症例報告

ロサルタンによる好酸球性肺炎が疑われた1透析例

井手 紀子^{*1} 西本 愛^{*1} 藤崎 大整^{*1} 三根 誠^{*1}
 池田 裕次^{*1} 酒見 隆信^{*1} 力武 修^{*2}
 佐賀医科大学内科^{*1} 力武医院^{*2}

key words : 好酸球性肺炎, 血液透析, ロサルタン, 副作用

〈要旨〉

症例は69歳女性。1996年7月に慢性血液透析導入(原疾患は不明)。以後、近医にて維持透析を受け、著変なく経過していた。2000年3月末から発熱、食欲低下、倦怠感が出現。一方で呼吸器症状などは認めず、炎症所見も認められないため、経過観察されていたが、定期の胸部X線写真にて、両側の肺野に浸潤影を認めたため、4月7日当院に入院となった。2000年2月21日より高血圧に対しロサルタン25mg/日が新規で処方されていたことと、以前に薬剤性肺炎の既往があること、そして末梢血・気管支洗浄液中の好酸球の増加、胸部X線写真上両側の肺野に浸潤影の出現を認めることなどからロサルタンによる好酸球性肺炎と考え、薬剤の中止とステロイドの投与を行った。その結果、速やかに解熱し、末梢血中の好酸球の減少、胸部X写真の改善を認め、軽快退院となった。

これまで、ロサルタンによる好酸球性肺炎の報告例はなく、稀な発症と思われた。しかし近年本剤のようなアンジオテンシンII受容体拮抗薬は血液透析中の高血圧症患者においてもその有用性が示され、長期投与の安全性も報告されていることから、使用頻度の増加から本例のような症例の増加も懸念されるため報告した。

A case of eosinophilic pneumonia associated with losartan administration in a hemodialysis patient

Noriko Ide^{*1}, Ai Nishimoto^{*1}, Taisei Fujisaki^{*1}, Makoto Mine^{*1}, Yuji Ikeda^{*1}, Takanobu Sakemi^{*1}, Osamu Rikitake^{*2}

Department of Internal Medicine, Saga Medical School^{*1}; Rikitake Clinic^{*2}

The patient was a 69-year-old woman who had undergone maintenance hemodialysis (HD) since July 1996. At the end of March 2000, one month after the administration of losartan for the treatment of hypertension, she developed a high fever, loss of appetite, and general fatigue. Physical examination and laboratory findings were unremarkable, but routine chest X-ray showed an infiltration in the bilateral lung, accompanied by an increase in the number of eosinophils in the peripheral blood. She was admitted to our hospital on April 7th for further examination of high fever and abnormal shadow on chest X-ray.

Under the tentative diagnosis of drug-induced pneumonia, losartan was discontinued, and prednisolone was given orally. Bronchoscopy was performed on the 5th hospital day, and disclosed an increase in the percentage of eosinophil in the bronchoalveolar lavage. Her high fever and abnormal findings on chest X-ray resolved following prednisolone therapy. Although a drug-lymphocyte stimulation test (DLST) for losartan was negative, a diagnosis of eosinophilic pneumonia induced by losartan was made.

We report the first case that developed eosinophilic pneumonia associated with losartan treatment. Clinicians must consider the potential adverse effects of angiotensin II receptor blocker (ARB), because treatment with ARB is expected to increase.

緒 言

新薬の開発は、薬剤を原因とする肺病変を確実に増加させているといわれている¹⁻⁴⁾。今回われわれはロサルタンによると思われる好酸球性肺炎を経験した。これまでに同剤による肺病変惹起の報告はなく、今後本剤のようなアンジオテンシンII受容体拮抗薬の使用頻度の増加とともに同様の副作用の発症が増加する可能性もあり報告する。

I. 症 例

69歳、女性。

主訴：高熱，肺異常陰影。

現病歴：1996年7月に血液透析導入された（原疾患は不明）。以後近医にて外来慢性維持透析を受け、著変なく経過していた。2000年2月21日より高血圧に対しロサルタン（25 mg/day）が処方されたが、1年以上新規の薬剤の追加はなかった。3月20日頃より時々発熱を認めるようになり、食欲低下、倦怠感が出現した。一方で発疹、疼痛や咳・痰などの呼吸器症状などは認めず、白血球、CRPの上昇も認めないため、経過観察されていた。4月6日定期の胸部X線写真にて、両肺野に浸潤影を認めたため、4月7日、本院に紹介され精査・加療目的で緊急入院となった。

既往歴：31歳時、肺結核。39歳時、急性肝炎。60歳時、類天疱瘡、同入院時に薬剤性（アセトアミノフェンによる）肺炎を発症。

家族歴：母悪性リンパ腫にて死亡。

アレルギー歴：アセトアミノフェン（ピリナジン®）で薬剤性肺炎。

入院時身体所見：血圧152/60 mmHg、脈拍80/min・整、体温37.3°C、呼吸数16/分、SpO₂ 98%（room air）。意識清明で皮疹を認めず、表在リンパ節の腫脹もなし。眼球結膜に黄染なく、眼瞼結膜貧血なし。心音・呼吸音に異常を認めず、腹部にも異常所見なし。下肢に浮腫を認めず、神経学的に異常所見なし。

入院時検査所見（表）：白血球が13,600/ μ Lと増加しており、好酸球が47%と著明に増加していた。肝機能は異常なく、CRPは0.72 mg/dLと上昇を認めなかった。動脈血液ガス分析ではroom airでPaO₂ 72.2 mmHg、PCO₂ 39.7 mmHgであった。ステロイド投与前にロサルタンのリンパ球幼弱化試験（DLST）を行ったが陰性であった。

胸部X線写真（図1）：入院時の胸部X線写真では両側中下肺野にスリガラス状の陰影を認めた。

胸部CT（図2）：両側びまん性、末梢優位にスリガラス様陰影を認めた。

入院後経過（図3）：臨床経過と検査所見、薬剤性肺炎の既往などからロサルタンによる薬剤性肺炎の可能性を考え、入院時より内服を中止した。一方で異型性

表 入院時検査所見

<u>Hematology</u>		<u>Serology</u>		<u>DLST</u>	
WBC	13,600 / μ L	CRP	0.72 mg/dL	Losartan	768 CPM
Neut	38.0 %	ANA	80 $\times$	control	583 CPM
Ly	10.0 %	RA	(-)	S. I.	131 %
Mo	4.0 %	Anti-DNA-Ab	(-)	$\rightarrow$ negative	
Eo	47.0 %	Mycoplasma-Ab	(-)	<u>BALF</u>	
Ba	1.0 %	P. carinii-Ab	(-)	Eo	89 %
RBC	328 $\times 10^4$ / μ L	Candida-Ag	(-)	M ϕ	2 %
Hb	10.9 g/dL			Ly	8 %
Ht	32.9 %	<u>ABG</u>		Ne	1 %
PLT	12.0 $\times 10^4$ / μ L	pH	7.464		
		PaCO ₂	39.7 mmHg	<u>Bacterial culture</u>	
<u>Blood chemistry</u>		PaO ₂	72.7 mmHg	BALF	negative
TP	5.7 g/dL	HCO ₃ ⁻	28.1 mM/L		
Alb	3.2 g/dL	BE	4.5 mM/L		
GOT	25 IU/L	SaO ₂	95.8 %		
GPT	12 IU/L				
LDH	302 IU/L				
T-cho	175 mg/dL				
TG	68 mg/dL				
BUN	80.3 mg/dL				
Cr	10.7 mg/dL				

BALF : bronchoalveolar lavage fluid

の肺炎なども考え、まずミノマイシンの投与を3日間行ったが、検査所見に変化はみられなかった。そこで気管支鏡検査を施行し、気管支洗浄液(BALF)中の好酸球が90%と著増していることが確認され、経気管支肺生検(TBLB)では肺胞壁に好酸球の浸潤を認めた。培養は陰性で好酸球性肺炎に合致する所見であった。臨床経過と合わせ、ロサルタンによる好酸球性肺炎と診断し、検査翌日よりプレドニゾロン30 mg/日を開始

した。その結果速やかに解熱し、末梢血中の好酸球の低下、胸部X線写真の改善を認め、第14病日の4月20日に軽快退院となった。プレドニゾロン中止後も再燃を認めなかった。

チャレンジテストについてはアセトアミノフェンによる薬剤性肺炎の際、2週間の経過で呼吸不全が出現し、薬剤の中止のみでは改善せずステロイドパルスが必要であった⁵⁾ことから、重篤な低酸素血症を誘発する可能性が高く施行しなかった。

II. 考 察

本症例はロサルタン投与開始から約1か月で全身倦怠感、食欲低下、発熱などの症状が出現した。ロサルタンのほかには薬剤の変更はなく、臨床経過とアセトアミノフェンによる薬剤性肺炎の既往があること、検査所見にて末梢血中の好酸球が増加し、気管支洗浄液中でも好酸球が90%と著増していたこと、画像所見上両肺にびまん性のスリガラス様陰影の出現したこと、などからロサルタンによる好酸球性肺炎と考えた。

併用薬剤や相互作用による可能性については、併用薬剤である沈降炭酸カルシウム・ノイロビタン[®]とも継続投与されているため、これらが原因薬剤とは考えにくい。また、ロサルタンは肝臓で薬物代謝酵素CYP2C9への結合が認められているが⁶⁾、CYP2C9酵

図1 入院時胸部X線写真、両側中下肺野にスリガラス状陰影を認めた。

図2 入院時胸部CT写真、両側びまん性にスリガラス状陰影を認めた。

図3 臨床経過

素で代謝されるフルバスタチン Na, ワルファリン, SU 剤などの使用はなく, 併用薬剤との相互作用で好酸球性肺炎を惹き起こしたとは考えにくい。

以上のことから本症例の場合, DLST は陰性であったが, 原因薬剤としてロサルタンの他に考えられなかった。

起因薬剤を同定する *in vitro* の確定的検査法はいまのところ存在せず, DLST が広く行われているのが現状であるが, DLST の陽性率に関しては, 中川らの調査では 51.5%⁷⁾, 近藤の報告では 66.9%⁸⁾で, 薬剤ごとに陽性率にも差があったと報告している。DLST が薬剤性肺傷害の診断の際に重要な位置を占めている一方で, チャレンジテストで陽性であった薬剤が DLST では陰性となる場合⁹⁾や, 原因薬剤によって DLST への反応性が異なる¹⁰⁾こともあり, DLST が陰性でも薬剤性肺炎を否定できない。

薬剤性肺炎は従来, その機序から細胞障害によるもの(主に抗癌剤)とアレルギー反応によるものに大別されている^{11,12)}。アレルギー反応においては本来の薬剤の作用とは異なり, 蛋白と結合して抗原となり, アレルギー性または免疫学的機序で肺障害をきたし, 用量依存的ではないとされる¹⁾。臨床像としては好酸球性肺炎, 過敏性肺炎などを呈し, 一般にステロイドによく反応する。一方で細胞障害によるものは, 本来の薬剤の作用機序により細胞膜や DNA を標的として細胞障害性に作用し, 用量依存的に肺傷害をきたすもの

とされている¹⁾。

本症例の薬剤性肺傷害の発症機序について詳細は不明であるが, 一般に維持透析患者に常用量を用いても特に問題となる副作用を認めず^{13,14)}, 長期投与でも蓄積性は認められず安全に使用できる¹⁵⁾とされており, 本症例では末梢血・気管支洗浄液中の好酸球の増加, 薬剤を中止してステロイドを投与することで著効し, 再発を認めなかったことから, その発症機序については細胞障害性の肺傷害よりアレルギー性または免疫学的機序が考えやすい。

一般にアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は, 副作用が少ないといわれる ACE 拮抗薬や持続性ジヒドロピリン系 Ca 拮抗薬よりも, さらに副作用が少なく¹⁶⁾, 致死的な副作用はこれまでのところ報告がない。また, ロサルタンは透析患者の高血圧のコントロールにもその有用性が示されており^{13,17)}, 長期投与の安全性も報告されている。

このようなことから, 稀な発症とは思われたが, 今後本剤のようなアンジオテンシン II 拮抗薬の使用頻度の増加とともに, 本例のような症例の増加も懸念されるため報告した。また今後も薬剤性肺障害をきたす原因薬剤は増加していくものと考えられ, 現時点で報告のない薬剤においても薬剤性肺炎をきたす可能性はあるものとして, 特に投与開始後の数か月間は注意深く観察すべきであると考えられた。

文献

- 1) 鈴木栄一, 荒川正昭: 呼吸器疾患 state of arts (Ver. 3), 主要疾患 病態・診断・治療 薬剤性肺炎. 医学のあゆみ別冊呼吸器疾患—state of arts (Ver. 3): 386-389, 1999
- 2) 森川正子, 佐藤数馬, 村井容子, 平良真奈子, 赤川志のぶ: 薬剤性肺炎の最近の動向と問題点. 臨床薬理 29: 47-48, 1998
- 3) 本間 栄, 中田紘一郎: 薬剤性肺炎. 医学と薬学 35: 29-37, 1996
- 4) 芦谷淳一, 道津安正, 牧妃佐子, 谷口治子, 伊井敏彦, 迎 寛, 坂本 晃, 松倉 茂: 薬剤性肺炎 6 例の臨床的検討—気管支肺泡洗浄液所見を含めて—. 宮崎医会誌 18: 243-248, 1994
- 5) 赤司祥子, 富永正樹, 内藤恵子, 藤沢伸光, 中原快明, 日浦研哉, 林信一郎: アセトアミノフェンによる薬剤誘起性肺臓炎の 2 例. 日本胸部疾患学会雑誌 35: 974-979, 1997
- 6) 杉山正康, 神谷大雄: 薬の相互作用としくみ. 薬動態学的相互作用, 第 3 版, p 64-116, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1999
- 7) 中川和子, 宮島真史, 安藤正幸: 薬剤誘起肺障害—最近の問題. 発生頻度, 疫学. THE LUNG perspectives 17: 19-23, 1999
- 8) 近藤有好: 薬剤による肺障害(薬剤性肺炎). 結核 74: 33-41, 1999
- 9) 内田重行, 北見啓之: 薬剤アレルギー性肝障害におけるリンパ球刺激試験の基礎的検討. 肝臓 30: 439-443, 1989
- 10) 北見啓之, 山口毅一: リンパ球を用いた薬剤アレルギーの診断. 臨床免疫 15: 727-736, 1983
- 11) Cooper JAD, White DA, Matthay RA: Drug induced pulmonary disease: Part 1. cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 133: 321-340, 1986
- 12) Cooper JAD, White DA, Matthay RA: Drug induced pulmonary disease: Part 1. non-cytotoxic drugs. Am Rev Respir Dis 133: 488-505, 1986
- 13) Toto R, Shultz P, Raij L, Mitchell H, Shaw W, Ramjit D, Toh J, Shahinfar S: Efficacy and tolerability of Losartan in hypertensive patients with renal impairment. Hypertension 31: 684-691, 1998
- 14) Michael W: Clinical safety and tolerability of Losartan. Clinical Therapeutics 19: 604-616, 1997
- 15) 高橋俊雅, 稲田俊雄, 福井光峰, 富野康日己: 血液透析患者へのアンギオテンシン II AT1 受容体拮抗薬(ロサルタン)の長期投与の安全性と有効性. 透析会誌 34(Suppl 1): 662, 2001
- 16) 日和田邦男: 高血圧における AII 受容体拮抗薬の位置付け. AII 受容体拮抗薬のすべて(第 2 版)(荻原俊男, 菊池健次郎, 猿田享男, 島本和明, 日和田邦男, 宮崎瑞夫編), p 166-168, 先端医学社, 東京, 2000
- 17) Saracho R, Martin-Malo A, Martinez I: Evaluation of the Losartan in Hemodialysis (ELHE) Study. Kidney Int 54(Suppl 68): S 125-129, 1998