

## ●症 例

### ベプリジルが原因と考えられた薬剤性間質性肺炎の1例

大久保史子 安東 優 葦原 義典 大久保俊之 西武 孝浩  
伊東 猛雄 松野 治 深見徹二朗 宮崎 英士 熊本 俊秀

**要旨：**症例は66歳男性で、平成14年4月より発作性心房細動のためベプリジルの内服を開始した。6月中旬より労作時息切れと低酸素血症を認めたため入院となった。胸部X線および胸部CTでは下肺野優位にスリガラス状陰影を認め、肺機能検査では拡散障害を認めた。気管支肺胞洗浄では、リンパ球、好中球、好酸球分画の上昇、CD4/CD8比の低下を認め、経気管支的肺生検では、肺胞隔壁への炎症細胞浸潤と気腔内に幼弱な肉芽形成を認めた。薬剤中止にて低酸素血症と画像所見はわずかに改善傾向を示したが、不十分であったため、ステロイドを使用したところ速やかに改善した。臨床経過、気管支肺胞洗浄、肺生検所見から、ベプリジルによる薬剤性間質性肺炎と診断した。

**キーワード：**薬剤性間質性肺炎、ベプリジル

Drug-induced pneumonitis, Bepridil

## はじめに

ベプリジルは抗不整脈剤の第IV群に分類される抗不整脈薬であり、他の薬剤が無効な頻脈性不整脈に対して使用される。抗不整脈薬の中でアミオダロンやカルシウム拮抗剤は、しばしば薬剤性肺障害をきたすことが知られているが<sup>①～③</sup>、ベプリジルによる肺障害の文献報告は、我々が調べ得た限りでは、2報認められるのみである。今回、ベプリジルによると考えられる薬剤性間質性肺炎の1例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：66歳、男性。

主訴：労作時息切れ。

既往歴：平成13年に発作性心房細動。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：特記事項なし。喫煙歴なし。

職業歴：元教員。

現病歴：平成13年より発作性心房細動と診断され、種々の抗不整脈薬による内服加療が投与された。平成14年11月よりアミオダロン200mg/日が投与されたが、不整脈のコントロールが不良であったため、平成15年4月28日よりベプリジル200mg/日に変更された。それ以降は、発作性心房細動の回数は減少した。6月10日

より、徐々に労作時息切れを自覚するようになり、増悪するため、6月20日近医を受診し、胸部単純X線にて両下肺野にスリガラス状陰影を指摘された。また、動脈血液ガス分析にて低酸素血症が認められた。薬剤性肺炎が疑われたためベプリジルの投与を中止された。しかし、低酸素血症が遷延するため、6月24日精査のため当科入院となった。

入院時現症：身長168cm、体重62kg、血圧130/60mmHg、脈拍80回/分(整)、呼吸数16回/分、体温35.9℃、チアノーゼは認めない。結膜は貧血、黄疸なく、表在リンパ節は触知しなかった。頸静脈の怒張も認めなかった。心音には異常なく、胸部聴診上、両側側背下部を中心 fine cracklesを聴取した。腹部に異常なく、四肢の浮腫、ばち状指は認めなかった。

入院時検査所見（Table 1）：検血では軽度の貧血を認め、血液生化学検査ではCRP、γ-GTPの上昇を認めた。また、免疫血清検査では、IgG、IgA、IgEが上昇しており、抗核抗体値、抗SS-A抗体値の上昇を認めた。しかし、膠原病を示唆する臨床所見は認めなかった。KL-6、SP-Aは正常で、SP-Dの軽度上昇を認めた。検索した限りでは、ウイルス抗体値の上昇は認めなかった。動脈血液ガス分析では低酸素血症を認めた。肺機能検査では、肺活量および一秒率は正常であったが、拡散能の著しい低下を認めた。24時間心電図では、2回の発作性心房細動がみられ、その持続時間は各々2時間30分、13時間50分であった。心エコー検査は、左室拡張能が軽度低下していたが、収縮機能は正常であった。

当科入院時の胸部単純X線（Fig. 1）では、両下肺野

〒879-5593 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘1-1

大分大学医学部第3内科

(受付日平成17年1月7日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		IgG	1,748.8 mg/dl
WBC	6500/mm <sup>3</sup>	IgA	644.0 mg/dl
Neut.	66.5%	IgM	186.0 mg/dl
Lymp.	21.4%	IgE	755.4 mg/dl
Eosino.	1.6%	C3	132.4 mg/dl
Baso.	0.4%	C4	17.3 mg/dl
Mono.	10.1%	ANA	×320
RBC.	352 × 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	Anti-SS-A Ab	139.7
Hb.	11.4 g/dl	Anti-SS-B Ab	7.3
Ht.	33.7%	Anti-Jo1 Ab	12.9
Plt.	293 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	β-D glucan	0.6 pg/ml
Blood chemistry			
TP	7.63 g/dl	Arterial blood gas analysis (Room air)	
Alb	4.04 g/dl	pH	7.437
T-bil	0.29 g/dl	PaO <sub>2</sub>	61.1 torr
GOT	23.7 IU/l	PaCO <sub>2</sub>	38.6 torr
GPT	27.7 IU/l	HCO <sub>3</sub> −	25.6 mEq/l
LDH	370 IU/l	SaO <sub>2</sub>	89.2%
γ-GTP	217 IU/l	BALF cell analysis	
ALP	608 IU/l	Cell concentration	0.7 × 10 <sup>5</sup> /ml
CK	45 IU/l	MΦ.	60.8%
BUN	17.7 mg/dl	Lym.	22.6%
Cre	0.89 mg/dl	Neut	10.7%
Na	140.9 mEq/l	Eosino.	6.0%
K	4.68 mEq/l	CD4/CD8 ratio	0.69
Cl	105.2 mEq/l	Spirogram	
Serology			
CRP	5.03 mg/dl	VC	3.02 L
KL-6	287 U/ml	%VC	88.8%
SP-A	9.5 ng/ml	FEV <sub>1.0</sub>	2.72 L
SP-D	255 U/ml	FEV <sub>1.0</sub> %	89.5%
sIL-2R	926 U/ml	%D <sub>Lco</sub>	47.4%

に線状網状陰影を認めた。胸部CT (Fig. 2) では、両側下肺の胸膜面よりやや内側において、胸膜と平行に分布する帯状の微細な粒状影と散在性に分布するスリガラス状陰影を認めた。

6月25日に右B5<sub>b</sub>より施行した気管支肺胞洗浄液(BALF)の解析では、リンパ球、好中球および好酸球の増加とCD4/CD8比の低下を認めた。BALFの一般細菌、抗酸菌検査では塗抹、培養とも陰性であった。右S9より採取したTBLBでは、肺胞中隔へのリンパ球、マクロファージを主体とした炎症細胞浸潤と肺胞腔内における幼弱な肉芽形成を認め、器質化肺炎様の組織像であった。(Fig. 3)

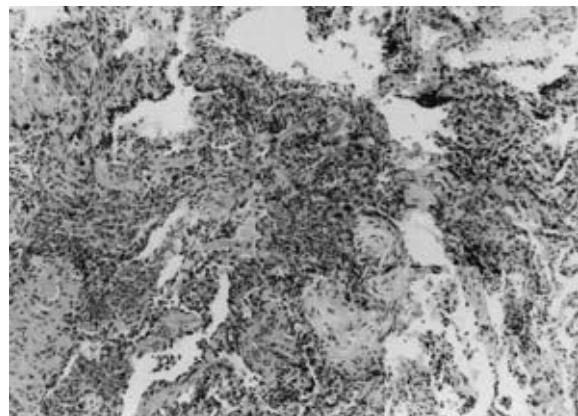
入院時に施行したアミオダロンとベブリジルに対する薬剤リンパ球刺激試験では、Stimulation index(SI)%は、アミオダロンで104%、ベブリジルで93%と陰性であった。また、パッチテストでも、両薬剤とともに陰性であった。

臨床経過 (Fig. 5)：病歴上、ベブリジルあるいはアミオダロンによる薬剤性間質性肺炎が最も疑われたので、酸素投与とベブリジル中止のみで経過観察を行った。ベブリジル中止により、PaO<sub>2</sub>は安静時大気下にて61Torrから77Torrへと改善したが、%D<sub>Lco</sub>の改善は47.7%から52.0%へと不十分であり、また、画像所見においても改善が乏しかったため、第13病日よりプレドニゾロン30mg/日を投与開始した。投与7日後の動脈血ガス所見では、PaO<sub>2</sub>90Torrと著明な改善が得られ、第19病日の胸部CTでも、ステロイド開始前と比べ明らかな陰影の改善を認めた(Fig. 4)。その後、ステロイドを漸減し、10mg/日となった時点で退院したが、退院直前の%D<sub>Lco</sub>は80%に改善していた。難治性の心房細動に関しては、現在ワーファリンによる抗凝固療法にて経過観察中である。

また、8月21日よりプレドニゾロンの内服を終了し、その後約1年経過しているが間質性肺炎の再発は認めて



**Fig. 1** Chest X-ray film showing faint ground-glass opacity in both lower lung fields and linear opacity in the left lower field.



**Fig. 3** Transbronchial lung biopsy specimen of the right lower lung (S9) showing alveolar septal thickening with mononuclear cell infiltrates and intraalveolar organization.



**Fig. 2** Chest CT scans showing reticular infiltrates and ground-glass opacities in the base of both lungs.



**Fig. 4** Chest CT scans showing the improvement of reticular infiltrates and ground-glass opacity.

いない。

## 考 察

本症例は、ベブリジルを投与後2カ月して労作時息切れが出現し、同薬剤の中止により不十分ながら低酸素血症、肺機能、CT所見の改善傾向がみられ、また、TBLB、BALにて薬剤性間質性肺炎に合致する所見が得られたことから、ベブリジルによる薬剤性間質性肺炎と診断した。アミオダロンが薬剤性間質性肺炎を誘発することはよく知られているが<sup>1)~3)</sup>、本症例ではアミオダロン内服期間中は肺障害の徵候はなく、中止後2カ月経過した時点で間質性肺炎を発症した。その発症した時期はちょうどベブリジル投与開始後約2カ月経過した時点であった。また入院時認められたCRP高値と低酸素血症は、ベブリジルの内服を中止したのみでいずれも改善した。

以上の臨床経過からベブリジルによる間質性肺炎が強く疑われた。文献的に、アミオダロンによる薬剤性間質性肺炎は遅発性に生じることも報告されているが、アミオダロン肺障害は、一日投与量400mg以上の症例で発症することが多く<sup>4)</sup>、本症例では一日投与量が200mgと少量であった。また、アミオダロンによる肺病理所見は、肺胞腔内に泡末状マクロファージの集簇をともなう間質性肺炎であり、本症例のように閉塞性細気管支炎・器質化肺炎(BOOP)様の組織像をとることは稀であること<sup>5)</sup>などから、アミオダロンによる薬剤性間質性肺炎は否定的と思われた。

本症例では、急性期において抗核抗体価、SS-A抗体価の上昇を認めた。薬剤が原因となり抗核抗体が陽性になることがあるが、ベブリジルと同じ抗不整脈剤であるプロカインアミドは、膠原病を誘発することが知られて

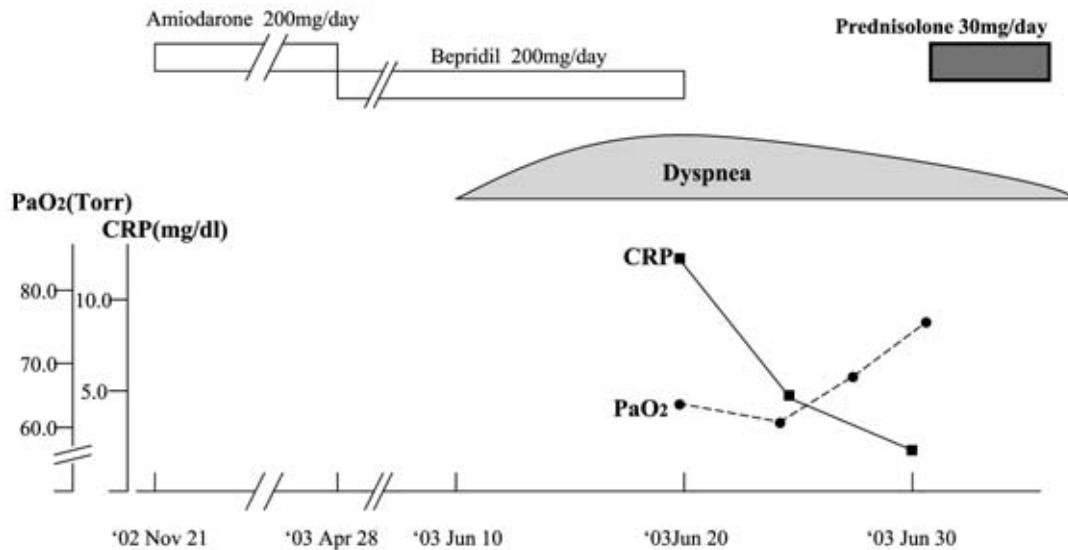


Fig. 5 Clinical course

る<sup>6)</sup>。ベプリジルが膠原病を発症させたという報告は今まで報告されていない。また Tan によると、健常人でも抗核抗体値 × 320 が 3.3% にみられるとされている<sup>7)</sup>。以上より本症例において抗核抗体値の上昇は偶発的である可能性がある。しかし、回復期に抗核抗体値、SS-A 抗体値を測定していないので、確定的なことは言えないが、ベプリジルにより惹起された肺障害のメカニズムの一端と関連して、一過性に生じた可能性も考えられる。また、抗 SS-A 抗体が高値であったが、シルマーテスト、ガムテストは陰性であり、シェーグレン症候群の合併は否定的であった。さらにステロイド治療が終了し、約 1 年経過した時点でも、間質性肺炎の再発、膠原病を示唆する症状を認めない。以上より本症例の間質性肺炎の原因に関しては、膠原病による間質性肺炎の可能性は低いと思われる。最終的に以上のことを考慮し、ベプリジルによる薬剤性間質性肺炎と診断した。

薬剤性間質性肺炎の原因薬剤は多岐にわたり、現在までに 200 種類に及ぶ薬剤の記載があるが<sup>8)</sup>、ベプリジルが原因と考えられた薬剤性間質性肺炎の論文報告は我々の調べ得た限りでは Vasilomanolakis ら<sup>9)</sup>、Gaku ら<sup>10)</sup>の 2 例しかない。その中で、胸部 CT 画像を呈示した報告では<sup>10)</sup>、胸膜面よりやや内側に胸膜と平行するように線状網状陰影が分布しており、本症例の CT 画像と類似している点は興味深い。本症例では、ベプリジルに対する DLST、パッチテストはいずれも陰性であった。薬剤性肺障害の診断には、両テストが頻用されるが、それらの陽性率は必ずしも高くなく、また、薬剤によって陽性率に大きな差がある<sup>11)12)</sup>。DLST は偽陽性が多く本試験が陽性であっても確定診断には至らず、反対に陰性であっ

ても薬剤の関与を否定する根拠にはならないとされている<sup>13)14)</sup>。すなわち、薬剤性肺炎の診断には、臨床経過、胸部画像所見、肺機能検査、肺病理組織所見などで総合的になされるものであり、DLST やパッチテストは絶対的ではなく、あくまでも補助的な役割であると考えられる<sup>12)15)</sup>。

薬剤性肺炎は発症機序により、細胞障害性とアレルギー性に分類される<sup>16)17)</sup>。前者の代表は抗癌剤によるものであるが、用量依存性で細胞毒性により肺実質障害を生じる。一方、後者は III 型あるいは IV 型アレルギー反応にもとづく肺障害で、抗生素や抗炎症剤が代表的薬剤であり、抗不整脈薬の多くがこれに属する<sup>11)</sup>。アレルギー性機序による肺障害を誘発する薬剤では、ステロイドの反応が良好であるが、細胞障害性のものは、ステロイドの反応性が悪くしばしば難治性である。ちなみにベプリジルによる肺障害では、Vasilomanolakis ら<sup>9)</sup>の報告例のように容量依存性に発症したと思われる症例、あるいは、Gaku ら<sup>10)</sup>の報告症例のように少量投与にて短期間で発症し、DLST 高値を示す症例が報告されている。従ってベプリジルによる肺障害機序には細胞障害性とアレルギー性の両者が関与する可能性がある。

薬剤性肺炎の治療は、まず薬物中止であり、改善の悪い症例に対してはステロイド療法が行われる。本症例は、ベプリジル中止にて自然軽快傾向を示したものの、低酸素血症の改善が不十分で、またスリガラス陰影が遷延化していたため、ステロイド投与を行った。ステロイド投与後は低酸素血症、画像所見の著しい改善が得られた。薬剤性肺炎では、薬剤の種類、ホストの状況によっては、ステロイド導入の遅れが不可逆的な肺線維化をもたらす

とも考えられる。薬剤中止のみで十分な改善が得られない場合には、時期を逸すことなくステロイド治療を開始することが大切であると考えられる。

## 文 献

- 1) 坂巻文雄, 田口敦史, 清水 渉, 他:アミオダロンによる肺傷害の病型とモニタリング. *Prog Med* 2001; 21: 1559—1565.
- 2) Dusman RE, Stanton MS, Miles WM, et al: Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 1990; 82: 51—59.
- 3) Pitcher WD: Amiodarone pulmonary toxicity. *Am J Med Sci* 1992; 303: 206—212.
- 4) Myers JL: Pathology of drug-induced lung disease. In: Katzenstein A-LA, Askin FB, eds. *Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease*. 2nd ed, Saunders, Philadelphia, 1990; 113—115.
- 5) Myers JL, Kenedy JI, Plumb VJ: Amiodarone lung: Pathologic findings in clinically toxic patients. *Hum Pathol* 1987; 18: 349—354.
- 6) Blomgren SE, Condemi JJ, Vaughan J, et al: Procainamide-Induced Lupus Erythematosus. *Am J Med* 1972; 52: 338—348.
- 7) Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al: Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1601—1611.
- 8) 中川和子, 宮島真史, 安藤正幸: 薬物による間質性肺炎. *臨床医* 1998; 24: 2424—2429.
- 9) Vasilomanolakis EC, Goldberg NM: Bepridil-induced pulmonary fibrosis. *Am Heart J* 1993; 126: 1016—1017.
- 10) Gaku S, Naoshi K, Teruhiko A: A case of bepridil induced interstitial pneumonitis. *Heart* 2003; 89: 1415.
- 11) 佐藤健夫, 猪熊茂子: 薬剤性間質性肺炎. *Rheumatology* 2002; 28: 166—173.
- 12) 鈴木幹三, 足立 晃, 松浦 徹, 他: 薬剤性肺臓炎 12例の臨床的検討. *日胸疾会誌* 1991; 29: 698—702.
- 13) 滝口恭男, 山口哲生: 薬剤性肺炎の診断と治療. *呼吸器科* 2003; 4: 7—12.
- 14) 安井正英, 藤村政樹: 薬剤誘起性呼吸器疾患の臨床—DLSTとチャレンジテストの意義—. *日胸* 2003; 62: 885—891.
- 15) 島田達也, 松村克己, 東輝一朗, 他: ミノサイクリンによると考えられる薬剤誘起性肺炎の2例. *日胸疾会誌* 1995; 54: 650—655.
- 16) Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA: Drug induced pulmonary disease. Part 1; cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 321—340.
- 17) Cooper JA Jr, White DA, Matthay RA: Drug induced pulmonary disease. Part 2; noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 488—505.

## Abstract

### A case of drug-induced pneumonitis due to bepridil

Fumiko Okubo, Masaru Ando, Yoshinori Ashihara, Toshiyuki Okubo, Takahiro Nishitake, Takeo Ito, Osamu Matsuno, Tetsujiro Fukami, Eishi Miyazaki and Toshihide Kumamoto  
Third Department of Internal Medicine, Oita University Faculty of Medicine

A 66-year-old man had been given bepridil for the treatment of atrial fibrillation since April 28, 2002. The patient developed exertional dyspnea with hypoxemia in the middle of June 2002 and was admitted to our hospital. The chest X-ray and chest CT scans showed diffuse reticulonodular infiltrates in the lower lung fields. Pulmonary function tests revealed depletion of diffusion capacity for carbon monoxide. Bronchoalveolar lavage fluid contained increased percentages of lymphocytes, neutrophils and eosinophils, and a CD4/8 ratio was low. The transbronchial lung biopsy specimens demonstrated alveolar septal thickening with infiltration of mononuclear cells and intraalveolar organization. As drug-induced pneumonitis was suspected, bepridil was discontinued, resulting in improvement of dyspnea and hypoxemia. The patient was then treated with corticosteroid, which led to complete resolution of infiltration on chest X-ray. According to the clinical data consistent with drug-induced pneumonia, the prompt improvement after cessation of bepridil and the absence of other possible causes, we diagnosed this case as bepridil-induced pneumonitis.