

## ●症 例

## 自然軽快後にDLST陽転化を確認したベプリジルによる薬剤性肺障害の1例

時田 心悟 平田 博国 杉立 溪  
渡部 峰明 増田 浩之 福島 康次

要旨：ベプリジルは抗不整脈薬で薬剤性肺障害の報告は少ない。73歳女性。4ヶ月前よりベプリジルが開始され、1ヶ月前より呼吸困難、咳嗽が認められ受診。胸部単純CT上、両側肺野にすりガラス様陰影と浸潤影が認められ、KL-6値は10,570 U/mLだった。気管支鏡検査におけるBALF細胞分画で、リンパ球が41%だった。ベプリジルによる薬剤性肺障害を考え、中止したところ自然軽快した。11ヶ月後にDLST再検したところ陽転化した。本症例は薬剤中止後自然軽快し、DLSTが陽転化した希少な症例であり報告する。

キーワード：ベプリジル、薬剤リンパ球刺激試験、自然軽快、薬剤性肺障害

Bepidil, Drug-induced lymphocyte stimulation test, Spontaneous improvement,  
Drug-induced lung injury

## 緒 言

アミオダロン (amiodarone) はVaughan Williams分類でクラスⅢ群に属する抗不整脈薬で、薬剤性肺障害などの致死的副作用が多数報告されている<sup>1)</sup>。一方、ベプリジル (bepidil) はクラスⅣ群に属する抗不整脈薬で、20年以上前に販売され比較的安全性が高いため頻用されている。アミオダロンと比較し、ベプリジルによる薬剤性肺障害の報告は少ない。我々は、経過中薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) が陽転化し、自然軽快したベプリジルによる薬剤性肺障害の1例を経験したため報告する。

## 症 例

患者：73歳，女性。  
主訴：咳嗽，呼吸困難。  
既往歴：70歳，心房細動。  
嗜好歴：喫煙歴なし，機会飲酒。  
職業：デスクワーク，アスベスト吸入歴なし。  
ペット飼育：特記事項なし。  
最近の海外渡航歴，温泉旅行歴：特記事項なし。  
現病歴：2015年4月28日より，心房細動のためベプリ

ジル150mg/日が開始された。同年8月中旬より，体動時の咳嗽および呼吸困難が出現し経過をみていたが改善しないため，9月15日に当院循環器内科を受診。胸部X線，両側肺野に浸潤影が認められ，同日当科に紹介となった。

初診時現症：身長148.8cm，体重57.4kg。

眼瞼結膜，眼球結膜：特記所見なし。

表在リンパ節：触知せず。

頸静脈の怒張は認めず。下腿浮腫は認めず。血圧124/78mmHg，心拍数64回/分・整，呼吸数16回/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 96% (室内気)。

胸部聴診：心音；雑音聴取せず，整。呼吸音；両側全肺野でfine cracklesを聴取。

心電図所見：心拍数78回/分・不整なし。

初診時検査所見：KL-6は10,570 U/mLであったが，その他，血算およびCRP値以外の生化学的検査に明らかな異常所見は認められず，各種自己抗体も検出されなかった (Table 1)。

胸部画像所見：初診時X線 (Fig. 1A) では，肺容積の減少と両側上肺野を中心にびまん性浸潤影が認められた。胸部単純computed tomography (CT) (Fig. 1B) では両側全肺野にびまん性浸潤影と一部すりガラス様陰影が認められた。その他，縦隔リンパ節の腫大や胸水の貯留は認められなかった。

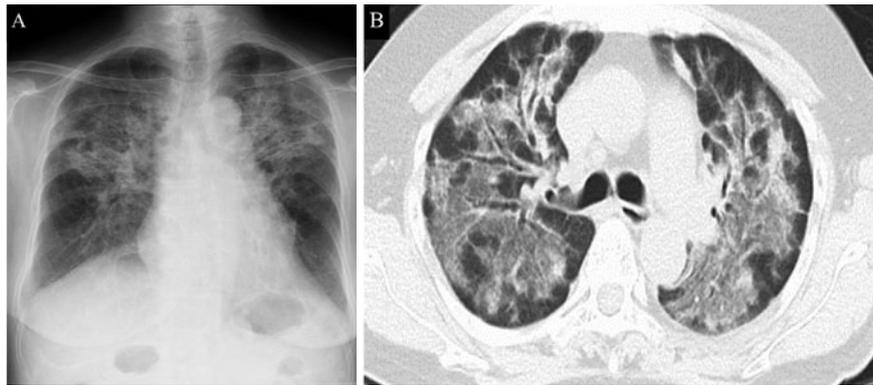
## 経 過

ベプリジルによる薬剤性肺障害を疑い，9月15日 (当科初診時) より内服を中止した。呼吸器症状は比較的軽

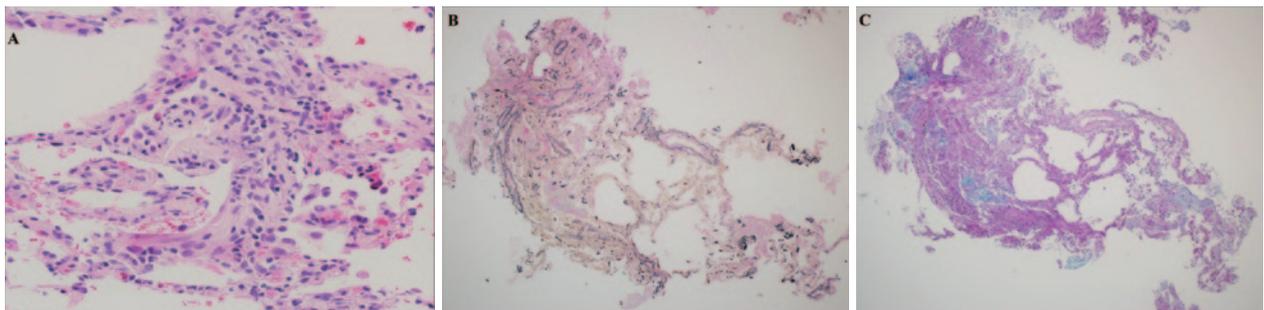
連絡先：時田 心悟  
〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50  
獨協医科大学越谷病院呼吸器・アレルギー内科  
(E-mail: s-tokita@dokkyomed.ac.jp)  
(Received 24 May 2017/Accepted 28 Aug 2017)

**Table 1** Laboratory data on first visit

Biochemistry		Complete blood count		Immunology	
AST	17 U/L	WBC	5,200 / $\mu$ L	IgE	14.7 U/mL
ALT	11 U/L	Neutrophils	68.8 %	ANA	<40 X
Na	139 mmol/L	Lymphocytes	17.4 %	Ds-DNA 抗体	1.8 U/mL
K	4.8 mmol/L	Monocytes	8.8 %	C-ANCA	<1 U/mL
Cl	103 mmol/L	Eosinophils	4.4 %	P-ANCA	<1 U/mL
BUN	22 mg/dL	Basophils	0.6 %	抗CCP抗体	<1 U/mL
Creatinine	0.88 mg/dL				
BNP	40.4 pg/mL	RBC	$426 \times 10^4$ / $\mu$ L	<u>KL-6</u>	<u>10,570</u> U/mL
		Hb	12.9 g/dL	<u>CRP</u>	<u>1.52</u> mg/dL
		Hct	38.6 %		
		PLT	$25.2 \times 10^4$ / $\mu$ L		



**Fig. 1** Imaging findings. (A) Chest radiograph at the first visit shows bilateral pulmonary infiltrates. (B) Computed tomography (CT) at the first visit shows diffuse bilateral infiltration and ground glass shadows in the lung fields.



**Fig. 2** Histopathological analysis of lung tissues obtained from right B<sup>8a</sup>. (A) Hematoxylin-eosin (H.E) (OM: original magnification  $\times 400$ ), (B) Elastica van Gieson (E.V.G) (OM  $\times 100$ ), and (C) Alcian blue (ALM) (OM  $\times 100$ ). Fig. 2A shows thickening of the alveolar septa and infiltration of inflammatory cells including lymphocytes, eosinophils, and neutrophils. The E.V.G staining indicate increased elastic fibrosis and collagen fiber. The ALM staining indicate organized exudate in the alveolar space.

度であり、経皮的動脈血酸素飽和度の低下は認められなかったため、被疑薬を中止し、無治療で経過観察とした。そして、10月3日に気管支鏡検査を施行した。

気管支鏡所見：可視範囲に特記所見は認められず、右B<sup>5a</sup>にて気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL),

次いで右B<sup>8a</sup>, B<sup>9a</sup>, B<sup>4a</sup>, B<sup>3a</sup>の順に肺生検を施行した。気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) 回収率51%, 細胞数100,000/mL, 細胞分画はマクロファージ57%, 好中球2%, リンパ球41%, 好酸球0%, CD4/8比2.40だった。細胞診クラスII, 一般細菌・抗酸

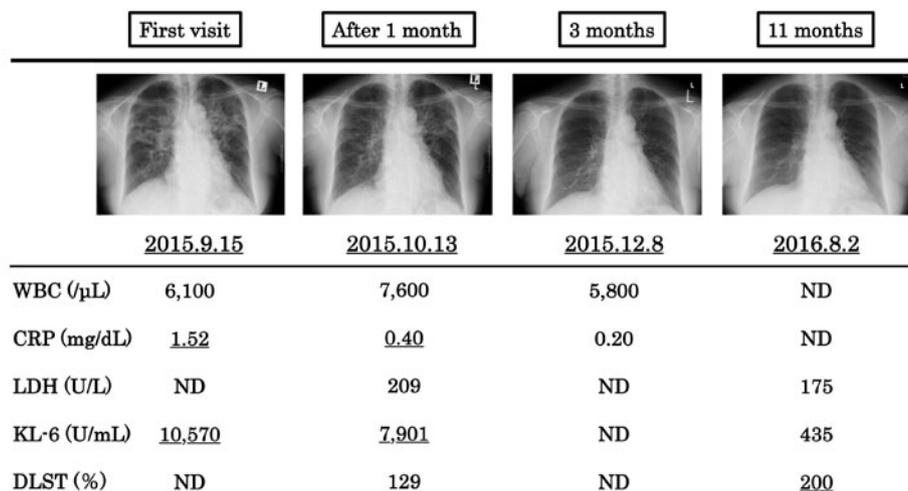


Fig. 3 Clinical course. ND: not done.

菌培養は陰性だった。

組織所見：右B<sup>a</sup>から得られた組織所見を示す。Fig. 2Aでは、肺胞隔壁の肥厚、肺胞隔壁に好酸球を含む軽度の炎症細胞（リンパ球、好中球）の浸潤が認められた。Fig. 2Bでは、膠原線維および弾性線維の増加が認められた。Fig. 2Cでは、alcian blue陽性部位を認め、肺胞腔内に器質化滲出物がみられた。採取されたすべての肺組織において、血管炎や真菌感染等を疑う所見はなく、肉芽腫様変化も認められなかった。以上より、病理組織所見として、器質化を伴った肺胞隔炎と考えられた。

気管支鏡検査後の経過：10月13日（薬剤中止1ヶ月後）の当科外来受診時に施行したベプリジルに対するDLSTでは、stimulation index (SI) 129%で陰性だった。同日の胸部X線では両側上肺野を中心としたびまん性浸潤影はほぼ消退し、KL-6値も7,901 U/mLと低下したため、引き続き経過観察とした。11ヶ月後の胸部X線でも再燃は認められず、KL-6値も435 U/mLと正常化した（Fig. 3）。同時に、ベプリジルのDLSTを再測定した結果、SI 200%であり陽転化した。

## 考 察

現在まで、本症例を含めたベプリジルによる薬剤性肺障害全20例の論文報告<sup>2)~11)</sup>を示す（Table 2）。ベプリジルによる薬剤性肺障害の報告は本症例と類似して高齢発症者が多い。これは年齢に伴う薬剤代謝の影響や心房細動の発症が比較的高齢者に多いことが考えられる。ベプリジルの用量は100~400 mg/日内服での発症が多く、本症例においてもこれらの報告と類似していた。また、内服してから発症までの日数は、本症例では120日であったが、他の報告では14~517日でさまざまだった。KL-6値は正常範囲内から本症例のようにきわめて高値例も存

在したが、重症度や治療効果等との関連性は認められなかった。II型肺胞上皮細胞から産生されたKL-6は肺胞被覆中に存在し、血中に遊離される<sup>12)</sup>。また、KL-6は画像所見より、すりガラス陰影の肺野面積に占める割合と関連することが示唆されており、肺障害の程度に相関することが考えられる<sup>13)</sup>。本症例において、KL-6値が10,000 U/mL以上と著明な高値を呈した。その理由として、広範囲な肺障害によるII型肺胞上皮細胞の過形成に伴いKL-6が過剰に産生されたことに加え、基底膜障害による血管透過性亢進作用等により、肺胞被覆中の多量のKL-6が血中に遊離した可能性が考えられた。一方、本症例ではKL-6値が高値にもかかわらず、白血球は正常範囲内でCRP値も軽度上昇に留まっていた。その理由は明らかではないが、ベプリジルによる薬剤性肺障害のなかには、白血球増加が軽微でCRP値が陰性例および高値例も報告されている<sup>6)</sup>。このことから、ベプリジル薬剤性肺障害において、特徴的な検査所見は明らかではない。CT画像所見では、ほとんどのケースで両側性のびまん性浸潤影、網状陰影、すりガラス様陰影を特徴としていた。さらに、組織学的に評価した報告では大久保らの1症例のみで、肺胞壁の肥厚と好中球浸潤が認められ本症例と類似していたが、特徴的な組織所見は認められなかった<sup>4)</sup>。本症例における組織所見では好酸球浸潤が認められたが、BALF中では好酸球が検出されなかった。これは、好酸球浸潤が軽微であることに加え、組織内での接着能増加により、BALF中に流出しなかった可能性が考えられた。治療法として、20例中15例（75%）がステロイド薬の中等量以上の投与で、本症例を含めた4例（20%）が無治療で改善しており、ベプリジルによる薬剤性肺障害は予後良好と考えられた。また、本症例では、呼吸器症状が出現してから増悪するまでの経過が比較的

Table 2 Reported cases of drug-induced lung injury due to bepridil

	Author (years)	Age	Sex	Dose (mg/day)	Days to onset	KL-6 (U/mL)	DLST	CT findings	Steroid (Dose of maximum/day)	Outcome
1	Vasilomanolakis, et al. (1993) <sup>2)</sup>	72	M	400	21	Unknown	Unknown	Unknown	PSL 40 mg	Improved
2	Gaku, et al. (2003) <sup>3)</sup>	65	M	150	14	692	Borderline	Bilateral reticular shadow and micro fibrosis dominantly lower lung field	mPSL 500 mg	Improved
3	Okubo, et al. (2006) <sup>4)</sup>	66	M	200	66	287	Negative	Diffuse reticular infiltrates in the lower lung field	PSL 30 mg	Improved
4	Enomoto, et al. (2008) <sup>5)</sup>	76	M	150	45	Unknown	Negative	Bilateral ground glass shadow dominantly lower lung	mPSL pulse	Improved
5	Watanabe, et al. (2009) <sup>6)</sup>	69	M	200	60	1,230	Unknown	Diffuse bilateral infiltrates in the peripheral lung field	mPSL 1000 mg	Improved
6		72	M	200	40	3,960	Unknown	Chest depicting diffuse, centrilobular, small granular infiltrates, as well as increased densities of the lung fields, predominantly in bilateral lower lung fields	Cessation of bepridil	Improved
7	Suzuki, et al. (2009) <sup>7)</sup>	74	M	200	226	2,745	Negative	Diffuse dense consolidation with predominant peribronchial distribution	PSL 60 mg	Improved
8	Mogi, et al. (2009) <sup>8)</sup>	82	M	Unknown	approximately 30	Unknown	Unknown	Unknown	mPSL pulse	Improved
9		74	F	Unknown	approximately 270	Unknown	Unknown	Multiple infiltrates in the lung fields	Cessation of bepridil	Improved
10	Saito, et al. (2014) <sup>9)</sup>	87	F	100	86	1,710	Negative	Diffuse bilateral ground grass shadow	PSL 30 mg	Improved
11	Yamasaki, et al. (2013) <sup>10)</sup>	80	M	200	240	510	Negative	Bilateral reticular and ground grass shadow	PSL 20 mg	Improved
12		83	F	200	210	857	Negative	Bilateral reticular and ground grass shadow in the lower lung fields	PSL 20 mg	Improved
13		82	M	100	180	477 (after improvement)	N/A	Bilateral diffuse ground grass shadow predominantly in the right lung fields	PSL 20 mg	Improved
14		80	M	200	14	N/A	N/A	Right patchy shadow and consolidations	mPSL 500 mg	Improved
15		97	M	100	240	N/A	N/A	Bilateral reticular and ground grass shadow	Cessation of bepridil	Improved
16		83	F	200	22	N/A	Negative	Bilateral ground grass shadow	mPSL 500 mg	Improved
17		64	M	200	14	N/A	N/A	Ground grass shadow predominantly in the right upper lung field	PSL 20 mg	Improved
18		75	M	100	300	N/A	N/A	Bilateral ground grass shadow	PSL 20 mg	Unchanged
19	Matsumoto, et al. (2015) <sup>11)</sup>	63	M	100	517	812	Positive	Diffuse bilateral peribronchial infiltration is seen in the upper and middle lobes	PSL 40 mg	Improved
Present case	Tokita, et al.	73	F	150	120	10,570	Negative → Positive	Diffuse bilateral peribronchial infiltration and ground grass shadow is seen in the lung fields	Cessation of bepridil	Improved

M : Male, F : Female, N/A : not analysis, PSL : prednisolone, mPSL : methyl prednisolone, DLST : drug-induced lymphocyte stimulation test.

緩徐に進行し、経皮的動脈血酸素飽和度（室内気）の低下も認められなかった。このように、KL-6値の高低にかかわらず、呼吸器症状の進行が緩徐で軽症な場合、無治療で改善し得る可能性があるのかもしれない。一方、アミオダロンによる薬剤性肺障害の発症頻度はおおむね1～15%、発症までの服用期間には数週から数年の幅があり、平均18～24ヶ月と報告されている<sup>14)</sup>。一般にアミオダロンは用量依存性に細胞障害を惹起するが、アミオダロンの半減期は19～53日ときわめて長いため、低用量でも投与期間、総投与量によって発症することも考えられている<sup>15)</sup>。

薬剤性肺障害の発症機序として、細胞障害性とアレルギー性に分類され、抗癌剤は用量依存性で細胞毒性による細胞障害性に入る<sup>16)</sup>。アレルギー性はⅢ型あるいはⅣ型アレルギー反応に基づく肺障害で、抗生剤や抗炎症剤が代表的であり抗不整脈薬の多くもこれに属する<sup>16)</sup>。ベプリジルによる肺障害では、用量依存性に発症したと思われる症例や、少量投与にて短期間で発症しDLST高値を示す症例も報告<sup>2)3)</sup>されており、ベプリジルによる肺障害機序には細胞障害性とアレルギー性の両者が関与している可能性がある。現在まで、DLST陽性例の報告は1例<sup>3)</sup>のみだが、本症例では11ヶ月後に陽転化した。本症例で病初期に末梢血細胞を用いたDLSTが陰性であった理由は不明であるが、薬剤感作リンパ球が発症初期に肺内に移行したためかもしれない。Kakutaらの報告<sup>17)</sup>では筋萎縮性側索硬化症の治療薬、リルゾールのDLSTは末梢血の細胞では陰性で、BALF中の細胞では陽性であった（我々の症例では検体量が少なくBALF中の細胞を用いたDLSTは施行することができなかった）。DLSTが陽転化した要因として肺内の炎症が治まり、末梢血内の薬剤感作リンパ球の比率が増加したことが考えられた。また、本症例と同様に2回目のDLSTが有用であった薬物性肝障害、薬物性皮膚障害の症例が報告されている<sup>18)</sup>。DLSTは偽陽性および偽陰性も多いため、薬剤性肺障害の診断には臨床経過および各種検査所見を重視し、総合的な判断が重要である。

本症例では自然軽快したが、全身状態、画像所見および血液検査所見からステロイド薬の投与の必要性、タイミングやその投与量を慎重に検討する必要がある。

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) Papiris SA, et al. Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf* 2010; 33: 539-58.
- 2) Vasilomanolakis EC, et al. Bepridil-induced pulmonary fibrosis. *Am Heart J* 1993; 126: 1016-7.
- 3) Gaku S, et al. A case of bepridil induced interstitial pneumonitis. *Heart* 2003; 89: 1415.
- 4) 大久保史子, 他. ベプリジルが原因と考えられた薬剤性間質性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 17-21.
- 5) 榎本聖子, 他. bepridilが原因と考えられた薬剤性間質性肺炎の1例. *呼吸と循環* 2008; 56: 1287-90.
- 6) Watanabe M, et al. Two patients with bepridil-induced interstitial pneumonia. *Circ J* 2009; 73: 1352-5.
- 7) Suzuki T, et al. Gradual progression of interstitial pneumonia induced by bepridil. *Intern Med* 2009; 48: 2033-5.
- 8) 茂木 充, 他. 塩酸ベプリジル (ベプリコール) が原因と考えられた薬剤性肺障害の2例. *診療と新薬* 2009; 46: 707-12.
- 9) 齊藤暁人, 他. ベプリジルが原因と考えられた薬剤性間質性肺炎の1例. *心臓* 2014; 46: 1275-80.
- 10) Yamasaki K, et al. Incidence and outcomes of bepridil-induced interstitial pneumonia. *Respir Med* 2013; 107: 2088-91.
- 11) Matsumoto M, et al. Late onset interstitial pneumonia induced by bepridil: A case report. *J Arrhythm* 2015; 31: 47-9.
- 12) Mao P, et al. Human alveolar epithelial type II cells in primary culture. *Physiol Rep* 2015; 3: e12288.
- 13) Sakamoto K, et al. Serum KL-6 in fibrotic NSIP: Correlations with physiologic and radiologic parameters. *Respir Med* 2010; 104: 127-33.
- 14) Yamada Y, et al. Incidence and predictors of pulmonary toxicity in Japanese patients receiving low-dose amiodarone. *Circ J* 2007; 71: 1610-6.
- 15) Camus P, et al. Drug-induced and iatrogenic infiltrative lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 479-519.
- 16) Dusman RE, et al. Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation* 1990; 82: 51-9.
- 17) Kakuta T, et al. Riluzole-induced lung injury in two patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Intern Med* 2012; 51: 1903-7.
- 18) 杉原啓明, 他. リンパ球刺激試験 (DLST) 2回目測定の有効性. *肝臓* 2016; 11: 571-6.

**Abstract****Drug-induced lung injury due to bepridil with positive DLST  
after spontaneous improvement in clinical features**

Shingo Tokita, Hirokuni Hirata, Kei Sugitate,  
Mineaki Watanabe, Hiroyuki Masuda and Yasutsugu Fukushima  
Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology,  
Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

Bepridil is an antiarrhythmic drug with few reports of drug-induced lung injury. We report the case of a 73-year-old woman who had commenced treatment with oral bepridil 4 months earlier and subsequently developed cough and difficulty in breathing more than 1 month prior to presentation. Initial evaluation at our department revealed infiltrative shadows in both lung fields on chest-computed tomography. Serum KL-6 levels were 10,570 U/mL. A drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) was negative. Bronchoscopy and bronchoalveolar lavage fluid analysis revealed 41% lymphocyte cell subpopulations. Based on a high index of suspicion of drug-induced lung injury due to bepridil, oral administration was stopped immediately, resulting in spontaneous resolution of symptoms. A repeat DLST performed 1 year after drug discontinuation was positive. We report this as a rare case of spontaneous resolution of symptoms in which DLST became positive after discontinuation of the drug.