

●症 例

インフルエンザ肺炎との鑑別を要した
オセルタミビルによる薬剤性肺障害が疑われた1例

貫井 義久 榛沢 理 増尾 昌宏

要旨：41歳，女性．発熱，関節痛にて当院受診しインフルエンザA型と診断され，オセルタミビル (oseltamivir) を処方された．翌日に解熱したが咳嗽出現，以後悪化し7日後に再受診し胸部CTで両下葉を中心に非区域性すりガラス陰影を認めた．経過からインフルエンザ肺炎は否定的でオセルタミビルによる薬剤性肺障害を疑った．気管支肺胞洗浄液でリンパ球増多，経気管支肺生検にて軽度胞隔炎を認め薬剤性肺障害に矛盾しない所見を得た．胸部CTで陰影は自然消退の経過をたどったことから，最終的にオセルタミビルによる薬剤性肺障害の可能性が最も考えられた．

キーワード：オセルタミビル，薬剤性肺障害，インフルエンザ

Oseltamivir, Drug-induced lung injury, Influenza

緒 言

オセルタミビル (oseltamivir) はわが国において頻用される抗インフルエンザ薬である．薬剤性肺障害は投与された原疾患との鑑別が問題となることがある．今回，オセルタミビル投与後に咳嗽が悪化，その際の胸部CTにて両側びまん性すりガラス陰影を認め，インフルエンザ肺炎との鑑別を要した同薬による薬剤性肺障害が疑われた1例を経験したので報告する．

症 例

患者：41歳，女性．

主訴：咳嗽．

既往歴：統合失調症 (31歳～)．

家族歴：特記すべきことなし．

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，粉塵吸入歴なし．

職業歴：食品工場に勤務．

常用薬：10年前よりアリピプラゾール (aripiprazole) 内服中．

アレルギー歴：なし．

現病歴：2019年11月X-1日，発熱，関節痛を自覚，市販感冒薬を内服したが症状が改善しないため，X日に

当院内科受診．インフルエンザ迅速抗原検査 [富士ドラ イケム IMMUNO AG カートリッジ FluAB (富士フィルム)] にてインフルエンザA型と診断され，オセルタミビルを処方され，X日からX+4日まで服用した．またアセトアミノフェン (acetaminophen) も処方され，X日に1度のみ内服した．X+1日に解熱したが咳嗽が出現した．その後咳嗽は悪化，X+5日以後も咳嗽は改善せず夜間睡眠困難となったためX+7日に再受診した．

再受診時現症：身長169cm，体重66kg，体温35.7℃，血圧125/75mmHg，脈拍98回/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度100% (室内気)．意識清明．右肺下部で coarse crackles 聴取，心雑音なし．皮疹やばち指は認めず．

検査所見 (Table 1)：CRPの軽度上昇，LDH，CKの上昇を認めた．マイコプラズマ抗原迅速検査は陰性であった．

再受診時胸部画像所見：胸部単純X線では両中下肺野に網状陰影を認め，胸部CTでは両下葉を中心に両側びまん性，地図状に広がるすりガラス陰影を認めた (Fig. 1A)．

臨床経過：X+10日当科受診．経皮的動脈血酸素飽和度96% (室内気)，LDH 279U/L，CK 304U/Lと改善傾向であった．咳嗽がオセルタミビル内服後から出現しており，同薬による薬剤性肺障害を疑った．胸部CT所見からはインフルエンザ肺炎も鑑別に挙がったが，インフルエンザ診断翌日には解熱しており，経過はインフルエンザ肺炎としては非典型的であった．またマイコプラズマ抗原迅速検査は陰性であったが，若年，統合失調症以外に基礎疾患なし，咳嗽著明，白血球数の上昇がないこ

連絡先：貫井 義久

〒344-0035 埼玉県春日部市谷原新田1200

秀和総合病院呼吸器内科

(E-mail: nukui.pulm@gmail.com)

(Received 18 Aug 2020/Accepted 5 Oct 2020)

Table 1 Laboratory data

Hematology		ANA	< ×40
WBC	7,090 / μ L	Anti Jo-1 ab	(-)
Neu	54.4 %	MPO-ANCA	(-)
Lym	38.1 %	PR3-ANCA	(-)
Mon	6.8 %	Infection	
Eos	0.4 %	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ag (rapid diagnosis kit)	(-)
Bas	0.3 %	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ab (PA)	< ×40
RBC	492×10^4 / μ L	<i>Chlamydia pneumoniae</i> IgG	(-)
Hb	14.3 g/dL	<i>Chlamydia pneumoniae</i> IgA	(-)
Plt	31.1×10^4 / μ L	β -D-glucan	12 pg/mL
Biochemistry		Sputum	normal flora
Alb	3.3 g/dL	BALF	
BUN	8.6 mg/dL	Total cell count	2.8×10^5 /mL
Cr	0.63 mg/dL	Macrophage	65.5 %
Na	134 mmol/L	Neu	0.0 %
K	4.2 mmol/L	Lym	33.0 %
Cl	101 mmol/L	Mon	0.5 %
AST	46 U/L	Eos	0.5 %
ALT	49 U/L	Bas	0.0 %
LDH	432 U/L	CD4/CD8	0.5
CK	1,379 U/L		
Serology			
CRP	1.6 mg/dL		
BNP	14.2 pg/mL		
KL-6	239 U/mL		
SP-D	146 ng/mL		

BALF: bronchoalveolar lavage fluid.

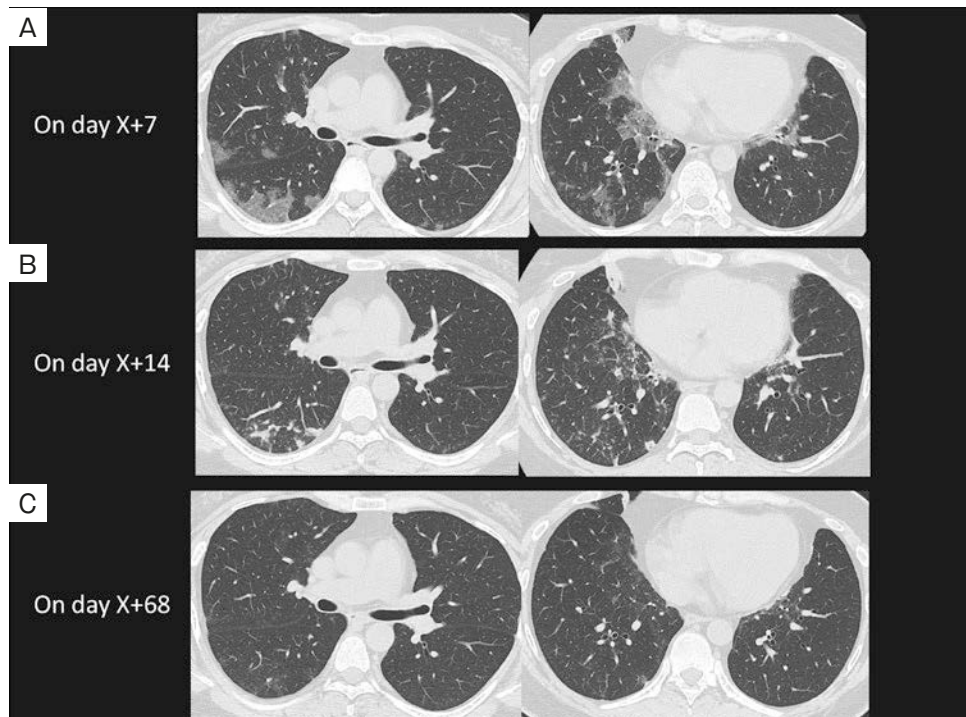


Fig. 1 Chest CT showed ground-glass opacities in both lower lung lobes on day X+7 (A); shadows had improved on day X+14 (B). The shadows had disappeared on day X+68 (C).

とから非定型肺炎の可能性を完全には否定できず、喀痰検査、マイコプラズマ抗体検査を提出し、同日からX+12日にかけてアジスロマイシン (azithromycin : AZM) 内服治療を行った。X+14日、気管支鏡検査目的に入院した。入院時、咳嗽は改善傾向、LDH 199U/L、CK 109U/Lと改善、胸部単純X線では右下肺野の網状陰影の改善、胸部CTではすりガラス陰影の範囲は縮小、浸潤影に変化していた (Fig.1B)。同日気管支鏡検査を施行した。右B⁴からの気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) ではリンパ球増多 (33.0%)、CD4/CD8比低下 (0.5)、細菌学的検査は陰性、右B⁶より採取した経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) の組織像では肺胞壁の部分的な肥厚を認め、軽度胞隔炎所見であった (Fig. 2)。症状、胸部画像所見は改善傾向であったことから鎮咳薬のみで外来経過観察とした。X+23日、胸部単純X線では両下肺野の網状陰影はさらに改善、X+68日の胸部CTでは陰影の消失を確認した (Fig. 1C)。オセルタミビルを含めノイラミニダーゼ阻害薬は今回が初めての内服であった。X-1日およびX日に内服した。市販感冒薬およびアセトアミノフェンは以前にも内服歴があるが副作用歴はなかった。陰影が自然に消退した経過、内服歴からオセルタミビルによる薬剤性肺障害が最も疑われると考えた。なお、オセルタミビルのリンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) は陰性であった。非定型肺炎についてはマイコプラズマ抗体ペア血清で上昇がなく否定的、細菌性肺炎についても喀痰およびBALFから有意菌は検出されおらず否定的と考えた。

考 察

薬剤性肺障害の診断は、①原因薬剤の摂取歴、②薬剤に起因する臨床病型の報告、③他の原因疾患の否定、④薬剤中止による病態の改善、⑤再投与による増悪などの診断基準に従って診断する¹⁾。⑤薬剤の再投与試験については重症化や死亡の危険性があり施行困難なことが多い。オセルタミビルによる薬剤性肺障害の既報があり²⁾、経過や各種検査より他の原因疾患は否定され、自然に軽快した経過より、本例は①~④を満たしオセルタミビルによる薬剤性肺障害が疑われた。DLSTは陽性率55~70%程度と低く、偽陽性や偽陰性の問題も少なからず指摘されている¹⁾。オセルタミビルのDLSTは陰性であったが、この結果のみで薬剤性肺障害を否定できないと考えた。

オセルタミビルによる薬剤性肺障害の論文報告は2006年の灘波らの報告のみである²⁾。その胸部CTは器質性肺炎類似型であり本例とは異なっていた。その他に医薬品医療機器総合機構によると2006年から2019年の期間で11例がオセルタミビルによる「間質性肺炎」「肺臓炎」

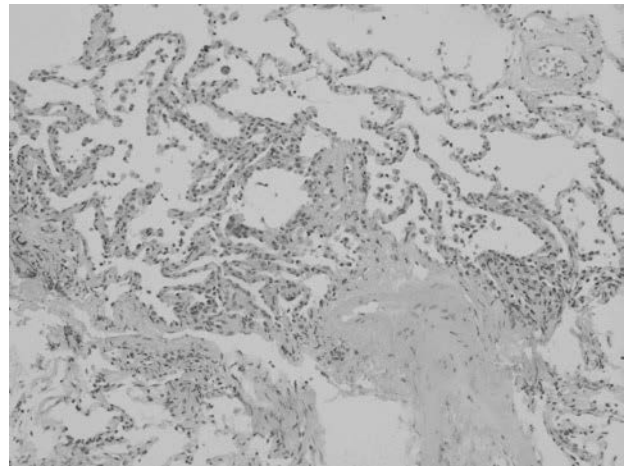


Fig. 2 A transbronchial lung biopsy specimen showed mild alveolitis with partial thickening of the alveolar wall (hematoxylin-eosin stain, ×100).

「器質性肺炎」の副作用病名にて報告されている³⁾が、これらの詳細な内容は不明である。オセルタミビルはノイラミニダーゼ阻害薬であるが、他のノイラミニダーゼ阻害薬による薬剤性肺障害の報告ではラニナミビル (laninamivir) による薬剤性肺障害2例がある⁴⁾。1例目は急性好酸球性肺炎型、2例目はリンパ球優位のBALF所見で胸部CTでは両側性すりガラス陰影であった。本例はBALFリンパ球分画の軽度上昇、CD4/CD8比の低下を認め、Costabelらが提唱した薬剤性肺障害の分類では cellular pneumonitis パターンのBALF所見に合致した¹⁾。今回の検討ではオセルタミビルによる薬剤性肺障害に特徴的なBALF、胸部CT所見を見いだすことはできなかった。

本例はインフルエンザ肺炎との鑑別が重要となった。インフルエンザに引き続き肺炎を発症した場合、インフルエンザ肺炎と診断する。その病型はインフルエンザウイルスのみが感染している原発性、ウイルスと細菌が感染している混合性、細菌感染のみの二次性細菌性肺炎に分類される⁵⁾。ウイルス型によるインフルエンザ肺炎の特徴を検討したわが国からの報告では、A (H1N1) pdm09は80%が原発性で両側広範囲に広がるすりガラス陰影、A (H3N2) では26%が原発性でコンソリデーションやびまん性気管支壁肥厚が特徴的とされている⁶⁾。一方、A (H3N2) やB型においても両側性すりガラス陰影はそれぞれ56%、38%の患者に認められており、同所見はA (H1N1) pdm09に特異的な所見ではない。以上より本例の胸部CT所見もインフルエンザ肺炎は鑑別に挙げると考えた。インフルエンザ肺炎はびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage : DAD) パターンを呈すると報告されているが、これは多くが原発性で剖検症例の検討であり重症患者が対象となっている^{7,8)}。より軽症者が対象

と思われる季節性インフルエンザ肺炎の肺生検やTBLB施行例の検討ではDADパターンは認めず、軽度の急性肺障害パターン、器質化肺炎、II型肺胞上皮細胞の過形成、間質への細胞浸潤を認めており、原発性インフルエンザ肺炎にはさまざまな重症度の組織所見がありえる⁹⁾¹⁰⁾。一方、薬剤性肺障害は特異的な病理組織像はなくさまざまな組織像を呈する¹⁾。本例ではTBLBにて軽度胞隔炎所見を認めた。薬剤性肺障害に矛盾しない病理所見であるが、そのみでは軽症インフルエンザ肺炎を完全には否定できないと思われた。

前述の比較的軽症者が対象と思われる季節性インフルエンザ肺炎の肺生検・TBLB施行例において、いずれの症例も発熱や急性呼吸不全や急激な呼吸困難を呈していた⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾。本例はオセルタミビル投与にて翌日には解熱しその後も咳嗽以外に発熱や呼吸困難は呈しておらず、経過はインフルエンザ肺炎としては非典型的であった。また感染を原因とする横紋筋融解症のなかではインフルエンザウイルスが最も高頻度であり¹¹⁾、本例の高CK血症もインフルエンザ感染によるものと推察された。高CK血症はその後改善しており、熱型と同様、咳嗽悪化で再受診した時点ですでにインフルエンザ感染症の病勢は極期を過ぎていたと思われた。インフルエンザ感染症により発熱、高CK血症を呈したがオセルタミビルにより解熱しインフルエンザ感染症の病勢は抑えられ、その後同薬による薬剤性肺障害による咳嗽症状が出現したと考えた。

インフルエンザ肺炎において、副腎皮質ステロイドは死亡リスク、院内感染リスクの上昇、人工呼吸器管理期間やICU滞在期間の延長が報告されており、使用の適応には慎重な判断が求められることから、薬剤性肺障害とは対応が異なる¹²⁾¹³⁾。オセルタミビル使用患者に両側びまん性すりガラス陰影を認めた際には、同薬による薬剤性肺障害を鑑別に挙げることは治療方針決定において重要である。本例のlimitationとしてはBALF中のインフルエンザウイルスPCR検査が未施行である点が挙げられるが、検査施行時には陰影は消退傾向であったことからPCR検査は施行していない。発熱、呼吸不全などインフルエンザ肺炎を強く疑う状況であればPCR検査を検討すべきである。

インフルエンザ感染症後に両側びまん性すりガラス陰影が出現した際には、抗インフルエンザ薬による肺障害を鑑別に挙げることは重要である。

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

引用文献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版. 2018 : 1-41.
- 2) 灘波良信, 他. Oseltamivir (タミフル®) に起因した可能性がある薬剤性肺炎と考えられた1例. 日呼吸会誌 2006 ; 44 : 410-4.
- 3) 医薬品医療機器総合機構.
<https://www.pmda.go.jp/> (accessed on October 28, 2020)
- 4) Ogawa T, et al. Drug-induced pneumonitis following the administration of laninamivir octanoate: the first two reported cases. *J Infect Chemother* 2019; 25: 1043-6.
- 5) Hers JF, et al. Bacteriology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal Asian influenza. *Lancet* 1958; 272: 1141-3.
- 6) Ishiguro T, et al. Clinical and radiographic comparison of influenza virus-associated pneumonia among three viral subtypes. *Intern Med* 2016; 55: 731-7.
- 7) Mauad T, et al. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 72-9.
- 8) Gill JR, et al. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 235-43.
- 9) Yeldandi AV, et al. Pathologic features of lung biopsy specimens from influenza pneumonia cases. *Hum Pathol* 1994; 25: 47-53.
- 10) Ishiguro T, et al. A patient who survived primary seasonal influenza viral pneumonia: histologic findings obtained via bronchoscopy. *Intern Med* 2013; 52: 2795-800.
- 11) Singh U, et al. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three case reports and review. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 642-9.
- 12) Zhang Y, et al. Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis. *Crit Care* 2015; 19: 46.
- 13) Yang JW, et al. Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 956-63.

Abstract**A suspected case of drug-induced lung injury caused by oseltamivir treatment,
that needed to be differentiated from influenza pneumonia**

Yoshihisa Nukui, Satoshi Hanzawa and Masahiro Masuo
Department of Respiratory Medicine, Shuuwa General Hospital

A 41-year-old female presented at our hospital with fever and joint pain. She was diagnosed with influenza A and was administered oseltamivir. Next day, she started to cough at the same time as her fever subsided. Seven days later, she revisited our hospital because her cough had worsened. Chest CT revealed diffuse ground-glass opacities with lower lobe predominance, suggesting influenza pneumonia or drug-induced lung injury caused by oseltamivir. However, influenza pneumonia was excluded, leaving drug-induced lung injury as the most probable cause, based on the course of the fever and the cough that appeared after fever had resolved. The bronchoalveolar lavage fluid lymphocyte count was elevated and histological examination of a transbronchial lung biopsy specimen revealed mild alveolitis. These findings were consistent with drug-induced lung injury. CT findings of ground-glass opacities improved without any treatment. Based on the above, we concluded that drug-induced lung injury due to oseltamivir treatment was the most probable cause of the patient's presentation.