ウエルパス® 吸入が間質性肺炎の原因と考えられた 1 症例

玉川 進*¹ 大平 猛*² 小川 秀道*¹ 村田 克介*²
和田 政彦*² 大竹 一栄*² 窪田 達也*²

要約：ウエルパス® (エチルアルコール (80%) + 塩化ベンザルコニウム (0.2%)) を誤って吸入した後、間質性肺炎をおこした症例を報告する。症例は 72 歳男性。2 年前に左肺全摘を受けている。胃全摘術施行後 5 日目、ウエルパス® 5ml 程度を超音波ネブライザーにて吸入した。翌日胸痛を訴え、4 日後には熱発し、7 日後には呼吸不全となった。胸部 X 線写真では間質性肺炎像を認めた。経過中に二度の抜管を試みたが急速な PaO₂ 悪化により再挿管を余儀なくされた。多臓器不全に陥り 1 ヶ月後死亡した。ウエルパス® 吸入が間質性肺炎の原因となりうるか、ラット肺へのウエルパス® 投与実験を行った。投与後 5 日目には細気管支を中心とした線維化がおこった。これは、本症例での間質性肺炎が、ウエルパス® によるものであることを裏付ける成績であった。

Key words：① welpas®, ② inhalation, ③ interstitial pneumonia

ウエルパス® は 80% エタノール中に塩化ベンザルコニウム 0.2% を含有する消毒剤で、手指を消毒する目的で広く使われている。今回われわれはウエルパス® を誤って吸入した後、間質性肺炎をおこした症例を経験したので報告する。塩化ベンザルコニウムによる副作用として間質性肺炎のような重篤な症例は報告されていない。ウエルパス® が間質性肺炎を惹起する可能性を調べるため、ラット気管内にウエルパス® を注入し肺に線維性変化を認めた。

症 例

患 者：72 歳，男性。

主 訴：呼吸困難，発熱。

既往歴：1990 年 5 月，肺癌にて左肺全摘術を受けている。退院後は通常の生活が可能であった。

現病歴：1991 年 4 月 22 日胃癌の診断にて当院消化器外科にて胃全摘術を施行された。術後 1 日目より超音波ネブライザーにて吸入療法を 1 日 3 回行っていた。4 月 27 日夕方，吸入中に薬液がなくなったため，同じ種類の薬であろうと自己判断した患者が近くにあったウエルパス® をネブライザーに入れ，5 分間ほど吸入したところで巡回中の看護婦が気づき中止した。患者は吸入時もまたその後も全く自覚症状なく過ごしていたが，28 日夜から胸痛を訴え，29 日朝には黄色痰

を喀出するようになった。昼には嘔気嘔吐，吃逆が出現した。30 日，頻回の嘔吐とともに下痢が始まった。5 月 1 日，38.4°C を最高とする弛張熱と呼吸困難が出現し，酸素投与を開始した。4 日にはマスクによる酸素投与においても PaO₂ が 41.1mmHg となったため気管内挿管した。胸部 X 線写真では右下肺野を中心に間質性肺炎像が出現した。ステロイドパルス療法を開始したが，5 月 4 日，同期性間欠的強制換気 (synchronized intermittent mandatory ventilation; SIMV)，呼気終末持続陽圧 (positive end-expiratory pressure; PEEP) 5cm H₂O，F_IO₂ 1.0 にても PaO₂ 101mmHg であり，肝機能も悪化したため ICU に入室となった。

ICU 入室時現症：気管内挿管され，鎮静薬を投与されていた。血圧 150/94mmHg，脈拍 90min⁻¹。体温 36.7°C。肺音に異常はなかった。

検査所見 (Table 1)：末梢血では白血球数が 3800mm⁻³ と低下していた。CRP は 12mg・d⁻¹ 以上と上昇していた。動脈血ガス分析では F_IO₂ 1.0 で PaO₂ 342mmHg と良好な結果であった。胸部 X 線写真では右肺野を中心として間質性肺炎像がみられた。喀痰培養からは肺炎に関連した細菌は検出されなかった。

経過：ステロイドパルス療法に反応して全身状態や検査データが好転したため 5 月 7 日には気管内チュー

*¹ 旭川医科大学麻酔・蘇生学 (〒078 北海道旭川市西神楽 4 線 5 号 3-11)

*² 自治医科大学集中治療部

受付日：94 年 1 月 21 日

採択日：96 年 5 月 18 日

Table 1 Laboratory data 7days after inhaling Welpas®

CBC	unit	PT/APTT	unit
WBC	$3.8 \times 10^3 \text{ mm}^{-3}$	PT	10.0sec.
RBC	$489 \times 10^4 \text{ mm}^{-3}$	control	10.9sec.
Hgb	$14.1 \text{ g} \cdot \text{d} \cdot \text{l}^{-1}$	APTT	27.3sec.
Htc	42.5%	control	34.3sec.
Plate	$19.1 \times 10^4 \text{ mm}^{-3}$		
Chemical		Blood Gas	
TP	$5.3 \text{ g} \cdot \text{d} \cdot \text{l}^{-1}$	F_1O_2	1.0
BUN	$24 \text{ mg} \cdot \text{d} \cdot \text{l}^{-1}$	Vital Capac.	350ml
Cre	$1 \text{ mg} \cdot \text{d} \cdot \text{l}^{-1}$	Resp. rate	30 min^{-1}
Na	$144 \text{ mEq} \cdot \text{l}^{-1}$	PEEP	$5 \text{ cmH}_2\text{O}$
K	$3.5 \text{ mEq} \cdot \text{l}^{-1}$	Mode	control
Cl	$105 \text{ mEq} \cdot \text{l}^{-1}$	pH	7.541
GOT	$37 \text{ IU} \cdot \text{l}^{-1}$	PaCO_2	44.6 mmHg
GPT	$124 \text{ IU} \cdot \text{l}^{-1}$	PaO_2	342.5 mmHg
T. Bil	$0.68 \text{ mg} \cdot \text{d} \cdot \text{l}^{-1}$	HCO_3^-	$38.1 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
Glucose	$234 \text{ mg} \cdot \text{d} \cdot \text{l}^{-1}$	Base Excess	$14.9 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
CRP	$> 12 \text{ mg} \cdot \text{d} \cdot \text{l}^{-1}$	SaO_2	99.8 %

Fig. 1 Chest radiograph 16 days after inhaling Welpas®. Interstitial pneumonia was found at right lobe.

ブを抜管したが、体位変換に伴い PaO_2 は大幅に上下動した。翌8日には PaO_2 の変動はさらに激しくなり、10日にはマスクによる酸素吸入 (48%) で PaO_2 が 34.6 mmHg になったため再挿管した。5月13日には再び抜管したものの、その夜から血液ガスが悪化し、挿管を余儀なくされた。胸部X線写真では再び間質性肺炎像が増強していた (Fig. 1)。肺炎は日ごとに増悪し肝腎機能の低下も著明となり、5月17日からは汎発性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular

coagulation; DIC) をも併発した。多臓器不全により5月25日死亡した。

ラットを用いた実験的検討

ウエルパス® 吸入が間質性肺炎をおこす可能性を探ることを目的に、ウエルパス® をラットの気管内に散布し肺組織変化を調べた。

材料と方法：体重 400～450g の Sprague-Dawley 系雄性ラット 6 匹を用いた。ラットをウエルパス® 群 2 匹、アルコール群 2 匹、シャム群 2 匹とした。ラットをイソフルレン麻酔下に頸部正中を切開し、気管を露出した。ラットを右下半側臥位とし、27 ゲージ針にて気管を穿刺したのち、ウエルパス® 群ではウエルパス® 0.1 ml を、アルコール群では生理食塩水加無水アルコール (80% アルコール相当) 0.1 ml を気管内に注入した。シャム群は気管露出のみで注入は行わなかった。各群 1 匹ずつを散布後 6 時間後と散布後 5 日後にクロロホルム吸入にて屠殺し、ただちに開胸して右肺を肉眼的に観察し、さらに組織標本を求めて H-E 染色し顕微鏡下に観察した。

結果：6 時間後の肉眼的観察ではウエルパス® 群とアルコール群ともに右上中葉が濃赤色に変色し無気肺となっていた。顕微鏡下の観察ではウエルパス® 群では細気管支周辺にリンパ球を主体とする炎症細胞が増加し、核の破壊とリンパ濾胞がみられた。アルコール群では細気管支以下の末梢の気管支に好中球を中心とした炎症反応がみられた。5 日後の肺所見では、ウエルパス® 群では右上中葉の濃赤色の変色と無気肺がみら

Fig. 2 Fibroblast obstructs bronchioli in this histological photograph taken 5 days after Welpas® injection into rat's trachea.

れ、気管支からは大量の膿が排出された。顕微鏡下の観察ではリンパ球の増加を特徴とする気管支肺炎であり、気管支上皮は炎症のため変性していた。肺胞の線維組織も増加し、細気管支内腔には線維芽細胞が大量に突出していた (Fig. 2)。アルコール群では肉眼的に正常肺と変わるところはなかった。顕微鏡下の観察では大きな気管周囲の慢性炎症像であり、組織球がそのほとんどを占めていた。末梢には異常像は見られなかった (Fig. 3)。シャム群は6時間後、5日後ともに正常肺であった。

考 察

左肺全摘術の既往のある患者が超音波ネブライザーにウエルパス®を注入し吸入した。吸入時間は5分間程度で、吸入量は5ml程度と思われる。本症例では左肺全摘の既往に加え、胃全摘術後5日目という疲弊した状態であったため、この程度のウエルパス®吸入によっても間質性肺炎が進行したものと考えられる。

ウエルパス®は80%エチルアルコール中に陽イオン界面活性剤である塩化ベンザルコニウムを0.2%含有する¹⁾。呼吸不全をもたらした原因を特定するため動物実験を行った。投与6時間後ではウエルパス®群

Fig. 3 A histological photograph taken 5 days after alcohol injection into rat's trachea shows chronic bronchiolitis.

とアルコール群ではほぼ等しい組織像であり、肺組織の変化はアルコールによるものと考えられる。吸入5日後にはアルコールによる炎症は治癒過程であったのに対し、ウエルパス®群では幼若な線維芽細胞が細気管支内腔に突出するとともに肺胞壁の線維組織も増生し、間質性肺炎と診断できる。ウエルパス®群の組織反応は塩化ベンザルコニウムによるものと考えられた。

本症例では吸入直後には患者に自覚症状はなく、時間が経ってから症状が出現している。これは患者の吸入量が少なくアルコールによる炎症反応が起きなかったためであろう。塩化ベンザルコニウムは細胞膜を強力に破壊し²⁾³⁾白血球の走化性と化学運動性を促進させる⁴⁾ことにより広範囲の炎症と線維化を起こす可能性がある。さらにアルコールが塩化ベンザルコニウムの吸収を促進する⁵⁾ことも、わずかの吸入量で間質性肺炎を引き起こした一因であると考えられる。

本症例は体位によってPaO₂が大きく変動した。これは肺病変の偏在を示すと考えられる。再挿管後は胸部X線写真が示すように肺の線維化が瀰漫性となっており、肺の酸素化能は改善されなかった。

事前に患者にウエルパス®の説明をしていたにもかかわらず、患者が自己判断で吸入することを防止でき

なかったことはまことに遺憾であり,反省させられた。

本稿の要旨は第11回日本集中治療医学会総会(1995年10月,横浜)で発表した。

文 献

- 1) ウェルパス® 貼付文書. 石丸製薬株式会社, 大阪, 1989.
- 2) Van Berkel, de Wolff FA. Survival after acute benzalkonium chloride poisoning. Hum Toxicol 1988;

7: 191-3.

3) Harvey SL. Antiseptics and disinfectants; fungicides, ectoparasiticides. The Pharmacological Basis of Therapeutics (Goodman LS, Gilman A). Macmillan Publishing Co, New York, 1975, 1001-2.

4) Frosh PJ, Beate MC. Surfactants cause in vitro chemotaxis and chemokinesis of human neutrophils. J Invest Dermatol 1987; 88: s52-5.

5) 吉永和正, 中作 修. 消毒薬. 臨床と研究 1986; 63: 2521-6.

Abstract

A Case of Severe Interstitial Pneumonia Which Seemed to be Caused by Welpas® Inhalation

Susumu Tamakawa*¹, Takeshi Ohdaira*², Hidemichi Ogawa*¹, Katsusuke Murata*², Masahiko Wada*², Kazuei Ohtake*², Tatsuya Kubota*²

Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine Asahikawa Medical College*¹

Department of Critical and Intensive Care Medicine Jichi Medical School*²

3311-1, Yakushiji, Minamikawachi-machi, Tochigi-Ken, Japan

Inhalation of Welpas® (80% ethyl alcohol and 0.2% benzalkonium chloride) occurred in a 72-year-old male who had undergone left pneumonectomy. He inhaled a small quantity of Welpas® with an ultranebulizer five days after total gastrectomy.

He experienced chest pain the following day and four days later his temperature rose to over 38°C. Seven days later, he had respiratory failure necessitating mechanical ventilation. Chest radiophotography showed reticular shadow in most of the lung. We tried to wean the patient from mechanical ventilation and extubated the endotracheal tube but failed because PaO₂ dropped rapidly to dangerous level. The patient died of multiple organ failure a month later.

We tried to show that Welpas® can cause interstitial pneumonia in rats by injecting Welpas® into their trachea. Benzalkonium chloride induced pulmonary fibrosis in the rat after 5 days. This fact supports our hypothesis of Welpas induced interstitial pneumonia in case use report.

Key words: ① welpas®, ② inhalation, ③ interstitial pneumonia

J Jan Soc Intensive Care Med 1996; 4: 269~272