

●原 著

成人における新型インフルエンザ肺炎と季節性インフルエンザ肺炎の比較検討

石黒 卓 高柳 昇 米田紘一郎 林 誠 鮫島つぐみ
 宮原 庸介 徳永 大道 青木 史暁 柳澤 勉 杉田 裕

要旨：パンデミックインフルエンザ (H1N1) 2009 肺炎 (新型) の臨床的特徴を明らかにするため、季節性インフルエンザ肺炎 (季節性) 126 例 (1996 年 1 月～2009 年 3 月) と診断の確定した新型インフルエンザ肺炎 10 例 (2009 年 11 月～2010 年 3 月) の臨床像、画像所見、重症度、治療、予後を比較した。平均発症年齢は新型 52.4 歳、季節性 64.6 歳と新型インフルエンザ肺炎で有意に発症年齢が若く基礎疾患は季節性の方が多かった。発症から入院までの中央値はともに 4 日であった。病型は原発性インフルエンザ肺炎が新型 70%、季節性 31% であり新型の方が原発性インフルエンザ肺炎の頻度が高かった。一方、重症例は季節性の方が多かった。新型では季節性より白血球数とリンパ球数が低く、胸部 CT 検査では両側性に陰影を呈する症例とすりガラス状陰影のみを呈する症例が多かった。治療内容は新型および季節性で有意差を認めず、解熱に要するまでの期間や死亡率にも有意差を認めなかった。

キーワード：新型インフルエンザ肺炎, パンデミック, 季節性インフルエンザ肺炎, インフルエンザ, 成人
 Novel influenza virus pneumonia, Pandemic, Seasonal influenza virus pneumonia, Influenza, Adult

緒 言

新型インフルエンザは 2009 年 4 月にメキシコにおいて発生が確認され、以後米国、カナダ、ヨーロッパ、アジアへと伝播した。本邦でも 2009 年 8 月以降に入院例が増加した。2009 年 11 月の世界保健機関 (WHO) による公式発表¹⁾によれば、人口 100 万人あたりの死亡率は米国 3.3、オーストラリア 8.6、アルゼンチン 14.6 などに対し、本邦は 0.2 と諸外国の中で最も低かった。

ところで、新型インフルエンザは季節性のものと違うのであろうか。これまでの報告では、季節性インフルエンザと比較して新型に罹患する年齢層の違いがあげられ、年長児から若い成人の罹患者が多い一方、高齢者の罹患患者数は少なかったことが指摘されている²⁾。また、新型インフルエンザにおける様々な合併症の年齢分布は、60 歳以上の高齢者には少ないことも指摘されている。死亡に関しても、メキシコにおける 100 例の死亡例に関する検討では、80% 以上が 15 歳～59 歳に集中していたことが報告された^{3,4)}。

それでは、新型インフルエンザ肺炎の臨床的な特徴はいかなるものであろう。重症例や死亡例では原発性イン

フルエンザ肺炎が多かったと報告されている^{2,3)}。しかし、このことは新型に特徴的なのか、または季節性も含めてインフルエンザ肺炎重症例、死亡例の特徴なのかは不明である。そこで今回われわれは、当センターにおける新型インフルエンザ肺炎例と季節性のものを比較し、①発症年齢、②臨床背景、③重症度、④画像所見、⑤検査所見、⑥治療、⑦予後に差がないかを検討した。

なお、新型インフルエンザに対しては短期間に何回かの名称変更がなされたが、2010 年 9 月現在、世界保健機関 (WHO) ではウイルスを influenza A (H1N1) pandemic、疾病名は pandemic (H1N1) 2009 と呼んでいる。本稿では広く定着した新型インフルエンザの名称を用いた。

研究方法, 対象

対象は 2009 年 11 月から 2010 年 3 月に埼玉県立循環器・呼吸器病センター (総病床数 322 床) で入院加療を行った新型インフルエンザ肺炎 10 例と 1996 年 1 月から 2009 年 2 月の間に入院加療を行った季節性インフルエンザ肺炎 126 例である。なお、季節性インフルエンザ肺炎とは A/H1N1 (ソ連型)、A/H3N2 (香港型)、B 型インフルエンザウイルス感染による肺炎とした。

肺炎の診断は胸部 X 線写真で新たなコンソリデーションまたはすりガラス状陰影を認めることに加え、発熱、咳嗽、喀痰、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。新型インフルエンザ肺炎の診断は鼻咽頭スワブまたは気管支肺胞洗浄液のReverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)法により新型インフルエンザ陽性を確認した場合に行った。季節性インフルエンザ肺炎の診断はインフルエンザ迅速抗原検査が陽性またはインフルエンザウイルスに対する抗体価(HI)試験が4倍以上上昇した場合に行った。インフルエンザ肺炎の複数病原体感染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)が陽性の場合も原因微生物と判定した。レジオネラ、肺炎マイコプラズマ(PA法)は血清抗体価が4倍以上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(FA法)のいずれかが4倍以上上昇した場合に行った。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以上上昇したときに行った。

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、インフルエンザウイルスの関与は証明されたが、各種検査でインフルエンザウイルス以外の複数病原体感染が認められなかった場合に原発性インフルエンザ肺炎と診断した。インフルエンザ症状と発熱が持続している間に肺炎を発症し、インフルエンザウイルスとそれ以外の複数病原体感染が証明された場合、インフルエンザウイルス・細菌混合性肺炎と診断した。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、インフルエンザウイルスの証明に加えて喀痰、尿中抗原、抗体価の推移などに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。複数病原体感染に関する検査が不十分だった場合には分類不能とした。病型分類をするにあたっては、胸部X線所見は考慮に入れず、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。

重症度は米国感染症学会/米国胸部学会(ATIS/IDSA)の成人市中肺炎管理ガイドライン2007および日本呼吸器学会(JRS)の成人市中肺炎ガイドラインの重症度分類(A-DROPシステム)を用いて判定した。胸部CT所見の評価は当センター呼吸器内科医、放射線科医2名以上で評価し、意見の異なった場合には合議にて判定の

擦りあわせを行った。統計学的処理は、解析ソフト「SPSS」(SPSS Japan)を使用して行った。本文中または表における患者背景や結果の表記は、平均±標準偏差または中央値(範囲)で記載した。群間比較は、連続変数の場合は一元配置の分散分析を用い、一元配置の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たかを検定するため、Turkey-Kramerによる多重性の比較を実施した。離散変数の場合は、 χ^2 二乗検定かFisherの直接確率検定を行った。

成 績

患者背景 (Table 1, 2)

季節性インフルエンザ肺炎の年齢は64.6±16.9歳であった。基礎疾患に関しては呼吸器系基礎疾患67例、全身性基礎疾患48例であった。インフルエンザ発症から入院までの日数は4日(0~22)であった。新型インフルエンザ肺炎の3例は既に報告した症例である⁵⁾⁶⁾。新型インフルエンザ肺炎の年齢は52.4±21.8歳であった。呼吸器系の基礎疾患は2例、全身性の基礎疾患は1例認めた。肺炎発症前に新型インフルエンザウイルスに対するワクチン投与を受けた症例は1例もおらず、季節性インフルエンザウイルスワクチンは二次性細菌性肺炎の1例(症例9)のみ接種されていた。発症から入院までの日数は4日(1~18)であった。新型インフルエンザ肺炎では、季節性インフルエンザ肺炎と比較して有意に発症年齢が低く($P=0.04$)、新型インフルエンザ肺炎の方が基礎疾患を有さない症例が多かった($P=0.006$)。インフルエンザ診断時にノイラミニダーゼ阻害薬を投与され、その後にインフルエンザ肺炎を発症した症例は新型に多かった($P=0.002$)。

インフルエンザ肺炎の病型 (Table 2)

季節性インフルエンザ肺炎126例(A型85例, B型41例)の病型は原発性インフルエンザ肺炎39例(31%)、ウイルス・細菌混合性肺炎46例(36.5%)、二次性細菌性肺炎24例(19%)、分類不能17例(13.5%)であり、混合感染した微生物の内訳は肺炎球菌31例(24.6%)、肺炎マイコプラズマ11例(8.7%)、インフルエンザ桿菌10例(7.9%)、レジオネラ4例(3.2%)、肺炎クラミジア3例(2.4%)、肺炎桿菌3例(2.4%)であった。一方、新型インフルエンザ肺炎の病型は7例(70.0%)が原発性肺炎インフルエンザ肺炎で、残りは二次性細菌性肺炎、ウイルス・細菌混合性肺炎、分類不能がそれぞれ1例(10.0%)であった。二次性細菌性肺炎は肺炎球菌、ウイルス・細菌混合性肺炎は肺炎マイコプラズマとの混合感染であった。新型インフルエンザ肺炎では季節性インフルエンザ肺炎より原発性インフルエンザ肺炎の頻度が有意に多かった($P=0.005$)。

Table 1 Patient's characteristics of 10 cases of pandemic (H1N1) virus pneumonia

Case	Age/Sex	Type	Mixed infection	Smoking history	BMI (kg/m ²)	Underlying disease	Administered drugs	Severity	
								ATS/IDSA	JRS
1	65/M	P	(-)	(+)	22.1	No	Antibiotics, Steroid	Not severe	Mild
2	52/M	P	(-)	(+)	24.5	No	Antibiotics, Steroid	Severe	Moderate
3	88/F	P	(-)	(-)	Unknown	No	Antibiotics, NI	Not severe	Moderate
4	24/F	P	(-)	(+)	21.6	Asthma	Antibiotics, NI, steroid	Not severe	Moderate
5	57/M	P	(-)	(+)	Unknown	No	Antibiotics, NI	Severe	Moderate
6	56/M	P	(-)	(+)	Unknown	No	Antibiotics, NI	Not severe	Mild
7	56/M	P	(-)	(+)	23.5	Sarcoidosis, Asthma	Antibiotics, NI, steroid	Not severe	Moderate
8	21/F	M	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	(-)	15.6	No	Antibiotics, NI	Not severe	Mild
9	30/F	S	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	(-)	16.9	No	Antibiotics, NI	Not severe	Mild
10	75/F	U	(-)	(-)	Unknown	No	Antibiotics, NI	Not severe	Severe

Abbreviations; P: Primary viral pneumonia, M: mixed pneumonia, S: secondary bacterial pneumonia, U: undifferentiated, NI: neuraminidase inhibitors, ATS: American Thoracic Society, IDSA: Infectious Disease Society of America, JRS: Japanese Respiratory Society

重症度 (Table 2)

季節性インフルエンザ肺炎では、ATS/IDSAの重症度分類で重症30例、JRSの重症度分類では重症以上63例であった。新型インフルエンザ肺炎の重症度はATS/IDSAの重症度分類で重症2例、JRSの重症度分類では重症1例であった。肺炎の重症度については、ATS/IDSAの重症度分類における重症例の頻度は両群間で有意差を認めなかったが、JRSの重症度分類における重症以上の頻度は季節性インフルエンザ肺炎で有意に多かった ($P=0.01$)。

症状 (Table 2)

体温は季節性インフルエンザ肺炎 $38.2 \pm 1.1^\circ\text{C}$ 、新型インフルエンザ肺炎 $38.4 \pm 0.6^\circ\text{C}$ 、発熱の持続期間は季節性インフルエンザ肺炎 5.2 ± 4.4 日、新型インフルエンザ肺炎 5.4 ± 5.2 日であった。入院時の体温、発熱の持続期間には季節性および新型インフルエンザ肺炎で有意差を認めなかった。新型インフルエンザ肺炎では関節痛・筋肉痛、咳嗽を10例(全例)、精神・神経症状4例(40.0%) (反回神経麻痺1例、意識障害3例、けいれん1例、嚥下障害1例)、呼吸不全3例(30.0%)であった。なお、季節性インフルエンザ肺炎における自覚症状の頻度については診療録の記載が十分ではなかったため、新型インフルエンザ肺炎との比較検討は行わなかった。

合併症 (Table 2)

季節性インフルエンザ肺炎の合併症は、横紋筋融解症

7例(5.6%)、急性腎不全4例(3.2%)、気管支喘息発作4例(3.2%)、膿胸3例(2.4%)、気胸3例(2.4%)、心不全3例(2.4%)であった。新型インフルエンザ肺炎では気管支喘息発作2例(20.0%)、気胸1例(10.0%)であった。合併症の頻度は両群間で有意差を認めなかった。

血液検査所見とインフルエンザ迅速抗原検査 (Table 2)

季節性インフルエンザ肺炎の血液検査所見は白血球数 $11.5 \pm 6.7 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、リンパ球数 $11.4 \pm 8.1 \times 10^2/\text{mm}^3$ 、107例にインフルエンザ迅速抗原検査が施行され、86例(80.4%)で陽性であった。新型インフルエンザ肺炎では、白血球数 $7.7 \pm 4.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、リンパ球数 $6.6 \pm 4.2 \times 10^2/\text{mm}^3$ 、インフルエンザ迅速抗原検査は8例(80%)でA型陽性を示した。新型インフルエンザ肺炎で末梢血リンパ球数の減少 ($800/\text{mm}^3$ 未満)を示したのは6例であり、1例を除いて5日以内に回復した。検査所見では新型インフルエンザ肺炎では季節性インフルエンザ肺炎に比べて白血球数 ($P=0.02$) とリンパ球数 ($P=0.03$) が有意に低値であった。

胸部CT検査所見 (Table 3, Fig. 1)

季節性インフルエンザ肺炎では、胸部CT検査は111例で評価可能であり、両側性71例(64.0%)、すりガラス状陰影のみ16例(14.4%)、コンソリデーションのみ25例(22.5%)、すりガラス状陰影とコンソリデーション

Table 2 patients' characteristics of influenza viral pneumonia

	seasonal (n = 126)	Pandemic 2009 (H1N1) (n = 10)	P-value
Age, yr (mean ± SD)	64.6 ± 16.9	52.4 ± 21.8	0.04
Male gender, No. (%)	85 (67.5)	5 (50.0)	NS
Underlying diseases			
None	32	7	0.006
Respiratory diseases	67	3	0.15
COPD	29	0	0.08
Bronchial asthma	14	2	0.4
Interstitial pneumonia	7	0	0.44
Old tuberculosis	10	0	0.35
Systemic diseases	48	1	0.07
Diabetes mellitus	10	1	0.81
Cerebral vascular diseases	14	0	0.26
Connective tissue diseases	7	0	0.44
Ischemic heart diseases	5	0	0.52
Smoking history, No. (%)	69 (54.7)	6 (60.0)	NS
Type of influenza pneumonia			
Primary viral pneumonia/Others	39/87	7/3	0.005
Time from illness onset to hospitalization, median days (range)	4 (0-22)	4 (1-18)	NS
Symptoms			
Duration of fever, (mean ± SD)	5.2 ± 4.4	5.4 ± 5.2	NS
Body temperature, °C (mean ± SD)	38.2 ± 1.0	38.4 ± 0.5	NS
Complications	24	2	0.94
Bronchial asthma attack	4/14	2/2	0.26
Pneumothorax	3	1	0.16
Empyema	3	0	0.62
Rhabdomyolysis	7	0	0.44
Renal failure	4	0	0.56
Myocarditis	2	0	0.68
DIC	2	0	0.68
Conjunctive heart failure	3	0	0.62
Septic shock	2	0	0.68
Acute pulmonary thromboembolism	4	0	0.56
Laboratory data			
WBC, mm ³ (mean ± SD)	11,464 ± 6,712	7,720 ± 4,371	0.02
Lymphocyte, ×10 ² /mm ³ (mean ± SD)	12.0 ± 8.7	6.6 ± 4.2	0.03
PaO ₂ < 60 Torr, No. (%)	43	1	0.08
Influenza rapid antigen test (positive/all)	86/107	8/10	NS
No. of cases who received NI before developing influenza pneumonia	5	4	0.002
Severity			
ATS/IDSA classification (severe)	30	2	0.78
JRS classification (severe and very severe)	63	1	0.01
Death, No.	9	0	NS

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease, NI, neuraminidase inhibitors

ンの混在 59 例 (53.2%) であった。一方、新型インフルエンザ肺炎では、全例で両肺野に陰影を認め、コンソリデーションのみ 2 例 (20.0%)、すりガラス状陰影のみ 5 例 (50.0%)、コンソリデーションとすりガラス状陰影の混在 3 例 (30.0%) であった (Table 3)。造影 CT 検査は 1 例も施行しておらず、肺動脈内の血栓の有無については評価できなかった。両側性に病変を認める症例

($P=0.01$)、すりガラス状陰影のみを呈する症例 ($P=0.004$) は新型インフルエンザ肺炎のほうが季節性インフルエンザ肺炎より有意に多かった。また、コンソリデーションとすりガラス状陰影の混在 ($P=0.09$) は季節性インフルエンザ肺炎で多い傾向にあり、縦隔リンパ節腫大 ($P=0.07$) は新型インフルエンザ肺炎で多い傾向にあった。

Table 3 Comparison of chest computed tomography findings between seasonal and pandemic (H1N1) 2009 pneumonia

	Seasonal (n = 111)	H1N1 2009 (n = 10)	P-value
Bilateral shadows	70	10	0.01
GGO + Consolidation	64	3	0.09
GGO only	16	5	0.004
Consolidation only	25	3	0.59
Nodules	48	3	0.41
Pleural effusion	22	3	0.44
Lymphadenopathy	19	4	0.07
Bronchial wall thickness	42	6	0.17

Abbreviation: GGO, ground-glass opacity

気管支鏡検査は新型の原発性インフルエンザウイルス肺炎の3例で施行され、気管支粘膜所見は2例で正常、1例では粘膜の腫脹、発赤が著明であり、気管支肺胞洗浄液は前2例で黄色透明、後1例では血性であった。細胞数はそれぞれ $4.0 \times 10^5/\text{mL}$ 、 $9.0 \times 10^5/\text{mL}$ 、 $38.0 \times 10^5/\text{mL}$ であった。白血球分画は3例ともリンパ球比率が30%以上(36%, 31%, 58%)で、好中球比率は最高で5.8%に止まった。CD4/8比は0.2, 0.3, 7.3と一定しなかった。経気管支肺生検は症例1のみ施行したが、評価可能な検体が採取できなかった。

抗菌薬とノイラミニダーゼ阻害薬 (Table 4)

季節性インフルエンザ肺炎に対するノイラミニダーゼ阻害薬投与は77例(64.2%)、初発症状から48時間以内の投与が35例(29.2%)、48時間以降が42例(35.0%)であった。一方、新型インフルエンザ肺炎ではノイラミニダーゼ阻害薬は8例(80.0%)で投与され、インフルエンザ発症後48時間以内に投与された症例が5例、48時間以降に投与された症例が3例であった。投与された抗菌薬の種類、ノイラミニダーゼ阻害薬を投与された患者数や同薬を48時間以内に投与された患者数は新型と季節性で有意差を認めなかった。

ステロイド (Table 4)

ステロイドを投与されたのは季節性20例(15.9%)、新型4例(40.0%)であった。新型インフルエンザ肺炎の症例1、症例2は当初インフルエンザ肺炎とは診断されず、それぞれ特発性器質化肺炎、急性間質性肺炎と診断してステロイドを投与した⁵⁾。症例4と7は気管支喘息発作に対して投与した。ステロイドを投与された症例の頻度は新型に多い傾向があった($P=0.054$)が、両群間で有意差を認めなかった。

人工呼吸管理 (Table 4)

人工呼吸管理は季節性24例(19.0%)、新型1例であった。人工呼吸管理を要した症例の割合は、季節性と新型インフルエンザ肺炎で有意差を認めなかった。

死亡例 (Table 2)

季節性インフルエンザ肺炎126例中9例(7.1%)が死亡した。死亡例は年齢 70.4 ± 13.3 歳、うち65歳以下3例、男性7例であった。インフルエンザウイルスはA型7例、B型2例であり、病型は原発性インフルエンザ肺炎1例、二次性細菌性肺炎4例、ウイルス・細菌混合性肺炎2例、分類不能2例で、全例がJRSの重症以上であった。死亡した9例中8例で人工呼吸管理が行われた。一方、新型インフルエンザ肺炎の死亡例はなく、9例は自宅へ退院し、1例(症例10)は肺炎の改善後に嚥下障害が残り、自宅近くの病院へ転院した。死亡率には新型インフルエンザ肺炎と季節性インフルエンザ肺炎で有意差を認めなかった。

考 察

新型インフルエンザ肺炎の重症例や死亡例における検討^{7)~9)}では、非高齢者の原発性インフルエンザ肺炎が多くを占めたと報告されている。今回の報告は軽症から重症まで含めた検討であり、また同一施設での季節性と直接比較した検討であるが、季節性と比較して新型では年齢が若く、基礎疾患のない症例が多く、病型としては原発性インフルエンザ肺炎が多かった。原発性インフルエンザ肺炎の占める割合が多いことと関連して新型インフルエンザ肺炎では末梢血白血球数とリンパ球数が低値で、胸部CT検査で両側性の陰影を呈する症例が多かった。重症度はJRSの重症度分類では季節性の方が高かったが、死亡率には差がなかった。

今回の新型インフルエンザ第一波において当センターで経験した10例の新型インフルエンザ肺炎患者の年齢は、 52.4 ± 21.8 歳で60歳以上は3例(30%)のみであった。また、5例(50%)は基礎疾患のない60歳未満の症例であり、新型インフルエンザ感染に関するこれまでの報告と同様に基礎疾患のない比較的若年者に発症していた。今回のパンデミックでは、高齢者には本ウイルスに対する抗体があると考えられており¹⁰⁾、それが高齢者

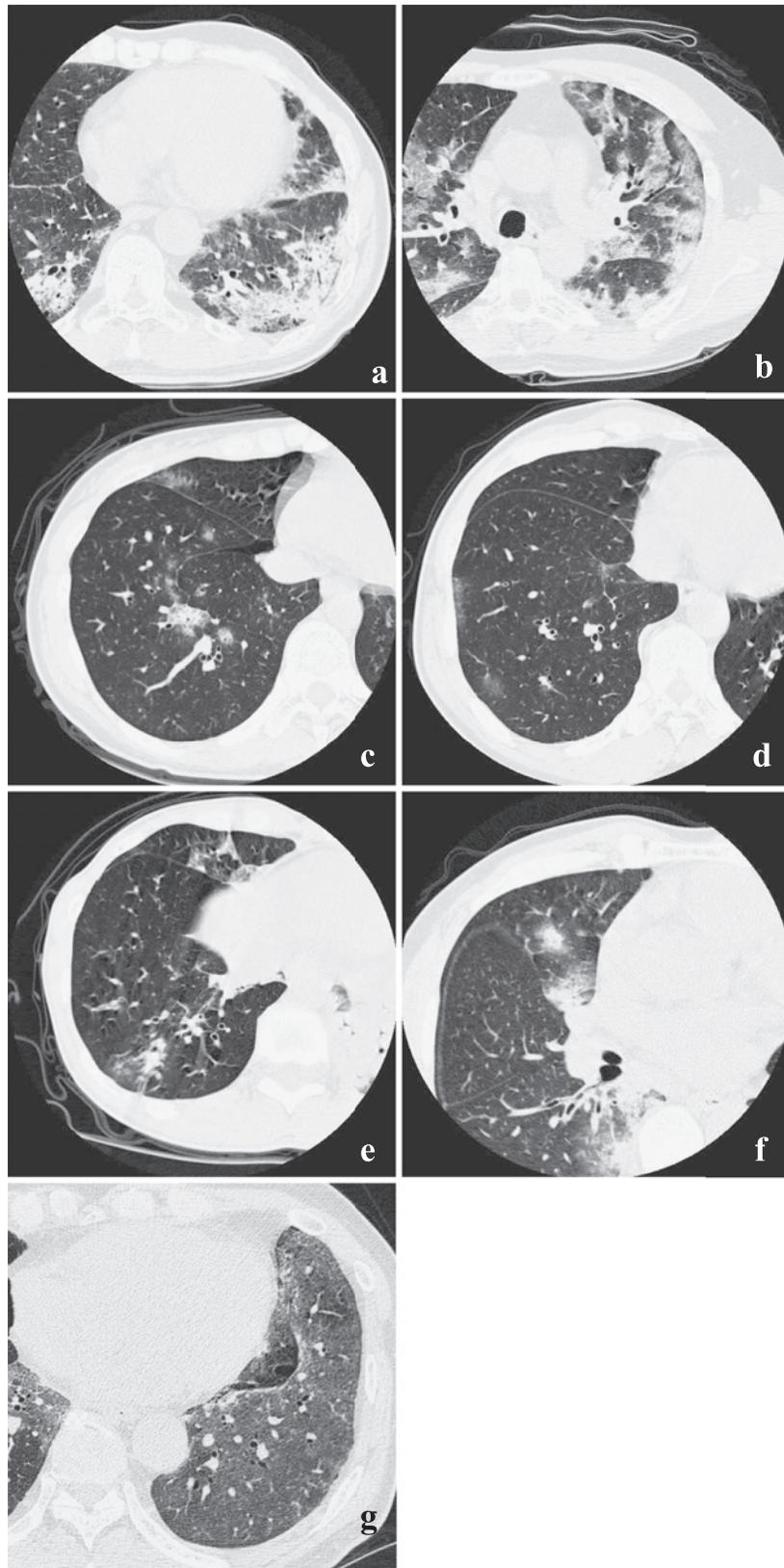


Fig. 1 Chest computed tomography (CT) image shows subpleural consolidation in both lower lobes (a, Case 1), peribronchovascular ground-glass opacities (GGOs) (b, Case 2), subpleural GGOs with centrilobular nodules (c, Case 8) pneumothorax, subpleural panlobular GGOs (d, Case 6), peribronchial consolidation (e, Case 9), mixed subpleural GGOs and consolidation with bronchial wall thickening (f, Case 5), and homogeneous GGOs in bilateral lower lobes (e.g., Case 7).

Table 4 Treatment

	Seasonal (n = 126)	(%)	H1N1 2009 (n = 10)	(%)	P-value
Antibiotics	126		10		
Penicillins	61	(48.4)	6	(60.0)	0.48
Third or fourth generation cepheems	23	(18.3)	3	(30.0)	0.36
Carbapenems	26	(20.6)	0	(0)	0.11
Macrolides	50	(39.7)	6	(60)	0.2
Fluoroquinolones	19	(15.1)	2	(20)	0.67
Tetracyclines	6	(4.8)	1	(10.0)	0.47
Neuraminidase inhibitors	77	(60.3)	8	(80.0)	0.21
within 48 h	35	(27.8)	5	(50.0)	0.41
after 48 h	42	(33.3)	3	(30.0)	0.66
Corticosteroid	20	(15.3)	4	(40.0)	0.054
Ventilator	23	(18.3)	1	(10.0)	0.5

に罹患者数が少なかった原因かも知れない。

今回の検討では、新型インフルエンザ肺炎は季節性インフルエンザ肺炎と比べ、原発性インフルエンザ肺炎の頻度が有意に高かった。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て明らかに下気道での増殖が強く、原発性インフルエンザウイルス肺炎を起こす可能性が高いことが示されている¹⁰⁾。海外での報告では、Perez-Padillaら¹¹⁾が18例全例、Champunotら¹²⁾の報告では92%、Cuiら⁹⁾は84%が原発性インフルエンザ肺炎と報告しており、われわれの結果はそれらの報告と矛盾しなかった。

国内メーカーの迅速抗原キットの検出感度は季節性インフルエンザにおいて80%以上であることが知られている。一方、新型インフルエンザに関しては、米国疾病予防センター(CDC)より米国で使用されている複数メーカーの検出感度が50%程度であると報告され¹³⁾、国内のデータでは、国立感染症研究所において発症日、1日後の検出感度がそれぞれ75%、82%であると記載されている¹⁴⁾。本検討では、新型インフルエンザ肺炎の10例中2例³⁾は迅速抗原検査陰性であり、本検査では一定の率で偽陰性があることに注意する必要がある。

Iwasenkoらは新型インフルエンザの診断にRT-PCR法とHI試験による抗体価を調べ、約1/3の症例はRT-PCR法が陰性で抗体価の上昇のみによって診断されたと報告した¹⁵⁾。本検討はRT-PCR法で新型インフルエンザを確認した症例を対象としており、抗体価の上昇のみで診断される症例が欠損している可能性は否定できない。

本検討では、季節性インフルエンザ肺炎と新型インフルエンザ肺炎を比較検討した。季節性インフルエンザと新型インフルエンザの比較に関しては、Changら¹⁶⁾が単一施設(Liverpool hospital)で同一期間内に入院した新型インフルエンザ48例と季節性インフルエンザ16例を

比較検討している。その結果、新型インフルエンザと季節性インフルエンザの臨床像や重症度には明らかな有意差がなく、彼らは新型インフルエンザのパンデミックで重症者が多発したのは罹患者が多かったからではないかと考察している。冬の流行を経験したオーストラリアでは新型インフルエンザとA型インフルエンザによるウイルス肺炎の成人ICU入院患者数が387例(中央値、42歳)に上り、これは例年の同時期のウイルス肺炎(インフルエンザ以外も含む)の6.8倍であったと報告されている¹⁷⁾。この報告も新型インフルエンザ肺炎の流行で重症例が多発したことを示している。しかし、この結果のみで新型インフルエンザは季節性インフルエンザより重症化しやすいという結論を出すことは困難と考える。

インフルエンザ肺炎を発症した症例において既報と当センターの成績を比較すると、Perez-Padillaら¹¹⁾やChampunotら¹²⁾、Cuiら⁹⁾の報告では、症例数は18例、24例、69例、発症から入院までの日数(中央値)は6日、4日、7日、人工呼吸管理は10例(56%)、18例(75%)、13例(19%)、死亡は7例(38.9%)、5例(20.8%)、10例(14.7%)であった。当センターでは、症例数は10例、発症から入院までの日数は4日、人工呼吸管理を要したのは1例(10%)と海外の報告と比べて軽症で死亡例はなかった。この理由としては、まず当センターの10例中4例がインフルエンザ診断時にノイラミニダーゼ阻害薬の投与を受け、その後に肺炎を発症した症例であることが考えられる。海外の報告では入院前に同薬を投与されている症例はほとんどない。ただし、ノイラミニダーゼ阻害薬投与後に発症したインフルエンザ肺炎に軽症の傾向があるかは現時点で明らかでないため、この点についての解明が待たれる。また、当センターの検討では、BMI 25kg/m²以上の症例は1例もなかったが、海外の報告では重症化の危険因子である肥満¹⁸⁾が21¹²⁾~62%⁹⁾程度含まれていた。さらに、これらの報告を行っ

た病院はその国や都市の基幹病院であり、もともと重症例が選択されて受診した可能性もある。これら海外の報告と当センターの死亡率を比較する際には背景を慎重に検討する必要があると考えた。

次に当センターの新型インフルエンザ肺炎と季節性インフルエンザ肺炎を比較すると、年齢は季節性インフルエンザ肺炎例で有意に高く、基礎疾患は季節性インフルエンザ肺炎例で多かった。高齢や基礎疾患は季節性インフルエンザ肺炎を重症化させる要因¹⁹⁾であることが既に知られている。そのため、本検討で新型インフルエンザ肺炎に重症例が少なかった理由として、新型インフルエンザ肺炎で有意に年齢が低く、基礎疾患が少ない傾向にあったことがあげられる。これに加え、新型インフルエンザ肺炎では季節性インフルエンザ肺炎より肺炎発症前にノイラミニダーゼ阻害薬の投与を受けた症例が多かったことも関与しているかも知れない。

新型インフルエンザ肺炎の画像所見は片側性もしくは両側性のすり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ている^{20)~22)}。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、特発性器質化肺炎でみられる画像パターンに類似している。新型インフルエンザ肺炎20例のHigh-resolution CT所見に関する報告では、両側性のすりガラス状陰影12例(60%)、両側性のコンソリデーション2例(10%)、すりガラス状陰影とコンソリデーションの合併6例(30%)であり、13例では胸膜下の分布を示した²³⁾。当センターの10例は全例で両肺野に陰影を認め、陰影の性状は上記の報告²³⁾と同様であった。これまで、新型インフルエンザ肺炎と季節性インフルエンザ肺炎の胸部CT検査所見を直接比較した報告はない。原発性インフルエンザ肺炎では両側性およびすりガラス状陰影を呈する症例が多く、ウイルス・細菌混合性肺炎や二次性細菌性肺炎ではコンソリデーションを呈することが知られている¹⁹⁾。われわれの検討では、新型インフルエンザ肺炎は両側性陰影とすりガラス状陰影のみを呈する症例が季節性インフルエンザ肺炎にくらべて有意に多かったが、これは新型インフルエンザ肺炎では季節性インフルエンザ肺炎より原発性インフルエンザ肺炎の割合が多かったことが原因であろう。

季節性インフルエンザ肺炎では細菌感染の重要性が指摘されている。Morensら²⁴⁾はスペインかぜの死亡者58例の保存病理材料を再調査し、8,398人以上の病理解剖記録を解析し、死亡の約96%は細菌性肺炎が原因であり、約70%が菌血症を併発していたことを報告した。また、これは1957年のアジアかぜ、1968年の香港かぜでもほぼ同様であるとも報告し、過去に経験したインフ

ルエンザ・パンデミック時の死亡は、その殆どが細菌性肺炎の合併によるものと結論づけている。原因菌としては、これまで肺炎球菌、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²⁵⁾。当センターの季節性インフルエンザ肺炎における混合感染は肺炎球菌31例(24.6%)、肺炎マイコプラズマ11例(8.7%)、インフルエンザ桿菌10例(7.9%)、レジオネラ菌4例(3.2%)、クラミジアニューモニエ3例(2.4%)、肺炎桿菌3例(2.4%)の順で多く、ブドウ球菌は4例(3.1%)に止まった。ブドウ球菌以上に非定型病原体が重要となろう。一方、当センターの新型インフルエンザ肺炎における二次性細菌性肺炎、ウイルス・細菌混合性肺炎の症例における混合感染菌はそれぞれ、肺炎球菌、肺炎マイコプラズマであった。新型インフルエンザ肺炎では原発性インフルエンザ肺炎が多いといわれているためか混合感染病原体に関する記載は少ない。Champunotら¹²⁾の報告では、24例中3例(12.5%)で混合感染を認め、内訳は肺炎球菌1例、大腸菌と肺炎桿菌1例、*Acinetobacter baumannii*と肺炎桿菌1例であった。また、Cuiら⁹⁾の報告では68例中11例(16.2%)に混合感染を認め、*Acinetobacter baumannii*やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌、緑膿菌が多かった。一方、死亡例の検討では、Mauadら⁷⁾がブラジルでの新型インフルエンザ肺炎の剖検21例について検討し、8例(38%)に肺炎球菌感染を認めた。また、新型インフルエンザ感染で死亡した77例の肺組織標本を用いて細菌感染の有無を検討した報告⁸⁾では、77例中22例(29%)から細菌感染が確認され、その内訳は肺炎球菌10例(39%)、黄色ブドウ球菌7例(27%)、化膿性連鎖球菌6例(23.1%)であった。

Jainらは、入院を要した季節性インフルエンザ症例について検討し、発症から2日以内にノイラミニダーゼ阻害薬を投与された症例は有意に予後が良好であったと報告した²⁶⁾。また、Leeらは発症から4日以内の投与であればノイラミニダーゼ阻害薬は季節性インフルエンザの予後を改善すると報告している²⁷⁾。メキシコからの報告¹¹⁾では、新型インフルエンザ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例は入院後2~10日経過してから)、4例は投与を受けなかった。18例中7例が死亡し(死亡率38.9%)、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ている¹¹⁾。新型インフルエンザ肺炎に対し、ノイラミニダーゼ阻害薬が有効なのは発症何日目までか不明であるが、たとえ何日経過していても診断が確定できれば投与することが現実的な対応と考えられる。

新型インフルエンザ肺炎に対するステロイド治療に関

して、Quispe-Laimeら²⁸⁾が急性肺傷害、急性呼吸窮迫症候群を発症した新型インフルエンザ肺炎13例にオセルタミビルとステロイド(メチルプレドニゾロン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、同治療における無作為化比較試験の必要性を指摘している。

新型インフルエンザ肺炎の死亡に関与する因子⁹⁾²⁹⁾³⁰⁾として、高齢、肥満、妊娠、ノイラミニダーゼ阻害薬投与の有無やノイラミニダーゼ阻害薬の開始時期などがあげられている。さらに透析を要する腎不全、肺炎球菌との混合感染、リンパ球減少からの回復に5日以上を要することが独立した予後因子であると報告されている⁹⁾²⁹⁾。本検討では65歳以上の高齢者を3例認めたが、3例とも基礎疾患はなかった。また、高度の肥満例や妊婦例を認めなかった。末梢血リンパ球数の減少は6例で認めたが、5日以内にリンパ球数が回復しなかったのは1例のみであった。死亡率が低いとされる本邦でのインフルエンザ肺炎の予後因子の解析結果が待たれる。

本検討の問題点としては以下のとおりである。まず、本検討の対象は新型インフルエンザ肺炎10例のみであり、海外の報告と比べると症例数の不足は否めない。また、今回の検討では季節性インフルエンザ肺炎と症例数に隔たりがあり、新型インフルエンザ肺炎の特徴を明確にするにはさらに症例を集積する必要がある。さらに、厚生労働省がまとめた平成22年7月までの報告では、新型インフルエンザ肺炎で人工呼吸管理を要した症例の約半数は15歳未満の小児であったが、本検討は成人例を対象としており、小児を検討に含んでいない。そのため、新型インフルエンザ肺炎の重症化率などはあくまで成人例に限定したものである。

結論として、①新型インフルエンザ肺炎は季節性インフルエンザ肺炎より発症年齢が若く、基礎疾患が少なかった。②病型としては新型インフルエンザ肺炎では原発性インフルエンザ肺炎が多かった。③新型インフルエンザ肺炎の方が末梢血白血球数、リンパ球数は低値で、CT所見では両側性陰影を呈する頻度が高かったが、このことは原発性インフルエンザ肺炎の占める頻度が高いことを反映しているためと考えた。④重症度はむしろ季節性インフルエンザ肺炎のほうが高かった。このことには、季節性インフルエンザ肺炎のほうが高齢者と基礎疾患を有する症例が多いことが関与している可能性がある。⑤ノイラミニダーゼ阻害薬はインフルエンザ発症後48時間以降の症例も迅速診断がなされれば多くの症例で投与を受けていた。⑥新型と季節性インフルエンザ肺炎に治療の差はなく、予後も変わらなかった。

新型インフルエンザのパンデミック第1波は終了した。今後もこの新型のインフルエンザが続いた場合に、

やはり若年者に好発し、原発性インフルエンザ肺炎の病型が多いのか、ワクチンの有効性はどうか、発症何日後までノイラミニダーゼ阻害薬が有効かなど、今後検討していく必要があるだろう。

謝辞：本稿を作成するにあたり、貴重なご意見を頂戴した当センター呼吸器内科の多田麻美先生、小林賢二先生、小田嶋丘人先生、太田池恵先生、鍵山奈保先生、倉島一喜先生、放射線科の星俊子先生、叶内哲先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) World health organization. Transmission dynamics and impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. Weekly epidemiological record 2009; 84: 481—484.
- 2) Rothberg M, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. Crit Care Med 2010; 38: e91—e97.
- 3) Writing committee of the WHO consultation on clinical aspects of pandemic (H1N1) 2009 influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. N Engl J Med 2010; 362: 1708—1719.
- 4) Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. N Engl J Med 2009; 361: 674—679.
- 5) 石黒 卓, 高柳 昇, 叶内 哲, 他. 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. 日呼吸会誌 2010; 9: 687—695.
- 6) 鮫島つぐみ, 高柳 昇, 石黒 卓, 他. 肺容積の減少を来した新型インフルエンザ肺炎の1例. 日呼吸会誌 2010; 12: X—Y.
- 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) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)-United States, May-August 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009; 58: 1071—1074.
- 9) Cui W, Zhao H, Lu X, et al. Factors associated with death in hospitalized pneumonia patients with 2009 H1N1 influenza in Shenyang, China. J Infect Dis 2010; 10: 145—153.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Champunot R, Tanjatham S, Kerdsin A, et al. Impact of pandemic influenza (H1N1) virus-associated community-acquired pneumonia among adults in a tertiary hospital in Thailand. *Jpn J Infect Dis* 2010; 63: 251—256.
- 13) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Evaluation of rapid influenza diagnostic tests for detection of novel influenza A (H1N1) virus—United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 826—829.
- 14) 国立感染症研究所感染症情報センター. 大阪における新型インフルエンザの臨床像 (第2報). http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/2009idsc/clinical_epi_osaka02.html
- 15) Iwasenko JM, Cretikos M, Peterson DL, et al. Enhanced diagnosis of pandemic (H1N1) 2009 influenza infection using molecular and serological testing in intensive care unit patients with suspected influenza.
- 16) Chang YS, can Hal SJ, Spencer PM, et al. Comparison of adult patients hospitalised with pandemic (H1N1) 2009 influenza and seasonal influenza during the PROTECT phase of the pandemic response. *Med J Aust* 2010; 192: 90—93.
- 17) Bishop JF, Murnane MP, Owen R. Australia's winter with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus. *N Engl J Med* 2009; 361: 2591—2594.
- 18) Goulenok C, Monchi M, Chiche JD, et al. Influence of overweight on ICU mortality: a prospective study. *Chest* 2004; 125: 1441—1445.
- 19) Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. Sixth edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2060—2085.
- 20) 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.
- 21) Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S, et al. Swine-Origin Influenza A (H1N1) viral infection: Radiographic and CT findings. *AJR* 2009; 193: 1494—1499.
- 22) Li P, Su DJ, Zhang JF, et al. Pneumonia in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus infection: High-resolution CT findings. *Euro J Radiol* 2010; Jun (Epub ahead of print).
- 23) Marchiori E, Zanetti G, Hochegger 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).
- 24) Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: Implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 1: 962—970.
- 25) 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.
- 26) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361: 1935—1944.
- 27) Lee N, Choi KW, Chan PKS, et al. Outcomes of adults hospitalized with severe influenza. *Thorax* 2010; 65: 510—515.
- 28) 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.
- 29) Lee EH, Wu C, Lee EL, et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York City. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1498—1504.
- 30) Estenssoro E, Rio FG, Apezteguia C, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina a study of 337 patients on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 41—48.

Abstract**Comparison between pandemic H1N1 2009 influenza pneumonia and seasonal influenza pneumonia in adults**

Takashi Ishiguro, Noboru Takayanagi, Koichiro Yoneda, Makoto Hayashi, Tsugumi Samejima, Yousuke Miyahara, Daido Tokunaga, Fumiaki Aoki, Tsutomu Yanagisawa and Yutaka Sugita
Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

We compared 126 cases of seasonal influenza pneumonia (seasonal flu) reported between January, 1996 and March, 2009, with 10 cases of laboratory-confirmed pandemic influenza (H1N1) 2009 influenza virus pneumonia (novel flu), based on clinical condition, computed tomography (CT) findings, severity, treatment, and prognosis, to clarify the characteristics of this novel flu. The mean age of subjects was 52.4 years in the novel flu group and 64 years in the seasonal flu group, and novel flu patients were younger than seasonal flu patients. Seasonal flu patients had more underlying diseases than did novel flu patients. The median duration from illness onset to hospitalization was 4 days in both groups. Primary viral pneumonia was present in 70% of novel flu cases and 31% of seasonal flu cases. The proportion of primary virus pneumonia was higher in novel flu patients, and the disease severity of the seasonal flu group was more severe than that of the novel flu group. White blood cell and lymphocyte counts were lower in novel flu patients, and chest CT images showed bilateral shadows and pure ground-glass opacities more frequently in the novel flu cases. There were no differences in treatment, number of days required for the fever to subside, or mortality between the groups.