

新型インフルエンザウイルス (A/H1N1) 感染後に ARDS を来たした 1 例

谷口 暁彦^a, 宮原 信明^{a*}, 中原 淳^b, 高田 三郎^a,
佐久川 亮^c, 長野 修^b, 谷本 安^a, 金廣 有彦^a,
木浦 勝行^a, 氏家 良人^b, 谷本 光音^a

岡山大学病院 ^a呼吸器・アレルギー内科, ^b救急科, ^c岡山赤十字病院 呼吸器内科

Acute respiratory distress syndrome following infection of influenza A (H1N1) virus

Akihiko Taniguchi^a, Nobuaki Miyahara^{a*}, Atsushi Nakahara^b, Saburo Takata^a,
Ryo Sakugawa^c, Osamu Nagano^b, Yasushi Tanimoto^a, Arihiko Kanehiro^a,
Katsuyuki Kiura^a, Yoshito Ujike^b, Mitsune Tanimoto^a

Departments of ^aAllergy and Respiratory Medicine, ^bEmergency Medicine, Okayama University Hospital, 700-8558 Okayama, Japan
^cDepartment of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Okayama Hospital, 700-8607 Okayama, Japan

A 28-year-old man with a history of mental retardation was admitted to our hospital because of dyspnea, cough and high fever. His SpO₂ level at room-environmental conditions was in the eighties, and his chest radiograph showed diffuse infiltrates in both lungs. He was diagnosed as suffering from influenza A by a rapid influenza virus antigen test. The echocardiogram showed no evidence of left cardiac failure; therefore, his symptoms were consistent with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Oseltamivir was started, and antibiotics were also given because of the possibility of secondary bacterial infection. Due to respiratory failure and low blood pressure, which suggested septic shock, intensive treatments including mechanical ventilation were performed. Corticosteroid therapy was started for ARDS and sepsis, and these therapies improved his respiratory condition. Polymerase chain reaction of his pharyngeal swab revealed that he had influenza A (H1N1). This is the first case of ARDS following infection by influenza A (H1N1) virus in Japan.

キーワード：インフルエンザ A (influenza A), H1N1, 急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome)

緒 言

2009年4月、メキシコで発生した新型インフルエンザ (A/H1N1) は瞬く間に地球規模に拡大した。わが国では2009年5月に小規模な流行後、8月末から半年以上にかけて流行した。その後はポストパンデミック期に入りつつあるといわれるが、その脅威は去ったわけではない。わが国において2010年12月から再び流行入りし、大規模な流行がみられている。2010年末から2011年1月末までに、国民の26人に1人がインフルエンザで医療機関を受診し、受診者の3万人に1人が重症化、受診者の9万人に1人が死亡し、その大半が新型インフルエンザによるものと推計されている (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku->

[kansenshou04/pdf/110210-01.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/pdf/110210-01.pdf). accessed on March 17, 2011). 新型インフルエンザでは、ウイルス性肺炎の合併が季節性インフルエンザに比べ明らかに多く、2009年スペインでの流行の際、集中治療室入室症例の90%がウイルス性肺炎を合併していたと報告されている¹⁾。本邦でも新型インフルエンザ感染による死亡例の多くは、重症肺炎あるいは急性呼吸促迫症候群 (ARDS) が直接死因であると予想されるが、新型インフルエンザ後に ARDS を来たした症例の詳細な報告は未だ無い。今回我々は、新型インフルエンザウイルス感染後に ARDS を来たし、高度の酸素化障害、血圧低下等により集中治療を要したが、人工呼吸管理、ノイラミニダーゼ阻害薬、ステロイド投与等による治療を行い救命し得た症例を報告する。

症 例

患 者：28歳、男性。
主 訴：呼吸困難。

平成23年6月14日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7227 FAX：086-232-8226

E-mail：miyahara@md.okayama-u.ac.jp

既往歴：高血圧，アトピー性皮膚炎，精神発達遅滞。

現病歴：2009年12月7日から咳嗽が出現し，12月10日から38度台の発熱があり，12月14日には呼吸困難を自覚するため，前医を受診した。受診時 SpO₂ 80%台（室内気），胸部X線写真で両肺に広範な浸潤影を認め，血液検査では腎機能障害も認めた。迅速診断キットでインフルエンザA陽性であった。加療目的で同日当院に紹介，入院となった。

現 症：身長172cm，体重95kg，BMI 32.1，体温38.1℃，呼吸数18/分，SpO₂ 87%（O₂ 5 L/分），血圧79/46mmHg，心拍数97/分，意識：JCS I-2，肺音：rhonchi 及び coarse crackles を聴取。

検査所見：白血球数は正常範囲であったが，好中球核の左方移動があり，リンパ球の減少を認めた。CRP は高値であり，また肝障害，腎障害も呈していた（表1）。

胸部X線写真（図1）：両肺野に中枢側優位の浸潤影を認めた。

胸部CT（図2）：両肺に多小葉性分布を呈する浸潤影を認め，小葉間隔壁の肥厚も疑われた。

心エコー：左室壁運動の低下はなく，やや hyperkinetic であり，左室，左房の拡張も認めなかった。心嚢液貯留は認めず，下大静脈は虚脱していた。

入院後経過：来院時の胸部X線，胸部CTでは肺水腫が存在する可能性も考えられ，心不全との鑑別が重要と考えられた。しかし，心エコーで左心不全は否定的であり，急性の呼吸不全，高度の低酸素血症（挿管時 FIO₂ 0.6，

PaO₂ 82.6mmHg，P/F 比 137），両側肺の浸潤影と合わせて ARDS と診断した。急性の咳嗽，発熱により発症しており，気道感染が契機と考えられたが，インフルエンザ抗原が陽性の他は，気管内痰の塗抹，培養で有意な起炎菌を認めず，血液検査上マイコプラズマや肺炎クラミジア，サイトメガロウイルス感染も否定的，尿中肺炎球菌抗原，レジオネラ抗原も陰性であり，細菌性肺炎や非定型肺炎は否定的と考えられた。また KL-6，SP-D の上昇はみられず，急性間質性肺炎も否定的と考えられ，原因として他に明らかなものがないことから，新型インフルエンザによる ARDS と考えられた。

入院後，オセタミビル投与を開始，また細菌二次感染の可能性も考慮し，抗生剤投与も開始した。また呼吸不全，ARDS に対し同日中に気管内挿管，人工呼吸管理を開始した。さらに血圧が低値であったため，補液に加え昇圧剤も開始したが入院当初はなかなか尿量が得られず，心エコーでうっ血の所見がないことを確認しながら補液を継続した。入院時，全身性炎症反応症候群（SIRS）の診断基準²⁾（1. 体温>38℃または<36℃，2. 脈拍>90回/分，3. 呼吸数>20回/分または PaCO₂<32mmHg，4. 末梢血白血球数>12,000/mm³または<4,000/mm³）のうち2項目（体温38.1℃，脈拍97/分）を満たしており，その原因として新型インフルエンザ感染が考えられ，さらに低血圧や乏尿が遷延した経過から敗血症性ショックの存在が考えられた。昇圧剤はドパミンを 3γ から開始して15γ まで増量，一時ノルア

表1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry			
WBC	6590/ μ l	T-Bil v	0.32mg/dl		
Neu	65.0%	AST	106IU/l	KL-6	174U/ml
Sg	17.5%	ALT	50IU/l	SP-D	\leq 17.2ng/ml
St	47.5%	ALP	145IU/l	β -DG	6.5pg/ml
Mt	23.5%	γ -GTP	37IU/l	CH ₅₀	69U/ml
My	1.0%	ChE	279IU/l	C3	129.1mg/dl
EBL	1.5%	LDH	514IU/l	C4	44.6mg/dl
Eo	0%	TP	6.7g/dl	IgG	2117.1mg/dl
Ba	0%	Alb	2.8g/dl	IgA	164.6mg/dl
Mo	7.5%	CK	639IU/l	IgM	65.5mg/dl
Ly	3.0%	AMY	32IU/l	Mycoplasma-IgM	(-)
RBC	405 \times 10 ⁴ / μ l	Chol	93mg/dl	Chlamydia pneumoniae-IgM	(-)
Hb	12.1g/dl	TG	182mg/dl	CMV-C7HRP	(-)
Ht	36.5%	TTT	5.4U	Legionella antigen in urine	(-)
Plt	15.7 \times 10 ⁴ / μ l	ZTT	21.6U	S. pneumoniae antigen in urine	(-)
		Na	135mEq/l		
Blood-coagulation		K	4.3mEq/l	Blood-gas analysis	
PT	12.9sec	Cl	98mEq/l	pH	7.302
PT-INR	1.07	UN	51.3mg/dl	P _a CO ₂	51.9mmHg
APTT	32.8sec	Cr	5.71mg/dl	P _a O ₂	66.2mmHg
Fib	583mg/dl	UA	14.8mg/dl	HCO ₃ ⁻	24.9mEq/l
FDP	2.5 μ g/ml	Glu	135mg/dl	BE	-0.7mEq/l
D-dimer	0.5 μ g/ml	CRP	22.9mg/dl		

ドレナリンも併用し，漸く血圧は上昇，循環動態の維持が可能となった。

ARDSや敗血症の存在も考慮しステロイド薬を用いることとし，また胸部CT上の器質化肺炎様の陰影に対する効果も期待しステロイドパルス療法を行った．その頃より人工呼吸器からの離脱に向けた設定変更が可能となり，入院9日目に抜管し，人工呼吸器を離脱した。

ステロイド薬継続の必要性は薄いと思われ，その後は1日毎に減量，中止とした．熱型や血液検査上の白血球，CRP値も改善を示し，血清クレアチニン値も徐々に改善，最終的には1 mg/dl未満まで回復した．来院時高値を示していたクレアチニンキナーゼ値は，経過中3,000 IU/lまで上昇したが，その後は正常化した．入院22日目に退院となった。

胸部X線写真，CT上も陰影は徐々に改善を示し，退院後はほぼ消失した。

考 察

本症例では，前医で迅速診断キットによりインフルエンザAと診断されており，当時の流行状況から新型インフルエンザと考えられた．後日，鼻腔ぬぐい液PCR法により新型インフルエンザ (A/H1N1) と確定した．American-European Consensus Conference (AECC) によるARDSの定義³⁾，即ち1) 急性発症の呼吸障害，2) 胸部X線で両肺野浸潤影，3) 高度の酸素化障害 (PaO_2/FIO_2 比 ≤ 200 mmHg，本症例では137mmHg)，4) 左心不全を除外できることの1)～4) 全てを満たしており，経過及び他の原因を認めないことから，新型インフルエンザ感染によりARDSを来たしたものと考えられた。

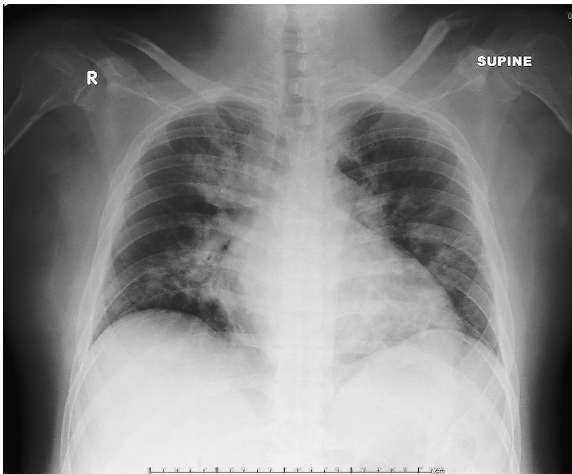


図1 Chest radiograph on admission, showing central-predominant infiltrates in both lungs

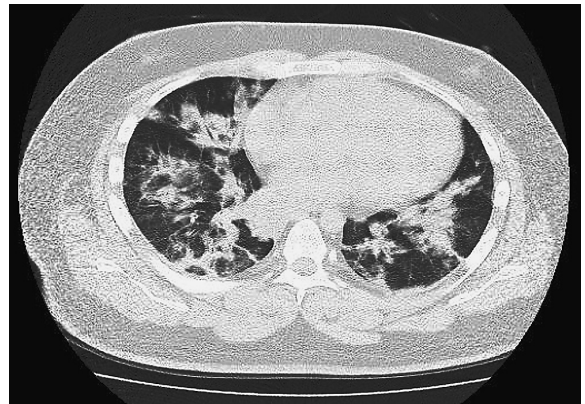


図2 Chest CT on admission, showing diffuse consolidations with ground-glass opacities in bilateral lung fields

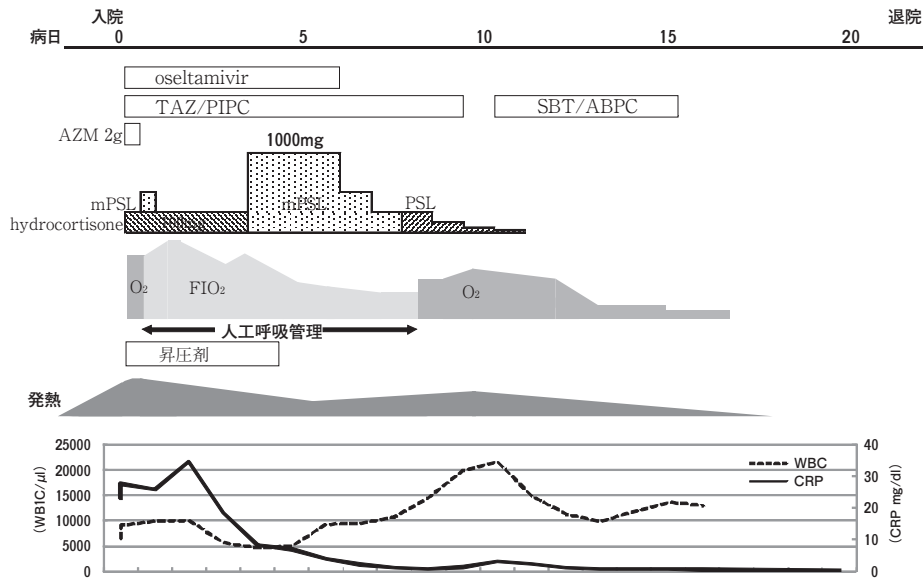


図3 Treatments and transitions of fever, WBC, and CRP

これまでの主に国外での新型インフルエンザによるARDS・呼吸不全の報告においては、新型インフルエンザ感染の診断は鼻腔ぬぐい液や気道分泌液のPCR法によってなされているが、ARDSや呼吸不全を来たす他の原因についての鑑別・除外診断を具体的に示したものは少ない。新型インフルエンザによる呼吸不全例の胸部CT所見としては、多発性のすりガラス影、気管支透亮像、特に下葉における浸潤影が挙げられている⁴⁾が、これらは新型インフルエンザ感染に特異的にみられるものではないため、本症例のような除外診断が重要と考える。本症例ではさらに敗血症性ショックの合併も考えられたが、このことは、感染に起因するSIRSに補液に反応しない、あるいは昇圧剤の投与を必要とするような低血圧を合併した場合を敗血症性ショックとするAmerican College of Chest Physicians (ACCP)とSociety of Critical Care Medicine (SCCM)との合同カンファレンス(1992)の定義²⁾も満たしていた。

新型インフルエンザ感染は季節性インフルエンザに比して重症肺炎・ARDSを来たしやすいと欧米から報告されており、その理由としてChildsらは、新型インフルエンザウイルスが持つ、肺胞上皮細胞をはじめとした下気道に多く存在する α 2-3シアル酸レセプターとの親和性を報告している⁵⁾。またKelvinらは、インフルエンザによるARDSでの死亡例では、気道におけるウイルス排除の遅れと著明なサイトカイン活性がみられたと報告している⁶⁾。一般的なARDSの機序に、敗血症、細菌性肺炎、胃液誤嚥、外傷等様々な要因によるサイトカインストームが言われている⁷⁾が、新型インフルエンザによるARDSではIL-6、IL-8、IL-9、IL-12、IL-15、IP-10、TNF α の著しい上昇がみられ、特に中等症の新型インフルエンザ患者に比べIL-6、IL-8、IL-15、TNF- α の上昇が特徴的であったとの報告がある⁸⁾。

重症化は若年、健常者にもみられるが、その危険は基礎疾患のある者に多い。基礎疾患として最も多いのは慢性呼吸器疾患であり、その他には慢性心不全、糖尿病、慢性腎疾患、免疫抑制状態、血液疾患、神経・神経筋疾患、精神疾患・精神遅滞等がある (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou04/pdf/110210-01.pdf>, <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/hourei/2009/11/dl/info1116-01.pdf>, accessed on March 17, 2011)。肥満や妊娠との関連も言われている⁹⁻¹¹⁾。本症例ではこれらのうち精神遅滞、糖尿病、そして肥満があり、これらが危険因子となった可能性がある。

新型インフルエンザによるARDSの治療は未だ確立されていない。原因としてのインフルエンザに対しノイラミニダーゼ阻害薬は通常用いられるが、重症化した場合の治療効果に対して十分な医学的根拠はない。吸入薬のザナミ

ビル投与により人工呼吸器回路が閉塞し死亡した症例が報告されているため¹²⁾、人工呼吸管理を要する症例ではザナミビル吸入は用いがない。現在未承認であるザナミビルの注射薬の有効性を示唆する症例報告がみられるが¹³⁻¹⁵⁾、通常その使用は困難である。しかし、わが国では2010年1月に注射薬ペラミビルが市販されており、その効果に対する検討が待たれる。

一般的にARDSに対する肺保護換気法として、十分な呼吸終末陽圧(PEEP)をかける、1回換気量を低く抑える、高CO₂血症を容認する(permissive hypercapnia)等のことが言われている。ARDSに対する副腎皮質ステロイド療法については、発症早期での投与や高用量投与は予後を改善しない¹⁶⁾、ステロイド大量療法で一過性に酸素化改善を認めるが死亡率は改善しない¹⁷⁾等否定的な報告がある一方、最近のメタアナリシスで少量から中等量(methylprednisolone 0.5-2.5mg/kg/day)のステロイドを比較的長期間使用することの有効性を示唆する報告もなされている^{18,19)}。Martin-Loechesらは重症例の新型インフルエンザに対する早期のステロイド療法の効果を検討したが、二次感染の危険を高めたことでその有効性は乏しく、さらに症例をARDS合併例に限定した場合も同様の結果だったと述べている²⁰⁾。いずれにしても現時点で結論は出しておらず、さらなる検討が望まれる。

また最近、新型インフルエンザによる呼吸不全例で、体外式膜型人工肺(ECMO)の有効性も報告されている^{21,22)}。小児インフルエンザに伴うARDSにおいては一酸化窒素(NO)吸入や肺胞サーファクタントを使用した報告もある^{15,22)}が、わが国では保険適応もなく、積極的には使いたいと思われる。また、好中球エラスターゼ阻害薬(シベレスタット)等が使用されることもあるが、その有効性は未だ明らかではない。その他として、細菌二次感染への対応、輸液・水分・栄養管理、血糖管理、人工呼吸器関連肺炎(VAP)予防等、全身管理が重要と考えられる。これらの有効性について今後さらなる検証が望まれる。

結 語

新型インフルエンザ感染後にARDSを来たした1例を経験した。高度の酸素化障害、血圧低下等により集中治療を要したが、人工呼吸管理、ノイラミニダーゼ阻害薬、ステロイド投与等による治療を行い救命することができた。新型インフルエンザ感染にARDSを合併した症例報告は本邦では初めてであり、ARDSに至る機序や危険因子、副腎皮質ステロイド等種々の治療の有効性について、今後さらなる検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) Rello J, Rodriguez A, Ibañez P, Socias L, Cebrian J, Marques A, Guerrero J, Ruiz-Santana S, Marquez E, Del Nogal-Saez F, Alvarez-Lerma F, Martínez S, et al. : Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A(H1N1)v in Spain. *Critical Care* (2009) 13, R148.
- 2) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ : ACCP/SCCM Consensus Conference Committee : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. 1992. *Chest* (2009) 136, e28.
- 3) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R : The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* (1994) 149, 818-824.
- 4) 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.
- 5) Childs RA, Palma AS, Wharton S, Matrosovich T, Liu Y, Chai W, Campanero-Rhodes MA, Zhang Y, Eickmann M, Kiso M, Hay A, Matrosovich M, et al. : Receptor-binding specificity of pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray. *Nat Biotechnol* (2009) 27, 797-799.
- 6) To KK, Hung IF, Li IW, Lee KL, Koo CK, Yan WW, Liu R, Ho KY, Chu KH, Watt CL, Luk WK, Lai KY, 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, 850-859.
- 7) Ware LB, Matthay MA : The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* (2000) 342, 1334-1349.
- 8) Hagau N, Slavcovic A, Gongnanau DN, Oltean S, Dirzu DS, Brezozski ES, Maxim M, Ciuce C, Mlesnite M, Gavrus RL, Laslo C, Hagau R, et al. : Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection. *Critical Care* (2010) 14, R203.
- 9) ANZIC Influenza Investigators, Webb SA, Pettilä V, Seppelt I, Bellomo R, Bailey M, Cooper DJ, Cretikos M, Davies AR, Finfer S, Harrigan PW, Hart GK, et al. : Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* (2009) 361, 1925-1934.
- 10) Dominguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, Pinto R, Espinosa-Perez L, de la Torre A, Poblano-Morales M, Baltazar-Torres JA, Bautista E, Martinez A, Martinez MA, Rivero E, et al. : Critically Ill patients with 2009 influenza A (H1N1) in Mexico. *JAMA* (2009) 302, 1880-1887.
- 11) Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, et al. : Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* (2009) 302, 1872-1879.
- 12) Kiatboonsri S, Kiatboonsri C, Theerawit P : Fatal respiratory events caused by zanamivir nebulization. *Clin Infect Dis* (2010) 50, 620.
- 13) Gristina G, Nardi G, Orazi D, Lauria FN, Valli MB, Lalle E, Menzo S, Riccioni L, Camporiondo MP : Prone Positioning and Intravenous Zanamivir may Represent Effective Alternatives for Patients with Severe ARDS Virus A (H1N1) Related Pneumonia in Hospitals with no Access to ECMO. *Crit Care Res Pract* (2010) 2010, 146456.
- 14) Härter G, Zimmermann O, Maier L, Schubert A, Mertens T, Kern P, Wöhrle J : Intravenous zanamivir for patients with pneumonitis due to pandemic (H1N1) 2009 influenza virus. *Clin Infect Dis* (2010) 50, 1249-1251.
- 15) Busani S, Girardis M, Biagioni E, Pasetto A, Sambri V : Surfactant therapy and intravenous zanamivir in severe respiratory failure due to persistent influenza A/H1N1 2009 virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* (2010) 182, 1334.
- 16) Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, Kariman K, Higgins S, Bradley R, Metz CA, Harris TR, Brigham KL : High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* (1987) 317, 1565-1570.
- 17) Thompson BT : Glucocorticoids and acute lung injury. *Crit Care Med* (2003) 31, S253-257.
- 18) Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS : Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* (2009) 37, 1594-1603.
- 19) Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE : Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS : rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest* (2009) 136, 1631-1643.
- 20) Martin-Loeches I, Lisboa T, Rhodes A, Moreno RP, Silva E, Sprung C, Chiche JD, Barahona D, Villabon M, Balasini C, Pearse RM, Matos R, et al. : Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection. *Intensive Care Med* (2011) 37, 272-283.
- 21) Cianchi G, Bonizzoli M, Pasquini A, Bonacchi M, Zagli G, Ciapetti M, Sani G, Batacchi S, Biondi S, Bernardo P, Lazzeri C, Giovannini V, et al. : Ventilatory and ECMO treatment of H1N1-induced severe respiratory failure : results of an Italian referral ECMO center. *BMC Pulm Med* (2011) 11, 2.
- 22) Turner DA, Rehder KJ, Peterson-Carmichael SL, Ozment CP, Al-Hegelan MS, Williford WL, Peters MA, Noble PW, Cheifetz IM : Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Refractory Respiratory Failure Secondary to 2009 H1N1 Influenza A. *Respir Care* (2011) 21.