

●症 例

クロピドグレルによる薬剤誘発性ループスの1例

高宮 麗 岡村佳代子 塚本 玲
松尾健二郎 池田 美穂 大西 尚

要旨：77歳男性。発熱と食欲不振，両側性リンパ球優位の滲出性胸水で入院となった。抗核抗体高値，抗ds-DNA抗体陰性から薬剤誘発性ループスによる胸膜炎が疑われた。胸腔鏡検査で壁側胸膜は広範に肥厚し，胸膜組織は非特異的炎症を示した。抗ヒストン抗体陽性であり，2年2ヶ月前から開始されたクロピドグレル（clopidogrel）を被疑薬と考え中止し，ステロイド投与で改善した。同系統のチクロピジン（ticlopidine）による薬剤誘発性ループスの報告はあるが，クロピドグレルが被疑薬の症例報告はない。胸腔鏡検査も施行した貴重な症例と思われる。

キーワード：薬剤誘発性ループス，胸水，クロピドグレル，胸腔鏡検査，抗ヒストン抗体

Drug-induced lupus erythematosus (DILE), Pleural effusion, Clopidogrel, Thoracoscopy, Anti-histone antibody

緒 言

薬剤誘発性ループス（drug-induced lupus erythematosus：DILE）は，1ヶ月以上被疑薬を内服している患者が抗核抗体陽性となり，全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）の特徴的な症状のうち少なくとも1つを発症した場合に疑うべきである¹⁾。今回，我々はクロピドグレル（clopidogrel）の内服中に抗核抗体陽性となり，両側胸水で発症したDILEの1例を経験した。

症 例

患者：77歳，男性，無職。

主訴：発熱，食欲不振，労作時呼吸困難。

既往歴：58歳 高血圧・糖尿病・脂質異常症，65歳 右中大脳動脈梗塞，66歳 左大腿骨頸部骨折，75歳 多発脳梗塞，認知症。

内服歴：アスピリン（aspirin）100mg，クロピドグレル75mg，シロドシン（silodosin）8mg，フラボキサート（flavoxate）400mg，フェキソフェナジン（fexofenadine）120mg，ファモチジン（famotidine）40mg，ドネペジル

（donepezil）5mg。

生活歴：喫煙40本/日×30年（20～50歳）。飲酒歴なし。

現病歴：入院1ヶ月前に37.6℃の発熱と労作時呼吸困難を自覚し，食欲不振と倦怠感も出現した。関節痛はなかったが37.5℃以上の発熱が持続し，胸部単純X線写真で右優位の両側胸水を指摘され，心不全として加療されたが両側胸水は改善せず，精査のため当院入院となった。

入院時現症：身長170cm，体重75.0kg，血圧100/65mmHg，脈拍数104回/分・整。体温37.3℃。呼吸数24回/分。SpO₂ 95%（室内気）。頭頸部：異常所見なし。胸部：右優位に呼吸音が低下している。腹部：異常所見なし。四肢：浮腫なく，関節腫脹や熱感なし。皮膚：異常所見なし。

入院時検査所見：血液検査では白血球数は正常で低Alb血症と炎症所見を認めた。Homogeneousパターンの抗核抗体が2,560倍と高値であったが，抗ds-DNA抗体は陰性で補体価は正常であった（Table 1）。胸部単純X線検査では右優位の両側胸水があり（Fig. 1A），胸部単純CTでは明らかな胸膜肥厚はなく，肺野に異常所見を認めなかった（Fig. 1B）。右胸水は黄色でリンパ球優位の滲出性であったが，ADAは高値でなく細胞診も陰性であった（Table 1）。胸腔鏡検査では壁側胸膜は斑状に白色肥厚し，一部は発赤していたが，明らかな隆起性病変を認めなかった（Fig. 2）。白色肥厚部位の胸膜組織の病理像は線維性間質肥厚やフィブリン塊とともに大小多数の炎症細胞浸潤はあるが，非特異的炎症の所見であった（Fig. 3）。

連絡先：岡村 佳代子

〒674-0063 兵庫県明石市大久保町八木743-33

明石医療センター呼吸器内科

(E-mail: k.okamura@amc1.jp)

(Received 14 Jan 2022/Accepted 18 Apr 2022)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		BUN	12.1 mg/dL	Tumor markers	
WBC	8,100/ μ L	Cr	0.93 mg/dL	CEA	1.1 ng/mL
Neut	79.8%	Na	141 mmol/L	ProGRP	56.1 ng/mL
Lym	9%	K	4.1 mmol/L	sIL-2R	1,938 U/mL
Mo	6.2%	Cl	105 mmol/L	Pleural effusion	
Eo	4.7%	BNP	45.5 pg/mL	Cytology	class I
Ba	0.2%	Serological tests		Total cell count	1.0×10^5 /mL
RBC	442×10^4 / μ L	CRP	11.8 mg/dL	Neut	3%
Hb	12.5 g/dL	IgG	1,748 mg/dL	Lym	97%
Plt	25.4×10^4 / μ L	IgM	64 mg/dL	TP	4.5 g/dL
Blood biochemistry		IgA	411 mg/dL	LDH	194 U/L
TP	6.3 g/dL	CH ₅₀	42.8 U/mL	Glu	146 mg/dL
Alb	2.2 g/dL	C ₃	122 mg/dL	ADA	34.7 U/L
T-bil	0.6 mg/dL	C ₄	25.5 mg/dL	ANA	$\times 640$ -homogeneous
AST	21 U/L	ANA	$\times 2,560$ -homogeneous	C ₃	53 mg/dL
ALT	28 U/L	RA	(-)	C ₄	8.2 mg/dL
LDH	195 U/L	Anti-Sm ab	(-)	Culture	(-)
γ -GTP	22 U/L	Anti-ds-DNA ab	(-)		
ChE	106 U/L	Anti-CCP ab	(-)		
CK	41 U/L				

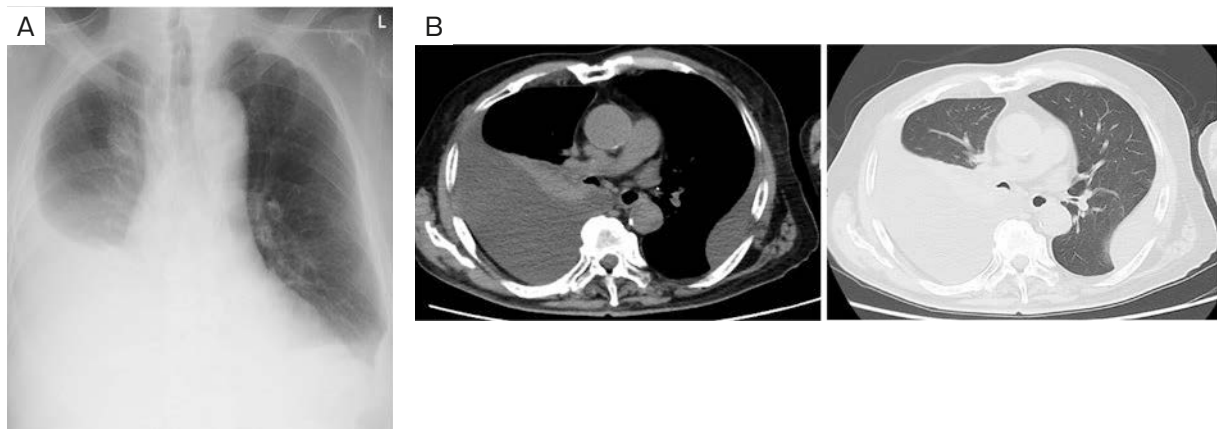


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest radiograph on admission showed the bilateral pleural effusion, with more effusion on the right side. (B) Unenhanced computed tomography (CT) scans of the chest on admission revealed a bilateral pleural effusion with more effusion on the right side. There were no signs of pleural thickening or abnormalities in the lung fields.

臨床経過：両側性リンパ球優位の滲出性胸水で、抗核抗体高値、抗ds-DNA抗体陰性かつ補体価正常より、DILEが疑われた。抗ヒストン抗体を提出したところ陽性であった。内服歴を再聴取すると、2年2ヶ月前に抗血小板薬がシロスタゾール (cilostazol) からクロピドグレルに変更されていた。クロピドグレルのみ中止したが、発熱や食欲不振が持続し、体力の消耗がみられたため、休薬2日後にプレドニゾン (prednisolone: PSL) 20mgを開始した。数日で解熱し、次第に食欲不振も改善した。休薬後20日で両側胸水は消失し、治療開始後1ヶ月で

PSL 15mgに減量した。その後は2週ごとに2.5mg減量し、治療開始後3ヶ月でPSL 5mgとした。以降は毎月1mg減量し、治療開始後8ヶ月で抗核抗体は80倍となり、全身症状や両側胸水の再燃もないため治療終了とした。PSL中止後7ヶ月の時点で再燃はみられていない (Fig. 4)。

考 察

DILEの正確な診断基準はないが、被疑薬への曝露期間が1ヶ月以上あり、発熱や関節痛および胸膜炎などの

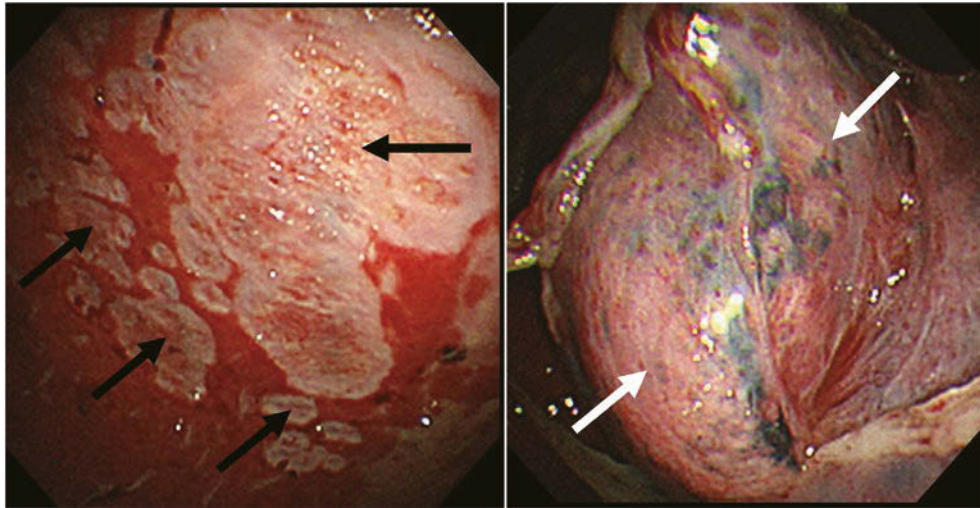


Fig. 2 Thoracoscopy revealed the patchy white thickening of the parietal pleura (black arrows), and a partially red lesion was found. There was no visible protruding lesion. The visceral pleura had a mild white thickening (white arrows).

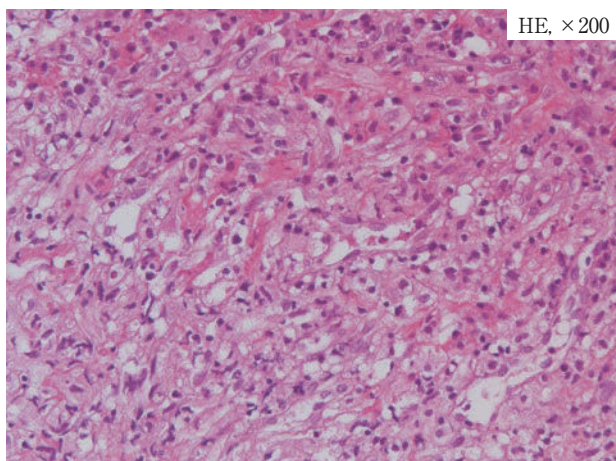


Fig. 3 A histopathological specimen of a white thickened part of the parietal pleura. Hematoxylin-eosin (HE) stain showed an infiltrate of large and small inflammatory cells, indicating non-specific inflammation.

SLE様の症状が出現し、薬剤中止で軽快するものと定義されている。プロカインアミド (procainamide) やヒドララジン (hydralazine) が原因薬剤として代表的であり¹⁾、発症頻度は男女比1:1でSLEと比べて男性に多く、発症年齢も50歳以上と高齢である²⁾³⁾。DILEの発症機序は明確ではなく、被疑薬の開始から発症までの平均は172日とされるが、累積量に応じて発症するため数年かかることもある¹⁾。臨床症状として蝶形紅斑や円盤状皮疹は稀で発熱や胸膜炎が多く、90%の症例で関節痛がみられる²⁾。症状はいずれも軽症で、腎障害や中枢神経障害が少ないことも特徴とされる。またDILEでは低補体血症は稀で、抗ds-DNA抗体と抗Sm抗体はいずれも5%未満の

症例しか認めないが、抗ヒストン抗体は90%以上に出現する³⁾。治療は被疑薬の中止が基本だが、症状が強い場合はステロイド治療が考慮される。

本症例は両側性リンパ球優位の滲出性胸水と血清homogeneousパターンの抗核抗体高値のためSLEを鑑別に挙げたが、患者背景はSLEの典型的な臨床像と異なり、SLEに特徴的な皮疹や腎障害、中枢神経障害はなかった。またSLEでは抗ds-DNA抗体は50~70%の症例で、抗Sm抗体は20~30%の症例で認め、低補体血症を示すことが大半³⁾だが、本症例は抗ds-DNA抗体および抗Sm抗体陰性で低補体血症もなく、これらの疫学的・血清学的特徴からDILEを疑って抗ヒストン抗体を提出したところ陽性であった。

本症例の被疑薬に関して、クロピドグレルの報告はないが、同系統のチクロピジン (ticlopidine) では複数の報告例がある^{4)~6)}。その他の薬剤としてドネペジルに1例⁷⁾のみ既報があったが、報告頻度からクロピドグレルによるDILEを強く疑った。DILEでは被疑薬の中止から数週間で症状が回復するとされる²⁾が、本症例ではすでに長期間の発熱による全身の消耗があり、ステロイド治療に踏み切った。治療中および治療終了後もドネペジルを含めた他の内服薬は継続していたが、全身症状や抗核抗体の再上昇および胸水の再貯留を認めず、クロピドグレルによるDILEとして矛盾しないと考えられた。

本症例では胸水精査のため胸腔鏡検査を施行し、胸腔内所見や胸膜生検組織の病理像を検討した。これまでに胸腔鏡検査が施行されたDILEは1例のみ⁸⁾で、胸腔鏡所見で胸膜に異常はなく、胸膜生検組織は軽度のリンパ球浸潤や反応性中皮の過形成を示し、非特異的炎症所見と

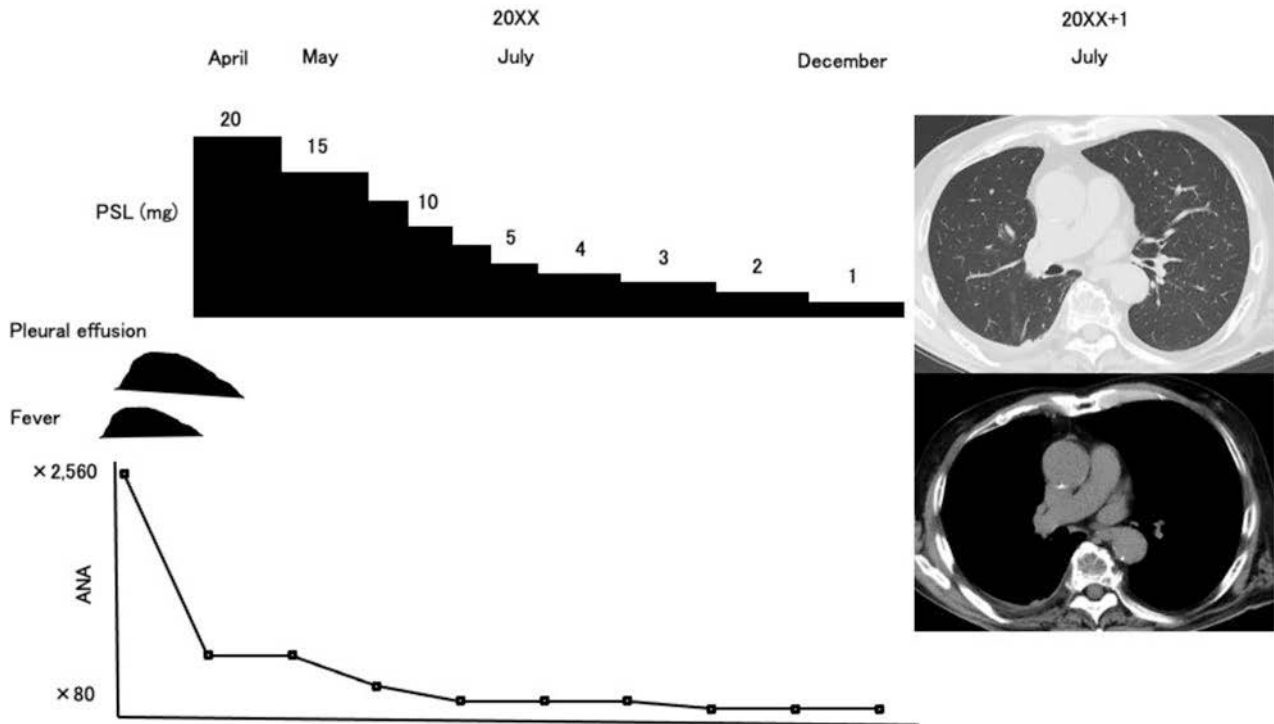


Fig. 4 Summary of clinical course. Chest CT 7 months after the completion of prednisolone (PSL) administration, demonstrating improvement.

報告されている。同様にSLEの胸膜炎に対して胸腔鏡検査で検討された症例は3例のみで、これらの報告では壁側-臓側胸膜に散在性の白色小結節を認めた⁹⁾¹⁰⁾が、胸膜生検組織の病理像は非特異的なリンパ球および形質細胞浸潤や線維性胸膜炎の所見を呈していた⁹⁾¹¹⁾。本症例の胸腔鏡所見では壁側胸膜に白色肥厚や発赤を認めたが、白色小結節はなかった。病理組織像は線維性間質肥厚を伴う大小多数の炎症細胞浸潤であり、DILEの既報と同様であった。これらの胸腔内所見や胸膜生検組織の病理像がDILEとして典型的か、またSLEとの鑑別に有用かという点に関しては、報告例が少ないため検討が困難であることから、今後の症例集積が待たれる。

これまでにクロピドグレルが原因と考えられたDILEは報告がなく、またDILEの胸腔鏡所見や病理組織像を検討した報告としては2例目であり、貴重な症例とされたため報告した。

本稿の要旨は、第98回日本呼吸器学会近畿地方会（2021年12月、Web開催）で報告した。

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) Pretel M, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 18-30.
- 2) Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus* 2006; 15: 757-61.
- 3) 加藤保宏. 高齢発症SLEの特徴と治療. *臨リウマチ* 2018; 30: 23-7.
- 4) Okada H, et al. Ticlopidine induces lupus in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2685-6.
- 5) Yokoyama T, et al. Two cases of late-onset drug-induced lupus erythematosus caused by ticlopidine in elderly men. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 405-9.
- 6) Chen YC, et al. Ticlopidine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a case report and literature review. *Dermatologica Sinica* 2014; 32: 183-6.
- 7) Manzo C, et al. Drug-induced lupus erythematosus associated with donepezil: a case report. *Age Ageing* 2015; 44: 1062-3.
- 8) Haq I, et al. Carbimazole-induced lupus. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2012007596.
- 9) Gulati CM, et al. Two systemic lupus erythematosus patients with severe pleurisy: similar presentations, different causes. *Arthritis Care Res* 2013; 65:

- 1005-13.
- 10) Mathlouthi A, et al. Massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus: thoracoscopic and immunohistological findings. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 34-6.
- 11) Aguilera-Pickens G, et al. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. *Reumatol Clin* 2018; 14: 294-300.

Abstract

A case of drug-induced lupus erythematosus caused by clopidogrel

Rei Takamiya, Kayoko Okamura, Rei Tsukamoto,
Kenjirou Matsuo, Miho Ikeda and Hisashi Ohnishi
Department of Respiratory Internal Medicine, Akashi Medical Center

A 77-year-old man was admitted to the hospital with fever, anorexia, and a bilateral pleural effusion, with more effusion on the right side. Drug-induced lupus erythematosus (DILE) was suspected due to the presence of lymphocyte-dominant exudative pleural effusions, a high level of antinuclear antibodies, and negative anti-double stranded deoxyribonucleic acid antibodies. A thoracoscopy revealed white thickening of the parietal pleura and the tissue showed non-specific inflammation. Clopidogrel, which had been started two years and two months earlier, was suspected as the cause of the DILE. Due to the patient's condition, there was no time to wait and see the effect of simply withdrawing the drug. The patient was treated with steroids and was found to be positive for anti-histone antibodies after treatment initiation. Consequently, his condition improved and the pleural effusions resolved after completion of the steroid course. This is a notable case as DILE due to clopidogrel has never been reported so far.