

## ●症 例

## 総合感冒薬の偶然の再投与でアセトアミノフェンによる 薬剤性肺炎と診断した1例

佐々木 茜<sup>a,b</sup> 村田 研吾<sup>b</sup> 佐藤 祐<sup>b</sup> 和田 暁彦<sup>b</sup> 高森 幹雄<sup>b</sup>

要旨：症例は80歳，女性．アセトアミノフェンを含有するカロナール<sup>®</sup>内服後に発熱，呼吸困難が出現し東京都立多摩総合医療センターに入院．気管支肺胞洗浄液中好酸球増多から好酸球性肺炎と診断．薬剤中止とステロイド投与で改善した．半年後にアセトアミノフェンを含有するカフコデ<sup>®</sup>Nを内服し呼吸困難が再度出現した．病歴，末梢血好酸球増多とCT所見から薬剤性肺炎の再発と診断．薬剤中止とステロイド投与で速やかに改善した．アセトアミノフェンによる薬剤性肺炎が同薬を含む総合感冒薬の偶然の再投与で証明され，また合剤処方における注意を喚起する貴重な症例と考えた．

キーワード：薬剤性肺炎，好酸球性肺炎，気管支肺胞洗浄，アセトアミノフェン，ドラッグチャレンジテスト  
Drug-induced pneumonitis, Eosinophilic pneumonia, Bronchoalveolar lavage, Acetaminophen, Drug-challenge test

### 緒 言

アセトアミノフェンによるとされる薬剤性肺炎は1992年に北口らが報告して以降，散見されるようになった<sup>1)~3)</sup>．薬剤性肺炎の原因薬剤の同定には負荷試験がgold standardとされているが，危険性が高いため負荷試験でアセトアミノフェンが原因薬剤であることを確認した報告は，我々の検索した限りみられない．今回，アセトアミノフェンによる薬剤性肺炎が，同薬を含有する総合感冒薬の偶然の再投与によって確認できた貴重な症例を経験したので，報告する

### 症 例

患者：80歳，女性．

主訴：発熱，呼吸困難．

既往歴：心筋梗塞，左腎癌，くも膜下出血，RS3PE症候群．

生活歴：喫煙，飲酒なし．

内服薬：ワーファリン<sup>®</sup>，アローゼン<sup>®</sup>，バファリン<sup>®</sup>，プラビックス<sup>®</sup>，パリエット<sup>®</sup>，アーチスト<sup>®</sup>，プロブレ

ス<sup>®</sup>，ノイロトロピン<sup>®</sup>，ベシケア<sup>®</sup>，カロナール<sup>®</sup>．

現病歴：右変形性股関節症に対して某年5月からカロナール<sup>®</sup> (Calonal<sup>®</sup>) が処方された．15日後から咳嗽，呼吸困難が出現．発熱も認めため近医を受診し，その8日後東京都立多摩総合医療センター呼吸器内科（以下，当科）を紹介受診．精査加療目的に同日入院となった．

初回入院時身体所見：身長147cm，体重47kg，体温39.2℃，血圧114/50mmHg，脈拍85/min・整，呼吸数24/min，SpO<sub>2</sub>83%（室内気）．両側肺野にcoarse cracklesを聴取するほかは明らかな異常所見を認めなかった．

検査所見（表1）：末梢血の好酸球上昇と貧血，CRP，KL-6，SP-Dの上昇を認めた．

胸部X線（図1）：両側全肺野で中下肺野優位に肺門部を中心として非区域性に広がる浸潤影を認めた．

胸部CT（図2）：両側とも肺野は全体に高吸収で，斑状に分布するconsolidationと気管支透亮像を認めた．気管支血管束と小葉間隔壁は肥厚し，わずかな胸水を伴っていた．縦隔リンパ節の腫大は認められなかった．

経過：入院後ただちに気管支鏡検査を施行した．酸素化不良のため生検は施行せず，気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）のみ施行した．BAL液中の好酸球分画は45%と増加しておりCD4/CD8比の低下を認めた（表1）．以上から好酸球性肺炎と診断．3ヶ月以内に新規内服した薬剤はカロナール<sup>®</sup> [主成分：アセトアミノフェン (acetaminophen)] のみであったことから同剤による薬剤性好酸球性肺炎と考え，入院当日からカロナール<sup>®</sup>のみ中止し，入院6日目より3日間メチルプレ

連絡先：佐々木 茜

〒260-8677 千葉市中央区亥鼻1-8-1

<sup>a</sup>千葉大学医学部附属病院呼吸器内科

<sup>b</sup>東京都立多摩総合医療センター呼吸器内科

(E-mail: meryroro55@yahoo.co.jp)

(Received 18 Mar 2014/Accepted 14 Jul 2014)

表 1 初発時および再発時の検査所見, 気管支肺胞洗浄所見

1回目		2回目	1回目		2回目	気管支肺胞洗浄液所見 (初発時)	
WBC	8,900	10,700/ $\mu$ l	IgE	86	347 IU/ml		部位
Neu	66	75%	ANA	<40		回収量	72 ml
Lym	15	9%	抗 ds-DNA 抗体	<10	IU/ml	回収率	48%
Eos	12	9%	抗 scl-70 抗体	<7	U/ml	細胞数	1.8 $\times$ 10 <sup>5</sup> /ml
Mono	7	7%	抗 SS-A 抗体	<7	U/ml	Eos	45%
Hb	10.0	11.5 g/dl	抗 SS-B 抗体	<7	U/ml	Lym	32%
PLT	41.9 $\times$ 10 <sup>4</sup>	23.6 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	MPO-ANCA	<10	<10 EU	Neu	14%
BUN	20.7	25.3 mg/dl	PR3-ANCA	<10	<10 EU	Macro	9%
Cre	0.97	0.88 mg/dl	抗 GBM 抗体	<2	U/ml	CD4/8	0.95
LDH	271	194 IU/L	抗アスペルギルス抗体	(-)	(-)	一般細菌培養	(-)
T-Bil	0.3	0.5 mg/dl	アスペルギルス特異的 IgE		$\leq$ 34 UA/ml	抗酸菌培養	(-)
AST	29	23 IU/L	尿中肺炎球菌抗原	(-)	(-)	DLST (S.I.)	
ALT	17	15 IU/L	尿中レジオネラ抗原	(-)	(-)	カロナール <sup>®</sup>	539%
CRP	6.33	4.24 mg/dl	鼻腔インフルエンザ A 抗原	(-)	(-)	カフコデ <sup>®</sup> N	197%
NT-proBNP	1,800	2,969 pg/ml	鼻腔インフルエンザ B 抗原	(-)	(-)		
KL-6	1,173	192 U/ml	動脈血液ガス分析 (6 L リザーバーマスク)				
SP-D	240	175 ng/ml	pH	7.444	7.527		
			PaO <sub>2</sub>	84.8	89.9 Torr		
			PaCO <sub>2</sub>	29.1	21.4 Torr		
			HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	19.6	17.6 mmol/L		



図 1 初発時胸部 X 線. 両側全肺野で中下肺野優位に肺門部を中心として非区域性に広がる浸潤影を認めた.



図 2 初発時胸部単純 CT. 両側とも肺野は全体に高吸収で, 斑状に分布する牽引性気管支拡張を伴う consolidation と気管支透亮像を認めた. 気管支血管束と小葉間隔壁は肥厚し, わずかな胸水を伴っていた. 縦隔リンパ節の腫大は認められなかった.

ドニゾロン (methylprednisolone) 500 mg/日のステロイドセミパルスを施行したところ酸素化, 陰影は速やかに改善. 治療開始3日後に末梢血の好酸球 0/ $\mu$ l まで減少した. ステロイドは約1ヶ月かけて漸減, 中止した. カロナール<sup>®</sup>の薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test: DLST) は陽性だった. アセトアミノフェンの服用を禁止し, 近医にも情報提供を行った.

翌年1月に鼻汁, 37°C 台の発熱が出現し同近医を受診. 急性上気道炎と診断され, カフコデ<sup>®</sup>N (Coughcode<sup>®</sup>-N) を処方された. 3日後に呼吸困難が出現したため, 当科

を救急受診した.

再入院時身体所見: 体温 38.8°C, 血圧 132/50 mmHg, 脈拍 87/min・整, 呼吸数 36/min, SpO<sub>2</sub> 99% (酸素マスク 6 L/min). 両側肺野に coarse crackles を聴取するほかは異常所見を認めなかった.

検査所見 (表 1): WBC, 好中球, 好酸球, CRP の上昇を認めた.

胸部 CT (図 3): 前回と同様に, 両側肺野に斑状に分布する consolidation を認め, その内部には牽引性気管支拡張を伴っていた. 気管支血管束と小葉間隔壁も肥厚

し、わずかな胸水を伴っていた。

臨床経過：処方されたカフコデ<sup>®</sup>Nにアセトアミノフェンが含有されていること、所見が前回入院時と類似していることからアセトアミノフェンによる薬剤性肺炎の再発と診断し、ベタメサゾン (betamethasone) 8 mg を3日間投与し、以後漸減した。当初の上気道炎症状もあったため感染症を合併している可能性を考えて、セフトリアキソン (ceftriaxone)、アジスロマイシン (azithromycin) を併用したが、細菌学的検査では感染は証明されなかった(表1)。なおカフコデ<sup>®</sup>NのDLSTも陽性だった。治療開始2日後には酸素化、胸部X線所見が改善し、末梢血の好酸球が0/μlまで減少した。治療開始4日後には酸素投与は不要となり、胸部X線では肺病変を指摘することはできなくなったが、7日目に下部消化管穿孔を発症し、緊急手術を行ったものの、その後死亡した。手術後の病理組織から、下部消化管穿孔の原因は偶発したS状結腸の憩室炎によるものと考えられた。

## 考 察

本例は、初回エピソードのときに約1週間の経過の発熱、咳嗽で来院し、両肺野の浸潤影、末梢血好酸球増多、BAL液中好酸球数が45%と増加していたことから急性好酸球性肺炎と診断した。急性好酸球性肺炎は我が国では喫煙が誘因であることが多く、そのほか寄生虫、真菌、human immunodeficiency virus (HIV) などの感染症、アレルギー性肉芽腫性血管炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症や薬剤に対する反応なども誘因となることが知られている<sup>4)</sup>。本例は非喫煙者であり、環境の変化もないことから喫煙によって誘発された可能性は低い。また、生肉摂食歴はなく、便虫卵検査陰性、BAL液の真菌培養陰性、抗HIV抗体陰性より、感染症による好酸球性肺炎の可能性も否定的であった。喘息の既往や末梢神経障害を示す所見はなく、MPO-ANCAは陰性であったことからアレルギー性肉芽腫性血管炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の可能性も低い。

本例では初回入院時、9種類の薬剤を常用しており、さらに発症15日前に新しくカロナール<sup>®</sup>を開始されていた。薬剤性の急性好酸球性肺炎では、原因薬剤開始後から発症までの期間が短い急性型もある<sup>5)</sup>が、長期服用後に薬剤性肺炎が発症することもあり<sup>6)</sup>、1回目のエピソードのときにカロナール<sup>®</sup>が原因薬剤であると断定することはできない。

DLSTは薬剤性肺炎の原因薬剤を同定する検査として我が国で普及している。患者のリンパ球を培養し、薬剤性肺炎の被疑薬を添加することで感作リンパ球のチミジンの取り込みが増えるかどうかをみるのであるが、薬剤自体がリンパ球の活性に影響を与える場合には感作の有

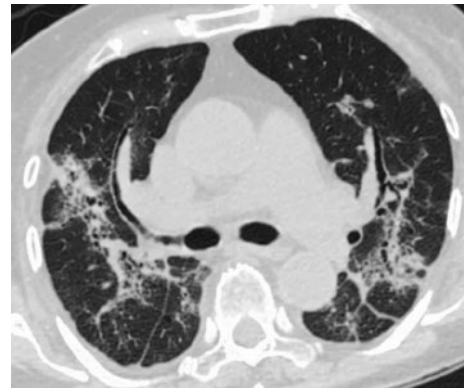


図3 再発時胸部単純CT。前回と同様に、両側肺野に斑状に分布するconsolidationを認め、その内部には牽引性気管支拡張を伴っていた。気管支血管束と小葉間隔壁も肥厚し、わずかな胸水を伴っていた。

無を見分けることは困難である。薬剤がハプテンとして肺障害を起こしている場合、薬剤の代謝産物が原因である場合には偽陰性となる。陽性は感作を示唆するが、それが肺障害の発症を示すわけではない。したがって本例はカロナール<sup>®</sup>のDLSTが陽性であったが、肺障害の原因薬剤がいずれであるか1回目の肺障害のときには確定はできなかった。

2回目の入院の際は、カフコデ<sup>®</sup>N服用開始3日目と1回目よりも早く呼吸困難を生じた。薬剤性肺炎の再発時に、発症までの時間が短い例が報告されている<sup>7-9)</sup>。発熱、両側肺野の浸潤影、末梢血好酸球増多など前回と類似していること、重篤な呼吸不全であったことから気管支鏡検査は行わず薬剤性好酸球性肺炎の再発と診断して治療を開始した<sup>5)</sup>。2回目のステロイドによる治療に対する反応性は良好であり、これも好酸球性肺炎の治療経過に矛盾しないと考えられる。

カフコデ<sup>®</sup>Nは、アセトアミノフェン、ジプロフィリン、ジヒドロコデインリン酸塩、dl-メチルエフェドリン塩酸塩、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩、プロモパレル尿酸を含有する総合感冒薬であり、アセトアミノフェンを主成分とするカロナール<sup>®</sup>とアセトアミノフェンが共通する。

再投与による再発は薬剤性肺炎の診断の中核であると考えられている<sup>6)10)</sup>。しかし再投与は重度の肺障害や死亡の危険性もあり、一般的に行うことは難しく、偶発の再投与によるものが多い<sup>7)8)</sup>。再投与で確認できたアセトアミノフェンによる薬剤性肺炎の症例は、我々が検索しえた範囲ではみられなかった。本例では1回目の入院の後、指導にもかかわらずアセトアミノフェン配合剤の処方を受けてしまった。図らずも再投与によってアセトアミノフェンが原因薬剤であることを示すことになった。

アセトアミノフェンは医療用 64 (うち配合剤 12) 剤, 一般用 898 剤と, きわめて多数の医薬品に含有されている<sup>11)</sup>. 一般薬を含む他のアセトアミノフェン配合剤でも薬剤性肺炎が報告されており<sup>12)~14)</sup>, 配合剤処方においては成分の確認とともに, 患者への指導も重要であると考えられる.

薬剤性肺炎の臨床病型は多彩であり, 日本呼吸器学会では近年 7 種類に整理された<sup>9)</sup>. 薬剤ごとで病型の傾向があるとされる. アセトアミノフェンではさまざまな病型が報告されているものの好酸球性肺炎も報告<sup>2)</sup>され, Pneumotox<sup>15)</sup>にも同様の記載がある. 阿南らは我が国のアセトアミノフェンによる薬剤性肺炎をまとめ, BAL 液中の白血球分画は一定の傾向はみられなかったと述べている<sup>3)</sup>. しかし本症例を含めると BAL を行うことができた 12 例中 9 例 (75%) で好酸球分画が 2% 以上に増加しており, BAL 液中好酸球増多はアセトアミノフェンによる薬剤性肺炎の特徴の一つである可能性が示唆される.

本症例はアセトアミノフェンの再投与により診断され, しかも再投与された薬剤は配合剤であった貴重かつ教訓的な症例と考える. 配合剤の処方時には成分の確認とアレルギー歴の確認が必要であると考えられた.

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) 北口聡一, 他. アセトアミノフェンによる薬剤誘起性肺炎の 1 例. 日胸疾患会誌 1992; 30: 1322-6.
- 2) Kondo K, et al. Acetaminophen-induced eosinophilic pneumonia. Chest 1993; 104: 291-2.
- 3) 阿南栄一郎, 他. イブプロフェンを含む複数の薬剤

が原因と考えられた薬剤誘起性好酸球性肺炎の 1 例. 日呼吸会誌 2009; 47: 443-7.

- 4) James N, et al. Drug-induced eosinophilic lung disease. Clin Chest Med 2004; 25: 77-88.
- 5) 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; 43-4.
- 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; 1-3.
- 7) 宇治正人, 他. 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. 日呼吸会誌 2005; 43: 150-4.
- 8) 鈴木亜衣香, 他. 意図せぬ再投与で再燃したクロルプロマジンによる薬剤性肺障害の 1 例. 日呼吸会誌 2013; 2: 223-7.
- 9) 奥田 良, 他. 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. 日呼吸会誌 2014; 3: 300-3.
- 10) Camus P et al. Interstitial disease induced by drugs and radiation. Respiration 2004; 71: 301-26.
- 11) 医薬品医療機器情報提供ホームページ. <http://www.info.pmda.go.jp/>
- 12) 中山聖子, 他. 総合感冒薬「セラピナ顆粒®」による薬剤性肺炎を合併したリウマチ肺の 1 例. 日呼吸会誌 2006; 44: 959-63.
- 13) 村田研吾, 他. エスタックゴールド®による薬剤誘起性肺炎の 1 例. 千葉医誌 1999; 75: 242.
- 14) 中積泰人, 他. PL 顆粒®による薬剤性肺臓炎の 1 例. 日胸疾患会誌 1994; 32: 1209-12.
- 15) Pneumotox. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. <http://www.pneumotox.com/>

**Abstract****A case of drug-induced eosinophilic pneumonia caused by acetaminophen that was diagnosed by accidental readministration of the combination remedy for colds**Akane Sasaki<sup>a,b</sup>, Kengo Murata<sup>b</sup>, Yu Sato, Akihiko Wada<sup>b</sup> and Mikio Takamori<sup>b</sup><sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Chiba University Hospital<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

An 80-year-old woman was admitted to our hospital because of dyspnea and fever. She had been taken Calonal<sup>®</sup>, which includes acetaminophen as the active ingredient. Increased eosinophils in bronchoalveolar lavage fluid suggested that she had an eosinophilic pneumonia (EP). Her pulmonary involvement resolved after discontinuation of acetaminophen and administration of corticosteroid. Six months later, she visited our hospital again because of dyspnea. She had been taking Coughcode<sup>®</sup>-N, a combination cold remedy that contains acetaminophen, before the arrival. The patient's history, increased eosinophils in the peripheral blood, and the radiologic findings were consistent with a relapse of drug-induced EP caused by acetaminophen. Pulmonary involvements improved immediately after discontinuation of acetaminophen and the administration of corticosteroid. This valuable case diagnosed by readministration of acetaminophen as a combination remedy underlines that acetaminophen can induce EP and that we must pay special attention when prescribing combination products.