

●症 例

意図せぬ再投与で再燃したクロルプロマジンによる薬剤性肺障害の1例

鈴木亜衣香 坂本 晋 磯部 和順
 岩田 基秀 高井雄二郎 本間 栄

要旨：症例は57歳、男性。1979年から統合失調症で東邦大学医療センター大森病院精神科に通院中であり、症状に合わせて内服を自己調節していた。2010年11月に肺炎・細気管支炎の診断で入院した。ピペラリン/タゾバクタム、シプロキサシン、プレドニゾロン30mg/日を投与したが反応に乏しかった。画像上のすりガラス陰影 (ground glass opacity), KL-6高値などから薬剤性肺炎を疑い、原因薬剤と考えられたレボメプロマジン、クロルプロマジンの内服を中止、プレドニゾロンを50mg/日に増量したところ改善した。しかし、意図せず精神科によりクロルプロマジンが再投与された後から再び発熱、画像所見の増悪を認め、クロルプロマジンによる薬剤性肺障害と診断した。クロルプロマジン中止のみでこれらの所見は改善した。その後、プレドニゾロンを漸減し第41病日に15mg/日とし退院した。フェノチアジン系薬剤による薬剤性肺障害はきわめてまれであり報告する。

キーワード：薬剤性肺障害、クロルプロマジン、レボメプロマジン、フェノチアジン

Drug-induced lung injury, Chlorpromazine, Levomepromazine, Phenothiazine

緒 言

薬剤性肺障害とは、薬剤の投与中に起きた呼吸器系の障害のなかで、薬剤と関連があるものと定義される。原因としてはさまざまな薬剤が挙げられている。フェノチアジン (phenothiazine) はドパミン D₂ 受容体、アドレナリン α₁ 受容体、セロトニン 5-HT₂ 受容体など複数の受容体に対して拮抗作用を有する薬剤である¹⁾。1952年から抗精神病薬として世界的に広く使用されているが²⁾、今日までフェノチアジン系薬剤による薬剤性肺障害の報告はまれであり、我が国では報告がない。薬剤性肺障害の診断基準の1つに、再投与により増悪することが挙げられているが、実臨床において再投与は倫理上問題があるため証明できないことが多い³⁾。今回、クロルプロマジン (chlorpromazine) の意図せぬ再投与により診断しえた、クロルプロマジンによる薬剤性肺障害の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：57歳、男性。

主訴：発熱、全身倦怠感、意識障害。

現病歴：1979年から統合失調症で東邦大学医療センター大森病院精神科に通院中であった。カルバマゼピン (carbamazepine)、レボメプロマジン (levomepromazine)、クロルプロマジン等を処方されており、精神症状に合わせて内服薬を自己調節していた。2010年11月初旬から発熱、全身倦怠感、感冒様症状が出現し、市販のルル®を内服したが改善しなかった。11月14日に自宅で意識朦朧としていたところを知人に発見され、東邦大学医療センター大森病院に救急搬送された。

既往症：1979年、統合失調症。

喫煙歴：20本×37年間 (現喫煙者)。

入院時身体所見：身長166cm、体重80kg、意識 Glasgow Coma Scale (GCS) E3V4M5、血圧132/88mmHg、体温37.9℃、呼吸数30回/min、SpO₂95% (酸素5L/min吸入下)、心拍数120回/min・整、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、呼吸音：両側前胸部で wheeze、側胸部で coarse crackles 聴取、心音：整・心雑音なし、腹部異常所見なし、表在リンパ節触知せず、下腿浮腫なし、皮疹なし。

入院時検査所見 (Table 1)：動脈血液ガス分析では酸素5L/min吸入下で PaO₂ 87 Torr と低下、血算では白

連絡先：鈴木 亜衣香

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

(E-mail: aika-suzuki@umin.ac.jp)

(Received 30 May 2012/Accepted 20 Sep 2012)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Infectious data	
RBC	3.43 × 10 ⁶ /μl	CRP	18.3 mg/dl	Procarcitonine	0.125 ng/ml
Hb	10.0 g/dl	Na	129 mM	Cold agglutinin	× 64
PLT	273 × 10 ³ /μl	K	3.9 mM	Mycoplasma	< × 40
WBC	11.5 × 10 ³ /μl	Cl	197 mM	Chlamydia	
Baso	0.0%	T-P	5 g/dl	IgG index	0.63
Eos	1.0%	Alb	2 g/dl	IgA index	0.93
Lym	12.0%	T-Bil	1.2 mg/dl	IgM index	1.89
Mono	4.0%	BUN	27 mg/dl	β-D-Glucan	14.5 pg/ml
Neut	83.0%	Cr	1.15 mg/dl	Cytomegalovirus antigenemia	-
		AST	105 IU/L	<i>S. pneumoniae</i> urinary antigen	-
		ALT	65 IU/L	<i>Legionella</i> urinary antigen	-
Arterial blood gasses (O ₂ : 5 L/min)		LDH	624 IU/L		
pH	7.35	ALP	376 IU/L	Drug lymphocyte stimulation test [S.I. (%) and result]	
PaCO ₂	47.9 Torr	γ-GTP	393 IU/L	Carbamazepine	158 -
PaO ₂	87.7 Torr	CK	4,680 IU/L	Levomepromazine	194 +
HCO ₃ ⁻	26.0 mmol/L	CK-MM	99%	SM san [®]	159 -
BE	0.6 mmol/L	BNP	19 pg/ml	Rulu [®]	37 -
Urine		KL-6	1,302 U/ml		
pH	5.0	SP-D	506 ng/ml		
Gravity	1.025	SP-A	183 ng/ml		
Sugar	-				
Protein	2+				
Blood	2+				
Myoglobin	735 ng/ml				

血球 11,500/μl, 生化学検査では AST 105 IU/L, ALT 65 IU/L, ALP 376 IU/L, γ-GTP 393 IU/L と肝胆道系酵素の上昇を認め, CK 4,680 IU/L (CK-MM 99%) と上昇, 尿中ミオグロビン高値であった. 第 5 病日に測定した KL-6 1,302 U/ml, SP-D 506 ng/ml, SP-A 183 ng/ml と上昇していた. 血液と喀痰培養はともに陰性であり, 肺炎球菌・*Legionella* の尿中抗原陰性, マイコプラズマ, クラミジアなどの非定型肺炎の抗体も陰性であった.

入院時画像所見: 胸部単純 X 線写真では, 右肺優位にすりガラス陰影 (ground glass opacity: GGO) を認めた (Fig. 1A). 胸部単純 CT では, 右肺は一部小葉間隔壁で境界されるびまん性の GGO を認め, 一部牽引性気管支拡張を伴っていた (Fig. 1B). 左肺は小葉中心性粒状病変と気管支壁の肥厚を認めた.

臨床経過 (Fig. 2): 発熱, CRP 上昇, WBC 正常, 画像上 GGO と粒状影を認めたことから細気管支炎を伴う市中肺炎を疑い, ピペラシリン/タゾバクタム (piperacillin/tazobactam: PIPC/TAZ) 13.5 g とシプロフロキサシン (ciprofloxacin: CPF) 300 mg の経静脈投与を行った. 呼吸不全を呈しており, 身体所見上の wheeze と左肺の粒状病変を認めていたことから, 細気管支炎の合併に対しプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 30 mg/日も併用した. 入院直後は意識障害を認めていたた

め, 抗精神病薬を中止した. 第 5 病日になっても発熱, 画像の改善に乏しかった. 他の感染症, 心不全等は否定的であり, 画像上の GGO, 抗精神病薬多種内服や自己調節の既往, KL-6 高値から薬剤性肺障害の可能性を疑った. 原因薬剤として, 文献上検索しえたカルバマゼピン, ルル[®], フェノチアジン, 生薬を含む S・M 散[®] の可能性を考えた^{4)~8)}. 同日から PSL を 50 mg/日に増量したところ, 発熱, 画像は改善傾向となった. しかし, 第 13 病日に精神科から処方されたクロルプロマジン 150 mg を内服開始した 3 日後から発熱, WBC 上昇, X 線写真上右肺の GGO の再増悪を認めた. また, 同時期に再び CK 上昇, 意識障害, 異常発汗が認められた. 横紋筋融解症の可能性は考えられたが, 筋固縮が認められないことから悪性症候群の診断には至らなかった. その後, クロルプロマジン投与中止のみでいずれの所見も改善した. クロルプロマジン再投与 5 日後から肺病変が再燃し, 同薬剤中止で肺病変が改善したことから, クロルプロマジンによる薬剤性肺障害と診断した. クロルプロマジン中止後は経過良好であり, PSL を漸減し第 41 病日に PSL 15 mg/日内服とし退院となった. その後外来で PSL 5 mg/日まで減量し, 再発なく経過している.

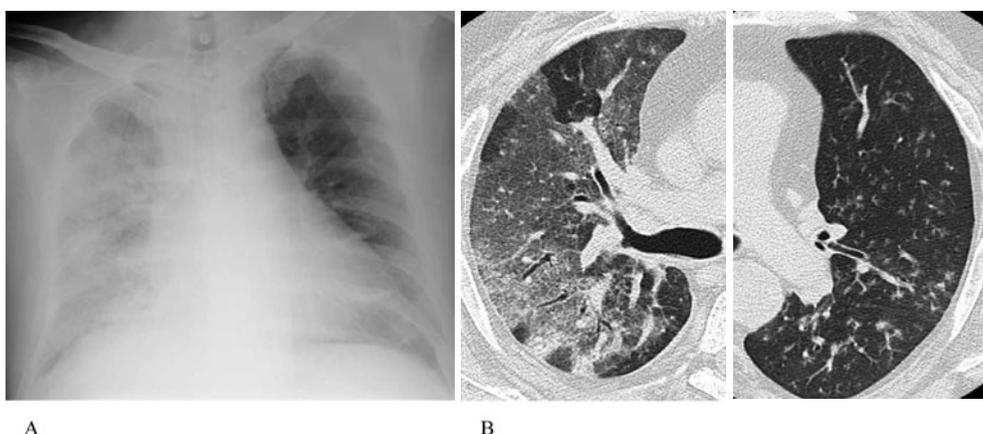


Fig. 1 (A) Chest radiograph on admission shows diffuse ground-glass opacities in the right lung. (B) High-resolution CT on admission shows diffuse ground-glass opacities and traction bronchiectasis in the right lung and diffuse centrilobular micronodular opacities in the left lung.

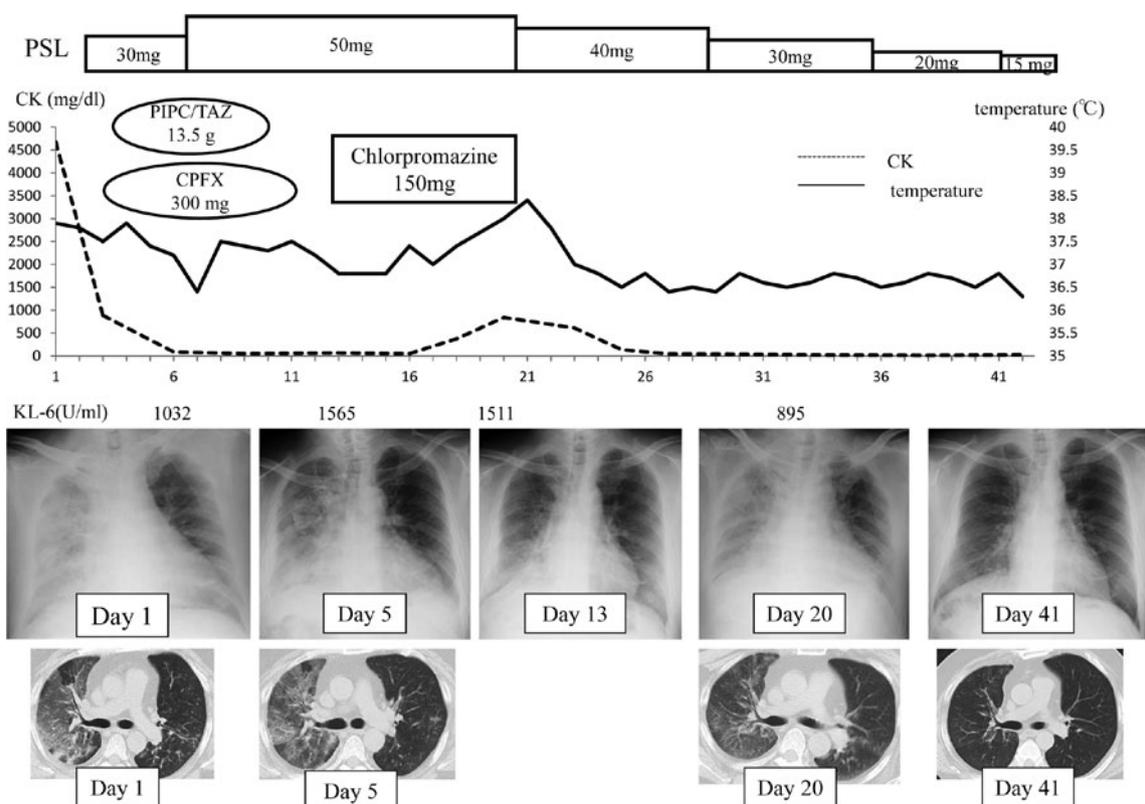


Fig. 2 Clinical course.

考 察

薬剤性肺炎の原因は抗癌剤，抗菌薬をはじめとして漢方薬，解熱鎮痛剤，感冒薬，鎮咳剤などに至るまで報告があり，すべての薬剤で，本症を発症させる可能性があるといっても過言ではない⁹⁾。最も確実な薬剤アレルギーの証明法は薬剤負荷試験であるが，危険性や患者の

心理的問題もあり倫理的観点からも実際の臨床においては困難な場合が多い⁹⁾。本症例では抗菌薬治療への治療反応性が乏しく，画像所見，KL-6 高値，薬剤自己調節の病歴などから薬剤性肺障害の可能性を考え，抗精神病薬の中止，ステロイド治療を開始した。その後，偶発の再投与で肺障害が増悪したことから，クロルプロマジンによる薬剤性肺障害の診断に至った。本症例では，同系

Table 2 Reported cases of phenothiazine-induced lung injury

Author	Age/ sex	Diagnosis	Drug	Drug dose (before developing ILD)	Drug dose (at the time of develop- ing ILD)	Duration between ingestion and onset	Chest X-ray	Therapy	Outcome
Sheard ⁶⁾	53/M	PE	T	200 mg	200 mg	1 month	patchy basal consolidation	unknown	dead
Shear ⁷⁾	37/M	PIE	C	10 mg	1,400 mg	5 months	streaky right lower lobe densities	stop medication	improved
Suzuki et al (present case)	57/M	IP	C	C 100 mg. L 250 mg	C 150 mg	10 years	GGO in the right lung diffuse centrilobular opacities in the left lung	stop medication PSL 50 mg antibiotics	improved

C, chlorpromazine; T, thiorazine; L, levomepromazine; PSL, prednisolone; ILD, interstitial lung disease; PE, pulmonary edema; PIE, pulmonary infiltrations with eosinophilia; IP, interstitial pneumonia; GGO, ground glass opacity; ND, not described.

統のレボメプロマジンのリンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) が陽性であり、初診時にレボメプロマジンも内服していたことから、同薬剤によっても薬剤性肺障害を惹起する可能性があり、注意を要すると考えられた。

薬剤性肺障害の発症機序は、アレルギー性 (非細胞障害性) と細胞障害性に大別される¹⁰⁾。薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドラインにおいて、過敏反応による薬剤誘発性肺障害の診断基準として、①薬剤投与開始後 (1~6週) に肺障害を認めること、②初発症状として発熱、咳、呼吸困難、発疹のうち2項目以上が陽性となること、③末梢血液像に好酸球増多または白血球増多を認めること、④薬剤感受性テスト (リンパ球幼若化テスト、パッチテスト) が陽性であること、⑤偶然の再投与により肺障害が再現すること、を挙げている³⁾。本症例では、以上の項目の④以外の4項目を満たした。また、薬剤性障害でKL-6が上昇し、病勢に一致して変動するという報告もあり¹¹⁾、本症例でもKL-6高値であったことが診断の一助となった。

フェノチアジン系薬剤による肺障害は、我々の検索しえた限りでは自験例を含めて3例の報告があった (Table 2)。肺病変は肺水腫が1例、pulmonary infiltrations with eosinophilia (PIE) 症候群が1例、間質性肺炎は自験例のみであった⁶⁾⁷⁾。平均発症年齢は49歳 (37~57歳) で、全例男性であった。薬剤開始から発症までの時間は1ヶ月から10年までさまざまであった。発症後の経過は死亡が1例、改善が2例であり、ステロイドを使用したのは本症例のみであった。増量後の発症、大量服薬後の発症が1例ずつであった。本症例では内服薬を自己調節していたため、増量もしくは大量服薬した可能性もある。肺障害の機序として、クロルプロマジン長期内服により薬剤に感作された状態にあり、増量によってアレルギー反応が惹起されたことが推測される。

以上、クロルプロマジンによる薬剤性肺障害の1例を報告した。本症例では、病歴と画像、KL-6高値から薬剤性肺障害を疑い、意図せぬ再投与により確定診断に至った。どの薬剤でも薬剤性肺障害を起こしうるということを念頭に置き、詳細な病歴聴取と検査を進めることが重要と考える。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 伊東和真, 野田幸裕. 第1世代 (定型)・第2世代 (非定型) 抗精神病薬の使い分け. 薬局 2010; 61: 39-43.
- 2) 中嶋照夫. 我が国における薬物療法の幕開け—Chlorpromazineの導入を中心に—. 臨床精神薬理 2008; 11: 511-7.
- 3) 社団法人日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会. 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン. 第1版. 東京: メディカルレビュー社. 2012.
- 4) 宇治正人, 洲鎌芳美, 松下晴彦. 偶然の再投与により確定診断したカルバマゼピンによる薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2005; 43: 150-4.
- 5) 加藤久明, 小笠原智彦, 木村理紗, 他. 市販の総合感冒薬「新ルルA錠[®]」による薬剤性肺炎が疑われた1例. 日呼吸会誌 2010; 48: 619-24.
- 6) Sheard MH. Pulmonary edema: an unusual complication associated with tranquilizer therapy. J Nerv Ment Dis 1958; 126: 399-400.
- 7) Shear MK. Chlorpromazine-induced PIE syndrome. Am J Psychiatry 1978; 135: 492-3.
- 8) 松島秀和, 高柳昇, 徳永大道, 他. 牛車腎気丸による薬剤性肺炎の1例 本邦における漢方薬による薬剤性肺炎の文献的考察を加えて. 日胸臨 2003; 62:

- 363-8.
- 9) 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: 973-7.
- 10) 橋本 修, 小林朋子, 高橋典明. 薬剤性肺障害の発生機序. 呼吸器科 2007; 12: 179-86.
- 11) 中島正光, 真鍋俊明, 見手倉久治, 他. 血清 KL-6 が高値を示し, 病勢に一致し変動した薬剤性肺炎の1例. 日胸疾患会誌 1997; 35: 813-7.

Abstract

A case of chlorpromazine-induced pneumonitis definitively diagnosed by accidental readministration

Aika Suzuki, Susumu Sakamoto, Kazutoshi Isobe, Motohide Iwata, Yujiro Takai and Sakae Homma
Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

A 57-year-old man had had schizophrenia since 1979. He had a history of noncompliance with medications. In November 2010, he was admitted to our hospital and diagnosed as pneumonia. Piperacillin/tazobactam and ciprofloxacin were administered, but clinical symptom and laboratory data were not improved. We suspected drug-induced pneumonitis because chest CT scans revealed diffuse bilateral ground-glass opacities and the elevation of serum KL-6. After discontinuation of levomepromazine and chlorpromazine and the administration of prednisolone (50 mg daily), his physical examination and clinical data were improved. But after chlorpromazine was readministered accidentally by a psychiatrist, he had a temperature of 38.4°C, and his chest radiograph was deteriorated. He was diagnosed as chlorpromazine-induced pneumonitis. After discontinuance of the chlorpromazine, clinical data and chest radiograph were improved. Prednisolone was tapered to 15 mg gradually, and he was discharged from our hospital 41 days after admission. To the best of our knowledge, there are few cases of phenothiazine-induced pneumonitis.