

## 症 例

## メチルフェニデート静注後に発症した肺タルク肉芽腫症の1例

中野 寛行<sup>1)</sup> 岩田 康<sup>2)</sup> 鐘ヶ江秀明<sup>3)</sup>  
大島 司<sup>3)</sup> 相澤 久道<sup>1)</sup> 原 信之<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は57歳男性。昭和40年より約3年間メチルフェニデートの静注歴があった。昭和60年に発熱、乾性咳嗽にて入院し、両側中下肺野の粒状陰影と塊状陰影を伴う肉芽腫性肺炎と診断されたが、原因は不明であった。対症療法で症状は軽快したが、その後外来通院は中断された。平成5年症状の増悪を自覚し再入院した。粒状陰影の拡大と共に塊状陰影の増大が認められた。経気管支肺生検を施行し、透明結晶性異物を伴う肉芽腫性病変と判明した。さらに分析電顕より異物はマグネシウムと珪素からなり、多くの薬剤の基剤であるタルクで矛盾がないと思われた。薬物使用歴と合わせてメチルフェニデート静注による肺タルク肉芽腫症と確定診断した。対症療法で自覚症状、動脈血酸素分圧の改善がみられ、退院後も安定した状態で推移している。

**キーワード：**タルク，メチルフェニデート，肺タルク肉芽腫症

Talc, Methylphenidate, Talc-induced pulmonary granulomatosis

## 緒 言

メチルフェニデート（商品名 リタリン）は薬物常習者の間で、ヘロインの代用薬剤として用いられることがある<sup>1)</sup>。その投与法は、本来経口投与すべき錠剤を水を加えて溶解し静注するといった特殊なものである。メチルフェニデートの基剤は非溶解性のタルクが用いられている<sup>1)</sup>。タルクは、吸入、静注により肺に吸着すると肺肉芽腫症が発生することが、文献上知られている<sup>1)</sup>。しかしながら本薬物の静注により、発症した肺肉芽腫症を日常経験することは大変稀である。今回著者らは、分析電顕を用いて確定診断できた症例を経験したので、文献的考察をくわえて報告する。

## 症 例

患者：57歳，男性，元暴力団員。

主訴：乾性咳嗽，労作時呼吸困難。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：昭和44年 左眼球失明，昭和59年 下肢不安定症候群。

生活歴：喫煙 20本/日（8～57歳），飲酒（-）

薬物歴：メチルフェニデート静注（27～30歳）

現病歴：昭和60年頃，乾性咳嗽，発熱が出現し当科を受診した。精査の結果，肉芽腫性肺炎と組織診断されたが，その原因は不明であった。対症療法で病状は軽快し退院した。平成5年4月頃より，咳嗽の増悪，呼吸困難の出現のため6月28日当科入院となった。

入院時現症：身長165cm，体重61kg，体温36.5℃，脈拍78/分，皮膚所見として上半身に刺青が存在した。Hugh-Jones II度の呼吸困難，両側下肺野で呼吸音の低下と軽度のfine crackleを聴取した。その他特記事項はない。入院時検査所見（Table 1）：GOT，LDHの上昇，ICG 15分値の上昇を認め，HCV抗体，HTLV-1抗体陽性であった。LDHアイソザイムはLDH3からLDH5が高値であった。室内気吸入時での動脈血ガス分析では，低酸素血症を認めた。 $V_{50}/V_{25}$ 比も5.83と高値であり，末梢気道病変が疑われた。

第一回入院時の昭和60年4月の胸部X線写真（Fig 1 a）では，両側中下肺野を中心に粒状陰影が存在し，両側下肺野には境界不明瞭なair bronchogramを伴う塊状陰影が認められた。また第二回入院時の平成5年6月の胸部X線写真（Fig. 1 b）では，粒状陰影が拡大して，両側下肺野にはシルエットサインをつくる様に塊状陰影が認められ，陰影の拡大が考えられた。両肺の容積低下も認められた。同時期のCT（Fig. 2）では，右中下肺野，左下肺野を中心に径2～5cmの石灰化と同じ濃度の境界不明瞭な塊状陰影を認めた。いずれも内部にair bronchogramが存在し，スピキュレーション様の所見

1) 〒812 0054 福岡市東区馬出3 1 1  
九州大学医学部附属病院胸部疾患研究施設

2) 〒806 0034 北九州市八幡西区岸の浦2 1 1  
九州厚生年金病院 病理

3) 同 内科

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		GOT	45 IU/L	ABGs( room air )	
WBC	6,100 /mm <sup>3</sup>	GPT	20 IU/L	PaO <sub>2</sub>	67.7 Torr
Neu	55.6 %	ALP	212 IU/L	PaCO <sub>2</sub>	36.6 Torr
Ly	35.0 %	LDH	753 IU/L	pH	7.39 Torr
Mo	6.2 %	ChE	178 IU/L	SaO <sub>2</sub>	93 %
Eo	0.8 %	ICG-test	13.1 %( 15 mim )	Respiratory function	
Baso	0.8 %	ESR	12 mm/hr	VC	2.73 L( 78.9% )
RBC	518 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Immunology		FEV <sub>1.0</sub>	1.87 L( 67.5% )
Hgb	13.4 g/dl	CRP	0.23 mg/dl	$\dot{V}_{50}$	1.34 L/sec
Hct	41.5 %	C <sub>3</sub>	68.0 mg/dl	$\dot{V}_{25}$	0.23 L/sec
PLT	30.0 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	C <sub>4</sub>	22.9 mg/dl	$\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$	5.83
Biochemistry		CH <sub>50</sub>	40.0 mg/dl	RV	2.52 L( 140% )
TP	8.7 g/dl	IgG	2,290 mg/dl	RV/TLC	48.1 %
Alb	4.7 g/dl	IgM	148 mg/dl	FRC	3.21 L( 101.6% )
BUN	16 mg/dl	IgA	269 mg/dl		
Ca	1.0 mg/dl	IgE	25 IU/dl		
Na	140 mEq/l	HBs-Ag	( - )		
K	4.2 mEq/l	HCV-Ab	( + )		
Cl	107 mEq/l	HTLV-Ab	( + )		
T-Bil	0.6 mg/dl				

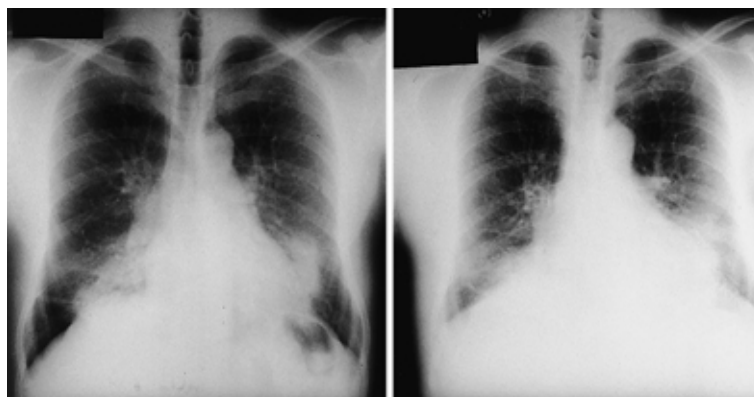


Fig . 1 ( a )Chest X-ray film on first admission( left )shows diffuse micronodular shadows and progressive massive fibrosis( PMF ). ( b )Chest X-ray film on readmission( right )shows volume loss bilaterally with extension of micronodular shadows and enlarged areas of PMF.

も伴っていた .さらに周囲には気腫性的変化も目立った .

ガリウムシンチグラフィーでは両側下肺に異常集積を認めた .気管支鏡検査では ,観察した可視範囲の粘膜には異常所見を認めなかった .経気管支肺洗浄からは ,一般細菌 ,結核菌は検出されず ,細胞診では class I の診断であった .経気管支肺生検 (以下 TBLB )に際しては ,生検鉗子を胸膜直下まで到達できず ,末梢気管支の狭窄 ,閉塞を疑わせた .TBLB で得られた病理組織像 ( Fig . 3 )では ,透明結晶性異物を伴う肉芽腫性病変であることが判明した .肉芽腫は大小さまざまな組織球が集合し ,多核巨細胞を含み ,その胞体内にはガラス様の透明結晶性異物が認められた .同標本について ,分析電顕を用い視野中の元素の構成を分析したところ ,マグネ

シウムと珪素とアルミニウムが多く見られた ( Fig . 4 ) .標本の下敷となっているプレートはアルミニウム板であり ,これを除外すると視野中の元素はマグネシウムと珪素からなることが判明した .また 2 つの元素の分布は一致し ,巨細胞の胞体内に存在するガラス様の透明結晶性物質はマグネシウムと珪素からなると考えられた .これは多くの錠剤の基剤であるタルクで矛盾がないと思われた .

以上の成績と薬物歴とあわせて ,メチルフェニデート静注による肺タルク肉芽腫症と診断した .治療はテオフィリン製剤と鎮咳剤の内服 , $\beta_2$  刺激剤の吸入を施行した .その後 ,自覚症状 ,動脈血酸素分圧の改善をみたため退院した .現在もメチルフェニデートは中止したまま

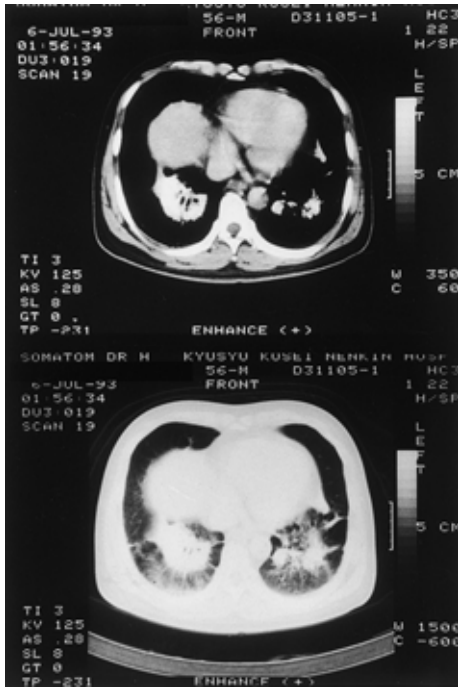


Fig. 2 Chest CT scan shows high-density, massive lesions with air bronchogram, spiculation and emphysematous change.

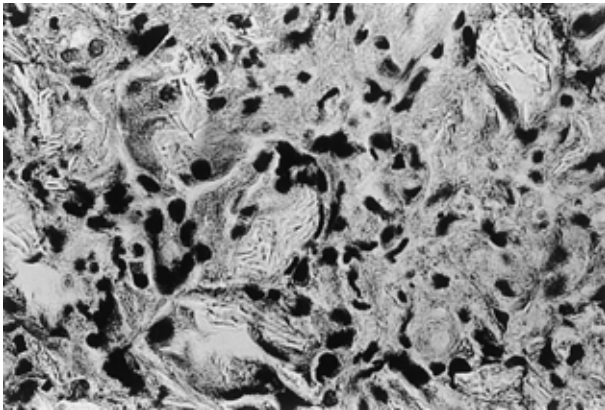


Fig. 3 Transbronchial lung biopsy shows granulomatous lesions consisting of histiocytes and crystallized foreign-body giant cells.

で、外来通院中であるが、胸部 X 線写真上進行も無く症状も安定した状態で推移している。

## 考 察

本症例は、代用ヘロインとしてメチルフェニデート静注後に咳嗽、呼吸困難で発症し、胸部 X 線写真では粒状陰影を呈した肺タルク肉芽腫症である。経静脈的に引き起こされた肺タルク肉芽腫症は欧米でしばしば報告はあるものの、我が国で報告された症例は極めて稀である<sup>2)</sup>。初発症状は乾性咳嗽や労作時呼吸困難が多く<sup>1)</sup>、メ

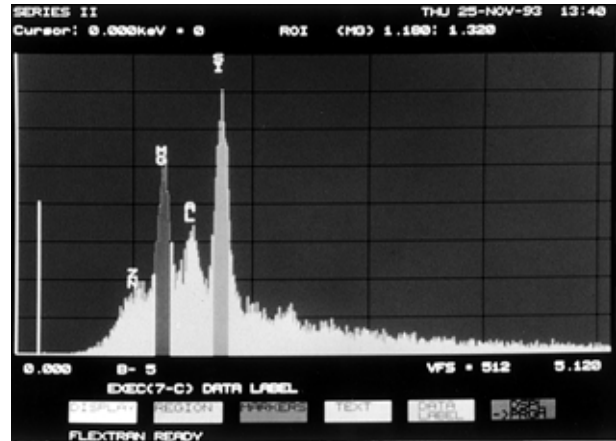


Fig. 4 X-ray spectroscopy of the foreign-body, showing major peaks that correspond to magnesium (MG) and silicon (SI).

チルフェニデート使用中止後数年以上経過して発症する症例もある<sup>1,3)</sup>。又使用中止後も症状が増悪する可能性も指摘されている<sup>4)</sup>。症状の程度は無症候性のものから急速に呼吸不全へ進行する劇症型まで様々である<sup>3)</sup>。画像所見としては、初期の胸部 X 線写真では、両肺野に小粒状陰影が出現する。それがしだいに融合し、上中肺野に左右非対称性の塊状陰影をつくるが、これは Progressive Massive Fibrosis (以下 PMF) と表現されている<sup>1)</sup>。この粒状陰影は間質の巨細胞の集簇を反映しているといわれている<sup>1)</sup>。通常の珪肺症の粒状陰影や PMF が上中肺野に好発するのは、同部位のリンパ系によるドレナージが比較的弱いためと Goodwin らは述べているが<sup>5)</sup>、本疾患においても同様の機序が働いていると考えられる<sup>1)</sup>。さらに病期が進行すると気腫性変化が加わり、下肺野を中心に X 線透過性が亢進する<sup>1)</sup>。

胸部 CT の所見を述べた報告はなかった。本症例では、第一回入院時において胸部 CT は施行されていないが、胸部 X 線写真と組織学的所見より考えて、初期には恐らく小葉中心性の小結節影を示すと推察された。第二回入院時の胸部 CT では小結節影はほとんど見られず、周囲に気腫性変化を伴った塊状陰影が中心であった。また、これは肺の比較的中心部に存在し air bronchogram を伴うため、あたかも塵肺症の様な経気道的な病態を思わせるが、本疾患はあくまで肺毛細血管、細動脈を介した疾患であり、病変の癒合、線維化による牽引、気腫性変化の結果、陰影分布が気管支中心性に存在したと思われた。

肺機能検査は、肺気腫を伴うと高度の閉塞性障害を呈する<sup>1,3)</sup>。本症例では胸部 CT では PMF の周囲に肺気腫様の変化を伴い、残気量は増加し、 $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  比も 5.83 と高値を示し (Table 1)、病期はかなり進行していると思われた。

本疾患の組織学的所見は、多核巨細胞を伴った肉芽腫であり、巨細胞の胞体内に透明結晶性タルクを含んでいるのが特徴的である<sup>5)</sup>。タルクが肺の細動脈や毛細血管に微小塞栓を形成し<sup>1,6)</sup>、しだいに血管壁やその周囲、間質へ浸潤してゆき、異物巨細胞による炎症反応が誘発され肉芽腫の形成と線維化がおこる<sup>2)</sup>。しかし肺気腫形成の機序はいまだ不明であり、メチルフェニデート自身の毒性<sup>3)</sup>、グラム陰性菌の合併感染<sup>1)</sup>など、さまざまな説が考えられている。

Smithらは肺タルク肉芽腫症について臨床経過と肺組織から大きく2つのグループに分類している<sup>3)</sup>。一方は症状が重篤かつ進行性で、肺性心を合併し、肺組織像では肉芽腫が細動脈壁やその周囲に存在するものであり、他方は症状は比較的軽く非進行性であり、肉芽腫が間質に限られている。

診断は病歴、薬物使用歴が重要で、特に薬物常習者などでは詳細な病歴の聴取が不可欠である。確定診断は画像や分析電顕を含む病理組織学的検査で行なわれる。

治療は文献上副腎皮質ステロイドが試みられている<sup>3)</sup>。しかし進行の遅い症例で副腎皮質ステロイドが無効とする報告がある反面<sup>5)</sup>、肺性心を伴った重症呼吸不全の症例でも副腎皮質ステロイドが著効したとの報告があり<sup>4)</sup>、その有効性は未だに明らかではない。本疾患の活動性を示唆するものとして、ガリウムシンチグラフィが有効であるといわれている<sup>4)</sup>。Davidらは肺性心を合併した症例に対して副腎皮質ステロイドを用いて症状の改善をみたが、治療の前後でガリウムシンチグラフィを施行し、異常集積が改善したと報告している<sup>4)</sup>。

本症例は、症状の進行は比較的緩徐であり、心臓超音波検査でも右心負荷所見を示さなかった。また本症例で

採取した組織標本において細動脈は確認できず、肉芽腫の存在部位が傍血管領域か肺間質か区別できないため、Smithらによる分類は明確にはできなかった。テオフィリン製剤や鎮咳剤の内服と $\beta_2$ 刺激薬の吸入による対症療法により、自覚的な改善があったため副腎皮質ステロイドは使用しなかった。しかしガリウムシンチグラフィで異常集積を認め、疾患の活動性が示唆され、メチルフェニデート静注中止後も症状が進行するという報告もあるため<sup>4)</sup>、今後も経過観察する必要があると思われる。

## 文 献

- 1) Pare JP, Cote G, Fraser RS: Long-term follow up of drug abusers with intra venous talcosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 233-241.
- 2) 加治木章, 津田 徹, 山崎 裕, 他: Methylphenidate (リタリン) 静注乱用者にみられた慢性呼吸不全の2例. *日胸疾会誌* 1992; 30: 1290-1295.
- 3) Smith RH, Gnaf MS, Silverman JF: Successful management of drug-induced talc granulomatosis with corticosteroids. *Chest* 1978; 73: 552-554.
- 4) David G, Augusto A, Albert W: 67 Gallium scanning in talc-induced pulmonary granulomatosis. *Chest* 1980; 77: 561-565.
- 5) Goodwin RA, Des Prez RM: Apical localization of pulmonary tuberculosis, chronic pulmonary histioplasmiasis, and progressive massive fibrosis of the lung. *Chest* 1983; 83: 801-805.
- 6) Sherman CB, Hudson LD, Pierson DJ: Severe precocious emphysema in intravenous methylphenidate (ritalin) abusers. *Chest* 1987; 92: 1085-1087.

## Abstract

Talc Pulmonary Granulomatosis Caused by  
Intravenous Administration of MethylphenidateHiroyuki Nakano<sup>1)</sup>, Yasushi Iwata<sup>2)</sup>, Hideaki Kanegae<sup>3)</sup>, Tsukasa Oshima<sup>3)</sup>  
Hisamichi Aizawa<sup>1)</sup> and Nobuyuki Hara<sup>1)</sup><sup>1)</sup>Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University  
3 1 1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812 8582, Japan<sup>2)</sup>Department of Medicine,<sup>3)</sup>Department of Pathology, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital  
2 1 1 Kishinoura, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 806, Japan

A 57-year-old man was admitted with fever and a dry cough in 1985. He had used methylphenidate intravenously for 3 years. A chest X-ray film on admission showed diffuse micronodular shadows and massive lesions in the lower lung fields bilaterally. Pulmonary granulomatosis was diagnosed histologically, but the etiology remained unclear. In 1993, the patient was readmitted because of symptom exacerbation. The micronodular shadows had extended and the bilateral, massive lesions had enlarged. Transbronchial lung biopsy revealed granulomas with crystallized foreign bodies. Electron microscopy confirmed that the foreign bodies consisted of magnesium and silicon, suggesting talc. Talc granulomatosis caused by intravenous administration of methylphenidate was subsequently diagnosed. The symptoms improved with conservative treatment, and no signs of reexacerbation have appeared.