

## ●症 例

## インフルエンザウイルス感染に伴い壊死性気管支炎候群をきたした1例

山縣 俊介 岡田 信司 菅原 歩 綿貫 善太

要旨：症例は52歳，男性．インフルエンザB型と診断され抗インフルエンザ薬で治療中より，徐々に呼吸困難が増悪し当院を受診した．胸部X線写真は異常なかったが，胸部単純CTでは気管支壁に沿って広範に軟部陰影を認めた．著明な喘鳴を伴う低酸素血症のため人工呼吸管理を行った．気管支鏡検査で気管支壁に膿がびまん性に付着し，検鏡で多量のブドウ球菌，生検で粘膜の壊死を認めたため，黄色ブドウ球菌による壊死性気管支炎と診断した．その病態形成にはインフルエンザウイルス感染が大きく関与したと考えられた．

キーワード：インフルエンザウイルスB型，黄色ブドウ球菌，壊死性気管支炎

Influenza virus B, *Staphylococcus aureus*, Necrotizing tracheobronchitis

## 緒 言

壊死性気管支炎は主に小児で多くみられ，成人においては人工呼吸管理中に人工呼吸関連気管支炎として発症することが知られている<sup>1)</sup>．一方で市中感染症として健常成人に発症することは比較的まれである．今回我々は，インフルエンザ感染およびその治療後に，黄色ブドウ球菌による壊死性気管支炎を呈した症例を経験した．インフルエンザ感染が，その病態形成に大きく関与したと考えられた．

## 症 例

患者：52歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：39歳 心筋梗塞，48歳 帯状疱疹．49歳時に糖尿病を指摘され経口血糖降下薬で治療を開始したが2年前より自己中断していた．

生活歴：喫煙者，喫煙歴20本/日×30年．機会飲酒．粉塵吸入歴はない．

職業歴：特記すべきことなし．

現病歴：X年4月発熱，咳が続くため近医を受診し，インフルエンザB型と診断された．オセルタミビル (oseltamivir) を処方されたが解熱なく，2日後ザナミビル

(zanamivir) に変更したものの発熱が持続するうえ黄色痰を伴う咳が徐々に増悪してきたため，インフルエンザ発症10日目に再度前医を受診した．胸部X線写真上異常を認めなかったが呼吸困難，喘鳴が著明であり低酸素血症も認められたため，当院を紹介受診した．

入院時現症：身長158cm，体重51kg，体温38.2℃，血圧110/68mmHg，脈拍95/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 94% (室内気)，呼吸数28回/min．胸部聴診上は両側全肺野に喘鳴を聴取した．心雑音は聴取しなかった．頸静脈の怒張や下腿浮腫はみられなかった．

入院時検査データを表1に示す．高度の炎症反応と，コントロール不良の糖尿病を認めた．胸部X線写真では，肺野に明らかな浸潤影を認めなかった．胸部単純CTでは，気管・主気管支の内部に軟部陰影を認めた (図1)．

入院後経過：外来診察時より喘鳴を伴う起坐呼吸であったが，ICU入室後はさらに努力呼吸が顕著になり，SpO<sub>2</sub>も急激に低下した．呼吸状態の急速な悪化がみられたため入院後ただちに人工呼吸管理を開始した．挿管後に気管支鏡検査を行ったところ，気管から両側気管支にかけて多量の膿による粘膜面の被覆を認めた (図2)．膿の塗抹検査ではブドウ球菌を認めた．また気道粘膜の生検では，粘膜面のブドウ球菌と粘膜上皮の脱落，粘膜下組織の壊死を認めた (図3)．入院日よりドリペネム (doripenem：DRPM)，バンコマイシン (vancomycin：VCM) で治療を開始し，解熱とともに炎症反応も低下した．第7病日に施行した気管支鏡検査では気道粘膜の軽度発赤腫脹を認めるのみで膿性分泌物は消失していたた

連絡先：山縣 俊介

〒989-1253 宮城県柴田郡大河原町字西 38-1

みやぎ県南中核病院呼吸器内科

(E-mail: shyamagata@hotmail.com)

(Received 30 Nov 2016/Accepted 31 Jan 2017)

表1 入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry	
WBC	12.8 × 10 <sup>3</sup> /μl	GOT	77 IU/L
Seg	83.0%	GPT	56 IU/L
Eos	0.0%	ALP	261 IU/L
Bas	0.0%	LDH	562 mg/dl
Mon	9.0%	γ-GTP	122 IU/L
Lym	7.0%	Na	132 mEq/L
RBC	530 × 10 <sup>3</sup> /μl	K	4.6 mEq/L
Hb	17.8 g/dl	Cl	91 mEq/L
Ht	48.3%	BUN	37.4 mg/dl
Plt	11.3 × 10 <sup>3</sup> /μl	Cr	1.05 mg/dl
Serology		BS	427 mg/dl
CRP	37.8 mg/dl	HbA1c	10.1%
Arterial gas analysis			
(リ) ザーマーマスク 6 L/min			
		pH	7.44
		PaO <sub>2</sub>	61.0 Torr
		PaCO <sub>2</sub>	34.1 Torr
		HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.8 mmol/L

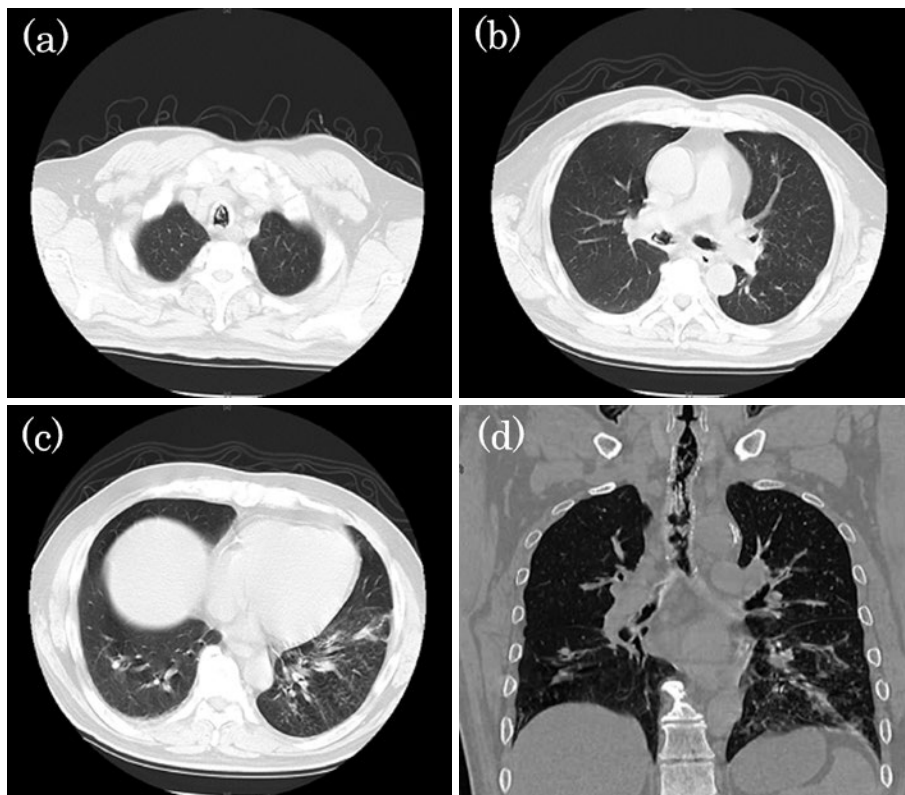


図1 胸部単純CT所見. (a, b) 気管から主気管支に沿って内部に軟部陰影を認めた. (c) 気道壁肥厚と左下葉にすりガラス影を認めた. (d) 冠状断. 気道壁に沿った帯状の軟部陰影を認め、左下葉に散在性の粒状影、すりガラス影、気道壁肥厚を認めた.

め、同日抜管した。気道粘膜の生検では粘膜上皮の再生を認めた(図3)。培養でメチシリン感受性黄色ブドウ球

菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* : MSSA) のみの発育を認めたため、第10病日より抗菌薬をセファ

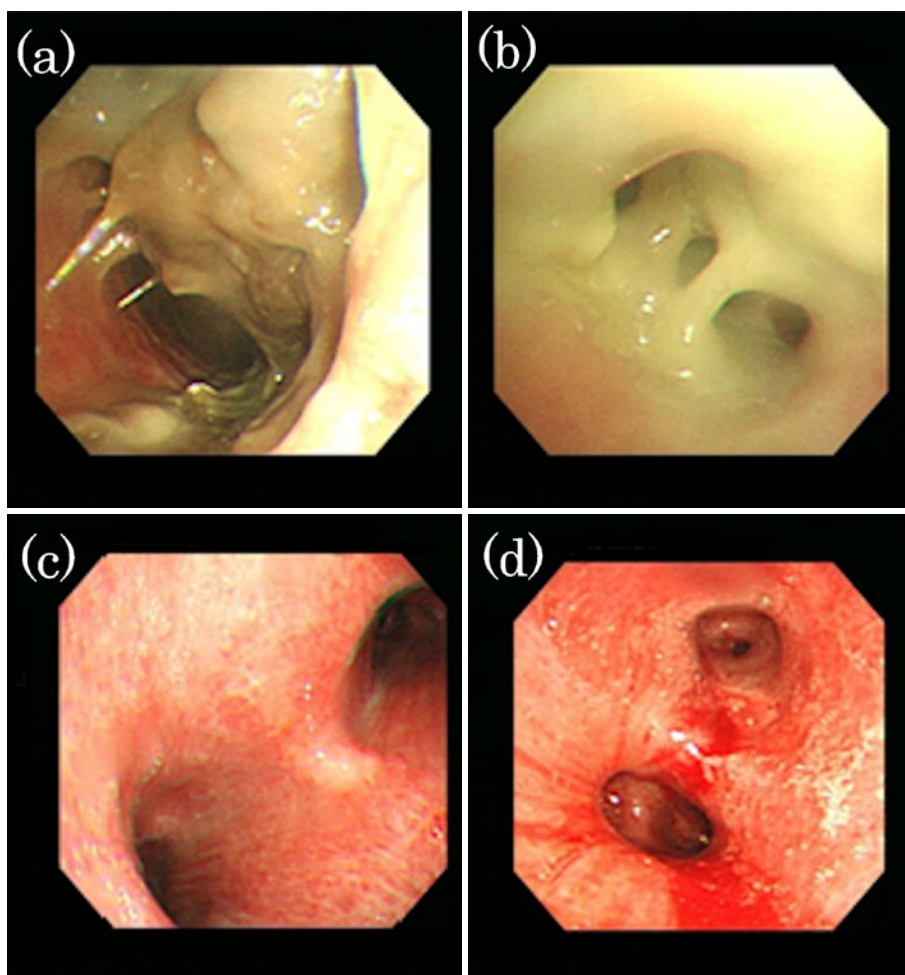


図2 気管支内視鏡所見. (a) 第1病日の気管上部. (b) 第1病日の右上中間幹分岐部. 気管から両側主気管支にかけてびまん性に膿性分泌物の附着を認めた. (c) 第7病日の気管分岐部. (d) 第7病日の左上下葉分岐部. 気管粘膜は発赤腫脹を残すのみで膿性分泌物は消失していた.

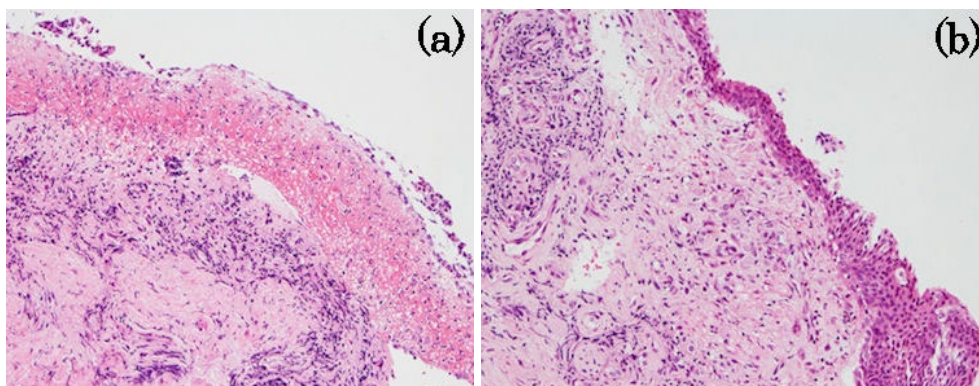


図3 気管支粘膜生検病理組織像. Hematoxylin-eosin 染色.  $\times 100$ . (a) 第1病日. 潰瘍・壊死に陥った気管支粘膜を認めた. (b) 第7病日. 粘膜の再上皮化と上皮下の肉芽形成を認めた.

ゾリン (cefazolin : CEZ) に変更した. 聴診上も喘鳴は完全に消失し, 第17病日にはすべての治療を終了し退院

した. 2回の気道粘膜生検検体でインフルエンザB型の免疫染色を試みたがインフルエンザB型ウイルスは検出

できなかった。

## 考 察

今回我々は、インフルエンザB型治療中に発症した黄色ブドウ球菌による壊死性気管支炎を経験した。細菌による壊死性気管支炎はまれな病態であり、小児での報告が多い。成人では人工呼吸管理中に発症する挿管チューブに関連した人工呼吸関連気管支炎が知られている<sup>1)2)</sup>。粘膜の壊死にまで至る重篤な炎症を気道に局限した形で発症した、今回の特異な病像の形成にインフルエンザ感染の影響が考えられた。

インフルエンザ感染後に細菌感染を合併する機序に関しては、いくつかの報告がある。ウイルスの刺激により細菌の粘膜への接着や増殖が促されるという報告や、ウイルスに対する獲得免疫の発動により細菌への自然免疫が一時的に低下するメカニズムなどが報告されている<sup>3)4)</sup>。ほかにもインフルエンザウイルスと黄色ブドウ球菌との相互作用に関しては、黄色ブドウ球菌のプロテアーゼがインフルエンザウイルスのヘマグルチニンの開裂を促進し、ウイルスの活性化を促すという報告がある<sup>5)</sup>。またウイルスが粘膜上皮に感染することにより線毛運動が低下した結果、細菌クリアランスが低下し細菌の組織への接着や増殖が促進されるという機序も報告されている<sup>6)</sup>。この点に関してはインフルエンザ感染後の侵襲性アスペルギルス症でも指摘されており、通常日和見感染として発症するアスペルギルス感染症が健常者で発症する機序として、インフルエンザ感染による気道上皮剥離が重要な原因と考えられている<sup>7)</sup>。

インフルエンザ感染初期からの細菌感染合併の原因、また増悪の原因として、コントロール不良の糖尿病と喫煙の影響も否定できない。糖尿病患者では黄色ブドウ球菌の保菌率が高いこと、好中球機能が障害されていることなどが知られている<sup>8)</sup>。本症例でも、もともと保菌していた黄色ブドウ球菌が、インフルエンザ感染をきっかけに気管支炎を引き起こした可能性が推察される<sup>9)</sup>。喫煙に関しては、タバコ煙が気道上皮を刺激することで、線毛上皮の機能低下や気道上皮の脱落、活性化好中球とマクロファージによる気道炎症などが起こることが知られている。その結果、正常な気道上皮のバリア機能が失われ、細菌のクリアランスが低下し細菌の定着や感染症が引き起こされると報告されている<sup>10)</sup>。本症例では慢性閉塞性肺疾患の診断がされていないが、喫煙歴はインフルエンザの危険因子である。

本症例で特徴的なのは、肺野の病変がほとんど認められず気管支に局限した病変が形成されていた点である。通常であればインフルエンザ後の呼吸器感染症は肺炎という形で発症することが多く、気管支炎として

重症化するのはいずれである。こうした限局した病像を呈したことに、抗インフルエンザ薬治療の影響も考えられた。今回使用された抗インフルエンザ薬のオセルタミビル、ザナミビルは、ともに肺炎の合併を抑制する効果が報告されている<sup>11)12)</sup>。本来ならインフルエンザ感染により広範囲に呼吸器系が障害され、細菌感染の活性化に伴い重症の黄色ブドウ球菌肺炎に至った可能性が高い症例である。それが早期に抗インフルエンザ薬を投与したことでウイルスの気道粘膜障害を中枢気道の範囲にとどめ、肺炎へと進展せずに気管支に局限するという非特異的な病像を呈したのではないかと考えられた。

本症例では、入院後ただちに挿管人工呼吸管理としたが、気道が膿により高度に狭窄していたことを考えると、気道閉塞のリスクが非常に高い状態であった。今回は気管挿管により換気を維持することができたが、場合によっては膿を末梢気道に押し込むことにより気道閉塞から換気不能に陥る可能性もあった。過去の報告でも、壊死性気管支炎では気道閉塞のリスクがあるため、気管切開を考慮すべきと述べられている<sup>13)14)</sup>。事前のCTや気管支鏡などから気道の状態に関するリスクを拾い上げ、緊急気管切開や体外式膜型人工肺などの準備まで配慮すべきであったかもしれない。

今回我々は、インフルエンザウイルスB型と黄色ブドウ球菌による壊死性気管支炎症候群を合併した症例を経験した。糖尿病などの危険因子をもつ患者がインフルエンザに感染した際は、その後の細菌感染が重症化するリスクが高く注意しなければならない。特に本症例のように肺野に所見が乏しい一方で炎症や喘鳴が高度な場合は、壊死性気管支炎の可能性も考慮してCTや気管支鏡による事前の評価を十分に行う必要があると思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Chechani V, et al. Necrotizing tracheobronchitis: complication of mechanical ventilation in an adult. *South Med J* 1991; 84: 271-3.
- 2) Martin-Loeches I, et al. What is new in ventilator-associated tracheobronchitis? *Clin Pulm Med* 2010; 17: 117-21.
- 3) Siegel SJ, et al. Influenza promotes pneumococcal Growth during coinfection by providing host sialylated substrates as a nutrient source. *Cell Host Microbe* 2014; 16: 55-67.
- 4) Metzger DW, et al. Immune dysfunction and bacte-

- rial coinfections following influenza. *J Immunol* 2013; 191: 2047-52.
- 5) Tashiro M, et al. Role of *Staphylococcus protease* in the development of influenza pneumonia. *Nature* 1987; 325: 536-7.
  - 6) Chertow DS, et al. Bacterial coinfection in influenza. *JAMA* 2013; 309: 275-82.
  - 7) Crum-Cianflone NF, et al. Invasive aspergillosis associated with severe influenza infections. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: 1-8.
  - 8) Joshi N, et al. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 1906-12.
  - 9) Kluytmans J, et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 505-20.
  - 10) Garmendia J, et al. Impact of cigarette smoke exposure on host-bacterial pathogen interaction. *Eur Respir J* 2012; 39: 467-77.
  - 11) Hayden FJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N Engl J Med* 1997; 337: 874-80.
  - 12) Kaiser L, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-72.
  - 13) 難波康夫, 他. 急激な経過をたどったMRSA壊死性気管支炎の1例. *日胸疾患会誌* 1997; 35: 969-73.
  - 14) Yamazaki Y, et al. Pseudomembranous tracheobronchitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 211-3.

## Abstract

### Necrotizing tracheobronchitis in a patient with influenza infection

Shunsuke Yamagata, Shinji Okada, Ayumi Sugawara and Zenta Watanuki

Department of Respiratory Medicine, South Miyagi Medical Center

The patient was a 52-year-old male. He was diagnosed as an influenza B infection and visited our hospital because of respiratory distress that developed and worsened during therapy with neuraminidase inhibitors. Chest X ray revealed no abnormality, but a chest CT scan demonstrated extensive soft tissue shadow along with tracheal and bronchial walls. Mechanical ventilation was performed as a result of hypoxemia accompanied with significant wheezing. Bronchoscopy revealed diffuse adhesion of purulent secretion on tracheal and bronchial walls as well as a large quantity of *Staphylococcus* by microscopy and mucosal necrosis by biopsy, leading to a diagnosis of necrotizing tracheobronchitis caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. Influenza virus infection was considered to be highly involved in the pathogenesis.