

●症 例

クロピドグレル (clopidogrel) による器質化肺炎の1例

井上 勝博 藤田 明孝 大森 雅子 大内 洋 大島 司

要旨：症例は78歳，男性．急性心筋梗塞に対し，冠動脈ステント留置の際にクロピドグレルが開始された．クロピドグレル開始から16ヶ月後の胸部CTで右下葉に浸潤影を認め，その2週間後の胸部CTでは浸潤影の右下葉内でのwanderingを認めた．クロピドグレル中止により浸潤影の改善があり，気管支鏡検査で器質化肺炎の所見を認めたことから，クロピドグレルによる薬剤性器質化肺炎と診断した．本例はクロピドグレルによる薬剤性器質化肺炎の文献的報告としては初めてのものとなる．

キーワード：クロピドグレル，薬剤性肺炎，器質化肺炎，遊走性肺炎

Clopidogrel, Drug-induced pneumonia, Organizing pneumonia, Wandering pneumonia

緒 言

クロピドグレル (clopidogrel) は，抗血小板薬として1998年に米国で販売が開始され，我が国では2006年に上市された．上市から7年目となり我が国でもクロピドグレルによる薬剤性肺障害が散見されるが，文献報告は少ない．今回我々は，クロピドグレルによる薬剤性器質化肺炎の1例を経験したので報告する．

症 例

患者：78歳，男性．

主訴：胸部異常陰影．

既往歴：40歳 耐糖能異常，60歳 急性虫垂炎，75歳 急性後側壁心筋梗塞と甲状腺機能低下症．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙20本/日 (20～67歳)，飲酒1合/日，アレルギーなし，粉塵吸入なし，薬物アレルギー歴なし，ペット飼育なし，イノシシや川魚の摂取歴なし．

内服歴：アスピリン，クロピドグレル，エナラプリル，カルベジロール，レボチロキシナトリウム，シタグリブチン，アトルバスタチン，ファモチジン．

現病歴：2011年7月19日に急性心筋梗塞に対し薬剤溶出性ステントを留置し抗血小板薬2剤 [アスピリン (aspirin)，クロピドグレル] を開始した．抗血小板薬

開始時の胸部単純X線写真では明らかな肺野異常所見を認めなかった．ステント留置後フォローの冠動脈造影検査で入院の際，呼吸器症状は認めなかったが胸部単純X線で異常を認め，2012年11月20日に施行した胸部CTで右下葉S⁶に浸潤影を認めた．かかりつけ近医へ画像のフォローを依頼し九州厚生年金病院退院となり，12月7日に同院で施行された胸部CTでは，右S⁶の浸潤影はS⁹～S¹⁰への移動を認めた．同時期に軽微な乾性咳嗽を認めたことから同院で非定型肺炎を疑われ12月14日からミノサイクリン (minocycline：MINO) を2週間投薬された．同月28日の採血で末梢血の好酸球増加を認めたため，肺浸潤影および好酸球増多に対する精査のため2013年1月4日に九州厚生年金病院呼吸器内科紹介となった．

初診時現症：身長：164cm，体重：52kg，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄染なし．頸静脈怒張なし，頸部リンパ触知せず．心音と呼吸音の異常は認めない．下腿浮腫なし．皮疹や関節腫脹なし．ばち指なし．神経学的異常認めず．

初診時検査所見：(表1)：血液検査では白血球5,400/ μ lで好酸球は21.3%と上昇，CRPは2.27mg/dlと軽度上昇を認めた．LDHとKL-6は上昇を認めず．肺癌腫瘍マーカーの上昇も認めなかった．胸部単純X線(図1)では右中下肺野に浸潤影を認め．胸部単純CT(図2)では小葉中心性肺気腫，気管支拡張を背景に，右下葉S⁹～S¹⁰の胸膜に接する浸潤影を認めた．気管支鏡検査では，右S^{4a}よりBAL，右S⁹，S¹⁰より経気管支肺生検(TBLB)を施行した．気管支肺胞洗浄液(BAL)ではリンパ球上昇と好酸球の軽度上昇を認め，悪性所見は認めなかった．TBLB(図3)では胞隔に泡沫細胞の集簇，

連絡先：井上 勝博

〒806-8501 福岡県北九州市八幡西区岸の浦 1-8-1

九州厚生年金病院呼吸器内科

(E-mail: katsuing24@gmail.com)

(Received 30 Apr 2013/Accepted 19 Jul 2013)

表 1 初診時検査所見

Hematology		AST	25 IU/L	RF	11 IU/ml
WBC	5,400/ μ l	ALT	22 IU/L	IgG	2,553 mg/dl
Neu	53.1%	ALP	426 IU/L	IgE	15,511 mg/dl
Ly	17.4%	LDH	181 IU/L	PR3-ANCA	<1.0 U/ml
Mo	7.3%	BUN	17 mg/dl	MPO-ANCA	1.0 U/ml
Eo	21.3%	Cre	0.72 mg/dl		
Ba	0.9%	Na	131 mEq/L	BALF	
RBC	359×10^4 / μ l	K	4.9 mEq/L	Total cell counts	1.8×10^5 / μ l
Hb	12.0 g/dl	Cl	96 mEq/L	Lymphocyte	17%
MCV	36.4 fl	Ca	8.6 mg/dl	Eosinophil	6.5%
Plt	21.7×10^4 / μ l			Basophil	0.5%
		Serology		Macrophage	76%
Biochemistry		CRP	2.27 mg/dl	CD4/CD8	0.31
TP	7.7 g/dl	CEA	2.2 ng/ml		
Alb	3.2 g/dl	β -D-Glucan	<3 pg/ml	Cytology	negative
T-Bil	0.5 mg/dl	KL-6	485 U/ml		



図 1 胸部単純 X 線。右下肺野に浸潤影を認める。

Massonn 体形成，肺胞隔壁の軽度繊維性肥厚を認め，organizing pattern であった。胞隔には軽度の慢性炎症細胞浸潤を認めるも好酸球浸潤はごくわずかであった。

臨床経過：(図 2) アスピリンとクロピドグレルを中止のうえ気管支鏡検査を実施した。気管支鏡検査後は、クロピドグレルによる薬剤性肺炎の可能性を考慮し、クロピドグレルは中止を継続しアスピリンのみ再開した。その後 2 月の胸部 CT で浸潤影は軽快傾向でありクロピドグレルによる薬剤性肺障害で矛盾しない経過であった。臨床経過、画像所見、病理所見よりクロピドグレルによる薬剤性の二次性器質化肺炎と診断した。末梢血の好酸球や血清 IgE の上昇は、その出現時期を考慮すると前医で投与されたミノサイクリンによるものと判断した。末梢血好酸球数、血清 IgE とともに経時的に軽快傾向を

示し、ミノサイクリンによる薬剤性の免疫反応で矛盾しない経過であった。

考 察

クロピドグレルは我が国では 2006 年に上市され、脳梗塞や急性冠症候群の再発予防目的で 2010 年 3 月までに 64 万例、現在ではさらに広く使用されている薬剤である。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) によると、2013 年 3 月現在でクロピドグレルが被疑薬とされている薬剤性肺障害は、間質性肺炎 100 例、肺胞出血 11 例、肺出血 3 例、好酸球性肺炎 5 例、器質化肺炎と急性呼吸不全が 1 例ずつである¹⁾。今回、我々はクロピドグレルによる器質化肺炎の 1 例を経験した。

2012 年 11 月の胸部 CT で認めた右 S⁶ の浸潤影は、その約 2 週間後の 12 月の胸部 CT では S⁹~S¹⁰ 領域に浸潤影の移動を認め、経時的に陰影が移動する wandering pneumonia と考えられた。wandering pneumonia の鑑別は感染性而非感染性に大別され、感染症であればマイコプラズマ肺炎²⁾、レジオネラ肺炎³⁾、オウム病⁴⁾、ウイルス性肺炎⁵⁾、特殊なものとしては肺吸虫症がある。非感染性では薬剤性肺炎、乳癌に対する放射線治療⁶⁾、膠原病肺、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、Crohn 病⁷⁾、肺胞蛋白症⁸⁾、細気管支肺胞上皮癌⁸⁾などがあり、原因不明のものでは特発性器質化肺炎、慢性好酸球性肺炎があげられる。本例では、ミノサイクリン投与前の 2012 年 12 月中旬に一過性に軽微な咳嗽を認めたのみで、全経過を通じて呼吸器症状は乏しく発熱等の全身症状も認めないことから、非定型肺炎などの急性呼吸器感染症は積極的には疑えなかった。また薬剤性肺炎を除く、その他の非感染性疾患も否定的であった。薬剤性肺炎を強く疑う契機は、クロピドグレル中止後に比較的速

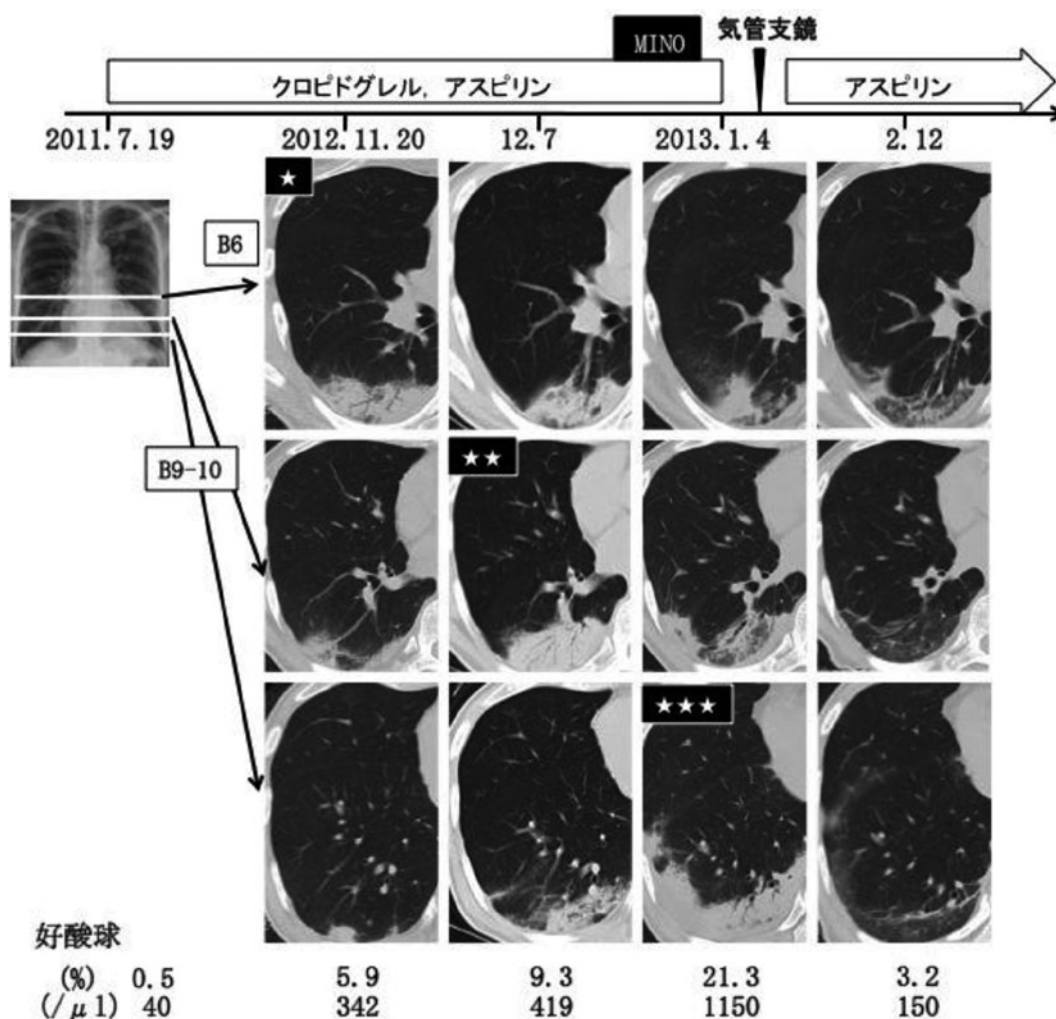


図2 臨床経過. ①2012年9月, ②11月, ③2013年1月, ④2月と4回CTを実施. クロピドグレル中止までの①~③の経過で浸潤影は右下葉S⁶からS⁹~S¹⁰へと★→★★→★★★の向きに移動(wandering)している. クロピドグレル中止後は浸潤影が消退している. MINO: minocycline (ミノサイクリン).

やかに浸潤影が縮退, 消失した経過による. 薬剤性肺障害の診断⁹⁾には「過去に報告された臨床病型」の項目が含まれている. 本例の臨床病型は, 臨床経過, 画像所見, 病理パターンから器質化肺炎と診断した. クロピドグレルによる器質化肺炎の報告は, PMDAへ1例のみあるが, 文献報告は検索する限り認めず本例が最初のものとなる. なお発症までの期間は先のPMDAへの1例報告では7ヶ月で, 本例では診断時16ヶ月経過していたが, 無症候性であったため発症時期はより早かった可能性がある.

我が国でのクロピドグレルによる薬剤性肺障害の文献報告は, 本誌において2例¹⁰⁾¹¹⁾が報告され, うち1例¹¹⁾の臨床病型は好酸球性肺炎である. 本例も九州厚生年金病院呼吸器内科紹介時に末梢血の好酸球上昇を認めており, 好酸球性肺炎も鑑別にあがった. ミノサイクリンとクロピドグレルの両薬剤において薬剤性好酸球性肺炎が報告されているが, 発症までの期間は両薬剤で異なる傾

向があるようである. すなわち, ミノサイクリンでは発症までの期間が平均11日と報告¹²⁾されている一方で, クロピドグレルの文献報告¹¹⁾は1例ながら約8ヶ月であったこと, またPMDAに報告されている5例(表2)では1日で発症した1例を除いて1.5~12ヶ月であったことから, ミノサイクリンと比べクロピドグレルでは好酸球性肺炎の発症までの期間が長い傾向にあると考えられる. 本例でみられた好酸球上昇は, ①ミノサイクリン投与以前には1度も認めず, ②ミノサイクリン投与開始から2週間目に初めて認めた点を考慮すると, クロピドグレルではなくミノサイクリンによる好酸球上昇がより強く疑われた. ミノサイクリン投与中止後の1月4日の胸部CTで右下葉S⁹~S¹⁰に新たな浸潤影の進展を認める(図2, ★★★)が, こうした画像上の変化は単にクロピドグレルによる器質化肺炎の経過である可能性のほか, ミノサイクリンが薬剤性好酸球性肺炎と同様の機序で画像

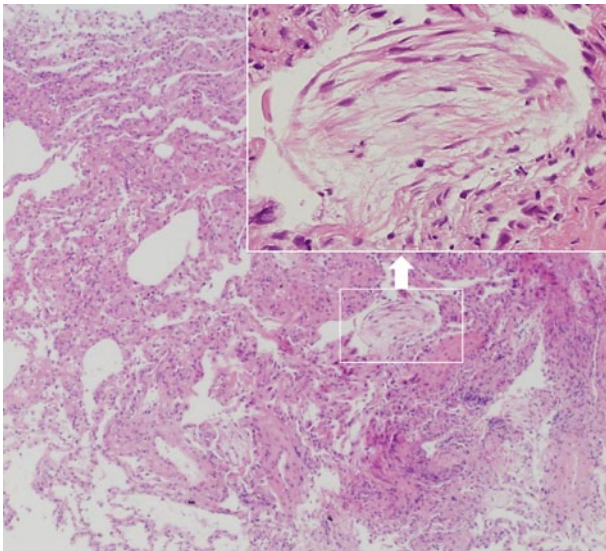


図3 TBLB. 胞隔には泡沫細胞の集簇あり，軽度の慢性炎症細胞浸潤を認めるも好酸球浸潤はごくわずか．Masson 体形成を認める（矢印）．

上の修飾を加えた可能性も考えられた。

クロピドグレルによる無症候性の薬剤性器質化肺炎の1例を経験した。本剤は使用頻度が多く，さらなる詳細な症例の蓄積が必要である。

謝辞：稿を終えるにあたり，臨床経過の検討に際し貴重なご助言をいただいた九州厚生年金病院循環器科 瀬筒康弘先生ならびに高見浩二先生に深謝いたします。

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) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). <http://www.info.pmda.go.jp>
- 2) Libre JM, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with acute Mycoplasma pneumoniae infection. Clin Infect Dis 1997; 25: 1340-42.

表2 クロピドグレルによる好酸球性肺炎における，発症までの期間と転帰

年齢(歳代)	性別	基礎疾患	投与量(mg)	投薬期間	転帰
70	男性	不安定狭心症	300	1日	軽快
70	男性	急性心筋梗塞	75	1.5ヶ月	軽快
80	男性	脳幹梗塞	75	8ヶ月	回復
60	男性	不明	不明	9ヶ月	不明
70	男性	ラクナ梗塞	75	12ヶ月	軽快

- 3) Sato P, et al. Bronchiolitis obliterans caused by Legionella pneumophila. Chest 1985; 87: 840-2.
- 4) 大久保俊之, 他. 移動性浸潤影から急性呼吸窮迫症候群へ進展したオウム病の1例. 日胸臨 2007; 45: 419-23.
- 5) Fraser RG, et al. Varicella-zoster respiratory infection. In: Fraser RG, et al. ed. Diagnosis of Diseases of the Chest. Philadelphia: WB Saunders. 1989; 1062-68.
- 6) Crestani B, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1929-35.
- 7) Faller M, et al. Pulmonary migratory infiltrates and pachypleuritis in a patient with Crohn's disease. Respiration 2000; 67: 459-63.
- 8) Keane MA, et al. Wandering consolidation. Postgrad Med J 1995; 71: 685-86.
- 9) 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. 大阪: メディカルレビュー社. 2006.
- 10) 玉垣学也, 他. クロピドグレル (Clopidogrel: プラビックス) による薬剤性肺炎が疑われた1例. 日呼吸会誌 2010; 48: 404-8.
- 11) 水野悠子, 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.
- 12) 妹川史朗, 他. 薬剤誘起性好酸球性肺炎. 日胸臨 2003; 62: 1000-5.

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

Katsuhiro Inoue, Akitaka Fujita, Masako Oomori, Hiroshi Ouchi and Tsukasa Ooshima

Department of Respiratory Medicine, Kyushu Kosei Nenkin Hospital

A 78-year-old man was referred to our hospital for evaluation of a consolidation that was detected in the right lower lung lobe by computed tomographic scans. He had had an acute myocardial infarction 18 months earlier and was treated with a coronary stent and clopidogrel, a thienopyridine derivative. The consolidation was migratory in the preceding 2 weeks and gradually improved after clopidogrel was withdrawn. The diagnosis of organizing pneumonia was made upon histological examination of transbronchial lung biopsy samples. To the best of our knowledge, this is the first report suggesting clopidogrel as a likely cause of drug-induced organizing pneumonia.