

●症 例

ダビガトランエテキシラートによる薬剤性好酸球性肺炎の1例

藤田 総文^a 伊波 奈穂^a 芦澤 洋喜^a 土屋 智義^a
吉富 淳^a 増田 昌文^a 須田 隆文^b 千田 金吾^b

要旨：症例は81歳，男性．近医にて心房細動に対しダビガトランエテキシラートを処方された．同時期より咳嗽，喀痰を認め，胸部X線写真にて浸潤影を指摘された．肺炎として抗菌薬の投与を受けたが改善せず，静岡市立清水病院呼吸器内科に紹介受診し入院となった．気管支肺胞洗浄を行ったところ，洗浄液中の好酸球分画が40%と上昇しており，ダビガトランエテキシラートによる薬剤性好酸球性肺炎と診断した．ダビガトランエテキシラートを中止し経過観察したところ，ステロイド薬は使用せずに呼吸状態，胸部異常陰影は次第に改善していった．ダビガトランエテキシラートは，我が国では2011年3月に発売された比較的新しい抗凝固薬である．これまで，ダビガトランエテキシラートによる薬剤性好酸球性肺炎の報告はみられておらず，処方後には薬剤性肺障害の可能性について留意する必要がある．

キーワード：ダビガトランエテキシラート，薬剤性肺障害，好酸球性肺炎

Dabigatran etexilate, Drug-induced lung injury, Eosinophilic pneumonia

緒 言

トロンビン拮抗薬であるダビガトランエテキシラートメタスルホン酸塩 [dabigatran etexilate methanesulfonate, 商品名：プラザキサ[®] カプセル (Prazaxa[®] Capsules)] は，抗凝固薬として我が国では2011年3月に発売された．非弁膜症性心房細動に伴う脳梗塞や全身性血栓症の予防に適応があり，ワルファリン (warfarin) と比べて血栓症の予防にも優れている¹⁾．また，食事指導，定期的なPT-INRの測定，ローディングも必要としないといわれており，特に循環器，神経領域でダビガトランエテキシラートの使用頻度が高まっている．

今回，我々はダビガトランエテキシラートによる薬剤性好酸球性肺炎の1例を経験した．これまでにイレッサ[®] (Iressa[®])，アラバ[®] (Arava[®]) などの新薬が発売後に重篤な肺障害を呈した報告が相次いだこともあり^{2,3)}，また，ダビガトランエテキシラートによる好酸球性肺炎はこれまでに報告がなく希少な症例であると考えられるため，若干の考察をふまえここに報告する．

症 例

患者：81歳，男性．

主訴：咳嗽，喀痰．

既往歴：非弁膜症性心房細動，高血圧，糖尿病，喘息や他のアレルギー疾患の既往なし．

生活歴：喫煙は15～45歳まで20本/日．詳細は不明だが毎日飲酒をしていた．

内服歴：カルベジロール (carvedilol)，エホニジピン塩酸塩 (efonidipine hydrochloride)．

現病歴：心房細動，高血圧，糖尿病のため近医を定期受診し数年来，カルベジロール，エホニジピン塩酸塩の処方を受けていた．2011年11月末よりダビガトランエテキシラート220mg/日の処方を受けた．同時期より咳嗽，喀痰を認めたため，12月中旬に胸部X線写真を撮影したところ浸潤影を指摘され，肺炎としてクラリスロマイシン (clarithromycin)，次いでアジスロマイシン (azithromycin) とレボフロキサシン (levofloxacin) の処方を受けた．臨床症状，画像所見ともに改善が認められなかったため12月下旬に静岡市立清水病院呼吸器内科を紹介受診し，同日入院となった．

入院時現症：身長167.8cm，体重54.1kg，血圧103/66mmHg，脈拍92/min，体温37.2℃，呼吸数18/min，SpO₂95% (room air)．眼瞼結膜に貧血，黄疸なし．リンパ節腫脹なし．胸部に肺雑音，心雑音なし．腹部は平坦，軟，圧痛なし．皮膚に出血斑やその他の皮疹なし．

連絡先：藤田 総文

〒424-8636 静岡市清水区宮加三 1231

^a 静岡市立清水病院呼吸器内科

^b 浜松医科大学第2内科

(E-mail: fujita185@shimizuhospital.com)

(Received 14 Nov 2012 / Accepted 5 Mar 2013)

Table 1 Laboratory data

Hematology		Na	136 mmol/L
WBC	7,500/ μ l	K	4 mmol/L
Neut	85.0%	Cl	100 mmol/L
Eos	3.0%	Serology	
Bas	0.0%	CRP	16.6 mg/dl
Lymph	6.0%	KL-6	215 U/ml
Mon	6.0%	SP-D	130 ng/ml
RBC	457×10^4 / μ l	BNP	356 pg/ml
Ht	47%	IgG	1,335 mg/dl
Hb	16 g/dl	P-ANCA	<1.3 U/ml
PLT	50×10^4 / μ l	C-ANCA	<1.3 U/ml
Biochemistry		Mycoplasma IgM	(-)
TP	6.7 g/dl	Antinuclear antibody	(-)
Alb	3.0 g/dl	Blood gas analysis (room air)	
TB	1.2 mg/dl	pH	7.46
ALP	150 IU/L	PaO ₂	66.6 Torr
AST	97 IU/L	PaCO ₂	30.0 Torr
ALT	67 IU/L	HCO ₃ ⁻	21.4 mmol/L
LDH	335 IU/L	BE	-0.8 mmol/L
BUN	24 mg/dl		
Cr	0.9 mg/dl		

入院時検査所見：白血球は7,500/ μ lで、好中球分画が上昇しており、好酸球は3%だった。貧血や血小板減少は認めなかった。AST、ALTの軽度上昇を認めた。Crは0.9でありコッククロフト法によるCcrはおおよそ50 ml/minであった。BNPは356 pg/mlと上昇していた。動脈血液ガス分析ではPaO₂ 66.6 Torr、PaCO₂ 30 Torrであった。また、抗核抗体やANCAは陰性でありSP-Dが130 ng/mlと上昇していた (Table 1)。喀痰からは有意と思われる細菌の検出はなかった。

入院時画像所見：胸部X線写真 (Fig. 1A) では両側の上肺野を中心に淡い網状、すりガラス影を認めた。胸部CT写真 (Fig. 1B, C) では両肺野に非区域性の浸潤影、網状影を認めた。一部では気管支周囲に強く浸潤影が出現していた。

入院後経過：第2病日に気管支鏡検査を行った。出血のリスクを考慮し気管支肺胞洗浄のみを行った。回収した洗浄液は黄色でやや混濁していた。回収率21.3%、総細胞数 0.3×10^5 /ml、細胞分画ではマクロファージ10.5%、好中球1.5%、好酸球40%、リンパ球42%と好酸球分画とリンパ球分画が上昇しており、CD4/8比は3.58であった。洗浄液の性状、細菌検査、細胞診から肺胞出血や感染症は否定的であり、再喫煙はしていなかったため薬剤性肺障害と考えた。原因と考えられたダビガトランエテキシラートを中止し経過をみたところ、第16病日にCRPは1.4 mg/dlと順調に減少し、胸部X線写真でも陰影の改善を認め、以降は呼吸状態の悪化やCRPの上

昇を認めなかった。1ヶ月後の胸部CT写真 (Fig. 2) ではまだ陰影は残存していたが、明らかな改善を認めた。治療にステロイド薬は用いなかった。薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) は陰性であった。退院約3ヶ月後に胸部X線写真を撮影したが再発は認めていない。

考 察

本症例は、ダビガトランエテキシラート内服から約2週間後に発症した肺障害であった。その間に広いスペクトラムを持つ抗菌薬がすでに処方されていたにもかかわらず改善の徴候を認めていなかったことや、気管支肺胞洗浄液の所見より、感染症の可能性は低いと考えた。発症前の居住環境などに関する問診からは過敏性肺炎の可能性も否定的と考えた。患者本人の自覚症状は軽度であったが、画像所見では全肺野に広く陰影の分布を認めた。気管支肺胞洗浄にて肺胞出血を否定し、薬剤性肺障害と考え、抗菌薬やステロイド薬の投与は行わず原因と思われる薬剤の中止のみで経過をみた。その後順調に病態の改善がみられたことより、ダビガトランエテキシラートによる薬剤性肺障害と診断した。

本症例はダビガトランエテキシラートに対するDLSTが陰性であった。DLST陽性を薬剤性肺障害の診断根拠の一つとして扱う報告があるなか、陰性であっても臨床的に薬剤性肺障害と結論づけた報告もある⁴⁾⁵⁾。薬剤によってはそれ自体にリンパ球の刺激あるいは抑制作用を

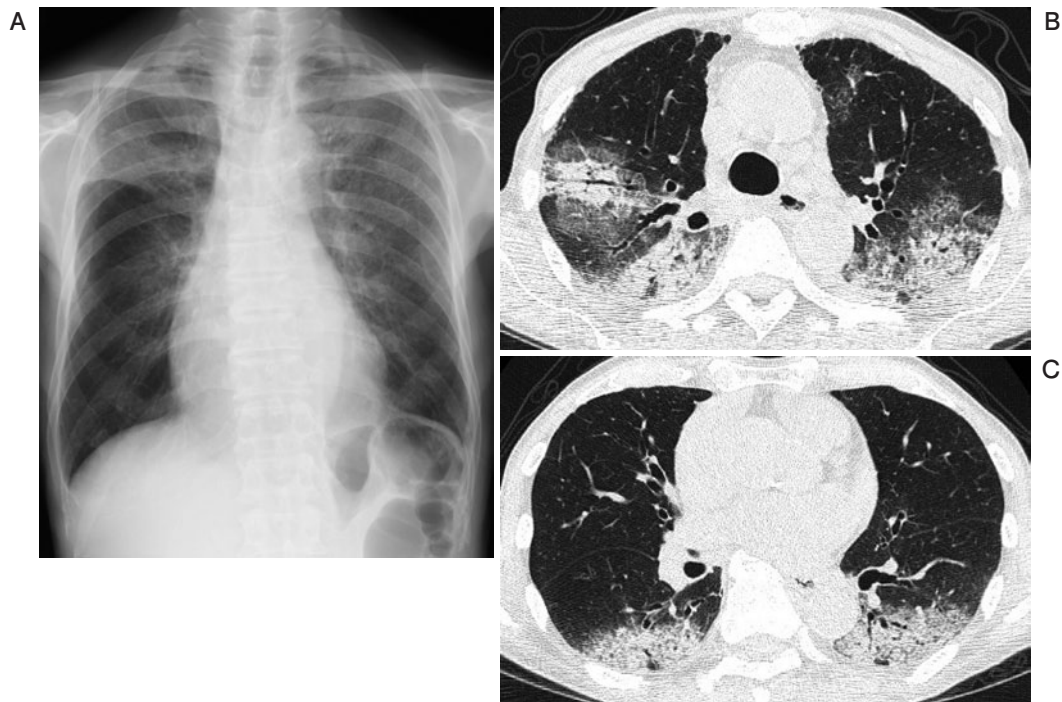


Fig. 1 (A) Chest X-rays on admission show ground-glass opacities and reticular shadows in bilateral upper-lung fields. (B, C) Chest CT scans on admission show nonsegmental consolidations, reticular shadows, and ground-glass opacities in all lobes of lungs. Some scans show strong consolidations around the bronchi.

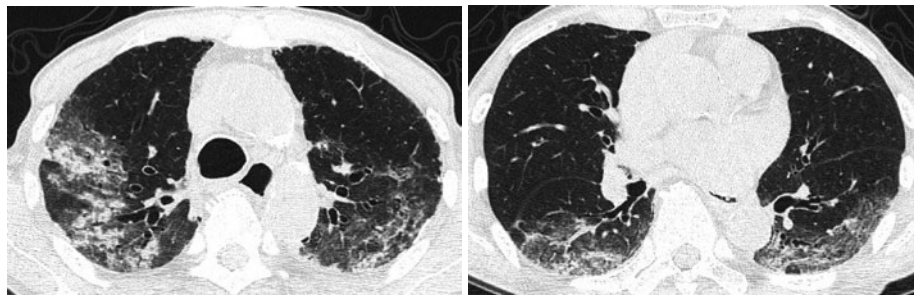


Fig. 2 Chest CT scans show improved abnormal shadows one month after discontinuation of dabigatran etexilate.

持つものもあり⁵⁾⁶⁾、薬剤性肺炎のDLST陽性率は66.9%と報告されている⁶⁾。

気管支肺胞洗浄では好酸球分画の増加がみられたため、臨床病型は好酸球性肺炎であったと考えられた⁷⁾。呼吸状態はroom airでSpO₂>90%と終始安定しており、臨床的に急性間質性肺炎は否定的と考えた。薬剤性好酸球性肺炎を起こす薬剤として、抗炎症薬ではジクロフェナク (diclofenac)、ロキソプロフェン (loxoprofen)、アセトアミノフェン (acetaminophen)、サラゾスルファピリジン (salazosulfapyridine)、抗菌薬ではペニシリン (penicillin)、ミノサイクリン (minocycline)、クラリスロマイシン、レボフロキサシン、セファロスポリン

(cephalosporin)、抗てんかん薬ではフェニトイン (phenytoin)、カルバマゼピン (carbamazepine)、漢方薬では小紫胡湯、紫朴湯、その他ではG-CSF製剤などが挙げられている⁸⁾⁹⁾。抗血小板薬のクロピドグレル (clopidogrel) による1件の報告がみられたが¹⁰⁾、ダビガトランエテキシラートを含め抗凝固薬による薬剤性好酸球性肺炎の報告はみられなかった。

ダビガトランエテキシラートはプラザキサ®カプセルとして2011年3月に発売された。ワルファリンと比べて非弁膜症性心房細動患者における血栓症の発症を有意に抑制するとして、循環器、神経領域での使用頻度が今後とも増えると予想される。

ダビガトランエテキシラートによる肺障害は、我々が検索しえた範囲では後述する肺胞出血の1例以外は報告がなく、実態を解明するにあたっては製薬会社による市販後調査に頼らざるをえない。市販後調査は2011年3月14日～2011年9月3日に集計され、約7万人が対象となった¹¹⁾。それによれば全体の副作用は1,484例2,376件であった。重篤な副作用は249例497件で死亡例は24例であった。重篤な例のほとんどは出血によるものであった。そのうち、特筆すべき肺障害として間質性肺炎9例、肺胞出血4例の報告があったが、好酸球性肺炎の報告はみられなかった。

間質性肺炎はすべて重篤とされており死亡例は4例であった。だが、いずれも心疾患を持っており、間質性肺炎が直接の死因であったかは不明である。とはいえ心疾患を持つものが間質性肺炎を合併することは大きなリスクであり、2011年8月からは添付文書に副作用として間質性肺炎が新たに記載された。発症までの期間は4例で明らかとなっており、1例は41日であるが他の3例では7日以内であった。本症例も約2週間と比較的早期に発症している。これまでにイレッサ[®]、アラバ[®]などの新薬により発売後に重篤な肺障害の報告が相次いだこともあり²³⁾、新薬は発売後も肺障害の出現に留意が必要であると考えられ、ダビガトランエテキシラートにおいても本剤投与開始後少なくとも1～2ヶ月は呼吸器症状や胸部X線写真に注意して経過観察するべきであると思われる。

工藤らはダビガトランエテキシラートによる肺胞出血の症例を報告している¹²⁾。発症は内服開始から約3ヶ月後であった。薬剤中止後より改善傾向にあり、第11病日には胸部CT写真で明らかな改善が確認された。その報告ではKL-6、SP-Dの上昇を認めた。これらは一般に肺胞出血では上昇しないため、薬剤による肺胞上皮や間質への直接障害の可能性を挙げている。本症例はSP-Dの上昇を認めたがKL-6は上昇しておらず、薬剤の直接障害ではなくアレルギー反応による好酸球性肺炎と考えられた¹³⁾。薬剤性好酸球性肺炎に限らず肺障害を起こす薬剤の報告は年々増加傾向にある⁸⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。また、日本人は外国人と比較して、薬剤性肺障害の頻度が高いといわれている¹⁵⁾。

今回、我々はダビガトランエテキシラートによる好酸球性肺炎を経験した。原因薬剤の中止のみでステロイド薬を使用せず改善し、良好な経過であった。新薬の処方後は注意深い観察が必要でありダビガトランエテキシラートにおいても肺障害発生の可能性について留意すべきと考えられる。

本報告は第101回日本呼吸器学会東海地方会での発表に加

筆したものである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Hori M, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Efficacy and safety of dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *Circ J* 2011; 75: 800-5.
- 2) 貫和敏博, 加藤晃史, 田口善夫, 他. ゲフィチニブによる薬剤性間質性肺炎の管理. *日胸臨* 2010; 69: 537-51.
- 3) 西本憲弘. 抗リウマチ薬による薬剤性肺障害. *THE LUNG perspectives* 2009; 17: 278-82.
- 4) 石川成範, 矢野修一, 徳田佳之, 他. ポリコナゾールによる薬剤性肺障害が疑われた1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 319-24.
- 5) 新井聡子, 篠原有香, 加藤康之, 他. 両側胸水を伴ったミノサイクリンによる薬剤性肺炎の1例. *アレルギー* 2007; 56: 1293-7.
- 6) 近藤有好. 薬剤による肺障害. *結核* 1999; 74: 33-41.
- 7) Costabel U, Uzaslan E, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 25-35.
- 8) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会 (編). 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 大阪: メディカルレビュー社. 2012; 43-6.
- 9) Allen JN. Drug-induced eosinophilic lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 77-88.
- 10) 水野悠子, 清水秀文, 山下未来, 他. クロピドグレル (Clopidogrel) による薬剤性好酸球性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 838-42.
- 11) プラザキサ[®] カプセル 75 mg プラザキサ[®] カプセル 110 mg (ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩製剤) 市販後調査最終報告. 東京: Boehringer Ingelheim 2011; 3-25.
- 12) 工藤健一郎, 谷本 安, 久本晃子, 他. ダビガトランエテキシラートによる肺胞出血の1例. *日呼吸会誌* 2012; 1: 247-50.
- 13) 坂本晋他, 鎗木教平, 後町杏子, 他. アジスロマイシンの再投与により再燃した肺胞出血の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 337-41.
- 14) 厚生労働省・医薬品・医療機器等安全性情報. http://www1.mhlw.go.jp/kinkyu/iyaku_j/iyaku_j/anzenseijyouhou.html
- 15) 吾妻安良太, 工藤翔二. 薬剤性肺炎と日本人. *日内会誌* 2007; 96: 1077-82.

Abstract**Dabigatran etexilate-induced eosinophilic pneumonia**

Akifumi Fujita^a, Nao Inami^a, Hiroki Asizawa^a, Tomoyuki Tuchiya^a,
Atsushi Yositori^a, Masafumi Masuda^a, Takafumi Suda^b and Kingo Chida^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Shizuoka City Shimizu Hospital

^bSecond Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

An 81-year-old man was admitted to our hospital because of infiltrative shadow of his chest X-ray, which did not improve with the administration of antibiotics. Past medical history included nonvalvular atrial fibrillation (Af). He had been started with dabigatran etexilate for nonvalvular Af one month before admission, and just after administration cough and phlegm emerged. Bronchoalveolar lavage revealed elevated eosinophil of 40%. We diagnosed him as dabigatran etexilate-induced eosinophilic pneumonia. His respiratory condition and infiltrative shadow on chest X-ray improved only with cessation of the drug, without the use of steroids. Dabigatran etexilate is a new drug that in March 2011 was approved in Japan. Although reports on dabigatran etexilate-induced eosinophilic pneumonia cannot be found yet, the possibility of drug-induced lung injury by dabigatran etexilate must be kept in mind.