

RS ウイルス感染症疑いで入院中、抗菌薬投与後急変した事例

キーワード：RS ウイルス、抗菌薬、心肺停止、Substance P

1. 事例の概要

7カ月 女児

RS ウイルス感染の疑いで入院中、細菌の二次感染も疑われ、抗菌薬を静注したところ短時間で心肺停止となり、心肺蘇生に反応せず死亡が確認された。

2. 結論

1) 経過

死亡の1週間前から咳嗽が出現し、同5日前には喀痰、鼻汁を認めたことから同4日前に小児科外来を受診した。同居する兄妹2名がRSウイルスに感染していたことから当該病院に入院した。入院後の検査にて気管支肺炎と診断されたが迅速検査ではRSウイルス陰性であった。入院後対症療法にていったん解熱したものの死亡前日、血液検査では、CRP:0.67 mg/dL、白血球:12850 個/ μ L、血液培養:陰性、咽頭培養:モラキセラカタラーリス(少量)、インフルエンザ菌(極少)、哺乳量低下と37.9°Cの発熱を認め、呼吸音は右肺野にわずかに断続性ラ音を聴取したため、細菌の二次感染を心配し、午後3時より抗菌薬の併用を開始した。

死亡当日午前7時35分の定期回診で心拍数137/分、体温36.9°C。午前9時26分、看護師が3回目の抗菌薬を静脈内投与。午前9時30分、母親が内服去痰薬を練って口腔内へ塗りつけ、母乳を与えようとしたが吸わず、その後不機嫌となり、叫び声をあげ、ぐったりし、視線が定まらなくなり、体の力が抜けたようになり「あーあー」と声をだした。

午前9時40分、ナースコールがあり、看護師が訪室、母親に抱かれた患児の両眼球上転、口唇チアノーゼ、両上肢強直性のけいれんを認めた。看護師により気道を確保、応援の看護師により酸素マスクを装着。医師が到着し呼吸音聴診にて確認。動脈血酸素飽和度70%~80%台。

午前9時42分 酸素投与10L/分を開始、動脈血酸素飽和度は97~98%と正常域、喀痰吸引では苦しそうな声を発した。眼球上転は改善し、けいれんが消退するが顔色不良は持続。

午前9時45分 心拍数160回/分(パルスオキシメーター上)、心電図モニター装着。呼吸は浅かった。

午前9時47分、心肺停止状態となりマスクによる補助換気と胸骨圧迫を開始。

午前9時48分、心静止、気管内挿管を行い、薬物療法を行ったが心拍再開せず。

午前10時56分、死亡確認。

2) 解剖および諸検査結果

肉眼的には、死因を推測あるいは判断する所見は得られなかった。組織学的所見は(イ)気管支肺炎。主気管支や区域気管支には炎症が強く、細気管支レベルには目立たない。気管にも目立たない。(ロ)浸潤している炎症細胞:リンパ球はT細胞優位、他にマクロファージも多数見られる。

(ハ)RSウイルスに対する抗体(ヤギポリクローナル、Abcam社)による免疫組織化学にて気管支上皮細胞のアピカル側細胞質内に陽性像を認める。(ニ)RSウイルス肺炎に見られることがあるとされる巨細胞性変化はない。(ホ)肺胞性肺炎の所見なし。肺胞内には水腫を認める。RSウイルス感染に伴う気管支炎の所見と考える。

解剖時に摘出・採取した組織(肺、脳、心臓、肝臓、腎臓、髄液、胸水、腹水)、死亡時の咽頭ぬぐい液、気管ぬぐい液を用い陽性RSウイルス遺伝子検査、インフルエンザ遺伝子検査を実施した結果:咽頭ぬぐい液、気管ぬぐい液、脳、肺、腎臓及び肝臓においてRSウイルス陽性であった。

検査した全ての検体においてインフルエンザウイルス陰性であった。

解剖時に採取した心腔内血液より得た血清を試料にタンデムマス法による血中アシルカルニチン分析の結果、先天性代謝異常症は確認できなかった。

解剖時に採取した血清を試料にペニシリン系抗菌薬の定量検査を実施した結果、アンピシリンナトリウム56.2 μ g/mL、スルバクタムナトリウム13.3 μ g/mLであった。これらの値は、小児患者に30 mg/kgの同一成分の抗菌薬を点滴静注した時の最高血中濃度未満であった。

アナフィラキシーショック時に上昇することがある血液中のトリプターゼおよびIgE濃度はそれぞれ2.5 μ g/L、5 IU/mL未満と低値であった。

心臓血液を用いてLC/MS法により、その他の薬物スクリーニングを実施したところ、蘇生処置の際使用された薬物が微量検出されたのみであった。

解剖時に採取された橋、肺、心臓を用いて、Substance P (Sub P) 抗体を用いてストレプトアビジン-ビオチン法による自律神経調節異常の検査を行った。その結果、橋では三叉神経中脳路核にSub P陽性繊維が多数認められた。肺では、末梢神経線維、血管壁、大型の炎症細胞、気管支

腺細胞に陽性を認めた。HE 染色との比較では大型の細胞はマクロファージと思われた。心臓では洞結節にみられる神経線維で陽性所見を認めた。以上の所見は RS ウイルス感染によって突然死した 4 症例に共通の所見である。他の 3 症例のうち、1 例を除いては医療行為を受けていなかった。このことより、これら自律神経調節に異常をきたしたと推測される神経伝達物質の過剰発現は、医療行為によってもたらされたとは考え難い。むしろ、RS ウイルス感染もしくはウイルス呼吸器感染によって惹起される生体の反応であるとするのが妥当であると考えられる。

3) 死因

RS ウイルス感染症に惹起された突然死。炎症細胞から放出されたヒスタミンが末梢神経に作用し、侵襲刺激として脳に伝達された。その結果 Sub P が発現し、Sub P が神経終末から組織に放出された。これらが、血管、腺細胞、炎症細胞に作用し、肺病変を形成したと考えられる。さらに、この過剰に発現した Sub P が心臓の刺激伝導系にも放出され、心筋の動きを抑制したと考えられる。これにより、心停止や無呼吸が惹起されその相互作用により脳虚血状態となり、けいれん発作を誘発した。以上より Sub P の強発現により自律神経調節異常をきたしたことで突然死に至ったと推定される。

4) 医学的評価

患児が RS ウイルス迅速検査陰性であっても、年齢、季節および家族内の感染状況から RS ウイルス感染症と診断したことは妥当である。患児はウイルス疾患であるが細菌感染症が併発すれば、さらに悪化が懸念される。従って、死亡前日の発熱および炎症反応から抗菌薬の併用を開始した事は問題ないとする。

また、迅速検査キットの精度は 100%ではないため、病棟内の感染拡大防止の観点からも、臨床判断が優先され 3 人が同室入院となった点についても問題はないと考える。今回の検査では、なぜこのような Substance P の過剰発現が惹起されたか、その兆候を察知することが可能であったか、また、それが判明した段階でどのような治療法あるか、などに関しては全く不明である。今後の医学が取り組み解明しなくてはならない課題である。

3. 再発防止への提言

原因である RS ウイルス (Respiratory Syncytial Virus) は、呼吸器感染症の原因病原体の一つであり、決して珍しいものではない。学童以上、成人が罹患すると軽症例がほとんどで、いわゆる鼻風邪で発熱することも少なく軽症で終わる。一方、乳幼児が感染すると軽症から重症まで種々の病型がある。基本的には自然治癒するが、喘鳴を伴う咳嗽が強く呼吸困難となることも多く、その代表病型が細気管支炎であるが、脳炎、脳症、そして突然死と種々報告されており、低出生体重児はじめ心臓や呼吸器などに疾患がある乳幼児にとっては生命にかかわる率が高くなる。このような乳幼児の生命を守るための対策がされており、予防接種 (ワクチン) は未開発であるが、抗 RS ウイルスヒト化モノクローナル抗体のパリビズマブ (遺伝子組み換え) という注射薬 (商品名: シナジス) があり、日本では 2002 年から市販されている。しかし、高価であり、使用する対象は低出生体重児はじめ心臓や呼吸器などの疾患児に限定されている。

肺炎は死因となる疾患であるが、RS ウイルスは肺炎に到らなくとも気管支炎とくに細気管支炎で呼吸状態が急変し死亡することもまれではない。脳炎、脳症以外に、近年は、一般状態がそれほど悪くなくても突然死例の存在が指摘されるようになり、世界的な検討および解析が望まれている。同じ冬に流行するインフルエンザウイルスよりも RS ウイルスの方が急変する割合が高く、より心配される小児の疾患の一つである。

このようなことから早期発見を目的に、RS ウイルス抗原迅速検査が 2011 年 10 月 17 日から医療保険適用範囲が拡大し、入院例に限らず外来でも検査が行えるようになった。ただ、感染者が迅速検査で 100%陽性になるとは限らない。よって診断は、迅速検査はじめ年齢、季節および周辺の感染状況から総合的に最終診断されるのが一般的である。

RS ウイルス感染症の突然死については未だ不明な点が多く、乳幼児突然死症候群 (SIDS) のような症状で亡くなった児を調べてみると、RS ウイルス感染が原因であったことが分かったこともある。乳幼児突然死症候群 (SIDS) と診断された例や、他の微生物感染症の突然死例に RS ウイルス感染症の紛れ込みが存在すると言える。RS ウイルスは比較的元気だった乳幼児でも突然死を引き起こす病原体でもあると言え、ワクチン開発や抗 RS ウイルス薬の開発の発展が望まれる。

(参 考)

○地域評価委員会委員 (9 名)

評価委員長

日本小児科学会

臨床評価医	日本小児科学会
解剖担当医	日本法医学会
解剖担当医	日本病理学会
臨床立会医	日本小児科学会
有識者	弁護士
有識者	弁護士
総合調整医	日本法医学会
調整看護師	モデル事業地域事務局

○評価の経緯

地域評価委員会を2回開催し、その後において適宜、電子媒体にて意見交換を行った。