

●症 例

アセトアミノフェンによる薬剤性好酸球性肺炎の1例

上田 宰^a 新屋 智之^a 内田 由佳^a
木村 英晴^b 笠原 寿郎^b 北 俊之^a

要旨：アセトアミノフェン (acetaminophen) は好酸球性肺炎を引き起こす可能性がある。症例は79歳，女性。アセトアミノフェンを含有する総合感冒薬を内服後に呼吸困難を自覚した。胸部CTで両側の肺野に多発性のすりガラス斑状影を認め，末梢血および気管支肺胞洗浄液中の好酸球増多，薬剤の投与歴，過去の薬剤性肺障害に関する報告例からアセトアミノフェンによる薬剤性好酸球性肺炎と診断した。被疑薬の中止とステロイド投与により速やかな改善を認めた。アセトアミノフェンは使用頻度の高い薬剤であるため，肺障害に関する報告例の集積はきわめて重要である。

キーワード：薬剤性好酸球性肺炎，アセトアミノフェン，気管支肺胞洗浄液

Drug-induced eosinophilic pneumonia, Acetaminophen, Bronchoalveolar lavage fluid (BALF)

緒 言

すべての薬剤は肺障害を起こす可能性がある¹⁾。アセトアミノフェン (acetaminophen) は実臨床において最も使用頻度の高い薬剤の一つであるが，今回我々は，総合感冒薬のアセトアミノフェン成分によって引き起こされた薬剤性好酸球性肺炎の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：79歳，女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：73歳時に連合弁膜症手術，ペースメーカー植込み術。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

常用薬：1日量としてフロセミド (furosemide) 20mg，スピロノラクトン (spironolactone) 25mg，ワルファリン (warfarin) 1.5mg，ロスバスタチン (rosuvastatin) 5mg，ランソプラゾール (lansoprazole) 15mg，アレンドロン酸 (alendronate) 35mg (週1回)，メコバラミン (mecobalamin) 500μg，アロプリノール (allopurinol) 100mg，

エチゾラム (etizolam) 0.5mg。

現病歴：連合弁膜症術後，脂質異常症，逆流性食道炎，骨粗鬆症のためにA病院に定期通院中であった。20XX年11月中旬に湿性咳嗽と鼻汁を自覚したため，B病院を受診した。その際にアセトアミノフェン600mgとクレマステン (clemastine) 1mgの合剤，フスコデ®3錠 [1錠中，ジヒドロコデイン (dihydrocodeine) 3mg，メチルエフェドリン (methylephedrine) 7mg，クロルフェニラミン (chlorpheniramine) 1.5mg]，アンブロキシソール (ambroxol) 45mg，シプロフロキサシン (ciprofloxacin : CIPFX) 400mgを1日量として処方された。翌日から呼吸困難を自覚したため，5日後にB病院を再診したところ，末梢血好酸球増多 (817/μL) と，胸部X線およびCTにおいて両側の肺野に多発性のすりガラス斑状影を指摘されたため，当院へ紹介入院となった。

入院時現症：身長140.8cm，体重35.6kg，体温36.6℃，血圧132/91mmHg，脈拍89回/min・整，呼吸数16回/min，SpO₂ 95% (室内気)。胸部聴診上は副雑音を聴取しなかった。心音は異常なし，四肢には浮腫やばち指を認めなかった。

入院時検査所見 (表1)：末梢血好酸球が7.6%と軽度増多，LDH，CRP，SP-Dの上昇を認めた。尿中肺炎球菌およびレジオネラ抗原は陰性であり，喀痰培養でも有意菌を認めなかった。膠原病関連の特異的自己抗体もいずれも陰性であった。

胸部単純X線 (図1)：右上肺野および右下肺野にすりガラス斑状影を認めた。また，軽度心拡大 (心胸郭比54%) を認めた。

連絡先：新屋 智之

〒920-8650 石川県金沢市下石引町1-1

^a 国立病院機構金沢医療センター呼吸器内科

^b 金沢大学附属病院呼吸器内科

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

(Received 16 Jul 2018/Accepted 5 Oct 2018)

表1 入院時検査所見，気管支肺胞洗浄液所見

血液検査		感染症検査	
WBC	6,200/μL	尿中レジオネラ抗原	陰性
Neu	73 %	尿中肺炎球菌抗原	陰性
Eos	7.6 %	β-D-グルカン	2.38pg/mL
Baso	0.5 %	喀痰検査	
Lym	9.1 %	一般細菌培養	常在菌
Mono	9.8 %	抗酸菌塗抹	陰性
RBC	410×10 ⁴ /μL	抗酸菌培養	陰性
Hb	12.6 g/dL	抗酸菌PCR	陰性
Ht	37.9 %	免疫学的検査	
Plt	14.1×10 ⁴ /μL	ACE	14.4 U/L
AST	42 U/L	IgG	1,760 mg/dL
ALT	15 U/L	IgA	309 mg/dL
LDH	622 U/L	IgM	232 mg/dL
ALP	244 U/L	IgE	207.8 IU/mL
γ-GTP	31 U/L	IgG4	124 mg/dL
T-bil	0.9 mg/dL	抗核抗体	40倍
TP	8.8 g/dL	抗dsDNA抗体	<10 U/mL
Alb	4.7 g/dL	抗CCP抗体	<0.5 U/mL
BUN	22.4 mg/dL	RF	<5.0 U/mL
UA	5.3 mg/dL	抗RNP抗体	<2.0 U/mL
Cre	0.94 mg/dL	抗Sm抗体	<1.0 U/mL
Na	135 mmol/L	抗SS-A抗体	<1.0 U/mL
K	3.8 mmol/L	抗SS-B抗体	<1.0 U/mL
Cl	102 mmol/L	抗Scl-70抗体	<1.0 U/mL
CRP	2.97 mg/dL	抗ARS抗体	<5.0倍
BNP	70.2 pg/mL	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
HbA1c	5.9 %	気管支肺胞洗浄	
KL-6	447 U/mL	部位	右B ^{1b}
SP-D	140.4 ng/mL	回収率	32 %
動脈血ガス分析		細胞数	1×10 ⁶ /mL
pH	7.455	Eos	26 %
PaO ₂	79.7 Torr	Lym	5 %
PaCO ₂	37.2 Torr	Neu	5 %
HCO ₃ ⁻	25.8 mmol/L	Macro	64 %
BE	2.4 mmol/L	CD4/CD8比	1.2
SaO ₂	97 %		
A-aDO ₂	23.8 Torr		

胸部CT（図2）：右上葉および左下葉に均一なすりガラス斑状影の多発を認め、好酸球性肺炎類似型ないし器質化肺炎類似型のパターンを呈していた。縦隔肺門リンパ節の腫脹や胸水貯留は認めなかった。

入院後経過：臨床経過，画像所見と末梢血好酸球増多から薬剤性好酸球性肺炎を疑い，新たに追加となったアセトアミノフェン・クレマスチン合剤，フスコデ[®]，アンプロキシール，シプロフロキサシンを中止して経過観察とした。しかしながら，以後もすりガラス斑状影は改善せず，発熱と咳嗽の出現，末梢血好酸球のさらなる増多（7.6%→22%，絶対数で1,510/μL）を認めたため，確定診断を得るために第7病日に気管支鏡検査を施行した

（表1）。右B^{1b}より回収した気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid：BALF）中の好酸球分画は26%と増加していた。BALFの一般細菌培養，抗酸菌培養，真菌培養はいずれも陰性であった。経気管支肺生検は検査中の呼吸状態悪化により実施できなかった。臨床経過と画像所見に加えて，BALF中好酸球分画の有意な増多と感染症が否定されたことから薬剤性好酸球性肺炎と診断した。病態が遷延化していたため，気管支鏡検査後よりプレドニゾロン（prednisolone）20mg/日の投与を開始したところ，自覚症状の速やかな改善と末梢血好酸球数，LDH，CRP，画像所見の速やかな正常化を認めた。原因薬剤については，薬剤の投与歴と過去の薬剤性肺障害

(特に薬剤性好酸球性肺炎)に関する報告例^{2)~4)}からアセトアミノフェンであると判断した。補助診断として新たに追加された薬剤を用いて薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) を施行したところ、アセトアミノフェンとクレマスチンの合剤は陽性 (SI値3.3)であったが、フスコデ[®]、アンプロキソール、シプロフロキサシンはいずれも陰性であった。さらにアセトアミノフェンとクレマスチンに対して成分別にそれぞれDLSTを施行したところ、アセトアミノフェンのみが陽性 (SI値7.9)であった。以上のすべて

の経過と結果を踏まえて、総合的にアセトアミノフェンによる薬剤性好酸球性肺炎と診断した。

考 察

アセトアミノフェンは実臨床において最も使用頻度の高い薬剤の一つであり、それによる薬剤性肺障害の症例集積はきわめて重要であると考えられる。アセトアミノフェンは医療用64剤 (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おり⁵⁾、アセトアミノフェン単独での薬剤性肺障害²⁾³⁾⁶⁾のみならず、アセトアミノフェンを含む配合剤や一般医薬品においても薬剤性肺障害の発生が報告されている⁴⁾⁷⁾⁸⁾。本症例は臨床経過、画像所見、末梢血およびBALF中の好酸球分画増加、過去の薬剤性肺障害に関する報告例^{2)~4)}から、アセトアミノフェンによる薬剤性肺障害 (薬剤性好酸球性肺炎)と診断した。佐々木らは、自験例を含むアセトアミノフェンによる肺障害12例のうち9例 (75%)でBALF中の好酸球分画が2%以上に増加していたことから、BALF中の好酸球分画の増加はアセトアミノフェンによる薬剤性肺障害の特徴の一つであると報告している²⁾。しかしながら、この12例のうち、BALF中の好酸球分画が25%以上となり、好酸球性肺炎の診断基準を満たした症例は3/12例 (25%)のみであった。そのため、本症例のようにアセトアミノフェンによる薬剤性好酸球性肺炎と診断された症例は稀であり、重要であると考えられた。

アセトアミノフェンないしその配合剤は使用頻度の高い薬剤であることから、今後の再使用の可能性を考慮して薬剤負荷試験を勧めたが、同意は得られなかった。今

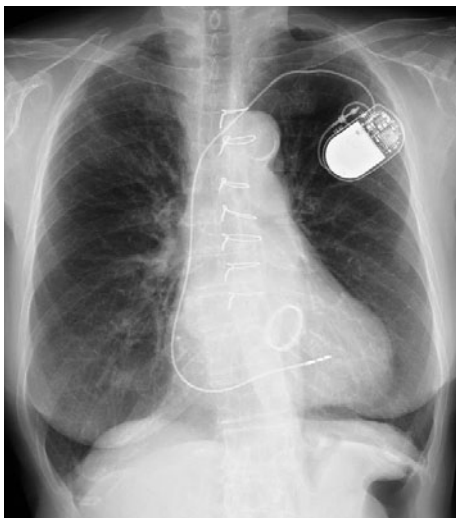


図1 胸部単純X線。右上肺野および右下肺野にすりガラス斑状影を認めた。また、軽度心拡大 (心胸郭比54%)を認めた。

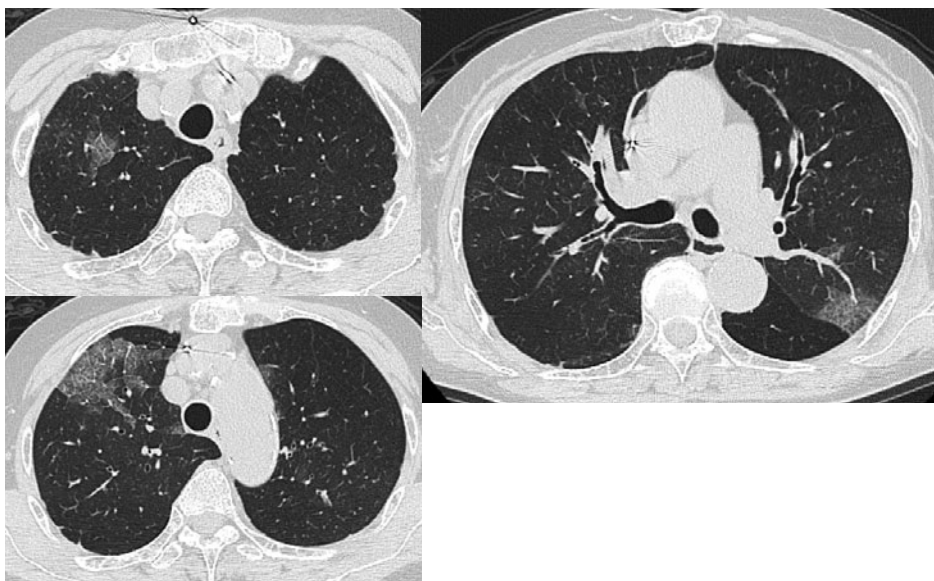


図2 胸部CT。右上葉および左下葉に均一なすりガラス斑状影の多発を認めた。縦隔肺門リンパ節の腫脹や胸水貯留は認めなかった。

回のDLSTではアセトアミノフェンで陽性の結果を得たが、DLSTはあくまで補助診断であり、単独では原因薬剤の特定はできない。参考となる既報にOnoらによる薬剤性好酸球性肺炎に関する報告がある⁹⁾。この症例は、ミノサイクリン (minocycline : MINO)、アセトアミノフェン、テオフィリン (theophylline)、プロカテロール (procaterol) 投与中に薬剤性好酸球性肺炎を発症し、DLSTではアセトアミノフェンのみが陽性であったためにミノサイクリンの再投与が行われたところ、薬剤性好酸球性肺炎の再燃をきたした。そのため、真の原因薬剤はミノサイクリンであり、なおかつアセトアミノフェンのDLST陽性の結果は偽陽性であったことが示されている。それゆえに我々は、薬剤性肺障害の診断は、臨床経過、画像所見、十分な除外診断により総合的に行うべきであり、DLSTの結果の解釈には十分な注意が必要であると考ええる。

また、本症例におけるアセトアミノフェン以外の被疑薬のうち、添付文書に重大な副作用として間質性肺炎患の記載があるものはシプロフロキサシンのみであった。シプロフロキサシンによる薬剤性肺障害に関しては、Steigerらによって報告されている¹⁰⁾。この症例報告においては、画像所見は両肺の広汎な浸潤影であり、BALFリンパ球分画は87%と増加して、肺生検組織では過敏性肺炎に合致する所見が得られたことが示されている。検索しうる限りシプロフロキサシンによる薬剤性肺障害に関しては、この1報のみであり、薬剤性好酸球性肺炎の報告はない。残りのクレマスチン、フスコデ[®]、アンブロキシロールには添付文書に間質性肺炎の記載はなく、症例報告もなされていない。

実臨床において薬剤を投与中に呼吸困難、発熱、咳嗽などが出現し、画像所見で新規陰影が認められたときは、必ず薬剤性肺障害を疑う必要がある。薬剤性肺障害は日常で頻用するアセトアミノフェンを含めたさまざまな

薬剤で発症するということを常に念頭において、被疑薬の早期中止と原因薬剤の特定ならびに適切な加療を行うことが重要である。

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

引用文献

- 1) 金澤 實. 薬剤性肺疾患：診断と治療の進歩—治療指針 治療方針. 日内会誌 2007 ; 96 : 1156-62.
- 2) 佐々木 茜, 他. 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. 日呼吸会誌 2014 ; 3 : 813-7.
- 3) Saint-Pierre MD, et al. Acetaminophen use: an unusual cause of drug-induced pulmonary eosinophilia. *Can Respir J* 2016; 2016: 4287270.
- 4) Kondo K, et al. Acetaminophen-induced eosinophilic pneumonia. *Chest* 1993; 104: 291-2.
- 5) 医薬品医療機器総合機構. <http://www.pmda.go.jp/> (accessed on November 20, 2018)
- 6) 中島正光, 他. アセトアミノフェンによる薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 1998 ; 36 : 973-7.
- 7) 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りウマチ肺の1例. 日呼吸会誌 2006 ; 44 : 858-63.
- 8) 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.
- 9) Ono E, et al. Minocycline-induced acute eosinophilic pneumonia: controversial results of lymphocyte stimulation test and re-challenge test. *Intern Med* 2007; 46: 593-5.
- 10) Steiger D, et al. Ciprofloxacin-induced acute interstitial pneumonitis. *Eur Respir J* 2004; 23: 172-4.

Abstract**A case of acetaminophen-induced eosinophilic pneumonia**

Tsukasa Ueda^a, Tomoyuki Araya^a, Yuka Uchida^a,
Hideharu Kimura^b, Kazuo Kasahara^b and Toshiyuki Kita^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

Acetaminophen can cause eosinophilic pneumonia. A 79-year-old woman was admitted to our hospital complaining of dyspnea after taking a cold remedy that contained an acetaminophen combination. Computed tomography of the chest revealed bilateral patchy ground-glass opacification. The eosinophil count was found to be elevated in the peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid. Based on these clinical findings and the drug history, the patient was diagnosed as having acetaminophen-induced eosinophilic pneumonia. She was successfully treated with the cessation of acetaminophen and administration of corticosteroids. Acetaminophen is one of the most frequently used drugs; it is therefore important to accumulate and share information regarding interstitial lung disease induced by acetaminophen.