

B. 医療関係者の皆様へ

急性肺損傷 (acute lung injury, ALI) と急性呼吸窮迫 (促迫) 症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) に関してはすでにマニュアルが作成されている¹⁾ のでここでは省略する。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 副作用の好発時期

薬剤性肺水腫の発症は、一般的には、被疑薬の投与開始から比較的早い時期あるいは初回投与後、投与開始 15 分から数時間以内にみられる。アレルギー性機序による場合も同様である。しかし、稀には、長期投与中にみられる場合もあるが、この際も症状の発現は急性である。

(2) 患者側のリスク

輸液療法をおこなう際には、術後や心・腎機能が低下している場合や高齢者には過剰となりやすく、肺水腫を起こしやすい。

(3) 投薬上のリスク因子

透過性亢進型肺水腫では、アスピリン肺水腫²⁾ のように血中濃度がある一定の値 (30mg/dL) を超えると発生しやすい医薬品、アミオダロン肺障害³⁾ のように一日の投与量がある量 (400mg/日) を超えると発生しやすい医薬品、ブスルファン肺障害⁴⁾ のように累積投与量がある量 (500mg) を超えると発生しやすい医薬品がある。

アレルギー性機序による場合は薬物濃度に依存しない。

(4) 患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

急性に発症する、咳、痰 (時に、泡沫ピンク様)、息切れ・呼吸困難 (時に、起座呼吸) などから本症を疑う。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

急性に発症する病態であり、時に、発症の予測が困難な事が多く、症状の出現時に、速やかにパルスオキシメーター (SpO₂) あるいは動脈血ガス分析による PaO₂ の検査、胸部 X 線写真および胸部 CT の撮影をおこなう。

2. 副作用の概要

(1) 自覚症状

心原性肺水腫では、喘鳴、呼吸困難、特に、発作性夜間呼吸困難や起座呼吸、咳および泡沫状のピンク色の痰が特徴である。

非心原性肺水腫では、発作性夜間呼吸困難や起座呼吸が見られないことがある。

(2) 身体所見

努力性呼吸、頻呼吸、頻脈、頸静脈の怒張がみられる。皮膚は蒼白で冷湿、チアノーゼを伴い、ショックに陥ることもある。聴診上、肺で水泡音 (coarse crackles) あるいは捻髪音 (fine crackles) が聴取される。

(3) 臨床検査所見

肺水腫を疑ったら、胸部 X 線写真、心電図、心臓超音波検査は必須である。非心原性肺水腫が疑われる場合は胸部 CT 撮影もおこなう。Swan-Ganz カテーテル検査をおこなった場合は、肺動脈楔入圧が正常上限 (12mmHg) を超えている場合は左心不全を疑い 18mmHg 以上なら左心不全は確実である。

血液検査では、血漿脳性 Na 利尿ペプチド (BNP) が 100 pg/mL 以上なら左心不全を疑う⁵⁾。透過性亢進型肺水腫では、特に、ALI/ARDS では、炎症の指標として白血球数の増加、赤沈および CRP の上昇、肺障害の指標としては非特異的であるが LDH の上昇がみられることがある。肺の損傷のマーカーとして血清 KL-6 値が上昇する事がある。一般的な、アレルギーの指標として好酸球の増加、IgE の上昇も確認する。

酸素化およびガス交換の状態を反映する指標として SpO₂ と PaO₂ の低下、A-aDo₂ (肺泡気・動脈血酸素分圧較差) の開大を認める。

浮腫液が採取されれば、その細胞成分や生化学的解析により鑑別が可能な事がある。肺水腫液/血液の蛋白濃度比は、圧上昇型では 0.5 以下、透過性亢進型では 0.7 以上である。気管支肺泡洗浄 (BAL; bronchoalveolar lavage) 液でも同様に透過性亢進型肺水腫では、細胞数が多く、蛋白や LDH の濃度が高い。

(4) 胸部画像所見

両側の浸潤影、肺泡性浸潤影 (air space consolidation)、すりガラス影 (ground glass opacity、GGO) がみられる。心原性と透過性亢進型肺水腫は表 1 を参考に鑑別可能な事がある。

表 1 胸部画像所見による心原性肺水腫と透過性亢進型肺水腫の鑑別

	心原性	透過性亢進型
胸部 X 線写真 (CXR)		
心拡大	+	-
Kerley のライン	+	-
胸水	+	+/-
air bronchogram	+/-	+
peribronchial cuffing	+	-
VP 幅*の拡大	+	-
胸部 CT		
左房の拡張	+	-
肺動脈影の拡張	+	-

*、vascular pedicle 幅 (CXR 上、上大静脈右縁と大動脈弓部の直上内側を結ぶ線、正常は 48±5mm)

(5) 病理検査所見

心原性肺水腫では、肺は容積と重量を増し剖面や気管支からは泡沫ピンク色の液体が流出する。組織学的には血管・気管支周囲の間質性浮腫や肺胞内浮腫がみられる。

慢性の肺うっ血 (pulmonary congestion) では肺胞にヘモジデリン顆粒を含む食細胞、すなわち心不全細胞 (heart failure cell) がみられ肺小動脈や肺毛細血管壁は肥厚しフィブリン沈着や結合組織の増生があり内腔は赤血球で充満している。さらに慢性の例では肺ヘモジデリン症を呈しうる。

透過性亢進型肺水腫では、原因によって差はあるものの、ALI/ARDS では組織学的に肺水腫、出血、硝子膜形成、好中球を主体とした細胞浸潤など、びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage, DAD) の像がみられる。

(6) 発生機序

一般に、肺水腫の発生機序は、左心機能の障害による肺静脈圧の上昇 (心原性肺水腫)、血管内浸透圧の低下、体内水分量の増加などによる圧上昇型肺水腫と、ALI/ARDS で代表される透過性亢進型肺水腫に大別される。臨床的には、左心不全の際にみられる心原性肺水腫とこれ以外の非心原性肺水腫に大別する事が多い⁶⁾。

薬剤による肺水腫 (薬剤性肺水腫) は非心原性肺水腫の場合が多い⁷⁾。

その他に薬剤性肺水腫の特異なものとして、毛細血管漏出症候群、輸血に伴う肺水腫 (輸血関連急性肺障害; TRALI, transfusion related acute lung injury)、カテコラミン肺水腫がある。詳細は後述する。なお、TRALI は既に「急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群」のマニュアルで詳述¹⁾しているので省略する。

(7) 医薬品ごとの特徴 (表2、表3)

表2 薬剤性肺水腫の原因薬物⁷⁾

心原性肺水腫	非心原性肺水腫	
A: α -受容体作動薬	A: 非ステロイド抗炎症剤	H: 麻薬, 麻薬性鎮痛剤
メタラミノール (国内販売中止)	アスピリン	ヘロイン
フェニレフリン	(アセチルサリチル酸)	モルヒネ
ノルアドレナリン	B: 痛風治療薬	メサドン [*]
B: β ブロッカー	コルヒチン	プロポキシフェン [*]
プロプラノロール	C: 抗癌剤	I: 陣痛発生防止薬
ナドロール	シタラビン	(β 受容体作動薬)
チモロール	D: 抗生物質・抗菌剤	イソクスブリン
ピンドロール	アムホテリシン B	テルブタリン
メトプロロール	E: 利尿剤	リトドリン
アテノロール	ヒドロクロロチアジド	J: その他
C: Ca拮抗薬	F: 抗不整脈薬	フルオレセイン
ベラパミル	リドカイン	プロタミン
ジルチアゼム	アミオダロン	パラコート

ニフェジビン
 D：血漿増量剤
 アルブミン
 血漿蛋白製剤
 等張性・高張性輸液製
 E：副腎皮質ステロイド

G：向精神薬・抗不安薬・睡眠薬
 ハロペリドール
 アミトリプチリン
 クロルジアゼポキシド
 エトクロルビノール※
 フルラゼパム※

エチオドール
 デキストラン
 有毒ガス吸入
 窒素酸化物
 ホスゲン
 酸素中毒

(※：国内未承認)

表3 非心原性肺水腫誘起薬剤

- Group1 (>10cases)
- ・ エトクロルビノール (Ethchlorvynol) ※
 - ・ 麻薬・麻酔薬
 - ヘロイン (Heroin)
 - プロポキシフェン (Propoxyphene) ※
 - メサドン (Methadone) ※
 - ナロキソン (Naloxone)
 - ・ 陣痛発来防止薬
 - リトドリン (Ritodrine)
 - イソクスプリン (Isoxsuprine)
 - サルブタモール (Salbutamol)
 - テルブタリン (Terbutaline)
 - ・ 非ステロイド抗炎症薬
 - サリチル酸類 (Salicylate)
 - ・ 利尿薬
 - ヒドロクロロチアジド (hydrochlorothiazide)
 - ・ プロタミン (Protamine)
 - ・ インターロイキン-2 (遺伝子組換え) (Recombinant interleukin-2)
- Group 2 (5-10 cases)
- ・ シクロスポリン (Cyclosporine)
 - ・ 三環系抗うつ薬
 - ・ アミオダロン (Amiodarone)
 - ・ ビンカアルカロイド系抗癌薬
 - ・ マイトマイシン C (Mitomycin C)
 - ・ ブレオマイシン (Bleomycin)
 - ・ シタラビン (Cytarabine)
- Group 3 (controversial areas)
- ・ アムホテリシン B (Amphotericin B) と好中球輸血
 - ・ インスリン (Insulin) と糖尿病ケトアシドーシス
- Group 4 (<5cases)
- ・ ストレプトキナーゼ (Streptokinase)
 - ・ ST合剤
 - ・ フルラゼパム (Flurazepam)
 - ・ リドカイン (Lidocaine)
 - ・ 硬化療法 (Sclerotherapy)
 - ・ ニトロプルシド (Nitroprusside)
 - ・ 硬膜下腔内のメトトレキサート (Intrathecal methotrexate)

Reed CR, Glauser FL: Drug-induced noncardiogenic pulmonary edema. Chest 100:1120-1124, 1991、より引用改変 (※：国内未承認)

1) 圧上昇型肺水腫

このタイプには、直接心血管系に作用して血行動態に影響を与え、心筋収縮能の低下や末梢血管抵抗の増大に基づいて左心不全を来たすもの(心原性肺水腫)と、電解質平衡の破綻などにより細胞外液を増加させ体内水分貯留を来すものがある。

A. 心原性肺水腫

① α -受容体作動薬 (アドレナリン、ノルアドレナリン、フェニレフリン)
後述するカテコラミン肺水腫である。

② β ブロッカー (プロプラノロール、メトプロロール、アテノロールなど)
左心機能低下を来し、左心不全を誘発する場合がある。

③ Ca 拮抗薬 (ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン)

β ブロッカーと同様に、これらの薬物投与により、左心不全を誘発する場合がある

B. 体内水分貯留による肺水腫

① 血漿増量剤 (アルブミン、血漿蛋白製剤、等張性・高張性輸液製剤)

輸液製剤の中で、血漿増量薬は細胞外液を増加させ、肺水腫を惹起させる。頻度が多く、用量、投与時間に依存する。心腎機能が正常な場合、相当量を輸液しても生体は対応できるが、術後や心腎機能が低下している場合や高齢者には過剰となり肺水腫を起こしやすい。

② 副腎皮質ステロイド

経口、静脈内投与いずれの場合でも肺水腫発症の報告があり、用量依存性である。過剰投与した場合に、主として電解質の代謝に作用する鉱質コルチコイドの作用により、体内 Na と水分の増加、K の減少が起こり、更に循環血漿量も増加して肺水腫を発症する。

2) 透過性亢進型肺水腫 (あるいは非心原性肺水腫)

薬物の直接障害による透過性亢進型肺水腫の原因としてはアスピリン、ハロペリドール、エチオドールなどが知られており、生体側の過敏反応による透過性亢進型肺水腫にはヒドロクロロチアジド、リドカイン、デキストランなどが知られている。

① アスピリン

誤飲や意図的に大量内服した場合に、肺水腫発生の報告がある。血清濃度が 30mg/dL 以上で、数時間以内に発症するとされている。アスピリンによるシクロオキシゲナーゼの抑制からプロスタグランジン産生が減少し、血管透過性が亢進すると考えられている。

② コルヒチン

常用量以上に投与した場合に肺水腫の発生が報告されている。

③シタラビン

急性白血病治療薬として用いられる。本剤投与後、胃腸障害を併発した原因不明の肺水腫発生の報告がある。用量依存性については不明であるが、投与後 30 日以内に発症するとされている。

④ヒドロクロチアジド

降圧剤として定期的に連日服用した場合ではなく、多くは利尿を目的に一時的に服用した場合に肺水腫の発生が報告されている。患者のほとんどは女性で、本剤服用後 1 時間以内に急性肺水腫を発症する。3 分の 1 の症例で発熱が認められ、死亡例も報告されている。誘発試験により、同様の症状と胸部 X 線写真上の異常陰影を再現出来る。

⑤リドカイン

リドカインに対する過敏反応による肺水腫発症の報告がある。

⑥アミオダロン

アミオダロンの肺障害としては肺炎、過敏性肺臓炎、肺線維症が報告されていて、しばしばみられる。アミオダロンの肺障害と診断された患者が、その後心肺手術を受けたところ、急速に ARDS に進展した報告や、閉塞性肥大型心筋症の心臓手術後のアミオダロン治療群に、ARDS の発症を認めている。

⑦アムホテリシン B

非心原性肺水腫類似の肺障害を惹起し得る抗菌薬として、ニトロフラントイン、アムホテリシン B、サルファ剤、パラアミノサリチル酸、アンピシリン、ST 合剤などが報告されている。アムホテリシン B は抗真菌薬の一種で静脈内投与されるが、白血球が減少した患者に、白血球輸血を施行すると同時に、または輸血後に投与された際に肺水腫が発症した報告がある。本剤が輸血された多核白血球を傷害し、肺内への分画を促進し、肺組織に付着した白血球が肺組織を傷害すると推測されているが、詳細は不明である。

⑧向精神薬・抗不安薬・睡眠薬

メジャートランキライザーのハロペリドール誘発の肺水腫の報告がある。悪性症候群の経過中に肺水腫や ARDS が発症した例も報告されており、ハロペリドール誘発肺水腫の報告は悪性症候群の可能性が否定されていない。そのほか、三環系抗うつ薬のアミトリプチリンや、マイナートランキライザーのクロルジアゼポキシド、睡眠薬のエトクロルビノール（国内未承認）を大量に内服または静注した場合に、肺水腫の発生が報告されている。

⑨麻薬、麻薬性鎮痛剤（ヘロイン、モルヒネ、メサドン（国内未承認）、プロキシフェン（国内未承認））

ヘロイン常用者での肺水腫の報告はよく知られている。発症機序とし

では、薬物のヒスタミン遊離作用による血管内皮細胞の傷害により、血管透過性が亢進する機序と、中枢性呼吸抑制による低酸素血症から2次的に発生するとの説がある。左心機能は障害されず、肺動脈楔入圧も正常である。

モルヒネは心原性肺水腫の際の呼吸困難に対して、静注で症状を改善するとされているが、気道閉塞に伴う肺水腫に対しては投与すべきでない。モルヒネには、一般的には気管支平滑筋を収縮させる作用があるので、努力性呼吸を助長し、肺水腫を悪化する場合も多いと考えられる。

⑩陣痛発来防止薬（イソクスプリン、テルブタリン、リトドリン）

早産予防のために用いられる β_2 受容体作動薬で、喘息の治療薬としても使用される。経口投与、静脈内投与のいずれでも、まれに致死的な非心原性肺水腫を発症することがある。おそらく用量依存性があると考えられている。特に、副腎皮質ステロイドとの併用、輸液過剰、貧血、心疾患が存在した場合に頻度が高くなることが知られている。

⑪プロタミン

A-C バイパス手術後の患者に使用し非心原性肺水腫が発症した例がある。

⑫パラコート

除草剤であるが、誤飲あるいは自殺企図で服用した場合に出現する。15mL以上の服用は致死的である。早期には悪心、嘔吐、下痢などの腹部症状が主であるが、数日後、肺水腫から不可逆性の肺線維症などの呼吸障害が出現し死に至る。

⑬有毒ガス吸入・酸素中毒

窒素酸化物などの有毒ガス吸入によって肺水腫が発症する。また、高濃度の酸素（80%以上）吸入を継続した場合の肺障害（酸素中毒）も透過性亢進型肺水腫である。

（8）副作用発現頻度

表3に薬剤性肺水腫を惹起しうる薬物で文献的に頻度が多いものを列挙した⁹⁾。

3. 副作用の判別基準(判別方法)

胸部X線写真または胸部CTで両側の浸潤影を認める場合、最も重要な鑑別は、ALI/ARDSである。一般的には、ALI/ARDSの病態は、治療抵抗性で予後も不良である。胸部画像所見(表1)、心臓超音波検査、血漿BNP値、KL-6、BAL液所見、などを参考にして総合的に鑑別する。

医薬品以外の原因を否定するには、薬剤リンパ球刺激試験(DLST)は参考になるが、偽陽性、偽陰性があるので、結果の解釈は慎重にすべきである。

医薬品の中止による改善、再投与による肺障害の再現が確実な診断であるが、再投与試験（チャレンジ試験）により重篤となる危険性があり禁忌である。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

抗悪性腫瘍薬の場合は、悪性腫瘍の進行、特に癌性リンパ管症を判別する。また骨髄抑制があった場合には、日和見感染症が鑑別に挙がる。

膠原病などに対して免疫抑制薬が投与されている場合には、日和見感染症や、原疾患による間質性肺炎の増悪が鑑別に挙がる。

これらの鑑別には、各種日和見感染症の抗原・抗体やPCR、喀痰の培養と細胞診、腫瘍マーカー、自己抗体の測定などが診断の補助になる。可能なら気管支鏡検査を施行し、BALと経気管支肺生検（TBLB: transbronchial lung biopsy）を施行することが望ましいが、呼吸不全のため施行できないこともある。人工呼吸器による呼吸管理が施行された症例では、人工呼吸器を使用したままBALを行なうことも検討する。

アミオダロンによる肺障害と左心不全の鑑別にはGaシンチが有用である³⁾。

5. 治療方法

原因と考えられる薬剤をただちに中止する。ALI/ARDSの病態が疑われる場合は、「急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群」のマニュアルを参照されたい。

①体位および安静

半座位にして静脈還流を減少させ、肺うっ血を軽減させる。

②酸素投与

PaO₂ 60 Torr (SpO₂ 90%) 以下の場合、酸素投与をおこなう。通常I型呼吸不全であり、CO₂ナルコーシスになる危険が少ないのでPaO₂ 60 Torr (SpO₂ 90%) 以上を維持するように積極的な酸素投与をおこなう。

③呼吸管理

高度の呼吸困難や酸素吸入にても低酸素状態が改善されない場合は人工呼吸管理をおこなう。心原性肺水腫（急性左心不全）では、まずNPPV（非侵襲的陽圧換気療法）¹⁰⁾を試みる。ALI/ARDSの病態を呈する場合は、気管内挿管による人工呼吸管理¹¹⁾を要する事が多い。

④薬物投与

左心不全では、利尿薬（フロセミド）の静注をおこない、必要に応じ、ニトログリセリン、塩酸ドパミン、カルペリチドなどの静脈内投与をおこなう。

ALI/ARDSの病態を呈する場合は、「急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群」のマニュアルなどを参照^{1, 11)}されたい。

6. 典型的症例概要

本例は、徳田らがすでに報告^{1,2)}している。公表の許可を得たので呈示する。

【症例】30歳代、女性

1999年から関節リウマチ(RA)を発症した。少量のプレドニゾロン(PSL)、非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)、抗リウマチ薬(DMARDs)にて加療するも、RAのコントロールは不良であった。2001年1月よりメトトレキサート(MTX)6mg/週開始。2002年1月MTX8mg/週、3月10mg/週、4月12.5mg/週、7月15mg/週に増量。9月下旬より乾性咳嗽、10月12日より咳嗽増悪、40°Cの発熱及び呼吸困難出現した。抗菌薬などを処方されるも、症状軽快せず呼吸困難が増悪し15日に緊急入院となった。

身長162cm、体重47kg。体温39.6°C。呼吸回数23/分、胸部は心音に異常なく、両側の全肺に捻髪音を聴取した。四肢にチアノーゼ、浮腫なし。両手PIP関節変形あり。

入院時の検査成績では、末梢血で、WBC 7010/ μ L (Neu 73%、Lym 10%、Eosino 1%)、RBC 434万/ μ L、Hb 14.6 g/dL、Plt 15.4万/ μ L、CD4+Lym 490/ μ L。赤沈 17 mm/hr。生化学検査は、TP 5.8 g/dL、Alb 3.5 g/dL、AST 48 IU/L、ALT 45 IU/L、LDH 577 IU/L、ALP 165 IU/L、CK 183 IU/L、BUN 15 mg/dL、Cr 0.6 mg/dL、Na 138 mEq/L、K 4.3 mEq/L、Cl 105 mEq/L。血清学およびその他の検査では、CRP 13.4 mg/dL、IgG 795 mg/dL、IgA 177 mg/dL、IgM 124 mg/dL、RAPA 160倍、ANA 40倍、KL-6 332 U/mL (基準値105.3-401.2)、 β -D glucan 21.5 pg/mL (基準値<11)、CMV-Ab (-)。動脈血血液ガス分析(O₂ 2L吸入下)、pH 7.404 PCO₂ 39.6 Torr、PO₂ 62.5 Torr。胸部画像所見では、胸部X線写真(CXR)(図1)は、入院時両側肺門部主体でやや右側に強いびまん性の浸潤影を認める。その際の胸部CT(図2)では肺門部から末梢に拡がる気管支透瞭像を伴う肺泡性浸潤影とすりガラス影を認める。発症前、発症時共にCTRは正常であり、心不全は否定的であった。

図1 胸部エックス線写真 (I)
発症以前



入院時(2002年10月16日)

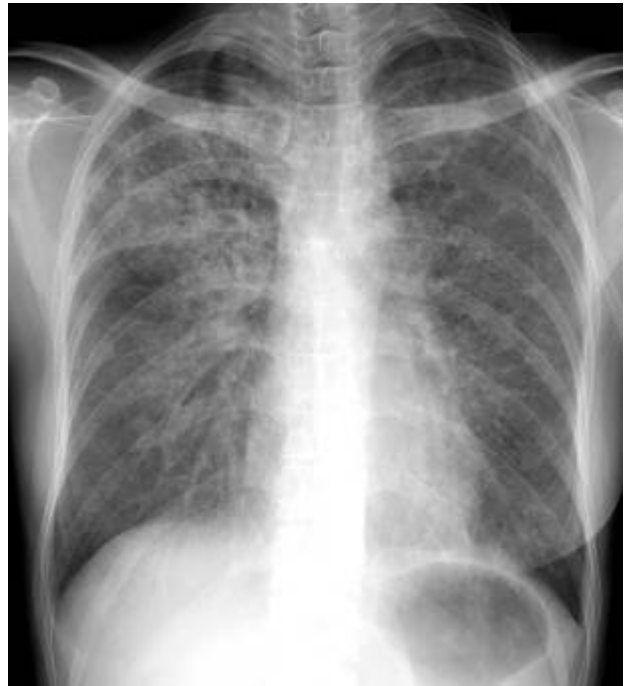
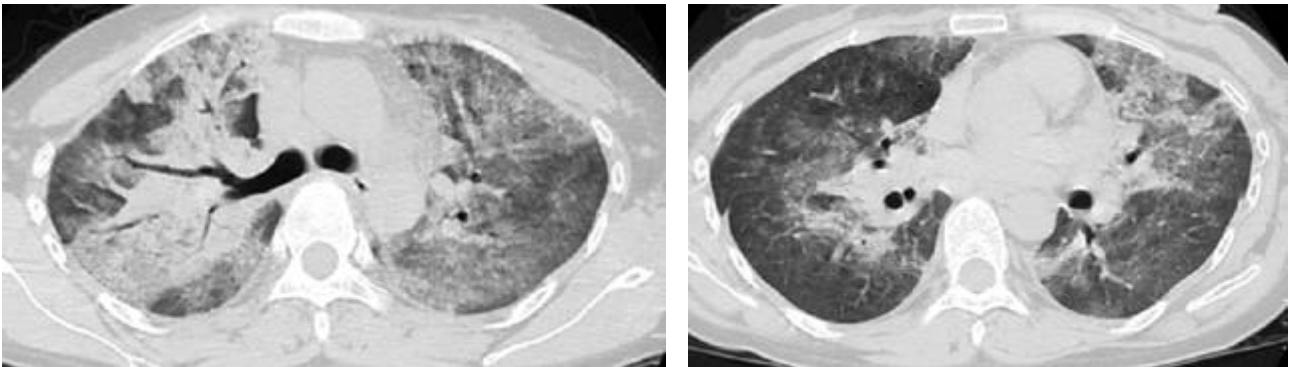


図2 入院時胸部 CT 所見



検査成績をまとめると、CRP の高値を認めるが白血球数は正常であり、低酸素血症を認めるものの KL-6 は正常範囲で間質性肺炎は否定的であった。 β -D glucan が高値であり、診断確定および日和見感染症を除外するために BAL (表 4) を施行した。細胞分画はリンパ球が著明に増加していたが CD4/8 比は 8.05 で、これは過敏性肺臓炎を否定する所見であり、また、各種の感染症検査は陰性であった。以上より、MTX による肺障害と診断しメチルプレドニゾロン (mPSL) のパルス療法を施行した (図 3)。しかし、低酸素血症は増強し、入院 3 日後の CXR 上、陰影はさらに増強し、両肺に肺門部から拡がる

butter fly 様陰影となり上大静脈は拡張していた（図4）。気管内挿管し人工呼吸管理とし mPSL 投与を続行し、利尿剤も投与した（図3）。呼吸状態は著明に改善し、3 日間で人工呼吸から離脱し、入院後 8 日には CXR 上陰影はほぼ消失した（図3、4）。

表 4 気管支肺胞洗浄（BAL）の結果

回収率	67%
総細胞数	$8.7 \times 10^5/\text{ml}$
細胞分画	
好中球	1%
リンパ球	81%
好酸球	4%
肺胞マクロファージ	14%
リンパ球 CD4/8 比	8.05
細胞診	クラス II
細胞学検査	
塗抹、培養	陰性
結核菌 PCR	陰性
ニューモシスチス PCR	陰性

図3 臨床経過

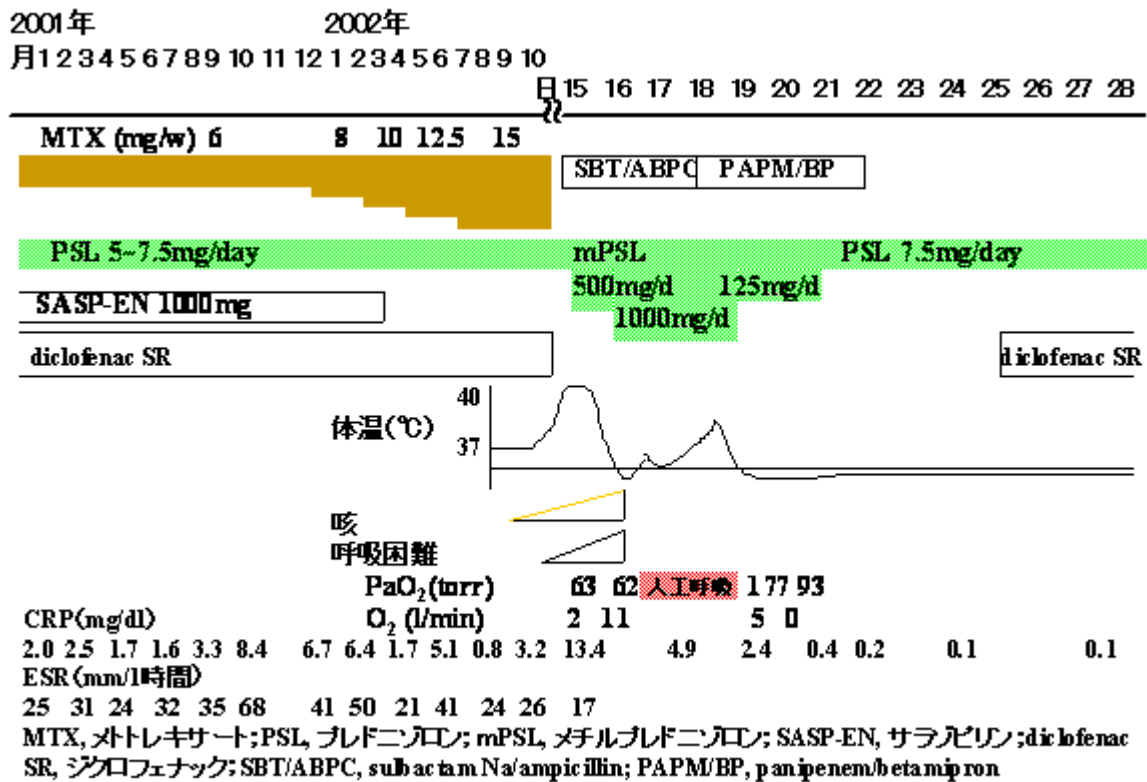


図4 胸部エックス線写真(Ⅱ)

10月18日(人工呼吸器装着時)

入院8日後



MTX 肺障害には、急性間質性肺炎(過敏性肺炎類似の病態)、肺線維症、胸膜病変、肺結節(肉芽腫形成)、非心原性肺水腫が知られている¹²⁾。鑑別診断として、原病の悪化(リウマチ肺など)および *Pneumocystis jirovecci* などの日和見感染症があげられる。

本例は、画像所見の特徴および速やかな消失、BAL を含む各種の検査より、非心原性肺水腫の病態を呈したと考えられる。

7. その他の早期発見・早期対応に必要な事項

(1) 毛細血管漏出症候群(Clarkson 症候群)¹³⁾

血圧低下、低アルブミン血症および血液濃縮の3徴候が反復性にみられる症候群⁵⁾である。一般的にIgG分類のモノクローナルの免疫グロブリン異常症が殆どの症例で見られる。全身の微小血管の内皮細胞の透過性亢進が起こり、血中の蛋白と水分が血管外に漏出することによるものと推定されている。IL-2 受容体陽性の単核球が末梢血に出現し、CD8⁺のTリンパ球が病変の血管周囲に浸潤し、IL-2による病変と類似の所見を示したことから、活性化リンパ球による内皮細胞障害との報告がある。分子量900kDa以下の蛋白、電解質、水は血管外間質へ漏出し、ヘマトクリットは70%以上にも及ぶ。循環血液量は30%にまで減少する。一般に、肺血管系の透過性は保たれることが多く、肺水腫は回復期を除き稀とされる。

薬剤による毛細血管漏出症候群で肺水腫を来たした症例は、シクロスポリン(cyclosporin A)¹⁴⁾、ゲムシタビン(gemcitabine)¹⁵⁾、インターロイキン-2(interleukin-2)¹⁶⁾、granulocyte-colony stimulating factor(G-CSF)¹⁷⁾、などで報告されている。

(2) カテコラミン肺水腫¹⁸⁾

ノルアドレナリン投与により心筋炎に類似した心筋障害がみられ、カテコラミンを過剰に投与した実験動物や、治療の過程でやむを得ず過量投与された症例、くも膜下出血を代表とする脳血管障害や褐色細胞腫に伴ってカテコラミンが大量に分泌されたことによって心筋障害が生じることが知られている。病因としては α 受容体を介した冠状動脈収縮によって β 受容体のダウンレギュレーションが関係すると考えられている。肺水腫は、この心筋障害に加え、肺血管への収縮作用が加わるとされている。薬物療法には、 α 遮断薬やアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)による管理が必要である。