

日本呼吸器学会

呼吸器疾患治療用薬品の適正使用
を目的としたガイドライン

平成 16 年度報告書

平成 17 年 3 月

日本呼吸器学会

呼吸器疾患治療用薬品の適正使用
を目的としたガイドライン作成委員会

委員長 栗山 喬之

薬剤性肺障害の評価、治療についての ガイドライン

目次

はじめに

第1章 疫学

第2章 発生機序

1. 薬剤性肺障害の定義と診断へのアプローチ
2. 正常肺の構造と機能
3. 発生機序
 - 1) はじめに
 - 2) 細胞障害性機序
 - 3) 免疫系細胞の活性化
 - 4) 薬剤性肺障害における年齢分布と加齢
 - 5) 薬剤性肺障害における先行肺病態
 - 6) 薬剤性肺障害の背景遺伝性素因と人種差

第3章 臨床病態

1. 薬剤性肺障害の分類と考え方
 - 1) 発症形態と治療反応性
 - 2) 危険因子
2. 臨床病型
 - 1) 臨床病型と病名の不統一
 - 2) 類似病型であること
 - 3) 同一薬剤でも多彩な病型を示す
3. 臨床病態
 - 1) 間質性肺炎
 - 2) 急性肺障害・急性間質性肺炎

- 3) 好酸球性肺炎
 - 4) 気道系疾患
 - 5) 呼吸中枢と神経筋障害
 - 6) 肺血管疾患
 - 7) 胸膜病変
 - 8) その他の臨床病態
4. 抗癌薬（イレッサを含む）による肺障害
- 1) はじめに
 - 2) アルキル化剤
 - 3) 代謝拮抗剤
 - 4) 抗癌抗菌薬
 - 5) 微小管阻害剤
 - 6) トポイソメラーゼ阻害剤
 - 7) サイトカイン
 - 8) 分子標的治療剤
 - 9) ホルモン製剤、その他
 - 10) BCG (intravesical)
5. インターフェロンおよび抗リウマチ薬による肺障害
- 1) はじめに
 - 2) インターフェロン
 - 3) 抗リウマチ薬による薬剤性肺炎
 - I. 金製剤
 - II. メソトレキサート
 - III. 新規抗RA薬
6. 漢方薬による肺障害
- 1) はじめに
 - 2) 小紫胡湯
 - 3) 漢方薬による薬剤性肺障害の臨床所見
 - 4) 肺障害の原因製剤と成分
 - 5) インターフェロンとの併用
 - 6) 小柴胡湯の投与指針
 - 7) 漢方薬による薬剤性肺障害の診断と治療

7. 抗菌薬による肺障害

第4章 診断

1. 医療面接

- 1) 診断上の意義
- 2) 薬剤の摂取歴

2. 薬剤性肺障害の診断における検査の意義

- 1) 胸部画像
- 2) 呼吸機能検査
- 3) 血液生化学・免疫学的検査
- 4) 侵襲的検査
- 5) 鑑別診断

3. 血液検査

- 1) はじめに
- 2) 非特異的な炎症反応、組織障害、アレルギー反応を見る検査
- 3) 間質性肺炎のマーカー (KL-6、SP-D)
- 4) 薬剤リンパ球刺激テスト (DLST)
- 5) 感染症を否定するための検査
- 6) その他の疾患を鑑別するための検査

4. 胸部画像所見

- 1) はじめに
- 2) 肺血管病変
- 3) 肺実質病変
- 4) 閉塞性細気管支炎
- 5) 胸膜炎

5. 気管支肺胞洗浄 (BAL)

- 1) はじめに
- 2) BAL のやり方と基準範囲
- 3) BAL 所見の解釈

6. 薬物負荷試験

7. 肺病理組織所見

- 1) はじめに
- 2) 薬剤性肺障害の組織パターン

- ① びまん性肺胞傷害 (DAD)
- ② 器質化肺炎 (OP)
- ③ 非特異性間質性肺炎 (NSIP)
- ④ 好酸球性肺炎 (EP)
- ⑤ パターン分類が困難な薬剤性肺障害

3) まとめ

第5章 治療

- 1. 治療の実際
- 2. 治療の反応性
- 3. おわりに

第6章 肺障害を起こす薬剤一覧

薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン

はじめに

近年、薬剤による肺障害の報告が増加している。重症では呼吸不全に陥り死の転帰とることもあり、重大な疾患である。

増加の理由としては幾つかあげられる。薬剤の安全性に対する関心度の高まり、医療事故として認識される可能性があり社会的にも注目されている、最近の各分野における分子生物学・細胞学の進歩により免疫系に直接的に働く薬剤や分子を標的とする薬剤の開発、さらには感染症の迅速診断や間質性肺炎の的確な診断法の進歩などがあげられる。このガイドラインが、薬剤性肺障害の診断と治療の一助となれば大変幸いである。

第1章 疫学

現在、薬剤による肺障害に関する副作用情報は、多くの手段により迅速に到達されている。医療用医薬品製品情報概要、緊急性安全性情報、緊急ファックス情報、医薬品・医療用具など安全性情報、医薬品安全対策情報 (Drug Safety Update, DSU)、各施設・薬品メーカーからのお知らせ文章、医薬品再評価結果の案内、などである。

薬剤性肺障害は、様々な病理組織像を呈し、それに伴う病態や臨床像も多彩である。これらのうち、最も頻度の多いのは、薬剤による肺炎である。薬剤性肺炎に関する記載は、2004年4月現在まで日本医薬品集に掲載されている薬剤のうち、副作用として1,232品目、重大な副作用として1,185品目が、さらに16成分、50品目が示されている。さらに、より緊急性を要する副作用情報である緊急安全性情報で通達された薬剤による間質性肺炎は、表1に示す、金製剤の金チオリンゴ酸ナトリウム(シオゾール)、漢方薬の小柴胡湯および新しい抗癌剤、分子標的薬剤のゲフィチニブ(イレッサ)があった。原因薬剤は多彩であり、時代によっても異なる。1985年頃は抗癌薬や抗菌薬が主な薬剤であったが、1995年には抗リウマチ薬、生物製剤 (G-CSF, インターフェロン)、漢方薬の占める割合が増加している。

すべての薬剤による副作用情報の中で、薬剤による予期しない生体の反応、

すなわち adverse drug reaction (ADR)である薬剤性肺炎の頻度は欧米では6.7%で、本邦でも同程度と推定され、それを経時的にみると、表2に示すように、2000年以降、急増していることがわかる²⁾。また、呼吸器系に対するADRは6.3%と報告されている。

肺は、他の臓器に比し多くの細胞成分を有し、かつ免疫学的異常に伴う疾患も多い。さらに、膠原病肺、腎肺症候群、急性呼吸窮迫(促迫)症候群などの存在をみても理解されるように肺以外の疾患とも密接に関連している。薬剤による肺障害の機序として、肺組織を直接障害する場合と、アレルギーや免疫反応による場合、の2つに大別される。今後さらに、薬剤の開発が、より直接に分子や細胞に作用する物質の追求に向かうに伴い薬剤による肺障害は増加すると考えられる。

表1 緊急安全性情報で通達された薬剤による重篤な肺障害(間質性肺炎)
(中島正光、河野修興：分子呼吸器病 11: 453, 2004より改変)

1988年4月	金チオリンゴ酸ナトリウム(シオゾール)による天疱瘡治療中の間質性肺炎
1988年4月	金チオリンゴ酸ナトリウム(シオゾール)による間質性肺炎
1996年3月	小柴胡湯による副作用「間質性肺炎」
2002年10月	ゲフィチニブ(イレッサ)による急性肺障害・間質性肺炎

表2 おもな医薬品副作用情報医薬品・医療用具等安全性情報における間質性肺炎

肺病変の一覧(中島正光、河野修興：分子呼吸器病 11: 453, 2004より改変)

年月	内容(当該商品名)
1984.08	ペニシリン系抗生物質と間質性肺炎
1988.04	金チオリンゴ酸ナトリウムと間質性肺炎
1990.02	イミペネム・シラスタチンナトリウム投与と間質性肺炎, PIE症候群
1991.03	小柴胡湯と間質性肺炎

- 1993.01 インターフェロン α 製剤および小柴胡湯と間質性肺炎
- 1995.04 メトトレキサートと間質性肺炎
- 1996.07 G-CSF 併用癌化学療法後の間質性肺炎
- 1998.03 小柴胡湯, 紫朴湯, 柴苓湯, 柴胡桂枝乾姜湯, 辛夷清肺湯, 清肺湯,
大柴
胡湯, 半夏瀉心湯と間質性肺炎
- 1998.08 ベラプロストナトリウム (ドルナー, フロサイリン) による間質性
肺炎
- 2000.09 ウルソデスオキシコール酸 (ウルソ, ウルソサン) と間質性肺炎
- 2001.07 (抗悪性腫瘍白金錯化合物) ネダプラチンと間質性肺炎
- 2001.08 (抗悪性腫瘍剤) 乾燥 BCG (膀胱内用) と間質性肺炎
- 2001.08 清心蓮子飲と間質性肺炎
- 2001.10 (糖尿病性神経障害治療剤, 不整脈用剤) 塩酸メキシレチンと間質性
肺炎・好酸球性肺炎
- 2001.10 (代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤) シタラビンと間質性肺炎・急性呼吸窮迫
症候群
- 2001.12 (タキソイド系抗悪性腫瘍剤) ドセタキセル水和物と急性呼吸窮迫症
候群
- 2002.01 (プロスタンدين) アルプロスタジルアルファデクスと間質性肺炎
- 2002.02 (抗リウマチ剤) プシラミンと間質性肺炎・肺線維症・好酸球性肺炎
- 2002.02 (抗悪性腫瘍ビンカルカロイド) 硫酸ビンクリスチン
- 2002.03 (抗悪性腫瘍剤) ソブゾキサシと間質性肺炎
- 2002.06 (プロトンポンプインヒビター) ラベプラゾールナトリウム
- 2002.06 (抗悪性腫瘍剤) メシル酸イマチニブ
- 2002.08 (抗真菌剤) フルコナゾールと間質性肺炎
- 2002.02 (抗パーキンソン剤) カベルゴリンと間質性肺炎
- 2002.11 (H_2 受容体拮抗剤) 塩酸ラニチジン
- 2002.12 (抗悪性腫瘍剤) トラスツズマブ, リツキシマブと間質性肺炎
- 2003.01 (アンジオテンシン受容体拮抗薬) カンデサルタンシレキセチルと間
質性肺炎
- 2003.03 (抗ウイルス剤) 硫酸アバカビルと肺炎
- 2003.04 (抗悪性腫瘍剤) ゲフィチニブと急性肺障害・間質性肺炎

- 2003.05 (抗パーキンソン剤) メシル酸ペルゴリドと間質性肺炎
- 2003.07 (サルファ剤) サラゾスルファピリジンと線維性肺胞炎, 間質性腎炎
- 2003.07 (抗アレルギー薬) ザフィルルカストと好酸球性肺炎
- 2003.07 一般用かぜ薬と間質性肺炎
- 2003.07 (解熱鎮痛消炎剤) インドメタシン (経口剤) と間質性肺炎
- 2003.08 (抗悪性腫瘍剤) 塩酸ノギテカンと間質性肺炎
- 2003.08 (抗菌剤) スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム配合剤と間質性肺炎, 好酸球性肺炎
- 2003.08 (抗菌剤) オフロキサシン (経口剤), レボフロキサシン (経口剤) と間質性肺炎, 好酸球性肺炎
- 2003.11 インターフェロンアルファ-2b (遺伝子組換え) と間質性肺炎, 肺線維症
- 2003.12 (抗菌剤) 塩酸エタンブトールと間質性肺炎, 好酸球性肺炎
- 2003.12 (解熱鎮痛消炎剤) エトドラクと好酸球性肺炎, 間質性肺炎
- 2003.12 (抗悪性腫瘍剤) 塩酸アムルピシンと因果関係が否定できない間質性肺炎
- 2004.01 (抗菌剤) メシル酸パズフロキサシンと間質性肺炎
- 2004.03 (他に分類されない代謝性医薬品) レフルノミドと間質性肺炎, 肺線維症などの肺障害
- 2004.03 (刺激療法剤) 金チオリンゴ酸ナトリウムと間質性肺炎, 肺線維症, 好酸球性肺炎
- 2004.05 (漢方製剤) 防風通聖散と間質性肺炎
- 2004.06 インフリキシマブ (遺伝子組換え) と間質性肺炎 (メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる場合、間質性肺炎があらわれることがある)
- 2004.06 (その他の腫瘍用薬) メシル酸イマチニブと間質性肺炎, 肺線維症
-

文献:

- 1) 中島正光、河野修興: 薬剤性肺炎の最近の動向. 分子呼吸器病 11: 453-458, 2004
- 2) Flieder DB, Travis WD: Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. Clin Chest Med 25: 37-45, 2004

第2章 発生機序

薬剤性肺障害とは薬剤服用との関連が疑われる多様な肺病態を指す^{1,4)}。肺はガス交換の場として毛細血管内皮細胞・肺胞上皮細胞が相接する直接的機能領域以外に、臓器形成上、気管支と肺胞の接続部となる細気管支領域や、低圧である肺循環特性、感染防御としての顆粒球系細胞群の関与など多様な要素をふくみ、その正常機能、そして破綻である障害機構は必ずしも十分に理解されているわけではない。しかし肺障害にも臨床的に重篤な病態から、薬剤中止、あるいはステロイド剤使用で回復する病態まで幅広く存在する。またある薬剤系統によりしばしば見られる肺障害パターンもある。その診断には自覚症状、画像診断、呼吸機能（動脈血ガス分析、SpO₂）などの評価とともに、類似した画像変化や呼吸困難を惹起する他の病態（感染症、心不全など）の鑑別が重要である。

1. 薬剤性肺障害の定義と診断へのアプローチ

薬剤性肺障害は、①肺組織を標的とする病態が、②ある薬剤の使用下（併用する薬剤との相乗効果もある）に発生し、③その使用中止、あるいはステロイド剤等の抗炎症薬使用で改善を認める場合もある。④診断は、患者の呼吸困難、発熱、咳嗽等の訴えを主に、胸部X線写真、さらに胸部CT（HRCT）で異常陰影の検索が第一に行われる。この過程で⑤同様の臨床症状を伴う感染症（肺炎）、肺水腫（心不全による）、癌性リンパ管症（原病である肺癌の進展、あるいは肺転移による）、先行治療の影響（放射線照射による肺臓炎など）など、関連する病態を鑑別する必要がある⁴⁾。実証的には当該薬剤の再投与による病態の再現が考えられるが、実臨床において倫理的にも実施が困難であり、リンパ球刺激試験（lymphocyte stimulation test, LST）など検査法には陽性率等の信頼性は十分ではない。

すなわち、薬剤性肺障害は明瞭な薬剤使用との因果関係を示唆する例を除いて、個々の症例での診断は困難な場合が多い。同一薬剤使用者に一定の頻度で発症した場合、初めて一般に認識されることになる。例えば発生頻度が1%とすると全国的に充分モニターしても個々の病院からの報告集積が数十人程度になって（すなわち数千人が薬剤を服用した段階で）初めて異常病態と認識されると考えられる。こうした点、新薬を承認して販売後の副作用発生モニター体

制の確立は重要な課題である^{5,6)}。

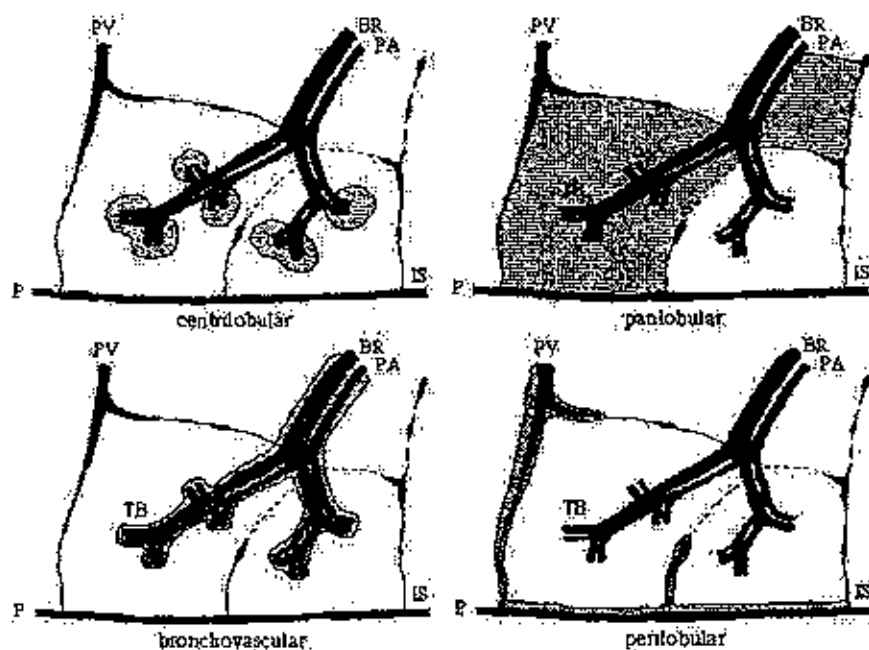
2. 正常肺の構造と機能

肺は肋骨と横隔膜で囲まれた胸腔の中で、胸膜に被包され、縦隔から気管支、肺動脈・肺静脈を受け、胸腔の陰圧で膨らんだマッシュマロのような臓器である⁷⁾。気道としての気管支、及びそれに伴走する肺動脈は約20回分岐を繰り返して、軟骨のない細気管支領域に達する。これより終末細気管支はさらに2~3分岐して呼吸細気管支、肺胞道へ達し、半球状に膨れた肺胞で肺胞上皮細胞、毛細血管内皮細胞間で基底膜一枚を隔ててガス交換が行われる。気道断面積の総和は気道の末梢になるほど大きくなり、また毛細血管内皮細胞を通してガス交換がなされる肺胞上皮細胞領域(幅約0.5 μ m)は面積約70m²と試算されている。

末梢気管を理解する上で重要なことは、小葉という数個の終末細気管支を中心とする径が1cm程度の解剖学的単位である(図1)^{8,9)}。この単位組織ではすべての換気は中央の終末細気管支を通してなされるが、肺血管床で酸素化された肺静脈血はこの中央部を通ることなく小葉間隔壁という間質部分を走行し、順次肺静脈を形成して肺門部より左房へ戻る。こうした解剖学上の特性を反映しているのか、病変が小葉中心性にみられるものと、小葉間隔壁を炎症反応の中心とする場合がある。細気管支は発生学的にも気管支系形成と肺胞系形成の融合部で、この部から中枢にリンパ管が形成されていき、また血管系においても毛細血管後細静脈など、生体防御における重要な機構の存在が考えられているが、詳細はなお明らかでない。

薬剤性肺障害は経気道性の吸入剤による障害はほとんどなく、経口薬、経血管性薬剤が肺障害を惹起するので、肺における肺循環の理解は重要である¹⁰⁾。肺の循環系には好中球、単球等の顆粒球系細胞が多い。従って、例えば動物実験において菌体成分であるリポポリサッカライド(LPS)で刺激すると末梢血流中の白血球数は激減し、活性化された単球、顆粒球は血管内皮細胞に接着・停滞し、活性酸素を産生して肺を傷害する¹¹⁾。

図1 肺の小葉構造からみた病変の分布形式(文献8,9より引用、改変)



3. 発生機序

1) はじめに

薬剤性肺障害発生の機序は少数の薬剤を除いてほとんど不詳である。しかし基本的な障害作用は他臓器障害とも共通する細胞障害性薬剤による気道上皮細胞（II型肺胞上皮細胞）毒性や、免疫系細胞の賦活化（おそらくはハプテン作用、あるいは抗原 mimicking 作用が考えられている）の二点が考えられる。これらは多様な背景因子で修飾される。以下のような背景が考えられる。①遺伝性素因（薬剤代謝系遺伝子、免疫関連遺伝子など）、②個体の年齢的背景（加齢現象）、③肺における先行病態（特に慢性炎症性肺疾患の存在）、④併用薬剤との相乗的作用など、が挙げられる。しかしいずれも推測の域を出るものではない。近年、方法論的にも新たな解析が進んでいる SNP 解析あるいは proteome 解析は、従来停滞していた本領域の研究を推進させることが期待される¹²⁾。

2) 細胞障害性機序

体内における細胞障害性機序には何らかの意味で活性酸素 (reactive oxygen species; ROS) の関与がある。障害機序の比較的な明らかな薬剤は bleomycin である^{13, 14)}。bleomycin は Fe^{2+} や Cu^{2+} と複合体を形成する。還元作用物質が

存在すると Fe^{2+} より分子酸素に電子が供与され ROS が形成される。この反応が核内で起これば DNA が破損され、細胞死に繋がると考えられる。副作用は肺と皮膚で見られるが、これら臓器では bleomycin 濃度も高いという。しかし bleomycin による肺障害はマウス系統で差があることが知られていた。最近 HLA-DRA が関与するとの報告がある¹⁵⁾。この事実は肺障害に加えて、免疫系細胞による炎症抑制作用も重要であることを示唆している。

こうした薬剤による直接的な ROS 産生以外に、前述したように肺循環中には多数の顆粒球・単球が存在する。薬剤服用に伴う変化で循環中にこれらを活性化する因子が生じれば、これら細胞は本来防御機構として ROS 産生機構をもつので、細胞が集積した肺血管床を障害する。これは ARDS の発生機序そのものである。

他方、抗癌剤など細胞毒性のある薬剤は、II型肺胞上皮細胞にも影響を与える可能性が示唆されている。これら細胞は G_0 期には薬剤に抵抗性であるが、抗癌剤を繰り返し使用することにより、細胞増殖の必要性から増殖期に入った細胞群が障害を受け、それが広範に広がると考えられる²⁾。この考えは臨床実態に合致するが実証されているわけではない。

3) 免疫系細胞の活性化

上述した細胞障害性薬剤による肺障害は投与量や投与期間との関連性が知られているが、初回投与や少量にもかかわらず肺障害を惹起するものは、免疫系細胞の賦活化が考えられる。

免疫系細胞の関与が最も疑われるもの薬剤性肺病態は EP である。好酸球は生体防御の中でも比較的大型の病原微生物である寄生虫に対する防御機能を有すると考えられている。薬剤投与と関連し、なぜ好酸球の肺組織への遊走が惹起されるのかは不明である。骨髄での幼弱好酸球の増殖、成熟、血中への遊走には IL-5 が関与する。多くの即時型反応にみられるように、Th2 リンパ球が APC からの抗原提示に反応し IL-5 を産生する。また肺胞においては好酸球遊走因子である eotaxin が肺胞マクロファージ、上皮細胞、内皮細胞から産生される。肺胞腔への大量の好酸球出現にはこうした機序の関与が考えられる。好酸球は防御機構として顆粒中に eosinophil cationic protein ほかに多数の防御物質を含有するが、これらにより組織障害が惹起される。しかし EP はステロイドホルモンによく反応するので、臨床的には重篤な例は少ない。

その他、経口剤、経静脈性投与にもかかわらず肺に肉芽腫形成を見る薬剤もある³⁾。薬剤によるハプテン効果、あるいはそのハプテン効果に反応する特異MHC 個体の存在など、理論的には予想されるが、明瞭に証明された例はほとんどない。

4) 薬剤性肺障害における年齢分布と加齢

薬剤性肺障害には細胞障害性機序によるものと、免疫系細胞賦活化を機序とするものがあることは上述した。免疫系細胞賦活化は個体の遺伝子多型による多様性を基礎に反応性が見られると予想される。従って十分な資料はないが、臨床例における印象としては、発症年齢分布は若年層も含めた全年齢で発症するようである。

一方細胞障害性機序である薬剤性肺障害は、50歳以上の高齢者に多い。これは癌年齢とほぼ重なり、これら薬剤使用頻度の問題がある。一方、加齢による組織の抗酸化能低下、修復能の低下も加味されている可能性がある。こうした事象は、いまだ動物実験においても満足すべきデータがなく、評価する適当な方法がない。実際的には十分な薬剤副作用のモニター体制を整備して実態を調査する必要がある。

放射線肺臓炎¹⁷⁾の発症は照射量、組織反応性における個人遺伝性素因の問題はあるが、やはり高齢者に多い印象がある。実際肺癌患者の放射線照射による治療関連死亡例は、65歳以上が有意に高い¹⁸⁾。

5) 薬剤性肺障害における先行肺病態

薬剤のみならず、医療としての種々の intervention で多様な肺障害が惹起される。前述の放射線肺臓炎もそうであるし、術後の急性肺障害も知られている。後者は術中操作に関連した感染の関与とともに、麻酔中の酸素分圧（通常は100%）も重要で、これを50%以下に下げるとかなり発生を抑制できるという¹⁹⁾。先行肺病態としては肺炎や肺結核後の線維化があるが、これらの影響はないようである。それに対し、多くの問題は喫煙による肺の炎症性変化と、職業による吸入粉塵による慢性炎症の問題である。

吸入粉じんは労働条件の改善により減少しているが、喫煙の影響は依然として大きい。喫煙による肺組織の破壊（肺気腫症）と炎症による組織 remodeling（肺線維症）がある。後者は慢性的にまたびまん性に肺に炎症が継続している

状況であり、放射線照射治療においても最も問題となる。その原因の一つに炎症環境において抗酸化物質（GSH など）が激減していることが挙げられる²⁰⁾。従って細胞障害性機序で発生した ROS、あるいは関連する過酸化物質を処理しきれず、一度障害を起こすと治療が困難になると考えられる。Gefitinib による肺障害においても、その多数例における解析で先行する肺線維化病態や喫煙の既往は risk factor として報告されている²¹⁾。

6) 薬剤性肺障害の背景遺伝性素因と人種差

遺伝性素因の問題は、まさに現在、ようやくその解析方法が可能になった状況であり、今後の発展が期待される領域である。薬剤性肺障害に遺伝性背景の存在が疑われるのは、例えば bleomycin による肺障害モデルにおいてマウスの系統で差があり、C57/BL6 では障害は強いが AJ ではあまり障害が起きない。その原因は MHC class II 分子である HLA-DRA の発現程度によるという報告がある¹⁵⁾。

一方、従来より副作用モニターにおける肺障害頻度が日本では高い傾向にあるといわれていた。2002 年に承認された gefitinib においては、日本では肺障害発生頻度が 2-4% で死亡率が 1-2% であるが、欧米白人ではその 10 分の 1 から 6 分の一程度であることが今回初めて明らかになった²²⁾。実際 gefitinib に関してはその頻度が低いので欧米には重篤副作用を惹起しうる薬剤という認識は弱い。一方、今後開発が進む分子標的薬剤では、従来の細胞障害性薬剤と異なり、明確な MTD (maximum tolerated dose) がとらえにくい。これは現在の用量設定が真の至適用量からは overdose となる可能性も考えられ、日本では薬剤性肺障害副作用の発生頻度が高いので、今後考慮する必要がある。

こうした人種差は、おそらく他の薬剤、例えば interferon や最近では docetaxel、gemcitabine においても認められる可能性がある²³⁾。しかし多くの薬剤で、正確な頻度の差は不明である。こうした差は情報交流が多くなり、最近になって論文や国際学会等で認識されてきたものである。従来 ICH などでは十分な対応が考慮されていなかったが、今後正確なデータ収集が各国の監督機関で必要と考えられる。

肺障害という面では肺線維症の末期に見られる急性増悪にも日本と欧米の差が見られる。gefitinib 肺障害に関しては東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターで発症に関連する SNP を 100 カ所以下に絞り込んだという^{24, 25)}。こ

れら遺伝子は gefitinib のみならず、一般の急性増悪惹起や他の薬剤にも共通する可能性があることは十分予想される点である。例えばⅡ型肺胞上皮細胞におけるサーファクタント蛋白の産生・分泌などに関連する遺伝子群も考えられる²⁶⁾。通常は問題ないが、薬剤性障害のような負荷がかかると、表面化する異常である。ヒトゲノム解析センターでは他の薬剤性障害に関しても SNP 解析がなされているが、従来個体差として認識されていた薬剤代謝関連遺伝子の中に、多臓器における薬剤性障害に共通する遺伝子も見いだされることも予想される。

文献

- 1) Camus P, Rosenow EC, guest editors, Iatrogenic lung disease, Clin Chest Med, 25, Mar. 2004.
- 2) Limper AH, Rosenow EC. Drug-induced pulmonary disease. In Murray J, Nadel J, Mason R, Boushey A, editors. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Saunders; 2000. pp1971-94.
- 3) Myers JL. Pathology of drug-induced lung disease. In Katzenstein AL, Askin F, editors. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease (2nd ed). Philadelphia: WB Saunders, 1990, pp97-127.
- 4) Camus P, Fanton A, Bonniaud P, et al: Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. Respiration. 71: 301-26, 2004.
- 5) <http://www.pneumotox.com> : Pneumotox® Website, 1997. Producers: Foucher P, Camus P. Last update: April 2004.
- 6) Fromme EK, Eilers KM, Mori M, et al: How accurate is clinician reporting of chemotherapy adverse effects? A comparison with patient-reported symptoms from the Quality-of-Life Questionnaire C30. J Clin Oncol. 22: 3485-3490, 2004.
- 7) 牛木辰夫、小林広祐. カラー図解：人体の正常構造と機能. I. 呼吸器. 日本医事新報社. 2002. pp24-29.
- 8) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会（工藤翔二、貫和敏博）. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 南江堂. 2004. pp5-9.
- 9) Murata K, Khan A, Herman PG. Pulmonary parenchymal disease: evaluation with high-resolution CT. Radiology. 170(3 Pt 1): 629-635, 1989.

- 10) 牛木辰夫、小林広祐. カラー図解：人体の正常構造と機能. I. 呼吸器. 日本医事新報社. 2002. pp22-3, 54-55.
- 11) Flick MP, Matthay MA. Pulmonary edema and acute lung injury. In Murray J, Nadel J, Mason R, Boushey A, editors. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Saunders; 2000. p1987.
- 12) 吉田清嗣, 三木義男. SNPs と有害事象情報. 現代医療 36: 1347-1352, 2004.
- 13) Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, et al: Antineoplastic agents. In Hardman JG, Limbird LE editors. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics (9th ed). New York. McGraw-Hill. 1996. pp1266-7.
- 14) Delaunois LM. Mechanisms in pulmonary toxicology. Clin Chest Med. 25: 11-14, 2004.
- 15) Du M, Irani RA, Stivers DN, et al: H2-Ea deficiency is a risk factor for bleomycin-induced lung fibrosis in mice. Cancer Res. 64: 6835-6839, 2004.
- 16) Allen JN. Drug-induced eosinophilic lung disease. Clin Chest Med. 25: 77-88, 2004.
- 17) Abratt RP, Morgan GW, Silvestri G, Willcox P. Pulmonary complications of radiation therapy. Clin Chest Med. 25: 167-177, 2004.
- 18) Ohe Y, Yamamoto S, Suzuki K, et al: Risk factors of treatment-related death in chemotherapy and thoracic radiotherapy for lung cancer. Eur J Cancer. 37: 54-63, 2001.
- 19) Limper AH, Rosenow EC. Oxygen in Drug-induced pulmonary disease. In Murray J, Nadel J, Mason R, Boushey A, editors. Textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Saunders; 2000. p1987.
- 20) Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis. 139: 370-372, 1989.
- 21) http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/PMDSI206.html#2 医薬品医療機器情報提供ホームページ.
- 22) Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al: FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. Oncologist. 8: 303-306, 2003.

- 23) Takeda K, Negoro S, Tamura T, et al: Docetaxel (D) versus docetaxel plus gemcitabine (DG) for second-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a JCOG randomized trial (JCOG0104). J Clin Oncol, 22, (Supplement) #7034, 2004.
- 24) 日本で多発する薬剤性肺炎のなぜ. 日経バイオビジネス 11月号、p60-66, 2004.
- 25) 磯村実、福岡正博、曾根三郎、他：ゲフィチニブの副作用と関連する遺伝子の同定. Cancer Sci, 95 suppl, P-1353, 2004.
- 26) Camus P, Martin WJ 2nd, Rosenow EC 3rd.: Amiodarone pulmonary toxicity. Clin Chest Med. 25: 65-75, 2004.

第3章 臨床病態

1. 薬剤性肺障害の分類と考え方

間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD) は総称的な呼称である。画像、ことに HRCT による異常陰影の把握が必要である。しかし実際には、浸潤影、スリガラス様陰影、consolidation 等多様であり、その組織像との対応は容易でない。症状が重篤である場合は開胸肺生検の施行は困難である。特徴的な病理組織像であるならば気管支鏡下肺生検 (TBLB) で診断がつく。多くは病理解剖例において画像陰影とその病理組織像との対応がなされている。

間質性肺炎の病理像は特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) の研究を通し、近年 7 種類に整理され²⁾、その内、薬剤性肺障害で多く見られるものは UIP、NSIP、OP、DIP、DAD などである (表 3)^{3, 4)}。一方、間質近傍病変でありながら免疫系細胞の関与が考えられるものが過敏性肺臓炎 (hypersensitivity pneumonitis, HP) と好酸球性肺炎 (eosinophilic pneumonia, EP) である。このほかに肉芽腫形成が中心的病態となる場合もある。内皮細胞障害が関与すると急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) として両側びまん性陰影を認め、抗凝固系薬剤等出血傾向が加味されると肺胞出血として浸潤影もみる。

肺間質とは離れて、細気管支領域に閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans : BO、狭窄性細気管支炎 constrictive BO : cBO) を起こせば重篤な閉塞性肺機能異常となる。一方肺血管系としては肺高血圧症や肺血管閉塞性変化を来す場合もある。それ以外に胸膜自体も薬剤性肺障害の場となり、また肺の炎症も時に胸腔に波及する。

こうした中で頻度として高いものは間質性陰影であるが、同一薬剤が個体が違ってもいつも同一病態を生ずるわけでもない。しかし報告例を集積すると、ある薬剤においてほぼ同じパターンの病理像が見られるので、鑑別や治療対応上に参考にすることが必要である³⁾。

またこれら陰影で臨床経過が良好のものと重篤なものもある。EP、HP、OP、NSIP、DIP などは一般に良好で薬剤中止、あるいはステロイド剤の使用で改善することが多い。一方、DAD は抗炎症薬のみでは治療に反応せず予後は不良で、回復しても線維化を残す。慢性経過で見られる UIP も治療反応性が乏しい。細気管支狭窄による cBO は骨髄移植後の副作用反応に多数見られ重篤である⁵⁾。最近健康食品アマメシバ摂取による副作用としても cBO 患者が発生している^{6, 7)}。

表 3 薬剤性肺障害と病態

解剖学的部位	病態と病理組織像	臨床的重篤性
肺胞・間質領域 (免疫学的機序)	usual interstitial pneumonia (UIP)	重篤
	non-specific interstitial pneumonia (NSIP)	
	organizing pneumonia (OP)	
	desquamative interstitial pneumonia (DIP)	
	diffuse alveolar damage (DAD)	重篤
	eosinophilic pneumonia (EP)	
	hypersensitivity pneumonia (HP)	
細気管支領域	granuloma	
	bronchiolitis obliterans (BO)	
肺循環系	constrictive bronchiolitis obliterans (cBO)	重篤
	pulmonary hemorrhage	

pulmonary edema
pulmonary hypertension
pulmonary veno-occlusive disease
胸水貯留（滲出性、好酸球性など）

重篤

胸腔

文献

- 1) American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 165: 277-304, 2002.
- 2) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. ATS, and ERS. *Am J Respir Crit Care Med.* 161(2 Pt 1): 646-664, 2000.
- 3) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会（工藤翔二、貫和敏博）. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 南江堂. 2004. pp65.
- 4) http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/076_i.htm 難病情報センター、2004.
- 5) Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, et al: Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med.* 25: 189-201, 2004.
- 6) Lai RS, Chiang AA, Wu MT, et al: Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Taiwan. *Lancet.* 348: 83-85, 1996.
- 7) 大中原研一, 堂地ゆかり, 町田健太朗, 他: 「アマメシバ」摂取によると思われる閉塞性細気管支炎の本邦での発生 台湾での惨事を繰り返さないための緊急報告. *日本医事新報* 4141, 27-30, 2003.

1) 発症形態と治療反応性

薬剤投与から肺障害発生までの時間に関しても、ヒドロクロロチアジド hydrochlorothiazide による肺水腫のように投与後数分以内に発症するものから、アミオダロン amiodarone の間質性肺炎のように投与から数年を経て発症するもの²⁾まで、時間的経過は多様である。一般的には、投与後 2~3 週間から、2~3 ヶ月で発症するものが多い³⁾。

一般的な傾向として、急性発症は非心源性肺水腫、過敏性型肺炎、びまん性肺胞傷害の臨床像をとり、薬剤としてはメソトレキセート、ブレオマイシン、BCNU、サイクロフォスファミド、Ara-C があげられる。慢性発症は、間質性肺炎(NSIP)、BOOP の臨床像を示し、薬剤としてはサイクロフォスファミドなどがある。消炎鎮痛剤や抗菌薬による薬剤性肺炎は、投与開始後 1~2 週間で発症することが多く、漢方薬やインターフェロンは 2 か月内外、抗結核薬は 3 か月程度、金製剤は平均 5~6 か月であったと報告されている。サイクロフォスファミドは 1 年程度、プスルファンは 2 年程度と報告されている¹⁾。

薬剤性肺障害は、薬剤の中止のみ、もしくは副腎皮質ステロイドの投与により病態が改善することが多いと考えられる。しかし一方で薬剤を中止しても病態が進行する例もみられ診断には注意が必要である。肺障害の発生機序との関連では、直接細胞障害もしくは細胞毒性の場合は、不可逆性障害になりやすく、過敏性反応などに起因する肺障害は、薬剤の中止や副腎皮質ステロイドにより改善することが多いと考えられる⁴⁾。一方、病変の種類によっても反応は異なり、好酸球性肺炎や器質化肺炎であれば可逆性が高く、びまん性肺胞傷害(DAD: diffuse alveolar damage)や閉塞性細気管支炎であれば可逆性が低い。また同じ間質性肺炎であっても、病変が初期や軽度であれば可逆性があるが、重症例で線維化を伴っていれば可逆性に欠けるといったように重症度や進行度に左右されることもある。

2) 危険因子

薬剤性肺障害には危険因子や増悪因子が知られている。非特異的な危険因子としては、年齢 60 歳以上、既存の肺病変 (特に肺線維症)、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、抗腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害の存在、など患者側の危険因子があげられる。腎機能の低下は薬剤の血中濃度を

高める意味で危険因子となる。

また、アミオダロン（一日量：400mg 以上）（表 4）、プレオマイシン（総量と肺障害との発生：400～450U）、プスルファン（総量と肺障害との発生：500mg）、ニトロソウレア nitrosoarea、放射線などは肺障害発生に量反応関係が認められるため投与量の確認が必要である³⁾。一定の量を超えると細胞毒性が考慮されるが、少量でも肺障害が発生することがあり、必ずしも使用量と発生の危険度に明確な相関関係はなく、ほとんどの薬剤は使用量・期間と肺障害の発生には関連性を認めない。

さらに、プレオマイシンでは総投与量 450 単位以上、70 歳以上、肺疾患の既往、腎障害で発生が増し、放射線療法や高濃度酸素吸入も相乗的に肺障害を誘発する⁵⁾。メソトレキセートでは糖尿病、低アルブミン血症、リウマチの肺胸膜病変合併、抗リウマチ薬の投与歴、高齢などが危険因子として報告されている（表 5）⁶⁾。ゲフィチニブによる肺障害の予後不良因子は、男性、喫煙歴、腺癌でないこと、Performance status の不良(2 以上)、間質性肺炎の存在、ゲムシタピンによる治療歴がないときが示されている⁷⁾。

表 4 アミオダロンによる肺障害のリスクファクター

1. 性別

男性

2. 年齢

40 歳以下は稀、小児や青年層の報告は稀

3. 基礎病変および状態

1) 胸部レントゲン写真上の何らかの異常の存在や

2) 肺手術、COPD、低肺機能

肺機能の異常はリスクファクターとなりうる可能性があるが普遍的な所見ではない。片側肺の摘出は手術後のアミオダロンが必要な不整脈と手術後の低換気能とが合わさって危険性は増す。

3) 吸入酸素濃度

吸入酸素濃度の上昇は肺障害の発生のきっかけとなる可能性がある。

4) ヨード系造影剤

ヨード系造影剤の投与が発生のきっかけとなった症例がある。

4. 用量

- 1) 低用量（200 mg/日）以下の症例では危険性は少ない
- 2) 発生率は低用量での 0.1%程度から高用量（例えば 1200 mg/日）の 50%と様々である。
- 3) 平均的には、500 mg/日あるいはこれ以上で治療を受けている症例では5から 15%の症例に発生し、200 mg/日の投与を受けている症例は 0.1%から 0.5%の発生率である。
- 4) 低用量では発生率は低いですが、肺障害の程度には関係ないようである。

(Camus P. et al. Clin Chest Med 25: 65-75, 2004 より引用)

表 5 関節リウマチでの MTX 治療による肺障害発生のリスクファクター

リスクファクター	オッズ比
糖尿病	35.6
低アルブミン血症	19.5
関節リウマチの肺病変	7.1
以前の治療薬 (金製剤、サルファサラジン、ペニシラミン)	5.6
高齢	5.1

(Lock BJ, et al Clin Chest Med 25: 47-52, 2004 より引用)

2. 臨床病態

薬剤性肺障害はいくつかの臨床病型に分類される(表 6)。臨床病型は臨床所見、画像所見と病理組織パターンとによって特徴付けられ、基本的に薬剤以外の原因による肺疾患との類似性に基づいて分類される。このような臨床像を呈する薬剤は多彩である。web ページ(<http://www/pnemotox.com>)で、薬剤

と臨床像との関連性を検索し、使用薬剤と肺病変の関連性を考察できる。特定の薬剤に起因する臨床病型の報告があることが診断を確定するうえでも必要である。しかし多くの報告で記載された臨床病型と病名は多様である。臨床病型に関わる問題点を以下にまとめた。

表6 これまでに報告された主な臨床病型（類似病態）

1. 間質性肺疾患（肺実質の疾患を含む）

間質性肺炎：急性・亜急性・慢性間質性肺炎、肺線維症、過敏性肺炎

[薬剤性肺障害に対応する特発性間質性肺炎 IIPs の臨床病型と病理パターン]

急性間質性肺炎 AIP	— DAD
特発性肺線維症 IPF	— UIP
非特異性間質性肺炎 NSIP	— NSIP
特発性器質化肺炎 COP	— OP
剥離性間質性肺炎 DIP	— DIP
呼吸細気管支炎関連間質性肺炎 RB-ILD	— RB
リンパ球性間質性肺炎 LIP	— LIP

好酸球性肺炎：急性、慢性

SLE（薬剤性ループス）

肺胞蛋白症

転移性肺石灰化

リポイド肺炎

2. 肺水腫と急性呼吸促迫症候群（ARDS）/急性肺損傷（ALI）

ARDS / ALI

非心原性肺水腫

急性肺水腫

3. 気道系疾患と換気機能障害

喘息（気管支攣縮）

咳嗽

閉塞性細気管支炎

肺気腫と肺のう胞

肺胞低換気

呼吸筋障害

4. 肺血管疾患

肺血管炎

肺胞出血

肺高血圧

肺静脈閉塞症

肺血栓塞栓症(抗リン脂質抗体症候群を含む)

5. 胸膜炎と胸膜病変

6. 縦隔病変

7. その他

注 : AIP: acute interstitial pneumonia, DAD: diffuse alveolar damage, IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis, UIP: usual interstitial pneumonia, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, COP: cryptogenic organizing pneumonia, OP: organizing pneumonia, DIP: desquamative interstitial pneumonia, RB-ILD: respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, RB: respiratory bronchiolitis, LIP: lymphocyte interstitial pneumonia, SLE: systemic lupus erythematosus.

1) 臨床病型と病名の不統一

臨床病態型は薬剤性肺障害が診断された時点の疾病の理解や診断基準に基づいて記載・報告された病型や病名の寄せ集めであり、最新の基準に従って統一的に記載することは困難である。

間質性肺炎について、原因不明の特発性間質性肺炎(HIPs)は、欧米では臨床診断の基本となる病理組織パターンが整理され、臨床所見、画像所見、病理組織パターンに基づいた総合診断(Clinical-radiologic-pathologic diagnosis)を行うように提唱された(表 4)^{8, 9)}。わが国でもこれを受けて欧米の診断と整合性のある分類に移行した¹⁰⁾。薬剤性投与に起因する間質性肺炎についても、これらの病理組織パターンに従って臨床病型を再分類することが望ましい。

好酸球性肺炎についても原因不明の場合の分類が今なお多様であり、急性好酸球性肺炎が1つの疾患と認知されて間もないことから、薬剤性好酸球性肺炎の分類が確立されたとは言い難い。また、急性間質性肺炎、急性呼吸促迫症候

群(ARDS)/急性肺障害(ALI)、非心原性肺水腫、肺水腫などの記載(病名)は多様であり、病態も類似している。報告された病態の本態は同一であるか異なるかを見極める必要がある。しかしすでに報告された過去の病名については新分類や新病名を当てはめることは困難であり、現状の混乱した分類を受け入れざるを得ない。

2) 類似病型であること

臨床病型は本来薬剤が原因でない疾患もしくは原因不明の疾患に類似しているため付けられた疾患名であり、薬剤が原因であるときにその用語をそのまま病名として用いることはしばしば不適切である。

薬剤性肺障害の場合には臨床病型の前に必ず薬剤性という但し書きが必要である。ただし、ゲフィチニブでみられたように、投与により既存の特発性肺線維症が急性増悪を来す例などでは、どこまでが原病の増悪であり、どこからが薬剤性肺障害であるか区別は困難である。また過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis)という臨床病型が薬剤性肺障害としてよく用いられたが、この病型は有機抗原の吸入による本来の過敏性肺炎でなく、発生機序としてアレルギー反応の関与が疑われ、比較的急性に発症した薬剤性間質性肺炎を示す場合が多い。これらの診断には病理組織パターンとして非特異的間質性肺炎(NSIP)パターンなどが含まれる可能性があるが、吸入抗原に起因する過敏性肺炎とははっきりと区別して考える必要がある¹¹⁾。

3) 同一薬剤でも多彩な病型を示す

臨床病型は、各薬剤に特有な病型を示すものでなく、1種類の薬剤でも多種の臨床病型を示し得る。また逆に1つの臨床病型を引き起こす薬剤は複数ある。

ブレオマイシンでは、間質性肺炎、器質化肺炎、好酸球性肺炎、ARDS、肺静脈閉塞症などを来すとされる。またニトロフラントインでは、間質性肺炎、器質化肺炎、好酸球性肺炎、ARDS、びまん性肺胞出血、SLE、肺血管炎などを来たしきわめて多彩である³⁾。しかし、薬剤により起こしやすい病型はある(表7)。

表7 薬剤性肺障害の分類

1. 間質性肺炎

1) 慢性間質性肺炎

アミオダロン、サラゾピリン、ブスルファン、シクロフォスファミド、
メトトレキセート

2) 好酸球性肺炎

アミオダロン、ブレオマイシン、カプトリル、金製剤、ヨード系造影剤、
レトリプトファン、メトトレキセート、ニトロフラントイン、フェントイン、
抗生剤（ペニリン系、セフェム系、ミノサイクリン）、小柴胡湯、
スルファラジン、パラアミノサリチル酸

3) 閉塞性細気管支炎・器質化肺炎

アミオダロン、ブレオマイシン、金製剤、ペニシラミン、シクロフォス
ファミド、メトトレキセート、ニトロフラントイン、ミノサイクリン

4) びまん性肺胞障害

アミオダロン、ブレオマイシン、メトトレキセート、アムホテリシン B、
小柴胡湯、

5) 過敏性肺炎

β 遮断剤、カルバマゼピン、ドセタキセル、メトトレキセート、
ジピリダモール、ヒドロコロチゾン、インターロイキン 2

2. 気管支攣縮・喘息・閉塞性細気管炎

アスピリン、 β 遮断薬、ジピリダモール、ヒドロコルチゾン

3. 肺水腫

コデイン、ヘロイン、アセチルサリチルサン、非ステロイド系消炎材、ヒド
ロコロチアジド、三環系抗うつ剤、シトシンアラビノシド (Ara-C)、メトト
レキセート、シクロフォスファミド、ピンカアルカロイド (マイトマイシン C
併用)

4. 肺胞出血

ブレオマイシン、ブスルファン、BCNU、シクロフォスファミド、メルファ
ラン、金製剤、

5. 胸膜炎（薬剤ループス）

ジルシアゼム、ジフェニールヒダントイン、ヒドララジン、イソニアジド

6. 縦隔リンパ節腫大

7. 肺血管障害

食欲抑制薬 (dexfenfluramin など) プスルファン、コカイン、ヘロイン、メサドン

8. 胸膜炎、胸水貯留

アミオダロン、プロモクリプチン、ニトロフランチン、メトトレキサート

(大中原研一、他：呼吸 23: 540-545, 2004 より改変引用)

3. 臨床病態

身体所見、一般的検査所見、呼吸機能所見などの臨床所見は薬剤性肺障害の臨床病態 (表 6) によって異なる。主な臨床病型にみられる臨床所見をまとめる。

同一薬剤が同じ病理組織像を示すとは限らないが、薬剤の種類と出現しやすい病理組織所見、臨床像との関連性を示す (表 8)。基礎疾患に伴う肺・胸膜病変の出現や悪化、合併症も多彩な病理組織像を示すので、病理組織像のみでは薬剤性肺障害の診断は困難である。病理組織像は均一ではなく混在することがある。

表 8 肺病理組織像と主な原因薬剤

びまん性肺胞傷害 (Diffuse alveolar damage: DAD)

ブレオマイシン、プスルファン、BCNU、サイクロフォスファミド、メルファラン、ゲフィチニブ、金製剤、ペニシラミン、コルヒチン

間質性肺炎 (Interstitial pneumonia)

通常型間質性肺炎 (UIP)

サイクロフォスファミド、クロラムブシール、メチール-CCNU

非特異性間質性肺炎 (NSIP)

クロラムブシール、BCNU、アミオダロン、メトトレキサート、金製剤、

アミオダロン、メトトレキサート、カルムスチン、クロラムブシール

閉塞性細気管支炎・器質化肺炎 (Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: BOOP)

ブレオマイシン、サイクロフォスファミド、マイトマイシン、メトトレキ

セート、ミノサイクリン、アミオダロン、フェニトイン、アセブトロール、
非ステロイド性鎮痛消炎剤、金製剤、
パラアミノサリチル酸

好酸球性肺炎(Eosinophilic pneumonia)

ペニシラミン、サルファサラジン、ニトロフラントイン
非ステロイド性鎮痛消炎剤、パラアミノサリチル酸、プレオマイシン、
アンピシリン、テトラサイクリン、カルバマゼピン、クロルプロマイド、
プロカルパジン

肺出血(Pulmonary hemorrhage)

抗凝固剤、アンフォテリシン B、サイトアラビン C(Ara-C)、ペニシラミン
サイクロフォスファミド

(中山智子、他：分子呼吸器病学 8:470-475, 2004 より引用)

1) 間質性肺炎

薬剤性肺障害として代表的病型である。アレルギー反応による場合は、過敏性肺炎の像を呈する。先に述べた特発性間質性肺炎の分類(表 2-1)⁸⁻¹⁰⁾に従えば、非特異性間質性肺炎(NSIP)、特発性器質化肺炎(COP)と類似の病型を呈するものが多い。特発性肺線維症に見られる通常型間質性肺炎(UIP)パターンは稀であるが、ニトロフラントインやアミオダロンにおいて報告が見られる¹²⁾。薬剤性の間質性肺炎は原因不明の間質性肺炎、膠原病に合併する間質性肺炎、過敏性肺炎、カリニ肺炎などを鑑別診断する必要がある。

薬剤投与開始から数週から数ヶ月(報告によっては数日から数年)の間に、呼吸困難や発熱、乾性咳嗽などが亜急性に進行するものが典型的である。発熱は薬剤性間質性肺炎の特徴であるが、ない例もある。一般に悪寒は伴わない。体重減少、皮疹、肝機能障害など肺外症状を伴うこともある。パチ指は稀である。聴診にて捻髪音(fine crackles)を聴取することが多い。

画像所見は、両側性のすりガラス影や浸潤影がみられるが、CT 上は小葉間隔壁の肥厚を伴うすりガラス影や牽引性気管支拡張を伴うコンソリデーションが特徴的である¹³⁾。病変の進行とともに肺線維化が進行する。特発性間質性肺炎と異なり、肺門リンパ節腫脹(メソトレキセート)¹⁴⁾や、少量の胸水を伴うこともある(ニトロフラントイン)。血液検査では軽度の炎症反応の亢進を伴い、