

●症 例

イブプロフェンを含む複数の薬剤が原因と考えられた

薬剤誘起性好酸球性肺炎の1例

阿南栄一朗¹⁾ 白井 亮²⁾ 甲斐 直子¹⁾²⁾ 石井 寛²⁾ 平田 範夫¹⁾
 岸 建志²⁾ 時松 一成²⁾ 仲間 薫¹⁾ 平松 和史²⁾ 門田 淳一²⁾

要旨：症例は41歳，女性．39℃以上の発熱のため，市販薬イブA錠[®]（イブプロフェン）を服用したが改善せず，近医を受診した．感冒の診断でアセトアミノフェンとセフカペンが処方されたが解熱せず，呼吸困難を生じたため，当科に入院となった．著明な低酸素血症と炎症所見，胸部X線検査で両肺野にびまん性のスリガラス状陰影を認めた．気管支肺胞洗浄液中の好酸球比率が66%と上昇しており，経過と検査所見から薬剤誘起性の急性好酸球性肺炎と診断した．薬剤を中止し，ステロイドを投与したところ速やかに改善した．薬剤リンパ球刺激試験では，イブA錠[®]，アセトアミノフェン，セフカペンがいずれも陽性であった．本症例は，市販薬および服薬頻度の高い複数の薬剤が原因で薬剤性肺炎を発症したと考えられ，しかもイブプロフェンが原因と考えられた報告は本邦ではこれまでになく，貴重な症例と思われる．

キーワード：イブプロフェン，セフカペン，アセトアミノフェン，薬剤性肺炎，リンパ球刺激試験

Ibuprofen, Cefcapene, Acetaminophen, Drug-induced pneumonia,

Lymphocyte stimulation test

はじめに

近年，新規薬剤が多数開発され，容易に使用できる市販薬も多い．すべての薬剤は薬剤誘起性肺炎の原因となる可能性があり，その報告数も急増している¹⁾．今回われわれは，市販薬のイブA錠[®]に加え，アセトアミノフェン，セフカペンにより誘起されたと考えられた薬剤性好酸球性肺炎の1例を経験した．イブプロフェンが原因とされた報告は海外での1例のみであり，貴重な症例と考えられたので報告する．

症 例

症例：41歳，女性．

主訴：発熱，咳，呼吸困難．

既往歴：特記すべきことなし．

家族歴：特記すべきことなし．

生活歴：10年前まで1日10本，10年間の喫煙歴あり．
 旅行歴なし，健康食品使用歴なし，ペット飼育歴なし．

職業：介護補助．

現病歴：平成18年8月下旬，39℃台の発熱のため市販薬のイブプロフェン（イブA錠[®]）を1回内服したが改善しないため，翌日近医を受診した．セフカペン（フロモックス[®]），アセトアミノフェン（カロナール[®]）が処方されたが解熱せず，翌日に呼吸困難が出現したため再度受診したところ，室内気でSpO₂ 87%と低下し，胸部単純X線写真にて両肺野にすりガラス影を認めたため，同日当院に入院となった．

入院時現症：身長156cm，体重45kg，体温40.1℃，脈拍130/分整，血圧125/88mmHg，SpO₂ 84%，呼吸数30/分．胸部聴診にて軽度のfine crackleを聴取した．皮膚の発疹や下肢の浮腫は認めなかった．

入院時検査所見：血液検査（Table 1）では著明な炎症反応と低酸素血症を呈していた．

胸部単純X線写真（Fig. 1a）では両肺野に淡い網状影と多発斑状影がみられ，胸部CT（Fig. 1b）ではびまん性の汎小葉性すりガラス陰影，小葉間隔壁の肥厚，両側胸水を認めた．

入院後経過：入院後ただちに気管支鏡検査を施行したところ，気管支肺胞洗浄液（BALF）中の好酸球比率が66%と著増しており（Table 1），経気管支肺生検組織像（Fig. 2）では肺胞隔壁および間質に多数の好酸球浸潤を認め，好酸球性肺炎と診断した．メチルプレドニゾロンを3日間点滴投与し，プレドニゾロンの漸減投与後，

〒870-0263 大分市横田2丁目11番45号

¹⁾国立病院機構大分医療センター呼吸器科

²⁾大分大学医学部総合内科学第二講座

（受付日平成20年11月4日）

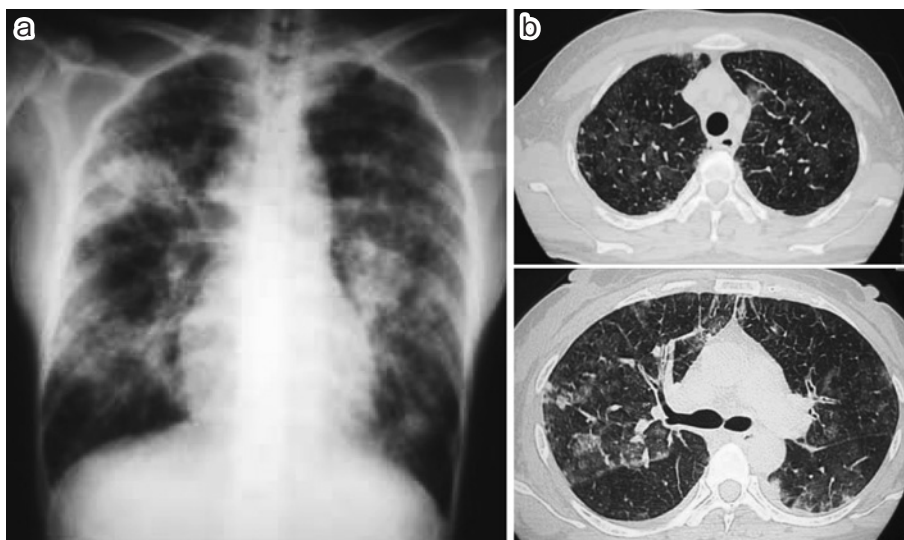


Fig. 1 (a) Chest radiograph on admission showing patchy infiltrates in both lung fields. (b) Chest CT scan showing diffuse ground-glass opacities, thickening of interlobular septa and bilateral pleural effusion.

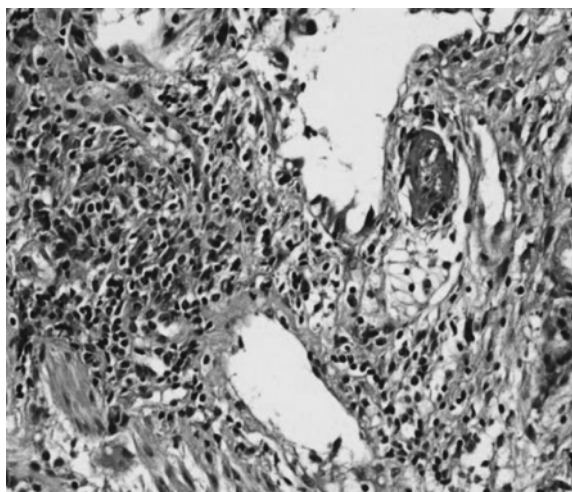


Fig. 2 Photomicrograph of the transbronchial lung biopsy specimen showing eosinophilic infiltrates in the interstitium.

軽快退院した。経過から薬剤が原因と考えられたため、イブ A 錠[®]、セフカペン、アセトアミノフェンの薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test; DLST) を施行したところ、3 薬剤ともすべて陽性を示したため (Table 1)、これらの薬剤誘起性の好酸球性肺炎と考えられた。

考 察

本邦では過敏性反応による薬剤誘起性肺炎では田村の診断基準が引用されることが多い²⁾。田村の診断基準では、①薬物開始後に肺障害を認める、②初発症状として発熱、咳、呼吸困難、発疹 (2 項目以上陽性)、③末梢

血の好酸球あるいは白血球の増加、④薬剤感受性試験 (DLST, パッチテスト) 陽性、⑤薬物再投与により再現、の 5 項目について①④または①⑤で確診とし、①②または①③で疑診とするとされている。それに従えば、本症例では drug provocation test (DPT) は患者の同意が得られず実施することはできなかったが、⑤以外の項目はすべて満たし薬剤誘起性好酸性肺炎と診断した。

薬剤性肺障害の発症機序は細胞障害性機序と免疫反応によるものが考えられている³⁾。薬剤への免疫反応としては I 型、III 型、IV 型アレルギー反応が関与しているとされており、産生されたサイトカインや細胞障害性 T リンパ球が肺に傷害をきたすと考えられている⁴⁾。薬剤性肺障害のうち好酸球性肺炎のタイプは免疫反応の関与が最も高いと考えられているが、薬剤により好酸球の肺組織へ遊走がなぜ惹起されるのかはよく分かっていない³⁾。

DLST は末梢血から単核球を分離し、原因が疑われる薬剤を加えて、リンパ球の増殖反応をみる検査である。³H-thymidine の DNA へ取り込みを定量的に放射線量の測定することにより判定する方法が最も頻用されている⁵⁾⁶⁾。陰性コントロールで除した値を stimulation index (SI) 値として 1.8~3.0 以上を陽性することが多いが⁵⁾、Pitchler らは SI 値が 3.0 以上ならまず陽性と考えられるとしている⁶⁾。しかし薬剤により反応性の違いがあり、β-ラクタム剤では SI 値が 3.0 以上を陽性とし、それ未満を陰性、その他の薬剤では 3.0 以上を陽性、2.0 未満を陰性、2.0~3.0 は疑陽性とすることを勧めている⁶⁾。しかし、バンコマイシンや漢方薬などでは偽陽性になることもあり判断には注意が必要である⁵⁾⁶⁾。また非ステロ

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood		Serology		LST (S.I.%)	
WBC	26,270/ μ l	CRP	17.9 mg/dl	Cefcapene	222% (+)
neut.	94.0%	RF	17.3 IU/ml	Ibuprophen	458% (+)
lymph.	2.1%	KL-6	109 U/ml	Acetaminophen	272% (+)
eosin.	1.1%	ANA	$\times 80$		
mono.	2.8%	C3	125 mg/dl	BALF	
RBC	4.19×10^4 / μ l	C4	29 mg/dl	Cell count	7.8×10^5 /ml
ESR	51 mm/h	IgG	854 mg/dl	eosin.	66%
Chemistry		IgA	120 mg/dl	lymph.	15%
		IgM	75 mg/dl	neut.	12%
		IgE	586 IU/ml	baso.	3%
	TP	7.1 g/dl	<i>Aspergillus</i> Ab	Lymphocyte subset	
	Alb	3.4 g/dl	<i>Mycoplasma</i> Ab		
	AST	11 IU/l		CD3	76.3%
	ALT	13 IU/l	Arterial blood gas (room air)	CD4	60.3%
	γ -GTP	21 IU/l	pH	CD8	18.3%
	LDH	213 IU/l	PaCO ₂	CD4/8	3.3
	ALP	92 IU/l	PaO ₂	Bacterial culture	
	BUN	8.5 mg/dl	HCO ₃ ⁻		
	Cr	0.61 mg/dl	O ₂ Sat		

Table 2 Clinical features of acetaminophen-induced pneumonia reported in Japan

report No.	year	age/sex	drugs	DLST			BALF findings					
				cpm	S.I(%)	judgment	cell counts (/ml)	AM (%)	neut (%)	lymph (%)	eosin (%)	CD4/8 ratio
1 ⁸⁾	1992	20/F	acetaminophen	902	240	positive	1.530×10^5	26	34	23	16	12.3
2 ⁹⁾	1993	63/M	acetaminophen	1,126	223	positive	1.88×10^5	26.1	2.4	44.4	27.1	ND
3 ¹⁰⁾	1993	63/F	acetaminophen	292	237	positive	ND	38.8	24.2	37	0	0.47
4 ¹¹⁾	1994	45/M	acetaminophen (PL-granule [®])	194 (1,222)	231 295	positive positive	3.8×10^5	32	1	65	2	3.0
5 ¹²⁾	1997	57/M	acetaminophen (PL-granule [®]) (Shin-Ruru-A [®])	ND	270 518 412	positive positive positive	7.5×10^5	64	0	33	3	0.21
6 ¹³⁾	1997	75/M	Pabron-Gold [®]	ND	200	positive	2.5×10^5	54	26	20	0	1.3
7 ¹⁴⁾	1997	64/F	acetaminophen	ND	295	positive	1.23×10^5	16	10.5	71.5	2	0.39
		70/F	acetaminophen	ND	215	positive	5.2×10^5	17.5	3.5	79	0	0.69
8 ¹⁵⁾	1998	49/F	acetaminophen	ND	204	positive	24×10^5	44	15	39	2	0.67
9 ¹⁶⁾	2000	72/M	PL-granule [®]	378	257	positive	ND	ND	ND	ND	ND	ND
10 ¹⁷⁾	2002	31/M	Pelex-granule [®]	1,049	390	positive	1.3×10^5	85.7	0.3	8.5	5.8	0.8
11 ¹⁸⁾	2005	62/M	Benza Block [®]	ND	190	positive	ND	ND	ND	ND	ND	ND
12 ¹⁹⁾	2006	68/F	Selapina-granule [®]	ND	225	positive	ND	ND	ND	ND	ND	ND
present case	—	41/F	ibuprofen cefcapene acetaminophen	532 258 466	458 222 272	positive positive positive	7.8×10^5	3	12	15	66	3.3

M; male, F; female, DLST; drug lymphocyte stimulation test, S.I; stimulation index, cpm; cycles per minute

BALF; bronchoalveolar lavage fluid, ND; not done, AM; alveolar macrophage

イド性消炎鎮痛剤でも偽陽性となることがあるが⁵⁾, Pitchler らは非ステロイド性消炎鎮痛剤で常に偽陽性となるわけではなく, 明らかに薬剤によるアレルギー反応が

あって, しかも DLST が陽性となる場合があるとしている⁶⁾.

一方, 起因薬剤の確定のためには DPT が gold stan-

dardとされている⁴⁾。DLSTとDPTの結果が必ずしも一致するわけではなく、DLSTの結果のみで起因薬剤とするのには異論があるところである。しかしDPTでは死亡例の報告など危険性の問題もあり、患者にとって危険性と有益性を考え、確定の必要性があり他の方法がない時に考慮すべきとされており容易に実施はできない⁴⁾⁶⁾。またDLSTと同様に、DPTにも偽陽性や偽陰性があるのでDPTの結果のみでの判断にも注意する必要がある⁵⁾⁶⁾。このためDLSTの結果を参考にして、総合的に判断しているのが現状と思われる。

本症例では、イブA錠[®]、セフカペン、アセトアミノフェンの3剤のDLSTが陽性となった。患者はこれまで時々頭痛のためイブA錠[®]を服用したことがあり、それにより感作されていた可能性がある。アレルギー反応の急性期には免疫反応が強く活性化され、特にリンパ球が強く活性化されるといわれている⁶⁾⁸⁾。イブA錠[®]を服用したことによりアレルギー反応が惹起されリンパ球が活性化され、さらにセフカペン、アセトアミノフェンに対してもアレルギー反応がおこり薬剤性肺炎が誘発された可能性がある。

医薬品医療機器情報提供ホームページでこれらの薬剤の過去10年の副作用情報を調べたところ、本例のような好酸球性肺炎あるいは急性好酸球性肺炎の記載での副作用報告件数は、セフカペンが12件、アセトアミノフェンが4件であったが、イブプロフェンの報告はなかった。

アセトアミノフェンを含む製剤には、本症例のカロナールを含めてPL顆粒[®]やパレックス[®]など広く一般に使用される薬剤が多い。アセトアミノフェンによる薬剤性肺炎についての症例報告は、検索しえた範囲では本邦で12例であった^{8)~19)}。12例全例でDLSTが陽性であり、それが診断根拠の一つとなっていた。うち2例でDPTが施行され、いずれも陽性であった。一時的に人工呼吸管理が必要であった重篤な症例も2例あったが、いずれもステロイド治療により軽快していた。BALFでは全例総細胞数の増加を認めたが、白血球の分画に関しては、リンパ球比率が増加しているもの、好中球とリンパ球比率が増加しているもの、好酸球、好中球、リンパ球いずれも増加しているものと多彩で、一定の傾向はみられなかった (Table 2)。

一方、イブプロフェンが原因薬剤と考えられた報告は検索しえた限り海外での1例のみであった²⁰⁾。イブプロフェンを含む薬剤を服用した後、咳嗽、発熱、喘鳴を認め、BALFで好酸球比率が32%と増加していたため、薬剤誘起性好酸球性肺炎と診断され、ステロイド治療により軽快していた。

またセフカペンについても副作用報告件数から文献報告例があると思われたが、検索しえた限りではなかった。

以上、本症例はイブプロフェン、セフカペン、アセトアミノフェンの3薬剤が原因の薬剤誘起性好酸球性肺炎と考えられ、イブプロフェン、セフカペンについては本邦で初めての報告であり、貴重な症例と思われ報告した。

本文の要旨は、平成19年11月22日、第59回日本呼吸器学会九州地方会総会で発表した。

文 献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性ガイドライン作成委員会編. 疫学. 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン. メディカルレビュー社, 東京, 2006.
- 2) 田村昌士. 薬剤誘起性肺臓炎. 三上理一郎編. 間質性肺疾患とその周辺. 金原出版, 東京, 1983; 262—270.
- 3) 日本呼吸器学会薬剤性ガイドライン作成委員会編. 発生機序. 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン. メディカルレビュー社, 東京, 2006.
- 4) 吉澤靖之, 倉持 仁, 仁多寅彦, 他. 薬剤性肺疾患: 診断治療の進歩 発生機序と診断 薬剤性肺障害の発症機序. 日内会誌 2007; 96: 1091—1096.
- 5) 横山彰仁. 薬剤性肺疾患: 診断治療の進歩 発生機序と診断 診断へのアプローチ. 日内会誌 2007; 96: 1097—1103.
- 6) Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59: 809—820.
- 7) Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854—863.
- 8) 北口聡一, 宮沢輝臣, 峯下昌道, 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 1992; 30: 1322—1326.
- 9) Kondo K, Inoue Y, Hamada H, et al. Acetaminophen-induced eosinophilic pneumonia. *Chest* 1993; 104: 291—292.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 河野徹也, 大串文隆, 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.
- 13) 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.
- 14) 赤司祥子, 富永政樹, 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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;95:180—182.
- 19) 中山聖子, 迎 寛, 石松祐二, 他. 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. 日呼吸会誌 2006;44:858—863.
- 20) Lee YD, Cho YS, Han MS, et al. Ibuprofen-induced eosinophilic pneumonia. Hosp Med 2004;65:241.

Abstract

Acute eosinophilic pneumonia caused by several drugs including ibuprofen

Eiichiro Anan¹⁾, Ryo Shirai²⁾, Naoko Kai¹⁾²⁾, Hiroshi Ishii²⁾, Norio Hirata¹⁾, Kenji Kishi²⁾, Issei Tokimatsu²⁾, Kaoru Nakama¹⁾, Kazufumi Hiramatsu²⁾ and Jun-ichi Kadota²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Oita Medical Center

²⁾Department of Internal Medicine II, Oita University Faculty of Medicine

A 41-year-old woman took an EVE-A[®] tablet, which contained ibuprofen, because of pyrexia over 39°C. Due to continued pyrexia, she visited a physician and received cefcapene and acetaminophen under a diagnosis of cold. However, next day, she was admitted to our hospital with severe hypoxemia and pulmonary infiltrates on chest radiograph. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid disclosed an increased proportion of 66% eosinophils. All of the lymphocyte stimulation tests for EVE-A[®] tablet, cefcapene and acetaminophen showed positive. After the cessation of these drugs, she was successfully treated with steroids. This case was diagnosed as eosinophilic pneumonia caused by several drugs, and to our knowledge, this is the first report in Japan of ibuprofen (EVE-A[®] tablet)-induced pneumonia.