

## ●症 例

## 気管支肺胞洗浄液でのリンパ球刺激試験が陽性の クロピドグレルによる薬剤性肺炎の1例

村木 慶子<sup>a,b</sup> 関谷 充晃<sup>a</sup> 柳下 薫寛<sup>a</sup>  
児玉 裕三<sup>a</sup> 瀬山 邦明<sup>a</sup> 高橋 和久<sup>a</sup>

**要旨**：症例は63歳，男性．脳梗塞の疑いでクロピドグレル投与が開始され，5ヶ月後より労作時呼吸困難を自覚した．胸部CTで両肺野にすりガラス陰影，浸潤影を認め，精査目的で入院した．気管支肺胞洗浄液のリンパ球比率の増加に加え，クロピドグレルに対するリンパ球刺激試験が陽性であり，同薬剤による薬剤性肺炎と診断した．プレドニゾロン30 mg/日を開始したところ，陰影は速やかに改善した．クロピドグレルによる薬剤性肺炎はまれであり報告する．

**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，気管支肺胞洗浄液  
Drug-induced pneumonitis, Clopidogrel, Drug lymphocyte stimulation test,  
Bronchoalveolar lavage fluid

### 緒 言

抗血小板薬であるクロピドグレルは2006年の発売以来，心血管疾患などで広く使われているが，それによる薬剤性肺炎の報告はまれである．今回我々は，末梢血の薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) は陰性であったが，気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) のDLSTが陽性であり，臨床経過とあわせクロピドグレルによる薬剤性肺炎と診断した1例を経験したので報告する．

### 症 例

患者：63歳，男性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：60歳 高血圧，高尿酸血症．

家族歴：父 脳梗塞．

生活歴：喫煙15本/日×40年，機会飲酒．職業：左官業．ペット飼育歴なし．

アレルギー歴：薬剤，食物に関するアレルギーなし．

薬剤歴：数年前からロサルタン，ベンズプロマジン

内服しているが，健康食品やサプリメントの内服歴はなし．

現病歴：2009年11月にふらつき，左上下肢のしびれを主訴に他医を受診した．脳梗塞が疑われ，11月中旬よりクロピドグレル (clopidogrel) 投与が開始されたが，同時期の胸部X線写真では特に異常所見を認めなかった．2010年3月頃より徐々に進行する労作時呼吸困難を自覚し，5月上旬に前医を受診した．胸部CTで両肺にすりガラス陰影と浸潤影を認めたため，5月中旬に当科を紹介された．当院受診までの間に，抗菌薬を含め，新規に処方された薬剤はなかった．臨床症状として咳嗽・喀痰・発熱は認めなかったが，労作時呼吸困難 [modified Medical Research Council scale (mMRC) grade 1] を認めた．臨床経過，画像所見から薬剤性肺炎を疑い，初診時よりクロピドグレルを中止した．中止から1週間後の胸部X線写真では両肺野の陰影は軽度改善したが，呼吸困難が改善しないため5月下旬に入院となった．

入院時現症：身長169.5 cm，体重63.6 kg，体温36.4℃，血圧130/80 mmHg，脈拍96/min・整，経皮的動脈酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 94% (室内気)，呼吸数20/min．意識清明．表在リンパ節腫大なし．胸部聴診上，両背側に吸気時に fine crackles を聴取した．心雑音なし．腹部に異常所見なし．四肢に浮腫なし，ばち指なし．皮疹なし．

入院時検査所見 (表1)：軽度の白血球増多，血清LDH，KL-6の上昇を認めた．初診時の末梢血を用いたクロピドグレルに対するDLSTは陰性であった．呼吸機能検査では%DL<sub>CO</sub>の低下を認めた．胸部X線写真では肺末梢

連絡先：村木 慶子

〒113-8431 東京都文京区本郷3-1-3

<sup>a</sup> 順天堂大学医学部呼吸器内科

<sup>b</sup> 順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科

(E-mail: k-muraki@juntendo.ac.jp)

(Received 30 Apr 2015/Accepted 30 Jul 2015)

表1 検査所見

Hematology		Serology		Blood gas analysis (room air)	
WBC	11.2 × 10 <sup>3</sup> /μl	CRP	1.2 mg/dl	pH	7.405
Neu	76.7%	IgG	1,311 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	73.7 Torr
Lym	14.1%	IgA	315 mg/dl	PCO <sub>2</sub>	41.7 Torr
Mono	8.2%	IgM	43 mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	26.7 mmol/L
Eos	0.6%	IgE	106 IU/ml	SaO <sub>2</sub>	93.5%
Baso	0.4%	C3	163 mg/dl	Pulmonary function test	
RBC	550 × 10 <sup>4</sup> /μl	C4	39 mg/dl	VC	3.05 L
Hb	15.9 g/dl	ANA	20×	%VC	82.6%
Ht	47.8%	PR3-ANCA	<10 EU	FEV <sub>1</sub>	2.51 L
Plt	377 × 10 <sup>3</sup> /μl	MPO-ANCA	<10 EU	FEV <sub>1</sub> /FVC	83.4%
Biochemistry		S-IL2R	784 U/ml	%DL <sub>co</sub>	41.1%
TP	7.1 g/dl	Anti-SS-A	(-)	BALF	
Alb	3.7 g/dl	Anti-SS-B	(-)	Fluid recovery rate	62.5%
ALP	241 IU/L	Anti-RNP	(-)	(125/200)	
AST	21 IU/L	Anti-Sm	(-)	Total cell count	3.2 × 10 <sup>5</sup> /ml
ALT	34 IU/L	Anti-Jol	(-)	Macrophage	37%
T-Bil	0.4 mg/dl	Aspergillus Ab	(-)	Lym	57%
LDH	226 IU/L	β-D-glucan	10.8 pg/ml	Neu	3%
γ-GTP	47 IU/L	KL-6	1,443 U/ml	Eos	3%
Glu	68 mg/dl	SP-D	306 ng/ml	CD4/CD8	0.21
BUN	10 mg/dl			DLST [S.I. (%)]	
Cr	0.79 mg/dl			Peripheral blood	137% (negative)
Na	139 mmol/L			BALF	282% (positive)
K	4.3 mmol/L				
Cl	102 mmol/L				



図1 初診時画像所見. (a) 胸部X線写真. 両中下肺野の浸潤影を認める. (b) 胸部CT. 不整形のすりガラス陰影, 浸潤影を認める.

がスベアされる両中下肺野の浸潤影 (図1a), 胸部CTでは中間層主体で気管支血管束に沿った浸潤影, すりガラス陰影を認めた (図1b).

入院後経過: 薬剤性肺炎, 好酸球性肺炎, 間質性肺炎を疑い, 6月上旬に気管支鏡検査を施行した. 右B<sup>5</sup>aで気管支肺胞洗浄を施行し, 右B<sup>8</sup>a, B<sup>1</sup>a, B<sup>3</sup>a, B<sup>2</sup>bで経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) を施行した. BALFは軽度混濁した淡黄色で血性ではなかった. 総細胞数が3.2 × 10<sup>5</sup>/mlと軽度増加し, リンパ球比

率は57%と増加, CD4/8比は0.21と低値, 一般細菌・抗酸菌培養は陰性であった. また, BALFのクロピドグレルに対するDLSTがstimulation index (S.I.) 282%と陽性であった. TBLBでは肺胞壁のリンパ球浸潤を伴うcellular alveolitisの所見 (図2)であり, 薬剤性肺炎としても矛盾しない所見であった. 臨床経過として咳嗽・発熱などの自覚症状がなく, また発症から約3ヶ月経過していることからウイルス性肺炎などの急性感染症は否定的であり, クロピドグレルによる薬剤性肺炎と診断し

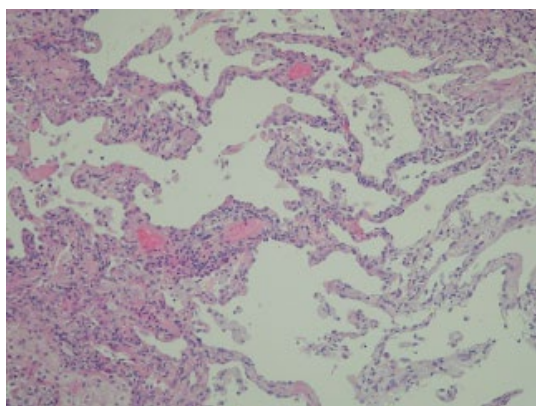


図2 TBLB所見. II型肺胞上皮の腫大を伴う肺胞壁の軽度の肥厚とリンパ球浸潤を認める. 肺胞腔内の器質化や肉芽腫の形成はみられない.



図3 ステロイド投与中止から1ヶ月後の胸部画像. プレドニゾロン投与により, 浸潤影, すりガラス陰影は著明に改善し, 治療終了後の胸部CTでも再燃を認めない.

た. 治療としてプレドニゾロン (prednisolone) 30 mg/日の投与を開始したところ, 労作時呼吸困難, 画像所見およびKL-6, LDH 値の改善を認めた. また, 頭部MRIを施行し, 脳動脈硬化および大脳白質の虚血性変化が確認されたため, 気管支鏡検査後からアスピリン (aspirin) 投与を開始した. その後, プレドニゾロンは漸減し, 投与3ヶ月後に中止した. 中止から1ヶ月後の胸部画像では陰影は完全に消失し, 再燃は認めていない (図3).

## 考 察

クロピドグレルの添付文書では, 副作用として出血, 肝障害, 血小板減少の頻度が高いが, 間質性肺炎の発症は約0.06%と記載されている. また, 医薬品医療機器総合機構 (PMDA)<sup>1)</sup>によると, 2006年から2014年までの間にクロピドグレルが被疑薬とされる薬剤性肺炎として, 間質性肺炎129例, 好酸球性肺炎9例, 器質性肺炎2例, 肺胞出血・肺出血19例が登録されている. しかし, 我々が検索した限りでは, 我が国においては本例を含めて2例の薬剤性肺炎<sup>2)</sup>, 1例の薬剤性好酸球性肺炎<sup>3)</sup>の報告があるのみである. また欧米に至っては肺胞出血の報告<sup>4)</sup>のみで薬剤性肺炎の報告はない.

薬剤開始後から症状発現までの期間をみると, 本例で約5ヶ月, 既報例では約6カ後<sup>3)</sup>, 8ヶ月<sup>4)</sup>と, いずれも長期にわたっていた. また, 胸部X線写真では, 両側肺門部を中心とした浸潤影, 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<sup>2)</sup>, 画像所見は本例と酷似していた. 検査所見も血清KL-6 1,080 U/mlと軽度高値, BALFの総細胞数の増加 ( $3.1 \times 10^5$ /ml), リンパ球比率の上昇 (29.6%), CD4/CD8 低下 (0.28)<sup>2)</sup>と本例と同様であった. 治療としてはいずれも0.5 mg/kg程度のプレドニゾロンが投与され, 速やかに改善し予後は良好であった. しかし, これらをもって同薬剤の薬剤性

肺炎の特徴とするには症例数が少なく, さらに同様の症例の報告を蓄積し検討する必要がある.

一般的に薬剤性肺炎の診断に特異的なものではなく, 臨床経過や除外診断によることが多い. 我が国の薬剤性肺障害の診断, 治療についてのガイドライン<sup>5)</sup>で採用されているCamusらによる診断基準<sup>4)</sup>では, ①原因となる薬剤の摂取歴がある, ②薬剤に起因する臨床病型の報告がある, ③他の原因疾患が否定される, ④薬剤の中止により病態が改善する, ⑤再投与により増悪する, の5項目のうち①~④を満足することとなっている. また, 過敏反応による薬剤性肺障害の診断基準<sup>5)</sup>においても, ①薬剤開始後に肺障害を認める, ②初発症状として発熱, 咳, 呼吸困難, 発疹を認める (2項目以上を陽性とする), ③末梢血液像に白血球増多または好酸球増多を認める, ④薬剤感受性テスト (リンパ球幼若化テスト, パッチテスト) が陽性である, ⑤偶然の再投与により肺障害が再現する, の5項目とされている. 本症例では, これらのうち①, ③, ④を満たし, クロピドグレルによる薬剤性肺炎と診断した.

DLSTは感作されたリンパ球が原因薬剤と反応して分裂・増殖する際の<sup>3</sup>H-thymidineの細胞内への取り込みを測定するものである. そのため, 薬剤によってリンパ球自体の活性化・不活化や<sup>3</sup>H-thymidineの合成阻害が生じると, DLSTの判定に影響が生じる. 前者として, 小柴胡湯によるリンパ球活性化に起因するDLST偽陽性<sup>6)</sup>, ミノサイクリン (minocycline) によるリンパ球機能抑制に起因する偽陰性<sup>7)</sup>が報告されている. また後者の例として, メソトレキセート (methotrexate) や抗腫瘍薬TS-1 (一般名: テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム) はリンパ球のthymidine合成を抑制するため, 細胞内のthymidineプールが枯渇する. そのため細胞内へのthymidineの取り込みが増加し, DLSTが陽性となりうる<sup>8,9)</sup>. DLST偽陽性は, 小柴胡湯27.5%<sup>6)</sup>, メソトレキセート58%<sup>8)</sup>, TS-130%<sup>9)</sup>と報告されており, これら

が被疑薬である場合、DLSTの結果のみでなく臨床経過とともに総合的な判断が必要である。DLSTは診断項目の一つであるが、その有用性については一定の見解が得られていないのが現状である。

一方、クロピドグレルは、血小板膜上のADP受容体を選択的かつ不可逆的に結合することにより、血小板凝集を抑制し抗血小板作用を発揮する薬剤である。同薬剤によるリンパ球への直接的な作用やthymidine合成の阻害作用はなく、臨床経過からも本例におけるDLSTが偽陽性である可能性は低いと思われる。

本例と同様に末梢血のDLSTが陰性であってもBALFのDLSTが陽性となり、薬剤性肺炎の診断に有用であったとの報告が散見される<sup>10)~13)</sup>。肺内には抗原特異的なリンパ球が多く含まれており、血液のDLSTより有用である可能性が示唆されている。一方で、肺内に浸潤するリンパ球は活性化されたものが多く、非特異的な反応が出やすいとも推測されているが、本例のように限定された被疑薬による薬剤性肺炎が強く疑われるケースでは補助診断として意味があると思われる。薬剤性肺炎におけるBALFでのDLSTの意義については、薬剤ごとに末梢血・BALFの両者を用いて十分に検証されることが望ましい。

今回、我々はクロピドグレルによる薬剤性肺炎を経験した。同薬剤による薬剤性肺炎は、長期の内服後に発症する可能性があり、定期的な胸部画像の経過観察が必要である。また、同薬剤性肺炎は一定の割合で発症しているはずであるが、論文報告が少なく詳細が明らかでない。今後、同様の報告のさらなる蓄積が望まれる。

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) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA).

<http://www.pmda.go.jp>

- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 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. 東京. 2006.
- 6) 中山雅之, 他. 小柴胡湯における薬剤リンパ球刺激試験 (Drug Lymphocyte Stimulation Test: DLST) の検討. *アレルギー* 2007; 56: 1384-9.
- 7) Matsuno O, et al. Drug-induced lymphocyte stimulation test is not useful for the diagnosis of drug-induced pneumonia. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212: 49-53.
- 8) 萩原清文, 他. メトトレキサートに対するリンパ球刺激試験 関節リウマチ患者を対象とした特異度の検討と考察. *アレルギーの臨* 2006; 26: 46-50.
- 9) 川端留美, 他. TS-1 に対するアレルギー試験としてのリンパ球刺激試験 (DLST) の意義. *癌と化療* 2006; 33: 345-8.
- 10) 高田信和, 他. 気管支肺胞洗浄液のリンパ球刺激試験が診断に有用であった小柴胡湯誘起性肺炎の一例. *日胸疾患会誌* 1993; 31: 1163-9.
- 11) 土井義之, 他. BALF リンパ球のみで小柴胡湯によるリンパ球刺激試験が陽性を示した薬剤誘起性肺臓炎の1例. *日胸臨* 1996; 55: 147-51.
- 12) 篠崎克己, 他. ミノサイクリンによる薬剤誘起性肺臓炎の1例. *気管支学* 1987; 8: 754-5.
- 13) 小林良樹, 他. BALF リンパ球を用いたDLSTがメソトレキサートに陽性を示した間質性肺炎の1例. *気管支学* 2004; 26: 88-91.

**Abstract****A case of drug-induced pneumonitis caused by clopidogrel with positive lymphocyte stimulation test using bronchoalveolar lavage fluid**

Keiko Muraki<sup>a,b</sup>, Mitsuaki Sekiya<sup>a</sup>, Shigehiro Yagishita<sup>a</sup>, Yuzo Kodama<sup>a</sup>,  
Kuniaki Seyama<sup>a</sup> and Kazuhisa Takahashi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Juntendo Urayasu Hospital

A 63-year-old man, who received clopidogrel because of suspected cerebral infarction, visited our hospital as a result of dyspnea on exertion and bilateral infiltration on chest radiograph five months after initiation of clopidogrel. He was admitted to our hospital for further examination of the residual chest abnormal shadow after withdrawal of clopidogrel. Although a lymphocyte stimulation test using whole blood was negative, an increase in the number of lymphocytes and positive lymphocyte stimulation test for clopidogrel were shown in bronchoalveolar lavage fluid. We diagnosed drug-induced pneumonitis caused by clopidogrel based on the laboratory findings and clinical course. After treatment with oral prednisolone, chest radiograph and CT findings dramatically improved. To the best of our knowledge, this is the third case report describing drug-induced pneumonitis caused by clopidogrel.