症　例

肺炎球菌感染を併発したインフルエンザ肺炎に，脳梁膨大部病変を伴う脳症を合併した1成人例

[1] 健康保健諫早総合病院呼吸器内科，[2] 長崎大学第2内科

井上　祐一[1]　平山　達朗[1]　近藤　晃[1]　泊　慎也[1]
宮崎　泰可[2]　泉川　公一[2]　掛屋　弘[2]　山本　善裕[2]
柳原　克紀[2]　田代　隆良[2]　河野　茂[2]

（平成24年3月15日受付）
（平成25年5月4日受理）

Key words: pneumonia, pandemic (H1N1) influenza, encephalopathy

序　文

インフルエンザA（H1N1）pdm09は，季節性インフルエンザに比べ，若年健常者に重篤な原発性インフルエンザ肺炎を引き起こすことが知られている[1]．また季節型インフルエンザに比べて迅速診断キットの陽性率は低いと報告されており，診断においても注意が必要である[2)3)]．インフルエンザ罹患後に，肺炎球菌感染症を合併しやすい事は，周知の事実であり，混合性または細菌性肺炎を来すが，重症化しやすく，注意が必要である[4]．また成人のインフルエンザ肺炎で，肺炎球菌感染後に，脳梁膨大部病変を伴う意識障害を来したとする報告はない．今回我々は，迅速診断キット陰性のインフルエンザA（H1N1）pdm09と肺炎球菌による重症混合性肺炎に，脳梁膨大部病変を伴う意識障害を合併した1成人例を経験したので報告する．

症　例

症例：35歳，男性．

主訴：発熱，咳嗽．

既往歴：手術歴(－)，アレルギー(－)，喘息(－)，輸血歴なし．

家族歴：特記すべき事項なし．

生活歴：喫煙歴：20本/日　20歳～35歳，飲酒：少量，海外渡航歴なし，ペット飼育（－），新型インフルエンザワクチン接種歴なし．職業歴：食料品製造従事．

現病歴：平成22年12月末より発熱，咳嗽等が出現した．咽頭痛や鼻炎症状などは認めなかった．1月初旬（第4病日）に39度と高熱となり，第6病日に近医を受診し，SpO_2の低下（room　airにて90～93%）がみられ，肺炎疑いで当院紹介入院となった．

入院時現症：身長163.5cm，体重89.6kg（BMI：33.7），体温39.4℃，血圧129/79mmHg，呼吸回数36/min，脈拍109/min，酸素飽和度94%（経鼻O2：3L/min），咽頭　軽度発赤（＋）白苔（－），呼吸音　左下肺野でcoarse　crackle（＋），心音　雑音なし，腹部　圧痛なし，蠕動音正常．

入院時検査（Table 1）：白血球数は正常であったが，好中球の増加，CRPの上昇を認めた．また肝機能障害とLDH，CPKの上昇，低Na血症などもみられた．血液ガスでは低酸素状態であった．微生物検査では，当初は異常を指摘できるものはなかった．プロカルシトニン（PCT）は，1.97ng/mLと高値であった．また喀痰検査で起炎菌は検出されず，尿中肺炎球菌抗原でも陰性であったが，血液培養では肺炎球菌が検出された．

入院時画像所見：胸部単純X線写真上は，両側肺野の縦隔側および末梢側にびまん性の淡い浸潤影を認めた（Fig. 1）．胸部CTでは両側肺野胸膜直下と中枢側の気管支血管束周囲に多発するすりガラス状陰影と斑状に分布する浸潤影を認めた（Fig. 2）．

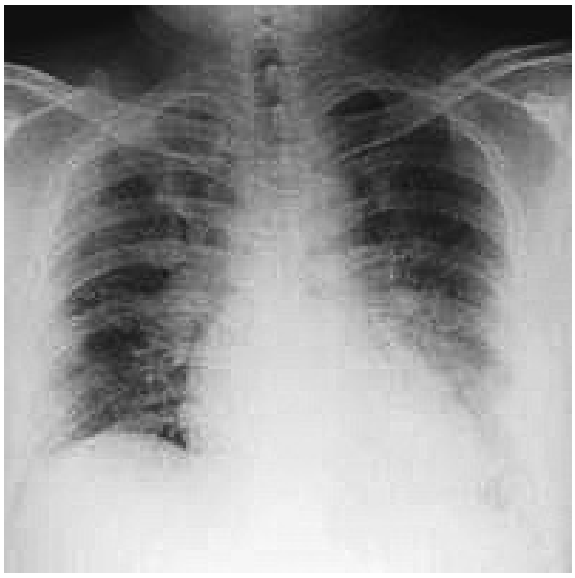
入院後経過：日本呼吸器学会の市中肺炎ガイドラインを参考に，重症度はSpO_2の低下より，中等症と判断し，細菌性か非定型肺炎かの鑑別基準では6項目中4項目が該当したため，非定型肺炎を疑った．Minocycline（MINO）200mg/日で治療を開始したが，入院翌日（第7病日）午後より会話中に寝てしまったり，急な流涙（感情失禁）などの意識レベルの変化が見られ，第7病日夜から第8病日の朝には，裸で床に寝て

別刷請求先：（〒854-8501）長崎県諫早市永昌東町24―1
健康保健諫早総合病院呼吸器内科　井上　祐一

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Arterial blood gas (room air)	
WBC	9,240 /μL	T-Bil	1.5 mg/dL	PaO_2	70 Torrg
sta＋seg	70.8 %	TP	8.8 g/dL	$PaCO_2$	37 Torrg
lymph	14.7 %	ALB	3.3 g/dL	ABE	1.1 mEq/L
mono	14.4 %	AST	60 U/L	A-aDO2	33.7 Torr
baso	0.1 %	ALT	25 U/L		
Hb	13.6 g/dL	γ-GTP	175 U/L	Culture of sputum	indigenous bacterial flora
PLT	25.4×10^4 /μL	AMY	51 U/L	*S.pneumoniae* antigens in urine	(−)
		LDH	247 U/L	Culture of blood	*S.pneumoniae* (+)
Serology		CPK	50 U/L		
CRP	20.02 mg/dL	BUN	57 mg/dL		
RF	13 IU/mL	CRE	1.5 mg/dL		
ANA	＜20	Na	131 mEq/L		
HbA1c	6.2	K	4.0 mEq/L		
PCT	1.97 ng/mL	Cl	91 mEq/L		

Fig. 1 A chest X-ray showed diffuse ground-glass opacities in the bilateral middle and lower lung fields.



しまうなどの異常行動が出現した．同日頭部 MRI を施行したところ，脳梁膨大部に DWI，FLAIR，T2WI で高信号を呈した（Fig. 3）．一過性脳梁膨大部病変と思われ，脳炎/脳症に伴う所見と考えられた．第 8 病日夕よりメチルプレドニゾロンによるパルス療法およびガンマグロブリン製剤を開始し，抗菌薬も MINO からCiprofloxacin（CPFX）と Imipenem／Cilastatin（IPM/CS）の 2 剤に変更した．その後に意識は徐々に清明となり，その他の症状や炎症反応，画像所見なども改善治癒した（Fig. 4）．後にインフルエンザの H1N1 抗体価が 10 倍未満から 640 倍に増加していることが判明し，流行時期からインフルエンザ A（H1N1）pdm09 による感染と考えた．血液培養の結果から，インフルエンザ A（H1N1）pdm09 感染後に，肺炎球菌感染症も併発し，肺炎および脳梁膨大部病変を伴う脳症を発症したと考えた．

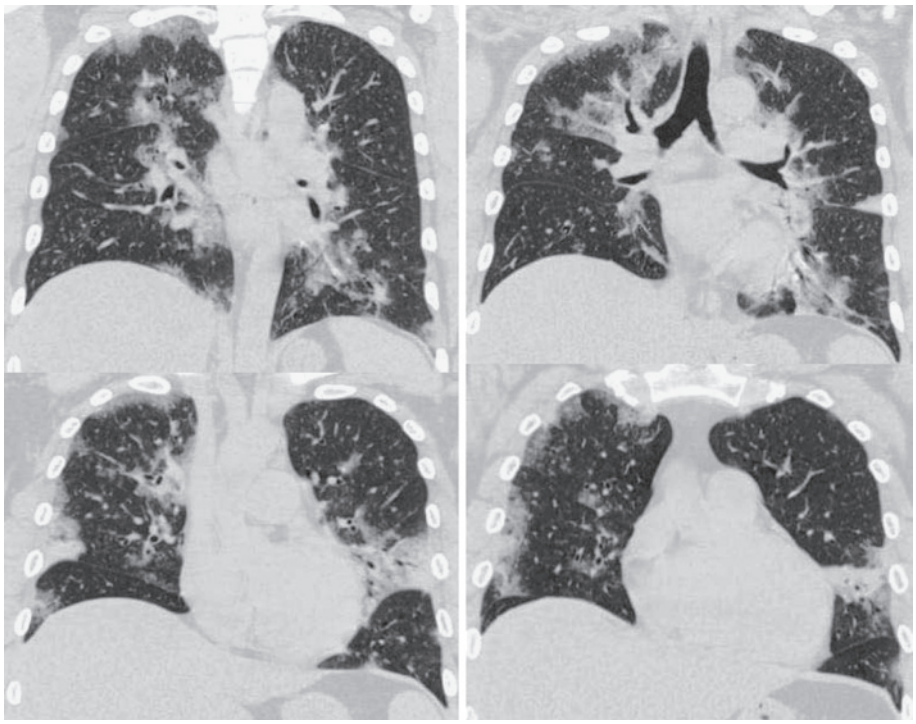
考　察

インフルエンザ肺炎は，大きく 3 つに大別される．パンデミック期に多発し，若年健常者にも重篤な症状を引き起こす原発性インフルエンザ肺炎と季節性インフルエンザでよくみられる高齢者に多い二次性細菌性肺炎，およびこれらの混合性肺炎である．本症例は，喀痰細菌培養および肺炎球菌の尿中抗原は陰性，細菌性肺炎との鑑別にて非定型肺炎を疑う所見であったことより，原発性インフルエンザ肺炎を疑ったが，血液培養での肺炎球菌の検出，第 8 病日からの抗菌薬変更による改善（ステロイドなども併用されたが）などから，混合性肺炎と考えられた．

インフルエンザ脳症は，インフルエンザ発症後多くは 1〜2 日と早期に起きる傾向がある[5]．本症例は当初頭痛，嘔気などの症状もなく，第 7 病日になって重症混合性肺炎の悪化に伴って意識障害（異常言動・行動）を認めており，可逆性の脳梁膨大部病変を伴う軽症脳炎/脳症（clinically mild encephalitis/encephalopathy with a reversible splenial lesion；MERS）はインフルエンザ A（H1N1）pdm09 によるものとするより，肺炎球菌感染合併により生じた可能性が高いと考えられる．

MERS は，MRI の進歩により，多くは本邦で近年報告されるようになった．感染性や薬剤性などの脳炎・脳症，代謝異常，膠原病に伴う血管炎，腎不全，電解質異常（低ナトリウム血症），外傷や痙攣など，様々な病態に付随して脳梁膨大部正中に一過性の異常信号が出現することがある．あらゆる病態に続発し，予後の良い一群を形成するものとして一過性脳梁膨大部病変と呼ばれてきたが，Takanashi らによって MERS

Fig. 2　CT chest images revealed patchy infiltrative shadows and ground-glass opacities, both of which were distributed predominantly in the peribronchovascular and subpleural region of the bilateral lungs.



と命名され，広く認知されている[6]．特に脳炎・脳症に多く，感染性ではインフルエンザウイルス[7)8)]，レジオネラ菌[9)~11)]，ロタウイルス[12)]，アデノウイルス，水痘帯状疱疹ウイルス，ヒトヘルペスウイルス－6，サルモネラ菌，大腸菌 O157 による溶血性尿毒症性症候群などでの報告がある．薬剤性では化学療法薬 1 クール目の直後や抗痙攣薬減量後に生じることが多い．Takanishi ら[13)]は MERS の患者に共通して低ナトリウム血症を認めたと報告しており，特に感染症の場合は，嘔吐や下痢などの電解質バランスの破綻も関与している可能性がある．原因は多種多様であるが，臨床像および画像所見はほぼ共通している．本症例は低 Na 血症を伴っており，この関与も否定できない．MERS の主な症状として発熱，せん妄，頭痛，痙攣や意識障害などを生じるが，無症状のことも多い．ほとんどが 1 カ月以内に症状が消失する．発症機序として発熱，下痢，嘔吐による電解質バランスの破綻や，興奮性アミノ酸が放出されるような中枢神経の過活動が疑われている．膨大部の局在特異性について原因は解明されていない．頭部 MRI では，T2 強調像および拡散強調像にて脳梁膨大部中間層に円形もしくは卵円形の高信号を呈する領域を認め，T1 強調像にて淡い低信号もしくは等信号を呈する．MERS は主に本邦から報告されているが，これは他国よりも頭部 MRI が施行されやすく，偶発的に認められることが多いためと考えられている．

成人において，重症肺炎に伴う意識障害で MERS がみられるのは，過去の報告では非常に稀である．レジオネラ肺炎では意識障害を伴う重症例が比較的多く，神経症状（頭痛，意識障害など）は約 40% の患者に認められるが，稀に MERS に伴う神経症状を呈した報告もある[9)~11)]．また極めて稀であるが MERS を合併したマイコプラズマ肺炎の成人例の報告も見られる[14)]．肺炎球菌感染症に伴うものやインフルエンザウイルスと肺炎球菌の混合性肺炎例での MERS の報告例に関しては，検索した限りでは本症例が初めてである．また成人例でその他の菌種による細菌性肺炎に合併した MERS の報告は検索した限りではない．

WHO はインフルエンザ A（H1N1）pdm09 肺炎に対してステロイドの使用は勧められないとしている[15)]．しかし ARDS に至ったインフルエンザ A（H1N1）pdm09 肺炎で，ステロイドパルス治療にて救命し得た報告もある[16)]．本症例は脳症を併発したために，ステロイドパルス治療やγグロブリン製剤投与を試みた．インフルエンザウイルスによるものか，肺炎球菌によるものか，治療開始時点では意識障害の原因が不明の急性脳症であった．ウイルス性としても標準的治療は確立されていないが，インフルエンザ A（H1N1）pdm09 による脳症で，MERS を認めた意識障害患者に，パルス治療，オセルタミビル投与で改善

Fig. 3 Brain magnetic resonance imaging (MRI) performed on the eighth day of illness revealed a high intensity signal on the central splenium of the corpus callosum using diffusion-weighted imaging (DWI) and FLAIR. Three weeks later, follow-up brain MRI images showed no abnormal signal changes.

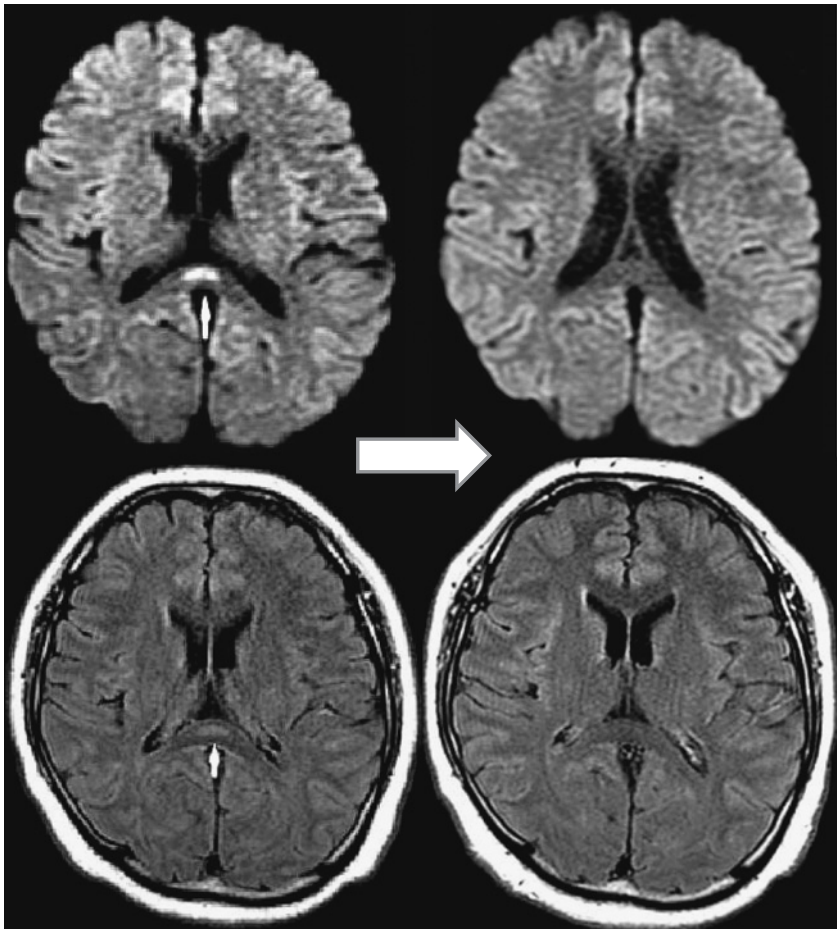
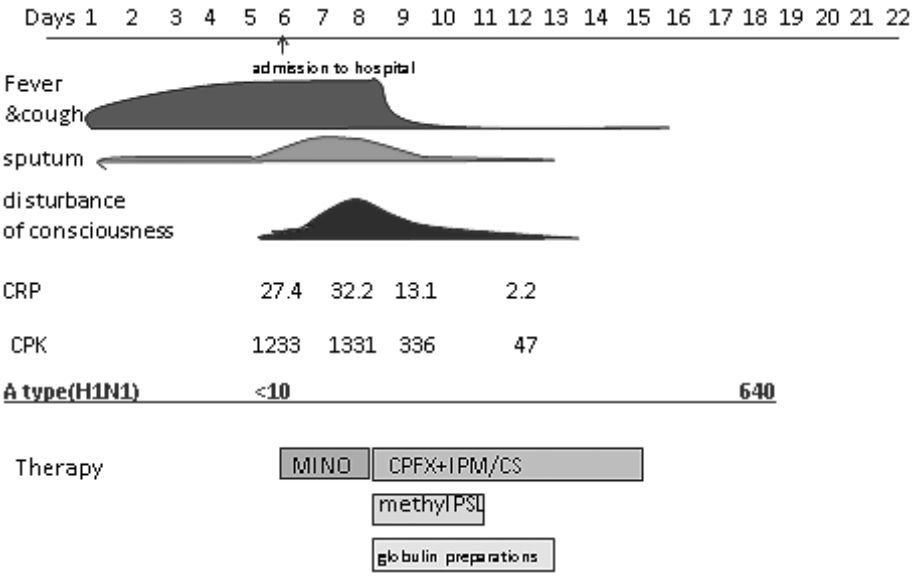


Fig. 4 Clinical course



した若年例の報告がある[17]．急性脳症において試みられる治療として，ステロイドパルス療法やγグロブリン大量療法などがあり，本症例はこれを選択した．また同時にMINOを中止し，CPFXとIPM/CSを開始した．その後に脳症の改善だけでなく，増悪した肺炎像も改善が見られた．ARDSを合併した重症インフルエンザ肺炎にメチルプレドニゾロンのパルス療法が有効であったとの報告もあり[16]，インフルエンザ肺炎に対しても有効な治療法である可能性はあるが，本症例は肺炎球菌による混合性肺炎，およびMERSを伴った脳症であり，ステロイドパルス，γグロブリン製剤と同時にCPFXとIPM/CSへの抗菌薬の変更が成されており，これらの併用治療が有効であったと推定される．

また，本症例は，第6病日と第12病日の2回インフルエンザ簡易キットを使用し，2回とも陰性であったが，海外の成人の新型インフルエンザに対する迅速診断キットの感度は，38～53%とされ[2)3)]，感度は高くない．重症のインフルエンザ肺炎症例で，インフルエンザ迅速キット陰性であったとの報告もあり[16)18)]，インフルエンザ流行期では，インフルエンザ迅速キット陰性例でも抗菌薬が無効な重症例では，インフルエンザ肺炎も考慮すべきである．H24年度に保険適応となったLoop-Mediated Isothermal Amplification（LAMP）法もreverse transcription polymerase chain reaction（RT-PCR）とほぼ同程度に感度が高く，迅速性と操作の簡便性の観点で優れており，病院や保健所でも十分に利用が可能であると考えられる[19]．さらに肺胞洗浄液や気管支内採痰などの検体におけるRT-PCR検査が有用であったとする報告もみられる[16)18)]．

胸部の画像所見については，CTで両肺野胸膜直下と中枢側の気管支血管束周囲に多発するすりガラス状陰影と斑状に分布する浸潤影を認めた．Amrら[20]も胸膜直下，気管支血管束周囲に分布するすりガラス状陰影がインフルエンザ肺炎の特徴であると報告している．したがって両肺野胸膜直下と中枢側の気管支血管束周囲に多発するすりガラス状陰影はインフルエンザ肺炎による陰影と考えられた．また斑状に分布する浸潤影に関しては，肺炎球菌感染による陰影の可能性があると考えられた．

今回インフルエンザA（H1N1）pdm09と肺炎球菌による成人の混合性肺炎およびMERSによる脳症の1例を経験した．混合性肺炎とMERSによる脳症に対し，適正な抗菌薬とステロイドパルス治療，γグロブリン製剤などの併用は，インフルエンザに伴う混合性肺炎およびMERSによる脳症には有用であることが推定された．

利益相反自己申告：申告すべきものなし

平成25年7月20日

文　献

1）石黒　卓，高柳　昇，米田紘一郎，林　　誠，鮫島つぐみ，宮原庸介，他：成人における新型インフルエンザ肺炎と季節性インフルエンザ肺炎の比較検討．日呼吸会誌　2011；49：255―65.
2）Vasoo S, Stevens J, Singh K：Rapid antigen tests for diagnosis of pandemic (Swine) influenza A H1N1. Clin Infect Dis 2009；49：1090―3.
3）Faix DJ, Shermann SS, Waterman SH：Rapid-test sensitivity for novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N Engl J Med 2009；361：728―9.
4）Seki M, Kosai K, Yanagihara K, Higashiyama Y, Kurihara S, Izumikawa K, *et al.*：Disease severity in patients with simultaneous influenza and bacterial pneumonia. Intern Med 2007；46：953―8.
5）厚生労働科学研究補助金（新興・再興感染症研究事業）総合研究報告書2003，インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎，脳症の疫学および病態に関する研究.
6）Takanashi J：Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes. Brain Dev 2009；31：521―8.
7）Takanashi J, Tada H, Kuroki H, Barkovich AJ：Delirious behavior in influenza is associated with a reversible splenial lesion. Brain Dev 2009；31：423―6.
8）Ito S, Shima S, Ueda A, Kawamura N, Asakura K, Mutoh T：Transient Splenial Lesion of the Corpus Callosum in H1N1 Influenza Virus-Associated Encephalitis/Encephalopathy. Intern Med 2011；50：915―8.
9）日比野真，日比美智子，赤澤賢一郎，引野幸司，大江元樹：可逆性脳梁膨大部病変に伴う失調症状にステロイド投与が奏効したレジオネラ肺炎の1例．日呼吸会誌　2011；49（9）：651―7.
10）笠井大嗣，小笠原智彦，冨田ゆうか，加藤栄志，水野晶子，若山尚士，他：頭部MRI上脳梁膨大部に高信号域を認め，神経症状を伴ったレジオネラ肺炎の1例．日呼吸会誌　2009；47：717―2.
11）Morgan JC, Cavaliere R, Juel VC：Reversible corpus callosum lesion in legionnaires' disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004；75：651―4.
12）Kobata R, Tsukahara H, Nakai A, Tanizawa A, Ishimori Y, Kawamura Y, *et al.*：Transient MR signal changes in the splenium of the corpus callosum in rotavirus encephalopathy：value of diffusion-weighted imaging. J Comput Assist Tomogr 2002；26：825―8.
13）Takanashi J, Tada H, Maeda M, Suzuki M：Encephalopathy with a reversible splenial lesion is associated with hyponatremia. Brain and Development 2009；31：217―20.
14）Shibuya H, Osamura K, Hara K, Hisada T：Clinically Mild Encephalitis/Encephalopathy

with a : Reversible Splenial Lesion due to Mycoplasma pneumoniae Infection. Intern Med 2012；51：1647―8.
15) WHO : WHO Rapid Advice Guidelines for H1N1 2009.
16) 熊野浩太郎，山田正明，細川淳一，平栗雅樹，森尾比呂志，柳沢孝夫，他：Acute respiratory distress syndrome に至ったが，救命しえた健常成人に発症した新型インフルエンザ肺炎の 1 例．内科学会誌 2011；100：494―6.
17) 木村 翔，米田千裕，橋本尚武，浜田洋通：新型インフルエンザ A/H1N1 2009 による脳梁膨大部脳症の 1 例．感染症誌 2011；85：272―4.
18) 桂田直子，大西 尚，山本聡美，木南佐織，西馬照明，西村善博，他：肺胞洗浄液の RT-PCR 検査により診断しえた重症新型インフルエンザ A（H1N1）2009 ウイルス肺炎の 1 例．感染症誌 2011；85：172―5.
19) 重本直樹，福田伸治，高尾信一，島津幸枝，谷澤由枝，桑山 勝，他：Reverse Transcription-Loop-Mediated Isothermal Amplification（RT-LAMP）法による新型インフルエンザウイルスおよび季節性 A 型インフルエンザウイルス（H1N1，H3N2）の迅速検出．感染症誌 2010；84：431―6.
20) Amr MA, Brendan Q, Savvas N, Nestor LM : Swine-origin influenza A (H1N1) viral infection : radiographic and CT findings. Am J Roentgenol 2009；193：1494―9.

A Case of Influenza Pneumonia Following Pneumococcal Infection in an Adult Patient with Concurrent Encephalopathy with a Lesion in the Splenium of the Corpus Callosum

Yuichi INOUE[1)], Tatsuro HIRAYAMA[1)], Akira KONDO[1)], Shinya TOMARI[1)], Taiga MIYAZAKI[2)], Koichi IZUMIKAWA[2)], Hiroshi KAKEYA[2)], Yoshihiro YAMAMOTO[2)], Katsunori YANAGIHARA[2)], Takayoshi TASHIRO[2)] & Shigeru KOHNO[2)]

[1)]Department of Respiratory Medicine, Isahaya Health Insurance General Hospital,
[2)]Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital

A 35-year-old male patient had a fever, cough, and other symptoms since the end of December 2010. The patient then developed a high fever and decreased S_FO_2, suggesting possible pneumonia. The patient was admitted to our hospital on the 6th day of illness. Chest computed tomography revealed multiple infiltrative shadows and ground-glass opacities distributed in a patchy pattern in the bilateral lungs. An atypical pneumonia was suspected, and we initiated antibiotic treatment with minocycline. However, the patient developed consciousness disturbance in the afternoon of the 7th day of illness. The high fever persisted, suggesting the patient's poor response to minocycline treatment, which was then replaced with ciprofloxacin and imipenem/cilastatin on the 8th day of illness. *Streptococcus pneumoniae* was detected in the blood culture bottles submitted at the time of admission. A head magnetic resonance imaging performed on that day showed a high intensity area in the splenium of the corpus callosum, leading to a diagnosis of encephalopathy. Methylprednisolone pulse therapy and gamma globulin treatment were initiated. The patient then recovered consciousness gradually with improvement of inflammatory responses and imaging findings. Subsequently, an influenza virus (H1N1) antibody level was found to have increased from less than 10 times to 640 times. Thus, it was determined that the patient's pneumonia and encephalopathy were attributable to the influenza A (H1N1) pdm09 virus during the flu season and Streptcoccal infection. Combination therapy, such as steroid pulse treatment, appropriate antibiotics and gamma globulin preparation was effective for both the flu-induced mixed pneumonia and encephalopathy in this patient.

〔J.J.A. Inf. D. 87：451～456, 2013〕