間質性肺気腫を来した急性 SO₂ 中毒の 1 症例

兵庫医科大学第三内科

北田 修◇ 岸本 亮 榎垣 寛治
重本 歴 阿部 亨 杉田 実

A CASE OF ACUTE SO₂ INTOXICATION ASSOCIATED WITH INTERSTITIAL EMPHYSEMA

Osamu KITADA, MD, Akira KISHIMOTO, MD, Kanji UMEGAKI, MD,
Reki SHIGEMOTO, MD, Toru ABE, MD and Minoru SUGITA, MD
Department of internal Medicine, Hyogo Collage of Medicine

概要 生来健康な20才の男子工員、製鉄・化学関連の会社に勤務、作業中誤って高濃度の二酸化硫黄ガスを吸入、激しい咳嗽、呼吸困難出現し、某病院に緊急入院。酸素、消炎鎮痛薬、鎮咳薬、抗生物質の投与を受け、症状も軽減したため8日目に退院。しかし約2週間後、発熱、咳嗽、喀痰、喘息様呼吸困難発作が出現したため再入院、入院後皮下気腫も出現、気管支拡張薬、副腎皮質ステロイド薬の投与で次第に症状は軽快に向かった。しかし精査のためほぼ3ヵ月後当科に転院した。入院時聴診では両側下肺野に呼吸音の減弱を認めるが、ラ音は聴取しなかった。胸部単純X線像はほぼ正常。気管支肺泡造影では右肺下葉枝の領域で、3～4次気管支にかけて軽度の円柱状拡張が認められた。全般に造影剤の末梢への流入は不良で肺胞像は殆ど出現しないが、1カ所巨大なpooling様の陰影を認めた。動脈血ガス所見ではPao₂ 70mmHgと軽度の低下、肺機能検査では1秒率41%、呼吸抵抗6.5cmH₂O/l/secと著明な閉塞性障害を示した。事故後9ヵ月経過してもなお肺機能上高度の閉塞性障害を呈するので確定診断、予後判定のため、開胸肺生検を施行した。病理組織像では、気管支上皮細胞はほぼ正常で肺胞構造も比較的良く保たれている。最も著明な変化としては、胸膜血管周囲の結合組織は離開し、胸膜下に気腫形成を認めた。本症例を目下2年以上にわたり観察し続けているが、肺機能的に改善の徴候を示さない。

I. 緒 言

二酸化硫黄は大気汚染の重要な因子として注目され、二酸化硫黄の生体に及ぼす影響については汚染地域における疫学的アプローチが試みられると共に、二酸化硫黄吸入による実験的呼吸器障害における病理生理学的あるいは形態学的検索が行なわれている。

今回著者らは作業中誤って短時間ではあるが高濃度の二酸化硫黄を吸入したため、高度の閉塞性肺疾患を惹起した症例にたまたま遭遇した。本例

の入院中肺機能検査、気管支造影、肺動脈造影、開胸肺生検などの精査を施行すると共に2年余にわたり経過を観察しえた。本例は今なお顕著な肺機能的障害を認めるため、二酸化硫黄曝露の恐しさを示唆する貴重な症例と考え若干の文献的考察を併せ述べた。

II. 症 例

患者： 武○好○, 20才, 男子, 工員。

主訴： 労作時呼吸困難。

家族歴・既往歴： 特記すべきことなし。

粉塵職歴・大気汚染地区での居住歴： なし

現病歴： 生来健康で製鉄、化学関連の会社に

[昭和55年10月24日受稿]

就職。昭和51年5月8日、簡易屋根つきSN工場2階に設置されていた二酸化硫黄(SO₂)付加タンクに液体二酸化硫黄50kg程度入れ、蒸気を送り加温しガス化する作業をしていた。その際患者がバルブをしめ忘れたためゴムホースが外れ、胸部に噴出した二酸化硫黄ガスが直撃し、約3m程度後方に飛ばされた。急いで横に回ってバルブをしめたが、この間約5分間高濃度の二酸化硫黄ガスを吸入し、激しい咳嗽、呼吸困難発作が出現した(図1)。直ちに某病院に入院、酸素、消炎鎮痛薬、鎮咳薬、抗生物質などの投与をうけ、症状も一応軽快したため8日目に退院した。しかし5月20日頃より発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難が出現、次第に増強したため、5月26日再入院した。入院後喘息様発作と咳嗽が強く、皮下気腫も出現した(図2)。気管支拡張薬、副腎皮質ステロイド薬などの投与により、漸次症状は軽減したが、精査を目的として7月30日、兵庫医科大学第三内科に入院した。

入院時所見： 脈拍90/分、緊張良好、口唇および爪床にチアノーゼを認めず。聴診では両側下肺野の呼吸音減弱、ラ音聴取せず。心音純。肝、脾触知せず。下肢浮腫および太鼓癆指は認めず。

図1. 災害発生場所の概略。①バルブの位置。③のバルブをしめ忘れ、ゴムホースがはずれ、SO₂ガスが噴出した。

図2. 胸部単純X線像。頸部から肩にかけて皮下気腫が認められる。

検査成績： 血液； 赤血球数 $506 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，白血球数 $7300/\text{mm}^3$ （好中球桿状核3%，分葉核50%，リンパ球32%，単球8%，好酸球7%，好塩基球0%），血色素量15.2g/dl，ヘマトクリット45.5%，血沈1時間値6mm。血清反応； CRP（-），RA（+），ASLO 166TU。免疫グロブリン； IgG 1880mg/dl，IgA 308mg/dl，IgM 180mg/dl，IgE 64U/ml， α_1 -antitrypsin 265mg/dl。血液化学； 血清総蛋白 6.5g/dl，ZTT 5.5U，TTT 2.3U，総ビリルビン0.68mg/dl，GOT 15KU，GPT 19KU，Alk-P-ase 1.8 BLU，LDH 191U，総コレステロール 158mg/dl，血清蛋白分画 albumin 62.0%， α_1 -globulin 3.6%， α_2 -glb 10.0%， β -glb 6.8%， γ -glb 17.3%，尿素窒素6.2mg/dl，尿酸7.9mg/dl，クレアチニン 0.8mg/dl，Na 143mEq/l，K 2.9mEq/l，Cl 100mEq/l。

喀痰細菌； 口腔内常在菌叢のみ

胸部単純X線所見； 特に異常を認めない(図3)。

気管支肺胞造影所見； 右肺下葉枝は3～4次

図 3. 胸部単純X線像。両側下野に軽度の透過度の亢進を示すも、ほぼ正常。

気管支にかけて軽度の円柱状拡張が認められた。造影剤の末梢への流入は不良で、肺胞像は殆ど出現しないが、1カ所末梢に巨大なpooling様の陰影が認められた(図4)。

肺動脈造影所見： 両側下肺野の毛細管床の出現は不良であるが、特に血管のtaperingは認められなかった。

動脈血ガス、肺機能検査所見： pH 7.432, P_{aO_2} 70mmHg, P_{aCO_2} 33mmHg, A-a DO_2 38mmHg, a-A DCO_2 2mmHgと動脈血酸素分圧と炭酸ガス分圧の低値、およびA-a DO_2 の増大を認める。VC 3470ml, %VC 88%, FEV_{1.0} 1270ml, FEV_{1.0}% 41%, RV/TLC 33%, inspired gas distribution index (IDI) 4.43, ΔN_2 6.25%, 呼吸抵抗6.5cmH₂O/l/secと著明な閉塞性障害と吸気不均等分布を示し、またフローボリューム曲線ではPEFR 5.45l/sec, $\dot{V}_{50}$ 0.8l/sec, $\dot{V}_{25}$ 0.25l/secと肺気腫様変化を示した。

^{99m}Tc -MAAおよび ^{133}Xe による肺シンチグラフィ所見： 両側下野の著明な換気機能および血流の低下を認めた(図5)。

入院後の肺機能検査所見の推移： 気管支拡張

図 4. 気管支肺泡造影。3～4次気管支の軽度の円柱状拡張があり、肺胞像の出現は乏しい。末梢に巨大なpooling様陰影を認める。

^{99m}Tc -MAA肺シンチ

^{133}Xe 肺シンチグラフィ

anterior view

equilibrated phase

posterior view

3min. after washout

図 5. ^{99m}Tc -MAAおよび ^{133}Xe 肺シンチグラフィ。両側下野の血流の低下および両側下野の高度の換気能の低下、両側中野の軽度の換気能の低下が認められる。

薬 (sulbutamol sulfate 2.5mg), 副腎皮質ステロイド薬 (hydrocortisone sodium succinate 100mg) の吸入によつて殆どVC, FEV_{1.0}, 呼吸抵抗などの改善が認められない。7月30日よりterbutaline sulfate (6mg/日), tiaramide hydrochloride (0.6g/日) を, 9月4日よりmethyl predonizolone (総量368mg) を10月初旬まで経口投与し, VC, FEV_{1.0}の軽度増加傾向を認めたが, Pao₂およびPaco₂に関しては, 殆ど変化を認めなかつた (表1)。事故後約9カ月の経過にも拘らず, 肺機能検査所見は依然閉塞性障害を呈しており, 確定診断, 予後判定のため, 昭和52年2月2日開胸肺生検を県立塚口病院にて施行した。

開胸時の肺の肉眼的所見および病理所見: 開胸は中腋窩線より第7肋間に沿つて斜前下に行なつた。胸水は認めず。肺は美しいピンク色の色調で弾性もほぼ正常。術前気管支造影所見で末梢に巨大なpoolingの像を指摘した部位に触診で異常を感じた以外は特記すべきものはなく, 肺を膨張させた状態にてS₆の部分切除を施行した。HE染色による組織学的検索では, 中枢側の気管支腔内にエオジン好性の顆粒状物質と剝離した気管支上皮細胞および組織球が充満しているが, 気管支上皮細胞層は, よくその形態を保ち, かつ上皮細胞も線毛を有し, 増生像や萎縮像は認められない (図6)。気管支下の基底膜, 結合組織, 平滑筋線維は, ほぼ正常である。終末細気管支および肺泡道の上

図6. HE染色(×200). 気管支腔内は, エオジン好性の顆粒物質と剝離した気管支上皮細胞および組織球で満たされているが, 気管支上皮細胞は, よくその形態ならびに線毛を有す。

皮もほぼ正常で, その壁に軽度の円形細胞の浸潤を認める以外著変は認められない。肺泡領域では, 極一部に肺泡隔壁の線維性肥厚があり, 所々に肺泡隔壁の連続性を失っている以外は比較的良好な形態が保たれ, 明瞭な気腫構造を示唆する所見は認められない。脈管系は, 軽度のうつ血, 充血像が認められる。間質の線維化は明白でなく, 好中球, 円形細胞の浸潤は乏しく, 活動性炎症所見を欠く (図7)。最も著明な変化としては, 胸膜の結合組織は離開し胸膜下に気腔形成, 血管周囲の結合組織にも離開が認められることである (図8)。弾力線維染色, アザン染色では著変を認めなかつた。

なお患者は昭和52年3月12日より外来通院にて

表1. 経過表および吸入試験テスト結果

	S51				S52				S53									
	7/9	8/3	9/1	9/8	9/30	10/25	12/17	1/11	2/5	3/30	4/27	6/1	8/17	9/14	3/8	8/23	11/1	
VC	2700	3470	3540	3910	3850	3650	3490	3680	3360	3600	3540	3680	3590		3710	3440	3690	
%VC	63	80	81	90	90	84	81	88	79	82	81	84	82		85	79	85	
FEV _{1.0}	990	1270	1360	1460	1560	1370	1360	1350	1340	1300	1300	1270	1350		1270	1270	1320	
FEV _{1.0} %	43	41	41	43	43	41	39	37	40	36	40	38	38		40	40	38	
RV/TLC	42	33	32	29	31	29	38	38	39	34	38	36	32		35	42	36	
呼吸抵抗	6.5	6.5	5.7	5.5	5.2	7.0	6.0	5.2	5.5	7.0	6.9	6.0	6.3		6.5	8.0	7.0	
Pao ₂	70	68	63	71						73					70			
Paco ₂	33	33	32	36						34					36			
治療	7/30 (気管支拡張剤) 中止				10/1				↑ 2/2 (open lung biopsy)									
	9/4 (ステロイド期) 中止				10/4													
					10/7 (呼吸機能) 中止													
気管支拡張剤吸入試験: ステロイド剤吸入試験																		
	前		後		前		後		前		後		前		後		後	
VC	3490		2920		3350		3660		* 硫酸テルブリン 6mg/日									
%VC	81%		67%		77%		84%		** 塩酸チアラミド 0.6g/日									
FEV _{1.0}	1340		1270		1320		1370		*** メチルプレドニソロン 368mg/31日									
FEV _{1.0} %	38.7%		43.9%		39.8%		37.8%		**** 硫酸サルファタモール 2.5mg									
呼吸抵抗	5.1		5.5		5.5		5.7		***** コハク酸ヒトコルチゾン 100mg/日									
									ナトリウムにて吸入									
									生重30mlを加えてフルトナペフライザーにて吸入									

* 硫酸テルブリン 6mg/日
 ** 塩化テオフィリン 0.6g/日
 *** メチルプレドニゾン 368mg/31日
 **** 硫酸サルブタモール 2.5mg
 ***** コハク酸ヒドロコルチゾン 100mg
 ナトリウム
 生食30mlを加えて
 ウルトラネフライザー
 にて吸入

図 7. HE染色(×200). 肺胞壁は所々連続性が失なわれているが、明瞭な気腫構造は認めない。肺胞部毛細管は軽度のうつ血、充血が認められる。

図 8. HE染色(×5). 肺胞の含気は十分に保たれており、一部気腫状の変化を示す領域も認められる。胸膜下に気腔の形成(↑)血管周囲の結合組織にも離開(↓)が認められる。これは臨床的に認められた皮下気腫を示唆する所見かも知れない。

経過観察中であるが、事故後2年6ヵ月たった今も肺機能的には著明な閉塞性障害と、軽度の低酸素血症を呈している。

III. 考 案

二酸化硫黄は易水溶性の刺激性ガスで、上気道において粘液に溶解し上気道の刺激症状が強いが、末梢気道や肺胞領域に到達する量が比較的少なく、末梢気道や肺胞領域の障害は軽微である場合が多い¹⁾²⁾。動物実験においては山本³⁾のダイコクネズミを用いた詳細な病理組織学的な報告がある。それによれば二酸化硫黄の吸入により起こる初期の変化は気道上皮の剝離と線毛の消失であ

り、この変化は上気道に始まり吸入期間が長くなるにつれてより末梢に及び、かつ高濃度であるほどより早期から末梢部に病変が認められると言う。次いで気道上皮における粘液細胞の増加、気道周囲の小円形細胞浸潤と膠原線維増生が出現し、さらに長期間にわたると粘液細胞は減少し、重層扁平上皮様化生が生ずると言う。また肺胞部における変化としては肺胞部毛細管の拡大とうつ血、肺胞の過膨張、断裂などの肺気腫像が認められるが、これらは主として700~1000ppmの高濃度吸入群に認められたと述べている。

二酸化硫黄の急性中毒の臨床報告例は少ない。急性曝露後の臨床的特徴として咽頭、喉頭の異常感、咳嗽、くしゃみ、喀痰、嗄声、胸痛、呼吸困難などの症状と時に若干の時間的経過の後に生ずる肺水腫が挙げられている⁴⁾⁵⁾。軽症の場合には比較的速やかに回復し明らかな後遺症を残さないが、重症の場合には感染抵抗性の低下や治癒の遷延傾向が認められるという⁴⁾。

Galea⁶⁾は軽症と死亡例の2症例を報告している。軽症例では1秒量や最大換気量の減少と運動能力の低下がある。死亡例では曝露後2~3日は一般状態が良好であつたが、10日後より咳嗽、喀痰、呼吸困難と両側下肺野のラ音が出現し、抗生物質、酸素、副腎皮質ステロイド薬、強心薬、気管支拡張薬などの投与にかかわらず曝露17日に死亡している。肺における主な病理所見としては広範囲にわたり著明な気管、気管支炎の像が認められ、終末細気管支は軽度に拡大し固有層は線維によつて置換され、さらに肺胞領域では肺胞隔壁の破壊を伴つた肺胞囊の拡張が認められる。

Charanら⁷⁾は曝露直後死亡した2例と、約4ヵ月間の経過観察を行ないえた3例計5例を報告している。死亡例の剖検所見ではGaleaの症例とは違つて急性肺水腫の所見が著明であるが、肺胞壁の断裂は認められていない。気管支は全般にわたつて上皮粘膜の脱落を示すが、炎症細胞の浸潤は認められていない。経過観察しえた3症例の自覚症状には、眼、口腔、咽頭の刺激感、疼痛、胸部狭扼感が認められた。血液ガス所見では、2例

は軽度の低酸素血症、低炭酸ガス血症を示したが、1週間で正常化し、残りの1例は中等度の低酸素血症が持続している。肺機能検査成績では、1例は高度の1秒率の低下とFRC、RVおよびRV/TLCの上昇、軽度のFVCの低下を、1例は軽度の1秒率の低下を示したが、残りの1例はほぼ正常であつた。全例とも曝露50~69日目で肺機能成績は最も悪化し、4カ月目には軽度であるが、改善の傾向を示している。

本症例においては液体の純二酸化硫黄を取り扱っており、バルブの操作の不注意のため二酸化硫黄ガスが噴出し、あわててバルブを閉じる間はマスク等の防具を着用しておらず、高濃度の二酸化硫黄に短時間曝露された。曝露直後には強い気道刺激症状と呼吸困難があり約1週間で症状は軽快したが、曝露後12日目に再び咳嗽、喀痰、呼吸困難が増強、皮下気腫の出現という二相性の臨床経過をとっている。Galeaの死亡例も曝露10日目に悪化するという二相性の経過をとっているし、Charanらの3例の肺機能検査成績でも曝露直後よりはむしろ1カ月半ないし2カ月後の検査成績の方が悪化していることをみれば、二酸化硫黄急性曝露では注意深い経過観察の必要性が示唆される。

二酸化硫黄急性曝露とはいえ本症例の生検、GaleaやCharanらの剖検による病理所見は必ずしも一致していない。これは曝露後から組織学的検索が行なわれるまでの日数が非常に違うことや、生検材料と剖検材料の差などによるものと考えられるが、主たるものは曝露の程度の差と推測している。すなわち著者らの症例が最も軽度であつたと想像される。本症例の症理組織学的特徴としては気管支、肺胞構造には余り大きな変化はなく、むしろ胸膜、結合組織の離開、胸膜下の気腔形成、血管周囲の結合組織における離開が認められたことである。この組織所見と本症の経過中に皮下気腫が認められたことを併せ考えると、肺胞壁の破裂により肺胞内の空気が周囲の結合組織にもれ間質性肺気腫の状態となり、さらに空気が縦隔、皮下へと拡がっていったと推測される。

Macklinら⁹⁾は、間質性肺気腫とは種々の原因で肺胞内圧が周囲の結合組織の圧よりも大きくなつた時に肺胞がやぶれ、肺胞内の空気が肺の間質に取り込まれた状態としている。また血管周囲の間質にそつて縦隔まで空気が達すれば縦隔気腫となるし、さらに縦隔から胸膜腔内に破れれば気胸となり、頸部、顔面、胸部、腋下などの皮下組織に空気が入れば皮下気腫となる。その原因として無気肺、肺炎、咳嗽、腹圧の上昇、胸部外傷、陽圧呼吸、ヒヤリン膜症、潜水病や種々の気道閉塞をきたす疾患例えば細気管支炎、気管支喘息、異物による気道閉塞などが考えられている⁹⁾。本症例の場合喘息様の呼吸困難があり、そのため肺胞内圧が上昇し、それに肺胞壁の障害が加味されて間質性肺気腫が生じたと推測される。

又本症例における気道抵抗の上昇や、1秒率の低下などによつて示される著明な閉塞性障害が何によつて起こつたのか、非常に興味ある問題である。二酸化硫黄の曝露実験において、気道抵抗の上昇¹⁰⁾¹¹⁾や線毛運動の停止¹²⁾¹³⁾などが報告されている。本症例の病理組織学的検索では気管支、肺胞系には著明な変化は認められず、むしろ胸膜および血管周囲の結合組織の離開と胸膜下の気腔形成が認められていることから、おそらく細気管支周囲の結合組織も気腫性となつている可能性が考えられ、それによつて閉塞性障害が惹起されたと考えられる。Maklinらは重篤な経過をとる間質性肺気腫をmalignant interstitial emphysemaと名付け、その特徴として肺の間質内の空気の作用による肺循環の障害と呼吸運動の抑制を挙げ、この状態を“air block”¹⁴⁾と呼び、時には致死的になると警告した。Millard¹⁴⁾も間質性肺気腫や縦隔気腫が気道閉塞の原因となつたと推測される症例を報告しているが、本症例のように2年以上にわたつて気道閉塞が持続している例はみあたらない。

文 献

- 1) 加藤幹夫、石部裕一：有害ガス吸入によるARDS クリニカ 2：64, 1975.
- 2) 長野 準、井上鮎夫：最近注目されている呼吸器疾患、大気汚染による呼吸器疾患、治療 57：77, 1975.

- 3) 山本公弘：亜硫酸ガス吸入ダイコクネズミ呼吸器の病理組織学的研究。奈良医学雑誌 21：207, 1970.
- 4) 河合清之：3・7 亜硫酸ガス。中毒症一基礎と臨床一朝倉書店，東京，1975，p, 292.
- 5) 久保田重孝：SO₂中毒，労働衛生ハンドブック，増補改訂第 6 版 労働科学研究所編，労働科学研究所，川崎市，1970，p 656.
- 6) Galea M: Fatal Sulfur Dioxide Inhalation Canad Med Ass J 91: 345, 1964.
- 7) Charan NB, et al: Pulmonary injuries associated with acute sulfur dioxide inhalation. Amer Rev Resp Dis 119: 555, 1979.
- 8) Macklin MT and Macklin CC: malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory disease and other conditions. Medicine 22: 281, 1944.
- 9) Westcott JL and Cole SR: Interstitial pulmonary emphysema in children and adults: Roentgenographic features. Radiology 111: 367, 1974.
- 10) Frank NR and Speizer FE: SO₂ effects on the respiratory system in dogs. Arch Environ Health 11: 624, 1965.
- 11) Frank NR, et al: Effects of acute controlled exposure to SO₂ on respiratory mechanics in healthy male adults. J appl physiol 17: 252, 1962.
- 12) Dalhamn T and Straudberg L: Acute effect of sulphur dioxide on the rate of ciliary beat in the trachea of rabbit in vivo and in vitro, with studies on the absorptional capacity of the nasal cavity, Int J Air and Water poll 4 (3/4): 154, 1961.
- 13) Dalhamn T: Studies on the effect of sulphur dioxide on ciliary activity in rabbit trachea in vivo and in vitro and on the resorptional capacity of the nasal cavity. Amer Rev Resp Dis 83: 566, 1961.
- 14) Millard C: Pneumomediastinum. Dis chest 56: 277, 1969.