

急性心筋炎治療中に薬物性急性間質性腎炎・ 急性間質性肺炎を発症した高齢者の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

原田幸児, 山野 繁, 濱野一將, 西本和央,
中嶋民夫, 川本篤彦, 坂口泰弘, 椎木英夫, 土肥和紘

A CASE OF DRUG-INDUCED ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS AND ACUTE INTERSTITIAL PNEUMONITIS IN THE COURSE OF ACUTE MYOCARDITIS

KOJI HARADA, SHIGERU YAMANO, KAZUMASA HAMANO, KAZUO NISHIMOTO
TAMIO NAKAJIMA, ATSUHIKO KAWAMOTO, YASUHIRO SAKAGUCHI, HIDEO SHIIKI
and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received March 31, 1999

Abstract: A case of drug-induced acute interstitial nephritis and acute interstitial pneumonitis in the course of acute myocarditis is reported. A 75-year-old woman was admitted to our hospital on December 8, 1997 with a 2-week history of exertional dyspnea. She was in atrial fibrillation with a rapid ventricular rate. The chest X-ray film showed cardiomegaly (cardiothoracic ratio: 61.6%) and severe pulmonary congestion. The electrocardiogram showed poor R progression in leads V 1-4 and negative T waves in leads V 5-6. Echocardiogram showed asynergy of the anterior wall and a large amount of pericardial effusion. Coronary angiogram revealed normal coronary arteries, and myocardial biopsy showed the features of acute myocarditis. She remained in rapid atrial fibrillation, so oral amiodarone hydrochloride 400 mg was started on December 14, 1997, reducing to 200 mg daily. She had both knee arthralgia, and was diagnosed as having gonarthrosis. Oral indomethacin farnesil was started at 400 mg daily. One day later, nausea and abdominal pain occurred. The blood urea nitrogen and the serum creatinine were elevated (36 and 3.1 mg/dl), the chest X-ray film showed severe pulmonary congestion, and ⁶⁷Ga-citrate scintigram showed increased ⁶⁷Ga-citrate uptake in both kidneys. Therefore, acute renal failure due to drug-induced interstitial nephritis was diagnosed and hemodialysis was started. One hundred and forty days after amiodarone hydrochloride was started, severe dyspnea appeared. Chest computed tomography showed the changes of drug-induced acute interstitial pneumonia, so her amiodarone hydrochloride therapy was stopped.

(*奈医誌*. J. Nara Med. Ass. **50**, 267~272, 1999)

Key words: amiodarone, drug-induced acute interstitial nephritis, drug-induced acute interstitial pneumonitis, indomethacin

はじめに

近年では、高齢化社会の到来に伴って薬物治療を受ける高齢者が著増したため、薬物による副作用の出現頻度

も激増している。今回われわれは、急性心筋炎治療中に薬物性急性間質性腎炎および急性間質性肺炎を発症した高齢者の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

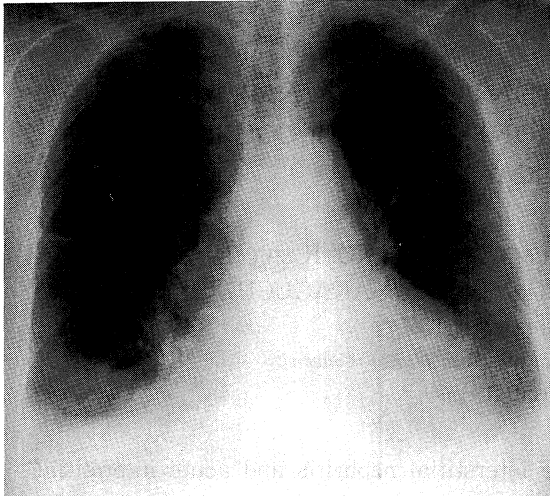


Fig. 1. Chest X-ray film on admission (1997.12.08).
Cardiothoracic ratio : 61.6%

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		CK	108 IU/l
Protein	(-)	LDH	583 IU/l
Glucose	(-)	Glu	95 mg/dl
Occult blood	(+)	Na	138 mEq/l
Sediment		K	4.2 mEq/l
RBC	1-4 /HPF	Cl	91 mEq/l
Hematology		Serology	
RBC	376 万/ μ l	CRP	0.9 mg/dl
Hb	12.0 g/dl	Hemostasis	
Ht	37.1 %	PT	12.2 sec
WBC	11,000 / μ l	aPTT	35.4 sec
Platelets	12.0 万/ μ l	Arterial blood gas (room air)	
ESR	81 mm /1 hr	pH	7.454
Biochemistry		PO ₂	64.5 torr
TP	6.0 g/dl	PCO ₂	31.0 torr
Alb	3.3 g/dl	HCO ₃ ⁻	21.5 mEq/l
TC	117 mg/dl	BE	-1.2 mEq/l
TG	43 mg/dl	SO ₂	92.4 %
Scr	0.6 mg/dl	Fundus oculi	
BUN	26 mg/dl	Scheie H ₃ S ₂	
T-Bil	2.1 IU/l		
GOT	168 IU/l		

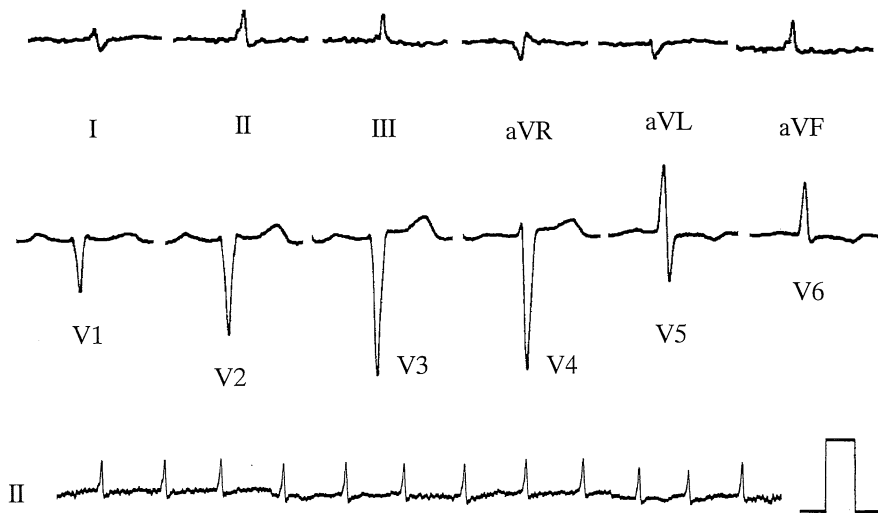


Fig. 2. Electrocardiogram on admission (1997.12.08).

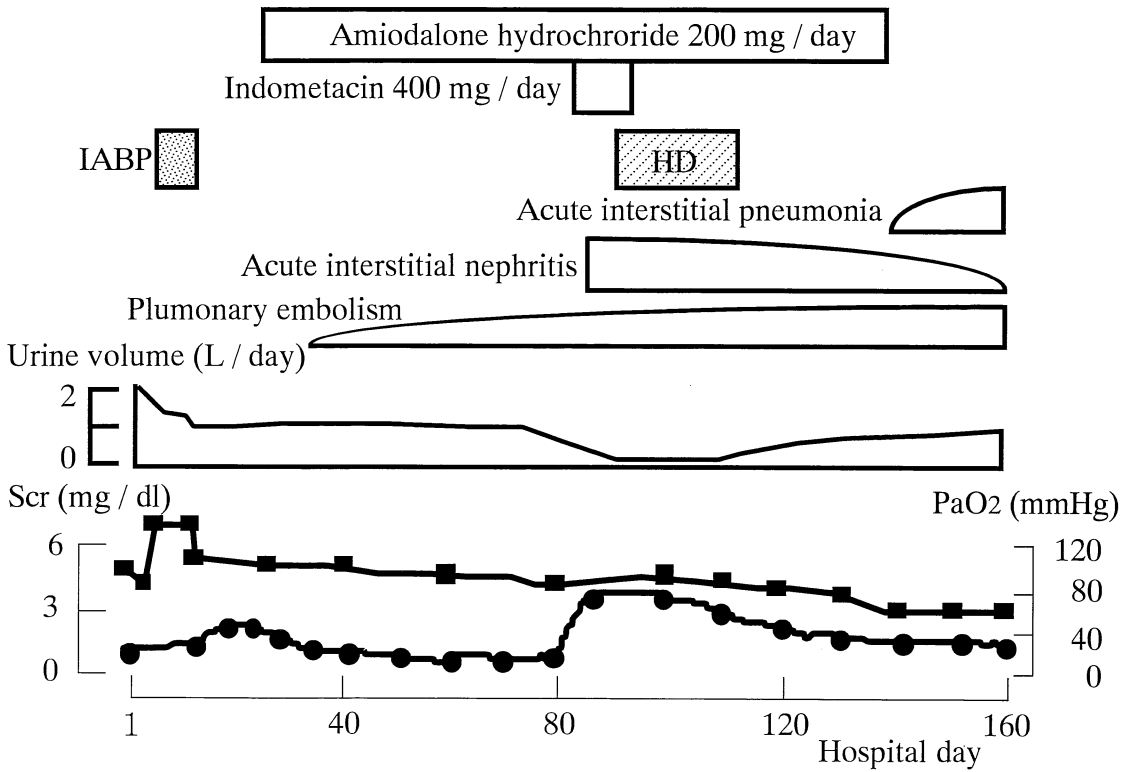


Fig. 3. Clinical course.

IABP ; intraaortic balloon pumping, HD ; hemodialysis.

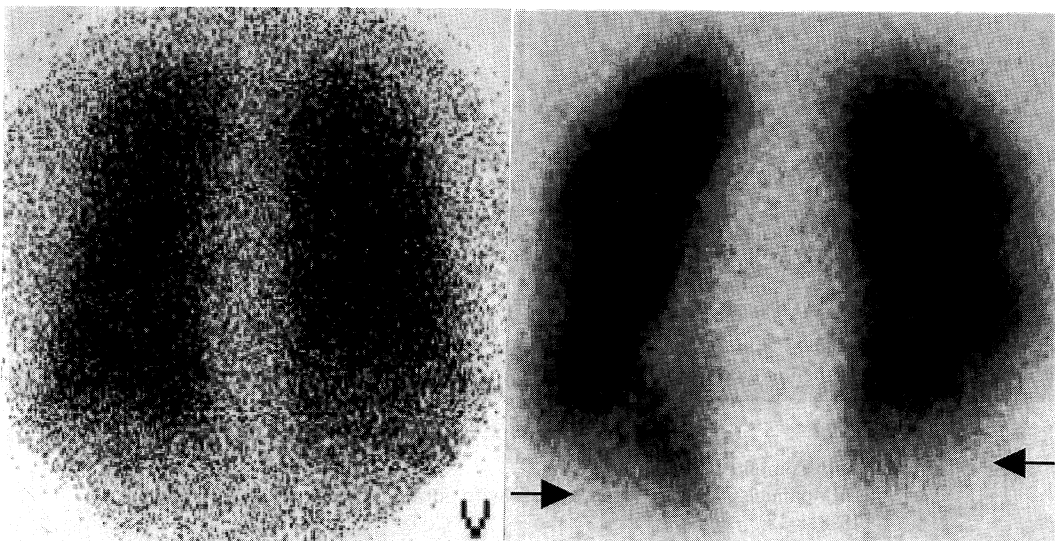


Fig. 4. Ventilation-perfusion lung scan.

Left panel : The ventilation scan was normal.

Right panel : The perfusion scan showed defects of bilateral lower lobe.

症 例

患者：75歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

家族歴：特記事項はない。

既往歴：42歳時，胆嚢炎(薬物療法)。

現病歴：平成9年11月中旬から労作時に呼吸困難と約10分間持続する動悸を頻回に自覚していた。また，12月初旬から全身倦怠感と尿量の減少も自覚したので，12月8日に近医を受診した。心房細動に加えて胸部X線で高度の肺うっ血が認められたので，当科に紹介された。

入院時身体所見：身長156cm。体重63kg。脈拍147/分，絶対不整脈(脈拍欠損：6回/分)。血圧122/78mmHg。意識は清明。結膜に貧血と黄染はない。頸静脈に怒張を認める。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は亢進しており，両肺底部に大水泡音を聴取する。腹部は平坦，軟で，肝・脾・腎を触知しない。両下腿に浮腫を認める。

入院時検査成績：血液学検査では，白血球が11,000/ μ lに増多していた。血液生化学検査では，TPが6.0g/dlであり，低蛋白血症が認められた。動脈血ガス分析所見では，room airで PO_2 が64.5mmHg， SO_2 が92.4%

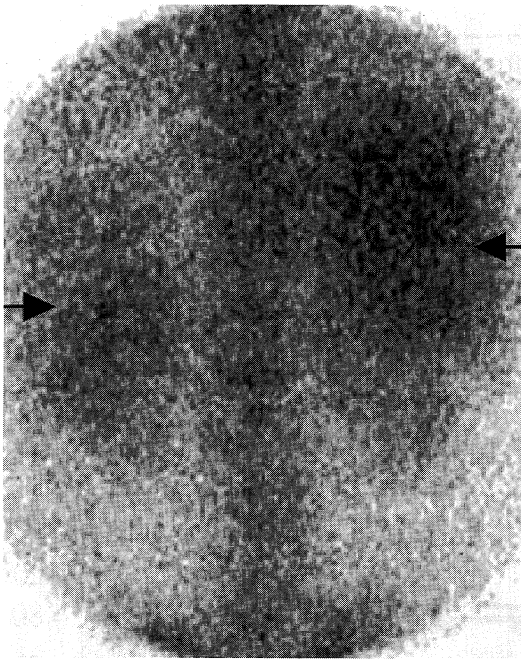


Fig. 5. ^{67}Ga -citrate scintigram.
 ^{67}Ga -citrate uptake was increased in both kidneys.

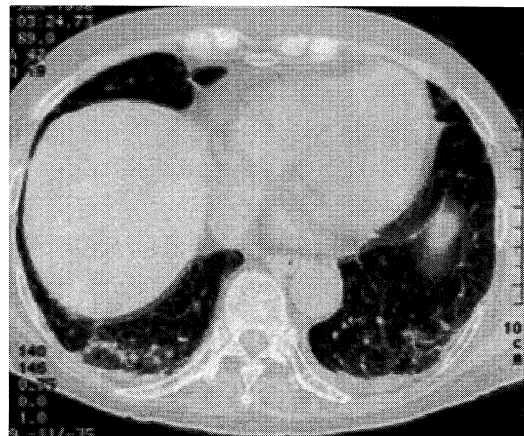
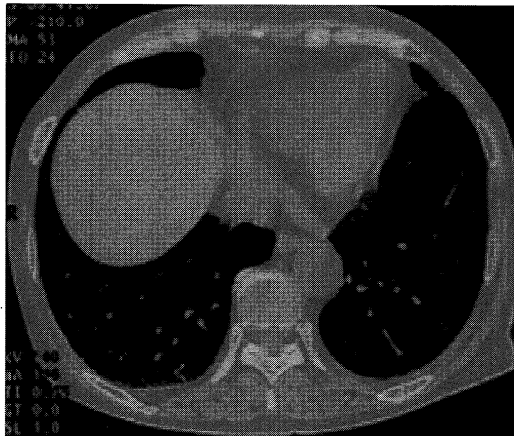


Fig. 6. Chest-computed tomogram (CT).
Left pannels: Before treatment with oral amiodarone hydrochloride (1998.1.12).
Right pannels: After treatment with oral amiodarone hydrochloride (1998.5.14).
Chest-CT showed interstitial infiltration after oral amiodarone hydrochloride administration.

であり、低酸素血症が認められた(Table 1)。

胸部X線写真：心胸郭比は61.6%であり、高度の心拡大が認められた。また、胸水も両側に貯留していた(Fig. 1)。

心電図：心房細動を呈し、V1~4にR波の減高とV5~6に陰性T波が認められた(Fig. 2)。

心エコー：高度な心嚢液の貯留と前壁運動の低下が認められ、左室駆出率は62%であった。

血行動態：心係数が1.71/分/m²、肺動脈楔入圧が27 mmHgであり、Forrester IV型を示していた。

冠動脈造影：いずれの冠動脈にも有意の狭窄は認められなかった。

心筋生検：心筋細胞に中等度の萎縮・壊死と配列の軽度の乱れ、間質に線維化および小円形細胞浸潤が認められた。

入院後経過：うっ血性心不全の原因は、心エコー所見と心電図所見から虚血性心疾患が疑われたが、冠動脈造影所見および心筋生検所見から急性心筋炎が考えられた。

当科入院後も血行動態がForrester IV型に遷延していたのでIABPを挿入したが、低酸素血症が進行した。そこで、気管内に挿管して人工呼吸器で呼吸を管理した。第13病日にIABPを離脱したが、IABP抜去後、穿刺部の右鼠径部に10×15 cmの巨大血腫が認められて血栓性静脈炎を併発した。第15病日には呼吸状態が安定したので人工呼吸器から離脱した。しかし、再度、低酸素血症が遷延したので、血栓性静脈炎による肺塞栓症の合併を疑って第39病日に施行した肺換気・血流シンチグラム所見に、多数の血流欠損が両側下肺野に認められたことから肺塞栓症と診断した。(Fig. 3,4)。

また、第80病日から変形性膝関節症に対してインドメタシンの投与を開始した。第83病日に急性腎不全を発症したので、血液透析に導入した。好酸球数と血清IgE値が正常範囲にあり、好酸球尿も認められず、インドメタシンの薬物リンパ球刺激試験(DLST)も陰性であった。しかし、尿中β2-MGが6.9 mg/日および尿中NAG活性が36.4 U/lに上昇しており、⁶⁷Ga-citrateシンチグラムでもびまん性のガリウム集積像が両側腎に認められた。したがって、急性腎不全の原因は、インドメタシンによる急性間質性腎炎が最も考えられた(Fig. 5)。しかし、腎生検の同意が得られなかったため、確定診断には至らなかった。さらに、第140病日には、心室頻拍の頻発に対して投薬していたアミオダロンによる急性間質性肺炎が出現したので、同薬の投与を中止した。アミオダロン投与後の胸部CT画像で下肺野に高度の間質の線維化が認められた(Fig. 6)。

考 察

1. 薬物性腎障害

(1) ノンステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)による急性腎不全の発症機序

NSAIDsは、腎機能が正常な患者では腎機能(糸球体濾過量)にほとんど影響がないといわれている。しかし、有効循環血液量が低下している病態、あるいはネフロン数が減少して糸球体が過剰濾過になっている病態では、NSAIDsの投薬によって腎機能障害が出現しやすいことが明らかになっている^{1,2)}。NSAIDsが腎障害を発症する機序は、以下のように考えられている。つまり、有効循環血液量が低下している病態あるいは糸球体が過剰濾過になっている病態下では、活性化されたレニン-アンジオテンシン(R-A)系および交感神経系は、腎を含む全身の血管を過剰に収縮する。一方では、この血管収縮に拮抗するために腎および血管壁でのプロスタグランジン(PG)産生が亢進していると報告されている^{2,3)}。したがって、NSAIDsによってPGの産生が抑制されると、糸球体への輸入細動脈が収縮して糸球体濾過量が減少し、腎機能障害が出現する^{2,3)}。また、PGはリンパ球のリンフォカイン産生を抑制しており、NSAIDsがPGの産生を抑制するとリンフォカインの産生が増加する¹⁾。このリンフォカインの作用によって糸球体基底膜の透過性が亢進し、間質性病変が惹起される¹⁾。さらにNSAIDsは、シクロオキシゲナーゼ経路を遮断することでロイコトリエンを産生する。このロイコトリエンも、血管透過性を高めるとともに、リンパ球、好酸球、好中球などの走化因子として作用し、間質に障害を与える¹⁾。

本例は、75歳という高齢者であることと急性心筋炎によるうっ血性心不全の状態にあったことから、NSAIDsによる腎障害が出現しやすい病態であったと考えられる。

(2) 薬物性急性間質性腎炎の診断

薬物使用による腎障害は、主として用量依存性の直接的障害と免疫学的機序が関与する過敏型の障害とに分けられる⁴⁾。薬物性急性間質性腎炎は、通常、薬物に対するアレルギー反応によるもので、一般に過敏型の障害を示すと報告されている⁴⁾。薬物性急性間質性腎炎は、臨床的には50歳以上の高齢者に発症することが多く、薬物使用歴が数か月から2年にも及ぶことがある¹⁾。症状は、急速に進行する浮腫、無尿あるいは乏尿、急性腎不全などである。一方、発熱、発疹、関節痛、好酸球増多などのアレルギー性全身反応は頻度がきわめて低い¹⁾。したがって、本疾患の確定診断には、腎生検が必須とされている⁵⁾。しかし、急性腎不全のために血液透析が施行されて

いる場合が多く、抗凝固薬も使用されているため、腎生検の実施が困難になることが多い。この腎生検に代わる検査として⁶⁷Ga-citrate シンチグラムが挙げられる⁶⁻⁸⁾。同検査は、腎へのびまん性の集積像から急性期の間質性腎炎を的確に把握できるといわれている⁶⁻⁸⁾。

本例は、好酸球数と血清 IgE 値が正常範囲にあり、好酸球尿も欠き、インドメタシンの DLST も陰性であった。しかし、本例は、症状に浮腫と乏尿が認められ、また尿中 β 2-MG および尿中 NAG 活性も著増していた。さらに本例は、⁶⁷Ga-citrate シンチグラムで両側腎に集積像が認められたことから、インドメタシンによる過敏型の薬物性急性間質性腎炎と診断された。

2. アミオダロンによる急性間質性肺炎

アミオダロンは、副作用として角膜色素沈着、甲状腺機能障害、光線過敏症、肝障害、肺毒性などが報告されている⁹⁻¹⁴⁾。この中で致死的副作用は、肺毒性⁹⁻¹⁴⁾といわれている。アミオダロンによる肺毒性の出現様式は、早期に急性発症する様式と数か月の経過で潜行性に発症する様式の2通りに分けられる¹⁵⁾。本例は、アミオダロン投与120日後に呼吸困難が出現し、胸部CT所見から薬物性急性間質性肺炎と診断された。しかし、本例のようにうっ血性心不全および急性腎不全を合併している場合には、共通する呼吸困難などの症状でアミオダロンによる肺毒性の出現を捕捉することがしばしば困難になる¹⁰⁾。したがって、アミオダロンを投薬する際は、肺毒性の出現に注意しなければならない。

ま と め

急性心筋炎治療中に薬物性急性間質性腎炎と急性間質性肺炎が連続して出現した高齢者の1例を経験した。つまり、高齢者の薬物治療には、副作用の出現に十分注意を払う必要があると考えられる。

本論文の要旨は、第9回日本老年医学会近畿地方会(平成10年11月、奈良)で発表した。

文 献

- 1) 荒川正昭：非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)の腎障害。リウマチ 32：266-269, 1992.
- 2) 佐藤牧人, 阿部圭志：腎障害患者 セミナー 安全性を考えた投与方法の実際。臨床医。15：1564-1567, 1989.
- 3) 潮平芳樹, 上原 元, 宮里不二彦, 内間久隆：NSAID (非ステロイド系消炎鎮痛剤)により腎障害を発症した2例。沖縄医学会誌。24：78-80, 1987.
- 4) 尾田高志, 吉澤信行：薬剤性急性間質性腎炎。Bio. Clin. 11：974-977, 1996.
- 5) 井上早苗, 富野康日己：尿細管間質性腎症(炎)。日本臨牀 別冊 腎臓症候群 上巻。日本臨牀社, 大阪, p 266-269, 1997.
- 6) 土肥和紘, 石川兵衛：間質性腎炎の検査法。腎と透析 24：141-147, 1988.
- 7) Wood, B. C., Sharma, J. N., Germann, D. G., Wood, W. G. and Crouch, T. T. : Gallium citrate Ga⁶⁷ imaging in noninfectious interstitial nephritis. Arch. Intern. Med. 138 : 1665-1666, 1978.
- 8) Linton, A. L., Clark, W. F., Driedger, A. A., Turnbull, D. I. and Lindsay, R. M. : Acute interstitial nephritis due to drugs. Review of the literature with a report of nine cases. Ann. Intern. Med. 93 : 735-741.
- 9) 平松幹男, 田中茂博, 岡由紀子, 俵 穆子, 定利勝, 吉良有二：咯血を初発症状として急性発症したアミオダロンによる間質性肺炎の1例。循環器科 43 : 150-154, 1998.
- 10) 鈴木 紳：塩酸アミオダロンにより肺線維症をきたした1例。診断と治療 84 : 254, 1996.
- 11) Podrid, P. J. : Amiodarone: Reevaluation of an old drug. Ann. Intern. Med. 122 : 689-700, 1995.
- 12) Mason, J. W. : Amiodarone. N. Engl. J. Med. 316 : 455-466, 1987.
- 13) Martin, W. J. and Rosenow, E. C. : Amiodarone pulmonary toxicity. Recognition and pathogenesis (Part 1). Chest 93 : 1067-1075, 1988.
- 14) Wilson, J. S. and Podrid, P. J. : Side effects from amiodarone. Am. Heart. J. 121 : 158-171, 1991.
- 15) Rakita, L., Sobol, S. M., Mostow, N. and Vrobel, T. : Amiodarone pulmonary toxicity. Am. Heart. J. 106 : 906-916, 1983.