●原　著

インフルエンザ肺炎84例の臨床像

高柳　昇[1)]　原　健一郎[1)]　徳永　大道[1)]　加藤　貴子[1)]　金澤　實[1)2)]
斎藤　大雄[1)]　生方　幹夫[1)]　倉島　一喜[1)]　柳沢　勉[1)]　杉田　裕[1)]

要旨：インフルエンザ肺炎の臨床像・病型分類・ノイラミニダーゼ阻害薬治療成績・予後について，当院で診療した84例を対象に検討した．二次性細菌性肺炎では，先行するインフルエンザに対しノイラミニダーゼ阻害薬を投与された後の肺炎発症例を含むため，ノイラミニダーゼ阻害薬の有効性の評価対象は他の病型のみとした．A型インフルエンザ71%，B型29%，病型は原発性インフルエンザウイルス肺炎27%，ウイルス・細菌混合性肺炎38%，二次性細菌性肺炎18%，分類不能型肺炎17%であった．全体の死亡率が9.5%であり，死亡例は全例基礎疾患を有していた．65歳以下の症例が全体の39%あり，死亡8例中の3例は65歳以下であった．ノイラミニダーゼ阻害薬投与群の死亡率は4.9%，非投与群14.3%であった．症例数が少なく，非対照試験であったため，インフルエンザ肺炎に対するノイラミニダーゼ阻害薬の有効性は証明されなかった．

キーワード：インフルエンザ，インフルエンザ肺炎，インフルエンザ迅速診断，ノイラミニダーゼ阻害薬
Influenza，Influenza pneumonia，Rapid diagnostic test for influenza virus，Neuraminidase inhibitors

緒　言

インフルエンザの診断・治療はインフルエンザ迅速診断キットとノイラミニダーゼ阻害薬の臨床導入により飛躍的に進歩した[1)]．一方，これらの検査法・治療薬を用いてのインフルエンザ肺炎治療成績を検討した報告は少数存在するのみで[2)3)]，多くはそれ以前のものであり[4)～14)]，また，パンデミック時以外では，20例以上の多数例の報告もなされていない．従って現時点では，これらの検査法・治療薬のインフルエンザ肺炎に対する有用性・有効性は確立していない．

新型インフルエンザの発生が危惧されている一方，今日流行しているインフルエンザであっても流行期に多数の超過死亡者を生じており，その原因の多くは肺炎の合併である．そこでインフルエンザ肺炎の臨床像を見直し，診断における迅速診断キットの有用性とノイラミニダーゼ阻害薬の治療効果を検討することは，今日の臨床においても意義があるだけでなく，将来の新型インフルエンザの治療法を検討するうえでも参考になる．米国感染症学会の市中肺炎ガイドラインは，インフルエンザに対するノイラミニダーゼ阻害薬は発症48時間以内の症例に限るが，インフルエンザ肺炎例に対しては48時間以降の症例でも有効かもしれないと記載している[15)]．当院ではインフルエンザ肺炎に対し，48時間以内と以降にかかわらずノイラミニダーゼ阻害薬を投与することを原則としてきた．当院のインフルエンザ肺炎の臨床像を検討するとともに，ノイラミニダーゼ阻害薬による治療成績を中心に報告する．

研究対象，方法

対象は1996年1月～2005年4月に当院で診療したインフルエンザ肺炎84例である．肺炎の診断は胸部X線写真で新たな浸潤影を認めることに加え，発熱，咳，痰，呼吸困難，白血球増加，CRP上昇のうち3項目以上認めた場合に行った．インフルエンザの診断は血清抗体価（Hemagglutination　inhibition：HI試験）が4倍以上に上昇するか，インフルエンザ迅速診断キット陽性の時に行った．インフルエンザ迅速診断キットは2000年1月からA型のみを検出するディレクティジェンFlu A（日本ベクトン・ディッキンソン）を，2002年1月からA型とB型の鑑別可能なキャピリアFluA，B（日本ベクトン・ディッキンソン）を用いた．

インフルエンザ肺炎の複数病原体感染（インフルエンザウイルス以外の病原体も検出された場合）の原因微生物診断は以下の通り行った．一般細菌は血液培養で検出

〒360-0105　埼玉県大里郡江南町板井1696
1)埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科
2)現　埼玉医科大学呼吸器内科
（受付日平成18年1月10日）

Table 1 Characteristics in 84 patients with influenza pneumonia

Sex, (M/F), No.	58/26
Mean age, yr	64.6 (range, 23～88)
23 ～ 44, No. (%)	11 (13%)
45 ～ 64, No. (%)	22 (26%)
65 ～ 88, No. (%)	51 (61%)
Smoking history, No. (%)	44 (52%)
Vaccination, No. (%)	15 (18%)
Underlying disease, No. (%)	70 (83%)
Systemic disease, No. (%)	40 (49%)
Hypertension, No. (%)	8 (10%)
Diabetes mellitus, No. (%)	7 (8%)
CVD sequelae, No. (%)	7 (8%)
Chronic heart disease, No. (%)	6 (7%)
Others, No.	16
Respiratory disease, No. (%)	44 (53%)
Pulmonary emphysema, No. (%)	15 (18%)
Old tuberculosis, No. (%)	11 (13%)
Bronchial asthma, No. (%)	6 (7%)
DPB, No. (%)	3 (4%)
IIP, No. (%)	3 (4%)
None, No. (%)	14 (17%)

CVD: cerebrovascular disease
DPB: diffuse panbronchiolitis
IIP: idiopathic interstitial pneumonia

されるか，喀痰あるいは気管支鏡下採取検体のグラム染色で貪食像を認める細菌が（2+）以上培養された場合に原因微生物とした．肺炎マイコプラズマとレジオネラ菌が呼吸器検体から培養された場合や，肺炎球菌またはレジオネラ菌の尿中抗原（Binax NOW 肺炎球菌®，Binax NOW レジオネラ®，Binax，Portland，ME，USA）が陽性の時も原因微生物と判定した．肺炎マイコプラズマ（PA 法）は血清抗体価が 4 倍以上に上昇した場合に診断し，オウム病クラミジアは CF 法での血清抗体価の 4 倍以上の上昇に加え，*Chlamydia psittaci* に対する IgM・IgG 抗体（FA 法）のいずれかが 4 倍以上に上昇した時に診断した．肺炎クラミジアの診断は，ELISA 法で IgG のカットオフインデックス値が 1.35 以上または IgA のカットオフインデックス値が 1.0 以上上昇した時に行った．

インフルエンザ肺炎の病型分類は以下の通り行った．インフルエンザ症状に引き続いて解熱することなく肺炎を発症した症例で，迅速診断キットまたは抗体価の推移によりインフルエンザウイルスの関与は証明されたが，喀痰検査で有意菌が検出されず，尿中抗原（肺炎球菌，レジオネラ菌）陰性で，肺炎マイコプラズマ・肺炎クラミジア・オウム病・レジオネラ抗体の上昇がなかった場合に原発性インフルエンザウイルス肺炎と診断した．インフルエンザの発熱が改善した後に肺炎を発症した症例で，迅速診断キットまたは抗体価の推移によるインフルエンザウイルスの証明に加え，喀痰・尿中抗原・抗体価の推移などより他の原因微生物が検出された場合に二次性細菌性肺炎と診断した．インフルエンザ症状に引き続き肺炎を発症した症例で，インフルエンザウイルスの証明に加え，喀痰・尿中抗原・抗体価の推移などより他の原因微生物も証明された場合にウイルス・細菌混合性肺炎とした．喀痰検査などの原因微生物検査が不十分であった症例は分類不能型肺炎とした．

インフルエンザ肺炎に対しノイラミニダーゼ阻害薬は発症 48 時間以内と以降にかかわらず投与することを原則とした．

統計処理は解析ソフト「JMP5.1」(SAS 社）を使用した．群間比較は，連続変数の場合は一元配置分散分析を用い，一元配置分散分析が有意であった場合には，どの群間で有意差が認められるかを検定するために，Tukey-Kramer による多重性の比較を実施した．離散変数の場合は，χ 二乗検定か Fisher の直接確率検定を行った．

成　績

1. 患者背景（Table 1）

インフルエンザ肺炎 84 例のうち男性 58 例（69%），女性 26 例(31%)，年齢は 23～88 歳，平均 64.6 歳であった．65 歳以上の高齢者が 51 例（61%）を占めたが，44 歳以下の症例も 11 例（13%）あった．喫煙歴を 44 例（52%）に認め，インフルエンザワクチン接種を受けていたのは 15 例（18%）であった．基礎疾患を有する症例が 70 例（83%）であり，内訳は肺の基礎疾患 44 例（53%），全身の基礎疾患 40 例（49%）であった．基礎疾患のない症例が 14 例（17%）あった．

2. 入院時期，診断方法，ウイルスの型，病型，臨床所見

インフルエンザ肺炎 84 例の入院時期は迅速診断キット導入以前の 1996～1999 年は 7 例，導入後の 2000 年以降は 77 例であった．つまり，インフルエンザ肺炎診断症例数は，インフルエンザ迅速診断キット導入前後で年平均 1.75 人から 14.4 人に上昇した．インフルエンザ肺炎の診断は迅速診断キット陽性 53 例，抗体価の上昇 47 例，両者 16 例であった．インフルエンザの型は A 型 60 例（71%），B 型 24 例（29%）であり，病型は原発性インフルエンザウイルス肺炎 23 例（27%），ウイルス・細菌混合性肺炎 32 例（38%），二次性細菌性肺炎 15 例（18%），分類不能型肺炎 14 例（17%）であった．発熱の平均は 38.3℃ であり，48 例（57%）が呼吸不全を呈し，13 例（15%）に人工呼吸器管理を行った．

3. 発症した月

インフルエンザ肺炎で入院した月別の症例数を（Fig.

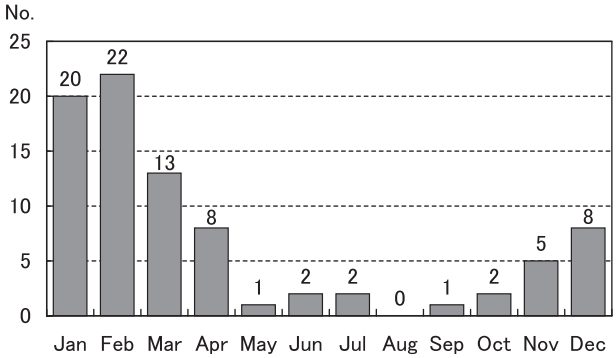

Fig. 1 Monthry distribution in 84 patients with influenza pneumonia

Table 2 Microorganisms causing superimposed infections of influenza pneumonia

(Bacterial isolates positive/Total patients 47/84 (56%))

	No. of patients (%)
Streptococcus pneumoniae	25 (29.8%)
Haemophilus influenzae	8 (9.5%)
Pseudomonas aeruginosa	6 (7.1%)
Staphylococcus aureus (MSSA 3, MRSA 2)	5 (6.0%)
Mycoplasma pneumoniae	4 (4.8%)
Legionella pneumophila	3 (3.6%)
Klebsiella pneumoniae	2 (2.4%)
Aspergillus niger	2 (2.4%)
Chlamydia pneumoniae	1 (1.2%)
Mixed infection	9 (10.7%)

MSSA: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*
MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 3 Demographic and baseline clinical characteristics in each illness types of influenza pneumonia

Illness types of influenza pneumonia	Primary (n = 23)	Mixed (n = 32)	Secondary (n = 15)	Unclassified (n = 14)	p Value
Age, yr (mean ± SD)	70.9 ± 13.5	62.7 ± 16.3	56.5 ± 17.5	67.2 ± 15.1	0.04 *
Male gender, No. (%)	17 (74%)	25 (78%)	9 (60%)	7 (50%)	NS
Smoking history, No. (%)	12 (52%)	18 (56%)	9 (60%)	5 (36%)	NS
Influenza A/B, No.	17/6	21/11	13/2	9/5	NS
Vaccination, No. (%)	6 (26%)	5 (16%)	1 (7%)	3 (21%)	NS
Days of smptoms, (mean ± SD)	5.4 ± 3.9	4.3 ± 2.5	7.5 ± 4.3	5.0 ± 5.3	0.07
Fever, ℃ (mean ± SD)	38.2 ± 1.3	38.2 ± 1.0	38.4 ± 0.9	38.3 ± 0.9	NS
WBC, /mm^3 (mean ± SD)	11,511 ± 7,278	11,269 ± 8,863	12,660 ± 4,586	8,943 ± 3,659	NS
Lymphocyte, /mm^3 (mean ± SD)	1,078 ± 827	885 ± 662	1,593 ± 1,457	1,069 ± 543	0.09
PaO_2 < 60Torr, No. (%)	14 (61%)	22 (69%)	7 (47%)	5 (36%)	NS
Mechanical ventilation, No. (%)	4 (17%)	6 (19%)	2 (13%)	1 (7%)	NS
Neuraminidase inhibitors, No. (%)	15 (65%)	20 (63%)	3 (20%)	6 (43%)	0.02 **
Death, No. (%)	0 (0%)	4 (12.5%)	2 (13.3%)	2 (14.3%)	NS

* : Primary vs. Secondary ($p < 0.05$)
** : Primary vs. Secondary ($p < 0.05$) and Mixed vs. Secondary ($p < 0.05$)
NS: Not significant

1)に示した．12月～3月のいわゆるインフルエンザシーズンが63例（74%）を占めた．一方6～9月に5例（6%）インフルエンザ肺炎が発症した．

4．インフルエンザ肺炎における複数病原体感染の原因微生物（Table 2）

インフルエンザ肺炎84例中47例（56%）で複数病原体感染が証明された．内訳は肺炎球菌25例（29.8%），インフルエンザ桿菌8例（9.5%），緑膿菌6例（7.1%），ブドウ球菌5例（6.0%）であった．肺炎マイコプラズマ・レジオネラ菌・肺炎クラミジアなどの非定型病原体感染が合計8例（9.6%）あった．また，2例（2.4%）がアスペルギルス感染症を合併した．緑膿菌感染の6例は，全例肺の基礎疾患を伴っていた．内訳は肺気腫3例，陳旧性肺結核3例，気管支拡張症1例，びまん性汎細気管支炎1例，右上葉切除術後1例（重複あり）であった．

5．病型別の患者背景，臨床像，検査所見，死亡率（Table 3）

二次性細菌性肺炎群は原発性インフルエンザウイルス肺炎群に比して有意に年齢が若かった（二次性細菌性肺炎群56.5±17.5歳 vs 原発性インフルエンザウイルス肺炎70.9±13.5歳，p＝0.04）．分類不能型肺炎群を含め各群間に，性差・喫煙率・インフルエンザAとBの割合・ワクチン接種率・体温・呼吸不全合併率・人工呼吸器管理を要した割合・白血球数・死亡率に有意差はなかった．二次性細菌性肺炎群の3例は先行するインフルエンザに対してノイラミニダーゼ阻害薬投与を受け，発熱などの臨床症状が改善後に肺炎を発症した．他の12例の中で肺炎発症後にノイラミニダーゼ阻害薬の投与を受けた症例が3例あった．この3例のみを二次性細菌性肺炎に対するノイラミニダーゼ阻害薬投与例としたため，そ

Table 4 Baseline clinical characteristics, severity, duration of fever and outcome in 69 patients with influenza pneumoniae other than secondary bacterial pneumonia who received and did not receive neuraminidase inhibitors

	Neuraminidase inhibitors		p value
	Received (n = 41)	Not received (n = 28)	
Age, yr (mean ± SD)	65.2 ± 16.4	65.2 ± 16.5	NS
Male gender, No. (%)	30 (73%)	19 (68%)	NS
Smoking history, No. (%)	19 (46%)	16 (57%)	NS
Vaccination, No, (%)	8 (20%)	6 (21%)	NS
Influenza A/B, No	22/19	25/3	0.002
Illness types of influenza pneumonia, No. Primary/Mixed/Unclassified	13/22/6	10/10/8	NS
Days of symptoms, (mean ± SD)	4.9 ± 4.2	4.7 ± 2.8	NS
Fever, ℃ (mean ± SD)	38.4 ± 1.1	38.0 ± 1.1	NS
Bilateral infiltrate, No. (%)	22 (54%)	16 (57%)	NS
PaO2 ＜ 60 Torr, No. (%)	23 (56%)	18 (64%)	NS
Mechanical ventilation, No. (%)	6 (15%)	5 (18%)	NS
Duration of fever, d (＞ 37℃), mean ± SD	4.3 ± 6.8	8.2 ± 16.5	NS
Death, No. (%)	2 (4.9%)	4 (14.3%)	NS

Table 5 Clinical characteristics of 8 fatal cases of influenza pneumonia

Age/Sex	Date of admission	Diagnosis Influenza A/B	Illness types of pneumonia	Comorbidities	Vaccination	NI	Antibiotics	Bacteriologic studies	Death*
84/F	Jan. 1999	Serology A	Unclassified	Dementia	Yes	None	IPM/CS, MINO	Not done	93
55/M	Feb. 2000	Serology A	Mixed	Pneumoconiosis, DM	No	None	IPM/CS, MINO	*S. pneumoniae* *Aspergillus niger*	4
76/M	Feb. 2002	FluA (+) A	Secondary	CVD sequelae, Old Tuberculosis	No	None	ABPC/SBT CAM	*P. aeruginosa*	＜ 1
70/F	Feb. 2002	FluA (+) A	Unclassified	Emphysema	No	None	FMOX	Not done	＜ 1
71/F	Mar. 2002	FluA (+) A	Secondary	Old Tuberculosis	No	Oseltamivir	ABPC/SBT, PAPM/BP	*S.pneumoniae*, MRSA	79
74/F	May. 2003	FluA (+) A	Mixed	Emphysema Bronchiectasis	Yes	Oseltamivir	PAPM/BP, CPFX	*M. pneumoniae*	18
61/M	Jan. 2005	FluB (+) B	Mixed	Angina, Alcoholic, Bronchiectasis	No	None	PAPM/BP	*H. influenzae*	＜ 1
47/F	Mar. 2005	FluB (+) B	Mixed	DM	No	Oseltamivir	IPM/CS, EM	*S. pneumoniae*, MSSA	3

* Death: Days from admission to death

DM: Diabetes mellitus, CVD: Cerebrovascular disease, NI: Neuraminidase inhibitors

IPM/CS: Imipenem/Cilastatin, PAPM/BP: Panipenem/Betamipron, CPFX: Ciprofloxacin, EM: Erythromycin, FMOX: Flomoxef, ABPC/SBT: Ampicillin/Sulbactam

S. pneumoniae: Streptococcus pneumoniae, P. aeruginosa: Pseudomonas aeruginosa, M. pneumoniae: Mycoplasma pneumoniae, H. influenzae: Haemophilus influenzae, MSSA: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus,* MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

の他の群と比較すると有意にノイラミニダーゼ阻害薬投与を受けた割合が低かった．二次性細菌性肺炎群の症状出現から入院までの日数 7.5 ± 4.3 日は他の群に比較して長い傾向にあったが有意差はなかった．ウイルス・細菌混合性肺炎群の末梢血液リンパ球数（885 ± 622/mm^3）は二次性細菌性肺炎群（1,593 ± 1,457/mm^3）に比較して低い傾向にあったが有意差はなかった．

6．ノイラミニダーゼ阻害薬治療

原発性インフルエンザウイルス肺炎，ウイルス・細菌混合性肺炎，分類不能型肺炎でノイラミニダーゼ阻害薬投与を受けた症例は 41 例（オセルタミビル 40 例，ザナミビル 1 例），投与を受けなかった症例は 28 例であった．投与を受けた 41 例のうち，症状出現後 48 時間以内投与は 15 例（37%）であり，他の 26 例（63%）は 48 時間

以降であった．投与を受けなかった28例の内訳は，ノイラミニダーゼ阻害薬投与が当センターで可能となる2001年2月以前の症例が13例，以後の症例であるが迅速診断キット陰性で抗体価上昇で治療後にインフルエンザ肺炎であると診断された症例が10例，入院1日以内の早期死亡例が3例，入院が症状出現後8日以上経過していたため主治医の判断で投与しなかった症例が2例であった．

二次性細菌性肺炎15例中ノイラミニダーゼ阻害薬投与を受けた症例は3例であった．この3例は発症5日以内の症例であった．一方，二次性細菌性肺炎の3例は先行するインフルエンザに対してノイラミニダーゼ阻害薬が投与され解熱後に肺炎を発症した症例であった．このことより，インフルエンザ肺炎に対するノイラミニダーゼ阻害薬の有効性の評価は，二次性細菌性肺炎以外の病型のみで行った．

7．原発性インフルエンザウイルス肺炎，ウイルス・細菌混合性肺炎，分類不能型肺炎に対するノイラミニダーゼ阻害薬治療成績（Table 4）

ノイラミニダーゼ阻害薬投与群と非投与群に年齢，性差，喫煙歴，ワクチン接種率，病型，症状の期間，胸部X線写真での両側陰影の割合，呼吸不全合併率，人工呼吸器管理を要した割合に有意差はなかった．一方，インフルエンザの型は投与群でB型が多かった．ノイラミニダーゼ阻害薬投与群の解熱までの日数は4.3±6.8日，死亡率は4.9%であり，非投与群はそれぞれ8.2±16.5日，14.3%であった．いずれも有意差はなかった．

8．死亡例の臨床像（Table 5）

インフルエンザ肺炎全体の死亡率は9.5%（8例），A型とB型の死亡率はそれぞれ10%（6例），8.3%（2例）であった．死亡した8例は，年齢47〜84歳，平均67.3歳，女性5例，男性3例であった．病型はウイルス・細菌混合性肺炎4例，分類不能型肺炎2例，二次性細菌性肺炎2例であった．全例に基礎疾患を認め，ワクチン接種者2例，非接種者6例であり，3例がノイラミニダーゼ阻害薬の投与を受けていた．分類不能型肺炎の2例以外で複数病原体感染が証明され，内訳は肺炎球菌3例，ブドウ球菌1例，インフルエンザ桿菌1例，緑膿菌1例，肺炎マイコプラズマ1例，アスペルギルス1例（重複あり）であった．死亡8例中3例は入院後1日以内に，1例は3日目に死亡した．3日以内に死亡した4例はいずれもインフルエンザ迅速診断キットで診断された．4日後に死亡した55歳の男性は剖検所見で侵襲性肺アスペルギルス症の所見であったため，インフルエンザ肺炎を疑い，塵肺で通院中の保存血清と入院後の血清との比較をすることにより，A型インフルエンザの抗体価の上昇が確認された[16]．マイコプラズマ肺炎を合併した症例は，第11病日に入院時喀痰から肺炎マイコプラズマが培養されたためシプロフロキサシンを追加したが改善が得られず18日目に死亡した．2カ月以降に死亡した2例はインフルエンザ肺炎後にほぼ寝たきりとなった症例であった．

考　察

インフルエンザ肺炎の臨床像・背景として，高齢者・基礎疾患を有する症例・ワクチン非接種者に好発し冬季に多いという従来の報告[2)8)13)]と今回の84例の検討結果は一致するものであった．一方，非高齢者（23〜44歳13%，45〜64歳26%）・基礎疾患のない症例（17%）・ワクチン接種者（18%）にも少なからぬ頻度でインフルエンザ肺炎は発症した．北半球の温帯地方においてインフルエンザが夏季に発症したとの報告がなされている[17]．今回の84例中5例（6%）は6〜9月の発症であった．インフルエンザシーズン以外でもインフルエンザ肺炎は発症しうるとの認識が必要と考えた．また，先行するインフルエンザに対してノイラミニダーゼ阻害薬を投与された後に発症した二次性細菌性肺炎の症例が3例あった．ノイラミニダーゼ阻害薬にはインフルエンザ後の細菌感染の合併率を低下させる作用があることが知られているが[1]，完全には二次性細菌性肺炎を予防し得ないことが確認された．

インフルエンザ肺炎診断症例数は，迅速診断キット導入前の1996〜1999年には年平均1.75人であったが，導入後は14.4人に上昇した．導入後に診断される症例が急激に増えたため，より積極的に肺炎症例で，ペア血清を用いたインフルエンザ診断を行うようになったことも増加の一因であるが，導入後の5年4カ月で53例が迅速診断キットでインフルエンザ肺炎であると診断されており，その有用性は明らかである．米国感染症学会の市中肺炎ガイドラインは市中肺炎例に対してインフルエンザ迅速診断キット検査を推奨している[15]．

インフルエンザ肺炎における複数病原体感染の原因微生物として，肺炎球菌・ブドウ球菌・インフルエンザ桿菌の頻度が高いことが知られている[2)4)〜11)14)15)]．今回の84例では，これら3菌種に加え緑膿菌（6例，7.1%）と非定型病原体（肺炎マイコプラズマ4例，レジオネラ菌3例，肺炎クラミジア1例，合計8例，9.5%）も少なからぬ頻度を占めた．基礎疾患を伴ったインフルエンザ肺炎例での緑膿菌の重要性はLindsayらも指摘している[8]．今回の緑膿菌感染の6例も全例が肺の基礎疾患を有していた．非定型病原体の重要性を指摘した報告はなく，注目すべき病原体と考えた．アスペルギルス感染を合併した2例中1例はすでに報告済みの症例である[16]．この報告を行った2001年当時すでに同様の報告が11例

なされている[16]．侵襲性肺アスペルギルス症の基礎疾患としてインフルエンザ感染も考慮する必要がある．

インフルエンザ肺炎は，原発性インフルエンザウイルス肺炎，二次性細菌性肺炎，ウイルス・細菌混合性肺炎の3つの病型に分類される[4)5)]．この分類がなされたいわゆる“アジア風邪”のパンデミックの検討で，原発性インフルエンザウイルス肺炎の胸部X線写真の特徴は広範な両側性陰影であるとされた[4]．しかし，以後の検討では限局性の原発性インフルエンザウイルス肺炎も存在することが確認されている[7)8)]．そこで今回病型分類をするにあたって胸部X線所見は考慮に入れず，純粋に臨床経過と複数病原体感染の検査結果のみを基準とした．二次性細菌性肺炎はインフルエンザによる発熱・全身症状などが改善後に発症するため分類は最も容易であった．実際二次性細菌性肺炎と考えた症例では全例で複数病原体感染が証明された．ウイルス・細菌混合性肺炎と診断した症例は，インフルエンザ症状・発熱が改善することなく肺炎を発症した症例で，複数病原体感染が証明された場合のみとしたため，臨床診断に大きな間違いはないと考えている．原発性インフルエンザウイルス肺炎と診断した症例は，インフルエンザ症状に引き続いて肺炎を発症した症例で，十分な起炎菌診断にもかかわらず複数病原体感染が証明されなかった症例とした．原発性インフルエンザウイルス肺炎と診断した症例の中に，ウイルス・細菌混合性肺炎であるが複数病原体感染が証明されなかった症例が含まれている可能性はあると考えている．気管支鏡などの検査を行いより正確に原発性インフルエンザウイルス肺炎の診断を行うと，原発性インフルエンザウイルス肺炎と判定した症例の何割かはウイルス・細菌混合性肺炎に変更されるのかもしれない．

二次性細菌性肺炎は原発性インフルエンザウイルス肺炎に比して若年層に発症していた．また，インフルエンザ発病から肺炎発症までの日数が長い傾向にあり，リンパ球数も正常に近い症例が多かった．高齢者ではインフルエンザが改善することなくそのまま原発性インフルエンザウイルス肺炎に移行する傾向にあり，より若年層ではインフルエンザ自体は改善させる免疫力があるのかもしれない．二次性細菌性肺炎で肺炎発症までの期間が長いことは，インフルエンザ症状改善後の発症であることを考えると当然の結果であり，このことと関連して発症時にはインフルエンザによるリンパ球減少が改善しているのであろう．一方，呼吸不全の頻度や人工呼吸器管理の割合，死亡率には病型ごとに差はなかった．パンデミック時のインフルエンザ肺炎では原発性インフルエンザウイルス肺炎の死亡率が最も高かったと報告されている[4]．パンデミックではない今回の検討では全体の死亡率は低く，原発性インフルエンザウイルス肺炎と診断した症例の中に死亡例はなかった．原発性インフルエンザウイルス肺炎の65％の症例に投与されたノイラミニダーゼ阻害薬が，どの程度死亡率低下に寄与したかは今後の検討課題である．

二次性細菌性肺炎は基本的にはインフルエンザ改善後の細菌性肺炎であるため，発症時にはインフルエンザウイルス感染は治癒しているか，ウイルス量は減少していることが想定されている．インフルエンザ肺炎に対するノイラミニダーゼ阻害薬の有効性を評価する場合には，二次性細菌性肺炎は別に層別化して検討する必要があると考える．

インフルエンザ後の二次性細菌性肺炎に対しノイラミニダーゼ阻害薬（オセルタミビル）が有効なことが動物実験で実証されている[18]．この実験系はインフルエンザウイルス感染後7日目に肺炎球菌を感染させるものであり，オセルタミビルはウイルス感染後2〜7日目までに投与を開始する．結果は，5日後の投与でもオセルタミビルは有効であった．しかし，この実験系は，臨床例での二次性細菌性肺炎と異なり，肺炎球菌による二次性細菌性肺炎を起こす前にオセルタミビルが投与されており，オセルタミビルの臨床的有効性を直接的に証明するものではない．インフルエンザ肺炎臨床例でのノイラミニダーゼ阻害薬の有効性を評価した結果が1つ報告されている[2]．それによると，インフルエンザ迅速診断キットで診断されたインフルエンザ肺炎17例中13例がノイラミニダーゼ阻害薬を平均4±3日後に投与され，5例(29％)が死亡した．死亡した5例は全例ノイラミニダーゼ阻害薬を投与されており，ノイラミニダーゼ阻害薬投与群の死亡率は38％である．この成績はノイラミニダーゼ阻害薬が使用可能となる以前の20世紀のインフルエンザ肺炎の死亡率14〜71％と差がないため，インフルエンザ肺炎に対するノイラミニダーゼ阻害薬の有効性は証明されなかったと著者らは考察している．

インフルエンザ治療におけるノイラミニダーゼ阻害薬の有効性は発症後48時間以内の症例に限って立証されている[1]．今回のノイラミニダーゼ阻害薬投与群41例中48時間以内投与例は15例（37％）であり，ノイラミニダーゼ阻害薬投与群の平均投与開始日は症状出現後4.9±4.2日であった．ノイラミニダーゼ阻害薬投与群の解熱までの日数は4.3±6.8日，死亡率は4.9％，非投与群はそれぞれ8.2±16.5日，14.3％であり，いずれも有意差はなく，今回の症例数では，インフルエンザ肺炎に対するノイラミニダーゼ阻害薬の有効性は実証されなかった．しかし，投与群の死亡率4.9％は過去のいずれの報告よりも低かった．今後は，インフルエンザ肺炎発症48時間以内の症例にノイラミニダーゼ阻害薬が有効なのかと，48時間以降の症例に対しても有効なのかを

層別化して検討していく必要があると考える．

今回の84例のインフルエンザ肺炎の死亡率は9.5%（8例），A型とB型の死亡率はそれぞれ10%（6例），8.3%（2例）であり，死亡した8例中3例は65歳未満の症例であり，2例はワクチン接種者であった．インフルエンザ肺炎の死亡率は，文献上14～71%と報告されている[2]．一方，肺炎の死亡率のメタアナリシスの結果では，A型が9%，B型が0%である[19]．当院ではB型の死亡が2例あり，A型と死亡率に差はなかった．死亡8例中4例が3日以内に死亡し，2例は2カ月以降にほぼ寝たきりとなり死亡した．早期死亡はインフルエンザ肺炎の重篤性を示し，寝たきりとなることはインフルエンザ肺炎の全身症状の強さを表していると考えた．

インフルエンザ肺炎31例を含むウイルス性肺炎61例の報告をRouxらが行っている[20]．全例血清抗体価の上昇で診断されている．経過観察データが得られた52例に死亡例はなく，ウイルス性肺炎の死亡率は0%であったと報告している．3日以内に死亡した今回の4例はいずれもインフルエンザ迅速診断キットで診断された症例であった．血清抗体価の上昇のみでインフルエンザ肺炎診断を行った場合，早期死亡例がインフルエンザ肺炎であると診断されないため，死亡率が実際より低く判定される危険があると考えた．

本論文の要旨は，第45回日本呼吸器学会総会（2005年千葉）にて発表した．

謝辞：インフルエンザ迅速診断ならびに各種細菌学的検査を行っていただいた，当院検査室の技師の方々に感謝申し上げる．

引用文献

1）Moscana A. Neuraminidase inhibitors for Influenza. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1363―1373.
2）Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia, A descriptive study. Chest 2001 ; 119 : 1717―1723.
3）Garantziotis S, Howell DN, McAdams HP, et al. Influenza pneumonia in lung transplant recipients : clinical features and association with bronchiolitis obliterans syndrome. Chest 2001 ; 119 : 1277―1280.
4）Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 1959 ; 3 : 213―265.
5）Hers JFP, Masurel N, Mulder J. Bacteriology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal Asian influenza. Lancet 1958 ; 29 : 1141―1143.
6）Oseasohn R, Adelson L, Kaji M. Clinicopathologic study of thirty-three fatal cases of Asian influenza. N Engl J Med 1959 ; 260 : 509―518.
7）Kaye D, Rosenbluth M, Hook EW, et al. Endemic influenza II. The nature of the disease in the post-pandemic period. Amer Rev Resp Dis 1962 ; 85 : 9―21.
8）Lindsay MI, Herrmann EC, Morrow GW, et al. Hong Kong influenza : clinical, microbiologic, and pathologic features in 127 cases. JAMA 1970 ; 214 : 1825―1832.
9）Schwarzmann S, Adler JL, Sullivan RJ, et al. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. Arch Intern Med 1971 ; 127 : 1037―1041.
10）Burk RF, Schaffner W, Koenig MG, et al. Severe influenza virus pneumonia in the pandemic of 1968-1969. Arch Intern Med 1971 ; 127 : 1122―1128.
11）Winterbauer RH, Ludwig WR, Hammar SP. Clinical course, management, and long-term sequelae of respiratory failure due to influenza viral pneumonia. Johns Hopkins Med J 1977 ; 141 : 148―155.
12）Doi M, Takao S, Kaneko K, et al. Two cases of severe bronchopneumonia due to influenza A (H3N2) virus : detection of influenza virus gene using reverse transcription polymerase chain reaction. Internal Medicine 2001 ; 40 : 61―67.
13）Kawayama T, Fujiki R, Rikimaru T, et al. Clinical study of severe influenza virus pneumonia that caused acute respiratory failure. Kurume Med J 2001 ; 48 : 273―279.
14）小橋吉博，大場秀夫，米山浩英，他．インフルエンザAウイルスとRSウイルス感染が関与した市中肺炎例の比較検討．感染症誌　2001 ; 75 : 42―47.
15）Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003 ; 37 : 1405―1433.
16）松島秀和，高柳　昇，生方幹夫，他．A型インフルエンザに合併した侵襲性肺アスペルギルス症の1死亡例．日呼吸会誌　2001 ; 39 : 672―677.
17）Wolf DG, Rekhtman D, Kerem E, et al. A summer outbreak of influenza A virus infection among young children. Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 595―597.
18）McCullers JA. Effect of antiviral treatment on the outcome of secondary bacterial pneumonia after influenza. J Infect Dis 2004 ; 190 : 519―526.
19）Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. JAMA 1995 ; 274 : 134―141.
20）Roux AD, Marcos MA, Garcia E, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. Chest 2004 ; 125 : 1343―1351.

Abstract

Clinical features and outcome in 84 patients with influenza pneumonia

Noboru Takayanagi[1)], Kenichiro Hara[1)], Daidou Tokunaga[1)], Takako Kato[1)], Minoru Kanazawa[1)2)], Hiroo Saito[1)], Mikio Ubukata[1)], Kazuyoshi Kurashima[1)], Tsutomu Yanagisawa[1)] and Yutaka Sugita[1)]

[1)]Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

[2)]Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical School

We examined the clinical features, illness types of pneumonia, efficacy of neuraminidase inhibitors and outcome in patients with influenza pneumonia. Eighty-four patients with influenza pneumonia, in whom the diagnosis was confirmed by serology or rapid diagnostic tests, were studied. Because neuraminidase inhibitors were given prior to the onset of pneumonia in some patients with secondary bacterial pneumonia, we examined the efficacy of neuraminidase inhibitors in patients other than the secondary bacterial pneumonia group. Influenza A was detected in 71% of the subjects, and influenza B in 29% who showed a clinical presentation and outcome similar to those patients with influenza A. Primary influenza viral pneumonia was observed in 27% of the subjects, mixed viral and bacterial pneumonia in 38%, secondary bacterial pneumonia in 18%, and unclassified type of pneumonia in 17%, respectively. Eighty-three percent of the subjects had underlying diseases. The overall mortality rate was 9.5%, and all 8 fatal cases had comorbidities. Thirty-nine percent were aged under 65 years and 3 fatal cases were aged under 65 years. The mortality rates of patients receiving or not receiving neuraminidase inhibitor were 4.9% and 14.3%, respectively. Due to the small number of patients and the fact that this case was not a controlled study, the efficacy of neuraminidase inhibitors for influenza pneumonia was not proved.