

●症 例

再投与にて診断した N-アセチルシステイン吸入による薬剤性肺障害の 1 例

奥田 良 和田 翔子 大場 智広
小出 卓 天野 雅子 松島 秀和

要旨：症例は 68 歳，男性．特発性肺線維症に対し N-アセチルシステイン (N-acetylcysteine) の吸入を開始した．開始 10 日後より発熱，鼻汁，すりガラス影が出現した．特発性肺線維症急性増悪を疑いステロイドパルス療法を行うも，特発性肺線維症急性増悪としては治療反応性が良好であり，薬剤性肺障害が鑑別にあがり N-アセチルシステインの再投与を行った．再投与後に発熱，鼻汁，すりガラス影が出現し，休薬のみで発熱と陰影は改善した．以上より薬剤性肺障害と診断した．N-アセチルシステインによる薬剤性肺障害の報告は今までなく，貴重な症例と考えられた．

キーワード：N-アセチルシステイン，間質性肺炎，特発性肺線維症，薬剤性肺障害，薬剤負荷試験
N-acetylcysteine, Interstitial pneumonia, Idiopathic pulmonary fibrosis,
Drug-induced pneumonitis, Drug provocation test

緒 言

N-アセチルシステイン (N-acetylcystein: NAC) は，抗酸化作用を有するアミノ酸の一つである．海外で NAC の内服は特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) に有効であると報告する論文が散見されるが¹⁾，我が国では内服薬は承認されていない．我が国で行われた IPF に対する NAC 吸入の多施設前向き臨床試験では，肺活量の低下を抑制し一定の効果を認めた．NAC は副作用が少ない薬として知られており，使用される症例が増加している²⁾．今回我々は，再投与にて診断した NAC 吸入による薬剤性肺障害の 1 例を経験したので報告する．

症 例

症例：68 歳，男性．
主訴：発熱，鼻汁．
既往歴：特記事項なし．
家族歴：兄 間質性肺炎．
喫煙歴：30 本/日×40 年．
職業歴：会社員．

粉塵曝露歴：なし．

住居環境：木造，築 35 年，鳥飼育歴なし，羽毛布団や羽毛製品の使用なし．

現病歴：2005 年に胸部異常影を指摘されさいたま赤十字病院紹介となった．CT にて両側下葉の網状影と蜂巣肺を認めた．膠原病や慢性過敏性肺臓炎などの原因のある間質性肺炎は否定的であり IPF の診断となった (IPF 新重症度分類 I 度)．その後は経過観察のみで進行はなかったが，2013 年に肺活量の低下を認め，同年 7 月 5 日に NAC を開始した [ムコフィリン (Mucoflin) 吸入液 20%® 1 日 2 回 (1 回 2 ml)，オムロン社 NE-U22 を使用]．7 月 15 日に 37℃ の発熱と鼻汁が出現し，抗菌薬 [トスフロキサシン (tosufloxacin)] の内服を開始とするも改善なく，18 日にすりガラス影を認め同日入院となった．

入院時現症：身長 163 cm，体重 65 kg，体温 37.8℃，脈拍 76 回/min，血圧 124/68 mmHg，呼吸回数 14 回/min，SpO₂ 91% (室内気下)．両側下肺野に捻髪音を聴取，その他身体所見に異常は認めなかった．

検査所見 (表 1)：好酸球分画 4.7%，KL-6 904 U/ml，CRP 8.4 mg/dl と上昇し，室内気下で PaO₂ 59 Torr，PaCO₂ 41 Torr と低酸素血症を認めた．

入院時胸部 X 線検査では全肺野に網状影とすりガラス影を認めた．胸部高分解能 CT (HRCT) (図 1) では両側上葉から下葉にすりガラス影と網状影を認めた．

臨床経過 (図 2)：基礎疾患に IPF があり，新たな陰影と呼吸不全の出現から IPF 急性増悪を疑い，トスフロキサシンと NAC を中止としステロイドパルス療法を

連絡先：奥田 良
〒338-8553 埼玉県さいたま市中央区上落合 8-3-33
さいたま赤十字病院呼吸器内科
(E-mail: b980013@yahoo.co.jp)
(Received 23 Oct 2013/ Accepted 20 Nov 2013)

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry			Serology	
WBC	5,130/ μ l	TP	6.9	g/dl	CRP	8.4 mg/dl
Neu	60.6%	Alb	3.7	g/dl	ANA	40 titers
Lymph	23.4%	T-Bil	0.6	mg/dl	RF	4 IU/L
Mono	10.9%	AST	14	IU/L	Anti-SS-A Ab	<7.0 U/ml
Eos	4.7%	ALT	9	IU/L	Anti-SS-B Ab	<7.0 U/ml
RBC	4.67×10^6 / μ l	LDH	214	IU/L	Anti-Scl-70 Ab	<7.0 U/ml
Hb	14.9 g/dl	ALP	181	IU/L	Anti-Jo-1 Ab	<7.0 U/ml
Ht	44.8%	BUN	15	mg/dl	Anti-CCP Ab	<0.6 U/ml
Plt	18.2×10^4 / μ l	Cr	0.77	mg/dl	MPO-ANCA	<1.0 EU
		Na	140	mEq/L	Ig-G	1,058 mg/dl
Blood gas analysis (room air)		Cl	107	mEq/L	DLST [S.I.(%)]	
pH	7.447	K	4.2	mEq/L	Tosufloxacin	135%
PaCO ₂	41 Torr	KL-6	904	U/ml	N-Acetylcysteine	1,863%
PaO ₂	59 Torr	SP-D	81.9	ng/ml		
HCO ₃ ⁻	27.7 mmol/L					
SaO ₂	91.6%					



図1 胸部HRCT. 両側上葉から下葉にすりガラス影と網状影を認める.

考 察

NACは3つのアミノ酸から構成されたグルタチオンの前駆物質で、抗酸化作用があると考えられている。特発性肺線維症の気道分泌液や肺胞上皮細胞内では抗酸化物質が減ることが知られている³⁾。NAC吸入にて抗酸化物質を補充し酸化物質と抗酸化物質とのバランスを改善させることで、特発性肺線維症の治療となる可能性が指摘されている⁴⁾。我が国で行われたIPFに対するNAC吸入の多施設前向き臨床試験では、肺活量の低下を抑制し一定の効果を認めており²⁾、さいたま赤十字病院では倫理委員会の承認を得てIPFに対してNAC吸入を行っている。またNACは副作用が少なく、IPFの治療薬のなかでは比較的 safely 使用することができる薬と考えられている¹⁾²⁾。

薬剤性肺障害診断の基本は除外診断であり、確定診断が困難なことが多い。再投与による薬剤負荷試験は信頼性の高い診断基準との報告があるが⁵⁾、薬剤負荷試験はアナフィラキシー症候群や急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)などをきたすおそれがあり、実際の臨床現場では行われることは少ない。IPFの治療薬として有効性が示されているのは、NACとピルフェニドン (pirfenidone) の2剤である。NACに代わるIPF治療薬はピルフェニドンのみであり、本症例においてはNACによる薬剤性肺障害の有無をみきわめる必要があると判断し、インフォームドコンセントを得たうえで薬剤負荷試験を行った。『薬剤性肺障害の診断・治療の手引き』⁶⁾の薬剤性肺障害診断基準①～⑤を本症例はすべて満たし、NACによる薬剤性肺障害と診断した。また、吸入器の汚染による真菌や細菌吸入の可能性も考え、入院後に吸入器を点検するも

行った。後療法はプレドニゾロン (prednisolone) 0.5 mg/kg/day (30 mg/day) とした。第6病日のCTでは入院時に認めた両側すりガラス影の消退を認めた。IPF急性増悪の経過としては陰影の改善が速く、入院時に施行した薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) においてNACのみが陽性でありNACによる薬剤性肺炎を疑った。第13病日にprednisoloneを中止とし、第19病日にNAC吸入を再開した。再投与6時間後に38℃の発熱とSpO₂の低下を認め、CTでは両側上葉にすりガラス影が再度出現した。今回はステロイドの投与は行わずNAC吸入の中止のみで経過を追ったところ、速やかに発熱と呼吸不全とすりガラス影の改善を認めた。

①NAC吸入後に発現した肺障害、②感染症などの他疾患は否定的であること、③DLST陽性、④再投与陽性、以上よりNACによる薬剤性肺障害と診断した。その後は無治療にて再発なく経過している。

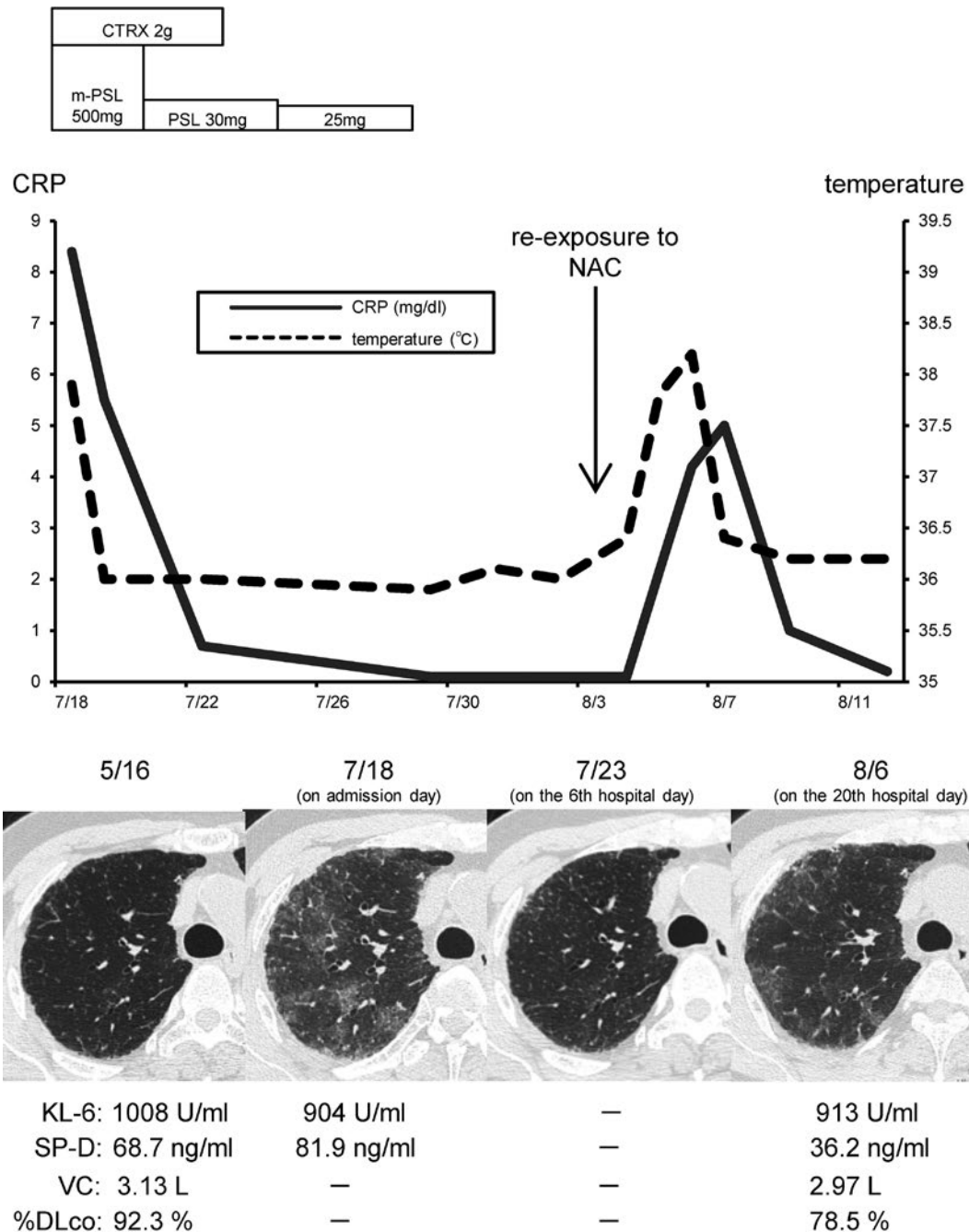


図2 臨床経過. 入院時に認めた両側すりガラス影は第6病日にいったん改善したが, NAC再投与後の第20病日に再増悪した. CTRX: ceftriaxone, CRP: C-reactive protein, KL-6: Krebs von den Lungen-6, NAC: N-acetylcysteine, %DLco: percentage predicted diffusion capacity of the lung for carbon monoxide, PSL: prednisolone, SP-D: surfactant protein D, VC: vital capacity.

汚染がなく, 再吸入開始前に吸入器の洗浄も行った.

我々が検索した範囲では, NACと同様に去痰作用のあるL-カルボシステイン(L-carbocisteine)による薬剤性肺障害の報告はあったが⁷⁾, NAC吸入や内服による薬剤性肺障害を発症した報告はなかった.

今回我々は, NAC吸入による薬剤性肺障害を報告した. 有効な薬物療法の選択肢が少ないIPF症例において,

安全性が高いNAC吸入が今後さらに行われると考えられるが, 本症例のように, NACによる薬剤性肺障害が存在することを認識すべきである. また, IPF急性増悪とNACによる薬剤性肺障害の鑑別は困難であるが, IPF急性増悪よりも経過が良好な症例において薬剤性肺障害を鑑別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) Demedts M, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2292-42.
- 2) Homma S, et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2012; 17: 467-77.
- 3) Behr J, et al. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis: adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1897-901.
- 4) Hunninghake GW, et al. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2285-7.
- 5) Choquet-Kastylevsky G, et al. Drug allergy diagnosis in humans: possibilities and pitfalls. *Toxicology* 2001; 158: 1-10.
- 6) 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.
- 7) Kudo K, et al. A definite case of (L)-carbocysteine-induced pneumonia with CATCH22 syndrome. *Intern Med* 2013; 52: 97-100.

Abstract

A case of pneumonitis induced by the inhalation of N-acetylcysteine

Ryo Okuda, Shouko Wada, Tomohiro Ohba, Takashi Koide,
Masako Amano and Hidekazu Matsushima

Department of Respiratory Medicine, Saitama Red Cross Hospital

A 68-year-old man with idiopathic pulmonary fibrosis initiated inhaled N-acetylcysteine monotherapy. Ten days after the start of therapy, fever, nasal discharge, and new ground-glass opacities were observed. Drug-induced pneumonia was suspected because the reaction to the prednisolone pulse therapy was too good for an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. After a drug provocation test was performed, allergic reactions (fever, nasal discharge, and ground-glass opacities) were observed. Following discontinuation of inhaled N-acetylcysteine, the symptoms and ground-glass opacities improved. Based on the clinical course and available data, this patient was diagnosed as having pneumonitis induced by the inhalation of N-acetylcysteine. This report might be the first description of pneumonitis induced by the inhalation of N-acetylcysteine.