

●症 例

アトルバスタチンやモンテルカストによる薬剤性肺炎が疑われた1例

矢田 秀雄^a 澤井 豊光^a 古賀 哲^a
吉岡寿麻子^a 松尾 信子^a 迎 寛^b

要旨：症例は76歳，非喫煙者の女性。アトルバスタチン (atorvastatin) の内服を開始し1年6ヶ月後に咳嗽が出現したためモンテルカスト (montelukast) の内服が開始された。その後，咳嗽は軽快したが5ヶ月後に両側中肺野の浸潤影を指摘され，当科を紹介受診となった。気管支肺胞洗浄にてリンパ球増多が認められ，経気管支肺生検では器質化肺炎が認められたため，メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 500mg/日を開始した。その後，薬剤リンパ球刺激試験の結果，モンテルカストとアトルバスタチンが陽性であったことから，これらの薬剤のいずれか，あるいは両者による薬剤性肺炎が疑われた。

キーワード：薬剤性肺炎，モンテルカスト，アトルバスタチン，Statin-induced lung injury (SILI)
Drug-induced pneumonia, Montelukast, Atorvastatin

緒 言

モンテルカスト (montelukast) は，ロイコトリエン受容体拮抗剤として2001年にわが国において承認され上市から18年目となるが，これまでに薬剤性肺炎の論文報告はみられていない。一方，脂質異常症治療薬のなかで最も使用されているHMG-CoA還元酵素阻害剤の一つであるアトルバスタチン (atorvastatin) による薬剤性肺炎の報告は散見されるものの比較的少ない¹⁾²⁾。今回，我々は，モンテルカストやアトルバスタチンによるものと考えられた薬剤性肺炎の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：76歳，女性。

主訴：胸部異常陰影。

既往歴：74歳 脂質異常症，75歳 左内頸動脈狭窄症。

アレルギー歴：喘息・アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎；なし，食事・薬剤アレルギー；なし。

家族歴：長男 肺結核。

生活歴：喫煙；なし，飲酒；機会飲酒。

粉塵曝露歴：なし。

常用薬：アトルバスタチン，モンテルカスト，アスピリン (aspirin)，ファモチジン (famotidine)，リマプロストアルファデクス (limaprost alfadex)，メコバラミン (mecobalamin)，エチゾラム (etizolam)，タンドスピロン (tandospirone)。

現病歴：近医外来通院中，脂質異常症のため20XX-2年4月頃よりアトルバスタチンが開始されていた。20XX-1年11月頃より咳嗽が出現するようになったが胸部CTを行っても異常陰影は認められず，モンテルカストが開始された後，咳嗽は軽快していた。20XX年4月13日に結核接触者健康診断の胸部単純X線写真で両側中肺野に浸潤影を指摘されたため，4月14日に当科外来を紹介受診となった。

入院時現症：身長149.0cm，体重52.5kg，意識レベルJapan coma scale (JCS) I-0，体温35.7℃，脈拍55回/min・整，血圧143/75mmHg，SpO₂ 98% (室内気)，眼結膜に貧血・黄疸なし，咽頭・扁桃腺の発赤・腫脹なし，表在リンパ節触知せず。胸部聴診上，ラ音・心雑音は聴取されなかった。腹部や神経学的な異常は認めなかった。

入院時検査所見 (表1)：白血球数や好中球は正常範囲内であったが，CRPの軽度の上昇が認められた。その他，軽度の血小板数の低下とALPの上昇が認められた。また，KL-6は正常範囲内であったが，SP-Dは127.7ng/mLと上昇していた。

胸部単純X線写真 (図1A)：両側中肺野に浸潤影を認めた。

胸部CT (図1B)：両側下葉にコンソリデーションを認

連絡先：澤井 豊光

〒850-8555 長崎県長崎市新地町6-39

^a長崎みなとメディカルセンター呼吸器内科

^b長崎大学病院第二内科 呼吸器内科

(E-mail: toyosawai@yahoo.co.jp)

(Received 18 Jan 2018/Accepted 11 Sep 2018)

表 1 入院時検査所見

Hematology		Serology		BALF (Right-sided B ⁸)	
RBC	4.36 × 10 ⁶ /μL	CRP	0.57 mg/dL	Fluid recovery rate	33 %
Hb	12.9 g/dL	KL-6	220 U/mL	Total cell counts	1.8 × 10 ⁵ /mL
Plt	11.7 × 10 ⁴ /μL	SP-D	127.7 ng/mL	Macrophage	46 %
WBC	4,500 /μL	ANA	< 40 ×	Lymphocyte	47 %
Neu	63 %	RF	< 1 IU/mL	Neutrophil	3 %
Lym	23 %	IgE	22 IU/mL	Eosinophil	4 %
Mono	8 %	SS-A Ab	< 0.5 U/mL	CD4/CD8	0.6
Eo	4 %	Jo-1 Ab	< 0.5 U/mL	Culture	(-)
Baso	2 %	MPO-ANCA	< 0.5 IU/mL	DLST (SI)	
		PR3-ANCA	< 0.5 IU/mL	Montelukast	4.5
Biochemistry		Arterial blood gas (room air)		Atorvastatin	3.7
T-bil	0.6 mg/dL	pH	7.45	Famotidine	1.3
TP	6.9 g/dL	PaO ₂	82.3 Torr	Etizolam	1.5
Alb	3.9 g/dL	PaCO ₂	38.0 Torr		
ALP	400 U/L	HCO ₃ ⁻	25.5 mmol/L		
γ-GTP	20 U/L	SaO ₂	98.0 %		
AST	21 U/L	A-aDO ₂	19.9 Torr		
ALT	11 U/L				
LDH	207 U/L				
BUN	9.8 mg/dL				
Cr	0.57 mg/dL				
Na	143 mmol/L				
K	5.1 mmol/L				
Cl	109 mmol/L				
BS	101 mg/dL				

BALF : bronchoalveolar lavage fluid, DLST : drug-induced lymphocyte stimulation test, SI : stimulation index.

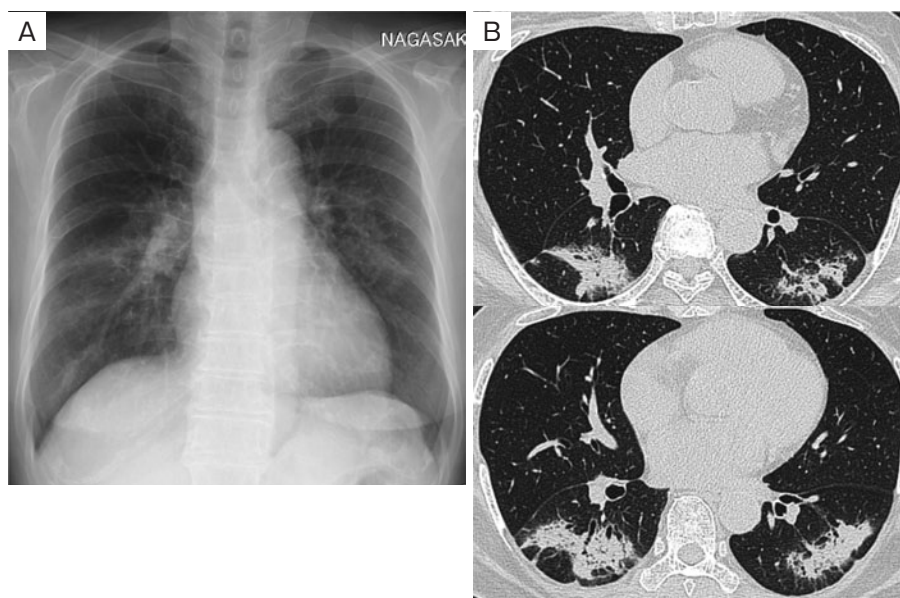


図 1 胸部画像所見. (A) 単純 X 線写真. 両側中肺野に浸潤影を認めた. (B) 入院時 CT. 両側下葉にコンソリデーションを認めた.

めた.

入院後経過 : 胸部 CT 上両側下葉のコンソリデーショ

ンは直線状に境されている部分もみられ経気道的な分布では説明しにくい拡がりであったため, 器質化肺炎や好

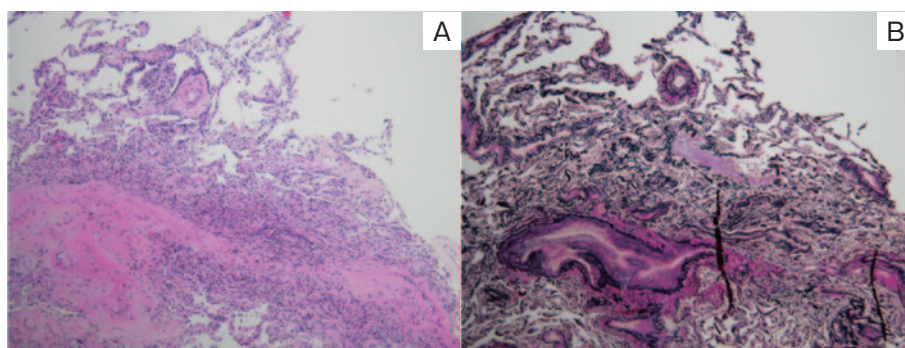


図2 経気管支肺生検の病理組織像。(A) ヘマトキシリン・エオジン (hematoxylin-eosin : HE) 染色。(B) エラスチカ・ワンギーソン (Elastica van Gieson : EVG) 染色。一部の肺胞から肺胞道にかけて線維化が認められ、局所的な器質化肺炎の像を示す。

酸球性肺炎などの間質性肺炎を疑った。基礎疾患である左内頸動脈狭窄症に対してアスピリン腸溶錠を服用していたため、4月20日にヘパリン置換を行う目的で当科入院となったが、同日の午後より38℃台後半の発熱が出現し、第2病日には右胸背部痛と食欲不振も加わってきたため、ナプロキセン (naproxen) 300mg/日の内服を開始した。その後、体温は37℃台へ低下傾向となったが、右胸背部痛と食欲不振は持続した。

第8病日に気管支鏡下に右B⁸より気管支肺胞洗浄 (BAL) および経気管支肺生検 (TBLB) を施行したところ、BAL液の回収率は33%で総細胞数は 1.8×10^5 /mLであったが、細胞分画ではリンパ球47%、好中球3%、好酸球4%、マクロファージ46%とリンパ球優位であったことから器質化肺炎を疑い、同日よりメチルプレドニゾン (methylprednisolone) 500mg/日の3日間によるステロイドミニパルス療法を開始した。

後日、細菌学的検索では一般細菌、抗酸菌ともに検出されず、病理組織学的検査でも悪性所見は認められなかったが、TBLBの結果で器質化肺炎の像が認められたため器質化肺炎と確定した (図2)。

器質化肺炎の要因に関して、当科紹介時点で服用していた種々の薬剤のなかで添付文書に間質性肺炎や肺好酸球増多症の記載があった薬剤のリンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) を行ったところモンテルカストとアトルバスタチンの2薬剤が陽性であったことから両薬剤による薬剤性肺炎と診断し、第14病日より両薬剤を中止とした。

ステロイドミニパルス療法後は速やかに解熱するとともに徐々に右胸背部痛と食欲不振も改善傾向となり、ステロイドミニパルス後、第11病日よりメチルプレドニゾン80mg/日、第14病日よりメチルプレドニゾン40mg/日へと順次減量し、第17病日よりプレドニゾン (prednisolone) 25mg/日内服へ変更した。

両肺野の胸部浸潤影も徐々に縮小してきたため、第31病日よりプレドニゾン20mg/日へ減量後、同日、当科退院となった。その後、プレドニゾンを2ヶ月に2.5mgずつ漸減しているが、退院11ヶ月後まで、再発はみられていない。

考 察

薬剤性肺障害の原因となり得る薬剤は多種多様であるが、診断の基本である再投与試験は倫理上の問題から通常は施行困難であること、薬剤投与から肺障害発生までの時間、胸部画像所見、病理組織所見もさまざまであることなどから、その診断確定はしばしば困難で疑いにとどまることが多い。本症例の場合、薬剤性肺炎の報告があるアトルバスタチンの内服歴があること、二次性に間質性肺炎をきたすような基礎疾患はなく気管支肺胞洗浄液の各種微生物学的検査が陰性であったこと、薬剤の中止と副腎皮質ステロイド薬投与により改善したこと、アトルバスタチンとモンテルカストのDLSTが3.7SI、4.5SIと各々上昇していたことなどから、アトルバスタチンとモンテルカストのいずれか、あるいは両者による薬剤性肺炎と考えられた。

モンテルカストはロイコトリエン受容体拮抗剤として2001年にわが国において承認され、上市から18年目となり全世界で広く使用されている薬剤であるが、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) によると2018年3月現在で間質性肺疾患2例と好酸球性肺炎7例の企業報告はあるものの、我々が検索した範囲ではこれまでに薬剤性肺炎の論文報告はみられていない。したがって、「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き³⁾」で示されている診断基準を満たすことはできないが、DLSTではモンテルカストが4.5SIとアトルバスタチンよりも高値を示しており、本症例における薬剤性肺炎の原因薬剤である可能性はあるものと考えられた。薬剤性肺炎の発症機序は特定の薬剤を除い

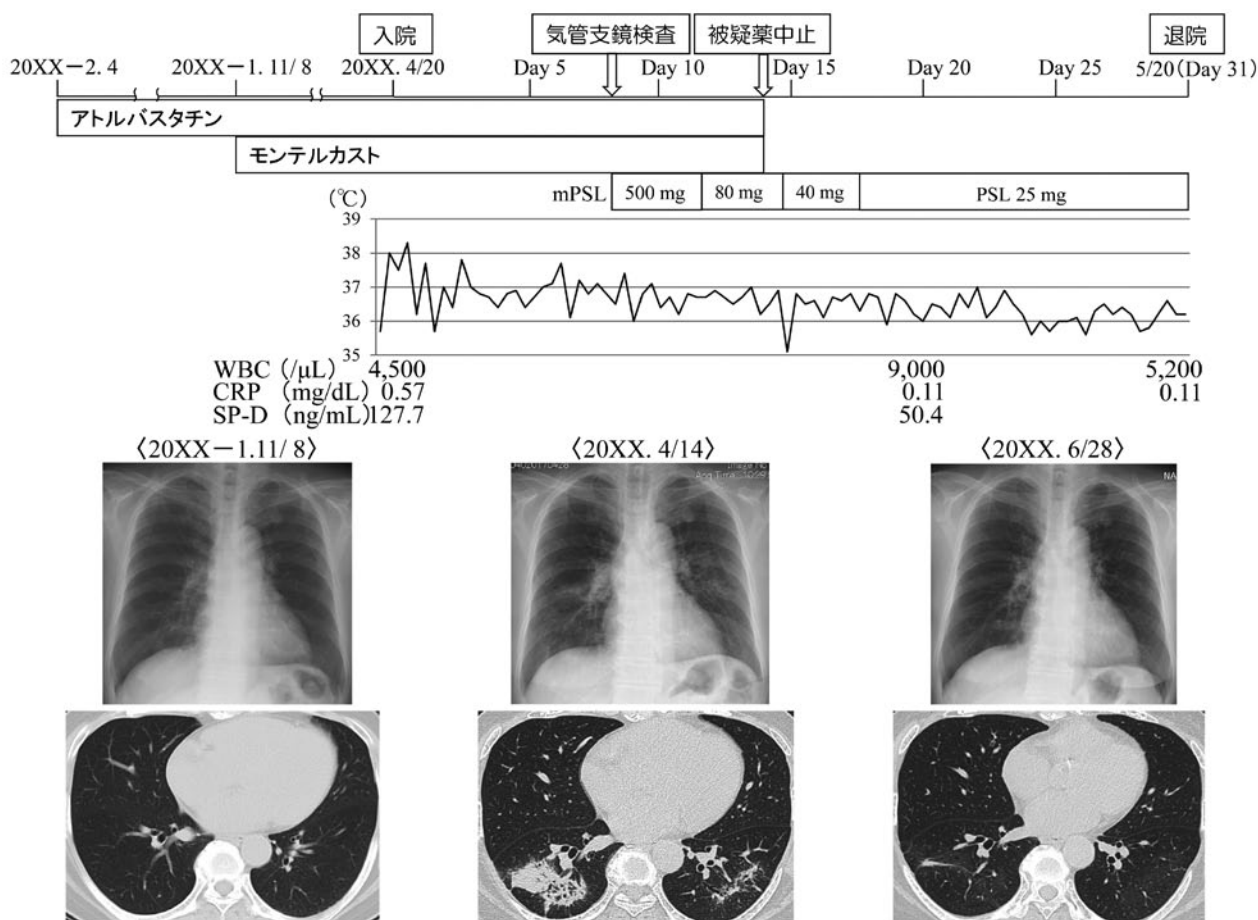


図3 臨床経過. mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone. ステロイド投与およびモンテルカスト, アトルバスタチン中止後の胸部陰影およびSP-Dの改善を認めた.

てはほとんど不詳であり, これまでに薬剤性肺炎の報告のないモンテルカストにおいても同様である. ただし, 一般的には薬剤による直接毒性と免疫系細胞の活性化の2つの機序が考えられており, DLSTが陽性であることから, 免疫系細胞の活性化によって発症した可能性が疑われた.

一方, アトルバスタチンは高脂血症治療のなかで最も使用されているHMG-CoA還元酵素阻害剤の一つである. HMG-CoA還元酵素阻害剤の副作用として肝機能障害やCPKの上昇が挙げられ, 稀に横紋筋融解症の報告もあるものの, 副作用は低頻度で安全性に優れた薬剤と考えられている⁴⁾. しかし, 1995年にHillら⁵⁾がシンバスタチン(simvastatin)による間質性肺炎を報告して以降, HMG-CoA還元酵素阻害剤による薬剤性肺障害の報告が散見されている^{6)~9)}. アトルバスタチンによる薬剤性肺炎の報告は比較的少ないものの, 他剤も含めたHMG-CoA還元酵素阻害剤と間質性肺炎患の関係を調査したシステムマックレビューにおいて, 1987年から2007年までの20年間でアトルバスタチン3例を含む計14例が報告された¹⁰⁾ た

め, 2010年3月より重大な副作用の項に間質性肺炎が追記された. 我々が検索しえた範囲では, アトルバスタチンによる薬剤性肺炎は上記報告で示された3例のみで, わが国からの報告はみられなかった. アトルバスタチンによる薬剤性肺炎3例の年齢は64~78歳と中高年で, 男女比は1対2であった. アトルバスタチンの使用量は10~20mgで, 発症までの使用期間は3ヶ月~5年と幅がみられた. 胸部CT所見では, 両側のすりガラス状陰影から線維化が認められ, 臨床病型では1例が好酸球性肺炎パターンで2例が非特異性間質性肺炎(non-specific interstitial pneumonia: NSIP)パターンであり, 本症例のような浸潤影からコンソリデーションを呈し器質化肺炎を呈した症例は初めてであった. 治療と転帰に関しては, 全例でアトルバスタチン内服が中止されたうえで, コルヒチン(colchicine)で治療された線維化主体の非特異性間質性肺炎症例では徐々に悪化したが, 他の2例はプレドニゾロンによる治療で回復が得られている. 本症例においても線維化がみられなかったこともあり, 被疑薬の中止とプレドニゾロンによる治療で比較的速やかに改善

が得られた。アトルバスタチンによる薬剤性肺炎の発症機序に関しては、ホスホリパーゼの阻害作用によって生じる毒性⁸⁾やO₂フリーラジカルによって引き起こされる免疫応答¹¹⁾などが考えられてはいるがいまだ明らかになっていない。スタチンによる肺障害に関してはstatin-induced lung injury (SILI) という概念がすでに提唱されており、BAL液中のfoamy alveolar macrophagesがSILIの指標として有用であると報告されている¹²⁾¹³⁾が、本症例ではfoamy alveolar macrophagesは認められなかった。

本症例ではモンテルカストとアトルバスタチンのDLSTが上昇し、ステロイドの投与と両薬剤の中止により胸部陰影およびSP-Dが改善したため薬剤性肺炎として矛盾しない臨床経過と思われるが、原因薬剤の特定は困難であった。ただし、アトルバスタチンは適切な治療濃度域でCD4リンパ球を増殖させたという報告¹⁴⁾もあり、アトルバスタチンのDLSTは疑陽性の可能性も否定できない。一方、モンテルカストは最小限の濃度でTリンパ球受容体への結合抑制やIFN- γ 産生の増大によりTリンパ球を細胞死へ誘導させたとの報告¹⁵⁾があるが、このようにリンパ球増殖に対して抑制的に作用するにもかかわらずDLSTではモンテルカストがアトルバスタチンよりも高値を示していた。加えて、SILIの指標となるfoamy alveolar macrophagesが認められないことから、これまでモンテルカストによる薬剤性肺炎の報告例はみられていないが、本症例の場合はアトルバスタチンよりもモンテルカストによる影響が強かったのではないかと推測した。

薬剤性肺炎の原因となり得る薬剤およびその病像は多種多様であることから、薬剤性肺炎の診断確定はしばしば困難となる。そのため、原因不明の肺炎を呈している症例を診療する場合には常に薬剤性肺炎を念頭におき、さらにその症例が使用している薬剤が薬剤性肺炎をきたしやすいかどうかの情報は添付文書で確認しておくことが必要である。しかし、今回、薬剤性肺炎の報告例がなく、しかも抗アレルギー薬であるモンテルカストが被疑薬であったため、今後、薬剤性肺炎を疑う場合には報告例のない薬剤や抗アレルギー薬であったとしても原因薬剤である可能性も考えて診療していく必要があるものと考ええる。

謝辞：稿を終えるにあたり、病理組織所見のご指導をいただいた長崎みなとメディカルセンター病理診断科 入江準二先生に深く感謝いたします。

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

引用文献

- 1) Veyrac G, et al. A case of interstitial lung disease with atorvastatin (Tahor) and a review of the literature about these effects observed under statins. *Therapie* 2006; 61: 57-67 (in French).
- 2) Walker T, et al. Potential link between HMG-CoA reductase inhibitor (statin) use and interstitial lung disease. *Med J Aust* 2007; 186: 91-4.
- 3) 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. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 2012.
- 4) Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988; 319: 24-33.
- 5) Hill C, et al. Dermatomyositis with lung involvement in a patient treated with simvastatin. *Aust NZ J Med* 1995; 25: 745-6.
- 6) De Groot REB, et al. Interstitial lung disease with pleural effusion caused by simvastatin. *J Intern Med* 1996; 239: 361-3.
- 7) Liebhaber MI, et al. Polymyalgia, hypersensitivity pneumonitis and other reactions in patients receiving HMG-CoA reductase inhibitors: a report of ten cases. *Chest* 1999; 115: 886-9.
- 8) Lantuejoul S, et al. Statin-induced fibrotic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002; 19: 577-80.
- 9) 吉岡寿麻子, 他. Simvastatinによる薬剤性肺炎と思われる1例. *日呼吸会誌* 2005; 43: 600-4.
- 10) Fernández AB, et al. Statins and interstitial lung disease: a systematic review of the literature and of food and drug administration adverse event reports. *Chest* 2008; 134: 824-30.
- 11) Bigazzi PE. Autoimmunity caused by xenobiotics. *Toxicology* 1997; 119: 1-21.
- 12) Huang LK, et al. Statin-induced lung injury: diagnostic clue and outcome. *Postgrad Med J* 2013; 89: 14-9.
- 13) Kim SY, et al. A case of statin-induced interstitial pneumonitis due to rosuvastatin. *Tuberc Respir Dis* 2015; 78: 281-5.
- 14) Bannaceur K, et al. Atorvastatin induces T cell proliferation by a telomerase reverse transcriptase (TERT) mediated mechanism. *Atherosclerosis* 2014; 236: 312-20.
- 15) Spinozzi F, et al. Biological effects of montelukast, a cysteinyl-leukotriene receptor-antagonist, on T lymphocytes. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1876-82.

Abstract**A suspected case of drug-induced pneumonia due to atorvastatin and/or montelukast**

Hideo Yada^a, Toyomitsu Sawai^a, Satoru Koga^a, Sumako Yoshioka^a,
Nobuko Matsuo^a and Hiroshi Mukae^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Nagasaki Harbor Medical Center

^bSecond Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital

A 76-year-old female nonsmoker presented to our hospital with an abnormal chest radiograph. She had been taking atorvastatin for 2 years and montelukast for 6 months. Chest radiograph showed infiltrates in both middle lung fields. Flexible fiberoptic bronchoscopy was performed on hospital day 8. The bronchoalveolar lavage fluid lymphocyte count was elevated, and transbronchial lung biopsy specimen showed organizing pneumonia on histological examination. Treatment with methylprednisolone 500mg intravenously every 24 hours was initiated. After 3 days of this treatment, chest radiographs showed a gradual improvement, and the methylprednisolone dosage was lowered. The drug-induced lymphocyte stimulation tests for montelukast and atorvastatin were positive. Based on these findings, drug-induced pneumonitis was suspected.