

## ●症 例

クロピドグレル (Clopidogrel; プラビックス<sup>®</sup>) による薬剤性肺炎が疑われた1例

玉垣 学也<sup>1)</sup> 松下 晴彦<sup>2)</sup> 鈴木 倫弘<sup>2)</sup>  
 渡邊 徹也<sup>3)</sup> 山田 政司<sup>2)</sup> 平田 一人<sup>3)</sup>

要旨：症例は65歳男性。他院で狭心症と診断され、経皮的冠動脈形成術後、クロピドグレルを含む内服薬を開始されていた。投与6カ月後に撮影した胸部X線写真にて両側浸潤影を指摘され、精査加療目的にて当院紹介入院となった。自覚症状はないもののCRP、ESRの上昇、気管支肺胞洗浄液所見でリンパ球の増加、CD4/CD8の低下が認められた。当初は器質化肺炎を疑い、クロピドグレルの内服を継続したままプレドニゾロンを30mg/dayで開始したところ、胸部X線所見の改善はみられなかったが、クロピドグレルに対する薬剤リンパ球刺激試験が陽性であったため、クロピドグレルをチクロピジンに変更したところ胸部異常影の改善がみられた。検索の範囲内では類似の抗血小板薬のチクロピジンによる薬剤性肺炎の報告は散見されるが、クロピドグレルの薬剤添付文書にはまれな副作用として間質性肺炎の記載はあるものの、海外においてもクロピドグレルによる薬剤性肺炎の報告例はない。本症例はクロピドグレルでも薬剤性肺炎が起りうることを示唆した最初の報告例である。

キーワード：薬剤性肺炎、クロピドグレル、薬剤リンパ球刺激試験 (DLST)、プレドニゾロン

Drug induced pneumonia, Clopidogrel, Drug lymphocyte stimulation test (DLST), Prednisolone

## 緒 言

クロピドグレルは抗血小板薬の1つであり、心筋梗塞や脳梗塞などの心血管イベントを抑制する上で大きな役割を果たしている。検索の範囲において発売以来クロピドグレルによる薬剤性肺炎の報告例はなく、今回我々は薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) にて陽性を確認し、薬剤中止とステロイド投与にて改善したクロピドグレルによる薬剤性肺炎の1例を経験したので若干の文献の考察を加え報告する。

## 症 例

65歳、男性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：喫煙60本/日を40年間。

現病歴：糖尿病にて他院で治療中であったが、平成20年4月に狭心症と診断され、経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 後抗血小板薬のクロピドグレルを含む内服治療を受けていた。退院後は外来治療を続けていたが、10月27日に撮影した胸部X線写真で異常陰影を認めたため当院呼吸器内科を紹介され、10月30日精査加療目的にて入院となった。

入院時現症：身長174cm、体重70kg、血圧150/80mmHg、脈拍67/分・整、体温36.4℃、ばち指、皮疹なし、リンパ節腫大なし、心雑音なし、呼吸音異常なし、腹部異常なし、神経学的所見なし。

入院時検査所見 (Table 1)：生化学血液検査では空腹時血糖、HbA1cが上昇しており、耐糖能異常を認めた。ESR 20mm/hr、CRP 0.76mg/dlと軽度上昇していた。またKL-6が1,080U/mlと上昇していた。平成20年4月以降に新たに投与された薬剤についてDLSTを実施したところ、クロピドグレルが陽性であった (Table 2)。肺機能検査ではDLcoの低下が認められた。胸部X線写真では、両側肺門部を中心に浸潤影、一部結節影を認めた (Fig. 1-a)。また胸部CTでは、両側肺門部を中心とした両側の多発性の浸潤影を認めた (Fig. 1-b)。

入院後経過：入院後気管支鏡検査を行ったが、クロピドグレル、バイアスピリンを投与していたため経気管支肺生検 (TBLB) は実施せず、気管支肺胞洗浄 (BAL)

〒544-0004 大阪府大阪市生野区巽北3-20-29

<sup>1)</sup>育和会記念病院呼吸器内科

〒594-0071 大阪府和泉市府中町4-10-10

<sup>2)</sup>和泉市立病院

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

<sup>3)</sup>大阪市立大学大学院呼吸器病態制御内科学

(受付日平成21年10月16日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		ALT	13 IU/L	KL-6	1,080 U/ml
WBC	5,700/ $\mu$ l	ALP	221 IU/L	MPO-ANCA	<10 EU
Neu	67.6%	LDH	173 IU/L	PR3-ANCA	<10 EU
Ly	20.2%	BUN	12.2 mg/dl	BALF	
Mo	7.8%	Cr	0.8 mg/dl	Total cell counts	
Eo	3.9%	Na	141 mEq/L		3.1 $\times$ 10 <sup>5</sup> /ml
RBC	454 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	K	4.4 mEq/L	Neutrophil	1.8%
Hb	14.3 g/dl	FBS	169 mg/dl	Lymphocyte	29.6%
Ht	41.8%	HbA1c	7.6%	Eosinophil	1.8%
PLT	24.4 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	Serology		Macrophage	66.8%
ESR	20 mm/hr	CRP	0.76 mg/dl	CD4/CD8	0.28
Biochemistry		CEA	5.97 ng/dl		
AST	16 IU/L	$\beta$ -D glucan	<5.0 pg/ml		

Table 2 Drug lymphocyte stimulation test of the present case

Drug lymphocyte stimulation test	cpm	S.I (%)	judgement
Valsartan	229	150	negative
Clopidogrel	291	191	positive
Aspirin	192	126	negative
Control	152		

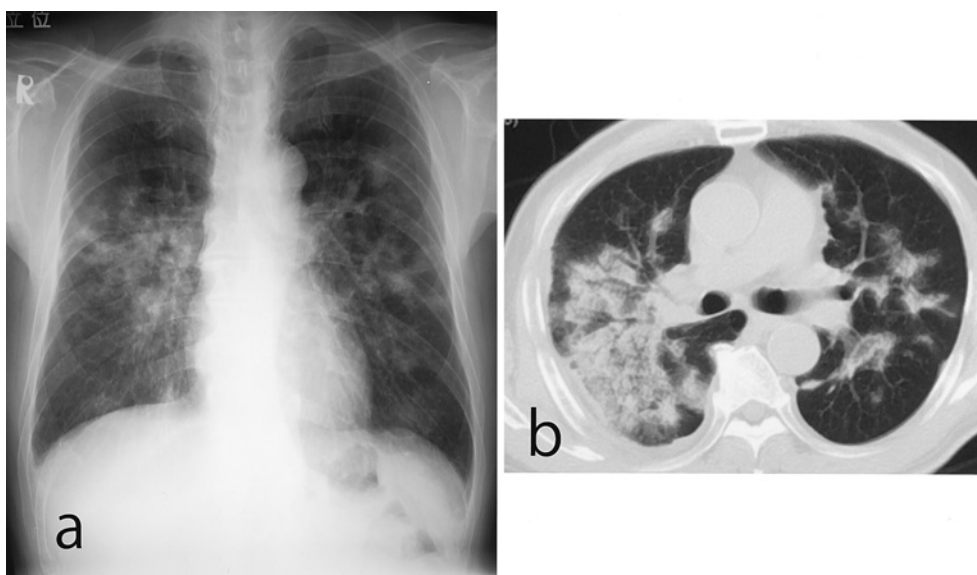


Fig. 1 Chest X-ray film on admission (a) shows infiltration in both lung fields. Chest CT scan on admission (b) shows infiltration and multiple nodules in both lung fields.

のみ施行した。右B<sup>4</sup>で施行したBALFの細胞分画ではリンパ球が29.6%と上昇しており、CD4/CD8比は0.28と低値であった。入院時の画像所見、BALF所見より当初は器質化肺炎を疑いプレドニゾロン30mg/dayで治療を開始した。11月5日に撮影した胸部X線写真では陰影の改善はみられなかった (Fig. 2-a)。ただ、薬剤

性肺炎の可能性も考慮し、入院時に実施したDLSTでクロピドグレルが陽性であったため、当院循環器内科に相談し、クロピドグレルをチクロピジンに変更したところ、11月12日の胸部X線写真で陰影の改善がみられた (Fig. 2-b)。治療後KL-6は低下したが、CRPは上下変動していた。その後、肺の陰影は完全には改善しないも

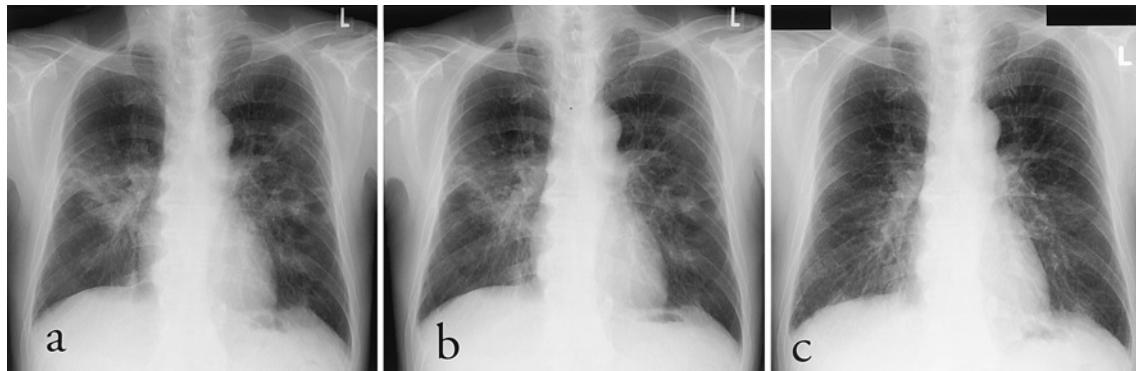


Fig. 2 (a) Chest X ray film on November 5, 2008 shows no change compared with the infiltrative shadow on admission. (b) Chest X ray film on November 12, 2008 shows improvement in the invasive shadow. (c) Chest X ray film on April 13, 2009 shows a marked improvement.

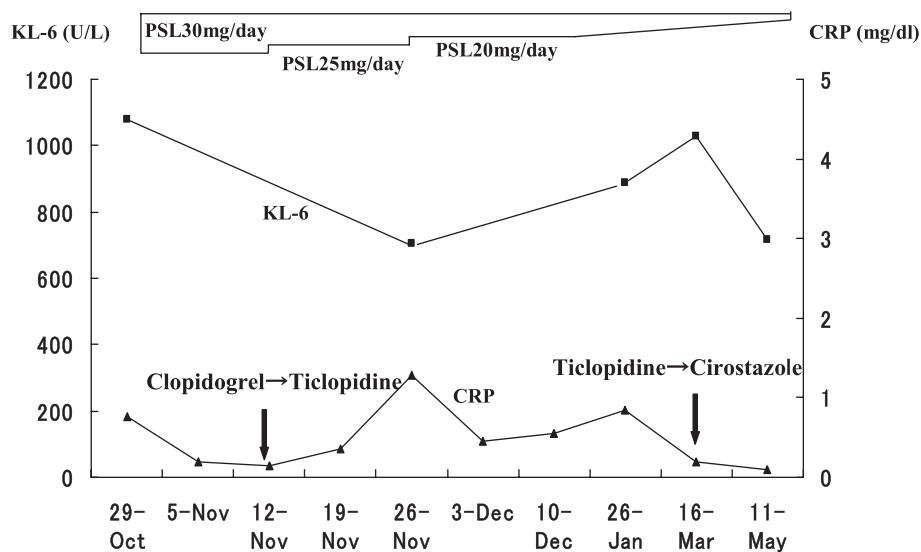


Fig. 3 Clinical course

の、プレドニゾロンを20mg/dayまで漸減し、12月16日退院となった。その後ステロイドの減量を行ったが、胸部X線写真上陰影が完全に消失することはなく、血液検査上CRPも陰性化することはなかった。チクロピジンによるアレルギー反応の可能性も考えられたため、再度循環器内科に相談し、平成21年3月16日に抗血小板薬をチクロピジンからシロスタゾールに変更したところ、1カ月後の胸部X線写真で両側肺門部にみられた浸潤影はほぼ完全に消失し (Fig. 2-c), CRPは陰性化した (Fig. 3)。

## 考 察

今回我々はクロピドグレルに伴う薬剤性肺炎が疑われた症例を経験した。薬剤性肺炎は治療薬剤によって誘発された肺炎であり、原因薬剤としては日本医薬品集に掲載されている薬剤のうち、1,232品目が示されている<sup>1)</sup>。

以前より抗癌剤、抗生剤、免疫抑制剤、漢方、インターフェロンなどが原因薬剤として報告されているが、抗血小板薬による薬剤性肺炎の報告は非常に少ない<sup>2)~4)</sup>。さらにクロピドグレルは薬剤添付文書にはまれな副作用として間質性肺炎の記載はあるものの、本邦で平成18年5月に販売されて以来薬剤性肺炎の報告はない。また海外においても検索の限り薬剤性肺炎の報告例はみられない。

現在クロピドグレルは脳梗塞や急性冠症候群の再発予防目的に広く用いられている薬剤であり、これまで副作用として出血傾向、顆粒球減少症、血栓性血小板減少性紫斑病、肝障害が主に報告されている<sup>5)</sup>。また極めて頻度は低いがクロピドグレルによる肺胞出血の報告もあり<sup>6)</sup>、本症も当初はその可能性が考えられたが、BALFが淡黄色透明であり、肺胞出血については否定的であった。

本症は①クロピドグレル投与6カ月後に胸部X線と両側肺門を中心とした浸潤影および一部結節影が認められた②クロピドグレル投与中止後その改善がみられた③クロピドグレルに対するDLSTが陽性であった④その他の疾患を積極的に示唆する所見がなかったことからクロピドグレルによる薬剤性肺炎が強く疑われた。

本症ではクロピドグレルからチクロピジンに変更後、一旦胸部X線写真上両側肺門の浸潤影の改善がみられたが、完全に陰影は消失せず、血液検査上CRPは陰性化しなかった。しかし、平成21年3月16日に抗血小板薬をチクロピジンからシロスタゾールに変更したところ、1カ月後の胸部X線で両側肺門部にみられた浸潤影はほぼ完全に消失し、CRPは陰性化した。クロピドグレルは側鎖にカルボメキシメチル基をもつ点で構造的にチクロピジンと異なるが<sup>7)8)</sup>、クロピドグレルとチクロピジンはともにチエノピリジン骨格を有している。平成21年5月現在までプレドニゾロンが少量ながら投与されていたため、チクロピジンについてDLSTを施行していないが、チクロピジンについてもクロピドグレルと同様にアレルギー反応を生じた可能性が疑われる。

本症によりクロピドグレルでも同様に薬剤性肺炎が生じる事が示唆された。チクロピジン、クロピドグレルなどの抗血小板薬は冠動脈疾患や脳梗塞患者において頻用されており、たとえ頻度は低いとはいえ、その導入後は血液検査だけではなく、息切れなどの呼吸器症状に対する問診や定期的な胸部X線の撮影についても考慮される必要があると考える。

なお、本論文の要旨は第73回日本呼吸器学会近畿地方会

にて発表した。

## 引用文献

- 1) 日本呼吸器学会編. 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン. メディカルレビュー社, 2006.
- 2) Nakamura R, Imamura T, Onitsuka H, et al. Interstitial pneumoniae induced by Ticlopidine. *Circ J* 2002; 66: 773—776.
- 3) Persoz CF, Cornella F, Kaeser P, et al. Ticlopidine-induced interstitial pulmonary disease. A case report. *Chest* 2001; 119: 1963—1965.
- 4) 渡辺正樹, 町田健太郎, 東元一晃, 他. 多発結節影を呈した Ticlopidine (パナルジン<sup>®</sup>) による薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 1999; 37: 841—845.
- 5) Andersohn F, Hagemann FG, Garbe E. Thrombotic thrombocytopenic purpura/haemolytic uraemic syndrome associated with Clopidogrel: Report of two new cases. *Heart* 2004; 90: e57.
- 6) Gill DS, Ng K, Ng KS. Massive pulmonary haemorrhage complicating the treatment of acute coronary syndrome. *Heart* 2004; 90: e15.
- 7) Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of Ticlopidine and Clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998; 29: 394—405.
- 8) Moussa I, Oetgen M, Roubin G, et al. Effectiveness of Clopidogrel and aspirin versus Ticlopidine and aspirin in preventing stent thrombosis after coronary stent implantation. *Circulation* 1999; 18: 2364—2366.

**Abstract****A case of drug-induced pneumonia caused by clopidogrel**

Gakuya Tamagaki<sup>1)</sup>, Haruhiko Matsushita<sup>2)</sup>, Tomohiro Suzumura<sup>2)</sup>, Tetsuya Watanabe<sup>3)</sup>,  
Seiji Yamada<sup>2)</sup> and Kazuto Hirata<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Ikuwakai Memorial Hospital

<sup>2)</sup>Department of Internal Medicine, Izumi City Hospital

<sup>3)</sup>Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka City University

A 65-year-old man, who had been given a diagnosis of angina pectoris, developed pneumonia 6 months after the initiation of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. Chest radiography showed bilateral invasive shadows, and he was admitted to our hospital. He was asymptomatic, but his C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate were elevated. A lymphocyte stimulation test (DLST) with clopidogrel was positive, and bronchoalveolar lavage fluid showed an increase in lymphocytes and a decrease in the CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio. We noticed no radiologic improvement a week after prednisolone therapy (30mg/day) with clopidogrel as stated. However, the airspace consolidation had slightly reduced after clopidogrel was halted. We found a few cases of ticlopidine-induced pneumonia, in the literature, but we found no cases of pulmonary adverse events caused by clopidogrel. To the best of our knowledge this is the first case of clopidogrel-induced pneumonia.