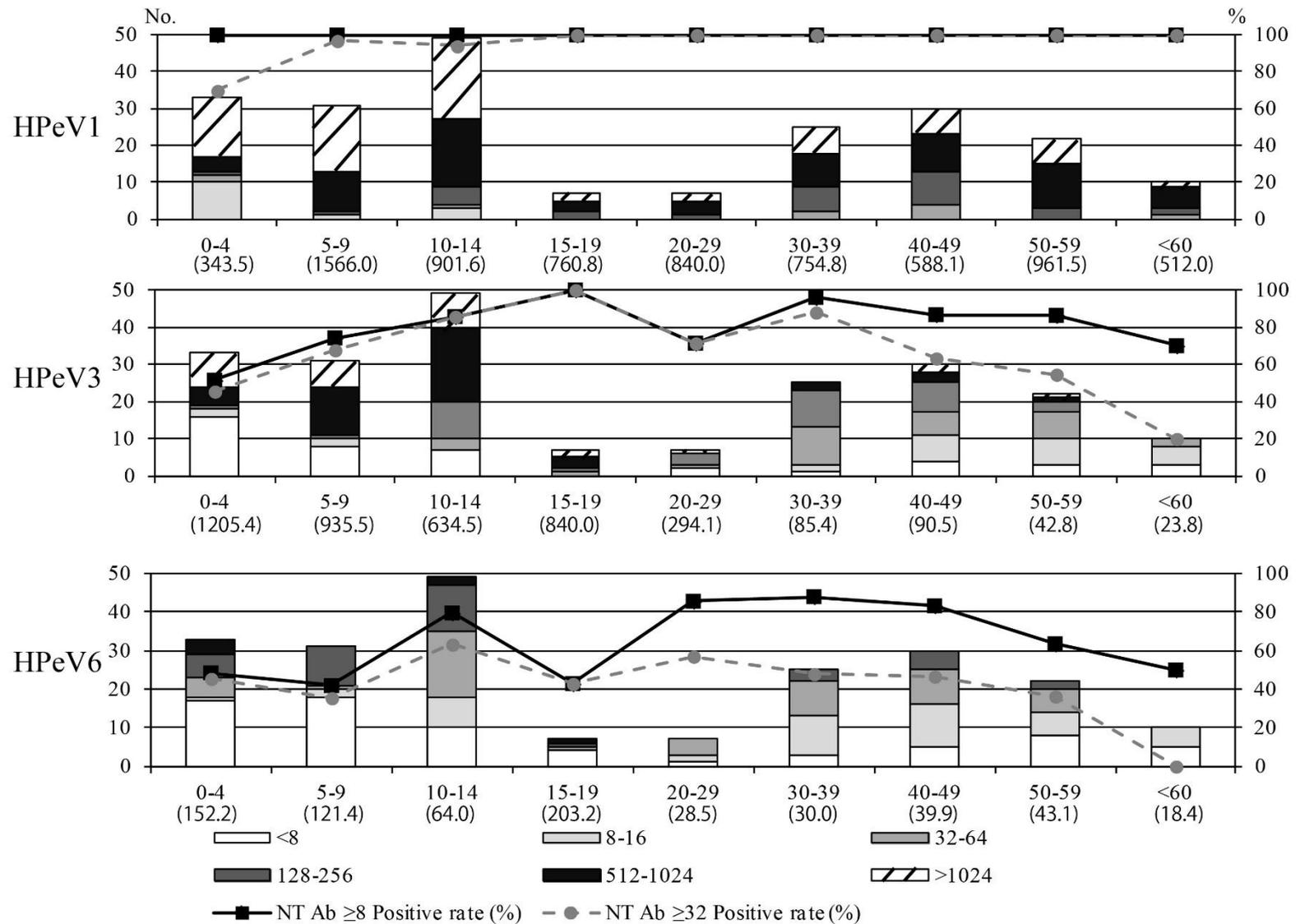
<1:4	1:4	1:16
93%	2%	5%

臍帯血HPeV A3抗体価

	16～24歳	25～34歳	35～44歳
検体数	11	107	57
HPeV A1	6 ( 55%)	75(70%)	32(56%)
HPeV A3	11(100%)	68(64%)	28(49%)
HPeV A6	8 ( 73%)	69(64%)	48(84%)

(新潟大学医学部小児科 H27年11月)

**母体の抗体保有率の低下**

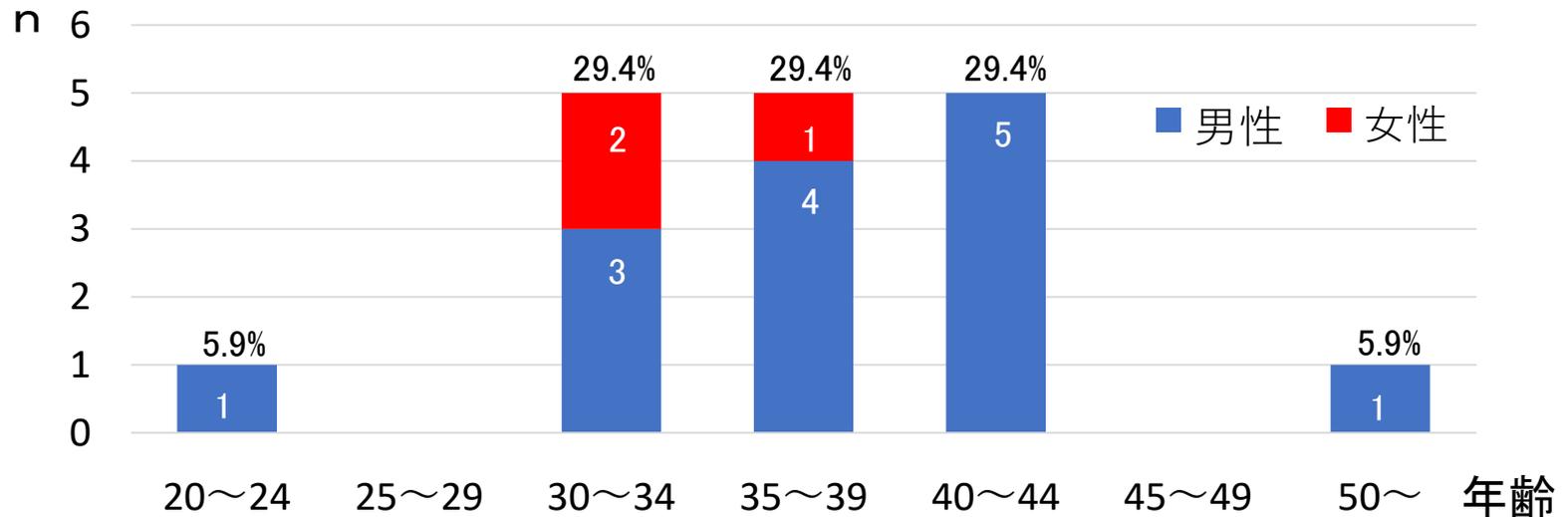


(Tanaka S., et al. Microbiol Immunol.2016;60:854-858)

# — 成人型パレコウイルス感染症 —

ヒトパレコウイルス3型関連筋痛症/筋炎

## — 好発年齢 —



— 2011~2016年山形県立中央病院 —  
山川達志他 臨床神経学57巻9号(2017:9)

子育て世代 (子供からの感染?)  
男性 > 女性 (筋肉量の差?)

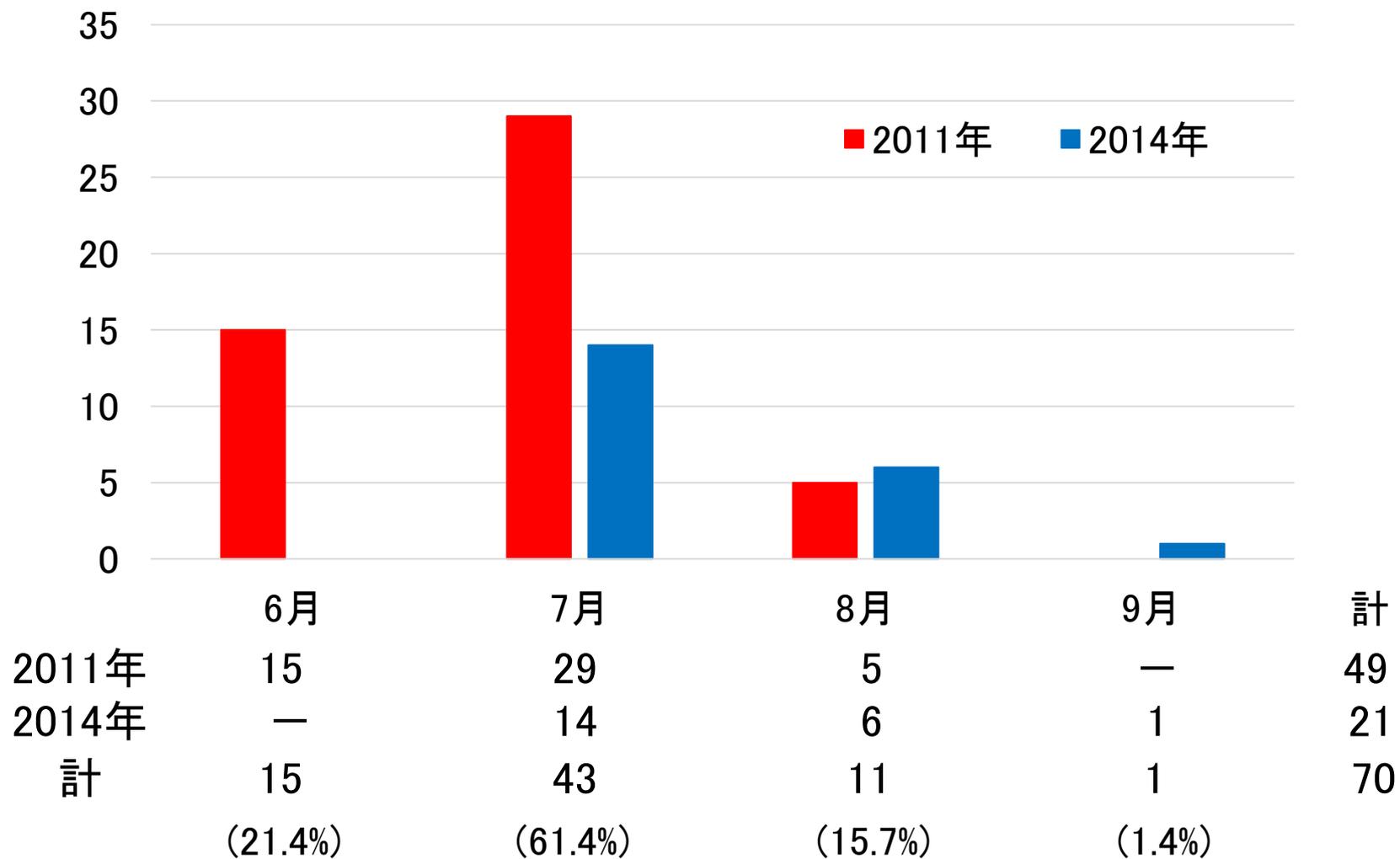
# 成人パレコウイルス3型筋痛症/筋炎

## — 主症状 —

筋肉痛	発熱後2～3日でピーク 1～2週で消退 特に上肢、大腿部痛(近位筋)、握力低下
発熱	82% (39.0°C以上 41%)
上気道症状	47%
胃腸症状	24%
睾丸痛	男性の29%

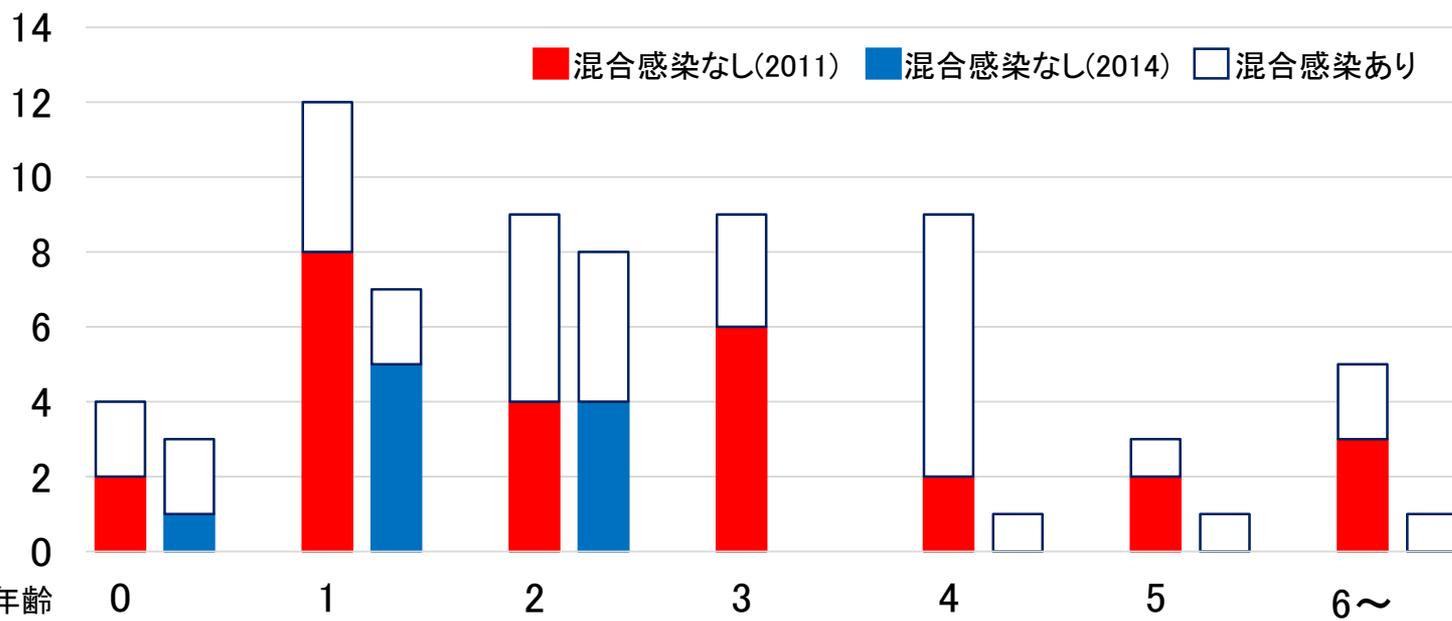
(山川達志ほか 臨床神経学第57巻9号 2017)

# HPeV-3の検出時期



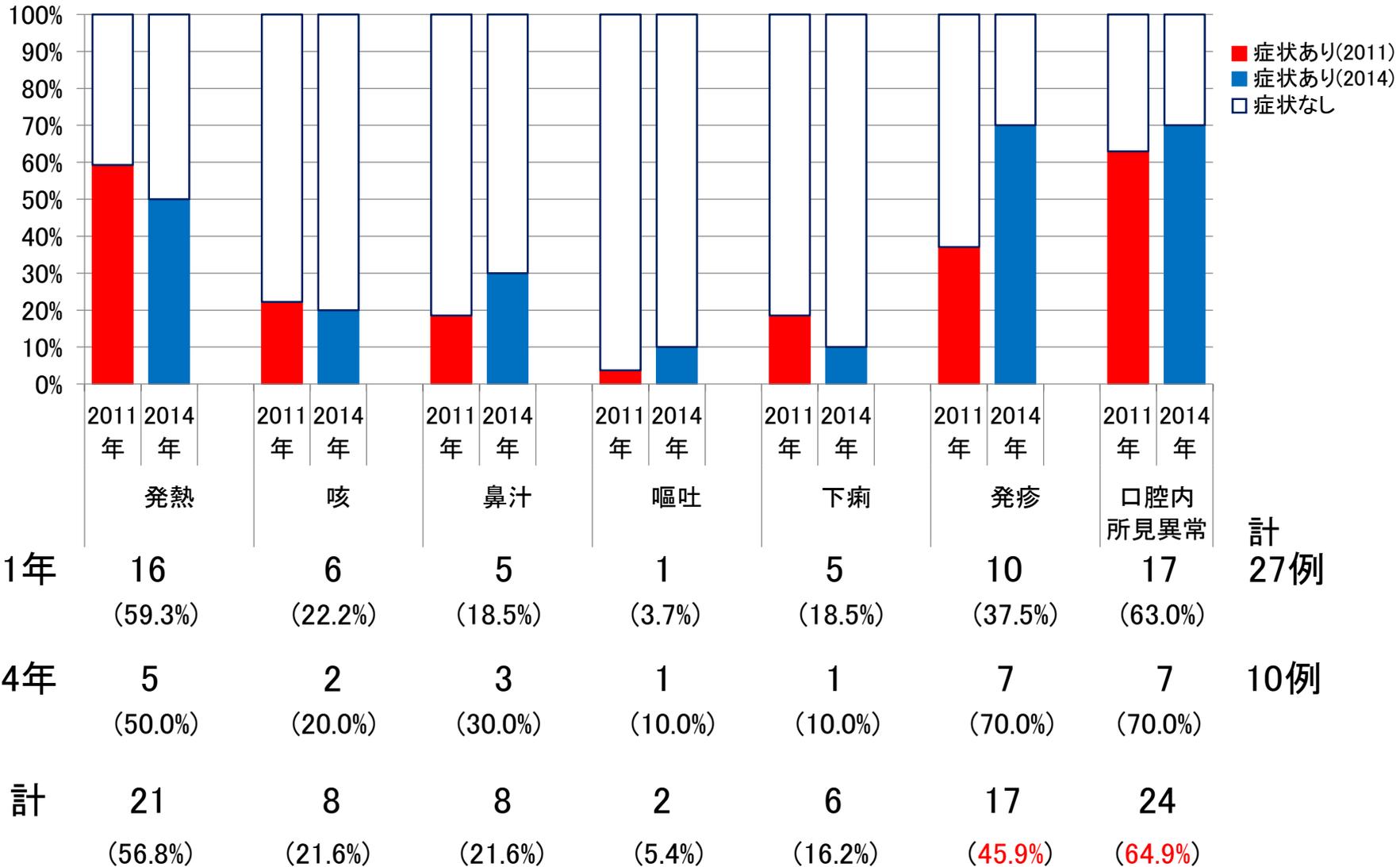
6～8月に流行する

# HPeV-3の罹患年齢



年齢	0	1	2	3	4	5	6~	計
2011年	4	12	9	9	7	3	5	49
(混合感染なし)	(2)	(8)	(4)	(6)	(2)	(2)	(3)	(27)
2014年	3	7	8	—	1	1	1	21
(混合感染なし)	(1)	(5)	(4)	—	—	—	—	(10)
計	7	19	17	9	8	4	6	70
	(10.0%)	(27.1%)	(24.3%)	(12.9%)	(11.4%)	(5.7%)	(8.6%)	

# HPeV-3の症状



口腔内所見異常とウイルス性発疹が特徴

# HPeV-3の発疹

点状の小発疹(水泡形成はない,口唇に小水疱)

手足(上下肢) → 体幹 → 顔 へ拡大

発疹17例	16	8	2
	(94.1%)	(47.1%)	(11.8%)

鑑別診断として

手足の発疹 → 手足口病(非定型的手足口病)

体幹の発疹 → 溶連菌感染

→CVA-6の非定型的手足口病との鑑別

# HPeV-3の口腔内所見

	軟口蓋		扁桃滲出物	舌炎	口内炎
	小水疱	ヘルパンギーナ			
2011年 27例	6 (22.2%)	4 (14.8%)	3 (11.1%)	3 (11.1%)	6 (22.2%)
2014年 10例	5 (50.0%)	1 (10.0%)	— (0.0%)	2 (20.0%)	2 (20.0%)
計	11 (29.7%)	5 (13.5%)	3 (8.1%)	5 (13.5%)	8 (21.6%)

単純ヘルペス感染  
溶連菌感染  
アデノウイルス感染

との鑑別が必要

## HPeV-3の筋炎症状例

2011年(1~3), 2014年(4)

- 1) 男性 41歳 咽頭から検出  
肩の筋肉痛、陰嚢痛、扁桃炎
- 2) 男性 3歳 咽頭からHRV-Aとの混合感染例  
咽喉小水疱と発疹、フクラハギ痛
- 3) 女性 2歳 便から検出  
跛行(左足に負担かけないような歩行), 左握力の低下?
- 4) 男性 7歳 咽頭からCVA-4との混合感染例  
咽喉の小水疱と大腿部、フクラハギ痛

2016年

- 5) 女性 5歳 咽頭から検出  
咽頭痛(扁桃炎)と両大腿部痛とフクラハギ痛  
アルドラーゼ 7.0IU/L(6.0IU/L以下) CPK 75U/L

小児では歩行障害として症状が出てきやすい(筋肉量の差?)

## HPeV-3感染症のまとめ

- 1) 2～3年ごとに6月から8月にかけて流行
- 2) 4歳以下に多くみられる
- 2) 発熱は約半数しか見られない
- 3) 両上下肢より体幹へ拡大する小さな点状発疹  
(エコーウイルス様発疹)
- 4) 軟口蓋に小水疱を伴いやすく扁桃炎,アフタ性口内炎も多い
- 5) 後頸部痛や筋肉痛による歩行障害を訴える例も存在する

単純ヘルペス感染症,溶連菌感染症,  
アデノウイルス感染症,手足口病  
との鑑別が必要である

### 3)ゾフルーザを投与したFluBについて

## ゾフルーザの特徴

空腹時、食後投与で異なる血中濃度  
(排泄は胆道・糞便から84%)

	最高血中濃度 Cmax(ng/ml)	到達時間 Tmax(h)	半減期 T1/2(h)	血漿中濃度一時間曲線下面積 AUC(ng・h/ml)
空腹時	133 ± 26.5	4(3-5)	95.8 ± 18.2	7206 ± 1325
食後	72.5 ± 28.3	4(0.5~5)	99.6 ± 19.6	4846 ± 1814

塩野義製薬HP 薬物動態 食事の影響より

**空腹時投与**がよさそうだ

# ゾフルーザ服薬によるウイルスカ価の変化量

ゾフルーザ服薬後翌日までに激減しそのカ価で維持される

塩野義製薬HP 製品基本情報 ウイルスカ価より

👉 家族内発症が起こりにくい理由

予防薬として申請予定のようだが

予防薬としてのゾフルーザの価値は少ない？

## インフルエンザ感染時のウイルスは？

感受性株と低感受性株が混合している状態で感染し  
ゾフルーザの服薬によって感受性株が激減する。

その後低感受性株が増加してくると考えるべき

(感染時の感受性株と低感受性株比率が大切)

原因として低年齢児の服薬コンプライアンスが考えられる  
(肺炎マイコプラズマのMLs耐性株の出現に類似)

# 有熱期間

	1日	2日	3日	4日	%
服薬日	1日	1	4	1	50.0
	2日	1	3	1	41.7
	5日	1			8.3
	%	25	58.3	8.3	8.3

有熱期間:  $2 \pm 1.3$ 日

92%が発熱翌日までに診断され  
服薬後翌日までに83%解熱

# 症状の変化

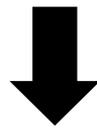
- 1) 咳は年齢が小さいと悪化している  
7歳以下8例中4例50% 悪化  
8歳以上3例中0例0.0% 悪化

塩野義の資料では12歳以下でも軽快すると記載  
**年齢区分の問題**  
(免疫状態の差)

- 2) 鼻汁も鼻腔スペースの影響か7歳まで悪化しやすい  
7歳以下8例中6例75.0%で悪化  
8歳以上4例中4例 0.0%で悪化なし

- 3) 有熱期間は平均2日

咳や鼻汁の悪化は**年齢依存性**の可能性  
(7歳までは悪化しやすいが9歳以上は寛解する)  
**二峰性発熱**は起きなかった  
抗菌薬は咳のひどくなった2例(18.2%)で  
AM-PCを使用した  
**家族内発症は認められなかった**



アミノ酸変異による低反応性の検討が必要

## まとめ

当院で経験した2019年FluBに対する新抗Flu薬ゾフルーザの効果  
特に年齢別臨床症状と服薬後5日目に採取した鼻咽腔吸引液の分離  
状況について検討した

症状の改善は年齢依存性を認めるが有効性が低いときに見られる  
2峰性発熱を認めず、家族内感染も認められなかった

製品情報によれば**アミノ酸変異・アナフィラキシー**といったものが  
起こりうるので各自が使用基準を決めて使用することが大切