

●症 例

重症インフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm 肺炎の 3 例

石井 崇史^a 田村 厚久^a 松井 芳憲^{a,*} 松井 弘稔^a
 永井 英明^a 赤川志のぶ^a 蛇澤 晶^b

要旨：2011年1～2月にインフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm 重症肺炎の3例を経験した。内訳は40～45歳の男性2例と女性1例で、2例に肥満あり、2例は精神疾患治療中で1例は糖尿病であった。ワクチン接種済みは1例であった。発症から呼吸不全発現までは5～7日の経過で、鼻腔拭い迅速検査陽性は1例のみ。CT上はいずれも汎小葉性すりガラス影主体の重症肺炎で、1例は挿管管理を要した。診断は、2例で施行した咽頭拭いインフルエンザ RNA の陽性、ほか1例でのペア血清 AH1 の有意上昇で行ったが、いずれの症例も初期の診断・治療に難渋した。

キーワード：インフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm, 重症肺炎, 集学的治療

Influenza A (H1N1) 2009 pdm, Severe pneumonia, Combined modality therapy

緒 言

新型インフルエンザ A/H1N1 感染症は、我が国では2009年5月に最初の患者が確認されて以来、2009年度は累計2,061万人が外来受診をした。国立病院機構東京病院でも若年者を中心にインフルエンザ患者が増加し、インフルエンザを契機に呼吸器疾患を合併した症例を経験した¹⁾。2010年度は冬にインフルエンザ患者数のピークを迎え、例年の季節型インフルエンザと同時期の流行・患者数であり、また複数のウイルス型が混在していたことから、ポストパンデミック (pdm) の状態への移行が示唆された。これを受け、2010年度をもって新型インフルエンザ A/H1N1 は感染症法に基づく「新型インフルエンザ等感染症」とせず、インフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm と名称変更された²⁾。

その一方で、インフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm の重症患者が認められた。2011年初頭に国立病院機構東京病院において中年層の患者3名のインフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm 重症肺炎を経験したので、若干の

文献的考察を加えて報告する。

症 例

【症例 1】

患者：40歳，女性．無職．喫煙 なし．

主訴：咳嗽，呼吸困難．

既往歴：糖尿病．脂肪肝．統合失調症のため抗精神病薬を多数内服．

現病歴：2011年1月，入院9日前に感冒症状が出現した．2日前に38℃の発熱を認め近医を受診し，鼻腔迅速インフルエンザ検査を受けたが陰性のため，解熱薬が処方された．その頃から咳嗽・呼吸困難が出現した．入院前日夜間に症状悪化し，翌日近医にて室内気で SpO₂ 65%と著明な低酸素血症が認められ，国立病院機構東京病院へ救急搬送された．当院での鼻腔迅速インフルエンザ検査も再度陰性であった．

入院時身体所見：身長157 cm，体重92 kg (BMI 37.3 kg/m²)，血圧154/77 mmHg，脈拍111 回/min，呼吸数24 回/min，体温37.4℃，SpO₂ 90% (O₂ 10 L/min 吸入下)．両側下肺野で fine crackles 聴取．皮疹・関節痛・筋肉痛認めず．四肢に浮腫軽度触知する．

検査所見：WBC 5,600/μl (Seg 79%，Band 6%，Mono 3%，Lym 12%)，Hb 13.0 g/dl，Plt 10.9×10⁴/μl，TP 6.6 g/dl，Alb 3.2 g/dl，T-Bil 0.43 mg/dl，AST 93 U/L，ALT 79 U/L，LDH 587 U/L，CPK 590 IU/L，BUN 8.1 mg/dl，CRE 0.56 mg/dl，CRP 19.3 mg/dl，Na 138 mEq/L，K 4.3 mEq/L，HbA1c (JDS) 8.9%，KL-6 216 U/ml，SP-D 252 ng/ml，マイコプラズマ PA 20 倍未満，抗核

連絡先：石井 崇史

〒204-8585 東京都清瀬市竹丘 3-1-1

^a独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器疾患センター内科

^b同 検査科

*現 福井県済生会病院呼吸器内科

(E-mail: tkishii123@gmail.com)

(Received 6 Dec 2011/Accepted 29 Mar 2012)



Fig. 1 (a) Chest X-ray on admission showed bilateral diffuse infiltration. (b) Chest CT showed diffuse panlobular ground glass opacity (GGO) and consolidation, along with the bronchovascular bundles.

抗体 40 倍未満, 尿中肺炎球菌抗原 (-), 尿中レジオネラ抗原 (-), 鼻腔迅速インフルエンザ検査 (-).

画像所見: 胸部単純 X 線写真 (Fig. 1a) では両側肺びまん性すりガラス影, 浸潤影を認め, 胸部単純 CT (Fig. 1b) では末梢側と気管支血管束に沿った汎小葉性のすりガラス影・浸潤影を多発性に認めた.

入院後経過: 経過としてインフルエンザ感染症も疑われたが, 鼻腔迅速インフルエンザ検査は前医 2 回, 国立病院機構東京病院で 1 回の計 3 回陰性であった. 非定型肺炎, 急性間質性肺炎, 薬剤性肺炎が当初考慮され, 入院日よりステロイドパルス療法, およびセフトリアキソン (ceftriaxone) + シプロフロキサシン (ciprofloxacin) の投与が行われた. しかし呼吸状態は悪化し, 第 3 病日に挿管・人工呼吸管理となった. 第 4~5 病日に polymyxin-B direct hemoperfusion (PMX-DHP) 療法を施行した. 臨床的にはインフルエンザ肺炎も否定できなかったため, 第 4 病日よりオセルタミビル (oseltamivir) も追加投与した. 呼吸状態は PMX-DHP 療法 2 回目終了時点より徐々に改善に転じ, 第 11 病日に抜管できた. その後再燃なく治癒した. ペア血清でインフルエンザ A H1 抗体価が 10 倍未満から 320 倍に上昇を認め, 重症インフルエンザ肺炎と診断した.

【症例 2】

患者: 41 歳, 男性. 職業 郵便局員. 喫煙 なし.
主訴: 発熱, 咳嗽, 呼吸困難.



Fig. 2 Chest X-ray on admission showed dominant bilateral lower lung field GGO.

既往歴: 慢性心不全 (内服加療中).

現病歴: 2011 年 2 月, 入院 6 日前より発熱・咳嗽が出現した. 様子を見るも症状悪化し, 5 日後近医を受診した. 体温 40°C, SpO₂ 90% (室内気), 鼻腔インフルエンザ迅速検査 (-) であった. 肺炎の診断のもとに近医に入院したが, 抗菌薬の効果は乏しく, 翌日呼吸不全の急速な進行が認められ, 同日国立病院機構東京病院に転院となった.

入院時身体所見: 身長 178 cm, 体重 83 kg (BMI 26.1 kg/m²), 血圧 140/80 mmHg, 脈拍 110 回/min, 呼吸数 21 回/min, 体温 39.8°C, SpO₂ 92% (O₂ 10 L/min 吸入下). 両側下肺野で fine crackles 聴取. 皮疹・関節痛・筋肉痛・末梢浮腫認めず.

検査所見: WBC 3,900/μl (Neu 88%, Mono 3%, Lym 9%), Hb 13.0 g/dl, Plt 12.8 × 10⁴/μl, TP 6.8 g/dl, Alb 3.6 g/dl, T-Bil 0.43 mg/dl, AST 117 U/L, ALT 94 U/L, LDH 852 U/L, CPK 1,213 IU/L, BUN 22.7 mg/dl, CRE 1.13 mg/dl, CRP 15.3 mg/dl, Na 131 mEq/L, K 3.3 mEq/L, HbA1c (JDS) 6.0%, KL-6 230 U/ml, SP-D 106 ng/ml, マイコプラズマ PA 40 倍, 抗核抗体 40 倍未満, 尿中肺炎球菌抗原 (-), 尿中レジオネラ抗原 (-), 鼻腔迅速インフルエンザ検査 (-).

画像所見: 胸部単純 X 線写真 (Fig. 2) では両側肺びまん性すりガラス影を認め, 胸部単純 CT では両側下葉を中心に気管支血管束に沿った汎小葉性のすりガラス影・浸潤影を多発性に認めた.

入院後経過: 本症例でも鼻腔迅速インフルエンザ検査は前医 1 回, 当院で 1 回の計 2 回陰性であった. しかし経過からインフルエンザ肺炎が疑われ, ペラミビル (peramivir)/パズフロキサシン (pazufloxacin)/シベレスタット (sivelestat) 使用に加えステロイドパルス療法を 3 日間施行し, 当初 NPPV (non-invasive positive

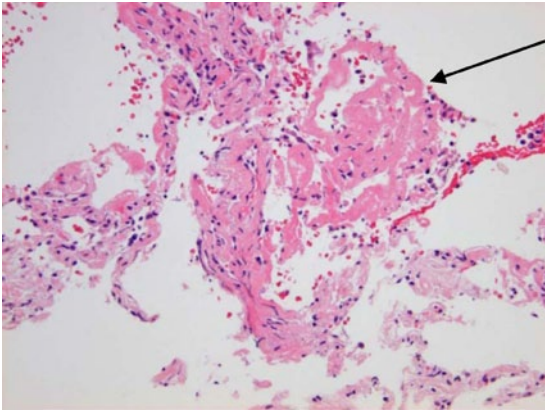


Fig. 3 The specimen of transbronchial lung biopsy (TBLB) showed diffuse thickening of the alveolar wall and hyaline membrane formation (arrow), namely, diffuse alveolar damage (DAD) (hematoxylin-eosin stain).



Fig. 4 Chest X-ray on admission showed bilateral GGO and consolidation.

pressure ventilation) も併用した。第 3 病日に入院初日に採取した咽頭拭い液におけるインフルエンザ (H1N1) 2009 pdm RT-PCR 陽性と判明した。一方、入院後呼吸状態の改善は不十分であったため、第 5~6 病日に PMX-DHP 療法を施行、その後治癒した。本症例では第 2 病日に気管支鏡検査を施行し、右下葉の経気管支肺生検 (Fig. 3) において胞隔のびまん性の肥厚・硝子膜形成を認めており、びまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage: DAD) の所見であった。生検検体を用いたインフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm PCR は陽性であった。

【症例 3】

患者：45 歳，男性。職業 元板金屋。喫煙 20 本×20 年。

主訴：発熱。

既往歴：うつ病・パニック障害 (内服治療中)。

現病歴：2011 年 1 月，入院 6 日前に 38℃ の発熱が出現し、様子を見るも改善せず 4 日後近医を受診した。鼻腔インフルエンザ迅速キット A 型陽性であり、インフルエンザと診断された。発症後時間経過していたため、抗インフルエンザ薬は投与されなかった。発熱が持続し抗菌薬の効果が乏しく、入院当日、近医での胸部単純 X 線写真にて両側肺炎像を認め、国立病院機構東京病院に紹介となった。

入院時身体所見：身長・体重 不測 (明らかな肥満・痩せなし)，血圧 91/60 mmHg，脈拍 106 回/min，呼吸数 20 回/min，体温 40.0℃，SpO₂ 82% (室内気)。右下肺野で fine crackles 聴取。両下肢膝関節痛・筋肉把握痛あり。皮疹・末梢浮腫認めず。

検査所見：WBC 8,800/μl (Neu 79%，Mono 8%，Lym 13%)，Hb 12.7g/dl，Plt 21.9×10⁴/μl，TP 5.5g/

dl，Alb 2.7 g/dl，T-Bil 0.3 mg/dl，AST 136 U/L，ALT 91 U/L，LDH 635 U/L，CPK 148 IU/L，BUN 9.3 mg/dl，CRE 0.98 mg/dl，CRP 31.0 mg/dl，Na 135 mEq/L，K 5.3 mEq/L，HbA1c (JDS) 5.4%，マイコプラズマ PA 20 倍未満，尿中肺炎球菌抗原 (-)，尿中レジオネラ抗原 (-)，鼻腔迅速インフルエンザ検査 (-)。

画像所見：胸部単純 X 線写真 (Fig. 4) では下肺野優位 (右肺>左肺) にすりガラス影・浸潤影を認め、胸部単純 CT では両側下葉を中心に胸膜直下優位の浸潤影・すりガラス陰影と小葉間隔壁の肥厚を認めた。

入院後経過：鼻腔拭い液によるインフルエンザ迅速検査は前医で陽性であったが、当院で 2 回施行した検査は陰性であった。インフルエンザ肺炎と細菌性肺炎の合併が疑われ、oseltamivir/ceftriaxone/ciprofloxacin を使用した。第 3 病日に第 2 病日採取の咽頭拭い液におけるインフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm RT-PCR 陽性と判明。上記治療にて改善不十分であったため、第 5 病日に peramivir を追加投与したところ、再燃なく治癒した。本症例では第 6 病日に気管支鏡検査を施行し、右下葉の経気管支肺生検において肺胞腔の滲出性・器質化病変を広範に認めた。なお、気管支肺胞洗浄液は血性で、インフルエンザ PCR は陰性であった。

今回我々が経験したインフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm 重症肺炎 3 例の特徴を Table 1 に示す。

患者背景としては年齢 40~45 歳の男性 2 例と女性 1 例で、2 例に肥満あり、基礎疾患として 2 例は精神疾患治療中で 1 例は糖尿病であった。ワクチン接種済みは 1 例、また発症から医療機関受診まで 2~5 日であった。

Table 1 Characteristics of the three patients

	Case 1	Case 2	Case 3
Age	40	41	45
Obesity	(+)	(+)	(-)
Psychiatric disorder	(+)	(-)	(+)
Vaccination	(-)	(-)	(+)
CT findings	diffused GGO and consolidation	lower lung dominant GGO	lower lung dominant GGO and consolidation
Diagnostic evidence	serological test	pharyngeal swabs RT-PCR TBLB specimen RT-PCR serological test	pharyngeal swabs RT-PCR serological test
Antiinfluenza drug (onset-administration days)	oseltamivir (12)	peramivir (6)	oseltamivir (7), peramivir (10)
PMX-DHP/ steroid	(+ / +)	(+ / +)	(- / -)
Mechanical ventilation	(+) IPPV	(+) NPPV	(-)
Outcome	cured	cured	cured

考 察

我が国の2010年9月～2011年3月上旬のインフルエンザの発生動向によると²⁾、国民の12人に1人、累計1,030万人がインフルエンザで医療機関を受診し、受診者の2万人に1人が重症化したと推計された。重症者報告数は417例、平均年齢39.5歳、65歳未満の割合は76%であり、前年度より高齢にシフトしたものの、依然比較的若年層に多かった。15歳以上に絞ると、何らかの基礎疾患をもつ患者が76%であった。また、海外では高度肥満を重症化因子とする報告が多い^{3,4)}。年齢層・基礎疾患や肥満の有無に関しては、当院症例においても重症例の特徴が少なからず認められた。

本症例におけるインフルエンザの診断はペア血清、咽頭拭い液インフルエンザRT-PCR、肺組織PCR検査によってなされた。当院における鼻腔拭い液迅速診断キット検査(ラピッドテスト®FLUスティック使用)は3症例計4回すべて陰性であった。インフルエンザ迅速診断キットのインフルエンザA(H1N1)2009 pdm感染症における感度は報告によりばらつきがあるが、2009年のCDCの報告では40～69%⁵⁾と低い。また、使用キット間による感度差の報告もあり、検出原理や抽出法の違いが指摘されている⁶⁾。当院症例はいずれも発症から検体採取までの期間に開きがあること、検体採取部位がいずれも鼻腔であったことが、感度の低さにかかわっていた可能性がある。重症例においては、より感度が良いといわれる気管支洗浄液等の下気道検体を用いた診断も考慮される。また、インフルエンザA(H1N1)2009 pdmを従来のインフルエンザA型と分離して診断可能な迅速抗原キット(クリアライン®)や、迅速RT-PCRキット(新型インフルエンザA(H1N1)Real-Time Detection kit®)も今後使用が検討される。

Bautistaら³⁾、Gomezら⁷⁾は、本疾患の画像所見に関して、単純X線写真ではびまん性の間質性あるいは肺胞性陰影の混合、単葉性・多葉性の分布を示し、CTでは、多発性すりガラス陰影や肺胞浸潤影と気管支透亮像など多彩であると報告しており、細菌性肺炎の合併も相まって画像所見は複雑である。しかしながら、ウイルス性肺炎の画像所見としては、末梢の多発性すりガラス陰影、気管支血管周囲のすりガラス陰影が特徴的である^{8,9)}という指摘があり、当院の症例でも同様の所見が認められる。

当院症例における経気管支肺生検所見は症例2でDAD、症例3は器質化肺炎の所見を呈していた。本疾患の病理所見としては、DAD、胞隔肥厚、気管気管支炎、壊死性細気管支炎、肺胞出血が観察されるとされており¹⁰⁾、症例2はこれに合致していた。症例3は非典型的であったが、治療にて改善してきた時点の生検であり、治療過程にある所見と判断した。

治療では、今回の症例はいずれも発症日から抗インフルエンザ薬投与まで6～12日経過しており、oseltamivirやperamivirが使用されていた。抗インフルエンザ薬開始の遅れは重症化と死亡率上昇に関与するといわれている^{11,12)}。Kelvinらによれば¹³⁾、インフルエンザA(H1N1)2009 pdm感染症で入院した74人の患者のなかで、ARDSを呈した重症者37人と軽症者37人で臨床的特徴を比較したところ、重症者においては症状発現から入院までの日数が長く、高サイトカイン血症を呈し、抗インフルエンザ薬使用によるウイルス量低下が遅れたことを報告している。本症例でも医療機関受診の遅れと診断困難により抗インフルエンザ薬の開始が遅れ、重症化したことが示唆された。また、インフルエンザA(H1N1)2009 pdmにおいてoseltamivir耐性は1%程度との報告がある¹⁴⁾。今回症例2,3においてperamivirが使用されたが、peramivirは経静脈的に投与可能であり、内服

困難な症例や oseltamivir 耐性が疑われる症例での投与が考慮される¹⁵⁾。重症例ではステロイド投与・PMX-DHP 療法が使用された。インフルエンザ A (H1N1) 2009 pdm 重症肺炎におけるステロイド治療に関しては見解が割れており¹⁶⁾¹⁷⁾、また PMX-DHP 療法の有用性に関する報告も現時点では少ないが¹⁸⁾、いずれも炎症性サイトカインの過剰発現による「サイトカインストーム」状態の制御による病態改善が期待される。今回自験例 2 例において上記使用後の病態改善が認められ、重症呼吸不全を呈する例において、早期に、集学的治療の一環として考慮される治療手段と思われた。

今回の 3 症例は発症から治療開始までに時間を要しており、インフルエンザ流行期では、インフルエンザの早期受診の啓蒙と、重症肺炎症例では鼻腔拭い液迅速診断キット検査が陰性の場合でも、臨床的にインフルエンザ肺炎が疑われる場合は早期に抗インフルエンザ薬による治療を開始し、集学的治療を行うことが肝要と考えられた。

謝辞：本稿を終えるにあたり、本症例の病理診断で貴重な助言をいただいた国立感染症研究所感染病理部 佐多徹太郎先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 三上 優, 有賀晴之, 永井英明, 他. 新型インフルエンザ A の感染を契機に呼吸器疾患を合併し入院となった成人例 6 例の臨床的検討と季節性インフルエンザとの比較. 感染症誌 2011; 85: 144-9.
- 2) 厚生労働省 (新型インフルエンザ対策推進本部/国立感染症研究所). 今冬のインフルエンザの発生動向 Ver.2 in 2011 . <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou04/pdf/110210-03.pdf>
- 3) Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. N Engl J Med 2010; 362:1 708-19.
- 4) The ANZIC Influenza Investigators. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. N Engl J Med 2009; 361: 1925-34.
- 5) 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: 826-9.
- 6) 徳野 治, 藤原美樹, 中上佳美, 他. 各種インフルエンザ迅速診断キットの評価—検出感度の比較検討—. 感染症誌 2009; 83: 525-33.
- 7) Gomez-Gomez A, Magana-Aquino M, Garcia-Sepulveda CA, et al. Severe pneumonia associated with pandemic (H1N1) 2009 outbreak, San Luis Potosi, Mexico. Emerge Infect Dis 2010; 16: 27-34.
- 8) Mollura DJ, Asnis DS, Crupi RS, et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1). AJR Am J Roentgenol 2009; 193: 1500-3.
- 9) Ajlan AM, Quiney B, Nicolaou S, et al : Swine-origin influenza A (H1N1) viral infection: radiographic and CT findings. AJR Am J Roentgenol 2009; 193: 1494-9.
- 10) 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.
- 11) Zarychanski R, Stuart TL, Kumar A, et al. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. CMAJ 2010; 182: 257-64.
- 12) 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: 1935-44.
- 13) To KK, Hung IF, Li IW, et al. Delayed clearance of viral load and marked cytokine activation in severe cases of pandemic H1N1 2009 influenza virus infection. Clin Infect Dis 2010; 50: 850-9.
- 14) CDC-seasonal Influenza (Flu). Influenza antiviral drug resistance. <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/antiviralresistance.htm>
- 15) Hernandez JE, Adiga R, Armstrong R, et al. Clinical experience in adults and children treated with intravenous peramivir for 2009 influenza A (H1N1) under an Emergency IND program in the United States. Clin Infect Dis 2011; 52: 695-706.
- 16) Quispe-Lamine 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 2010; 36: 33-41.
- 17) Brun-Buisson C, Richard JC, Mercat A, et al. Early corticosteroids in severe Influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1200-6.
- 18) Takeda S, Munakata R, Abe S, et al. Hypercytokinemia with 2009 influenza (H1N1) successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. Intensive Care Med 2010; 36: 906-7.

Abstract**Three cases of influenza A (H1N1) 2009 pdm severe pneumonia**

Takashi Ishii^a, Atsuhisa Tamura^a, Yoshinori Matsui^{a,*}, Hirotohi Matsui^a, Hideaki Nagai^a,
Shinobu Akagawa^a and Akira Hebisawa^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Center for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization of Tokyo Hospital

^bDepartment of Clinical Laboratory, Center for Pulmonary Diseases, National Hospital Organization of Tokyo Hospital

^cPresent address: Fukui Saiseikai Hospital

In January and February 2011, we experienced on 3 cases of severe pneumonia caused by influenza A (H1N1) 2009 pdm. The patients were 2 males and 1 female: 2 were obese, 2 with psychiatric disorders, 1 was diabetic, and 1 had been vaccinated for the influenza virus. The disease progressed in the 5 to 7 days from the onset of symptoms to admission with acute respiratory failure. Although nasal swab rapid-diagnostic tests were negative except for one patient, the final diagnosis of the other pneumonia was later made. A detection of the other RNA in two cases and with elevation of anti-H1 antibody titer by paired serum in the other. HRCT images demonstrated panlobular ground glass opacities in all cases. A transbronchial lung biopsy, performed in two cases, detected diffuse alveolar damage in one case and organizing pneumonia in the other. As for treatment, along with oseltamivir and/or peramivir applied as antiviral drugs, steroid pulse therapy and/or polymyxin-B direct hemoperfusion (PMX-DHP) therapy were applied in two cases. One patient was intubated and mechanically ventilated, and the other was noninvasively ventilated. All cases were fully recovered and discharged, although we experienced difficulty in initial diagnosis and treatment.