

●原 著

レジオネラ肺炎 65 例における重症合併症とその治療成績

高柳 昇 石黒 卓 松下 文 吉井 悠 鍵山 奈保
 宮原 庸介 米田絃一郎 徳永 大道 青木 史暁 斉藤 大雄
 生方 幹夫 倉島 一喜 柳沢 勉 杉田 裕

要旨：レジオネラ肺炎における致死合併症を明らかにすることを目的に、65 例のレジオネラ肺炎における重症合併症とその治療成績について検討した。死亡例や重症合併症を有する症例に対して、有効な抗菌薬は入院当日より投与されていた。重症合併症を有する症例は他の重症合併症を有し、複合重症病態を呈していた。死亡は 6 例 (9.2%)、死亡原因は敗血症性ショック・多臓器不全症候群 (MODS) 2 例、経過中に合併した間質性肺炎・肺線維症 2 例、他病死 2 例。合併症ごとの死亡例/症例数 (死亡率) は、ARDS 3/11 例 (27.3%)、腎不全 2/6 例 (33.3%)、播種性血管内凝固症候群 2/6 例 (33.3%)、重症敗血症 0/1 例 (0%)、敗血症性ショック・MODS 2/3 例 (66.7%)、間質性肺炎・肺線維症 2/4 例 (50%) であった。迅速診断ならびに抗菌薬治療にもかかわらず救命困難な合併症は、敗血症性ショック・MODS と経過中に合併する間質性肺炎・肺線維症であった。これらの合併症に対する治療法の開発が必要である。

キーワード：レジオネラ肺炎, ARDS, 敗血症性ショック, 多臓器不全症候群, 間質性肺炎・肺線維症

Legionella pneumoniae, Acute respiratory distress syndrome, Septic shock,

Multiple organ dysfunction syndrome, Interstitial pneumonia・pulmonary fibrosis

緒 言

厚生省レジオネラ症研究班により確認された本邦でのレジオネラ肺炎症例は、1979 年から 1992 年までの 14 年間に 86 例のみであった¹⁾。また、1998 年に Ishida ら²⁾ は市中肺炎入院例に占めるレジオネラ肺炎の頻度は 0.6% と報告しており、欧米での 2~15% より³⁾低い。1998 年当時レジオネラ肺炎は日本では比較的まれな感染症であると考えられていた。一方、1999 年 4 月の感染症法の施行により、レジオネラ肺炎は全例把握の対象疾患となり、届けられた症例数は増加傾向にある。実際、1999 年 4 月から 2005 年第 44 週までの症例総数は 995 例である。また、当院の 2002~2005 年の検討では、652 例の市中肺炎症例におけるレジオネラ肺炎の頻度は 26 例 (4.0%) であった⁴⁾。症例数の増加にはレジオネラ尿中抗原検査法の臨床導入が大きく寄与している。感染症法での届け出症例に占める尿中抗原検査法の比率は、1999 年は約 20% であったが、2005 年では約 90% を占めている。

このようにレジオネラ肺炎は現在日本ではまれな感染

症ではなく、また、迅速に診断される症例が増加している。我々はこれまでにレジオネラ肺炎 25 例の臨床像⁵⁾とレジオネラ肺炎における複数菌感染の重要性について報告してきた⁶⁾。レジオネラ肺炎の臨床像が明らかとなり、また、迅速診断が普及した現在、重要なことは治療成績の向上である。Benin らは、米国でのレジオネラ肺炎の死亡率は 1980 年から 1998 年にかけて低下してきている一方、尿中抗原陽性で迅速診断した症例に限ってみると、平均 10% の死亡率であり、経年的な低下傾向はなかったと報告している⁷⁾。また、Von Baum らは 2008 年に、尿中抗原検査で診断したレジオネラ肺炎の死亡率は 14% と報告している⁸⁾。これらの報告は、レジオネラ肺炎を迅速診断しても、10% 程度の症例は現在でも救命が困難であることを意味している。

本稿を執筆している時点で、当センターにおけるレジオネラ肺炎症例は 65 例となった。軽症例から重症例まで経験した上で、どのような症例ならびにどのような病態 (合併症) を有する症例が救命できないのかを明らかにすべきと考えた。特に、敗血症性ショック・多臓器不全症候群 (Multiple organ dysfunction syndrome; MODS) を合併した症例と、経過中に間質性肺炎・肺線維症を合併した症例については、それぞれが死亡原因となっていたため、臨床像について詳しく検討した。

〒360-0105 埼玉県熊谷市板井 1696

埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

(受付日平成 20 年 12 月 15 日)

Table 1 Characteristics, backgrounds, diagnosis and severity of illness in 65 patients with *Legionella* pneumonia

Sex, M/F	55/10
Mean age \pm SD, yr	64.5 \pm 14.2 (range, 19–89)
Smoking history, No. (%)	50 (76.9%)
Alcoholism, No. (%)	6 (9.2%)
Underlying disease, No. (%)	
None	25 (38.5%)
Respiratory disease	22 (33.8%)
Systemic disease	32 (49.2%)
Diagnosis, No.	
Culture positive	22
<i>Legionella pneumophila</i>	
Serogroup 1	20
Serogroup 2	1
Serogroup 3	1
A fourfold increase or decrease in antibody titer	53
Urine antigen detection	18
Severity of illness, No. (%) (JRS 2005 criteria)	
mild	15 (23.1%)
moderate	32 (49.2%)
severe	13 (20.0%)
very severe	5 (7.7%)

研究対象, 方法

対象は 1995 年以降診療したレジオネラ肺炎 65 例である。レジオネラ肺炎の診断として抗体測定は 1995 年より、ヒメネス染色と培養は 1999 年 12 月より、また、尿中抗原検査は 2001 年 12 月より導入した。レジオネラ肺炎の診断は培養陽性・尿中抗原陽性・間接蛍光抗体法による抗体価の 4 倍以上の上昇または低下で行った。抗体価の単回高値例は含めていない。

レジオネラ肺炎の重症合併症としては、①人工呼吸器管理を要する呼吸不全、②腎不全、③播種性血管内凝固症候群 (Disseminated intravascular coagulation ; DIC)、④重症敗血症・敗血症性ショック・MODS、⑤経過中の間質性肺炎・肺線維症を対象とした。肺炎の重症度判定は、日本呼吸器学会成人市中肺炎診療ガイドラインに従った。ARDS (acute respiratory distress syndrome) の診断は日本呼吸器学会の ALI/ARDS 診療のためのガイドラインに従った。腎不全の診断は無尿または血清 Cr が 2.0mg/dl 以上に上昇した場合に行った。DIC の診断は 1987 年の厚生省診断基準改訂版に従って行った。重症敗血症・敗血症性ショック・MODS の診断は 1992 年の American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine のガイドラインに従って行った⁹⁾。エンドトキシンの測定は、エンドトキシンシングルテストワコーを用いて行った (正常値は 1.0pg/ml 以下)。経過中の間質性肺炎・肺線維症の診断は、①入院時の胸部 CT にて基礎疾患として間質性肺炎がないこと

に加え、レジオネラ肺炎の治療経過中に②発熱の再出現、③低酸素血症の出現、④画像所見でのスリガラス影の出現または著明な肺容積の減少、⑤血清 KL-6 の上昇、⑥院内肺炎や薬剤性肺炎などの他疾患の否定の 6 つを満たしたときに行った。

成績

1. 患者背景 (Table 1)

レジオネラ肺炎 65 例中男性 55 例、年齢は 19~89 歳、平均 64.5 \pm 14.2 歳であり、基礎疾患のない例が 25 例 (38.5%) であった。レジオネラ肺炎の診断は培養陽性 22 例、抗体価上昇・低下 53 例、尿中抗原陽性 18 例であった。培養陽性の 22 例中 20 例は *Legionella pneumophila* 血清型 1 であり、他の 2 例は血清型 2 と 3 が各 1 例であった。

2. レジオネラ肺炎に比較的特徴的な症状と重症でない合併症 (Table 2)

精神・神経症状 27 例 (41.5%)、下痢 12 例 (18.5%)、呼吸不全 30 例 (46.1%)、肝機能障害 18 例 (27.7%)、横紋筋融解症 12 例 (18.5%)、低 Na 血症 11 例 (16.9%)、低リン血症 20 例 (30.8%) であった。

3. レジオネラ菌に有効な抗菌薬 (以下抗レジオネラ薬) による治療 (Table 3)

65 例中 57 例には入院日より抗レジオネラ薬が投与されていた。他の 8 例中 5 例は β -ラクタム薬投与では悪化したため、第 3 病日より抗レジオネラ薬を投与した。3 例は β -ラクタム薬のみで改善した。以下に述べる死亡

Table 2 Symptoms and non-severe complications in 65 patients with *Legionella* pneumonia

	No. of patients (%)
Neurological symptoms	27 (41.5)
Diarrhea	12 (18.5)
Respiratory failure (PaO ₂ ≤ 60 Torr)	30 (46.1)
Liver dysfunction (ALT ≥ 50 IU/L)	18 (27.7)
Rhabdomyolysis (CPK ≥ 1,000 IU/L)	12 (18.5)
Hyponatremia (Na ≤ 130 mmol/L)	11 (16.9)
Hypophosphatemia (P ≤ 2.5 mg/dL)	20 (30.8)

例や重症合併症を有する症例は、全例入院日より抗レジオネラ薬が投与されていた。

4. 死亡例の検討 (Table 4)

65例中死亡は6例(9.2%)であった。症例5は胃癌手術2カ月後の88歳・男性、レジオネラ肺炎は改善傾向にあったが入院後に誤嚥性肺炎から膿胸となり死亡した。症例6は慢性壊死性肺アスペルギルス症がある89歳・男性、入院前はほぼ寝たきりの状態であった。レジオネラ肺炎は改善したが、慢性壊死性肺アスペルギルス症が進行し第46病日に死亡した。これらの2例は他病気で、レジオネラ肺炎が直接死亡原因となったのは症例1~4の4例であった。症例1と2は敗血症性ショックからMODSとなり、それぞれ第4病日と5病日に死亡した。症例3と4は経過中に間質性肺炎・肺線維症を合併し、それぞれ第36病日と18病日に死亡した。

5. ARDSを合併した症例の治療成績 (Table 5)

人工呼吸器管理を要した症例は11例(16.9%)であった。11例のPaO₂/FIO₂は32~123mmHgであり、全例がARDSの診断基準を満たした。11例中死亡は3例(27.3%)であった。死亡はTable 4の症例1~3であり、敗血症性ショック・MODSまたは間質性肺炎・肺線維症が直接の死亡原因であった。

6. 腎不全を合併した症例の治療成績 (Table 5)

レジオネラ肺炎65例中腎不全を合併したのは6例(9.2%)であった。腎不全の原因は横紋筋融解症3例(50%)、敗血症性ショック・MODS3例(50%)であった。

横紋筋融解症は12例で合併し (Table 2), その内腎不全となったのは3例(25%)であった。横紋筋融解症による腎不全の3例中、血清CPKが1,129IU/Lで血清Cr 3.4mg/dlの症例はステロイド剤投与なく改善し、血清CPKが44,650IU/Lで血清Cr 5.1mg/dlの症例と血清CPKが25,960IU/Lで血清Cr 6.5mg/dlの症例はステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1g/日, 3日間)にて透析を導入することなく改善した。敗血症性ショック・MODSによる腎不全の3例中2例は死亡した。

Table 3 Anti-*Legionella* therapy* in 65 patients with *Legionella* pneumonia

	No. of patients (%)
Clarithromycin	16 (24.6)
Rifampicin + Erythromycin	8 (12.3)
Rifampicin + Clarithromycin	6 (9.2)
Ciprofloxacin	4 (6.2)
Azithromycin	4 (6.2)
Rifampicin + Clarithromycin + Ciprofloxacin	4 (6.2)
Levofloxacin	2 (3.1)
Other combinations	18 (27.7)
β-lactams only **	3 (4.6)

*In 57 patients, Anti-*Legionella* therapy was started at hospital day 1. Five of 8 patients treated initially with β-lactams only worsened and antibiotics were changed to anti-*Legionella* drugs at hospital day 3.

** The other 3 patients recovered by β-lactams only and *Legionella* pneumonia was diagnosed by a fourfold increase in antibody titers in the paired serum samples.

7. DICを合併した症例の治療成績 (Table 5)

レジオネラ肺炎65例中DICを合併したのは6例(9.2%)であった。死亡は2例であり、死亡原因は敗血症性ショック・MODSであった。

8. 重症敗血症・敗血症性ショック・MODSを合併した症例の治療成績 (Table 5, 6), ならびに血清エンドトキシン値

血清エンドトキシン値は36例で測定した。10pg/ml以上が4例, 1~10pg/mlが3例, 1pg/ml以下の正常値が29例であった。重症敗血症・敗血症性ショック・MODSを呈した4例は、血清エンドトキシン値はいずれも10pg/ml以上であった。2.6pg/mlの症例は総ビリルビン4.1mg/dlの肝機能障害を合併した。3.9pg/mlの症例はARDS・DIC・横紋筋融解症・腎不全を合併した。6.8pg/mlの症例はDIC・横紋筋融解症を合併した。これらの3例はいずれも抗レジオネラ薬にて改善した。なお、レジオネラ肺炎65例における複数病原体感染は16例(24.6%)であった。ただし、エンドトキシンが高値であった7例では、3.9pg/mlの症例がインフルエンザウイルスとの複数病原体感染であった以外はすべてレジオネラ菌の単独感染であった。

重症敗血症を合併したのは1例 (Table 6, Case 4)であった。昇圧剤とステロイドパルス療法を行い、重症敗血症は改善した。血清エンドトキシン値は24.8pg/mlであった。

敗血症性ショックを呈した3例はいずれもMODSを合併した (Table 6, Case 1~3)。症例1 (Table 4のCase 1と同一)は56歳・男性、発症7日目入院した。来院時、敗血症性ショック・MODS・ARDS・DICを合併

Table 4 Clinical characteristics of the 6 fatal cases of *Legionella* pneumonia

Case	Age/sex	Underlying disease	Smoking history, pack-years	Diagnosis	Antibiotics	Severe complications	Days from admission to death (Hospital days)	Cause of death
1	56/M	Hypertension	Smoker 30	Gimenez stain Culture	Rifampicin Erythromycin Imipenem/cilastatin	Septic shock MODS ARDS DIC	4	Septic shock and MODS
2	58/M	Diabetes mellitus	Smoker 15	Gimenez stain Urinary antigen Culture	Rifampicin Erythromycin Imipenem/cilastatin	Septic shock MODS ARDS DIC	5	Septic shock and MODS
3	69/M	Hyperlipidemia Hypertension	Smoker 50	Urine antigen Culture Paired sera	Rifampicin Erythromycin Panipenem/betamipron	IP and PF ARDS	36	IP and PF
4	75/M	Postoperative (Lung cancer) Asthma Diabetes mellitus	Ex-smoker 54	Urine antigen Culture Paired sera	Rifampicin Erythromycin Ciprofloxacin Panipenem/betamipron	IP and PF	18	IP and PF
5	88/M	Emphysema Silicosis Postgastrectomy (two month ago)	Smoker 120	Urine antigen	Ciprofloxacin	(-)	8	Aspiration pneumonia and Empyema
6	89/M	Bedridden Hypertension CNPA	Non-smoker	Urine antigen	Ciprofloxacin Clarithromycin Imipenem/cilastatin	(-)	46	CNPA

NOTE: ARDS = Acute respiratory distress syndrome, DIC = Disseminated intravascular coagulation,
 CNPA = Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis
 MODS = Multiple organ dysfunction syndrome
 IP = Interstitial pneumonia, PF = Pulmonary fibrosis

Table 5 Severe complication in 65 patients with *Legionella* pneumonia

Severe complication	No. of Patients (%)	Other complications	Outcome and cause of death
ARDS	11 (16.9)	DIC	5 2 patients died of septic shock and MODS
		Renal failure	4
		Septic shock and MODS	3 1 patient died of IP and PF
		IP and PF	1
Renal failure	6 (9.2)	Rhabdomyolysis	3 2 patients died of septic shock and MODS
		Septic shock and MODS	3
		ARDS	4
		DIC	3
DIC	6 (9.2)	ARDS	4 2 patients died of septic shock and MODS
		Septic shock and MODS	2
		Renal failure	1
Severe sepsis Septic shock MODS	4 (6.2)	ARDS	3 2 patients died of septic shock and MODS
		Renal failure	3
		DIC	2
		IP and PF	1
IP and PF	4 (6.2)	ARDS	1 2 patients died of IP and PF
		Severe sepsis	1

NOTE: ARDS = Acute respiratory distress syndrome, DIC = Disseminated intravascular coagulation,
 MODS = Multiple organ dysfunction syndrome
 IP = Interstitial pneumonia
 PF = Pulmonary fibrosis

Table 6 Clinical characteristics of the 4 patients with *Legionella* pneumonia complicated by severe sepsis, septic shock, or multiple organ dysfunction syndrome (MODS)

Case	Age/sex	Severe complications	Days from onset to admission	Smoking history, pack years	Underlying diseases	Diagnosis	Antibiotics	Other therapy	Endotoxin (pg/mL)	Outcome
1	56/M	Septic shock MODS ARDS DIC	7	Smoker 30	Hypertension	Gimenez stain Culture	Rifampicin Erythromycin Imipenem/cilastatin	Steroid pulse ECMO	6,400	Died of septic shock and MODS
2	58/M	Septic shock MODS ARDS DIC	4	Smoker 15	Diabetes mellitus	Gimenez stain Urinary antigen Culture	Rifampicin Erythromycin Imipenem/cilastatin	Steroid pulse PMX-F CHDF	35,280 (On admission) 6,536 (After PMX-F)	Died of septic shock and MODS
3	59/M	Septic shock MODS ARDS	7	Smoker 90	(-)	Gimenez stain Culture Paired sera	Rifampicin Erythromycin Ciprofloxacin	Hydrocortisone 300 mg/day PMX-F CHDF	39.4 (On admission) <1 (After PMX-F)	Survived
4	70/M	Severe sepsis IP and PF	7	Smoker 50	(-)	Gimenez stain Urinary antigen Culture Paired sera	Rifampicin Erythromycin Sulbactam/ampicillin	Steroid pulse (On admission and when complicated IP and PF)	24.8	HOT due to IP and PF

NOTE: DIC = Disseminated intravascular coagulation, ARDS = Acute respiratory distress syndrome, PMX-F = Polymyxin B-immobilized fiber, ECMO = Extra corporeal membrane oxygenation, HOT = Home oxygen therapy, CHDF = Continuous hemodiafiltration, IP = interstitial pneumonia, PF = Pulmonary fibrosis

していた。抗レジオネラ薬に加え、直ちに人工呼吸器管理としたが、 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ が32mmHgであり、体外膜型肺 (Extra Corporeal Membrane Oxygenation; ECMO) を導入した。しかし改善が得られず、第4病日に敗血症性ショック・MODSで死亡した。死亡後に血清エンドトキシン値が6,400pg/mlであったことが判明した。

Table 6の症例2 (Table 4のCase 2と同一) は58歳・男性、発症4日目に入院した。来院時、敗血症性ショック・MODS・ARDS・DICを合併していた。抗レジオネラ薬に加えて、人工呼吸器管理ならびに、PMX-F (polymyxin B-immobilized fiber) を用いたエンドトキシン吸着療法 (2回・各2時間) と持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration; CHDF) を導入した。施行後は、収縮期血圧が60から120mmHgに上昇したが、その後再び血圧低下し第5病日に死亡した。死亡後に血清エンドトキシン値が35,280pg/mlであり、吸着療法後に低下したが依然6,536pg/mlであったことが判明した。

Table 6の症例3は59歳・男性、発症7日目に入院した。来院時、敗血症性ショック・MODS・ARDSを合併していた。レジオネラ尿中抗原は陰性であったが、BAL液のヒメネス染色陽性より迅速診断し、後に *Legionella pneumophila* 血清型2が培養され確定診断した。抗レジオネラ薬に加えて、人工呼吸器管理ならびに、PMX-Fによるエンドトキシン吸着療法 (3回・各6時間) とCHDFを導入した。施行後は収縮期血圧が60から90~100mmHgに上昇した。1週間無尿が続き、血清総ビリルビン値6.5mg/dlと肝機能障害を認めたが、第10病日にCHDFから離脱し、13病日には抜管し、70病日に独歩にて退院した。血清エンドトキシン値は39.4pg/mlから、吸着療法後に1pg/ml以下に低下した。

9. 間質性肺炎・肺線維症を合併した症例の治療成績 (Table 5, 7, Fig. 1~4)

経過中に間質性肺炎・肺線維症を合併したのは4例であった。

間質性肺炎・肺線維症を合併した症例1 (Table 7のCase 1, Table 4のCase 3と同一) は、69歳・男性、来院時ARDSを合併していたため人工呼吸器管理とし、抗レジオネラ薬とシベレスタットに加え、ステロイドパルス療法を行った。 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ は入院時62mmHg、第5病日50mmHg、その後改善が得られ、16病日には225mmHgまで上昇した。しかし、21病日に発熱が出現、 $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ は96mmHgに低下した。Fig. 1に示す通り、レジオネラ肺炎の陰影は抗レジオネラ薬投与後一時的に悪化し、その後改善した。発熱の出現した第21病日には広範なスリガラス影を認めた。この時点で人工呼吸器関連肺炎や薬剤性肺炎も考慮したが、各種検査でこれらの可能性は低いと考え、レジオネラ肺炎に間質性肺炎・

Table 7 Clinical characteristics of the 4 patients with *Legionella* pneumonia complicated by interstitial pneumonia (IP) and pulmonary fibrosis (PF)

Case	Age/sex	Severe complications	Days from onset to admission	Smoking history, pack years	Underlying diseases	Diagnosis	Antibiotics	Onset of IP and PF, Hospital days	Therapy for IP and PF	Outcome
1	69/M	IP and PF ARDS	5	Smoker 50	Hypertension Hyperlipidemia	Urinary antigen Culture Paired sera	Rifampicin Erythromycin Panipenem/betamipron	21	Steroid pulse therapy	Died of IP and PF at 36th hospital day
2	75/M	IP and PF	5	Ex-smoker 54	Postoperative (Lung cancer) Asthma Diabetes mellitus	Urinary antigen Culture Paired sera	Ciprofloxacin	7	Steroid pulse therapy	Died of IP and PF at 18th hospital day
3	70/M	IP and PF Severe sepsis	7	Smoker 50	(-)	Gimenez stain Urinary antigen Culture Paired sera	Rifampicin Erythromycin Sulbactam/ampicillin	57	Steroid pulse therapy	Survived, HOT due to IP and PF, Dead 1 year after due to respiratory failure
4	56/M	IP and PF	7	Smoker 36	(-)	Gimenez stain Culture Paired sera	Rifampicin Erythromycin Ceftazidime	16	(-)	Survived. Volume loss of bilateral lower lobes

NOTE: ARDS = Acute respiratory distress syndrome, HOT = Home oxygen therapy

肺線維症を合併したと診断した。血清 KL-6 は入院時 239 U/ml, 第 21 病日 741U/ml, その後 1,065U/ml まで上昇し, 36 病日に呼吸不全で死亡した。

Table 7 の症例 2 (Table 4 の Case 4 と同一, Fig. 2) は, 75 歳・男性, 4 年前に I 期の肺癌にて左下葉切除術を受けた。右下葉のレジオネラ肺炎で入院, シプロフロキサシンの投与にて解熱した。第 7 病日に発熱し, 陰影が右上中肺野まで拡大したためステロイドパルス療法を施行した。15 病日には陰影はさらに拡がり, 18 病日に呼吸不全で死亡した。入院時血清 KL-6 は 190U/ml であったが, 第 7 病日には 713U/ml に, さらに 15 病日には 1,620 U/ml まで上昇した。第 7 病日に間質性肺炎・肺線維症を合併したと診断した。

Table 7 の症例 3 は, 70 歳・男性, 入院時重症敗血症を合併していた。右下葉と左上葉の肺炎で入院した。Fig. 3(a) に示す通り入院時右上葉に陰影はなかったが, 第 8 病日には右上葉にまで陰影が拡大した (Fig. 3(b))。以後改善し, 酸素投与も中止できた。Fig. 3 (c) は 39 病日の改善時の HRCT である。57 病日に発熱とともに全肺野にスリガラス陰影が急速に出現し (Fig. 3 (d)), 人工呼吸器管理を要した。この時点で間質性肺炎・肺線維症を合併したと診断した。ステロイドパルス療法で改善が得られ 4 日後には人工呼吸器から離脱できたが, Fig. 3 (e) に示す通り 3 カ月後の HRCT では広範なスリガラス陰影が残存しており, 在宅酸素療法 (Home oxygen therapy; HOT) にて退院した。1 年後に呼吸不全が進行し死亡した。血清 KL-6 は第 8 病日 430U/ml, 39 病日 681U/ml, 57 病日 1,024U/ml, 3 カ月後 3,148U/ml であった。

Table 7 の症例 4 は 56 歳・男性, 入院時画像所見は両側下葉の大葉性肺炎であった (Fig. 4 (a))。入院時 8L/分酸素吸入下で PaO₂ 53Torr, 血清 KL-6 438U/ml であった。38℃ 以上の発熱は持続したが, 第 8 病日には室内気で PaO₂ 95Torr まで改善した。15 病日には体温が 37.4℃ まで低下したが, 16 病日に 38.2℃ に上昇し PaO₂ が 58Torr に低下し, また, 血清 KL-6 が 3,108U/ml に上昇した。HRCT では陰影の拡大はなく, 下葉の体積減少を認めた (Fig. 4(b))。この時点で間質性肺炎・肺線維症を合併したと診断した。ステロイド投与はせずに第 32 病日に解熱し, 酸素投与も中止できた。4 カ月後の HRCT ではさらに下葉の体積減少を認めた (Fig. 4 (c))。この時点での血清 KL-6 は 1,931U/ml であった。

考 察

当院で診療したレジオネラ肺炎 65 例での死亡は 6 例 (9.2%) であった。6 例中 2 例は他病死であり, レジオネラ肺炎が直接の死亡原因となったのは 4 例であった。

また、これらの6例はいずれも迅速診断され、入院日より抗レジオネラ薬を投与されていた。レジオネラ肺炎

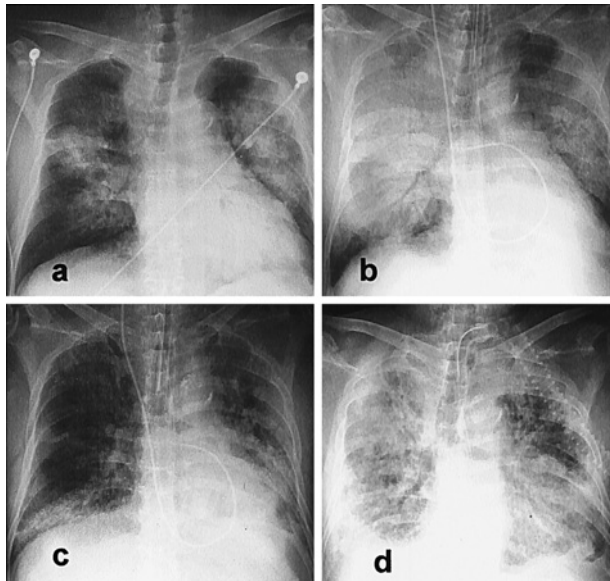


Fig. 1 Chest radiograph of the case 1. (a) Radiograph obtained on admission shows bilateral areas of consolidation. The serum KL-6 level was 239 U/ml. (b) Radiograph obtained on the 5th hospital day demonstrates a markedly increased extent of disease in both lungs, with consolidation. Also noted are an endotracheal tube and a Swan-Ganz catheter. (c) Radiograph obtained on the 16th hospital day shows some resolution of the consolidation. The endotracheal tube is still in place. (d) Radiograph obtained on the 21st hospital day shows bilateral ground-glass opacities. A tracheostomy tube is in place. The serum KL-6 level was 741 U/ml.

では、有効な抗菌薬の投与の遅れが、死亡率の上昇に直結すると報告されている¹⁰⁾。今回の65例中57例は入院日より抗レジオネラ薬が投与されていた。β-ラクタム薬で治療開始された8例は入院時比較的軽症であったこともあり死亡例はなかった。つまり当院では、抗レジオネラ薬の開始の遅れが死亡の原因ではなかった。さらに死亡率を低下させて行くには、迅速診断された症例を治療成功に導くことが必要となる。

レジオネラ肺炎の予後不良因子の検討は幾つか成されている。Marstonらは、高齢者・男性・院内感染・腎疾患の存在・悪性疾患の存在・免疫抑制状態・*Legionella pneumophila* 血清型6が予後不良因子であったと報告している¹¹⁾。一方、El-Ebiaryらは、入院時のAPACHEII-score 15以上と血清Na 136mEq/L以下の症例は予後不良であったと報告している¹²⁾。このような予後不良因子の検討も重要であるが、実際の臨床を行っている現場では、どのような病態が救命困難であるのかの情報が必要であると考えた。

入院時より人工呼吸器管理を要した11例はPaO₂/FIO₂が32~123mmHgであり、ARDSの診断基準を満たした。では本当にARDSを合併していたのであろうか？ガイドラインやBauerら¹³⁾の総説は、両側肺の広範な肺炎と、肺炎にARDSの病態である透過性亢進型肺水腫・病理学的にDiffuse alveolar damage (DAD)を合併した症例の鑑別は臨床像のみからでは困難であると述べている。これまでに報告されているレジオネラ肺炎死亡例の病理像^{14)~17)}によると、急性期に死亡した症例では、acute fibrinopurulent pneumonia・severe confluent lobular or lobar pneumoniaの病理像が大多数を占めていた。一方、一部ではあるが、高濃度酸素投与を受けた症例やショックを伴った症例ではDADを伴っていたと

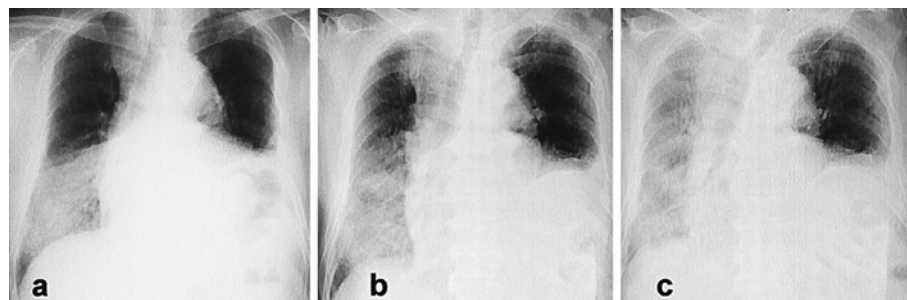


Fig. 2 Chest radiograph of case 2. He had undergone left lower lobe lobectomy for lung cancer 4 years ago. (a) Radiograph obtained on admission shows a right lower lobe consolidation. Serum KL-6 was 190 U/ml. (b) Radiograph obtained on the 7th hospital day demonstrates increased extent of disease in the right middle lung field with ground-glass opacities. The serum KL-6 level was 713 U/ml. (c) Radiograph obtained on the 15th hospital day shows diffuse ground-glass opacities in the right lung. The serum KL-6 level was 1,620 U/ml.

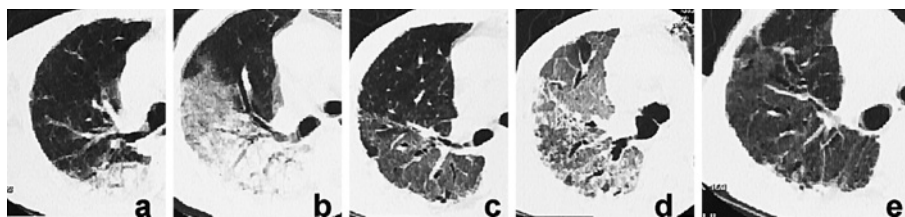


Fig. 3 High-resolution computed tomography (HRCT) images of the right lung at the level of the main bronchi of case 3. He was admitted with lobar pneumonia in the right lower lobe and left upper and lower lobes. (a) The HRCT image obtained on admission shows no abnormal shadow in right upper lobe. (b) The HRCT image obtained on the 8th hospital day demonstrates markedly increased extent of disease in the right upper lobe with consolidation and ground-glass opacities. The serum KL-6 level was 430 U/ml. (c) The HRCT image obtained on the 39th hospital day shows some resolution of the consolidation and ground-glass opacities. The serum KL-6 level was 681 U/ml. (d) The HRCT image obtained on the 57th hospital day shows extensive right upper lobe ground-glass opacities. The serum KL-6 level was 1,024 U/ml. (e) The HRCT image three months later shows much improvement, but residual ground-glass opacities. The serum KL-6 level was 3,148 U/ml.

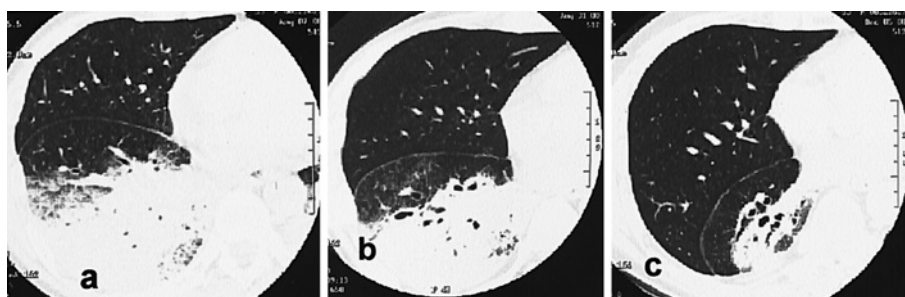


Fig. 4 HRCT images at the level of the lower lung field of case 4. (a) At admission airspace consolidation is seen in the right lower lobe. The serum KL-6 level was 438 U/ml. (b) On the 16th hospital day airspace consolidation and mild loss of lung volume can be seen in the right lower lobe. The serum KL-6 level was 3,108 U/ml. (c) Four months later airspace consolidation with traction bronchiectasis and marked loss of lung volume in the right lower lobe are seen. The serum KL-6 level was 1,931 U/ml.

記載されている。これらから類推すると、入院日に人工呼吸器管理となるレジオネラ肺炎で敗血症性ショックを伴っていない症例では、挿管時にはDADを伴っていない可能性が高いと考えられる。実際、治療成績は比較的良好で、敗血症性ショック・MODSを合併した2例と経過中間質性肺炎・肺線維症を合併した1例以外の8例(72.7%)は救命可能であった。El-Ebiaryらの検討でも $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ が130mmHg以下のレジオネラ肺炎40例中23例(57.5%)が救命された¹²⁾。レジオネラ肺炎ではARDSの基準を満たしても、迅速診断・早期治療により救命可能な例が多く存在することを認識する必要がある。一方、ARDSから改善した症例の長期予後に関しては、良いという報告と¹⁸⁾、長期に陰影が残存し肺の拡散能も低下しているとの報告がある¹⁹⁾。長期予後に関しては今後の課題である。

レジオネラ肺炎に腎不全を伴うことは以前より知られている。2000年にレジオネラ肺炎に合併した腎不全の45

例が集計されている²⁰⁾。その集計によると、ショック・エンドトキシン血症・横紋筋融解症・菌による直接障害・脱水などが腎不全の原因であり、病理学的にはAcute tubular necrosisやAcute tubulointerstitial nephritisが多い。予後は比較的悪く、45例中透析25例(55.6%)、死亡23例(51.1%)であった。El-Ebiaryらの報告でも、20例中9例(45%)が死亡している¹²⁾。今回の6例では、腎不全の原因は横紋筋融解症3例(50%)、敗血症性ショック・MODS3例(50%)であった。横紋筋融解症による腎不全の3例中2例は、ステロイドパルス療法にて改善し、他の1例も抗レジオネラ薬のみで改善した。敗血症性ショック・MODSによる腎不全の3例中2例は死亡した。レジオネラ肺炎に伴う腎不全に対するステロイド剤の有効性は議論のあるところであるが²⁰⁾、原因が横紋筋融解症に伴うものでは有効かもしれない。更なる症例の集積が望まれる。

エンドトキシンショックを合併していないレジオネラ

肺炎にDICを伴うことは比較的稀であると報告されている²¹⁾。しかし、今回の検討ではDIC合併6例中エンドトキシンショックを伴ったのは2例のみであった。エンドトキシンショック(敗血症性ショック)を合併していないレジオネラ肺炎にDICを伴うことがあることを認識する必要がある。一方、これらの症例の予後は良く、全例救命された。レジオネラ肺炎に伴うDICは敗血症性ショックを合併していなければ救命可能かもしれない。

重症敗血症、敗血症性ショック・MODSを合併したレジオネラ肺炎は、65例中それぞれ1例と3例であり、また、血清エンドトキシン値が10pg/ml以上であった症例はこれらの4例のみであった。グラム陰性菌による敗血症性ショックは、エンドトキシンが原因物質として重要な役割を果たしていることよりエンドトキシンショックとも呼ばれている。レジオネラ菌はグラム陰性菌であり、敗血症性ショックを合併することもよく知られているが、敗血症性ショックを合併したレジオネラ肺炎症例の血清エンドトキシン値を測定した報告は多くない。松原らの*Legionella micdadei*肺炎の症例は敗血症性ショックを合併しており、血清エンドトキシン値は28pg/mlであった²²⁾。重症敗血症・敗血症性ショックを合併したレジオネラ肺炎での血清エンドトキシン値の集積ならびに予後との関係の解明が望まれる。

重症敗血症の症例は救命できたが、敗血症性ショックの3例はMODSを合併し、2例が死亡した(死亡率66.7%)。El-Ebiaryらの敗血症性ショック合併レジオネラ肺炎19例の死亡率は63%であり、我々の成績と同様であった¹²⁾。敗血症性ショックを合併したTable6の症例1はPaO₂/FIO₂が32mmHgと65例中最も低く、ECMOを導入したが救命できなかった。Ichibaらは、13例のレジオネラ肺炎に伴う重症急性呼吸不全(PaO₂/FIO₂ 37.4~136.1mmHg)に対してECMOを導入し、救命率53.8%であったと報告している²³⁾。同じ報告の中で、MODSを合併した5例は全例死亡したため、MODS合併例ではECMO以外の治療法も必要になると述べている。Table6の症例1の血清エンドトキシン値が高値であることが判明したのは死亡後であった。この症例の経験をふまえTable6の症例2では、PMX-Fを用いたエンドトキシン吸着療法とCHDFを導入した。吸着療法は2回・各2時間行い有効性を確認したが、その後再び血圧低下し死亡した。この施行回数と時間では施行後も依然血清エンドトキシン値が高値であることが死亡後に判明した。Table6の症例3では症例2の経験をふまえて、吸着療法3回・各6時間とCHDFを導入し救命することができた。CruzらによるSystematic reviewにより、PMX-Fを用いたエンドトキシン吸着療法の敗血

症に対する有効性は一定の評価を得ている²⁴⁾。症例3を救命できたことに、エンドトキシン吸着療法を3回に増やし、また1回あたりの時間を延長したことが寄与している可能性はあると考えるが、症例3のみがDICを合併していないことや血清エンドトキシン値が低いことなども考慮すると、エンドトキシン吸着療法の有効性の確立には更なる症例の集積が必要となろう。また、PMX-Fにはエンドトキシン吸着以外に、細菌感染時にマクロファージより産生されるアナンダマイドや、サイトカインを吸着除去する作用があることも知られている。今後はこれらの値も同時に測定していく必要がある。

レジオネラ肺炎の症状出現9日~13週後にpulmonary fibrosis・interstitial fibrosis・interstitial inflammation and fibrosis・interstitial pneumonitis・fibrosing alveolitisなどの病理像を呈して死亡または肺生検された症例が報告されている^{15)16)25)~28)}。臨床像の記載のあるものでは、発熱・胸部X線写真での間質性陰影を呈して呼吸不全を伴うことが一致した臨床経過であった。今回提示した4症例は病理像が得られていないが、入院第7~57病日(症状出現12~64日後)に、再発熱とともに、スリガラス陰影・肺容積減少を呈し、呼吸不全を伴った。血清KL-6上昇を伴っていることや、今までの報告例と類似していること、基礎疾患として間質性肺炎が存在しないこと、他の原因による間質性肺炎の可能性が低いことなどより、レジオネラ肺炎に伴う間質性肺炎・肺線維症と臨床診断した。Table7の症例1は人工呼吸器管理中の発症であり、人工呼吸器関連肺損傷²⁹⁾や高濃度酸素による肺損傷の可能性も否定できない。しかし、今までのレジオネラ肺炎に伴う間質性肺炎・肺線維症の報告でも人工呼吸器管理中の症例が含まれていることや、低容量換気人工呼吸器療法を用いていたことなどより、レジオネラ肺炎に伴う間質性肺炎・肺線維症と診断した。一方、Tatedaらは動物実験であるが、レジオネラ肺炎では高濃度酸素投与が肺損傷に関与することを証明している³⁰⁾。臨床の現場では可能な限りFIO₂を低い値で維持していく必要がある。合併した間質性肺炎・肺線維症に対しステロイド剤が有効であった2症例が報告されている²⁸⁾。今回の症例では3例にステロイド治療を行った。ステロイド治療を行った3例中2例は死亡し、1例はHOT導入を要した。肺容積の減少のみで広範なスリガラス影を呈しなかった1例はステロイド治療を行わず経過観察したが、高度の肺容量の低下をきたした。レジオネラ肺炎に伴う間質性肺炎・肺線維症治療に対するステロイド剤の有効性評価には更なる症例集積が望まれる。

謝辞：尿中抗原検査・ヒメネス染色・培養検査・菌の同定検査を行って頂きました当院検査部の方々に心よりお礼申し

上げます。

本論文の要旨は、第 48 回日本呼吸器学会総会（2008 年・神戸）にて発表した。

引用文献

- 1) 荒川迪生, 稲松孝思, 江崎孝行, 他. 本邦レジオネラ肺炎患者について—1979 年から 1992 年まで—. 日環感 1993; 8: 1—10.
- 2) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al. Etiology of Community-acquired Pneumonia in Hospitalized Patients, A 3-Year Prospective Study in Japan. Chest 1998; 114: 1588—1593.
- 3) Stout JE, Yu VL. Legionellosis. N Engl J Med 1997; 337: 682—687.
- 4) 高柳 昇, 原健一郎, 徳永大道, 他. 市中肺炎入院症例の年齢別・重症度別原因微生物と予後. 日呼吸会誌 2006; 44: 906—915.
- 5) 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.
- 6) 高柳 昇, 徳永大道, 松島秀和, 他. レジオネラ肺炎における複数病原体感染の重要性. 日呼吸会誌 2004; 42: 62—67.
- 7) Benin AL, Benson RF, Besser RE. Trends in legionnaires disease, 1980-1998: declining mortality and new patterns of diagnosis. Clin Infect Dis 2002; 35: 1039—1046.
- 8) Von Baum H, Ewig S, Marre R, et al. Community-acquired Legionella pneumonia: new insights from the German competence network for community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2008; 46: 1356—1364.
- 9) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use the innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101: 1644—1655.
- 10) Heath CH, Grove DI, Looke DFM. Delay in appropriate therapy of Legionella pneumonia associated with increased mortality. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 286—290.
- 11) Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' disease; Risk factors for morbidity and mortality. Arch Intern Med 1994; 154: 2417—2422.
- 12) El-Ebiary M, Sarmiento X, Torres A, et al. Prognostic factors of severe Legionella pneumonia requiring admission to ICU. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1467—1472.
- 13) Bauer TT, Ewig S, Rodloff AC, et al. Acute respiratory distress syndrome and pneumonia: a comprehensive review of clinical data. Clin Infect Dis 2006; 43: 748—756.
- 14) Blackmon JA, Chandler FW, Cherry WB, et al. Legionellosis. Am J Pathol 1981; 103: 429—465.
- 15) Winn WC Jr, Myerowitz RL. The pathology of the legionella pneumonias. A review of 74 cases and the literature. Hum Pathol 1981; 12: 401—422.
- 16) Hernandez FJ, Kirby BD, Stanley TM, et al. Legionnaires' disease. Postmortem pathologic findings of 20 cases. Am J Clin Pathol 1980; 73: 488—495.
- 17) Weisenburger DD, Helms CM, Renner ED. Sporadic legionnaires' disease. A pathologic study of 23 fatal cases. Arch Pathol Lab Med 1981; 105: 130—137.
- 18) Shaw RA, Whitcomb ME, Schonfeld SA. Pulmonary function after adult respiratory distress syndrome associated with legionnaires' disease pneumonia. Arch Intern Med 1981; 141: 741—742.
- 19) Jonkers RE, Lettinga KD, Pels Rijcken TH, et al. Abnormal radiological findings and a decreased carbon monoxide transfer factor can persist long after the acute phase of legionella pneumophila pneumonia. Clin Infect Dis 2004; 38: 605—611.
- 20) Nishitarumizu K, Tokuda Y, Uehara H, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with legionnaires' disease. Intern Med 2000; 39: 150—153.
- 21) Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 1119—1129.
- 22) 松原紳一, 赤司祥子, 内藤恵子, 他. 血液浄化療法併用にて救命し得た重症 Legionella micdadei 肺炎の 1 例. 日呼吸会誌 1998; 36: 886—890.
- 23) Ichiba S, Jenkins DR, Peek GJ, et al. Severe acute respiratory failure due to Legionella pneumonia treated with extracorporeal membrane oxygenation. Clin Infect Dis 1999; 28: 686—687.
- 24) Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. Critical Care 2007; 11: R47.
- 25) Westley ME, Yesner R, Pierson DJ. Legionnaires' disease: clinical and pulmonary histopathologic features of a sporadic case. Chest 1978; 74: 220—222.
- 26) Blackmon JA, Harley RA, Hicklin MD, et al. Pulmonary sequelae of acute Legionnaires' disease pneumonia. Ann Intern Med 1979; 90: 552—554.
- 27) Chastre J, Raghu G, Soler P, et al. Pulmonary fibrosis following pneumonia due to acute Legionnaires' disease: clinical, ultrastructural, and immunofluorescent study. Chest 1987; 91: 57—62.
- 28) Hurter T, Rumpelt HJ, Ferlinz R. Fibrosing alveoli-

- tis responsive to corticosteroids following Legionnaires' disease pneumonia. *Chest* 1992;101:281—283.
- 29) Frank JA, Parsons PE, Matthay MA. Pathogenetic significance of biological markers of ventilator-associated lung injury in experimental and clinical studies. *Chest* 2006;130:1906—1914.
- 30) Tateda K, Deng JC, Moore TA, et al. Hyperoxia mediates acute lung injury and increased lethality in murine *Legionella* pneumonia: The role of apoptosis. *J Immunol* 2003;170:4209—4216.

Abstract

Severe complications and their outcomes in 65 patients with *Legionella* pneumonia

Noboru Takayanagi, Takashi Ishiguro, Aya Matsushita, Yutaka Yoshii, Naho Kagiya, Yousuke Miyahara, Koichiro Yoneda, Daidou Tokunaga, Fumiaki Aoki, Hiroo Saito, Mikio Ubukata, Kazuyoshi Kurashima, Tsutomu Yanagisawa and Yutaka Sugita
Department of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

The aim of the current study was to investigate the lethal complications of *Legionella* pneumonia. Severe complications and their outcomes in 65 patients with *Legionella* pneumonia were studied. All patients who eventually had a fatal outcome or who had severe complications received antimicrobial agents active against *Legionella* on the admission day. Many patients in the severe complication category had multiple severe complications. Six deaths occurred (mortality rate 9.2%), 4 of which were due to septic shock/multiple organ dysfunction syndrome (MODS) (2 patients) or interstitial pneumonia/pulmonary fibrosis after *Legionella* pneumonia (2 patients), whereas the other 2 deaths were due to causes unrelated to *Legionella* pneumonia. Mortality rates for each severe complication were as follows: acute respiratory distress syndrome 27.3% (3 of 11); renal failure 33.3% (2 of 6); disseminated intravascular coagulation 33.3% (2 of 6); severe sepsis 0% (0 of 1); septic shock/MODS 66.7% (2 of 3); interstitial pneumonia/pulmonary fibrosis 50% (2 of 4). Despite prompt diagnosis and appropriate treatment with antimicrobial agents active against *Legionella*, the lethal complications of *Legionella* pneumonia are septic shock/MODS and interstitial pneumonia/pulmonary fibrosis.