

原 著

横紋筋融解症を合併した市中肺炎

高柳 昇 徳永 大道 窪田 素子 原 健一郎 齋藤 大雄
 生方 幹夫 倉島 一喜 柳沢 勉 杉田 裕

要旨：入院市中肺炎症例における，横紋筋融解症の頻度，原因微生物，合併症について検討した．対象は血清 CPK を測定した 594 例である．横紋筋融解症を伴った症例は 25 例（4.2%）であった．原因微生物の内訳はレジオネラ菌 11 例（44%），インフルエンザウイルス 6 例（24%），肺炎球菌 4 例（16%），オウム病クラミジア 3 例（12%），肺炎マイコプラズマ 2 例（8%），不明 3 例（12%）（4 名は複数の原因微生物感染）であった．原因微生物別の横紋筋融解症合併率はレジオネラ菌 26.8%（11/41 例），オウム病クラミジア 21.4%（3/14 例），インフルエンザウイルス 9.5%（6/63 例），肺炎球菌 4.7%（4/85 例），肺炎マイコプラズマ 3.1%（2/65 例）であった．血清クレアチニンが 1.5 mg/dl 以上に上昇した例は 6 例（24%）であり，1 例は透析を要した．横紋筋融解症を合併した市中肺炎例の原因微生物として，上記 5 菌種を考慮すべきである．

キーワード：横紋筋融解症，市中肺炎，レジオネラ肺炎，腎機能障害

Rhabdomyolysis，Community-acquired pneumonia，Legionella pneumonia，Renal dysfunction

緒 言

横紋筋融解症は筋鞘の破綻により筋線維の内容物が細胞外液や血液中に放出された状態と定義される．原因としては筋肉の外傷，アルコール多飲，全身痙攣が多く，細菌やウイルスなどの感染症に伴うものは 5% 程度とされている¹⁾．しかし一方では，感染症に伴うものが最多で，全体の 31% であったとの報告もある²⁾．診断は原因疾患の存在と，血清 creatine phosphokinase (CPK) や尿中ミオグロビンの上昇を確認することによりなされるが，現在これらの数値の診断基準は示されていない．今回我々は，過去の論文が採用している血清 CPK 1,000 IU/l 以上³⁾，または正常上限の 5 倍以上という基準を参考に^{1,2)}，当院の正常上限の 187 IU/l の約 5 倍である 1,000 IU/l 以上を便宜的に横紋筋融解症と定義した．横紋筋融解症を合併した市中肺炎の論文の多くは症例報告とその集計であり，現在までに市中肺炎における横紋筋融解症の頻度・原因微生物・合併症について検討した報告はない．そこで今回我々は，当院で診療した市中肺炎症例における横紋筋融解症の実態を明らかにし，その臨床的意義について検討を行った．

研究対象，方法

対象は 1999～2004 年の間に当院で診療した市中肺炎 914 例のうち，血清 CPK を測定した 594 例．男性 417 例，女性 177 例，年齢は 15～94 歳である．肺炎の原因微生物診断は以下の通りで行った．一般細菌は血液培養で検出されるか，喀痰あるいは気管支鏡下採取検体で，グラム染色結果に矛盾しない細菌が（2+）以上培養された場合原因微生物と判定した．肺炎マイコプラズマとレジオネラ菌が呼吸器検体から培養された場合や，肺炎球菌またはレジオネラ菌の尿中抗原が陽性の時も原因微生物と判定した．肺炎マイコプラズマ（PA 法），インフルエンザウイルス（HI 法）は血清抗体価が 4 倍以上に上昇した場合に診断し，インフルエンザウイルスでは鼻咽頭ぬぐい液による迅速診断キット陽性も確定とした．オウム病クラミジアでは CF 法での血清抗体価の 4 倍以上の上昇に加え，*Chlamydia psittaci* に対する IgM・IgG 抗体（FA 法）のいずれかが 4 倍以上に上昇した時に診断した．肺炎クラミジアの診断は，ELISA 法で IgG が 1.35 以上または IgA が 1.0 以上上昇した時に行った．横紋筋融解症の診断は血清 CPK が 1,000 IU/l 以上に上昇した場合に行ったが，神経・筋疾患や心筋梗塞など CPK 上昇が他の原因によるものは除外した．また，血清クレアチニンが 1.5 mg/dl 以上に上昇した場合腎機能障害と判定した．

Table 1 Etiology and serum CPK concentrations in 25 patients with community-acquired pneumonia with rhabdomyolysis

Pathogen*	No. of patients (%)	Range of CPK levels (IU/l)
<i>Legionella</i> spp.	11 (44)	1,129 ~ 44,650
Influenza virus	6 (24)	1,082 ~ 7,099
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (16)	1,152 ~ 7,099
<i>Chlamydia psittaci</i>	3 (12)	1,142 ~ 5,488
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2 (8)	1,323 ~ 4,058
Unknown	3 (12)	1,091 ~ 7,280
Total	25 (100)	1,082 ~ 44,650

* Includes 4 patients with mixed infections (16%) Influenza virus and *Legionella* spp. (2) Influenza virus and *S. pneumoniae* (1) *M. pneumoniae* and *S. pneumoniae* (1)

Table 2 Rates of rhabdomyolysis for each etiologic category

Pathogen	No. of patients with rhabdomyolysis/total no. (%)
<i>Legionella</i> spp.	11/41 (26.8)
<i>Chlamydia psittaci</i>	3/14 (21.4)
Influenza virus	6/63 (9.5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4/85 (4.7)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2/65 (3.1)

成 績

1. 市中肺炎症例における横紋筋融解症の合併頻度, 原因微生物の内訳 (Table 1)

市中肺炎 594 例のうち横紋筋融解症を合併した症例は 25 例 (4.2%) であった. 男性 18 例 (72%), 女性 7 例 (28%), 年齢は 23 ~ 87 歳, 平均 64 歳であった. 血清 CPK の値は 1,082 ~ 44,650 IU/l であり, 10,000 IU/l 以上はレジオネラ肺炎の 2 例のみであった. 肺炎の原因微生物は, 横紋筋融解症を伴った 25 例中 22 例 (88%) で判明し, 25 例中 4 例は複数の原因微生物感染であった. 原因微生物の内訳はレジオネラ菌 11 例 (44%), インフルエンザウイルス 6 例 (24%), 肺炎球菌 4 例 (16%), オウム病クラミジア 3 例 (12%), 肺炎マイコプラズマ 2 例 (8%) であった. 不明の 3 例は原因微生物診断が十分になされていなかった.

2. 原因微生物別の横紋筋融解症合併率 (Table 2)

市中肺炎症例 594 例中, 原因微生物が判明した症例は肺炎球菌 85 例 (14.3%), 肺炎マイコプラズマ 65 例 (10.9%), インフルエンザウイルス 63 例 (10.6%), レジオネラ菌 41 例 (6.9%), オウム病クラミジア 14 例 (2.4%) であった. 原因微生物別の横紋筋融解症合併率は, 高い順にレジオネラ菌 26.8% (11/41 例), オウム病クラミジア 21.4% (3/14 例), インフルエンザウイルス 9.5% (6/63 例), 肺炎球菌 4.7% (4/85 例), 肺炎マイコプラズマ 3.1% (2/65 例) であった.

Table 3 Serum creatinine concentrations in 25 patients with community-acquired pneumonia with rhabdomyolysis

Creatinine (mg/dl)	No. of patients (%)
< 1.0	12 (48)
1.0 ~ 1.4	7 (28)
1.5 ~ 1.9	2 (8)
2.0 ~ 2.4	1 (4)
2.5 ~ 2.9	1 (4)
> 5.0	2 (8)

3. 横紋筋融解症に伴う腎機能障害 (Table 3)

血清クレアチニンが 1.5 mg/dl 以上に上昇した例は 6 例 (24%) であった. この内, 血清クレアチニン 5 mg/dl 以上の 2 例は, いずれも血清 CPK が 10,000 IU/l 以上に上昇したレジオネラ肺炎例であった. 血清クレアチニン 1.8 mg/dl, 血清 CPK 5,213 IU/l のレジオネラ肺炎例では, 敗血症性ショックを合併し無尿となったため透析を必要としたが, その他の腎機能障害例は透析をせずに改善した. また, 横紋筋融解症非合併市中肺炎 569 例中血清クレアチニンが 1.5 mg/dl 以上に上昇した例は 12 例 (2.1%) であった.

4. 横紋筋融解症合併市中肺炎症例の予後

人工呼吸管理を行ったのは 5 例 (20%) で, レジオネラ肺炎の 1 例 (4%) が敗血症性ショックを合併し死亡した. 他の 24 例は治癒した. 横紋筋融解症非合併市中

肺炎 569 例中死亡した症例は 44 例 (7.7%) であった。

考 察

感染症に合併した横紋筋融解症の原因微生物として、細菌ではレジオネラ菌・野兔病菌・肺炎球菌・サルモネラ属が多く、ウイルスではインフルエンザウイルス・HIV・コクサッキーウイルス・EB ウイルスが多いと報告されている⁴⁾。感染症を肺炎に限定すると、原因微生物としてレジオネラ菌・肺炎球菌が多く⁵⁾⁶⁾、インフルエンザウイルス⁷⁾・肺炎マイコプラズマ⁸⁾・オウム病クラミジア⁹⁾・野兔病菌¹⁰⁾¹¹⁾・ブドウ球菌¹²⁾・インフルエンザ桿菌¹³⁾などは数例程度報告されているのみである。そこで今回我々は、血清 CPK を測定した連続市中肺炎症例における横紋筋融解症の頻度、原因微生物を検討した。横紋筋融解症を合併した症例は 25 例 (4.2%) であった。原因微生物としてはレジオネラ菌が最も多く、以下インフルエンザウイルス、肺炎球菌、オウム病クラミジア、肺炎マイコプラズマの順であった。しかし、原因微生物別の横紋筋融解症合併率はレジオネラ菌 (26.8%) とオウム病クラミジア (21.4%) が比較的高率であったのに対し、肺炎球菌は 4.7% と低率であった。今までの横紋筋融解症合併市中肺炎の報告は症例報告とその集計がほとんどであるため、原因微生物別の横紋筋融解症合併率を検討したものはレジオネラ肺炎³⁾以外にほとんどない。その意味で今回の成績は貴重であると考えた。

レジオネラ肺炎に横紋筋融解症を合併することはよく知られており³⁾、我々も同様の報告をしている¹⁴⁾。今回の検討で、横紋筋融解症合併市中肺炎の原因微生物としてレジオネラ菌が最多であるのみならず、合併率も最も高いことが判明した。レジオネラ肺炎に横紋筋融解症を伴うと死亡率が高いとの報告もあるため¹⁵⁾、市中肺炎例が横紋筋融解症を合併した場合、レジオネラ尿中抗原検査は必ず行うべきであると考えた。

肺炎球菌性肺炎や黄色ブドウ球菌性肺炎に合併した横紋筋融解症では、ほぼ全例が血液培養で菌が証明されている²⁾⁵⁾¹²⁾。つまり、一般細菌による市中肺炎で横紋筋融解症を伴う場合、菌血症を伴っている可能性が高い。今回の横紋筋融解症を合併した 25 例中一般細菌による横紋筋融解症は、肺炎球菌の 4 例のみであった。4 例中 2 例は肺炎球菌単独感染であったが、1 例はインフルエンザウイルス、1 例は肺炎マイコプラズマとの複数の原因微生物感染であった。4 例とも肺炎球菌尿中抗原陽性で診断され、血液培養は未施行であった。今後は、横紋筋融解症合併肺炎球菌性肺炎例では、菌血症を伴っている可能性を考え、血液培養を必ず行うべきであると考えた。また、血液培養陰性の場合、インフルエンザウイルスや肺炎マイコプラズマなどとの複数の原因微生物感染も

考慮すべきと考えた。

インフルエンザにおいては、横紋筋融解症を合併することはよく知られている。報告の多くは肺炎を伴っていないインフルエンザに合併したものであり、インフルエンザ肺炎に合併したものは数例程度報告されているのみである⁷⁾。しかし、当院の横紋筋融解症を合併した市中肺炎 25 例では、インフルエンザウイルスは 2 番目に多い原因微生物であり、横紋筋融解症合併率も 9.5% と比較的高率であった。このことから横紋筋融解症合併市中肺炎例では、インフルエンザ迅速診断キットを用いた検査を試行すべきであると考えた。

オウム病に伴う横紋筋融解症の 3 例中の 1 例は症例報告としてすでに我々が報告済みのものである⁹⁾。オウム病に伴う横紋筋融解症は本邦でも、海外でも数例程度報告されているのみであるが⁹⁾、当院でのオウム病における横紋筋融解症合併率は 21.4% と 2 番目に高く、注目すべき原因微生物と思われた。

マイコプラズマ肺炎に伴う横紋筋融解症は 4 例報告されているのみである⁸⁾。一方、マイコプラズマ肺炎は多彩な肺外臓器の合併症を伴うことが知られている¹⁶⁾。当院でのマイコプラズマ肺炎における横紋筋融解症合併率は 3.1% であり、比較的低率な合併症と考えた。

感染症に合併した横紋筋融解症の発症機序は、いずれの病原体が原因微生物であっても、筋を傷害する何らかの毒素か、病原体の直接浸潤のいずれかが関与しているのではないかと推測されている²⁾⁴⁾⁹⁾。しかし、現在までに筋を直接傷害する毒素は証明されていない⁴⁾⁵⁾⁷⁾。インフルエンザにおいては、筋組織よりウイルスが培養されたが、電子顕微鏡で確認したところウイルスは証明されておらず、いまだウイルスの直接浸潤が横紋筋融解症の原因であるとの確証は得られていない⁷⁾。菌血症を伴った肺炎球菌性肺炎に合併した横紋筋融解症でも、筋組織から肺炎球菌は証明されていない⁵⁾。毒素と病原体の直接浸潤以外に、高体温・低リン血症・脱水・アシドーシスなども関与しているとの論文もあるが¹⁷⁾、現在までに感染症に伴う横紋筋融解症の明確な発症機序は解明されていない。

感染症に伴う横紋筋融解症に合併した腎機能障害は、ミオグロビンの尿細管毒性、病原体の腎への直接浸潤、細菌から放出されるエンドトキシン、脱水などが組み合わさって発症すると考えられている⁴⁾⁵⁾。肺炎に伴った横紋筋融解症での腎機能障害の合併率は、レジオネラ菌 80% (12/15 例)、肺炎球菌 68.8% (11/16 例)、インフルエンザウイルス 50% (2/4 例)、肺炎マイコプラズマ 50% (2/4 例)と報告されている⁵⁾⁷⁻⁸⁾。当院の成績では、血清クレアチニンが 1.5 mg/dl 以上に上昇した例は 6 例 (24%) のみであった。血清 CPK が 10,000 IU/l 以上に

上昇したレジオネラ肺炎の2例は血清クレアチニンが5 mg/dl 以上となったが透析をせずに改善した。透析を必要としたのは敗血症性ショックを合併したレジオネラ肺炎の1例のみであった。従来の報告より当院での腎機能障害合併率が低かった理由のひとつとして、市中肺炎の多くの症例で血清CPKを測定したため比較的軽症の横紋筋融解症合併例が診断された可能性が考えられるが、詳細は不明である。しかし、当院での横紋筋融解症を合併しない市中肺炎での腎機能障害合併率が2.1%であることと比較すると明らかに高い合併率であった。市中肺炎例が腎機能障害を伴った場合、横紋筋融解症を合併している可能性が高く、血清CPKは必ず測定すべきであると考えた。

感染症に合併した横紋筋融解症の予後は悪く、ウイルス感染に伴うものでは死亡率8% (5/59例)、細菌感染に伴うものは死亡率38% (23/60例)と報告している⁴⁾。しかし、感染症を肺炎に限定すると、レジオネラ肺炎の死亡率が20%とやや高いのみで、その他は肺炎球菌6.3%、インフルエンザウイルス0%であり、決して死亡率は高くない⁵⁾⁻⁷⁾。当院の25例でも死亡はレジオネラ肺炎の1例のみであった。

本研究の問題点として、後ろ向き研究であるため、市中肺炎914例中血清CPKを測定した症例が594例に限られており、患者選択に偏りがある可能性がある点と、原因微生物不明であった3例に起炎菌診断がなされていない点が挙げられる。また、症例数が少ないため、横紋筋融解症合併例と非合併例の患者背景に違いは見出せなかった。この点は今後の課題と考えた。

以上の通り、入院市中肺炎の4.2%の症例が横紋筋融解症を合併した。横紋筋融解症を合併した市中肺炎の原因微生物としては、レジオネラ菌・インフルエンザウイルス・肺炎球菌・オウム病クラミジア・肺炎マイコプラズマを考慮すべきである。横紋筋融解症合併市中肺炎の24%の症例が腎機能障害を伴った。市中肺炎例において血清CPKを測定することは、原因微生物の推測に有用であるのみならず、合併した腎機能障害の原因が横紋筋融解症由来であるとの理解に役立つ。市中肺炎例が入院した場合、血清CPKは必ず測定すべきであると考えた。

本論文の要旨は、第45回日本呼吸器学会総会(2005年千葉)にて発表した。

引用文献

- 1) Gabow PA, Kaehny WD, Kellcher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 1982; 61: 141-152.
- 2) Blanco JR, Zabalza M, Salcedo J, et al: Rhabdomyolysis of Infectious and Noninfectious Causes. *South Med J* 2002; 95: 542-544.

- 3) Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, et al: Severe Pneumonia due to *Legionella pneumophila*: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2002; 28: 686-691.
- 4) Singh U, Scheld WM: Infectious Etiologies of Rhabdomyolysis: Three Case Reports and Review. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 642-649.
- 5) Byrd RP, Roy TM: Rhabdomyolysis and bacterial pneumonia. *Respir Med* 1998; 92: 359-362.
- 6) Blanco JR, Zabalza M, Salcedo J, et al: Rhabdomyolysis as a result of *Streptococcus pneumoniae*: report of a case and review. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 944-948.
- 7) Morton SE, Mathai M, Byrd RP, et al: Influenza A Pneumonia With Rhabdomyolysis. *South Med J* 2001; 94: 67-69.
- 8) Minami K, Maeda H, Yanagawa T, et al: Rhabdomyolysis associated with *Mycoplasma Pneumoniae* infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 291-293.
- 9) 松島秀和, 高柳 昇, 生方幹夫, 他: 横紋筋融解症を合併した重症オウム病の1例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 612-616.
- 10) Kaiser AB, Rieves D, Price AH, et al: Tularemia and rhabdomyolysis. *JAMA* 1985; 253: 241-243.
- 11) Scully RE, Mark EJ, McNeely BU: Case report of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises. *N Engl J Med* 1985; 313: 36-42.
- 12) Bando T, Fujimura M, Noda Y, et al: Rhabdomyolysis associated with bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*. *Inter Med* 1994; 33: 454-455.
- 13) Burke WM, Maloney PJ, Savdie E: Pneumonia caused by *Haemophilus influenzae*. *Med J Australia* 1991; 154: 454-455.
- 14) 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.
- 15) Shah A, Check F, Baskin S, et al: Legionnaires' disease and acute renal failure: case report and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 204-207.
- 16) Baum SG: *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds, *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000; 2018-2081.
- 17) Friman G, Ilback NG, Beisel WR, et al: Effect of *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*

and *Francisella tularensis* on oxidative, glycolytic, and lysosomal enzyme activity in red and white skeletal

muscle in the rat. Scand J Infect Dis 1984; 137: 111-119.

Abstract

Community-acquired pneumonia with rhabdomyolysis

Noboru Takayanagi, Daidou Tokunaga, Motoko Kubota, Kenichirou Hara, Hiroo Saito, Mikio Ubukata, Kazuyoshi Kurashima, Tsutomu Yanagisawa and Yutaka Sugita
Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

We assessed the frequency and etiology of rhabdomyolysis in patients with community-acquired pneumonia. In 594 patients with community-acquired pneumonia whose serum CPK were measured, 25 patients (2.4%) were found to have rhabdomyolysis. Including 4 patients with mixed infections, the etiologies in 25 patients with community-acquired pneumonia with rhabdomyolysis were as follows: *Legionella* species, 11 patients (44%); Influenza virus, 6 (24%); *Streptococcus pneumoniae*, 4 (16%); *Chlamydia psittaci*, 3 (12%); *Mycoplasma pneumoniae*, 2 (8%); unknown 3 patients (12%). The rates of rhabdomyolysis for each etiologic category were as follows: *Legionella* species, 26.8% (11/41); *Chlamydia psittaci*, 21.4% (3/14); Influenza virus, 9.5% (6/63); *Streptococcus pneumoniae*, 4.7% (4/85); *Mycoplasma pneumoniae*, 3.1% (2/65). Renal dysfunction with a serum creatinine concentration greater than 1.5 mg/dl occurred in 6 patients (24%). Our experience illustrates that 5 pathogens can cause rhabdomyolysis in patients with community-acquired pneumonia. *Legionella* species are the most common organisms followed by Influenza virus, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*.