

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

肺胞出血の中でも、びまん性肺胞出血（diffuse alveolar hemorrhage）が臨床的には問題になる。抗凝固療法ないしは、過敏性反応や自己免疫性反応による血管炎が原因となることが多いため、薬剤投与から肺胞出血発症までの期間は通常短い。また、70%の症例では、喀血もしくは血痰の症状が出現するので、肺胞出血を疑うことは難しくない。しかし、30%の症例では、明らかな喀血・血痰の症状がなく、呼吸困難が主な症状になるので注意が必要である<sup>1)</sup>。

#### （1）好発時期

アスピリン、ワルファリン、t-PA、ウロキナーゼなどの抗凝固作用もしくはフィブリン溶解作用を有する薬剤を使用した場合、肺胞出血の出現は、一般に抗凝固療法の程度に大きく左右されると推定される。治療として出血を起こしやすい状態にしているので、使用している限り肺胞出血を来す可能性を否定できない<sup>2,3)</sup>。

過敏性反応もしくは自己免疫性反応を起こす薬剤（過敏性反応薬剤：プロピルチオウラシル、フェニトイン、ペニシリン、ヒドララジン、ロイコトリエン拮抗薬、一部の免疫抑制薬、一部の抗がん薬など）は、薬剤を使用して数日から数年経過してから肺胞出血を呈することがあり、発症時期をあらかじめ推定することは難しい<sup>4,5)</sup>。

直接、肺毛細血管内皮細胞を障害する薬剤（細胞障害性薬剤：一部の免疫抑制薬、一部の抗がん薬、アミオダロン、コカイン（クラック）など）は、薬剤使用後数ヶ月を経過してから肺胞出血が出現することがある。すなわち、薬剤中止後にも肺胞出血が生じる可能性があるので注意が必要である<sup>6,7)</sup>。

#### （2）患者側のリスク

肺胞出血を起こしやすい患者の素因については明らかではない。

抗凝固作用を有する薬剤では、抗凝固療法のコントロールの程度が大きな要因になるが、抗凝固療法中の患者に加わるさまざまな刺激（感染、心不全など）にも大きく影響される<sup>2,3)</sup>。

自己免疫性を起こす薬剤もしくは過敏性反応を起こす薬剤の使用で肺胞出血が生じる場合、患者側の素因が強いと思われるが、薬剤

開始前に肺胞出血が起こりやすい素因を判断することは難しい<sup>4,5)</sup>。

また、直接血管内皮細胞を障害する薬剤の場合、投与量・投与期間に影響を受けるが、患者側の薬剤に対する感受性などの影響も大きい<sup>6,7)</sup>ため、薬剤の使用方法に関連しない場合が多い。

### (3) 薬剤投与上のリスク因子

抗凝固作用を有する薬剤に関しては、治療域を超えた抗凝固療法を行うと肺胞出血を起こす確率は高くなると推定されるが、薬剤投与量と肺胞出血出現頻度に関する報告はない<sup>2)</sup>。

過敏性反応を起こす薬剤および細胞障害を起こす薬剤に関しては、投与量と肺胞出血が関連するという報告は認められていない。

### (4) 患者もしくは家族などが早期に認識しうる症状

喀血、血痰もしくは黒色痰が出現すれば、肺胞出血が疑われる。これらの症状がなくとも、薬を服薬していて進行性の呼吸困難があれば、肺胞出血の可能性を考慮する必要がある。

### (5) 早期発見に必要な検査と実施時期

医薬品を服用中に、喀血、血痰、黒色痰もしくは呼吸困難の症状があった場合は、すぐにパルスオキシメーターを用いて酸素飽和度を測定し、胸部エックス線写真を撮影する。

低酸素血症の出現あるいは胸部エックス線写真で浸潤影が認められた場合は、血液検査(血算、白血球分画)、生化学検査(BUN、S-Cr、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、LDH、CKなど)、炎症反応(CRP)、胸部CT、動脈血液ガス分析を行う。肺胞出血が疑われるが喀血・血痰の症状がない場合、もしくは気管支出血との鑑別が難しい場合は、気管支鏡検査を考慮する<sup>8)</sup>。

## 2. 副作用の概要

薬剤性肺胞出血は、1. 抗凝固作用を有する薬剤もしくはフィブリン溶解作用を有する薬剤(抗凝固薬<sup>2)</sup>、抗血小板薬、フィブリン溶解剤など)、2. 血管内皮に過敏性反応もしくは自己免疫性反応を生ずる薬剤(抗てんかん薬<sup>5)</sup>、降圧薬、抗がん薬、抗菌薬など種々の薬剤が含まれる)、3. 直接血管内皮細胞を障害する薬剤(抗がん薬<sup>7)</sup>、アミオダロン<sup>9)</sup>など)で生じるとされている<sup>1,10)</sup>。

(1) 自覚症状

喀血、血痰、黒色痰、咳嗽、呼吸困難などが認められる。

(2) 他覚的所見

呼吸困難が高度の場合は、頻呼吸、補助呼吸筋の使用をみる。聴診では所見のないことが多いが、細気管支内に血液が貯留する場合には、水泡音 (coarse crackles) などが認められることもある。

(3) 検査所見

抗凝固療法を行っていれば、トロンボテストもしくはヘパプラスチンテストの低下、プロトロンビン時間 (PT) 延長を認める。出血量が多ければ、貧血 (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下) を認める。軽度の炎症反応 (CRP 増加、白血球の増加など) を認めることもある。

気管支鏡検査の際に気管支肺胞洗浄 (BAL) を行えば、肺胞出血の確定診断ができる<sup>8)</sup>。生理食塩水 50mL x 3 回によるスタンダードな BAL 検査を行った場合、3 回目の回収洗浄液の方がより肺胞の病態を反映するので、より赤く見える (血液成分が増加する) のが肺胞出血の特徴である

(4) 画像検査所見

胸部エックス線写真および胸部 CT 写真にて、非区域性の浸潤影を認める<sup>11)</sup>。気管支出血の場合は、経気管支的散布影を呈するので、肺胞出血と鑑別の可能な場合もある。喀血・血痰のない患者では、画像所見のみでは判断の難しいことも多い。

(5) 病理検査所見

肺胞出血にて、病理組織学的検査が行われることはまれである。肺組織が採取された場合、肺胞内に赤血球が充満している像が認められる。自己免疫性反応による肺胞出血 (Goodpasture-like syndrome、ペニシラミンで生じる<sup>12)</sup>) では、肺胞と毛細血管間の基底膜に免疫複合体が沈着し、腎生検標本でも認められることがある。

## (6) 発生機序

大きく3つに分けられる。

1. 血液が固まりにくくなっているために生じる。抗凝固療法もしくはフィブリン溶解療法を行っていることが多い。治療効果が過度になるか、肺血管を障害する他の要因が加わった場合、容易に肺胞出血が生じる。
2. 薬に対する過敏性反応(免疫反応)が原因で血管内皮が障害される。薬の使用後、急速(1~2週間程度)に発症することもあるが、使用開始から数年後に現れる場合もある。抗がん薬の中には、この発症様式をとるものもある。
3. 抗がん薬のような細胞障害性薬剤によって肺の血管内皮細胞自体が障害を受けて生じるもので、薬を使用してから発症まで慢性(数週間~数年)に経過するタイプである。

## (7) 薬剤毎の特徴

### 1. 抗凝固薬もしくは血栓溶解薬

アスピリン、ワルファリン、t-PA、ウロキナーゼなど

十分にコントロールされている場合、喀血となることは少なく、呼吸困難、貧血、胸部浸潤影などで発見されることが多い。治療域を超えて過剰に投与されると、呼吸不全を来すようなびまん性肺胞出血となり、喀血・血痰の頻度も高くなる<sup>3,5)</sup>。

### 2. 抗がん薬

メトトレキサート、マイトマイシンC、ブレオマイシンなど

これらの薬剤による肺胞出血は重篤である。上皮障害に毛細血管の基底膜の障害が加わり生じると考えられる。急性白血病に対する骨髄移植後の化学療法中に認められることが多く、血小板減少も関与していると考えられる<sup>13)</sup>。

### 3. 抗てんかん薬

カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールなど

通常、使用後2~8週間で過敏性反応として生じる。臨床所見としては、発熱、発疹、リンパ節腫大を伴うことが多い。血液検査では、好酸球増多を伴うことが多い。肺胞出血を含めた副作用が起きた場合、死亡率は10%程度となるため、すみやかに治療する必要がある<sup>14)</sup>。

#### 4. アミオダロン（抗不整脈薬）

アミオダロンによる肺障害は用量依存性で、長期に使用すれば肺線維症を呈しやすくなる<sup>15)</sup>。したがって、肺機能検査を行いながら投与される。肺胞出血も細胞障害に伴い認められる<sup>9)</sup>。

#### (8) 副作用の発現頻度

抗凝固薬以外の薬剤使用による肺胞出血は比較的まれとされている。各患者において、薬剤に対する反応性が異なるため、正確な発生頻度は明らかではない。おおよその発現頻度を表1に示す。

表1. 肺胞出血を生じる薬剤

薬剤名	頻度	一般名	薬剤作用
<b>抗凝固薬</b>			
Warfarin	3	ワルファリン	抗凝固剤
Acetylsalicylic acid	3	アスピリン	抗血小板薬
Clopidogrel	1	クロピドグレル	抗血小板薬
<b>血栓溶解薬</b>			
Tissue plasminogen activator	2	t-PA	血栓溶解薬
Urokinase*	1	ウロキナーゼ	血栓溶解薬
<b>抗がん薬・免疫抑制薬</b>			
Methotrexate	4	メトトレキサート	抗がん薬(代謝拮抗剤)
Mitomycin C	3	マイトマイシンC	抗がん薬(抗腫瘍性抗生物質)
Azathioprine	2	アザチオプリン	免疫抑制薬
Cyclosporin	2	シクロスポリン	免疫抑制薬
Cytarabine	2	シタラビン	抗がん薬(代謝拮抗剤)
Fludarabine	2	リン酸フルダラビン	抗がん薬(代謝拮抗剤)
Gemcitabine	1	塩酸ゲムシタビン	抗がん薬
Rituximab	1	リツキシマブ	抗悪性リンパ腫(抗体)
<b>抗てんかん剤</b>			
Phenytoin	4	フェニトイン	抗てんかん剤
Carbamazepine	3	カルバマゼピン	抗てんかん剤
Valproic acid	1	バルプロ酸ナトリウム	抗てんかん剤
<b>抗不整脈薬</b>			
Amiodarone	4	塩酸アミオダロン	抗不整脈薬
Quinidine	2	硫酸キニジン	抗不整脈薬
<b>抗リウマチ薬</b>			
Penicillamine	3	ペニシラミン	抗リウマチ薬
<b>その他</b>			
Iodine, radiographic contrast media	4	ヨード製剤	
Propylthiouracil	3	プロピルチオウラシル	抗甲状腺薬
Hydralazine	2	塩酸ヒドラルアジン	降圧薬(血管拡張薬)
Epoprostenol	2	エポプロステノールナトリウム	プロスタグランジンI <sub>2</sub>
Dextran	2	デキストラン	血液浸透圧製剤
Glibenclamide	1	グリベンクラミド	経口血糖降下薬
Clomiphene	1	酢酸ゴナドレリン	経口排卵誘発剤

頻度：4, 100 症例以上が報告されている；3, 20-100 症例が報告されている。；2, 10 例程度報告されている。

1, 1-5 例報告されている。(参考文献10から)

### 3. 薬剤性肺胞出血の判別方法

診断は薬剤投与期間と臨床経過・画像所見・気管支肺胞洗浄液 (BALF) 所見・病理所見を照らし併せて総合的に行う。臨床所見と画像所見から、肺胞出血を疑うことができるか否かが最も重要なポイントになる。過敏性反応による肺胞出血の場合は、起因薬剤の同定に関しては、薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) や白血球遊走阻止試験 (leukocyte migration inhibition test : LMIT) も参考とするが、起因薬剤の同定が困難であることも少なくない。軽症の場合は、薬剤の投与歴を詳細に検討し、薬剤中止による改善を確認することが最も確実な証拠となる。

### 4. 薬剤性肺胞出血と他の病態による肺胞出血の鑑別の必要性

急性呼吸不全を呈して、胸部エックス線上、肺門中心の蝶形陰影を認めた場合、うっ血性心不全による肺水腫、ARDS、腎不全による肺水腫、ニューモシスチスカリニ肺炎、サイトメガロ肺炎がまず考えられ、まれではあるが肺胞出血を考慮する必要がある。

肺胞出血の画像所見は、胸部エックス線写真で、淡い斑状影や融合影が肺門を中心として中下肺野優位に拡がり、肺尖や肋骨横隔膜角の含気が保たれていることが多い。肺門中心の蝶形陰影を呈していなくても、通常の気管支肺炎との差異は、両側に非区域性の浸潤影が出現することである。胸部 CT では、スリガラス陰影・小葉中心の肺野濃度の上昇・融合陰影が多巣性に分布するが、胸膜下には陰影が少ないのが特徴で、血液吸収の過程で、小葉間隔壁の肥厚を認めるようになる。軽症の肺胞出血では、これらの陰影が、1~2 週間の経過で消退する。

肺胞出血の原因としては、ANCA 関連血管炎、膠原病を含めた血管炎、Goodpasture 症候群、特発性、薬剤性などが挙げられるが (表 2)、画像での鑑別は困難である。

薬剤性肺胞出血の場合、薬剤の種類により、ANCA が誘導されることがある。抗甲状腺薬は、その原因薬剤の一つである。抗甲状腺薬による ANCA 関連血管炎は、数年以上の服用者に発症し、MPO-ANCA が高値 (90 EU 以上) であることが多い。そのため、無症状であっても、抗甲状腺薬服用中に、MPO-ANCA が 100EU を超えるような場合には、血管炎を発症している可能性が高い。薬剤誘発性肺胞出血では、特発性と比較して

症状が軽度であるのが一般的である。薬剤によることが疑われ、服用を中止することで症状の改善が期待できる。そのため、薬剤性肺胞出血の可能性を常に忘れてはならない。

表 2. 判別が必要な病態

---

ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) 関連肺疾患
Wegener 肉芽腫症
MPO-ANCA 関連血管炎
アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群)
顕微鏡的多発動脈炎 (microscopic polyangiitis nodosa)
急速進行性糸球体腎炎
膠原病／膠原病関連血管炎
全身性エリテマトーデス
抗リン脂質抗体症候群
ベーチェット病
高安動脈炎
その他の膠原病
Goodpasture 症候群
特発性肺出血 (肺ヘモジデローシス)
肺アミロイドーシス

---

肺胞出血が疑われた時、表 2 に挙げた病態の有無に関して、詳細な問診や身体所見のチェックを行う。血液検査 (血算、白血球分画)、尿検査 (試験紙法および沈渣)、生化学検査 (腎機能、肝機能検査など)、炎症反応 (CRP など)、免疫血清検査 (リウマチ因子、抗核抗体など) をスクリーニング的に行い、疑われれば、膠原病に関する種々の自己抗体検査 (FANA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗リン脂質抗体、抗 U1-RNP 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA など)、補体 (CH50、C3、C4) の検査を行う。ANCA は好中球細胞質に対する自己抗体であり、Wegener 肉芽腫と関連の深い PR3-ANCA と、疾患特異性の低い MPO-ANCA に大別される。MPO-ANCA は、全身の細小血管に対して血管炎を起こす。

尿検査および腎機能検査で異常が認められれば、Goodpasture 症候群を疑い抗基底膜抗体の検査を追加する。

ベーチェット病は、特異な臨床所見を有している。

## 5. 治療方法

治療としては、まず原因と推測される薬剤を中止することである。自他覚所見が急速に増悪する場合や急性呼吸不全を呈する重症例では、パルス療法を含めたステロイド薬の投与が行われるが、効果が確実にみられるとは限らない。

処方例：

① メチルプレドニゾン 1 g/日 3日間（点滴静注）

② 以後、プレドニゾン 1 mg/kg/日（内服）

症状が安定したら2割ずつ2~4週ごとに漸減、を一つの目安とする。

## 6. 典型症例の概要

症例：50歳代、男性

主訴：労作時呼吸困難

現病歴：数日前から歩行時の息切れ、微熱、倦怠感、関節痛を自覚して近医を受診。胸部エックス線写真にて異常陰影を指摘されて来院した。甲状腺機能亢進症にて、50歳時から propylthiouracil (PTU) 内服治療中

検査所見：WBC 7,100、Hb 6.2 g/dL、Hct 20%、Plt  $26.9 \times 10^4$ 、CRP 6.8 mg/dL

動脈血液ガス所見：pH 7.49、PaO<sub>2</sub> 67 Torr、PaCO<sub>2</sub> 33 Torr

画像所見：初診時の胸部エックス線写真（図1）では、両側中下肺野の肺門側を優位に浸潤影・融合陰影を認める。左右がほぼ対称の融合陰影であり、蝶形陰影である。肺尖ならびに両側肋骨横隔膜角部の透過性は保たれている。心陰影は軽度拡大（CTR 51%）している。

胸部CTでは（図2）、両側中下葉優位に、スリガラス状陰影と肺野濃度の上昇（air-space consolidation）の融合陰影を、非区域性、多巣性に認める。

1週間後の胸部エックス線写真（図3）では、中下肺野にわずかに陰影を残してはいるが、両側肺野の浸潤影はほぼ消失した。また、心陰影も正常化している。

同日に施行された気管支鏡検査で、気管支肺胞洗浄液は茶褐色で、経気管支肺生検標本に、肺胞出血とヘモジデリン貪食マクロファージを認め、肺胞出血と診断された。

さらに、甲状腺機能亢進症に対するPTUの長期服薬歴（4年間）、MPO-ANCAの上昇（105 EU；正常 20 EU未満）が確認され、薬剤誘



発 ANCA 関連血管炎による肺胞出血と確診された。



図1 肺胞出血を起こした際の胸部X線写真

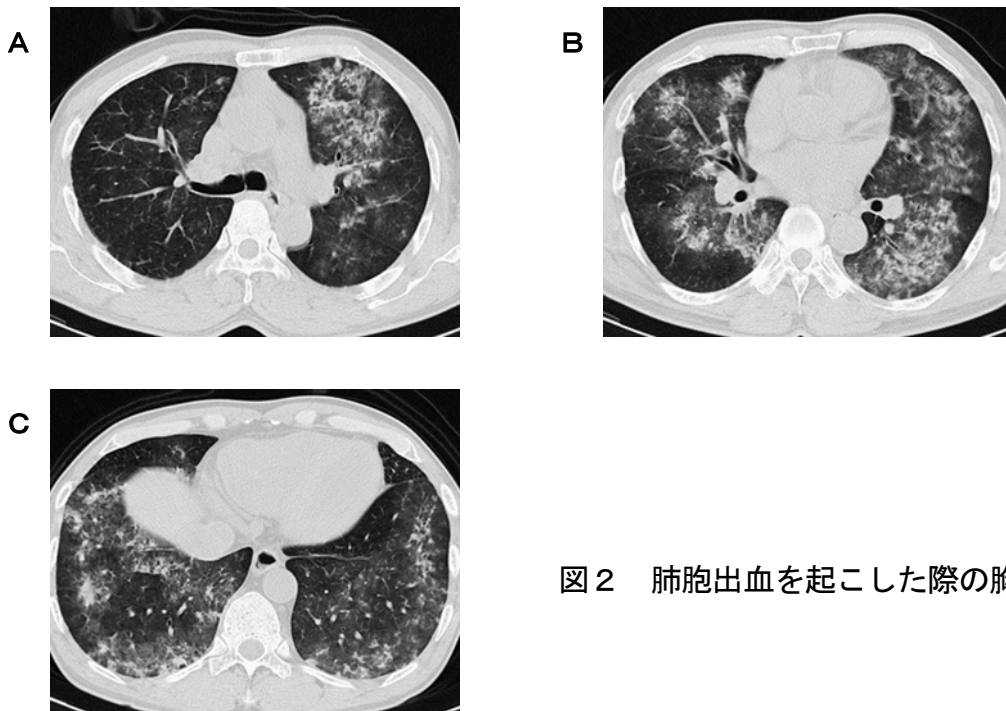


図2 肺胞出血を起こした際の胸部CT写真



図3 1週間後の胸部X線写真

## 7. 引用文献・参考資料

- 1) Schwarz MI, Fontenot AP. Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 133-140.
- 2) Erdogan D, Kocaman O, Oflaz H, Goren T. Alveolar hemorrhage associated with warfarin therapy: a case report and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2004; 20: 155-159.
- 3) Barnett VT, Bergmann F, Humphrey H, Chediak J. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to superwarfarin ingestion. *Chest.* 1992; 102: 1301-1302.
- 4) Dhillon SS, Singh D, Doe N, Qadri AM, Ricciardi S, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest.* 1999; 116: 1485-1488.
- 5) Drory VE, Korczyn AD. Hypersensitivity vasculitis and systemic lupus erythematosus induced by anticonvulsants. *Clin Neuropharmacol.* 1993; 16: 19-29.
- 6) Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, Korec S, Sisk R, Keller J, Arbus M, Woolley PV, Chiazze L, Schein PS, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: