

症 例

サリン曝露後，温泉水誤嚥で発症した重症レジオネラ肺炎の1例

上村 光弘¹⁾ 加藤 温¹⁾ 川田 博¹⁾ 工藤宏一郎¹⁾
 柳下 芳寛²⁾ 新野 史³⁾ 斎藤 澄³⁾ 斎藤 厚⁴⁾

要旨：症例は72歳，男性．1995年3月20日，築地駅においてサリンに曝露された．直後より筋力低下などの症状が出現したが，同日温泉旅行に出発した．5日後，脱力感の増強及び熱発を認め入院した．その後呼吸不全が急速に増悪し，気管支鏡にて採取した痰より，培養とPCRにてレジオネラ菌が検出された．抗生物質及びステロイド療法により一時的に呼吸状態の改善をみたが，二次感染を繰り返し入院第71日目に永眠された．サリンのニコチン作用による咽喉頭筋不全が温泉水誤嚥を誘発し，レジオネラ肺炎発症に至ったものと推測された．経気管支肺生検標本では著明な器質性肺炎を認めた．気管支鏡検査では気道の広範な発赤，浮腫，易出血性及び不整粘膜病変を認め，レジオネラ症による中枢気道病変が示唆された．

キーワード：レジオネラ症，サリン，温泉，器質性肺炎，気道病変

Legionellosis, Sarin, Hot spring, Organizing pneumonia, Airway disease

はじめに

サリンは1937年ドイツのSchraderらによって開発された有機リン系の化学兵器である．化学名 isopropyl methyl-phosphonofluoridate と呼ばれる無色，無臭の液体で，揮発性が高く高毒性で殺傷力が強い¹⁾．1994年6月松本，1995年3月東京に発生したサリン事件で多数の被害者を出したことは記憶に新しい．

今回，我々はサリン曝露が温泉水誤嚥を誘発し，レジオネラ症発症のきっかけとなったと思われる症例を経験したので，若干の考察を加え報告する．

症 例

症例：72歳，男性．

主訴：発熱，歩行時のふらつき．

既往歴：49歳時，左腎結石．

家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：3本/日×50年（B.I.150）

飲酒歴；ビール2本/日

現病歴：（Fig. 1 臨床経過表）1995年3月20日出勤途中，地下鉄築地駅にてサリンの曝露にあう．その後より頭痛，眼球違和感，歩行障害（下肢脱力感強く両足を軽く開き小刻みに歩行），胸腔内苦悶感，むせたりろ

れつの回らない感じが出現するも，同日の夕方より翌日にかけて温泉旅行にでかけた．同症状は改善傾向をみたものの歩行障害は再度増悪した．3月25日より熱発，さらに食事中食べ物をこぼしてしまうなどの症状も出現，脳血管障害を疑われ，28日当院神経内科に入院となった．入院時40.0の熱発を認めるも筋力低下以外に神経学的に明らかな異常所見を認めず，ジクロフェナクナトリウムにて解熱後下肢脱力感の改善を認めた．アンピシリンによる抗生剤療法が開始されたが29日再度熱発，30日には呼吸困難が出現，急速に呼吸不全の進行がみられたため，4月1日呼吸器科転科となった．

転科時現症：体重55.1kg，体温39.5℃，血圧100/72mmHg，脈拍100/分，整．胸部で下肺野にfine crackle，上中肺野にcoarse crackleを聴取した．表在リンパ節は触知せず，腹部及び神経学的には異常を認めなかった．

転科時検査成績（Table 1）：白血球数の増多，赤沈の亢進を認めるほか，生化学では胆肝系酵素の上昇とCRPの強陽性を認めた．

胸部X線写真（Fig. 2）：（a）入院時は右下肺野にごく軽度の浸潤影がみられた．（b）転科時には主に右下肺野，左中下肺野にエアブロンコグラムを伴う浸潤影の急速な出現が見られた．

転科時胸部CT所見（Fig. 3）：右下葉，左肺背側部にエアブロンコグラムを伴うconsolidationを認めた．左肺腹側部，正常肺野との境界領域にはスリガラス状の陰影増強やperi-lobular patternを示すびまん性の陰影など間質性変化を示唆する所見が見られた．また中等量の左胸水貯留を認めた．

転科後経過：転科後直ちにICUに搬送し人工呼吸管

〒162 0052 東京都新宿区戸山1 21 1

¹⁾ 国立国際医療センター呼吸器科

²⁾ 同 麻酔科

³⁾ 同 病理学

⁴⁾ 琉球大学医学部第1内科

（受付日平成9年5月26日）

Table 1 Laboratory findings after transference to ICU

Hematology		Cl	99 mEq/l
WBC	10,300 / μ l	Na	136 mEq/l
Seg.	77 %	K	2.5 mEq/l
Band.	17 %	Ca	7.4 mg/dl
Lymph.	4 %	P	2.6 mg/dl
Eos.	0 %	Serology	
Baso.	1 %	CRP	26.5 mg/dl
RBC	3.80×10^6 / μ l	Chlamydia Ab.	< 8
Hb	13.7 g/dl	Mycoplasma Ab.	< 8
Ht	38.1 %	CMV Ab.	< 8
Plt.	15.6×10^4 / μ l	Cold hemagglutination	< 8
ESR	82 mm/h	Urinalysis	
Blood chemistry		Glucose	+ / -
T.P	5.3 g/dl	Protein	
ALb	2.9 g/dl	Occult blood	
T-bil	0.7 mg/dl	Sedimentation normal	
GOT	111 IU/L	Blood gas analysis	
GPT	86 IU/L	pH	7.537
LDH	331 IU/L	PaO ₂	38.2 Torr
AIP	67 IU/L	PaCO ₂	30.1 Torr
-GTP	101 IU/L	BE	+ 2.8
CK	238 IU/L	Sat.	74.9 %
CK-MB	5 IU/L	Sputum culture Candida sp.	
BUN	18 mg/dl	Urine culture negative	
Creat	0.9 mg/dl	Blood culture negative	

理とした．アンピシリンが無効であったこと，温泉旅行の既往歴があることよりレジオネラ肺炎を疑い，イミペネム シラスタチンの投与とともにエリスロマイシンの点滴投与を行った．一方，画像上広範な肺炎及び器質化が考えられたため，同時にメチルプレドニゾロン 1 g によるパルス療法も試みた．4月3日の気管支鏡では気道粘膜の全般的腫張，発赤，及び左主気管支の限局性不整粘膜隆起性病変を認め，気管支洗浄にて赤色ゼリー状の痰や多量の銹型痰の回収をみた．気管支肺胞洗浄液（BALF）ではリンパ球 80% と著明な上昇を認めた．吸引痰の培養及び nested PCR 法にて Legionella pneumophila が証明され，培養された菌を血清型別すると serogroup 1 型であった．4月18日の胸部 CT では改善が認められるものの，器質化像の残存が目立ったため4月19日経気管支鏡下で肺生検を施行した．組織像では浸出物の器質化線維性物質が肺胞内に散見され，II 型上皮の過形成，alveolar macrophage の出現を伴っており，organizing pneumonia の像として矛盾しないものであった（Fig. 4）．BALF ではリンパ球 58% と依然高値であり，再度メチルプレドニゾロン 500 mg によるミニパルス療法を3日間行った．呼吸状態は一時改善傾向をみたがその後肺炎を繰り返し喀痰培養にて緑膿菌，Enterobacter cloacae，Candida tropicalis/glabrata を検出した．5月

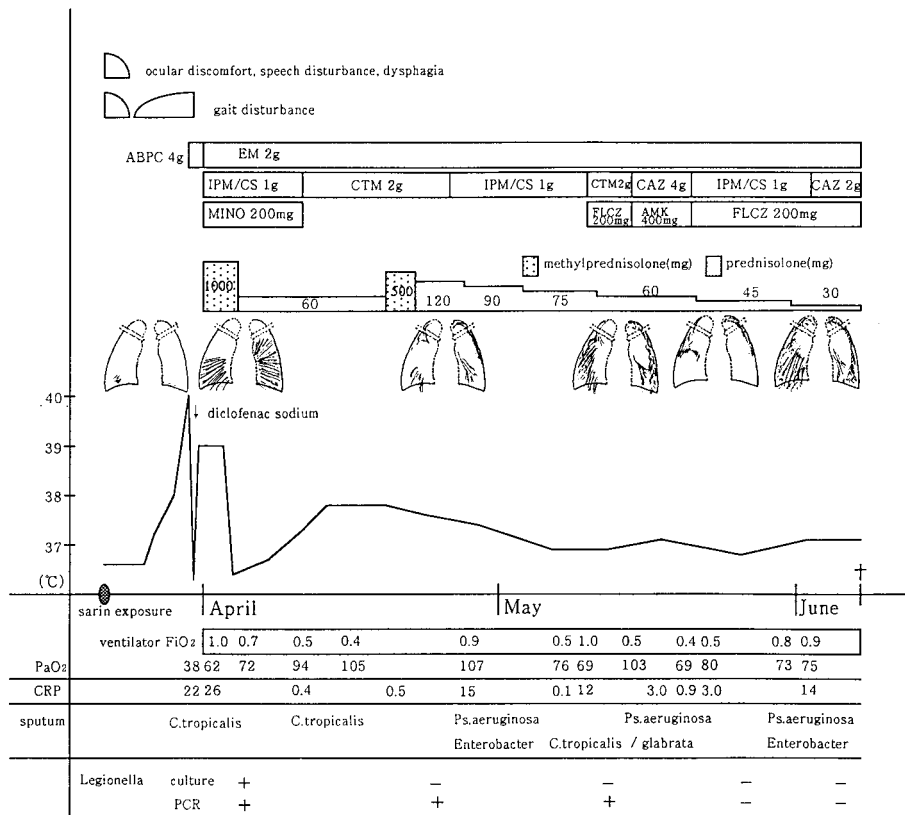


Fig. 1

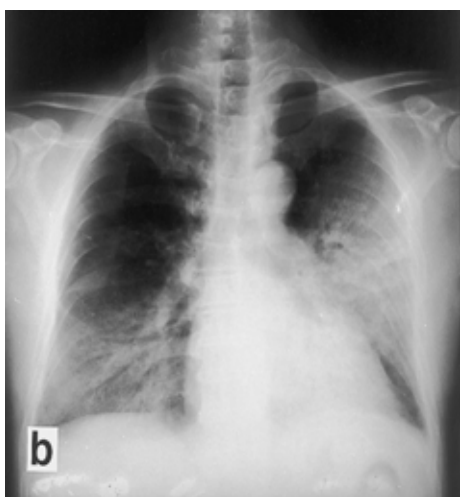
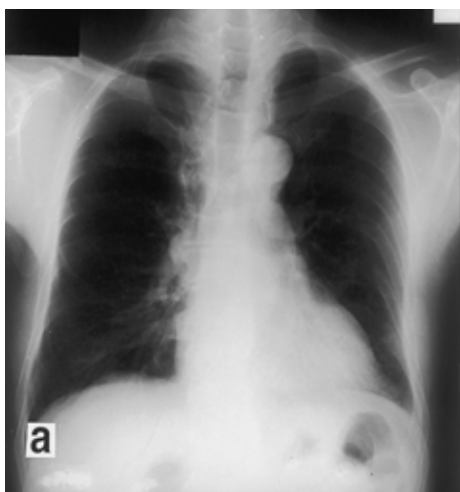


Fig. 2 (a) Chest X-ray on admission. A trace infiltrative shadow is seen in the right lower lung field. (b) Four days after admission. The infiltrative shadow with air-bronchogram developed rapidly in both lung fields.

下旬より腎、肝不全など多臓器不全が進行し、6月6日永眠された。肺の necropsy にて生検でみられたのと同様の器質化肺炎が見られたが、その程度はさらに高度であった。レジオネラ菌の培養は4月4日のみ陽性であったが、PCR では5月11日まで陽性が確認されている。IFA による血清抗体価は全経過を通じて陰性であった。

考 察

1995年3月20日午前8時過ぎに発生した地下鉄サリン事件では、5,000人以上の被害者と12人の死亡者がでた。有機リン中毒症においては多彩なムスカリン作用、ニコチン作用、中枢神経作用症状が認められる。ムスカリン作用としては胸部圧迫感、気道分泌の亢進、気管支収縮、縮腫、視力障害、鼻汁、唾液分泌、吐気、嘔吐、発汗などが生じる^{2,3)}。一方、ニコチン作用としては、易

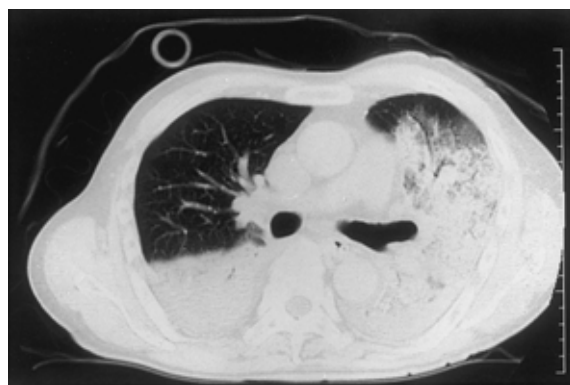


Fig. 3 Dense consolidation is seen in the right lower lobe and in the posterior side of the left lung field on chest CT. In the left lung, the infiltration is margined by ground-glass density and a perilobular pattern of infiltration, which is suggestive of interstitial change. A small amount of pleural effusion is also visible in the left thorax.

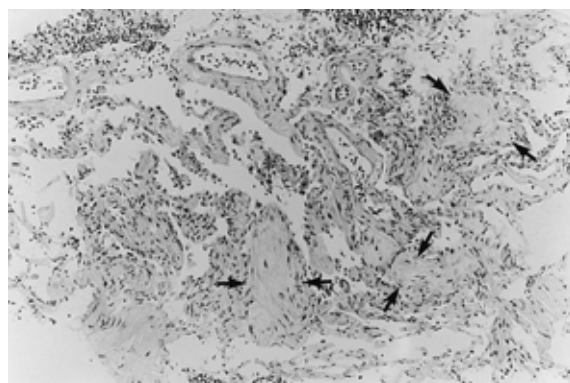


Fig. 4 Transbronchial lung biopsy showing organizing pneumonia. Alveolar spaces were occupied by a fibrous material (arrow), and abundant alveolar macrophages and type II pneumocyte hyperplasia are present.

疲労感、筋力低下、筋収縮、筋線維束攣縮、時に筋痙攣がみられる。舌筋、咽頭筋の筋力低下、喉頭痙攣などをおこせば嚥下、換気障害の原因になりうる。中枢神経症状としては頭痛、倦怠感、不安、緊張、高度曝露にて錯乱、運動失調、構音障害などが出現する¹⁾。東京地下鉄サリン事件では、重症例でも気道分泌亢進、気管支収縮、徐脈は必ずしも認められず、ニコチン作用優位の症状を呈したと報告されている^{4,5)}。本症例ではサリン曝露直後から、縮腫によると思われる眼球異和感、胸腔内苦悶感などのムスカリン作用症状、下肢筋力低下による歩行障害、咽喉頭筋群の筋力低下によると思われるむせ、ろれつの回らない感じといったニコチン作用症状、及び中枢神経症状の頭痛を認めた。サリン中毒の重症度⁵⁾として

は軽症相当である。

レジオネラ症は重症化しやすく本邦における救命率は52.9%⁶⁾である。また培養に特殊培地が必要であること、血清抗体価の上昇は本症例のように必ずしも認められないことなどによりその診断は困難なことが多い。一方、尿中特異抗原は敏感度、特異度ともに高く早期診断にも優れており⁷⁾、本症例では施行し得なかったが今後の普及が期待される。また本症例では広範な器質化肺炎が存在した。レジオネラ肺炎は他の細菌性肺炎に比べ器質化しやすく⁸⁾菌消失後も肺線維化を伴い呼吸障害が遷延することが多い⁹⁾。レジオネラ菌は種々の毒素、菌体外酵素を産生するが¹⁰⁾これらの肺障害には菌由来のプロテアーゼが関与しているとされ¹¹⁾重症化を促進する因子であると考えられた。

レジオネラ菌は自然環境に広く分布しており、温泉旅行などがレジオネラ症の発症誘因になっていることが多い¹²⁾。本症例ではサリン曝露当日温泉旅行に出かけており、ろれつのまわらない話し方をしたりビールを飲む際むせていたとの家族の証言がある。サリン曝露なしでもレジオネラに感染していた可能性も否定はできないが、ニコチン作用による咽喉頭筋群機能低下により micro-aspiration も含めた温泉水誤嚥が誘発されレジオネラ症発症の契機になったと推測される。高齢、大量飲酒など¹³⁾の他に有機リン中毒症による咽喉頭筋群機能低下は温泉旅行歴とともにレジオネラ感染症の重要な背景因子の一つであると考えられた。

本症例ではサリン曝露後、ニコチン作用による脱力、筋力低下がおき一旦改善傾向を示したものの、再び下肢脱力や咽喉頭機能不全を思わせるような同様の症状の出現をきたし曝露後8日目までも続いている。サリン曝露による急性症状の持続時間は約1～5日であり¹⁾、ほとんどの症例では速やかな症状の消失をみている¹⁴⁾。また有機リン中毒でみられる intermediate syndrome¹⁵⁾ (曝露後24～96時間後、acute cholinergic crisis から明らかに回復した後に出現する筋力低下を主とする神経障害)はサリン事件ではみられていない⁵⁾。一方レジオネラ症による神経症状は多彩であり、精神症状、頭痛が最も多く筋脱力、麻痺も見られ¹⁶⁾、胸部陰影が現われる以前に神経症状が出現することもある¹⁶⁾¹⁷⁾。本症例の一旦改善した後再び出現した下肢脱力、歩行障害はサリンによる影響にしては長期にわたりすぎておりレジオネラ症による神経症状であったものと推測された。

本症例では気管支鏡検査において中枢気道にも気管支炎所見が観察された。レジオネラ症における気管支病変は一般に呼吸細気管支や終末細気管支に限局し、より大きな膜様細気管支や気管支に炎症は及びにくいとされる¹⁸⁾¹⁹⁾。有機リン中毒症においては、薬剤の直接接触²⁾を

除き、気道粘膜障害の報告は見当たらず、先のサリン事件においても報告はない¹⁾⁴⁾⁵⁾²⁰⁾。サリンにより subclinical に存在していた気道分泌液貯留などが何らかの影響を与えた可能性は否定できないものの、レジオネラ症による中枢気道系の障害が生じたものと推測された。

本論文の主旨は第115回日本胸部疾患学会関東地方会(平成7年7月8日)で報告した。稿を終えるにあたり、血清抗体価の測定をしていただいた大阪市立大学医学部細菌学教室 藪内英子客員教授に深謝いたします。

文 献

- 1) 井上尚英, 槇田裕之: サリンによる中毒の臨床. 臨床と研究 1994;71(9):2374-2378.
- 2) 城下 尚, 伊藤秀明, 小島 勝: 有機リン中毒の病理. 中毒研究 1988;1:31-37.
- 3) Bledsoe FB, Seymour EQ: Acute pulmonary edema associated with parathion poisoning. Radiology 1972;103:53-56.
- 4) Suzuki T, Morita H, Ono K, et al: Sarin poisoning in Tokyo subway. Lancet 1995;345:980.
- 5) 日野原重明, 高杉伸克, 大生定義, 他: 聖路加国際病院サリン患者診療報告会から. 日本医事新報 1995;3706:47-56.
- 6) 高田信和, 相馬一亥, 土橋ゆかり, 他: 重症呼吸不全を呈したレジオネラ肺炎の検討. 北里大学病院における7例を中心として. 日胸疾会誌 1994;32:138-144.
- 7) 吉澤篤人, 古田島太, 杉山温人, 他: 尿中特異抗原が高値を示しレジオネラ肺炎と考えられた1例. 日胸疾会誌 1995;33(4):468-472.
- 8) Hernandez FJ, Kirby BD, Stanley TM, et al: Legionnaires' disease post-mortem pathologic findings of 20 cases. AJCP 1980;73:488-495.
- 9) Blackmon JA, Harley RA, Hicklin MD, et al: Pulmonary sequelae of acute Legionnaires' disease pneumonia. Ann Intern Med 1979;90:552-554.
- 10) 重野芳輝: レジオネラ肺炎は何故重症化するか. Pharma Medica 1989;7(9):95-100.
- 11) Williams A, Baskerville A, Dowsett AB, et al: Immunocytochemical demonstration of the association between Legionella pneumophila, its issue destructive protease, and pulmonary lesions in experimental legionnaires'disease. J Pathol 1987;153:257-264.
- 12) 藪内英子, 王 笠, 荒川迪生, 他: 日本の温泉中の Legionella 属菌の分布. 感染症誌 1994;68:549-551.
- 13) Victor LY: Could aspiration be the major mode of transmission for Legionella? Am J Med 1993;95:

- 13 15.
- 14) Morita H, Yanagisawa N, Nakajima T, et al: Sarin poisoning in Matsumoto. *Japan Lancet* 1995; 346; 290-293.
- 15) Senanayake N, Karalliedde L: Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. An intermediate syndrome. *N Engl J Med* 1987; 316; 761-763.
- 16) Johnson JD, Raff MJ, Arsdall JA: Neurologic manifestations of Legionnaires' disease. *Medicine* 1984; 63; 303-310.
- 17) 山本博昭, 霜島隆二, 近藤照貴, 他: 小脳失調および急性腎不全で発症したレジオネラ症の1剖検例. *呼と循* 1995; 43(9); 923-927.
- 18) 真鍋俊明, 中島正光: 在郷軍人病(レジオネラ症)の臨床と病理. *日胸* 1994; 53; 471-477.
- 19) Edelstein PH, Meyer RD: Legionella Pneumonias. *Respiratory Infections Diagnosis and Management*, 2nd ed., edited by Pennington, J.E., Raven Press, New York, 1988: 381.
- 20) Masuda N, Takatsu M, Morinari H, et al: Sarin poisoning in Tokyo subway. *Lancet* 1995; 345: 1446.

Abstract

Legionella Pneumonia Caused by Aspiration of Hot Spring Water after Sarin Exposure

Mitsuhiro Kamimura, On Katoh, Hiroshi Kawata, Koichiro Kudo,
Yoshihiro Yagishita*, Hitoshi Niino**, Kiyoshi Saitoh**
and Atsushi Saitoh***

Department of Pulmonary Medicine, International Medical Center of Japan

*Department of Anesthesiology, International Medical Center of Japan

**Department of Pathology, International Medical Center of Japan Toyama 1-21-1, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

***First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

A 72-year-old man was exposed to the sarin gas attack in a Tokyo subway on March 20 th, 1995. After exposure, he noticed eye discomfort, chest tightness, headache and weakness of the lower limbs and oropharyngeal muscles. Despite these symptoms, he visited a hot spring on the same day with his family.

On March 25 th, his muscle weakness progressed, and a low grade fever appeared. His muscle weakness disappeared 8 days after exposure to sarin, but respiratory failure rapidly developed, necessitating artificial ventilation within four day after hospitalization on March 28 th. Chemotherapy with erythromycin, imipenem/cilastatin, and steroid pulse therapy was begun. PCR and culture of sputum collected by bronchofiberscopy were positive for Legionella pneumophila, serogroup 1. His respiratory state improved, but subsequent infection with Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter cloacae, and Candida tropicalis/glabrata caused his death 71 days after admission. Oropharyngeal muscle weakness caused by sarin-mediated cholinesterase inhibition was strongly suspected as the cause of hot spring water aspiration. Transbronchial lung biopsy revealed organizing pneumonia with fibrosis. Bronchoscopic findings included redness, edema and fragility of all visible areas of the airway, which was thought to be due to bronchitis caused by Legionellosis.