

表 23 薬剤性肺炎の DLST 陽性率 (近藤有好 結核 74: 33-41, 1999 より引用)

| 薬剤 | 陽性率 |
|--------------|------|
| 抗癌剤 | 33.3 |
| 金製剤 | 72.7 |
| 漢方薬 | 67.7 |
| 漢方薬+インターフェロン | 25.0 |
| 抗結核剤 | 86.7 |
| 抗菌薬 | 58.0 |
| 消炎鎮痛剤 | 89.5 |
| インターフェロン | 20.2 |
| 全例 (n=175) | 66.9 |

5) 感染症を否定するための検査

本症は臨床診断として抗菌薬無効の感染性肺炎として認識される場合も多く、感染症の否定は本症を診断する上で重要なポイントの一つである。

鑑別しなければならない重要な感染症にはペニシリン系、セフェム系抗菌薬の効果がなく、頻度の高いマイコプラズマ、クラミジア・ニューモニエ、ウイルスによる呼吸器感染、さらにレジオネラ肺炎、呼吸器系日和見感染症がある。

これらの感染症の診断には血清抗体価、培養、抗原検索がある。血清抗体価の推移で診断する場合は、ある程度以上の抗体価上昇、急性期と回復期（ペア血清）で抗体価が4倍以上高値となることを陽性と判断する。しかし、発症早期では抗体価が上昇していないことが多く、診断治療を行う場合の判断材料としては使えないことが多い。開発が進んでいる血清診断は、マイコプラズマ、ウイルス、レジオネラ、真菌感染症などを否定するために有用な検査である。

例えば、マイコプラズマの診断には発症早期に上昇する IgM を検出する迅速反応キットがあり、ペア血清抗体の測定より迅速性を有している¹⁶⁾。インフルエンザウイルスの診断には、インフルエンザ迅速診断キットが発売され、ベッドサイドでの判定を可能にしている^{17, 18)}。これらは迅速性もすぐれ 15-30 分程

度で結果を得られ、感度、特異度とも優れている。アデノウイルス、RSV (respiratory syncytial virus) の診断にも酵素抗体法、免疫クロマトグラフィーなどを用いた特異度の優れた、抗原検出迅速診断キットが用いられている^{19,20)}。レジオネラ肺炎の診断は、感度、特異度とも優れた尿中抗原の検出が有用である^{21,22)}。サイトメガロウイルス肺炎の診断にもシェルバイアル法、PCR法やアンチジェネミア法などが用いられている^{23,24)}。真菌感染症についてはアスペルギルス、カンジダでは血清β-Dグルカンが、また血清抗原検査として血清クリプトコッカス抗原、血清アスペルギルス抗原検査などがある²⁵⁻²⁷⁾。

6) その他の疾患を鑑別するための検査

① 抗原

薬剤性肺炎と鑑別を要する疾患として、環境中の抗原に対するアレルギー反応によって発症する過敏性肺炎、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis)がある。これらの疾患では、抗原に対する血清抗体 (血清沈降抗体など) は診断の助けとなるが、健常曝露者でも陽性例が存在するので、抗体が存在することが確定診断の根拠にはならない。

過敏性肺炎を起こす抗原は多数報告されている。この中で、最も頻度の多い夏型過敏性肺炎の原因抗原は *Trichosporon asahii* もしくは *Trichosporon mucoides* で、酪農作業などで発症する農夫肺は *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces* 抗原などが原因となる。その他に多数の抗原により過敏性肺炎が発症することが知られているが、検査方法が標準化されておらず、一般化されていない。

② 自己抗体

肺線維症 (間質性肺炎) の原因となる膠原病が鑑別疾患として挙がることもある。主な膠原病には関節リウマチ、皮膚筋炎/多発筋炎、強皮症、全身性エリトマトーデス、混合性結合織病、シェーグレン症候群、顕微鏡的血管炎症候群などがある。それぞれの膠原病に一致する症状、検査所見とリウマチ因子、間接蛍光抗体法による抗核抗体などの検査を行い、さらに特異性の高い検査を組み合わせる。

肺病変と関連する自己抗体としては強皮症では抗Scl-70、多発筋炎/皮膚筋炎では抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体、血管炎症候群ではMPO好中球細胞質抗体などがある。

文献

- 1) Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, et al: Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med* 321: 569-74, 1989.
- 2) Kohno N, Hamada H, Fujioka S, et al. Circulating antigen KL-6 and lactate dehydrogenase for monitoring irradiated patients with lung cancer. *Chest* 102: 117-22, 1992.
- 3) Kohno N, Awaya Y, Oyama T, et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 148:637-42, 1993.
- 4) Kohno N. Serum marker KL-6/MUC1 for the diagnosis and management of interstitial pneumonitis. *J Med Invest* 46: 151-8, 1999.
- 5) Yokoyama A, Kohno N, Kondo K, et al. Comparative evaluation of sialylated carbohydrate antigens, KL-6, CA19-9 and SLX as serum markers for interstitial pneumonia. *Respirology* 3: 199-202, 1998.
- 6) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1109-1114, 2000.
- 7) Abe S, Takahashi H. Symposium on molecular pathogenesis of respiratory diseases and its clinical implication. 1. Diffuse infiltrative lung disease—new clinical biomarker in diffuse interstitial pneumonia. *Intern Med* 40: 159-162, 2001.
- 8) Nakajima M, Kawahara Y, Yoshida K, et al. Serum KL-6 as a possible marker for amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Intern Med* 39:1097-1100, 2000.
- 9) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 378-381, 2002.
- 10) Miyata M, Sakuma F, Fukaya E, et al. Detection and monitoring of methotrexate-associated lung injury using serum markers KL-6 and

- SP-D in rheumatoid arthritis. *Intern Med* 41: 467-473, 2002.
- 11) 中島正光、真鍋俊明、他. 夏型過敏性肺臓炎における血清 KL-6 値の検討. *日本呼吸会誌* 36: 763-770, 1998.
 - 12) 中島正光、真鍋俊明、見手倉久治、他. 血清 KL-6 が高値を示し、病勢に一致し変動した薬剤性肺炎の 1 例. *日本胸部疾会誌* 35: 813-817, 1997.
 - 13) Takahashi T, Ebihara Y, Manabe A, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serologic indicators of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Med* 32: 41-51, 2001.
 - 14) Wazir JF, Ansari NA. *Pneumocystis carinii* infection. Update and review. *Arch Pathol Lab Med* 128: 1023-1027, 2004.
 - 15) 近藤有好. 薬剤誘起性肺炎の疫学. *結核* 74: 33, 1999.
 - 16) Dunn JJ, Malan AK, Evans J, et al. Rapid detection of *Mycoplasma pneumoniae* IgM antibodies in pediatric patients using ImmunoCard *Mycoplasma* compared to conventional enzyme immunoassays. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23: 412-414, 2004.
 - 17) Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, et al. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 112: 363-367, 2003.
 - 18) Storch GA. Rapid diagnostic tests for influenza. *Curr Opin Pediatr* 15: 77-84, 2003.
 - 19) Ouchi K, Hasegawa K, Nonaka Y, et al: Rapid diagnosis of adenovirus respiratory tract infections by immunochromatography. *J Infect Chemother* 5: 220-222, 1999.
 - 20) Kuroiwa Y, Nagai K, Okita L, et al: Comparison of an immunochromatography test with multiplex reverse transcription-PCR for rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections. *J Clin Microbiol* 42: 4812-4814, 2004.
 - 21) Helbig JH, Uldum SA, Bernander S, et al: Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 41: 838-840, 2003.
 - 22) Murdoch DR: Diagnosis of *Legionella* infection. *Clin Infect Dis* 36: 64-69,

2003.

- 23) Sano K, Tanaka K, Uemoto S, et al : Cytomegalovirus infection in living related liver transplantation: rapid diagnosis by human monoclonal antibody staining of blood leucocytes. *Transplant Sci* 4: 105-111, 1994.
- 24) Pancholi P, Wu F and Della-Latta P: Della-Latta. Rapid detection of cytomegalovirus infection in transplant patients. *Expert Rev Mol Diagn* 4: 231-242, 2004.
- 25) Kabasawa K, Itagaki H, Ikeda R, et al: Evaluation of a new method for identification of *Cryptococcus neoformans* which uses serologic tests aided by selected biological tests. *J Clin Microbiol* 29: 2873-2876, 1991.
- 26) Asawavichienjinda T, Sitthi-Amorn C and Tanyanont V: Serum cryptococcal antigen: diagnostic value in the diagnosis of AIDS-related cryptococcal meningitis. *J Med Assoc Thai* 82: 65-71, 1999.
- 27) Obayashi T, Yoshida M, Mori T, et al: Plasma (1-->3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 345: 17-20, 1995.

4. 胸部画像所見 (表 26)

表 26 薬剤性肺炎 (間質性肺炎) の画像所見

| | 慢性間質性肺炎 | 好酸球性肺炎 | 閉塞性細気管支炎・器質化肺炎 |
|--------|---|--|----------------------|
| 胸部X線写真 | 両側下肺野優位のすりガラス陰影のなかに斑状の硬化像 | 末梢優位の散在性浸潤影またはびまん性すりガラス陰影 | 両側の多発性、非区域性浸潤影 |
| 胸部CT | 両側肺野の胸膜直下にすりガラス陰影、浸潤影、線状影、気管支血管束の肥厚、牽引性気管支拡張像 | すりガラス陰影、浸潤影、結節様陰影、縦隔リンパ節腫脹、胸水または小葉間隔壁、気管支血管束肥厚 | 胸膜下に結節影や小斑状影、すりガラス陰影 |
| | びまん性肺胞傷害 | 過敏性肺炎 | |

| | | |
|--------|---------------------------|------------------------------|
| 胸部X線写真 | 両側肺野に斑状の浸潤影 | 肺容量の減少および両肺底部の境界不明瞭な間質パターン |
| 胸部CT | 両側斑状にすりガラス陰影と硬化像（背側優位が多い） | 両側肺野にびまん性のすりガラス陰影（肺野濃度上昇を伴う） |

（大中原研一、他：呼吸 23: 540-545, 2004 より引用）

1) はじめに

薬剤性肺障害診療における画像診断の役割は、1)既存肺病変の有無、その程度、広がり、2)肺障害の画像パターンの把握、3)病変の広がり、程度の診断、4)治療効果の判定にあるものと思われる。

薬剤性肺障害の病理所見は非常に多彩で非特異的である。画像所見は病理像の反映であるから、薬剤性肺障害の画像所見も極めて多彩で非特異的なものとなる。従って、画像所見のみから薬剤性肺障害の確定診断を得ることは困難である。薬剤性肺障害の画像の多くは、両側肺に広がるすりガラス陰影または浸潤影であり、小葉間隔壁の肥厚や小葉内網状陰影を伴うことが多い¹⁻⁴⁾(図 6)。いわゆる過敏性肺臓炎の病理形態をとるものでは、小粒状陰影を示すこともある^{3,4)}。また、閉塞性細気管支炎などの気道病変、肺血管炎、肺高血圧症、胸膜病変も生じうる。また薬剤性肺障害では、斑状の浸潤影やすりガラス陰影が主体で、小葉内網状陰影や小葉間隔壁の肥厚を伴う頻度が高いが、その病理学的背景が明らかにされている症例はさほど多くない。



図6 MTXによる肺障害のHRCT像、スリガラス影を示す。

ここでは薬剤性肺障害を、肺血管病変(肺高血圧症、肺血栓塞栓症、肺静脈閉塞症、肺血管炎)、肺実質病変(慢性の経過を取る NSIP や UIP , CEP、急性の経過を取る非心原性肺水腫、AEP, COP, DAD、過敏性肺臓炎、肺胞出血)、胸膜病変(胸水、胸膜肥厚)、縦隔病変(線維性縦隔炎)、気道病変(閉塞性細気管支炎、気管支喘息)、のように分類し、主なものにつき画像所見を述べる。

2) 肺血管病変

肺高血圧症をきたす薬剤として最も有名なのは食欲抑制剤である phenfruramine とその誘導体であり、原発性肺高血圧症類似の病態を示す。画像上は中脳部肺動脈の拡張と肺野の mosaic perfusion などの原発性肺動脈高血圧症類似の画像である⁵⁶⁾。

ANCA 陽性血管炎が PTU で生じうるがよく知られており、肺胞出血をきたすことが報告されている⁷⁾。画像所見は肺野全般にわたるスリガラス陰影、浸潤影が見られ、しばしば急速に拡大する。肺胞出血の一般的特徴である、濃淡がやや不均一な浸潤影やスリガラス陰影を示す。この外 ANCA 陽性血管炎をきたす薬剤として他の抗甲状腺薬、抗菌薬、sulfasalazine, D-penicillamine,

allopurinol などが報告されている。

3) 肺実質病変

薬剤による肺実質障害の病理像は、非心原性肺水腫、DAD、好酸球性肺炎、COP、肺胞出血、慢性経過をとる間質性肺炎や肺線維症などの多彩である^{3,4)}。従って、その画像所見も病理像に対応したものとなる⁹⁾。画像所見は、その病理像を反映しているが、典型的な症例では、画像所見に基づく鑑別診断が可能である¹⁰⁾。

① 慢性経過をとる間質性肺炎(chronic interstitial pneumonia)

慢性の経過をとる間質性肺炎は、文献上は慢性間質性肺炎ないし肺線維症として記載されている。このような症例が現在の間質性肺炎のどの分類に相当するののかについての十分な検証は未だ明確におこなわれていない。このような慢性経過をとる間質性肺炎の多くは、非特異性間質性肺炎(NSIP)の病理像をとるものが多いと考えられる(図7)。NSIPの病理所見をとる薬剤として、amiodarone、MTX、D-penicillamine、金製剤、sulfasalazine などがあるが、その他に多くの薬剤の報告がある。また UIP の病理像をきたす薬剤として記載のあるものは、busulfan などである。画像上は、NSIP では、線維化の程度により異なるものの、スリガラス陰影と網状陰影が主体で、スリガラス陰影は気管支血管束沿いの分布をとり、肺野末梢側は spare されることが多い。



図7 Amiodaroneによる肺障害のHRCT像、NSIPの所見を示す。

線維化が進行するに従い牽引性気管支拡張や肺野の構造の歪み、変形 (structural distortion)がみられるようになり、線維化の進行により蜂巢肺が形成されるようになる¹¹⁾。病変が進行すれば蜂巢肺が形成される。

② DAD

DADは種々の原因により発生する。特発性のAIPとALI/ARDSによるDADにはいくつかの相違も報告されているが、画像からその原因を特定することは困難である¹²⁾。

病理学的には浸出期、器質化期、線維化期を区別する。その各々の画像所見は、浸出期では、びまん性または斑状のスリガラス陰影あるいは浸潤影である。この所見は肺胞腔内の硝子膜や浸出物の量や程度、範囲により異なり、病変部での含気の程度によりスリガラス陰影、浸潤影などを示す。もちろん浸出病変の程度が軽度であれば一見して正常なこともありうる。器質化期は、硝子膜や浸出物の器質化過程で、肺胞腔内の器質化病変が肺胞壁に取り込まれて線維化をきたす。器質化期においても陰影の基本は浸出期と変化はない。しかし、器質化から線維化の進行により肺の収縮ないし容積減少が起きると、その部位で牽引性気管支拡張や肺野のいわゆる歪み (structural distortion)が認められるようになる(図8)。線維化が進行すると蜂巢肺から肉眼的な蜂巢肺の形成が見られるようになるが、顕微鏡的蜂巢肺は現在のCTの空間分解能では、あきらかな蜂巢肺としては描出できず単に容積減少と牽引性気管支拡張を伴うスリガラス陰影としてしか表現できない¹³⁻¹⁵⁾。なお、初期の浸出期にはDADとCOPは鑑別できないことも稀ではない¹⁶⁾。

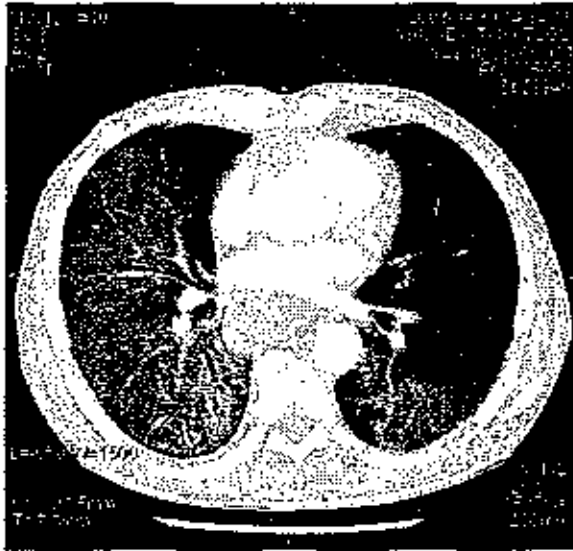


図 8 抗癌薬による肺障害の HRCT 像、DAD の器質化から線維化に相当する。

③ 非心原性肺水腫

肺血管内皮障害により capillary basement membrane の透過性亢進により肺水腫をきたすもので、肺障害の程度が DAD よりは軽度のもと考えられる。典型的な画像では、肺野末梢を spare する肺門側優位の浸潤影で、structural distortion に乏しい。陰影の改善は速やかである。透過性亢進型肺水腫をきたす薬剤として IL-2 製剤や MTX の大量投与などによる capillary leakage syndrome の報告がある。

④ 器質化肺炎(OP、Organizing Pneumonia)

様々な薬剤で COP が生じることが報告されている。画像的には、肺野末梢胸膜下の非区域性浸潤影あるいはスリガラス陰影で、気管支血管束沿いの浸潤影や塊状陰影、スリガラス陰影を示すことがある(図 9) ^{17,18)}。肺野末梢に斑状の浸潤影またはスリガラス陰影を示す例では、慢性好酸球性肺炎との鑑別が困難である ¹⁹⁾。また気管支血管束沿いの浸潤影を示す例では、NSIP との異同が問題になる。病変の分布は小葉辺縁性の性格を示すことがあり、これが著明になると reversed halo sign を呈する ^{20,21)}。



図9 抗癌剤による肺障害のHRCT像、OPの所見を示す。

⑤ 薬剤誘起性過敏性肺臓炎

過敏性肺臓炎は吸入抗原に対する過敏性反応により生じる病変であり、病理学的には気道中心性に形成された肉芽腫が特徴である。薬剤性肺障害においてもこの病変に類似した小肉芽腫と肺胞隔壁などへのリンパ球浸潤を主体とする病変が生じ、薬剤誘起性過敏性肺臓炎として報告され、何らかのアレルギー性機序がその発症機序に想定されている。用語は同一であるが、気道吸入抗原による過敏性肺臓炎とは異なる病態である。代表的な薬剤は低用量のmethotrexateである。病理学的に肉芽腫が気道中心性に形成されるという明瞭な記載はない。画像的には、肺野のスリガラス陰影または浸潤影が報告されている²²⁻²⁵⁾(図4)。しかし、小粒状陰影を示した例も報告されている²⁶⁾(図10)。小粒状陰影の分布については小葉中心性という記載も見られるが、病理所見などを考慮すると必ずしも小葉中心性ではない可能性もある。

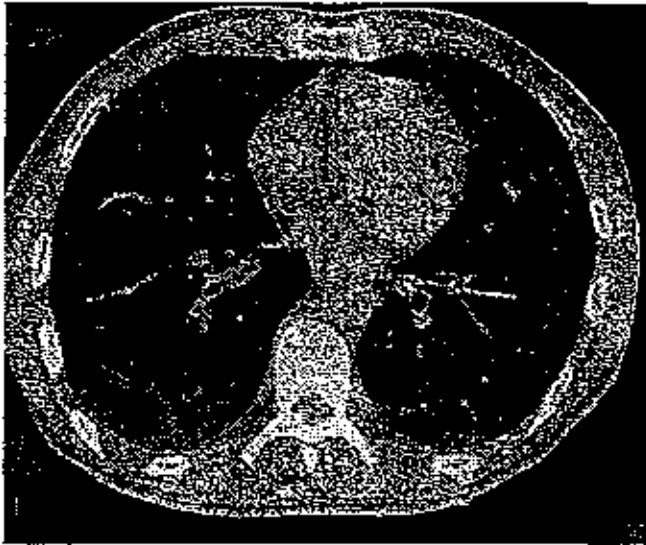


図 10 MTX による肺障害の HRCT 像、小粒状陰影を示す。

⑥ 好酸球性肺炎

薬剤性好球性肺炎は全ての薬剤で発生しうるが、抗菌薬、非ステロイド系の消炎鎮痛剤、降圧剤などでその発症が知られている。慢性好酸球性肺炎(CEP)は、特発性器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia、COP)と鑑別が困難であり、肺野末梢あるいは気管支血管束沿いの浸潤影やスリガラス陰影がその主な所見である²⁷⁻²⁹⁾。急性好酸球性肺炎(AEP)は、主に肺野末梢優位の汎小葉性または多小葉性の浸潤影ないしスリガラス陰影を示し、胸水を伴うことが多い。しばしば小葉間隔壁の肥厚などの広義の間質性陰影を伴う²⁷⁾(図 11)。



図 11 抗癌剤による肺障害の HRCT 像、小葉間隔壁の肥厚を示す。

4) 閉塞性細気管支炎

D-penicillamine などで報告されている。COP と異なって浸潤影は示さない。CT 所見としては、区域性、亜区域性の肺野濃度の低下、中枢気道の壁肥厚と拡張、小葉中心性の小結節陰影、分岐状陰影などの細気管支炎を示す所見である^{30,31)}。

5) 胸膜炎

肺実質疾患に比べれば胸膜疾患をきたす薬剤は比較的少ないが、胸水の貯留、胸膜肥厚などが見られている。また procaine amide や hydralazine などによる薬剤誘発性ループスでも胸水の貯留が見られる³²⁾。胸水貯留は両側性であり、とくに特徴的な所見はない。また麦角アルカロイド投与により石綿暴露類似の胸膜肥厚が生じることが知られている。

文献

- 1) Masanori A, Ishikawa H, Yamamoto S: Drug-induced Pneumonitis. Thin-Section CT Findings in 60 Patients. Radiology 224: 852-860,2002

- 2) Ellis SJ, Cleverley JR, Müller NL: Drug-Induced Lung Disease High-Resolution CT Findings. *Am J Roentgenol* 175:1019-1024,2000
- 3) Rossi SE, Jeremy J et al: Pulmonary Drug Toxicity. Radiologic and Pathologic Manifestations. *Radiographics*. 20: 1245-1259,2000
- 4) Padley SP, Adler B, Hansell DM, et al: High-resolution computed tomography of drug-induced lung disease. *Clin Radiol* 46: 232-236,1992
- 5) Abenheim L, Moride F, Bernot Y et al: Appetite suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 335: 609-616,1996
- 6) Tomita T, Zhao Q: Autopsy Findings of Heart and Lungs in a Patient With Primary Pulmonary Hypertension Associated With Use of Fenfluramine and Phentermine. *Chest* 121: 649-652,2002
- 7) Stankus SJ, Johnson NT: Propyothiouracil induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. *Chest* 102: 1595-1596,1992
- 8) Dolman KM, Gans ROB, Vervaat TJ et al: Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic antibodies associated with propiothyouracil. *Lancet* 342: 651-652 1993
- 9) Conrad W, Eugene JM, Theresa C, et al: MCT-Histologic Correlation of the ATS/ERS 2002 Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Radiographics*. 23: 1057-1071,2003
- 10) Johkoh T, Müller NL, Cartier Y, et al: Idiopathic Interstitial Pneumonias: Diagnostic Accuracy of Thin-Section CT in 129 Patients. *Radiology* 211: 555-560,1999
- 11) Johkoh T, Müller NL, Colby TV, et al: Nonspecific Interstitial Pneumonia: Correlation between Thin-Section CT Findings and Pathologic Subgroups in 55 Patients. *Radiology* 225: 199-204,2002
- 12) Tomiyama N, Muller NL, Johkoh T, et al: Acute respiratory distress syndrome and acute interstitial pneumonia: comparison of thin-section CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 25:28-33,2001
- 13) Ichikado K, Suga M, Gushima Y, et al: Hyperoxia-induced Diffuse Alveolar Damage in Pigs: Correlation between Thin-Section CT and

- Histopathologic Findings. *Radiology* 216: 531-538,2000
- 14) Johkoh T, Müller NL, Taniguchi H, et al: Acute Interstitial Pneumonia: Thin-Section CT Findings in 36 Patients. *Radiology* 211: 859-863,1999
 - 15) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, et al: Acute interstitial pneumonia: high-resolution CT findings correlated with pathology. *Am J Roentgenol* 168 : 333-338,1997
 - 16) Mihara N, Johkoh T, Ichikado K, et al: Can acute interstitial pneumonia be differentiated from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia by high-resolution CT. *Radiat Med* 18: 299-304,2000
 - 17) Lee KS, Kullig P, Hartman TE, et al: Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *Am J Roentgenol* 162: 543-6,1994
 - 18) Akira M, Yamamoto S, Sakatani M: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia manifesting as multiple large nodules or masses. *Am J Roentgenol* 170: 291-5,1998
 - 19) Arakawa H, Kurihara Y, Niimi H, et al: Bronchiolitis Obliterans with Organizing Pneumonia Versus Chronic Eosinophilic Pneumonia High-Resolution CT Findings in 81 Patients. *Am J Roentgenol* 176: 1053-1058,2001
 - 20) Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, et al: Organizing Pneumonia: Perilobular Pattern at Thin-Section CT. *Radiology* 232: 757-761,2004
 - 21) Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, et al: Reversed Halo Sign on High-Resolution CT of Cryptogenic Organizing Pneumonia: Diagnostic Implications. *Am J Roentgenol* 180:1251-1254,2003
 - 22) Steiger D, Bubendorf L, Oberholzer M, et al: Ciprofloxacin-induced acute interstitial pneumonitis. *Eur Respir J* 23:172-4,2004
 - 23) Sandhu HS, Barnes PJ, Hernandez P: Hydroxyurea-induced hypersensitivity pneumonitis: A case report and literature review. *Can Respir J* 7:491-5,2000
 - 24) Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, et al: Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J* 15: 373-381, 2000
 - 25) Wong P, Leung AN, Berry GJ, et al: Paclitaxel-Induced Hypersensitivity

- Pneumonitis Radiographic and CT Findings. Am J Roentgenol 176: 718-720,2001
- 26) Bergeron A, Bergot E, Vilela G, et al: Hypersensitivity Pneumonitis Related to Imatinib Mesylate. Journal of Clinical Oncology 20: 4271-4272, 2002
- 27) Toyoshima M, Saito A, Hayakawa H, et al: A clinical study of minocycline-induced pneumonitis. Intern Med 35: 176-9, 1996
- 28) Johkoh T, Müller NL, Akira M, et al: Eosinophilic Lung Diseases: Diagnostic Accuracy of Thin-Section CT in 111 Patients. Radiology. 216: 773-780, 2000
- 29) Kim Y, Lee KS, Choi DC, et al: The spectrum of eosinophilic lung disease: radiologic findings. J Comput Assist Tomogr 21: 920-30,1997
- 30) Pegg SJ, Lang BA, Mikhail EL, et al: Fatal bronchiolitis obliterans in a patient with juvenile rheumatoid arthritis receiving chrysotherapy. J Rheumatol. 21: 549-51,1994
- 31) Padley SP, Adler BD, Hansell DM, et al: Bronchiolitis obliterans: high resolution CT findings and correlation with pulmonary function tests. Clin Radiol 47: 236-40,1993
- 32) Morelock SY, Sahn SA: Drugs and the Pleura. Chest. 116: 212-221,1999

5. 気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage: BAL)

1) はじめに

BAL 検査のみで、薬剤性間質性肺炎の確定診断を行うことはできない。他の検査を合わせて診断を行う補助検査と位置づけたほうがよい。細菌感染症を主体とした他疾患の除外には有用である。

2) BAL のやり方と基準範囲

① 正しい検査結果を得て、その結果を正しく解釈するためには、一定の基準に基づいた BAL を行う必要がある^{2,3,4}。気管支ファイバースコープを気管支にウエッジして、鉗子口から注射筒にて生理食塩水 (0.9% NaCl solution) 50ml

を3回注入し、速やかに気管支を傷つけないように低圧で吸引、回収する。回収率は40-70%が望ましい。総量で100ml以下の注入量では正しい検査とはなりにくい(20-60mlを数回注入し、総量で100-300mlであれば問題ない)。

② BAL検査で最も重要なのは、BAL液中の細胞数・細胞分画であるので正しく検査する必要がある。細胞の変性を防ぐためになるべく早く処理し、血球計算盤にて総細胞数を計測する。次に、BAL液沈査塗抹標本を作成し、May-Grunwald-Giemsa染色を行い、少なくとも600細胞は分類することが望ましい。可溶性物質の検索にはBAL液を遠心し上澄を-80℃で保存する。

③ BAL液中の細胞数・細胞分画には定まった基準範囲(基準値)がない。細胞数・細胞分画は非喫煙者・喫煙者の間でも大きく異なり、文献によっても違いが認められる。ただ、喫煙者に関しては下記の値が妥当と考えられている⁵⁾

| | |
|-----------|--------|
| 肺胞マクロファージ | 80%以上 |
| リンパ球 | 15%以下 |
| 好中球 | 3%以下 |
| 好酸球 | 0.5%以下 |
| 肥満細胞 | 0.5%以下 |

また、BAL液中の可溶性物質の基準範囲・基準値に対する定まった見解はない。

3) BAL所見の解釈

① BAL所見は、薬剤性間質性肺炎を否定する場合により有用である。BAL所見に異常が無ければ多くの場合薬剤性間質性肺炎を否定できる。BALは細菌、真菌、ウイルス感染を除外するために有用である。

② BAL液中の細胞は、肺胞隔壁に浸潤している細胞、肺胞内に存在しているか脱落した細胞を反映している。したがって、BAL所見は、薬剤性間質性肺炎の組織像により大きく異なる。薬剤性間質性肺炎は大きく下記のように分類される。

- a. Cellular pneumonitis (hypersensitivity pneumonitis)
- b. 好酸球性肺炎

- c. 器質化肺炎
- d. 細胞障害性肺炎 (細胞障害性肺臓炎)
- e. びまん性肺胞出血

各々の BAL 所見を概説する。

a. Cellular pneumonitis

リンパ球が優位で 50%以上となることが多い。好中球や他の細胞が混じることもある。CD8/CD4 比は低いことが多い^{6,8)}。このタイプの薬剤性間質性肺炎が一番多く、抗癌剤、抗菌薬、金製剤など多くの薬剤で起す。

b. 好酸球性肺炎もしくは好酸球浸潤を伴う肺炎

好酸球が増加している。逆に BAL 中に好酸球が認められなければ好酸球の胞隔・肺胞内の浸潤は否定される^{6,9)}。

c. 器質化肺炎

リンパ球、好中球、好酸球、肥満細胞が種々の割合で混在している。泡沫状のマクロファージあるいは形質細胞も認められる。CD8/CD4 比は低いことが多い¹⁰⁾。

d. 細胞障害性肺炎

異型Ⅱ型肺胞上皮細胞や好中球を認める。この像は、呼吸促迫症候群もしくは急性間質性肺炎の BAL 所見に類似している^{11, 12)}。Bleomycin, Methotrexate, nitrosureas, Busulfan, Cyclophosphamide などの薬剤で起すことが多い。

e. びまん性肺胞出血

赤血球以外にヘモジドリンを食食した肺胞マクロファージがみられる。BAL 検査中に気管支を傷つけないことが重要となる。D-penicillamin, AmphotericinB, cytotoxic drugs¹³⁾などの薬剤が起すことがある。

③ BAL 所見では、他の間質性肺炎との鑑別が難しいことがある。膠原病に伴う間質性肺炎、悪性腫瘍に伴う間質性肺炎などは鑑別のできないことがある。

④ Amiodaron による間質性肺炎には特徴がある。肺胞マクロファージが泡沫状細胞質を呈する特徴があり、リン脂質 (サーファクタント様物質) の貯留によるものと考えられている^{12, 14)}。BAL にて泡沫状マクロファージが認められなければ、Amiodaron による間質性肺炎は否定的である^{15, 16)}。

⑤ BAL 液中のリンパ球に対する薬剤リンパ球刺激試験(DLST)の有用性は確立していない。BAL 液中のリンパ球に対する DLST 検査が行われ、薬剤性間質性肺炎の診断根拠とされている^{17, 18)}。しかし、薬剤性間質性肺炎診断のゴールドスタンダードとされているチャレンジテストとの相関を検討した報告はなく、検査結果を信頼する根拠に乏しい。血液中のリンパ球に対する現行の DLST においても、薬剤濃度の設定や判定基準等の技術的問題が指摘されている。また、DLST とチャレンジテストの関連でも、偽陰性のみならず偽陽性を示す場合があり、信頼性は乏しいとの報告がある¹⁹⁾。

文献

- 1) Costabel U, Uzassan E, Guzman J: Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. Clin Chest Med 25: 25-35,2004
- 2) Society AT: Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic pulmonary fibrosis, and selected comparison groups. The BAL Cooperative Group Steering Committee. Am Rev Respir Dis 141: S169-202,1990
- 3) Group ESoPT: Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): Report of the European Society of Pneumology Task Group on BAL. Eur Respir J 3: 937-976,1990
- 4) Haslam PL, Baughman RP: Report of ERS Task Force: guidelines for measurement of acellular components and standardization of BAL. Eur Respir J 14: 245-248,1999
- 5) 7Group ESoPT: Technical recommendations and guidelines for bronchoalveolar lavage (BAL). Report of the European Society of Pneumology Task Group. Eur Respir J 2: 561-585,1989
- 6) Danel C, Israel-Bief D, Costabel U, et al: Clinical guidelines and indications for bronchoalveolar lavage (BAL): drug induced pneumonitis. Eur Respir J 3: 952-953, 961-959,1990
- 7) Akoun GM, Cadranel JL, Rosenow EC, 3rd, Milleron BJ. Bronchoalveolar lavage cell data in drug-induced pneumonitis. Allerg Immunol (Paris) 23: 245-252,1991
- 8) Akoun GM, Cadranel JL, Milleron BJ, et al: Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug-associated pneumonitis (except

- amiodarone). *Chest* 99: 98-104,1991
- 9) Pesci A, Bertorelli G, Manganelli P, et al: Bronchoalveolar lavage in chronic eosinophilic pneumonia. Analysis of six cases in comparison with other interstitial lung diseases. *Respiration* 54 (Suppl) 1:16-22,1988
 - 10) Costabel U, Teschler H, Guzman J: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): the cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 5: 791-797,1992
 - 11) Bonaccorsi A, Cancellieri A, Chilosi M, et al: Acute interstitial pneumonia: report of a series. *Eur Respir J* 21: 187-191, 2003
 - 12) Huang MS, Colby TV, Goellner JR, et al; Utility of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of drug-induced pulmonary toxicity. *Acta Cytol* 33: 533-538,1989
 - 13) Bucknall CE, Adamson MR, Banham SW. Non fatal pulmonary haemorrhage associated with nitrofurantoin. *Thorax* 42: 475-476,1987
 - 14) Israel-Biet D, Venet A, Caubarrere I, et al: Bronchoalveolar lavage in amiodarone pneumonitis. Cellular abnormalities and their relevance to pathogenesis. *Chest* 91: 214-221,1987
 - 15) Ohar JA, Jackson F, Deffenmeier PA, et al: Bronchoalveolar lavage cell count and differential are not reliable indicators of amiodarone-induced pneumonitis. *Chest* 102: 999-1004,1992
 - 16) Couderf B, Bailly F, Lombard JN, et al: Amiodarone pneumonitis. Broncho- alveolar lavage findings in 15 patients and review of the literature. *Chest* 102: 1005-1012,1992
 - 17) 小林良樹, 安場広高, 北英夫, 他: BALF リンパ球を用いた DLST がメソトレキセートに陽性を示した間質性肺炎の1例. *気管支学* 26: 88-91, 2004
 - 18) 松島秀和, 杉田裕, 柳沢勉, 他: Isoniazid sodium methanesulfonate による薬剤性肺炎の1例. *結核*, 78: 401-406.
 - 19) 安井正英, 藤村政樹: 薬剤誘起性呼吸器疾患の臨床 DLST とチャレンジテストの意義. *日本胸部臨床*, 885-891, 2003.

6. 薬剤負荷試験

ミノサイクリンによる肺病変は、好酸球性肺炎、過敏性肺炎、全身性エリテマトーデスに関連した肺病変（肺ループス）、などである。ミノサイクリンによる肺病変の臨床像を示した（表 27）。DLST は陰性の症例が多く、確定診断のためには薬剤負荷試験を試みるが、その際の方法と判定基準を示した（表 28）。

表 27 ミノサイクリンによる肺障害の臨床像

1. 症状

発熱、咳、呼吸困難で急性に発症する

ミノサイクリン投与後 5~16 日目に新たな発熱が出現

2. 理学的所見

胸部聴診上水泡音、肝腫大

3. 臨床検査

WBC 上昇、好酸球増多、CRP 上昇、PaO₂ 低下

4. 胸部レントゲン写真、胸部 CT

びまん性スリガラス影、多発浸潤影、胸水

5. 気管支肺胞洗浄液（BALF）

BALF 中好酸球増多

6. DLST

DLST はほとんど陰性

7. 治療と予後

ミノサイクリン中止後またはステロイド投与で速やかに改善

安井正英、他（第 64 回間質性肺疾患研究会討議録 46-53, 2001 より改変引用）

豊嶋幹生、他（第 64 回間質性肺疾患研究会討議録 54-57, 2001 より改変引用）

表 28 ミノサイクリンの負荷試験の方法と判定

Step 1: ミノサイクリン 50 mg 単回投与

48 時間まで

体温、症状を観察

24, 48 時間後、症状出現時

血算、白血球分画、CRP、血液ガス分析

Step 2: ミノサイクリン 100 mg を 12 時間毎に 2 回投与

48 時間後まで同様に観察し、以下の項目に変化なければ陰性

薬剤負荷試験の判定基準

1) 37.5°C 以上の発熱

2) 白血球数の 20% 以上の増加

3) CRP 陽性化

4) 10 Torr 以上の PaO₂ 低下

1+2、3 あるいは 4 にて確定

(安井正英、他：第 64 回間質性肺疾患研究会討議録 46-53, 2001 より引用)

7. 肺病理組織所見

1) はじめに

肺障害をきたす薬剤は、抗菌薬、抗癌薬を初めとしてこれまで数多くの報告がされている^{1, 2)}。必ずしも頻度は高くないが、発症するとしばしば重篤化することも多い。最近新たに開発された分子標的治療薬 gefitinib や抗リウマチ薬 leflunomide などでは、特に本邦で致死例の報告が続き社会的問題にもなり当該症例を受け持った医師をはじめ臨床医、放射線科医、病理医が集まり臨床病理検討会(CPC)が行われた^{3, 4)}。

薬剤性肺障害に特異的な病理組織像はなく種々の組織像を呈することが知られている。病理所見が得られず、経過、画像、検査所見から、臨床的に診断されることも多いが、逆に病理像から薬剤性肺障害を疑う症例も存在することから、必ずしも特異的ではないが、その特徴を理解することは診断のために重要である。

本稿では、薬剤性肺障害の組織パターンのうちで、頻度、治療、予後の面か

ら重要な間質性肺炎(IP)に関して解説し、組織像を提示する。

2) 薬剤性肺障害の組織パターン

肺胞、気道、血管、胸膜などの肺内のすべての領域に肺障害、病変が起こりうるが、最も頻度が高く、かつ重要なのは肺胞病変、特に IP である。特発性に類似したものを含め IP のあらゆるパターンをとるとされている (表 29) ⁵⁻⁸⁾。

表 29 薬剤性肺障害の組織パターン (文献 5、8 より改変、引用)

1. 肺胞病変

間質性肺炎

- 1) びまん性肺胞傷害 (DAD)
- 2) 器質化肺炎 (OP)
- 3) 通常型間質性肺炎様 (UIP-like)
- 4) 非特異性間質性肺炎 (NSIP)
- 5) リンパ球性間質性肺炎 (LIP)
- 6) 好酸球性肺炎 (EP)

その他

- 1) 肺水腫
- 2) 肺胞蛋白症
- 3) 肺胞出血
- 4) 肉芽腫

2. 気道病変

- 1) 気管支喘息
- 2) 閉塞性細気管支炎 (BO)

3. 血管病変

- 1) 血管炎
- 2) 肺高血圧症
- 3) 肺静脈閉塞症

4. 胸膜病変

- 1) 胸膜炎
-

① びまん性肺胞障害(Diffuse alveolar damage: DAD)

致死率の最も高い組織像で、代表的薬剤として bleomycin、busulfan、cyclophosphamide、mitomycin、melphalan などの従来の細胞障害性の抗癌剤に加え、最近では分子標的治療薬 gefitinib、抗リウマチ薬 leflunomide による DAD が注目されている。また、amiodolon や金製剤などに代表される非細胞障害性薬剤でも DAD の組織像を取りうることで報告されている。

DAD の基本的組織像は、発症後約一週間を境に浸出期と器質化期に大別される⁹⁾。初期には著明な肺胞上皮障害により肺胞上皮の壊死、アポトーシスが起る。症例により内皮障害も加わり、肺胞上皮-毛細血管のバリアーが破壊し、主として上皮細胞崩壊物、サーファクタント、高濃度の血漿成分の浸出が加わることにより、肺胞腔内に硝子膜が形成される。硝子膜は、肺胞道に高頻度に認められるが、その理由は、肺胞道の上皮障害が顕著であるためと、硝子膜は肺胞腔内浮腫液の空気に接した部分に形成されるためである。硝子膜は、細胞崩壊物を含む高粘調性物質であることから、空気血液関門での、ガス交換は著明に阻害され、臨床的に急激な低酸素血症が引き起こされる。通常の HE 染色では血漿成分であるフィブリンとの区別が困難な場合があるが、Elastica Masson 染色ではフィブリンが鮮やかな赤色をしめすのに比較して、DAD で見られる硝子膜は灰色を示し、鑑別が容易である。ただし、強い肺胞壁障害を伴う場合は硝子膜内にフィブリンの析出も伴って認められる。発症後一週間が経過すると、間質の fibroblast の活性化とともに、肺胞腔内での fibroblast の増殖がおこる。増殖する fibroblast は細胞外基質を豊富に産生する筋線維芽細胞が主体である¹⁰⁾。高度な上皮障害が改善されない場合は、硝子膜形成部の周囲を中心に膠原線維の沈着がおこる。呼吸不全の程度により、浸出期から後期器質化期のどの時期にも死の危険がありえる。逆に、障害の程度が軽く、再生が十分な場合には、どの時期からの回復もありえるが、DAD の早期からの回復が頻度としては高い。特に薬剤性肺障害の場合には、障害肺胞の範囲が比較的狭く、たとえ組織像が DAD であっても、速やかな薬剤の中止、適切な治療によって救命できうる症例がある。

Gefitinib による急性肺障害は特に本邦に好発し、致死率が高率であったことより、社会的問題となった。剖検肺における検討がなされ、組織学的には DAD であることが明らかになっている^{3, 11)}。DAD の基本的な組織像は、通常の熱傷や敗血症などに伴う DAD と差異はみられないが、gefitinib による DAD の

特徴は、新旧の時相の混在が目立つ点である(図 12(A,B,C))³⁾。Gefitinib による DAD の場合は、初発の DAD の時期には、発症領域以外の多くの部位で障害を免れている、すなわち局所的な DAD であることが示唆される。また、通常の DAD と比べ、多臓器不全(MOF)、散布性血管内凝固症候群(DIC)を合併する頻度は低い³⁾。先行病変として UIP を含めた間質性肺炎を有する症例が多く、発症のきっかけとなっている可能性がある³⁾。Gefitinib は、上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害作用を持つ分子標的治療薬である。癌細胞のみならず、UIP などの再生肺胞上皮、扁平化生上皮などの再生上皮細胞には EGFR (ErbB2)が特異的に発現していることが確認されている³⁾。これらの ErbB2 陽性の上皮細胞は、再生するために EGF を必要としているものと推測され、EGFR チロシンキナーゼ阻害作用をもつ Gefitinib による障害のターゲットになるものと考えられる。

抗リウマチ薬 leflunomide による急性肺障害は、2004 年 8 月に行われた CPC の結果から、本態は DAD であること、アスペルギルス、サイトメガロウイルスなどの日和見感染合併の頻度が高いことが明らかにされた⁴⁾。Leflunomide の作用機序は、その代謝産物が DNA のピリミジン合成系を阻害し、リンパ球の増殖を抑制することによって、炎症、免疫系の異常を改善するためとされており、日和見感染の頻度が高いことが説明可能と考えられる。また、DAD の発症には、肺胞上皮細胞の再生に leflunomide が不利に働いている可能性が考えられる。

② 器質化肺炎(Organizing pneumonia: OP)

代表的薬剤として bleomycin、cyclophosphamide、mitomycin などの抗癌剤、amiodolon、methotrexate、金製剤、抗生剤、消炎鎮痛剤などで OP の組織像を取りうるものが報告されている。

OP の基本的な組織像は、正常部を介して全体的には斑状分布をとり、病変部と正常部の境界は明瞭である。障害はある時期に起こるため、病変部内での時相は均一でほぼ一様に早期の線維化をしめす。肺胞基底膜の障害は局所的で軽度なため、肺胞腔内に形成される線維化はポリープ型の形態をしめし、既存の肺胞構造の改築はみられない(図 12(D))。ポリープ型腔内線維化は、早期の線維化病変であるのでグリコサミノグリカンが多く Alcian blue-PAS 染色で、青色に染まる。これらのポリープ型腔内線維化は、時間が経つとコラーゲン球