

●症 例

医薬品添加剤による薬剤性肺炎が疑われた1例

本田 樹里 石川 利寿 今瀬 玲菜
岡安 香 河崎 勉

要旨：症例は65歳の男性。胸部CTで両肺下葉にすりガラス影が出現し、当科に紹介となった。新たに開始されていたアスピリン/ランソプラゾール (aspirin/lansoprazole) 配合錠を中止しアスピリン錠へ変更すると陰影は速やかに消退した。アスピリン/ランソプラゾール配合錠、アスピリン錠、ランソプラゾール錠の各々に対する薬剤誘発性リンパ球刺激試験では、配合錠にのみ反応があった。以上より配合錠の添加剤により誘起された薬剤性肺炎を疑った。添加剤により発症した薬剤性肺炎の報告は少なく貴重な症例であるため、報告する。

キーワード：薬剤性肺炎、添加剤、薬剤誘発性リンパ球刺激試験

Drug-induced pneumonitis, Additive agent, Drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST)

緒 言

日常臨床において薬剤性肺炎を疑った場合、薬剤の主成分に着目しがちである。今回我々は、臨床経過および末梢血薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) の結果から、医薬品添加剤が原因と疑われる症例を経験した。添加剤により薬剤性肺炎が誘起されたと示すのは困難なことが多く報告例も少ない。今回、貴重な症例を経験したため報告する。

症 例

患者：65歳，男性。

主訴：血痰。

既往歴：胃潰瘍，高血圧症，脂質異常症，高尿酸血症，不眠症，右鎖骨骨折，弓部大動脈瘤術後，発作性心房細動（左心耳切除），解離性腹部大動脈瘤術後，黒内障。

生活歴：喫煙：20本/日×45年（現喫煙者），飲酒：焼酎3合/日，職業：小売業。築30年の木造家屋に居住，日当たり良好，鳥類飼育なし，加湿器使用なし，家庭菜園なし，居住環境変化なし。

アレルギー歴：なし。

薬剤服用歴：数年前よりアジルサルタン (azilsartan)

錠，ビソプロロール (bisoprolol) 錠，アムロジピン (amlodipine) 錠，ラメルテオン (ramelteon) 錠，エソゾピクロン (eszopiclone) 錠，フェブキソスタット (febuxostat) 錠，フェノフィブラート (fenofibrate) 錠を服用。20XX-1年7月，数年前より服用していたアスピリン (aspirin) 錠とランソプラゾール (lansoprazole) 錠を配合錠に変更。

現病歴：20XX年3月より血痰が出現。4月に当院心臓血管外科で撮影した胸部CTにおいて両下葉にすりガラス影を認めた。9月には広範に広がり，当科で精査することとなった。

初診時身体所見：身長168.0cm，体重73.4kg，体温36.4℃，血圧152/90mmHg，脈拍92回/分・整，呼吸数15回/分，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 91%（室内気），両背側に fine crackles を聴取，ばち指なし，浮腫なし，皮疹なし。

初診時検査所見：血液検査で白血球，LDH，CRPの上昇なく，KL-6，SP-Dは高値を示した。γ-GTPおよびBNPは以前より高値で変動はない。動脈血液ガス分析ではI型呼吸不全を呈した。呼吸機能検査では%DL_{CO}の低下を認めた (Table 1)。胸部単純X線写真では両下肺野にすりガラス影を認めた。胸部CTでは両下葉に小葉間隔壁の肥厚，牽引性気管支拡張を伴うすりガラス影を認めた (Fig. 1)。経胸壁心臓超音波検査で左室駆出率61%，左房径拡大を認めた。

臨床経過：10月初旬に気管支鏡検査を予定し，検査1週間前よりアスピリン/ランソプラゾール配合錠の内服中止を指示した。その後，血痰は消失し，胸部単純X線写

連絡先：本田 樹里
〒231-8682 神奈川県横浜市中区新山下3-12-1
横浜市立みなと赤十字病院呼吸器内科
(E-mail: j-honda.pulm@rcminato.jp)
(Received 23 Jun 2021/Accepted 30 Aug 2021)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		CRP	0.2 mg/dL	Pulmonary function tests	
WBC	5,600 / μ L	BNP	264.6 pg/mL	VC	3,240 mL
Neu	54.3 %	KL-6	1,783 U/mL	%VC	94.5 %
Lym	34.5 %	SP-D	548.4 ng/mL	FVC	3,050 mL
Mono	7.9 %	RF	6 IU/mL	FEV ₁	2,090 mL
Eos	2.2 %	Anti-CCP ab	<0.5 U/mL	FEV ₁ /FVC	68.5 %
Baso	1.1 %	ANA	<40×	%DL _{CO}	49.9 %
Hb	16.2 g/dL	Anti-ARS ab	(-)	BALF	
Plt	26.6 $\times 10^4$ / μ L	Anti-SS-A ab	(-)	Fluid recovery rate	37 %
Biochemistry		Anti-SS-B ab	(-)	Total cell counts	10.25 $\times 10^5$ /mL
TP	7 g/dL	Anti-Scl-70 ab	(-)	Macrophage	10 %
Alb	4.1 g/dL	MPO-ANCA	(-)	Lym	90 %
ALP	310 U/L	PR3-ANCA	(-)	Neu	0 %
AST	25 U/L	Blood gas analysis (room air)		Eos	0 %
ALT	11 U/L	pH	7.421	Baso	0 %
T-bil	0.4 mg/dL	PaO ₂	56.7 Torr	CD4/CD8	1.9
LDH	180 U/L	PaCO ₂	32.6 Torr		
γ -GTP	150 U/L	HCO ₃ ⁻	20.8 mmol/L		
Glu	123 mg/dL	BE	-2.3 mmol/L		
BUN	8.5 mg/dL	A-aDO ₂	52.6 Torr		
Cre	0.86 mg/dL				
Na	142 mmol/L				
K	3.7 mmol/L				
Cl	105 mmol/L				

BALF: bronchoalveolar lavage fluid.

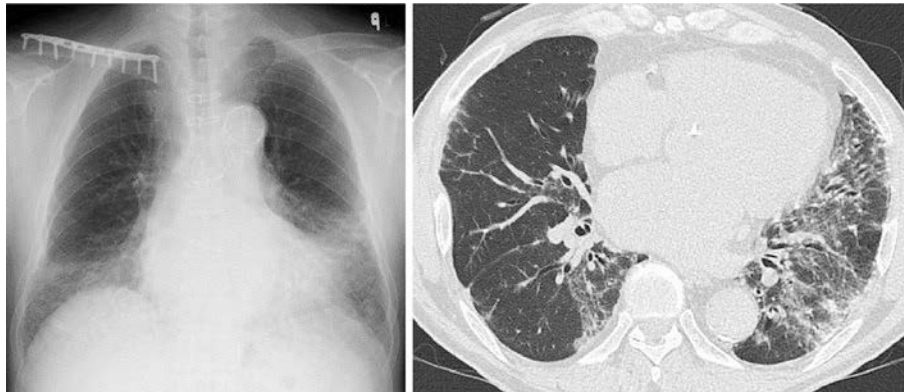


Fig. 1 Imaging findings on first examination. Chest X-ray showed ground glass opacification in both lower lung fields. Chest CT scan revealed ground glass opacities with traction bronchiectasis and interlobular septal thickening in both lower lobes.

真ですりガラス影の消退傾向を認めた。左B^{5a}で気管支肺胞洗浄を施行し、左B⁸, B⁹, B⁴で経気管支肺生検を行った。気管支肺胞洗浄液 (Table 1) はやや混濁した淡黄色で、回収が悪く参考値だが総細胞数 10.25×10^5 /mL と多く、リンパ球が9割を占めていた。CD4/CD8比は1.9、一般細菌・抗酸菌培養は陰性、細胞診はclass IIで、ヘモジデリン貪食マクロファージは認めなかった。肺組織では肺胞内器質化が散見された。肺胞壁間質へのリンパ球を

主体とした炎症細胞浸潤が目立ち、線維化は認めなかった。以上より、アスピリン/ランソプラゾール配合錠による薬剤性肺炎の可能性を疑った。ランソプラゾール錠は0.1%未満の頻度で間質性肺炎の副作用が報告されている¹⁾。アスピリン錠での報告は確認されず、既往歴を考慮し抗血小板薬の中止は望ましくないと判断し、検査後は配合錠中止のままアスピリン錠を開始した。その後も血痰なく、すりガラス影も消退傾向だった (Fig. 2A) が、

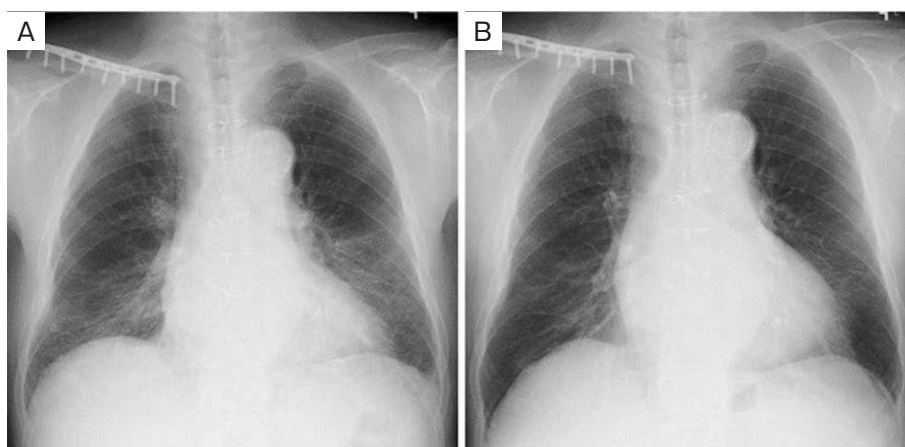


Fig. 2 Imaging findings of chest X-ray. (A) After discontinuation of the suspect drug, and before steroid treatment, the ground glass opacification is starting to improve. (B) After steroid treatment it has improved further.

Table 2 Results of DLST (S.I.)

	November, 20XX	July, 20XX+1	November, 20XX+1
Aspirin/lansoprazole	3.4 (positive)		2.5 (positive)
Lansoprazole	1.1 (negative)		1.4 (negative)
Aspirin			1.3 (negative)
Carmellose		2.6 (positive)	1.3 (negative)
Magnesium carbonate		1.4 (negative)	1.3 (negative)

DLST: drug-induced lymphocyte stimulation test, S.I.: stimulation index.

SpO₂の改善がなくステロイド治療を導入した。11月初旬にメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1g/日でのパルス療法を行った後、プレドニゾロン (prednisolone) 35mg/日の内服を開始した。SpO₂ 96~98%を維持できるようになり、すりガラス影も消失 (Fig. 2B), KL-6 250U/mL, SP-D 90ng/mLまで改善したため、プレドニゾロンは漸減し12月中旬に終了した。その後も再燃なく経過している。なお、ステロイド治療前に提出した末梢血DLSTは、配合錠で陽性、ランソプラゾール錠で陰性の結果だった。アスピリン錠に対する検査を含め翌年11月に再検したところ、同様に配合錠で陽性、アスピリン錠とランソプラゾール錠は陰性だった (Table 2)。

考 察

薬剤性肺炎の診断では、Camusらによる診断基準²⁾が日本呼吸器学会による診断・治療の手引きで紹介されている³⁾。①原因となる薬剤の摂取歴がある、②薬剤に起因する臨床病型の報告がある、③他の原因疾患が否定される、④薬剤の中止により病態が改善する、⑤再投与により増悪する、のうち本症例は①③④を満たす。また田村による過敏反応による薬剤誘起性肺障害の診断基準⁴⁾で

は、①薬剤投与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、発疹のうち2項目以上を満たす、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、のうち①②④を満たす。再投与は倫理的側面から行えず、過去に同剤による薬剤性肺炎の報告例もないことから確定診断には至らなかったが、臨床経過も考え合わせアスピリン/ランソプラゾール配合錠による薬剤性肺炎を疑った。

薬剤性肺炎と診断された症例におけるDLST陽性率は55~70%とされ、偽陽性や偽陰性の問題も少なからず指摘されている³⁾。そのため診断の補助的役割にすぎないが、本症例では配合錠で陽性、単成分錠で陰性となった。アスピリン錠とランソプラゾール錠を別々に服用していた数年の間には肺炎を起こしていないことを画像で確認しており、配合錠服用開始後に肺炎を発症、配合錠の中止により軽快した。アスピリン錠の再開でも再燃はなかった。以上より配合錠に含まれる添加剤の影響を疑った。ランソプラゾール成分が原因の可能性は否定しきれないが、DLSTにおいて配合錠で陽性、単成分錠で陰性だったことから、配合錠に含有される添加剤の関与をよ

り強く疑った。

医薬品添加物について、第十七改正日本薬局方の製剤総則では「用いる添加剤はその製剤の投与量において薬理作用を示さず、無害でなければならない」とされている⁵⁾。しかし実際には、添加剤が原因と思われる事象は複数報告されている。リドカイン (lidocaine) に含まれる防腐剤メチルパラベンによるアナフィラキシー、ステロイド剤であるトリアムシノロンアセトニド (triamcinolone acetonide) によるアナフィラキシー等が知られる。薬剤性肺炎としては、グルコサミン (glucosamine) 製剤に含まれた漢方成分によるもの⁶⁾、抗ヒスタミン剤に含まれるステアリン酸カルシウム (calcium stearate) によるもの⁷⁾の2例がある。添加剤による薬剤性肺炎の報告は少ないが、実臨床で主成分と添加剤のどちらが原因となったかを判断することは難しく、過去の薬剤性肺炎報告のなかにも添加剤が原因である症例が一定数含まれていると思われる。

本症例では複数の常用薬があり、添付文書をもとに常用薬およびアスピリン錠、ランソプラゾール錠の添加剤を調べたところ、被疑薬である配合錠にのみ含まれる添加剤が2種選定された。カルメロース (carmellose) と炭酸マグネシウム (magnesium carbonate) である。これらに対し末梢血DLSTを施行した。20XX+1年7月に施行した際、カルメロースに対し陽性を示したが、20XX+1年11月に再検すると両者とも陰性だった (Table 2)。なお検査には処方薬としての保険承認用量を提出しており、配合錠に含有されている量の約200倍 (重量) にあたる。カルメロースは下剤として処方される他、多くの薬品や食品に添加され、日常的に摂取されていることが予想される。その一方で蕁麻疹やアナフィラキシー等の報告が多数ある。薬剤性肺炎の報告は確認できなかった。今回、検査結果の再現性を得られずカルメロースの関与は不明である。含有量が少ない添加剤は添付文書にも記載されないため、原因添加剤の追及は困難を極める。

当初、血痰を認めていたことから肺胞出血を伴う肺障害の可能性も考えた。血痰は時折認められる程度で、配合錠を中止すると以後消失、気管支肺胞洗浄液は淡黄色でヘモジデリン貪食細胞も認めなかった。肺組織でも血痰と

の関連を疑う所見はなかった。一方で血痰消失後もすりガラス影は残存し、SpO₂低値が続いた。肺胞出血が主体だったのではなく、薬剤性炎症に伴い二次的に血管内皮障害が生じていた可能性も考えられる。

薬剤性肺炎の原因薬剤の検討に際して、配合剤やジェネリック製剤への切り替えについても考慮する必要がある。また添加剤が原因の場合、同じ添加剤を含有する他剤でも薬剤性肺炎を発症しうるため注意が必要である。

本論文の要旨は、第241回日本呼吸器学会関東地方会 (2020年9月、Web開催) で報告した。発表に際し当該患者の同意を得た。

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) 武田テバ薬品株式会社. 医薬品インタビューフォーム プロトンポンプインヒビター 日本薬局方 ランソプラゾール腸溶カプセル, 日本薬局方 ランソプラゾール腸溶性口腔内崩壊錠. 2019年5月改訂 (第19版).
- 2) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 3) 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. 2018; 12-46.
- 4) 田村昌士. 薬剤誘起性肺臓炎. *内科MOOK* 1983; 22: 262-70.
- 5) 森川昭正. 薬物療法上のピットフォール：医薬品添加剤に関するアレルギーの現状. *日病薬師会誌* 2018; 54: 811-6.
- 6) 上沼康範, 他. グルコサミン製剤に含まれた漢方成分が原因と考えられた薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2015; 4: 323-6.
- 7) Kurai J, et al. Acute eosinophilic pneumonia caused by calcium stearate, an additive agent for an oral antihistaminic medication. *Intern Med* 2006; 45: 1011-6.

Abstract**A case of drug-induced pneumonitis caused by pharmaceutical additive agents**

Juli Honda, Toshihisa Ishikawa, Reina Imase,

Kaori Okayasu and Tsutomu Kawasaki

Department of Respiratory Medicine, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

A 65-year-old man was referred to our department because of the appearance of ground glass opacities in the lower lobes of both lungs on chest CT. The shadows quickly disappeared when the aspirin/lansoprazole combination that had been recently started was discontinued. The drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) for aspirin/lansoprazole combination, aspirin, and lansoprazole tablets showed a response only for the combination tablet. Therefore, we suspected drug-induced pneumonitis brought about by the additive agents in the combination tablet. There are few reports of drug-induced pneumonitis caused by additive agents, so we report this case.