

# 薬剤誘起性アレルギー性呼吸器疾患の 発症病態に関する研究

## 第 1 編

### 病像とアレルギー学的検査成績による臨床的検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

御 船 尚 志

(平成 5 年 9 月 7 日受稿)

**Key words** : 薬剤性呼吸器疾患, 喘息発作, PIE, 間質性肺炎, DLST

#### 緒 言

近年, 多種の薬剤が開発・臨床応用され, それに伴い薬物による副作用の報告も増加しており, 薬剤によって惹起される呼吸器疾患もその頻度が次第に増加してきている。従来の報告では, 入院患者のうち 1~4% が薬剤の副作用により発症したものであり, 全入院患者のうち 5~20% が薬剤の副作用を経験するともいわれている<sup>1-7)</sup>。本邦の薬剤誘起性呼吸器疾患は, 1980 年までの報告では抗癌・免疫抑制剤によるものがほとんどで, その大半が bleomycin によるものであった。これは, bleomycin が持つ cytotoxic な作用機序により間質性肺炎が出現したものと考えられる。しかし, 1980~1989 年についてみると, 抗癌・免疫抑制剤によって惹起されたと

考えられる薬剤誘起性呼吸器疾患は減少し, 抗生物質・化学療法剤が原因と考えられるものが増加してきており<sup>8)</sup>, その発症にはアレルギー反応の関与が大きいと考えられている<sup>9)</sup>。しかし, その発症機序および病像の多様性についての解析はまだまだ充分とは言えず, 早急に解明されなければならない問題と考えられる。そこで本編では, 臨床的にアレルギー反応に基づくと考えられる薬剤誘起性呼吸器疾患の臨床像ならびにアレルギー学的解析を行ない, その発症病態について検討を行なった。

Table 1 Characteristics of 10 cases of respiratory disease induced by drug allergy

	No. of cases
Male/Female	5/5
Age (mean) : range	51.3 : 18-73yr
Underlying disease	
Respiratory tract infection	4
Bronchial asthma	3
Diffuse panbronchiolitis	1
Chronic tonsillitis	1
Pulmonary tubercullosis	1

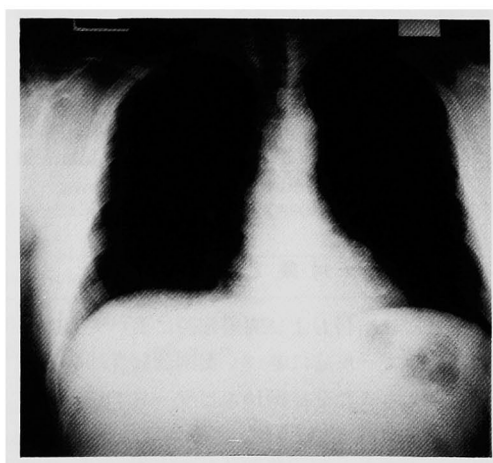


Fig. 1 Chest roentgenogram of a case with drug-induced bronchospasm shows no abnormal shadows.

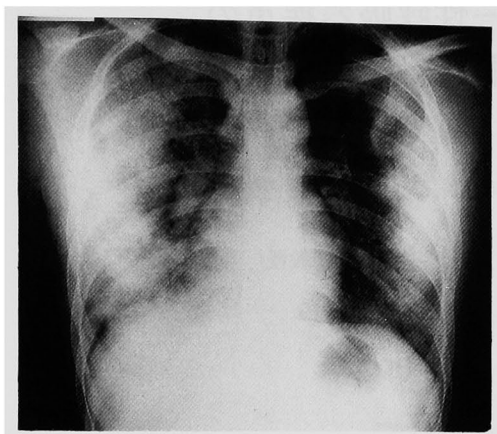


Fig. 2 Chest roentgenogram of a case with drug-induced PIE syndrom shows diffuse bilateral, predominantly peripheral, patchy infiltrations.

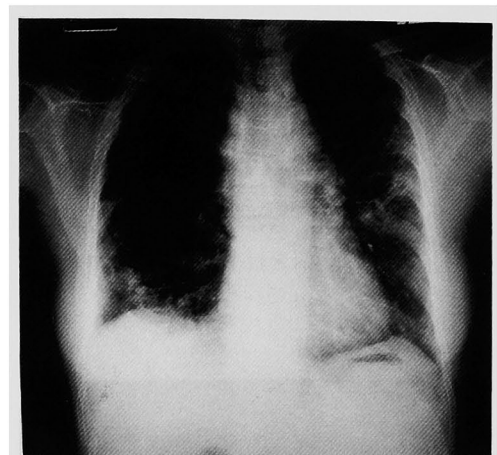


Fig. 3 Chest roentgenogram of a case with drug-induced IP shows diffuse bilateral reticular and faint patchy shadows.

### 対象と方法

対象には当科および関連施設において臨床的にアレルギー反応に基づく薬剤誘起性呼吸器疾患と考えられた9症例10エピソードで、その性別は男性5例、女性5例、年齢は18歳から73歳、平均51歳であった。薬剤投与を必要とした基礎疾患は、気道感染症が4例と最も多く、以下、気管支喘息3例、びまん性汎細気管支炎、慢性

扁桃腺炎、肺結核各1例あった (Table 1)。

検討方法としては、これら10エピソードの胸部レントゲン所見ならびに臨床症状により、以下の3型に分類した。すなわち、胸部レントゲン写真上変化を認めず喘息発作のみを呈した型 (以下、喘息発作型) 1例 (Fig. 1)、移動する浸潤影を呈した型 (pulmonary infiltration with eosinophilia 型、以下 PIE 型) 7例 (Fig. 2)、間質性陰影を呈した型 (interstitial pneumonia 型、以下 IP 型) 2例 (Fig. 3) に分類し、各病型における臨床的ならびに基礎的検討を以下の如き方法で行なった。

#### 1. 臨床像

##### 1) 基礎疾患

各病型と基礎疾患の関連を検討した。

##### 2) 原因薬剤および発症にいたる期間

各病型における原因薬剤と発症にいたる期間を検討した。

##### 3) 臨床症状

各病型における咳嗽、喀痰、呼吸困難等、臨床症状について検討した。

#### 2. アレルギー学的検討

##### 1) 皮膚反応試験

病因と考えられる薬剤の皮膚反応試験を行ない、即時型皮膚反応を検討した。また、喘息発作型の症例では Prausnitz-Küstner (P-K) 反応も検討した。

##### 2) 血清 IgE 値 (serum IgE level)

総 IgE 値を RIST (radioimmunosorbent test) 法により測定した。

##### 3) 薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test, 以下 DLST)

薬剤リンパ球刺激試験は、抗原に感作されたリンパ球がその抗原に刺激されると増殖サイクルに入り、DNA を合成し分裂するようになり、細胞は同時に形態的变化を起こして大型化し幼若化細胞となることを利用したもので、DNA 合成を  $^3\text{H}$ -thymidine の取り込みで測定し、薬剤を添加したときにこのような変化が認められるか否かにより、感作状態の有無を判定した。

##### 4) Leukotrienes 産生能

喘息発作型の症例の末梢血白血球に、推定原因薬剤を投与し、leukotriene 産生を high per-

formance liquid chromatography を用いて測定した。

5) 反応好塩基球出現率 (direct count of reactive basophils, 以下 DCRB) および Histamine 遊離率

木村らの方法<sup>10,11)</sup>に従い、喘息発作型の症例の末梢血に推定原因薬剤を添加し、洋梨状を呈する好塩基球の出現率を算出した。また、同時に反応上清中の histamine を fluorometric assay を用いて測定し、histamine 遊離率を測定した。

5. 末梢血白血球分類

May-Giemsa 染色塗抹標本より、リンパ球、好酸球百分率を算出した。

6. 気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid, 以下 BALF) の細胞成分

教室の竹山らの方法<sup>12)</sup>に準じて施行した。すなわち気管支ファイバースコープを右中葉に wedge し、生理的食塩水を1回50ml注入し、用手法により回収する操作を3回繰り返す。計150mlの洗浄を行なった。回収された洗浄液は、濾過後遠沈し細胞成分を RPMI に浮遊し、総細胞数を測定後、サイトスピンにて細胞成分をスライドグラスに付着・固定の後 May-Giemsa 染色にて細胞分類を行ない、BALF の出現細胞比率を算出した。

結 果

1. 臨床像

1) 基礎疾患

PIE 型および IP 型には一定の傾向は認めら

れなかったが、喘息発作型の病例は基礎疾患に気管支喘息を有していた。(Table 2)。

2) 原因薬剤および発症期間

喘息発作型では、症状が投与直後に出現した。また、PIE 型は、短期間の投与で発症する症例が多く認められ(7例中5例)、短期間に発症する症例の原因薬剤は抗生剤が多かった。IP 型では、1例は長期にわたる投与後に発症した(Table 3)。

3) 臨床症状

症状出現時の臨床症状は、咳嗽が全例に認められた。喘息発作型及び PIE 型では全例に喀痰を伴っていたが、IP 型では認められなかった。発熱は喘息発作型以外のすべての症例に認めら

Table 3 Causative drugs and period until onset

Causative drugs	Period until onset
Bronchospasm	
Methylprednisolone	immediate
sodium succinate	
PIE syndrome	
Disodium cromoglicate	17 months
Saibokutou	5 months
Midecamycin	14 days
Minocycline	14 days
Ampicillin	10 days
Piperacillin	7 days
Aspirin	1 day
Interstitial pneumonia	
Piperacillin	4 days
INH	6.5 months

Table 2 Respiratory disease type and underlying disease of 10 cases

Disease type	Underlying disease	No. of cases
Bronchospasm (asthma attack)	Bronchial Asthma	1
Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE) syndrome	Respiratory tract infection	3
	Bronchial asthma	2
	Chronic tonsillitis	1
	Diffuse Panbronchiolitis	1
Interstitial pneumonia (IP)	Respiratory tract infection	1
	Pulmonary tuberculosis	1

れた。また動脈酸素分圧は、喘息発作型(n=1)で PaO<sub>2</sub> 80.0Torr, PIE 型 (n=7) では2例

Table 4 Clinical symptoms of respiratory disease induced by drug allergy

	Broncho- spasm	PIE syndrome	IP
Cough	1/1(100%)	7/7(100%)	2/2(100%)
Sputum	1/1(100%)	7/7(100%)	0/2( 0%)
Fever	0/1( 0%)	7/7(100%)	2/2(100%)
Dyspnea	1/1(100%)	5/7( 71%)	2/2(100%)
Eruption	0/1( 0%)	4/7( 57%)	1/2( 50%)
PaO <sub>2</sub> (mean)	80.8Torr	63.2Torr	49.1Torr

PIE : pulmonary infiltration with eosinophilia  
IP : interstitial pneumonia

IgE (IU/ml)

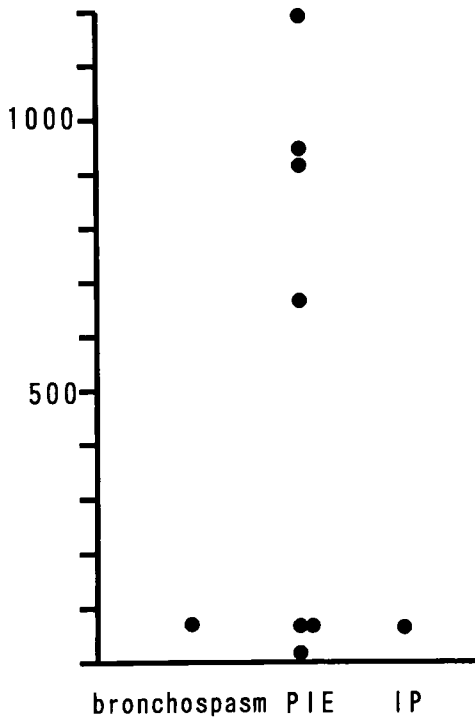


Fig. 4 Comparison of serum IgE level in respiratory disease induced by drug allergy. Serum IgE level in PIE (pulmonary infiltration with eosinophilia) syndrome type was higher than that in other types.

において自覚的呼吸困難は認められなかったが、この2例も含め7例すべてにおいて動脈血酸素分圧は低下しており、平均63.2Torr, IP型(n=2)では49.1Torrであった (Table 4).

### 2. アレルギー学的検討

#### 1) 皮膚反応試験

推定原因薬剤の即時型皮膚反応はすべての症例で陰性であり、また喘息型の症例で実施したP-K反応も陰性であった。

#### 2) 血清 IgE 値

血清 IgE 値は喘息発作型 (n=1) で62.0IU/ml, IP型(n=1)で61IU/mlと低値を示したが、PIE型 (n=6) では576.9±527.5IU/mlと高値を示した (Fig. 4).

#### 3) 薬剤リンパ球刺激試験 (DLST)

喘息発作型1例, PIE型6例, IP型2例で検討した DLST の stimulation index (S.I.) 値

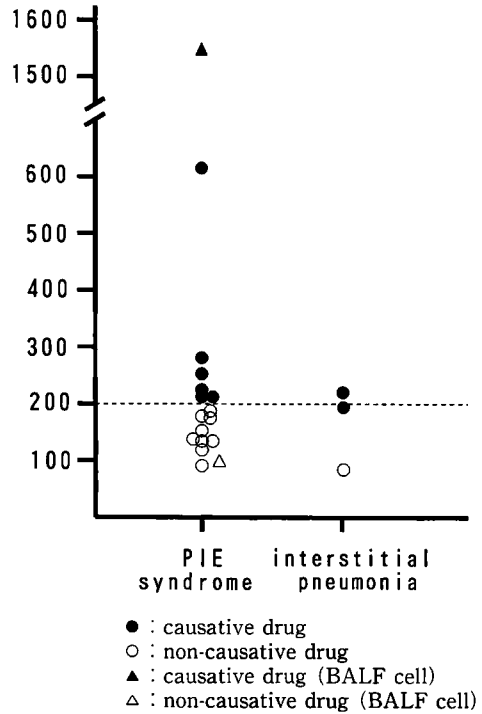


Fig. 5 Results of DLST (drug lymphocyte stimulation test). Lymphocytes to causative drugs revealed high stimulation index over than 200%. Especially BALF lymphocyte revealed prominent high index (1550%).

は、200%以上を陽性とする喘息発作型で陰性であり、PIE型ではすべての症例が推定原因薬剤で陽性を示し、IP型では1例が陽性で、他の1例は疑陽性であった (Fig. 5)。

4. Leukotrienes 産生能

推定原因薬剤添加時の末梢血白血球からの leukotriene (LT) 産生は、LTC<sub>4</sub> および LTD<sub>4</sub> ともに亢進が認められたが LTB<sub>4</sub> に関しては亢進は認められなかった (Fig. 6)。

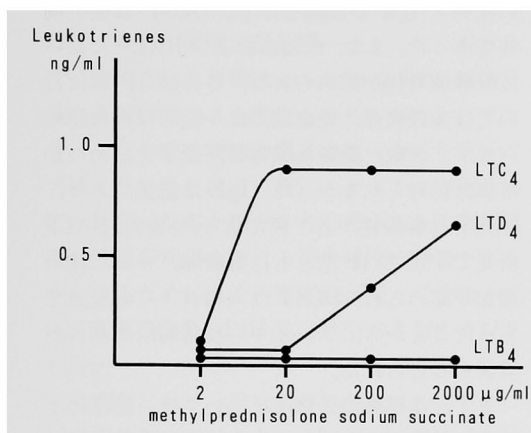


Fig. 6 Leukotrienes production of leukocytes stimulated by methylprednisolone sodium succinate. LTC<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> increased.

5) Direct count of reactive basophils (DCRB) および Histamine 遊離率

喘息発作型症例においては、抗 IgE 抗体添加による反応好塩基球出現率は25%と対照に比して高値であったが、推定原因薬剤の methylprednisolone sodium succinate を添加した際にはその出現率は65%とさらに高値を呈した。

同症例における推定原因薬剤に対する histamine 遊離率は、同時に測定した生理的食塩水、抗 IgE 抗体添加時の遊離率と比べ、有意な変化は認められなかった (Table 5)。

5. 末梢血白血球分類

末梢血好酸球は、喘息発作型の症例で10%、PIE型 (n=7) で、19±8.4%、IP型 (n=2)

Table 5 Direct count of reactive basophils (DCRB) and histamine-release to causative drugs

	DCRB (%)	Histamine-release (%)
Saline	10	4.2
Anti-IgE	25	4.2
Methylprednisolone sodium succinate	65	2.5
Hydrocortisone sodium succinate	5	4.1

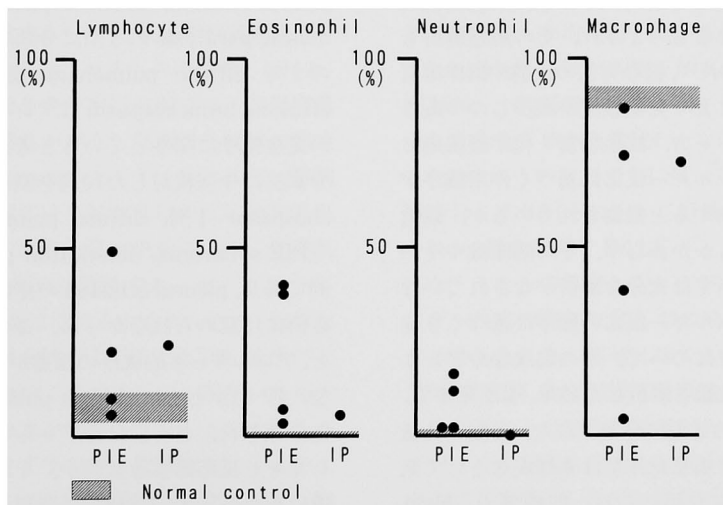


Fig. 7 Proportion of BALF cells recovered from patients with PIE syndrome and IP induced by drug allergy. Increase in number of eosinophil and lymphocyte were shown.

で $8.5 \pm 0.7\%$ と、全例増加していた。

#### 6. BALF の細胞成分

薬剤誘起性呼吸器疾患の反応の場である気道局所に出現する細胞反応を、PIE 型 4 例、IP 型 1 例について BALF 所見により検討した。その結果、Fig. 7のごとく教室の健常人(非喫煙者)の BALF 所見(斜線)に比し、PIE 型では好酸球が $21.1 \pm 18.9\%$ と推計学的に有意の増加を示し( $p < 0.01$ )、IP 型でも好酸球が $5.0\%$ と増加していた。さらに、PIE 型の 1 例では BALF 中のリンパ球を用いて行なった DLST の S.I. 値が $1550\%$ と強陽性を示し、末梢血における S.I. 値 $227\%$ に比べ、強い反応が認められた。(Fig. 3)。

### 考 察

薬剤誘起性疾患は近年増加傾向にあるが、そのうち呼吸器が標的臓器となる薬剤誘起性呼吸器疾患も同様であり、近藤等<sup>9)</sup>の集計では本邦において1980年までに306例が報告され、1980~1989年の10年間に185例が報告されている。抗癌剤による一例報告等は最近では行なわれないため実数はもっと多いものと考えられるが、抗癌・免疫抑制剤による間質性肺炎はこの10年間で $83.3\%$ から $50.3\%$ に減少し、逆に抗生物質・化学療法剤による薬物肺炎は $3.3\%$ から $23.8\%$ に増加している。抗癌剤による症例のほとんどは cytotoxic な作用機序によるものとされ、その病態解析も積極的に行なわれ<sup>13)</sup>、投与方法の改善や副作用監視機構の強化により発症頻度が減少しつつあると考えられる。一方、抗生物質・化学療法剤による症例はアレルギー反応に基づく作用機序がその発症に関与すると推測されているが、最近の増加傾向にもかかわらず、その臨床像やその発症機序については十分な解析がなされていない。そこでアレルギー反応の機序に基づく9症例10エピソードについて、その臨床像やアレルギー学的検査成績を解析した結果、喘息発作型、PIE 型、IP 型の3型に分類された。各型の特徴としては、まず喘息発作型は基礎疾患として気管支喘息の存在が認められ、即時型の bronchospasm を薬剤投与直後に呈した。アレルギー学的検討では、DCRB 法で好塩基球の反応性

亢進を認めたが、血清 IgE は低値であり、皮膚反応試験、P-K 反応は陰性であった。また末梢血好塩基球からの histamine 遊離の亢進は認められなかったが、末梢血白血球からの LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> 産生亢進が認められた。次に PIE 型では、基礎疾患に一定の傾向が認められなかったが、短期間の薬剤投与で発症する症例が多く認められ、その原因薬剤の多くは抗生剤であり、主な臨床症状は咳嗽、喀痰、動脈血酸素分圧の低下であった。アレルギー学的検査では、半数以上の症例で IgE が高値を示し、DLST は全例陽性であった。また、末梢血および BALF において好酸球増加が認められた。さらに IP 型においては基礎疾患、発症期間に一定の傾向は認められず、咳嗽、動脈血酸素分圧低下を認めたが、喀痰は認められなかった。IgE は低値であり、DLST は疑陽性が各1例であった。また、BALF 所見で PIE 型 IP 型ともに好酸球、リンパ球の増加が認められ、DLST は末梢血よりも鋭敏であったことから、アレルギー反応局所の解析が重要と考えられた。

まず、本疾患の分類法については、諸家によりその基準がまちまちであり、現在混乱状態にある。例えば、Rosenow<sup>14)</sup>は薬剤誘起性呼吸器疾患をその臨床所見に基づいて diffuse pulmonary disease, mediastinal and hilar changes, pleural effusion, bronchospasm, respiratory muscle paralysis の5型に分類しているが、このうち diffuse pulmonary disease, pleural effusion, bronchospasm はアレルギー反応がその発症機序に関与していると考えられる。この分類法に今回検討した10例を照合すると、bronchospasm 1例、diffuse pulmonary disease (PIE syndrome, interstitial pneumonia) 9例であり、pleural effusion の症例は今回の対象症例には認められなかった。この分類法に従うと、アレルギー学的機序の相違が考えられる PIE 型、IP 型がともに diffuse pulmonary disease と分類され、さらには非アレルギーあるいはアレルギー反応による症例が、その発生機序の相違にかかわらず同じ病型に分類される可能性がある。また Cooper 等<sup>15)</sup>は Non-cytotoxic drugs によって発症する薬剤誘起性呼吸器疾患を薬剤

別に Antibacterial agents, Analgesics, Anti-convulsants, Antiarrhythmic agents, Diuretics, Sympathomimetics, Opiates, Major tranquilizers, Antirheumatic drugs, Other drugs に分類しているが、この分類法においては病像、発症機序の相違が明確とはならず、新しい薬剤が開発されるにつれて分類が複雑化する可能性も考えられる。前述したように1980年までに報告された薬剤誘起性呼吸器疾患は、そのほとんどが薬剤の cytotoxic な作用によるものであったが、最近ではアレルギー反応の関与による症例が増加してきている。しかし現在までに提唱された分類は cytotoxic な反応、薬物自体の薬理作用による発症も分類の中にいれており、アレルギー学的な機序の相違までを十分に考慮しているとは言いがたい。そこで、本編ではアレルギー反応が関与すると考えられる薬剤誘起性呼吸器疾患における発症機序の相違を明らかにするために、その臨床像に従って分類を試み、喘息発作型、PIE 型、IP 型の3型に分類された。

各病型における発症機序の相違については、喘息発作型における bronchospasm は、そのほとんどが IgE を介する I 型アレルギー反応によるもの<sup>16)</sup>であるが、その他の機序として III 型あるいは IV 型アレルギー反応によるもの<sup>17)</sup>、プロスタグランジン代謝障害によるもの<sup>18)</sup>、気道の刺激受容体を直接刺激するもの<sup>19)</sup>、交感神経遮断により迷走神経機能を亢進させるもの<sup>19)</sup>が考えられる。今回検討した喘息発作型の症例では、基礎疾患として気管支喘息が存在し薬剤投与直後に即時型の bronchospasm を示した。アレルギー学的検討では、DCRB 法で好塩基球の反応性亢進が認められたが、血清 IgE は低値であり、皮膚反応試験、P-K 反応は陰性であった。また histamine 遊離亢進は認められなかったが、強力な気管支攣縮作用を持つ LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> 産生の亢進が末梢白血球で認められ、I 型アレルギー以外の反応の介在が想定された。このような病態は、プロスタグランジン代謝障害によるアスピリン喘息が多い<sup>16)</sup>が、本症例ではアスピリン誘発試験にて bronchospasm は認められずアスピリン喘息は否定的であった。従って本症例から

薬剤誘起性喘息には IgE 以外の物質を介する反応系で産生される leukotrienes がその発症に関与している場合もあることが考えられた。テトラサイクリン<sup>20)</sup>、INH<sup>21)</sup>に対する IgE 抗体が証明された喘息発作症例も報告されているが、薬剤は一般に低分子量で化学的には1価のハプテンに相当するため、それ自体では免疫原性を有さず、蛋白など高分子化合物と結合により免疫原性が獲得される。また、体内で代謝を受けた代謝産物が蛋白質と結合して抗原となる場合も考えられ、RAST 法を薬剤アレルギーに広く応用するには、薬剤の代謝物、キャリアとなる蛋白の決定など更に検討が必要である。

PIE 型の病態を惹起する薬剤としては、nitrofurantoin が代表的であり1000例以上が報告されている<sup>22,23)</sup>。河合ら<sup>24)</sup>は、末梢血好酸球増多と血清 IgE 高値を示した nitrofurantoin 肺炎症例を報告し、I 型アレルギー反応の関与を示唆した。一方 Ngan 等<sup>25)</sup>は、農夫肺と nitrofurantoin 肺炎の肺病変が類似することから III 型アレルギー反応の関与を指摘し、また Janicki 等<sup>26)</sup>は薬物に対する特異的抗体を検出できないこと、DLST 試験が陽性を呈することより、IV 型アレルギー反応によって発症するとしている。このように、nitrofurantoin に限っても、その薬剤誘起性呼吸器疾患アレルギー疾患の病態に I 型、III 型、IV 型の関与が考えられ、詳細は今明らかではない。今回検討した7症例についてみると、血清 IgE 抗体が高値を示す症例が7例中4例存在し、胸部異常陰影が消失後高値を示していた血清 IgE 値が正常化した症例が認められた。また、すべての症例で DLST が陽性を呈し、末梢血および BALF において好酸球の増加が認められ、一部の症例で BALF リンパ球が増加していた。これらの事実から、I 型および IV 型アレルギー反応の関与が PIE 型の発症に関与していると考えられる。薬剤に対する沈降抗体に関しては、RAST 法と同様に抗原としての薬剤とキャリア蛋白との結合の問題があり、その存在が証明された報告はほとんど無く、今回検討した症例でも III 型アレルギー反応の関与は明らかではなかった。

IP 型の病態を惹起する代表的な薬剤は金製剤

であり、最近まで報告された症例のほとんどは注射剤 (sodium aurothiomalate, aurothioglucose) によるものであるが、経口金製剤使用中に発生した interstitial pneumonia も近年報告されている<sup>27)</sup>。使用開始後、4～78週間に発症する報告が多く、アレルギー機序が関与しないという報告があるが、末梢血好酸球増多を3分の1の症例で認める<sup>28)</sup>こと、DLSTで陽性となる症例があること、BALF中にリンパ球が増加していること等により、Ⅲ型、Ⅳ型アレルギー反応が病態に関与していると考えられている。今回金製剤による症例はなかったが、好酸球増多とBALF中リンパ球増加およびDLST陽性を認め、Ⅳ型アレルギー反応の関与が窺われた。血清IgEは高値を示さず、PIE型とは異なりⅠ型アレルギー反応の関与は乏しいと考えられた。

また、PIE型の4例とIP型の1例は、抗生剤によって惹起されており、4～14日間の比較的短期間の投与で発症している。これは drug-induced pneumonitis 12例の検討から、抗生剤により発症したものは平均12日の短期間であり、その他の薬剤では平均70日であったという鈴木ら<sup>29)</sup>の報告と一致する。彼等は、抗生剤と他剤で惹起された症例では、臨床的に差異が認められると述べているが、薬剤により発症期間に差異が認められるのか、host側の因子によるのかは今回の検討では症例数も少なく明らかにし得ず、今後症例を重ねる必要がある。

免疫学的検査としては、最近、白血球遊走阻止試験 (Leukocyte migration inhibition test, 以下LMIT) も試みられており<sup>30)31)</sup>、Ⅳ型アレルギー反応が発症に関与していると考えられるPIE型、IP型においては起因薬剤の検索に有用と考えられる。

DLSTに関しては、その信頼性なお問題が残されている。しかし、本症における陽性率は43～95%と諸家により異なり、本編で検討した症例はPIE型、IP型では8例中7例が陽性を示し、さらにDLSTと再投与試験との一致率は89%と高率<sup>32)</sup>であり、試みるべき検査と考えられる。また、近年DLSTの偽陰性を解消するために、synthetic polynucleotides<sup>33)</sup>、IL-2<sup>34)</sup>、indomethacin<sup>35)</sup>等を投与し、免疫反応を増幅する試

みや、キャリア蛋白によりプラスト化率を高める試み<sup>36)</sup>もなされている。

BALFも病態解明に有効な手段と考えられる。BALF中の好酸球増多はアレルギー機序の関与の可能性を示唆する。また、本編で検討したごとく、BALF中のリンパ球を用いたDLSTは反応局所の病態を強く反映するため、末梢血リンパ球を用いた場合よりさらに鋭敏な反応結果が期待できる。

以上の如く、アレルギー反応に基づく薬剤誘起性呼吸器疾患の解明は、今後更に増加が推測される薬剤誘起性疾患の診断、治療を行なう上で意義深いものがあり、重要な課題であると考えられる。

## 結 語

アレルギーの機序に基づく薬剤誘起性呼吸器疾患の9症例10エピソード例を、その臨床症状、胸部レントゲン写真所見に基づき、喘息発作型、PIE型、IP型に分類し、それぞれの臨床像の解析、アレルギー学的検討を行ない、その病態解明を試みた。

1. 喘息発作型の1症例は、血清IgEが低値、Prausnitz-Küstner (P-K) 反応は陰性であり、原因薬剤によるhistamine遊離は認めず、末梢血白血球からのleukotriene産生亢進がみられた。従ってⅠ型アレルギー反応を介さない病態が関与する場合のあることが考えられた。

2. PIE (pulmonary infiltration with eosinophilia) 型の7症例では、全例がDLST陽性であり、半数以上が高IgE値を示した。また、病像に一致してIgE値が増減する症例も存在し、Ⅳ型のみならず、Ⅰ型アレルギー反応の関与が示唆された。

3. IP (interstitial pneumonia) 型の2症例では、DLST陽性、BALF中のリンパ球増多から、Ⅳ型アレルギー反応の関与が考えられた。

4. PIE型、IP型では、BALF中のリンパ球、好酸球増多が特徴的であった。

5. 反応局所の病態を強く反映するBALF中リンパ球によるDLSTは、末梢血リンパ球に比して強い反応を示した。

以上、薬剤誘起性呼吸器アレルギー疾患の病



態解明は、まだ端緒についたばかりであるが、反応局所の病態を強く反映するBALFによる解析が、今後の更なる発展につながると考えられた。

恩師木村郁郎教授に深謝するとともに、終始懇切な御指導と助言を頂きました高橋清講師に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第38回日本アレルギー学会総会（昭和63年9月28日）において発表した。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜りました

## 文 献

- 1) Koch-Weser J : Fatal reactions to drug therapy [Editorial]. *N Engl J Med* (1974) **291**, 302—303.
- 2) Porter J and Jick H : Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA* (1977) **237**, 879—881.
- 3) Miller RR : Hospital admissions due to adverse drug reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Arch Intern Med* (1974) **134**, 219—223.
- 4) Shapiro S, Slone D, Lewis GP and Jick H : Fatal drug reactions among medical inpatients. *JAMA* (1971) **216**, 467—472.
- 5) Caranasos GJ, Stewart RB and Cluff LE : Drug-induced illness leading to hospitalization. *JAMA* (1974) **228**, 713—717.
- 6) Friedman GD, Collen MF, Harris LE, van Brunt EE and Davis LS : Experience in monitoring drug reactions in outpatients. *JAMA* (1971) **217**, 567—572.
- 7) DeSwarte RD and Patterson R : Adverse drug reactions: the clinician's role in reporting [Editorial]. *Arch Intern Med* (1986) **146**, 649—650.
- 8) 近藤有好 : 間質性肺炎. *最新医学* (1990) **45**, 962—972.
- 9) 吉良枝郎, 佐藤一彦, 家永浩樹, 山口 芳 : 抗生物質・抗菌剤. *最新医学* (1990) **45**, 909—913.
- 10) 木村郁郎, 谷崎勝朗 : 好塩基球および好酸球の適切な同時直接算定法の考察とその臨床的評価. *医学のあゆみ* (1969) **69**, 25—28.
- 11) 木村郁郎, 谷崎勝朗, 佐藤周一, 高橋 清, 上田暢男, 斎藤勝剛 : アトピー型気管支喘息と好塩基球—好塩基球脱顆粒試験—. *臨床免疫* (1974) **6**, 865—869.
- 12) 竹山博泰 : 気道細胞からみた呼吸器疾患の研究. 第1編 気管支肺胞洗浄法による気管支喘息の病態に関する研究. *岡山医誌* (1981) **14**, 443—458.
- 13) Cooper JAD, White DA and Matthay RA : Drug-induced pulmonary disease. Part 1: cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* (1986) **133**, 321—340.
- 14) Rosenow EC : Drug-induced pulmonary disease. *Clinical Notes on Respiratory Diseases* (1977) **16**, 3—11.
- 15) Cooper JAD, White DA and Matthay RA : Drug-induced Pulmonary disease part 2: noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* (1986) **133**, 488—505.
- 16) 庄司俊輔, 宮本照正 : 喘息. *最新医学* (1990) **45**, 956—961.
- 17) Harper SO : Allergic alveolitis due to pituitary snuff. *Ann Intern Med* (1970) **73**, 581—584.
- 18) Szczeklik A, Gryglewski RJ and Czeriniawska-Myslk G : Relationship of inhibition of prostaglandin synthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* (1975) **1**, 67—69.
- 19) Hinshaw HC and Murray JF : Drug-induced respiratory disorders : in *Disease of Chest* 4, Cooper eds, Saunders, Philadelphia (1980) pp 867—880.
- 20) Fisher HK : Drug-induced asthma : in *Bronchial Asthma, Mechanism and Therapeutics*, Weiss eds, Little and Brown Co., New York (1985) pp 512.

- 21) Asai, S, Shimada T, Hara K and Fujiwara K : Occupational asthma caused by isonicotinic acid hydrazide (INH) inhibition. *J Allergy Clin Immunol* (1987) **80**, 578—582.
- 22) Prakish UBS : Pulmonary reaction to nitrofurantoin. *Semin Respir Med* (1980) **2**, 70.
- 23) Holmber Boman G : Pulmonary reactions to nitrofurantoin : 447 cases reported to Swedish Adverse Reaction Committee 1966—1976. *Eur J Respir Dis* (1981) **62**, 180.
- 24) 河合 健 : ニトロフライン肺炎 —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* (1971) **14**, 93.
- 25) Ngan H and Millard RJ : Nitrofurantoin lung. *Br J Radiol* (1976) **44**, 21.
- 26) Janicki BW and Goldstein RA : Immunologic studies of nitrofurantoin-induced lung disease. *Am Rev Respir Dis* (1974) **63**, 57.
- 27) 梅木茂宣, 加藤裕司, 橋口浩二, 矢木 晋, 副島林造, 原田美貴 : 経口金製剤誘発間質性肺炎例. *日胸疾会誌* (1991) **29**, 885—892.
- 28) Morley TF, Komansky HJ, Adelizzi RA and Giudice JC : Pulmonary gold toxicity. *Eur J Respir Dis* (1984) **65**, 627—632.
- 29) 鈴木幹三, 足立 暁, 松浦 徹, 山本俊幸, 黒木秀明, 山本俊信, 伊藤 剛, 山田保夫, 林 嘉光, 加藤政仁 : 薬剤性肺臓炎12例の臨床的検討. *日胸疾会誌* (1991) **29**, 698—702.
- 30) Akoun GM, Gaunthier-Rahman S, Milleron BJ, Perrot JY and Mayaud CM : Amiodarone-induced hypersensitivity pneumonitis. Evidence of an immunological cell-mediated mechanism. *Chest* (1984) **85**, 133—135.
- 31) Akoun GM, Gauthier-Rahran S, Mayaud CM, Touboul JL and Denis MF : Leukocyte migration inhibition in methotrexate-induced pneumonitis. Evidence for an immunologic cell-mediated mechanism. *Chest* (1987) **91**, 96—99.
- 32) 北見啓之, 浪久利彦 : 薬剤性肝障害の臨床と起因物質の同定. *医学のあゆみ* (1988) **45**, 663—666.
- 33) 溝口靖紘, 榎本剛夫, 門奈丈之, 山本祐夫, 松田剛正, 森沢成司 : マクロファージ遊走阻止因子の産生および Blastoid Transformation の増幅に関する研究. *臨床免疫* (1972) **4**, 1031—1037.
- 34) 溝口靖紘, 沢井寛子, 筒井ひろ子, 坂上吉秀, 東森俊博, 門奈丈之, 山本祐夫, 森沢成司 : インターロイキン 2 による薬剤性肝炎患者末梢血リンパ球の幼若化反応増幅と薬物感作リンパ球の長期培養. *日消病会誌* (1983) **80**, 61—67.
- 35) 溝口靖紘, 宮島慶治, 北村端穂, 筒井ひろ子, 武田 弘, 申 東恒, 坂上吉秀, 関 守一, 小林絢三, 山本祐夫, 森沢成司 : 薬物アレルギー性肝炎におけるインドメサシンによるリンパ球幼若化反応の増幅. *日消病会誌* (1987) **84**, 719—725.
- 36) 溝口靖紘, 川合弘毅, 門奈丈之 : 薬物アレルギー性肝炎の研究—薬剤 carrier に関する検討. *日消病会誌* (1975) **72**, 1419—1430.

**Studies on respiratory disorders induced by drug allergy**  
**Part 1. Clinical features and mechanism of drug allergy**

**Takashi MIFUNE**

**Second Department of Internal Medicine,**

**Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Director : Prof. I. Kimura)**

To clarify the pathogenesis of respiratory disease induced by drug allergy, clinical features and allergic examinations were evaluated in 9 patients (10 episodes). The ten episodes were classified as a case with bronchospasm, 7 cases with PIE (pulmonary infiltration with eosinophilia) syndrome and 2 cases with IP (interstitial pneumonia) according to clinical features and chest X-ray findings.

In the case of bronchospasm, serum IgE level was low and Prausnitz-Küstner reaction was negative. However, increased LTC<sub>4</sub> and LTD<sub>4</sub> production in peripheral leukocytes and a normal level of histamine release in whole blood induced by the causative drug were shown.

All cases of PIE syndrome revealed positive DLST (drug lymphocyte stimulation test). Four of 7 cases with PIE syndrome had high levels of serum IgE. One case showed decreased serum IgE level as the pulmonary infiltration shadow improved.

In cases of IP, positive DLST and increased lymphocytes in BAL (bronchoalveolar lavage) fluid were shown.

Four cases of PIE syndrome and a case of IP underwent BAL revealing an increase of eosinophils in all cases and an increase of lymphocytes of 3/5 cases.

DLST using BAL lymphocyte revealed a higher stimulation index compared to that using peripheral lymphocyte.

These results suggest that non-IgE-mediated allergic reaction in bronchospasm, IgE-mediated allergic reaction in PIE syndrome, and cell-mediated allergic reaction in PIE syndrome and IP are involved in pulmonary changes induced by drug allergy.