

●症 例

インフルエンザウイルス A/H1N1 2009 肺炎の 1 剖検症例

川島 彬子^a 平間 崇^a 西原 冬実^a 嶺崎 祥平^a
 萩原 弘一^a 清水 禎彦^b 金澤 實^a

要旨：新型インフルエンザ肺炎による剖検症例を経験し、ウイルス感染の局在を検討したので報告する。症例は 58 歳，男性，施設入所者。受診 3 日前より発熱を認め，受診時にはすでに新型インフルエンザ肺炎を発症していた。抗インフルエンザ薬と抗菌薬を速やかに開始したが第 3 病日に死亡，病理解剖を実施した。肺擦過検体からインフルエンザウイルス A/H1N1 2009 が検出され，病理検査で気管支上皮，気管支腺と肺胞上皮にインフルエンザウイルス A 型の感染を確認した。2010/2011 シーズンでは，新型インフルエンザは季節性インフルエンザと同じような流行パターンを呈し，厚生労働省は新型と季節性を一括して扱うよう公示した。しかし，両者間には本症例のような感染の局在など相違点も存在する。両者を一括して取り扱ってよいかどうか，さらなる見極めが必要と思われる。

キーワード：インフルエンザウイルス A/H1N1 2009, rRT-PCR

Influenza virus A/H1N1 2009, Real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR)

緒 言

インフルエンザはこれまで主に冬季に流行していた。しかし，2009 年 4 月にメキシコで新型インフルエンザウイルス A/H1N1 2009 が確認され，翌月には本邦でも蔓延した。世界保健機関（World Health Organization：WHO）は，わずか 2 ヶ月あまりでフェーズ 3 からフェーズ 6（世界的流行（pandemic））へ警戒レベルを引き上げ，世界中の医療機関が新型インフルエンザの対応に悩まされた。埼玉医科大学病院（以下，当院）でも，厚生労働省の対策に準じて，発熱外来の設置，インフルエンザワクチンの計画的接種，抗ウイルス薬や抗菌薬の備蓄を行った。当院では polymerase chain reaction（PCR）を独自に設計し，自施設内での新型インフルエンザ迅速診断を実施，さらにインフルエンザ合併肺炎球菌肺炎対策として，各自治体に肺炎球菌ワクチン接種助成を勧めることにより，周辺医療圏での接種率向上を促進した¹⁾。

2010/2011 シーズンでは，新型インフルエンザは季節性インフルエンザと同じような流行パターンを呈し，厚生労働省は両者を一括して扱うよう公示した²⁾。新型と

季節性が類似するとの報告もあれば³⁾⁴⁾，新型はより重症化するとの指摘もある⁵⁾⁶⁾。本稿では，2009/2010 シーズンに経験したインフルエンザウイルス A/H1N1 2009 肺炎剖検症例を報告し，インフルエンザウイルスの感染局在を提示して，新型と季節性インフルエンザの異同について述べたい。

症 例

患者：58 歳，男性。

主訴：発熱。

現病歴：ダウン症候群のため，知的障害児施設に入所中であった。日常生活動作は自立していた。2009 年 12 月 12 日から 38℃ 台の発熱を認めた。12 月 13 日，嘱託医により迅速診断法でインフルエンザ A 型と診断され，オセルタミビル（oseltamivir）内服開始。12 月 15 日に呼吸困難を自覚し，施設職員に連れられ当院受診となった。来院時は起座呼吸であり，呼吸数は 40 回/分と頻呼吸。室内気 SpO₂ 79% と呼吸不全を認め，胸部 X 線では両側肺に浸潤影を認めた。インフルエンザウイルス肺炎を考え，同日入院となった。

既往歴：ダウン症候群。

生活歴：知的障害児施設に入所中。鳥接触歴なし。

嗜好歴：喫煙歴なし，温泉歴なし。

常用薬：酸化マグネシウム 1.0 g/日。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：意識は傾眠様。起座呼吸。血圧 135/105

連絡先：平間 崇

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

^a埼玉医科大学呼吸器内科

^b埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理診断科

(E-mail: MycobacteriumTuberculosis@hotmail.com)

(Received 8 Jun 2011/Accepted 9 Sep 2011)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Blood gas analysis (room air)	
WBC	7.770/ μ l	pH	7.38
Neut	82.0%	PCO ₂	39.0 Torr
Lymp	14.8%	PO ₂	49.9 Torr
Mono	3.0%	HCO ₃ ⁻	22.5 mmol/L
Eosi	0.1%	AaDO ₂	54.1 Torr
Baso	0.1%	BE	-2.3 mmol/L
Hb	12.2 g/dl	Urinary analysis	
PLT	113 \times 10 ⁴ / μ l	Gravity	1.025
BNP	789 pg/ml	Sugar	(-)
Serology		Protein	(2+)
SP-D	237.0 ng/ml	Ketone	(-)
MPO-ANCA	<10 EU	rRT-PCR (target gene)	
Biochemistry		Influenza A (MP)	(+)
TP	6.0 g/dl	Influenza B (NP)	(-)
ALB	2.4 g/dl	A/H1N1 seasonal (HA)	(-)
AST	74 IU/L	A/H3N2 seasonal (HA)	(-)
ALT	27 IU/L	A/H1N1 2009 (HA)	(+)
LDH	361 IU/L	A/H1N1 2009 (NA)	(+)
γ GTP	19 IU/L	A/H5N1 avian (HA)	(-)
T-Bil	0.5 mg/dl	rRT-PCR for autopsied specimens	
BUN	39 mg/dl	A/H1N1 2009 (HA)	
Cr	1.42 mg/dl	Brain tissue	(-)
Na	129 mEq/L	Cerebrospinal fluid	(-)
K	5.3 mEq/L	Lung brush tissue	(+)
Cl	97 mEq/L	Pericardial fluid	(-)
CK	1,980 IU/L	Blood	(-)
CK-MB	15 IU/L	Microbial examination	
CRP	18.92 mg/dl	Sputum smear and culture	normal flora
		Acid-fast bacillus smear and culture	(-)
		Blood culture	(-)
		Urinary Ag for <i>Streptococcus pneumoniae</i>	(-)
		Urinary Ag for <i>Legionella pneumophila</i>	(-)
		Influenza rapid diagnostic test	A (+) B (-)

mmHg, 脈拍 40 回/分, 体温 39.3°C, 呼吸数 40 回/分, 室内気SpO₂ 79%. 眼瞼結膜貧血なし. 頸部静脈怒張なし. 呼吸音は両背側で coarse crackles を聴取し, また前胸部で呼気終末に wheezes を聴取した. 心音では収縮期雑音を聴取. 腹部に異常所見なし. 両側下腿の浮腫や爪の変形なし. 意識障害以外の神経学的異常所見なし.

検査所見 (Table 1): 動脈血液ガスでは, 室内気で PaO₂ 49.0 Torr と呼吸不全を認めた. 白血球増加や左方移動はないが, CRP は高値であった. AST, LDH の軽度上昇, 腎機能障害, BNP の上昇を認めた. 感染症迅速診断検査では肺炎球菌尿中抗原とレジオネラ尿中抗原はともに陰性, 鼻粘膜拭い液を用いたインフルエンザ抗原は A 型陽性, 院内 real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) 検査¹⁾でインフ

ルエンザウイルス A/H1N1 2009 陽性であった. 喀痰培養検査 (一般細菌, 真菌, 抗酸菌) では, 有意な菌の発育を認めなかった. 心電図は心拍 40/min, 洞調律, 房室ブロックを認める (以前より指摘されている). 心臓超音波では駆出率 85%, 左室壁運動は正常, 中等度三尖弁閉鎖不全症 (tricuspid regurgitation: TR) を認め, 推定右室圧 59 mmHg であった. 心嚢水を認めなかった.

画像所見 (Fig. 1): 胸部 X 線 (臥位, AP 撮影) では, 両側上肺野優位の diffuse airspace consolidation と心拡大を認めた. 胸部 CT では, 末梢がスベアされた両側肺門部中心のスリガラス陰影と両側胸水貯留より, 肺水腫を考えた. 一方で右肺上葉においては末梢に及ぶスリガラス影, 気道壁肥厚所見があり, ウイルス性肺炎に合致すると考えた. 右下葉において一部 consolidation を認

め細菌性肺炎の合併を考慮した。

入院後経過：急速に悪化する呼吸器症状と胸部画像所見から、医療ケア関連肺炎と診断。rRT-PCRの結果から起炎病原体はインフルエンザウイルス A/H1N1 2009 と考えた。第1病日よりタミフル 150 mg の内服を開始。細菌性肺炎の合併を考慮しメロペネム（meropenem：MEPM）1.0 g/日、またステロイド低用量補完療法としてヒドロコルチゾン 300 mg/日を開始した。しかし呼吸不全が進行、人工呼吸器管理となったが第3病日にショック状態となり、死亡した。インフルエンザウイルス A/H1N1 2009 による肺炎と考えられ、病理解剖を施行した。

rRT-PCR検査：脳脊髄液・脳組織・肺擦過・心嚢液・血液に対してそれぞれ rRT-PCR 検査を施行した。肺擦過検体でインフルエンザウイルス A/H1N1 2009 を確認したが、他の組織ではウイルスは検出されなかった。他のインフルエンザウイルス（B 型、A/H1N1 ソ連型、A/H3N2 香港型、A/H5N1 鳥由来）はすべて陰性であった（Table 1）。

病理検査：hematoxylin-eosin（HE）染色による病理検査では、肺うっ血とともに、細菌性肺炎の関与を強く示唆する所見と考えられる気管支壁周囲や肺胞腔内の好中球集簇を認めた。また、肺胞領域では肺胞上皮の剥離が認められた。主たる病態はびまん性肺胞傷害（diffuse alveolar damage：DAD）であった（Fig. 2）。インフルエンザウイルス A 型に対する特異免疫抗体法（Anti-influenza A goat polyclonal antibody（OBT1551），AbD Serotec，Oxford，UK を使用）により、気管支上皮細胞および気管支腺における感染が証明された。肺胞上皮が直接染色されたことより、上皮へのインフルエンザウイルス感染を確認した（Fig. 3）。なお、ダウン症の既往があり、入院時より徐脈であったものの、心臓の病理検査では、心臓奇形を認めず、心筋梗塞や心筋炎を疑う所見を認めなかった。同じく脳も、炎症細胞の浸潤や脳浮腫を認めなかった。

本症例は、ダウン症候群を有する福祉施設入所中の成人医療ケア関連肺炎の 1 例である。呼吸器症状出現後、短時間で呼吸不全に至り死亡した。画像所見では肺水腫とウイルス性肺炎を認め、剖検では肺擦過の rRT-PCR 検査でインフルエンザウイルス A/H1N1 2009 を確認し、病理所見で気管支上皮と肺胞上皮にインフルエンザウイルス A 型の感染を認めた。以上から、急激な経過をたどったインフルエンザウイルス A/H1N1 2009 肺炎と診断した。

考 察

本症例は、58 歳と非高齢者にもかかわらず、急激な経過をたどり死亡に至ったインフルエンザウイルス A/

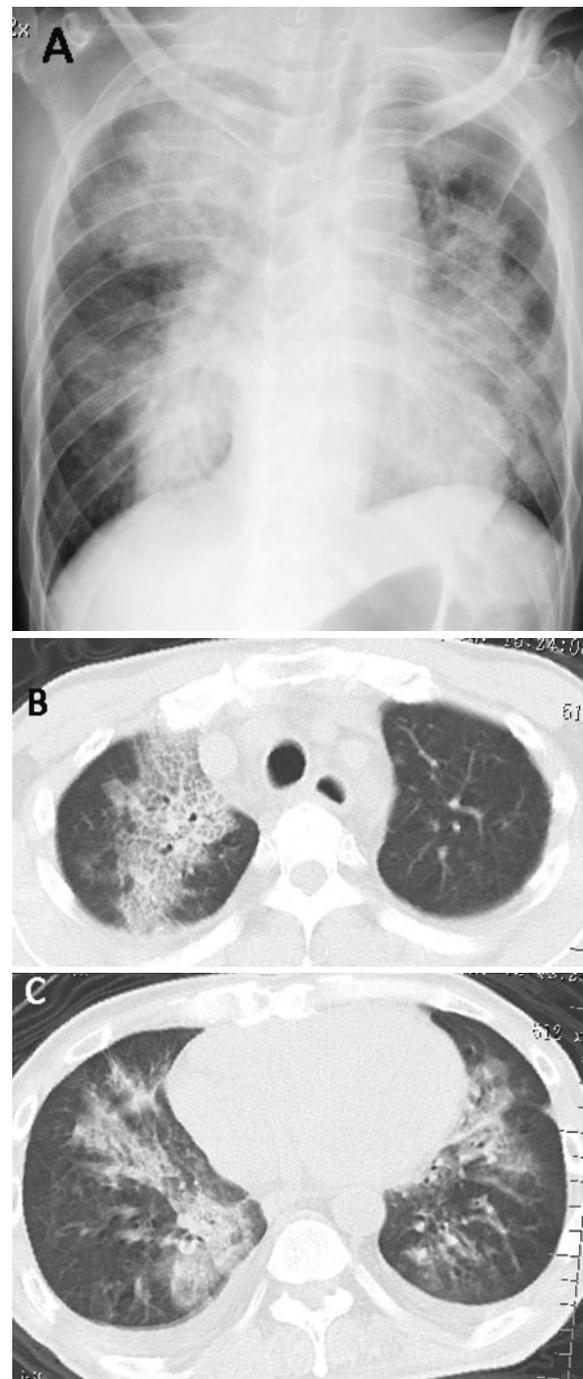


Fig. 1 Chest imaging examination. (A) A chest radiograph (supine film in an anteroposterior view) on admission. Diffuse airspace consolidation was observed in the bilateral upper and middle lung fields. Bilateral perihilar ground-glass opacities (GGO) and a cardiomegaly were consistent with pulmonary edema. (B) A high-resolution computed tomography (HRCT) showing GGO with bronchiolitis characterized by bronchial wall thickening in the right upper lobe may indicate viral infection. (C) Bronchial wall thickening or consolidation raising suspicions of bacterial pneumonia are observed in the bilateral lower lobe.

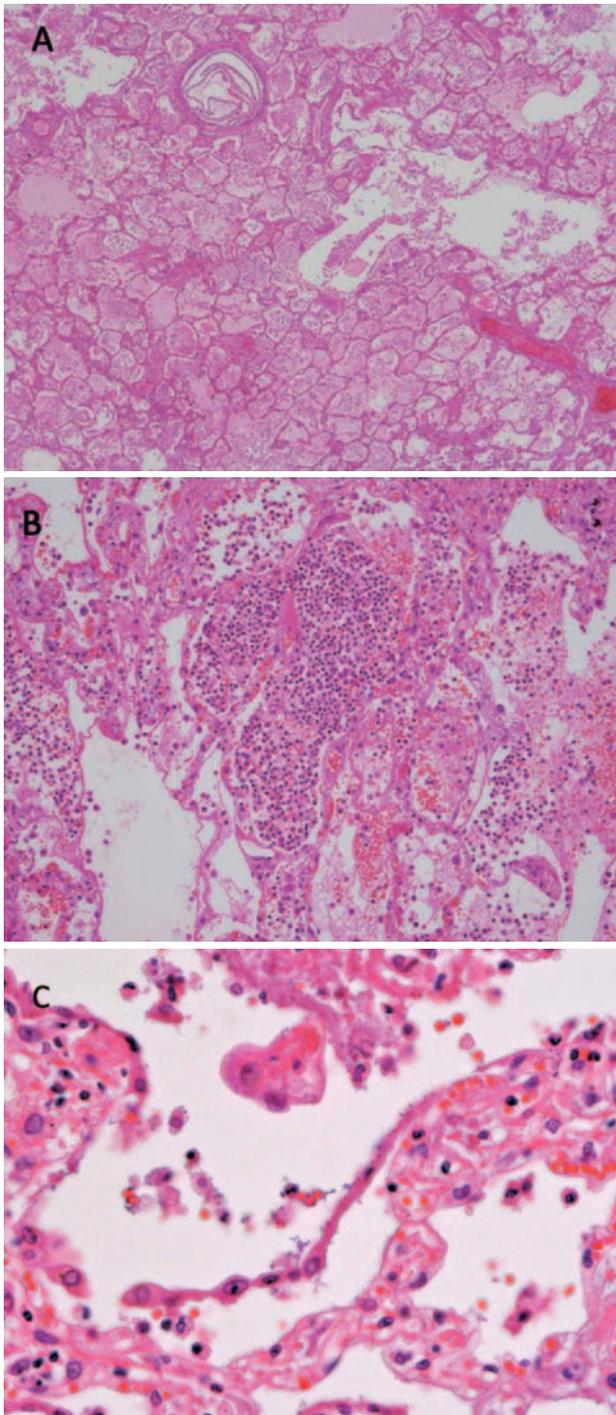


Fig. 2 Histopathology of HE-stained tissue sections of the lung. (A) Edema of intra-alveolar wall, (B) massive infiltration of neutrophils in the alveolar airspace associated with bacterial bronchopneumonia, and (C) diffuse alveolar damage with hyaline membranes formation were observed.

H1N1 2009 肺炎の 1 剖検症例である。発症から剖検まで短期間であり、比較的肺炎の病勢を維持できる状態で病理検査が実施され、肺擦過からインフルエンザウイルス

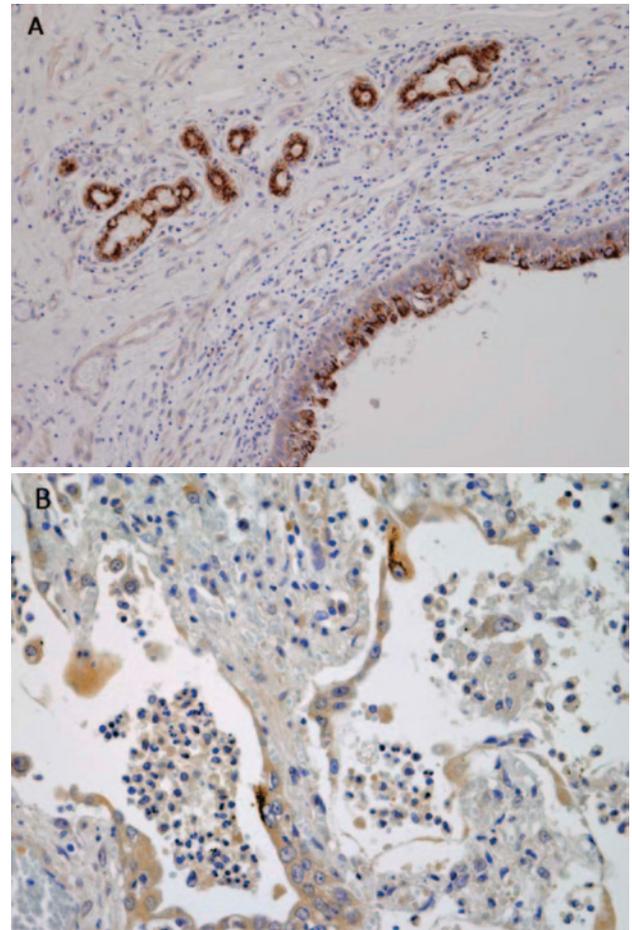


Fig. 3 Immunohistochemical staining by using an antibody to the influenza viral antigen. Influenza antigen-positive cells are observed in the airway epithelium and submucosal glands (A), and pneumocytes (B) in segment two of the right upper lobe of the lung.

A/H1N1 2009 を直接 rRT-PCR で確認できたこと、特異免疫抗体法でインフルエンザウイルス感染部位が同定できたことで、インフルエンザウイルス A/H1N1 2009 によるインフルエンザウイルス性肺炎が確定診断できた剖検症例である。

インフルエンザウイルス A/H1N1 2009 は、既感染免疫保有者が存在しなかったため、2009/2010 シーズンでは通年性に蔓延し、単一ウイルスが世界中で流行し続けた⁷⁾。特に若年齢層の感染が顕著であった⁸⁾。本邦の 2009/2010 シーズンでは重症患者 1,642 人で、内訳は 0～14 歳が 69% を占め、次いで 15～64 歳が 22%、65 歳以上が 9% であり、非高齢者、特に乳幼児の占める割合が高かった。また、死亡者は全年齢で認められ、死亡者数・死亡率とも 50～59 歳が最も高かった⁹⁾。一方、本邦の 2010/2011 シーズンは、季節外れの大規模な流行を認めず、A/H3N2 香港型や B 型など複数のウイルスが混

在して流行した。重症患者は417人であり、内訳は0～14歳が33%、15～64歳が42%、65歳以上が24%と、高い年齢にシフトしている。死者は全年齢で認められるものの、65歳以上に死者のピークを認め、これも高い年齢にシフトしている¹⁰⁾。過去のパンデミック経過と流行パターンのみで、新型インフルエンザは季節性インフルエンザに移行されたものの、非高齢者での死者数の多さは季節性には認めない特徴である¹¹⁾。

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の報告がある。その原因として、ウイルスの感染部位が異なる点が指摘されている。Shiehらは、新型インフルエンザ肺炎で死亡した剖検100症例全例にDADを、そして肺胞上皮細胞やマクロファージへのウイルス感染を報告している¹²⁾。本症例では、DADを主体とする組織像を呈し、気管支上皮細胞、気管支腺、肺胞上皮細胞へのウイルス感染が認められた。インフルエンザウイルスでは、ウイルスのヘマグルチニン(hemagglutinin: HA)と、細胞表面のシアル酸(SA)とガラクトース(Gal)が α 2,6結合したSA α 2,6Galとが結合することで、感染過程が開始される。ヒトの気道では、SA α 2,6Galは鼻粘膜、咽頭、気管、気管支上皮細胞に認められるが、高病原性鳥インフルエンザウイルスの結合するSA α 2,3Galは肺胞細胞にのみ認められる。そのため、高病原性鳥インフルエンザは肺胞領域で感染・増殖し、DADを呈すると考えられている¹³⁾。インフルエンザウイルスA/H1N1 2009の感染部位は肺胞領域を含む点で高病原性鳥インフルエンザウイルスに類似している^{12)14)～16)}。重症化の原因も類似のメカニズムであるという指摘もある⁶⁾。

新型インフルエンザウイルスでは、本症例のように、非高齢者での死亡例が多いこと、さらに季節性と異なる感染・増殖の局在など、未解明の点も多い。両者を一括して取り扱ってよいかどうか、さらなる見極めが必要と思われる。

謝辞：インフルエンザウイルスのrRT-PCR検査を施行してくださいました埼玉医科大学中央検査部 松岡 優先生、同呼吸器内科 江頭 博先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 平間 崇, 松岡 優, 江頭 博, 他. 埼玉県西部地区における2009/2010シーズンのインフルエンザ対策. 日本医事新報2011; 4526: 60-6.
- 2) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部. 新型インフルエンザ(A/H1N1)に係る季節性インフルエンザ対策への移行について. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou01/dl/20110401-01.pdf>
- 3) Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Comparative

- epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med* 2010; 362: 2175-84.
- 4) Lessons from a pandemic. *Nature* 2010; 463: 135-6.
- 5) Munster VJ, de Wit E, van den Brand JM, et al. Pathogenesis and transmission of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza virus in ferrets. *Science* 2009; 325: 481-3.
- 6) Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1708-19.
- 7) Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58: 521-4.
- 8) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部. 今般の新型インフルエンザ(A/H1N1)対策について～対策の総括のために～. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/dl/infu100608-03.pdf>
- 9) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部. 日本におけるインフルエンザA(H1N1)の死者の年齢別内訳/死亡例のまとめ. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/rireki/100325-03.html>
- 10) 厚生労働省新型インフルエンザ対策推進本部. 今冬のインフルエンザの発生動向～医療従事者向け疫学情報～Ver.2. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/110210-03.pdf>
- 11) WHO Statement 2010. H1N1 in post-pandemic period. 2010 Aug 10.
- 12) Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 2010; 177: 166-75.
- 13) Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008; 358: 261-73.
- 14) 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.
- 15) 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: 235-43.
- 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: 72-9.

Abstract**An autopsy case of influenza virus A/H1N1 2009 pneumonia**

Akiko Kawashima ^a, Takashi Hirama ^a, Fuyumi Nishihara ^a, Shohei Minezaki ^a, Koichi Hagiwara ^a,
Yoshihiko Shimizu ^b and Minoru Kanazawa ^a

^a Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University

^b Department of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

We present an autopsy case of the influenza virus A/H1N1 2009 pneumonia. A 58-year-old man, who is a resident of a nursing home, developed a fever above 38.0°C 3 days before admission, followed by an acute respiratory deficiency. He was transferred to our hospital, where the presence of pneumonia was confirmed by a chest radiograph. A rapid influenza diagnostic test was positive for influenza A, and he was immediately administered an anti-influenza drug and antibiotics. Nevertheless, the patient succumbed to pneumonia 3 days after hospitalization. His lung brush tissue was positive for influenza virus A/H1N1 2009 by real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR) performed at autopsy. Histopathology of the lung tissue sections demonstrated diffuse alveolar damage with hyaline membrane formations. Immunohistochemical staining revealed influenza antigen-positive cells in the submucosal glands and pneumocytes. At the end of the 2010/2011 season, the Ministry of Health, Labor and Welfare recommended that the virus should be managed by the same measures the seasonal viruses were. However, several differences exist between the clinical characteristics that include the type of target cells and the ages of the at-risk patients. The validity of the Ministry's recommendation should be continued to be tested by careful clinical observations.