

●症 例

Oseltamivir (タミフル®) に起因した可能性がある 薬剤性肺炎と考えられた1例

灘波 良信 北田 清悟 森 雅秀 岩崎 剛雄 元根 正晴
 新中 学 好村 研二 三木 真理 三木 啓介 中 宣敬
 平賀 通 前倉 亮治 伊藤 正己

要旨：症例は33歳男性。11月5日に高熱が出現し、6日に近医でCefcapene (フロモックス®) 消炎鎮痛剤などを処方された。迅速キットではインフルエンザ陰性であったが翌7日よりOseltamivir (タミフル®) も3日分投与された。9日に左下肺野に浸潤陰影を指摘され同日より入院。胸部CT上、右上葉と左下葉にgland glass opacityとair-spaced consolidationを認めた。その翌日より咳嗽、呼吸困難が徐々に増悪し、浸潤陰影が拡大したため、11日に当院へ緊急転院となった。同日よりステロイドパルス(Methylprednisolone 500mgを3日間)およびCiprofloxacinの投与を開始し、15日には症状・陰影とも著明に改善した。臨床経過より薬剤性肺炎の可能性が高いと判断した。今回が初めての内服であった2薬剤のDLSTはOseltamivir 疑陽性(170%)、Cefcapene 陰性(150%)であったため、原因薬剤としてOseltamivirの可能性を疑った。

キーワード：Oseltamivir, 薬剤性肺炎, 急性肺障害

Oseltamivir, Drug-induced pneuminitis, Acute lung injury

はじめに

薬剤による急性肺炎は、薬剤が投与される契機となった原疾患による肺病変との鑑別が問題となるケースがあり、また薬剤が多岐に渡る場合、原因薬剤の特定が困難な場合が多い^{1)~3)}。今回、我々は若年男性に発生した急性肺炎において、当初はウイルス肺炎、非定型肺炎、さらに重症急性呼吸器症候群(SARS)まで鑑別に上がり、臨床経過的にOseltamivir phosphate (タミフル®) が原因であった可能性がある薬剤性肺炎が疑われた症例を経験したので報告する。

症 例

33歳、男性。

主訴：発熱、呼吸困難。

既往歴：特になし。

家族歴：特になし。

喫煙歴：20本/日×13年間。

現病歴：11月1日から4日まで韓国に滞在し、中国人

とも数時間同席したという。帰国直後の11月5日に咽頭痛、39℃台の高熱が出現したため、6日に近医を受診し、Cefcapene pivoxil hydrochloride (フロモックス®) その他の消炎鎮痛剤などを3日分処方された。翌7日同院を再診し、迅速キットでは陰性であったがインフルエンザも疑われてOseltamivir phosphate (タミフル®) を3日分追加投与された。9日の再診時の胸部写真上左下肺野に浸潤陰影を指摘され(Fig. 1)、肺炎の疑いにて同日同院に入院した。同日よりFromoxef sodium (フルマリン®)、翌10日よりMinocycline hydrochloride (ミノマイシン®)、Meropenem trihydrate (メロペン®) の点滴投与が行われたが、呼吸困難が徐々に増強し胸部写真上両肺野に浸潤陰影が拡大したため、11日に緊急に当院へ転院となった。

入院時現症：身長180cm、体重75.0kg、血圧118/64 mmHg、脈拍78/分・整、呼吸数20回/分、体温38.8℃。意識清明 眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし。鎖骨上リンパ節触知せず。心音・呼吸音 異常なし。腹部異常所見なし。神経学的所見：特に認めず。

入院時検査所見：(Table 1)

喀痰検査

抗酸菌：塗沫培養PCR すべて陰性。

一般細菌：常在菌のみ。

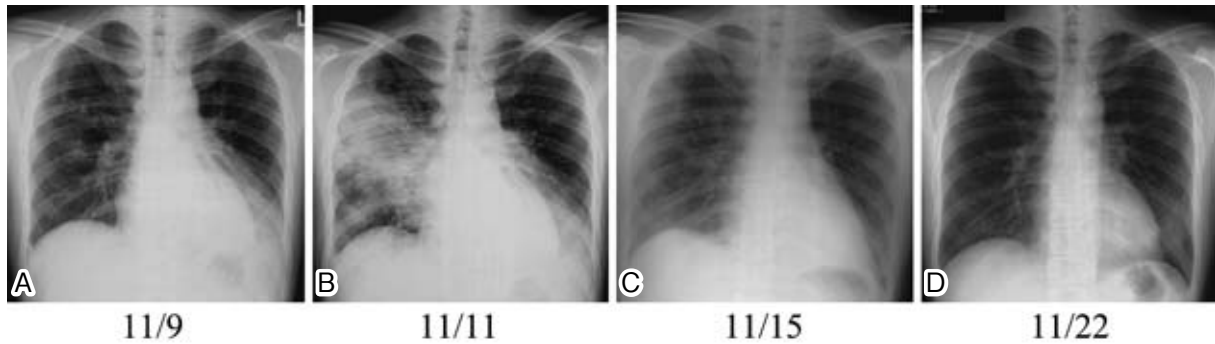


Fig. 1 Chest X-rays during the clinical course

Chest X-ray film showed pulmonary infiltrates chiefly in the left lower field on November 9th (A), and the shadows increased widely into bilateral fields on November 11th (B). Chest infiltrates promptly improved by steroid therapy (C, D).

Table 1 Examination on admission (11/11)

Hematology		Biochemistry		Urinary examination	
RBC	456 × 10 ⁴ /mm ³	TP	4.9 g/dl	Sugar	(-)
Hb	13.1 g/dl	Alb	2.7 g/dl	Protein	(-)
Hct	39.5%	T-Bil	0.6 mg/dl	Urobilinogen	(N)
WBC	8,570/mm ³	AST	36 IU/l	Occult blood	(-)
Neut	75.1%	ALT	99 IU/l ↑		
Lym	7.8%	LDH	211 IU/l	CEA	5.1 ng/ml
Mo	8.7%	ALP	333 IU/l	KL-6	169.1 U/ml
Eo	5.1%	γ-GTP	63 IU/l	β-D-glucan	2.5 pg/ml
Baso	0.3%	AMY	31 IU/l ↓		
Plt	20.2 × 10 ⁴ /mm ³	CPK	106 U/l	IgG	760 mg/dl
		ChE	183 U/l	IgA	112 mg/dl
Coagulation		T.chol	104 mg/dl ↓	IgM	40 mg/dl
PT	70.3%	BUN	6.9 mg/dl ↓	IgE	1,000 mg/dl ↑
PT-INR	1.26	Crtm	0.7 mg/dl		
APTT	34.5 sec	UA	2.3 mg/dl ↓	Arterial Blood Gas	
		Na	147 mEq/l		(O ₂ 3L/min)
Serology		K	4.1 mEq/l	pH	7.429
CRP	16.3 mg/dl	Cl	110 mEq/l	PaCO ₂	40.7 mmHg
		Ca	7.6 mg/dl	PaO ₂	91.7 mmHg
				HCO ₃	26.9 mmol/L
				SaO ₂	97.2%

細胞診：悪性細胞なし。好中球3+，好酸球1+。

感染症関連：マイコプラズマ抗体，尿中 Legionella 抗原，尿中肺炎球菌抗原，咽頭ぬぐいの Influenza A・B 迅速キットすべて陰性。Chlamydia pneumoniae IgA (+) index 2.6 IgG (+) index 4.2 (いずれも正常<1.0)。β-D-glucan 2.5pg/ml (正常<20)。

心電図：正常。

胸部 X 線：右上中肺野，左下肺野に広範囲に浸潤陰影を認める (Fig. 1)。

胸部 CT (前医)：右肺では一部の気管支壁に肥厚を認め，やや胸膜側に多発するスリガラス陰影と consoli-

dation を右上葉と S⁶ 中心に認める。また左下葉には volume loss を伴う lobar consolidation を認める (Fig. 2)。

臨床経過：当初はインフルエンザを含めたウイルス肺炎，非定型肺炎，薬剤性肺炎の合併，あるいは渡航歴接触歴より重症急性呼吸器症候群 (SARS) まで鑑別にあがったため，念のため陰圧病室に収容した。以上の疾患に対応するため，投与全薬剤を中止し，酸素吸入を継続するとともに，同日より Ciprofloxacin hydrochloride (シプロキササン[®]) の点滴，Clarithromycin (クラリス[®]) の内服，さらに重症呼吸不全としてステロイドパルス療法 (Methylprednisolone sodium succinate (ソルメドロー

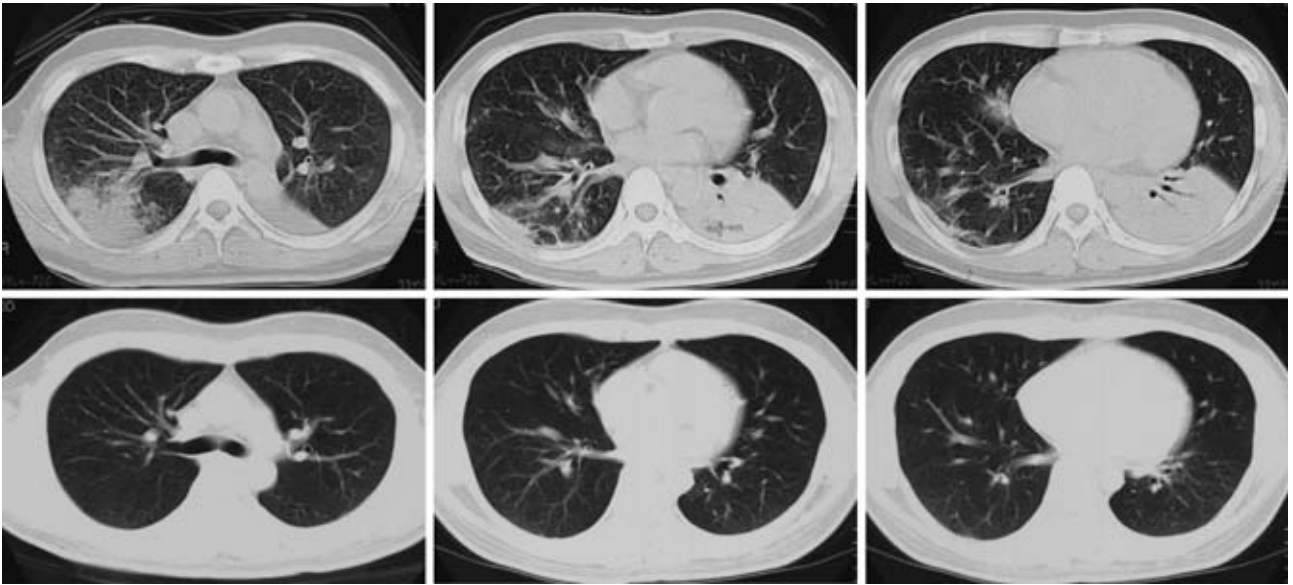


Fig. 2 Chest CT findings during the clinical course

Chest CT showed ground-glass opacities and air-space consolidations widely on the right upper field, right S⁶ and left lower field before steroid therapy (November 10, *upper panels*) and the shadows were dramatically decreased after steroid therapy (December 6, *lower panels*).

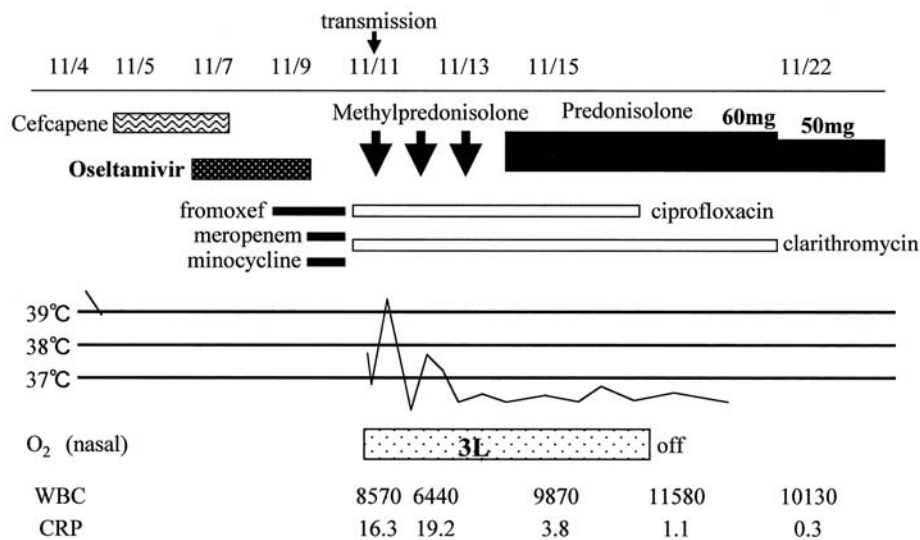


Fig. 3 Clinical course

ル®) 500mg/day 3日間投与)を開始した (Fig. 3).翌日からは呼吸困難が明らかに軽減し、第3病日13日には37°Cを超える発熱はなくなり浸潤陰影は改善傾向を示した。第5病日には胸部陰影は著明に軽減し、さらに第7病日にはほとんど消失した (Fig. 1)。第6病日以降はPrednisolone 60mgの経口投与を開始し、Ciprofloxacinは第7病日、Clarithromycinは第14病日で中止した。

この時点で、臨床症状・所見の改善が早いこと、非定型肺炎の原因検索で有意な所見が得られなかったこと、末梢血中の好酸球の軽度増加、IgEの上昇、喀痰中に好酸球を認めたことなどから、胸部陰影については感染微生物自体による陰影というよりは薬剤性肺炎の可能性が高いと判断した。胸部異常陰影が初めて確認された9日より以前に開始された薬剤は、前医での内服処方であるLoxoprofen(ロキソニン®)、Cefcapene(フロモックス®)、

Alanta (アルラント[®]), Diclofenac sodium (ボルタレン座薬[®]), Oseltamivir (タミフル[®]) および市販のカイゲン感冒錠[®]であった。今回が初回投与であった薬剤は Oseltamivir と Cefcapene の 2 種類で、それ以外の薬剤は過去に投与歴があった。この 2 薬剤の薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) は Oseltamivir 疑陽性 (170%), Cefcapene 陰性 (150%) であったため、原因薬剤としては Oseltamivir を疑った。

その後は Prednisolone を徐々に漸減し (週 5mg のペース), 12 月 12 日軽快退院となった。外来での経過観察では再発はみられていない。

考 察

韓国への渡航直後に発熱を来し、薬剤投与にても軽快せず、さらに急激な浸潤陰影の拡大をみた症例である。原因がはっきりしない急激な胸部陰影の出現をみた場合、可能であれば経気管支肺生検、気管支肺胞洗浄を試みるべきであるが、本例では、入院当日の呼吸状態がかなり悪化していたこと、当初 SARS の可能性まで鑑別にあがったこともあって、気管支内視鏡検査を行えなかった。また薬剤性肺炎では全身状態が許せば原因薬剤の中止のみで経過観察する場合もあるが²⁾、本例ではその余裕もなくステロイドパルス療法を開始した。結果的として薬剤性肺炎の確定診断について感染の除外が十分にはできなかった。

薬剤性肺炎の診断については、偶然もしくは嚴重観察下の再投与で再現されない限り直接証明することは難しく⁴⁾⁵⁾、その診断は臨床経過の検討と微生物感染など他の疾患の除外によることが多い。本邦では田村の薬剤誘起性肺炎の診断基準案が引用されることが多いようである⁶⁾。①薬物投与後の肺臓炎の出現、②初発症状として発熱、咳、呼吸困難、発疹 (2 項目以上陽性)、③末梢血の好酸球あるいは白血球の増加、④薬剤感受性試験 (DLST, パッチテスト) 陽性、⑤再投与で肺臓炎が再現、の 5 項目について①+④もしくは①+⑤で確診、①+②もしくは①+③で疑診となる。それに従えば、本症例では①+②で疑診となる。好酸球も軽度上昇していることも考え合わせると、本症例は薬剤性肺炎の可能性が高く、さらに原因薬剤としては、ステロイド投与後 12 日目の DLST が 170% と疑陽性を示していることから Oseltamivir が最も疑わしいと判断した。当然のことではあるが、複数の薬剤が投与されているなかで、DLST の結果だけで Oseltamivir が原因薬剤と断定することができないこともまた事実である。過去に文献報告はないが Cefcapene の可能性、あるいは薬剤性肺炎の報告がある Loxoprofen⁷⁾⁸⁾についても、以前に服薬歴があるが今回初めて顕在化した可能性を全く否定することはでき

ない。

再投与試験ができなかった薬剤性肺炎の診断に DLST が頻用されているが、原因薬剤の根拠として適当かどうか評価が分かれている⁹⁾。アレルギーではなく薬理作用自体によってリンパ球の増殖に影響を及ぼすならば、DLST の結果に偽陽性や偽陰性が生じる可能性がある。DLST が陰性でも薬剤性肺炎の原因薬剤であった症例報告も少なくない。逆に、今回のようにステロイド投与後の検査であれば、免疫系の抑制のため反応が減弱し DLST が偽陰性となる可能性もある¹⁰⁾。

薬剤による肺炎の成因としては、肺胞上皮や血管内皮、その他の肺の構成細胞に対する直接の細胞障害性の場合¹¹⁾と、薬剤に対する過敏性アレルギー反応の場合¹²⁾に大別される。本症例では好酸球が軽度増加、血清 IgE も上昇していることから、後者のアレルギー反応が主で III 型 IV 型さらに I 型アレルギーの関与も疑われる。

薬剤性肺炎の CT 画像所見についてはいくつかの報告があるが^{13)~15)}、定型化するのには難しいようである。転院直前の胸部 CT 画像では、両肺野のスリガラス陰影と air-space consolidation が優位で BOOP パターンに類似しており、これはアレルギー反応としての肺臓炎のときにみられることが多いとされる。

厚生労働省医薬食品局より平成 16 年 6 月に出された医薬品・医療用具等安全性情報において Oseltamivir の副作用として肺炎が追加され、この中で Oseltamivir が原因薬剤として疑われる 2 症例について呈示されている¹⁶⁾。1 例目は 10 代男性で、発熱のため Loxoprofen と Oseltamivir を処方され、3 日目に肺炎 (スリガラス陰影) が確認された。翌日気管支内視鏡を行い、BALF 中の好酸球が 75% と増加し、組織学的に急性好酸球肺炎と診断された。ステロイドパルス 3 日間投与で著明に改善した。2 例目は 70 代男性で発熱のため Loxoprofen と Oseltamivir, Clarithromycin 他を処方され、5 日目に低酸素血症を呈し、肺炎 (スリガラス陰影, 粒状陰影, 両側胸水) が確認されたという症例である。ステロイドパルス 5 日間で改善した。組織診断はついていないが、Oseltamivir の内服の 2 時間後に 40°C の発熱があった点は診断に重要な点と思われる。

この 2 症例ともインフルエンザの確定診断はついていない段階で Oseltamivir が投与されている。また併用薬があり、原因薬剤が Oseltamivir であるかどうかについては疑い例となっている。薬剤性肺炎としては急性の発症で投与 3~5 日目に陰影が確認され、いずれもステロイドパルス療法で著明に改善している。本症例における発症および治療の経過はこの 2 例に酷似していると考えられる。なお検索した範囲では、Oseltamivir による薬剤性肺炎の症例報告は文献としてはなかった。

本症例は、薬剤性肺炎の可能性が高く、治療に緊急を要し再投与試験も実施できなかったために確定には至らなかったが、原因としてまず Oseltamivir を疑った。Cefcapene や Loxoprofen など全くの否定はできないが、いずれの薬剤も臨床では頻用され、しかも原疾患でも肺炎が起り得る。薬剤性肺炎の可能性を留意し投与後に慎重な経過観察が必要であると考えて、今回の症例報告を行った。

(本症例の要旨を第 176 回日本内科学会近畿地方会にて報告した。)

引用文献

- 1) 高橋 清：薬剤誘起性肺疾患. 最新内科学大系 62 気管支喘息・アレルギー性肺疾患. 中山書店, 1994; 219—230.
- 2) 斉藤泰晴, 鈴木栄一：薬剤性肺疾患. 呼吸 2003; 22:205—211.
- 3) 杉山幸比古：薬剤性肺臓炎と臨床. 日内会誌 2001; 90:139—144.
- 4) 宇治正人, 洲鎌芳美, 松下晴彦：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—154.
- 5) 木村成志, 宮崎英士, 松野 治, 他：トスフロキサシンによる好酸球浸潤を示した薬剤性肺炎の 1 例. 日呼吸会誌 1998;36:618—622.
- 6) 田村昌士：薬剤誘起性肺炎. 内科 Mook 間質性肺炎とその周辺. 金原出版, 1983;22:262—270.
- 7) 當山雅樹, 玉城佑一郎, 當山真人, 他：過敏性肺炎様の病理像を呈したロキソプロフェンによる薬剤性肺炎の 1 例. 日呼吸会誌 2002;40:123—128.
- 8) 藤田和恵, 坂本 理, 興梠博次, 他：ロキソプロフェンナトリウムによる BOOP パターンを呈した薬剤性肺炎の 1 例. 日呼吸会誌 2003;41:878—883.
- 9) 安井正英, 藤村政樹：薬剤誘起性呼吸器疾患 (1) 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—. 日本胸部臨床 2003;62:885—891.
- 10) 鈴木和恵, 立花昭生, 畠山 忍, 他：シロスタゾールによる薬剤性肺炎の 1 例. 日胸疾会誌 1995;33:156—159.
- 11) Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA : Drug-induced pulmonary disease. Part 1: Cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 321—340.
- 12) Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA : Drug-induced pulmonary disease. Part 2: Noncytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 488—505.
- 13) Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S : Drug-induced pneumonitis: Thin-section CT findings in 60 patients. Radiology 2002; 224: 852—860.
- 14) Cleverley JR, Sreaton NJ, Hiorns MP, et al : Drug-induced lung disease: High-resolution CT and histological findings. Clinical Radiology 2002; 57: 292—299.
- 15) 松島秀和, 高柳 昇, 徳永大道, 他：薬剤性肺炎の CT 所見の検討—組織所見に基づいた CT 所見の特徴と重分類の試み—. 日呼吸会誌 2004;42:145—152.
- 16) 薬品・医療用具等安全性情報第 202 号. 厚生労働省 医薬食品局 (平成 16 年 6 月 24 日)

Abstract

A case of pneumonitis suspected to be induced by Oseltamivir

Yoshinobu Namba, Seigo Kitada, Masahide Mori, Takeo Iwasaki, Masaharu Motone,
Manabu Niinaka, Kenji Yoshimura, Mari Miki, Keisuke Miki, Nobuyuki Naka,
Toru Hiraga, Ryoji Maekura and Masami Ito

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization National Toneyama Hospital

A 33-year-old man had a high fever and was given Cefcapene and Oseltamivir without a definite diagnosis of influenza. Three days later an abnormal chest shadow was pointed out. Chest CT revealed ground-glass opacities and air-space consolidation in bilateral lung fields. Although he was given antibiotics, lung infiltrates increased and his symptoms worsened. Therefore, he was transferred to our hospital. Corticosteroid pulse-therapy resulted in prompt improvement of chest infiltrates and his symptoms. The drug-induced lymphocyte stimulating test results indicated 170% of oseltamivir and 150% of cefcapene. Considering the clinical course and laboratory data, this was probably drug-induced lung injury caused by oseltamivir.