

症 例

パラコートのハウス内散布により肝・腎障害を初発とし 呼吸不全を来して死亡した 1 例

岸本 卓巳¹⁾ 藤岡 英樹¹⁾ 山鳥 一郎²⁾
小崎 晋司¹⁾ 大家 政志¹⁾ 河端 美則³⁾

要旨：パラコート散布による中毒症例の報告は未だない。今回我々はビニールハウス内でパラコート散布中に肝・腎機能障害の繰り返しと肺障害を発症し、2 カ月後に呼吸不全により死亡した症例を経験した。本症例の胸部レ線・CT 像はパラコートによる肺障害の経過に一致しており、剖検時の肺組織像はパラコート中毒に合致するものであった。本例のようにビニールハウス内でパラコートを散布することでも進行性の肺障害を発症し死亡する危険性があるので、ハウス内でのパラコート散布についても十分な指導が必要であると考えられた。

キーワード：パラコート中毒，職業曝露，肺線維症，肝・腎障害

Paraquat poisoning, occupational exposure, Lung fibrosis, Hepatorenal dysfunction

緒 言

パラコートは強力な除草効果があるため、1962 年以降農業に広く使用されてきたが、その毒性が強いことから自殺目的に使用されることも稀ではない¹⁾。そのため、毒性についての研究あるいは予防措置は広範になされている。パラコートは主に消化管から、一部は皮膚あるいは気道からも吸収されることが知られている。内服によるパラコートによる障害の急性期には消化管の穿孔あるいは急性腎不全がその死因として重要である。一方、急性期を脱した症例では肺線維症が重要で、不可逆性であるためしばしば致命的である²⁾。診断は主に自殺目的で服毒するので難しくないが、パラコートを職業上散布することにより発生した中毒についての報告はない。今回、我々はビニールハウス内でパラコートを長期に常用していた症例で、肺・肝・腎臓障害を来し、呼吸不全が原因となって死亡に至った症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は 46 歳，男性で，主訴は全身倦怠感である。既

往歴には特記事項なし。職業歴では専業農家で主にハウス栽培を 25 年間行っていた。現病歴では平成 5 年 6 月初旬頃から全身倦怠感と食欲不振があるため、近医を受診したところ、血液検査にて鉄欠乏性貧血を指摘された。そのため、上部あるいは下部消化管の検査等を行ったが、異常はなく、経口鉄剤の投与で軽快した。しかし、6 月下旬になって肝機能障害が出現するとともに、自覚症状が改善しないため、7 月 1 日に岡山労災病院内科に紹介入院となった。入院時現症としては、37° 代の発熱と眼瞼結膜に軽度の黄疸を認めたがその他に異常は認められなかった。入院時の検査データは Table 1 のごとく、小球性低色素性貧血を認めるほか、蛋白および尿糖を認めた。生化学検査では T-Bil が 2.1 mg/dl と軽度上昇し、Che は軽度低下していた。また、BUN 38.8 mg/dl、Creat 2.1 mg/dl と腎機能障害も認めた。血清 CRP は 5.6 mg/dl と上昇していた。しかし、胸部レ線には異常陰影は認められなかった。入院後の諸検査でも特に異常が認められないため、無治療で経過観察を行い、T-bil、BUN、Creat 値は正常化した。しかし、食欲不振・全身倦怠感の改善は得られなかった。7 月 20 日には軽い咳嗽を認めたため胸部レ線を撮影したところ Fig. 1 のごとく、両側上肺野に間質性陰影を認めた。胸部 CT では胸膜直下を除く肺野に微細粒状網状陰影を認めた (Fig. 2)。そこで、右 S³ から経気管支肺生検と気管支肺胞洗浄 (BAL) を行った。BALF の細胞数は 4.7 × 10⁵/ml で Mac 70%、Lymph 22% (CD 4/8 0.58)、Eo 5%、Neutro 2.5%、Ba 0.5% であり、2 個採取された TBLB の組織像では肺胞腔内への異物巨細胞型の多核組織球の出現を伴った肺胞

〒702 8055 岡山市築港緑町 1 丁目 10 番 25 号

¹⁾岡山労災病院内科

〒700 0807 岡山市南方 2 丁目 13 番 1 号

²⁾国立岡山病院臨床検査科

〒360 0105 埼玉県大里郡江南町板井 1696

³⁾埼玉県立小原循環器病センター検査部

(受付日平成 9 年 5 月 22 日)

Table 1 Laboratory findings on admission

RBC	504 × 10 ⁴ /mm ³	Urea N	38.8 mg/dl
Hb	11.1 g/dl	Greatinine	2.1 mg/dl
WBC	6,400 /mm ³	UA	10.7 mg/dl
Nt	76.5 %	Na	131 mEq/l
Lym	13.5 %	K	3.3 mEq/l
Mon	8.0 %	Cl	93 mEq/l
Eo	2.0 %	FBS	109 mg/dl
Ba	0.0 %	T ₃	218.3 pg/dl
Plts	23.4 × 10 ⁴ /mm ³	T ₄	1.18 ng/dl
CRP	5.6 mg/dl	TSH	0.96 μIU/ml
ESR	1 hr 12 mm 2 hr 16 mm	CEA	1.3 ng/ml
T-Bil	2.1 mg/dl	ACE	8.7 lu/l
GOT	19 lu/l	Lysozyme	7.8 μg/dl
GPT	11 lu/l	ANA	Negative
AI-P	101 lu/l	Urinalysis	
ChE	283 lu/l	Protein	Positive
ZTT	11.6 Ku	Glucose	Positive
LDH	320 lu/l	Urobilinogen	Positive
-GTP	19 lu/ml	Ketone body	Negative
T-protein	7.8 g/dl	Occult blood	Negative
Alb	61.0 %	Sputum	
₁ -gl	3.3 %	Cytology	Class I
₂	9.4 %	Tbc	Negative
	8.8 %	Bacteria	<u>Streptococcus viridans</u>
	17.5 %		



Fig. 1 Chest X-ray film obtained on July 22, showing a reticular interstitial pattern in both upper lung fields.

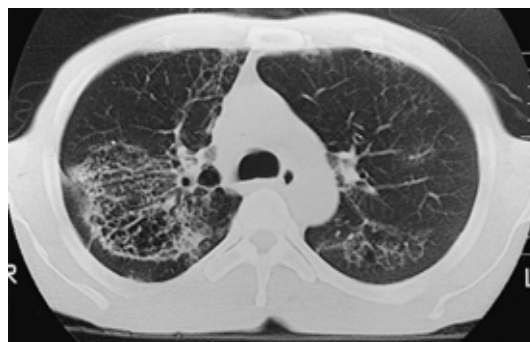


Fig. 2 Chest CT scan showing interstitial shadows compatible with lung fibrosis. Emphysematous changes appear around the fibrosis.

腔内器質化像を認めたが (Fig. 3), 診断は確定しなかった。また, 同時期には GOT 51 IU/l, GPT 57 IU/l と軽度肝機能障害を認めたが, 数日後には正常化した。その後病状は安定していたが, 8月8日突然労作時の呼吸困難が出現, 肝・腎障害の悪化を認めた。その時の肝・腎機能検査では T-Bil 7.0 mg/dl, GOT 286 IU/l, GPT 342 IU/l, BUN 64.5 mg/dl, Creat 3.4 mg/dl にまで上昇した。また, 胸部レ線上, 両側肺野の間質性陰影が増強し

た (Fig. 4)。胸部 CT では Fig. 5 に示すごとく, 全肺野に肺野濃度の上昇と微細粒状網状陰影の増強とその周囲の気腫化が顕著になった。そのため, 2度目の TBLB で右 S⁹ から2個組織を採取したところ, 異物巨細胞の出現を伴った肺泡腔内器質化像を認めたが, 線維化は膠原線維に富むより成熟した形であった。(Fig. 6)。この時点でもパラコート中毒は想定せず, 原因不明の間質性肺炎の増悪と考え, ステロイドパルス療法を2度にわたり繰り返したが効果なく, 肺の線維性かつ気腫性病変は進行した。一方, 肝・腎障害は一過性で10日後には正常化した。ところが, 肺病変の改善は認められず, 右気胸

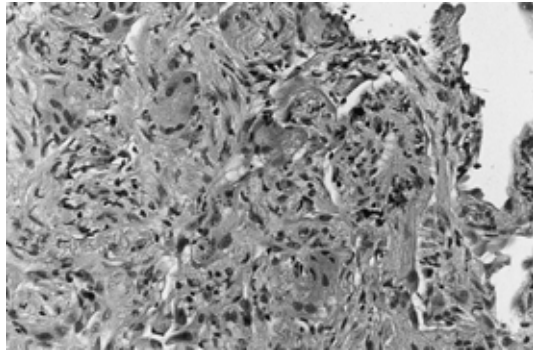


Fig. 3 First transbronchial lung-biopsy specimens, showing intraalveolar organization containing multinucleated histiocytes . (× 100, HE stain)

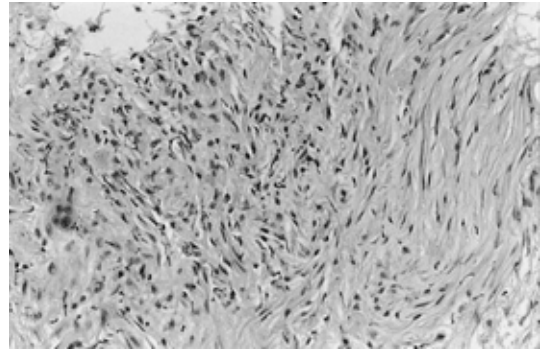


Fig. 6 Scnd transbronchial lung-biopsy, specimens, showing intraalveolar fibrosis . (× 66, HE stain)



Fig. 4 Chst X-ray films obtained on August 8, showing more reticulo-linear shadows in the upper and middle lung fields on both sides.



Fig. 7 Necropsy specimens of the lung, showing diffuse fibrosis and dilatation of centrilobular air spaces . (× 10, HE stain)

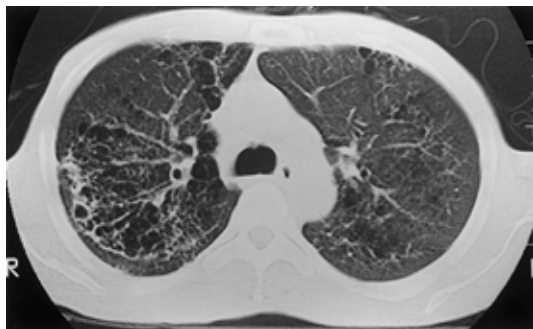


Fig. 5 Chest CT scan showing interstitial shadows and emphysematous changes more severe than those seen on July 22.

肺炎の合併が示唆された。また、腎機能は正常であったが、高度の肝機能異常と低酸素血症が認められるようになった。そして、9月10日に呼吸不全で死亡した。死後のNecropsyでは右肺下葉を採取したが、Fig. 7のごとく、正常の肺胞構造はほとんど消失し、広く線維性結合織の増生で置換され、その中に細気管支およびその周囲の気腔のみが拡張して残存していた。組織全体にリンパ球浸潤が見られたが、拡張した気腔内には好中球を多数容れている所もあった。異物巨細胞で周囲を囲まれた間質性肺気腫の腔も肺組織内に認めた。肝臓には特別な炎症細胞浸潤はなく、ごく少数の肝細胞内に軽度の胆汁うっ滞が見られたのみであった。また、腎臓には近位尿細管の軽度の変性像が認められた。以上の組織所見を総合すると薬剤性の肺・肝臓・腎臓障害の可能性が考えられたので、死後家族の同意のもとに仕事場であるハウス内を検証したところ、24%パラコートを含む農薬を発見した。家族の証言によりこの農薬をマスク等の防具を使用せず約25年間常用していたことが判明したため、本症例の肺・肝臓・腎臓障害はハウス内での曝露によるパラコート中毒であると診断した。なお、臨床経過中自

の合併もあり、呼吸状態が悪化したため8月25日からは人工呼吸器により管理したが、Table 2に示す如く、白血球増加とともにCRPが高値を示し、緑膿菌による

Table 2 Laboratory findings before death

RBC	428 × 10 ⁴ /mm ³	Urea N	9.5 mg/dl
Hb	12.5 g/dl	Greatinine	0.3 mg/dl
WBC	27,400 /mm ³	UA	6.4 mg/dl
Nt	88.5 %	Na	133 mEq/l
Lym	7.5 %	K	3.4 mEq/l
Mon	4.0 %	Cl	89 mEq/l
Eo	0.0 %	FBS	124 mg/dl
Ba	0.0 %	Urinalysis	
Plts	39.3 × 10 ⁴ /mm ³	Protein	Positive
CRP	14.1 mg/dl	Glucose	Positive
ESR	1 hr 78 mm 2 hr 136 mm	Urobilinogen	Positive
T-Bil	4.8 mg/dl	Ketone body	Negative
GOT	46 lu/l	Occult blood	Negative
GPT	99 lu/l	Bilirubin	Positive
Al-P	907 lu/l	Blood gas analysis (FiO ₂ 70%)	
ChE	215 lu/l	PH	7.46
ZTT	11.7 Ku	PaO ₂	48.9 mmHg
LDH	473 lu/l	PaCO ₂	37.2 mmHg
-GTP	312 lu/ml	HCO ₃ ⁻	26.2 mmol/l
T-protein	6.7 g/dl	SO ₂	86.6 %
Alb	48.7 %	Sputum	
₁ -gl	5.6 %	Bacteria	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1 × 10 ⁶ /ml
₂	13.8 %		<i>Serratia marcescens</i> 8 × 10 ⁶ /ml
	12.1 %	Cytology	Class II
	19.8 %	Tbc	Negative

殺目的にパラコートを内服した事実はなかった。

考 案

パラコートは消化管からの経口摂取のほかに、皮膚あるいは気道からの吸収が知られている。一度血中に吸収されたパラコートは肺のみならず、肝、腎、副腎、膵臓、筋肉に取り込まれる³⁾。急性期では肝、腎と主に経路となる消化管の障害が重要であるが、慢性期になると進行する肺病変が問題となる。一般にパラコートによる肺障害では48時間以内に発症する急性肺水腫とそれ以降の生存者に月の単位で発生する破壊性の強い肺線維症と難治性反復性の気胸の3つが代表である。その理由として、パラコートによる肺病変の成因は吸収されたパラコートが肺の肺胞上皮に選択的に取り込まれ、細胞内にて酸化/還元される時にスーパーオキシドが生じ上皮細胞に障害を来す⁴⁾からである。また、平井らはCytochrome oxidase 阻害によりミトコンドリアが障害されるため、上皮細胞に破壊が起こると報告している⁵⁾。肺の線維化は飲んだ後7から10日目から始まると言われている。近年、肺病変の進行については胸部CT画像を用いることにより、その経過観察が容易になった⁶⁾。すなわち、最初はスリガラス陰影ではじまり、次第に気管支拡張を含むair space consolidationまたは不整形陰影を来し、肺の線維性変化が顕著となる⁷⁾。特に胸膜直下、

Cortical zoneは正常に保たれそれより内側から肺門部にかけて肺野濃度が上昇し、その後この部の網状線状影が明瞭となり、背部で濃度を増しながら中枢側へ収縮し次第に萎縮する。胸膜直下は中枢側に収束されることにより、過膨張となりブラが形成される。末梢を残し、中枢側に強い線維化を来するのがパラコートによる肺線維症の特徴である^{8,9)}。さらに、本症例では平成5年8月8日に病状が急に増悪したが、20日前に気管支肺胞洗浄(BAL)を行っていた。BALが慢性間質性肺炎を急性増悪させることは周知のごとくであり、BALが緩徐に進行していた線維化を急に悪化させた可能性は否定できない。また、気胸の合併もパラコートによる慢性期の合併症であったと思われる。本症例ではパラコートの服用について問診するとともにパラコートを所持していなかどうかを確かめたが、その事実がなかったことから、パラコート中毒と生前診断ができなかった。しかし、胸部CTの所見の経過はまさに上述のごとくであり、早期からパラコートの職業性中毒を疑い、高濃度酸素の投与をひかえるべきであったと思われた。また、血中あるいは尿中のパラコートの検査を行っておくべきであったと反省させられた。

一方、パラコート肺の組織学的な特徴では初期の変化は胞隔のうっ血、水腫が主体で、続いて肺胞腔内巢状出血、滲出、胞隔そして肺胞道に硝子膜が出現する。その

後，滲出液中に幼若間葉系細胞が出現し，線維芽細胞や細い膠原線維をともなって器質化が始まる．2度目のTBLBの際に認められた肉芽腫を思わせる変化はこの器質化の時期であると考えられる．その後の進展は硝子膜の器質化も見られ，胞隔の線維化と肥厚を示し，II型肺胞上皮障害によると考えられる胸膜下の虚脱性線維化も見られる．この組織所見は胸部CTにおいても確認されている．特発性間質性肺炎慢性型とは肺胞腔内線維化が主体である点が異なる¹⁰⁾¹¹⁾．また，肝臓の病理所見としては小葉中心性の肝細胞壊死と変性あるいは小葉胆管上皮の損傷のために生ずる胆汁うっ滞が特徴である．本症例においても初診時にビリルビンが高値を示しており，死後の組織所見も上述の変化と合うものであった¹⁾．一方，腎臓の所見では近位あるいは遠位尿細管の水腫様変性，壊死が強く，急性尿細管壊死の像をとるが⁶⁾，本症例は剖検時には尿細管の軽度の変性像を見るのみであった．肝・腎臓障害は全身倦怠感を主訴とした平成5年6月から認められていた．そして，その後3度増悪したが，無治療で軽快した．2度目の増悪以降は入院していたため，新たな曝露は考えられない．肺病変の増悪の時期と一致していたことは興味深い，この原因は不明である．本症例ではパラコートを極く少量吸入したため，激症の反応なしに多臓器不全が進行したものと推察している．以上の結果とパラコートを自殺目的で飲んだ形跡がないことから，パラコートの散布中に起こったパラコート中毒により，肝・腎障害と進行する肺病変により死亡にいたったと診断した．本症例の場合パラコートの吸収経路としては，皮膚または気道からの可能性がある．皮膚からの吸収で肺障害を起こしたとの報告¹²⁾¹³⁾もあるが，パラコートによる皮膚炎が原因でその程度は強く，本症例のごとく皮膚病変が認められなかった場合は必ずしも皮膚からとは断定できない．また，気道からの吸収による肺病変の発生についての報告はほとんどない¹⁴⁾．無治療のまま肝・腎臓障害は増悪と改善を繰り返し，肺障害はパラコート中毒の臨床経過に一致して増悪し，最終的にはほぼ典型的なパラコート肺の状態で死亡に至ったと思われる．以上，ハウス内散布によるパラコート肺の貴重な症例を経験したので報告した．

文 献

- 1) 内田昭夫：パラコート中毒．現代医療 1989;21: 951-955.
- 2) 若杉長英：パラコート中毒の病理．救急医学 1987; 11:935-940.
- 3) 篠崎正博，徳永尚登，加来信雄，他：パラコート中毒の臨床 多臓器障害．救急医学 1987;11: 951-956.
- 4) 吉岡敏治，岸川政信，岩井敦志，他：パラコート中毒．救急医学 1987;11:1682-1688.
- 5) 平井圭一，伊野木清三：パラコート細胞毒性の機構．救急医学 1987;11:927-934.
- 6) 影山淳一，佐藤 功，川瀬良郎，他：高分解能CTで肺病変を経時的に観察し得たパラコート中毒の救命例．呼と循 1990;38:273-276.
- 7) 原 宏紀，米山浩英，田辺 潤，他：胸部X線およびCTにて肺線維化の経過を観察し得たパラコート中毒の1例．日胸会誌 1991;29:638-643.
- 8) Lee SH, Lee KS, Ahn JM, et al: Paraquat poisoning of the lung: Thin-section CT findings. Radiol 1995; 195:271-274.
- 9) Im JG, Lee KS, Han MC, et al: Paraquat poisoning: Findings on chest radiography and CT in 42 patients. AJR 1991;157:697-701.
- 10) Takahashi T, Takahashi Y, Noi M: Remodeling of the alveolar structure in the paraquat lung of humans: A morphometric study. Hum Pathol 1994; 25:702-708.
- 11) ニノ村信正：パラコート中毒症40剖検例の肺病変についての検討．日胸会誌 1986;24:437-446.
- 12) 亀井清光，本多悌二，田村康二，他：皮膚より吸収されたと思われる Paraquat 中毒の1剖検例．内科 1981;48:156-159.
- 13) Papis SA, Maniati MA, Kyriakidis V, et al: Pulmonary damage due to Paraquat poisoning through skin absorption. Respiration 1995;62:101-103.
- 14) Fraser RG, Pare JAP, Pare PP, et al: Diagnosis of diseases of the chest. Philadelphia, Sanders, 1991, vol 4, pp 2448-2450.

Abstract

Lethal Paraquat Poisoning Caused by Spraying in a Vinyl Greenhouse of Causing Pulmonary Fibrosis with Hepatorenal Dysfunction

Takumi Kishimoto, Hideki Fujioka, Ichiro Yamadori²⁾, Masashi Ohke,
Shinji Ozaki¹⁾ and Yoshinori Kawabata³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Okayama Rousai Hospital, Okayama 702-8055, Japan ²⁾Department of Clinical Pathology, National Okayama Hospital, Okayama 700-0807, Japan

³⁾Department of Laboratory Medicine, Ohara Cardiovascular Disease Center, Saitama 360-0105, Japan

A 46-year-old man was hospitalized because of general fatigue. He died of respiratory failure caused by hepatorenal dysfunction. Histologic findings in the lungs were consistent with paraquat poisoning. However, he did not have a history of drinking paraquat, but did have an occupational history of spraying paraquat in a vinyl greenhouse. Retrospectively, chest X-ray films and CT scans showed findings typical of paraquat poisoning. We should inform farmers that paraquat can be toxic when used in vinyl greenhouses.