

## ●症 例

## エンドトキシン吸着, 一酸化窒素吸入を行い救命し得た重症レジオネラ肺炎の1例

入山 朋子<sup>a</sup> 山口 将史<sup>a</sup> 中西 司<sup>b</sup>  
 角田 陽子<sup>a</sup> 成宮 慶子<sup>a</sup> 中野 恭幸<sup>a</sup>

要旨：症例は67歳男性。発熱と咳嗽を主訴に他院を受診したところ、胸部単純X線写真で右肺の浸潤影と尿中レジオネラ抗原陽性を認め、レジオネラ肺炎と診断された。抗菌薬による治療が開始されたが、急激な状態悪化をきたしたため当院に転院搬送となった。搬送時、重症の呼吸不全と敗血症性ショックを認めたため、気管挿管のうえでエンドトキシン吸着療法、一酸化窒素吸入療法を含む集中治療を行い、重篤な状態から救命し得た。予後の厳しい重症レジオネラ肺炎例に対して、エンドトキシン吸着療法、一酸化窒素吸入療法は有用である可能性が示唆された。

キーワード：レジオネラ肺炎, エンドトキシン吸着, 一酸化窒素吸入

*Legionella pneumonia*, Endotoxin adsorption, Nitric oxide inhalation

## 緒 言

レジオネラ肺炎の主な起因菌である *Legionella pneumophila* はグラム陰性桿菌の一種であり、エンドトキシンである細胞壁構成成分のリポ多糖 (lipopolysaccharide: LPS) が関与する敗血症性ショックを起こすことが知られている<sup>1)2)</sup>。また、重症レジオネラ肺炎に敗血症性ショックを合併した際の死亡率は60%超に上るとの報告があり、非常に予後不良である<sup>1)</sup>。今回我々は、敗血症性ショックを合併した重症呼吸不全を伴うレジオネラ肺炎に対しエンドトキシン吸着療法 (polymyxin B immobilized fiber column direct hemoperfusion: PMX-DHP)、一酸化窒素 (nitric oxide: NO) 吸入療法を含む集中治療を行い救命し得た症例を経験したため報告する。

## 症 例

患者：67歳, 男性。

主訴：発熱, 咳嗽。

既往歴：関節リウマチ, 高血圧症, 脂質異常症。

内服薬：プレドニゾロン (prednisolone) 7mg, メトトレキサート (methotrexate) 10mg/週, アスピリン

(aspirin) 81mg, エソメプラゾール (esomeprazole) 80mg, セレコキシブ (celecoxib) 400mg, イルソグラジン (irsogladine) 4mg, ニフェジピン (nifedipine) 40mg, バルサルタン (valsartan) 40mg, アトルバスタチン (atorvastatin) 10mg。

職業：無職。

喫煙歴：15本/日×47年, current smoker。

飲酒歴：なし。

Sick contact：直近の温泉利用歴はなく, 海外渡航歴はない。

現病歴：9月に咳嗽を認め、その後発熱を認めたことから6日後に近医を受診した。胸部単純X線写真にて右肺炎像, 尿中レジオネラ抗原 (リボテスト® レジオネラ：極東製薬工業) 陽性を認めレジオネラ肺炎と診断された。入院にてレボフロキサシン (levofloxacin: LVFX) の投与が開始されたが、呼吸状態が悪化し入院2日後に前医へ転院となった。気管挿管後のP/F比が79.9と重度呼吸不全を認め、挿管後より循環不全も認めたことから、集中治療が必要と判断され同日に当院搬送となった。

入院時現症：身長167cm, 体重85.9kg, BMI 30.8kg/m<sup>2</sup>。血圧86/39mmHg [ノルアドレナリン (noradrenaline) 0.14 $\mu$ g, バソプレシン (vasopressin) 1.2U/h, ドブタミン (dobutamine) 5.9 $\mu$ g使用下], 脈拍112回/分・整, 体温35.6 $^{\circ}$ C, 経皮的動脈血酸素飽和度96% (人工呼吸管理下, FiO<sub>2</sub> 1.0), 呼吸回数20回/分, 意識RASS-4 [ミダゾラム (midazolam), フェンタニル (fentanyl) 鎮静下]。SOFAスコア11点。呼吸音は右肺でcoarse cracklesを聴取した。心音は整で雑音を聴取しなかった。腹部

連絡先：山口 将史

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町

<sup>a</sup>滋賀医科大学医学部附属病院内科学講座 (呼吸器内科)

<sup>b</sup>滋賀県立総合病院呼吸器内科

(E-mail: myamagu@belle.shiga-med.ac.jp)

(Received 26 Apr 2023/Accepted 12 Jun 2023)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Blood gas analysis (FiO <sub>2</sub> 1.0)	
Hb	9.5 g/dL	TP	5.7 g/dL	pH	7.376
Plt	17.8×10 <sup>4</sup> /μL	T-bil	1.51 mg/dL	PaO <sub>2</sub>	79.9 Torr
WBC	900/μL	AST	64 U/L	PaCO <sub>2</sub>	37.2 Torr
PT	13.6 sec	ALT	33 U/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21.3 mmol/L
APTT	42.6 sec	LDH	382 U/L	Lac	25 mmol/L
D-dimer	3.0 μg/mL	Na	132 mmol/L		
AT III	53%	K	4.1 mmol/L		
		Cl	96.0 mmol/L		
Serology		P	4.2 mg/dL		
CRP	37.42 mg/dL	BUN	36.7 mg/dL		
		Cre	1.45 mg/dL		
		CPK	115 U/L		

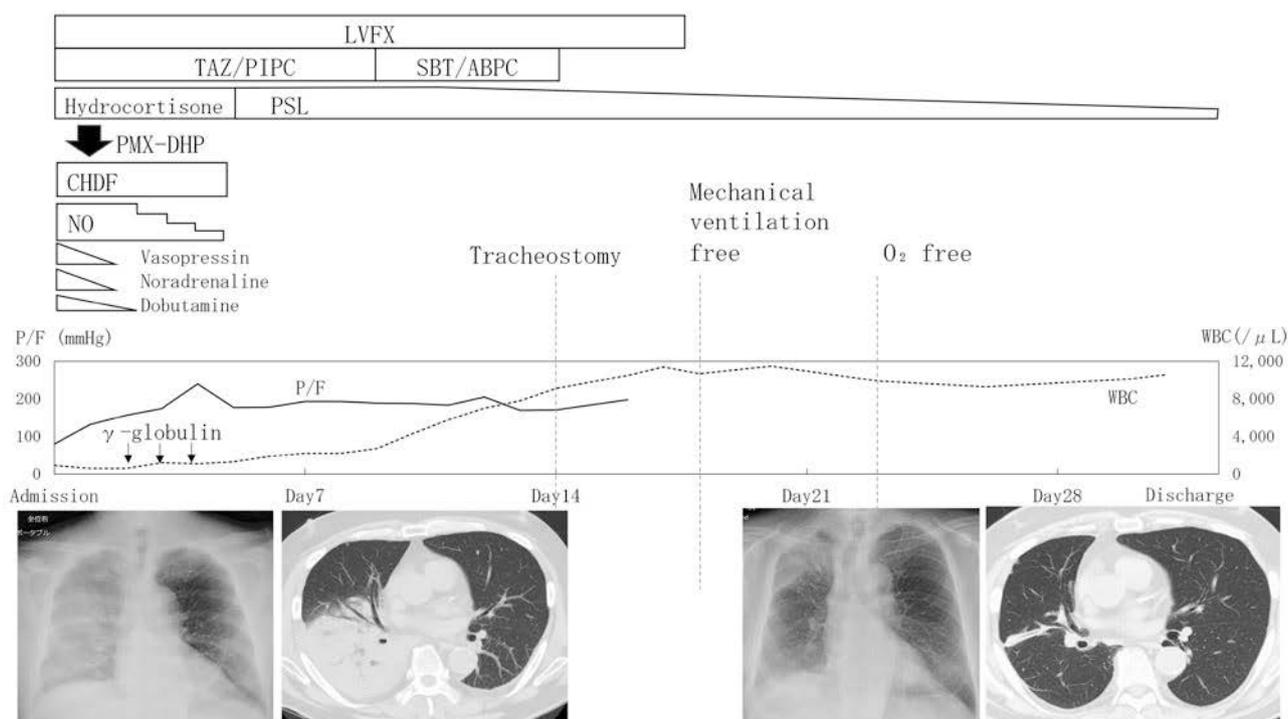


Fig. 1 Clinical course of the patient. LVFX: levofloxacin, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, PSL: prednisolone, CHDF: continuous hemodiafiltration, PMX-DHP: polymyxin B immobilized fiber column direct hemoperfusion, NO: nitric oxide inhalation, P/F: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio.

は平坦・軟で、下腿浮腫を認めなかった。四肢末梢の冷感を認めた。

入院時検査所見 (Table 1) : 白血球数の著明な減少とCRPの上昇を認めた。また、尿素窒素およびクレアチニン値の上昇、肝酵素の上昇、低Na血症を認めた。人工呼吸管理下 (FiO<sub>2</sub> 1.0) で採取した動脈血液ガス分析では、PaO<sub>2</sub> 79.9 Torrであった。SARS-CoV-2 PCRは陰性であった。血液培養、喀痰塗抹・培養検査では有意菌は検出しなかった。なお、特殊培地での培養、Gimenez染色は未実施であった。

入院時画像所見 (Fig. 1) : 胸部ポータブル単純X線写真では、右肺全体に浸潤影を認めた。胸部CTでは、右上葉から下葉にかけて背側優位にair bronchogramを伴う大葉性肺炎像を認めた。

転院後の臨床経過 (Fig. 1) : 重度のI型呼吸不全を認めており、呼吸状態改善を目的にNO吸入療法を20 ppmより開始したところ、開始30分後の時点で治療指標であるP/F比は79.9から171.6へと上昇を認めた。NO吸入開始後の血中メトヘモグロビン割合が約2%以下であることを確認しながら、約48時間20 ppmでの吸入を継続し、

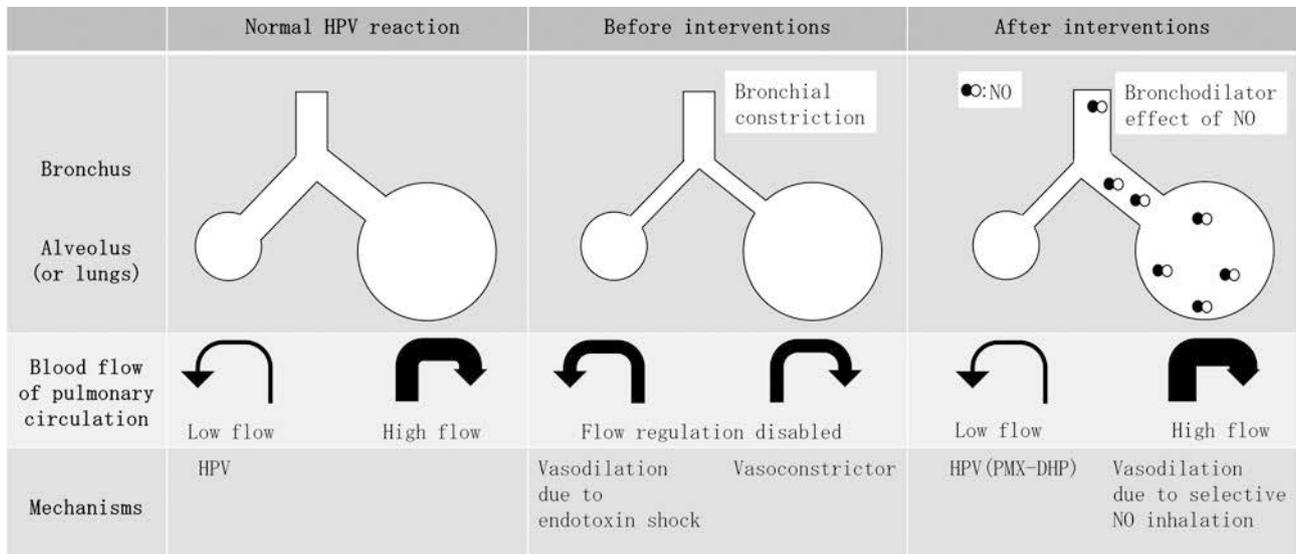


Fig. 2 Mechanisms of severe hypoxemia. HPV: hypoxic pulmonary vasoconstriction.

以降は約24時間ごとに5ppmずつ漸減終了した。また、前医での測定からクレアチニン値の上昇と乏尿所見(0.3mL/kg/h以下)を認めており急性腎障害と診断し、持続血液濾過透析を開始した。この間、輸液負荷、急性副腎不全に対するヒドロコルチゾン(hydrocortisone)の投与を行ったが、収縮期血圧90mmHgを維持するために高用量カテコラミンの継続、漸増を要する状態が続いたため、敗血症性ショックに対する追加治療が必要であると判断し、当院搬送翌日未明よりPMX-DHPを開始したところ、開始1時間後には血圧上昇傾向を認め、カテコラミン漸減が可能となった。抗菌治療としては、LVFXに加えて、各培養結果にて重複感染が否定的と判断するまでタゾバクタム/ピペラシリン(tazobactam/piperacillin: TAZ/PIPC)の投与を行った。また、 $\gamma$ グロブリン静注療法を3日間行った。これらの集中治療によって状態が安定し、リハビリ等を経て第33病日に独歩にて自宅退院となった。

## 考 察

レジオネラ肺炎重症化の患者素因として、高齢、喫煙、免疫抑制状態、晩夏～初秋にかけての発症、男性等が報告され、また、予後不良因子として高齢、免疫抑制状態、多葉にわたる陰影の出現、敗血症性ショック、低Na血症等が報告されている<sup>3)</sup>。本症例はこれらすべてに該当しており、予後が厳しいことが予想された。本症例が改善の経過をたどり得た要因についてPMX-DHP、NO吸入療法が挙げられ、これらについて考察する。

本症例では種々の昇圧治療に反応不良であった血圧がPMX-DHP開始後改善へと転じたことは特記すべき点で

ある。レジオネラ肺炎における敗血症性ショックに関与するLPSは、O抗原、コア多糖、リポドAから構成されており、敗血症や臓器不全を引き起こす<sup>2)4)</sup>。敗血症性ショックを合併した重症レジオネラ肺炎に対するPMX-DHPの有効性は、これまでも複数報告されている<sup>1)5)6)</sup>。PMX-DHPの機序として、外毒素であるLPSを血液中より除去することが第一であるが、その他にも免疫細胞の反応調節機能を持つことで臓器不全を抑制することが報告されている<sup>7)</sup>。敗血症性ショックに対するPMX-DHPについて、敗血症診療ガイドライン2021は全体として行わないことを弱く推奨しているが、前述の理由から本症例ではPMX-DHPを行った<sup>8)</sup>。なお、本症例のエンドトキシン値は連休中搬送のため測定できなかったが、参考として測定したendotoxin activity assay (EAA<sup>TM</sup>: 東レ・メディカル)は1.04と高レベルであり、実際のエンドトキシン値も高値であったと推測された<sup>9)</sup>。また、臨床効果について吸着実施時間の長さや実施回数が影響する可能性が示唆されており<sup>1)</sup>、本症例では約21時間と十分な時間をかけてPMX-DHPを継続した。

NO吸入療法は血管平滑筋拡張作用を持つNOを経気道投与することで、換気量が多い肺胞領域の肺血管を選択的に拡張させ、換気血流比を改善させる治療方法であり、片側性の重症肺炎に対する有効性が報告されている<sup>10)11)</sup>。呼吸管理としてextracorporeal membrane oxygenationも選択肢に挙がったが、症例は67歳と比較的高齢であり、さらに白血球数が少なく相対的禁忌にあたる状況であった。また、当院は重症肺炎症例に対するNOを用いた治療経験が豊富であったことから、治療選択肢について患者家族に説明し同意を得たうえで、まずNO

吸入を行う方針とした。本症例が片側肺炎にもかかわらず重症呼吸不全となった原因として、換気血流不均衡の影響が大きかったと考える。換気血流不均衡を是正する機構として、低酸素性肺血管攣縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction: HPV) があるが、HPVは敗血症性ショック時に抑制される<sup>12) 13)</sup>。また、ショック時のカテコラミン投与は肺血管にも作用し、ガス交換能を悪化させる可能性がある<sup>14)</sup>。本症例では、NO吸入によって換気の保たれた肺胞領域 (主に健側左肺) に多くのNOが到達し、選択的に肺血流を増やしたことによるガス交換能改善が起こったと推察する。また、前述のPMX-DHPによりエンドトキシンショックが改善されたことで、低換気肺胞領域 (主に病側右肺) のHPVが正常にはたらくようになったことや、昇圧剤を減量できたことも換気血流不均衡の改善に関与したと推察する (Fig. 2)。さらに、重症呼吸不全の要因の一つとして、喫煙や炎症に伴う末梢気道狭窄が関与していた可能性が挙げられ、NOの気管支拡張作用も気流制限緩和による呼吸状態改善に寄与した可能性がある<sup>15)</sup>。

PMX-DHP, NO吸入療法は重症レジオネラ肺炎例に対する治療として有用であると考えた。また、機序からレジオネラ以外の重症肺炎に対しても有用である可能性がある。これらの治療報告数は少なく、今後の知見集積が望まれる。

なお、本稿の要旨は第98回日本呼吸器学会近畿地方会・第128回日本結核・非結核性抗酸菌症学会近畿支部学会 (2021年12月, ウェブ開催) において発表した。

謝辞: 集中治療にあたりご尽力をいただいた当院集中治療部の方々に心よりお礼申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) 高柳 昇, 他. 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. 日呼吸会誌 2009; 47: 558-68.
- 2) Beutler B. Innate immunity: an overview. Mol Im-

- munol 2004; 40: 845-59.
- 3) Chahin A, et al. Severe pneumonia caused by *Legionella pneumophila*: differential diagnosis and therapeutic considerations. Infect Dis Clin North Am 2017; 31: 111-21.
- 4) Kowalczyk B, et al. The role of lipids in *Legionella*-host interaction. Int J Mol Sci 2021; 22: 1487.
- 5) 松原紳一, 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: 886-90.
- 6) 小島彩子, 他. 高度横紋筋融解症を合併したレジオネラ肺炎の1例. 日呼吸会誌 2020; 9: 137-40.
- 7) Shoji H, et al. Therapeutic rationale for endotoxin removal with polymyxin B immobilized fiber column (PMX) for septic shock. Int J Mol Sci 2021; 22: 2228.
- 8) Evans L, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Crit Care Med 2021; 49: e1063-143.
- 9) 田中智基. Endotoxin Activity Assay 異常値症例の検討. エンドトキシン自然免疫研 2020; 23: 22-7.
- 10) Yu B, et al. Inhaled nitric oxide. Br J Pharmacol 2019; 176: 246-55.
- 11) Gómez FP, et al. Effect of nitric oxide inhalation on gas exchange in acute severe pneumonia. Respir Physiol Neurobiol 2013; 187: 157-63.
- 12) Dunham-Snary KJ, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: from molecular mechanisms to medicine. Chest 2017; 151: 181-92.
- 13) Spöhr F, et al. Role of endogenous nitric oxide in endotoxin-induced alteration of hypoxic pulmonary vasoconstriction in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289: H823-31.
- 14) Godai K, et al. Phenylephrine does not improve oxygenation during one-lung ventilation: a randomized, double-blind, cross-over study. PLoS One 2018; 13: e0195576.
- 15) Fang W, et al. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies. Free Radic Biol Med 2021; 163: 153-62.

## Abstract

**Severe pneumonia caused by *Legionella pneumophila* successfully treated with endotoxin adsorption and nitric oxide inhalation therapy**

Tomoko Iriyama<sup>a</sup>, Masafumi Yamaguchi<sup>a</sup>, Tsukasa Nakanishi<sup>b</sup>,  
Yoko Tsunoda<sup>a</sup>, Keiko Narumiya<sup>a</sup> and Yasutaka Nakano<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine,  
Shiga University of Medical Science

<sup>b</sup>Division of Respiratory Medicine, Shiga General Hospital

A 67-year-old man presenting with fever and cough was diagnosed with pneumonia caused by *Legionella pneumophila*, based on a combination of right-sided infiltrative shadows on chest radiography and a positive test for the *Legionella* urinary antigen. The patient's condition rapidly deteriorated despite treatment with antibiotics, and he was transferred to our hospital. Although he had to be immediately intubated due to severe respiratory failure and septic shock on admission, he recovered completely after intensive treatment that included endotoxin adsorption with polymyxin B immobilized fiber column direct hemoperfusion and nitric oxide inhalation therapy. These intensive therapies could improve outcomes for patients with severe pneumonia caused by *L. pneumophila*.