症例報告

呼吸不全を呈した新型インフルエンザ (A/H1N1pdm) 感染
血液透析患者の 1 例中澤 哲也 石川 勲 羽山 智之 森田 恭子
浅ノ川総合病院腎臓内科

キーワード：呼吸不全，透析患者，新型インフルエンザ

〈要旨〉

症例は 73 歳，男性。1997 年，慢性糸球体腎炎による慢性腎不全のため腹膜透析開始。2005 年，血液透析に移行。2007 年，被嚢性硬化性腹膜炎を発症し，パルス療法に引き続き維持ステロイド療法を行っていた。また心房細動，慢性心不全のため循環器内科医から継続加療を受けていた。2009 年 10 月 17 日，上気道の違和感を自覚し 18 日になり発熱を認めたため，時間外外来受診した。簡易検査でインフルエンザ A 陽性であり，oseltamivir（タミフル®）と解熱剤の処方を受けたが，19 日になっても発熱は改善せず，倦怠感と食欲不振が増強し，呼吸困難感も自覚するようになったため入院した。入院時体温は 38.3℃で，室内気で SpO₂ 78%と著しい低酸素血症を認めた。胸部 CT では両側肺に非区域性にスリガラス状陰影が広がっており，両側に胸水も認めた。インフルエンザ感染による肺炎に加え，うっ血肺の要素があると診断し，zanamivir（リレンザ®）の吸入，ステロイド増量（メチルプレドニゾロン 40 mg/日）透析による除水を行ったところ，2 病日から自覚症状の改善がみられ，5 病日には X 線所見も改善した。入院後行った痰の PCR 検査にてパンデミック新型インフルエンザ (A/H1N1pdm) 感染が確定した。透析患者が新型インフルエンザに感染し急速に肺炎・呼吸不全が進行した症例を経験した。背景にステロイド服用と心疾患の既往があったことから，このような症例では急速に肺炎・呼吸不全の進行がみられる危険性がある。

Respiratory failure due to novel 2009 pandemic A/H1N1 influenza in a
chronic hemodialysis patient

Tetsuya Nakazawa, Isao Ishikawa, Satoshi Hayama and Kyoko Morita

Department of Nephrology, Asanogawa General Hospital

Key words : respiratory failure, hemodialysis patient, pandemic A/H1N1 influenza

〈Abstract〉

A 73-year-old man with end-stage renal disease undergoing hemodialysis treatment visited our emergency room because of fever and a sore throat. He had a history of encapsulating peritoneal sclerosis, for which he received corticosteroid treatment, and had cardiac disease. A rapid detection test for influenza virus showed a positive result for A antigen, and so acetoaminophen and oseltamivir were administered. The patient was admitted the next day because of dyspnea, persistent fever, and anorexia. He was febrile, with pulse oxygen saturation of 78% in room air. Computed tomography of the chest showed bilateral multifocal consolidation involving all lobes and bilateral pleural effusion. He was treated with zanamivir, prednisone, and emergent hemodialysis. Subsequently, respiratory failure improved and the abnormal lung shadows disappeared after 5 days. Novel A/H1N1 viral RNA was detected in the patient's sputum specimen using the real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Novel influenza infections in dialysis patients have included lower respiratory disease, resulting in respiratory failure. Clinicians should be aware that severe novel A/H1N1 influenza infection can occur in hemodialysis patients with high-risk factors.

中澤 哲也 浅ノ川総合病院腎臓内科 〒920-8621 石川県金沢市小坂町中 83

Tetsuya Nakazawa Tel : 076-252-2101 Fax : 076-252-2102

〔受付日：2009 年 3 月 2 日，受理日：2010 年 4 月 10 日〕

表 1 Laboratory data on admission

TP	6.1 g/dL	WBC	8,000/ μ L
Alb	3.5 g/dL	RBC	347×10^4 / μ L
AST	42 IU/L	Hb	11.9 g/dL
ALT	31 IU/L	Ht	36.4 %
LDH	313 IU/L	Plat	13.4×10^4 / μ L
Na	136 mEq/L	Blood gas analysis (room air)	
K	4.8 mEq/L	pH	7.397
Ca	9.5 mg/dL	PaCO ₂	33.6 mmHg
P	4.8 mg/dL	PaO ₂	41.0 mmHg
BUN	66 mg/dL	SaO ₂	76.8 %
Cre	10.7 mg/dL	HCO ₃	20.2 mEq/L
Glucose	150 mg/dL		
CRP	11.0 mg/dL		

緒 言

2009年4月、メキシコで発生した豚由来新型インフルエンザ (A/H1N1pdm) は瞬く間に全世界に広がり、わが国でも多数の人が感染した。その多くは比較的軽症で経過したが、一部の患者に肺炎や成人呼吸促迫症候群 (adult respiratory distress syndrome ; ARDS) を合併する重症例が存在し、そのなかに基礎疾患を持つものが比較的多いことが報告された^{1,2)}。透析患者においても流行が懸念されたが、透析患者における特有の臨床像は明らかではない。今回われわれはステロイド服用中で慢性心疾患を有する高リスクの維持透析患者が、新型インフルエンザ感染により急速に呼吸不全を呈した症例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：73歳、男性。

主訴：呼吸困難。

現病歴：1997年、慢性糸球体腎炎による慢性腎不全のため腹膜透析開始。2005年、血液透析に移行。2007年、被嚢性硬化性腹膜炎を発症し、パルス療法に引き続き維持ステロイド療法を行っていた (プレドニゾロン 10 mg/日)。また心房細動、慢性心不全のため循環器内科医から継続加療を受けていた。2009年2月の心臓超音波検査では、左室壁運動は全体的に低下しており、EF 56.1%で大動脈弁の強度狭窄と、僧帽弁、大動脈弁の重度の逆流 (IV/IV度) を指摘されており、10月16日、循環器内科外来受診時のBNPは1,730 pg/mLと高値であった。2009年10月17日、上気道の違和感を自覚し18日になり発熱を認めたため、時間外外来受診した。簡易検査でインフルエンザ A 陽性で

図 1 Chest CT scan on admission

あり、oseltamivir (タミフル®) と解熱剤の処方を受けたが、19日になっても発熱は改善せず、倦怠感と食欲不振が増強し、呼吸困難感も自覚するようになったため入院した。

入院時所見：入院時体温は 38.3℃で、室内気で SpO₂ 78%と著しい低酸素血症を認めた。身体所見で左肺に湿性ラ音を聴取した。検査所見 (表 1) で WBC 8,000/ μ L、CRP 11.0 mg/dL、PaO₂ 41.0 mmHg、PaCO₂ 33.6 mmHg と炎症反応の上昇と、低酸素血症を認めたが、肝機能や血小板数は異常を認めなかった。入院当日の胸部 CT (図 1) では両側肺で非区域性に気管支血管束に沿って air bronchogram を伴う斑状陰影が広がっており、両側胸水も認めた。入院当日から少量の血痰を認めたが、痰のグラム染色では細菌は検出されなかった。

入院後経過 (図 2)：インフルエンザ感染による肺炎に加え、うっ血肺の要素があると診断し、zanamivir (リレンザ®) の吸入、ステロイド増量 (プレドニゾロン 40 mg/日)、抗菌剤の投与 (セフトリキソン 1 g/日) を開始し、透析による除水を行ったところ、2病日から自覚症状の改善がみられた。2病日の胸部 X 線 (図 3) でも両側肺に非区域性にコンソリデーションがみられるが、肺動脈のうっ血像は認めず、5病日には胸部 CT 所見では肺実質陰影はほとんど消失した (図 4)。入院後行った痰の PCR 検査にて新型インフルエンザ (A/

図 2 Clinical course

図 3 Chest Xp 2nd hospital day

H1N1pdm) 感染が確定した。

II. 考 察

2009 年, メキシコで発生した豚由来新型インフルエ

ンザ (A/H1N1pdm) は, 瞬く間に全世界に広がり, わが国でも多くの感染者が発生した。世界的に新型 H1N1 ウイルスに感染したほとんどの症例が合併症もなく 1 週間以内に完全に回復しているが, 急速に進行する重症の肺炎を呈する一部の患者群が存在することも知られている^{1,2)}。この重症 A/H1N1pdm の患者の臨床像は, これまでの季節性インフルエンザ流行期にみられた重症患者のものと大きく異なっていることも判明した³⁾。妊娠を含む基礎疾患を有する人々が重症化のリスクであると知られている一方で, もともと健康であった若年層で多くの重症者が発生している。重症患者は, 一般的に発症して 3~5 日に悪化し始める。悪化は急速で, 多くの患者は 24 時間以内に呼吸器不全に進行し, 大部分の患者で人工呼吸器管理が必要となる。肺炎もしくは ARDS は本インフルエンザの重症例の病態として重要な所見である。メキシコの重症例 18 例の病態は, 重症肺炎あるいは ARDS と報告されており, その病理像の特徴はびまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage; DAD) であることが示されている¹⁾。

Gill ら⁴⁾は A/H1N1 感染で死亡した 34 例の患者の肺の病理所見について報告している。それによると気管炎, 気管支炎, びまん性肺胞障害がほとんどの症例

図 4 Chest CT scan 5th hospital day

でみられる病理像で、インフルエンザウイルスの抗原は気管支上皮のみならず肺胞上皮やマクロファージにも検出されている。さらに 55% の症例で細菌性肺炎が合併しており、現代のパンデミックインフルエンザ感染においても細菌性肺炎の合併による死亡例が多いことを強調している。したがって重症のインフルエンザ患者の治療においてノイラミダーゼ阻害薬とともに抗菌剤投与による細菌性肺炎の治療が重要である。インフルエンザに合併する細菌性肺炎の原因菌として肺炎球菌、インフルエンザ菌、黄色ブドウ球菌が多いとされており⁵⁾、Gill らの報告でも肺炎球菌は原因菌として最も多かった。易感染性患者と考えられる透析患者にたいしてインフルエンザワクチンのみならず、肺炎球菌ワクチンの接種を考慮すべきであろう。

今回のパンデミックインフルエンザ感染では、抗ウイルス薬である oseltamivir や zanamivir の迅速な投与が、重症化を軽減させ、生存率を改善することも示された。WHO ガイドライン⁶⁾において、重症 A/H1N1 感染の治療薬として zanamivir でなく、oseltamivir が第一選択となっているのは、重症例での実績があることや、米国での重症化した症例で喘息が多く、zanamivir の気道刺激の副作用を懸念しているためとされている⁷⁾。しかし oseltamivir は腎排泄の薬剤であり、腎機能が低下している場合血中濃度が上昇するおそれがあるため、75 mg 1 回服用後 5 日後症状が残ればさらに 75 mg 服用させることが勧められている⁸⁾。しかし high-flux ダイアライザーでは透析による除去効率が増すため、より多くの量を服用させるという考えもある⁹⁾。一方 zanamivir では透析患者においても減量の必要はない。ほとんどのインフルエンザ治療のガイドラインでは抗ウイルス剤として oseltamivir, zanamivir いずれかの投与となっているが、本

症例では oseltamivir 75 mg 服用の翌日から zanamivir の吸入を開始した。本例では oseltamivir 服用にもかかわらず、病状が悪化しており入院の時点で oseltamivir 耐性 H1N1 の可能性は否定できなかった。耐性の場合には zanamivir による治療を考えるべきである。さらに透析により oseltamivir が除去され血中濃度が低下することを懸念したため、透析患者においても容量調節が不要な zanamivir を加える治療を選択した。加えて、呼吸不全を伴う下気道病変を示すインフルエンザ感染には経静脈的薬物療法、高容量経口投与や zanamivir を含んだ combination therapy を薦める意見がある^{10,11)}。特に本例のような重篤例における透析患者での抗インフルエンザウイルス剤使用については今後も検討を要する問題であると思われる。

2009 年夏に日本でも新型インフルエンザによる死亡例が報告された¹²⁾。日本で初めての死亡例が透析患者であったことは、透析医療にかかわる医療者に特別な注意を喚起することになった。われわれが経験した症例でも感染確定翌日に急性の呼吸困難を示し、その進行は急速だった。本例での胸部 CT では、気管支血管束にそったコンソリデーションが非区域性に散在しており、Agarwal ら¹³⁾、Ajlan ら¹⁴⁾が報告した H1N1 インフルエンザ肺炎の所見と類似する。一方両側胸水を認めたことは、心原性肺水腫でよくみられる所見である。本症例では心疾患を加療している病歴があり、容易にうっ血性心不全に陥りやすい状況にあったといえるが、今回のエピソード以前には 3 kg の体重増加でうっ血性心不全の兆候を示すことはなかった。一方重篤なインフルエンザ感染症で心機能が低下することや、ARDS では一般に心不全を合併しやすい状況にあることは認識されており、本邦の新型インフルエンザ感染死亡透析患者例でも、心拡大、バタフライ陰影が

みられたことが報告されている。本例では臨床所見や画像所見からインフルエンザ肺炎とうっ血性心不全の両者の要素があると判断し治療を開始した。胸部 X 線でバタフライ陰影を伴う呼吸不全は、Wiebe ら⁹⁾の報告例やわが国の最初の死亡例¹¹⁾でみられ、透析患者における重症新型インフルエンザの臨床像である。先の 2 例では透析による除水を行ったが、臨床症状の改善は得られなかった。本例では透析による除水後、呼吸状態の安定が得られたが、この違いについては不明である。本例ではステロイドを使用しているが、治療ガイドラインにおいてはステロイドの有用性については不明または、否定的意見となっている^{6,15)}

2009 年末現在、透析患者における新型インフルエンザの臨床像についての報告は少なく、わずかに Marcelli ら¹⁶⁾の欧州、中東、南米の 602 の透析施設での 2009 年 9 月現在の報告があるのみである。その報告によれば、306 例の感染が確認されており、入院は 103 例 (34%)、肺炎の合併 69 例 (22.5%) で、その 46 例が肺炎のため入院した。死亡率は約 5% で、死亡例の 53.3% が肺炎で死亡した。彼らは透析患者における死亡率は一般人のそれより約 10 倍高いと推測している。

日本透析医学会と日本透析医会は合同で 2009 年「透析施設における新型インフルエンザウイルス感染対策ガイドライン」を示した¹⁷⁾。しかしこのガイドラインは今回の豚由来新型インフルエンザ流行前に作成されており、海外でヒト鳥インフルエンザ (A/H5N1) 感染症が発生した状況を受け作成されている。ヒト鳥インフルエンザ (A/H5N1) 感染症は、これまで多くの報告から急激進行する ARDS を引き起こすことが知られており、メキシコの A/H1N1pdm の重症、死亡例の臨床、病理、疫学的特徴はベトナムの H5N1 による重篤な肺炎と類似している。両者の相違点は H5N1 の場合、病原性が高く感染者の大多数が重症化するが、A/H1N1pdm の場合感染者の大多数が軽症であることが指摘されている。しかし、基礎疾患を有する場合などでは、本症例にみられるように急速に呼吸障害が進行する症例もあり、2009 年 11 月時点で厚生労働省がまとめた新型インフルエンザによる死亡例 47 例には、維持透析患者が 2 例含まれている。透析患者においても、新型インフルエンザは急速に重症化することがあるので、早期から治療を開始することが重要である。

文献

1) Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, Hernandez M, Quiñones-Falconi F, Bautista E,

Ramirez-Venegas A, Rojas-Serrano J, Ormsby CE, Corrales A, Higuera A, Mondragon E, Cordova-Villalobos JA : INER Working Group on Influenza : Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 361 : 680-689, 2009

2) Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges CB, Finelli L : Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 361 : 1935-1944, 2009

3) 工藤宏一郎 : 新型インフルエンザ. *内科* 104 : 793-798, 2009

4) Gill JR, Sheng ZM, Ely SF, Guinee DG, Beasley MB, Suh J, Deshpande C, Mollura DJ, Morens DM, Bray M, Travis WD, Taubenberger JK : Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* 134 : 235-243, 2010

5) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 2005

6) WHO. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009 : revised guidance (http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf)

7) 菅谷憲夫 : 豚由来新型インフルエンザ流行とその対策. *日内会誌* 98 : 2621-2628, 2009

8) 日本透析医学会 日本透析医会 新型インフルエンザ対策合同会議 : 緊急のご連絡～慢性透析患者の新型インフルエンザの診断と治療に関するご注意. <http://www.jsdt.or.jp/tools/file/download.cgi/331/pdf>

9) Wiebe C, Reslerova M, Komenda P, Bueti J, Rigatto C, Sood MM : Atypical clinical presentation of H1N1 influenza in a dialysis patient. *Lancet* 374 : 1300, 2009

10) 竹田晋浩, 小谷 透, 中川 聡, 落合亮一 : 新型インフルエンザ 2009 influenza A (H1N1). *人工呼吸* 26 : 129-132, 2009

11) Casper C, Englund J, Boeckh M : How I treat influenza in patients with hematologic malignancies. *Blood* 115 : 1331-1342, 2010

12) 厚生労働省新型インフルエンザに関する報道発表資料 (2009 年 8 月). <http://www.mhlw.go.jp/kinkyu/kenkou/influenza/houdou/2009/08/dl/infuh0815-02.pdf>

13) Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA : Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *Am J Roentgenol* 193 : 1488-1493, 2009

14) Ajlan AM, Quiney B, Nicholaou S, Muller NL : Swine-origin influenza A (H1N1) viral infection : radio-

- graphic and CT findings. Am J Roentgenol 193 : 1494-1499, 2009
- 15) 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, <http://www.kansensho.or.jp/> 2009 年 9 月 15 日
- 16) Marcelli D, Marelli C, Richards N : Influenza A (H1N1) v pandemic in the dialysis population : first wave results from an international survey. Nephrol Dial Transplant 24 : 3566-3572, 2009
- 17) 日本透析医会・日本透析医学会 新型インフルエンザ対策合同会議：透析施設における新型インフルエンザ対策ガイドライン. http://www.touseki-ikai.or.jp/html/07_manual/doc/20081208_influenza.pdf