

症 例

トスフロキサシンによる好酸球浸潤を示した薬剤性肺炎の1例

木村 成志 宮崎 英士 松野 治 安部 康治 津田 富康

要旨：症例は74歳、男性。1996年12月6日より急性気管支炎の診断にてトスフロキサシンを処方された。12月18日より頭痛、発熱および喘鳴が出現し、翌日には呼吸困難、全身性の多型紅斑が加わり当科に入院となった。胸部X線、胸部CTでは両肺野に多発性の斑状陰影と胸水貯留が認められた。気管支肺泡洗浄では好酸球、リンパ球および好中球の増加がみられ、経気管支肺生検で肺胞腔内および肺胞隔壁への著明な好酸球浸潤を認めた。薬剤性肺炎を疑い、全ての薬剤の中止、ステロイド投与を行ったところ著明な改善が得られた。ステロイド中止後に施行した誘発試験では、トスフロキサシン内服にて、発熱、CRP上昇、末梢血好酸球増加が認められ、トスフロキサシンによる好酸球性肺炎と診断した。ニューキノロン剤では薬剤性肺障害の報告は極めて少なく、本症例はトスフロキサシンによる薬剤性肺障害の第一例目の文献報告例である。

キーワード：トシル酸トスフロキサシン、薬剤性肺炎、好酸球性肺炎、リンパ球刺激試験、誘発試験

Tosufloxacin tosilate, Drug-induced pneumonitis, Eosinophilic pneumonia, Lymphocyte proliferation assay, Provocation test

緒 言

トスフロキサシンはニューキノロン系の広範囲経口抗菌剤であり、呼吸器感染症をはじめ各種感染症に対して広く使用されている。ニューキノロン系抗菌剤の副作用としては、非ステロイド系消炎鎮痛剤との併用による中枢神経症状がよく知られているが、同剤による薬剤性肺障害の頻度は極めて少ないと考えられている^{1)~3)}。

今回、急性上気道炎の治療のため投与されたトスフロキサシン内服後に発熱、下痢および全身の多型紅斑を伴った好酸球性肺炎を生じた症例を経験した。本症例では、病歴より原因薬剤の決定が困難で、またパッチテスト、リンパ球刺激試験(DLST)が陰性であり、最終的に誘発試験にて原因薬剤をトスフロキサシンと決定した。本症例は、トスフロキサシンによる薬剤性肺障害の最初の文献報告例であり、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：I.S.74歳、男性。

主訴：喘鳴、呼吸困難、全身性紅斑

既往歴：1986年、前立腺炎

粉塵吸入歴、喫煙歴はなし。

家族歴：兄、娘が気管支喘息で加療中である。

〒879 5503 大分県大分郡狭間町医大ケ丘1 1
大分医科大学第3内科

(受付日平成9年5月13日)

現病歴：1983年に気管支喘息を発症。その後毎年2回程小発作が出現し、近医にて加療を受けていた。1996年11月頃より気管支喘息のコントロールが不良となり、テオフィリン(スロービット)、ブランルカストの投与が開始された。12月10日に頭痛、発熱(37.5℃)、咳嗽が出現し、近医を受診した。急性気管支炎と診断され、トスフロキサシン(450mg/日、7日分)を処方された。症状は一時軽快したが、12月17日より再び発熱(39.0℃)、頭痛、喘鳴が出現したため市販の感冒薬(後藤散)を内服した。トスフロキサシンは17日の朝食後に内服完了した。18日より体幹部を中心に小豆から大豆大の紅斑と水様性下痢が出現したため近医を受診し、入院となった。入院後はスロービット、ブランルカストは継続して内服し、トスフロキサシン、後藤散は中止されたが、その後紅斑は全身へと広がり、口唇、口腔粘膜のびらんも加わった。また、喘鳴の増強、呼吸困難の進行がみられ、胸部X線では両肺に斑状陰影が出現してきたため、精査加療目的にて12月21日に当科緊急入院となった。

入院時現症：身長152cm、体重52kg、発熱37.8℃、脈拍105回/分、不整、血圧140/80mmHg、呼吸数30/分、意識は清明で眼瞼結膜に軽度貧血を認めたが眼球結膜には黄疸はなかった。口唇および口腔粘膜にびらんを認めた。前胸部、腹部、背部を中心に鮮紅色の紅斑が融合して観察され、腹部の紅斑は中心に膿疱を伴っていた。両側上下肢、両手掌にも紅斑が認められた。チアノーゼはみられず、リンパ節は触知しなかった。胸部聴診では心音は清で、両側胸部にwheezingを聴取した。腹部お

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	13,300 / μ l	CRP	30.2 mg/dl
Eosino	7.0 %	IgG	1,605 mg/dl
Baso	0.0 %	IgA	252 mg/dl
Neut	79.6 %	IgM	318 mg/dl
Lymph	5.4 %	IgE	16,196 IU/L
Mono	8.0 %	C3	53.3 mg/dl
I.c. RBC	427×10^3 / μ l	C4	24.4 mg/dl
Hb	15.3 g/dl	CH50	29.6 U/ml
Hct	46.7 %	CHA	< 4
I.c. PLT Break		RAHA	< 40
	159×10^3 / μ l	ANA	< 40
Chemistry		ssDNA	259.8 U/ml
TP	5.70 g/dl	dsDNA	14.7 IU/ml
ALB	3.08 g/dl	Sm	0.3 CI
TBil	0.68 mg/dl	SS-A	29.8 CI
DBil	0.19 mg/dl	SS-B	21.4 CI
GOT	16.4 IU/l	Sci-70	6.8 CI
GPT	22.6 IU/l	RNP	71.4 CI
ALP	192 IU/l	Jo-1	(-)
CK	310 IU/l	Arterial blood gases	
GTP	23 IU/l	(O ₂ nasal 5 l/min)	
BUN	13.1 mg/dl	pH	7.425
Cre	1.21 mg/dl	PaCO ₂	29.2 Torr
Na	135.6 mEq/l	PaO ₂	88.4 Torr
K	4.63 mEq/l	HCO ₃	19.0 mM/L
Cl	96.7 mEq/l	SaO ₂	96.8 %
CEA	1.0 ng/ml		
ESR	95 mm/hr		

Table 2 Challenge test for tosylflouxacin tosilate

	Before challenge	After challenge
Body temperature	36.5	37.1
WBC	5,230 / μ l	4,800 / μ l
Number of eosinophils	329 / μ l	773 / μ l
CRP	0.1 mg/dl	1.93 mg/dl
PaO ₂	93.0 Torr	82.7 Torr
Peak flow	3.8 l/sec	3.0 l/sec
ECG	normal	arterial fibrillation

よび神経学的には異常を認めなかった。下腿浮腫や太鼓ばち指は認めなかった。

入院時検査成績(Table 1): 血算で白血球 $13,300/\mu$ l, CRP 30.2 mg/dl と上昇し, 血沈は 1 時間値 95 mm と著明な炎症反応を認めた。末梢血好酸球比率は 7.0% であった。血液生化学では, CK, LDH の高値が認められた。免疫学的検査では IgE が 16,196 IU/ml と著明な高値を呈し, また抗核抗体は正常範囲であったが, 抗 ssDNA 抗体, 抗 RNP 抗体および抗 SS-A 抗体等の自己抗体が陽性であった。血液ガス分析では, 5 l/分鼻カテ酸素吸入下にて PaO₂ 88.4 Torr であった。マイコプラズマ, 各種ウイルスに対する抗体価には有意な上昇はなく,



Fig. 1 Chest roentgenogram upon admission to Oita Medical University Hospital reveals patchy infiltrates predominantly in the peripheral lung regions.

各種真菌に対する沈降抗体, IgE-RAST, 便虫卵検査は陰性であった。喀痰塗抹培養検査では抗酸菌, 一般細菌, 真菌は陰性であった。また, 心電図では頻拍性の心房細動を認めた。呼吸機能検査は入院時は施行できなかったが, 症状が改善した入院 20 日目に施行したところ % 肺活量, 76.2%, 一秒率 69.7% と混合性換気障害を認めた。入院時の胸部 X 線では, 両側肺野末梢領域を中心に斑状陰影が認められ, 胸水の貯留も疑われた (Fig. 1)。胸部 CT では両肺野に斑状の濃い肺野濃度上昇領域が多発しており, 両側胸水も認められた (Fig. 2)。

12 月 22 日に気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行した。右 B⁴ に生理食塩水 100 ml を注入し, その回収液は総細胞数が 9×10^5 / ml と著明に増加しており, 分画はマクロファージ 11%, 好中球 40%, リンパ球 38%, 好酸球 21% と, 好中球, リンパ球, 好酸球の増加が認められた。BAL の塗抹では少数のグラム陽性球菌が認められたが培養では陰性であった。抗酸菌, 真菌は検出されなかった。また, 右 S⁴ より採取した経気管支肺生検標本では, 肺腔内にマクロファージ, 好酸球などの炎症細胞を伴ったフィブリンの析出が顕著に認められ, また肺胞隔壁への多数の好酸球およびリンパ球浸潤が認められた (Fig. 3)。以上の所見より病理学的には好酸球性肺炎と診断した。一方, 皮膚生検では血管周囲性に好中球, リンパ球の浸潤が主体であり, 好酸球の浸潤も軽度認められたが, 血管炎, 肉芽腫は観察されなかった。

入院後経過: 病歴および臨床症状から薬剤アレルギーを疑い, 全ての薬剤を中止し, ステロイドパルス療法を開始した。その後プレドニン 30 mg を投与し, 喘鳴, 呼吸困難および全身の紅斑は徐々に改善した。それに伴い胸部 X 線の改善も得られた (Fig. 4)。プレドニンは



Fig. 2 Chest CT upon admission shows multiple patchy infiltrates () and minimal bilateral pleural effusion ().

その後漸減ののち翌年1月15日に中止し、プロピオン酸ベクロメタゾン(ベコタイド)吸入療法(400 µg/day)に変更した。

原因薬剤に関しては症状出現の1カ月前より開始されたスローピット、ブランルカスト、1週間前に処方されたトフロキサシン(本薬剤は発熱、喘鳴出現日に内服完了)、さらにに皮疹出現の前日に服用した後藤散、以上の4薬剤が候補に挙げられたため、それら4薬剤に対して、パッチテストおよびDLSTをプレドニン中止後3週間目に行った。その結果は全て陰性であった。今後の気管支喘息ならびに感染合併時の治療を考えた際に原因薬剤の決定は極めて重要であると考えたため、家族ならびに本人へ十分な説明を行い、同意を得たうえで、厳重な管理のもとで誘発試験を行った。その結果は Table 2

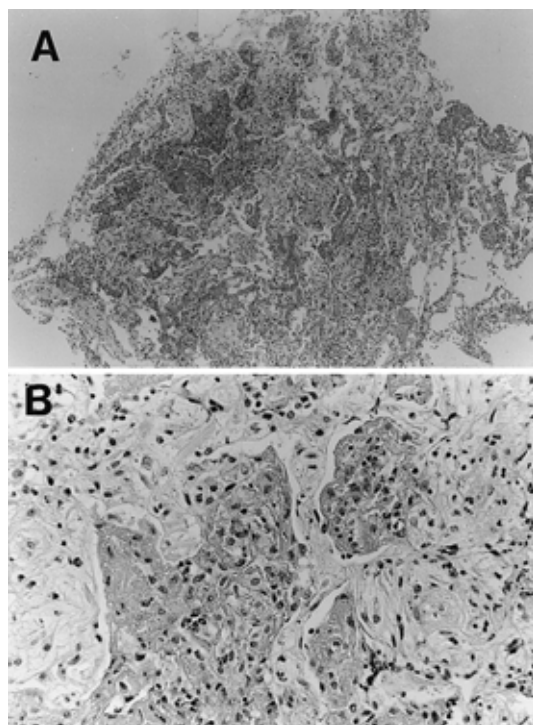


Fig. 3 Biopsy specimen obtained by trans-bronchial lung biopsy shows alveolar spaces filled with fibrin-rich material containing macrophages and eosinophils. It also reveals alveolar septal edema with eosinophil and lymphocyte infiltration. Original magnification: (A) × 40, (B) × 200.



Fig. 4 Chest roentgenogram after corticosteroid treatment shows a marked decrease in pulmonary infiltrates.

に示すように、トフロキサシン1錠(150 mg)を内服して約12時間後より発熱、頭重感が出現した。また、24時間後には喘鳴は聴取されなかったが、ピークフロー値

の低下(33%以下)と、検査値でCRP値上昇、末梢血好酸球数増加が認められた。さらに、心電図では一過性の心房細動がみられた。明らかな皮疹、肺浸潤影は出現しなかったが、トスフロキサシンによる誘発試験陽性と判断した。その他の3薬剤では症状および検査値の異常は認められなかった。以上よりトスフロキサシンが原因薬剤であると決定した。なお、誘発試験にてトスフロキサシン陽性の結果が得られた後に、再度確認のためにトスフロキサシンに対するDLSTを施行したが、前回と同様に陰性であった。その後症状は再燃することなく、気管支喘息のコントロールも順調で1997年2月21日退院した。

考 察

近年、薬剤性肺炎の報告例は増加傾向にあり、また原因薬剤の種類もかつては抗癌剤や免疫抑制剤が主であったものが、最近では抗生剤によるものが増加し、さらに漢方薬、インターフェロンなども加わり、すべての薬剤がその原因となり得る^{1)~5)}。しかしながら、薬剤性肺炎の診断、さらには原因薬剤の同定は非常に困難な場合が多いため、報告される例は一部にすぎない。抗生剤のなかでニューキノロン剤は使用頻度に比して肺合併症の頻度は極めて稀であり、その文献報告例は殆ど認められない。今回報告したトスフロキサシンにより薬剤性肺炎の文献報告例は過去になく、本症例が最初の報告例である。

薬剤性肺炎の発生機序を考えた場合、直接的細胞毒性によるものとアレルギー機序を介するものがある⁶⁾⁷⁾。本症例ではIgE上昇、末梢血好酸球増加、BAL中のリンパ球および好酸球の増加が認められており、その発症にはアレルギー機序が関与しているものと考えられる。本症例では肺および気管支におけるIgE上昇と肺病理所見での好酸球浸潤はI型アレルギーが関与する病態を示唆するが、血補体価の低下、皮膚病理所見での血管周囲性の好中球浸潤、誘発試験での症状発現時間よりはIII型アレルギーの関与も考えられる。また、本症例で肺病変、皮膚病変の活動期において各種自己抗体の高値が認められ、肺・皮膚病変が消退したのちは消失している点は興味深い。薬剤性投与が誘因となって膠原病が発症したとの報告が散見されるが⁸⁾、本症例では明らかな膠原病の発症はなかった。本症例における自己抗体の出現に関しては、非特異的な現象であるとの捉え方もあるが、今回の薬剤による臓器障害において何らかの関与をしている可能性も考えられる。

本症例は誘発試験にてトスフロキサシンを原因薬剤と決定した。すなわち、トスフロキサシン150mgを内服し、12時間後より発熱、頭重感が出現し、24時間後のピークフロー値は33%低下し、また検査値ではCRPお

よび好酸球の上昇が認められた。明らかな皮疹、肺野陰影の出現は認められなかったが、以上の結果はトスフロキサシンを原因薬剤であると決定するに十分な根拠であると考えられる。病歴では本症例の皮膚症状、肺病変ではトスフロキサシン内服完了後に出現し、同剤中止にも関わらず漸次進行したことになる。薬剤性肺炎は原因薬剤の中止により自然軽快することが通常であるが、本症例の如く原因薬剤中止後にも症状がむしろ増悪していく症例があることを認識しておくことは、原因薬剤を絞り込む際に重要である。

薬剤性肺炎の原因薬剤推定の補助診断法として、*in vitro*検査法としてDLSTが、また*in vivo*検査法としてパッチテストが頻用されており、スクリーニング的に有用である。これらの検査法は簡便でかつ侵襲性が少ないとの利点はあるが、必ずしも陽性率は高くない。特に抗生剤においてはDLSTの陽性率は低いとの報告が多い⁹⁾¹⁰⁾。本症例においてもトスフロキサシンに対するDLST、パッチテストはともに陰性であった。DLSTが偽陰性となる理由として、薬剤の代謝産物が抗原性を有する場合、患者が免疫不全にある場合、投与薬剤量の間違いなどによる手技的な問題等が示唆されているが、推測の域をでない¹¹⁾。また、DLST陽性率が低い原因の一つに治療薬として使われるステロイドの影響を指摘する意見もある¹²⁾。確かに、本症例ではステロイド使用後に第1回目のDLST施行しているのでその影響は否定出来ない。しかし、誘発試験において陽性が確認されたあとに再度確認のために施行した第2回目のDLSTにおいても、やはり結果は陰性であった。以上のことは本症例においてはDLST陰性の結果が単にステロイドの影響のみによることではないことを示唆するものと思われる。

本症例の背景因子としての気管支喘息の既往より、Churg-Straus症候群や慢性好酸球性肺炎が鑑別疾患として考慮されるが、まずChurg-Straus症候群については皮疹部位の生検にて血管炎を認めなかった点より除外した。また、慢性好酸球性肺炎と診断するには本症例に臨床経過は極めて急性であり、さらに、慢性好酸球性肺炎が特発性好酸球性肺炎において使用される名称であることより除外される。

本症例では好酸球性肺炎に加え、下痢、多型紅斑、粘膜病変といった消化器症状、皮膚症状が合併してみられた。本症例で認められた全身性の多型紅斑と口腔、口唇粘膜病変は他のニューキノロン剤においても報告がなされており¹³⁾¹⁴⁾、頻度は少ないながら同剤に対する過敏反応として特徴的なものと考えられる。

薬剤性肺炎の診断における誘発試験は危険性があるため安易に行うべきではない。しかし、本症例のように病

歴より原因薬剤の推定が困難で、かつ今後も使用が必要な薬剤に関しては誘発試験もやむをえないと思われる。

文 献

- 1) 太田 健, 星野恵津子: わが国の薬剤性肺炎とインターフェロン間質性肺炎. 内科 1996; 77: 698-702.
- 2) 村田 朗, 工藤翔二: 薬剤性肺臓炎. 日内会誌 1994; 83: 768-773.
- 3) 富岡洋海: 薬剤性間質性肺炎. 総合臨床 1993; 42: 2701-2706.
- 4) Weiss RB, Muggia FM: The spectrum of drug-induced pulmonary disease. Am J Med 1980; 68: 259-263.
- 5) 築山邦規, 田坂佳千, 中島正光, 他: 小柴胡湯による薬剤誘発性肺炎の一例. 日胸疾会誌 1989; 27: 1556-1561.
- 6) Cooper JAD, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease. part 1: cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 321-340.
- 7) Cooper JAD, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease. part 2: noncytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 488-505.
- 8) Blomgren SE, Condemni JJ, Vaughan J, et al: Procainamide-Induced Lupus Erythematosus. Clinical and laboratory observations. Am J Med 1972; 52: 338-348.
- 9) 小宮武文, 松島俊春, 米山浩英, 他: 薬剤性肺炎 15 例の臨床像および画像的特徴. 日胸 1995; 54: 288-293.
- 10) Toyoshima M, Sato A, Hayakawa H, et al: A Clinical Study of Microcycline-Induced Pneumonitis. Intern Med 1996; 35: 176-179.
- 11) 宮澤輝臣, 土井正男, 峯下昌道, 他: 結核の化学療法における薬剤アレルギーの臨床検討. 日胸疾会誌 1993; 31: 920-923.
- 12) 鈴木和恵, 立花昭生, 畠山 忍, 他: シロスタゾールによる薬剤性肺炎の一例. 日胸疾会誌 1995; 33: 156-159.
- 13) 高 淑子, 飯田孝志, 村松 勉, 他: シプロフロキサシンによる Stevens-Johnson Syndrom の一例. 臨床皮膚 1990; 44: 395-398.
- 14) 嶋崎明美, 吉本健朗, 巽 英二, 他: Norfloxacin によって Stevens-Johnson 症候群を伴う IM 型反応を呈した薬剤アレルギー症例. 臨床血液 1992; 33: 823-828.

Abstract

Drug-induced Pneumonitis with Eosinophilic Infiltration Due to Tosufloxacin Tosilate

Noriyuki Kimura, Eishi Miyazaki, Osamu Matsuno, Yasuharu Abe and Tomiyasu Tsuda

Third Department of Internal Medicine, Oita Medical University,
1-1 Hasama-machi 879-5503, Oita, Japan

A 74 year-old man had been given tosylfloxacin tosylate for the treatment of acute bronchitis on December 6, 1996. Seven days after initiating tosylfloxacin tosylate treatment, the patient developed headache and a high fever. He was admitted for dyspnea and generalized erythema. Chest X-ray and chest CT revealed multiple patchy infiltrates in both lung fields and minimal pleural effusion. Bronchoalveolar lavage fluid showed a marked increase in total cell number, and in the percentages of lymphocytes, neutrophils and eosinophils. Transbronchial lung biopsy specimens demonstrated prominent eosinophilic infiltration of the alveolar walls and spaces with fibrin formation. With the tentative diagnosis of drug-induced pneumonitis, all drug administration was discontinued and the patient was treated with corticosteroid. Following the initiation of corticosteroid treatment, dyspnea and erythema improved quickly and chest X-rays became clear. The challenge test for tosylfloxacin tosylate obtained positive results. Based on these findings, a diagnosis of eosinophilic pneumonia due to tosylfloxacin tosylate was made. To our knowledge, no previous cases of pulmonary hypersensitivity to tosylfloxacin tosylate have been reported.