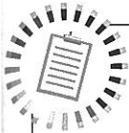




剖検肺免疫染色で診断し得たインフルエンザ肺炎

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本小児医事出版社 公開日: 2025-03-25 キーワード (Ja): インフルエンザ, 肺炎, 迅速検査, 病理検査, 免疫染色 キーワード (En): 作成者: 内山, 弘基, 石川, 貴充, 岩島, 覚, 中川, 祐一 メールアドレス: 所属: 浜松医科大学
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000366



剖検肺免疫染色で診断し得たインフルエンザ肺炎

うちやまひろ き
内山弘基

いしかわたかみち
石川貴充

いわしま さとる
岩島 寛

なかがわゆういち
中川祐一

要 旨

鼻腔拭い液検体におけるインフルエンザ抗原迅速検査は陰性であったが、剖検肺の免疫染色でインフルエンザウイルスA型陽性が確認された重症インフルエンザ肺炎を経験した。患者は7歳男児。肺炎の診断で近医に入院後、呼吸不全が進行したため当院へ搬送された。インフルエンザ抗原迅速検査は前医で2回、当院で1回行ったがいずれも陰性であった。当科入院後人工呼吸管理、抗菌薬投与等を行うも呼吸不全が進行し、経皮的補助循環装置導入後も病態の改善を認めず死亡した。病理検査の結果、免疫組織化学的に肺胞上皮細胞でインフルエンザウイルスA型の増殖を認め、インフルエンザ重症肺炎と診断した。重症肺炎の診療では、抗原迅速検査が陰性であった場合でもインフルエンザウイルス感染を考慮して対応する必要があると考えられた。

[小児科臨床 65 : 423, 2012]



KEY WORDS

インフルエンザ, 肺炎, 迅速検査, 病理検査, 免疫染色

はじめに

2009H1N1インフルエンザウイルス（以下新型インフルエンザウイルス）が世界中で大流行し多くの死者を出した。

インフルエンザ抗原迅速検査の感度は50～85%程度と報告によりばらつきがあるため¹⁾²⁾、迅速検査の結果だけでインフルエンザウイルス感染を否定することは困難である。今回インフルエンザ抗原迅速検査では陰性であったが、剖検肺の免疫染色でインフルエンザウイルス感染を確認し得た

重症肺炎を経験したので報告する。

症 例

患者：7歳、男児

主訴：発熱、咳嗽

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：両親、兄（11歳）、本人、弟（2歳）の5人暮らし。弟に気管支喘息の既往あり。

現病歴：平成22年10月2日夜に頭痛、39℃台の発熱を認めたため近院救急外来を受診した。翌日になっても解熱しないため、同院救急外来を再受

表 検査所見

[血液一般]		[生化学]	
WBC	26,400 / μ L	Na	132 mEq/L
Seg	70 %	K	5.1 mEq/L
Lym	13 %	Cl	94 mEq/L
Hb	17.3 g/dL	Ca	8.7 mg/dL
Plt	50,000 / μ L	P	4.3 mg/dL
		BUN	22.2 mg/dL
		Cre	0.55 mg/dL
		T.Bil	0.5 mg/dL
		LDH	745 IU/L
		GOT	87 IU/L
		GPT	33 IU/L
		CPK	286 IU/L
		TP	5 g/dL
		Alb	2.8 g/dL
		CRP	3.79 mg/dL
		PCT	23.64 ng/dL
		NT-proBNP	1,387 pg/dL
		IgA	95 mg/dL
		IgM	27 mg/dL
		IgG	682 mg/dL
		BS	105 mg/dL
		KL-6	205 μ g/dL
		Endotoxin	<3.0 pg/mL
		β -Dグルカン	<5 pg/mL
		IL-6	45,800 pg/mL
[凝固]			
PT	47 %		
APTT	49 %		
Fib	272 mg/dL		
FDP-DD	13.8 μ g/mL		
AT-III	71 %		
[動脈血液ガス (FiO ₂ :1.0)]			
pH	7.45		
pCO ₂	24.7 mmHg		
pO ₂	63.4 mmHg		
HCO ₃	16.9 mEq/L		
BE	-4.9 mEq/L		
[細菌・ウイルス]			
マイコプラズマ抗体	陰性		
インフルエンザ	陰性		
咽頭アデノウイルス	陰性		
血液培養	陰性		
吸引痰培養	陰性		

診した。同日より乾性咳嗽が出現し、10月4日同院小児科を受診した。この時施行したインフルエンザ抗原迅速検査は陰性であった。多呼吸と低酸素血症 (SpO₂ 81%) を認め、胸部X線で両側に肺炎像が確認されたためA総合病院小児科へ救急搬送入院となった。この時もインフルエンザ抗原迅速検査は陰性であった。同院入院後、抗菌薬や酸素投与で加療を行うものの改善乏しく、また陥没呼吸等呼吸状態の増悪を認めたため、10月5日に当院へ救急搬送入院となった。

入院時身体所見：SpO₂ 80% (酸素15L/分)、心拍数150~160回/分、血圧70/35mmHg、体温37.0℃、見当識障害あり、顔色不良、陥没呼吸著明で胸部両側に coarse crackle を聴取し、呼吸音は減弱していた。

検査所見 (表)：白血球の左方移動と炎症反応

の上昇を認めた。気管挿管後の動脈血ガスにおける PaO₂/FiO₂ 比 (P/F 比) は60~70と低下を認めた。なお、インフルエンザ抗原迅速検査は陰性であった。

画像所見 (図1, 2)：胸部X線、胸部CTスキャンで両側びまん性に汎小葉性のすりガラス状浸潤影を認め、両側に胸水貯留が確認された。

入院後経過 (図3)：重症肺炎に伴う呼吸不全と診断し、ただちに気管挿管を行い、人工呼吸管理を開始した。その後も低酸素血症と循環不全徴候を認め、一酸化窒素吸入療法、強心薬持続点滴を併用し、加えて抗菌薬、 γ -グロブリン、ステロイド、好中球エラスターゼ阻害薬投与を行った。インフルエンザ抗原迅速検査は陰性であったものの、臨床所見からインフルエンザウイルス感染が否定できなかったためペラミビル投与を行っ

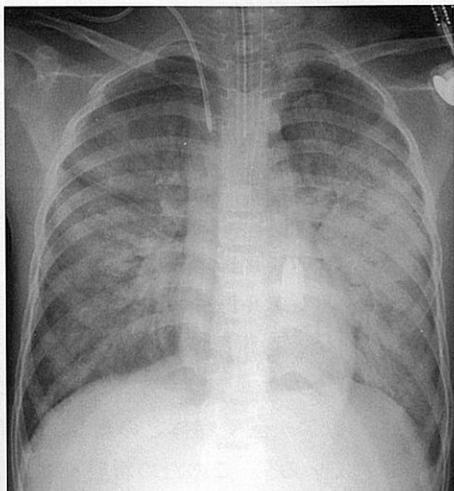


図1 入院時胸部X線
両側に肺炎像を認める。

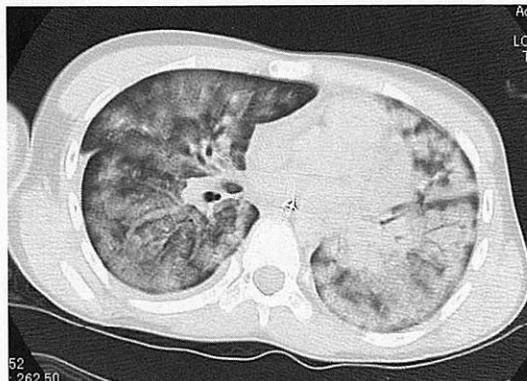


図2 入院時胸部CTスキャン
両側びまん性・汎小葉性のすりガラス状浸潤影と胸水貯留を認める。

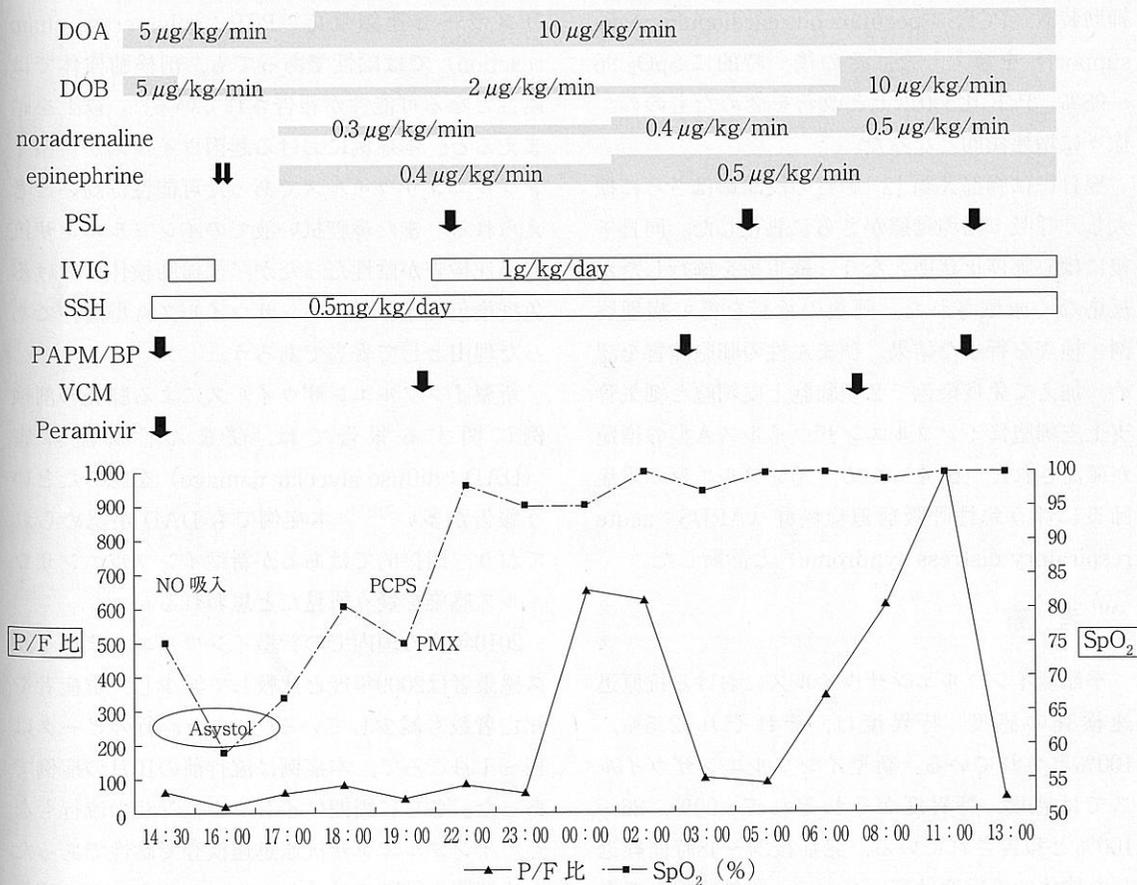


図3 臨床経過

DOA : ドーパミン, DOB : ドブタミン, noradrenaline : ノルアドレナリン, epinephrine : エピネフリン
PSL : プレドニゾロン, IVIG : γ-グロブリン大量療法, SSH : シベスタットナトリウム水和物
PAM/BBP : パニペナム/ベタミブロン, VCM : バンコマイシン, Peramivir : ペラミピル

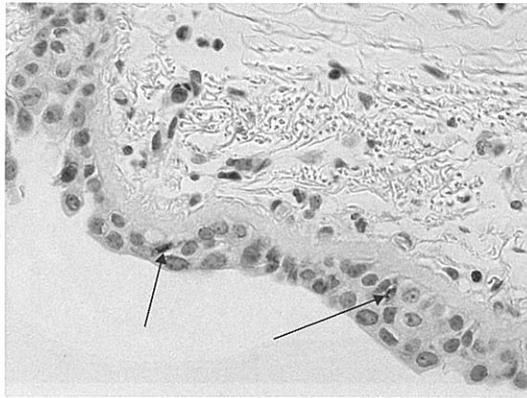


図4 剖検肺のインフルエンザA型免疫染色標本
細気管支上皮細胞の細胞質に顆粒状の濃染像(→)
を認める。

た。その後も SpO₂ は80%程度で P/F 比70前後と低酸素血症が続いたため、同日より経皮的心肺補助装置(PCPS: percutaneous cardiopulmonary support)を導入した。その後一時的に SpO₂ 96~98%, P/F 比500以上と改善を認めたものの、徐々に増悪傾向となった。

翌日には胸部X線上、肺野の浸潤影はさらに拡大し、呼吸・循環動態がさらに悪化した。同日午後には心肺停止状態となり、蘇生術を施行したが反応なく永眠された。両親の承諾を得て病理解剖・検査を行った結果、びまん性の肺胞障害を認め、加えて免疫染色で2型肺胞上皮細胞と細気管支上皮細胞にインフルエンザウイルスA型の増殖が確認された(図4)ため、インフルエンザ重症肺炎に伴う急性呼吸窮迫症候群(ARDS: acute respiratory distress syndrome)と診断した。

考 察

季節型インフルエンザウイルスにおける抗原迅速検査の感度、特異度は、それぞれ92.5%, 100%とされている。新型インフルエンザウイルスでは感度、特異度がそれぞれ47~90%, 86~100%と報告されている。発症後24~48時間経過した検体での感度は高いものの、陰性の場合であってもインフルエンザウイルス感染は完全には否定できない¹⁾²⁾。

本症例では複数回インフルエンザ抗原迅速検査が行われ、いずれも陰性であった。しかし発症か

ら短期間で呼吸不全に進行した臨床経過よりインフルエンザウイルス感染を疑い、抗インフルエンザ薬投与を含めた対応を行った。季節型インフルエンザウイルスは、ヒトの上気道粘膜に多く分布するα2-6シアル酸受容体に結合する特徴を持つ。これに対し、高病原性H5N1トリインフルエンザウイルスは、ヒトの肺胞上皮細胞など下気道に多く分布するα2-3シアル酸受容体に結合しやすい特徴をもっている³⁾。新型インフルエンザウイルスはこのトリインフルエンザウイルスの特徴を持つため、α2-3シアル酸受容体との親和性を有すると報告されている⁴⁾。このため新型インフルエンザウイルス感染では下気道病変が特徴的であると指摘されている⁵⁾。さらに、致死的な新型インフルエンザ肺炎では鼻咽頭から採取した検体のポリメラーゼ連鎖反応(PCR: polymerase chain reaction)では陰性であっても、剖検肺検体では陽性となる可能性が報告されている⁶⁾。以上を踏まえると、本症例における起因ウイルスが新型インフルエンザウイルスであった可能性は高いと考えられる。また鼻腔拭い液でのインフルエンザ抗原迅速検査が陰性だったが、剖検肺検体における免疫染色でインフルエンザウイルスA型陽性であった理由として妥当であろう。

新型インフルエンザウイルスによる肺炎の剖検例に関する報告では、びまん性肺胞障害(DAD: diffuse alveolar damage)を認めたという報告が多い⁷⁾⁸⁾。本症例でもDADが認められており、間接的ではあるが新型インフルエンザウイルス感染を疑う所見だと思われる。

2010年度の国内での新型インフルエンザウイルス感染者は2009年度と比較して減少し、重症者や死亡者数も減少している⁹⁾。また流行のピークは12~1月ごろで、本症例は流行前の10月の症例であった。さらに周囲にインフルエンザの流行もなく、インフルエンザ抗原迅速検査で陰性であったため初期の段階ではインフルエンザウイルス感染を想定することは困難であった。しかし新型インフルエンザウイルスの特徴を考えた場合、重症肺炎の診療においては鼻腔拭い液検体での抗原迅速検査が陰性であっても、インフルエンザウイルス

感染の可能性を考慮して対応する必要があると考えられた。

結 語

鼻腔拭い液による複数回のインフルエンザ抗原迅速検査ではすべて陰性であったが、剖検肺の免疫染色でインフルエンザ重症肺炎によるARDSと診断し得た症例を経験した。重症肺炎を治療する際にはインフルエンザウイルス感染を鑑別に入れて対応する必要があると考えられた。

今回、剖検肺組織の免疫染色を行っていただきました、藤田保健衛生大学第一病理学教室の堤 寛先生、ならびに国立感染症研究所の佐多徹太郎先生に深く感謝申し上げます。

なお本文の要旨は第124回日本小児科学会静岡地方会において発表した。

文 献

- 1) CDC : Performance of Rapid Influenza Diagnostic Tests During Two School Outbreaks of 2009 pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection—Connecticut, 2009, JAMA 302 : 1962~1964, 2009
- 2) 河村研一, 山田俊博, 川森文彦他 : インフルエン

ザウイルス迅速診断試験と RT-PCR 検査との一致率, 小児科臨床 64 : 249~253, 2011

- 3) Kyoko Shinya, Masahito Ebina, Shinya Yamada et al : Influenza virus receptors in the human airway, Nature 440 : 435~436, 2006
- 4) Robert A Childs, Angelina S Palma, Steve Wharton et al : Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus determined by carbohydrate microarray, Nature Biotechnology 27 : 797~799, 2009
- 5) 今井由美子他 : 新型インフルエンザと acute respiratory distress syndrome (ARDS), 日集中医誌 17 : 11~17, 2010
- 6) Burke A, Cunha et al : Rapid clinical diagnosis in fatal swine influenza (H1N1) pneumonia in an adult with negative rapid influenza diagnostic tests (RIDTs) : Diagnostic swine influenza triad, Heart Lung 39 : 78~86, 2010
- 7) Rogelio Perez-Padilla, Daniela de la Rosa-Zamboni, Samuel Ponce de Leon et al : Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico, New England Journal of Medicine 361 : 680~689, 2009
- 8) Thais Mauad, Ludhmila A. Hallar, Giovanna D. Callegari et al : Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection, Am J Respir Crit Med 181 : 72~79, 2010
- 9) 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 in 2011について (2011年4月1日版)

A case of influenza pneumonia diagnosed by immunostaining of lung tissue in pathological autopsy

Hiroki Uchiyama, Takamichi Ishikawa, Satoru Iwashima and Yuichi Nakagawa

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

We herein describe a 7-year-old male with severe influenza pneumonia that was diagnosed based on immunostaining of lung tissue during a pathological autopsy, despite the fact that his nasopharyngeal swab specimens were negative in the rapid influenza diagnostic tests. The patient had been transported to our hospital due to a progression of respiratory failure after admission to a nearby hospital. All rapid influenza diagnostic tests performed previously and at our hospital were negative. He was treated with artificial respiratory management, antibiotics and percutaneous cardiopulmonary support. However, he unfortunately died of progressive respiratory failure. Influenza virus type A was found to proliferate in the alveolar epithelial cells. We diagnosed the patient with severe influenza pneumonia as a result of immunostaining of the lung tissue during a pathological autopsy. It is therefore important to consider influenza infection in cases of severe pneumonia, even if rapid influenza tests indicate negative results.