

●症 例

総合感冒薬「セラピナ顆粒[®]」による薬剤性肺炎を合併したリウマチ肺の1例

中山 聖子¹⁾³⁾ 迎 寛¹⁾ 石松 祐二²⁾ 杉山 奏子¹⁾
 井手美桜子¹⁾ 石本 裕士¹⁾ 久富 恵子¹⁾ 石井 寛¹⁾
 阿部 航³⁾ 大園 恵幸³⁾ 河野 茂¹⁾

要旨：症例は68歳、女性。関節リウマチ、リウマチ肺、糖尿病などの治療中であった。近医で感冒様症状に対しセラピナ顆粒[®]（PL顆粒[®]の後発医薬品）とlevofloxacinを処方されたが、内服開始6日目より高熱、咳嗽、呼吸困難、嘔吐、下痢が出現した。著明な低酸素血症、および両側肺野に新たなスリガラス状陰影の出現を認めため、すべての内服薬を中止した後、入院にてステロイドパルス療法が施行された。間質性陰影は入院後もしばらく悪化傾向を示したが、内服中止4日目以降から改善し、プレドニゾロンの漸減療法により再燃はみられなかった。末梢血リンパ球刺激試験の結果ではセラピナ顆粒[®]のみが陽性であり、同薬物による薬剤性肺炎と診断した。

キーワード：薬剤性肺炎、セラピナ顆粒[®]、総合感冒薬、リウマチ肺、薬剤リンパ球刺激試験

Drug-induced pneumonia, SELAPINA[®], Combination remedy for colds, Rheumatoid lung, Drug lymphocyte stimulation test (DLST)

はじめに

本邦における薬剤性肺炎の原因薬物は時代とともに変遷し、最近では漢方薬や消炎鎮痛薬、抗菌薬などの報告例が多くなっている¹⁾。今回われわれは、日常診療で頻用されている総合感冒薬であるPL顆粒[®]の後発医薬品「セラピナ顆粒[®]」によって誘起されたと考えられた薬剤性肺炎の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：68歳、女性。

主訴：発熱、嘔吐、下痢、咳嗽、呼吸困難。

既往歴：52歳より関節リウマチ、61歳より糖尿病、64歳よりリウマチ肺、65歳より狭心症、67歳時；左膝滑膜切除術、68歳時；左気胸にて手術。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：近医にて関節リウマチ、リウマチ肺、糖尿病、狭心症のため、prednisolone (PSL) 5mg/日、D-penicillamine (メタルカプターゼ[®])、etodolac (ハイベン[®])、aspirin (バイアスピリン[®])、また骨粗鬆症に対

する予防としてalendronate sodium hydrate (フォサマック[®])の内服投与を受けていた。2005年1月中旬より微熱、全身倦怠感が出現したため、1月18日に近医を受診し、セラピナ顆粒[®]とlevofloxacin (クラビット[®])を処方された。1月23日、急に悪寒戦慄を伴う39.3℃の発熱、咳嗽、呼吸困難、嘔吐、下痢が出現したため、24日に再度受診した。鼻腔ぬぐい液のA型およびB型インフルエンザウイルス抗原は陰性で、血液検査では白血球数8,400/μL (好中球88%、リンパ球6.5%、好酸球4.5%)、CRP 10.38mg/dlと上昇を認め、低酸素血症ならびに胸部X線写真上新たなスリガラス状陰影を認めため、非定型肺炎、リウマチ肺の増悪およびウイルス性胃腸炎が疑われ、同日入院となった。すべての内服薬が中止され、pazufloxacin mesilate (パシル[®])投与に加えmethylprednisolone (m-PSL) 1g/日によるステロイドパルス療法を3日間施行したところ、嘔吐、下痢は消失したが、呼吸状態および胸部画像所見の悪化を認めた。そのためリウマチ肺の急性増悪が疑われ、1月26日よりsivelestat sodium hydrate (エラスポール[®])の持続点滴、さらに27日にはcyclosporin A (ネオーラル[®]) 100mg/日の投与が開始され、同日精査加療の目的で当科へ転院となった。

入院時身体所見：身長154cm、体重45kg、体温36.0℃、血圧136/76mmHg、脈拍70/分 整、呼吸回数28/分。両側下肺野にfine crackleを聴取した。皮膚の異常所見や手指の変形はなく、その他身体所見に異常を認めな

〒852-8501 長崎市坂本1丁目7-1

¹⁾長崎大学医学部第二内科

²⁾長崎県立市民病院内科

³⁾長崎大学医学部・歯学部附属病院総合診療科

(受付日平成18年2月23日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology	Biochemistry	Serology
RBC $367 \times 10^4/\mu\text{l}$	TP 6.1 g/dl	CRP 2.49 mg/dl
Hb 10.8 g/dl	ALB 3.0 g/dl	IgG 969 mg/dl
Ht 32.6%	T.Bil 0.6 mg/dl	IgA 195 mg/dl
WBC 10,700/ μl	AST 39 IU/l	IgM 89.1 mg/dl
Seg 91%	ALT 39 IU/l	IgE 270 IU/ml
Lym 7	LDH 400 IU/l	RF < 9.8 IU/ml
Mon 2%	ALP 204 IU/l	KL-6 492 U/ml
Eos 0%	CHE 132 IU/l	SP-D 1,170 ng/ml
Plt $20.3 \times 10^4/\mu\text{l}$	γ -GTP 68 IU/l	SP-A 200 ng/ml
ESR 62 mm/Hr	BUN 23 mg/dl	
	Cr 0.6 mg/dl	DLST
Blood gas analysis (O_2 4 l/min)	T.Cho 161 mg/dl	SELAPINA® S.I. 225%, positive
pH 7.496	Glucose 129 mg/dl	levofloxacin S.I. 159%, negative
PaCO ₂ 33.8 Torr	HbA1c 8.1%	(Control 297 cpm)
PaO ₂ 71.6 Torr		alendronate S.I. 90%, negative
SaO ₂ 97.4%	Others	sodium hydrate D-penicillamine S.I. 150%, negative
HCO ₃ 25.5 mmol/l	Mycoplasma Ab < 40×	(Control 173.7 cpm)
BE 2.6 mmol/l	β -D glucan 42 pg/ml	acetaminophen * negative
	Aspergillus Ag (-)	salicylamide * negative
	Aspergillus Ab (-)	salicylamide * negative
	Candida Ag (-)	anhydrous caffeine * negative
		promethazine salicylate * negative

DLST; drug-induced lymphocyte stimulation test, S.I.; stimulation index, *; components in SELAPINA®

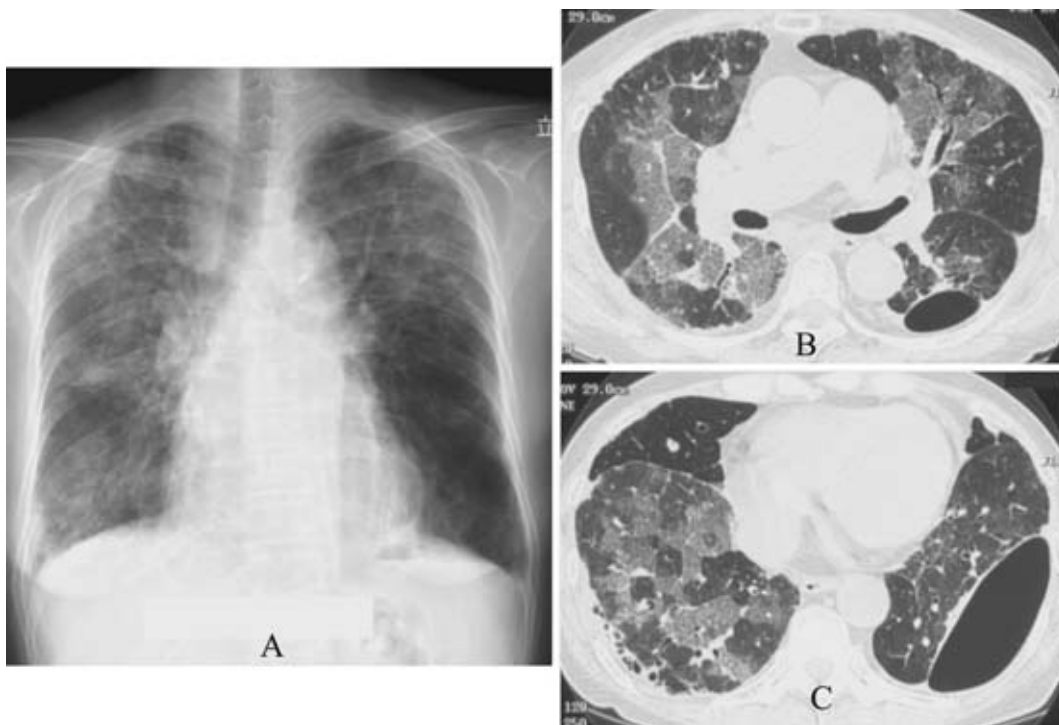


Fig. 1 Chest radiograph (A) on admission, showing pleural thickening in the right apex, reticular shadows, particularly in the right upper and lower lung field, dead space with a niveau in the left lung field, and ground-glass opacities in both lung fields. HRCT (B, C) on admission, showing pan-lobular ground-glass opacities mainly in the right lower lobe.

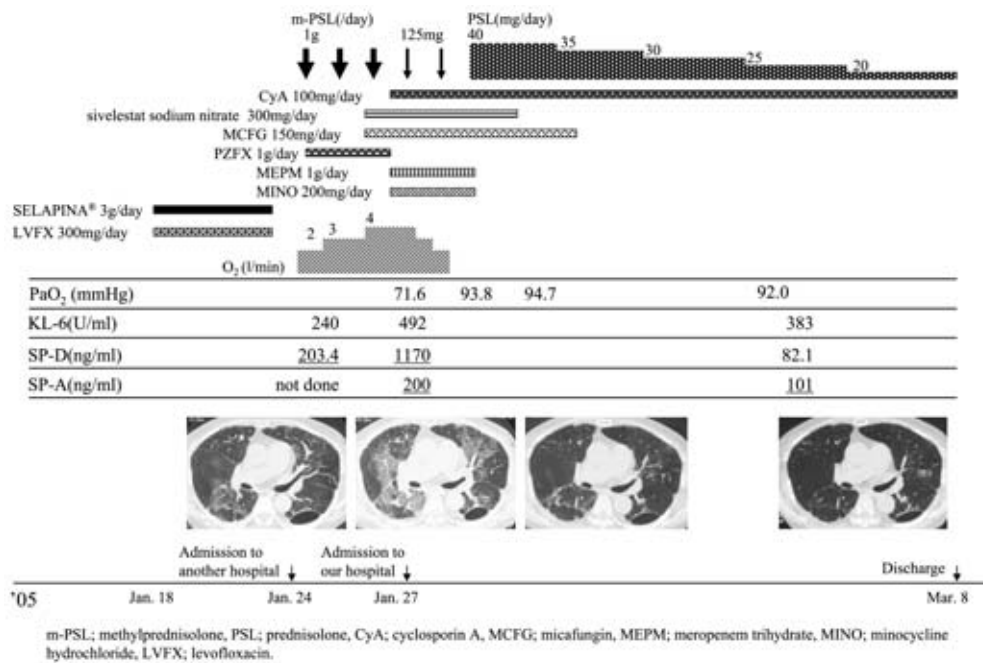


Fig. 2 Clinical course

かった。

入院時検査所見 (Table 1): 軽度の貧血と核の左方移動を伴う白血球増多, 血沈の亢進およびCRPの軽度上昇を認めた. 動脈血液ガス分析では, 低酸素血症, 低炭酸ガス血症を伴う呼吸性アルカローシスを認めた. 血清KL-6値は正常であったがSP-D, SP-A値は著明に上昇していた. なお前医での血清中アスペルギルス抗原は陽性で, 当院入院時のβ-Dグルカン値も上昇していたが, 当院入院時は血清中アスペルギルス抗原および抗体, カンジダ抗原はすべて陰性であった. また前医にて施行された気管支洗浄液の所見では, 好中球の増加がみられたが, 一般細菌や真菌, その他の病原菌は検出されなかった.

入院時胸部X線写真 (Fig. 1A): 以前より右肺尖部の胸膜肥厚と右上下肺野を主体とした網状影, また左下肺野に気胸術後のdead spaceを認めていたが, 両肺野に新たなスリガラス状陰影と一部斑状陰影が出現していた.

入院時胸部HRCT写真 (Fig. 1B, C): 右下葉を主体に, 全肺野に汎小葉性の分布を示すスリガラス状陰影の出現を認めた. 前医で3日前に施行された胸部HRCTと比較して明らかに増悪していた.

入院後経過 (Fig. 2): 当科転院後, リウマチ肺の増悪, 薬剤性肺炎, 非定型肺炎などを疑い, m-PSL 125mg/日を継続し, エラスポール®, minocycline hydrochloride (ミノマイシン®) 等の投与を行った. 入院日の夕方から徐々に呼吸状態と画像所見の改善傾向を認めたため, 前医入院の第6病日よりPSL 40mg/日の内服に変更し,

エラスポール®やネオーラル®の投与を中止した. 内服していた薬剤によるリンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test; DLST) を施行した結果, セラピナ顆粒®のみ陽性 (Table 1) であったことから, 同剤による薬剤性肺炎と診断した. 第10病日の胸部HRCTでは, 新たに出現していたスリガラス状陰影はほぼ消失していた (Fig. 2). その後外来にてPSLを漸減したが再発は認めていない.

考 察

本症例はリウマチ肺を伴う関節リウマチ患者であり, ステロイドホルモンや抗リウマチ薬など多くの薬物を内服していた背景から, 急性に出現した間質性陰影の原因として, 関節リウマチに伴う間質性肺炎の急性増悪, 非定型肺炎, ニューモシスチスイロベッティ, サイトメガロウイルスなどによる日和見感染症, 薬剤性肺炎など種々の疾患が鑑別に挙げられた. 精査の結果感染症は否定され, DLSTにおいてセラピナ顆粒®のみ陽性を示し, また田村らによる過敏反応による薬剤誘起性肺炎の診断基準案²⁾を満たしたため, 同薬物による薬剤性肺炎と診断した. 本症例での胸部画像所見は汎小葉性に分布するびまん性スリガラス状陰影が主体であり, 過敏性肺炎パターンと考えられた. 入院時に嘔吐, 下痢を認めていたが, 中積ら³⁾はPL顆粒®による薬剤性肺炎に薬剤性腸炎を合併した症例を報告しており, 本例が薬剤性胃腸炎を合併していた可能性も否定できない.

本邦での総合感冒薬による薬剤性肺炎は, われわれが

Table 2 Clinical features of 9 cases of drug-induced pneumonia caused by combination remedies for colds reported in Japan

Report No.	year	Age & Sex	Basal disease	Drug (s)	Time of onset after initiation of therapy (days)	DLST	Serum KL-6 (U/ml)	Serum SP-D (ng/ml)	CT findings		Steroid therapy	Ventilator	Recurrence after reexposure to the drug
									Ground-glass attenuation	Air-space consolidation			
1 ⁶⁾	1993	63/F	-	acetaminophen/unknown cold medicine*	7/2	+ / +	N.D.	N.D.	-	+	+	-	N.D.
2 ³⁾	1994	45/M	-	PL-granule®*	3	+	N.D.	N.D.	-	+	-	-	+
3 ⁴⁾	1997	57/M	RA	Shin Lulu-A tablet®*	10	+	N.D.	N.D.	+	-	+	+	+
				PL-granule®*	2	+	N.D.	N.D.	+	-	+	-	
4 ⁸⁾	1997	75/M	-	Paburon SR*/Paburon gold®*	2/1	- / +	N.D.	N.D.	+	+	+	-	N.D.
5 ⁵⁾	1998	49/F	-	Benza block SP®*/Acetaminophen	9/2	N.D./+	N.D.	N.D.	+	-	+	-	N.D.
6 ⁷⁾	2000	72/M	ARVD	PL-granule®*	9	+	N.D.	N.D.	+	+	+	+	N.D.
7 ⁹⁾	2002	31/M	-	Pelex granule®*	12	+	N.D.	N.D.	+	+	-	-	N.D.
8 ¹⁰⁾	2005	62/M	-	Benza block IP®	4	+	242	N.D.	+	+	+	+	N.D.
Our case	2006	68/F	RA, etc.	SELAPINA®*	6	+	492	1170	+	-	+	-	N.D.

M; male, F; female, DLST; drug-induced lymphocyte stimulation test, RA; rheumatoid arthritis, ARVD; arrhythmogenic right ventricular dysplasia, *: contains acetaminophen, N.D.; not done.

検索しえた範囲で、本例を除いて8例の報告^{3)~10)}がある (Table 2). このうち7例はアセトアミノフェンを含有する薬物であり、4例でDLSTあるいは薬剤負荷試験 (drug provocation test; DPT) によりアセトアミノフェンが薬剤性肺炎の原因と確定されている^{3)~6)}. 今回、セラピナ顆粒®がDLST陽性と判明した後に、成分別に改めてDLSTを行ったが、アセトアミノフェンを含め全ての成分で陰性であった。これはステロイドによる治療を開始してから検査施行までに長期間を経ていることが影響した可能性がある。本邦におけるアセトアミノフェンによる薬剤性肺炎の報告の中に、関節リウマチ⁴⁾、類天疱瘡¹¹⁾など自己免疫疾患を基礎疾患として発症したものが散見されており、本例も同様に、基礎疾患の存在が薬剤性肺炎の発症に関与した可能性も考えられた。

薬剤性肺炎の感作期間について安井ら¹²⁾は、総合感冒薬は平均10.0日であり、漢方薬などと比較して短期間であったと報告している。本症例はセラピナ顆粒®内服開始後6日目と比較的早期で発症しているが、ここ2、3年の間に感冒罹患時に同剤やPL顆粒®を2、3日間服薬したことが数回あったため、今回の発症までに感作が成立していたのかもしれない。よって、本邦で総合感冒薬が汎用されていることを加味すれば、総合感冒薬によ

る感作期間が他剤に比べて短いことの理由の1つとして、以前に同じ成分を含有する薬物の服薬歴があり、既に感作が成立している可能性がある。

薬剤性肺炎では、KL-6、SP-D、SP-Aがいずれも血清中で増加することが知られているが、特にSP-Aの増加が特異的であるとの報告¹³⁾や、KL-6値については器質性肺炎・好酸球性肺炎パターン、過敏性肺炎パターンでは上昇を認めなかったとする報告もある¹⁴⁾。本例でも、前医入院時の血清KL-6値は240U/mlと正常で、SP-D値は203.4ng/mlとやや高値であった。しかし2日後には、KL-6値は492U/mlと上昇し、SP-D、SP-A値は各々1,170ng/ml、200ng/mlと著増していた (Table 1, Fig. 2)。

これまでに報告された総合感冒薬による薬剤性肺炎の多くで、DLST陽性所見が主たる診断根拠となっているが、安井ら¹⁵⁾は同症におけるDLSTとDPTの間に相関がなかったと報告しており、診断根拠についてはいまだ一定した見解が得られていない。最も確実な薬剤性アレルギーの証明法はDPTであるが、危険性や患者の心理上の問題もあり、実際の臨床においては困難な場合が多いのが現状である。DPTの適応や方法、判定基準の標準化や非侵襲的な新しい検査法が見出されることが望ま

れる。

本例は原因薬物を中止し、ステロイドパルス療法開始後3日間、増悪傾向を示した。前述した総合感冒薬による薬剤性肺炎8例の報告^{3)~10)}でも、薬物中止で改善したのは3例のみで、5例ではステロイドによる治療を必要とし、うち3例は人工呼吸管理を要する重症例であった (Table 2)。薬剤性肺炎の診療にあたっては、比較的安安全と思われる薬物でも原因となり得ることを念頭に置き、重症化する前に迅速に診断し適切な治療を行う必要がある。特に総合感冒薬など一般に広く用いられている薬物が原因の場合は、再投与を回避するために患者に十分な指導を行うことが重要であると思われた。

本論文の要旨は第57回日本呼吸器学会九州地方会総会 (2005年11月10日、熊本市) にて発表した。

引用文献

- 1) 近藤有好. 薬剤による肺障害. 結核 1999;74:33—41.
- 2) 田村昌士. 薬剤誘起性肺臓炎. 三上理一郎編. 内科 Mook, No 22, 間質性肺炎とその周辺. 金原出版, 東京, 1983;262—270.
- 3) 中積康人, 中積智子, 坂東琢呂, 他. PL 顆粒[®]による薬剤性肺臓炎の1例. 日胸疾会誌 1994;32:1209—1212.
- 4) 河野徹也, 大申文隆, 馬庭幸二, 他. アセトアミノフェンによる薬剤性肺炎の合併により増悪したと思われるリウマチ肺の1例. 日胸疾会誌 1997;35:1113—1118.
- 5) 中島正光, 吉田耕一郎, 宮下修行, 他. アセトアミノフェンによる薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 1998;36:973—977.
- 6) 久手堅憲史, 川上和義, 嘉数朝政, 他. アセトアミノフェンによる薬剤誘起性肺炎の1例. 日胸疾会誌 1993;31:1585—1590.
- 7) 池内秀和, 山洞善恒, 田島俊児, 他. 人工呼吸管理を要した, PL 顆粒TMによる薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2000;38:682—686.
- 8) 野村将春, 藤村政樹, 松田 保, 他. パブロンゴールド[®]による薬剤性肺炎の1例. 日胸疾会誌 1997;35:72—76.
- 9) 平松久弥子, 竹田雄一郎, 山内康宏, 他. サリチルアミド系総合感冒薬による好酸球性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2002;40:220—224.
- 10) 寺見隆宏, 小川大輔, 水戸川剛秀. 総合感冒薬により急性呼吸不全を発症した薬剤性間質性肺炎の1例. 内科 2005;9:180—182.
- 11) 赤司祥子, 富永正樹, 内藤恵子, 他. アセトアミノフェンによる薬剤誘起性肺臓炎の2例. 日胸疾会誌 1997;35:974—979.
- 12) 安井正英, 市川由加里. 薬剤性肺炎の感作期間と症状発現時間. アレルギーの臨床 2005;25:642—645.
- 13) 小林 晃, 大野彰二, 田島俊児, 他. 薬剤性肺炎における血清マーカー (SP-A, SP-D, KL-6) の有用性に関する当科の臨床的検討. アレルギー 2004;8~9:998.
- 14) Ohnishi H, Yokoyama Y, Yasuhara Y, et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. Thorax 2003;58:872—875.
- 15) 安井正英, 藤村政樹. 薬剤誘起性呼吸器疾患の臨床~診断: DLST とチャレンジテストの意義. 吉澤靖之編. 薬剤による呼吸器障害. 克誠堂出版, 東京, 2005;16—22.

Abstract**A case of rheumatoid lung complicated by SELAPINA[®]-induced pneumonia**

Seiko Nakayama¹⁾³⁾, Hiroshi Mukae¹⁾, Yuji Ishimatsu²⁾, Kanako Sugiyama¹⁾, Mioko Ide¹⁾,
Hiroshi Ishimoto¹⁾, Keiko Hisatomi¹⁾, Hiroshi Ishii¹⁾, Koh Abe³⁾,
Yoshiyuki Ozono³⁾ and Shigeru Kohno¹⁾

¹⁾Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

²⁾Department of Medicine, Nagasaki Municipal Hospital

³⁾Department of General Medicine, Nagasaki University Hospital

SELAPINA[®] is generic product of PL granule[®] which is one of the most common forms of combination remedies for the common cold in Japan, and includes acetaminophen. We report a case of SELAPINA[®]-induced pneumonia successfully treated with glucocorticoid pulse therapy followed by orally administered prednisolone. A 68-year-old woman, who had been treated for rheumatoid arthritis with pulmonary involvement, took SELAPINA[®] with an antibiotic for 6 days because of her cold symptoms. She then suffered a high fever, cough, dyspnea, vomiting and diarrhea. Chest radiograph and high-resolution computed tomography (HRCT) scan revealed diffuse interstitial shadows. SELAPINA[®]-induced pneumonia was diagnosed because the blastoid transformation test using her peripheral blood lymphocytes was positive on stimulation with SELAPINA[®], but negative for other medicines.