

- Incidence of acute nonlymphocytic leukemia, preleukemia and acute myeloproliferative syndrome up to 10 years after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, **307**: 965~971, 1982.
- 23) Greene, M.H., Boice, J.D., Greer, B.E., Blessing, J.A. and Dembo, A.J.: Acute nonlymphocytic leukemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer—A study of five randomized clinical trials. *N. Engl. J. Med.*, **307**: 1416~1421, 1982.
- 24) 芦沢 健, 小田栄司, 桜川信男, 柴田 昭, 関谷政雄, 根本啓一, 岡村明治, 大西義久: Diphenylhydantoin Lymphadenopathy の一例. *臨床血液*, **20**: 393~399, 1979.

5) 薬剤アレルギーと肺病変

新潟大学医学部第二内科学教室 (主任: 荒川正昭教授) 成田 昌紀・篠川真由美
来生 哲

Drug Allergy and Pulmonary Disease

Masanori NARITA, Mayumi SASAGAWA and Satoshi KIOI

Department of Medicine(II), Niigata University

School of Medicine, Niigata

(Director: Prof. Masaaki ARAKAWA)

Many drugs may occasionally induce adverse reactions not only by allergic mechanism but also by intolerance or idiosyncrasy. We investigated drug-induced pulmonary diseases in 3194 patients admitted in our clinic for the last 10 years. There were 15 cases (0.5%) with these disorders, including 13 of interstitial pneumonia and one of PIE syndrome, and 1 of bronchial asthma. On the otherhand, drug-induced asthma was recognized in 10 (6.5%) of 152 outpatients with asthma. All of them were caused to aspirin but one. The drugs producing interstitial pneumonia were antineoplastic agents in nine, gold in three, and hypotonica in one. Although all patients were treated with corticosteroid, four with gold or hypotonica induced pneumonia were considerably improved, and five with pneumonia caused by antineoplastic agents were died. Since the incidence of drug-induced pulmonary disease is not so frequent, cytotoxic drugs such as antineoplastic agents must be administrated carefully, in consideration with possibility of adverse reactions.

Key words: Drug-induced pulmonary disease, Gold pneumonitis, PIE syndrome, Drug-induced asthma

薬剤性肺障害

Reprint requests to: Masanori Narita, Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第二内科学教室 成田昌紀

薬剤による好ましからぬ反応は、その作用機序から (1) overdose, (2) intolerance, (3) side effects, (4) secondary effects, (5) idiosyncrasy, (6) allergic reactions に分類されている¹⁾。薬剤アレルギーは、薬物の通常使用量以下の使用により、薬物またはその代謝産物が抗原となって惹起される allergic reaction (免疫学的機序) を介した異常反応と理解されている。ほぼ同義語として薬剤の過敏反応という用語がしばしば使用されるが、この場合は非免疫学的機序、特に intolerance (不耐性) を介した異常反応が含まれることになる。実際、薬物による異常反応の症状を、その機序にしたがって分類するのは困難な場合が多い。その意味で、ここでは薬剤による過敏反応で惹起されたと思われる肺病変について、当科の自験例を中心に述べることにする。

薬剤性肺病変の種類と頻度

薬剤性肺病変としては、間質性肺炎をはじめとする種々のびまん性肺疾患、縦隔及び肺門病変、胸水、気管支喘息などがあげられる。当科における過去10年間の薬剤性肺病変は15例にみられ、これは入院患者総数の0.5%に相当する。肺病変としては、間質性肺炎が13例と最も

多く、他には PIE (pulmonary infiltration with eosinophilia) 症候群と気管支喘息がそれぞれ1例ずつであった。原因薬剤では抗腫瘍剤が9例、金製剤が3例と多く、他には抗生剤、鎮痛解熱剤、ステロイド剤などによるものであった (表1)。

抗腫瘍剤による間質性肺炎

抗腫瘍剤の多くは、薬剤自身の細胞毒性による intolerance を介しての肺障害をおこすが、Methotrexate (MTX), Procarbazine (PCZ), 時に Cyclophosphamide (CPM) などによる allergic reaction を介しての肺障害が推定されている^{2)~4)}。

抗腫瘍剤のうち、アルキル化剤については、Oliner が Busulfan による間質性肺炎を初めて報告して以来⁵⁾、古くから Busulfan lung として知られている。CPM による間質性肺炎の報告は少ないが、最近この薬剤の使用で皮疹が出現し、皮内試験で CPM 自身は陰性であるが、その代謝産物である Phosphoramidate mustard で強陽性であったとの報告もあり⁶⁾、発症機序を考えるうえで興味深い。

Nitrosourea 系では、時に BCNU による報告例があり、特に CPM との併用で肺障害が著しく増強され

表1 当科入院患者における薬剤性肺病変 (S. 51~60)

	患者	年齢	性	基礎疾患	原因薬剤	肺病変
1	T. H.	61	F	慢性骨髄性白血病	Busulfan	I P*
2	F. T.	62	F	肺癌	ACNU, CPM	I P
3	M. K.	61	F	肺癌	ACNU, CPM	I P
4	S. K.	54	M	悪性リンパ腫	Bleomycin	I P
5	S. I.	59	F	悪性リンパ腫	Bleomycin	I P
6	M. K.	60	M	脳腫瘍	Pepleomycin	I P
7	S. I.	57	M	下顎部悪性腫瘍	Pepleomycin	I P
8	K. S.	70	M	胃癌	CQ, MMC	I P
9	S. S.	62	M	肺癌	MMC	I P
10	A. I.	50	M	高血圧	Ethacrynic acid Perphenazine	I P
11	D. O.	55	M	関節変形性乾癬	Aurothiomalate	I P
12	Y. M.	57	F	慢性関節リウマチ	Aurothiomalate	I P
13	J. K.	46	F	関節痛	Aurothioglucose	I P
14	A. K.	52	F	肺炎	PIPC, CTM, LCM	P I E**
15	K. N.	26	F	気管支喘息	Aspirin Hydrocortizone	A B***

* IP (Interstitial pneumonia) ** PIE (Pulmonary infiltration with eosinophilia)

*** AB (Bronchial asthma)

ると言われている⁷⁾。当科でも、肺小細胞癌の治療に CPM, Vincristine, MTX, PCZ による COMP 療法を行った後、Vincristin, Adriamycin, ACNU による VAN 療法を施行し、間質性肺炎が出現あるいは増強した2例を経験している。

代謝拮抗剤では、MTX, 6-MP, Azathioprine による報告があるが、比較的稀である。なかでも、MTX によるものは、一般に年齢、用量に無関係で、時に皮疹を伴い、組織像では肺胞上皮の異型化が少なく、時に形質細胞や好酸球の浸潤、更に血管炎や非乾酪性肉芽腫を伴うこともある²⁾。一般に、ステロイド剤によく反応し、予後は良好とされる。

抗腫瘍性抗生剤では、Bleomycin と Pepleomycin による間質性肺炎が有名である。Bleomycin による発生頻度は平均10%前後で⁸⁾、しばしば致命的となるため、十分な注意が必要となる。Mytomycin や Neocarzinostatin でも、時に間質性肺炎や肺水腫の報告が散見される。組織像では、Bleomycin や Busulfan と異なり、肺胞上皮の異型化や肺胞壁及び肺胞内の線維化は少なく、血管内皮の腫大、内膜の線維化などの血管障害が主体である。

その他、Vincristine などの植物アルカロイドによる確診例は、いまだ報告されていないようである。

いずれにしても、抗腫瘍剤による間質性肺炎では、

過敏反応を裏づけるに足る十分な検査法がなく、臨床症状、経過、組織像などから総合的に判定せざるをえず、鑑別診断に苦慮するのが現状である。

金 剤 肺 臓 炎

金製剤は、慢性関節リウマチや気管支喘息で有効な治療薬のひとつとして広く使用されているが、稀に間質性肺炎が惹起される⁹⁾。57年度の全国諸施設アンケート調査では39例にみられ、報告例の多くは 300~600 mg の比較的少量使用で発症している¹⁰⁾。

当科では、金剤肺臓炎は3例にみられ、金剤総使用量は 450~715 mg (平均 600 mg) で、発熱咳嗽、呼吸困難で発症している。検査所見では、一部の症例に白血球増加を認めたが、好酸球増加はいずれも認めなかった。胸部 X 線検査では、両肺にび慢性粒状影ないし網状影を種々の程度に認めた。比較的典型的な陰影と思われた症例の胸部 X 線写真を呈示する(図1)。また、2例が白血球遊送阻止試験(LMIT)で金製剤が陽性であった。いずれの症例もステロイド治療に反応し、経過は良好であった。

一般に、金剤肺臓炎は薬剤の中止だけでは不十分で、ステロイド治療が必要となることが多い。予後は良好といわれるが、稀に死亡例もみられ、早期治療が重要である。発症機序として allergic reaction, 主として Gell



(治療前)



(治療後)

図1 患者 D. O. 金剤肺臓炎

and Coombs 分類の I 型, IV 型の関与が考えられているが, 金塩が膠原線維間において cross-linkage を形成し, 膠原線維の安定化あるいは分解の抑制がおこるといふ intolerance による機序も考えられている¹¹⁾

PIE 症候群

PIE 症候群は, 1952年 Reeder らが肺の浸潤性陰影と末梢血の好酸球増多をきたす疾患を総称して名付けたものである¹²⁾. ほぼ同様の概念を, 同年 Crofton らは pulmonary eosinophilia と命名し, 臨床像より 5 群に分けており¹³⁾, 現在この分類が広く使用されている.

薬剤による PIE 症候群は, 当科では 1 例経験している. 本例は, 発熱, 咳嗽, 喀痰で発症し, 肺炎の診断で種々の抗生剤で治療したが改善はなく, 胸部 X 線検査では更に陰影の拡大と胸水を認めた (図 2). 末梢血では, 好酸球が 43% と増加しており, また経過中に LMIT で抗生剤 (PIPC, CTM, LCM) が陽性であることから, 本症候群と診断した. 直ちに薬剤を中止して, 胸部 X 線像は改善した. その後, 再び陰影が出現したため, ステロイド剤で治療し, 著明に改善が認められた (図 2).

抗生剤をはじめ種々の薬剤が PIE 症候群を惹起するが, その多くは Crofton による分類の simple pu-

monary eosinophilia に属するが, 時に本例のように経過が遷延し, Prolonged pulmonary eosinophilia に属する場合もある. 予後は原因薬剤の中止またはステロイド治療により比較的良好とされる. 発症機序は, 主に Gell and Coombs 分類の I 型, III 型, IV 型が関与すると考えられている.

薬物喘息

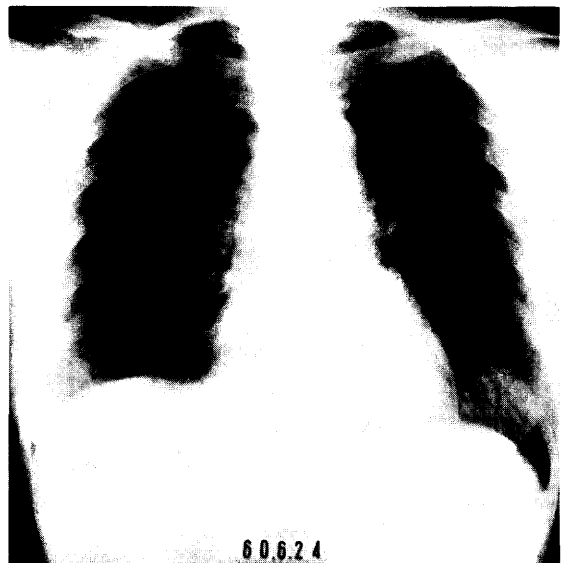
薬物喘息とは, 薬物によって発生した主症状が喘息症状である場合をさすが, ここでは本来の薬理作用で気管支収縮作用を有しない薬剤を治療の目的で内服, 注射した場合に限って述べることにする.

原因薬剤としては, 非ステロイド性抗炎症剤をはじめ, 抗生剤, 化学療法剤, 酵素製剤, 医薬品添加物など多数あるが, 頻度として多いのは非ステロイド性抗炎症剤によるものである.

当科外来に通院する気管支喘息患者 152 名を対象に, 薬剤アレルギーの有無について調査したところ, 何らかのアレルギー症状を有するものは 13 例 (8.4%) で, そのうち 10 例が薬物喘息であった. 薬物喘息の原因薬剤をみると, 非ステロイド性抗炎症剤が圧倒的に多く, ほとんどが Aspirin によるものであった. 特殊なものとして, 強力なアレルギー治療剤であるステロイド剤 (Hydrocortizone sodium succinate) の静注によるもの



(治療前)



(治療後)

図 2 患者 A. K. PIE 症候群

表2 気管支喘息患者における過敏反応(対象; 152名)

	患者	年齢	性	分類	鼻合併症	季節性	重症度	原因薬剤	過敏反応
1	S. B.	63	F	感染型	(-)	(-)	軽症	Aspirin	喘息
2	K. K.	65	M	アトピー	(-)	(-)	軽症	Aspirin Mefenamic acid	喘息 喘息
3	M. E.	46	F	感染型	(-)	(-)	中等症	Aspirin サルファ剤	喘息 喘息 皮疹
4	S. K.	34	F	アトピー	(-)	(-)	軽症	Aspirin	喘息
5	S. S.	68	M	感染型	(-)	(-)	軽症	Aspirin	喘息
6	M. W.	44	F	感染型	(-)	(-)	重症	Aspirin	喘息
7	K. Y.	41	F	混合型	(-)	(-)	中等症	Aspirin	喘息
8	K. N.	26	F	混合型	(-)	(-)	軽症	Aspirin Hydrocortizone	喘息 喘息
9	M. N.	57	F	感染型	(-)	(-)	重症	Aspirin Diazepam	喘息 喘息 皮疹
10	A. Y.	46	F	混合型	(-)	(-)	軽症	Pyroxicam	喘息
11	I. Y.	37	M	アトピー	(-)	(-)	軽症	Aspirin	皮疹
12	Y. T.	43	F	アトピー	(-)	(-)	軽症	Noscapine Theophylline	肝傷害 肝傷害
13	M. K.	45	F	感染型	(-)	(-)	軽症	Sulindac CFT	皮疹 皮疹

が1例にみられた。いわゆる Aspirin 喘息は9例で、これは気管支喘息患者全体の約6%の頻度に相当する(表2)。

Aspirin 喘息の頻度は、成人喘息において8~19%で、通年性で感染型が多く、しばしば鼻ポリープを有し、重症化しやすいといわれている¹⁴⁾¹⁵⁾。しかしながら、当科の成績では通年性であることを除いて、そのような傾向はみられなかった。また、Aspirin 喘息では、しばしば他の非ステロイド性抗炎症剤、食品や医薬品添加物である Tartrazine, 安息香酸ソーダなどでも喘息が誘発され¹⁶⁾¹⁸⁾、交叉反応も認められており、治療上十分な注意が必要と思われる。

発症機序は、抗生剤、化学療法剤、酵素製剤などは主にI型アレルギーによるとされるが、不明のものも多い。Aspirin に代表される非ステロイド性抗炎症剤による場合は、その多くに共通する性質としてアラキドン酸代謝経路における cyclooxygenase 阻害作用があり、その結果 Prostaglandin 系の代謝が阻害され、もう一方の lipoxygenase を介して生成される leukotriene, すなわち SRS-A の合成が増加し、気管支収縮がおこると考えられている¹⁹⁾²⁰⁾。しかしながら、喘息患者がすべて Aspirin に過敏なわけではなく、この機序だけで

十分には説明できない。また、検索したかぎりでは Aspirin に対する特異抗体が証明された報告はなく、allergic reaction を介する機序は否定的と思われる。

ま と め

過去10年間に当科に入院した、あるいは外来通院中の気管支喘息患者152名を対象に、薬剤による過敏反応で惹起された肺病変について、その頻度、種類、臨床所見、発症機序について述べた。

参 考 文 献

- 1) Rosenow, E.C. III: The spectrum of drug-induced pulmonary disease, *Ann. Intern. Med.*, **77**: 977~991, 1972.
- 2) Claryssee, A.M., Cathey, W.J., Cartwright, G.E. and Wintrobe, M.M.: Pulmonary disease complicating intermittent therapy with methotrexate, *JAMA.*, **209**: 1861~1864, 1969.
- 3) Jones, S.E., Moore, M., Blank, N. and Castellino, R.A.: Hypersensitivity to procarbazine (Matulane) manifested by fever and pleuropulmonary reaction, *Cancer*, **29**: 498~

- 500, 1972.
- 4) Rodin, A.E., Haggard, M.E. and Travis, L.B.: Lung changes and chemotherapeutic agents in childhood, *Am. J. Dis. Child.*, **120**: 337~340, 1970.
 - 5) Oliner, H., Schwartz, R., Rubio, F. and Dameshek, W.: Interstitial pulmonary fibrosis following busulfan therapy, *Am. J. Dis.*, **31**: 134~139, 1961.
 - 6) Kim, H.C., Kesarwala, H.H., Colvin, M. and Saidi, P.: Hypersensitivity reaction to a metabolite of cyclophosphamide, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **76**: 591~594, 1985.
 - 7) Durant, J.R., Norgard, M.J. and Murad, M.J. and Murad, T.M.: Pulmonary toxicity associated with bischloroethylnitrosourea (BCNU), *Ann. Intern. Med.*, **90**: 191~194, 1979.
 - 8) 近藤有好, 高藤正長, 野沢幸男: 薬剤による肺障害—Bleomycin pneumonitis の臨床的研究, *新潟医誌*, **86**: 403~415, 1972.
 - 9) Garell, M.: Löffler's syndrome: Report of associated with the administration of aurothioglucose (Solganal), *Arch. Intern. Med.*, **106**: 874~877, 1960.
 - 10) 水島 裕: 慢性関節リウマチおよび他の膠原病の薬物療法の現状, *リウマチ*, **18**: 325~334, 1978.
 - 11) Adam, M. and Kühn, K.: Investigation on the reaction of metals with collagen in vivo, *European J. Biochem.*, **3**: 407~410, 1968.
 - 12) Reeder, W.H. and Goodrich, B.E.: Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome), *Ann. Intern. Med.*, **36**: 1217~1240, 1952.
 - 13) Crofton, J.W., Livingstone, J.L., Oswald, N.C. and Roberts, A.T.M.: Pulmonary eosinophilia, *Thorax*, **7**: 1~35, 1952.
 - 14) Spector, S.L., Wangaard, C.H. and Farr, R.S.: Aspirin and concomitant idiosyncracies in adult asthmatic patients, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **64**: 500~506, 1979.
 - 15) 末次 勲: 解熱鎮痛剤過敏性喘息に関する臨床的検討—その臨床像を中心として—, *京大胸部研紀要*, **15**: 43~59, 1982.
 - 16) Samter, M. and Beers, R.F.: Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis, *Ann. Intern. Med.*, **68**: 975~983, 1968.
 - 17) Chafee, F.H. and Settipane, G.A.: Asthma caused by FD and C approved dyes, *J. Allergy*, **40**: 65~72, 1967.
 - 18) Szczeklik, A., Gryglewski, R.J. and Czerniawska-Mysik, G.: Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients, *Br. Med. J.*, **1**: 67~69, 1975.
 - 19) Vane, J.R.: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin like drugs, *Nature (New Biol)*, **231**: 232~235, 1971.
 - 20) Szczeklik, A.: Analgesics, allergy, and asthma, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **10**: 401~405, 1980.
- 司会 どうも有難うございました。これで一応演者のご発表が終わったわけで、これからディスカッションに入りたいと思います。まず初めは薬疹ということで以前の当科における薬疹と比較しながら、最近10年間の動向を示したものと思います。薬剤アレルギーの中では薬疹が最も例数が多いわけですし、本院における薬剤アレルギーの一つの実態を表しているものと思いますが、永井先生、先程示した中で血液とか肝の障害とか、腎の障害とかというのがありましたが、あれは具体的にどのようなものですか。
- 永井 時間の関係で詳細はスライドに示しませんでしたが、肝機能障害の場合はトランスアミナーゼやAl-pの上昇、血液障害の場合は顆粒球減少、あるいは汎血球減少、腎障害の場合は乏尿などが具体的な症状です。
- 司会 それから、以前の鎮痛解熱剤と最近のそれとは内容が大分違うと思うのですが、どうですか。かつては固定薬疹が多かったが、それが非常に減ってきて、中毒疹型の薬疹が増えてきた。それはおそらく使用薬剤の頻度と種類の変動があるのですが、鎮痛解熱剤と一括しないでその内容を教えて下さい。
- 永井 一応消炎鎮痛剤ということで一括して表に示したのですが、もう少し詳しく述べますと、固定薬疹ではやはりピラゾロン誘導体が過半数を占めています。また

播腫状紅斑丘疹型でもピラゾロン誘導体が23%で最も多く、アレルギー性以外のメカニズムもいくつかあり、また個々の薬疹の疹型においても、それがどういうメカニズムで出現したかというのはなかなかわからないわけです。山口君はその点、薬剤起因性の扁平苔癬について少ない例数ですが免疫組織学的に検索した例から彼なりの作業仮説的なものでメカニズムを説明しようとしているわけですが、少しわかりにくい点があるわけです。たとえば AMLR が重要だということ、それから HLA-DR がケラチノサイトで express される問題とか、そしてそれが DTH T cell とか Killer T cell を activate するというあたりですね、もう少しわかりやすく説明できませんか。

司会 薬疹はご存知のように allergic なもの以外のものも含めて皮膚に病変が表れたものを言っているわけですが、アレルギー性以外のメカニズムもいくつかあり、また個々の薬疹の疹型においても、それがどういうメカニズムで出現したかというのはなかなかわからないわけです。山口君はその点、薬剤起因性の扁平苔癬について少ない例数ですが免疫組織学的に検索した例から彼なりの作業仮説的なものでメカニズムを説明しようとしているわけですが、少しわかりにくい点があるわけです。たとえば AMLR が重要だということ、それから HLA-DR がケラチノサイトで express される問題とか、そしてそれが DTH T cell とか Killer T cell を activate するというあたりですね、もう少しわかりやすく説明できませんか。

山口 データとしては今回のデータしかないのですが、あまり具体的なお話はできなかつたのですけれども、AMLR 様の反応が重要ではないかという話をしたのですが、実際の AMLR というのは stimulator となるのは自己の null cell とか、それからマクロファージなどです。それで今回は自己の細胞ですけど、表皮のケラチノサイトが stimulator ではないかというような話をしたのですが、僕が実際にやったのは血液を使った AMLR なのですが、この場合ですと、3日めぐらいに OKT4 細胞が活性化されて helper あるいは inducer 細胞が出されます。それで1週間ぐらいして killer あるいは suppressor 型の細胞が誘導されてくるというのがわかっていますので、全体の時間的な流れから言いますとまず OKT4、それから OKT8 が活性化されるというので、今回の組織とよく合うのではないかと思います。それでこれが実際に表皮角化細胞が stimulator になっているかどうかというのは証明されたわけではないのです。skin cell を使った反応ではあれば allo の関係で auto の関係ではありません。実際に autologous な skin cell が autologous なリンパ球を刺激するかというのはこれからの問題であると思います。

司会 有難うございました。皮膚科の方の2題について演者同士、あるいは一般のフロアの方のご討議をいただきたいと思います。色々な問題を含んでいると思うのですが……。いかがでしょうか。756例ですか、この10年間で。その中でパッチテストとかプロボケーションテ

ストをやった症例は少ない。少ないけれども type によっては非常に高率に陽性になるものもあるという所ですね。また後でもよろしいですが、次に肝の方に入ります。これは非常にきれいなデータをお示しいただいたわけです。色々な問題を含んでいるわけですが、どなたかご質問、ご発言お願いいたします。入院患者などで定期的に肝機能をチェックしていますと、トランスアミナーゼなんかが上がってきたりする。そうしますとすぐに第3内科の方へ consult してもらうわけですが、最近 drug-induced hepatic injury という診断がついてくるのが増えているようですが、どの程度に増えているのでしょうか。

石原 確かに実数としても増加しておりますし、薬剤性肝障害に対する関心の亢まりも増加の一因と考えられます。

司会 薬剤性肝障害は、胆汁うっ滞型と肝細胞障害型、それに混合型に分けられるということですが、それらはどれも allergic なものと、non-allergic というか toxic な機序を含んでいるわけですか？

石原 先程スライドで示しましたように診断基準の中にリンパ球刺激試験陽性というのが条件の一つ入っているわけですが、これには少々問題があるかと思えます。すべてがIV型のアレルギーによって起こっているという前提のもとにああいう診断基準ができたと思うのですが、薬剤性肝障害の中には、toxic metabolite が特異的体質に基く代謝異常により肝内で産生され、中毒性の肝障害が起こるという症例が何れの型においても相当数存在すると思えます。

司会 それにしても LMT とか MIF の陽性率が高いようですね。

石原 先程スライドに示しましたが challenge test と同時に LMT または MIT を行ったものでは陽性一致率は68%です。ですから必ずしもその陽性率が高いとはいえないと思えます。それから今のリンパ球刺激試験のことで追加したいのですが、本検査法は1970年に Popper らが最初にハロセンで肝障害が起こった患者のリンパ球に *in vitro* でハロセンを添加すると高頻度にリンパ球が刺激されることを発表しました。この報告以来本邦では、リンパ球刺激試験が重視され、他薬剤による肝障害にまで応用されるに至りました。しかし Walton らは同じ方法で追試して全部陰性であったという negative なデータを1973年に報告しています。このリンパ球刺激試験を薬剤性肝障害の診断に重視しているのは日本だけというのが現状です。

司会 他に肝についてのご質問はございませんでしょうか。追手先生どうぞ

追手 石原先生に教えていただきたいことがあるのですが、その前に今のお話で投与したものの自体の toxic な factor というのですか、むしろ薬理学的な作用で生体に何か影響を及ぼしているという点は僕自身、賛成したい考え方です。なぜかと言いますと、たとえばプロタミンなんかは薬理学的な作用はしますけれども免疫学的な働きはないわけで、mast cell は活性化しますから、pharmacological なあるいは toxic な要素で生体に影響を及ぼすのはすごくありうる反応だと思います。それからもう一つ忘れてはならないのはその物質の中にハプテンとか抗原とかいうニュアンスだけではなくて、そこに必ず添加物が入っているわけですね。薬剤の安定とか保存のために添加してある物質に対してもチェックする必要があるのではないかと思います。それから石原先生に教えてもらいたいのは LMT と MIF の試験というのは、target cell は異なっているわけですね。感作リンパ球が存在したとしても target となる細胞は患者さんのものからとるか、あるいはまったく別個のものからとってくるかで、大分差が出てくると思うのですが、たとえば LMT の場合、migration する target cell は患者さんの細胞ですね。そうすると患者さんの細胞そのものが具合がわるかった場合には migration が当然影響を受けると思うのですが、MIF の試験と LMT の試験で解離が出てくるという現象はよくあることなのか。

石原 同時に再試験を行った症例が少ないので、正確なお答えはできません。というのは、最初我々は MIF を行っていました、手技の繁雑さ、成績の信頼度、検体数の増加を考え、LMT に途中から切り換えました。その切り換える時にごく一時期、両者を比較したことがございますが、解離例はそんなになかったように記憶しております。

司会 よろしいですか。どうぞ。

山口 皮膚科の山口ですが、やはり LMT のことについてちょっとお聞きしたいのですが、carrier protein としては何をお使いになっているのですか。

石原 それも一つの問題点なのですが、我々は患者自身の血清を使っております。

山口 肝をホモジネイトしたやつを使ったという報告もあるのですが。

石原 はい、あります。

山口 どちらが陽性に出やすいとかそういうことはあ

りますでしょうか。

石原 肝の microsome 分画あるいは肝細胞膜分画を carrier protein として添加している報告がありますが、それによりますと、血清添加に比較し陽性率が高いということです。しかし、血清を使うにせよ、あるいは microsomal 分画を使うにせよ抗原性という面で、ハプテンと carrier が *in vitro* で真に結合しているのかどうかという問題点があります。

山口 例えば胆汁うっ滞型と、それから肝細胞障害型ということなのですが、carrier protein を使う場合にですね、例えば胆汁うっ滞型の場合は血清を使う方がいいとか、そういうことは何かありますでしょうか。

石原 carrier protein として血清しか使ったことがありませんので正しいお答えはできませんが、この場合にはどちらかと言いますと、胆汁うっ滞型の方が陽性率が高いようです。

山口 僕も一寸やってみたいことがあるのですけれども、薬疹の場合ですと、皮膚の場合は皮膚を homogenate したものを使うか、あるいは血清を使うかということになるのですけれども、麻疹型ですと血清を使った方がいいと、それから今回お示した扁平苔癬型薬疹ですと、皮膚を homogenate したものを使った方がいいという報告もあるので、それはメカニズムが違うのではないかと思います。そういうことで聞いてみました。有難うございました。

司会 石原先生、我々は薬剤性肝障害をよく経験する訳ですが、一番最初にスライドでお示しになったと思いますけれども、もう一度どういう sign が出たら薬剤起因性なのかというその辺のところを簡単にお教え下さい。

石原 rash とか eosinophilia を伴ったら、まず薬剤によるものを考えるべきだと思います。勿論、その前に A 型肝炎ウイルス感染、B 型肝炎ウイルス感染や肝外閉塞性黄疸は確実に診断できますので、それを否定することがまず第一です。非 A 非 B 型肝炎の診断は現在除外診断によっておりますので、それとの鑑別診断というのが一番問題となります。A 型、B 型各々のウイルス関連抗原あるいは抗体が negative で、薬剤の服用歴があって、eosinophilic あるいは rash が出た場合には、まず薬剤を疑うべきだと思います。

司会 有難うございました。その場合、トランスアミナーゼと ALP とコレステロールで二つの型に分けられるということですね。

石原 はい。それから先程示しましたように、胆汁

うっ滞型がウィルスで起こるのは稀ですので、胆汁うっ滞型の時はまず薬剤を考えるべきだと思います。

司会 eosinophilia が6%以上になっていましたね。皮膚疾患では6%以上というのはよくあるのですよ。ですから皮膚科にとってはあまり significant ではないかもしれませんがね。それでは時間も過ぎましたので血液の方に入りたいと思います。どなたかご質問をお願いします。布施先生は普通の drug-induced の血液障害の他に、血管の障害、それから therapy related leukemia にも言及された訳です。実際第一内科で経験されている例数は年間どの位あるものなんでしょうか。

布施 第一内科の布施ですけれども、頻度的には薬剤性の顆粒球減少症と血小板減少症が一番多いと思いますが、我々の科では実際、これらの症例数はあまり多くないのが実情でありまして、むしろ大学以外の他病院の方がそういう経験をされる case が多いんじゃないかというふうに思います。

司会 血球ですと、*in vitro* なんかでメカニズムの解明が行われやすく、相当進んでいるんだろうと思いますが、それで色々なメカニズムをお示しになったと思いますが、症例を臨床的に見てアレルギー性なのかそうでないのかとかは、簡単に区別がつくものでしょうか。

布施 一応スライドでもお示しましたように、大きく中毒性のものと、アレルギー性のものがある訳です。中毒性機序の代表的なものは抗甲状腺剤だと思うのですが、それ以外の薬剤となりますと、実際免疫学的機序を介しているのか、あるいは薬剤の代謝異常のようなものがあって、薬剤あるいは薬剤の代謝産物が何らかの骨髄毒性を発揮しているのか、実際上なかなか分らない例が多いと思います。*in vitro* でそういう骨髄の CFU-C に対する直接的な障害だとか、あるいは患者の血清と薬剤、あるいは補体とを組み合わせると骨髄の CFU-C に対する抑制をみても、実際なかなか *in vitro* で証明できる例はむしろ少ないということで、血液の領域に限りますと、原因薬剤を究明できる疾患は非常に少ないと言った方がよいと思います。

司会 そうですか。有難うございました。かつて chloramphenicol が問題になりました。それからピラゾロン系が。ああいうものによる血液障害、特に aplastic anemia は現在ほとんどございせんか。

布施 '75年頃から chloramphenicol については使用制限が進んできておりまして、その後薬剤性の2次性再生不良性貧血は chloramphenicol を使わなくなっ

てきた関係で減ってきております。もう一つ有名なものは、phenylbutazone のようなものがありますけれども、当科では chloramphenicol によるものは経験していません。実際、chloramphenicol による aplastic anemia というのは皆さんが御存知な事でありまして、しかも chloramphenicol 自体の作用機序としては、骨髄の造血細胞のミトコンドリアの蛋白合成を阻害するというのが主なもので、toxic なものが大半を占めますので、白血球や血小板が下がりはじめたらその時点で中止する例が多い訳です。したがって、實際上非常に強い aplastic anemia の病態になる例というのは我々のところでは経験していません。

司会 有難うございました。血液障害に対して他に質問はございましょうか。最後に薬物アレルギーと肺病変でございまして、第二内科の成田先生がご発表になりました内容は、いろいろな疾患をこの中に含んでいるわけで、薬剤起因性の気管支喘息なども入っているわけですが、どなたかご質問ございせんでしょうか。bleomycin や pepleomycin による fibrosis は、これは全く non-allergic と考えてよろしいわけですね。それからスライドの肺の組織像で一枚、eosinophilia が大分あったのがありましたが、ああいう場合は末梢血液の eosinophilia もあるわけですか。

成田 pepleo-とか bleo などの抗腫瘍剤のほとんどが non allergic な機序、すなわち cytotoxic な組織障害によると考えられております。Methotrexate, Procarbazine などの一部の抗腫瘍剤で allergic な機序が考えられています。次に PIE syndrome の症例ですが、末梢血液の eosinophilia はかなり著明に上昇しております。一般的には末梢血液の eosinophilia と胸部レ線像での浸潤影が診断のうえで重要ですが、最近ではむしろ肺の組織における eosinophilia がかなり重要視されてきております。その結果、末梢血液に必ずしも eosinophilia を試めなくても、肺組織内の eosinophilia が確認されれば PIE 症候群の診断は可能になってきております。

司会 どの位の末梢血の eosinophilia ですか。パーセントは。

成田 具体的な数字を思い出せませんが、かなり増加してございました。

司会 PIE syndrome としてはどの位になりますか。数十パーセント位になりますか。

成田 PIE syndrome の原因によって eosinophilia の程度は異なるようです。薬剤による場合は通常20%以

下といわれておりますし、本例のように経過が遅延する場合は、しばしば20%以上になりうるといわれます。

司会 もちろんそうだと思いますけれど、一般的に薬剤によるものでは何%位というレンジを示しますか。

成田 薬剤による PIE 症候群は過去10年間で1例のみで経験が少ないのですが、教科書的には20%前後と思います。

司会 そうですか。はい俵谷先生どうぞ。

俵谷 只今の PIE 症候群の患者さんの主治医が私でございます。末梢血で43%、それから胸水ではですね、約90%の好酸球の増加がございました。

司会 我々皮膚科でもよく eosinophilia が皮疹の biopsy と末血とでパラレルに行かない場合があるものですから、それから、その病変が薬剤によったものかどうか、肺病変の場合、まあ bleo をやって fibrosis のようなのがくれば間違いはないのですが、薬剤によるものかどうかという、肺病変の場合の診断はなかなか難しいと思います。レントゲンのフィルムを見ても、そんなにすぐにはっきりと所見が動くものではないと思いますし、肝のように数値として出てきませんので、その辺経験が要するというか、難しいのじゃないかと思いが。

司会 荒川先生、何かコメントございませんでしょうか。

荒川 確かに薬剤性の肺臓炎、いわゆる間質性肺炎の診断は難しいと思います。私共は、普段レ線所見からディスカッションしますが、いつも薬剤との因果関係を頭の中に置いておく必要があります。具体的に治療となりますと、抗生剤あるいは抗癌剤を切るという決断が要る訳で、非常に難しいと思います。その時には、その他の evidence を参考にして、思い切って抗生剤を止めるということ、かなり頻繁にやっております。実際かなり経験的なものがありまして、いわゆる診断基準というものは決めにくいのではないのでしょうか。

司会 只今の pneumonitis、肺臓炎というのは私はびまん性間質性肺炎がそれだというふうに解釈しているのですが、それではよろしゅうございますか。

荒川 pneumonitis の日本語訳は肺臓炎です。それから、肺炎は pneumonia ですが、最近はずしも肺臓炎という言葉を使いません。むしろ、間質性肺炎 interstitial pneumonia という言葉を使っております。昔は区別しておりましたが、最近是一緒になっているようです。

司会 間質性肺炎の方をむしろ使うということですね。

荒川 はい、肺臓炎というよりも、むしろ肺炎の方が頻繁に使われております。

司会 肺臓炎の方はあまり使われなくなりつつあるのですね。

荒川 そうです。

司会 有難うございました。個々の演題についてのディスカッションはこれで終わりたいと思います。全体を通してのディスカッション、討論をお願いしたいと思いますが、いかがでしょうか。ないようですね。

今回は、up-to-date の薬剤アレルギーの臨床的実態が完全に明らかになったわけではございませんが、10年半前のシンポジウムと比較して、多少異なった成果が得られたと思います。臨床的に大切なのは薬剤アレルギーの診断と治療ですが、薬剤アレルギーの発症病理、発症機序の追求をやることも我々大学にいる者には大切なことだと思います。実際それを行うのはむづかしいのですが……。さらに原因薬剤を同定する方法、*in vitro*の方法がもっと進歩しなければならぬと思います。色々な科で色々な施設で試みられていますが、まだ確実なものはありません。今後我々の教室でも免疫班を中心にさらに行っていきたいと思っておりますが、内科などでも一層のご努力をお願いします。その結果を期待しながらシンポジウムを終わりたいと思います。どうも長い間有難うございました。