

原 著

金製剤使用中に発症した間質性肺炎の2例

金井久容¹⁾ 木暮文博¹⁾ 福島紀子¹⁾ 和田龍蔵¹⁾
藤井忠重¹⁾ 望月一郎¹⁾ 半田健次郎¹⁾ 草間昌三¹⁾
野口 修²⁾ 佐藤俊夫²⁾ 清水善次²⁾

¹⁾ 信州大学医学部第一内科学教室

²⁾ 松代病院内科

TWO CASES OF INTERSTITIAL PNEUMONITIS OCCURRED DURING GOLD THERAPY

Hisakata KANAI¹⁾, Fumihiro KOGURE¹⁾, Noriko FUKUSHIMA¹⁾,
Ryuzo WADA¹⁾, Tadashige FUJII¹⁾, Ichiro MOCHIZUKI¹⁾, Kenjiro
HANDA¹⁾, Shozo KUSAMA¹⁾, Osamu NOGUCHI²⁾, Toshio SATO²⁾,
and Zenji SHIMIZU²⁾

¹⁾ Department of Internal, Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University

²⁾ Matsushiro Hospital

Key words: 間質性肺炎 (interstitial pneumonitis)
慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis)
金剤肺臓炎 (gold pneumonitis)

緒 言

油性の gold thioglucose, 水性の gold thiomalate などの金塩製剤は現在、主として慢性関節リウマチ¹⁾, 気管支喘息²⁾³⁾の治療に用いられその有効性が認められている。最近呼吸器系における副作用として間質性肺炎をきたすことが注目されている。金塩製剤による本症の発症機序については現在免疫機序の関与⁴⁾が推定されているが、その詳細については未だ全く不明である。われわれも本剤使用中に発症した間質性肺炎と思われる2例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症 例

症例 1: 46才, 主婦。

主訴: 乾性咳嗽, 労作時の息切れ。

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和48年5月初旬より右膝関節痛と同部の

腫脹を認め、松代病院外科を受診、関節リウマチを疑われ、6月22日より金製剤 gold thioglucose 週1回の筋注を受けた。しだいに関節痛と同部の腫脹は消失したが、9月7日 gold thioglucose 累積量 290mg で臀部に紅斑が出現、蛋白尿も認めたため中止した。その後発疹は全身に広がったが約2週間後には消失した。10月初旬より乾性咳嗽、労作時の息切れ、微熱を認めるようになり、10月15日の胸部X線写真(図1)で両肺、特に右肺にび漫性に不規則な斑状、線状、索状影を認め松代病院内科に入院した。

入院時所見: 体格、栄養中等、体温 37.6°C, 脈拍 86, 整, 血圧 120/70mmHg, 結膜に貧血, 黄疸なし。胸部の聴診では両側中、下部で捻髪音聴取、腹部は肝、脾、腎触れず。表在リンパ節触知せず。浮腫は認めない。

入院時検査所見を表1に示す。赤沈1時間値 15 mm, 末梢血では貧血なく、白血球 7600 で好中球核左方移動と 8% と軽度の好酸球増多を認め、肺換気機能

表 1 入院時検査所見 (症例1)

血 液		血清化学	
血色素量	14.8 g/dl	T. P.	6.4 g/dl
赤血球数	505×10^4	Albumin	66.2 %
ヘマトクリット値	45 %	α_1 globulin	4.6 %
血小板数	23.0×10^4	α_2 globulin	4.6 %
白血球数	7600	β globulin	9.2 %
桿状球	36.0 %	γ globulin	15.4 %
分葉核	39.5 %	T. Bilirubin	0.6 mg/dl
好酸球	8.0 %	G O T	16 RFU
単球	1.0 %	G P T	12 RFU
リンパ球	15.5 %	Al-P	5.5 KA-U
尿		LDH	250 U
蛋白	(-)	T T T	2.6 U
糖	(-)	Z T T	6.9 U
沈渣	異常なし	S-Amylase	178 IU/l
血清反応		T. Cholesterol	225 mg/dl
C R P	(-)	B U N	18 mg/dl
R A	(-)	赤 沈	
A S L O	125 U	15 mm/1h	
梅毒反応	(-)	44 mm/2h	
肺換気機能検査			
V C	1400 ml		
% V C	67 %		
F V C	1500 ml		
F E V 1.0%	64 %		

で混合性障害を認める。喀痰中結核菌は塗沫、培養ともに陰性。CRP, RA test は陰性、血清化学検査では異常を認めない。

入院後経過：金製剤によるび慢性間質性肺炎と考えプレドニン30mg/日を投与した。漸減療法で下熱し、息切れも2週間後より消失した。約2ヶ月後の胸部X線写真(図2)では右中肺野に索状影を残すのみとなり、さらに約6ヶ月後の胸部X線写真(図3)では右肺の索状影も消失した。プレドニン総投与量は555mgであった。

症例2：46才、主婦。

主訴：労作時の息切れ。

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和39年頃から右手第一指の関節痛にて間歇的に鎮痛剤などの対症療法を受けていた。昭和48年6月、四肢の朝のこわばり感を認め、同年8月諸検査の結果、慢性関節リウマチと診断され、ステロイド剤の服用を続けていた。昭和49年5月中旬38°Cに発熱し、両膝関節痛が増強し、6月初旬より金製剤 gold

thiomalate の筋注を受け始めた。10月には関節痛は消失し、以後関節症状の悪化をみることはなかった。昭和50年4月頃より労作時の息切れを覚えるようになり、8月の胸部X線写真(図4)では両中、下肺野に索状、輪状影などの異常陰影を指摘され、gold thiomalate は累積量1665mgで中止した。同年12月信大第一内科に入院した。

入院時所見：体格、栄養中等、体温37°C、脈拍88、整、血圧118/74mmHg、結膜に貧血、黄疸なし。表在リンパ節は触知せず。肺肝境界第6肋間、心音純、呼吸音は両肺で粗、velcro ラ音は聴取しない。腹部は肝、脾および腎は触知せず。神経学的に異常所見なし。下腿に浮腫なし。

入院時検査所見は表2に示すごとく、赤沈1時間値18mm、軽度の貧血を認め、白血球は3900、好酸球は2.5%、RA test は(±)、肺換気機能で軽度の拘束性障害、血液ガスで低酸素血症を認めた。胸部X線写真(図5)では主として両中、下肺野に索状、輪状影などを伴う斑状影の散布を認める。

表 2 入院時検査所見 (症例2)

血 液		血清化学	
血色素量	12.0 g/dl	T. P.	6.6 g/dl
赤血球数	374×10 ⁴	Albumin	61.0 %
ヘマトクリット値	32.3 %	α ₁ globulin	3.5 %
血小板数	20.5×10 ⁴	α ₂ globulin	9.6 %
白血球数	3900	β globulin	11.2 %
桿状球	3.0 %	γ globulin	14.7 %
分葉核	51.0 %	T. Bilirubin	0.4 mg/dl
好酸球	2.5 %	G O T	15 K. U
単球	8.0 %	G P T	7 K. U
リンパ球	35.5 %	Al-P	7 K. U
尿		L D H	150 U
蛋白	(-)	T T T	5.4 K. U
糖	(-)	Z T T	5.7 K. U
沈渣	異常なし	S-Amylase	102 S. U
血清反応		T. Cholesterol	190 mg/dl
C R P	(-)	B U N	11 mg/dl
R A	(-)	Na	143 mEq/l
A S L O	12 todd	K	4.1 mEq/l
梅毒反応	(-)	Cl	106 mEq/l
肺換気機能検査		IgA	146 mg/dl
V C	2080 ml	IgM	262 mg/dl
%V C	79 %	IgG	720 mg/dl
F E V 1.0	1960 ml	赤 沈	
F E V 1.0%	93 %	18 mm/1h	
血液ガス分析		46 mm/2h	
P O ₂	79.0 mmHg		
P C O ₂	46.0 mmHg		
p H	7.370		
S a O ₂	95.4 %		

入院後経過：自覚症状も軽度であり，慢性関節リウマチの活動性所見も認めず，経過観察していたところ，約1ヶ月後の胸部X線写真（図6）で陰影の縮少を認め，肺換気機能，血液ガスの改善を認めた。その後病変の増悪はなく経過観察中である。

考 案

本邦では慢性関節リウマチ，気管支喘息の治療剤として金製剤が広く用いられている。その作用機序については不明であるも臨床経験からその効果が認められている¹⁾²⁾。諸外国では金製剤の使用が経験的なものであり，理論的な根拠に乏しく，速効性もなく，しかも金が重金属であって種々の副作用を来す可能性があるところから，本邦ほどは使用されていない。現在用

いられている製剤としては油性の gold thioglucose と水性の gold thiomalate とがあり，どちらも主に腎から排泄される。血中濃度は注射後数日で半減し50日ではほぼ0になる²⁾。金製剤の副作用としては皮膚障害，腎障害，肝障害，造血器障害，肺線維症，口内炎などが指摘されている。

最近報告された金療法中に発症した間質性肺炎を含めて1971年から1975年までの5年間に文献的に集計し得た本邦8例，米国2例に著者らの2例の計12例を一括すると表3のごとくである。原疾患としては慢性関節リウマチ治療中の発症が5例，気管支喘息で3例，変形性関節症で3例，その他1例である。性別では男4例，女8例と女性に多い。年齢では16才から75才，平均51才である。使用した金製剤は gold thioglucose

表 3 Gold pneumoniaitis の報告例 (12例) 1971~1976

症 例	5) 三谷 ほか 1971	7) 谷本 ほか 1975	7) 谷本 ほか 1975	7) 谷本 ほか 1975	7) 谷本 ほか 1975	4) 宮地 ほか 1975	4) 宮地 ほか 1975	6) 工藤 ほか 1975	8) Richard ほか 1976	8) Richard ほか 1976	自験 1	自験 2
性 (m, f)	f	f	f	f	f	m	m	m	f	m	f	f
年 令 (才)	51	59	57	38	16	47	75	60	45	71	46	46
基 礎 疾 患	RA	AB	AD	RA	RA	AB	AD	AB	RA	肩関節痛	AD	RA
総 量 (mg)	360	570	540	330	920	1080	1310	3000	420	325	290	1665
金製剤 類	TG	TG	TG	TM	TM・TG	TG	TG	TM	TM	TM	TG	TM
初 期 (月)	不明	2	4	3	4	13	9	不明	3	2	3	14
初 発 症 状	息切れ	労作時の 息切れ	呼吸困難	労作時の 息切れ 発熱	労作時の 息切れ	労作時の 息切れ 乾性咳嗽	るいそう 咳	息切れ	呼吸困難 乾性咳嗽	呼吸困難 乾性咳嗽	労作時の 息切れ 乾性咳嗽	労作時の 息切れ
他 の 副 作 用	皮膚炎	(-)	(-)	発疹	(-)	(-)	蛋白尿	(-)	(-)	皮膚疹 蛋白尿	(-)	(-)
赤 沈 (mm/1h)	不明	32	46	11	3	4	16	23	不明	不明	15	18
発 熱 (°C)	38.0	37.7	なし	39.0	なし	なし	なし	なし	なし	38.3	37.6	なし
白 血 球 増 多	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)
好 酸 球 増 多	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)
治 療	SH	SH	SH	SH	SH	SH	SH	SH	なし	SH	SH	なし
経 過	6ヶ月 治癒	6ヶ月 治癒	3週間 治癒	2週間 治癒	6週間 治癒	やや軽快	やや軽快	やや軽快	4ヶ月 治癒	2ヶ月 治癒	6ヶ月 治癒	やや軽快

RA: 慢性関節リウマチ
 AB: 気管支喘息
 AD: 変形性関節症
 TG: Thioglucoase
 TM: Thiomalate
 SH: Steroid Hormon

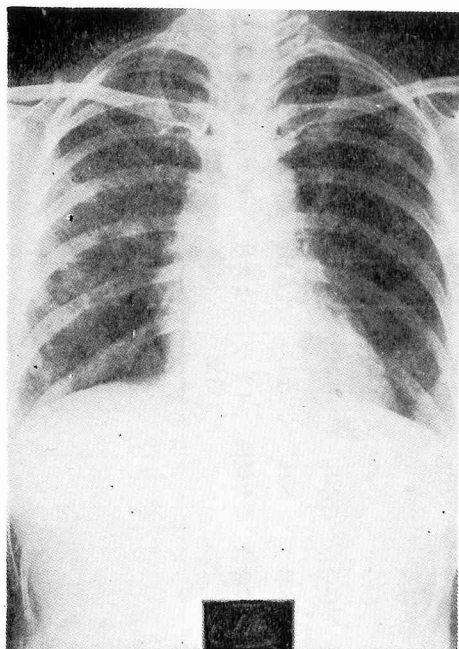


図 1 症例 1 治療前
Gold thioglucose 総量 290mg 投与後

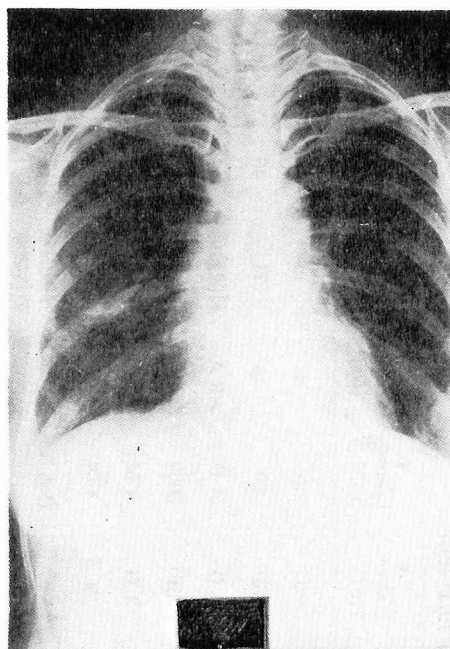


図 2 症例 1 ステロイド療法 2 ヶ月後

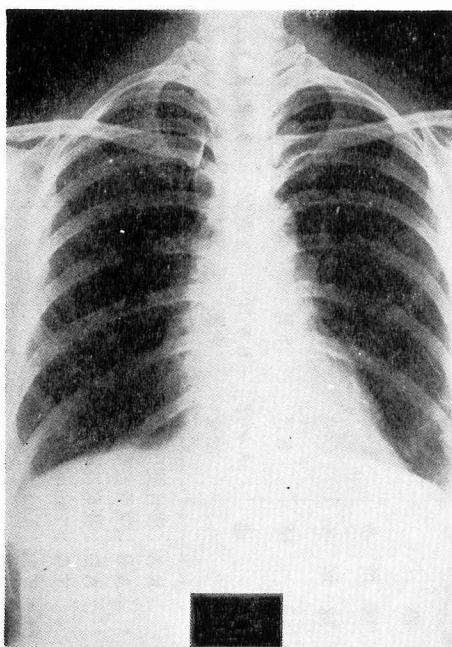


図 3 症例 1 ステロイド療法 6 ヶ月後

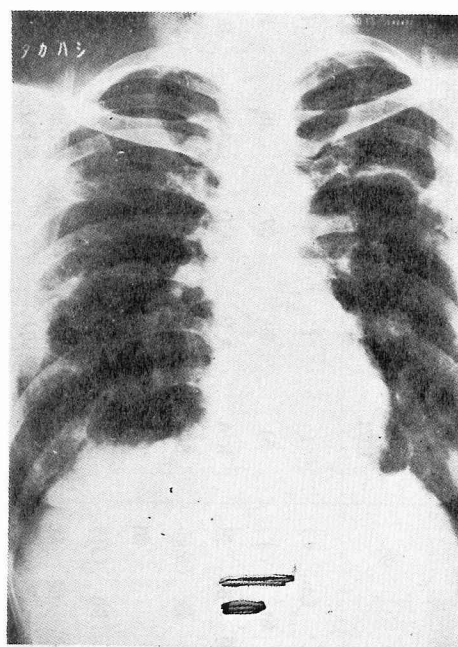


図 4 症例 2
Gold thiomalate 総量 1665mg 投与時

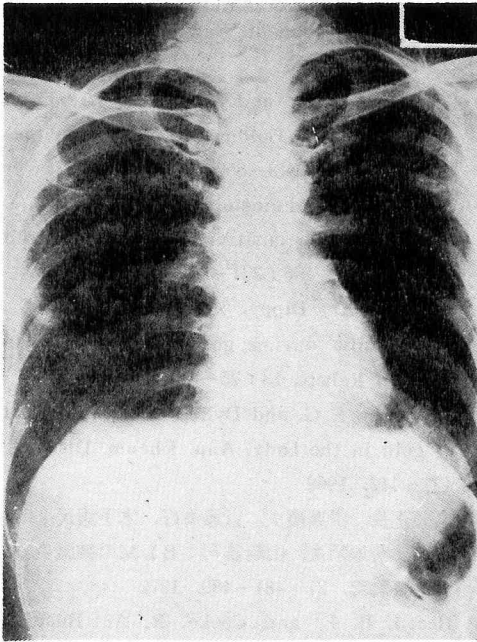


図 5 症例 2 当科入院時

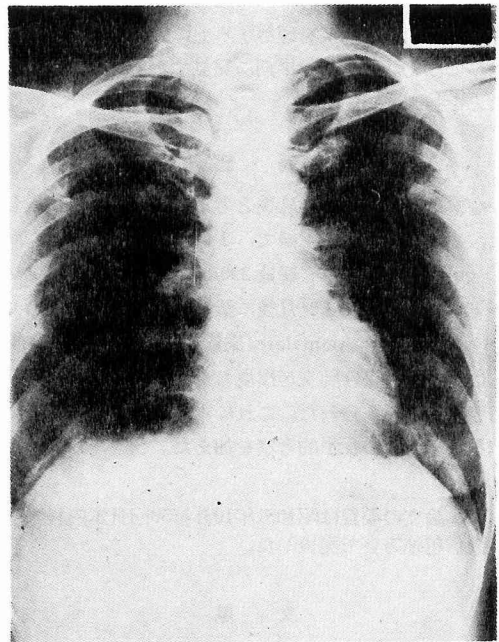


図 6 症例 2 入院後6ヶ月

6例, gold thiomalate 5例, 両者併用1例である。発症までの使用総量は著者らの290mgが最低で最高3000mg, 平均901mgである。使用期間は1ヶ月から14ヶ月で平均5.5ヶ月, 初発症状はほとんどが労作時の息切れと呼吸困難であり, 他の副作用としては皮膚炎が4例に認められている。末梢血好酸球増多は1例のみにみられた。赤沈促進は5例, 発熱は37.6°Cから38.3°Cで4例にみられた。胸部理学的所見としては発症時に捻髪音が聴かれ, 胸部X線写真では全肺野にび慢性に不規則な斑状影と線状影が認められる。病変の分布は下肺野よりも上, 中肺野に多いとされている。治療法は著者らの症例を含む2例の無治療例を除き全例でステロイドホルモン投与により軽快ないし治癒している。以上12例はいずれも金製剤使用中に比較的短期間で発症した間質性肺炎であり, 症状, 胸部X線像などに類似点が多いことから, その病因として金製剤が強く関与していることは事実と考えられるが, その発症機序はなお不明である。

最近この発症に免疫機序の関与が推定されており, その根拠として, Prausnitz-Küstner 反応陽性の例があること⁹⁾, リンパ球幼若化試験陽性の例があること¹⁰⁾, 好酸球増多を示す例があること¹¹⁾, 肺内の金濃

度が特に高くないこと⁴⁾¹²⁾などがあげられている。しかしわれわれの症例では1例に軽度の好酸球増多をみたほかには特に免疫機序の関与を示す所見はみられなかった。

鑑別診断上特に問題となるのは, 基礎疾患の慢性関節リウマチに併発するリウマチ性の間質性肺炎ないし肺線維症である。著者らの第1例はアメリカリウマチ協会のRA診断基準の2項目しか満足せず, 単発性でもあり, 変形性関節症と考えられる。第2例は診断基準の7項目を満たしているが発症形式, 経過からみてその肺病変はリウマチ性のものでなく, いわゆるGold pneumonitisによるものと考えられた。

最近薬剤による医原性の間質性肺炎が注目されており, プレオマイシン¹³⁾, ブスルファン¹⁴⁾¹⁵⁾, ニトロフラントイン¹⁶⁾, ジフェニールヒダントイン¹⁷⁾などによるものが報告されている。一般に薬剤は有効であるものの副作用も強くなるという宿命を持つものであり, 従って強力な薬剤による治療を行う際には常に副作用面への細心の注意が必要なのは当然である。したがって日常臨床上これら薬剤の使用に際しては, 呼吸器症状や, 胸部X線写真の異常の有無についてたえず深い関心をはらい, それと薬剤との関係を考慮し対

処することが必要であり、またこのことがいわゆる原因不明の間質性肺炎を理解する上にも有意義となるばかりでなく、副作用を早期に発見する上で重要であることを強調したい。

結 語

金製剤による間質性肺炎と考えられる2例を報告した。2例とも46才、主婦で、1例は変形性関節症に対し gold thioglucose 総量 290mg 投与後発症し、プレドニンの投与で6ヶ月後に治癒、1例は慢性関節リウマチで gold thiomalate 総量 1665mg 投与、1年4ヶ月後に間質性肺炎が出現したが金製剤の中止のみで自然寛解がみられた。これに本邦の8例、米国の2例を加え若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は昭和51年10月第59回日本内科学会信越地方会で発表した。

文 献

- 1) The research sub-committee of the Empire Rheumatism Council: Gold therapy in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 20: 315-334, 1961
- 2) 宮本昭正, 宮地純樹, 堀内淑彦, 原 桃介, 石原勝三郎: 気管支喘息の金療法にかんする研究. 日内会誌, 63: 1190-1197, 1974
- 3) 村中正治: 気管支喘息のすべて. 堀内淑彦, 334-340, 南江堂, 東京, 1973
- 4) 宮地純樹, 岩井和郎, 牧野莊平, 信太隆夫, 宮本昭正, 原 義人, 藤井芳郎, 江草重実, 久富龍夫, 佐藤不二雄, 小須田達夫: 金製剤使用中に発症した間質性肺炎に関する研究. 日胸疾患誌, 13: 653-660, 1975
- 5) 三谷 登, 中村桂吾: 金製剤ゾルガナールの投与によると思われる皮膚炎および間質性肺炎を示した1症例. 広島医学, 24: 729, 1971
- 6) 工藤宏一郎, 渡辺健二, 宮地純樹, 宮本昭正, 堀内淑彦: 気管支喘息の金療法中に出現した肺線維症と思われる1症例および金療法と肺レ線像との関係. 第25回胸部疾患学会関東地方会講演, 1975
- 7) 谷本晋一, 中田紘一郎, 蒲田英明, 南方 保, 石村孝夫, 岡野 弘, 田村昌士, 正木幹雄, 山中 晃: 間質性肺炎の治療. 呼と循, 23: 37-43, 1975
- 8) Richard, H. W., Kenneth, R. W. and Roger, F. W.: Diffuse pulmonary injury associated with gold treatment. *New Engl. J. Med.*, 294: 917-921, 1976
- 9) Morgenstern, A. and Kaiser, W.: Arzneimittelallergie nach Goldmedikation. *Zschr. ges. intern. Med.*, 11: 848-850, 1956
- 10) Walzer, R. A., Feinstein, R. and Shapiro, L.: Severe hypersensitivity reaction to gold. *Arch. Derm.*, 106: 231-234, 1972
- 11) Jessop, J. D., Dippy, J. and Turnbull, A.: Eosinophilia during gold therapy. *Rheumatol. and Rehab.*, 13: 75-80, 1974
- 12) McQueen, E. G. and Dykes, P. M.: Transport of gold in the body. *Ann. Rheum. Dis.*, 28: 437-442, 1969
- 13) 高頭正長, 伊藤慶夫, 近藤有好, 木下康民, 岡村明治, 菊地陌夫, 山崎雅司: BLMの肺臓炎の10例. 日胸臨, 31: 481-489, 1972
- 14) Heard, B. E. and Cooke, R. A.: Busulfan lung. *Thorax*, 23: 187-193, 1968
- 15) Littler, W. A., Kay, J. M., Hasleton, P. S. and Donald, H.: Busulfan lung. *Thorax*, 24: 639-655, 1969
- 16) Israel, H. L. and Diamond, P.: Recurrent pulmonary infiltration and pleural effusion due to nitrofrantoin sensitivity. *New Engl. J. Med.*, 206: 1024-1026, 1962
- 17) 菊地陌夫, 江部達夫, 山本 保: Diphenilhydantoin によると考えられる薬物性肺臓炎の1例. 日胸臨, 33: 189-193, 1974

(52. 8. 23 受稿)