

●症 例

静注用 Ciprofloxacin が有効であったレジオネラ肺炎の 2 例

佐々木英祐¹⁾ 貝田 英之¹⁾ 泉川 公一¹⁾ 泉川 欣一¹⁾
 原 耕平¹⁾ 平潟 洋一²⁾ 朝野 和典³⁾ 河野 茂³⁾

要旨：シプロフロキサシンの静脈内投与が有効であったレジオネラ肺炎の 2 例を経験した。第 1 例は 69 歳の男性で温泉の入浴歴があり、かなり重篤な肺炎で入院してきたが、初期の尿中抗原は陰性であった。β-ラクタム系抗菌薬に全く反応せず、シプロフロキサシンの静脈内投与で軽快、回復期の *L. pneumophila* serogroup 6 に対する抗体上昇により確診された。第 2 例は 48 歳の男性で、基礎に拡張型心筋症があり、感冒様症状で始まったが 5 日後に呼吸困難と喘鳴を呈し、心不全と肺炎で入院した。β-ラクタム系に反応せず、シプロフロキサシンの静脈内投与で軽快、回復期の *L. pneumophila* serogroup 6 に対する抗体上昇により確診が得られた。これらの 2 例は、早期に診断が得られず、retrospective に本剤が奏効したと考えられた例であった。

キーワード：レジオネラ肺炎、シプロフロキサシン、市中肺炎、重症肺炎

Legionella pneumonia, Ciprofloxacin, Community acquired pneumonia, Severe pneumonia

はじめに

レジオネラ肺炎の治療には、エリスロマイシンの静注が第一の選択薬で、これにリファンピシンやミノサイクリンの併用が奨められている¹⁾。近年ニューキノロン薬の効果も認められているが、本邦では 2000 年 9 月から注射用シプロフロキサシンが認可され、すでにその効用についての報告がなされている^{2)~5)}。我々もレジオネラ肺炎に注射用シプロフロキサシンが奏効した 2 例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1：N.N. 69 歳，男性。

主訴：咳嗽，呼吸困難。

家族歴，既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：2001 年 11 月 25 日雲仙の温泉に入浴した。翌日より仕事には行ったが咳嗽があり，28 日に近医を受診，風邪薬を貰って自宅で安静にしていた。12 月 1 日トイレに行った後に動けなくなり，救急車で本院を訪れ，直ちに入院となった。

入院時現症：顔面紅潮あるも意識は清明。体温 38.4℃，脈拍 90/分，整，呼吸数 32/分。頸部のリンパ節は触知

せず，心音純，ほぼ全肺野に水泡音を聴取，肝・脾は触れず，下肢の浮腫もなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：血圧 84/50 mmHg。血液ガスでは PaO₂ 25.7 Torr と高度の低酸素血症を認めた。白血球増多と好中球増加があり，CRP，赤沈，α₂-グロブリン，LDH の上昇をみとめ，同時に尿素窒素とクレアチニンの上昇をみとめた。胸部 X 線像 (Fig. 1a, b) では，右上中肺野と左中肺野を主とする浸潤影を認め，CT でも両側後面に濃厚な浸潤影があったが，気管支の閉塞は認められず，肺門リンパ節の腫脹はなかった。潜伏期が短かく，温泉の入浴歴もあることから，レジオネラを含む重症肺炎を考えた。

入院後経過：Fig. 3 にその経過を示した。入院時は急性呼吸不全の状態と判断し，直ちに酸素吸入と輸液および昇圧剤を投与した。呼吸困難はこれらの治療によって消失し，PaO₂ は 4 日後には 81.5 Torr と改善した。胸部の陰影より細菌性肺炎の診断のもとに，セフトジジム (CAZ) とリファンピシン (RFP) を併用したが，陰影はなお増強し (Fig. 3)，白血球増多と好中球増多も顕著となり，軽度のビリルビン上昇 (総ビリルビン 2.50 mg/dl) も現れたので，喀痰培養は *α-streptococcus* のみであったが，嫌気性菌や *Pseudomonas* 属の関与も考えメロペネム (MEPM) とミノサイクリン (MINO) の併用を行い，ステロイド剤と γ-グロブリン製剤の投与も開始した (RFP はそのまま持続)。しかし発熱はなお持続，白血球数や CRP の改善もなく，陰影も減少しないため，これらの投薬を中止し，広域抗菌薬であるシプロフロキ

〒859-1504 長崎県南高来郡深江町丁 2405

¹⁾ 榮和会泉川病院

²⁾ 長崎大学医学部附属病院検査部

³⁾ 長崎大学医学部第 2 内科

(受付日平成 14 年 7 月 18 日)

Table 1 Laboratory findings on admission

	Case 1	Case 2		Case 1	Case 2
1 Hematology			4 Blood gas analysis		
WBC (/mm ³)	9,300	9,300	pH	7.424	7.486
Neut (%)	88.6	70.9	PaCO ₂ (torr)	42.5	31.9
Lymph (%)	4.0	21.7	PaO ₂ (torr)	25.7	57.3
Mo (%)	6.8	6.2	O ₂ sat (%)	48.5	91.6
Eo (%)	0.1	0.8	5 Bacteriology		
Ba (%)	0.5	0.4	(except Legionella)		
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	426	411	a) Culture		
Hb (g/dl)	13.5	12.4	in sputum	α-strept(+)	α-strept(+)
Plt (×10 ⁴ /mm ³)	26.0	40.3	in blood	(-)	N.D.
2 Biochemistry			b) Tubercle bacilli		
TP (g/dl)	6.0	4.9	PCR	(-)	N.D.
T-bili (mg/dl)	1.70	0.70	c) Serological titers		
GOT (IU/L)	21	79	(normal ranges)		
GPT (IU/L)	13	120	My. pneu (<4)	< 4	< 4 → 4
LDH (IU/L)	590	393	Chl. pneu		
γ-GTP (IU/L)	13	138	IgG (<0.9)	0.17	0.09 → 0.06
T-chol (mg/dl)	113	150	IgA (<0.9)	0.61	0.1 → 0.29
CHE (ΔPH)	0.50	0.80	Infl. A (<4)		8 → 8
BUN (mg/dl)	91.8	19.0	" B (<4)		<4 → <4
Cr (mg/dl)	3.01	0.97	Adeno. (<4)		<4 → <4
3 Serology			Cox B ₂ (<4)		<4 → <4
CRP (mg/dl)	29.5	3.0	Parainf. 1 (<16)		<10 → <10
ESR (mm/h)	106		" 3 (<16)		40 → 40
Fraction			Cox. burnetti		
Al (%)	43.5	56.7	Ag	(-)→(-)	
α ₂ -gl (%)	13.6	12.9	Ab IgG	<16 → <16	
			IgM	<16 → <16	

ND=not done

サシン (CPFX) 600 mg/日とイミペネム (IPM/CS) 1.0 g/日の両抗菌薬の投与に切替えた。

12月10日の時点で、入院時の検体(発病後7日目)で結核菌 PCR は陰性、*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* や *Coxiella burnetti* 抗体も陰性で、*Legionella pneumophila* (以下 *L. pneumophila* と略) に対する尿中抗原も陰性であることが判明した。しかし、これらの抗菌薬を投与してからは、発熱は漸次 37°C 台となり、CRP も好転し、陰影も減少し (Fig. 3), 尿素窒素やクレアチニンも正常化した。12月17月頃より GOT (63 IU) および GPT (55 IU) の上昇をみとめたため、抗菌薬の影響も考えて CPFX と IPM/CS は 14 日間の投与で中止し、スルバクタム・セフォペラゾン (SBT/CPZ) 1.0 g/日の投与で経過をみた。12月28日 *L. pneumophila* に対する回復期の血清診断で (Table 2), レジオネラ肺炎 (*L. pneumophila* serogroup 6) の診断が得られた。

2002 年 1 月より 2 月にかけて、喀痰中より緑膿菌や MRSA が検出されたが菌量は少なかったのでコロナイゼーションと考えて経過を観察、胸部の陰影は 2 月 13

日の時点で完全に消失、3 月 5 日退院となった。

症例 2: K.S. 48 歳, 男性。

主訴: 呼吸困難。

家族歴: 特記すべきものはない。

既往歴: 30 歳頃拡張型心筋症にて他の病院で精査、その後放置されていた。2000 年 8 月本院で拡張型心筋症の精査が行われ、その後これに対し内服薬の投与が行われていた。

現病歴: 2002 年 1 月 28 日感冒様の症状があり、内服薬の服用にても余り軽快せず、倦怠感があった。2 月に入り、やや息苦しくまた不眠も続き、2 月 5 日の朝に、息苦しく喘鳴があったため本院に来院し、直ちに入院となった。

入院時現症: 意識は清明。体温 37.2°C, 脈拍 96/分, 整, 呼吸数は 25/分。心音は純で、呼吸音は減弱していて、左側後面で軽度の捻髪音を聴取した。肝・脾触れず、下肢の浮腫も軽度であった。

入院時検査成績: Table 1 に示したように、軽度の白血球増多と好中球増加があり, LDH, α₂-グロブリン, CRP

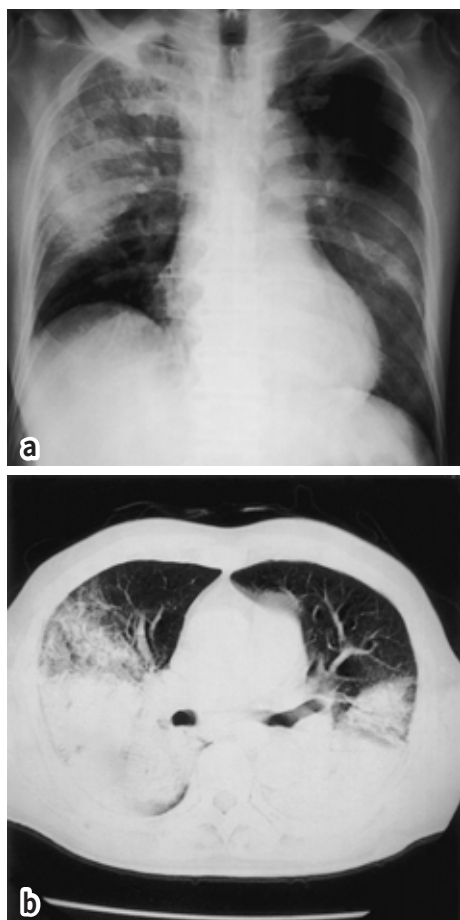


Fig. 1 Chest radiograph and computed tomogram of case one on admission.

a: PA chest radiograph showing infiltrative shadows in the right upper and both middle lung fields. b: Computed tomogram shows diffuse infiltrates in both posterior lobes.

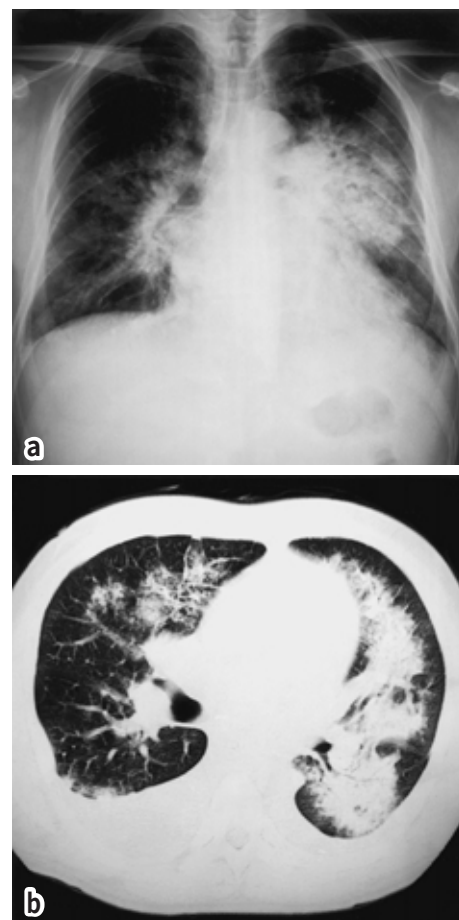


Fig. 2 Chest radiograph and computed tomogram of case two on admission.

a: PA chest radiograph showing massive infiltrative shadows in the hilar region with cardiac dilatation. b: Computed tomogram showing scattered infiltrates in both lungs.

の軽度上昇をみとめ、GOT ならびに GPT の上昇と軽度の低酸素血症をみとめた。心電図では low voltage と $V_1 \sim V_4$ にて ST の軽度低下も認めた。胸部 X 線像 (Fig. 2a, b) では心拡大と共に左肺野および右肺門部にかけて気管支透亮像を伴う浸潤影がみられ、CT では両側に肺門側優位の consolidation があってとくに左側に強く、末梢には小葉間隔壁の肥厚があり、両側の心肥大と共に、左側下部に胸水がみとめられた。

入院後経過：入院時は心不全が主徴であると判断し、酸素吸入と共に利尿薬や昇圧剤を開始した。急性相反応物質の上昇より炎症の存在も考えて CAZ 1.0 g の投与を行い (Fig. 4)、入院時よりステロイド薬も併用した。一時解熱をみたが再び 37°C 台の微熱がみられ、白血球数および好中球の増多 (ステロイドの影響も考えたが) と CRP の増加をみとめ、*L. pneumophila* に対する尿中抗原は陰性であったが、その他の serogroup によるレジオ

ネラや CAZ 耐性のグラム陰性桿菌、嫌気性菌の関与も念頭に入れて、広域抗菌薬である CPF 600 mg/日と IPM/CS 1.0 g/日の併用を行った。投与後、体温も漸次平熱となり、白血球数や CRP も著明に改善し、胸部の陰影も減少し (Fig. 4)、CPF 投与後 10 日目の 2 月 20 日の時点では諸症状と胸部陰影の消失をみた。2 月 21 日に患者の回復期の血清で *L. pneumophila* serogroup 6 に対する抗体が、急性期の 128 倍に比し 1,024 倍と高値を示し (Table 2)、本血清型による肺炎と診断した。

なお本患者は、2 月下旬には肺炎と思われる陰影は改善の傾向にあったが、2 月 28 日に急性心不全の状態で死亡した。本肺炎が直接の誘因であったかは明らかでなかった。

考 察

1976 年 7 月米国のフィラデルフィアにおいて原因不

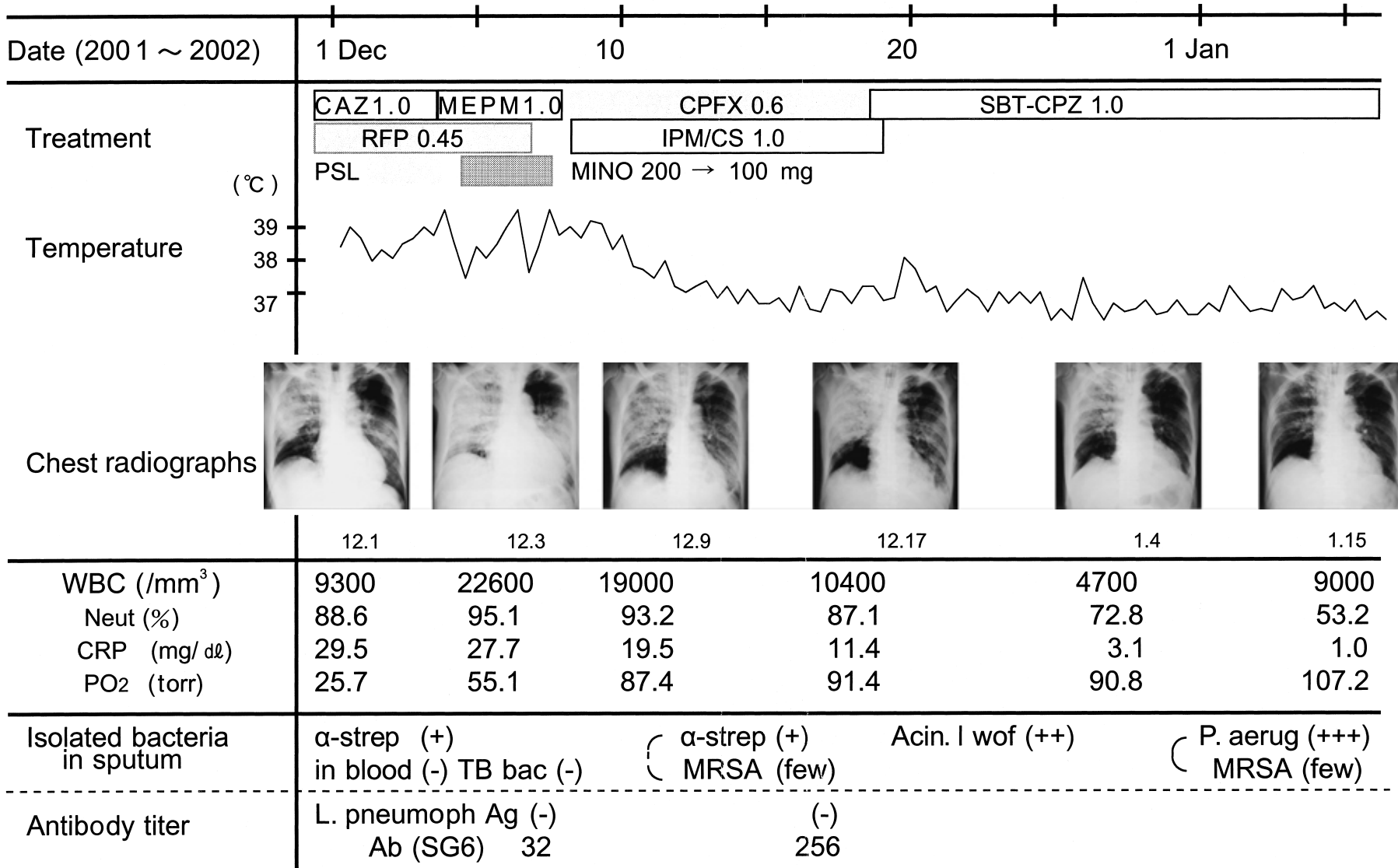


Fig. 3 Clinical course of case 1

Table 2 Results of test for *L. pneumophila* infection

	Case 1		Case 2	
	5th Dec, 2001	19th Dec, 2001	7th Feb, 2002	21st Feb, 2002
1 Antigen in urine				
Binax (SG 1)	(-)	(-)	(-)	(-)
Biotest	(-)	(-)	(-)	(-)
2 Serology				
<i>L. pneumophila</i> SG 1	128	128	128	128
<i>L. pneumophila</i> SG 2	16			
<i>L. pneumophila</i> SG 3	16	64	32	128
<i>L. pneumophila</i> SG 4	16	32	32	64
<i>L. pneumophila</i> SG 5	32	64	32	64
<i>L. pneumophila</i> SG 6	32	256	128	1,024
<i>L. bozemanii</i> SG 1		32		64

SG=serogroup

明の集団肺炎が発生し、*L. pneumophila* がその原因菌として発見された⁶⁾。わが国では斎藤らが最初の報告を行って以来⁷⁾散発的な報告がみられていたが、厚生省レジオネラ研究班が診断の指針や基準を作成して啓蒙が計られ⁸⁾、また尿中抗原による診断法が用いられるようになってからは⁹⁾、早期の診断が可能となって、日常の診療において念頭におくべき疾患となっている¹⁰⁾。

本症における最近の話題は、全国の温泉の浴槽水がレジオネラ属菌に高頻度に汚染されていること、1994年にわが国でも pontiac fever の発生 (45 名) がみられたことや、診断における PCR 法の有用性などが挙げられている¹¹⁾。

レジオネラはとくに水系を介しての感染が多く、種々の給水系や温水、浴場からの発症があることが確かめられ、事実わが国でもそのような症例が報告されて¹⁰⁾¹¹⁾、温泉や各種浴場施設における塩素濃度の十分な管理が義務づけられてきている。第 1 の症例においても、雲仙における温泉の元泉とされている浴水に浸った翌日から咳嗽が生じ、6 日後に急激に呼吸不全を伴う重症肺炎の状態で搬送されてきたことから、その発症に温泉水が関与していることは大いに考えられた。

1999 年 4 月施行されたいわゆる感染症新法における確定診断基準では¹³⁾、特異染色、培養分離法、遺伝子診断法 (PCR, DNA プローブ法)、抗原検出法 (尿中可溶性抗原検出) および抗体検出法が示されているが、1995 年当時における斎藤の琉球大学における成績では、依頼検体 45 症例のうちの培養陽性例はわずか 2 例のみと報告されており、培養法の感度は不十分と考えられる¹⁾。最近では早期診断法としての尿中抗原検出の意義が称えられ、そのキットも用いられるようになり、その陽性率も 86.8~97.4% と高率で、その臨床的有用度は高いとされる⁹⁾。本症例においては、入院時の尿検体を提出したが

結果は陰性で、早期に診断が得られなかった (尿中抗原は CDC 基準で、現在使われている Binax では、serogroup 1 しか陽性にならないとされている⁹⁾)。

レジオネラ肺炎に対する治療方針としては、細菌感染症であるので、抗菌薬の投与が第一である。しかし重症な場合には DIC や ARDS を合併して予後が極めて不良なこともあるので、救命的な意味での酸素療法や呼吸補助療法に加えて、ステロイド薬の短期十分量の投与が必要とされる¹⁾。我々が経験した 2 症例はいずれも市中肺炎の形で入院した患者であったが、病変の拡がりや低酸素血症などを含めて極めて重症な肺炎で、酸素療法、呼吸補助療法に加えて、ステロイド薬の投与も行った。

レジオネラのキノロン系抗菌薬の有効性については、基礎的な面からも¹⁴⁾¹⁵⁾臨床的な面からも確認されている^{2)~5)}。Unertl ら¹⁶⁾は immunocompromised host に発症した 2 例と、EM, RFP との単独または併用療法に失敗した 4 例を含む 10 例の重症レジオネラ肺炎に CPFEX 静脈内投与で 8 例に効果が認められたと報告し、Hooper ら¹⁷⁾はシクロスポリン A 投与例に発症した 2 例のレジオネラ肺炎に CPFEX が有効であったとの報告を行っている。わが国では、岡野ら²⁾、塚平ら³⁾、Haranaga ら⁴⁾がレジオネラ肺炎に CPFEX の静脈内投与で軽快をみた各 1 例の症例報告を行い、また健山ら⁵⁾は、EM 静注投与の 35 例と CPFEX 静注投与の 5 例において、前者では 88.6% (35 例中 31 例有効)、後者では 80.0% (5 例中 4 例) と、その有効性は変らなかったと報告している。わが国では唯一のニューキノロン静注薬である CPFEX のレジオネラ肺炎に対する効果を、今後なお使用例を積み重ねて有効率のみならず副作用の発現も含めて検討していく必要があろう。

本症例では早期にレジオネラ肺炎の診断が得られなかったため、Ciprofloxacin 静注の段階では、一般的な

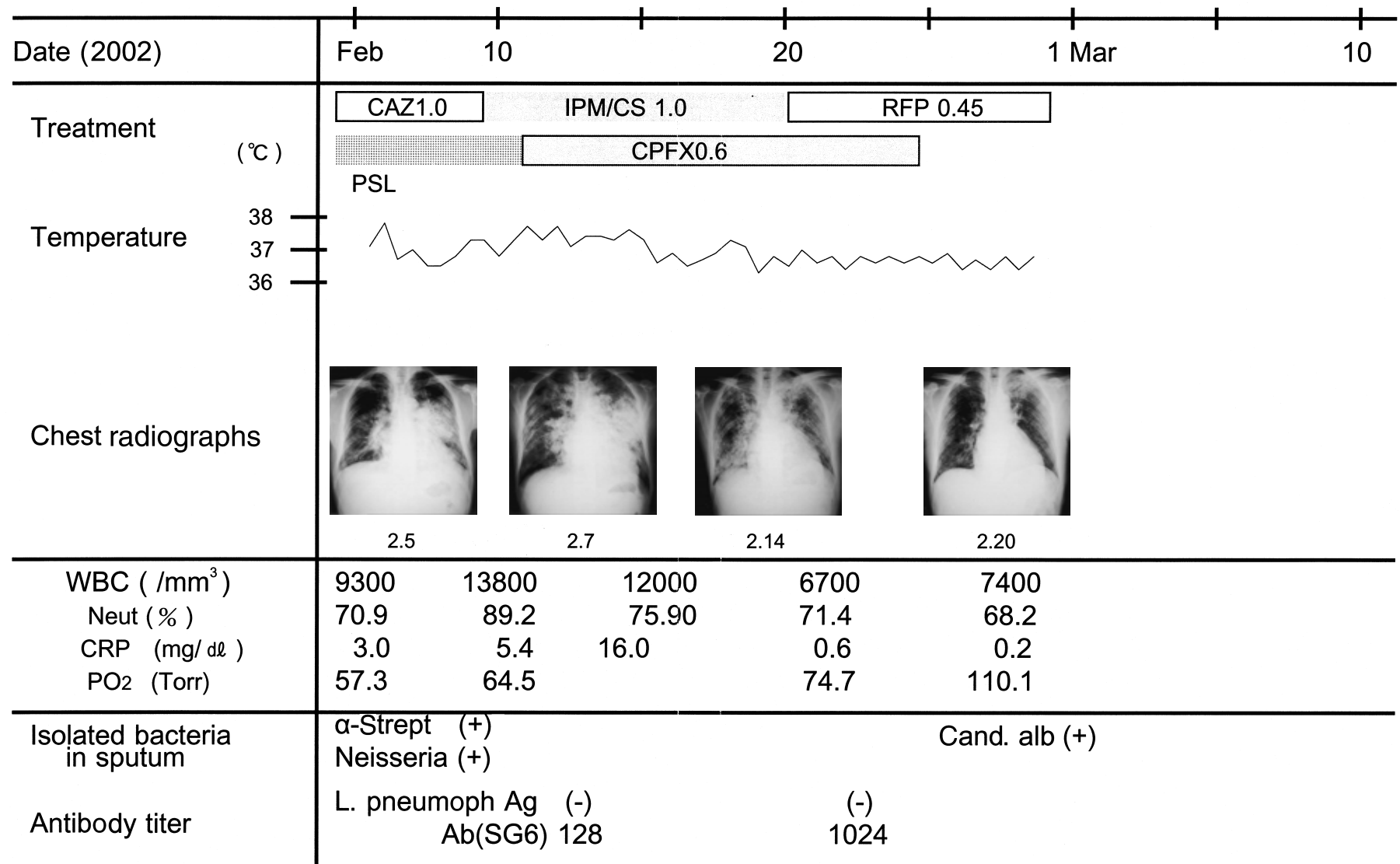


Fig. 4 Clinical course of case 2

細菌性肺炎の適応と考えて投与したものであった。従って、その投与法はキノロン系とカルバペネム系の併用と変則的で、いささか本剤投与の適応から離れたものとなったが¹⁸⁾、その投与が retrospective にレジオネラ肺炎に対する本剤の有効性を実証する結果となった。

謝辞：これら症例について、Coxiella の抗原および抗体の検査を頂きました東北大学加齢研究所の渡辺 彰先生に深謝致します。

文 献

- 1) 斎藤 厚：近年注目された病原体による感染症—レジオネラ感染症—。鳥飼勝隆編，話題の感染症，金原出版，東京，1995；164—173。
- 2) 岡野義夫，元木徳治，三木真理，他：Ciprofloxacin 静脈内投与が奏功したレジオネラ肺炎の1例。日呼吸会誌 2001；39：949—953。
- 3) 塚平晃弘，大久保善雄，高師修治，他：注射用 Ciprofloxacin による重症レジオネラ肺炎の治療。日呼吸会誌 2002；40：245—248。
- 4) Haranaga S, Toyama M, Arakaki N, et al: *Legionella pneumophila* pneumonia successfully treated with intravenous ciprofloxacin. Intern Med 2002；41：1024—1028。
- 5) 健山正男，新垣紀子，當山真人，他：レジオネラ肺炎におけるシプロフロキサシン静注薬の治療成績の検討。日本化学療法学会雑誌 2002；50（増）：125 S。
- 6) McDade JE, Shepard CC, Fraser DW, et al: *Legionnaires' disease*: Isolation of bacterium and demonstration of its role in other respiratory diseases. N Engl J Med 1977；297：1197—1203。
- 7) 斎藤 厚，下田照文，長澤正夫，他：本邦ではじめての *Legionnaires' disease*（レジオネラ症）の症例と検出菌の細菌学的性状。感染症誌 1981；55：124—128。
- 8) 厚生省レジオネラ研究班：厚生省レジオネラ肺炎診断基準と診断・検査及び治療指針。1992 発行。
- 9) 新垣紀子，比嘉 太，小出道夫，他：レジオネラ肺炎に対する早期診断法としての尿中抗原検出法の意義。感染症誌 1999；73：421—427。
- 10) Tateyama M, Arakaki N, Koide M, et al: *Legionella pneumonia*: Present status in Japan. Intern Med 2002；41：60—61。
- 11) 真柴晃一，浜本龍生，鳥飼勝隆：温泉水の誤嚥により発症したと考えられるレジオネラ肺炎の1例。感染症誌 1993；67：163—166。
- 12) 徳田 均，矢作直也，笹井昭吾，他：公衆浴場での溺水後発症した *Legionella pneumophila* serogroup 6 による劇症肺炎の1例。感染症誌 1997；71：169—174。
- 13) 斎藤 厚：レジオネラ症，感染症の診断・治療ガイドライン。日医会誌 1999；122：178—181。
- 14) 村上日奈子，松本哲哉，小林隆夫，他：わが国における *Legionella* 臨床分離株の薬剤感受性の検討。感染症誌 2001；75：1—6。
- 15) Dubois J and St-pierre C: In vitro activity of Gatifloxacin, compared with Ciprofloxacin, Clarithromycin, Erythromycin and Rifampin, against *Legionella* species. Diag Microbiol Infect Dis 1999；33：261—265。
- 16) Unertl KE, Lenhart FP, Forst H. et al: Brief report: ciprofloxacin in the treatment of *Legionellosis* in critically ill patients including those cases unresponsive to erythromycin. Am J Med 1989；87：128 S—131 S。
- 17) Hooper TL, Gould FK, Swinburn CR, et al: Ciprofloxacin: a preferred treatment for *Legionella* infection in patients receiving Cyclosporin. Am J Antimicrob Chemother 1988；22：952—953。
- 18) 河野 茂，渡辺 彰，二木芳人：肺炎に対する抗菌化学療法における注射用シプロキサシンの臨床的位置付け。呼吸 2001；20：169—176。

Abstract**Two cases of *Legionella pneumophila* pneumonia improved by parenteral ciprofloxacin administration**

Eisuke Sasaki, Hideyuki Kaida, Koichi Izumikawa, Kinichi Izumikawa, Kohei Hara,
Yoichi Hirakata*, Kazunori Tomono* and Shigeru Kohno*

Department of Internal Medicine, Izumikawa Hospital

*Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

We report here two cases of *Legionella pneumophila* pneumonia that were markedly improved by parenteral ciprofloxacin administration. A 69-year-old man who had previously visited a hot spring was admitted to our hospital with severe pneumonia and a 48-year-old man with dilated cardiomyopathy as an underlying disease was also hospitalized because of heart failure and pneumonia. In both cases a urinary antigen test for *L. pneumophila* was negative at the incipient stage, and the initial treatment with a beta-lactam agent was ineffective. However, the high titer of *L. pneumophila* serogroup 6 antigen in the serum at the convalescent stage revealed that these two pneumonia cases were caused by *L. pneumophila*, and the following intravenous administration of ciprofloxacin was highly effective. We concluded that intravenous treatment with ciprofloxacin could be effective against *L. pneumophila* pneumonia, which is sometimes hard to diagnose in the acute phase.