

感染症の否定は常に必要である。呼吸機能検査では、肺拡散能力の低下がみられ、しばしば拘束性換気機能障害、肺気量の低下と低酸素血症を伴う。

2) 急性肺障害・急性間質性肺炎

ARDS/ALI、急性間質性肺炎、非心原性肺水腫、肺水腫と呼ばれる病型もこの中に含まれる。組織パターンはびまん性肺胞障害(DAD)パターンが多いと推定される。薬剤以外に原因のあるARDS、原因不明の急性間質性肺炎、心原性肺水腫、カリニ肺炎、肺胞出血などが鑑別にあがり、画像所見のみでは急性好酸球性肺炎、癌性リンパ管症なども鑑別を要する。

上述したヒドロクロチアジド⁹⁾、切迫早産時のβ刺激薬の静脈内投与¹⁵⁾、麻薬(ヘロインなど)¹⁶⁾、また最近では血液製剤関連の急性肺障害[TRALI: transfusion related acute lung injury]¹⁷⁾などが知られており、これらはいずれも薬剤投与後、数時間で急速に進行し急性肺障害もしくは肺水腫に至る。これに対して細胞毒性の強い抗癌剤や免疫抑制薬、アミオダロンなどでは数日以内の経過で臨床像が形成される。またゲフィチニブやレフルノミド(アラバ)での報告のように基礎にある間質性肺炎の急性増悪を引き起こしやすいことが知られている。

薬剤投与から比較的短期間に発現し、急速に進行する呼吸困難、胸部不快感、頻呼吸、呼吸促進が特徴で、しばしば起坐呼吸を呈する。発熱を伴うこともあり、急性炎症反応の亢進がみられる。基礎に心疾患を有するときは心原性肺水腫の関与を否定することが困難であるが、血中BNPと心エコー所見が鑑別診断の参考になる。胸部X線は両側性の浸潤影で、典型例は蝶形分布を示す。

呼吸機能検査では肺気量の低下とくに残気量の低下と肺拡散能の低下が特徴的である。動脈血ガス分析では低酸素血症、低CO₂血症のいわゆるI型呼吸不全を呈し、通常のO₂投与に対し治療抵抗性である。透過性肺水腫と肺サーファクタント産生障害を伴うため、静肺コンプライアンスは低下する。水腫や虚脱した部位は肺内シャントを引き起こす。また水腫・虚脱肺は陽圧換気に伴って虚脱・再膨張を繰り返すため肺障害が発生する。一方、比較的健常な部位では換気が集中し、肺胞過伸展に伴う肺障害の発生が指摘されている。

3) 好酸球性肺炎 (表9)

肺局所で好酸球を主体とした炎症性細胞浸潤を来たす病変で、臨床的には急

性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、レフレル症候群(単純性好酸球性肺炎)などの病型がみられ、しばしば喘息症状を呈する。抗ロイコトリエン薬などによる薬剤性 Churg-Strauss 症候群の報告がみられる^{18,19)}。好酸球性肺炎はミノサイクリンなどの抗菌薬、メソトレキセートなどの抗がん薬、アスピリンやサラゾピリンなどの抗炎症薬などによる報告がみられる。診断は肺生検もしくは気管支肺胞洗浄で好酸球分画の増加を確認する。

報告の多いミノサイクリンによる好酸球性肺炎 21 例のまとめでは²⁰⁾、性差はなく、年齢も 17~84 歳と幅があり、原疾患はさまざまであった。薬剤投与から平均 11 日で発症し、発熱、咳嗽、呼吸困難が多くみられ、皮疹は 14%にみられた。血沈亢進、CRP 上昇、末梢血白血球、好酸球数の増加がみられ、IgE 値は増加していた。呼吸機能検査では拘束性、閉塞性換気機能障害が共にみられ、肺拡散能力の低下もみられた。動脈血ガスで低酸素血症を示す例もあったが、薬剤の中止と副腎皮質ステロイド(9 例 43%)により全例改善していた。

表 9 肺好酸球症の原因薬剤

1. しばしば起こす薬剤

アミオダロン、プレオマイシン、カプトリル、金製剤、ヨード系造影剤
L-トリプトファン、ニトロフラントイン、フェントイン

2. 比較的起こす薬剤

アセチルサリチル、カルバマゼピン、GM-CSF、ミノサイクリン
ニルタマイド、ペニシラミン、プロピルチオウラシル
サルファ剤含有抗菌薬、サルファサラジン

(Allen JN: Clin Chest Med 25:77-88, 2004 より引用)

4) 気道系疾患

喘息もしくは気管支攣縮は大別して 3 つの機序によって発生する。(1)β遮断薬による喘息発作の誘発、(2)非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs)によるアスピリン喘息発作、(3)職業性喘息としてみられる薬剤粉末の吸入による喘息、である。

β 遮断薬による気管支攣縮は健常者にはほとんどみられないが、喘息患者では容易に誘発されることがある。点眼薬などの少量投与でも誘発される。またいったん起きた気管支攣縮は重篤であることも多い。

成人喘息患者の約10%はアスピリンをはじめとするNSAIDsの投与後1時間以内に喘息発作を起こし、アスピリン喘息と呼ばれる²¹⁾。前駆症状として水様性鼻汁、鼻閉、眼球結膜充血、顔面紅潮などを呈し、喘息発作はしばしば重症で、致死的であることもある。患者の多くは30~40歳代に発症し、難治例が多く、慢性鼻炎・副鼻腔炎、嗅覚障害、鼻茸を合併する。NSAIDsだけでなく、食用色素(黄色4号など)、安息香酸ナトリウム、パラベンなどの食品・医薬添加物や、コハク酸エステル型のステロイド薬(ソルコーテフ、サクシゾン、水様性プレドニン、ソルメドロール)の静脈内投与でも発作を誘発する。診断には鎮痛下熱薬による発作の増悪の病歴を聴取することと、臨床像を勘案して行う。

職業性喘息の原因物質は多岐にわたるが、薬剤粉末が薬剤師や製薬会社研究員の喘息の原因であることがある。ペニシリン、セフェム、イソニアジドなどの抗菌薬や、ジアスターゼ、ゲンチアナなどの報告がある。また薬剤ではないが、医師や看護師にラテックスに対する喘息がみられる。

アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬は0-30%の患者で乾性咳嗽を引き起こすが、とくにカプトプリルとエナラプリルで頻度が高い²²⁾。その他、鎮痛薬のフェスタニル、メソトレキセートなど多くの薬剤が乾性咳嗽を起こすとされる²³⁾。

ペニシラミン²⁴⁾、金製剤、スルファサラジンなどで閉塞性細気管支炎が報告されている。しかし報告された多くの例は関節リウマチを基礎疾患としており、これらの薬剤がBO発症に直接関与したか、基礎疾患に合併したBOを増悪させたかは明らかでない²⁵⁾。BOでは高度の閉塞性換気機能障害と残気量の増加がみられ、呼気位CTでモザイク状のair trappingの所見が特徴的である。

5) 呼吸中枢と神経筋障害

呼吸中枢と呼吸器系の神経筋に障害を起こし、換気機能障害や肺泡低換気をきたす病態である。しばしば無症状で推移して右心不全や肺高血圧症を呈して発症することもあるが、呼吸困難を訴え、チアノーゼやSpO₂の低下などから神経筋疾患を疑われることもある。いずれにしても薬剤性との認識には至らないことが多い。病態生理の面から呼吸中枢、神経、神経筋接合部、呼吸筋と刺

激伝導路の障害部位に従って分類される²⁵⁾。

呼吸中枢機能に影響する薬剤は多数あり、酸素投与やアルコール摂取も広義には含まれる。麻酔薬、鎮痛薬、睡眠薬・鎮静薬、向精神薬などが代表的である。一般にこれらの薬剤の投与量が多ければ、呼吸中枢抑制作用が強い。また呼吸機能の低下した例、もしくはすでにCO₂蓄積のある例では肺泡低換気を増悪しやすい。また睡眠時の呼吸障害を増悪させる。

呼吸器系に関与する神経障害では、Guillain-Barre 症候群(多発性根神経炎)がカプトプリルなどの薬剤とインフルエンザワクチン接種後にみられる²⁵⁾。多発神経炎、末梢神経障害についてはイソニアジドがよく知られている。神経筋接合部の伝達障害は重症筋無力症様の病態を引き起こすが、アミノ配糖体やマクロライドなどの抗菌薬、β遮断薬やカルシウム拮抗薬などで報告がある²⁶⁾。

薬剤性の筋障害に関しては、副腎皮質ステロイドが急性および慢性のミオパチーをきたすことが知られている。とくに喘息重積発作時にステロイドと筋弛緩薬を併用したときに急性筋萎縮がしばしば見られ²⁷⁾、その後のウィーニングやリハビリに大きな障害になる。

6) 肺血管疾患

薬剤による肺血管病変としては、①肺血管炎/肺胞出血、②肺高血圧症、③肺塞栓症などがあげられるが、病変と病態には overlap がみられる^{28, 29)}。一般に肺血管炎は、肺細動脈、毛細血管、肺細静脈を侵す small vessel vasculitis として発症し、病態として肺胞出血を来す。顕微鏡的多発血管炎、Wegener 肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群^{18, 19)}、もしくは膠原病とくに SLE 類似の病態を呈する。プロピルチオウラシルによる抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) 陽性の血管炎の報告が見られる。海外では食欲抑制剤であるアミノレックス、フェンフォルミンによる肺高血圧症の報告がある。フェンフォルミンなどの食欲抑制剤による病像は原発性肺高血圧症と同様で、3 ヶ月以上摂取したときに 8 倍の相対危険が示されている³⁰⁾。またブレオマイシンなどの抗がん剤や放射線治療後には肺静脈閉塞症による肺高血圧の報告がある。エストロゲン製剤では肺血栓塞栓症を起こしやすい。また薬剤性の SLE もしくは抗カルジオリピン抗体の産生を介した肺塞栓症の報告もみられる³¹⁾。

7) 胸膜病変

薬剤性の胸膜炎、胸水貯留、胸膜肥厚などが知られているが、他の病態に合併したものと胸膜単独のものに大別される。前者としては薬剤性ループスの胸膜病変や、間質性肺炎に伴う胸水貯留であり、肺病変を伴わない胸水貯留でしばしば胸水中の好酸球増加を伴う^{32, 33)}。薬剤性ループスはヒドララジン、プロカインアミド、イソニアジド、フェニトイン、クロールプロマジンなどによって起こり、しばしば胸膜炎として発症する。抗核抗体の染色パターンはhomogeneousで、抗DNA抗体はds-DNA抗体は陰性で、抗ss-DNA抗体が陽性である。麦角製剤、プレオマイシン、シクロフォスファミドやメソトレキセートなどの抗癌薬では間質性肺炎などの肺病変と共に胸水貯留をきたす。またインターロイキン2では、毛細血管漏出症候群(capillary leak syndrome)に伴う肺水腫と胸水貯留の報告がある³⁴⁾。胸水好酸球増加(胸水中有核細胞のうち好酸球が10%以上)を来たすことが8薬剤で知られている³²⁾。バルプロ酸(デパケン)、タントレンなどが代表的薬剤で胸水貯留単独で発症し、ニトロフラントインでは間質性肺炎に合併して胸水貯留をきたす。胸水は滲出液で、発熱や呼吸困難を伴い、しばしば末梢血の好酸球増多を伴う。

8) その他の臨床病態

縦隔病変として麦角アルカロイド製剤による拘束性心膜炎、マレイン酸メチセルジドによる後腹膜線維症や心膜炎などの縦隔病変が報告されている。

また薬剤性肺障害に含めるか問題もあるが、免疫抑制薬や抗癌剤による二次性感染症や二次性悪性腫瘍の発生も広い意味では薬剤と関連した肺病態である。

文献

- 1) Camus P: Drug induced infiltrative lung diseases. In Schwartz MI and King Jr TE ed. Interstitial lung disease 4th ed. BC Decker Inc p485-534, 2003.
- 2) Biron P, Dessureault J, Napke E: Acute allergic interstitial pneumonitis induced by hydrochlorothiazide. Can Med Assoc J 145:28-34, 1991
- 3) Kanji Z, Sunderji R, Gin K: Amiodarone-induced pulmonary toxicity. Pharmacotherapy. 19:1463-1466, 1999
- 4) 吉澤靖之: 薬剤によって引き起こされる呼吸器疾患. 日胸 62: 875-880, 2003
- 5) Jules-Elysee K, White DA: Bleomycin-induced pulmonary toxicity. Clin Chest Med 11:1-20, 1990.

- 6) Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, et al: Risk factors for methotrexate induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 127:356-364,1997
- 7) アストラゼネカ: ゲフィチニブ (イレッサ®錠 250) の急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家会議最終報告。
- 8) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 161:646-664,2000
- 9) American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277-304,2002
- 10) 白杵二郎、吾妻安良太、工藤翔二。間質性肺炎のガイドライン。呼吸と循環 52: 1017-1026,2004
- 11) 滝口恭男、山口哲生。NSIP を呈する薬剤性肺炎。日胸 62:986-994,2003
- 12) 松島秀和、河端美則、金沢 実: UIP パターン。日胸 62:995-999,2003
- 13) 松島秀和、高柳昇、徳永大道、他: 薬剤性肺炎の CT 所見の検討 —組織所見に基づいた CT 所見の特徴と亜分類の試み—。日本呼吸器学会雑誌 42:145-152,2004
- 14) Gispén JG, Alarcon GS, Johnson JJ, et al: Toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 14:73-79,1987.
- 15) Pisani RJ, Rosenow EC: Pulmonary edema associated with tocolytic therapy. *Ann Intern Med* 110:714-718,1989
- 16) Katz S, Aberman A, Frand UI, et al: Heroin pulmonary edema. Evidence for increased pulmonary capillary permeability. *Am Rev Respir Dis* 106:472-474,1972.
- 17) Kopko PM, Popovsky MA: Pulmonary injury from transfusion-related acute lung injury. *Clin Chest Med* 25:105-111,2004.
- 18) Weller PF, Plaut M, Taggart V, and Trontell A: The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 108:175-183,2001.
- 19) Dumouchel W, Smith ET, Beasley R, et al: Association of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: An analysis of postmarketing surveillance data. *Clin Ther* 26:1092-1104,2004.

- 20) 妹川史朗、豊嶋幹生、千田金吾: 薬剤誘起性好酸球性肺炎。日胸 62:1000-1005,2003.
- 21) 牧野荘平、他監修。喘息予防・管理ガイドライン 2003.協和企画、東京 2003
- 22) Israili ZH, Hall WD: Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med* 117:234-242,1992.
- 23) Babu KS, Marshall B: Drug-induced airway diseases. *Clin Chest Med* 25:113-122,2004.
- 24) Turner-Warwick M: Adverse reactions affecting the lung: possible association with D-penicillamine in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 92:24-29,1980
- 25) Similowski T, Strauss C: Iatrogenic-induced dysfunction of the neuromuscular respiratory system. *Clin Chest Med* 25:155-166,2004.
- 26) Barrons RW: Drug-induced neuromuscular blockade and myasthenia gravis. *Pharmacology* 17:1220-1232,1997.
- 27) Shee CD: Risk factors for hydrocortisone myopathy in acute severe asthma. *Respir Med* 84:229-33,1990.
- 28) 石川博一、大塚盛男、関沢清久: 薬剤誘起性血管病変。日胸 62:902-909,2003.
- 29) Schwartz MI, Fontenot AP: Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med* 25:134-140, 2004.
- 30) Abenhairm L, Moride Y, Brenot F et al: Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 335:609-616,1996.
- 31) Roche-Bayard P, Rossi P, Mann JM, et al: Left pulmonary artery thrombosis in chlorpromazine-induced lupus. *Chest* 98:1545,1990.
- 32) Higgins JT, Sahn SA: Drug-induced pleural disease. *Clin Chest Med* 25:141-153, 2004.
- 33) 吉村信行: 薬剤誘起性胸膜病変、気道病変、縦隔病変。日胸 62:897-901,2003.
- 34) Volgelzang PJ, Bloom SM, Mier JW, et al: Chest roentgenography abnormalities in IL-2 recipients: incidence in correlation with clinical parameters. *Chest* 101:746-752,1992.

4. 抗癌薬（イレッサを含む）による肺障害

1) はじめに

現在、本邦において、悪性腫瘍の治療に用いられている主な抗癌剤を対象に、薬剤性肺障害に関する報告数とその臨床パターンについて表 10 にまとめた¹³⁾。また、各々の薬剤による肺障害の発生頻度を知っておくことが大切である。抗癌剤による間質性肺炎、肺障害の発生頻度を表 11 に示した。

各薬剤を用いる際は、該当する臨床パターンの肺障害の発現に特に留意することが望ましい。以下に、その中でも代表的な薬剤における肺障害のエビデンスを概説する。

表 10 各種抗癌薬における薬剤性肺障害の発症パターンと発症頻度

	報告数	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
アルキル化剤																	
Cyclophosphamide	***		▲			△		▲				△	▲				▲
Ifosfamide	*		△					△				△	△				
Busulfan	***		△				△	○									△
Melphalan	**		△					▲									
Nitrosourea	***		▲					○				▲					△
Procarbazine	**	△	△	△				△									
代謝拮抗剤																	
Methotrexate	****	◎	○	△	◎			△				▲	▲		△		○
Fluorouracil								△					△				
Cytosine arabinoside	**											▲	▲		△		
Gemcitabine	**		△										▲				
Azathioprine	*		▲												△		
Mercaptopurine	*		△														
Fludarabine	**	△	△	△						△			△		△		
抗癌抗生物質																	
Doxorubicin	*	△															
Mitoxantrone	*		△														
Mitomycin C	***		△					▲				▲	▲	○	▲		
Bleomycin	****		○	▲		○		○	▲	○			○				△

パクリタキセル (タキソール)	0.54
ドセキタキセル水和物 (タキソテール)	0.1
塩酸アムルピシン (カルセド)	2.2
ゲフィチニブ* (イレッサ)	5.81
塩酸ゲムシタピン (ジェムザール)	1.50
酒石酸ビノレルピン (ナベルピン)	2.45
イリノテカン (トポテシン、カンプト)	1.30
硫酸ペブレオマイシン* (ペブレオ)	6.90
ブレオマイシン* (ブレオ)	10.20
シスプラチン* (プリプラチン、ランダ)	0.38
カルボプラチン* (パラプラチン)	0

2004年10月までの添付文書、インタビューフォーム使用成績調査から

2) アルキル化剤

① Cyclophosphamide

亜急性の肺臓炎、器質化肺炎、ARDS など多彩な臨床パターンが報告されており、気道嚙縮を認めた報告もある⁴⁻⁵⁾。治療開始1～6ヶ月以内に生じる早期発症の病態と、治療の数ヶ月、数年後に進行性の肺線維症と両側胸膜肥厚を呈する晩期発症の病態があり、後者ではステロイド治療の反応性も乏しいとされる⁶⁾。投与量と肺障害との関連性は明確ではない。また、免疫抑制作用にともなう日和見感染症も鑑別疾患として注意が必要である⁷⁾。

② Busulfan

息切れ、発熱、咳嗽などを症状として、約6%の症例において治療開始から平均3.5年(早いもので6週間後、遅いものでは10年後)で肺障害が発症する⁸⁾。ステロイド治療への反応性は様々である。投与量と肺障害との関連性は明確ではない。放射線治療との併用は毒性を増強する可能性がある。肺線維症の臨床パターンを示すことが多いが、重度の損傷を受けた上皮細胞が肺胞内に落屑する事により、肺胞蛋白症様の所見を認めたとの報告も散見され、それらは肺洗浄などの治療に対して特発性肺胞蛋白症よりも抵抗性であるとされている⁹⁾。

③ Nitrosourea

1970年代から多数報告がある。主に急性の肺臓炎や遅発性で進行性の肺線維症のパターンをとり、上葉優位の傾向がある¹⁰⁾。発熱は目立たないとされる。本邦で用いられている MCNU、ACNU の類薬である BCNU (carmustine) での肺障害の頻度は 1.5~20%の範囲とされ、用量依存性であり、総投与量 1500mg/m² を超える症例では発症率は 50%に上るとされる¹¹⁾。また他の報告では、同じく BCNU の総投与量が 450 mg/m² を超えた症例では、それ以下の症例と比べて肺障害発症のオッズ比は約 2.5 とされている¹²⁾。Cyclophosphamide など他の抗癌剤や放射線治療との併用で毒性が増強する。ステロイド治療への反応性は様々であるが、しばしば一過性の効果に留まるとされる。遅発性肺線維症を有する症例に合併する気胸も、本剤に特徴的とされている¹³⁾。

3) 代謝拮抗剤

① Methotrexate

息切れ、乾性咳嗽、発熱などの症状が、治療開始数日から数週間（稀には数ヶ月~数年後）のうちに生じるが、投与中止により多くはステロイドの有無に関わらず改善するとされる¹⁴⁾。稀なケースでは胸痛をきたすこともある¹⁵⁾。半数以上の症例で好酸球血症が認められることからアレルギー性の機序が考えられているが、肺生検により一部の症例において肉芽腫形成が認められることも特徴的な所見とされている¹⁶⁻¹⁸⁾。胸部レントゲン上は全肺野におよぶ均一な浸潤影を呈し、10%の症例では肺門部腫脹や胸水を認める。他の薬剤性肺障害と異なり、事前の肺拡散能低下などによる発症の予測は困難とされる³⁾。薬剤投与量と肺障害との関連性はみられない。ステロイド併用の有無に関わらず本剤治療中にニューモシスチス肺炎を生じた報告があり、画像所見や臨床症状が薬剤性肺障害と類似しているため鑑別が重要である¹⁹⁾。

② Cytosine arabinoside

本剤の大量投与と致死的な非心原性肺水腫、ARDS との関連性が報告されている²⁰⁻²¹⁾。肺障害を生じた 13~28%の症例では治療中に発症し、半数の症例は治療終了1ヶ月以内に発症したとされている²²⁾。発症機序は明らかでなく、致死率は高い。主たる治療は人工呼吸器管理や水分管理、感染症予防などの支持療法である。

③ Gemcitabine

主に、治療開始数時間から数日以内に生じる非特異的な軽い息切れ、気道攣縮を伴う急性の過敏反応症状、著明な呼吸困難と肺浸潤を伴う致死的な呼吸不全症状、の3群に大別される。呼吸困難は10%の症例で認められ、5%が重症であったとされる²³⁻²⁶⁾。他の抗癌剤(特にbleomycin、docetaxel、paclitaxelなど)と本剤との併用により重篤な肺障害が発症したとの報告が散見され、これらの組み合わせは推奨されない²⁷⁻³²⁾。ほとんどの肺障害発症例は治療中止により改善するが、重症例ではステロイド治療のほか利尿剤投与を含めた慎重な水分管理なども考慮すべきである。

④ Fludarabine

肺障害の発症率は8%程度とされ、間質性陰影単独もしくは肺胞陰影を含んだ浸潤影が早くは初回投与の数日後に認められている³³⁾。その他にも、好酸球性肺炎として発症するものや多発肺結節影を呈するものなどの臨床パターンが散見されるが、ほとんどの症例は治療中止とステロイド治療に反応するとされる³⁴⁻³⁵⁾。

4) 抗癌抗生物質

① Mitomycin C

肺障害の発症率は約8%であり、用量依存的(総投与量20mg/m²以上)とされている³⁶⁻³⁷⁾。臨床像や画像所見、病理学的所見は他の薬剤性肺障害と類似しているが、肺機能検査による肺障害発症の予測は困難とされている³⁸⁾。一部の症例ではステロイド治療が奏効するが、肺障害が進行するケースも少なくない³⁹⁾。本剤に特徴的な肺障害として腎不全、非心原性肺水腫を伴った微小血管性溶血性貧血(HUS)が挙げられ、多くは治療開始6~12ヶ月後に発症し、約半数の症例がARDSに至り、肺障害を来たした症例の95%が死に至るとされる(肺障害がなかった症例では死亡率50%)⁴⁰⁾。これらのHUSを認めた症例の多くは5FUの投与を受けており、また輸血が症状を増悪させるともされている。

② Bleomycin

薬剤性肺障害を生じる代表的な抗癌薬である。発症率は約20%で、1%の症例が死に至るとされる⁴¹⁾。発症率は総投与量450U以上から有意に増加し、550U以上の投与を受けた症例の死亡率は10%とされている。さらに、70歳以上

の症例や既存の肺疾患や腎不全を合併した症例で肺障害のリスクが増加する。肺拡散能検査は潜在的な肺機能の悪化を最も反映し、肺拡散能低下が進行する場合は本剤による治療を中止すべきである（しかし、肺拡散能低下の程度から肺障害発症の可能性を判断することは困難とされる）。一方で、総肺活量の低下度が呼吸器症状の発症とよく相関し、さらに胸部 CT が胸部単純写真に比べて肺障害の早期発見に有用であるとの報告がなされている⁴²⁻⁴³。放射線照射後や治療中の本剤投与、cyclophosphamide との併用は毒性の増強につながる。重要な事項として、本剤投与後の高濃度酸素吸入は肺障害の増悪因子とされており、特に投与後 6 ヶ月以内は高リスクと考えられている。それ以降の場合でも可能な限り高濃度酸素吸入は避けることが望ましい⁴⁴。

本剤による肺障害の程度が軽微の段階で投与が中止された場合は可逆性も残っているが、明らかな肺線維症が形成された病態は進行性であり、ステロイド治療への反応も乏しく、末期では病理学的に UIP との鑑別が困難となる⁴⁵。その他、急性発症で発熱を伴い末梢血や BAL 中の好酸球増多を呈する過敏反応型の病態があり、これは薬剤中止やステロイド治療への反応は良好である⁴⁶。稀に腫瘍の転移とまぎらわしい結節性病変を呈するものがあり、病理学的には器質化肺炎の像が認められる⁴⁷（これらの結節性病変は cyclophosphamide、methotrexate、mitomycin、interferon などの薬剤でも認められる）。

5) 微小管阻害剤

① Vinorelbine

本剤はほとんど肺障害を来たさないと考えられているが、類薬の vinblastine では mitomycin C との併用により、気道攣縮、間質性肺炎、非心原性肺水腫などの発症が報告されており、本剤でも同じ組み合わせによる肺障害の報告が認められるため、両者の併用は推奨されない⁴⁸⁻⁴⁹。

② Paclitaxel

一部の症例で、息切れ、咳、喘鳴、胸部圧迫感などの症状がみられ、間質性や網状粒状性の陰影が認められる⁵⁰。過敏反応に伴う病態が多いとされ（投与直後の気道攣縮にも注意を要する）、一過性の浸潤影が無治療で改善するものから、ステロイド治療に反応する好酸球増多を伴う浸潤影を呈するものなど様々である⁵¹⁻⁵⁴。稀には不可逆性の線維化病変へ進展する例も見られる⁵⁵。（薬剤性肺障害との関連性がほとんどないとされる）carboplatin と併用した前向

き試験において、肺障害による画像所見や臨床症状が生じる前に肺拡散能の低下が認められたとの結果が得られている⁵⁶⁾。放射線治療の併用によっても毒性の増強を認めた報告があり、注意を要する⁵⁷⁻⁵⁸⁾。

③ Docetaxel

主に過敏反応のパターンとして肺障害を発症し、ステロイド治療に反応することが多い。稀に致死的な症例も認められる⁵⁹⁻⁶¹⁾。他の抗癌薬（特に gemcitabine）との併用により毒性が増強したとの報告があり注意を要する⁶²⁻⁶³⁾。欧米では週1回投与方法も普及しているが、本邦では肺癌を対象とした臨床試験において薬剤性肺障害の発症頻度が増加したとの報告があり肺癌治療における同投与方法は推奨されない⁶⁴⁾。

6) トポイソメラーゼ阻害剤

① Irinotecan

本邦での臨床試験において、発熱、息切れ、網状粒状陰影などの所見を呈する薬剤性肺臓炎が1.8%に認められたが、米国での肺障害の発症頻度は0.4%とされている⁶⁵⁻⁶⁸⁾。ステロイド治療が推奨されるが治療に反応せず死に至る症例もある。既存の肺疾患や放射線治療との併用が毒性を増強するとされている⁶⁹⁾。

② Etoposide

肺障害に関する報告は比較的少数である。多くは長い治療経過を経て、肺水腫や亜急性の間質性肺炎のパターンで発症するとされる⁶⁹⁾。

7) サイトカイン

Interferons

多彩な肺障害のパターンを呈する。喘息における気道攣縮の急性増悪や、サルコイドーシスと鑑別困難な肉芽腫性反応などの報告がみられ、それらは通常ステロイド治療の有無に関わらず薬剤中止により軽快する⁷⁰⁻⁷⁴⁾。本剤に関連した間質性肺炎は治療開始後数週間から数ヶ月の間に発症するとされ両側性の浸潤影を呈する。BALではCD8優位のリンパ球増多が認められ、病理学的には細胞増殖を伴う間質性肺炎の像を示す。器質化肺炎の所見が得られた症例も見られる⁷⁵⁾。ほとんどの症例では薬剤の中止とステロイド治療に反応する。

8) 分子標的治療剤

① Gefitinib

本邦から初めての報告がされて以来、数百例の薬剤性肺障害が認められており、その発症頻度は2~5%程度とされる⁷⁶⁻⁸³⁾。一方で海外での発症頻度は1%未満とされ、この差は、人種の影響などが考えられているが詳細は不明である⁸⁴⁾。投与開始から数日~数週間の中に息切れ、咳嗽、発熱などの症状により発症することが多く、発症までの期間が短い症例ほど予後不良である。投与開始後1ヶ月以内は関連する症状に注意を要する⁸⁰⁻⁸³⁾。発症の危険因子として、男性、喫煙者、既存のIPFの存在、全身状態不良などが挙げられ、それらは肺障害が発症した後の予後不良因子でもある(表12)。画像所見から①一過性の淡い陰影、②器質化肺炎、③好酸球性肺炎、④急性間質性肺炎の4つのパターンに分類され後者ほど予後不良とされるが、いずれにも該当しない症例もあるとされる⁸⁵⁾。ステロイド治療への反応性もさまざまである。本剤による薬剤性肺障害の危険因子を更に詳細に検討すべく、プロテオミクス解析やSNP解析も含めた大規模コホート研究が現在進行中であり、その結果が待たれる。

表12 患者背景別の gefitinib による薬剤性肺障害の概算発症率⁸⁰⁾

性別	ILD 発症率	死亡率	喫煙歴の有無	ILD 発症率	死亡率
男性	5.9%	2.8%	喫煙歴あり	6.6%	3.0%
			喫煙歴なし	1.8%	1.8%
女性	1.0%	0.2%	喫煙歴あり	3.3%	0.8%
			喫煙歴なし	0.4%	0.0%

② Imatinib

BAL でリンパ球像多が認められた過敏性肺炎様のもの、TBLB で好酸球浸潤が認められたもの、NSIP 像が示されたものなど、様々なパターンの報告がある⁸⁵⁻⁹⁰⁾。多くは薬剤中止のみ、もしくはステロイド薬併用により改善が認められたとされている。

9) ホルモン製剤、その他

① Tamoxifen

ホルモン製剤に伴う薬剤性肺障害の報告はごく少数に留まるが、喘息症状を生じた例や、放射線治療との併用により放射線肺線維症の毒性が増強されたとの報告があり、注意を要する⁹¹⁻⁹²⁾。

② All trans retinoic acid

不明熱、体液貯留（体重増加）、呼吸困難などの症状を呈し、画像上は胸部浸潤影や胸水、心嚢水貯留を認める、いわゆる“Retinoic acid syndrome”が時に認められ、死に至ることもある⁹³⁻⁹⁷⁾。血管漏出の亢進が作用機序と考えられ、ステロイド治療により症状が軽減するとされる。肺胞出血をきたした症例の報告も認められる⁹⁸⁻⁹⁹⁾。

10) BCG (intravesical)

膀胱腔内への投与後に粟粒結核症状を来した報告が少なからず認められ、特に免疫が低下した症例への投与に際してはそのリスクベネフィットを慎重に判断すべきである¹⁰⁰⁻¹⁰³⁾。

文献

- 1) <http://www.pneumotox.com>: Pneumotox[®] Website, 1997. Producers: Foucher P, Camus P. Last update: June 2004.
- 2) Camus P, Fanton A, Bonniaud P, et al: Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 71: 301-326,2004
- 3) Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 53-64
- 4) Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams P, et al: Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 5: 1245-1259,2000
- 5) Salles G, Vial I, Archimbaud E: Anaphylactoid reaction with bronchospasm following intravenous cyclophosphamide administration. *Ann Haematol* 62: 74-75,1991
- 6) Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, et al: Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 1851-1856,1996

- 7) Kulke MH, Vance EA: Pneumocystis carinii pneumonia in patients receiving chemotherapy for breast cancer. Clin Infect Dis 25: 215-218,1997
- 8) Fernandez HF, Tran HT, Albrecht F, et al: Evaluation of safety and pharmacokinetics of administering intravenous busulfan in a twice-daily or daily schedule to patients with advanced hematologic malignant disease undergoing stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 8: 486-492,2002
- 9) Watanabe K, Sueishi K, Tanaka K, et al: Pulmonary alveolar proteinosis and disseminated atypical mycobacteriosis in a patient with busulfan lung. Acta Pathol Jpn 40: 63-66,1990
- 10) Massin F, Coudert B, Foucher P, et al: Nitrosourea-induced lung diseases. Rev Mal Respir 9: 575-582,1992
- 11) Aronin PA, Mahaley MS, Rudnick SA, et al: Prediction of BCNU pulmonary toxicity in patients with malignant gliomas. An assessment of risk factors. N Engl J Med 303: 183-188,1980
- 12) Schmitz N, Diehl V: Carmustine and the lungs. Lancet 349: 1712-1713,1997
- 13) Durant JR, Norgard MJ, Murad TM, et al: Pulmonary toxicity associated with bischloroethylnitrosourea (BCNU). Ann Intern Med 90: 191-194,1979
- 14) Zisman DA, McCune WJ, Tino G, et al: Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 18: 243-252,2001
- 15) Urban C, Nirenberg A, Caparros B, et al: Chemical pleuritis as the cause of acute chest pain following high-dose methotrexate treatment. Cancer 51: 34-37,1983
- 16) Cron RQ, Sherry DD, Wallace CA: Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. J Pediatr 132: 901-902,1998
- 17) Rosenow EC 3rd, Limper AH. Drug-induced pulmonary disease. Semin Respir Infect 10: 86-95,1995
- 18) 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
- 19) Stenger AA, Houtman PM, Bruyn GA, et al: Pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scan J Rheumatol* 23: 51-53,1994
 - 20) Andersson BS, Cogan BM, Keating MJ, et al: Subacute pulmonary failure complicating therapy with high dose Ara-C in acute leukemia. *Cancer* 56: 2181-2184,1985
 - 21) Shearer P, Katz J, Bozeman P, et al: Pulmonary insufficiency complicating therapy with high dose cytosine arabinoside in five pediatric patients with relapsed acute myelogenous leukemia. *Cancer* 74: 1953-1958,1994
 - 22) Jehn U, Goldel N, Rienmuller R,et al: Non-cardiogenic pulmonary edema complicating intermediate and high-dose Ara C treatment for relapsed acute leukemia. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 5: 41-47,1988
 - 23) Gupta N, Ahmed I, Steinberg H,et al: Gemcitabine-induced pulmonary toxicity: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 25: 96-100,2002
 - 24) Rosado MF, Kett DH, Schein RM, et al: Severe pulmonary toxicity in a patient treated with gemcitabine. *Am J Clin Oncol* 25: 31-3,2002
 - 25) Altar EC, Ervin T, Janicek M, et al: Side effects of chemotherapy. Case 3. Acute interstitial pneumonitis related to gemcitabine. *J Clin Oncol* 18: 697-698,2000
 - 26) Pavlakis N, Bell DR, Millward MJ, et al: Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer* 80: 286-291,1997
 - 27) Bredenfeld H, Franklin J, Nogova L, et al: German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Severe pulmonary toxicity in patients with advanced-stage Hodgkin's disease treated with a modified bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, and gemcitabine (BEACOPP) regimen is probably related to the combination of gemcitabine and bleomycin: a report of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin*

- Oncol 22: 2424-2429,2004
- 28) Friedberg JW, Neuberg D, Kim H, et al: Gemcitabine added to doxorubicin, bleomycin, and vinblastine for the treatment of de novo Hodgkin disease: unacceptable acute pulmonary toxicity. *Cancer* 98: 978-982,2003
 - 29) Takeda K, Negoro S, Tamura T, et al: Docetaxel versus docetaxel plus gemcitabine for second-line treatment of non-small cell lung cancer: Results of a JCOG randomized trial (JCOG0104). *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 622,2004
 - 30) Kouroussis C, Mavroudis D, Kakolyris S, et al: High incidence of pulmonary toxicity of weekly docetaxel and gemcitabine in patients with non-small cell lung cancer: results of a dose-finding study. *Lung Cancer* 44: 363-368,2004
 - 31) Kudrik FJ, Rivera MP, Molina PL, et al: Hypersensitivity pneumonitis in advanced non-small-cell lung cancer patients receiving gemcitabine and paclitaxel: report of two cases and a review of the literature. *Clin Lung Cancer* 4:52-56,2002
 - 32) Thomas AL, Cox G, Sharma RA, et al: Gemcitabine and paclitaxel associated pneumonitis in non-small cell lung cancer: report of a phase I/II dose-escalating study. *Eur J Cancer* 36: 2329-2334,2000
 - 33) Helman DL Jr, Byrd JC, Ales NC, et al: Fludarabine-related pulmonary toxicity: a distinct clinical entity in chronic lymphoproliferative syndromes. *Chest* 122: 785-790,2002
 - 34) Trojan A, Meier R, Licht A, et al: Eosinophilic pneumonia after administration of fludarabine for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 81: 535-537,2002
 - 35) Garg S, Garg MS, Basmaji N: Multiple pulmonary nodules: an unusual presentation of fludarabine pulmonary toxicity: case report and review of literature. *Am J Hematol* 70: 241-245,2002
 - 36) Verweij J, van Zanten T, Souren T, et al: Prospective study on the dose relationship of mitomycin C-induced interstitial pneumonitis. *Cancer* 60: 756-761,1987
 - 37) Linette DC, McGee KH, McFarland JA: Mitomycin-induced pulmonary

- toxicity: case report and review of the literature. *Ann Pharmacother* 26: 481-484,1992
- 38) Castro M, Veeder MH, Mailliard JA, et al: A prospective study of pulmonary function in patients receiving mitomycin. *Chest* 109: 939-944,1996
- 39) Okuno SH, Frytak S: Mitomycin lung toxicity. Acute and chronic phases. *Am J Clin Oncol* 20: 282-284,1997
- 40) Sheldon R, Slaughter D: A syndrome of microangiopathic hemolytic anemia, renal impairment, and pulmonary edema in chemotherapy-treated patients with adenocarcinoma. *Cancer* 58: 1428-1436,1986
- 41) Jules-Elysee K, White DA: Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med* 11: 1-20,1990
- 42) Wolkowicz J, Sturgeon J, Rawji M, et al: Bleomycin-induced pulmonary function abnormalities. *Chest* 101: 97-101,1992
- 43) Bellamy EA, Husband JE, Blaquiére RM, et al: Bleomycin-related lung damage: CT evidence. *Radiology* 156: 155-158,1985
- 44) Ingrassia TS 3rd, Ryu JH, Trastek VF, et al. Oxygen-exacerbated bleomycin pulmonary toxicity. *Mayo Clin Proc* 66: 173-178,1991
- 45) Van Barneveld PW, Sleijfer DT, van der Mark TW, et al: Natural course of bleomycin-induced pneumonitis. A follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 135: 48-51,1987
- 46) Holoye PY, Luna MA, MacKay B, et al: Bleomycin hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 88: 47-49,1978
- 47) Cohen MB, Austin JH, Smith-Vaniz A, et al. Nodular bleomycin toxicity. *Am J Clin Pathol* 92: 101-104,1989
- 48) Rao SX, Ramaswamy G, Levin M, et al: Fatal acute respiratory failure after vinblastine-mitomycin therapy in lung carcinoma. *Arch Intern Med* 145: 1905-1907,1985
- 49) Raderer M, Kornek G, Hejna M, et al: Acute pulmonary toxicity associated with high-dose vinorelbine and mitomycin C. *Ann Oncol* 7: 973-975,1996
- 50) Ramanathan RK, Reddy VV, Holbert JM, et al: Pulmonary infiltrates

- following administration of paclitaxel. *Chest* 110: 289-292,1996
- 51) Ramanathan RK, Belani CP. Transient pulmonary infiltrates: a hypersensitivity reaction to paclitaxel. *Ann Intern Med* 124: 278,1996
 - 52) Khan A, McNally D, Tutschka PJ, et al: Paclitaxel-induced acute bilateral pneumonitis. *Ann Pharmacother* 31: 1471-1474,1997
 - 53) Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al: Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Onco* 8: 1263-1268,1990
 - 54) Wong P, Leung AN, Berry GJ, et al: Paclitaxel-induced hypersensitivity pneumonitis: Radiographic and CT findings. *American Journal of Roentgenology* 176: 718-720,2001
 - 55) Sofiriou C, van Houtte P, Klastersky J: Lung fibrosis induced by paclitaxel. *Support Care Cancer* 6: 68-71,1998
 - 56) Dimopoulou I, Galani H, Dafni U, et al: A prospective study of pulmonary function in patients treated with paclitaxel and carboplatin. *Cancer* 94: 452-458,2002
 - 57) Reckzeh B, Merte H, Pfluger KDH, et al: Severe lymphocytopenia and interstitial pneumonia in patients treated with paclitaxel and simultaneous radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 14: 1071-1076,1996
 - 58) Schweitzer V G, Juillard G J F, Bajada CL, et al: Radiation recall dermatitis and pneumonitis in a patient treated with paclitaxel. *Cancer* 76: 1069-1072,1995
 - 59) Wang GS, Yang KY, Perng RP: Life-threatening hypersensitivity pneumonitis induced by docetaxel (taxotere). *British Journal of Cancer* 85: 1247-1250,2001
 - 60) Read WL, Mortimer JE, Picus J: Severe interstitial pneumonitis associated with docetaxel administration. *Cancer* 94: 847-853,2002
 - 61) Merad M, Lecesne A, Baldeyrou P, et al: Docetaxel and interstitial pulmonary injury. *Ann Oncol* 8: 191-194,1997
 - 62) Mileschkin L, Prince HM, Rischin D, et al: Severe interstitial pneumonitis following high-dose cyclophosphamide, thiotepa and docetaxel: two case reports and a review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 27: 559-563,2001

- 63) Behrens RJ, Gulley JL, Dahut WL: Pulmonary toxicity during prostate cancer treatment with docetaxel and thalidomide. *Am J Ther* 2003; 10: 228-232,2003
- 64) タキソテール添付文書、アベンティスファーマ株式会社
- 65) Masuda N, Fukuoka M, Kusunoki Y, et al: CPT-11: a new derivative of camptothecin for the treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10: 1225-1229,1992
- 66) Fukuoka M, Niitani H, Suzuki A, et al: A phase II study of CPT-11, a new derivative of camptothecin, for previously untreated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 10: 16-20,1992
- 67) Limper AH: Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med* 25: 53-64,2004
- 68) Madarnas Y, Webster P, Shorter AM, et al: Irinotecan-associated pulmonary toxicity. *Anticancer Drugs* 11: 709-713,2000
- 69) Gurjal A, An T, Valdivieso M, et al: Etoposide-induced pulmonary toxicity. *Lung Cancer* 26: 109-12,1999
- 70) Bini E J, Weinshel EH: Severe exacerbation of asthma: A new side effect of interferon-alpha in patients with asthma and chronic hepatitis C. *Mayo Clin Proc* 74: 367-370,1999
- 71) Yufu Y, Yamashita S, Nishimura J, et al: Interstitial pneumonia caused by interferon-alpha in chronic myelogenous leukemia. *Am J Hematol* 47: 253,1994
- 72) Ogata K, Koga T, Yagawa K: Interferon-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 106: 612-613,1994
- 73) Ferriby D,- Stojkovic T: Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia during interferon-1a treatment. *Lancet* 357: 751,2001
- 74) Rubinowitz AN, Naidich DP, Alinsonorin C: Interferon-induced sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 27: 279-283,2003
- 75) Patel M, Ezzat W, Pauw KL, et al: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with chronic myelogenous leukemia developing after initiation of interferon and cytosine arabinoside. *Eur J Haematol* 67: 318-321,2001
- 76) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al: Severe acute interstitial

- pneumonia and gefitinib. *Lancet* 361: 137-139,2003
- 77) Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, et al: Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer* 45: 93-104,2004
- 78) Sumpter K, Harper-Wynne C, O'Brien M, et al: Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lung Cancer* 43: 367-368,2004
- 79) Ieki R, Saitoh E, Shibuya M: Acute lung injury as a possible adverse drug reaction related to gefitinib. *Eur Respir J* 22: 179-181,2003
- 80) Seto T, Yamamoto N: Interstitial lung disease induced by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of a West Japan Thoracic Oncology Group epidemiological survey. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 629,2004
- 81) Hotta K, Harita S, Bessho A, et al: Interstitial lung disease during gefitinib treatment in Japanese patients with non-small cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 629,2004
- 82) アストラゼネカ株式会社：ゲフィチニブ（イレッサ錠 250）の急性肺障害・間質性肺炎に関する専門家会議最終報告，2003
- 83) アストラゼネカ株式会社：イレッサ錠 250 プロスペクティブ調査（特別調査）に関する結果と考察，2004
- 84) Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al: FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist* 8: 303-306,2003
- 85) ゲフィチニブ安全性問題検討会における検討の結果について(平成 14 年 12 月 25 日)。医薬品機構ホームページ
http://www.info.pmda.go.jp/happyou/PMDSI_021225.pdf
- 86) Bergeron A, Bergot E, Vilela G, et al: Hypersensitivity Pneumonitis Related to Imatinib Mesylate. *J Clin Oncol* 20: 4271-4272,2002
- 87) Rosado MF, Donna E, Ahn YS: Challenging problems in advanced malignancy: Case 3. Imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *J Clin Oncol* 21: 3171-3173, 2003
- 88) Yokoyama T, Miyazawa K, Kurakawa E, et al: Interstitial pneumonia

- induced by imatinib mesylate: pathologic study demonstrates alveolar destruction and fibrosis with eosinophilic infiltration. *Leukemia* 18: 645-646,2004
- 89) Isshiki I, Yamaguchi K, Okamoto S: Interstitial pneumonitis during imatinib therapy. *Br J Haematol* 125: 420,2004
- 90) Ma CX, Hobday TJ, Jeff JR: Imatinib mesylate-induced interstitial pneumonitis. *Mayo Clin Proc* 78: 1578-1579,2003
- 91) Smith RP, Dewar JA, Winter JH: Tamoxifen-induced asthma. *Lancet* 341: 772,1993
- 92) Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M, et al: Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 88: 918-922,1996
- 93) Larson RS, Tallman MS: Retinoic acid syndrome: manifestations, pathogenesis, and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol* 16: 453-461,2003
- 94) Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, et al: The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 117: 292-296,1992
- 95) Lee-Chiong T Jr, Matthay RA: Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 25: 95-104,2004
- 96) Davis B A, Cervi P, Amin Z, et al: Retinoic acid syndrome: pulmonary computed tomography (CT) findings. *Leukemia Lymphoma* 23: 113-117,1996
- 97) Smith-Whitley K, Lange B: Fatal all-trans retinoic acid pneumonitis. *Ann Intern Med* 118: 472-473,1993
- 98) Raanani P, Segal E, Levi I, et al: Diffuse alveolar hemorrhage in acute promyelocytic leukemia patients treated with ATRA - A manifestation of the basic disease or the treatment. *Leukemia & Lymphoma* 37: 605-610,2000
- 99) Nicolls MR, Terada LS, Tuder RM, et al: Prindiville SA, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage with underlying pulmonary capillaritis in the retinoic acid syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1302-1305,1998

- 100) Habscheid W, Feise F, Dahm HH: Military tuberculosis after intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin (BCG) for superficial bladder cancer. Dtsch Med Wochenschr 124: 993-997,1999
- 101) Foster DR: Military tuberculosis following intravesical BCG treatment. Br J Radiol 70: 429,1997
- 102) LeMense GP, Strange C: Granulomatous pneumonitis follow intravesical BCG. What therapy is needed ? Chest 106: 1624-1626,1994
- 103) Kristjansson M, Green P, Manning HL, et al: Molecular confirmation of bacillus Calmette-Guerin as the cause of pulmonary infection following urinary tract instillation. Clin Infect Dis 17: 228-230,1993

5. インターフェロンおよび抗リウマチ薬による肺障害

はじめに

他の薬剤と同様に、インターフェロン(IFN)および抗リウマチ薬による薬剤性肺炎においても、特異的な症状、検査はないため、既往歴、薬剤服用歴、経過、身体所見、画像所見、検査結果などを総合して薬剤性肺炎の診断を行なう必要がある。

1) インターフェロン(IFN)による肺障害

INF の多彩な免疫調節作用によって薬剤性肺炎をはじめ、様々な自己免疫性障害が発症する。INF のみによる薬剤性肺炎発症の頻度は約 0.1%と推定され、さらに小柴胡湯を併用することによって、その頻度はより高くなる。また、この併用によって、死亡例の発症頻度が高くなったことから、INF と小柴胡湯の併用は禁忌となっている¹⁾。

① 症状

INF 投与開始時期から呼吸器症状が出現するまでの期間は、投与開始直後の発症は少なく、多くは 1 ヶ月から 6 ヶ月と幅がある。総投与量と発症との間に一定の関係はないと言われている。主な症状は発熱、咳嗽、労作時呼吸困難であり、特徴的なものはない²⁾。