

## 症 例

横紋筋融解症を合併し、血清 KL-6 値が著明高値を呈した  
レジオネラ肺炎の 1 救命例川合 右展<sup>1)</sup> 中島 宏和<sup>1)</sup> 澤口博千代<sup>1)</sup> 東田 有智<sup>2)</sup> 中島 重徳<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は 66 歳男性，主訴は発熱．旅行先で入浴後翌日より 40 の発熱が出現し当科受診となった．胸部 X 線上多発性浸潤影を認め，重症肺炎と診断しメロペネム，エリスロマイシンを投与したが改善せず，レジオネラ肺炎を疑って，リファンピシンを追加投与したが，胆汁うっ滞型肝機能障害を生じたため中止した．同時に間質性陰影が出現し，KL-6 値が 3,545 U/ml と著増し，呼吸不全増悪，横紋筋融解症，および腎機能障害を認めメチルプレドニゾロン，補液，利尿剤の追加投与と抗生物質をシプロフロキサシンに変更し，これらにて改善した．経過中レジオネラ尿中可溶性抗原と血清レジオネラ抗体が陽性と判明し，重症レジオネラ肺炎と診断した．レジオネラ肺炎では，KL-6 値が重症度と相関すると報告されているが，本症例のように著明高値を示した例で救命し得た報告はなく，極めて貴重な症例であると考えられる．

**キーワード：**レジオネラ肺炎，横紋筋融解症，間質性陰影，KL-6

Legionella pneumonia, Rhabdomyolysis, Interstitial shadow, KL-6

## 緒 言

レジオネラ肺炎は 1976 年 7 月にフィラデルフィアで開催された在郷軍人会で，集団発生した肺炎として知られている．急性肺炎の病型をとり，進行は速く，重篤な場合は呼吸不全をきたし死亡する．多臓器障害を合併し，急速に増悪する難治性肺炎ではレジオネラ肺炎を考慮する必要がある．今回我々は，横紋筋融解症を合併し間質性肺炎のマーカーである KL-6 が異常高値を示し，救命し得た症例を経験したので，若干の文献の考察を加え報告する．

## 症 例

症例：66 歳，男性．

主訴：発熱．

既往歴：31 歳，痔核．

家族歴：特記すべきことなし．

職業歴：不動産業．

喫煙歴：20 本/day × 40 年．

飲酒歴：日本酒 2 合/day × 20 年．

現病歴：2001 年 11 月 23 日，旅行先で入浴後，翌日から 40 の発熱が出現したが放置．発熱が改善しない

ため 11 月 26 日近医を受診し感冒薬を処方された．しかし症状が改善せず，11 月 28 日に別の医療機関を受診し，胸部 X 線上多発性浸潤影が認められ，同日当科を紹介受診し，即日入院となった．

入院時現症：体格中等度，呼吸回数 18 回/分，血圧 110/60 mmHg，脈拍 72/分整，体温 39 ，意識清明，結膜に貧血，黄疸を認めず，表在リンパ節触知せず，心音に異常なし，胸部聴診上，両側肺野で coarse crackles を聴取した．腹部に異常はなく，四肢にチアノーゼ，ばち状指は認めなかった．また，明らかな脱水症状はなかった．

検査所見 (Table 1)：白血球は 7,660/mm<sup>3</sup> と正常であったが CRP 34.5 mg/dl，赤沈値 121 mm/hr と急性期炎症反応の著明な亢進を認めた．生化学検査では CPK，ミオグロビンが上昇しており横紋筋融解症を併発していると考えられた．血液ガス分析上 2 L 経鼻カヌーで PaO<sub>2</sub> 78.1 torr と低酸素血症を認め，AaDO<sub>2</sub> は 85.8 torr と増加していた．入院時の喀痰培養検査では有意な起炎菌を認めず，12 月 3 日と 5 日に採取した喀痰を BCYE- $\alpha$  培地に供したがレジオネラ菌は検出されなかった．

入院時胸部 X 線，胸部 CT：右上葉，下葉と左下葉に浸潤影を認めた (Fig. 1 a, b)．

臨床経過 (Fig. 2)

入院時，日本呼吸器学会の呼吸器感染症に関するガイドライン<sup>1)</sup>の肺炎の重症度分類上，A 項目は 2 項目 (両側肺炎，39 の発熱)のみ満たしたが，B 項目は低酸

〒630 0293 奈良県生駒市乙田町 1248 番 1

<sup>1)</sup>近畿大学医学部附属奈良病院呼吸器・アレルギー内科

<sup>2)</sup>近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科

(受付日平成 15 年 8 月 25 日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	7,660/mm <sup>3</sup>	Anti-mycoplasma Ab	× 40
stab	9.0%	Cold agglutinin	< 4
seg	76.0%	-D glucan	1.0
lympho	8.0%	Candida antigen	× 2
mono	7.0%	KL-6	462 U/ml
RBC	386 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	CEA	3.5 ng/ml
Hb	12.6 g/dl	CYFRA	8.1 ng/ml
Ht	36.5%	ProGRP	27.7 pg/ml
PLT	16.2 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Arterial blood gas ( 2L nasal )	
ESR	121 mm/hr	pH	7.478
Blood chemistry		PaO <sub>2</sub>	78.1 torr
Na	130 mEq/l	PaCO <sub>2</sub>	29.7 torr
K	3.4 mEq/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21.8 mEq/l
Cl	97 mEq/l	BE	0.4 mmol/l
CRP	34.5 mg/dl	SpO <sub>2</sub>	92%
TP	5.6 g/dl	AaDO <sub>2</sub>	85.8 torr
Alb	2.8 g/dl	Urinalysis	
T-Bil	1.1 mg/dl	Color	dark brown
AST	102 IU/l	Protein	2 +
ALT	51 IU/l	Sugar	-
ALP	229 IU/l	Occult blood	2 +
LDH	559 IU/l	RBC	< 1/HPF
CPK	2,062 IU/l	WBC	5 - 9 /HPF
CPK-MB	24 IU/l	Myoglobin	652.5 ng/ml
BUN	25.3 mg/dl	Legionella antigen	+
Crea	1.6 mg/dl	Sputum	
Myoglobin	865.5 ng/ml	Culture <i>Staphylococcus aureus</i>	+
		<i>Candida albicans</i>	< +
		Cytology	class II

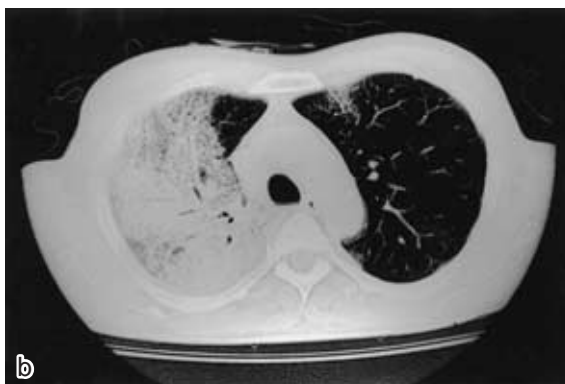


Fig. 1a, b Chest radiograph and CT on admission showing infiltration shadows in the right upper lobe, lower lobe and left lower lobe.

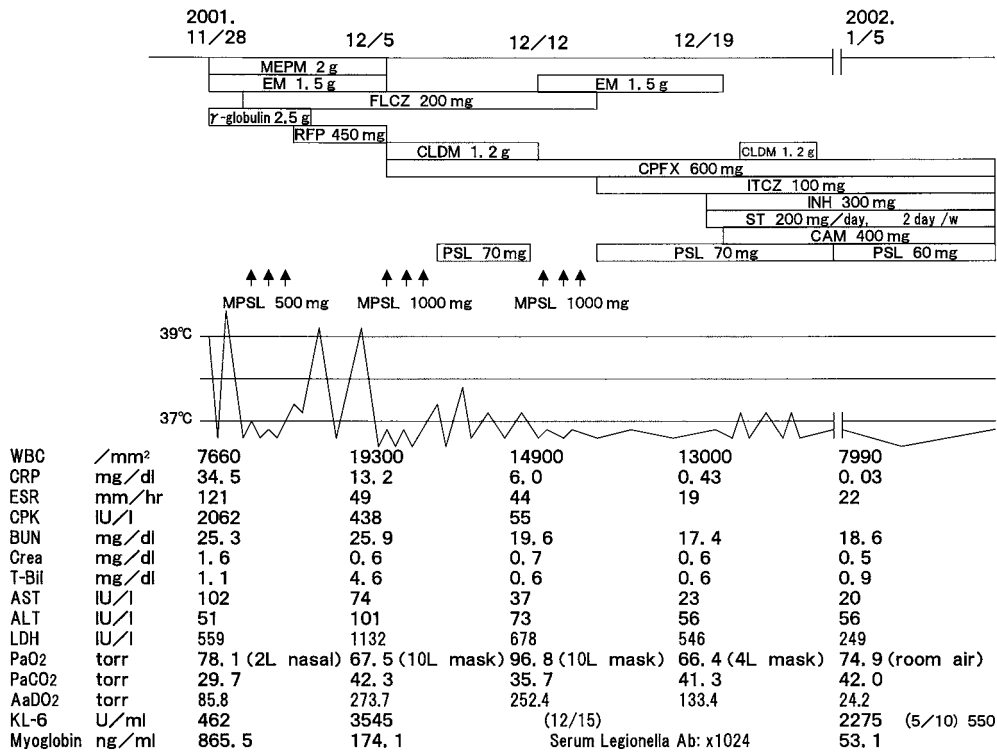


Fig. 2 Clinical course

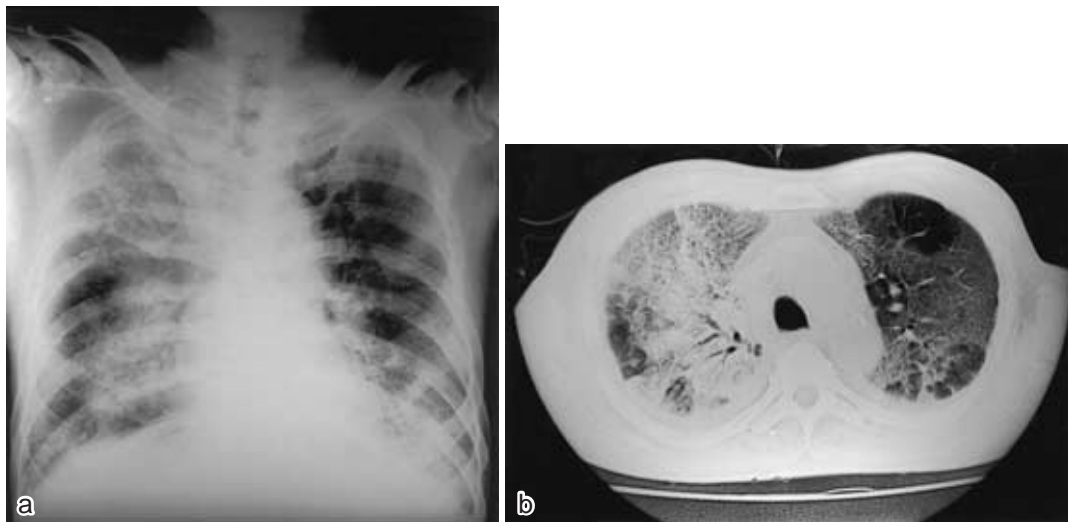


Fig. 3a, b Chest radiograph and CT on December 5, 2001, showing ground-glass opacity in both lung fields.

素血症（来院時すでに酸素投与されていたためルームエアでの酸素飽和度は測定していない）と CRP 高値（34.5 mg/dl）の 2 項目を満たし、さらに 65 歳以上で通院が不可能な状態であったことより重症肺炎と診断した。このため、メロペネム（MEPM）、エリスロマイシン（EM）、γグロブリンの投与を開始したが、血液ガス、胸部 X 線の改善を認めず、メチルプレドニゾン（MPSL）500

mg/day とフルコナゾール（FLCZ）を投与した。レジオネラ肺炎を疑いリファンピシン（RFP）を追加投与したが、著明な胆汁うっ滞型肝機能障害と間質性陰影の出現（Fig. 3a, b）および呼吸不全の増悪を認めた。RFP と EM の投与を中止しシプロフロキサシン（CPFX）、クリンダマイシン（CLDM）の投与と MPSL 1,000 mg/day の再投与を行い、改善を認めた。経過中、入院時に

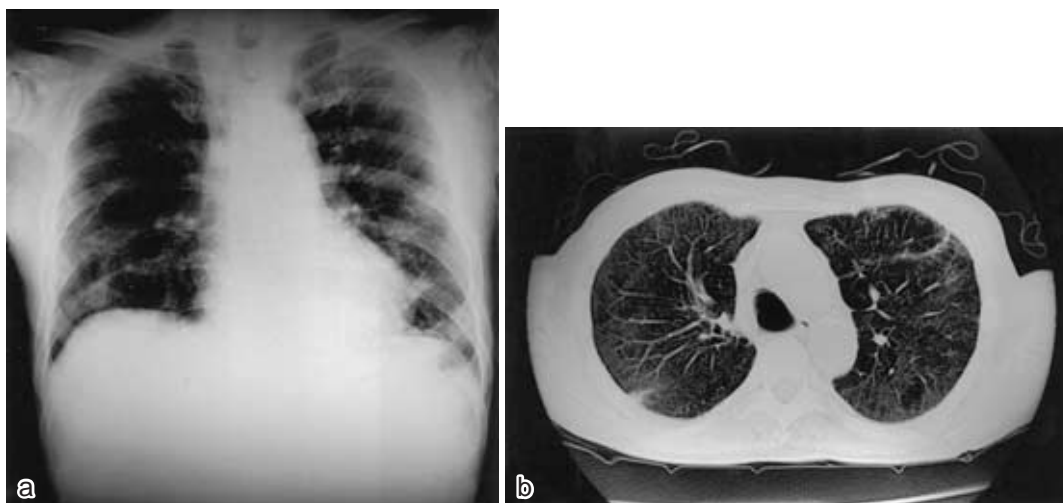


Fig. 4 a, b Chest radiograph and CT on January 23, 2002, demonstrate a dramatic decrease in ground-glass opacity in comparison with films on December 5, 2001.

採取したレジオネラ尿中可溶性抗原が陽性と判明したため EM を再投与し、その後、クラリスロマイシン(CAM)へ変更した。尿中抗原の経時的追跡は行っていないが、血清レジオネラ抗体も 12 月 15 日に 1,024 倍(正常値は 128 倍以下)と陽性を示し、厚生省レジオネラ研究班によるレジオネラ症の診断基準によりレジオネラ肺炎と確定診断された。ステロイドは経口プレドニゾロン(PSL)に変更し 1 mg/kg/day を投与し、その後減量を行ったが増悪は認められなかった。またステロイドの投与に伴い結核とカリニ感染症を予防するためイソニアジド(INH)、ST 合剤を開始した。横紋筋融解症に対しては、3,000 ml/day の輸液と利尿剤投与にて腎機能障害も改善し、CPK、ミオグロビンも低下した。KL-6 に関しては入院時 462 U/ml であった。その後、第 8 病日には 3,545 U/ml まで上昇したが、Fig. 2 に示したステロイドと抗生物質による治療により改善し 2002 年 5 月には 550 U/ml まで低下した。その後、ステロイド剤を中止し経過観察を行ったが間質性陰影の再出現は認めていない(Fig. 4a, b)。

## 考 察

レジオネラ肺炎は 1976 年にフィラデルフィアで集団発生して以来、多くの症例が報告されている。本邦でも 1981 年の肺炎症例の報告後<sup>2)</sup>、循環温泉水を感染源とする集団発生例等が報告されている。しばしば重篤な経過をとり、症状としては、軽い咳、微熱程度のものから意識障害を伴う劇症肺炎まで多彩である。本症例の場合、旅行先の公衆浴場で入浴した経歴があるが温泉ではなく、旅行先での集団発生、家族内発生の報告は無かった。また、宿泊先や自宅風呂のレジオネラ菌の検索は行われ

なかった。レジオネラは、通常の喀痰培養培地では発育しないため、確定診断には BCYE- $\alpha$  培地や WYO 培地を用いた喀痰培養や血清抗体価の測定、尿中抗原の検索が行われる。本症例は喀痰の BCYE- $\alpha$  培地では菌の同定はできなかったが、尿中抗原検査(レジオネラ抗原キット「ユカ」)と血清レジオネラ抗体にて確定診断された。今回使用した尿中抗原キットは、Biotest 社が開発したキットで EIA 法を測定原理として尿中のレジオネラ抗原(リポポリサッカライド)を検出し、Legionella pneumophila 血清型 1 を高感度で検出するが、血清型 1 以外の Legionella pneumophila および Legionella bozamanii, Legionella gormanii, Legionella micdadei 等も検出可能である(本キット添付文書より)。一方、Binax 社の EIA 法を用いたキットも市販されているが、これは Legionella pneumophila 血清型 1 のみ検出可能である。

レジオネラ菌属は、ヒトのマクロファージや好中球などの貪食細胞の中で殺菌されず増殖するため<sup>3)</sup>、日本呼吸器学会の呼吸器感染症に関するガイドライン<sup>1)</sup>において抗菌薬は細胞内移行性の良い EM、RFP が第一選択薬となる。EM、RFP の併用はその抗菌力からみても最も強力な併用療法であり、相乗効果がみられている<sup>4)</sup>。しかし、いずれも肝排泄型の薬剤であり、肝障害の発現と、RFP が肝の酵素を誘導して EM を不活化する可能性があることに注意する必要がある。本例の場合 RFP 投与後にさらに間質性肺炎陰影の増悪を認めたことより、薬剤性肺炎も鑑別しなくてはならないが、末梢血好酸球増多を認めなかったこと、RFP 投与後の肝障害が胆汁うっ滞型でありアレルギー性肝障害とは考えにくかったことなどよりレジオネラ肺炎の増悪と考えた。また、重症レジオネラ肺炎において EM 単独療法、RFP

単独療法, EM, RFP 併用療法での治療失敗例に CPFX を投与し効果が認められた症例が報告されており<sup>5)</sup>, 本例でも抗菌薬を CPFX へ変更し肺炎の改善を認めた. ニューキノロン系抗菌薬は良好な肺組織移行性<sup>6)</sup>と *Legionella pneumophila* 血清型 1~4 と 6~9 に極めて強い抗菌力を示し<sup>7)</sup>, 欧米ではレジオネラ肺炎に有用であると認識されている.

レジオネラ肺炎の死亡率は 15~20% で間質性肺炎<sup>8,9)</sup>, 横紋筋融解症を合併し<sup>10)</sup>, 死亡する症例も報告されている. 本例では両者を合併したにもかかわらず救命することができた. レジオネラ肺炎における間質性肺炎の発症機序としてレジオネラ菌より放出される組織破壊性蛋白分解酵素が関与すると報告されている<sup>11)</sup>. レジオネラ菌が肺胞上皮細胞内や肺胞マクロファージ内で増殖し, 組織破壊性蛋白分解酵素を放出すると, 肺胞基底膜が破壊され肺胞マクロファージが線維芽細胞を刺激し, 繊維化が生じると考えられる. 健山は<sup>12)</sup>, レジオネラ肺炎での KL-6 値について検討し, 一般細菌性肺炎とレジオネラ肺炎では有意差をもってレジオネラ肺炎群が高値であったと報告している. さらに死亡群と治癒群との比較も行われており, 治癒群では初期から上昇することはほとんどなく, そのまま低値をとったまま治癒する. 死亡群では初期から高値となり, その後もさらに上昇し, ピーク値の平均は 2,000 台と報告されている. 本例の特に際立った特徴として, 第 8 病日に KL-6 値が 3,545 U/ml まで上昇し, 胸部 CT 上両側肺野に間質性陰影が出現したにもかかわらず, ステロイドパルス療法および維持量のステロイド投与により胸部 CT 上の間質性陰影は改善し, KL-6 値も低下したことがあげられる. KL-6 値がこれ程高値を示しながら生存しえた例は検索した限り無く, 本例は貴重な症例であると考えられる. 一方, SP-A, SP-D も KL-6 と関連するが, 本例では検索していない.

レジオネラ肺炎における横紋筋融解症の発症原因として *Legionella pneumophila* の直接的な毒性や脱水, 体温異常, 電解質異常, 末梢循環障害などが関与すると考えられている. また, レジオネラ肺炎に合併する横紋筋融解症による急性腎不全は欧米を中心に散見される. 急性腎不全の合併率は 10% と<sup>13)</sup>されているが, 死亡率は 51%<sup>14)</sup>と高率であり注意すべき合併症と考えられる.

今回の検討によりレジオネラ肺炎には CPFX が, 合併する間質性陰影にはステロイド投与が有効であると推察されたが, 今後も症例の集積が必要である. 呼吸不全が著明なレジオネラ肺炎例に対して米村<sup>15)</sup>らがステロイド剤が有効であった 1 例を報告して以後, 重症例に対するステロイドの併用が行われるようになった. 高柳<sup>16)</sup>らは, ステロイドパルス療法を行った 5 例のうち 3 例で有

効, 2 例で無効であったと報告している. 一方, レジオネラ肺炎に伴う横紋筋融解症, 腎不全例に対してもステロイド剤が有効であったとの報告もあり<sup>17)</sup>, 本症例の経過とも一致し, 重症レジオネラ肺炎に対するステロイド剤の有効性に期待がもてるといえよう.

本症例のように KL-6 が著明高値を示し, 間質性肺炎を合併し, また, 当初より横紋筋融解症という重篤な合併症を伴ったにもかかわらず機械的人工呼吸に至らずに救命しえた症例は他に報告がなく, 貴重な症例であると考えられた.

## 文 献

- 1) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会: 成人市中肺炎診療の基本的考え方. 呼吸器感染症に関するガイドライン. 日本呼吸器学会, 2000 年発行.
- 2) 齋藤 厚, 下田照文, 長沢正夫, 他: 本邦で初めての Legionnaire's 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.
- 3) Yu VL: Legionella pneumophila (Legionnaire's disease) Principles and practice of infectious diseases. In: Gerald L Mondel, et al, eds. 4th ed, Churchill Livingstone New York, 1995; 2087-2097.
- 4) Higa F, Kusano N, Tateyama M, et al: Simplified quantitative assay system for measuring activities of drugs against intracellular Legionella pneumophila. J Clin Microbiol 1998; 36: 1392-1398.
- 5) 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.
- 6) Dan M, Torossian K, Weissberg D, et al: The penetration of ciprofloxacin into bronchial mucosa, lung parenchyma, and pleural tissue after intravenous administration. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44: 101-102.
- 7) Dubois J, St-Pierre C: In vitro activity of gatifloxacin, compared with ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, and rifampin, against Legionella species. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 33: 261-265.
- 8) Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, et al: Legionnaire's disease. Description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med 1977; 297: 1189-1199.
- 9) 賀来満夫, 原 耕平: レジオネラ症. 検査と技術 1993; 21: 96-104.
- 10) Shah A, Check F, Baskin S, et al: Legionnaire's disease and acute renal failure: Case report and review.

- Clin Infect Dis 1992 ; 14 : 204 - 207.
- 11 ) Williamus A, Baskerville A, Dowsett AB, et al : Immunocytochemical demonstration of the association between Legionella pneumophila, its tissue-destructive protease, and pulmonary lesion in experimental Legionnaires disease. J Pathol 1987 ; 153 : 257 - 264.
- 12 ) 健山正男 : 話題の感染症 レジオネラ肺炎日本の現況 . SRL 感染症フォーラム講演集 1999 ; 3 : 26 - 38.
- 13 ) Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, et al : Legionnaires disease. Description of pneumonia. N Engl J Med 1977 ; 297 : 1189 - 1197.
- 14 ) Lin SL, Chen HS, Yu CJ, et al : Legionnaires disease with acute renal failure : report to two cases. J Formos Med Assoc 1995 ; 94 : 123 - 126.
- 15 ) 米丸 亮, 本間聡起, 山澤文裕, 他 : エリスロマイシンとステロイド剤の併用療法が奏効した肺炎型レジオネラ症の一例 . 日胸疾会誌 1991 ; 29 : 1499 - 1504.
- 16 ) Nishitarumizu K, Tokuda Y, Uehara H, et al : Tubulointerstitial Nephritis Associated with Legionnaires Disease. Internal Medicine 2000 ; 39 : 150 - 153.
- 17 ) 高柳 昇, 松島秀和, 徳永大道, 他 : レジオネラ肺炎 : 市中肺炎としての散発 25 例の臨床的検討 . 日呼吸会誌 2002 ; 40 : 875 - 883.

### Abstract

#### A surviving case of Legionella pneumonia showing a high level of serum KL-6 and complicated with rhabdomyolysis

Akinobu Kawai<sup>1)</sup>, Hirokazu Nakajima<sup>1)</sup>, Hirochiyo Sawaguchi<sup>1)</sup>,  
Yuji Touda<sup>2)</sup> and Shigenori Nakajima<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Allergy and Respiratory Diseases, Nara Hospital, Kinki University School of Medicine

<sup>2)</sup>Division of Allergy and Respiratory Diseases, Kinki University School of Medicine

A 66-year-old man was admitted to our hospital with pyrexia up to 40 °C since one day after taking a public bath. Since multiple infiltrations on the lung were shown by chest radiography, severe pneumonia was diagnosed. Administration of antibiotics meropenem and erythromycin yielded no detected effect. Furthermore, rifampicin induced severe liver dysfunction. Improvement of clinical symptoms was seen after ciprofloxacin ( CPMX ) was given. Interstitial pneumonia, increases in KL-6 up to a level of 3545 U/ml, and acute respiratory failure were improved by taking methylprednisolone. Since Legionella antigen was found in the urine, the use of CPMX was continued. Rhabdomyolysis and acute renal failure were successfully treated by transfusion, diuretic therapy, and glucocorticoid therapy. This was a very rare case of survival after Legionella pneumonia complicated with acute respiratory failure, acute renal failure, rhabdomyolysis, and interstitial pneumonia accompanied with a high KL-6 level, and successfully treated with steroids and CPMX.