

●症 例

多彩な病理像を認めた carbamazepine による薬剤性肺障害の 1 例

小川 純一^a 山内 広平^b

要旨：35 歳，女性。X 年 1 月末，統合失調症再発のため向精神薬内服を開始。4 月 20 日頃発熱と咳嗽が出現し，4 月 30 日当院紹介。胸部 X 線，単純 CT 上びまん性すりガラス影を認めた。5 月 7 日胸腔鏡下肺生検施行し多彩な病理像を認めた。薬剤性肺障害と判断し，carbamazepine を休薬，陰影の改善を認めた。Carbamazepine による薬剤性肺障害は eosinophilic pneumonia や organizing pneumonia パターンは知られているが，本症のような病理像報告は認めず，貴重な症例と考えられた。

キーワード：カルバマゼピン，薬剤性肺障害

Carbamazepine, Pulmonary toxicosis

緒 言

薬剤性肺障害は時に急速進行性であり，病理診断を得られることが少ない。また病理形態学的には薬剤により既知の特発性びまん性肺疾患に類似したパターンをとりうるが知られており，カルバマゼピン (carbamazepine: CBZ) は好酸球性肺炎 (eosinophilic pneumonia: EP) や器質化肺炎 (organizing pneumonia: OP) のパターンをとることが知られている¹⁾²⁾。今回我々は，統合失調症の治療経過中に合併し肉芽腫を中心とした多様な病理組織像を呈した，CBZ による薬剤性間質性肺炎の 1 例を経験したので，文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：35 歳，女性。

主訴：発熱，呼吸困難。

家族歴：特記事項なし。既往歴：Sjögren 症候群 (29 歳)，統合失調症 (30 歳)。喫煙歴：なし。アレルギー歴：なし。職業歴：事務職。環境歴：特記事項なし。内服薬歴：30 歳から向精神薬の内服，34 歳で自己中断。

現病歴：X 年 1 月末に統合失調症の再発のため治療目的で精神科に入院，向精神薬の投薬 [50% CBZ 500 mg

分 3，レボメプロマジン (levomepromazine: LPZ) 100 mg 分 4，クエチアピン (quetiapine: Que) 300 mg 分 3] を開始した。2 月 15 日に退院するが，4 月 20 日頃より発熱と咳嗽が出現し近医内科を受診。感冒薬の内服治療を行ったが症状が改善せず胸部 X 線写真上両側すりガラス状陰影を認めたため，4 月 30 日当院紹介となる。Sjögren 症候群については無治療経過観察であった。

入院時現症：身長 151 cm，体重 43 kg，体温 37.7°C，呼吸数 30 回/min，血圧 92/72 mmHg，脈拍 95/min。胸部聴診上は異常呼吸音を聴取せず，心雑音も聴取されなかった。腹部に異常なく，神経学的異常所見を認めず。下腿浮腫なし。Raynaud 症状や手指の腫脹なし。手背の硬化なし。ヘリオトロープ疹や筋力低下，筋把握痛認めず。

入院時検査所見 (表 1)：白血球 5,600/μl，好酸球 8.2% と軽度増加を認めた。また CRP 9.26 mg/dl，抗核抗体 320 倍 (speckled)，抗 RNP 抗体 401.4 U/ml，抗 SS-A 抗体 500 U/ml 以上と，高値を示した。KL-6 は 285 U/ml，アンジオテンシン変換酵素 (ACE) は 14.3 U/L と基準値内であった。PR3-ANCA，MPO-ANCA は陰性であった。動脈血液ガス分析では室内空気で PaO₂ 79.5 Torr と軽度の低酸素血症を認め，AaDO₂ 21.48 Torr と軽度開大していた。また *Candida albicans* や *Aspergillus* に対する沈降抗体反応は陰性であった。

胸部 X 線写真 (図 1A)：両側びまん性にすりガラス陰影を認めた。

胸部単純 CT (図 1B, C)：両側全肺野でびまん性すりガラス様に濃度上昇を認め，特に S2, S8 で陰影の増強を認めた。

入院後経過：X 年 4 月 30 日精査加療目的で入院。5 月

連絡先：小川 純一

〒024-8506 岩手県北上市花園町 1-6-8

^a北上済生会病院呼吸器内科

^b岩手医科大学内科学講座呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野

(E-mail: jogawa@saiseikai-hp.or.jp)

(Received 26 Sep 2016/Accepted 27 Feb 2017)

表1 入院時検査所見 (X年4月30日) およびBAL所見

血液一般		血液化学		血清検査	
WBC	5,600/ μ l	TP	6.5 g/dl	抗核抗体	320倍
Neut	88.7%	Alb	3.9 g/dl	dsDNA IgG 抗体	\leq 5 IU/ml
Lym	18.7%	Na	137 mEq/L	抗 RNP 抗体	401.4 U/ml
Mon	3.7%	K	3.9 mEq/L	抗 SS-A 抗体	\geq 500 U/ml
Eos	8.2%	Cl	98 mEq/L	KL-6	285 U/ml
Bas	0.7%	BUN	9.8 mg/dl	SP-D	54.2 ng/ml
RBC	380×10^4 / μ l	Cr	0.5 mg/dl	PR3-ANCA	<1.0 U/ml
Hb	12.0 g/dl	UA	3.2 mg/dl	MPO-ANCA	<1.0 U/ml
Ht	37.3%	AST	40 IU/L	ACE	14.3 U/L
Plt	32.7×10^4 / μ l	ALT	38 IU/L	C3	89 mg/dl
Ret	1.0%	LDH	342 IU/L	C4	33 mg/dl
BAL (X年5月2日実施)		CHE	270 IU/L	IgG	1,655 mg/dl
Total	5.3×10^5 /ml	T-Bil	0.2 mg/dl	IgA	282 mg/dl
M ϕ	75%	BS	78 mg/dl	IgM	72 mg/dl
Lym	19%	CRP	9.26 mg/dl	マイコプラズマ抗体	<40倍
Neut	5%	DLST	S.I.%	細菌学的検査	
Eos	1%	CBZ	106%	気管支洗浄細菌塗抹	陰性
CD4/CD8	0.16	LPZ	117%	気管支洗浄細菌培養	正常細菌叢
		Que	119%	気管支洗浄結核菌塗抹	陰性
				気管支洗浄結核菌培養	陰性
		沈降抗体反応		気管支洗浄結核菌 PCR	陰性
		<i>C. albicans</i>	陰性	血液培養 (右前腕部採取)	陰性
		<i>A. fumigatus</i>	陰性	血液培養 (左前腕部採取)	陰性
		<i>A. flavus</i>	陰性		

C. albicans : *Candida albicans*, *A. fumigatus* : *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus* : *Aspergillus flavus*.

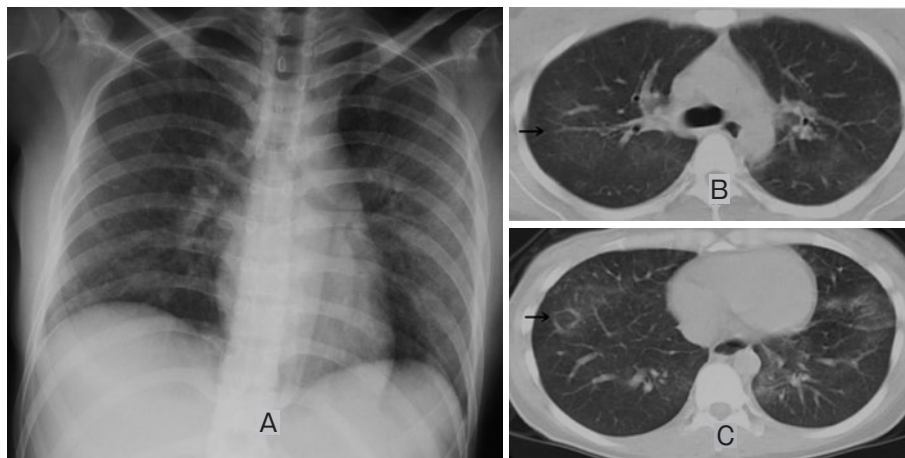


図1 (A)入院時胸部X線写真(X年4月30日). 両側びまん性にすりガラス陰影を認める. (B, C)入院時胸部単純CT(X年4月30日). 両側肺野でびまん性すりガラス様に濃度上昇を認め, 特にS2, S8で陰影の増強を認める. →:生検部位.

2日に右B5aより気管支肺胞洗浄(BAL)を施行した(表1). 気管支粘膜は全体的に発赤を認めた. BAL所見は回収率60.0%, 総細胞数 5.3×10^5 /ml, 細胞分画: 肺胞マクロファージ75%, リンパ球19%(CD4/CD8:0.16), 好中球5%, 好酸球1%であった(肺生検は著しい咳嗽の

ため断念). この時点で過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonia:HP), 膠原病肺, 薬剤性肺障害を疑った. 本症例は統合失調症による著しい幻覚・興奮状態にあり向精神薬の休薬は困難との精神科医の判断から, 診断確定が必要と考え, 5月7日診断目的に胸腔鏡下肺生検

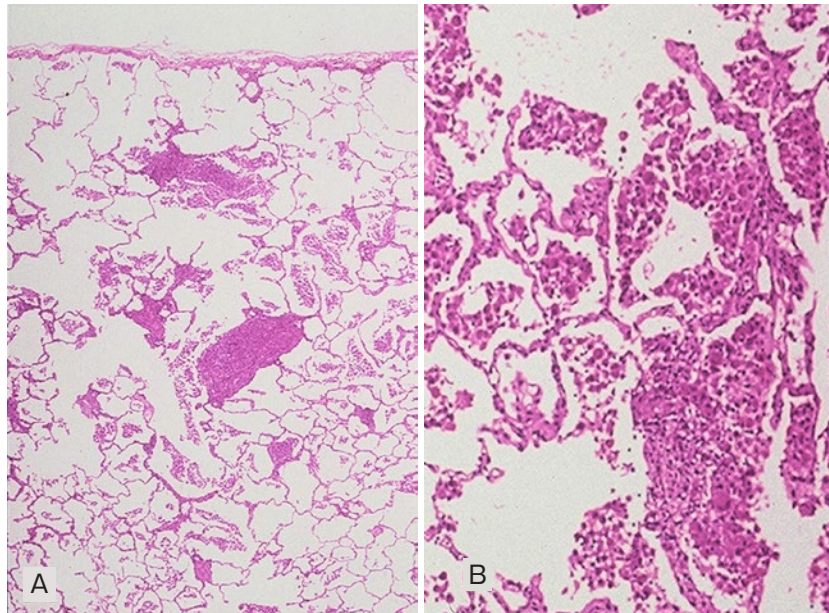


図2 右S8切除肺組織像 (HE染色). (A) ルーベ像. 肺胞壁にリンパ球を主体とする肺隔炎がみられ, 病変の広がりには特定の分布パターンを認めず多彩な変化を認める. (B) 強拡大. 肺胞内には多数の肺胞マクロファージが滲出し, DIP様の像を呈する部分を認める.

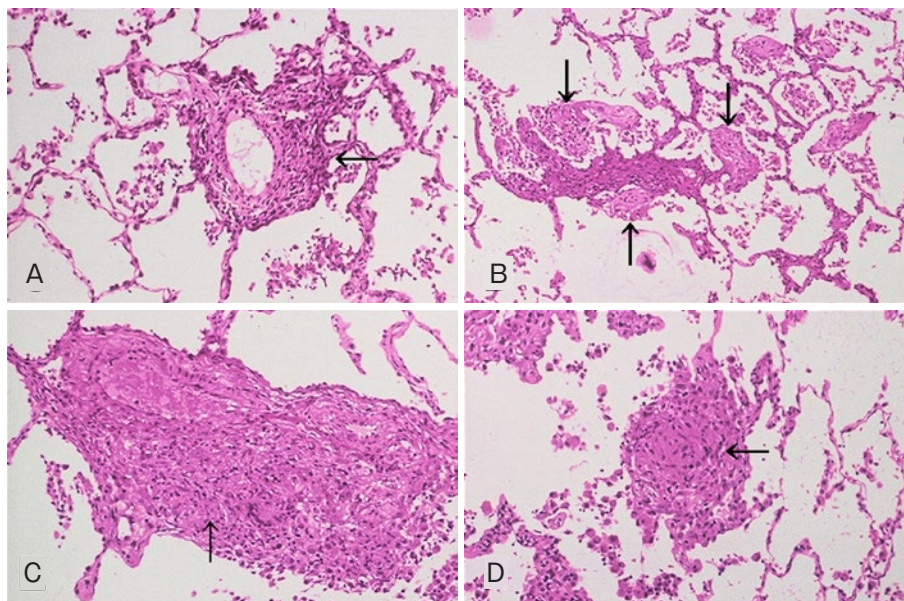


図3 右S8切除肺組織像 (HE染色). (A) 強拡大. 血管周囲間質および一部血管壁にリンパ球, 形質細胞, 好酸球など多数の炎症細胞浸潤がみられる. (B) 強拡大. Masson体を認める. (C) 強拡大. 血管周囲間質に類上皮細胞と一部少数の多核巨細胞からなる肉芽腫を認める. (D) 強拡大. 肺胞壁に肉芽腫が出現している.

(VATS) を右S2, S8より施行した (図2, 3). VATSによる病理所見はS2, S8ともにほぼ同様の变化であったがその程度はS8に強く, 右肺下葉 (S8) の hematoxylin-eosin (HE) 染色標本では図2Aルーベ像でみると,

病変の広がりには特定の分布パターンを認めず多様な変化を認めた. すなわち肺胞壁にリンパ球を主とする円形細胞浸潤による軽度の胞隔炎がみられ, 図2Bのように肺胞内には多数の大食細胞が滲出し, desquamative in-

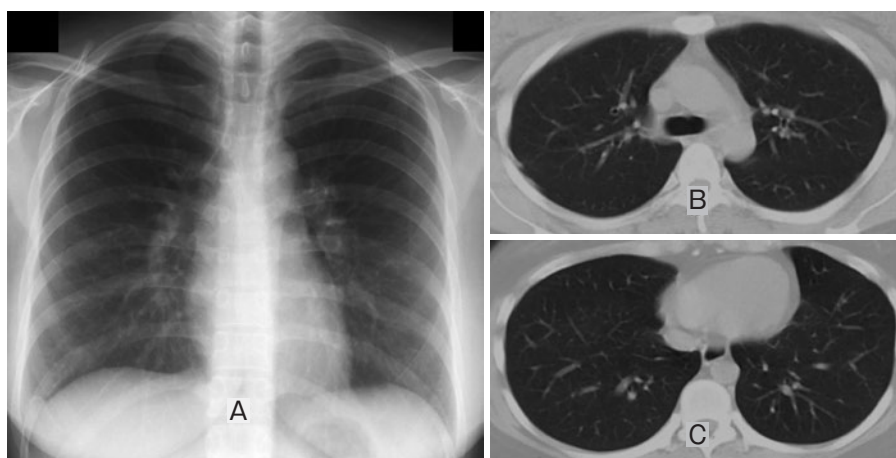


図4 (A) 休薬後胸部X線写真 (X年9月12日). 両側びまん性すりガラス陰影の改善を認める. (B, C) 休薬後胸部単純CT (X年9月12日). 陰影の消失改善を認める.

terstitial pneumonia (DIP) 様の像を呈する部分を認めた. また, 図3A~Cのように血管周囲間質および一部血管壁にリンパ球, 形質細胞, 好酸球等多数の炎症細胞浸潤がみられ, 好酸球がやや目立つところが散見された. さらに, 類上皮細胞と一部少数の多核巨細胞からなる肉芽腫が図3Cのように血管周囲間質や, 図3Dのように肺胞壁に出現していた. さらに, 図3BのようにMasson体を認める場所もあった. 病理所見から薬剤性間質性肺炎やHPが考えられた. また5月1日に施行したリンパ球刺激試験 (DLST) ではCBZ, LPZ, Queすべて陰性所見であったが, 臨床経過や病理所見の多様性, および病変の広がりが小葉中心部や辺縁部に分布しておりパターンがないことから, 薬剤性肺病変を臨床診断とした. その後, 診断的治療を兼ね, 統合失調症の再燃と薬剤性肺障害の出現頻度を考慮して, 6月17日よりまず50% CBZ 500 mgのみを9日間かけて徐々に減量休薬したところ, 解熱し胸部X線写真および単純CT上間質性陰影の改善を認めた (図4).

考 察

薬剤性肺障害の診断基準は, Camusらの基準³⁾や我が国では田村の薬剤性肺障害の基準⁴⁾がある. 田村の診断基準は過敏性反応による薬剤誘起性肺障害の診断基準であり, これを基に最近では, 日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン⁵⁾に改変診断基準が提示された. ①薬物開始後に肺障害を認める, ②初発症状として発熱, 咳, 呼吸困難, 発疹 (2項目以上を陽性とする), ③末梢血液像に好酸球増多または白血球増多を認める, ④薬剤感受性テスト (リンパ球幼若化テスト, パッチテスト) が陽性である, ⑤偶然の再投与により肺障害が再現する, の5項目のうち, ①, ④または①, ⑤を満たすものを確診,

①, ②または①, ③を満たすものを疑いとしている. 本症例は診断基準①, ②, ③を満たすため疑診となる. このため鑑別診断目的でVATSを施行した. 入院時は胸部単純CT上の陰影の性状・分布からHPを第一に考えたが, 沈降抗体法が陰性で, 病理所見上肉芽の分布が小葉中心性でなく比較的血管周囲に多く出現していたことから, 否定的と判断した. また多様な病理所見を呈したことから, サルコイドーシスも鑑別診断より除外した. 一方, 本症はSjögren症候群の合併例であり, 膠原病疾患に伴う肺病変との鑑別が問題になる. Sjögren症候群の肺病変合併は報告によって異なるが数パーセントから75%とされ, 病変として間質性肺炎と末梢気道病変が多い^{6,7)}. 病理学的特徴は, リンパ球性間質性肺炎や濾胞性細気管支炎の所見が多いとされているが, 近年, 非特異性間質性肺炎が主体との報告もある^{8,9)}. いずれもHPやDIPの病理所見の報告はなくSjögren症候群による肺病変は否定的であると判断した. さらに病変の分布パターンが一定でなく病理組織像が多様であることが薬剤性肺障害ではまれではないため⁵⁾, 薬剤性間質性肺炎と臨床診断しCBZのみを休薬とした. その後ステロイド剤の投薬を行わずに, 自然に症状が消失し胸部陰影の改善を認め, 自宅退院後にさらに病状は改善し, その後再燃がないことは, 診断の正当性を示す臨床経過であると考えられた. DLSTが陰性であった理由については, DLSTは信頼度や技術的な問題があるとの報告^{10,11)}や, 負荷される薬剤の量が適切でない場合や薬剤の代謝産物が抗原になっている場合, またステロイド使用によって偽陰性化することが指摘されている. CBZは肝臓のミクロソームにおいてエポキシドへと代謝されることが知られている¹²⁾. この代謝産物による遅延型アレルギー反応としての肝障害を示唆する報告¹³⁾もあり, CBZによる薬剤誘起

性肺障害が代謝産物であるエポキシドにより生じた可能性が考えられ、DLST が陰性であった原因の一つとして推察された。近年 CBZ による薬剤性間質性肺炎の症例報告は散見されるが病理所見に言及した報告は少なく、経気管支肺生検による間質への好酸球浸潤の報告にとどまる²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。また成書によれば CBZ は EP, OP パターンを示すことが周知されているが、本症例のように HP パターンを中心に多様な病理像を呈する症例もあるため、肺生検の際には鑑別診断上注意を要すると考えられた。

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) Katzenstein ALA. Pathology of drug-induced lung disease: Interstitial lung diseases. In: Katzenstein ALA, et al, ed. Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. 3rd ed. Philadelphia: Saunders. 2006; 90-9.
- 2) Stephan WC, et al. Acute hypersensitivity pneumonitis associated with carbamazepine therapy. Chest 1978; 74: 463-4.
- 3) Camus P. Drug induced infiltrative lung disease. In: Schwartz MI, et al, ed. Interstitial Lung Disease. 4th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker, 2003; 485-534.
- 4) 田村昌士. 薬剤誘起性肺臓炎. 三上理一郎編. 内科 MOOK No.22, 間質性肺疾患とその周辺. 東京：金原出版, 1983; 262-70.
- 5) 日本呼吸器学会編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 大阪：メディカルレビュー社, 2012.
- 6) Constantopoulos SH, et al. Respiratory manifestations in primary Sjögren's syndrome. A clinical, functional, and histologic study. Chest 1985; 88: 226-9.
- 7) Deheinzelin D, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 794-9.
- 8) Yamadori I, et al. Nonspecific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of primary Sjögren's syndrome. Rheumatol Int 2002; 22: 89-92.
- 9) Ito I, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 632-8.
- 10) 安井正英, 他. 薬剤起因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.
- 11) 杉山幸比古. 薬剤性肺障害と臨床. 日内会誌 2001; 90: 139-44.
- 12) Zucker P, et al. Fatal carbamazepine hepatitis. J Pediatr 1997; 91: 688.
- 13) 岡田 靖, 他. Carbamazepine による肝障害の 2 症例と文献的検討. 日内会誌 1983; 73: 79-84.
- 14) 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.
- 15) 長田昌士, 他. 向精神薬投与中に発症した薬剤性肺臓炎の 2 症例. 臨精医 1990; 19: 1885-990.

Abstract**A case of pulmonary toxicosis with a variety of pathological findings resulting from carbamazepine**Junichi Ogawa^a and Kouhei Yamauchi^b^aDepartment of Respiratory Medicine, Kitakami Saiseikai Hospital^bDivision of Pulmonary Medicine, Allergy and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University School of Medicine

We report a case of pneumonitis induced by carbamazepine. A 35-year-old woman began to complain of cough dyspnea and fever 20 days after starting to take carbamazepine for schizophrenia. Chest radiograph showed diffuse ground-glass shadows in the bilateral middle- and lower-lung fields. Chest CT showed diffuse ground-glass opacities in both lung fields. A video-assisted thoracic surgery specimen showed eosinophilic infiltration into the blood vessels, desquamative alveolar lining cells, and a portion of the alveolar septa; perivascular interstice are replaced by epitheloid cell granuloma. Based on a diagnosis of carbamazepine-induced pneumonitis, carbamazepine was discontinued, and her respiratory condition then improved. We discuss the important topic of the carbamazepine-induced pneumonitis development mechanism.