

## 症 例

## 偶然の再投与により確定診断したカルバマゼピンによる薬剤性肺炎の1例

宇治 正人<sup>1)</sup> 洲鎌 芳美<sup>2)</sup> 松下 晴彦<sup>3)</sup>

**要旨:** 症例は82歳男性。平成13年5月に脳梗塞後遺症のてんかんにて入院し、カルバマゼピンの処方開始となった。同年6月下旬より発熱、倦怠感を認め当科へ入院となった。カルバマゼピンによる薬剤性肺炎と疑診し、薬剤中止とステロイドホルモン投与にて改善した。約1年後のてんかんに対し、同薬剤を他院より投与後、同様の症状を来し当科へ入院した。カルバマゼピン再投与による薬剤性肺炎と確定診断し同治療を行い改善した。いずれの入院でもリンパ球刺激試験は陰性であった。偶然の再投与によって確定診断したカルバマゼピンによる薬剤性肺炎の1例を経験したので報告する。

**キーワード:** 薬剤性肺炎, 誘発試験, 可溶性インターロイキン2受容体, リンパ球刺激試験, リンパ節腫脹

Drug-induced pneumonitis, Challenge test, Soluble interleukin 2 receptor, Lymphocyte stimulation test, Lymphadenopathy

## 緒 言

薬剤性肺炎では、一般的に、リンパ球刺激試験やパッチテストなどの薬物感受性テストが補助診断に有用と考えられている。本症例は、リンパ球刺激試験は陰性であったが、偶然の再投与により薬剤性肺炎と確定診断できたので、考察を加えここに報告する。

症例: 82歳, 男性。

主訴: 発熱, 倦怠感。

既往歴: 77歳 急性心筋梗塞, 心房細動。78歳 左後頭葉の脳梗塞。

現病歴: 平成13年5月下旬に当院脳神経外科へてんかん発作にて入院し、カルバマゼピン400mg/日の処方が開始され退院となった。同年6月下旬より発熱を認め、その後倦怠感も出現してきたため、当院の脳神経外科を受診した。しかし総合感冒薬を処方されるも不変であり、同月25日夜に当科を受診し精査加療目的にて入院となった。

入院時現症: 体温37.8℃, 脈拍72/分不整, 血圧122/74mmHg, 貧血, 黄疸はなく, 頸部・鎖骨上窩リンパ節は触知せず, 心音は清だがリズムは不整であった。呼吸音は特に異常音を聴取しなかった。腹部に特記すべき

異常所見を認めず, 皮疹は認めなかった。

入院時検査 (Table 1): 末梢血での白血球増多や好酸球増多を認めなかった。肝胆道系酵素異常と腎機能異常を認めCRPは陽性であった。可溶性インターロイキン2受容体 (以下sIL-2R) は高値を示していた。動脈血液ガス分析では低酸素血症, 低炭酸ガス血症を認めた。カルバマゼピンによる薬剤性リンパ球刺激試験 (以下DLST) は陰性であった。

入院時胸部X線 (Fig. 1) およびCT所見 (Fig. 2a, b): 胸部X線 (臥位) では両側肺野にスリガラス陰影を認めた。同時に心拡大を認めた。胸部CTでは両側中下肺野背側にground glass opacityを認めた。縦隔リンパ節の腫脹を認めた。心拡大は認めたが心嚢液は認めなかった。

臨床経過 (Fig. 3): 入院時の腹部エコーでも器質的肝胆道系病変を認めなかった。平成13年6月26日に施行した右B<sup>5</sup>からの気管支肺泡洗浄液 (以下BAL) 解析では、回収率72/150ml=48%, 総細胞数は1.0×10<sup>5</sup>/ml, その分画は好中球2.8%, リンパ球53.6%, 好酸球0.4%, 肺胞マクロファージ43.2%, CD4/8比は8.73であった。また、BAL液の一般細菌培養は陰性, 抗酸菌塗抹, 培養は陰性, 同遺伝子増幅反応も陰性であり, 細胞診でも悪性所見は認めなかった。BAL液でのカルバマゼピンに対するDLSTは検体量不足で測定不能であった。鑑別診断として心不全や誤嚥性肺炎, 非定型肺炎などを考えていたが, うっ血肝の所見も無く理学所見も含め心不全は否定的と考え, BALの所見より誤嚥性を含む一般細菌性肺炎も否定的と考えた。非定型肺炎の可能性は否定できないが, カルバマゼピンによる治療歴と発熱, 肝

〒590 0808 大阪府堺市旭ヶ丘中町4 3 1

<sup>1)</sup>大阪府立身体障害者福祉センター附属病院

〒545 8586 大阪府大阪市阿倍野区旭町1 5 7

<sup>2)</sup>大阪市立大学大学院医学研究科病理病態学

〒594 0071 大阪府和泉市府中町4 10 10

<sup>3)</sup>和泉市立病院

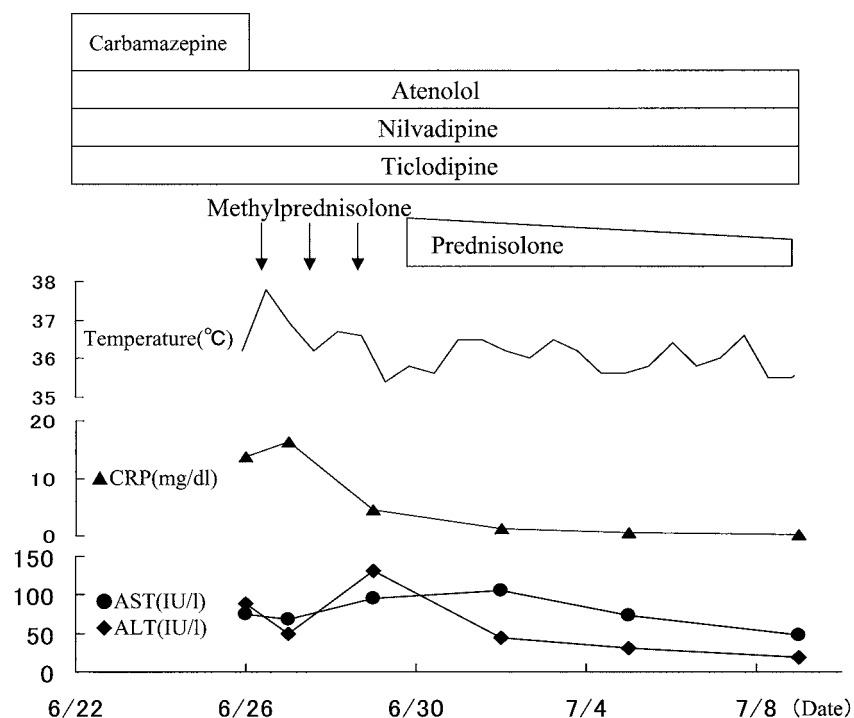


Fig. 3 Clinical course

Table 1 Laboratory data on admission

Complete blood cell count		Biochemistry		Serology	
RBC	386 × 10 <sup>4</sup> / μl	AST	88 IU/l	CRP	13.77 mg/dl
Hb	11.9 g/dl	ALT	75 IU/l	sIL-2R	10,200 U/ml
WBC	6,700 / μl	AIP	603 IU/l	KL-6	425 U/ml
Nt	74.0%	γ-GTP	433 IU/l	ACE	13.8 IU/l
Ly	12.0%	LAP	86 IU/l	Antimycoplasma antibody	1 : 40
Mo	9.0%	LDH	249 IU/l	Arterial blood gas ( room air )	
Eo	0.0%	CK	69 IU/l	pH	7.428
Ba	2.0%	T-Bil	0.7 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	28.6 Torr
Plt	18.7 × 10 <sup>4</sup> / μl	TP	6.1 g/dl	PaO <sub>2</sub>	54.0 Torr
DLST		Alb	3.2 g/dl	SaO <sub>2</sub>	90.0%
carbamazepine ( - )		BUN	28.9 mg/dl		
		Cre	1.4 mg/dl		

障害、肺障害を考慮し、カルバマゼピン誘発性肝障害・肺障害の可能性を強く考えた。鼻カニューラで5.0 l/分の酸素投与を開始し、カルバマゼピンを中止し、メチルプレドニゾロンによるパルス療法を3日間実施した後、プレドニゾロン30 mg/日より処方を開始した。今まで使用していた内服薬（nilvadipine, atenolol, ticlodipineなど）は続行とした。これにより発熱、肝障害、肺障害（Fig. 4, 5a, 5b）は一切の抗菌薬の使用なく改善した。

平成14年6月21日に再びてんかん発作を起こして他院の神経内科に約1週間入院し、カルバマゼピン1,000 mg/日の処方にて退院した。同月29日より発熱、食欲不振を認め当院へ救急搬送された。昨年と同様に、胸部レ

ントゲン写真とCTでは両側にスリガラス陰影と両側胸水を認めた（Fig. 6, 7）。鼻カニューラから3.0 l/分の酸素投与下で酸素飽和度97%と低酸素血症を、そして血液検査では肝障害は認めなかったものの、CRP 18.0 mg/dlと炎症反応の亢進とsIL-2R 4,220 U/mlの高値を認めた。カルバマゼピンの投与1週間後の発症であることから、偶発的な再投与によるカルバマゼピン誘発性肺障害と確定した。カルバマゼピンの投与を中止し、プレドニゾロン30 mg/日の処方を開始し、約1年前と同様に順調な回復を認めた。

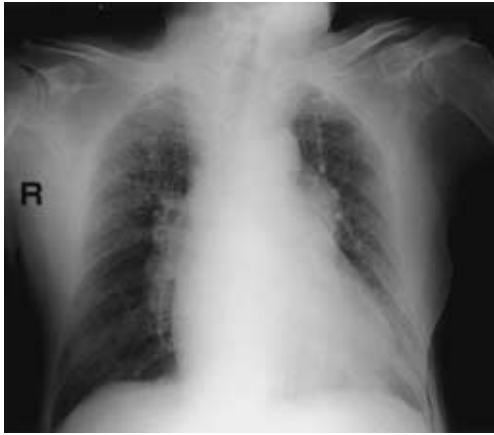


Fig. 1 Chest radiograph on admission showing slight infiltration in both lungs, and cardiomegaly in a supine position

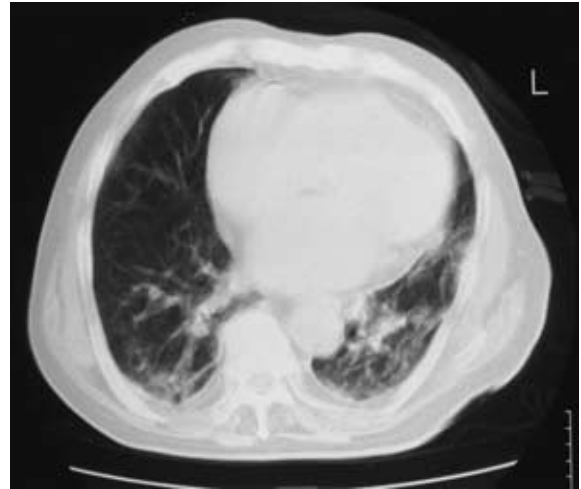


Fig. 2a Chest CT on admission showing ground glass opacity in both lungs, and cardiomegaly

## 考 察

カルバマゼピンの副作用として、肝機能障害、皮疹、リンパ節腫脹などは報告されているが、薬剤性肺炎の報告は必ずしも多いとは言えない<sup>1)~4)</sup>。本症例では間質性肺炎、胸水、縦隔リンパ節腫脹を来していた。

薬剤性肺炎の診断では、DLST やパッチテストなどの薬物感受性テストが陽性となれば、誘発試験をすることなく確定診断とすることが一般的である。しかし、本症例を含め、DLST 陰性で誘発試験陽性となる薬剤性肺炎が存在する。

ここでDLSTの測定原理は、薬剤に感作されたリンパ球と薬剤抗原とが反応しリンパ球が幼若化するという現象を利用し、その幼若化の測定に、DNAの合成の際にリンパ球に取り込まれる<sup>3</sup>H-サイミジンをを用いてその量を測定している。植物から採取された成分である漢方薬では非特異的細胞分裂促進能を持つと言われ、逆にテトラサイクリン類似体はリンパ球増殖の抑制能を有すると言われているので、濃度条件によっては薬剤の抗原性自身による反応ではなく、その薬理作用がリンパ球増殖に関与し<sup>3</sup>H-サイミジンの取り込み量を決定する可能性がある<sup>5,6)</sup>。また、多剤併用や薬剤の代謝産物が抗原となっている場合などは、DLSTは偽陰性率が高いとも言われている<sup>7)</sup>。本症例でもnilvadipine, atenolol, ticlodipineなどを服用しており、多剤使用や代謝産物の影響などはDLST陰性、誘発試験陽性をもたらすと考えられた。そして、リンパ球以外の炎症細胞・肺構成細胞・細胞外基質、ひいては様々なサイトカイン、酵素などが薬剤性肺障害に関わっているとすれば、DLSTだけでそれを証明しようとするのは困難と考えられた。

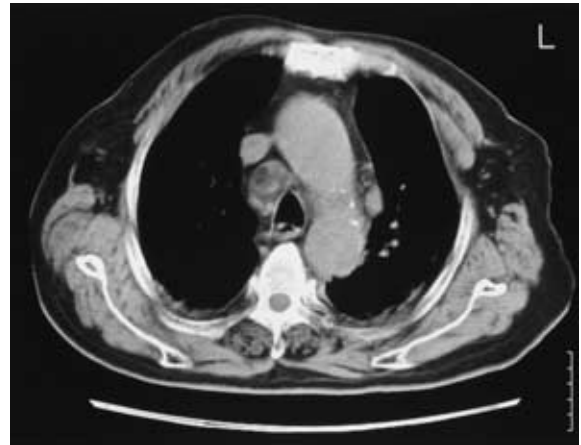


Fig. 2b Chest CT on admission showing mediastinal lymphadenopathy with a small amount of pleural effusion

また、安井らの報告では、誘発試験とDLSTとの関連性は全くないこと、特に抗菌薬では偽陰性が、総合感冒薬・漢方薬では偽陽性が多いこと、そして、DLST陽性・誘発試験陰性の症例もあり、このような場合、患者本人の不利益のみならず不確定な症例を用いた様々な研究成果の信頼性が乏しくなることを伝えている。そして彼ら独自の誘発試験の方法も記載している<sup>8)</sup>。

本症例では経時的追跡は行えなかったが、いずれの入院時もsIL-2Rは高値を示していた。sIL-2Rは、自己免疫疾患、移植臓器拒絶時、結核症など特別な感染症、血液腫瘍などの様々な病態で高値を示し、T, Bリンパ球の活動性のある病態の予後を反映すると報告されている。一方、慢性活動性肝炎患者に対して、インターフェロンと小柴胡湯で治療したときの薬剤性肺炎の活動性



Fig. 4 Chest radiograph during corticosteroid therapy showing resolution of the infiltrative shadow



Fig. 6 Chest radiograph on the second admission showing diffuse infiltrates in both lungs, and cardiomegaly in a supine position

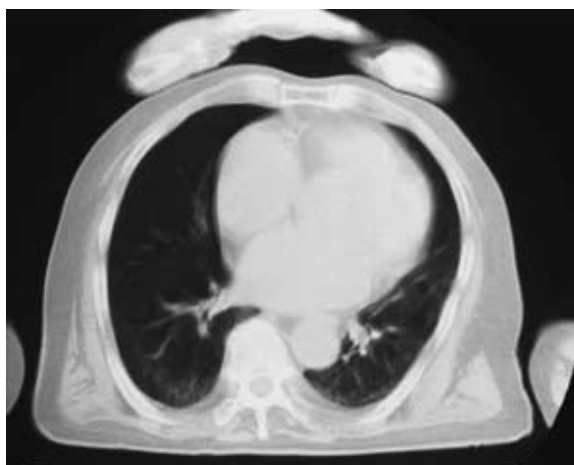


Fig. 5a Chest CT showing improvement of ground glass opacity and cardiomegaly, and pseudobronchiectasis due to respiratory motion

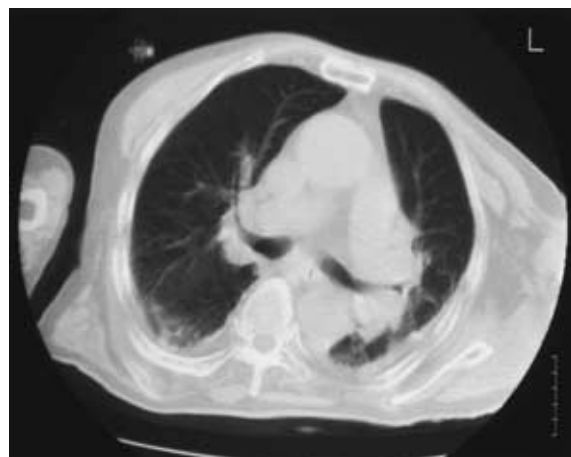


Fig. 7 Chest CT showing ground glass opacity and slight pleural effusion bilaterally

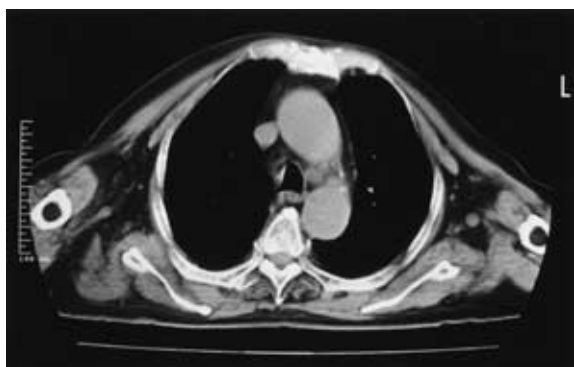


Fig. 5b Chest CT showing decrease in size of mediastinal lymphadenopathy

を、sIL-2 R がよく反映していたという報告もある<sup>9)</sup>。しかし sIL-2 R の薬剤性肺炎における有用性を評価した成績はほとんど無く、今後の検討の余地がある。

以上より、カルバマゼピンを使用する上では薬剤性肺炎という副作用にも留意する必要がある。そして DLST は十分に信頼できる検査法とは言えず、更なる評価が求められる。また、誘発試験では副作用の出現の仕方が予想できないため避けられる傾向があるゆえ、それにとって代わる検査法の開発が期待される。

本論文の要旨は第 60 回日本呼吸器学会近畿地方会（平成 14 年 12 月 14 日兵庫県）において報告した。

#### 引用文献

- 1) King GG, Barnes DJ, Hayes MJ: Carbamazepine-

- induced pneumonitis. *Med J Aust* 1994 ; 160 : 126 127.
- 2 ) Takahashi N, Aizawa H, Takata S, et al : Acute interstitial pneumonitis induced by carbamazepine. *Eur Respir J* 1993 ; 6 : 1409 1411.
- 3 ) Barreiro B, Manresa F, Valldeperas J : Carbamazepine and the lung. *Eur Respir J* 1990 ; 3 : 930 931.
- 4 ) Yates P, Stockdill G, McIntyre M : Hypersensitivity to carbamazepine presenting as pseudolymphoma. *Clin Pathol* 1986 ; 39 : 1224 1228.
- 5 ) 田代真一 : 小柴胡湯による間質性肺炎をめぐって 小柴胡湯と間質性肺炎の関連に関する薬理学・疫学からの検討 . *日本東洋医学雑誌* 1998 ; 49 : 371 381.
- 6 ) Thong YH, Ferrante A : Inhibition of mitogen-induced human lymphocyte proliferative responses by tetracycline analogues. *Clin Exp Immunol* 1979 ; 35 : 443 446.
- 7 ) 長田昌士, 好永順二, 佐々木高伸, 他 : 向精神薬投与中に発症した薬剤性肺臓炎の2症例 . *臨床精神医学* 1990 ; 19 : 1885 1891.
- 8 ) 安井正英, 藤村政樹 : 薬剤誘起性呼吸器疾患の臨床 DLST とチャレンジテストの意義 . *日本胸部臨床* 2003 ; 62 : 885 891.
- 9 ) Ishizaki T, Sasaki F, Ameshima S, et al : Pneumonitis during interferon and/or herbal drug therapy in patients with chronic active hepatitis. *Eur Respir J* 1996 ; 9 : 2691 2696.

### Abstract

## Carbamazepine-induced pneumonitis definitively diagnosed by accidental readministration

Masato Uji, Yoshimi Sugama and Haruhiko Matsushita

Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

An 82-year-old man had been treated by carbamazepine for convulsions. A month later he felt febrile and malaise. Laboratory data revealed liver dysfunction, hypoxemia, and chest radiograph and computed tomography (CT) of the thorax showed ground glass opacity in both lungs and mediastinal lymphadenopathy. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid revealed pulmonary lymphocytosis. Drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) for carbamazepine using peripheral blood lymphocytes was negative. We gave him a possible diagnosis of carbamazepine-induced liver damage and pneumonitis. After stopping carbamazepine, we initiated corticosteroid therapy and he recovered well. One year later he again suffered from convulsions and was treated with carbamazepine in another hospital. A week later he became febrile and suffered appetite loss, and came to our hospital. His chest radiograph and CT again showed ground glass opacity and pleural effusion in both lungs. Along with the laboratory data we established a definitive diagnosis of carbamazepine-induced pneumonitis. We discuss the mechanism of carbamazepine-induced pneumonitis in which the DLST results were negative and the challenge test was positive.