

## ●症 例

ジアフェニルスルホンが被疑薬とされステロイド治療を要した  
好酸球性肺炎の1例

加藤 元康<sup>a</sup> 森 貴紀<sup>a</sup> 小林 功<sup>a</sup> 長岡鉄太郎<sup>a</sup>  
 瀬山 邦明<sup>a</sup> 植草 利公<sup>b</sup> 高橋 和久<sup>a</sup>

要旨：症例は63歳，女性。2007年特発性血小板減少性紫斑病と診断，2011年1月よりジアフェニルスルホンを投与された。投与後に皮疹，肝機能障害，発熱，呼吸困難が次第に出現し，低酸素血症のため緊急入院。胸部CT，気管支肺泡洗浄液の所見からジアフェニルスルホンによる好酸球性肺炎を疑った。投薬を中止し経過観察したが，画像所見の悪化のためステロイドパルス療法を施行し改善した。海外ではジアフェニルスルホンによる皮疹，好酸球性肺炎，肝障害を含めた多臓器障害の報告があり，貴重な症例と考えられ報告する。

キーワード：ジアフェニルスルホン，好酸球性肺炎，ダブソン過敏性症候群

Diaphenylsulfone, Eosinophilic pneumonia, Dapsone hypersensitivity syndrome

## 緒 言

ジアフェニルスルホン (diaphenylsulfone : DPS) は特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) に対する効果が報告され，我が国での使用頻度が増えている。我々はITPに対するDPS投与が原因と考えられた好酸球性肺炎の1例を経験した。海外ではDPSと同義のダブソン (dapsone) によるダブソン過敏性症候群 (dapsone hypersensitivity syndrome : DHS) としての報告がある。自験例では重症例と考え，ステロイドパルス療法を施行した。海外文献でも重症例の報告はほとんどなく，同薬剤の使用頻度が増えることが予想されるなかで，本症例の病態解明の検討が必要と考え報告する。

## 症 例

患者：62歳，女性。

主訴：発熱，呼吸困難，湿性咳嗽。

既往歴：58歳，ITP。

生活歴：喫煙歴なし，ペット飼育歴なし，粉塵曝露歴

なし。

職業歴：専業主婦。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2007年両側下腿に紫斑出現，順天堂大学医学部附属順天堂医院血液内科でITPと診断された。2008年より血小板 $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下が持続したためプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 35mg/日投与を開始したが，ステロイド性高血糖などの副作用出現のため漸減中止された。2011年1月20日より再度血小板 $2 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低下し，DPS 50mg/日投与が開始された。投与開始約1週後に顔面，頸部に掻痒感を伴う多数の紅斑様の皮疹が出現，2週目の外来受診日には肝酵素の上昇が認められた。その後約4週目頃より発熱，呼吸困難，湿性咳嗽が出現した。一方，同時期に皮疹は自然軽快した。約5週目頃より呼吸困難が増悪，低酸素血症のため2月28日呼吸器内科に緊急入院した。

入院時現症：体温 $37.9^{\circ}\text{C}$ ，血圧126/80mmHg，脈拍84回/min，呼吸数32回/min， $\text{SpO}_2$  89% (室内気吸入下)，意識清明，貧血・黄疸なし。胸部は両側上部前胸部で吸気時にcoarse cracklesを聴取，心雑音なし。腹部異常所見なし。四肢の皮疹，浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数および好酸球数の増加を認めた。IgEは正常値であった。胆道系酵素の上昇を伴う肝機能障害を認めた。CRPは18.5mg/dlと高値だが，プロカルシトニンは正常，各種細菌，ウイルス学検査は異常を認めなかった。DPSの血清薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation

連絡先：加藤 元康

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

<sup>a</sup>順天堂大学大学院医学研究科呼吸器内科

<sup>b</sup>関東労災病院病理診断科

(E-mail: mtkatou@juntendo.ac.jp)

(Received 26 Oct 2012/Accepted 4 Apr 2013)

**Table 1** Laboratory findings and bronchial alveolar lavage findings on admission

Hematology		CPK	136 IU/L	Urinalysis	
WBC	11,830/ $\mu$ l	BUN	10 mg/dl	Occult blood	(-)
Neutrophil	69%	Cre	0.41 mg/dl	Sugar	(-)
Lymphocyte	10.1%	Na	131 mEq/L	Protein	(-)
Monocyte	3.4%	K	3.6 mEq/L	Ketone	(-)
Eosinophil	17.5%	Cl	95 mEq/L	Blood gas analysis (O <sub>2</sub> 2L/min nasal)	
Eosinophil	2,060/ $\mu$ l	Glucose	222 mg/dl	pH	7.519
RBC	351 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Fe	23 $\mu$ l/dl	PaO <sub>2</sub>	110 Torr
Hb	10.4 g/dl	TIBC	140 $\mu$ l/dl	PaCO <sub>2</sub>	31.5 Torr
Hct	46%	UIBC	117 $\mu$ l/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25.1 mEq/L
MCV	96 fl	Ferritin	767 ng/ml	BALF findings	
MCH	29.2 pg	Haptoglobin	364 mg/dl	Recovery rate	102/150 ml
Reticulocyte	1.4%	(2-2 type)		Total cell count	1.5 $\times$ 10 <sup>6</sup> cells/ml
Plt	33 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Serology		Macrophage	12%
ESR	139 mm/h	CRP	18.5 mg/dl	Neutrophil	17%
Biochemistry		D-coombs	(-)	Lymphocyte	46%
TP	5.8 g/dl	ID-coombs	(-)	Eosinophil	29%
ALB	2.8 g/dl	KL-6	193 U/ml	Bacterial culture	(-)
AST	71 IU/L	SP-D	17.2 ng/ml	Cytology	Class II
ALT	101 IU/L	IgE	407 mg/dl		
LDH	230 IU/L	Procalcitonin	0.05 mg/dl		
ALP	458 IU/L	PA-IgG	33 ng/10 <sup>7</sup> cells		
$\gamma$ -GTP	150 IU/L	DLST			
T-Bil	1.62 mg/dl	DPS (SI)	166%		
D-Bil	0.3 mg/dl				

ESR, erythrocyte sedimentation rate; D-coombs, direct coombs test; ID-coombs, indirect coombs test; PA-IgG, platelet associated-IgG; DLST, drug-induced lymphocyte stimulation test; SI, stimulation index; DPS, diaphenylsulfone.



**Fig. 1** Chest X-ray on admission showed bilateral reticular shadows.



**Fig. 2** Chest high-resolution computed tomography on admission showed diffuse transbronchial subpleural reticular shadows, ground-glass opacity, and a few pleural effusions.

test : DLST) は陰性であった。

入院時画像所見：胸部単純 X 線写真 (Fig. 1) では右上肺野，左下肺野胸膜側に浸潤影を認めた。胸部 HRCT (Fig. 2) では，両側胸膜直下優位に多数の浸潤影と周囲のすりガラス状陰影があり，一部小葉間隔壁の肥厚，両側少量胸水も認めた。腹部，心臓超音波検査に異常所見なし。

入院後経過 (Fig. 3)：検査，画像所見から好酸球性肺炎を考えた。第一に DPS による薬剤性肺炎を疑い，入

院同日から DPS 投与を中止した。また細菌性肺炎も否定できないため，アンピシリン/スルバクタム合剤 (ampicillin/sulbactam : ABPC/SBT) 6 g/day 投与を開始した。その後も解熱せず，末梢血好酸球数，CRP のさらなる上昇，画像所見悪化を認めた。入院第 5 病日に気管支鏡検査を行った。気管支粘膜は全体的に浮腫状を呈しており，気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) では総細胞数の増加，好酸球分画の優位な上昇があり (Table 1)，経気管支肺生検 (transbron-

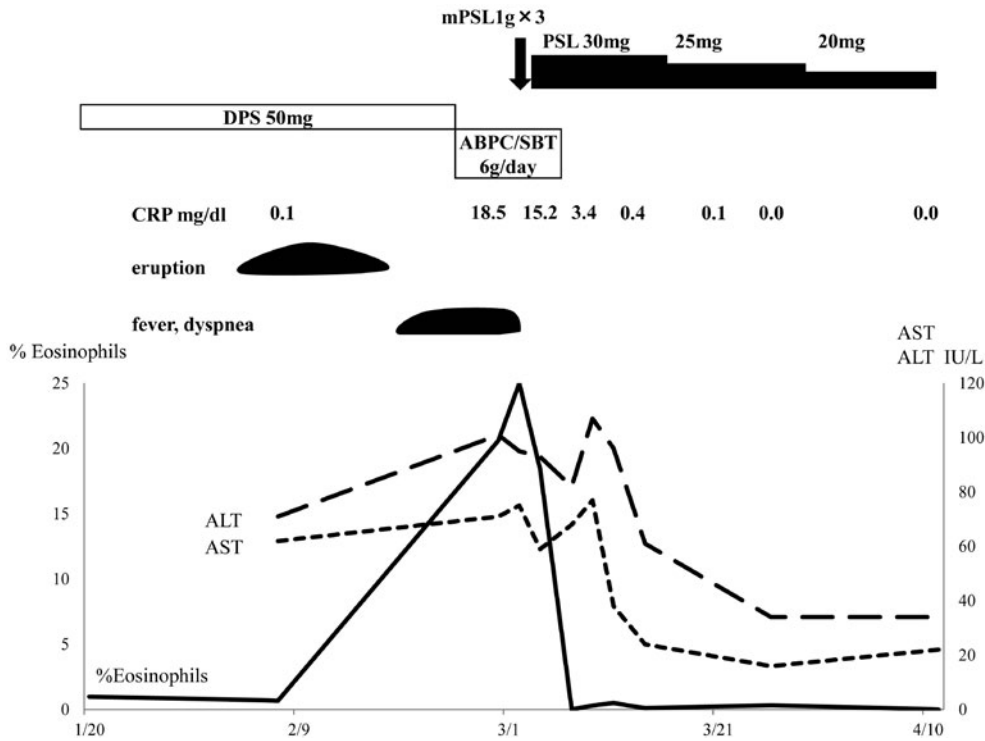


Fig. 3 Clinical course. PSL, prednisolone; mPSL, methylprednisolone; DPS, diaphenylsulfone; ABPC/SBT, ampicillin/sulbactam.

Table 2 Previous reports of eosinophilic pneumonia induced by diaphenylsulfone and this case

Age/gender	Primary disease	Latency before onset (week)	Symptom	Eruption	Hematological finding	BALF and TBLB	Treatment	Reference
1 21/F	pemphigoid	1	fever, cough, jaundice	-	hemolytic anemia, elevated liver enzyme	-	drug withdrawal, steroid pulse therapy	4)
2 60/F	chronic urticaria	2	fever	+	eosinophilia, anemia	BALF: eosinophils 21%	drug withdrawal	5)
3 65/F	cicatrical pemphigoid	8	fever, cough, dyspnea	+	eosinophilia	BALF: eosinophils 60%	drug withdrawal, steroid	6)
4 60/F	leprosy	6	fever, cough, dyspnea	-	eosinophilia	-	drug withdrawal	7)
5 23/F	malaria	4	fever, cough, breathlessness	-	elevated liver enzyme	TBLB: eosinophilic pneumonia	drug withdrawal	8)
6 31/M	malaria	5	fever, breathlessness	+	normal	TBLB: eosinophilic pneumonia	drug withdrawal	8)
7 37/F	malaria	3	fever, cough	-	normal	-	drug withdrawal	8)
8 47/M	malaria	1	fever, cough	-	eosinophilia	BALF: eosinophils 61% TBLB: eosinophilic pneumonia	drug withdrawal, steroid	9)
9 20/F	lupus miliaris disseminatus faciei	2	fever, cough	-	eosinophilia	BALF: eosinophils 17%	drug withdrawal	10)
10 62/F	ITP	3	fever, cough, dyspnea	+	eosinophilia, elevated liver enzyme	BALF: eosinophils 29% TBLB: eosinophilic pneumonia	drug withdrawal, steroid pulse therapy	present case

BALF, bronchoalveolar lavage fluid; TBLB, transbronchial lung biopsy; ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura.

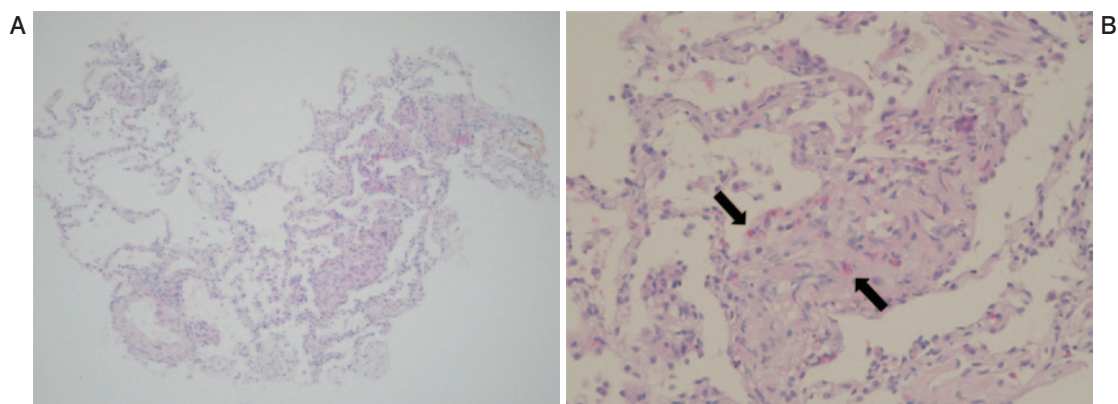


Fig. 4 Transbronchial lung biopsy specimen from left B3a. (A) Low magnification view showed focal intra-alveolar organization (hematoxylin and eosin stain,  $\times 40$ ). (B) High magnification view showed eosinophilic infiltration in alveolar septa (hematoxylin and eosin stain,  $\times 200$ ).



Fig. 5 Chest X-ray after treatment by steroid pulse therapy showed improvement of reticular shadow.

chial lung biopsy : TBLB) では肺胞腔内の器質化および肺胞壁への好酸球浸潤を認めた (Fig. 4). 検査結果および臨床経過より, DPS による薬剤性好酸球性肺炎を第一に考えた. 入院後も症状の増悪が進行するため, 第6病日よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) 1 g パルス療法 (3日間投与) を施行, その後, 後療法として PSL 35 mg/day (0.5 mg/kg/day) を開始した. パルス療法3日後には解熱, 10日後には胸部単純 X 線写真 (Fig. 5) において陰影の縮小改善傾向が確認された.

## 考 察

DPS は抗菌薬として *Plasmodium* spp., *Mycobacterium leprae* に対して, また皮膚科領域の天疱瘡や掻痒症などに使用されていた. 1990年代から ITP 治療に対する DPS の有効性の報告があり<sup>11,12</sup>, 我が国でも平澤らがステロイドや免疫抑制剤の抵抗症例への DPS の有効性を報告し<sup>3</sup>, 使用頻度が増加している.

Kosseifi らは海外で DPS と同義で使用されるダブソン投与によって生じた発熱, 皮疹, 好酸球増多, 好酸球性肺炎, 溶血性貧血, 肝機能障害, 急性腎不全などの症状を DHS として報告した<sup>4</sup>. 明確な診断基準は示されていないが, 「発熱, 皮疹, 多臓器病変」を古典的三徴とした.

自験例は発熱, 皮疹の既往, 肺, 肝臓の病変から DHS を強く疑い, 好酸球性肺炎は DHS の多臓器病変の一つと考えた. DPS 休薬にもかかわらず 39℃ 近い発熱の遷延, および胸部画像所見の増悪から重症例と判断し, ステロイドパルス療法を施行した.

過去の DPS, ダブソン関連での好酸球性肺炎, DHS の文献報告を Table 2 にまとめた. 海外からはダブソンによるものが3件<sup>5-7</sup>, 類縁薬剤であるマロプリム (Maloprim) による好酸球性肺炎が2件<sup>8,9</sup>, 計9例であった. 6例は休薬のみ, 3例はステロイド使用にて改善した. 我が国からの DPS 関連肺炎は急性間質性肺炎の報告1例のみである<sup>10</sup>. Sheen らは, ハンセン病に対して使用された DHS の頻度は 1.8%, ハンセン病以外の治療での頻度は 1.88% と報告した<sup>11</sup>. なお, ITP に対して使用され好酸球性肺炎を生じたとの文献報告はない. DPS 内服開始からの好酸球性肺炎の発症時期は, 自験例では3週目であった. 発症時期に関しては, 内服開始2~6時間から6ヶ月まで幅があると報告されている<sup>4</sup>. 皮疹に関しては, 報告例では8例中4例では診断時に皮疹は認めていない. 自験例でも診断時にはすでに消失していた. また入院後の ABPC/SBT 投与が難治化に関与した可能性も考えられたが, 抗菌薬はステロイドパルス療法, ステロイド後療法施行中も継続していたものの陰影や所見, データが再度悪化することはなく, 抗菌薬の難治化への関与は否定的と考えた.

日本呼吸器学会の薬剤性肺障害の診断, 治療の手引

き<sup>12)</sup>, および過敏反応による薬剤誘発性肺障害の診断基準<sup>13)</sup>によると, 薬剤性肺炎の診断は再投与による症状再燃またはDLST陽性とされる. 自験例ではDPSのDLSTは陰性であり偽診例ではあるが, 重症例であり再投与の危険性を考慮し, 臨床経過からDHSを強く疑った. 薬剤性肺炎のDLSTの有用性に関しては議論が分かれており, 近藤は薬剤性肺炎全体のDLST陽性率は66.9%と報告した<sup>14)</sup>. DPSによる薬剤性肺炎でのDLSTの報告はないが, 薬疹では武藤らが, DPSが原因と考えられる薬疹の陽性率は77.3%と報告している<sup>15)</sup>. 診断に有用か否かは偽陰性や偽陽性の問題もあり, 今後の症例蓄積による継続議論が必要と思われる.

DHSの1所見としての好酸球性肺炎を経験した. ITPや皮膚科領域におけるDPS投与は今後増加することが予測され, 薬剤性肺炎発症に対する注意が必要である.

本論文の要旨は, 第195回日本呼吸器病学会関東支部会(2011年, 東京)において発表した.

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) Godeau B, Durand J, Roudot-Thoraval F, et al. Dapsone for chronic autoimmune thrombocytopenic purpura: a report of 66 cases. *Br J Haematol* 1997; 97: 336-9.
- 2) Damodar S, Viswabanya A, Georfe B, et al. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults—a report on 90 patients. *Eur J Haematol* 2005; 75: 328-31.
- 3) 平澤 晃, 佐藤忠嗣, 川淵靖司, 他. 副腎皮質ステロイド不応性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に対する diaminodiphenyl sulfone (DDS) の効果 長期的効果と安全性, 作用機序についての考察. *臨床血液* 1999; 40: 1068-73.
- 4) Kousseifi SG, Guha B, Nassour DN, et al. The Dapsone hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. *J Occup Med Toxicol* 2006; 1: 9.
- 5) Jaffuel D, Lebel B, Hillaire-Buys D, et al. Eosinophilic pneumonia induced by dapsone. *BMJ* 1998; 317: 181.
- 6) Janier M, Guillevin L, Badillet G. Pulmonary eosinophilia associated with dapsone. *Lancet* 1994; 343: 860-1.
- 7) Kaur J, Khandpur S, Seith A, et al. Dapsone-induced eosinophilic pneumonitis in a leprosy patient. *Indian J Lepr* 2005; 77: 267-71.
- 8) Davidson AC, Bateman C, Shovlin C, et al. Pulmonary toxicity of malaria prophylaxis. *BMJ* 1988; 297: 1240-1.
- 9) Begbie S, Burgess KR. Maloprim-induced pulmonary eosinophilia. *Chest* 1993; 103: 305-6.
- 10) 西原修美, 六車 満. 薬疹・薬物障害 レクチゾール (Diaminodiphenylsulfone) による薬剤性急性間質性肺炎の1例. *皮膚臨床* 2003; 45: 1173-5.
- 11) Sheen YS, Chu CY, Wang SH, et al. Dapsone hypersensitivity syndrome in non-leprosy patients: a retrospective study of its incidence in a tertiary referral center in Taiwan. *J Dermatolog Treat* 2009; 20: 340-3.
- 12) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断, 治療の手引き作成委員会. 薬剤性肺障害の診断, 治療の手引き. 東京: メディカルレビュー社. 2012; 12-35.
- 13) 田村昌士. 薬剤誘起性肺臓炎. *内科 MOOK* 1983; 11: 262-70.
- 14) 近藤有好. 薬剤による肺障害 薬剤肺炎. *結核* 1999; 74: 33-41.
- 15) 武藤美香, 河内繁雄, 福澤正男, 他. 薬疹におけるリンパ球刺激試験の診断的価値についての検討. *日皮会誌* 2000; 110: 1543-8.

**Abstract****A case of diaphenylsulfone-induced eosinophilic pneumonia treated with steroid therapy**

Motoyasu Kato<sup>a</sup>, Takanori Mori<sup>a</sup>, Isao Kobayashi<sup>a</sup>, Tetsutaro Nagaoka<sup>a</sup>, Kuniaki Seyama<sup>a</sup>,  
Toshimasa Uekusa<sup>b</sup> and Kazuhisa Takahashi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine

<sup>b</sup>Department of Pathology, Kanto Rosai Hospital

A 62-year-old female was diagnosed with idiopathic thrombocytopenic purpura in 2007. In January 2011, diaphenylsulfone (i.e., dapsone) was administered instead of prednisolone because she had experienced side effects as a result of prednisolone. After diaphenylsulfone administration, she presented with fever, eruptions, and dyspnea. She was admitted to our hospital because the dyspnea worsened with a continuous fever, although the eruptions disappeared spontaneously. The laboratory findings showed elevated liver enzyme levels and eosinophilia. A chest X-ray and chest CT showed consolidations and diffuse reticular opacities associated with a few ground-glass opacities. Because we suspected that she had eosinophilic pneumonia associated with diaphenylsulfone, this drug was withdrawn on admission. Bronchoalveolar lavage revealed marked eosinophilia, and a transbronchial lung biopsy gave findings that were consistent with eosinophilic pneumonia. High-dose intravenous methylprednisolone was administered daily for three days, followed by oral prednisone. The fever and dyspnea improved immediately after therapy, and the chest X-ray shadows gradually disappeared. Koseifi et al. previously reported that the classic triad of dapsone hypersensitivity syndrome (DHS) consists of fever, eruptions, and internal organ involvement relevant to eosinophilic pneumonia. This is a rare case report of DHS with eosinophilic pneumonia that improved after the administration of systemic steroid pulse therapy in Japan.