

## ●症 例

## 病変部の容積が減少した新型インフルエンザ肺炎の1例

鮫島つぐみ 高柳 昇 石黒 卓  
宮原 庸介 柳澤 勉 杉田 裕

要旨：症例はサルコイドーシス，気管支喘息で通院中の56歳男性。インフルエンザ発症日よりザナミビルの投与を開始されたが，第4病日に喘息発作，第7病日に肺炎を発症して入院した。インフルエンザウイルス迅速抗原検査でA型陽性，Real time reverse-transcriptase polymerase chain reactionにて新型インフルエンザであることを確認した。胸部CT検査で両下葉の均一なスリガラス状陰影を認め，新型インフルエンザウイルス肺炎と診断した。オセルタミビルと，気管支喘息に対してステロイド剤を投与したが，スリガラス状陰影は拡大しコンソリデーションとなった。またコンソリデーションを呈した両下葉は容積減少が残存した。コンソリデーションの改善とともに呼吸状態は改善した。画像所見の推移を中心に報告する。

キーワード：新型インフルエンザ，インフルエンザウイルス肺炎，急性呼吸窮迫症候群，急性肺障害

Novel influenza A (H1N1), Influenza virus pneumonia,  
Acute respiratory distress syndrome, Acute lung injury

## 緒 言

2009年4月にメキシコで発生が確認された新型インフルエンザ（インフルエンザウイルスA型（H1N1））はそれ以降全世界に伝播し，多数の入院，死亡例が報告されている。メキシコの重症例18例の報告によれば，18例中7例が死亡し，重症の病態は重症肺炎またはARDSで，病理像の特徴はウイルス感染によるDiffuse alveolar damageパターンであった<sup>1)</sup>。本邦でも2009年8月以降になり入院例が増加し，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，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>2)</sup>。新型インフルエンザウイルス肺炎症例の画像所見としては，急性呼吸窮迫症候群（ARDS）様の陰影を呈したものと並びに特発性器質化肺炎様のものなどが報告されているが，その報告数は限られている<sup>3)</sup>。今回われわれは，胸部CT検査にて両下葉の均一なスリガラス状陰影を呈し，抗インフルエンザウイルス薬の投与にも関わらず著しい容積減少を来した新型インフルエンザウイルス肺炎の1例を経験したので，画像経過を中心に報告する。

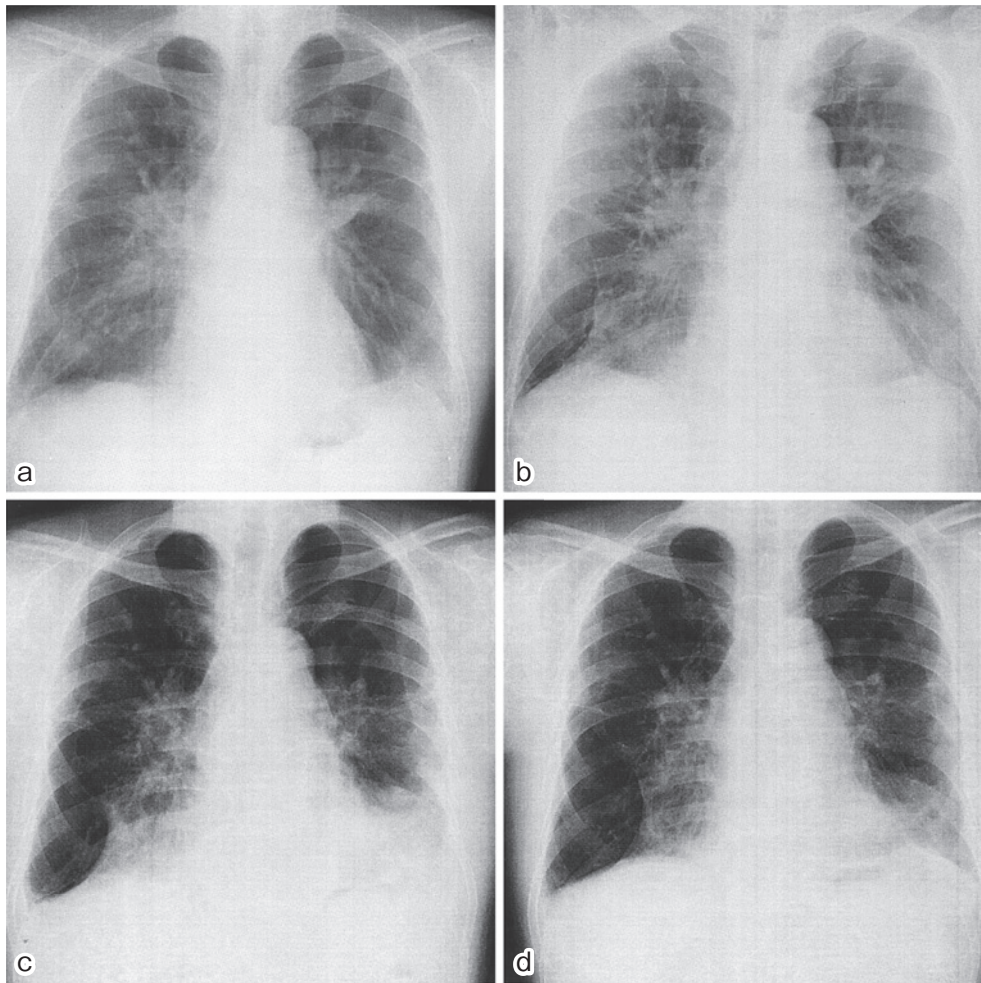
## 症 例

56歳，男性。

主訴：発熱，呼吸困難，悪寒，関節痛。

既往歴：37歳時に眼サルコイドーシスと診断された。44歳時に当センターで気管支鏡検査を施行し，経気管支肺生検で類上皮細胞肉芽腫を認められた。サルコイドーシスの肺病変に対し，プレドニゾロン（PSL）40mg/日を投与した。以後減量し，2009年10月の時点でPSL6mg/日を内服していた。51歳時に症状ならびに可逆性を有する気道狭窄，ピークフローの日内変動などより気管支喘息の合併と診断し，サルメテロールおよびフルチカゾンの吸入を開始した。2009年10月の時点ではサルメテロール/フルチカゾンの合剤を吸入していた。最終発作は2009年6月で，他院にてヒドロコルチゾン600mgとジプロフィリン125mgの点滴を受け改善した。季節性，新型インフルエンザウイルスともにワクチン接種歴はなかった。

現病歴：2009年10月下旬，座敷列車で日帰り旅行に行き，その3日後より全身倦怠，37.3℃の微熱を認めた（同日を第1病日とする）。当日近医を受診し，インフルエンザウイルス迅速検査にてA型インフルエンザウイルス陽性であり，インフルエンザと診断され，ザナミビル20mg/日を5日間投与された。解熱したが咳嗽が増強したため，第4病日に当センターを受診した。肺炎を疑う陰影はなく，気管支喘息発作と診断してメチルプレドニゾロン125mgの点滴投与を行った。PSLも10mg/



**Fig. 1** Chest X-ray findings. (a) A chest X-ray film on day 8 shows ground-glass opacities in both lower lobes, and the level of the minor fissure progressively decreased. (b) 12th day; (c) 23rd day; (d) 42nd day.

日へ増量した。第6病日に咳嗽の増強を主訴に、近医で抗菌薬と気管支拡張薬の投与を受けた。第7病日に38.5℃の発熱と息切れが出現したため、当センターを再受診し、経皮的酸素飽和度88%、全肺野でwheezesが聴取され、胸部CT検査では両肺野にスリガラス状陰影が出現していた。インフルエンザウイルス肺炎および気管支喘息発作の診断で同日加療を目的に入院した。今回の経過中に鼻汁、咽頭痛、膿性痰、関節痛、筋肉痛はなかった。

生活社会歴：喫煙歴20本/日×12年(30歳時に禁煙した)、飲酒歴ビール1本/日×毎日。

家族歴：特記すべきことはなし。

主な入院時身体所見：身長169cm、体重67kg、体温37.4℃、血圧138/88mmHg、呼吸数24回/分、貧血なし、黄疸なし、咽頭発赤あり、表在リンパ節腫大なし、心音純、整、全肺野にwheezes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)では、pH 7.503、PaCO<sub>2</sub> 29.6Torr、PaO<sub>2</sub> 58.3Torr、HCO<sub>3</sub> 23.0mmol/LとI型呼吸不全を認めた。また、白血球数は13,300/mm<sup>3</sup>と増加し、CK 248IU/L、CRP 2.67mg/dLと軽度上昇していた。血清KL-6は750U/mL、SP-Dは268ng/mLと高値であったが、これは外来通院時と変わりなかった。喀痰培養では有意菌を認めず、マイコプラズマイムノカードは陰性であった。肺炎球菌尿中抗原、レジ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は、前医では陽性だったが、当院では陰性所見しか得られなかった。

胸部X線写真では両下肺野のスリガラス状陰影を認め(Fig. 1)、胸部CT検査では両側肺門部の線維化、不均一な肺野の過膨張を認めたが、これは当センターへ通院中に施行した2007年10月の胸部CT検査所見と変わりなかった。しかし、今回入院時には新たに両下葉の下部末梢優位に均一なスリガラス状陰影が出現していた

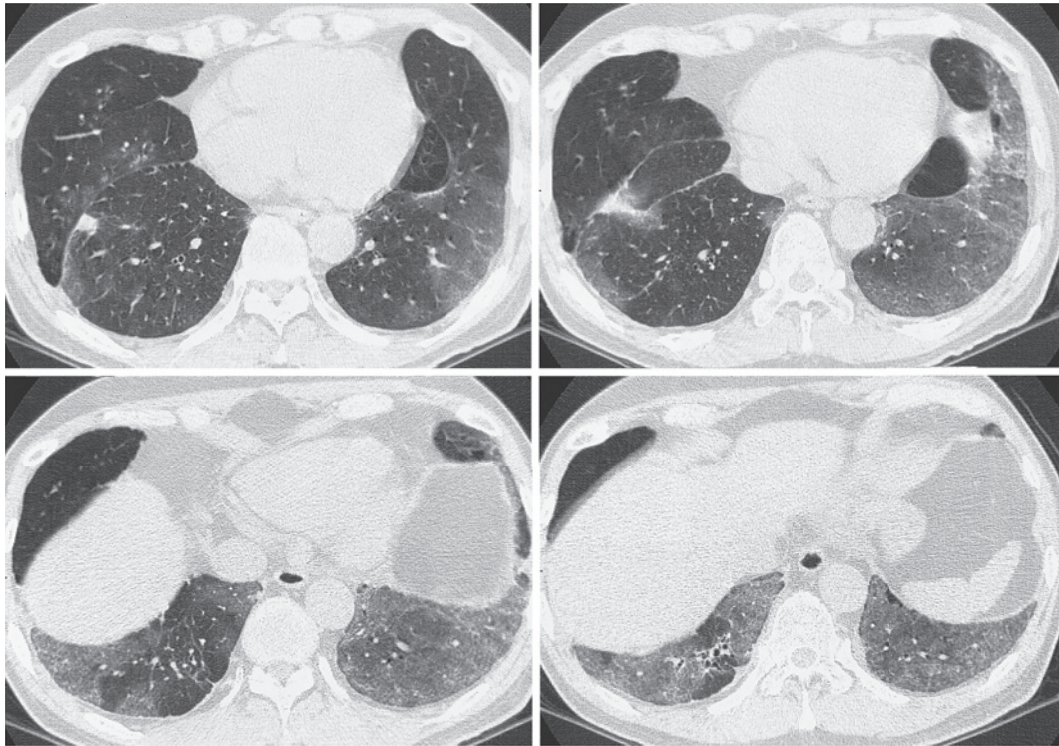


Fig. 2 High-resolution computed tomography (CT) findings on admission. Chest high-resolution CT revealed homogeneous ground-glass opacities in both lower lobes and a small amount in the right middle lobe. A sarcoidosis nodule was also detected, attached to the interlobular septum.

(Fig. 2). また、中葉には軽度の細気管支炎の所見を伴っていた。両側に少量の胸水を認めた。

入院後の経過 (Fig. 3) : 鼻咽頭ぬぐい液を用いて新型インフルエンザウイルス Real time-polymerase chain reaction を行い、陽性であったことから新型インフルエンザウイルス肺炎と診断した。心臓超音波検査では、左房および左室の拡大や肥大はなく、左室の壁運動は良好で、駆出率は 80% と推定された。当日よりオセルタミビル 150mg/日、セフトリアキソン 2g/日およびクラリスロマイシン 400mg/日の投与を開始した。また、気管支喘息発作に対しては気管支拡張薬の吸入、アミノフィリン 250mg/日、およびメチルプレドニゾロン 240mg/日を投与した。第 12 病日の胸部 X 線写真では minor fissure が内下方へ偏移し、下葉の容積減少が示唆された (Fig. 1)。同日の胸部 CT 検査では、両下葉のスリガラス状陰影が拡大し、下葉の容積減少を認めた (Fig. 4)。血液ガス分析 (経鼻カヌラ  $O_2$  8L/分) では pH 7.457,  $PaCO_2$  35.7 Torr,  $PaO_2$  84.3 Torr,  $HCO_3^-$  24.8 mmol/L と悪化した。同日よりシベレスタットナトリウム 400mg/日を開始した。その後、第 17 病日までに呼吸困難は改善傾向を示し、酸素投与量は 1L/分まで減少した。第 17 病日には wheezes も消失したため、気管支喘息発作に対して投与していたメチルプレドニゾロン、アミノフィリンは中

止した。第 23 病日、胸部 CT 検査にて下葉の容積減少はさらに進行し、スリガラス状陰影からコンソリデーションになった (Fig. 4)。また、左上葉にスリガラス状陰影が出現し、陰性化していた CRP も上昇した (Fig. 5)。そのため、同日からメチルプレドニゾロン 80mg/日から再開し、第 31 病日から PSL 30mg/日へ変更した。また、シベレスタットナトリウムは 14 日間の投与にて第 25 病日で終了した。酸素投与は第 30 病日に終了できた。第 42 病日、胸部 X 線写真、胸部 CT 検査で両下肺野の透過性に改善がみられ (Fig. 1, 4)、第 45 病日に退院し、以後外来でステロイドを漸減した。そして第 61 病日にはインフルエンザ肺炎発症前まで内服していた維持量 (PSL 6mg/日) まで減量できた。退院時の血液ガス分析結果は、室内気で pH 7.465,  $PaCO_2$  35.3 Torr,  $PaO_2$  72.6 Torr,  $HCO_3^-$  25.7 mmol/L であった。ペア血清ではマイコプラズマ、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、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。その後第 80 病日に胸部 CT 検査を施行した。下葉のスリガラス状陰影は軽度改善したが、容積に変化はなかった。



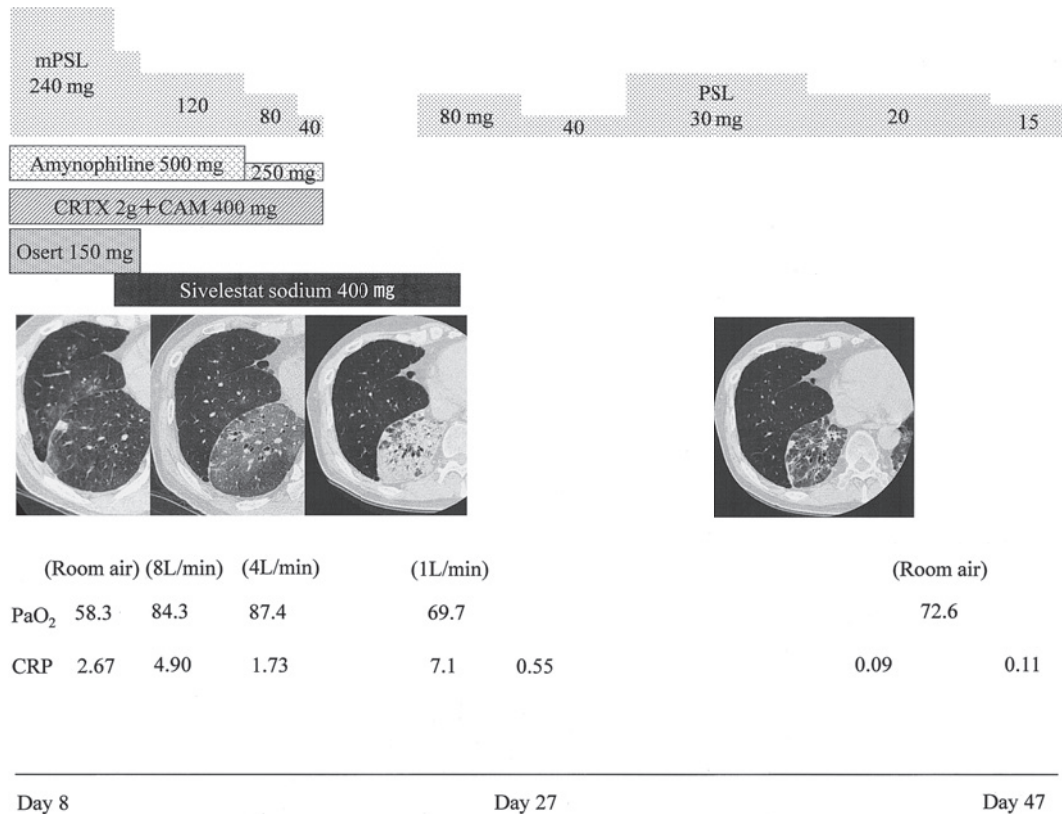


Fig. 3 Clinical course progression. On admission, methylprednisolone (240 mg daily), aminophylline (500 mg daily), ceftriaxone (CTRX) (2g daily), and oseltamivir (Osert) (150 mg daily) were administered. However, his ground-glass opacities increased, and shrinkage of the lower lobe progressed. The ground-glass opacities subsequently became consolidated. Steroid therapy was restarted, the consolidation of the right lower lobe reverted to GGO, and partial pressure of oxygen improved.

### 考 察

本症例は、新型インフルエンザ発症 12 時間以内にザナミビル 20mg/日の投与を受けた症例である。ザナミビル投与前の 37.3℃ の微熱はすぐに解熱した。第 4 病日に気管支喘息発作、第 7 病日にインフルエンザウイルス肺炎を合併した。

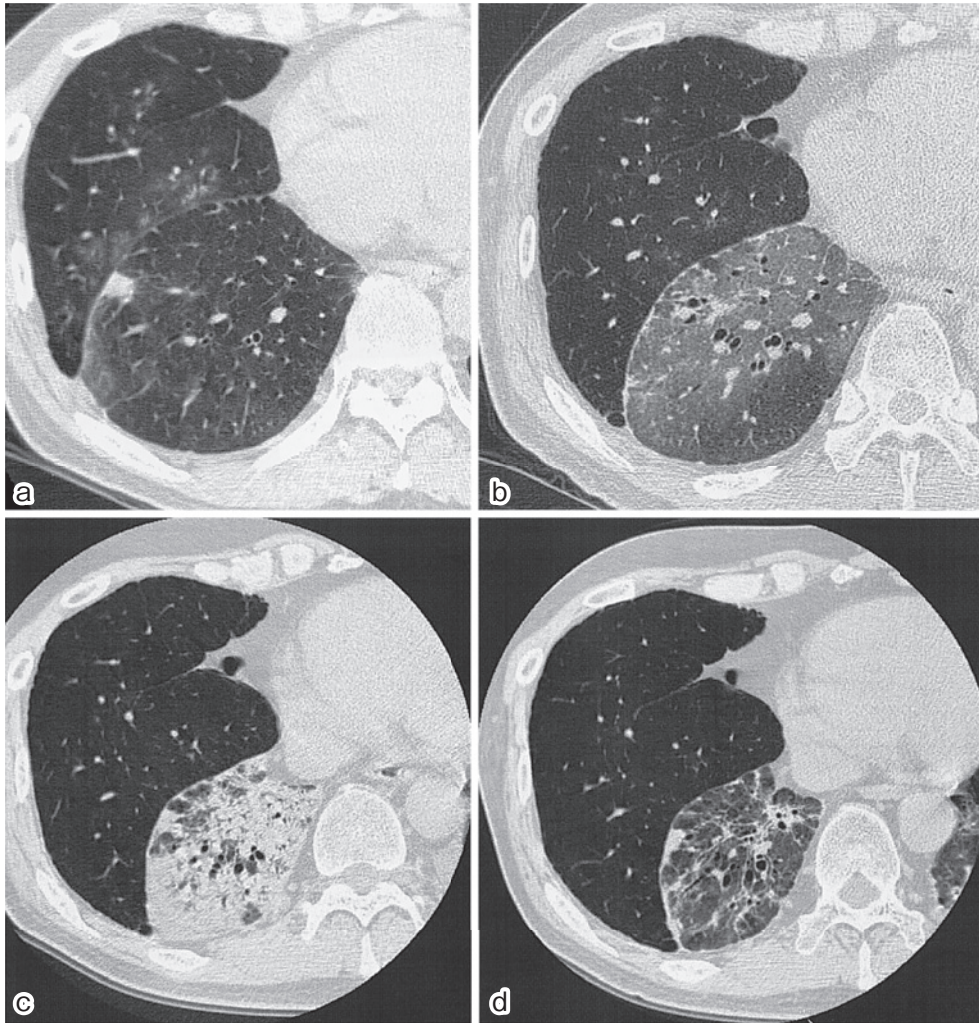
インフルエンザウイルス肺炎は原発性インフルエンザウイルス肺炎、ウイルス・細菌混合性肺炎、二次性細菌性肺炎の 3 つに分類される。一般的にはインフルエンザによる発熱が低下後に肺炎を発症した場合、二次性細菌性肺炎のことが多い<sup>4)</sup>。しかし、本症例では当センターに入院した際、膿性痰はなく、また喀痰から有菌は分離されなかったこと、肺炎球菌尿中抗原やレジオネラ尿中抗原は陰性で、マイコプラズマ、クラミジアシッタシ、レジオネラに対する有意な抗体価の上昇もみられなかったこと、ならびに画像所見の推移などにより、細菌感染の関与はないと判断し、原発性インフルエンザウイルス肺炎と診断した。

季節性インフルエンザの重症化リスク群として、慢性

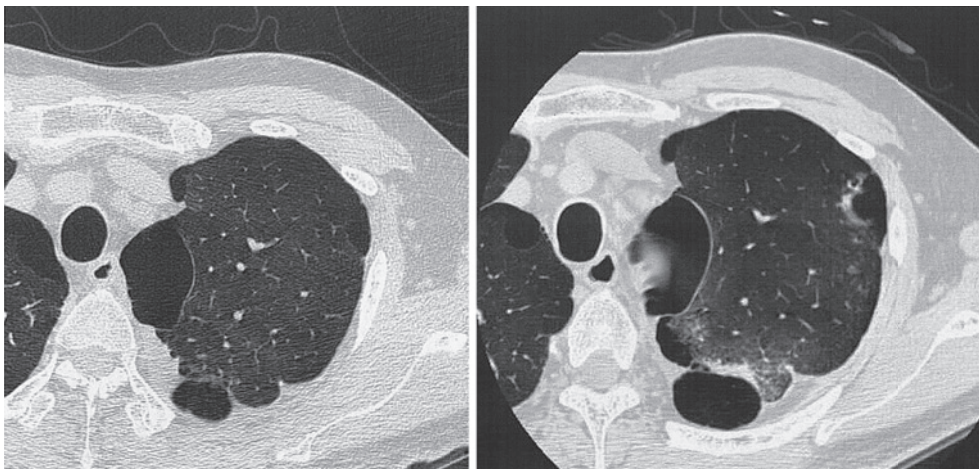
肺疾患（喘息を含む）、心疾患、腎疾患、肝疾患、血液疾患、神経疾患、神経筋疾患または代謝異常（糖尿病を含む）、5 歳以下の小児、65 歳以上の高齢者、妊婦があげられている<sup>5)</sup>。一方、新型インフルエンザウイルス感染症では、50 歳以下の健常成人や小児で、発症当初は軽症であっても、第 5、6 病日からウイルス性肺炎を併発し、急激に重症化することがあるといわれている<sup>6)</sup>。本症例では、既存の肺病変（サルコイドーシスおよび気管支喘息）があり、ステロイド治療中だったことから新型インフルエンザウイルス感染のリスク因子を有していたと考えられた。

新型インフルエンザウイルス肺炎死亡例の病理像がいくつか報告されている<sup>7)~10)</sup>。それらを総合すると、気管支炎、細気管支炎、びまん性肺胞障害（Diffuse alveolar damage; DAD）の所見を呈している。それらの大多数の症例の死亡原因は DAD である。本症例のように死亡せずに改善した症例の病理像については報告されていない。

これまで、季節性インフルエンザウイルス肺炎で一般的に認める胸部 CT 検査所見は、両側性の浸潤影を伴っ



**Fig. 4** High-resolution CT findings. (a) High-resolution CT on admission shows limited areas of GGO; however, these enlarged and dilated bronchi were clearly seen. (b) On the 12th day; (c) On the 23rd day; (d) On the 42nd day.



**Fig. 5** High-resolution CT findings of the left lung. Chest CT showed subpleural bullous changes. (a) There were no GGOs on admission; however, GGOs were detected on the 16th hospital day.

た網状影や巣状の浸潤影であると報告されている<sup>11)</sup>。また、Kimらは胸膜下や気管支血管束に沿った分布を示す多発性の斑状影を2例報告している<sup>12)</sup>。新型インフルエンザウイルス肺炎の胸部CT検査所見もいくつか報告されており、Agarwalら<sup>13)</sup>の10例ではスリガラス状陰影とコンソリデーションの混合が9例、スリガラス状陰影のみ1例であり、分布は7例が広範な陰影であり、3例は下肺野優位であった。Ajlanら<sup>14)</sup>の3例はいずれもスリガラス状陰影とコンソリデーションの混合であり、気管支血管束と胸膜下に分布しており、特発性器質性肺炎に類似していた。Marchioriら<sup>15)</sup>の20例では、両側性のスリガラス状陰影12例、両側性のコンソリデーション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。本症例の入院時の胸部CT検査所見は胸膜下優位の均一なスリガラス状陰影を呈しており、これまでの報告と一致していた。今回の症例の画像所見の重要な点は、CT検査所見の推移を観察できたことと考える。オセルタミビル投与後もスリガラス状陰影は下葉全体に拡がり、第23病日にはスリガラス状陰影からコンソリデーションに変化し、肺の容積減少を伴った。その後、コンソリデーションは減少し、スリガラス状陰影となったが、第42病日、第80病日でも肺容積は減少したままであった。われわれは過去に84例の季節性インフルエンザウイルス肺炎を報告している<sup>4)</sup>が、これまでに同様な経過を呈した症例はなかった。本症例の病理像が死亡例でみられるDADかは不明であるが、両側広範なスリガラス状陰影を呈したことや、8L/分の酸素投与吸入を要したことなどから、臨床的には高度の肺損傷を伴っていたと考えられる。本症例では、広範なスリガラス状陰影、コンソリデーションと牽引性気管支拡張と気管支血管束のdistortionの経時変化が確認できた。今回提示したインフルエンザ肺炎症例の病変部の容積が減少した理由として、①新型インフルエンザ肺炎に特徴的である、②サルコイドーシスがあることが肺炎の吸収過程に影響した、③気管支喘息に対して投与したステロイドが肺炎の吸収過程に影響した、などが考えられるが、現時点では正確な機序は不明である。症例の集積が待たれる。

本症例では、ザナミビル投与によりすぐに解熱が得られ、経過中鼻汁、鼻閉、咽頭痛などの上気道炎症状は出現しなかったが、気管支喘息発作と肺炎を発症した。気管支喘息と肺サルコイドーシスがあることより、ザナミビルの下気道への移行が悪かった可能性を考慮してオセルタミビル150mg/日を追加投与した。オセルタミビル投与と同時にメチルプレドニゾロンも投与したため、入院後の解熱がオセルタミビルの効果であったとの判定はできなかった。

本症例では新型インフルエンザウイルス肺炎に対してザナミビル、オセルタミビルを投与したが、呼吸不全は進行した。また、右下葉の容積減少、呼吸状態の悪化は進行した。そのため、原疾患に対する抗インフルエンザ薬だけでは病勢をコントロールできず、それ以外の補助療法が必要と考えてシベレスタットナトリウムを14日間投与した。しかし、シベレスタットナトリウムの有効性については現時点で不明であり、今後症例を集積して検証する必要がある。

本症例では、気管支喘息発作を伴っていたため、入院初日からメチルプレドニゾロン240mg/日の投与を開始し、10日目に気管支喘息発作の改善を理由に中止した。しかし、16日目までに左上葉にスリガラス状陰影が出現し、右下葉の容積減少はさらに進行したため、それまで投与していたステロイドがインフルエンザウイルス肺炎による肺損傷に対して有効であった可能性を考慮し、16日目にステロイド投与を再開した。本症例においてはステロイドの再開後、右下葉のコンソリデーションが改善し、左上葉のスリガラス状陰影は消失した。これらにステロイドが有効であったのか、新型インフルエンザの自然経過をみているのかは不明である。Perez-Padillaら<sup>1)</sup>のインフルエンザウイルス肺炎18例では、改善11例中2例、死亡7例中3例にステロイドが投与された。両群に有意差はなく、ステロイドの効果は不明である。一方新型インフルエンザによりARDSを来たした13例に対してオセルタミビルおよびステロイドの少量から中等量の長期投与(21±6日間)が有効であったとの報告もある<sup>16)</sup>。ステロイドの有効性について、今後症例を集積して検討する必要がある。

入院当初は均一なスリガラス状陰影であり、ノイラミニダーゼ阻害薬の投与にも関わらず進行性にスリガラス状陰影が拡大し、続いて下葉の容積減少を来たした新型インフルエンザウイルス肺炎の1例を経験した。徐々に新型インフルエンザウイルス肺炎の臨床、および画像知見が報告されていく中で、画像経過について触れている報告はほとんどない。新型インフルエンザウイルス肺炎で出現したスリガラス状陰影の経過を詳細に追うことのできた貴重な症例と考え、報告した。

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、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、青木望先生、倉島一喜先生に誌面をかりて感謝いたします。

## 引用文献

- 1) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de



- Leon, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 680—689.
- 2) 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.
  - 3) Grasselli G, Foti G, Patroniti N, et al. A case of ARDS associated with influenza A H1N1 infection treated with extracorporeal respiratory support. *Minerva Anestesiol* 2009 ; 75 : 741—745.
  - 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) 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.
  - 8) Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* 2010 ; 134 : 235—243.
  - 9) Nakajima N, Hata S, Sato Y, et al. The first autopsy case of pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection in Japan : Detection of a high copy number of the virus in type II alveolar epithelial cells by pathological and virological examination. *Jpn J Infect Dis* 2010 ; 63 : 67—71.
  - 10) Takiyama A, Wang L, Tanino M, et al. Sudden death of a patient with pandemic influenza (A/H1N1 pdm) virus infection by acute respiratory distress syndrome. *Jpn J Infect Dis* 2010 ; 63 : 72—74.
  - 11) Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia : A descriptive study. *Chest* 2001 ; 119 : 1717—1723.
  - 12) Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults : Radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002 ; 22:Spec No : S137—149.
  - 13) 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.
  - 14) Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S, et al. Swine-Origin Influenza A (H1N1) viral infection : radiographic and CT findings. *AJR* 2009 ; 193 : 1494—1499.
  - 15) 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).
  - 16) Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, 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****A case of novel influenza A (H1N1) pneumonia with shrinkage of a pulmonary lesion**

Tsugumi Samejima, Noboru Takayanagi, Takashi Ishiguro, Yosuke Miyahara,  
Tsutomu Yanagisawa and Yutaka Sugita  
Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

Fever developed in a 56-year-old man with sarcoidosis and bronchial asthma, and influenza was diagnosed. He was given zanamivir on the day of diagnosis, but he suffered a bronchial asthma attack 4 days after the diagnosis of influenza, and pneumonia developed 7 days subsequently. He was then admitted to our hospital. A rapid antigen test was positive for influenza type A, and reverse-transcriptase polymerase chain reaction results were also positive for novel influenza A (H1N1). Chest computed tomography showed homogeneous ground-glass opacities in bilateral lung fields, and novel influenza A (H1N1) pneumonia was diagnosed. The patient was treated with oseltamivir and steroid therapy for the bronchial asthma attack; however, ground-glass opacities enlarged and became consolidated. The lower lobes of both lungs showed shrinkage and persistent volume loss. Improvement in the consolidation was accompanied by improvement in his respiratory condition. We report a case with an interesting radiological course.