

## ●症 例

## ランソプラゾールによる薬剤性肺障害の1例

長谷川 功<sup>a</sup> 上林 孝豊<sup>b</sup> 津島 久孝<sup>c</sup>

要旨：症例は63歳，男性．十二指腸癌手術の際にランソプラゾール (lansoprazole) 内服を開始し，約2ヶ月後，乾性咳嗽と労作時呼吸困難が出現した．胸部CT画像上，両側上葉優位にすりガラス様陰影を認めた．BALFで，リンパ球優位の細胞数増加を認め，また，DLSTが陽性で，経過や検査所見より，ランソプラゾールによる薬剤性肺障害と診断した．ランソプラゾールは処方頻度の高い薬剤の一つで，安全性も高いが，稀に薬剤性肺障害を認め，注意が必要と考えられ，報告する．

キーワード：ランソプラゾール，薬剤性肺障害，気管支肺胞洗浄液，薬剤リンパ球刺激試験

Lansoprazole, Drug-induced lung injury, Bronchoalveolar lavage fluid (BALF), Drug lymphocyte stimulating test (DLST)

## 緒 言

プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitors : PPIs) は胃潰瘍や逆流性食道炎の治療に用いられ，処方頻度の高い薬剤の一つである．重大な副作用として血小板減少症，低マグネシウム血症，横紋筋融解症，間質性腎炎，肝炎，視覚障害などが報告されているが<sup>1)2)</sup>，それらの頻度はきわめて稀であり，ランソプラゾール (lansoprazole) による薬剤性肺障害に関しても2例の先行報告を認めるにすぎない<sup>3)4)</sup>．今回，我々は，胸部CT画像上，両側上葉優位のすりガラス様陰影を示し，気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) および臨床経過により診断し，薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulating test : DLST) が陽性であったランソプラゾールによる薬剤性肺障害を経験したので報告する．

## 症 例

患者：63歳，男性．

主訴：乾性咳嗽，労作時呼吸困難．

既往歴：10歳 虫垂炎手術，63歳 十二指腸癌手術．  
50歳台 高血圧症，高尿酸血症，2型糖尿病．

家族歴：母が肺結核後遺症で死亡，次男が気管支喘息，アレルギー：なし．

内服薬：オルメサルタン (olmesartan) 20mg/日，シルニジピン (cilnidipine) 10mg/日，ベンズブロマロン (benzbromarone) 25mg/日，インスリンリスプロ (insulin lispro, 遺伝子組換え)，ランソプラゾール30mg/日．

喫煙歴：約30年前に禁煙，喫煙50本/日×15年間．

職業歴：介護事業経営．

現病歴：高血圧症，2型糖尿病のため，近医通院し，内服治療にてコントロールは良好であった．20XX年2月7日に，十二指腸癌のため他院で手術を受けた際，ランソプラゾールを処方された．その後，4月6日より，乾性咳嗽，労作時呼吸困難を認め，徐々に悪化したため，4月12日に京都民医連中央病院の救急外来を受診した．胸部X線写真上，両側上肺野にすりガラス影および胸部CT画像上，両側上葉優位にすりガラス様陰影を認め，間質性肺炎が疑われ，入院となった．

入院時現症：身長165cm，体重60.9kg，体温37.0℃，血圧100/61mmHg，脈拍78回/min・整，SpO<sub>2</sub>98% (室内気)，呼吸音は清，心音に異常なし．腹部は平坦・軟，臍部と右下腹部に手術痕あり．

入院時検査所見 (表1)：入院時の血液検査では白血球数は正常範囲内だが，軽度の好酸球増多と血小板減少を認めた．肝障害は認めなかった．軽度CRP上昇を認めた．SP-D, ANA, RF, PR3-ANCA, MPO-ANCA, IgG, IgA, IgM, IgE, 補体価はすべて正常範囲内であった．KL-6は測定していなかった．また，肺機能検査では，呼吸困難のため，肺気量分画の測定は困難で，フローボリュームでは，FVCの減少を認めた．

連絡先：長谷川 功

〒602-8026 京都府京都市上京区釜座通丸太町上ル春帯町355-5

<sup>a</sup> 京都第二赤十字病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 京都民医連第二中央病院往診センター

<sup>c</sup> 京都市城南診療所内科

(E-mail: isao.hs@gaia.eonet.ne.jp)

(Received 14 Jun 2018/Accepted 10 Oct 2018)

表1 入院時検査所見

血液学		血清学		DLST [SI (%)]	
WBC	7,600/ $\mu$ L	CRP	0.79 mg/dL	ランソプラゾール	217 %
Neu	57.5 %	SP-D	93.6 ng/mL	BALF (右上葉B <sup>3</sup> b)	
Lym	15.8 %	BNP	8.7 pg/mL	注入液量	150 mL
Mon	0.9 %	ACE	7.7 U/L	回収液量	35 mL
Eos	7.9 %	sIL-2R	235 U/mL	回収率	23 %
RBC	$373 \times 10^4$ / $\mu$ L	PCT	$\leq 0.05$ ng/mL	総細胞数	$3.8 \times 10^5$ /mL
Hb	10.8 g/dL	ANA	<40 倍	Neu	16 %
Ht	32.9 %	RF	5 IU/mL	Lym	70 %
Plt	$10.8 \times 10^4$ / $\mu$ L	PR3-ANCA	<10 U/mL	Eos	14 %
生化学		MPO-ANCA	<10 EU	CD4/CD8	0.27
LDH	216 U/L	IgG	954 mg/dL	BALF 培養	
AST	25 U/L	IgA	166 mg/dL	一般細菌	(-)
ALT	29 U/L	IgM	128 mg/dL	抗酸菌	(-)
ALP	294 U/L	IgE	127 IU/mL	肺機能検査	
$\gamma$ -GTP	22 U/L	$\beta$ -D-glucan	$\leq 5.0$ pg/mL	FVC	2.19 L
T-bil	0.5 mg/dL	アスペルギルス抗原	0.2	%FVC	60.6 %
CPK	108 U/L	クリプトコッカス抗原	(-)	FEV <sub>1</sub>	1.61 L
TP	6.7 g/dL	マイコプラズマ抗体 (PA)	<40 倍	FEV <sub>1</sub> /FVC	73.5 %
Alb	3.9 g/dL			%FEV <sub>1</sub>	56.2 %
BUN	8.2 mg/dL				
Cr	0.51 mg/dL				
Na	138 mmol/L				
K	3.6 mmol/L				
Cl	99 mmol/L				
Glu	205 mg/dL				
HbA1c (NGSP)	6.6 %				

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



図1 胸部単純X線写真(入院時). 両側上肺野にすりガラス影を認めた.

入院時胸部画像所見: 胸部X線写真では両側上肺野にすりガラス影を認めた(図1). 胸部CT画像では, 両側上葉優位にすりガラス様陰影を認めた(図2).

臨床経過: 胸部CT画像上は, 細菌性肺炎, 薬剤性肺障害, 好酸球性肺炎や膠原病肺等が疑われた. しかしながら急性経過であり, 症状は乾性咳嗽, 労作時呼吸困難が主体で, 身体所見からは膠原病を疑う所見を認めな

かったことから, 薬剤性肺障害を疑った. オルメサルタン, シルニジピン, ベンズプロマロンは数年来の服用歴があり, 原因と考えにくく, 約2ヶ月前に開始された, ランソプラゾールを第3病日から中止した. 第2病日に認めた38℃の発熱は, ランソプラゾール中止後, 自然に解熱したが, その他の症状, 画像所見ともに改善が乏しく, 第6病日に気管支鏡検査を行い, 右上葉B<sup>3</sup>bで気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage: BAL)を施行した. BALF(表1)ではリンパ球の増多と, CD4/CD8比の低下を認めた. 検査後, 第8病日よりプレドニゾン(prednisolone) 30mg/日の内服を開始し, 両肺野のすりガラス影は速やかに改善した. 後にランソプラゾールに対するDLSTが陽性と判明し, 臨床経過と合わせて, 薬剤性肺障害と診断した. 4月27日(第16病日)にプレドニゾン20mg/日まで減量後, 退院し, 外来にてさらに減量. 6月7日に投与中止したが, 再発は認めていない.

## 考 察

薬剤性肺障害の診断基準(Camusらの基準)<sup>5)</sup>として, 以下の5項目が挙げられている<sup>6)</sup>. ①原因となる薬剤の摂

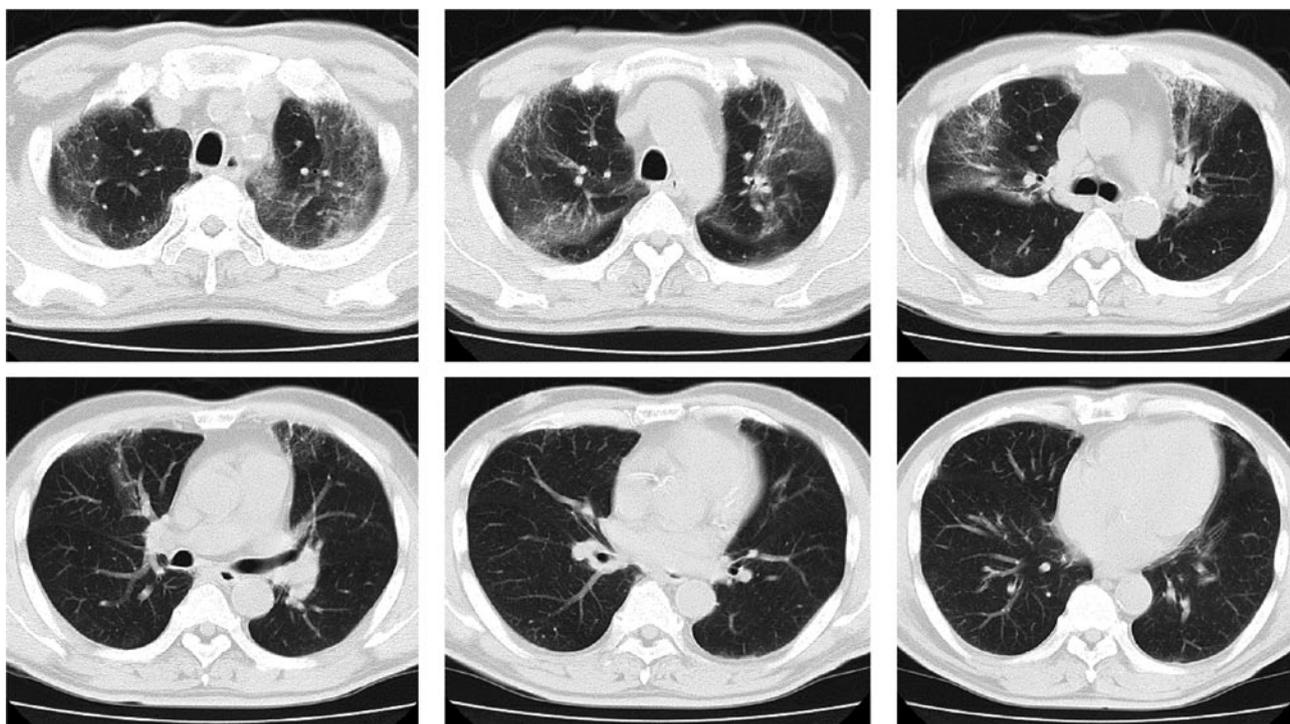


図2 胸部CT画像（入院時）．両側上葉優位にすりガラス様陰影を認めた．

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（自然軽快もしくは副腎皮質ステロイドにより軽快）．⑤再投与により増悪する．本症例では、①～④の診断基準を満たしており、ランソプラゾールによる薬剤性肺障害と診断して良いと思われた．また、入院後経過、BALF所見やステロイド反応性からは急性過敏性肺炎も鑑別に挙げられたが、CT画像上は、小葉中心性粒状陰影は認めず、すりガラス様陰影も両側上葉優位で、びまん性でないことから、考えにくいと思われた．現時点でのランソプラゾールによる薬剤性肺障害の報告は2例で<sup>3)4)</sup>、非特異性間質性肺炎（non-specific interstitial pneumonia：NSIP）パターンと診断された症例<sup>3)</sup>は、66歳男性で、逆流性食道炎のため、ランソプラゾールを処方され、数日後から咳嗽と呼吸困難を認めている．胸部CT画像上、両側上葉優位にすりガラス様陰影を認め、胸腔鏡下肺生検が施行され、病理組織所見で、マッソン体とII型肺胞上皮細胞の過形成、硝子膜形成を認めない間質の炎症を認め、NSIPパターンと診断されている．過敏性肺炎（hypersensitivity pneumonia：HP）パターンと診断されたもう1例<sup>4)</sup>は、61歳男性で、呼吸困難と肝障害を認め、症状が始まる10日前にランソプラゾールを処方されている．胸部CT画像上、両側上葉優位に小葉間隔壁肥厚と肺野全般的濃度上昇を認めている．胸腔鏡下肺生検が施行され、病理組織所見で、リンパ球や好中球

浸潤による肺胞壁の肥厚と肺胞マクロファージを伴うマッソン体を認め、HPパターンと診断されている．2例はともにランソプラゾールを中止のうえ、プレドニゾロンを投与され、改善を認めている．本症例はランソプラゾール開始後、58日後に発症し、胸部CT画像上は両側上葉優位に非区域性のすりガラス様陰影を認めた．BALFではリンパ球が優位に増加し、CD4/CD8比が低値であり、Costabelらの分類によるcellular pneumonitis＝HPパターンを呈した<sup>7)</sup>．薬剤性肺障害におけるBALの有用性について、『薬剤性肺障害の診断・治療の手引き』のなかで、「気管支肺胞洗浄のみで薬剤性肺障害の確定診断を行うことはできないが、呼吸器感染症を主体とした他疾患の除外には有用であり、さらに病態・病理組織所見を推測できる情報が得られる可能性もある<sup>6)</sup>と述べられている．本症例は、生検は施行していないが、胸部CT画像所見とBALF所見から推察すると病理組織所見としてはHPパターンであった可能性がある．

DLSTは、被疑薬により反応するT細胞の分裂や増殖を、<sup>3</sup>H-thymidineの取り込みから測定する検査法で、薬剤性肺障害のDLST陽性率は66.9%と報告されている<sup>6)</sup>．DLSTは薬剤自体がリンパ球刺激能や抑制能を有し、偽陽性や偽陰性になる可能性等、さまざまな問題が指摘されている<sup>6)</sup>．ランソプラゾールについては、ナチュラルキラー細胞や好中球機能、食道粘膜内のIL-8 mRNAと蛋白レベル、Th1/Th2シグナル経路を抑制する報告があ

り<sup>8)~11)</sup>、抗炎症作用があると考えられるが、T細胞に対する直接の作用は不明である。故に本症例ではDLSTは陽性であったが、薬剤性肺障害の原因探索にはDLST陽性だけでなく、病歴や他の検査所見を組み合わせた診断が重要と考えられる<sup>12)</sup>。

ランソプラゾール投与開始と間質性肺炎発症までの期間に関して考察を行った。2004年4月1日から2017年9月30日までの間に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA)<sup>13)</sup> に報告された内服のランソプラゾールが間質性肺疾患の被疑薬である症例は、合計67例であった。そのなかの、投与開始日と終了日がわかる29症例では、服用日数が、最短2日、最長が約2年6ヶ月、中央値34日で、23例 (79%) が2ヶ月以内であった。本症例も投与開始後、58日後の発症であり、既報告例と同様の結果と考えられた。他のPPIsでは、オメプラゾール (omeprazole) 16例、エソメプラゾール (esomeprazole) 28例、ラベプラゾール (rabeprazole) 45例の報告があり、ランソプラゾールと同程度で、薬剤性肺障害の頻度としては、日常の処方数を考えるときわめて稀であると考えられる。

ランソプラゾールによる薬剤性肺障害と診断した場合、同じ患者が他のPPIsで、同様な薬剤性肺障害が起こるかどうかの報告はない。ただLinらは、PPIsによるIV型アレルギー反応による薬疹69例の報告のなかで、PPIsの基本構造はすべてベンゾイミダゾール環とピリジン環からなり、1つのPPIでアレルギー反応が起こった場合、他のすべてのPPIsでも交差反応を起こす可能性があるとした。一方、PPIsを異なる側鎖別に2つのグループに分けた場合、たとえばオメプラゾールがアレルギーで使用できなくても、側鎖が違うランソプラゾールは使用できる可能性も述べている<sup>14)</sup>。いずれにせよ、PPIsは処方頻度の高い薬剤であり、ランソプラゾールによる薬剤性肺障害と診断すれば、他のPPIsも使用しにくくなるため、その診断には慎重さが必要と考えられる。

今回ランソプラゾールによる薬剤性肺障害の1例を経験した。ランソプラゾールは処方頻度の高い薬剤の一つで、安全性も高いが、稀に薬剤性肺障害を起こすことがあり、処方後2ヶ月以内の呼吸器症状の有無には注意が必要と考えられた。

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) Thomson AB, et al. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2323-30.
- 2) Wilhelm SM, et al. Perils and pitfalls of long-term effects of proton pump inhibitors. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013; 6: 443-51.
- 3) Hwang KW, et al. Reversible lansoprazole-induced interstitial lung disease showing improvement after drug cessation. *Korean J Radiol* 2008; 9: 175-8.
- 4) Atkins C, et al. Lansoprazole-induced acute lung and liver injury: a case report. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52: 1102-4.
- 5) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 6) 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; 12-35.
- 7) Costabel U, et al. Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 25-35.
- 8) Capodicasa E, et al. Effect of lansoprazole on human leukocyte function. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1999; 21: 357-77.
- 9) Larussa T, et al. Short-term therapy with celecoxib and lansoprazole modulates Th1/Th2 immune response in human gastric mucosa. *Helicobacter* 2010; 15: 449-59.
- 10) Isomoto H, et al. Immune and inflammatory responses in GERD and lansoprazole. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 41: 84-91.
- 11) Ohara T, et al. Lansoprazole decreases peripheral blood monocytes and intercellular adhesion molecule-1-positive mononuclear cells. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1710-5.
- 12) Pichler WJ, et al. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2004; 59: 809-20.
- 13) 医薬品医療機器総合機構. <http://www.pmda.go.jp/> (accessed on January 18, 2018)
- 14) Lin CY, et al. Delayed-type hypersensitivity reactions induced by proton pump inhibitors: a clinical and *in vitro* T-cell reactivity study. *Allergy* 2018; 73: 221-9.

**Abstract****A case of lansoprazole-induced lung injury**

Isao Hasegawa<sup>a</sup>, Takatoyo Kambayashi<sup>b</sup> and Hisataka Tsushima<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Pulmonary Medicine, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital

<sup>b</sup>House Call Center, Kyoto Min-iren Daini, Chuo Hospital

<sup>c</sup>Department of Internal Medicine, Kyoto Johnan Clinic

A 63-year-old male had an operation for duodenal cancer and lansoprazole was prescribed. About two months later, he was admitted to Kyoto Min-iren Chuo Hospital due to dry cough and shortness of breath. Chest CT images revealed ground glass opacification in both upper lung lobes. On the basis of physical examinations and test results, drug-induced lung injury was suspected. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) showed markedly increased lymphocytes. In addition to these results, a drug lymphocyte stimulating test (DLST) for lansoprazole showed positive. Based on these findings, the patient was diagnosed with lansoprazole-induced lung injury. This case shows that although lansoprazole is frequently used and a relatively safe medication that rarely causes drug-induced lung injury, we should nonetheless bear this possibility in mind.