

症例報告

気管支肺胞洗浄で新型インフルエンザ H1N1 を
認めた迅速検査陰性の重症肺炎の 1 例宗雪 年孝¹⁾, 松本 建志¹⁾, 島田 裕司²⁾, 樋口 敬和¹⁾,
加計 正文¹⁾, 井野 隆史¹⁾, 石田 岳史¹⁾

要 旨

症例は71歳女性。2009年11月上旬, 38.5℃の発熱を生じ, 近医を受診。鼻腔拭い液によるインフルエンザ迅速診断キットで陰性にて抗菌薬を処方され帰宅。しかし, 翌日より呼吸困難が出現し, 4日後重症肺炎のため当センター紹介入院。インフルエンザ迅速診断キットで再検したが再度陰性であった。気管支鏡検査を施行し, 気管支肺胞洗浄液のリアルタイム PCR 法 (realtime-reverse transcription-polymerase chain reaction) にて新型インフルエンザ A (H1N1) 肺炎と診断した。原因不明の重症肺炎ではインフルエンザ迅速診断キットで陰性でも新型インフルエンザ肺炎の可能性を考慮する必要がある。

(キーワード: 新型インフルエンザ A (H1N1), 肺炎, 気管支肺胞洗浄液, リアルタイム PCR 法)

I 諸言

新型インフルエンザ A (H1N1) のほとんどは季節性インフルエンザと同様に軽症であるが, 数は少ないものの, 健常な若年者の一部においてウイルス性肺炎および ARDS 併発をきたし, 重篤化し死亡する例が報告されている¹⁾。またインフルエンザ迅速診断キットの感度は季節性インフルエンザと比較し, 新型インフルエンザでは低いとされている^{2, 3)}。今回, 我々は複数回の鼻腔拭い液によるインフルエンザ迅速診断キットでは陰性であったが, 気管支肺胞洗浄液によるリアルタイム PCR 法にて新型インフルエンザ肺炎と診断した 1 例を経験した。原因不明の重症肺炎では, インフルエンザ迅速診断キット陰性でも新型インフルエンザによる可能性を考慮する必要がある, 文献的考察を含め報告する。

II 症例

患者: 71歳 女性

主 訴: 呼吸困難 咳嗽

既往歴: 63歳 大腸癌手術 (詳細不明)

現病歴: 2009年11月上旬, 急性呼吸器症状を伴わない38.5℃の発熱を生じたため, 同日, 近医受診。鼻腔拭い液によるインフルエンザ迅速診断キットは陰性のため, levofloxacin と loxoprofen が処方された。翌日より, 咳嗽と呼吸困難が出現した。呼吸困難の悪化が認められたため, 4日後に近医を再受診。胸部 X 線写真にて全肺野にわたる浸潤陰影およびすりガラス陰影が認められ, 当センターに同日紹介入院となった。

入院時現症: 身長153cm, 体重58kg, 体温36.5℃, 血圧125/67mmHg, 脈拍86/分, 呼吸数25/分。呼吸音は両側全肺野に湿性ラ音聴取。心雑音は聴取しなかった。頸静脈の怒張は認めず, 両側の下腿浮腫も認めなかった。腹部に特記すべき異常所見はみられなかった。

家族歴: 特記すべき事項なし。

生活歴: 喫煙, 飲酒ともになし

1) さいたま市民医療センター 内科
2) さいたま市民医療センター 放射線科

入院時検査所見：血液検査所見（表 1）では白血球は $2600/\mu\text{l}$ と軽度減少しており、肝機能障害と CRP の上昇、軽度の耐糖能障害を認めた。動脈血液ガスでは著明な低酸素血症を認めた。鼻腔拭い液によるインフルエンザウイルス抗原は陰性であった。心電図は正常範囲内であった。胸部 X 線写真（図 1）にて両側中肺野に肺門側優位に浸潤影およびすりガラス影を認

図 2 入院時胸部単純 CT 像。斑状のすりガラス陰影を両側肺野にみとめてすりガラス影の中に網状影（crazy-paving pattern）も認める。

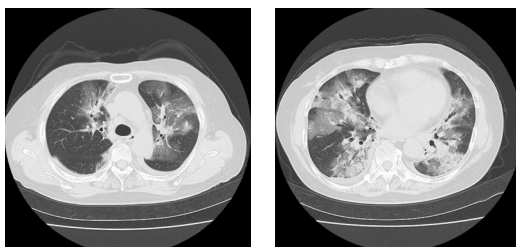


表 1 入院時検査所見 下線は異常値

【血算】		【動脈血液ガス(酸素5Lマスク下)】
WBC 2600 / μl	T.Bil 0.3 mg/dl	pH 7.463
Stab 7.0 %	BUN 13.9 mg/dl	PaCO ₂ 38.0 Torr
Seg 80.0 %	Cr 0.48 mg/dl	PaO ₂ 51.1 Torr
Lymph 8.0 %	Na 138 mEq/l	HCO ₃ 26.6 mmol/l
Mono 4.0 %	Cl 102 mEq/l	SaO ₂ 88.3 %
Aty.lym 1.0 % K	3.8 mEq/l	【生物学的検査】
Hb 12.0 g/dl	Amy 45 g/dl	尿中肺炎球菌抗原 (-)
Plt 23.0x10 ⁴ / μl	血糖 151 mg/dl	尿中レジオネラ抗原 (-)
【生化学】	HbA1c 6.0 %	インフルエンザウイルス抗原
TP 5.2 g/dl	CRP 15.03 mg/dl	A型抗原 (-)
Alb 2.9 g/dl	BNP 43.8 pg/ml	B型抗原 (-)
AST 71 IU/l	KL-6 290 U/ml	喀痰細菌培養 陰性
ALT 54 IU/l	抗核抗体40 倍未満	喀痰抗原培養 陰性
ALP 748 IU/l	MPO-ANCA1.3 U/ml	血液細菌培養 陰性
LDH 648 IU/l	PR3-ANCA1.3 U/ml	β -Dグルカン 11.3 pg/ml
CK 300 IU/l	寒冷凝集反応4 倍未満	

め、胸部単純 CT（図 2）では両側肺野に網状影（crazy-paving pattern）を伴う斑状のすりガラス陰影を認めた。喀痰細菌培養検査、血液細菌培養検査、尿中肺炎球菌抗原、尿中レジオネラ抗原は陰性であった。

入院後経過：入院時に鼻腔拭い液によるイン

図 1 入院時胸部 X 線像。両側中肺野に肺門側優位に浸潤影およびすりガラス影を認める。中葉と舌区の気管支透瞭像も確認できる。



フルエンザ迅速診断キットで検査をしたが陰性であった。重症肺炎を呈しており、呼吸不全も呈していたため、酸素投与を行い、meropenem trihydrate 2g/ 日の投与を開始した。また胸部単純 CTにて crazy-paving pattern を認めたため非定型肺炎の可能性も考慮し、azithromycin の投与も行った。しかし、入院第 2 病日、呼吸状態はさらに悪化し、気管挿管、人工呼吸管理とした。原因検索のため気管支肺胞洗浄を行い、重症肺炎、呼吸不全に対しポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン、sivelestat sodium hydrate の投与やステロイドパルス療法を行った。さらにインフルエンザの可能性も考慮し経鼻胃管より oseltamivir phosphate (150mg/2X, 5日間) の投与も行った。右 B⁵a の気管支洗浄液の結果は（表 2）に示す様に好中球比率の著明な増加を認めた。細胞診では核形の不整は認めず、炎症による反応性が疑われた。複数回の鼻腔拭い液によるインフルエンザ迅速診断キットで陰性であったがインフルエンザによる重症

表 2 右気管支 B⁵a の気管支肺胞洗浄液検査結果

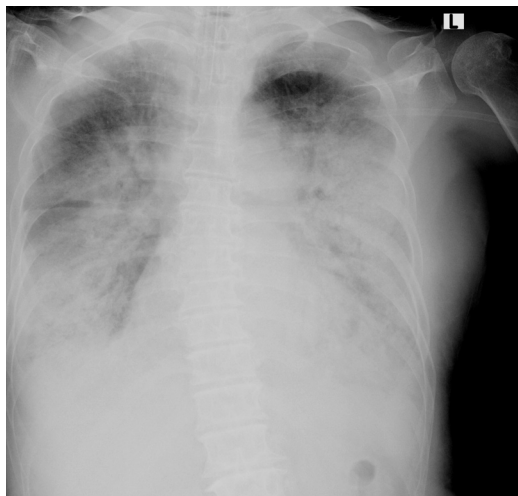
Recovery rate 37 % (55/150 ml)	細胞診 class III
Total cell count 2.7x10 ⁵ /ml	炎症性細胞の種類
Neutrophil 82 %	リンパ球、好中球、好酸球が
Lymphocyte 8 %	みられいづれも軽度
Macrophage 9 %	リアルタイムPCR
不明細胞 1 %	A型特異的M遺伝子検出
	swH1遺伝子検出
細胞表面マーカー	細菌培養 陰性
CD3 61.2 %	抗酸菌培養 陰性
CD4 16.6 %	結核菌群核酸同定PCR 陰性
CD8 49.0 %	MAC/PCR 陰性
CD4/CD8比 0.3	

肺炎の可能性は否定できなかったことと当センターはインフルエンザの定点医療機関であったことから気管支肺胞洗浄液の検体をさいたま市健康科学研究センターに提出した。リアルタイム PCR 法にて A 型特異的 M 遺伝子, swH1 遺伝子が検出され, 新型インフルエンザによる肺炎と診断した。しかし, 集中治療にも関わらず, 全身状態や胸部 X 線写真 (図 3) は悪化傾向を認め, DIC も生じた。入院第 20 病日死亡退院となった。

III 考察

新型インフルエンザ A (H1N1) のほとんどは季節性インフルエンザと同様に比較的軽症の所見が示されている^{2, 4, 5)}。しかし, 新型インフルエンザの一部において若年者, 健常者に発

図 3 入院第 18 病日胸部 X 線像。浸潤影とすりガラス影が広がっている。右横隔膜が不明瞭になっており胸水貯留が疑われる。



症当初は軽症であっても, ウイルス性肺炎, さらには ARDS を併発して急激に重症化することがある。重症例の 40% は健常者の症例であり, 基礎疾患の有無で重症化を予測することは困難と考えられている⁶⁾。本症例も 8 年前に大腸癌の手術をうけているもののその後, 再発は認められず, 軽度の耐糖能障害は認めるがその他の基礎疾患は存在しなかった。通常インフルエンザ症状を呈している 2 日目までに重症

化するかどうかを判定できるパラメータは今のところみつからない⁷⁾。米国 CDC では成人の重症化にいたる危険な徴候を, インフルエンザ様症状改善後の再発熱や咳嗽の悪化, 激しい持続性の嘔吐, 呼吸困難や息切れ, 胸部や腹部の痛みや圧迫感, 突然のめまい, 混迷として発表している⁸⁾。本症例は当初は発熱のみであったが翌日より咳嗽と呼吸困難が出現しており, CDC の発表している重症化の危険な徴候を示していた。

Louria ら⁹⁾ はインフルエンザの流行に伴う下気道感染症, および肺炎の病型を ① Influenza with physical signs of lower respiratory tract involvement without roentgenographic evidence of pneumonia ② Influenza complicated by secondary bacterial pneumonia ③ Primary influenza virus pneumonia ④ Combined influenza virus and bacterial pneumonia に分類している。③の原発性ウイルス肺炎の予後は悪く, パンデミック時のインフルエンザ肺炎では③の原発性インフルエンザウイルス肺炎の死亡率が最も高かったと報告されている⁹⁾。メキシコの新型インフルエンザ重症例 18 例の報告¹⁾によると重症の病態は重症肺炎あるいはウイルス肺炎を原因とする ARDS で, 病理像の特徴はウイルス感染による DAD (diffuse alveolar damage: びまん性肺胞障害) であることが示されている。本症例も広範な両側性の間質性の肺炎像をきたしており, 気管支肺胞洗浄液の細菌培養検査で陰性であったこと, インフルエンザの初期症状後, 急速に増悪した臨床経過や抗菌薬が無効であったことからメキシコの報告同様, 原発性ウイルス性肺炎および ARDS 併発であった可能性が高いと考えられる。

米国からは, 新型インフルエンザ入院患者に対する抗ウイルス薬早期投与の有用性が示されている¹⁰⁾。インフルエンザに対するノイラミニダーゼ阻害薬の使用は発症 48 時間以内の症例に限ると言われているが, 米国感染症学会の市中肺炎ガイドライン¹¹⁾にはインフルエンザ肺炎例に対しては 48 時間以降の症例でも有効かもしれないと記載されている。新型インフルエンザの場合は 48 時間以降でも肺の中でウイルスの増殖が続くため服薬の効果はあると考えられると

いう記載もある⁷⁾。本症例の場合も発症 4 日以上経過していたがオセルタミビルの投与を行った。抗菌薬とともにステロイドの投与も行ったが、現在のところ新型インフルエンザによる重症呼吸器不全におけるステロイド薬の有効性については不明である⁶⁾。

本症例の場合、前医及び当センターの鼻腔拭い液によるインフルエンザ迅速診断キットとともに陰性であった。神戸市の調査²⁾ではインフルエンザ迅速診断キットの陽性率は発症日 57.1%、1 日後 87.5%、2 日後 57.1% と報告されており、また迅速診断キットの新型インフルエンザ検出感度は 40~69% とも報告されている³⁾。このため季節性インフルエンザの感度 80~90% と比較し、新型インフルエンザでは感度が低いとされている。これは新型インフルエンザはブタ、トリ、ヒトの三つの遺伝子が組み合わさったものだが、ウイルスの増殖にかかわる遺伝子部位はトリ型で、トリの体温 (42~45 度) で最も効率的に増えるようになっており、迅速診断キットはトリ体温より温度の低いヒトの鼻腔や咽頭 (35 度前後) を検査するためウイルス量が少なく、陰性の結果がしやすい可能性が高いためと考えられている⁷⁾。

本症例は原因不明の重症のびまん性肺疾患であったため、原因検索のため気管支肺胞洗浄を行った。鼻腔拭い液によるインフルエンザ迅速診断キットでは陰性であったが、新型インフルエンザが流行していたため新型インフルエンザによる肺炎の可能性も考慮し、気管支肺胞洗浄液によるリアルタイム PCR 法を保健所に依頼した。リアルタイム PCR 法にて A 型特異的 M 遺伝子、swH1 遺伝子が検出され、新型インフルエンザによる肺炎と診断した。これは迅速診断キットよりリアルタイム PCR 法の感度が高いことの他に、ウイルス量が肺の方が高い可能性や上気道より下気道で検出しやすい可能性が考えられた。フェレット^{12, 13)}、サル¹⁴⁾ など動物の感染実験では、新型インフルエンザは、季節性インフルエンザに比べて、明らかに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ている。重症例では、前述の遺伝子の特徴から咽頭ではなく、トリの体温により近い肺内でウイルスが爆発的に増殖していると考

えられている⁷⁾ ことから説明可能と考えられる。実際、鼻咽頭拭い液でのインフルエンザ迅速診断キット、PCR 法ともに陰性であったが下気道を反映していると考えられる喀痰からの PCR 法で新型インフルエンザ陽性となり、新型インフルエンザによる肺炎と診断できた症例が報告されている¹⁵⁾。

今回の新型インフルエンザは今後、季節性インフルエンザとして定着し、ほとんどの国民が感染する可能性もあると考えられており¹⁶⁾、本症例のように重症肺炎を生じる例が増えてくると思われる。このため、原因不明の肺炎を呈していた場合には鼻腔拭い液によるインフルエンザ迅速診断キットで陰性でもインフルエンザ肺炎を考慮しなければならないと考えられる。

IV 謝辞

この稿を終えるにおいて、さいたま市健康科学研究センター、保健科学課、臨床微生物系の職員の皆様に変なお世話になりました。深謝いたします。

文 献

- 1) 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* 361: 680-689, 2009.
- 2) 国立感染症研究所感染症情報センター、神戸市保健所：2009 年 5 月 19 日現在の神戸市における臨床像、国立感染症研究所感染症情報センター、2009 年 5 月 21 日。
http://idsc.nih.go.jp/disease/swine_influenza/2009idsc/clinical_epi_kobe.html
- 3) 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.* 58: 826-82, 2009.
- 4) Novel swine -Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S et al.: Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *New*

- Engl J Med 360, 2605-2615, 2009.
- 5) CDC: Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection—California, April-May 2009, MMWR. <http://www.cdc.gov/mmwr>
 - 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, 2009年9月15日 <http://www.kansensho.or.jp/>
 - 7) 谷口清州：新型インフルエンザの臨床像. Medical ASAHI 38: 24-27, 2009.
 - 8) CDC. What to do if you get flu-like symptoms August 5, 2009 <http://www.cdc.gov/hlnfl/sick.htm>
 - 9) Louria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT et al.: Studies on influenza in the pandemic of 1957-1958. II. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 38: 213-265, 1959.
 - 10) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM et al.: Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in the United states, April-June 2009. New Engl Med 361: 1935-1944, 2009.
 - 11) Mandell LA, Bartelett JG, Dowell SF et al.: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Vlin Infect Dis 37: 1405-1433, 2003.
 - 12) 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 325: 481-483, 2009.
 - 13) Maines TR, Jayaraman A, Belser JA et al.: Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. Science 325: 484-487, 2009.
 - 14) Ito Y, Shinya K, Kiso M, et al.: In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. Nature 460: 1021-1025, 2009.
 - 15) 熊野浩太郎：新型インフルエンザ A (H1N1) の臨床像. 臨床とウイルス38: 106-120, 2010.
 - 16) 日本感染症学会新型インフルエンザ対策委員会：日本感染症学会提言「一般医療機関

における新型インフルエンザへの対応について」第2版. 日本感染症学会, 2009年9月15日
<http://www.kansensho.or.jp/>

A case of severe pneumonia that was influenza rapid detection test-negative in which novel influenza H1N1 was found by bronchoalveolar lavage

Toshitaka Muneyuki¹⁾, Kenji Matsumoto¹⁾, Yuji Shimada²⁾, Takakazu Higuchi¹⁾,
Masafumi Kakei¹⁾, Takashi Ino¹⁾, Takeshi Ishida¹⁾

Abstract

A 71-year-old woman was referred to our hospital due to severe pneumonia in the beginning of November 2009. Her temperature rose to 38.5°C 4 days before the referral. She visited her family doctor, who prescribed an antibiotic. A rapid detection test of the nasal swab for influenza virus was negative. On the following day, she developed dyspnea, and her respiratory condition deteriorated rapidly. She was referred and admitted. On admission, a nasal swab was again negative for influenza virus with the rapid detection kit. Bronchoscopy was performed, and real-time PCR of the bronchoalveolar lavage was positive for novel influenza virus (H1N1). Considering the sensitivity of the currently available rapid detection kits for influenza virus, it appears necessary to consider the possibility of novel influenza (H1N1) when treating patients with severe pneumonia of undetermined etiology even when the result of the rapid detection kit is negative.

1) Division of Internal Medicine, Saitama Citizens Medical Center

2) Division of Radiology, Saitama Citizens Medical Center