遷延するインフルエンザ抗原反応を呈した急性肺炎患者の1例

菊地 基雄¹⁾ 藤田 翔子¹⁾ 妹尾 恭司²⁾

要約

インフルエンザ（以下 flu と略す）は高齢者の生命予後に影響する重要な感染症である。flu の診断において、迅速診断キットの意義を考えるうえで興味深い症例を経験したので報告する。症例は81歳男性。主訴は発熱、鼻汁、関節リウマチ、アルツハイマー型認知症の既往があり、脱水症状を来して当院に入院した。関節リウマチに対してプレドニゾロン 10 mg/日を内服していた。X 年 1 月に発熱し迅速診断キット A で flu A と診断し、胸部 CT では肺炎像を認めた。オセルタナビル 150 mg/日を経口投与したが解熱せず、上咽頭ぬぐい液を用いた迅速診断キット A で flu A 抗原が持続した。血液検査では中等度の CRP 値の上昇を認め、腎機能障害、電解質異常、正球性貧血を伴っていた。アマンタジン 100 mg/日、更にペラミビル 300 mg/日を投与したが解熱せず、CRP 値の異常も持続した。迅速診断キット B で測定したところ flu A 抗原は陰性であった。PCR 検査で flu ウイルスは検出できず、最終的に迅速診断キット A の偽陽性と診断した。ABPC/SBT を投与し全身状態は改善した。様々な併発症を有する高齢者のインフルエンザの診断に当たっては、種々の因子を勘案する必要があると考えられた。

Key words インフルエンザ, 迅速診断キット, polymerase chain reaction

(日老医誌 2020; 57: 195-199)

緒言

インフルエンザ（以下 flu と略す）は高齢者の生命予後に影響する重要な感染症であり、治療開始の機を逸すると併発する肺炎により死亡するなど重篤な転帰をもたらす¹⁾²⁾。そのため、インフルエンザの初期の迅速診断は重要であり、免疫学的凝集法などを用いた迅速診断キットが多数開発されてきた。しかし、これらの診断キットでは偽陽性、偽陰性が認められ、誤った治療、経過観察につながる可能性がある。

今回、我々はインフルエンザの診断において、迅速診断キットの意味を考えるうえで興味深い症例を経験したので報告する。

症例

症例：81歳男性。主訴は発熱、鼻汁、関節リウマチ（RA）、アルツハイマー型認知症の既往があり、脱水症の診断で当院のリウマチ内科に入院した（Figure 1）。家族歴や社会歴には特記すべきことはなかった。

現病歴：RA に対してプレドニゾロン 10 mg/日を内服していた。X 年 1 月 24 日（入院第 13 病日）に発熱し flu 迅速診断キット（以下、迅速診断キット A と略す、BD ペリターシステム Flu, 日本ペクトンディッキンソン、東京）で flu A 抗原が陽性を示し、臨床経過も勘案してインフルエンザと診断し、オセルタナビル 150 mg/日の経口投与を開始した。flu 診断時に CRP 5.3 mg/dL, BUN 49.3 mg/dL, Cre 1.21 mg/dL, Na 149 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 112 mEq/L, WBC 5,940 /μL, RBC 247

1) 名古屋市立西部医療センター総合内科

2) 名古屋市立西部医療センター消化器内科

連絡責任者：菊地基雄 名古屋市立西部医療センター総合内科 [〒462-8508 名古屋市北区平手町 1 丁目 1 番地の 1]

e-mail: mtkikuchi-u@umin.ac.jp

受付日：2019. 6. 2, 採用日：2019. 11. 11

doi: 10.3143/geriatrics.57.195

Figure 1 Clinical course of the patient

OV: 150 mg/day of oseltamivir, PV: single venous infusion of 300 mg/day of peramivir, AM: 100 mg/day of amantadine, CTM: 2.0 g/day of cefotiam, CFDN: 300 mg/day of cefdinir, CFPN-PI: 200 mg/day of cefcapene pivoxil, CDTR-PI: 300 mg/day of cefditoren pivoxil, ABPC/STB: 6.0 g/day of sulbactam/ampicillin, STBTPC: 1,125 mg/day of sultamicillin.

$\times 10^4/\mu\text{L}$, Hb 6.6 g/dL, Hct 21.7%, Plt $27.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。胸部X線写真、胸部CTでは両側背側の肺野に浸潤影を認めた (Figure 2)。その後血清CRP値は低下したものの平熱には到らず、上咽頭ぬぐい液での迅速診断キットAでflu A抗原が持続したため、当科に紹介となった。入院時身体所見は、上気道症状以外には特記すべきものはなかった。

臨床経過：血液検査では中等度のCRP値の上昇を認め、腎機能障害、電解質異常、正球性貧血を伴っていた。血清リウマチ因子、MMP-3値は高値を示し、RAは活動性と考えられた。迅速診断キットAではflu Aが陽性であった。RAに併発したflu Aと診断し、過去には数週間持続した症例が報告されていることから持続感染を疑い、オセルタナビルに代えてアマンタジン 100 mg/日、更にペラミビル 300 mg/日も主科にて投与された。その後も解熱せず、CRP値の異常も持続した。迅速診断キットAの偽陽性を疑い、3月13日に採取した検体で、同日に他社製のキット (イムノエースFlu、タウンズ、静岡)で測定したところflu A抗原は陰性であった。同時に3月13日同一検体について、名古屋市衛生研究所および日本ペクトンディッキンソンで実施したPCR

検査でfluウイルスは共に検出できず、最終的に迅速診断キットAの偽陽性と診断した (Figure 3)。迅速診断キットAはその後も陽性を示した。改めて細菌性肺炎と診断しABPC/STB 6.0 g/日の投与を行ったところ、解熱し発熱などの炎症反応は終息した (Figure 2)。

考 察

Fluの診断において、迅速診断キットの意義を考えるうえで興味深い症例を経験した。迅速診断キットで長期にわたり、インフルエンザ抗原が陽性を呈した症例であった。

高齢者では肺の感染防御能が低下しているため、インフルエンザに罹患すると下気道感染を併発しやすく、インフルエンザ肺炎を発症するリスクが高い、典型的な症状を欠き非特異的症状が目立つ、インフルエンザ後の無力状態が数週間続くことがある、などの特徴がある。また加齢に伴って免疫機能が低下しているため、症状が出現した時点で病勢が進行していたり、細菌性肺炎を合併していることも多い¹⁾²⁾。そのため発症時の炎症反応が、インフルエンザそのものによるものなのか、併発症によ

Figure 2

- a. Computed tomography of the chest on admission. Infiltration to the bilateral back pulmonary area was shown.
 b. X-ray image of the chest on 5th day from admission.
 c. X-ray image of the chest on 54th day from admission.
 d. Computed tomography of the chest on 61st day. Abnormal shadows of the bilateral back pulmonary area improved.

るものか、鑑別に苦慮することになる。

今までにインフルエンザ抗原が長期に持続した例としては、悪性リンパ腫に併発したインフルエンザで、37日間にわたって抗原検査で陽性を示した症例が報告されている³⁾。1カ月程度も感染が持続する場合には、今回の症例の様に他の要因を検討する必要がある。

上気道炎の臨床経過を修飾する因子として免疫不全を考慮する必要がある。高齢者では免疫機能が若年者と比較して低下していることに加えて、基礎疾患の存在、薬剤の投与やX線照射などが誘因となる⁴⁾。本症例でも原疾患と、その治療に用いられたプレドニゾロンが診断時のバイアスとなり、確定診断が遅れた原因と考えられた。

インフルエンザの診断に当たっては、診断補助装置

(flu 抗原検査など)の特性、性能についても考慮する必要がある。今回の症例で当初使用した迅速診断キットAはイムノクロマト法を測定原理とし、金コロイド標識を用いて5ないし10分後にデンシトメトリーで測定するものである。迅速診断キットBは同じイムノクロマト法を測定原理とするものの、白金-金コロイドで標識し反応時間も3分と早い。2010年に東京大学で実施された各種の迅速診断キットの性能評価に関する調査では、迅速診断キットAと比較して迅速診断キットBの感度が高い結果であった⁵⁾。そこで同一の咽頭ぬぐい液の検体を用いて、インフルエンザPCR検査を名古屋市衛生研究所と日本ペクτονディッキンソン社とで施行したところ、ともにインフルエンザ抗原は検出されなかつ

Figure 3

Result of polymerase chain reaction using patient's rhinorrhea on the 60th day from admission. RNA of influenza was not detected.

た。キット間の特異度の差はインフルエンザ抗原や夾雑物とキットの標識物質との結合の差によると考えられるが、各キットの分子生物学的な標識抗原部分は公開されていないため特異度の差への関連は不明である。インフルエンザの迅速抗原検査の結果が、他の方法による診断と乖離している場合には、抗原検査の感度のみならず特異度も考慮する必要がある。本症例では、初回の検査時はインフルエンザ A の流行期であり、発熱および気道の炎症症状からインフルエンザ A 感染が強く疑われ、その後の解熱した後に見られたインフルエンザ A 抗原検査の陽性所見は偽陽性であったと推定される。以上のように、迅速診断キットで持続的に陽性を来す原因としては、1. 宿主の免疫力が低下してウイルスが駆除できず感染が持続し抗原が陽性となる場合³⁾と、2. 夾雑物など何らかの理由でキットがインフルエンザウイルス以外の抗原と反応して偽陽性反応を呈する場合があるが、本症例では確定はできないものの、発熱が遷延していた時期の陽性反応は 1. が、解熱後の陽性反応は 2. の可能性が考えられる。

本症例は、当初の臨床症状と経過からインフルエンザ

と考えられたため、抗インフルエンザ薬を投与したが、オセルタナビル、ペラミビル投与で症状は軽快したもの、治癒には至らなかった。また、アマンタジンは全く無効と考えられた。また今回の症例は良好な吸入動作が困難な高齢者で、吸入薬は適応にならなかった。高齢者では ADL を考慮して抗インフルエンザ薬の適応と使い分けを慎重に考慮する必要がある。またアマンタジンに対しては最近流行しているインフルエンザウイルスは耐性となっているなど、耐性ウイルスの出現にも留意して治療に当たる必要がある⁶⁾。

インフルエンザの診断に当たり、迅速診断キットから得られた結果の評価に苦慮した症例を経験した。様々な併発症を有する高齢者のインフルエンザの診断に当たっては、種々の因子を勘案する必要があると考えられた。

著者の COI (Conflict of Interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 青木洋介：高齢者のインフルエンザとインフルエンザ肺炎。薬事 2018; 59: 2411-2415.
- 2) Washio M, Kondo K, Fujisawa N, Harada E, Tashiro H, Mizokami T, et al.: Hypoalbuminemia, influenza vaccination and other factors related to the development of pneumonia acquired outside hospitals in southern Japan: A case-control study. Geriatr Gerontol Int 2016; 16: 223-229.
- 3) 黒江崇史, 佐藤祐二：インフルエンザ迅速検査陰性化まで 37 日間を要した悪性リンパ腫例。第 625 回日本内科学会関東地方会抄録, 2007.
- 4) 山口悦郎, 川上義和：免疫不全宿主とかぜ。臨床と研究 1988; 65: 3432-3437.
- 5) 坂井(田川)優子, 河岡義裕：インフルエンザ迅速診断キットの性能について。インフルエンザ 2016; 17: 101-108.
- 6) 角谷不二雄：薬剤耐性インフルエンザ治療の考え方。インフルエンザ 2016; 17: 87-92.

A case of acute pneumonia with prolonged false-positive results using an influenza test kit

Motoo Kikuchi¹⁾, Shouko Fujita¹⁾ and Kyouji Senoo²⁾

Abstract

Influenza (flu) is a prominent infectious disease that worsens the general prognosis of older adults. We herein report a case of a clinically odd and rare reaction on an instant diagnostic kit for influenza. An 81-year-old man with a fever and rhinorrhea consulted our hospital. He had a history of dementia of Alzheimer's type and rheumatoid arthritis and had been treated with oral prednisolone (10 mg/day). Instant diagnostic test kit A using exudation from the upper pharynx showed positivity for antigen of flu A virus, and computed tomography indicated acute pneumonia. Immediately after the diagnosis, 150 mg/day of oseltamivir was started for 5 days. However, a high fever over 38.0°C persisted, and flu A antigen from the upper pharynx was repeatedly detected using test kit A. Despite subsequent oral treatment with 100 mg/day of amantadine and single venous infusion of 300 mg/day of peramivir, the high fever continued, and the detection of C-reactive protein in the serum as well as flu A antigen in the upper pharynx persisted. We suspected test failure, and the results of another test kit (kit B) were indeed negative. Furthermore, polymerase chain reaction performed by two independent laboratories failed to detect flu gene fragments. We concluded that the patient did not have the flu, and results of test kit A had been a false positive. The patient was successfully treated with ABPC/SBT infusions. We should consider the implications of diagnosing flu using instant test kits.

Key words: Influenza, Instant diagnostic kit, Polymerase chain reaction
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2020; 57: 195–199)

1) Department of General Medicine, Nagoya City West Medical Center

2) Department of Gastroenterology, Nagoya City West Medical Center