

症 例

アセトアミノフェンによる薬剤性肺炎の1例

中島 正光 吉田耕一郎 宮下 修行 二木 芳人 松島 敏春

要旨：発熱，労作時呼吸困難により発症したアセトアミノフェンによる薬剤性肺炎を報告した．症例は49歳，女性．頭痛のため市販感冒薬（ベンザブロック SP[®]：アセトアミノフェン含有）を服薬し，その後4日目より発熱，全身倦怠感が出現するため近医を受診した．アセトアミノフェン（ピリナジン[®]）の処方再度受けた後，さらに労作時の呼吸困難が出現するため入院となった．入院時，低酸素血症，炎症反応を認め，さらに胸部X線写真ではび漫性の粒状，斑状陰影を認めた．入院後薬剤性肺炎を疑い，内服薬の中止により臨床症状，胸部X線写真の改善傾向をみとめた．経気管支肺生検では肉芽腫を伴う好酸球性肺炎の像を認めた．Lymphocyte stimulation test ではアセトアミノフェン（ピリナジン[®]）が陽性を示し，本薬剤による薬剤性肺炎と診断した．胸部X線写真上陰影が残存するため，Prednisoloneの内服投与を行い，陰影の消失が認められた．アセトアミノフェンは市販感冒薬にも含まれ，服薬頻度は多く，薬剤性肺炎の発症に注意が必要である．

キーワード：薬剤性肺炎，アセトアミノフェン，リンパ球刺激テスト

Drug-induced pneumonia , Acetaminophen , Lymphocyte stimulation test

はじめに

薬剤性肺炎は多くの薬剤により発症可能で，全ての薬剤にその可能性があると言っても過言ではない．薬剤性肺炎を診断するためには，本症を疑う事が重要である．

アセトアミノフェンは非ピリン系の解熱鎮痛剤で，副作用は比較的少ないが，市販の感冒薬にも含まれ，服薬頻度は多い薬剤と考えられる．しかし，本薬剤による薬剤性肺炎の発症は稀であり^{1)~4)}，原因薬剤として考慮されないことがある．本症例のように臨床的に薬剤性肺炎が疑われる場合，感冒薬服薬の有無も注意して聴取し，いち早く原因薬剤を中止することが必要と考えられた．

症 例

症例：49歳，女性．

主訴：発熱，労作時呼吸困難．

既往歴：特記することなし．

嗜好歴：10年前まで10~20本/日の喫煙，以後現在まで禁煙中．

現病歴：1996年11月27日頃頭痛が出現するためアセトアミノフェンを含有する市販感冒薬（ベンザブロック SP[®]）の内服を始めた．12月1日頃より悪寒，37台の発熱が出現，さらに12月2日には39台の発熱の

出現が認められるため近医を受診した．その後もアセトアミノフェン（ピリナジン[®]），メフェナム酸（ポンタール[®]），マーズレン S[®]の処方を受けたが，さらに労作時の呼吸困難が出現し，増悪するため当院呼吸器内科に入院となった．

入院時現症：身長151cm，体重66.5Kg，体温38℃，血圧138/92mmHg，脈拍90/分，呼吸数23回/分，両肺野にfine cracklesを聴取した．意識清明で心，腹部，神経学的に異常所見はなく，パチ状指，下肢の浮腫，発疹なども認めなかった．

入院時検査所見（Table 1, 2）：白血球数は6,600/mm³（Neu 60%，Ly 27.6%，Mon 6.6%，Eo 5.3%，Ba 0.5%），血沈67mm/1時間，CRP 7.1mg/dlと炎症反応を認めた．LDHは117IU/Lと高値を示した．IgEは10U/L以下であった．一般喀痰培養検査では常在菌のみであった．動脈血液ガス分析では大気下でPH 7.45，PaO₂ 59.5mmHg，PaCO₂ 37.6mmHgと低酸素血症を認めた．肺機能検査ではVC 1.91L，%VC 74.6%，FEV₁ 1.4L，FEV₁% 82.4%，DLco 11.9ml/min/mmHg，%DLco 70.1%であった．

血清マイコプラズマ抗体はCFが1:20以下，IHAは1:4以下であった．血清クラミジア抗体はMFA法でIgGが1:512，IgAは1:16以下であった．インフルエンザA（CF），インフルエンザB（CF）は4未満，アデノウイルス（CF）も4未満であった．可溶性IL-2 receptorは331U/mlと正常範囲内であった．心電図には

〒701 0192 倉敷市松島 577

川崎医科大学呼吸器内科

（受付日平成9年5月16日）

Table 1 Laboratory data on admission

CBC		Blood gas analysis	
Hb	11.5 g/dl	pH	7.45
RBC	$397 \times 10^4 / \mu\text{l}$	PaO ₂	59.5 mmHg
WBC	6,600 / μl	PaCO ₂	37.6 mmHg
Neu.	60 %	BE	+ 3.5 mEq/l
Eo.	5.3 %	Pulmonary function test	
Lym.	27.6 %	VC	1.91 l
Mo.	6.6 %	%VC	74.6 %
Baso.	0.5 %	FEV ₁	1.40 l
Blood Chemistry		FEV ₁ %	82.4 %
TP	6.7 g/dl	DLco	11.94 ml/min/mmHg
Alb	3.1 g/dl	%DLco	70.1 %
AIP	40 IU/l	Soluble IL-2 receptor	331 U/ml
LDH	117 IU/l	Sputum Cytology : Class I	
GPT	17 IU/l	eosinophil (+)	
GOT	11 IU/l	PPD test	0 × 0/8 × 8 mm
Crn	0.7 mg/dl		
T. Cho	191 mg/dl		
CRP	7.1 mg/dl		
ESR	67 mm/hr		
IgE	< 10 U/ml		

Table 2

Bronchoalveolar lavage fluid			
Recovery rate	50%	CD3	75.5%
Total cell	$2.4 \times 10^6/\text{ml}$	CD4	31.0%
Differentiation		CD8	46.1%
macrophage	44%	CD4/8	0.67
lymphocyte	39%		
eosinophil	2%		
neutrophil	15%		
Drug lymphocyte stimulation test (Peripheral blood)			
acetaminophen	204%		
mefenamic acid	118%		

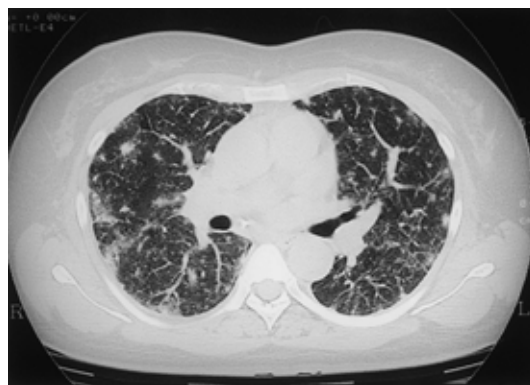


Fig. 2 Chest CT scan revealed ground-glass opacities and reticulonodular opacities in peripheral dominant.

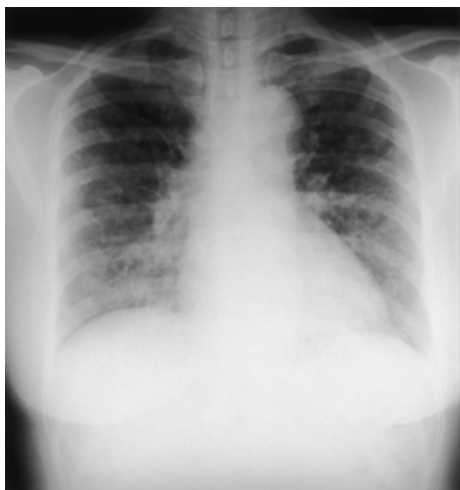


Fig. 1 Chest X-ray film on admission. Diffuse ground-glass and reticulonodular opacities were observed.

異常所見は認められなかった。

胸部 X 線写真：入院時胸部 X 線写真（12月6日撮影）では斑状，粒状，線状陰影が両肺野，び慢性で外側優位に認められた（Fig. 1）。胸部 CT（12月8日撮影）でもび慢性，肺の辺縁優位に細気管支中心性，また粒状，斑状，小葉間隔壁の病変を表すと思われる線状の陰影が認められた（Fig. 2）。

入院後経過（Fig. 3）：入院後，薬剤性肺炎を疑い全ての内服薬を中止したところ，臨床症状，検査データの軽快が得られた。しかし，入院第2日目，12月8日の胸部 X 線写真では軽度の陰影の軽快傾向を認めるのみで，陰影は残存していたため12月9日に経気管支肺生検（TBLB）を右 B³b で，気管支肺胞洗浄（BAL）を右 B⁴ で施行した。

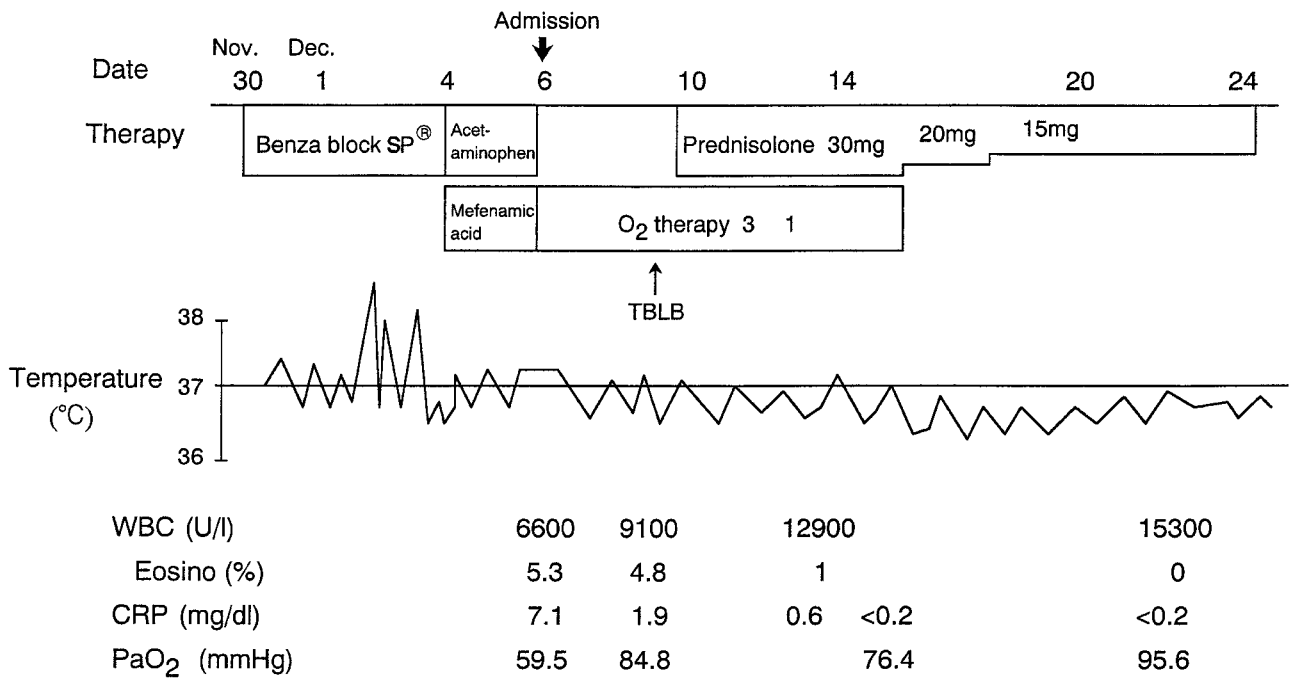


Fig. 3 Clinical course

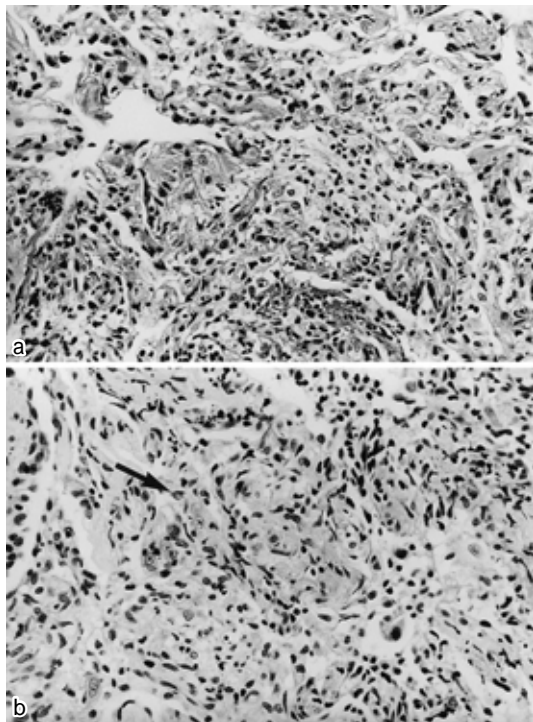


Fig. 4 Transbronchial lung biopsy specimens showed infiltration of lymphocytes and eosinophils in alveolar walls and septa (a). In the alveolar spaces, granulomatous lesions (arrow) and macrophages were observed (b).

TBLB では肺胞壁にはリンパ球，また一部に中等度の好酸球の浸潤が見られた。また，肺胞腔内にはリンパ球，軽度の好酸球さらにマクロファージが認められた。肺胞 II 型上皮は軽度の腫大，過形成が認められた。一部の肺胞腔内でマクロファージの融合した肉芽腫が認められた (Fig. 4)。細気管支は採取されていない。BALF では細胞数は $2.4 \times 10^6/ml$ ，リンパ球の比率は増加し，CD 4/8 は 0.67 と低下していた。

薬剤性肺炎の診断目的で発症前に服薬していたベンザブロック SP® (アセトアミノフェン 0.9 g，塩酸フェニルプロパノールアミン 75 g，マレイン酸クロルフェナミン 7.5 g，リン酸ジヒドロコデイン 24 mg，セラペプターゼ 15 mg，無水カフェイン 75 mg，水酸化アルミニウム炭酸水素ナトリウム共沈物 27 mg を含有) とアセトアミノフェン(ピリナジン®)，メフェナム酸 ポンタール®)，マーズレン S®から考えて，アセトアミノフェン(ピリナジン®)，メフェナム酸(ポンタール®) に対して末梢血で DLST (Drug lymphocyte stimulation test) を行ったところアセトアミノフェンで陽性を示し (Table 2)，本症をアセトアミノフェンによる薬剤性肺炎と診断した。

胸部 X 線写真上陰影の軽快，動脈血液ガスの改善はみられたものの，陰影の残存が認められたことなどから経口にて Prednisolone 30 mg/day の投与を行い陰影は消失，臨床症状，動脈血液ガス，炎症反応などの検査データも正常となった。また，退院後も呼吸器症状の出現は

なく、胸部 X 線写真、動脈血ガスに異常も認められなかった。

考 察

薬剤性肺炎の原因は抗癌剤、抗菌薬をはじめとして漢方薬、鎮痛解熱剤、感冒薬、鎮咳剤などに至るまで報告があり⁵⁾⁻⁸⁾、全ての薬剤で本症を発症させ得る可能性があると言っても過言ではない。治療の目的で使用された薬剤により、副作用として薬剤性肺炎が発症することは避けなければならないし、また早期に診断、対処が要求される。

薬剤性肺炎発症において薬物が抗原として作用するためには薬物が高分子化合物、蛋白・多糖類、重合し易い、代謝物が反応しやすい物質に変化する、着色されているなど本症発症のための好条件が考えられている。しかし、アセトアミノフェンは分子量は 151.17 と小さくなく、代謝はグルクロン酸抱合、硫酸抱合され腎で排出される⁹⁾。また、着色されておらず、決して薬剤性肺炎を発症し易いわけではない。

アセトアミノフェンによるアレルギー反応では皮疹、アナフィラキシーショック、気管支喘息の誘発などの報告があり¹⁰⁾⁻¹³⁾アセトアミノフェン自体によりアレルギー作用を起こすとも考えられている。しかし、本症例を含めこれまでに報告されている本薬剤による薬剤性肺炎例は調べ得た範囲内では 5 例のみで、¹⁾⁻⁴⁾理学的所見、経過の記載からみて、5 例中皮疹の記載は 1 例のみであった。本薬剤による皮疹と薬剤性肺炎の発症機序は同じアレルギー反応と考えられるが、明確な検討はない。

本症例ではアセトアミノフェンの服薬量は少量で、高用量の投与により発症すると言われる肺障害とは考え難く¹⁴⁾⁵⁾、従来言われている抗菌薬による薬剤性肺炎と同様、Coombs & Gell の分類の III 型、IV 型により発症したと考えられる。本症例では IV 型アレルギーの関与を示唆する所見として DLST でアセトアミノフェンが陽性を示し、生検肺組織にリンパ球の浸潤と共に肉芽腫の存在が認められた。また、BALF 中のリンパ球は T cell が主体で本症例においても VI 型アレルギーの関与が示唆された。I 型アレルギー反応を示唆する血清 IgE は本症例では低値であった。

頻度の多い抗菌薬によるアレルギー性薬剤性肺炎と本症例との比較では特に特徴的な検査所見は認められず、類似した検査成績であった。BALF 所見ではリンパ球の増加、軽度の好酸球増加、CD 4/CD 8 比の低下を認め、末梢血では好酸球の軽度の増加が認められた。また、本症で認められた経気管支肺生検組織所見もリンパ球、好酸球の浸潤、肺胞 II 型上皮軽度の腫大、増生、肉芽腫の存在は薬剤性肺炎において比較的頻度の多い組

織所見である¹⁶⁾。

薬剤性肺炎の診断法には未だ確実なものはなく、最も大切な事の一つは本症を疑い、薬剤の服薬状況を聞くことである。本例の原因薬剤であるアセトアミノフェンは市販の感冒薬に含まれ、服薬することが多い薬剤で、ともすれば服薬状況を聴取する際に患者自身が言わなかったり、また医師が薬剤性肺炎の原因薬として見逃している場合も想像され、注意が必要である。

校を終えるに当たり、ご協力いただきました川崎医科大学呼吸器内科科端聡先生、川崎医科大学薬剤部内田真紀先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 北口聡一, 宮沢輝臣, 峯下昌道, 他: アセトアミノフェンによる薬剤誘起性肺炎の 1 例. 日胸疾会誌 1992; 30: 1322-1326.
- 2) 中積泰人, 中積智子, 坂東琢呂, 他: PL 顆粒による薬物性肺臓炎の 1 例. 日胸疾会誌 1994; 32: 1209-1212.
- 3) 久手堅憲史, 川上和義, 嘉数朝政, 他: アセトアミノフェンによる薬剤誘起性肺炎の 1 例. 日胸疾会誌 1993; 31: 1585-1589.
- 4) Kondo K, Inoue Y, Hamada H, et al: Acetaminophen-induced eosinophilic pneumonia. Chest 1994; 104: 291-292.
- 5) 築山邦規, 田坂佳千, 中島正光, 他: 小柴胡湯による薬剤性肺炎の 1 例. 日胸疾会誌 1989; 27: 1556-1561.
- 6) 近藤有好: 病態別の薬物誘発性肺傷害: 間質性肺炎. 最新医学 1990; 45: 962-972.
- 7) 富岡洋海: 特集・間質性肺疾患; 薬物性間質性肺炎. 総合臨牀 1993; 42: 2701-2706.
- 8) 鈴木幹三, 安立 暁, 松浦 徹, 他: 薬剤性肺炎 12 例の臨床的検討. 日胸疾会誌 1991; 29: 698-702.
- 9) 力富直人, 松本慶蔵, 日坂雄二郎, 他: 総合感冒薬中のアセトアミノフェンの生物学的利用率. 医薬品研究 1989; 20: 1176-1180.
- 10) 塩原哲夫: lichenoid tissue reaction と皮膚疾患. 臨皮 1989; 43: 533-537.
- 11) Sontheimer RD, Gilliam JN: Immunologically mediated epidermal cell injury. Springer Semi Immunopathol 1981; 4: 1-15.
- 12) Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G: Clinical pattern of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. J Allergy Clin Immunol 1977; 60: 276-284.
- 13) Settupane RS, Schrank PJ, Simon RA, et al: prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. J Allergy Clin

- Immunol 1995;96:480-485.
- 14) Baudouin SV, Howdle P, O'Grady JG, et al: Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. Thorax 1995;50:399-402.
- 15) Savides MC, Oehme FW: Acetaminophen and its toxicity. J Appl Toxicol 1983;3:96-111.
- 16) 真鍋俊明: 組織パターンからせまる炎症性肺疾患の診断. 金芳堂, 東京, 1991;230-235.

Abstract

Acetaminophen-induced Pneumonitis

Masamitsu Nakajima, Kouichirou Yoshida, Naoyuki Miyashita,
Yoshihito Niki and Toshiharu Matsushima

Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School,
Matsushima 577, Kurashiki

We report a case of drug-induced pneumonitis caused by acetaminophen taken for headache. The patient was a 49-year-old woman who had been taking a common cold drug (Benza BlockSP[®]) containing acetaminophen and an anti-gastritis drug for headache. Seven days after she began taking acetaminophen, fever, dry cough, and dyspnea developed. The patient was admitted to our hospital on December 6, 1996. Chest X-ray films and computed tomography scans revealed ground-glass and reticulonodular opacities. All chemotherapy was discontinued under a presumptive diagnosis of drug-induced pneumonitis. Transbronchial lung biopsy specimens revealed infiltration of lymphocytes and eosinophils into the alveolar walls and interstitium, with granulomatous lesions and macrophages in the alveolar spaces. The patient's chest X-ray findings improved and her symptoms subsided after the medications were stopped. However, she was given oral prednisolone (30 mg/day) because shadows were still evident on chest X-ray films. Prednisolone was effective in removing those shadows. A lymphocyte stimulation test was positive for acetaminophen. Based on the above findings, acetaminophen-induced pneumonitis was diagnosed. To our knowledge, acetaminophen-induced pneumonitis is rare. However, when drug-induced pneumonitis is suspected, common cold drugs containing acetaminophen should be kept in mind.