

## ●症 例

鎮咳薬「トニン咳止め液<sup>®</sup>」による薬剤性肺炎を合併した関節リウマチの1例

山下 裕之 井上眞璃子 土屋 遥香 高橋 裕子  
金子 礼志 狩野 俊和 三森 明夫

要旨：関節リウマチ治療中の48歳、男性。右上葉の浸潤影出現にて国立国際医療研究センター膠原病内科入院も外泊するたびに両肺野に広範なすりガラス状陰影を認め、問診を取り直したところ、外泊中、「トニン咳止め液<sup>®</sup>」という鎮咳薬を多量に服用していることが判明し、それに伴う薬剤性肺炎であると診断した。その後、その内服を禁止したところ、外泊を繰り返しても再燃は認められなくなった。末梢リンパ球刺激試験の結果は陰性で過去に「トニン咳止め液<sup>®</sup>」による薬剤性肺炎の報告はないが、本人が意図しない薬剤誘発試験 (drug provocation test : DPT) による再燃増悪という経過が、結果的に原因薬剤同定の根拠となった。本症例のような場合、薬剤性肺炎の可能性も鑑別に挙げることが重要と考えられる。

キーワード：薬剤性肺炎、トニン咳止め液<sup>®</sup>、関節リウマチ、間質性肺炎

Drug-induced pneumonitis, Tonin Sekidome-Eki<sup>®</sup>, Rheumatoid arthritis, Interstitial pneumonia

## 緒 言

薬剤性肺炎の原因として抗菌薬、解熱鎮痛剤、抗癌剤などの報告が多いが、すべての薬剤がその原因になりうる。今回我々は、市販の鎮咳薬である「トニン咳止め液<sup>®</sup>」によって誘起されたと考えられた薬剤性肺炎を合併したリウマチ肺の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：48歳、男性。

主訴：咳漱、喀痰。

既往歴：関節リウマチおよび間質性肺炎 [蜂巢肺を呈した usual interstitial pneumonia (UIP) パターン] (46歳)。

家族歴：母 高血圧・乳癌・関節リウマチ、妹 関節リウマチ。

生活歴：喫煙 20本×28年 (20歳～現在)、アルコール 機会飲酒、職業 会社員。

現病歴：某年8月に他院にて関節リウマチおよび間質性肺炎合併と診断され、ステロイド [プレドニゾン

(prednisolone : PSL) 2~5 mg/day] およびメトトレキサート (methotrexate : MTX) 4~6 mg/week を投与されていた。その後、病院を転々とし、最終的に2年後の10月より PSL 15 mg/day およびタクロリムス (tacrolimus) 3 mg/day にてコントロールされていた。国立国際医療研究センター膠原病科紹介17日前頃より咳漱・喀痰が出現し始め、1週間後、近医受診したところ、CRP 6.32 mg/dl と炎症反応上昇および胸部CT上、肺炎が疑われたため、レボフロキサシン (levofloxacin : LVFX) 500 mg/day 開始するもさらに10日後、再診時 CRP 6.0 mg/dl と改善なく、胸部X線上、右上肺野に新たな浸潤影を認め、同日、当院初回紹介入院となった。

入院時身体所見：身長 169.5 cm、体重 63.1 kg、体温 36.1℃、血圧 104/78 mmHg、脈拍 88/min・整、呼吸回数 16/min。両側下肺野中心に fine crackle を聴取した。皮膚の異常所見や手指の変形はなく、その他身体所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見 (表1)：核の左方移動を伴う白血球増多、および血小板増加、CRP の上昇を認めた。動脈血液ガス分析では正常であったが、血清 KL-6 値は 1,161 IU/ml と上昇を認め、SP-A 値および SP-D 値も 56.6 ng/ml、128.7 ng/ml と上昇傾向にあった。β-D グルカン正常かつ血清中 *Aspergillus* 抗原は陰性であった。喀痰培養では一般細菌に関しては常在菌のみで抗酸菌は検出されなかった。

入院時胸部X線写真：右上葉に浸潤影、両中下肺野に網状影を認めた。

連絡先：山下 裕之

〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

国立国際医療研究センター膠原病内科

(E-mail: hiroyuki\_yjp2005@yahoo.co.jp)

(Received 12 Apr 2013/Accepted 24 Jun 2013)

表 1 入院時検査結果

血算		動脈血酸素分圧 (室内気)	
WBC	20,050/mm <sup>3</sup>	pH	7.407
Neut	80%	PaO <sub>2</sub>	100.6 Torr
Lymph	11%	PaCO <sub>2</sub>	35.5 Torr
Eosino	1%	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.4 mmol/L
Mono	8%	血清学的検査	
RBC	470×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	CRP	5.53 mg/dl
Hb	13.8 g/dl	RF	3,750.0 U/m
PLT	41.4×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	P-ANCA	1.3 U/ml 未満
生化学検査		C-ANCA	1.3 U/ml 未満
ALB	2.9 g/dl	抗核抗体 (IF 法)	40 倍未満
T-bil	0.3 mg/dl	抗 dsDNA 抗体	2.3 IU/ml
GOT	20 IU/L	抗 SS-A 抗体	<5.0 IU/ml
GPT	24 IU/L	抗 SS-B 抗体	<5.0 IU/ml
ALP	292 IU/L	抗 Scl-70 抗体	<5.0 IU/ml
CPK	18 IU/L	抗 CCP 抗体	239.7 U/ml
LDH	274 IU/L	感染症	
BUN	11.1 mg/dl	β-D グルカン	11.6 pg/ml
Cre	0.73 mg/dl	CMV アンチゲネミア	陰性
Na	138 mEq/L	<i>Aspergillus</i> 抗原	0.1 C.O.I.
K	4.7 mEq/L	尿中 <i>Legionella</i> 抗原	陰性
空腹時血糖	109 mg/dl	尿中肺炎球菌抗原	陰性
KL-6	1,161 IU/ml	マイコプラズマ抗体 (CF 法)	4 倍未満
SP-A	56.6 ng/ml	オウム病クラミジア抗体 (CF 法)	4 倍未満
SP-D	128.7 ng/ml	DLST	
		S.I.1.2 (stimulation index)	陰性

入院時胸部 HRCT 写真：両肺の胸膜下や右肺底部を主体として網状影・索状影を認め、蜂巢肺様の所見を認める。それらを背景として両肺にすりガラス状陰影が広範囲に広がっている。両肺上葉（特に右上葉）には多角形状の小葉単位に分布する斑状のすりガラス状陰影を認めた。

入院後経過 (図 1)：国立国際医療研究センター膠原病内科入院後、リウマチ肺の増悪、タクロリムスによる薬剤性肺炎、非定型肺炎などを疑い、入院時よりタクロリムスをシクロスポリン (cyclosporine : CsA) に変更し、感染性肺炎の可能性に対してメロペネム (meropenem : MEPM) 1.5 g/day およびシプロフロキサシン (ciprofloxacin : CPMX) 600 mg/day にて加療開始したところ、第 12 病日の胸部 CT において改善傾向を認めた。しかし、外泊直後の第 23 病日、CRP 19.32 mg/dl と上昇し、胸部 X 線上、両側中肺野のすりガラス状陰影出現、CT では既存の気管支拡張や嚢胞性病変の周囲に広範囲なすりガラス状陰影が出現し (図 2)、発熱などを含め、臨床症状に乏しいものの、血液ガス検査上、pH 7.365, PCO<sub>2</sub> 42.3 mmHg, PO<sub>2</sub> 59.5 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 24.4 mmol/L と低酸素血症も認められた。間質性肺炎の急性増悪と考えられたため、同日よりステロイドパルス療法および後療法として PSL 60 mg/day 投与開始し、並行して基礎にあ

るリウマチ肺が比較的進行性であることを考慮して、特発性肺線維症に対して線維化抑制作用のあるピルフェニドン (pirfenidone) を 600 mg から開始し、1,200 mg まで増量し、継続投与した。第 48 病日の胸部 CT 上、改善傾向を認めたが CRP 3~5 mg/dl の不明炎症が持続した。第 92 病日および第 108 病日の 2 回にわたり外泊直後に CRP 5~6 mg/dl 程度に上昇し、再び、胸部 CT 上、両上葉に斑状のすりガラス状陰影が出現し、前者は発熱および低酸素血症を伴っていた。改めて本人に問診したところ、外泊中毎回、トニン咳止め液® という鎮咳薬を、通常量 1 日あたり 20 ml に対して 240~300 ml と多量に服用していることが判明した。それに伴う薬剤性肺炎を疑い、その内服中止指示したところ、すりガラス状陰影は改善傾向を示し、第 125 病日、軽快退院となった。その後、自宅退院後も間質性肺炎増悪の再燃を認めることなく、外来にてステロイドを着実に減量し、1 年 2 ヶ月後現在、PSL 6 mg まで減量可能となり、関節リウマチに対してはエタネルセプト (etanercept) を導入し、CRP 1.0 mg/dl 未満を維持している。当院初回紹介入院時の胸部 CT 画像陰影の悪化も、入院直前にトニン咳止め液® を多飲していたことが判明しており、薬剤性肺炎であったと考えられた。

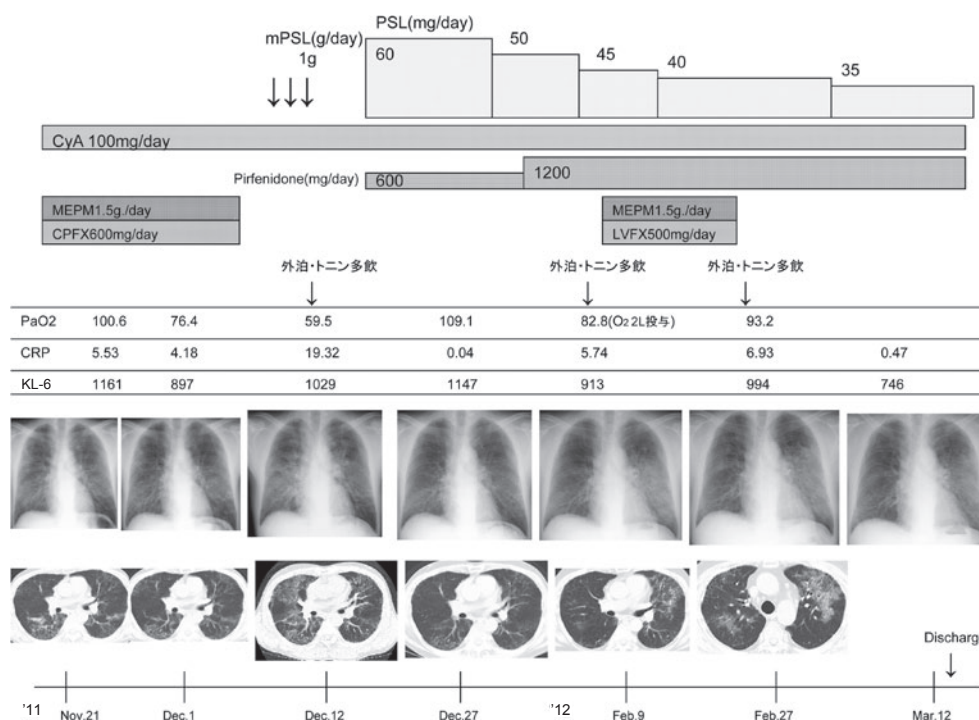


図1 入院後経過表. mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone, CyA : cyclosporin A, MEPM : meropenem, CPF 600mg/day : ciprofloxacin.

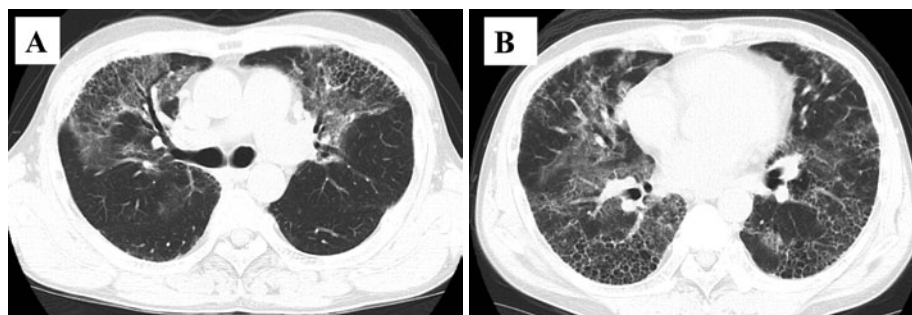


図2 入院後胸部CT所見 (2011年12月12日). (A, B) 両肺に多数の斑状のすりガラス状陰影が出現している. 下肺野では既存のすりガラス状陰影の一部がdenseになっており, 陰影全体が増強している.

## 考 察

薬剤性肺炎を疑った場合には, ①原因となる薬剤の摂取歴, ②薬剤に起因する臨床病型の報告, ③他の原因疾患の否定, ④薬剤の中止による病態の改善, ⑤再投与による増悪などの薬剤性肺障害の診断基準に従って診断する<sup>1)2)</sup>.

本例では, 2012年12月12日の急性の呼吸不全が重篤であり, 薬剤服用について不明のままステロイド治療を行ったこともあり, 間質性肺炎の急性増悪の原因の確定に至らなかった. その後, 外泊のたびに同様の症状が出現することが判明したため, その因果関係が強く考えら

れた. そこで, 詳細に問診を行ったところ, 特に外泊中, トニン咳止め液<sup>®</sup>を過剰服用していることが判明し, 呼吸不全発症に深く関与することが示唆された. 自宅へ帰宅するたびに間質性肺炎が悪化することから過敏性肺臓炎も鑑別に挙げられたが, 退院後, 自宅へ住み続けても間質性肺炎増悪の再燃を認めなかったことから否定的であった.

一方, 本症例はリウマチ肺を伴う関節リウマチ患者であり, ステロイドや抗リウマチ薬など多くの薬物を内服していた背景から, 急性に出現したすりガラス状陰影の原因として, 関節リウマチに伴う間質性肺炎の急性増悪, 非定型肺炎, ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症,

薬剤性肺炎など種々の疾患が鑑別に挙げられた。しかし、上述の薬剤性肺障害の診断基準上、「薬剤に起因する臨床病型の報告がある」以外の4項目を満たしていたため、トニン咳止め液<sup>®</sup>による薬剤性肺炎と診断した。ただし、この鎮咳薬を契機とした既存のリウマチ肺の急性増悪の可能性は残る。

薬剤性肺炎の機序としては、細胞毒性 (toxic action) とアレルギー反応 (allergic reaction) に大別され<sup>3)~5)</sup>、前者は抗癌剤・免疫抑制剤、後者は金製剤・抗菌薬によるものがよく知られている。Allergic reaction は III 型もしくは IV 型アレルギー反応、時に I 型アレルギー反応が関与すると推測されている。本症例では薬剤中止やステロイド投与で改善したことから allergic reaction と考えられ、III 型、IV 型のアレルギー反応の関与が考えられた。しかし、両方の反応を誘発する薬剤もありこの分類について再評価が求められている。

今回、トニン咳止め液<sup>®</sup>に対する DLST 検査は陰性であった。これはステロイド治療を開始してから検査施行までに、長期間を経ていることが影響した可能性がある。トニン咳止め液<sup>®</sup>は、ジヒドロコデインリン酸塩 30 mg, トリメトキノール塩酸塩水和物 6 mg, クロルフェニラミンマレイン酸塩 12 mg, グアヤコールスルホン酸カリウム 270 mg, キキョウエキス 105 mg, バクモンドウエキス 500 mg, セネガエキス 42 mg, ソヨウ流エキス 0.21 ml, 無水カフェイン 62.5 mg が配合された総合鎮咳薬で、比較的 안전한薬剤として我が国で用いられている。実際、本剤による薬剤性肺炎の報告は本例が初めての報告である。これらの成分のうち、被疑薬の可能性として、麦門冬湯の構成生薬でもあるバクモンドウが考えられる。漢方薬による薬剤性肺炎一般に allergic reaction と報告されており<sup>6)7)</sup>、麦門冬湯による薬剤性肺炎は、株式会社ツムラによると、公表された2例<sup>8)9)</sup>を含む計4例の報告に基づき、重大な副作用として1999年12月から使用上の注意に掲載されるようになった。ただし、本例において、トニン咳止め液<sup>®</sup>の各成分のDLSTは施行されておらず、バクモンドウと今回の薬剤性肺炎の因果関係は明確ではない。

これまでに報告された総合感冒薬による薬剤性肺炎の多くで、DLST 陽性所見が主たる診断根拠となっているが、安井らは同症におけるDLSTとDPT (drug provocation test) の間に相関はなかったと報告しており<sup>10)</sup>、診断根拠についてはいまだ一定した見解が得られていない<sup>11)</sup>。また、DLSTにはさまざまな問題点が指摘されている<sup>12)13)</sup>。すなわち、小柴胡湯のように薬剤自体がリンパ球刺激能を有している場合、偽陽性となる可能性があり<sup>14)</sup>、一方、ミノサイクリン<sup>®</sup> (minocycline hydrochloride) のようにリンパ球機能抑制作用を有する薬剤の場

合、偽陰性となる可能性がある。また、MTXについてもDLSTの特異度がきわめて低いことが報告されている<sup>15)</sup>。さらに、ハプテンとして免疫原性を獲得する場合や、代謝産物が原因である場合、薬剤の溶解性の問題などもある。また、ステロイドを服用している際の影響や判定基準の180%<sup>16)</sup>が妥当かといった問題も指摘されているところである。

最も確実な薬剤性アレルギーの証明法はDPTであるが、危険性や患者の心理の問題もあり、実際の臨床においては困難な場合が多いのが現状である。DPTの適応や方法、判定基準の標準化や非侵襲的な新しい検査法が見いだされることが望まれる。本症例は鎮咳薬に対するDLST検査は陰性であったが、本人が意図していないDPTによる再燃増悪という経過が、結果的に原因薬剤同定の根拠となった。このことはDLST検査の限界を意味しており、今後、確固たる検証が求められる。

以上から、薬剤性肺炎の診療にあたっては、比較的安安全と思われる薬物でも原因となりうることを念頭に置き、重症化する前に迅速に診断し適切な治療を行う必要がある。特に総合感冒薬など一般に広く用いられている薬物が原因の場合は、再投与を回避するために患者に十分な問診と指導を行うことが重要であると思われた。また、膠原病における慢性間質性肺炎の急性増悪には、感染症などが引き金となることがよく知られており注意が必要である。同時に、間質性肺炎増悪の原因として薬剤も誘引となることを認識する必要があると思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 2012: 12-35.
- 2) Camus P. Drug induced infiltrative lung diseases. In: Schwartz MI, King TE Jr, ed. Interstitial Lung Disease. 4th Ed. Hamilton: BC Decker, 2003; 485-534.
- 3) Cooper JAR Jr, et al: Drug induced pulmonary disease: Part 1: Cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 321-40.
- 4) Cooper JA Jr, et al. Drug induced pulmonary disease; Part 2: Non-cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 488-505.
- 5) 山田和人, 他. 薬物誘起性間質性肺炎. 呼吸と循環 1998; 46: 657-63.
- 6) 築山邦規, 他. 小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の1例.

- 日胸疾患会誌 1989; 27: 1556-61.
- 7) 富岡洋海. 漢方薬による肺病変. 最新医 1992; 47: 1342-8.
- 8) 赤下志保, 他. 漢方薬が原因となった薬剤性肺臓炎の一症例. 第244回日本内科学会九州地方会 第19回九州支部生涯教育講演会プログラム 1999; 11.
- 9) 鈴木俊郎, 他. 気管支肺胞洗浄液のリンパ球刺激試験により診断された麦門冬湯による薬剤性肺臓炎の一例. 岩手病医学会誌 2004; 44: 47-51.
- 10) 安井正英, 他. 薬剤誘起性呼吸器疾患の臨床～診断: DLSTとチャレンジテストの意義. 吉澤靖之編. 薬剤による呼吸器障害. 東京: 克誠堂出版. 2005; 16-22.
- 11) 安井正英, 他. 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. 日胸臨 2003; 62: 885-91.
- 12) 千田金吾. 薬剤性肺障害におけるリンパ球幼弱化試験の意義と限界. 呼吸器内科 2011; 20: 158-62.
- 13) 安井正英. 薬剤性肺炎の診断. 分子呼吸器病 2004; 8: 459-64.
- 14) 中山雅之, 他. 小柴胡湯における薬剤リンパ球刺激試験 (Drug Lymphocyte Stimulation Test: DLST) の検討. アレルギー 2007; 56: 1384-9.
- 15) 萩原清文, 他. メトトレキサートに対するリンパ球刺激試験 関節リウマチ患者を対象とした特異度の検討と考察. アレルギーの臨 2006; 26: 46-50.
- 16) 内田重行, 他. 薬剤アレルギー性肝障害におけるリンパ球刺激試験 (LST) の基礎的検討. 肝臓 1989; 30: 439-43.

### Abstract

#### A case of rheumatoid arthritis complicated by drug-induced pneumonitis resulting from “Tonin Sekidome-Eki<sup>®</sup>” antitussive administration

Hiroyuki Yamashita, Mariko Inoue, Haruka Tsuchiya, Yuko Takahashi,  
Hiroshi Kaneko, Toshikazu Kano and Akio Mimori  
Division of Rheumatic Diseases, National Center for Global Health and Medicine

The patient was a 48-year-old male undergoing treatment for rheumatoid arthritis and rheumatoid lung disease. He was admitted to this hospital for evaluation of an infiltrative shadow in the right upper lobe of the lung. An elevated inflammatory response and extensive new ground-glass opacities in both lungs were observed following an overnight stay out of the hospital. His symptoms subsided with the first dose of steroid pulse therapy; however, when once again interviewed in detail, it became clear that the patient had taken large doses of “Tonin Sekidome-Eki<sup>®</sup>,” an antitussive agent, during his overnight stay elsewhere and had developed drug-induced pneumonia. Worsening of the interstitial shadows was no longer observed after the patient was prohibited from taking oral “Tonin Sekidome-Eki<sup>®</sup>.” A drug lymphocyte stimulation test (DLST) yielded negative results, and there are no past reports of drug-induced pneumonia resulting from the antitussive agent “Tonin Sekidome-Eki<sup>®</sup>.” In our present patient, however, unintended administration of the culprit drug by the patient himself, i.e., a drug provocation test (DPT), induced a relapse (worsening of symptoms), thereby leading to identification of the culprit drug. Differential diagnoses of existing interstitial pneumonia in patients in an immunosuppressed state include exacerbation of rheumatoid lung disease and opportunistic infections. However, in a patient such as our present case, it is considered important to conduct a detailed interview and to consider a differential diagnosis that includes the possibility of drug-induced pneumonia.