

## 若年健康成人に発症した 新型インフルエンザ (H1N1) の剖検報告



沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 病理診断科 仲里 巖  
呼吸器科 比嘉 基

### はじめに

2009年3月、メキシコで新型インフルエンザ (H1N1) が発生、パンデミックとなる。沖縄県では6月末に一例目が発症。34週 (8月中旬) に第一波のピークをみた。

当院では2010年1月25日の時点で87人の新型インフルエンザ入院患者を経験している。14名が集中治療室入室となり全例人工呼吸器管理、補助人工心肺管理が3名となる。内1例が死亡、その他の症例は軽快退院となっている。

一例の新型インフルエンザ剖検例を経験したので報告する。

**【症例】** 24歳 女性

**【主訴】** 呼吸困難、発熱

**【現病歴】** 生来健康な成人女性。来院5日前、発熱、咳嗽を主訴に前医受診。インフルエンザAの診断でリレンザとアセトアミノフェンを処方された。

来院3日前、解熱傾向にないため前医再受診。SpO<sub>2</sub> 98%、WBC7500  $\mu$ l、CRP6.03 mg/dl と炎症反応を認めたため、LVFX300mg/dを開始した。

来院前日、顔色不良・咳嗽増悪・呼吸困難があった。来院当日前医を再受診したところ、SpO<sub>2</sub> 78%、WBC1030  $\mu$ l、CRP9.4 mg/dl であり、胸部レントゲンで両側浸潤影が見られた。ARDSが疑われ、シプロキサンを点滴され当院へ紹介となった。

**【既往歴】** 周産期問題なし。知的障害あり。喘息 (-) 高血圧 (-) 糖尿病 (-) アレルギー (-)

**【家族歴】** 母：インフルエンザA型 (本人発熱する2日前に発症)

**【Medication】** アセトアミノフェン、LVFX300mg/d

**【来院時身体所見】** General : sick、腹式呼吸  
Vital : BP96/60mmHg、HR104/min、RR38/min、T39.5℃、SpO<sub>2</sub> 84% (リザーバー10L)

意識：清明

眼：貧血なし、黄染なし

頸部：項部硬直なし、リンパ節腫大なし

呼吸音：wheezeなし、両側でcracklesあり

心音：整、心雑音なし

四肢：冷感なし、足背動脈触知可能

ABG) (リザーバー10L) pH:7.454、pCO<sub>2</sub>:37.2mmHg、pO<sub>2</sub>:59.0mmHg、HCO<sub>3</sub>:25.7mmol/l、Lac:2.5mmol/l

### 【検査所見】

尿) 混濁あり、尿糖 (-)、尿蛋白 (3+)、尿潜血 (3+)、WBC (-)、亜硝酸塩 (-)

Labo) WBC 900/ $\mu$ l、RBC 417万/ $\mu$ l、Hb 12.7g/dl、Ht 36.2% Plt 10.4万/ $\mu$ l、

Na 141mEq/l、K 3.9mEq/l、Cl 105mEq/l、Ca 8.0mg/dl

BUN 18mg/dl、Cre 0.9mg/dl

GOT 678 IU/l、GPT 200 IU/l、

T.Bil 0.3mg/dl、血糖 135mg/dl

LDH 1950IU/l、CPK3607IU/L

細菌培養) 複数回提出するがいずれも陰性

画像検査) 胸部X線写真では、両側下肺野を中心に散布性の斑状浸潤影とその融合所見を認めた (図1)。

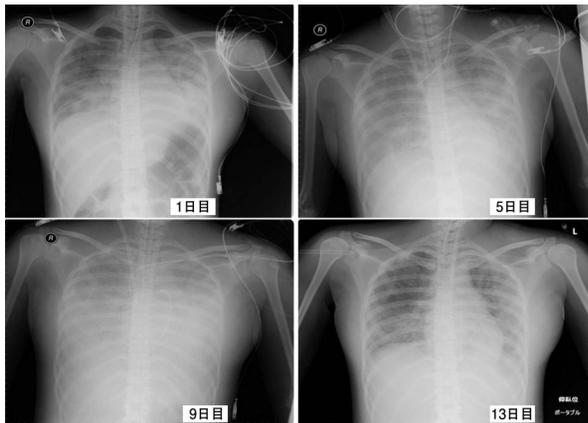


図1. 両側下肺野を中心に散布性の斑状浸潤影と融合所見

CT検査) 両側背側部を中心に air bronchogram を伴う浸潤影を認めた (図2)。

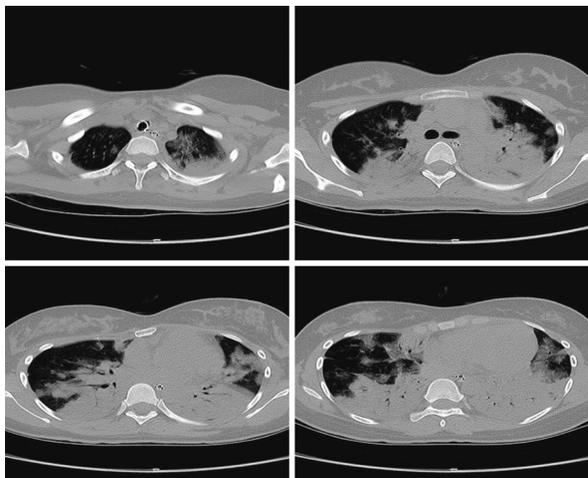


図2. 1日目 両側背側部を中心に air bronchogram を伴う浸潤影

**【外来受診後の経過】**

救急外来受診時、重症急性呼吸不全の診断で人工呼吸器管理となる。臨床症状、経過、画像所見、検査所見などを総合的に考えて新型インフルエンザに対してはタミフル2C/2。重症細菌性肺炎を疑いMEPM0.5g×4/d、VCM1g×2/d。ARDSに対してはエラスポール持続点滴開始を開始した。DICに関してFOYを開始した。

入院2日目に、血圧低下し、ICUで extracorporeal membrane oxygenation (ECMO、以後ECMOと略す) 導入 (下大静脈脱血、右房送血) となる。以後対症的に治療を続行する。

入院2日目に行った骨髄クロット標本で、核崩壊産物を貪食する組織球があり、hemophagocytosisが確認された。

入院10日目に血圧上昇、両側瞳孔散大、両

側対光反射消失みられ、頭部CTでくも膜下出血が確認された。外科治療対象ではなく、以後ECMOを離脱した。人工呼吸による呼吸管理のみ継続し、呼吸状態は11日目頃より回復しているように思われた。胸部X線写真上は入院13日目には肺野の透過性が見られるようになり、回復傾向にあるものと思われたが、同日死亡となった (図1)。

入院後頻回の培養を提出しているが、血液・喀痰・尿いずれも細菌は確認されなかった。

**剖検に際しての臨床からの問題点**

1. 新型インフルエンザ肺炎の肺の状態について
2. くも膜下出血の原因について

**病理学的所見及び診断**

肺重量は右362g、左286gであった。肺の捻髪音は低下し、肺組織は水に浸すと沈み浮遊試験陰性であった。肺の含気の低下を示唆すると考えられた。断面の観察では褐色調であたかも実質臓器様であった (図3)。組織像では腹側と肺尖部は比較的肺の構造が保たれているが、変化の強い部分ではいずれも肺胞腔内に扁平上皮化生細胞、腺腔形成をみる腺上皮化生細胞、腔内基質化様の病変を認めた。組織内には明確かなウイルス感染を示唆する核内細胞質封入体等は指摘できない (図4)。左肺腹側には hobnail 様の肺胞上皮細胞を認めた。fibroblastic foci、出血も見られた。肺胞腔に組織球、foamy macrophages、リンパ球や好中球浸潤

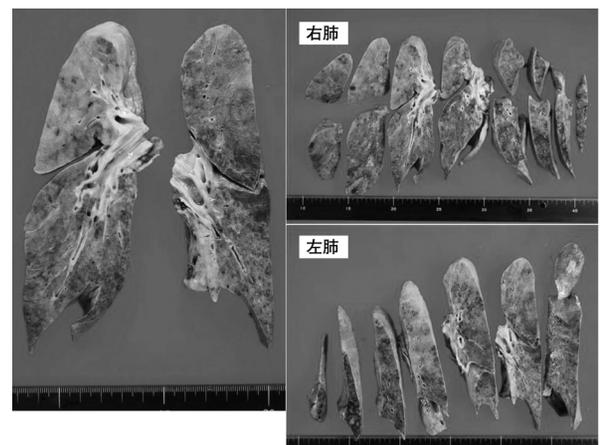


図3. 肺 割面像 右362g、左286g

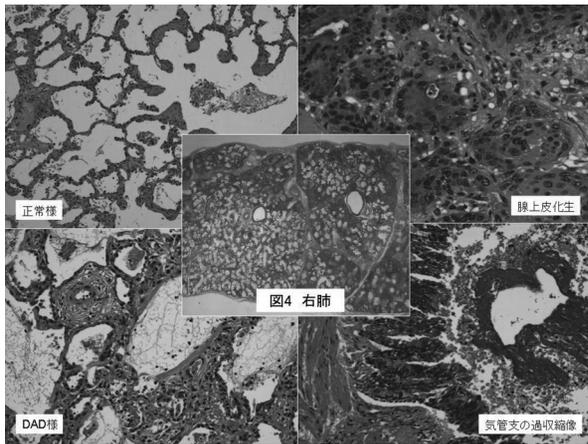


図4. 右肺

を認めた。比較的太い気管支上皮は収縮が強く、平滑筋の走行が不整となっていた。内腔には粘液が沈着している部も認めた。血栓の形成も見られた。

本症例の新型インフルエンザウイルスが剖検時の肺組織に局在があるかどうかの検索について、藤田保健衛生大学 堤 寛先生に検討頂いた。免疫染色では良く探すと、少数の組織球に陽性と思われる像が見られた(図5)。国立感染症研究所 佐多 徹太郎先生による検討では免疫染色あるいはreal time RT-PCRいずれも陰性との報告であった。

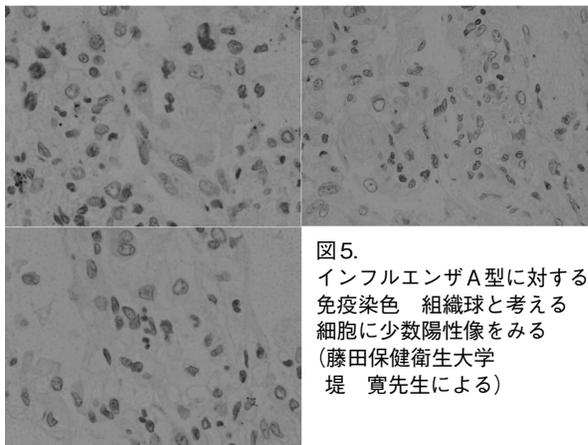


図5.  
インフルエンザA型に対する  
免疫染色 組織球と考える  
細胞に少数陽性像をみる  
(藤田保健衛生大学  
堤 寛先生による)

脳は左脳底部を中心とした、くも膜下出血を認めた。肉眼的に明らかな動脈瘤など出血の原因となる異常は明らかではなかった。脳全体に浮腫が強く、大後頭孔ヘルニアの状態であった。組織学的に脳は虚血性変化を呈していた。血管炎などの所見も認めなかった。

肝臓は1,162gであった。組織像では小葉中心帯に空胞変性があり、ショックを示唆すると考えた。

腎臓の重量は右腎135g、左腎154gであった。組織像では糸球体に著変を認めないが、尿細管にacute tubular necrosisと赤血球円柱が散見された。

消化管、心臓、副腎、胆嚢、膵臓等に著変を認めなかった。

最終的な死因は新型インフルエンザ経過中のくも膜下出血による脳ヘルニアによるものと思われた。

### 考察

基礎疾患を認めない成人若年女性に発症した新型インフルエンザの一部検例を経験した。

本例の肺病変は斑状の分布を示し、小葉単位に起きているように見え、小葉ごとの変化に強弱があり、モザイク状に見える所も見られた。病変のパターンは比較的均一であった。病変の首座は肺胞道から肺胞管レベルに観察され、それらの内腔を肉芽組織が充満する所見が認められ、肺胞道より中枢の末梢気道の著しい拡張を来している像が見られた。これらの所見は、diffuse alveolar damage (DAD、以後DADと略す)の器質化期の像として矛盾しないと思われた。これまでの報告でも肺病変はこれまでDADといわれている<sup>1)</sup>。Mauadらによるブラジルでの21例の新型インフルエンザ剖検例での検討では肺病理組織像はDADが観察され、squamous metaplasiaを観察したとの報告が見られる<sup>2)</sup>。本例の肺組織像も化生性変化を示し、強い肺障害(DAD様病変)に対する修復過程を観察していると思われた。

山中による肺病理アトラスの記載によると<sup>3)</sup>、特発性間質性肺炎では腺上皮化生や扁平上皮化生が容易に出現するという。化生は発病1週間位で出来るが、可逆性のものも多いと考えられるそうである。本例でも一部に腺上皮化生や扁平上皮化生が確認された。扁平上皮化生に関してはこれまでも新型インフルエンザで報告が

見られる。腺上皮化生は検索した限りでははっきりしなかった。DADの病態で腺上皮化生が出現すると山中のアトラスの記載にあることから、症例を多数経験すると、本症例同様の腺上皮化生を呈する可能性も否定出来ないと思われた。

新型インフルエンザウイルスが剖検時の肺組織に局在があるかどうかの検索については担当頂いた2箇所組織で一方はごく少数、他方は検出出来ないとの結果であった。

発症後一週間以内の剖検例肺組織では、インフルエンザAに対する免疫染色で2型肺腺上皮細胞が陽性と言われている。本症例は発症後16日であったため、治療効果あるいは自然経過により、ウイルス抗原が検出できるギリギリのレベルであった可能性が考えられる。昨年秋の病理学会特別総会で観察する機会があった、発症後数日で死亡した新型インフルエンザ例の肺病変には多数のウイルスが免疫染色にて確認できた。

新型インフルエンザに関連するか、あるいは別の病態か検討が必要であるが、比較的太い気管支平滑筋の過収縮像を認めた。通常であると喘息発作に伴う像に合致すると思われた。新型インフルエンザに伴う病態でないとすると、Subclinicalな喘息が反映された可能性も否定出来ないと思われた。

直接死因となっても膜下出血に関しては、肉眼的に明らかな出血源となる病巣を確認出来なかった。重症ウイルス感染症に伴うhemophagocytosisが経過中観察されたが、死亡前には末梢血球数も回復基調にあった。直接の死因となっても膜下出血はECMO治療による抗凝固療法による出血傾向の可能性も否定出来ないと思われた。脳は組織学的に虚血による変化が見られた。

新型インフルエンザとhemophagocytosisの報告は検索した範囲では確認出来なかった。ウイルス関連血球貪食症候群(virus-associated hemophagocytic syndrome)の原因としてはEBVによるものが多いと言われる。新型インフルエンザウイルスとhemophagocytosisとの関連はまだ解明されていないようである。

#### 結語

1. 健康成人女性に発症した新型インフルエンザ感染症により、死亡となった症例を経験した
2. 新型インフルエンザ感染が直接死因と考えられた
3. 肺の組織像は種々の化生変化を示し、強い肺障害(DAD)に対する修復過程を観察していると思われた

#### 謝辞

症例をまとめるにあたり、本例の剖検診断に際して、公立学校共済組合 関東中央病院 岡輝明先生には大変お世話になりました。インフルエンザAの免疫染色をしていただきました、藤田保健衛生大学 堤 寛先生、インフルエンザAの免疫染色とreal time RT-PCRによる検索をして頂きました国立感染症研究所 佐多徹太郎先生に感謝申し上げます。

#### 参考文献

1. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (N1H1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361: 680-9.
2. Mauad T, Hajjar I.A, Callegari, GD et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:72-79
3. 山中 晃、横山 武：肺病理アトラス—呼吸器疾患の立体的理解のために— 文光堂、東京 1985