

症 例

塩酸テモカプリル(エースコール[®])による薬剤誘起性間質性肺炎の1例

北里 裕彦¹⁾ 池堂ゆかり²⁾ 山田 一彦²⁾
溝口 祐輔²⁾ 星野 友昭¹⁾ 相澤 久道¹⁾

要旨: 症例は51歳女性。関節リウマチの加療中に併発した本態性高血圧症に対し塩酸テモカプリル(エースコール[®])の投与を開始され、約3週間後より乾性咳嗽、労作時息切れが出現し、胸部X線写真およびCTにて両肺の網状・スリガラス状陰影を認めたため入院となった。気管支肺胞洗浄液中のリンパ球は73% (CD8陽性Tリンパ球93.3%)と著明に増加しており、CD4/8比は0.04と低値であった。病変部から施行した経気管支肺生検では間質性肺炎の所見を示していた。臨床経過および塩酸テモカプリルに対する薬剤リンパ球刺激試験が陽性を示したため、塩酸テモカプリルによる薬剤誘起性間質性肺炎と診断した。塩酸テモカプリル等のアンジオテンシン変換酵素阻害薬による薬剤誘起性肺炎の報告は非常に稀であり、本例は文献上国内2例目のものである。

キーワード: 塩酸テモカプリル, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, 薬剤誘起性肺炎, 薬剤リンパ球刺激試験
Temocapril hydrochloride, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Drug-induced pneumonia, Drug lymphocyte stimulation test

はじめに

アンジオテンシン変換酵素阻害薬(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; 以下ACEiと略記)は、降圧作用を中心とする多彩で優れた効果を有し近年広く使用されている薬剤であるが、一方で呼吸器系の副作用としての咳嗽が有名である。しかしACEiによる薬剤誘起性肺炎の報告は現在まで非常に少ない。

今回我々は、ACEiの一種である塩酸テモカプリル(エースコール[®])によると考えられる薬剤誘起性間質性肺炎の1例を経験したので報告する。

症 例

症例: 51歳, 女性。

主訴: 乾性咳嗽, 労作時息切れ。

既往歴: 27歳より関節リウマチで治療中。

家族歴: 特記事項なし。

職業: 主婦。

生活歴: 飲酒, 喫煙, 粉塵吸入, ペット飼育, アレルギ歴なし。

現病歴: 以前より関節リウマチ, 末梢循環障害の診断

で、近医にてブシラミン(リマチル[®]150 mg/day), ロキソプロフェン(ロキソニン[®]180 mg/day), 塩酸チザニジン(テルネリン[®]3 mg/day), リマプロスト・アルファデックス(オパルモン[®]15 µg/day)の処方を受けていた。この1, 2年は薬剤の変更もなく経過観察されていたが経過中に本態性高血圧症を併発し、平成13年9月28日より塩酸テモカプリル(エースコール[®]2 mg/day)の投与を開始された。10月16日頃より乾性咳嗽、労作時息切れが出現し10月20日同医を受診。同日施行された胸部X線写真では異常を指摘されず、急性上気道炎の診断で総合感冒薬(PL顆粒[®]3 g/day)を処方されたが症状改善せず、11月3日よりトシル酸トスフロキサシン(オゼックス[®]300 mg/day)を追加処方されるもやはり症状改善しなかったため11月8日他院を受診。胸部X線写真にて両肺野の異常陰影を指摘され、同日公立八女総合病院呼吸器内科に紹介入院となった。

入院時現症: 身長150 cm。体重49 kg。血圧144/86 mmHg。脈拍78/分、整。呼吸数18/分。体温36.6。眼結膜に貧血なし。眼球結膜に黄疸なし。表在リンパ節触知せず。心音正。胸部聴診上両側のfine crackleを聴取した。腹部異常なし。四肢にばち状指, チアノーゼ, 浮腫を認めず。両手指の尺側偏位を認めるも関節の腫脹・疼痛なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査所見(Table 1): 末梢血では白血球数8,100/µlと正常で分画も異常を認めなかった。赤沈1時間値53 mm, CRP 7.8 mg/dlと炎症反応の亢進を認め、

〒830 0011 福岡県久留米市旭町 67

¹⁾久留米大学医学部第1内科

〒834 0034 福岡県八女市大字高塚 540 2

²⁾公立八女総合病院呼吸器内科

(受付日平成15年2月15日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology		Arterial blood gas analysis (room air)	
WBC	8,100/ μ l	CRP	7.8 mg/dl	pH	7.465
Neut	72%	IgG	1,180 mg/dl	PaCO ₂	43.6 torr
Ly	18%	IgA	240 mg/dl	PaO ₂	76.1 torr
Mo	7%	IgM	102 mg/dl	HCO ₃ ⁻	25.2 mmol/l
Eo	6%	IgE (RIST)	130 U/ml	BE	3.0 mmol/l
Ba	3%	IgE (RAST) for 26 inhalation antigens: all negative		SaO ₂	96.1%
RBC	462 × 10 ⁴ / μ l	RF	39 IU/ml	PPD test	0 × 0/3 × 4 (mm)
Hb	13.7 g/dl	RAPA	× 160	Sputum	
Hct	40.70%	ANA	× 640(Sp.)	Culture	normal flora
Plt	34.6 × 10 ⁴ / μ l	C3	151 mg/dl	M. Tbc.	(-)
ESR	53 mm/hr	C4	34 mg/dl	Cytology	class
Blood chemistry		CH50	40 U/ml	BALF analysis	
TP	6.6 g/dl	CHA	× 32	Total cell count	1.89 × 10 ⁵ /ml
Alb	4.0 g/dl	<i>M. pneumoniae</i> Ab (PA)	< × 40	Macrophages	21%
AST	32 IU/l	<i>Chlamydia pneumoniae</i> Ab (ELISA)		Lymphocytes	73%
ALT	13 IU/l	IgG	0.92	Neutrophils	3%
LDH	1,121 IU/l	IgA	0.48	Eosinophils	3%
ALP	154 IU/l	<i>Trichosporon kutaneum</i> Ab (IFA)		Lymphocyte subsets	
γ -GTP	24 IU/l	serotype 1	< × 8	CD4	4.1%
T-bil	0.3 mg/dl	serotype 2	< × 8	CD8	93.3%
Amy	56 IU/l	Cytomegalovirus Ag (C7-HRP)	negative	CD4/8	0.04
BUN	5.8 mg/dl	(1 - 3) β D glucan	< 5.0 pg/ml		
Cre	0.6 mg/dl	<i>Cryptococcus neoformans</i> Ag:	negative		
Na	140 mEq/l				
K	4.2 mEq/l				
Cl	104 mEq/l				
ACE	6.3 IU/l				
KL-6	2,000 U/ml				

血清 LDH 1,121 IU/l, KL-6 2,000 U/ml と高値を示していた。免疫学的検査では RF 39 U/ml, RAPA 160 倍, 抗核抗体 640 倍と高値であったが, 前医における以前のデータと著変を認めなかった。血清 IgE や ACE は正常範囲内であり, 各種微生物学的検査でも異常所見を認めなかった。動脈血ガス分析では室内気下で PaO₂ 76.1 Torr と軽度低下していた。咳嗽のため肺機能検査は施行できなかった。

画像所見: 入院時胸部単純 X 線写真では両肺野にびまん性の粒状網状影が認められた (Fig. 1A) が, これは以前に前医で施行された X 線写真では認められなかった (Fig. 1B)。また胸部 CT 写真でも両肺野にびまん性に網状・スリガラス状陰影を認めた (Fig. 2)。

入院後経過: 病歴, 各種検査成績, 画像所見などより薬剤性肺炎, リウマチ肺, 異型肺炎などの鑑別が必要と考えられた。入院翌日に気管支鏡検査を施行し, 気管支肺胞洗浄 (BAL) および経気管支肺生検 (TBLB) を, 病変の強い右 B⁵ より行った。気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のリンパ球は 73% と増加, 好酸球も 3% と軽度増加していた。CD8 陽性 T リンパ球は 93.3% と著明に増加

しており, CD4/8 比は 0.04 と低値であった (Table 1)。BALF の細菌培養および細胞診では異常を認めなかった。TBLB の組織像では, 胞隔へのリンパ球浸潤や肺腔内へのマクロファージの集簇を認め, 間質性肺炎の所見であった (Fig. 3)。

臨床経過からは薬剤誘起性肺炎, とくに発病 3 週間前から開始された塩酸テモカプリル (エースコール[®]) が原因薬剤として疑われたため同薬の内服を中止するとともに, 入院前に内服していたすべての薬剤に対する薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) を施行したところ, 塩酸テモカプリルでは stimulation index 205% と陽性であり, その他の薬剤は陰性であった (Table 2)。以上より本例を塩酸テモカプリルによる薬剤誘起性肺炎と診断した。咳嗽などの呼吸器症状が強かったため, 気管支鏡検査後より経口プレドニゾン 40 mg/day より開始し徐々に漸減した。その結果, 自覚症状, 画像所見, 血液検査所見のいずれも著明な改善を認めた (Table 3)。なお, 塩酸テモカプリルの中止とステロイド投与に起因するものと思われる血圧の上昇傾向を経過中に認め, Ca 拮抗薬の内服を行い血圧をコントロールした。現在はステロイ

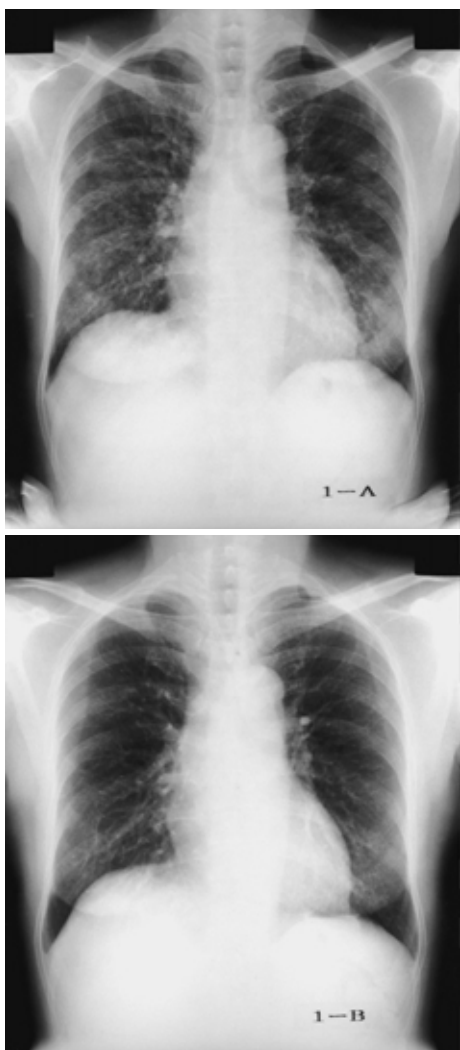


Fig. 1 Chest radiograph on admission (8th November, 2001) showing diffuse reticular and small nodular shadows in both lung fields (Fig. 1A) However, a radiograph made 20 days before (20 th October, 2001) showed no significant lesion (Fig. 1B)

ド剤を終了し外来にて経過観察中である。

考 察

本例は、関節リウマチの診断で disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) であるブシラミンや non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) であるロキソプロフェンなど種々の薬剤を内服中に、併発した本態性高血圧症に対して投与された ACEi (塩酸テモカプリル) による薬剤誘起性間質性肺炎を発症したものである。関節リウマチが多彩な肺病変を呈することはよく知られており^{1,2)}、またブシラミン^{3,4)}やロキソプロフェン⁵⁾なども薬剤誘起性肺炎を起こすことが知られている。更に本症例では、経過中にサリチルアミド系総合感冒薬である

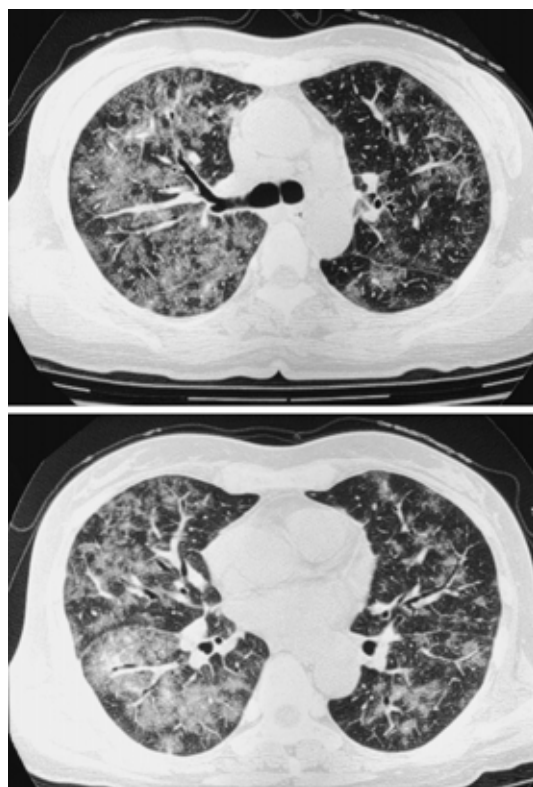


Fig. 2 Chest high-resolution computed tomograms (HRCT) on admission showing diffuse reticular shadows and ground-glass opacities in both lung fields.

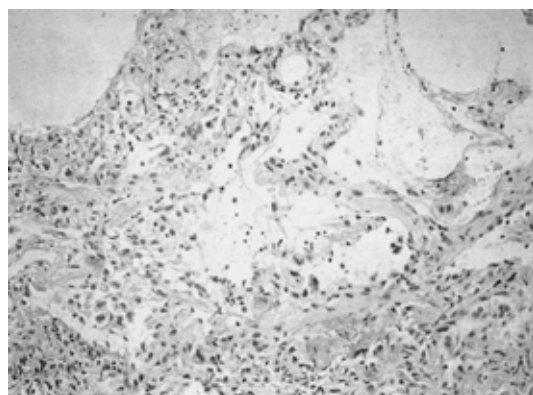


Fig. 3 Histopathological analysis of transbronchial lung biopsy (TBLB) specimens showing lymphocyte infiltration into the alveolar septa and exudation of alveolar macrophages, both characteristic of interstitial pneumonia.

PL 顆粒[®]やニューキノロン系合成抗菌剤であるトシル酸トスフロキサシンも併用されており、これらも薬剤誘起性肺炎の原因となり得ることが報告されている^{6,7)}。従って本例のようなケースでは、(1) 肺病変が原疾患である関節リウマチによるものなのか薬剤によるものなのか、

Table 2 Result of drug lymphocyte stimulation test (DLST)

Drug	cpm	S.I. (%)	Judgement
temocapril hydrochloride (Acecol®)	226	205	positive
bucillamine (Rimatil®)	123	111	negative
loxoprofen sodium (Loxonin®)	150	136	negative
tizanidine hydrochloride (Ternelin®)	116	103	negative
limaprost alfadex (Opalmon®)	156	141	negative
tosufloxacin tosilate (Ozex®)	146	132	negative
PL granule®	121	110	negative

Table 3 Clinical course

Cough					
Shortness of breath					
CRP (mg/dl)	7.8	1.7	0.1	0.1	0.0
ESR (mm/hr)	53	42	18	18	4
LDH (IU/L)	1121	640	446	421	370
KL-6 (U/ml)	2000		726	475	248
Chest X-P / CT					
Therapy	PSL 40 ⇨ 35 ⇨ 30 ⇨ 25 ⇨ 20 ⇨ 15 ⇨ 10 ⇨ 5 ⇨ off (mg/day)				
	2001. 11/8 ↑ admission		12/20 ↑ discharge		2002. 4/18

(2) また薬剤性であるとすれば、どの薬剤に起因するものであるか、の2点を注意深く検討しなければならず鑑別に苦慮することも多い。

(1) については、肺病変を有する関節リウマチの患者は肺病変非合併例に比し抗核抗体やリウマチ因子、血沈が高く血清補体価が低下していることが多く⁸⁾、画像上胸膜肥厚や小葉間隔壁の肥厚が比較的特徴的な所見とされ⁹⁾、また一般に男性の喫煙者に多いといわれているが¹⁰⁾、本例の各種所見や経過はこれに合致しなかった。

また(2)についてであるが、ブシラミンやロキソプロフェンなどについてはこの1,2年変更もなく継続投与されており、その間肺病変の出現を認めず、DLSTでも陰性であった。PL顆粒[®]やトシル酸トスフロキサシンについては、それらの処方時期と胸部X線写真での異常陰影出現のタイミングから原因薬剤としての疑いは残り、病初期の咳嗽は塩酸テモカプリルによるもの、間質性肺炎はPL顆粒[®]やトシル酸トスフロキサシンによるものという可能性も完全には否定できない。しかしDLSTが陽性なのは塩酸テモカプリルのみであり、臨床所見も加味すると、現在わが国でよく引用される田村の薬剤誘

起性肺炎診断基準案のうち3項目を満たし確診と評価される¹¹⁾ため、我々は本例を塩酸テモカプリルによる薬剤誘起性肺炎と最終診断した。

本例の原因薬剤である塩酸テモカプリル(エースコー[®])はACEiの一種である。本態性高血圧症の治療薬としてACEiは近年広く用いられ、現在わが国では塩酸テモカプリルをはじめとして12種類が市販されている。ACEiは降圧効果のみならず、心保護作用¹²⁾、腎保護作用¹³⁾、誤嚥の防止効果¹⁴⁾など多彩で優れた効果を併せもつ薬剤であるが、一方で呼吸器系の副作用としての咳嗽が有名であり、そのメカニズムとして内因性のブラジキニンやサブスタンスP、プロスタグランジンE₂による気道過敏性や咳嗽反射の亢進が考えられている¹⁵⁾¹⁶⁾。しかしながらACEiによる薬剤誘起性肺炎の報告は非常に少ない。

1989年にSchatzらはカプトプリルによる薬剤誘起性肺炎をはじめて報告した¹⁷⁾。また本邦でも1989年に小澤らがマレイン酸エナラプリルによる薬剤誘起性肺炎を報告している¹⁸⁾。本例の原因薬剤である塩酸テモカプリルは1984年に開発され、本邦でも1994年以来販売され

ている。本邦ではこれまでに2例の肺炎合併(DLST陽性)の副作用報告があるが薬剤と肺炎との因果関係は不明とのことであり(文献未公表),本例はわれわれが検索しえた文献上,塩酸テモカプリルによる薬剤誘起性肺炎としては初の,ACEiによる薬剤誘起性肺炎としても国内2例目の文献報告である。

一般に薬剤誘起性肺炎の発症機序としてはtoxic reactionおよびallergic reactionとに大別される^{19,20)}。塩酸テモカプリルを含むACEiによる薬剤誘起性肺炎の発症機序については報告例も少なく不明であるが,本例においてはDLSTが陽性であったこと,BALFにおいてCD8陽性Tリンパ球の増加を認めたことよりcytotoxic T細胞による肺障害の関与が示唆された。また関節リウマチという免疫異常を基礎疾患に有していたことや,DMARDなど他の薬剤とACEiとの相互作用が本例の発症の誘因になった可能性も否定できなかった。

塩酸テモカプリルなどのACEiは今後ともさらなる使用の拡大が予想される薬剤ではあるが,その副作用のひとつとして,頻度は少ないながらも薬剤誘起性肺炎の存在は念頭においておく必要があるものと考えられた。

本文の要旨は,平成14年6月8日,第46回日本呼吸器学会九州地方会で発表した。

文 献

- 1) Yousem SA, Colby TV, Carrington CB: Lung biopsy in rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 770-777.
- 2) King TE Jr: Connective tissue disease. In *Interstitial lung disease*, Schwartz MI and King Jr TE ed., BC Decker, Ontario, Canada, 1998; 451-506.
- 3) 根岸雅夫, 関根富佐夫, 小林和夫, 他: プシラミン治療中に間質性肺炎をきたしたRAの1例. *リウマチ科* 1989; 2: 272-274.
- 4) 猪熊茂子, 生馬敏行, 井上晋吉, 他: プシラミン治療における肺障害の検討. *リウマチ科* 1996; 36: 34-42.
- 5) 當山雅樹, 玉城佑一郎, 當山真人, 他: 過敏性肺炎様の病理像を呈したロキソプロフェンによる薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 123-128.
- 6) 中積泰人, 中積智子, 坂東琢呂, 他: PL顆粒による薬物性肺臓炎の1例. *日胸疾会誌* 1994; 32: 1209-1212.
- 7) 木村成志, 宮崎英士, 松野 治, 他: トスフロキサシンによる好酸球浸潤を示した薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 1998; 36: 618-622.
- 8) Hakala M, Ruuska P, Hameenkorpi R, et al: Diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. Views on immunological and HLA findings. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 368-376.
- 9) 河端美則, 岩井和郎, 杉田 博, 他: 開胸肺生検を施行した, 膠原病患者にみられる肺病変 その臨床病理学的検討. *日胸疾会誌* 1992; 30: 293-301.
- 10) 山木戸道郎, 石岡伸一, 武田正寛: 慢性関節リウマチ 併症と対策 心・肺合併症. *日本臨床* 1992; 50: 570-575.
- 11) 田村昌士: 薬剤誘起性肺炎. *内科 MOOK* 22, 間質性肺炎とその周辺(三上理一郎 編), 金原出版, 東京, 1993; 262-270.
- 12) Brown NJ, Vaughan DE: Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1411-1420.
- 13) Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, et al: Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 695-707.
- 14) Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T, et al: ACE inhibitors and pneumonia. *Lancet* 1998; 247: 39-42.
- 15) Stark RD: Mechanism of cough with angiotensin converting enzyme inhibition. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1227.
- 16) Fuller RW, Choudry NB: Increased cough reflex associated with angiotensin converting enzyme inhibitor cough. *Br Med J* 1987; 295: 1025-1026.
- 17) Schatz PL, Mesologites D, Hyun J, et al: Captopril-induced hypersensitivity lung disease. An immune complex-mediated phenomenon. *Chest* 1989; 95: 685-687.
- 18) 小澤志朗, 武野良仁: マレイン酸エナラプリル(Renivace[®])によって惹起されたとされる薬剤性肺臓炎の一例.(抄録) *日胸疾会誌* 1989; 27: 875.
- 19) Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease: Part 1: Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 321-328.
- 20) Cooper JAD Jr, White DA, Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease: Part 2: Noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 488-495.

Abstract

A case of interstitial pneumonia induced by an ACE inhibitor (temocapril hydrochloride)

Yasuhiko Kitasato¹⁾, Yukari Ikedo²⁾, Kazuhiko Yamada²⁾, Yusuke Mizoguchi²⁾,
Tomoaki Hoshino¹⁾ and Hisamichi Aizawa¹⁾

¹⁾First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine,
67 Asahi-machi, Kurume, Fukuoka 830 0011, Japan

²⁾Department of Respiratory Medicine, Yame General Hospital, 540 2 Takatsuka, Yame, Fukuoka 834 0034, Japan

A 51-year-old woman who had been treated for years for rheumatoid arthritis presented with a persistent dry cough and shortness of breath three weeks after administration of the ACE inhibitor temocapril hydrochloride against essential hypertension. Chest radiography and computed tomography showed diffuse reticular shadows and ground-glass opacities in both lung fields. Bronchoalveolar lavage fluid analysis showed an increase of lymphocytes and CD8 + T cells (93.3% of lymphocytes) and a decrease of the CD4/8 ratio of the T cell subset (0.04) Histopathological analysis of trans-bronchial lung biopsy specimens showed infiltration of lymphocytes into the alveolar septa and exudation of alveolar macrophages, signs characteristic of interstitial pneumonia. A drug lymphocyte stimulation test was positive for temocapril, but negative for other drugs. On the basis of these findings, we diagnosed temocapril hydrochloride-induced interstitial pneumonia.