ネブライザー療法に用いたエレース®により 発熱した口腔癌術後患者の1例

渡邊 岳・久保 諠修・中尾 有里
大久保 直*・虫本 浩三・白 数力也

A case of high fever resulting from nebulization with Elease® in a patient with cancer

Gaku WATANABE・Yoshinobu KUBO・Yuri NAKAO
Tadashi OHKUBO*・Kozo MUSHIMOTO・Rikiya SHIRASU

Abstract: Nebulization is usually used to remove sputum after surgery. We report on a patient with a high fever resulting from the use of Elease® for postoperative nebulization. The patient was a 66-year-old man who had preoperatively received chemotherapy and radiation therapy for a diagnosis of left cheek mucosal carcinoma. On the 31st treatment day, Elease® was administered for radiation stomatitis. Rhinocleisis was treated by an otoraryngologist, who gave nebulization for 2 days, but no side effects occurred. Nebulization was resumed 8 days after resection of the tumor, and a fever higher than 38°C developed. Postoperative infection was suspected as the cause of the recurrent high fever. However, the fever did not subside after altering the antibiotic regimen. No pathogen was detected on blood culture analysis. The fever resided after the cessation of nebulization. A strong positive reaction to Elease® was noted on an intradermal test. Hence, we concluded that the fever was caused by an allergic reaction to Elease®.

Key words: nebulization (ネブライザー療法), Elease® (エレース®), intradermal test (皮内テスト)

緒 言

ネブライザー療法は上気道炎、気管支喘息および副鼻腔炎に対する局所療法として、また、全身麻酔後の気道分泌物の排泄と気道浄化、感染防止および気道粘膜の炎症の改善を目的として頻用されている¹⁻⁴⁾。

今回、われわれは術後のネブライザー療法に使用した線維素溶解酵素剤フィブリノリジン/デオキシリボヌクレアーゼ、商品名エレース® (以下エレース®) が原因と考えられた発熱の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 66歳, 男性。

初 診: 平成9年8月■日。

主 訴: 左側頬粘膜潰瘍。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 数年前より左側頬粘膜部に違和感を感じるも放置。平成9年8月14日同部に疼痛がみられたため某歯科医院受診し、精査のため当科紹介され来院した。

現 症:

全身所見: 体格中等度、栄養状態良好。

局所所見: 口腔外所見として、顔貌は左右対称性で、大豆大の左顎下リンパ節を2個触知したが、ともに可動性で圧痛はなかった。口腔内所見としては、左側頬粘膜に直径約2cmの潰瘍を認めたが、周囲に硬結はなかった。

処置および経過: 病理組織検査で高分化型扁平上皮癌との診断を得たのでペブロマイシン40mg、シスプラチン80mgおよび5-FU 750mgによる化学療法ならびに放射線治療(9月3日から9月25日までリニアック total 30Gy 照

大阪歯科大学口腔外科学第1講座

(主任: 白数力也教授)

*大阪歯科大学内科学講座

(主任: 堂前尚親教授)

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka Dental University (Chief: Prof. Rikiya Shirasu)

*Department of Internal Medicine, Osaka Dental University (Chief: Prof. Naochika Domae)

受付日: 11年9月20日

図1 1日の最高値の熱型および治療経過

射)を実施した。放射線性口内炎による摂食障害のため9月18日より入院下にて栄養管理を実施、治療開始31日目にあたる9月21日より症状が著しくなったのでエレース®による含嗽を指示した。その後次第に軽快し10月3日退院させ、10月6日までエレース®の継続使用を指示した。エレース®にて含嗽中、発熱等の副作用はみられなかった。10月24日、手術目的で再入院したが、鼻閉感を訴えたため耳鼻咽喉科併診の上、エレース®および塩酸セフメノキシム商品名ベストロン®(以下ベストロン®)によるネブライザーを2日間実施した。この間、発熱等の副作用はみられなかった。症状が軽快したので予定通り10月28日全身麻酔下にて腫瘍切除術ならびに植皮術を施行した。術後はピペラシリン2g×2/日点滴静注、10月29日よりアンピシリン1500mg/日経口投与した。術後8日目に再び鼻閉感を訴えたのでネブライザーを再開したが、当日より38.4℃の発熱がみられた。翌日以降も同様に発熱がみられたため手術部位の感染を疑って、11月6日から11月10日までセフメゾール2g×2/日を、11月11日から11月13日までセフチゾキシム2g×2/日をそれぞれ点滴静注し、さらに11月7日から11月10日まではセファクロル1500mg/日経口投与した。しかしその後も創の治癒経過が良好にもかかわらず発熱は継続した。そこで抗生物質の副作用による発熱との疑いをもち抗生物質を変更した。しかし発熱は依然として継続した。11月20日と12月1日の2回にわたり発熱時の動脈血を採血し血液培養を行ったが、いずれも菌は検出されなかった(図1)。一方、血液検査では、発熱のみられた術後8日目においては白血球数は正常範囲であり、CRPもわ

ずかな上昇であった。しかしながら赤沈では著しい亢進がみられた。その後の血液検査においても同様であった。胸部X線撮影を11月11日、11月21日の2回にわたり行ったが異常所見は認められなかった。発熱以外に呼吸困難、喘息などの症状はみられずまた口腔外、口腔内にも発赤、浮腫などの症状はみられなかった。熱型をみるとネブライザーは平日の9時から10時の間に実施、14時頃に38℃~40.3℃の発熱がみられ解熱鎮痛剤服用により17時頃解熱した(図2)。このように、同じ時刻に発熱がみられることから、ネブライザーに原因があるのではと考えて12月1日にいたりこれを中止したところ発熱は出現しなくなった。患者はその後異常なく12月5日軽快退院となった。後日、ネブライザーに使用していた、エレース®、ベストロン®およびエレース®とベストロン®の混合液のパッチテストを行うも陰性であったので、さらにエレース®およびベストロン®の皮内テストを行ったところエレース®で強陽性反応がみられた。なお、エレース®についてはワーナー・ランバート株式会社の資料に従い、1バイアル/生食10mlの試薬を作成し、ベストロン®については同一成分のベストコール®皮内反应用セットを使用した。

考 察

術後、原因不明の発熱に苦慮することは日常よく経験される。通常不明熱とは、中等度以上の発熱が少なくとも3週間以上持続し、1週間に及ぶ検査でなお診断がつかないものと定義されている。今回の症例では①創部の感染はほとんど認められなかった、②発熱は急激で悪寒戦慄を伴っ

図2 11月10日から11月16日までの1週間の熱型
(ネブライザーは9:00から10:00の間に実施)

た、③血液検査にて白血球数は正常値であったがCRPの上昇と赤沈の著しい亢進がみられた、という状況で原因の特定に苦慮した。

筆者らの検索ではエレース®によるアレルギーについての報告は少なく、坂倉ら⁵⁾のネブライザー療法に伴う全身的副作用の原因調査によると、276例中20例、全体の7.3%においてエレース®によるアレルギーが確認され、そのうちの80%は6～7時間後に生ずる一過性の37～38℃の発熱であったがアレルギー発症の背景因子は認められなかった。今回の症例においては、ネブライザーは9時～10時頃を実施しており、約5時間経過した14時～15時ごろより38℃から最高40.3℃の発熱がみられた。これは術前の含嗽および10月24日、27日に実施したネブライザーにより強く感作されたために起こったⅢ型アレルギーと考えられる。また角田ら⁶⁾の報告では、硫酸アミカシン、塩酸ブロムヘキシシン、エレース®およびデキサメタゾンを用いてネブライザー療法を実施した際に患者9名に副作用を確認し、そのうち8名に当該薬品の皮膚スクラッチテストを施行したところ、5例がエレース®のスクラッチテスト陽性であった。症状は喘息、呼吸困難および発熱で、Ⅰ型アレルギーが確認されまたⅢ型アレルギーの関与が示唆されたと報告している。今回の症例においても皮内反応は陽性であった。エレース®は、日常臨床において口腔粘膜疾患に対する含嗽およびネブライザーとして頻繁に用いられている。エレース®をネブライザーに用いた際の副作用としては、他に薬物性肺臓炎の報告^{7, 8)}もあるので使用の際には十分な注意が必要と思われる。

今回の症例において、皮内テストが陽性であるにもか

わらず幸い呼吸困難や喘息といった即時型の反応はみられなかった。今回の経験からアレルギーの有無を予測する目的として、皮内テストの実施は有用と考えられた。

結 語

今回、われわれは術後のネブライザー療法に使用した線維素溶解酵素剤フィブリノリジン/デオキシリボヌクレアーゼ、商品名エレース®が原因と考えられる不明熱の1例を経験したので報告した。

本論文の要旨は第29回日本口腔外科学会近畿地方会（平成10年6月20日、京都）において発表した。

引 用 文 献

- 1) 石塚洋一：副鼻腔炎のネブライザー。JHONS 9: 1569-1574 1993.
- 2) 牟田 弘：喉頭疾患のネブライザー。JHONS 9: 1575-1578 1993.
- 3) 小松崎克己、谷本普一：内科におけるエアロゾル療法。JHONS 9: 1589-1592 1993.
- 4) 大越俊夫：気道疾患術後の療法としてのネブライザー。JHONS 9: 1579-1583 1993.
- 5) 坂倉康夫、谷口 強：ネブライザー療法にともなう副作用について—アンケート調査による研究—。耳喉 52: 99-104 1980.
- 6) 角田篤信、柳澤武弘：ネブライザー療法の副作用について。印刷局医報 40: 171-174 1994.
- 7) 廣田和香、小林 恒、他：顎下腺多形性腺腫内癌手術後に発症したエレース®による薬剤性肺臓炎の1例。日口外誌 41: 423-425 1995.
- 8) 長谷川幸裕、高梨信吾、他：線維素溶解酵素剤エレース®による薬物性肺臓炎の1例。日胸疾会誌 33: 1302-1306 1995.