

●症 例

KL-6 が高値を呈したバルサルタンによる薬剤性肺炎の 1 例

高倉 晃 久保田 勝 大谷 咲子
上遠野 健 山本 倫子 益田 典幸

要旨：症例 64 歳男性。高血圧症でバルサルタン内服を開始。約 2 カ月後に咳嗽，労作時呼吸困難が出現し，当院を紹介受診した。胸部 X 線写真で両側下肺野の浸潤影，胸部 CT で両側びまん性にスリガラス影と浸潤影，牽引性気管支拡張を認め，血清 KL-6 は 7,360 U/ml と著明に増加していた。バルサルタン中止後も症候の改善は認められなかったが，バルサルタンに対するリンパ球刺激試験が陽性であり，臨床経過と併せて同薬による薬剤性肺炎と診断した。ステロイド治療により症状，画像所見，血清 KL-6 は次第に改善した。高血圧症の第一選択薬の一つとしてバルサルタンを含むアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の使用頻度が増加しているが，薬剤性肺炎合併の可能性を常に考慮すべきと考える。また，KL-6 は薬剤性肺炎の臨床経過を反映しているとの報告があり，KL-6 高値の薬剤性肺炎ではステロイド治療の導入を検討すべきと考えられた。

キーワード：バルサルタン，薬剤性肺炎，KL-6，リンパ球刺激試験

Valsartan, Drug-induced pneumonitis, KL-6, Drug lymphocyte stimulation test

はじめに

バルサルタン (valsartan) をはじめとしたアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB) は降圧薬としてのみならず，臓器保護作用を有することから，本邦では Ca 拮抗薬に次いで頻用されている¹⁾。副作用は低頻度とされていたが，使用の増加に伴い ARB による薬剤性肺炎の報告も散見されるようになり，本邦では，3 例のバルサルタンによる薬剤性肺障害が報告されている^{2)~4)}。今回我々は KL-6 が著増し，ステロイド治療により軽快したバルサルタンによる薬剤性肺炎の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：64 歳，男性。

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難。

既往歴：54 歳 胃潰瘍。

生活歴：喫煙歴 40 本/日 (約 40 年間)，飲酒歴 ウイスキー水割り 5 杯/日。

職業歴：設計士。

現病歴：2004 年から慢性肺気腫の診断で経過観察されていた。2007 年 1 月，人間ドックで高血圧を指摘さ

れ，前医を受診。同年 6 月 4 日からバルサルタンによる内服治療を開始された。8 月になって咳嗽と労作時呼吸困難を自覚。8 月 6 日からアムロジピン (amlodipine) を追加されたが，徐々に労作時呼吸困難が増強。8 月 27 日前医受診時，胸部 X 線写真で異常陰影を指摘され，9 月 11 日に当院を紹介受診した。室内気吸入下の SpO₂ は 94% で呼吸不全は認められなかった。薬剤性肺障害を疑われ，バルサルタンを中止して経過観察されるも自覚所見が改善せず，精査加療目的にて 10 月 5 日に入院した。

入院時現症：体温 35.8℃。血圧 130/90mmHg。脈拍 84/分 (整)。呼吸数 20/分。SpO₂ 90% (室内気吸入下)。意識清明。貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。胸部：肺野両側背部に fine crackles 聴取，心音 純。腹部：平坦・軟。四肢：浮腫なし，チアノーゼ・ばち指なし。神経学的所見：異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：O₂ 2L/分吸入下で PaO₂ 62.6 Torr と低酸素血症を認めた。白血球数と CRP の増加は認められなかった。KL-6, SP-A, SP-D がいずれも著明に増加していた。

胸部 X 線写真 (Fig. 1)：両側中下肺野にかけてスリガラス影と air bronchogram を伴う浸潤影を認めた。

胸部 CT 所見 (Fig. 1)：両肺びまん性非区域性に気管支血管束に沿ってスリガラス影と浸潤影を認め，牽引性気管支拡張像も認めた。胸膜直下は正常肺を維持していた。

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	6,800/ μ l	CRP	<0.1 mg/dl
Neut	67.3%	KL-6	7,360 U/ml
Eos.	4.5%	SP-A	115 ng/ml
Lymph.	17.6%	SP-D	899 ng/ml
Mono.	10.0%	Blood gas analysis (O ₂ 2 L/min)	
Baso.	0.6%	pH	7.435
RBC	468 \times 10 ⁴ / μ l	PaCO ₂	37.5 Torr
Hb	15.7 g/dl	PaO ₂	62.6 Torr
Ht	45.5%	HCO ₃ ⁻	24.6 mEq/L
Plt	23.5 \times 10 ⁴ / μ l	BE	0.7 mEq/L
Biochemistry		SaO ₂	93.7%
T.P.	6.5 g/dl	BALF	
T.Bil.	0.3 g/dl	Recovery	51/100 ml
ALT	25 IU/L	Cell count	1.90 \times 10 ⁵ /ml
AST	18 IU/L	AM	41.6%
AIP	216 IU/L	Eos.	5.2%
LDH	199 IU/L	Lymph.	51.8%
BUN	13 mg/dl	PMN	1.0%
Creat.	0.80 mg/dl	CD4/8	0.17
Na	141 mEq/L	Culture	normal flora
K	4.1 mEq/L		AFB (-)
Cl	103 mEq/L	Cytology	Class II
		DLST (S.I.)	
		Valsartan	216% (+)
		Amlodipine	116% (-)

入院後経過：入院後、アムロジピンの内服を中止。入院第1病日に気管支鏡検査を施行した。右B¹aで気管支肺胞洗浄を、右B¹a、B²aおよびB³aで経気管支肺生検を施行した。気管支肺胞洗浄液でリンパ球が著増、好酸球も軽度増加していた (Table 1)。経気管支肺生検では、HE染色とEVG染色共にリンパ球浸潤と線維化を伴う肺胞壁の肥厚を認め、胞隔炎の所見であった (Fig. 2)。入院後も症状の改善が認められず、入院第9病日よりPSL 30mg/日で治療を開始した。その後、自覚症状、動脈血ガス所見、画像所見ともに改善し、ステロイドは約2カ月で漸減、中止した。入院時に施行した薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test: DLST) ではバルサルタンのみ陽性であり (Table 1)、臨床所見と併せて、バルサルタンによる薬剤性肺炎と診断した。スリガラス影は、約1年後にほぼ消失した (Fig. 3)。血圧コントロール不良で、本人の希望がありアムロジピンを再開したが、肺炎の増悪は認められず、現在も内服継続中である。

考 察

「日本呼吸器学会薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン」⁵⁾では、過敏性反応による薬剤誘発性肺障害の診断基準として、①薬剤投与開始後の肺臓炎、②

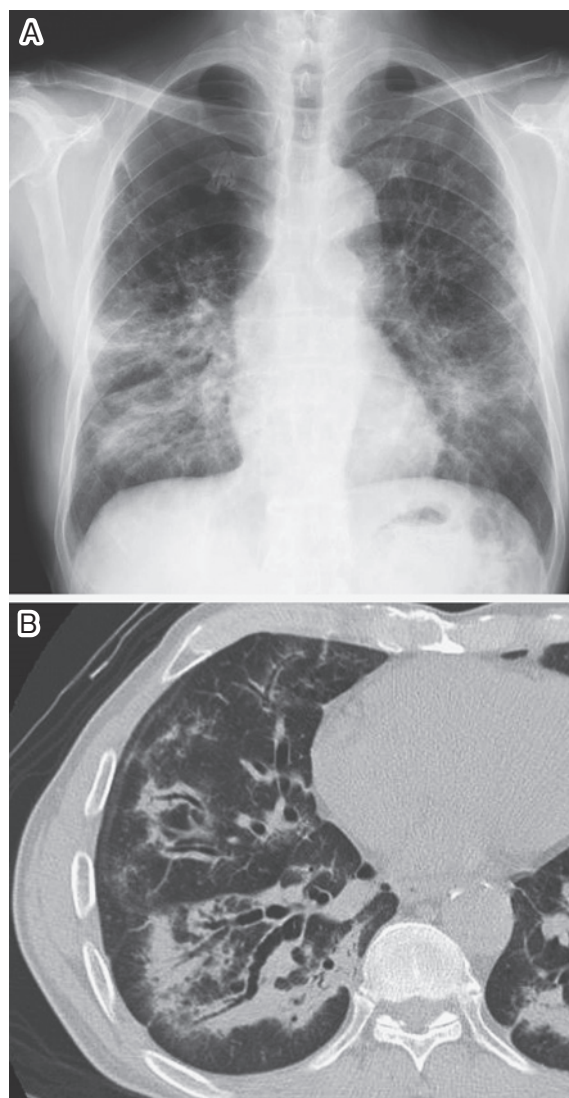


Fig. 1 (A) Chest X-ray film on admission shows infiltrative shadows in bilateral lower lung fields. (B) Chest CT scan shows diffuse ground-glass opacities, consolidation and traction bronchiectasis.

初発症状として発熱・咳嗽・呼吸困難・皮疹 (2項目以上陽性)、③末梢血液像に好酸球増多又は白血球増多、④薬剤感受性テスト (DLST, パッチテスト) 陽性、⑤偶発の再投与による肺炎の再現、の5項目を挙げ、①と④あるいは①と⑤を満たす場合を確診としている。本症例は、①、②、④を満たしており、バルサルタンによる薬剤性肺炎と診断した。アムロジピンに関してはDLSTが陰性であったこと、再投与で増悪認めず、原因薬剤としては否定的と考えた。

薬剤性肺炎の発症機序は、薬剤あるいは代謝産物の直接細胞障害と過敏性反応が考えられている。直接細胞障害は毒性代謝産物が細胞の直接障害を引き起こした結果、抗原呈示細胞およびT細胞が活性化され、組織障

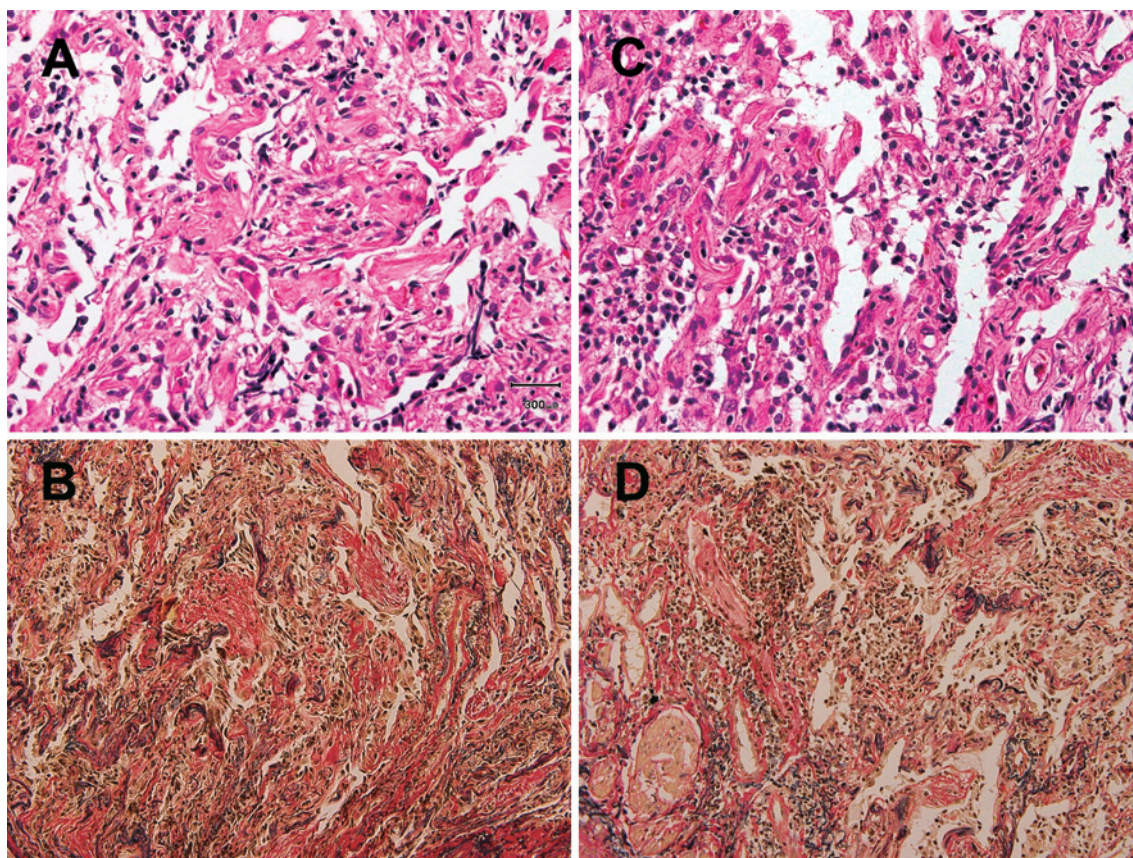


Fig. 2 Transbronchial lung biopsy specimens show a thickened alveolar septa with fibrosis (A: HE stain, ×400, B: Elastica Van Gieson (EVG) stain, ×200) and lymphocyte infiltration (C: HE stain, ×400, D: EVG stain, ×200). These findings revealed alveolitis.

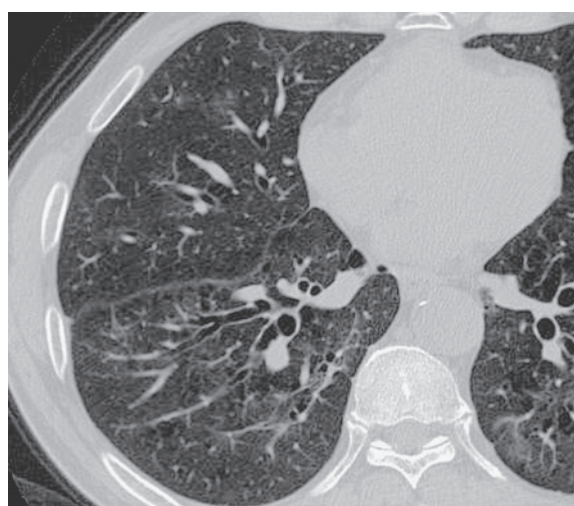


Fig. 3 Chest CT scan about 1 year after admission shows marked improvement.

害をきたす。また、毒性代謝産物が細胞死などをきたした結果生じる細胞由来の蛋白などと代謝薬剤がハプテンとして結合して抗原となり免疫反応を介して組織障害を

きたす。過敏性反応は薬剤を抗原とするアレルギー反応で、主に III 型、IV 型アレルギー反応が関与し、一部 I 型が関与しているとされている⁶⁾。

本症例は、バルサルタンに対する DLST が陽性であった。DLST は、末梢血から単核球(リンパ球を多く含む)を分離し薬剤を添加、その増殖反応をみるもので、薬剤に感作されたリンパ球の存在を in vitro で明らかにする検査である⁷⁾。DLST 陽性率は、全体の 66.9% と報告されている⁸⁾。偽陽性や偽陰性の場合もあり注意を要するが、陽性は薬剤性肺炎が IV 型アレルギー反応によって発症したことを示唆する⁷⁾⁸⁾。よって、本症例では、IV 型アレルギーが肺炎発症に関与していたと考えられる。

薬剤性肺障害の CT による画像所見は a) DAD(diffuse alveolar damage) パターン、b) AEP (acute eosinophilic pneumonia) パターン、c) COP (cryptogenic organizing pneumonia) パターン、d) HP(hypersensitivity pneumonitis) パターン、e) NSIP (nonspecific interstitial pneumonia) パターン、f) 分類不能、g) その他(気道、胸膜病変)の 7 型に分類される⁹⁾。この画像パターンは、実際の病理像を反映するものではない。しかし、画像をパ

Table 2 Clinical features of drug-induced pneumonitis caused by ARB

Author (year)	Age	Gender	ARB	Duration of medication (days)	DLST	Histology	KL-6 (U/ml)	Ref
Ide, et al. (2003)	69	female	Losartan	30	(-)	EP	-----	12)
Tokunaga, et al. (2005)	70	male	Valsartan	90	(+)	-----	2,965	2)
Yamashita, et al. (2005)	62	male	Valsartan	-----	(+)	OP	-----	3)
Sumitomo, et al. (2008)	76	male	Candesartan	10	(+)	EP	762	13)
Ishikawa, et al. (2008)	74	female	Candesartan	270	(+)	-----	1,390	14)
Nishina, et al. (2009)	51	male	Olmestartan	120	(+)	-----	-----	15)
Noguchi, et al. (2009)	69	male	Valsartan	180	(+)	-----	-----	4)
This case (2010)	64	male	Valsartan	60	(+)	alveolitis	7,360	-

ARB: angiotensin II receptor blocker, EP: eosinophilic pneumonia, OP: organizing pneumonia

ターン化することにより、感染症などとの鑑別診断や予後の予測に有用とされている。本症例でのCT所見は、気管支束に沿ってすりガラス影、浸潤影がびまん性に広がっており、画像パターンとしては、NSIPパターンに相当する。本症例では、牽引性気管支拡張など構造改変を伴うNSIPパターンであることから慢性の経過が考えられた。

本症例では、血清KL-6の著明な増加を認めた。薬剤性肺炎では、画像上COP、HPパターンを呈する症例ではKL-6は増加せず、予後も良好であるのに対し、DADパターンを呈する症例ではKL-6が増加し、その中に予後不良な症例が散見されたと報告されている¹⁰⁾。

本症例ではバルサルタンの内服を中止したのみでは改善せず、ステロイド治療を必要とした。治療開始後もステロイド中止まで2カ月を要し難治性であった。しかし、臨床所見・画像所見の改善に伴い、KL-6も徐々に低下した。

特発性肺線維症において、診断時の血清KL-6値が高値であると低値に比べて、予後が不良であることが知られている¹¹⁾。薬剤性肺炎においても、診断時にKL-6が増加している場合には予後不良の可能性があり、ステロイド治療の適応の指標のひとつに成り得るものと考えられる。

また、本症例では、病初期に血清SP-AとSP-Dの上昇も認められた。SP-Aについては、薬剤性肺炎発症時の陽性率は、KL-6やSP-Dより高いとの報告¹²⁾や全ての画像パターンで高率に陽性であったとの報告¹³⁾もあり、薬剤性肺炎の診断には、血清SP-Aの測定が有用と考えられる。

ARBは降圧薬としてのみならず、臓器保護作用を有することから、本邦ではCa拮抗薬に次いで頻用されている。副作用は低頻度とされていたが、使用の増加に伴いARBによる薬剤性肺炎の報告も散見されるようになってきた。我々が検索した範囲では、バルサルタンに

よる薬剤性肺障害の報告は3例で、本例を含め全例でDLSTが陽性であった。バルサルタン以外のARBによる薬剤性肺障害の報告は、ロサルタン(losartan)が1例¹⁴⁾、カンデサルタン(candesartan)が2例¹⁵⁾¹⁶⁾、オルメサルタン(olmesartan)が1例¹⁷⁾であった(Table 2)。今後、ARB使用の増加に伴い副作用報告も増加することが予想される。

バルサルタンによる薬剤性肺炎の1例を報告した。ARBは、使用頻度が増加している薬剤であり、薬剤性肺炎発症の可能性を念頭において使用すべきである。また、KL-6が増加している薬剤性肺炎例では、被偽薬中止後も症状が遷延、進行する可能性を考慮し、早期からステロイドによる治療を検討すべきと考える。

引用文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2009. ライフサイエンス社, 東京, 2009; 5, 39—40.
- 2) 徳永隆成. 柴胡加竜骨牡蠣湯とバルサルタンの二薬剤の関与が疑われた薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 2005; 43: 406—411.
- 3) 山下嘉郎, 入船和典, 三宅康之, 他: Valsartanによる薬剤性肺炎の1例. 第93回日本内科学会四国地方会 演題番号52.
- 4) 野口 啓, 吉本 宏, 田中 龍, 他. Valsartanによる薬剤性肺炎を併発した末期腎不全患者の1例. 日透析医学会誌 2009; 42: 576.
- 5) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会. 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, 東京, 2006; 33—42.
- 6) 吉澤靖之, 倉持 仁, 稲瀬直彦, 他. 【薬剤性肺疾患: 診断と治療の進歩】II. 発生機序と診断 1. 薬剤性肺障害の発生機序. 日内会誌 2007; 96: 1091—1096.
- 7) 横山彰仁. 【薬剤性肺疾患: 診断と治療の進歩】II.

- 発生機序と診断 2. 診断へのアプローチ. 日内会誌 2007;96:1097—1103.
- 8) 久保恵嗣. 薬剤性肺障害. 別冊 日本臨床, 呼吸器症候群 (第2版). II, 日本臨床社, 2008;443—447.
- 9) 上甲 剛. 【薬剤性肺疾患: 診断と治療の進歩】II. 発生機序と診断 3. 臨床病型と画像所見. 日内会誌 2007;96:1104—1108.
- 10) Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax* 2003;58:872—875.
- 11) Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2006;11:164—168.
- 12) 小林 晃, 大野彰二, 田島俊児, 他. 薬剤性肺炎における血清マーカー (SP-A, SP-D, KL-6) の有用性に関する当科の臨床的検討. *アレルギー* 2004;9:998.
- 13) 大成洋二郎, 横山彰二, 春田吉則, 他. 薬剤性肺炎における血清マーカーの検討について. *アレルギー* 2006;9:1227.
- 14) 井手紀子, 西本 愛, 藤崎大整, 他. ロサルタンによる好酸球性肺炎が疑われた1透析例. *日透析医学会誌* 2003;36:141—145.
- 15) 住友佳代, 勝田知也, 森山道彦, 他. カンデサルタンが原因と考えられた薬剤性肺障害の一例. *津山中病医誌* 2008;22:85—88.
- 16) 石川正也, 小谷英太郎. カンデサルタンによる薬剤性肺障害の一例. *神奈川医会誌* 2008;35:198.
- 17) 仁科浩和, 武田真一, 井上 真, 他. オルメサルタンによる薬剤性肺炎が疑われたIgA腎症の1例. *日腎会誌* 2009;51:694.

Abstract

A case of valsartan-induced pneumonitis with marked elevation of serum KL-6

Akira Takakura, Masaru Kubota, Sakiko Otani, Ken Katono,
Michiko Yamamoto and Noriyuki Masuda
Respiratory Medicine, School of Medicine, Kitasato University

A 64-year-old man, who had been treated with valsartan for hypertension since about 2 months previously, was admitted with exertional dyspnea. A chest X-ray film on admission showed infiltrative shadows in bilateral lower lung fields. Chest computed tomographic images showed diffuse ground-glass opacities, consolidation and traction bronchiectasis. His serum KL-6 level was markedly elevated, to 7,360 U/ml. Despite the withdrawal of valsartan, his symptoms deteriorated, and a drug lymphocyte stimulation test was positive for valsartan. Based on these findings, we diagnosed valsartan-induced pneumonitis. Glucocorticoids were administered, and his symptoms, chest radiograph findings and serum KL-6 level all improved. Currently, angiotensin II receptor blockers (ARBs), including valsartan, are often used as the first drug of choice to treat hypertension, but they can cause drug-induced pneumonitis. It has been previously reported that serum KL-6 levels may reflect the clinical activity of drug-induced pneumonitis. In cases of drug-induced pneumonitis with a high level of serum KL-6, glucocorticoids should be started at an early stage.