

●症 例

薬剤性肺炎が疑われ、メトヘモグロビン血症を同時発症した1例

佃 月恵 山根真由香 水田 順也
荻野 慶隆 横山 彰仁

要旨：86歳の女性。尋常性乾癬の治療目的にジアフェニルスルホン（diaphenylsulfone：DDS）の内服を開始した2ヶ月後に38℃の発熱、乾性咳嗽が出現した。胸部CTですりガラス陰影と末梢血好酸球増多を認めため、薬剤性好酸球性肺炎を疑い、気管支鏡検査を予定した。しかし、著明なSpO₂の低下を認め、動脈血液ガス分析にて、SpO₂の値とSaO₂の値の乖離と、メトヘモグロビン（MetHb）血症が判明した。後天性MetHb血症と薬剤性肺炎の同時発症が疑われ、重症度評価に影響をきたした1例について報告する。

キーワード：メトヘモグロビン血症（MetHb血症）、ジアフェニルスルホン、薬剤性肺炎、Saturation gap Methemoglobinemia, Diaphenylsulfone (DDS), Drug-induced pneumonia

緒 言

メトヘモグロビン（methemoglobin：MetHb）は赤血球内の2価の鉄イオンが酸化され、3価となったものである。酸素結合能が低く、運搬能力が失われた状態となる。MetHbは正常のヒトの血液中にも存在しているが、NADPH-MetHb還元酵素の働きによって自然生成が抑制されるため、その範囲は1%未満に保たれている¹⁾。しかし、遺伝や薬剤などの後天的な影響など、何らかの原因で血中のMetHbが上昇すると、末梢組織における酸素供給が減少し、さまざまな症状を引き起こす²⁾。MetHb血症の診断にはSpO₂とSaO₂の値の乖離、“saturation gap”がその根拠の一つとなる。今回我々は、薬剤性肺炎診断時にジアフェニルスルホン（diaphenylsulfone：DDS）が原因と思われるMetHb血症が合併し、“saturation gap”が薬剤性肺炎の重症度の評価と治療方針に影響をきたした1例を経験した。臨床的に示唆に富み、今後留意すべき病態であると考えたため、報告する。

症 例

患者：86歳、女性。
主訴：発熱、咳嗽。
既往歴：甲状腺機能低下症（48歳）、気管支喘息（49

歳）、肝血管腫（77歳）、尋常性乾癬（86歳）。

生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし。発症前に海外渡航や温泉・24時間風呂の入浴なし。

ペット飼育：なし。

職業：元会社員。

内服歴：ブデソニド（budesonide）吸入剤、エソメプラゾール（esomeprazole）、フェキソフェナジン（fexofenadine）、アムロジピン（amlodipine）、レボチロキシン（levothyroxine）。

現病歴：20XX年から気管支喘息に対して当科で加療していた。20XX+10年10月に、他院で尋常性乾癬と診断され、DDSを処方され、内服継続していた。同年12月29日に38℃の発熱、乾性咳嗽が出現し、翌年1月3日近医を受診し、上気道炎と診断され、アセトアミノフェン（acetaminophen）とL-カルボシステイン（L-carbocisteine）を処方され、内服していたが、症状は改善せず、1月6日に当科を受診した。その際、胸部聴診上気道狭窄音は聴取せず、SpO₂は室内気で95%、インフルエンザ迅速検査は陰性であった。胸部単純X線写真では、右下肺野にわずかに散布影を認め、急性気管支炎としてクラリスロマイシン（clarithromycin：CAM）、L-カルボシステインを処方され、帰宅した。その後も夜間に38℃台の発熱、乾性咳嗽が続いたため、1月17日再受診した。胸部単純X線写真では、浸潤影が両肺野に拡大しており、SpO₂は室内気で89%と低下を認めたため、精査加療目的に入院となった。

身体所見：意識清明。体温37.7℃。血圧116/54mmHg。脈拍数75回/分・整。呼吸数18回/分。SpO₂88%（鼻カニューレ4L/分）。胸部所見では、呼吸音は清で、心音に

連絡先：佃 月恵
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
高知大学医学部呼吸器・アレルギー内科学
(E-mail: tsukiet@kochi-u.ac.jp)
(Received 20 Jan 2023/Accepted 24 Feb 2023)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Blood gas analysis (O ₂ mask 5L/min)	
WBC	22,700/ μ L	TP	6.6 g/dL	pH	7.589
Neut	37.9%	Alb	3.6 g/dL	PaCO ₂	23.0 Torr
Lymph	5.5%	ALT	7 U/L	PaO ₂	183.0 Torr
Mono	3.3%	AST	17 U/L	HCO ₃ ⁻	25.8 mmol/L
Eosin	53.0%	LDH	320 U/L	BE	1.5 mmol/L
Baso	0.3%	BUN	12.3 mg/dL	SaO ₂	97.8%
RBC	401 \times 10 ⁴ / μ L	Cr	0.63 mg/dL	MetHb	8.7%
Hb	12.8 g/dL	Na	140 mmol/L		
Ht	37.1%	K	4.4 mmol/L		
MCV	93 fL	Cl	104 mmol/L		
MCH	29.9 pg				
MCHC	32.3%	Serology			
Plt	39.1 \times 10 ⁴ / μ L	CRP	4.61 mg/dL		
		IgE	756.9 IU/mL		

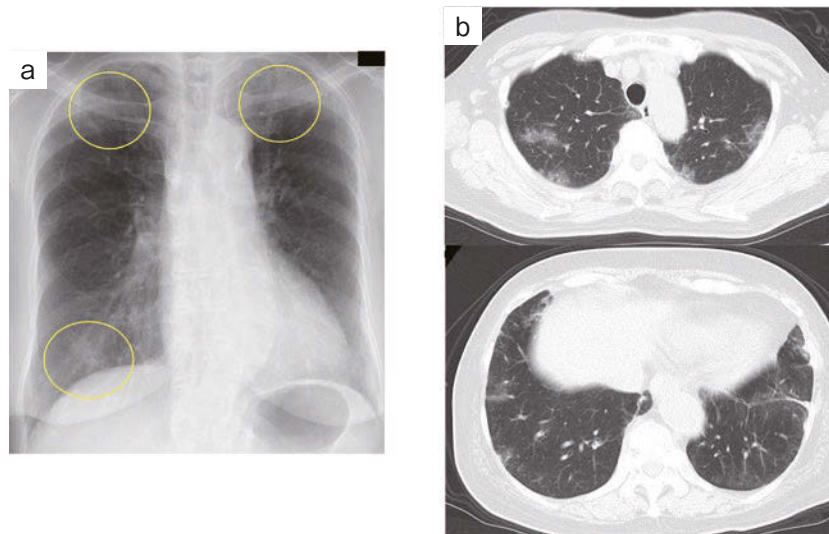


Fig. 1 Imaging findings. (a) Chest radiograph on admission showing infiltrative shadows in both lung fields (yellow circles). (b) High-resolution chest computed tomography on admission showing bilateral peripheral, patchy ground-glass opacities.

異常なし。下肢浮腫なし。

検査所見 (Table 1)：血液検査では、末梢血好酸球増多 (53%, 12,050/ μ L), CRP上昇を認めた。

胸部単純X線写真 (Fig. 1a)：両側肺野に浸潤影を認めた。

胸部CT (Fig. 1b)：両肺野末梢優位に斑状のすりガラス陰影を認めた。

臨床経過：末梢血好酸球増多とCRP上昇を認め、胸部CTでは、両側肺野末梢優位に斑状のすりガラス陰影を認めた。症状は呼吸困難と乾性咳嗽であり、細菌性肺炎を積極的に疑う所見に乏しかった。また、尿中肺炎球菌抗原陰性、レジオネラ抗原陰性であった。BNPは基準値内であり、うっ血性心不全による肺水腫も否定的であり、関節炎や乾癬以外の皮膚症状など、膠原病を疑う身体所

見は認めず、KL-6、SP-Dは基準値内であった。経過と検査所見より、薬剤性好酸球性肺炎が第一に疑われ、気管支肺胞洗浄目的で気管支鏡検査を予定し、リドカイン (lidocaine) 2%にて口腔麻酔を行った後、リドカイン4%にて咽頭麻酔を行い、検査台に仰臥位になった際、O₂マスク5L/分でSpO₂ 80%台後半となったため、検査は中止し、同日よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1g/日 \times 3日間のステロイドパルス療法を開始した。また、被疑薬の可能性があったDDS、クラリスロマイシン、L-カルボシステインは同日から中止した。同日の夕方に、O₂マスク5L/分でSpO₂ 90%の際に動脈血液ガス分析を施行したところ、色調は暗赤色で、PaO₂ 183 Torr, SaO₂ 97.8%とSpO₂とSaO₂の値に乖離を認めた (Table

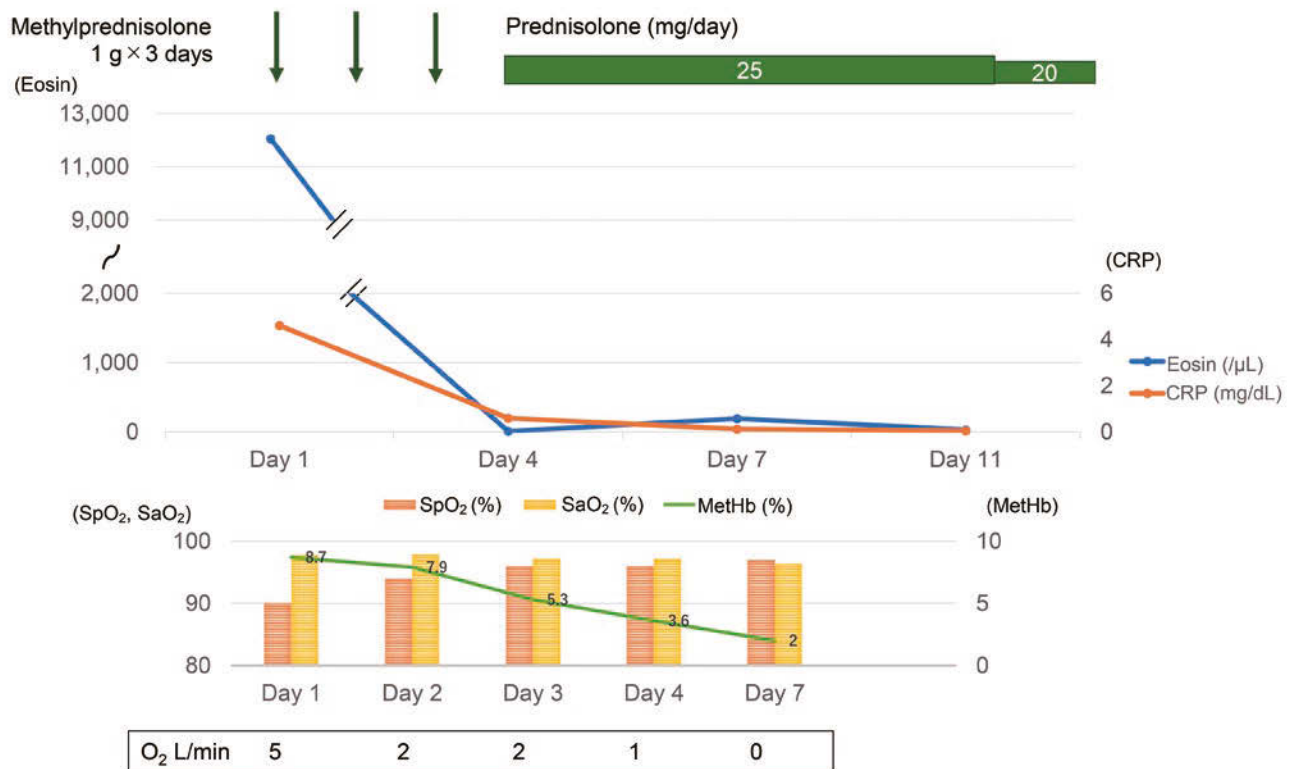


Fig. 2 The clinical course of the patient.

1). また、MetHb濃度が8.7%と高値であったため、MetHb血症によるものと判断し、翌日よりステロイドはプレドニゾロン (prednisolone: PSL) 25mg/日に減量した。以降は末梢血好酸球数、CRPの低下とともに画像上も陰影の改善を認め、動脈血液ガス分析でも、MetHbの低下を認め、SpO₂とSaO₂の乖離も改善した。1月28日にPSL 20mg/日に減量し、1月29日に退院した。以降は順調にステロイドの減量を行い、中止した現在も再発を認めていない。

考 察

後天性MetHb血症は環境因子や薬剤が原因となるが、発症してもMetHb濃度が15%までは無症状のことが多く、診断に遅れを生じやすい²⁾。認識不足もあり、誤診も少なくないとされるが、重篤な組織の低酸素をきたしうる疾患である。健常者では、MetHb値は1%未満であるが、何らかの原因でMetHb濃度が上昇した場合、ヘモグロビン濃度が正常な健常者では、MetHb濃度が15%以上の場合にはチアノーゼ、20~45%では頭痛、不安感、頻脈、ふらつき、脱力感、めまいが起こる。45%以上になると呼吸困難、アシドーシス、心筋梗塞、心不全、痙攣、昏睡が起こり、MetHb濃度が70%以上では致死的である³⁾。貧血や心疾患、呼吸器疾患などの併発は後天性MetHb血症のリスク因子であると報告されている²⁾。環

境因子としては、硝酸塩、亜硝酸塩など、水や食物、特にビート、セロリ、レタス、ほうれん草等を経路する場合や、一酸化窒素の吸入などが報告されている⁴⁾⁵⁾。薬剤性としては、亜硝酸アミル (amyl nitrite)、ニトログリセリン (nitroglycerin)、スルホンアミド系、フェナセチン (phenacetin, 現在供給停止)、フェニトイン (phenytoin)、リドカイン (lidocaine) やアミノ安息香酸エチル (ethyl aminobenzoate) などの局所麻酔薬など、臨床でよく使用される薬剤が原因薬剤として報告されている⁶⁾。なかでもDDSは、MetHb血症を起こす頻度が高い薬剤として知られている⁷⁾⁸⁾。治療は、軽度であれば原因となる薬剤を中止し、中等度から重度の症例であれば、原因薬剤中止に加え、メチルチオニウム (methylthionium) の静注による治療が行われる。

今回のMetHb血症の発症時期は不明だが、DDS、クラリスロマイシン、L-カルボシステイン中止後にMetHb濃度が速やかに低下したことや、一般的に、DDSがMetHb血症を起こす頻度が高いとされる薬剤であることから、DDSが原因薬剤であると考えた。また、気管支鏡検査前の処置として、リドカインによる口腔内、咽頭の麻酔を行った後に、著明なSpO₂の低下を認めており、これがさらに悪化因子となった可能性が高い。リドカインはMetHb血症の原因薬剤として報告されており⁶⁾⁹⁾、Kwokらは、気管支鏡検査前のリドカイン、アミノ安息香酸エ

チルによる口腔内、咽頭麻酔後にMetHb血症を起こした症例を報告している¹⁰⁾。また、後天性MetHb血症138症例を対象とした後方視的研究では、最も重症であった5症例は、20%アミノ安息香酸エチル外用スプレーが原因であり、平均ピークMetHb値は43.8%だったと報告されている⁸⁾。

今回の症例では、薬剤性肺炎診断時にMetHb血症が存在し、その重症度の評価に影響をきたした。日本呼吸器学会の「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版」では、薬剤性肺障害の診断基準は、「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」と記載されている¹¹⁾。本症例では、再投与は危険性を考慮し、行っていないが、DDSの中止とステロイド治療の開始により、末梢血好酸球は減少し、肺の陰影の改善を認め、その後ステロイド漸減、中止後も再発なく経過しており、膠原病関連間質性肺炎や、尋常性乾癬に伴う間質性肺炎の可能性は低く、薬剤性肺炎の経過として矛盾がないと考えた。DDSによる薬剤性肺炎については、症例報告されているものでは、好酸球性肺炎が最多である^{12)~14)}が、その他に、過敏性肺炎についても報告がある¹⁵⁾。

今回の症例では、MetHb血症と同時に薬剤性肺炎を発症したため、呼吸器症状がより強くなったと考える。臨床的に説明がつかない“saturation gap”が存在するとき、MetHb血症を疑う契機となるが、今回のように、SpO₂の低下をきたしうる疾患と同時に存在したとき、その存在は見落とされがちである。MetHb血症は決して稀な疾患ではなく、呼吸器疾患の日常診療において、遭遇する可能性が十分にある病態であることに留意するべきである。

パルスオキシメーターによるSpO₂値は、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの2種類の吸光度の違いによって間接的に得たものであるため、MetHbや一酸化炭素ヘモグロビンなどの異常ヘモグロビンが多い場合はエラーとなり、その値は85%に近い値となる。より多波長を用いるパルスCOオキシメーター (Radical-7[®], Masimo製) によってMetHb濃度も測定可能であるが、高価であり、パルスオキシメーターほど広く普及していないのが現状である。DDSなど原因となりうる薬剤使用時は、MetHb血症の存在を常に念頭におく必要がある。

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) Jaffé ER. Methemoglobin pathophysiology. *Prog Clin Biol Res* 1981; 51: 133-51.
- 2) Wright RO, et al. Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 1999; 34: 646-56.
- 3) Lee RG, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1999; 1049.
- 4) Fan AM, et al. Health implications of nitrate and nitrite in drinking water: an update on methemoglobinemia occurrence and reproductive and developmental toxicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996; 23: 35-43.
- 5) Zapol WM, et al. Nitric oxide and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1375-80.
- 6) Weiss LD, et al. Methemoglobin levels following intravenous lidocaine administration. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 323-5.
- 7) Esbenshade AJ, et al. Dapsone-induced methemoglobinemia: a dose-related occurrence? *Cancer* 2011; 117: 3485-92.
- 8) Ash-Bernal R, et al. Acquired methemoglobinemia: a retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine* 2004; 83: 265-73.
- 9) Chowdhary S, et al. Risk of topical anesthetic-induced methemoglobinemia: a 10-year retrospective case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 771-6.
- 10) Kwok S, et al. Benzocaine and lidocaine induced methemoglobinemia after bronchoscopy: a case report. *J Med Case Rep* 2008; 2: 16.
- 11) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版作成委員会編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018. 2018 ; 12-46.
- 12) Jaffuel D, et al. Eosinophilic pneumonia induced by dapsone. *BMJ* 1998; 317: 181.
- 13) 西原修美, 他. 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.
- 14) Taooka Y, et al. A case of diaminodiphenyl sulfone-induced eosinophilic pneumonia. *Int J Case Rep Images* 2019; 10: 101056Z01YT2019.
- 15) Tobin-D'Angelo MJ, et al. Dapsone-induced hypersensitivity pneumonitis mimicking *Pneumocystis carinii* pneumonia in a patient with AIDS. *Am J Med Sci* 2004; 327: 163-5.

Abstract**A case of suspected drug-induced pneumonia with concurrent methemoglobinemia**

Tsukie Tsukuda, Mayuka Yamane, Junya Mizuta,
Yoshitaka Ogino and Akihito Yokoyama
Department of Respiratory Medicine and Allergology,
Kochi Medical School, Kochi University

An 86-year-old woman developed a fever of 38°C and a dry cough two months after starting oral diaphenylsulfone for the treatment of psoriasis vulgaris. A chest computed tomography scan revealed ground-glass opacity and an elevated peripheral blood eosinophil count. We suspected drug-induced eosinophilic pneumonia; however, a marked decrease in SpO₂ levels occurred during bronchoscopy. The bronchoscopy was discontinued, but arterial blood gas analysis revealed methemoglobinemia. We report herein a case where the assessment of pneumonia severity was affected by concurrent acquired methemoglobinemia and drug-induced pneumonia, both caused by diaphenylsulfone.