

## ●症 例

## 迅速抗原検査が陰性で、間質性肺炎と診断された 新型インフルエンザウイルス肺炎の2例

石黒 卓<sup>1)</sup> 高柳 昇<sup>1)</sup> 叶内 哲<sup>2)</sup>  
星 俊子<sup>2)</sup> 柳澤 勉<sup>1)</sup> 杉田 裕<sup>1)</sup>

要旨：われわれは、インフルエンザウイルス迅速抗原検査が複数回陰性であり、特発性器質化肺炎ならびに急性間質性肺炎と診断してステロイド治療を行った新型インフルエンザ肺炎の2例を経験した。診断は保存しておいた気管支肺胞洗浄液より新型インフルエンザウイルスを reverse-transcriptase-polymerase chain reaction 法により証明したことにより行った。診断のきっかけは、迅速抗原検査陽性の新型インフルエンザウイルス肺炎の症例に画像所見が類似していたこと、ならびに新型インフルエンザの流行に合わせて短期間に類似した症例が多発したことより、今回の2例も新型インフルエンザウイルス肺炎である可能性があると考えたことであった。特発性器質化肺炎または急性間質性肺炎と診断した症例の中に、新型インフルエンザウイルス肺炎の症例が含まれている可能性があると考え報告した。

キーワード：新型インフルエンザ，肺炎，急性間質性肺炎，特発性器質化肺炎，  
パンデミック (H1N1) 2009

Novel Influenza A (H1N1), Pneumonia, Acute interstitial pneumonia,  
Cryptogenic organizing pneumonia, Pandemic (H1N1) 2009

### 緒 言

新型インフルエンザ (パンデミック (H1N1) 2009) は2009年4月にメキシコにおいて発生が確認され、それ以降米国、カナダ、ヨーロッパ諸国、アジアへと伝播した。海外では基礎疾患を有する症例や健常者において、ウイルス性肺炎、さらには急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) 併発例などの重症例が報告され、本邦でも2009年8月以降、入院例が増加し、死亡例も報告されている。マウス、フェレット、サルなど動物の感染実験では、新型インフルエンザウイルスは季節性インフルエンザウイルスにくらべ、明らかに下気道での増殖が強く、肺炎を起こす可能性が高いことが示された<sup>1)</sup>。感染の拡大に伴い、今後も呼吸器合併症の増加が危惧される。

当センターでは、2009年10月に入り、新型インフルエンザウイルスの全国的な流行と時期を合わせるように、急性に経過する間質性肺炎と診断した症例が例年よ

り多いことに気づいた。また、新型インフルエンザウイルス肺炎と診断が確定した症例の画像所見が間質性肺炎に類似していることに気づいた。そのため、2009年10月に当センターに入院し、急性に経過する間質性肺炎(特発性器質化肺炎ならびに急性間質性肺炎)と診断してステロイド治療を行った4例に対し、保存しておいた気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid; BALF) を用いて新型インフルエンザウイルス Reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) 検査を埼玉県衛生研究所に依頼した。その結果、4例中2例が陽性であり、同2例の診断を新型インフルエンザウイルス肺炎に改めた。新型インフルエンザウイルス肺炎と判明したのは、2例とも呼吸状態が改善して退院した後であった。本2例は、今後も感染例の増加が予想される新型インフルエンザに関し、呼吸器科医へ注意を喚起する症例であると考えたため、報告する。

### 症 例

症例1. 65歳，男性 (Fig. 1).

主訴：鼻汁，咽頭痛，発熱，悪寒，関節痛，頭痛，呼吸困難，乾性咳嗽。

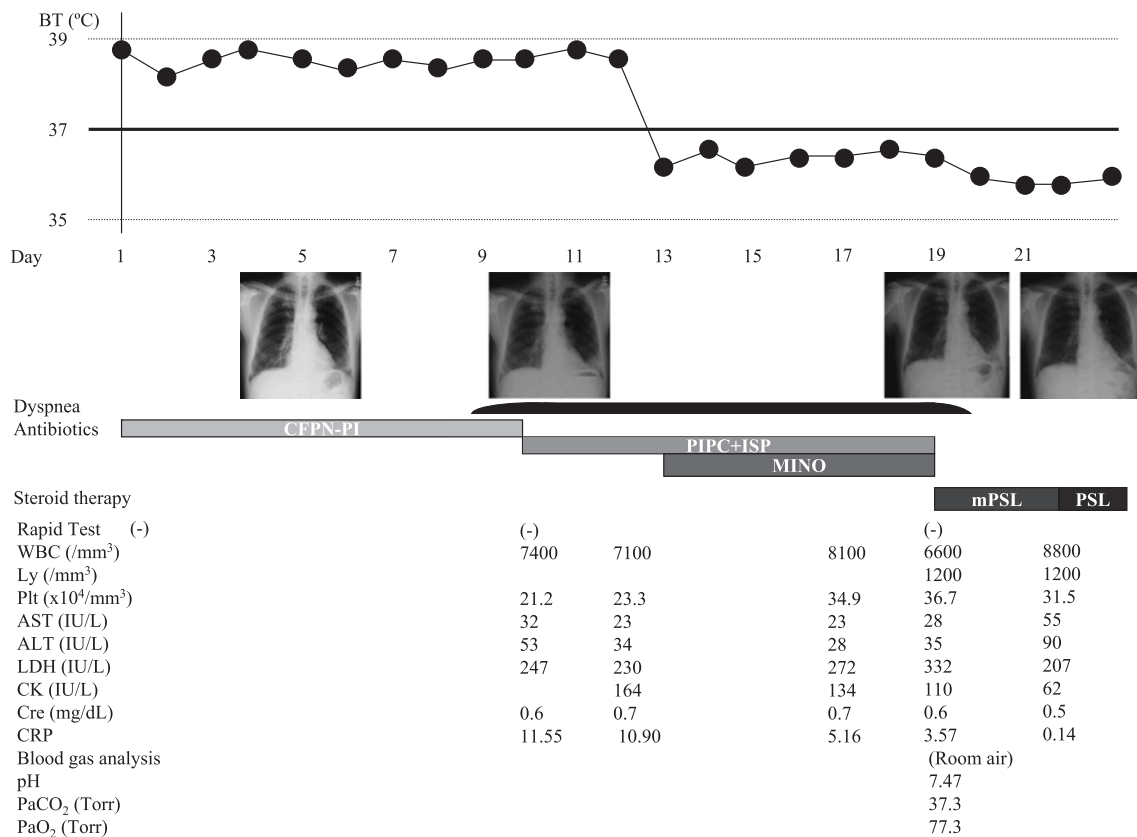
現病歴：2009年10月下旬 (第1病日) に鼻汁，咽頭痛，悪寒が出現し，38.5℃の発熱と関節痛を認めた。同

〒360-0965 埼玉県熊谷市板井 1696

<sup>1)</sup>埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

<sup>2)</sup>同 放射線科

(受付日平成22年1月18日)



**Fig. 1** Clinical course in case 1. In case 1, a fever developed from day 1 of the development of symptoms, and a rapid antigen test for influenza performed that day was negative. Oral antibiotics were administered, but the fever continued. The patient presented to a local hospital on day 10, and a rapid antigen test for influenza was again negative. The patient was admitted to the hospital, and intravenous antibiotics were administered; however, a chest X-ray film did not show improvement and dyspnea continued. He was transferred to our hospital on day 19. We initiated steroid therapy, after which his dyspnea and chest X-ray findings improved. BT, body temperature; CFPN-PI, cefcapen pivoxil hydrochloride hydrate; PIPC, piperacilline; MINO, minocycline hydrochloride; ISP, isepamicin sulfate; mPSL, methyl prednisolone; PSL, prednisolone.

日前医を受診し、インフルエンザウイルス迅速抗原検査は陰性だったため、セフカペンピボキシル塩酸塩水和物300mg/日の投与を受けた。翌日も38°Cの発熱があり、その後も連日38°C以上の発熱を認めていた。第5病日から頭痛があり、第9病日から労作時の呼吸困難が出現した。11月初旬(第10病日)に前医でインフルエンザウイルス迅速抗原検査の再検査を受けたが陰性であった。胸部X線写真では両側肺野に浸潤影を認められ、肺炎の診断で同病院へ入院した(Fig. 2a)。同日よりPIPC 6g/日およびイセパマイシン硫酸塩400mg/日の投与を受け、第13病日からミノサイクリン塩酸塩200mg/日が追加投与された。第12病日までは連日38°Cをこえる発熱を認めたが、第13病日から37°C以下に解熱した。第14病日から咳嗽が出現し、胸部X線写真の改善がなかったため、精査および加療を目的に第19病日に当センターへ転院した。

既往歴：特記すべきことはなし。常用薬なし。

生活社会歴：喫煙歴12本/日×32年、飲酒歴なし。

家族歴：特記すべきことはなし。

入院時身体所見：身長162cm、体重58kg、血圧109/60mmHg、呼吸数20回/分、貧血なし。黄疸なし。表在リンパ節腫大なし。心音純、整。両側にfine cracklesを聴取した。腹部異常なし。四肢に浮腫なし。神経学的に異常なし。

主要な検査所見：

血液ガス分析(室内気)はpH 7.47、PaCO<sub>2</sub> 37.3Torr、PaO<sub>2</sub> 77.3Torr、HCO<sub>3</sub> 27.2mmol/Lであった。血液検査では、白血球数は6,600/mm<sup>3</sup>と正常範囲であり、LDHは332IU/Lと軽度増加していた。CRPは3.57mg/dLと軽度増加していた。自己抗体は認めず、KL-6 770U/mL、SP-D 133.3ng/mLと増加していた。マイコプラズマイムノカードは陰性であり、肺炎球菌尿中抗原、レジ

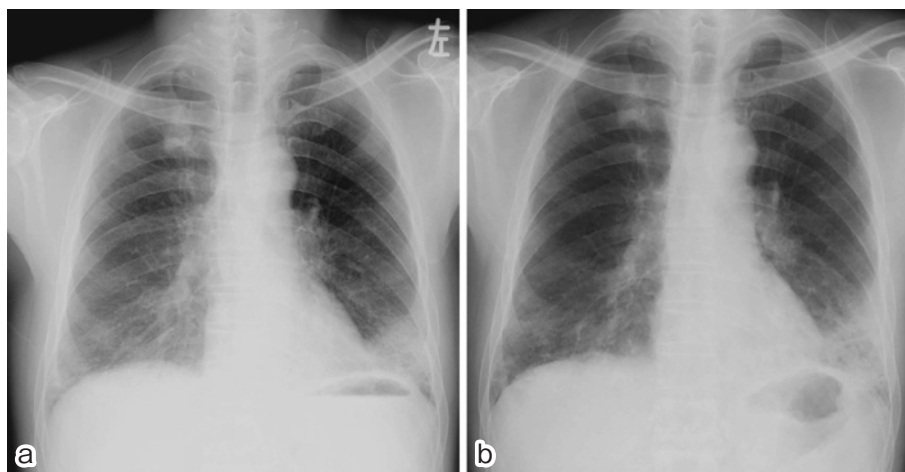


Fig. 2 Radiological findings in Case 1. A chest X-ray film from a local hospital shows consolidation in the left lower lung field. A chest X-ray film on admission to our hospital shows slightly increased left-sided consolidation in the lower lung fields (a) compared with that taken at the local hospital.

オネラ尿中抗原はともに陰性であった。インフルエンザウイルス迅速抗原検査（エスプライン<sup>®</sup>インフルエンザA&B-N, 富士レビオ株式会社, 東京）は陰性であった。

胸部X線写真(Fig. 2b)：両下肺野に浸潤影を認めた。陰影の拡がり，性状は第10病日の前医のものと同様であった。

胸部CT検査 (Fig. 3a, b)：両側下葉の胸膜下優位に浸潤影やスリガラス状陰影が広範に広がっていた。軽度の収縮性変化を伴うところがあり，陰影内には明瞭な気管支透瞭像を認めた。蜂窩肺は認めなかった。有意なリンパ節腫大や胸水は認めなかった。

入院後の経過：解熱は得られていたが，抗菌薬は無効であると判断した。常用薬がなく薬剤性肺炎は考えにくいことより画像所見から特発性器質化肺炎を疑い，気管支鏡検査を第19病日に施行した。気管支内腔には喀痰はほとんどなく，明らかな異常を認めなかった。右下葉(B8)で気管支肺胞洗浄(BAL)を施行し，回収は45/150mL，WBC  $4 \times 10^5$ /mL（白血球分画は好中球3.6%，好酸球10.8%，リンパ球36.2%，マクロファージ49.4%）であった。TBLBは施行しなかった。BALFからは有意な菌は分離されなかった。特発性器質化肺炎と診断し，メチルプレドニゾロン1g/日のステロイドパルス療法を開始し，その後プレドニゾロン40mg/日の投与へ減量した。ステロイド投与4日目（第23病日）の時点で，胸部X線写真下肺野の透過性は改善を認め，呼吸状態は改善し，11月下旬よりPSL30mg/日とし，退院した。ステロイド投与33日目（第52病日）に胸部X線写真は正常化した。退院後，症例2とともに本症例が新型インフルエンザウイルス肺炎である可能性を考えた。埼玉県衛生研究所でBALFを用いて同ウイルスRT-PCR検

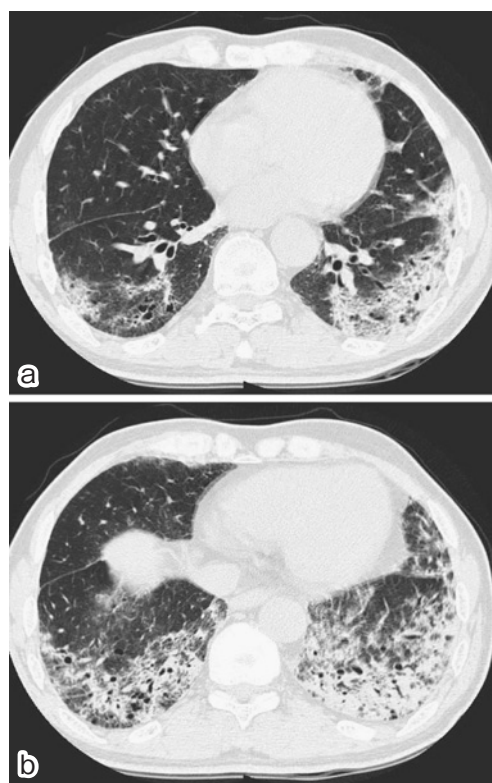
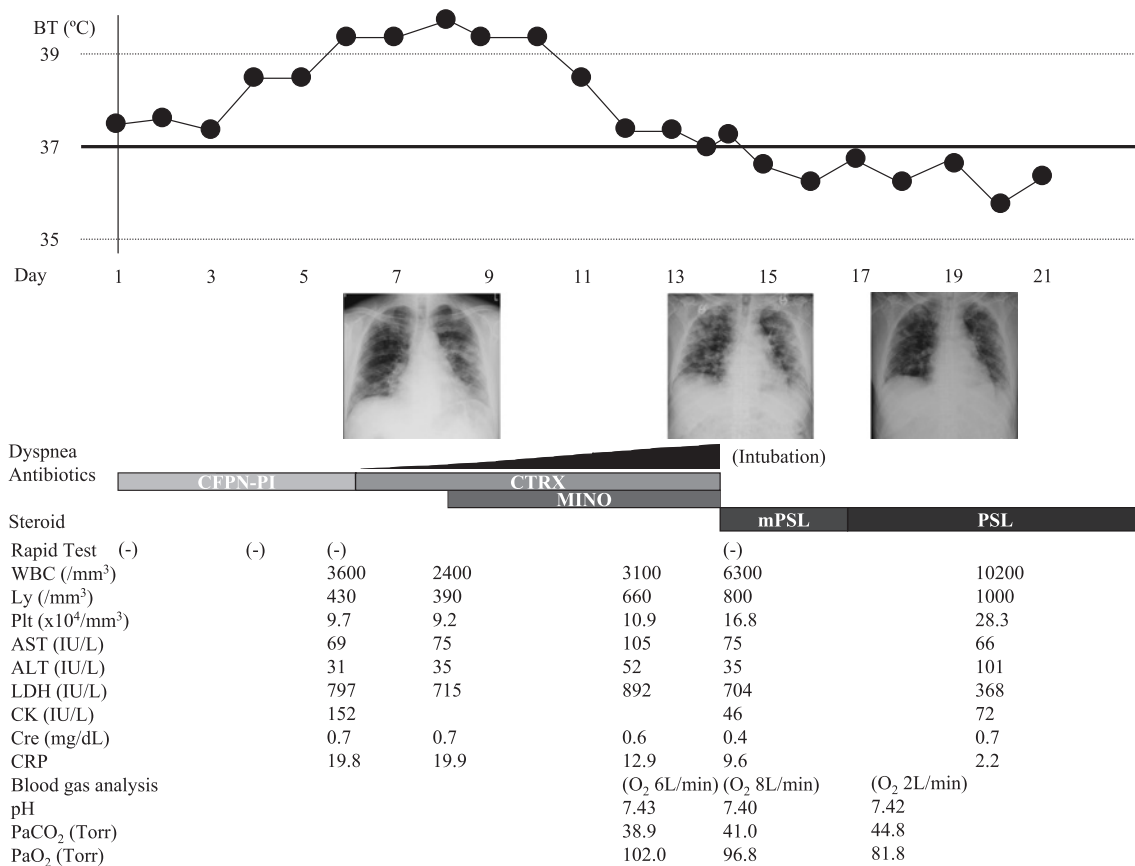


Fig. 3 High-resolution computed tomography (CT) of the chest. High-resolution CT of the chest shows subpleural distribution of airspace consolidation with a distinct air bronchogram (a, b).

査を施行し，新型インフルエンザウイルスが検出された。BALFや喀痰から有意菌は分離されず，レジオネラ，肺炎球菌尿中抗原検査は陰性であり，マイコプラズマ，クラミジアニューモニエ，クラミジアシッタシ，レジオ



**Fig. 4** Clinical course in case 2. A fever developed and continued from day 4 to day 11 after the start of symptoms. The patient received oral antibiotics, but the fever continued. On day 6, the patient was admitted to a local hospital with a diagnosis of pneumonia, and intravenous antibiotics were administered. On day 12, his body temperature dropped below 38°C. However, dyspnea, which had developed from day 6, became exacerbated. Ground-glass opacities seen on chest X-ray films had progressively increased. The patient was then transferred to our hospital on day 14, where he was intubated and steroid therapy was initiated. His chest X-ray findings and arterial oxygen pressure improved, and he was extubated on day 20. BT, body temperature; CFPN-PI, cefcapen pivoxil hydrochloride hydrate; CTRX, ceftriaxone; MINO, minocycline hydrochloride; mPSL, methyl prednisolone; PSL, prednisolone.

ネラ、季節性 A 型インフルエンザウイルス（香港型、ソ連型）、B 型インフルエンザウイルスに対する抗体価の優位な上昇はなかったため、本症例を新型インフルエンザウイルス肺炎（原発性インフルエンザウイルス肺炎）と診断し、外来にてステロイドを減量している。

症例 2. 52 歳，男性（Fig. 4）。

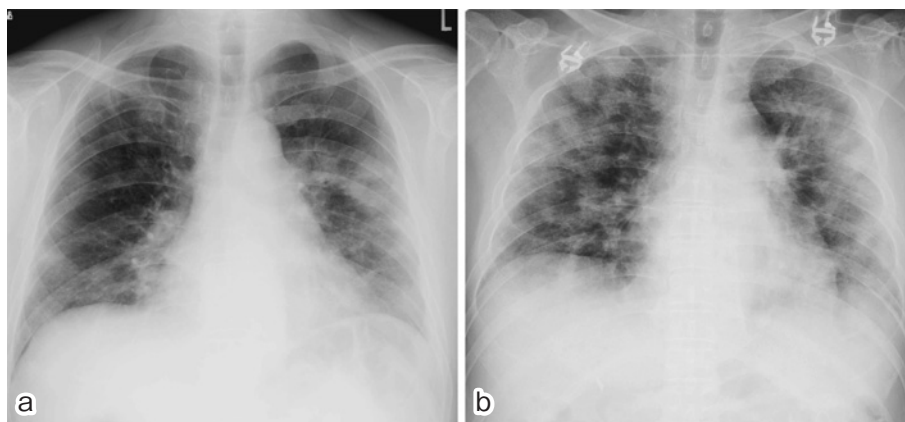
主訴：全身倦怠，乾性咳嗽，寝汗，悪寒，関節痛，頭痛，呼吸困難。

現病歴：2009 年 10 月下旬（第 1 病日）から全身倦怠が出現し，37 度台の微熱もみられた。近医を受診し，インフルエンザウイルス迅速抗原検査は陰性だったため塩酸セフカペンピボキシル 300mg/日を処方されて帰宅した。第 4 病日から悪寒，関節痛，頭痛が出現し，38°C 台の発熱がみられた。近医にてインフルエンザウイルス迅速抗原検査を施行され，陰性であった。第 6 病日にな

り乾性咳嗽と安静時の呼吸困難が出現したため，再び近医を受診し，前医を紹介受診した。体温は 38.9°C あり，胸部 X 線写真にて浸潤影（Fig. 5a）を認められ，肺炎と診断されて同病院へ入院した。入院時のインフルエンザウイルス迅速診断検査も陰性であり，WBC 3,600/mm<sup>3</sup>，LDH 797IU/L，CRP 19.8mg/dL と高値であった。セフトリアキソン 2g/日の投与で酸素化に改善がなく，第 8 病日からミノサイクリン 200mg/日の投与が併用されたがそれでも改善せず，O<sub>2</sub> 6L/分マスクで pH 7.43，PaCO<sub>2</sub> 38.9Torr，PaO<sub>2</sub> 102.0Torr と不良であった。体温は，第 11 病日まで連日 39°C をこえる発熱がみられたが，第 12 病日に 37.9°C になり，第 13 病日には 37.0°C と解熱傾向であった。しかし，呼吸困難は進行性に悪化したことから，精査および加療のために当センターへ転院した。

既往歴：40 歳台のときに胆嚢結石の手術歴あり。常





**Fig. 5** Radiological findings in case 2. A chest X-ray film taken on admission to a local hospital shows bilateral ground-glass opacities throughout the lungs (a). A chest X-ray film taken on admission to our hospital shows increased areas of ground-glass opacities in all lung fields (b).

用薬なし.

生活社会歴：喫煙歴 20 本/日×10 年間のあと一度は禁煙し、当センターを紹介受診する 8 年前から再開した。飲酒歴はなかった。

家族歴：特記すべきことはなかった。

入院時身体所見：身長 168cm，体重 68kg，血圧 124/80mmHg，呼吸数 23 回/分，貧血なし。黄疸なし。表在リンパ節腫大なし。心音純，整。両肺野には軽度の fine crackles を聴取した。腹部異常なし。四肢に浮腫なし。神経学的に異常なし。

入院時検査所見：

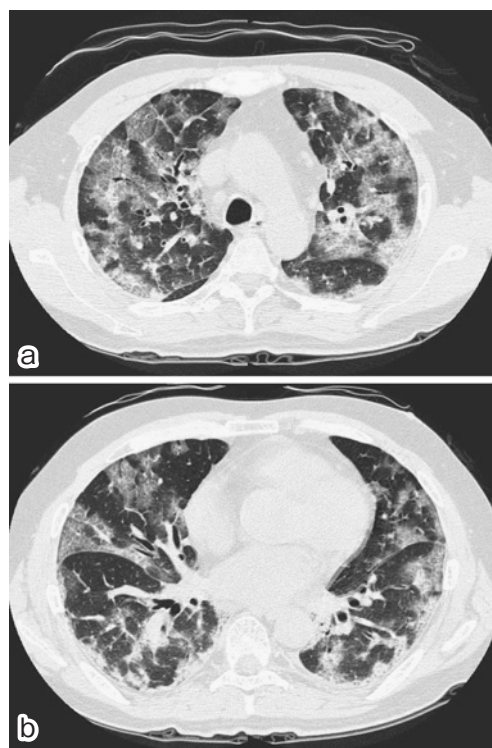
血液ガス分析（顔マスク O<sub>2</sub> 8L/分）：pH 7.400，PaCO<sub>2</sub> 41.0Torr，PaO<sub>2</sub> 96.8Torr，HCO<sub>3</sub> 24.9mmol/L。

血液検査では，WBC は 6,300/mm<sup>3</sup>と増加しておらず，LDH は 703IU/L，CRP 9.59mg/dL と増加していた。自己抗体は陰性であり，KL-6 1,792U/mL，SP-D 590.7ng/mL と増加していた。インフルエンザウイルス迅速抗原検査（エスプライン<sup>®</sup>インフルエンザ A&B-N，富士レジオ株式会社，東京）は陰性であった。

胸部 X 線写真（Fig. 5b）：両肺野に広範な浸潤影およびスリガラス状陰影が認められた。

胸部 CT 検査（Fig. 6a, b）：両肺野にスリガラス状陰影や浸潤影が地図状に広がっていた。病変は正常肺とは直線的に境界され，陰影は汎小葉性の分布を示し，小葉単位で濃度差がみられた。下肺野の背側では病変部の軽度の容積減少がみられ，蜂窩肺や牽引性気管支拡張は認められなかった。また，ごく少量の両側胸水が認められた。広義間質の肥厚はなく，リンパ節腫大は認められなかった。

入院後の経過：呼吸状態が不良であったため，第 14 病日，内視鏡検査室で気管支鏡下に気管内挿管した。内腔には透明からやや黄色調の喀痰があったが，出血はな



**Fig. 6** High-resolution computed tomography (CT) of the chest in Case 2. High-resolution CT shows extensive patchy bilateral ground-glass opacities and consolidation (a, b).

かった。右中葉で気管支肺胞洗浄を施行したが，咳嗽が強く呼吸状態が不良であったため，経気管支肺生検は施行できなかった。BALF の白血球数は  $9 \times 10^5$ /mL（白血球分画は好中球 5.8%，好酸球 0%，リンパ球 31.4%，マクロファージ 62.8%）であった。また CD4/8 比は 0.2 であった。常用薬がないこと，画像所見および抗菌薬が無効であったことから急性間質性肺炎と診断し，第 14

病日よりメチルプレドニゾロン 1g/日 (パルス療法) を開始した。ステロイド投与 2 日目 (第 16 病日) の胸部 X 線写真で透過性の改善を認め、第 17 病日から水溶性プレドニゾロン 60mg/日を投与した。第 20 病日に人工呼吸管理を離脱、抜管した。ステロイドについては第 21 病日から 2 回目のパルス療法を行い、続いてプレドニゾロン 40mg/日を投与した。ステロイド投与 21 日目 (第 32 病日) の時点で胸部 X 線写真は正常化し、PSL を 30 mg/日に減量して退院とした。症例 1 と同様に、BALF の新型インフルエンザウイルス RT-PCR を埼玉県衛生研究所に依頼し、結果は陽性であった。BALF や喀痰から有意菌は培養されず、レジオネラ、肺炎球菌尿中抗原検査は陰性で、マイコプラズマ、クラミジアニューモニエ、クラミジアシッタシ、レジオネラ、季節性 A 型インフルエンザウイルス (香港型、ソ連型)、B 型インフルエンザウイルスに対する抗体価の有意な上昇はなかったため、本症例を新型インフルエンザウイルス肺炎 (原発性インフルエンザウイルス肺炎) と診断した。外来でステロイドを減量中である。

## 考 察

インフルエンザウイルス肺炎は、原発性インフルエンザウイルス性肺炎、二次性細菌性肺炎、およびウイルス・細菌混合性肺炎の 3 つに分類された<sup>2,3)</sup>。われわれもすでに本学会誌に 84 例の臨床像について報告している<sup>4)</sup>。本稿で提示した新型インフルエンザウイルス肺炎の 2 例は、インフルエンザによる発熱や全身症状などの改善がない段階で肺炎が確認されており、二次性細菌性肺炎ではない。また経過中に喀痰を認めず、抗菌薬への反応に乏しかったことに加え、BALF からそれぞれ有意菌は培養されず、また十分な原因菌検索にも関わらず複数病原体感染が証明されなかったため、ウイルス・細菌混合性肺炎とも診断されず、原発性インフルエンザウイルス肺炎と考えた。われわれの報告した 84 例の季節性インフルエンザ肺炎では、23 例が原発性インフルエンザウイルス肺炎であった。この 23 例では初診時診断は肺炎であり、間質性肺炎と診断した症例はなかった。今回提示した 2 例は病変分布が左右均等で、また細気管支炎の所見がなかったため、初診時は間質性肺炎を強く疑った。

従来、季節性インフルエンザの重症化リスク群として、慢性肺疾患 (喘息を含む)、心疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、神経疾患、神経筋疾患または代謝異常 (糖尿病を含む)、5 歳以下の小児、65 歳以上の高齢者、妊婦があげられている<sup>5)</sup>。一方、新型インフルエンザでは、50 歳以下の健常成人や小児で、発症当初は軽症であっても、第 5、6 病日からウイルス性肺炎を併発し、急激に重症化することがあるといわれる<sup>6)</sup>。重症例の 40% はこのよ

うな健常者の症例であり、必ずしも基礎疾患の有無で重症化を予測できない。今回提示した 2 例は基礎疾患のない 65 歳および 52 歳男性であった。

インフルエンザウイルス迅速抗原検査は RT-PCR 法と比較して感度が低いものの、安価かつ迅速であり、季節性インフルエンザウイルスの診療と同様に、新型インフルエンザウイルスの診療においても活用されている。しかし、感度は十分といえず、季節性インフルエンザウイルスの場合には感度が 80 から 90% であるのに対し、新型インフルエンザウイルスでは 50 から 60% にとどまると予測されている。また、CDC も検体中のウイルス量が少ないときは 40 から 70% の陽性率にとどまると報告している<sup>7)</sup>。また、本検査を行う時期によって感度も異なることが知られており、検体採取のタイミングによっても結果を解釈する必要がある。今回報告した 2 例は、当センターを紹介受診するまでに症例 1 はインフルエンザを発症して第 1、10、19 日目に、症例 2 は発症第 1、4、6、14 病日に繰り返し同検査を施行されたが、いずれも結果は陰性であった。そのため、新型インフルエンザの可能性は低いと判断したことが反省点であった。本邦ではインフルエンザが疑われた場合、医療機関を受診してインフルエンザウイルス迅速抗原検査を受け、陽性であれば抗インフルエンザ薬で加療するという流れが一般的となったが、同検査では一定の率で偽陰性の症例が出るため、検査結果が陰性だからといってインフルエンザを否定すると、診断を誤る可能性がある。

今回提示した 2 症例は、BALF の RT-PCR 検査にて新型インフルエンザウイルス性肺炎と診断した。インフルエンザウイルス迅速検査が陰性の新型インフルエンザを診断する場合や、迅速抗原検査では困難な季節性インフルエンザウイルスと新型インフルエンザウイルスとの鑑別のためには、RT-PCR 検査や分離培養法などの確定検査が必要である。しかし、これらの検査はコスト面でインフルエンザウイルス迅速抗原検査より高価なため、すべての新型インフルエンザウイルス疑い患者に対して行うことは困難である。そのため、RT-PCR 検査は基本的に新型インフルエンザの診断に不可欠な地域サーベイランスによる流行状況の把握、および学校、社会福祉施設、医療施設などにおける集団感染が疑われる場合などに限られている。インフルエンザウイルス迅速抗原検査が陰性のために新型インフルエンザウイルスの RT-PCR 検査が施行されず本ウイルス感染であること自体が認識されない症例は、誤った診断の下に加療されているおそれがあると考えた。

新型インフルエンザウイルス肺炎や本ウイルス感染により ARDS を発生した症例は、当センターでも複数例を経験しており、また既にいくつかの報告がなされてい

る<sup>8)</sup>。メキシコからの報告<sup>9)</sup>では、本ウイルス肺炎が確認された18例中7例が死亡したと報告された(死亡率38.9%)。一方、米国における新型インフルエンザ642例の報告<sup>10)</sup>では、11例がインフルエンザウイルス肺炎に罹患し、4例が呼吸不全のために人工呼吸管理を要し、2例が死亡したと報告された。

Agarwalら<sup>11)</sup>、Ajilanら<sup>12)</sup>により、新型インフルエンザウイルス肺炎では胸部X線写真、胸部CT検査で片側性もしくは両側性のスリガラス状陰影が特徴的に認められ、巣状または多発性の浸潤影を伴うことがあると報告された。Multidetector-row CTではそれらが気管支血管束周囲および胸膜下に分布し、器質化肺炎でみられる画像パターンに類似していると記載されている。新型インフルエンザウイルス肺炎20例のHigh-resolution CT所見に関する報告では、両側性のスリガラス状陰影12例、両側性の浸潤影2例、スリガラス状陰影と浸潤影の合併6例であり、13例では胸膜下の分布を示したと記載されている<sup>13)</sup>。今回われわれが提示した症例1では両側下葉の胸膜下優位に明瞭な気管支透瞭像が認められた。画像所見などから特発性器質化肺炎を疑ったが、これまで報告された新型インフルエンザウイルス肺炎と画像上類似していた。発症初期に鼻汁、咽頭痛、発熱、悪寒、関節痛、頭痛などインフルエンザを示唆する症状を呈していたこともあり、新型インフルエンザウイルス肺炎の可能性を考えて気管支肺胞洗浄液を用いて新型インフルエンザウイルスRT-PCR検査を行い、陽性であった。症例2では両肺の全肺野にわたってスリガラス状陰影や浸潤影が地図状に広がっていた。病変は正常肺とは直線的に境界され、陰影は汎小葉性の分布を示し、小葉単位で濃度差がみられた。下肺野の背側では病変部の軽度の容積減少がみられ、蜂窩肺や牽引性気管支拡張は認められなかった。また、少量の両側胸水が認められた。広義間質の肥厚はなく、リンパ節腫大は認められなかった。これらの画像所見は症例1と異なり特発性器質化肺炎の画像所見とは考えられなかった。また、これまでに報告されている新型インフルエンザウイルス肺炎の画像所見とも異なっていた<sup>11)12)14)</sup>。画像所見から積極的にウイルス性肺炎を疑うことは困難であり、急性間質性肺炎と診断してステロイド治療を行った。しかし、本症例でも発症初期に全身倦怠、咳嗽、寝汗、悪寒、関節痛、頭痛を認めていたことから、退院後に新型インフルエンザウイルス肺炎であった可能性を考え、BALFを用いて新型インフルエンザウイルスRT-PCR検査を行い、陽性所見を得た。本症例のCT画像では、スリガラス状陰影のみで牽引性気管支拡張を認めなかった。牽引性気管支拡張を伴わないスリガラス状陰影は、急性間質性肺炎の滲出期または増殖期早期に相当する<sup>15)</sup>ため、本症例は

発症後早い時期の急性間質性肺炎と考えていたが、本症例が当センターに転院したのは第13病日であり、牽引性気管支拡張を全く認めなかったのは急性間質性肺炎として典型的ではなかったかも知れない。反対に、急性間質性肺炎を疑う広範なスリガラス状陰影を認めても、牽引性気管支拡張が出現しうる時期にそれを認めないなど急性間質性肺炎として矛盾があった場合には、新型インフルエンザウイルス肺炎を疑うべきかも知れないと考えた。ただし、これは症例2のように発症から時間が経過している症例においてのみ適応しうる点に注意が必要である。

メキシコでの報告では、発症から約2週間で死亡して病理解剖された1例の肺に硝子膜の形成を伴うdiffuse alveolar damage (DAD)の病理像を認めたと記載されている<sup>9)</sup>。また、Mauadらは、ブラジルでの新型インフルエンザウイルス肺炎の剖検21例について記載し、20例にDADを認めたと報告した<sup>16)</sup>。このように、新型インフルエンザウイルス肺炎の死亡例ではDADを呈している可能性が高い。ただし、これは新型に限ったことではなく、季節性インフルエンザウイルスによる原発性インフルエンザウイルス肺炎死亡例の病理学的特徴についても毛細血管の血栓、肺胞壁の巣状壊死、ならびに硝子膜の形成であると報告されている<sup>14)</sup>。つまり、死亡例における肺病理所見は季節性インフルエンザウイルス肺炎ならびに新型インフルエンザウイルス肺炎ともにDADである。これまでに、新型インフルエンザウイルス肺炎では胸部CT検査にて器質化肺炎を疑わせる、胸膜下のスリガラス状陰影を特徴的に認めると報告されているが、死亡例のCT所見は1例のみであり、やはり末梢性の多発性スリガラス状陰影であり、剖検病理像はDADであった<sup>17)</sup>。メキシコの18例の新型インフルエンザウイルス肺炎のうち、人工呼吸管理を要した12例の胸部X線写真は全例ARDSの所見であった。今回の症例2は人工呼吸管理を要しており、胸部X線写真のみならず胸部CT検査所見でも急性間質性肺炎やARDSに一致する所見であった。

前述のメキシコからの報告<sup>9)</sup>では、本ウイルス感染が確認された18例の肺炎症例において、全例がオセルタミビルの投与を入院まで受けず、入院後14例が投与を受け(11例は入院時より、3例は入院2から10日後)、4例は投与を受けずに改善した。18例中7例が死亡し(死亡率38.9%)、全例で多臓器不全を呈していた。同報告では、死亡とオセルタミビル投与の遅れが関係しているかも知れないと述べられている<sup>9)</sup>。2009年8月にWHOから発表された本ウイルスの治療ガイドライン<sup>18)</sup>では、オセルタミビルの投与により、肺炎のリスクが有意に減少し、入院の必要性が減ると明確に述べられており、発

症早期にオセルタミビルまたはザナミビルの投与を行うことは日本感染症学会のガイドライン<sup>6)</sup>および緊急提言<sup>19)</sup>にも明記されている。また、randomized studyではないが新型インフルエンザウイルスによるALI, ARDSに対してオセルタミビルとステロイドの併用投与が有効との報告もある<sup>20)</sup>ため、肺炎例ならびにALIやARDSに進展している症例においても抗インフルエンザウイルス薬の投与が検討されるべきであろう。ただし、今回提示した2例では、入院中、新型インフルエンザと診断されず、特発性器質性肺炎ならびに急性間質性肺炎と診断したことから抗インフルエンザウイルス薬は投与しておらず、ステロイド治療を行った。ステロイド治療後、それぞれ33日目、21日目に胸部X線写真は正常化した。2例とも当センターに入院した時点ですでに解熱傾向を認めており、当センターへ入院後に改善したのは自然経過であったのか、それともステロイドが有効であったのかは不明である。ただし、2例とも入院時に解熱傾向であったにも関わらず、呼吸困難および胸部X線写真は前医と比べて症例1では改善がなく、症例2では進行性に悪化していた。この説明として、新型インフルエンザウイルスによる組織傷害よりも、新型インフルエンザウイルスに対する過剰な免疫反応が関与していたとすれば、ステロイドが有効であった可能性は否定できない。新型インフルエンザウイルス肺炎におけるステロイド治療に関して、Quispe-Laimeら<sup>20)</sup>は急性肺傷害、急性呼吸窮迫症候群を発症した新型インフルエンザウイルス肺炎13例に対してオセルタミビルとステロイド(メチルプレドニゾン1mg/kg/日またはヒドロコルチゾン300mg/日)の併用投与を行い、12例を救命し、同治療におけるrandomized trialの必要性を指摘した。一方、Molluraらは、発症後5日目に入院し、直ちに抗菌薬、オセルタミビル、ステロイドを投与したにも関わらず死亡した新型インフルエンザウイルス肺炎の1例を報告した<sup>17)</sup>。メキシコからの報告では、18例中5例に対してステロイド(ヒドロコルチゾン300mg/日またはメチルプレドニゾン60mg/日)が投与されたと記載されているが、これらの効果については触れられていない<sup>9)</sup>。このように、現時点で新型インフルエンザウイルス肺炎に対するステロイドの有効性については不明である。

## 結 語

今回われわれが提示した2例の画像所見から、積極的に新型インフルエンザウイルス肺炎を疑うことは困難であった。一方、新型インフルエンザウイルス肺炎の画像所見として特発性器質性肺炎類似の所見を呈するとの報告や、胸部X線写真ではあるがARDS所見を呈するとの報告が集積されてきている。今回提示した2例は、と

もにインフルエンザに特徴的とされる悪寒、発熱、関節痛、頭痛などを有していた。今後、インフルエンザ様状を呈し、画像上は特発性器質性肺炎や急性間質性肺炎が疑われる症例を診た際には、インフルエンザウイルス迅速抗原検査が陰性であっても新型インフルエンザウイルス感染を鑑別に加える必要があると考えた。また、そのような症例には積極的に新型インフルエンザウイルスRT-PCR検査を行うべきであろう。オセルタミビル、ザナミビルといった抗インフルエンザウイルス薬やステロイドの有効性については今後さらに症例を集積して検証する必要がある。

謝辞：新型インフルエンザウイルスのRT-PCR検査を施行して下さいました埼玉県衛生研究所 大村外志隆先生に感謝いたします。また、本症例の診断・治療方針に関して貴重な助言を頂いた当センター呼吸器内科の林誠先生、鮫島つぐみ先生、米田紘一郎先生、宮原庸介先生、徳永大道先生、青木史暁先生、倉島一喜先生に紙面をかりて感謝いたします。

## 引用文献

- 1) Itoh Y, Shinya K, Kiso M, et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. *Nature* 2009; 460: 1021—1025.
- 2) Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, et al. Studies on influenza in endemic of 1957—1958. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959; 3: 213—265.
- 3) Hers JFP, Masurel N, Mulder J. Bacteriology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal Asian influenza. *Lancet* 1958; 29: 1141—1143.
- 4) 高柳 昇, 原健一郎, 徳永大道, 他. インフルエンザ肺炎84例の臨床的検討. *日呼吸会誌* 2006; 44: 681—688.
- 5) Centers for Disease Control and Prevention. 2008—2009 Influenza prevention & control recommendations: influenza vaccination coverage levels. (Accessed May 7, 2009, at <http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/coveragelevels.htm>)
- 6) 日本感染症学会. 新型インフルエンザ診療ガイドライン. 日本感染症学会, <http://www.kansensho.or.jp/> 2009年9月15日.
- 7) CDC. Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus—United States, 2009. *MMWR* 2009; 58: 826—829. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mm5830a2.htm>
- 8) Grasselli G, Foti G, Patroniti N, et al. A case of ARDS associated with influenza A H1N1 infection treated with extracorporeal respiratory support. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 741—745.



- 9) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361: 680—689.
- 10) Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 361: 1—10.
- 11) Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR* 2009; 193: 1488—1493.
- 12) Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S, et al. Swine-Origin Influenza A (H1N1) viral infection: Radiographic and CT findings. *AJR* 2009; 193: 1494—1499.
- 13) Marchiori E, Zanetti G, Hochhegger B, et al. High-resolution computed tomography findings from adult patients with influenza A (H1N1) virus-associated pneumonia. *Eur J Radiol* 2009; Dec (Epub ahead of print).
- 14) Taubenberger J, Morens DM. The pathology of influenza virus pneumonia. *Annu Rev Pathol* 2008; 3: 499—522.
- 15) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, et al. Acute interstitial pneumonia: High-resolution CT findings correlated with pathology. *AJR* 1997; 168: 333—338.
- 16) 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.
- 17) Mollura DJ, Asnis DS, Crupi RS, et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1). *AJR* 2009; 193: 1500—1503.
- 18) WHO. Recommended use of antivirals-Pandemic (H1N1) briefing note 8 (revised 21 August 2009). WHO, <http://www.who.int/en/>
- 19) 日本感染症学会新型インフルエンザ対策ワーキンググループ. 日本感染症学会緊急提言「一般医療機関における新型インフルエンザへの対応について」. 日本感染症学会, <http://www.kansensho.or.jp/>, 2009年5月21日.
- 20) Quispe-Laime AM, Bracco JD, Campagne CG, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med* DOI 10.1007/s00134-009-1727-6.

### Abstract

## Two patients with novel influenza A virus (H1N1) pneumonia treated with steroid therapy after an incorrect diagnosis of rapid progressive interstitial pneumonia due to the negative results of a rapid-antigen test

Takashi Ishiguro<sup>1)</sup>, Noboru Takayanagi<sup>1)</sup>, Tetsu Kanauchi<sup>2)</sup>, Toshiko Hoshi<sup>2)</sup>,  
Tsutomu Yanagisawa<sup>1)</sup> and Yutaka Sugita<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

<sup>2)</sup>Department of Radiology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

We encountered 2 patients with novel influenza A (H1N1) pneumonia initially treated with steroid therapy after an incorrect diagnosis of cryptogenic organizing pneumonia and acute interstitial pneumonia, made because of atypical radiological findings and negative rapid antigen test results. After the patients were discharged, we performed reverse-transcriptase polymerase chain reaction tests for the presence of novel influenza A (H1N1); the results were positive, and we established the correct diagnosis of infection by novel influenza A (H1N1) virus pneumonia. Diagnostic clues included radiological findings similar to those of previously reported cases of novel influenza A (H1N1) virus pneumonia and an increase in similar cases due to the novel influenza A (H1N1) pandemic, suggesting that these 2 patients were also suffering from it. Similar cases of inappropriate treatment resulting from an initially incorrect diagnosis of cryptogenic organizing pneumonia or acute interstitial pneumonia may occur, and greater attention should be paid to accurate diagnosis.