

●症 例

セファドロキシルが原因と考えられた薬剤性非心原性肺水腫の1例

山崎 啓 矢寺 和博 赤田憲太郎
長田 周也 石本 裕士 迎 寛

要旨：症例は77歳女性。7年前より近医で高血圧、脂質異常症の治療を受けていた。歯科医院で抜歯後、セファドロキシル (cephadroxil : CDX) 等を処方され、服薬数分後より嘔気、頭痛、悪寒、発汗、呼吸困難が出現した。翌日朝に呼吸困難が増悪したため、前医を受診。胸部X線写真および胸部CTで両側びまん性の陰影を認めたため、産業医科大学医学部呼吸器内科に紹介された。病歴から薬剤性肺水腫を疑い、ステロイドパルス療法を3日間施行したところ速やかに改善した。心臓超音波検査やSwan-Ganzカテーテル検査等の所見では心機能に異常を認めず、CDXに対する薬剤リンパ球刺激試験が陽性であり、CDXによる薬剤性非心原性肺水腫と診断した。セフェム系抗菌薬による薬剤性肺水腫の報告はこれまでになく、本例が初めてと考えられる。また、肺水腫の軽快後に施行した polysomnography で閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) が認められ、OSAS が薬剤性肺水腫発症後に肺水腫の増悪因子となった可能性も示唆された。

キーワード：薬剤性非心原性肺水腫、セファドロキシル、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、
薬剤リンパ球刺激試験

Drug-induced noncardiogenic pulmonary edema, Cephadroxil,

Obstructive sleep apnea syndrome, Drug lymphocyte stimulation test

緒 言

薬剤性肺水腫は、原因薬剤の投与後に急激に起こる両肺の butterfly 様陰影を呈する、まれな薬剤性肺疾患である。原因薬剤としては、アスピリン、アヘン、アミオダロン、リドカイン、ヒドロクロロチアジド (hydrochlorothiazide)、子宮収縮抑制薬などによるものが多いとされ¹⁾²⁾、その他抗癌剤によるもの³⁾なども報告されている。

セファドロキシル (cephadroxil : CDX) は、1982年に発売された経口セフェム系抗菌薬であり、本薬剤を含めたセフェム系薬により薬剤性肺水腫をきたした報告はこれまでになく、本症例が最初の報告である。また閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) 動物モデルでは肺水腫をきたしうることが報告されており、本症例では薬剤性肺水腫をきたした後に OSAS が肺水腫の増悪因子となった可能性も示

唆され、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：77歳、女性。

主訴：安静時呼吸困難 (British Medical Research Council dyspnea scale 5)。

生活歴：卵、青魚、牛肉にてじんま疹。

職業歴：主婦。

現病歴：以前より家人に睡眠中のいびきを指摘されていたが、日中の眠気などの自覚症状は認めていなかった。7年前よりA医院で高血圧、脂質異常症の内服治療 (塩酸テモカプリル (temocapril hydrochloride)、フロセミド (furosemide)、シンバスタチン (simvastatin)、防己黄耆湯 (boi-ogi-to)) の内服治療を継続しており、最近数ヶ月間はこれらの治療内容に変更はなかった。200X年8月にB歯科医院で抜歯を受けた際に、CDX、セラペプターゼ (serrapeptase)、タフマックE®を処方され帰宅し、午後8時頃に服薬した。服薬数分後より嘔気、頭痛、悪寒、発汗、呼吸困難が出現し、症状は改善しなかったが、そのまま就眠した。翌朝に呼吸困難が増悪したためC病院を受診。胸部X線写真および胸部CTで肺水腫が疑われ、産業医科大学医学部呼吸器内科に紹介、同日入院となった。

連絡先：山崎 啓

〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

産業医科大学医学部呼吸器内科学

(E-mail: yamasaki@med.uoeh-u.ac.jp)

(Received 6 Jun 2011/Accepted 30 Nov 2011)

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood		Serology	
WBC	16,900/mm ³	CRP	12.8 mg/dl
RBC	416 × 10 ⁴ /mm ³	BNP	84.4 pg/ml
Hb	13.7 g/dl	TSH	3.70 μU/ml
Hct	41.0%	FT ₃	3.50 pg/ml
Plt	24.9 × 10 ⁴ /mm ³	FT ₄	1.60 ng/dl
Biochemistry		Arterial blood gas analysis (O ₂ 8 L mask)	
TP	5.9 g/dl	pH	7.512
Alb	3.6 g/dl	PaCO ₂	21.6 Torr
T-Bil	0.7 mg/dl	PaO ₂	60.7 Torr
AST	30 IU/L	HCO ₃ ⁻	17.4 mEq/L
ALT	20 IU/L	BE	-2.7 mEq/L
CK	95 IU/L	SaO ₂	93.8%
BUN	25 mg/dl		
Cr	0.9 mg/dl		
Na	139 mEq/L		
K	4.1 mEq/L		
Cl	107 mEq/L		
ESR	17 mm/h		

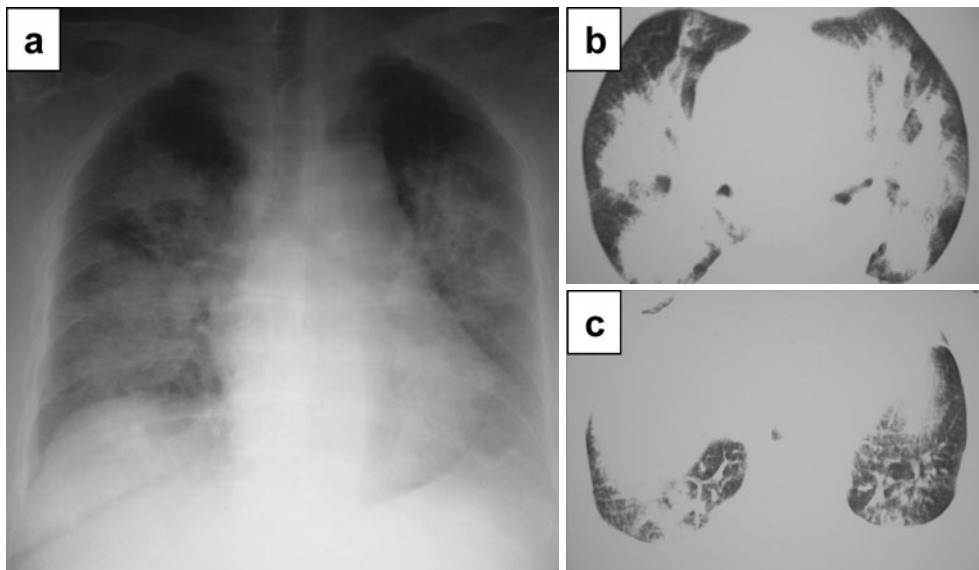


Fig. 1 (a) Chest radiograph on admission, showing a butterfly pattern of bilateral infiltrations. (b, c) Chest CT on admission, showing parahilar distribution of bilateral infiltrations and consolidations with sparing of the lung peripheral lesions.

入院時現症：身長 145 cm, 体重 63.6 kg (body mass index (BMI) : 30.2), 体温 36.5°C, 血圧 106/80 mmHg, 脈拍 104/min・整。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄疸なし。口腔内に扁桃腫大なし。表在リンパ節触知せず。頸静脈怒張なし。呼吸音：両側全肺野にて吸気時 coarse crackles および呼気時軽度 rhonchi を聴取した。心音正常。腹部平坦, 軟, 圧痛なし。肝・脾を触知しない。神経学的異常なし, 四肢にばち指, 浮腫および関節の腫脹

を認めない。皮膚に皮疹を認めない。

入院時検査所見 (Table 1) : 末梢血白血球数の増加, CRP の上昇を認めた。動脈血液ガス分析では酸素マスク 8L/min 酸素吸入下で PaO₂ 60.7 Torr と著明な低酸素血症を認めた。入院第 1 病日に施行した心電図は正常洞調律であり, 心臓超音波検査では壁運動に異常はなく, Swan-Ganz カテーテル検査でも肺動脈楔入圧 9 mmHg, 心係数 2.8 L/min/m², 中心静脈圧 6 cmH₂O であり, 心

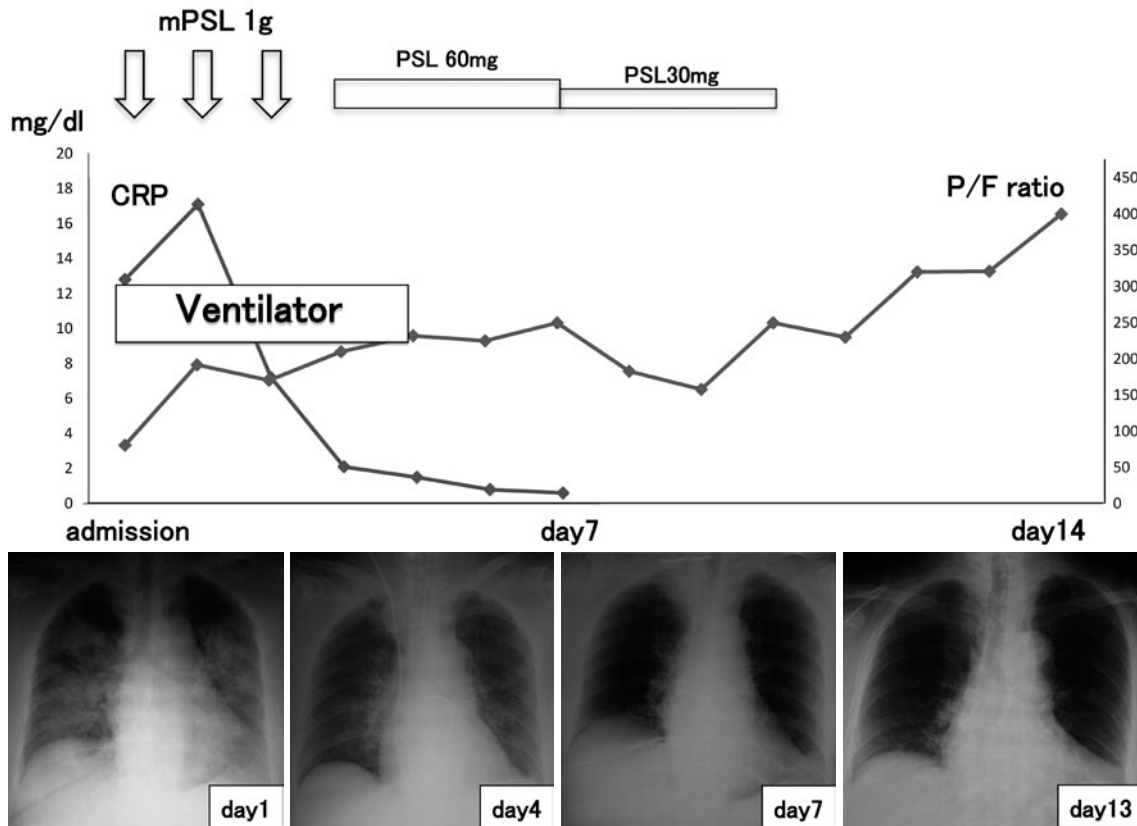


Fig. 2 Clinical course.

機能に異常を認めなかった。

入院時胸部画像所見：胸部 X 線写真 (Fig. 1a) および胸部 CT (Fig. 1b, c) では、心胸郭比 51.8% と軽度心拡大を呈しており、両側肺門を中心とした butterfly 様の浸潤影を認めた。

入院後経過 (Fig. 2)：入院後数時間で 15L/min 酸素吸入下で PaO₂ 58 Torr と、低酸素血症の著しい悪化を認めたため、気管内挿管のうえ、呼気終末陽圧 (positive end-expiratory pressure : PEEP) を 10 cmH₂O とした人工呼吸管理を開始した。病歴、入院時検査所見、画像所見および臨床経過から薬剤性の非心原性肺水腫が疑われたため、内服薬をすべて中止し、入院第 1 病日よりステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1g/日) を 3 日間施行した。抗菌薬は使用しなかった。

その後は急速に動脈血ガス分析、胸部 X 線写真ともに改善し、入院第 5 病日に人工呼吸器より離脱した。ステロイドパルス療法後は prednisolone 60 mg/日を 4 日間、その後 30 mg/日を 3 日間投与した後、ステロイドは中止した。その後も経過良好であり、入院第 22 病日の胸部 X 線写真 (Fig. 3a) や胸部 CT (Fig. 3b, c) では入院時に認められていた浸潤影は消失した。

CDX, タフマック E[®], セラペプターゼ (serrapeptase), 防已黄耆湯, シンバスタチン, 塩酸テモカプリルに対する薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) をステロイド投与前に施行した結果 (Table 2), CDX のみ stimulation index (SI) が 625% と強陽性であり、喀痰の細菌検査では有意な菌は検出されず、臨床経過とあわせて CDX による薬剤性非心原性肺水腫と診断した。

また本症例は BMI 30.2 と中等度の肥満を認めており、以前より家人にいびきを指摘されていたため閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome : OSAS) を疑い polysomnography を施行した。その結果、apnea hypopnea index (AHI) 23.2 で中等症の OSAS と診断し、体重管理と夜間経鼻持続陽圧換気療法を導入して外来通院治療を行っている。

考 察

過敏性反応による薬剤誘起性肺障害の診断基準は、①薬物開始後 (1~6 週) 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 項目以上を陽性)、③末梢血液像に好酸球増多または白血球増多を認める、④薬剤感受性テスト (リンパ球幼若化テスト, パッチテ

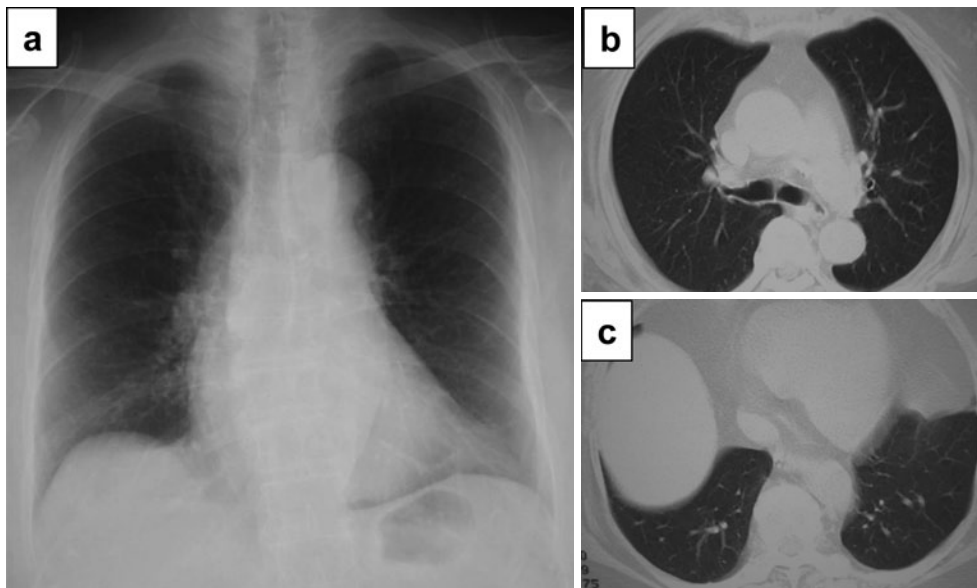


Fig. 3 (a) Chest radiograph on 22 days after the admission, demonstrating complete remission of bilateral pulmonary infiltrations. (b, c) Chest CT on 22 days after admission, demonstrating that bilateral lung infiltrations and consolidations had completely disappeared.

Table 2 Results of drug lymphocyte stimulation tests

Drug lymphocyte stimulation test	cpm	S.I. (%)	Judgment
Cefadroxil	9,540	625	positive
Toughmac	1,556	102	negative
Dasen	1,289	84	negative
Boi-ogi-to	1,460	95	negative
Simvastatin	1,453	95	negative
Temocapril	1,367	89	negative
Control	1,524		

cpm, counts per minute; S.I., stimulation index.

スト) が陽性である, ⑤偶然の再投与により肺障害が再現する, の5項目中①と④または①と⑤を満たすものが確診, ①と②または①と③を満たすものが疑い例, と定義されている⁴⁾. 本症例では, 内服セフェム系抗菌薬であるCDX内服直後から急激に呼吸困難, 非心原性肺水腫をきたし, PEEPを用いた人工呼吸管理と副腎皮質ステロイドのみで急速に改善し, CDXに対するDLSTが強陽性であったことから, ①, ②, ④を満たしCDXにより薬剤性非心原性肺水腫をきたしたと考えられた. 薬剤性肺病変は種々の薬剤で認められることが報告されており, その画像所見, 病理所見は多岐にわたる⁵⁾. 本症例は7年前より塩酸テモカプリル, フロセミド, シンバスタチン, 防己黄耆湯を継続的に内服しており, 抜歯後に新たにCDX, セラペプターゼ, タフマックE[®]を内

服した直後に肺水腫をきたした. これまでに塩酸テモカプリル, フロセミド, タフマックE[®]は肺障害の副作用の報告はなく, シンバスタチン, 防己黄耆湯, セラペプターゼは添付文書上, 間質性肺炎の報告があるが, 薬剤性肺水腫の報告はない.

薬剤性非心原性肺水腫は比較的まれな病態であると考えられ, 特に内服のセフェム系薬による薬剤性肺水腫はこれまでに報告がない.

薬剤性非心原性肺水腫の診断は, 臨床経過, 画像所見, 心機能評価などに基づいて行われる. 原因薬剤の投与後に急速に発症する呼吸不全を呈し, 典型的な場合は胸部X線写真でいわゆるbutterfly様陰影と表現される肺門部を中心とした陰影が出現し, 胸部CT上, 肺水腫として肺胞充満性のパターンを呈する. また心拡大は認めず, 心臓超音波検査やSwan-Ganzカテーテル検査などで, うっ血性心不全などの心原性を示す心機能異常を認めないことにより診断され, 後述する副腎皮質ステロイド治療に対する良好な反応性が診断の一助となる. また, 低血糖などの代謝性や交感神経過緊張などの神経原性, 感染性などの肺水腫を呈する他の原因の除外も必要である.

本症例では施行していないが, 本症例と同様に投与後比較的短時間で肺水腫を発症するヒドロクロチアジド(hydrochlorothiazide)による薬剤性肺水腫の気管支肺胞洗浄液所見は, 好酸球はほとんどなく, 好中球が多い(23~70%)と報告されている⁶⁾.

本症例を含め, 薬剤性非心原性肺水腫では重篤な急性

呼吸不全を呈することが多いため、肺組織の病理学的検査は急性期には非常に困難であり、病理学的な病態生理に関する知見に乏しい。薬剤性非心原性肺水腫が起こる機序としてアレルギー性機序が考えられており、広範な血管内皮細胞傷害により血管透過性が亢進し、血管透過性亢進型肺水腫を呈することが考えられている⁷⁾。抗原提示細胞が抗原（原因薬剤）により活性化し、さまざまな接着分子の発現を介してTリンパ球との相互作用をきたし、抗原提示細胞からの化学因子の産生を促進すると考えられる⁸⁾。また、類似した病態と考えられる薬剤性皮膚病変の病理所見の知見⁹⁾から、浸潤しているT細胞と血管内皮細胞がさまざまな接着分子を発現し、肺血管透過性の亢進が惹起されることが推察される。本症例では、CDXに対するDLSTのSIは625%と陽性であった。DLSTは一般臨床の場で、*in vitro*でのアレルギー性機序による病態の解明を目的に汎用されている、30年以上の歴史のある検査法である。原因薬剤による患者末梢血中のTリンパ球の増殖反応を*in vitro*で測定しており、Tリンパ球20,000個のうち1個でも反応すれば陽性と出ることが知られている¹⁰⁾。一方でこの検査法は偽陽性、偽陰性を呈することが知られており、βラクタム系薬のDLSTでは、感度78%、特異度85%と報告され¹¹⁾、その結果の考察には十分な注意が必要である。通常の薬剤ではSIは非感作個体での感作結果の2倍を陽性とするが、ハプテンとして機能する可能性があるβラクタム系薬では非感作性Tリンパ球の刺激効果の可能性があるので、SIのカットオフ値は3倍以上を陽性と解釈すべきという提言もなされている¹²⁾。また、本症例では行わなかったが、リンパ球そのものの増殖反応の測定に加え、Tリンパ球の産生するサイトカイン、ケモカインを培養液上清中で測定することにより、アレルギーの機序の種類によってはより鋭敏な検査法となりうる可能性も報告されている¹³⁾。

本症例はBMI 30.2と中等度の肥満があり、AHI 23.2と中等度のOSASを合併していた。OSAS自体でも重篤な場合は肺水腫をきたすことがさまざまな臨床症例や動物実験で示されている。Fletcherらは、イヌを用いたOSASのモデルを用い、OSASにより肺間質を電子顕微鏡で検討し、高率に肺間質の浮腫を認めたことを報告している¹⁴⁾。このなかで、上気道閉塞時に肺動脈圧、体動脈圧の上昇、心拍出量の低下、肺胞気動脈血酸素分圧較差の開大を認めており、OSASで肺水腫を起こす機序として、気道閉塞時の胸腔内圧の低下が肺血管周囲の静水圧を低下させること、低酸素血症による交感神経過緊張が体血管抵抗の増加を招来し、左心系の後負荷を増大することにより肺動脈圧を上昇させること、低酸素血症による肺血管攣縮などが複合的に働いている可能性を

考察している。また、OSAS患者の血中のvascular endothelial growth factor (VEGF)が上昇しているという報告があり¹⁵⁾、急性肺障害においてVEGFにより肺血管透過性の亢進が促進されること¹⁶⁾¹⁷⁾からも、肺水腫の増悪因子の一つと考えられる。上記のように推察される機序をふまえると、本症例では、原因薬剤の内服が夕食後であり、その後就眠していた病歴から、薬剤性非心原性肺水腫をきたした際に、もともと罹患していたOSASが肺水腫の病態に対して増悪因子となり、肺水腫の重症化に関与していた可能性が推測された。

薬剤性非心原性肺水腫の治療に関しては、原因薬剤の中止に加え、PEEPの使用を含めた適切な呼吸管理と副腎皮質ステロイドの投与が、ほぼ確立された治療と考えられる⁴⁾。副腎皮質ステロイドの投与により、ほとんどの症例で回復までの時間の短縮が得られることが期待でき、特に重篤な呼吸不全を呈する症例では良い適応であると考えられる。本症例でも、原因薬剤の中止とともに、PEEPを用いた5日間の人工呼吸管理を併用した呼吸管理に加え、抗菌薬は併用せずにmethylprednisolone 1gによるステロイドパルス療法を3日間施行したのち、短期間に減量、中止し、治癒が得られた。

今回我々は、セフェム系薬であるCDXによる薬剤性非心原性肺水腫の1例を経験した。また、本症例ではOSASを合併しており、OSASが薬剤性肺水腫の増悪因子となった可能性も考えられ、非常にまれな病態であったと考えられた。

引用文献

- 1) Rosenow EC III, Myers JL, Swensen SJ, et al. Drug-induced pulmonary disease. An update. *Chest* 1992; 102: 239-50.
- 2) Reed CR, Glauser FL. Drug-induced noncardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1991; 100: 1120-4.
- 3) Briasoulis E, Pavlidis N. Noncardiogenic Pulmonary Edema: An Unusual and Serious Complication of Anticancer Therapy. *Oncologist* 2001; 6: 153-61.
- 4) 日本呼吸器学会. 薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン. 2006; 東京: 日本呼吸器学会.
- 5) Camus PH, Foucher P, Bonniaud PH, et al. Drug-induced infiltrative lung disease. *Eur Respir J* 2001; 32: 93-100.
- 6) Darwish OS, Criley J. Hydrochlorothiazide-induced noncardiogenic pulmonary edema: BAL fluid analysis. *Chest* 2011; 139: 193-4.
- 7) Dweik RA, Ahmad M. Drug-induced pulmonary disease. In: Baum GL, Celli JDC, Karilinsky JB, editors. *Textbook of Pulmonary Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers. 1998: 477-90.

- 8) Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, et al. Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Saf* 2000; 23: 483-507.
- 9) Pichler W, Yawalkar N, Schmid S, et al. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002; 57: 884-93.
- 10) Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59: 809-20.
- 11) Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 175-81.
- 12) Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59: 809-820.
- 13) Sachs B, Erdmann S, Malte Baron J, et al. Determination of interleukin-5 secretion from drug-specific activated ex vivo peripheral blood mononuclear cells as a test system for the in vitro detection of drug sensitization. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 736-44.
- 14) Fletcher EC, Proctor M, Yu J, et al. Pulmonary edema develops after recurrent obstructive apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1688-96.
- 15) Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2002; 25: 59-65.
- 16) Mura M, dos Santos CC, Stewart D, et al. Vascular endothelial growth factor and related molecules in acute lung injury. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1605-17.
- 17) Thickett DR, Armstrong L, Christie SJ, et al. Vascular endothelial growth factor may contribute to increased vascular permeability in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1601-5.

Abstract

A case of drug-induced noncardiogenic pulmonary edema induced by cefadroxil

Kei Yamasaki, Kazuhiro Yatera, Kentarou Akata, Shuya Nagata, Hiroshi Ishimoto and Hiroshi Mukae
Department of Respiratory Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan

A 77-year-old Japanese woman was introduced to our department for the treatment of acute respiratory failure. She had been treated with medications for hypertension and hyperlipidemia for 7 years and she was prescribed cefadroxil after a dental extraction in the dental clinic. She suddenly developed nausea, headache, rigors, and dyspnea several minutes after the administration of cefadroxil after supper, but then she went to bed. The woman visited a hospital because of severe dyspnea the next morning, and she was introduced and admitted to our hospital for treatment of her respiratory failure. Chest X-ray film and computed tomography on admission showed a butterfly pattern of bilateral infiltrations, and she demonstrated severe respiratory failure. She was treated with mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure, discontinuation of all medications, and high-dose corticosteroid, and the treatment was successful. A drug lymphocyte stimulation test for cefadroxil was positive, and an echocardiography, an electrocardiogram, and a Swan-Ganz catheter examination revealed no evidence of heart failure. These results were indicative of drug-induced noncardiogenic pulmonary edema resulting from cefadroxil. Furthermore, she was diagnosed as having intermediate obstructive sleep apnea syndrome by overnight polysomnography. To the best of our knowledge, this is the first case report of drug-induced noncardiogenic pulmonary edema because of cefadroxil complicating obstructive sleep apnea syndrome.