抗生剤投与を契機に間質性肺炎を併発した 全身性エリテマトーデスの1例

成 島 勝 彦・椛 島 悌 蔵・渡 辺 宏
鈴 木 博 史・河 野 一 郎・山 根 一 秀・柏 木 平 八 郎

Jpn. J. Clin. Immun., 10 (1) : 105~111, 1987.

Systemic lupus erythematosus associated with antibiotics-induced interstitial pneumonitis: a case report

Katsuhiko Narushima, Teizo Kabashima, Hiroshi Watanabe,
Hiroshi Suzuki, Ichiro Kono, Kazuhide Yamane and Heihachiro Kashiwagi

Department of Internal Medicine, University of Tsukuba

[Summary]

A case of systemic lupus erythematosus (SLE) with interstitial pneumonitis developing concurrently with antibiotics administration is reported.

A 50-year-old woman was administered amoxicillin by a practitioner because of fever and arthralgia, but she remained febrile. On admission to our hospital, initial studies revealed leukopenia, positive LE cells, positive antinuclear antibody, high titer of anti-DNA antibodies, and hypocomplementemia. Chest X-ray films showed minimal interstitial changes. The diagnosis of SLE was made and prednisolone, 60 mg daily, was started. Her symptoms and laboratory findings, including chest X-ray abnormalities improved, and the dose of prednisolone was tapered. When prednisolone was tapered to 35 mg daily, she was given cephalexin for sinusitis. A few days following the antibiotics therapy, fever, cough and dyspnea gradually appeared, and diffuse interstitial changes developed on chest X-ray films. Prednisolone was tapered to 30 mg, cephalexin was discontinued, and ampicillin, followed by cefmenoxime were administered. However, her clinical symptoms became progressively worse associated with densely infiltrative interstitial changes in both lungs. Combination therapy with INH and trimethoprim-sulfamethoxazole was added. About one week after the beginning of cefmenoxime, eosinophilia and high level of serum LDH appeared. Drug-induced pneumonitis was suspected and cefmenoxime was discontinued. Consequently, clinical symptoms, laboratory data, and interstitial pneumonitis on chest films improved promptly. Histopathologic examinations of a transbronchial biopsy specimen disclosed alveolar septal thickening with fibrosis, and perivascular lymphocytic infiltration, compatible with the diagnosis of interstitial

pneumonitis in healing stage.

To our knowledge, this is the second case of histologically confirmed antibiotics-induced interstitial pneumonitis in SLE. Clinicians should be alerted to the possibility of such complication in SLE patients with pneumonitis being treated with antibiotics.

Key words : systemic lupus erythematosus,
drug-induced interstitial pneumonitis

【概 要】

抗生剤投与を契機に間質性肺炎を併発した全身性エリテマトーデス (SLE) の症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。症例は 50 歳女性。発熱、関節痛を主訴として近医よりアモキシシリンの投与を受けていたが症状改善せず精査治療目的にて本院入院となった。入院時、関節炎、白血球減少、LE 細胞陽性、抗 DNA 抗体陽性、補体値低下、抗核抗体陽性により SLE と診断された。胸部 X 線像では間質性肺炎を認めた。抗生剤は中止し、プレドニゾン (PSL) 60 mg 投与開始後、症状、検査成績および間質性肺炎は改善し、PSL は順調に減量可能であった。PSL 35 mg 投与中に副鼻腔炎の治療としてセファレキシンを投与したところ、発熱、咳嗽、呼吸困難が徐々に出現してきたために PSL を減量した。胸部 X 線像では間質性肺炎が再び出現したためにアンピシリン、ついでセフメノキシム (CMX) に変更した。しかし症状、間質性肺炎も増悪したので INH、ST 合剤も併用した。CMX 投与後一週間目ごろより好酸球増多および血清 LDH が上昇したために薬剤起因性肺臓炎を考慮して CMX を中止した。中止後、発熱、呼吸困難、諸検査成績および間質性肺炎はすみやかに改善した。経気管支鏡的肺生検では間質性肺炎の病理組織所見を得た。本例は SLE の経過中に抗生剤によると思われる間質性肺炎を併発した症例で、文献上 SLE では第 2 例目である。免疫異常を基礎疾患に有する患者では明らかなアレルギー歴がなくても、薬剤起因性肺臓炎合併の可能性を強調した。

I. 緒 言

薬剤起因性の肺病変には各種の発生機序によるものが知られているが¹⁻⁶⁾、近年抗生剤によると考えられる肺臓炎の報告が散見されるようになった。今回われわれは全身性エリテマトーデス (以下 SLE) の経過中に、セフェム系抗生剤投与を契機に間質性肺炎を併発したと考えられる症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

症 例 : 50 歳女性。

主 訴 : 発熱、関節痛。

既往歴 : 薬剤アレルギーなし。

家族歴 : 母親が慢性関節リウマチ。

現病歴 : 昭和 59 年 1 月、発熱にて当院受診。高 γ グロブリン血症、抗核抗体陽性 (speckled pattern) を指摘された。6 月 26 日、発熱と関節痛が出現したために近医を受診してアモキシシリンの投与を受けたが、症状改善せず 7 月 2 日本院入院となった。

入院時現症 : 身長 152 cm、体重 51.5 kg、体温 37.3°C、

血圧 80/30 mmHg。眼瞼結膜に貧血を認め、頸部リンパ節を触知し、心音では収縮期雑音を聴取した。胸部・腹部は異常なく、皮膚では前頸部に散在する紅斑を、四肢・関節では両側の肘関節と手関節に圧痛と運動痛を認めた。神経学的所見には異常を認めなかった。

入院時検査成績 (表 1) : 赤沈は亢進し、血算では白血球減少、貧血を認めた。生化学では高 γ グロブリン血症と膠質反応の異常を認めた。免疫血清学的検査では CRP 陽性、リウマトイド因子陽性、補体値低下、抗核抗体陽性 (shaggy pattern)、抗 DNA 抗体高値および LE 細胞を認めた。抗 RNP 抗体と抗 Sm 抗体は陰性、抗 SS-B 抗体は陽性、BFP は認めなかった。入院時の胸部 X 線写真では軽度のび慢性間質性の変化を認めた。関節炎、白血球減少、LE 細胞陽性、抗 DNA 抗体高値、抗核抗体陽性、補体値低下により SLE と診断し治療を開始した。

入院後経過 (図 1) : プレドニゾン (以下 PSL) 60 mg 投与後、諸症状、検査成績、胸部 X 線上的間質性変化は改善し、PSL は順調に減量可能であった。PSL 35 mg 投与中に副鼻腔炎の治療のためセファレキシン (CEX) を投与したところ、発熱、咳嗽、呼吸困難が徐々に出現した。CEX を中止しアンピシリンに変更したが

表 1 入院時検査所見

赤 沈	68mm/1h*	TTT	15.2U
尿検査		ZTT	34.2U
Protein	(-)	LDH	377U
Sugar	(-)	Al-P	3.7U
Sediments	normal	免疫血清学的検査	
血 算		CRP	(1+)
WBC	3,300/ μ l	RA	(1+)
RBC	323 $\times 10^4$ / μ l	C3	16mg/dl
Hb	9.6g/dl	C4	5mg/dl
Ht	28.1%	CH50	12U/ml
Plt	12.4 $\times 10^4$ / μ l	ANA	$\times 1,280$ (shaggy)
生化学		Anti-DNA ab	76.3 (% binding)
TP	7.6mg/dl	Anti-RNP ab	(-)
Alb	50.1%	Anti-Sm ab	(-)
Glob α_1	2.5%	Anti-SS-B ab	(#)
α_2	8.7%	LE cell	(+)
β	8.2%	STS	(-)
γ	30.2%	細菌学的検査	
BUN	12mg/dl	Sputum	normal flora
CRE	0.7mg/dl	Urine	(-)
CHO	115mg/dl	Blood	(-)
GOT	18U		
GPT	6U		

*異常値はアンダラインをした

図 1 入院後経過

図 2 胸部X線像 (CMX 投与中) 両肺野に間質性肺炎像を認める

図 3 胸部X線像 (CMX 投与中止後3日目) 両肺野の間質性肺炎像は改善している

症状は増悪し、胸部X線写真では入院後一時消失した間質性肺炎像が再び出現してきた。抗 DNA 抗体値と補体値は正常範囲にとどまり SLE の再燃は考えがたく、感染の可能性を考慮して PSL を減量しセフメノキシム (以下 CMX) を投与した。しかしさらに呼吸困難は増悪し、 O_2 3l 投与時の動脈血ガス分析では $PaO_2=66$ mmHg であった。この時点の胸部X線写真を図2に示す。結核と日和見感染を考慮し INH とスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤 (ST 合剤) も併用した。CMX を投与し経過観察していたところ、投与約1週間後より好酸球増多および LDH の上昇を認めた。PSL 30 mg 投与中にもかかわらず好酸球増多が出現したこと、薬剤起因性肺臓炎では血清 LDH 上昇をみること、および各種細菌およびウイルス検査が陰性であったことより、薬剤起因性肺臓炎を考慮して CMX を中止した。中止後、発熱、呼吸困難および諸検査成績は急速に改善し、胸部X線上でも間質性肺炎の改善 (図3) を認めた。その後 SLE によると思われる精神症状を発症したため、PSL を一時増量したが、以後漸減し、現在 PSL 12.5 mg で外来通院中である。呼吸器症状はまったく消失し、胸部X線像も正常である。

肺病理組織像 (図4) : CMX 投与中止後3日目に施行した経気管支鏡的肺生検の病理組織所見である。肺胞中

隔には線維性肥厚を認め、小静脈周囲にはリンパ球の浸潤を認める。上記の所見は回復期にある間質性肺炎に一致する所見であると考えられる。なお、ニューモシステイスや巨大細胞封入体は認められなかった。

III. 考 案

本例は関節炎、発熱などの臨床症状に加えて検査所見でも白血球減少、抗核抗体陽性、LE 細胞陽性、抗 DNA 抗体高値などを認め、アメリカリウマチ協会の分類基準4項目を満足する SLE である。

本例の肺病変の鑑別診断上、SLE 固有の肺病変、いわゆるループス肺炎は二次性病変であるかが問題となる。ループス肺炎は特異的な診断法がなく、除外診断が中心となるが、多くの場合 SLE の臨床活動性と並行して増悪し、その治療には PSL の大量投与を必要とする。Okura⁹⁾は PSL 減量中にループス肺炎が出現し、PSL 60 mg+アザチオプリンで改善せず、PSL 120 mg に増量して軽快した SLE の1例を報告している。われわれの症例では一時高値をとった DNA 抗体価と補体値の改善後に肺病変が出現したため、SLE の臨床活動性は低いと判断され、PSL 30 mg のままで抗生剤投与中止により急速に呼吸器症状および胸部X線所見の改善を認めていることよりループス肺炎は除外できると考えられる。

図4 肺病理組織像

肺胞中隔には線維性肥厚を認め、小静脈周囲にはリンパ球の浸潤を認める

SLE の患者に認める肺病変の多くが二次性病変であると考えられている。とくに感染の合併はよく経験される。結核、真菌、ニューモシスティスなどによる日和見感染の増加も報告されている⁷⁾。本例では各種の微生物の検索はいずれも陰性で、心不全や腎不全などによる二次性病変の可能性も否定された。

本例は PSL 30 mg 投与中にもかかわらず出現した好酸球増多と血清 LDH の上昇により薬剤起因性肺臓炎の可能性を考えて、CMX 投与中止によりそれまで増悪していた呼吸器症状と検査所見が急速に改善し、薬剤投与中止後3日目に行った肺生検によって肺臓炎を確診した症例である。本例ではアンピシリン投与後より胸部X線間質性の変化が出現しておりアンピシリンの関与も考えられるが、すでにそれ以前の CEX 投与中に LDH の漸増と体温の上昇が認められ、CMX 投与開始とともに呼吸器症状および検査所見が急速に悪化したことより、CEX により生じた肺病変が、CMX の投与により加速されて急激に悪化したと考えられた。しかし、入院時胸部X線検査で認めた間質性肺炎の所見は、他院で投与されたアモキシシリンの影響である可能性も残り、本例が多剤に対して過敏症である可能性も否定できない。

表2にセフェム系抗生剤によると考えられる肺臓炎の報告例をまとめた。われわれの調べた範囲では本例を含めて9例である。肺臓炎の臨床像として、発熱、咳嗽、呼吸困難などがほとんどの症例に認められるが非特異的である。SLE に併発した症例は畠山ら¹²⁾の報告が最初である。彼らの症例では血管炎も併発し不幸な転帰をとっているが、本例では臨床的に血管炎を示唆する所見は認められなかった。既応歴に薬剤アレルギーを9例中5例

に認めた。Salvin ら⁸⁾や Grinblat ら¹⁰⁾の報告にみるようにペニシリンアレルギーの患者がセフェム系抗生剤にもアレルギーを生じやすいことは、われわれもよく経験することである。これは β -ラクタム環が共通の抗原決定基を持つためと考えられる。SLE をはじめとする自己免疫疾患の患者では薬剤アレルギーがなくても薬剤起因性肺臓炎を併発する可能性を考慮して、抗生剤投与中の発熱や呼吸器症状の増悪に際しては十分な配慮が望まれる。表2が示すように、セフェム系抗生剤によると考えられる肺臓炎の出現時に9例中6例で薬疹、好酸球増多、血清 LDH の上昇のいずれかを認めている。したがって抗生剤投与中に肺臓炎が出現し、上記の所見のいずれかを伴う場合には、薬剤起因性肺臓炎を常に念頭におく必要がある。抗生剤による肺臓炎の疑いが残る患者では投与中止による経過観察とともに、できれば肺生検を行い診断を確定することが、その後の管理のためにも望ましい。

薬剤起因性肺臓炎については優れた総説¹⁻⁵⁾があり、薬剤による間質性肺炎を起こす機序としては、toxic reaction と allergic reaction が考えられ、抗生剤による肺臓炎は後者によって起こると考えられている。しかし、抗生剤による肺臓炎の発生機序が Coombs & Gell の分類で何型に属するか定説はない。Ⅲ型およびⅣ型の反応が主で¹⁶⁾、Ⅰ型¹⁷⁾も関与するといわれている。本例では好酸球増多を認めたが、血清 IgE は正常範囲であり、CMX に対する皮内反応も陰性で、Ⅰ型を積極的に示唆する所見はなかった。免疫複合体は全経過を通じて高値を示したが、基礎疾患に SLE があること、および一時期副鼻腔感染症も伴ったので血中免疫複合体の高値を本症

表 2 セフェム系抗生剤によると考えられる肺臓炎の報告例

No.	報告者	年齢・性	基礎疾患	薬剤アレルギー歴	起因薬剤	薬疹	好酸球増多	LDH ↑
1	1976 年 Slavin ら ⁸⁾ *	52歳, F	気管支炎	ペニシリン アレルギー	Cephalexin	+	-	+
2	1980 年 中田 ら ⁹⁾	76歳, M	肺 炎	ヨード過敏症	Cephalexin	-	-	-
3	1981 年 Grinblat ら ¹⁰⁾	65歳, F	肺 炎	ペニシリン アレルギー	Cephalexin	-	-	-
4	1984 年 Dries ら ¹¹⁾	61歳, F	尿路感染症	Cephadrine で薬疹	Cephadrine	+	-	-
5	1984 年 畠山 ら ¹²⁾	26歳, F	SLE 抜歯の前処置	—	Cefaclor	-	-	+
6	1985 年 高瀬 ら ¹³⁾	32歳, M	肺 炎	Cephapirin で好酸球増多	Cefazoline	-	+	+
7	1985 年 鵜浦 ら ¹⁴⁾	77歳, M	尿路感染症	—	Cefmetazon	-	+	-
8	1985 年 鈴木 ら ¹⁵⁾	79歳, M	肺 炎	—	Ceftizoxime	-	-	-
9	本 例	50歳, F	SLE 肺 炎	—	Cefmenoxime	-	+	+

*) 内文献番号

の肺臓炎の成因と直接結びつけるには無理がある。本例の末梢血より分離したリンパ球を用いてリンパ球刺激試験¹⁸⁾を CMX および他の投与薬剤についても検討したが、コントロールに比し有意な差を認めず、IV型を積極的に示唆する所見はなかった。今後個々の症例における薬剤アレルギー発生機序の解明が重要な課題であると考えられた。

IV. おわりに

SLE の経過中にセフェム系抗生剤に起因すると思わ

れる間質性肺炎を合併し肺生検で組織像を確認できた症例を報告した。免疫異常を基礎疾患に有する患者では明確な薬剤アレルギー歴がなくても薬剤起因性肺臓炎の可能性を考慮する必要性を強調した。

本論文の要旨は第 13 回日本臨床免疫学会（島根、1985 年 6 月）において発表した。

本例の病理組織所見につき御教示戴いた筑波大学病理学教室の小形岳三郎教授に深謝致します。

文 献

- 1) Rosenow, E.C., Rochester, F.R.C.P.: The spectrum of drug-induced pulmonary disease., Ann. Intern. Med., 77 : 977, 1972.
- 2) 本間日臣・渡辺一功・佐川圭助: 薬剤誘起肺疾患. 日胸, 34 : 1, 1975.
- 3) 田村昌士・稲富恵子: 薬物による間質性肺炎. 最新医学, 32 : 1139, 1977.
- 4) 近藤友好・永井明彦: 薬物による肺炎. 総合臨床, 29 : 2269, 1980.
- 5) 中田紘一郎: 薬剤による間質性肺炎. 医学と薬学, 6 : 897, 1981.
- 6) Oku, H., Okamura, M., Amatsu, K., et al.: Fulminant pneumonitis developed during the middledose corticosteroid therapy in systemic lupus erythematosus. Osaka City Medical Journal, 2 : 145, 1980.
- 7) 加藤 清・谷 賢治・松永敬一郎・他: SLE における肺感染の臨床的解析—特に終末期感染につ

- いて一. 感染症学雑誌, 57: 155, 1983.
- 8) Slavin, G.S., Avioli, L.V.: Hypersensitivity pneumonitis. Arch. Intern. Med., 136: 352, 1976.
- 9) 中田紘一郎・鈴木幹三・立花昭生・他: 薬物性肺病変4例の検討. 日胸疾会誌, 18: 36, 1980.
- 10) Grinblat, J., Mechlis, S., Lewitus, Z.: Organizing pneumonia-like process. Chest, 80: 259, 1981.
- 11) Dreis, D.F., Winterbauer, R.H., Van Norman, G.A., et al.: Cephalosporin-induced interstitial pneumonitis. Chest, 86: 138, 1984.
- 12) 島山牧男・溝口義昭・隅谷護人・他: 薬剤投与を契機に間質性肺炎, 血管炎を併発した SLE の一例. 臨免会誌, 7: 84, 1984.
- 13) 高瀬恵一郎・大谷信夫・北川駿介: セファゾリンによる薬物性肺臓炎. 呼吸, 4: 92, 1985.
- 14) 鶴浦哲郎・小西一樹・田村昌士: リンパ球刺激試験で起因薬剤を推定できた薬剤性肺炎の2症例. 日胸, 6: 480, 1985.
- 15) 鈴木幹三・山本和英・岸本明比古・他: セフトキシムによる薬剤誘起性肺炎の一例. 日胸疾会誌, 23: 1357, 1985.
- 16) Collins, J.V., Thomas, A.L.: Pulmonary reaction to furoxone. Postgraduate Medical Journal, 49: 518, 1973.
- 17) 河合 健・長谷川人・青柳昭雄・他: ニトロフラントイン肺炎—末梢血好酸球増多と血清 IgE 高値を示した1例—. 日胸疾会誌, 14: 93, 1976.
- 18) Halpern, B., Ky, N.T., Amache, N.: Diagnosis of drug allergy *in vitro* with the lymphocyte transformation test. J. Allergy, 40: 168, 1967.
-