

症 例 報 告

二酸化窒素を吸入し、 3週間後に閉塞性細気管支炎を生じた1例

横野 良典¹⁾, 廣瀬 智也¹⁾, 戸上 由貴¹⁾, 生田 昌子²⁾,
南 誠剛²⁾, 山吉 滋¹⁾, 水島 靖明¹⁾

¹⁾大阪警察病院 ER・救命救急科

²⁾大阪警察病院呼吸器内科

原稿受付日 2020年1月21日, 原稿受領日 2020年10月15日

A case report of bronchiolitis obliterans 3 weeks after inhalation of nitrogen dioxide

Yoshinori Yokono¹⁾, Tomoya Hirose¹⁾, Yuki Togami¹⁾, Shoko Ikuta²⁾,
Seigou Minami²⁾, Shigeru Yamayoshi¹⁾, Yasuaki Mizushima¹⁾

¹⁾Emergency and Critical Care Medical Center, Osaka Police Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Osaka Police Hospital

—Summary— (Jpn J Clin Toxicol 2021 ; 34 : 113–118)

A 35-year-old man with no pertinent medical history or smoking history was injured by inhaling nitrogen dioxide at a plating plant. About 1 week after inhalation, a cough appeared, but the symptoms disappeared with oral treatment. Three weeks later, he began coughing and wheezing and was referred to our hospital. At this visit, tachypnea, poor oxygenation and expiratory wheezing were observed, and computed tomography showed thickening of the bronchial wall and patchy ground glass appearance. We diagnosed bronchiolitis obliterans with third-stage symptoms following inhalation injury by nitrogen dioxide. Continuous administration of steroid, noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) and inhalation of a β -stimulant/steroid were performed. Pulmonary function testing on the 3rd hospital day (HD) revealed mixed disorders. On the 4th HD, his wheezing disappeared even during forced expiration, and NPPV was stopped on the 5th HD. Administration of steroids was completed on the 7th HD, and the patient was discharged on the 14th HD. Pulmonary function testing following discharge showed no exacerbations. This is a very rare case in which the third-stage symptoms were recognized but the progression to bronchiolitis fibrosa obliterans could be prevented by early administration of steroid.

Key words : nitrogen dioxide, bronchiolitis fibrosa obliterans, steroids

著者連絡先：横野 良典
大阪警察病院 ER・救命救急科
〒543-0035 大阪府大阪市天王寺区北山町10-31
E-mail : yoshinori_yokono1009@yahoo.co.jp

はじめに

二酸化窒素の吸入による病期は、急性期、無症候期と2~5週後に線維性閉塞性細気管支炎 (bronchi-

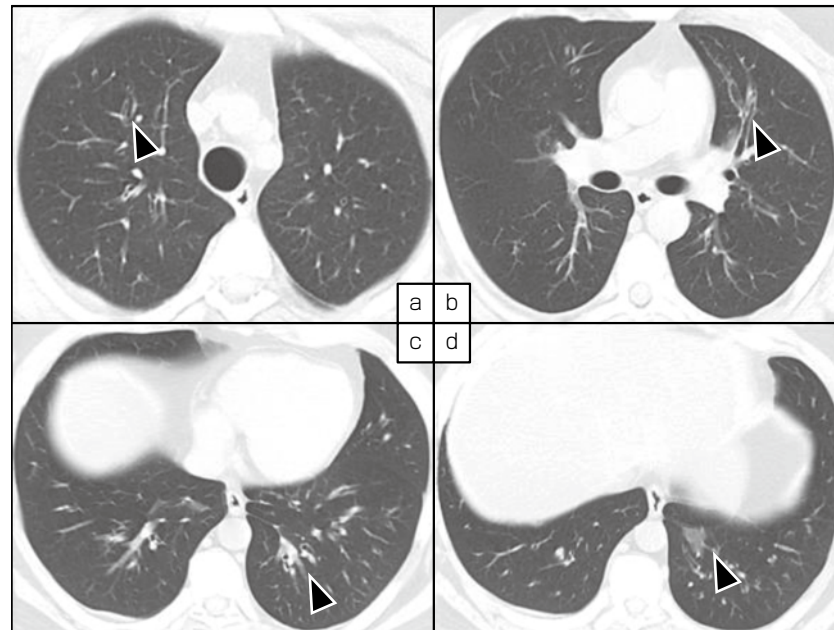


Fig. 1

CT showed thickening of the bronchial wall and patchy ground glass appearance (arrowheads).

olitis fibrosa obliterans : BFO) を生じる第三期に分けられる¹⁾²⁾。日本国内での症例報告は3例のみであり非常にまれな病態である^{3)~5)}。今回われわれは、二酸化窒素吸入後の第三期症状として3週間後に閉塞性細気管支炎が生じたが、ステロイド投与によりBFOに移行するのを防ぎ得た症例を経験したため報告する。

I 症 例

患 者 : 35歳, 男性。

現病歴 : メッキ工場勤務中, 防塵マスクを装着し硝酸の水槽にボトルから液体の硝酸を補充する作業を行っていたときに茶褐色の霧(二酸化窒素)を吸入し受傷した。作業時間は合計で25分ほどであった。吸入から約1週間は咳嗽が出現し, 近医では気管支喘息として鎮咳薬, 去痰薬を処方され症状は消失した。吸入日以降は, 硝酸補充作業の担当から外れており, 新規の吸入はなかった。

3週間経過し, 当院来院前日の夜間に咳嗽・呼吸困難が出現した。来院当日, 呼気性喘鳴も生じたため, 前医を受診した。化学性肺炎が疑われたため, メチルプレドニゾロン(mPSL) 200 mgを経静脈的に投与された後に当院搬送となった。

既往歴 : 特記事項なし。

喫煙歴 : 特記事項なし。

来院時現症 : 意識は清明, 血圧 150/80 mmHg, 心拍数 110 回/min, 室内気(room air, 以下 RA) で呼吸数 24 回/min, SpO₂ 92%, 呼気延長と呼気性喘鳴を認めた。

身体所見では頭部に顔面の腫脹や頸静脈の怒張を認めず, 胸部8聴診では全肺野に wheeze を聴取した。下腿浮腫は認めなかった。血液検査では, 白血球 13,600/ μ L, CRP 1.6 mg/dL と軽度炎症所見の上昇を認め, プロカルシトニンは 0.082 ng/mL (正常値 0.5 ng/mL 未満) と陰性であった。動脈血血液ガス分析(RA)では, pH 7.412, PaO₂ 69 mmHg, PaCO₂ 43 mmHg, MetHb 0.2%, 乳酸値 13 mg/dL と軽度の酸素化不良を認めた。

来院時画像所見で胸部単純X線写真では肺野に明らかな浸潤影は認めなかったが, CT検査では肺野末梢まで気管支壁の肥厚と斑状のすりガラス影が散見された(**Fig. 1**)。病歴から二酸化窒素吸入による閉塞性細気管支炎と診断した(後日判明した来院時の喀痰培養検査の結果は normal bacterial flora であった)。入院後の経過を **Fig. 2** に示した。入院後に mPSL 125 mg/day の持続投与, 非侵襲的陽圧換

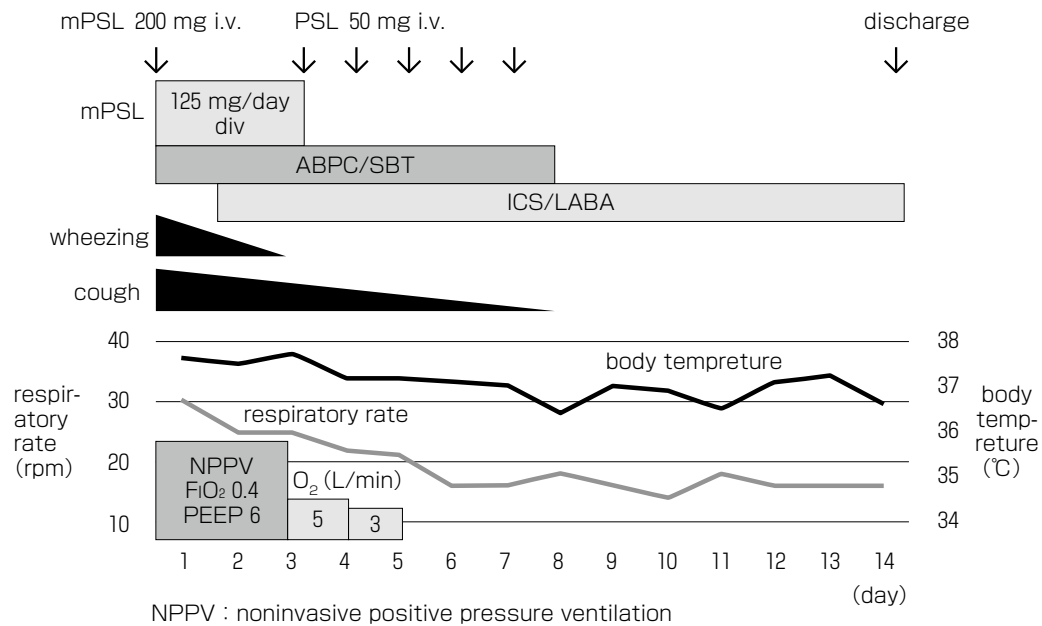


Fig. 2

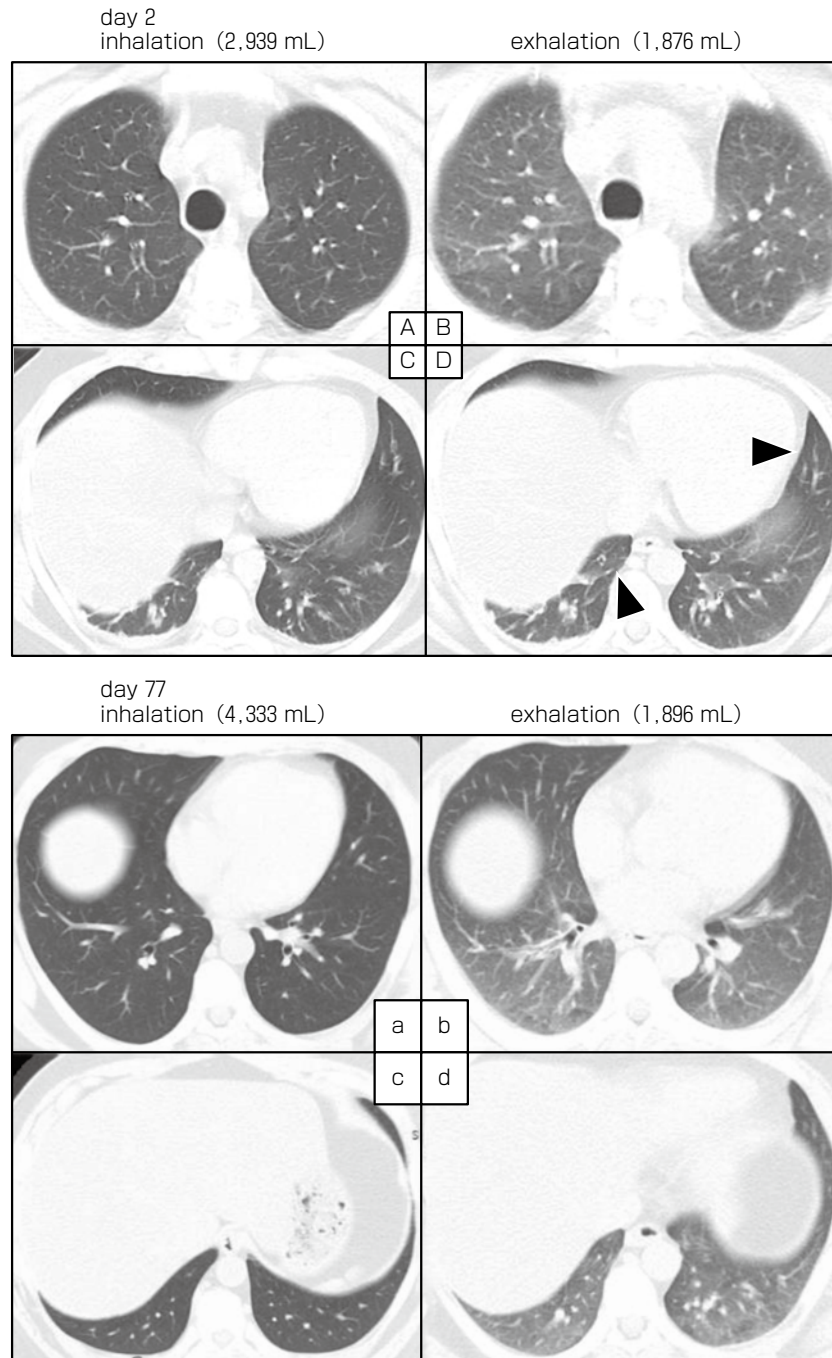
Clinical course and progress table. Steroid administration was started, and oxygen administration was completed on the 5th day. On the 7th day, NPPV was withdrawn. The patient was discharged on the 14th day.

気療法 (以下 NPPV) とフルチカゾンプロピオン酸エステル / ホルモテロールフマル酸塩水和物の吸入を行った。NPPV を continuous positive airway pressure (CPAP), F_{iO_2} 0.4, 呼気終末陽圧 (以下 PEEP) 6 cmH₂O で設定し装着後, 呼吸困難は改善を認めたが, 呼気性喘鳴, 咳嗽は持続した。第 2 病日までは mPSL 125 mg/day を継続した。肺野の器質の状態を評価する目的に吸気, 呼気時に施行した胸部 CT では肺容量: 吸気 2,939 mL, 呼気 1,876 mL であり, 呼気時に肺野の濃度上昇を認めない air trapping を認め, 細気管支レベルの閉塞性障害をきたしている と判断した (Fig. 3)。第 3 病日に施行した呼吸機能検査では肺活量は 2,440 mL, %vital capacity (%VC) 53.2%, 一秒率 75.2% と混合性障害を認め, \dot{V}_{50} 2.25 L/s, \dot{V}_{25} 0.46 L/s と呼気時の気流減少を認めており, 閉塞性障害が強く示唆された (Fig. 4)。本人の呼吸症状の改善を認めたため第 3 病日より PSL 50 mg/day に減量した。第 4 病日には強制呼気時も wheeze は消失したため, NPPV を間欠的に離脱し, 第 5 病日に完全に離脱した。第 7 病日に PSL の投与を終了した。咳嗽は第 7 病日に消失し, その後も気道症状の再燃なく経過したため第 14 病

日に退院となった。第 9 病日に施行した呼吸機能検査では肺活量 4,190 mL, %VC 91.3%, 一秒率 89.7%, \dot{V}_{50} 5.49 L/s, \dot{V}_{25} 2.81 L/s と呼吸機能の改善を認め, 第 22 病日には完全に呼吸機能は正常化し, その後も増悪を認めなかった (Fig. 3)。第 77 病日の胸部 CT では肺容量: 吸気 4,333 mL, 呼気 1,896 mL であり, 全肺野で呼気時の肺野濃度の上昇を認め air trapping は消失し, 画像上も器質的变化を認めずに経過した (Fig. 3)。

II 考 察

二酸化窒素を吸入すると 3~30 時間後に第一期 (first acute phase) の症状として気道刺激による咳嗽, 発熱, 胸部絞扼感が出現し, 第二期 (asymptomatic phase) の無症候期を経て, 2~6 週間後に第三期 (second acute phase) として進行性の呼吸困難, 咳嗽などの急性症状を生じる閉塞性細気管支炎が出現すると報告されている¹⁾。また, 第三期症状が増悪し死亡した症例の肺には, 細気管支内に血液とフィブリンによる小結節が充満する閉塞性細気管支炎像と, 間質には線維芽細胞の増殖を伴う線維化が認められたことから病理学的に BFO と報告され,

**Fig. 3**

A-D show chest CT images on the 2nd day, and a-d show images on the 77th day. A, C, a, c were taken during inspiration, and B, D, b, d were obtained during expiration. There are some areas showing no change during expiration, indicating so-called air trapping (arrow-heads). However, those areas had disappeared by the 77th day.

閉塞性細気管支炎が進行することでBFOに移行する⁶⁾。国内のBFOに関する症例報告はわれわれが文献を渉猟するかぎり3例のみであり、非常にまれな病態である^{3)~5)}。胸部単純写真ではびまん性の微小結節影を認め、組織学的には間質の広範なリンパ球浸潤と線維化を伴った閉塞性細気管支炎の像を認

め、肺胞腔は多数のマクロファージで充満されると報告されている²⁾。BFOの発生機序に統一された見解はないが、文献上では①二酸化窒素に曝露後早期に肺胞マクロファージが障害され、多量の好中球遊走因子が流出し肺胞内に好中球優位の浸潤が生じ、それと同時に肺胞上皮の障害、透過性の亢進が起こ

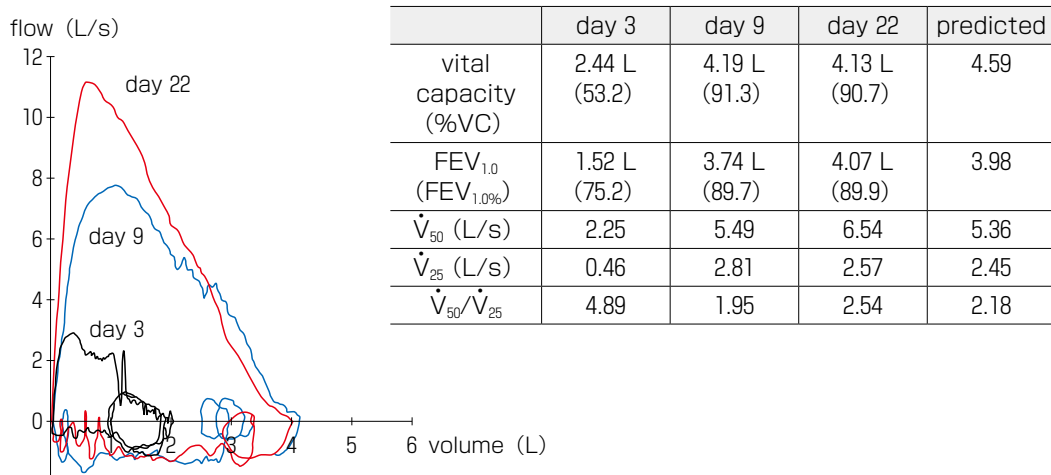


Fig. 4

FEV : forced expiratory volume in one second
 FEV_{1.0%} : forced expiratory volume% in one second

Respiratory function test and flow-volume curve. On the 3rd day, mixed disorder and air-flow obstruction were observed. On the 7th and 22nd days, respiratory function had improved, and thereafter no functional disorder was observed.

り大量の蛋白成分を含んだ間質液が肺胞内に流出し肺水腫を生じる, ②好中球から産生される種々のプロテアーゼがIgGや補体に作用しマクロファージ遊走因子が生成され, 肺胞内への浸潤細胞は好中球からマクロファージに置き換わる, ③肺胞障害は炎症細胞により産生された活性酸素やエラスターゼにより進行し, 肺水腫が生じる発症早期の好中球由来エラスターゼは, 蛋白成分を含んだ間質液内の α_1 protease inhibitor (α_1 -Pi)により阻害されるが, metalloproteinaseを主成分とするマクロファージ由来のエラスターゼは α_1 -Piでは阻害されない, ④好中球から徐々にマクロファージに細胞が移行すると, マクロファージ由来のエラスターゼによるエラスチンの分解が起こり中期的に肺胞に器質的な変化が生じる, と動物実験での報告がある⁷⁾. 本症例においても同様の機序で障害が生じ3週間後の悪化を認めた可能性が考えられる。閉塞性細気管支炎は慢性呼吸不全に進行し不可逆性の閉塞性障害が生じるとも報告されている⁸⁾. 好中球の遊走, サイトカインの合成, 蛋白分解酵素の合成およびマクロファージの増殖を抑制するステロイドは, 急性期の症状および中長期的な器質的な変化の予防には有用である可能性があり, 文献でもステロイドの投与による有用性は報告されている¹⁾²⁾. 本症例でも二酸化窒素の曝露後,

第一期にステロイドを投与していれば閉塞性細気管支炎の発生を予防できた可能性がある。ステロイドの投与量は報告によりさまざまであり, 統一された基準の文献での報告はない。本症例では, 急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome ; ARDS) 治療に用いる ARDS 診療ガイドライン 2016 に則り, 推奨量である mPSL 1~2 mg/kg/day を経静脈的に投与し, 加えて NPPV, β 刺激薬/ステロイドの吸入を併用した。ステロイド投与期間についても定まった見解はなく, 臨床症状の改善とともに第3病日に PSL 50 mg へ減量し, 第7病日に中止した。第2病日に施行した呼吸機能検査では \dot{V}_{25} , \dot{V}_{50} の低下と混合性障害を認めたが, 第9, 17病日には呼吸機能は改善しており, ステロイド投与により気管支炎症状および呼吸機能が改善し, 器質的な変化を認めず BFO に移行せずに経過したと考えられた。

結 語

二酸化窒素の吸入による遅発性の閉塞性細気管支炎を生じ, ステロイドの投与を行い, 呼吸機能および画像所見において改善を認めたまれな症例を経験した。

〔利益相反〕

本研究において、いかなる利益相反関係もない。

【文 献】

- 1) Tse RL, Bockman AA : Nitrogen dioxide toxicity : Report of four cases in firemen. JAMA 1970 ; 212 : 1341-4.
- 2) Scott EG, Hunt WB Jr : Silo filler's disease. Chest 1973 ; 63 : 701-6.
- 3) 向仲真蔵, 田伏久之, 上野憲司, 他 : 酸化窒素ガス吸入による急性呼吸不全の1例. 中毒研究 1990 ; 3 : 269-72.
- 4) 出口充, 釘宮典孝, 大森達人, 他 : NOx ガス中毒の2例の比較検討. 中毒研究 1999 ; 12 : 212.
- 5) 馬越泰生, 木村和哉, 瓜生恭章, 他 : 亜硝酸ガス吸入により線維性閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis fibrosa obliterans : BFO) を来たし死亡した1例. 日救急医学会誌 2008 ; 19 : 630.
- 6) Lowry T, Schuman LM : 'Silo-filler's disease'-a syndrome caused by nitrogen dioxide. J Am Med Assoc 1956 ; 162 : 153-60.
- 7) 近藤光子 : 高濃度二酸化窒素吸入暴露ラットにおける気管支肺胞洗浄液中の細胞分画とエラスターゼ活性. 日胸疾会誌 1989 ; 27 : 497-504
- 8) Cornelius EA, Betlach EH : Silo-filler's disease. Radiology 1960 ; 74 : 232-8.

要旨

35歳, 男性。既往歴・喫煙歴はなし。メッキ工場で二酸化窒素を吸入し受傷した。吸入から約1週間は咳嗽が出現し内服加療で症状は消失した。3週間後に咳嗽, 呼気性喘鳴を認め, 当院へ紹介受診となった。来院時, 頻呼吸, 酸素化不良と呼気性喘鳴を認め, CT検査で気管支壁の肥厚と斑状のすりガラス影が散見され, 二酸化窒素吸入後, 第三期症状の閉塞性細気管支炎と診断した。ステロイド持続投与, 非侵襲的陽圧換気療法 (以下 NPPV) と β 刺激薬/

ステロイドの吸入を行い, 第4病日に強制呼気時の wheeze は消失し, 第5病日に NPPV を離脱した。第7病日にステロイド投与を終了し, 第14病日に退院となった。第3病日の呼吸機能検査では混合性障害を認めたが, 9日目には改善し退院後も増悪を認めなかった。われわれは第三期症状を認めたが線維性閉塞性細気管支炎に移行する前にステロイド投与により防ぎ得たまれな症例を経験した。