

## ② 胸部画像所見

胸部単純X線写真、胸部CTでは粒状網状陰影、肺胞性陰影、気管支血管周囲に沿った陰影など様々である<sup>3)</sup>。

## ③ 検査所見

血液検査では炎症所見、LDH 上昇、低酸素血症などの非特異的異常所見と間質性肺炎の血清マーカーである KL-6 の上昇が見られることがあり<sup>4, 5)</sup>、INF による薬剤性肺炎発症のモニタリングに有用とする報告がある<sup>6)</sup>。

## ④ 薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test: DLST)

末梢血リンパ球を用いた DLST では陽性例、陰性例の両方の報告がある<sup>7, 8)</sup>。

## ⑤ 気管支肺胞洗浄液

リンパ球の増加、CD4/CD8 比の低下が見られるとする報告がある<sup>9)</sup>。

## ⑥ 病理所見

リンパ球を主体とする炎症細胞の浸潤、器質化肺炎、肉芽腫形成などが見られ、病理組織所見においても特徴的なものはない。

## ⑦ 予後

無治療で改善、またステロイド治療により改善した症例が殆どであるが、中には死亡例もある<sup>2)</sup>。

## 2) 抗リウマチ薬による肺障害

関節リウマチ(RA)の数パーセントから数十パーセントの症例で肺線維症が発症するため、存在する肺の病変が薬剤によるものか、RA によるもの(リウマチ肺)か判定が困難な場合がある。新規の抗リウマチ薬であるインフリキシマブ、レフルノミドなどによる薬剤性肺炎の報告もあるが、その詳細は不明である<sup>10, 11)</sup>が、日本人におけるレフルノミドによる薬剤性肺炎の発症率が欧米に比較して高い可能性が示唆されている。現在、レフルノミドによる薬剤性肺炎で血清 KL-6 が高値である症例が報告され、厚生労働省医薬食品局から発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状や KL-6、CRP などの検査値の異常が認められた場合には、胸部単純X線写真等の検査を行い、本剤の投与を中止するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与などの適切な処置を行うことが指示されている<sup>12)</sup>。その他の抗リウマチ薬でも薬剤性肺炎を発症するが、症状、検査などが比較的知られている金製剤、メソトレキサート(MTX)、新規抗 RA 薬による薬剤性肺炎について記載する。

## I. 金製剤による肺障害

稀であるが、薬剤性肺炎を発症することがよく知られている。発症は Major Histocompatibility Complex に関係があることが報告され、発症時期は投与から6ヶ月以内に多い<sup>13)</sup>。

### ① 症状

亜急性、急性に発症し、発熱、咳嗽、呼吸困難、皮湿などがみられる<sup>14-16)</sup>。

### ② 検査所見

本症に特異的な検査はない。約30%の症例に末梢血好酸球数の増加が見られる<sup>16)</sup>。

### ③ 胸部X線検査

胸部単純X線写真、胸部CTには特徴的な所見はなく、びまん性の間質性陰影、肺泡性陰影、また気管支血管束に沿った陰影などがみられることがある<sup>14, 15)</sup>。

### ④ 病理所見

リンパ球および好酸球の浸潤、器質化肺炎、びまん性肺泡障害などの病理像が見られることがある。末梢血に好酸球の増加が見られても、病理組織像において好酸球性肺炎の像を呈さないこともある。

### ⑤ 気管支肺胞洗浄

約30%の症例で、リンパ球増加が見られ、78%においてCD4/CD8の低下が見られたとする報告がある。

### ⑥ 予後

本薬剤の中止、ステロイド治療によって軽快するが、進行する症例、死亡例もある<sup>17)</sup>。また、軽快後も、陰影の残存、呼吸障害が残ることもある<sup>18)</sup>。

## II. メソトレキサート(MTX)による肺障害 (表13、表14)

MTXによる肺障害の頻度も様々で0.2%から11.6%の報告がある<sup>19, 20)</sup>。発症までの総投与量、投与期間に一定したものはないが、約半数が32週までに発症している<sup>21, 22)</sup>。MTXはRAの治療薬として使用されているが、使用中に肺に陰影が出現した場合には、MTXによる肺病変と関節リウマチの肺病変および日和見感染症を含む感染症の併発との鑑別が重要である。

表 13 メソトレキセート(MTX)による肺病変の診断基準

---

急速に進行した息切れ  
 38℃以上の発熱  
 頻呼吸(28回/分以上)と乾性咳  
 画像上の間質性あるいは肺胞性浸潤陰影  
 白血球数 15,000/cmm<sup>2</sup>以上  
 血液および喀痰培養の陰性  
 拘束性換気機能障害および拡散能低下  
 入院時の PaO<sub>2</sub> 55 Torr 以下  
 肺生検所見 (細気管支炎あるいは間質性肺炎像で巨細胞を認める)  
 (Searis & McKendry)

---

(大滝雅之、他：第 64 回間質性肺疾患研究討議録 66-72, 2001 より引用)

表 14 メソトレキセート(MTX)による肺病変の病理組織所見

---

Interstitial inflammation	35 (71.4%)
Interstitial fibrosis	29 (59.2%)
Intra-alveolar organization	5 (10.2%)
Hyaline membrane	4 (8.2%)
Increased tissue eosinophilia	9 (18.4%)
Granuloma formation	17 (34.7%)
Giant cells	13 (26.5%)
Type II pneumocyte hyperplasia	19 (38.8%)
Increased intra-alveolar macrophages	13 (26.5%)
Bronchiolitis obliterans	4 (8.2%)
Bronchial epithelial cell atypia	1 (2.0%)

---

49 症例の病理組織所見

(Imokawa S, et al. Eur Respir J. 15:373-381, 2000 より引用)

### ① 症状

症状に特徴的なものはなく、発症は亜急性で、頭痛、発熱、呼吸困難、皮疹などの出現がみられる<sup>23)</sup>。

### ② 検査所見

KL-6、SP-D が上昇する症例があり、本薬剤服薬中の間質性肺炎の発症をモニタリングするために使用されることがある<sup>24)</sup>。しかし、リウマチ肺でも KL-6、SP-D の上昇がみられるため、本検査によって薬剤性肺炎と肺線維症との鑑別は困難である。末梢血検査の好酸球増加は、約半数に見られるとする報告がある<sup>25)</sup>。

### ③ 気管支肺胞洗浄

リンパ球数が増加する傾向がある。

### ④胸部画像所見

胸部単純 X 線写真、胸部 CT において特異的所見はなく、びまん性の間質性陰影、肺胞性陰影の両方がみられる<sup>26)</sup>。

### ⑤ 病理所見

特異的なものはなく、リンパ球、好酸球の浸潤、肉芽腫、びまん性肺胞傷害、肺胞Ⅱ型上皮の過形成などがみられることがある。また、重症例ではびまん性肺胞傷害、肺胞出血などもみられることがある。炎症細胞の浸潤が血管周囲に強い場合がある<sup>27)</sup>。

### ⑥ 予後

MIX の投与中止によって肺病変は改善しうる。しかし、本症はステロイドに反応することから、中等度以上の症例ではステロイドによる治療が行われることも多い<sup>28, 29)</sup>。死亡率は 15%程度とする報告がある<sup>30)</sup>。

## III. 新規関節リウマチの治療薬による肺障害

最近、幾つかの RA の治療薬が発売、治験されている(表 15)。

表 15 関節リウマチの新規治療薬

Leflunomide(商品名アラバ)	ピリミジン合成阻害薬	経口
Etanercept	可溶性 TNF $\alpha$ 、TNF $\beta$ 受容体	皮下注射
Adalimumab	ヒト型抗 TNF $\alpha$ 抗体	皮下注射
Infliximab(商品名レミケード)	キメラ抗 TNF $\alpha$ 抗体	静脈注射

(Oslen NJ, et al: New Engl J Med 350: 2167-2179, 2004 より引用)

抗 tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  抗体 (インフリキシマブ、商品名レミケード) が欧米で使用されていた<sup>31, 32)</sup>。TNF  $\alpha$  は、感染防御で重要な働きを有し、これを抗 TNF  $\alpha$  抗体のみならず可溶性 TNF 受容体で抑制することで感染症を誘発する危険性が指摘されていた<sup>31, 32)</sup>。欧米ではインフリキシマブは RA 以外にクローン病、若年性 RA、強直性脊椎炎、ベーチェット病が対象疾患としてあげられている。米国では FDA が 1998 年に他の抗炎症薬に無効の RA にインフリキシマブの使用を承認し、2001 年の 5 月までに約 14700 例に投与された。この間に、本剤投与中に 70 例の結核が発症した。この解析により、48 例はインフリキシマブ投与 3 回目以内に発症し、40 例は肺外結核であった<sup>32)</sup>。発症はisoniazidの予防投与で発症が抑制できるとされているが、確立されていない<sup>33)</sup>。本邦でも 2003 年 7 月から、RA の治療に使用できることとなり、結核の発症も報告されており注意を要する<sup>34)</sup>。研究班生物学的製剤使用ガイドライン (厚生労働省研究班) およびアメリカリウマチ協会ではインフリキシマブ使用に当たってのガイドラインを設置し、結核を含む日和見感染症の発生に注意を促している<sup>35)</sup>。

ピリミジン合成阻害薬 (レフルノマイド、商品名アラバ) は、1998 年から 2004 年までに海外で RA 590,000 例に使用されている。レフルノマイドの主な副作用は肝障害である (約 2-4% の発生率)<sup>31)</sup>。本邦では 2003 年 9 月に開始された市販後調査で、レフルノマイドは 3,400 症例に処方された。この中で、2004 年 1 月 26 日までに 16 症例 (6 症例の死亡) に既存のあるいは新しい間質性肺炎が報告されている。その後の調査では、2004 年 7 月 29 日では、全処方 4651 例中 51 例の間質性肺炎・肺障害発生が報告されている。これらの症例は、急速に出現する呼吸困難を示し、急性の経過をたどる、男女比は 2 : 1、年齢が 60 歳以上、特に 70 歳以上に多く認め、血中濃度との関連性は明らかではない、などの特徴を示す。

## 文献

- 1) 厚生省：緊急安全情報,1996
- 2) 大田健. わが国の薬剤性肺炎とインターフェロン間質性肺炎. 内科 77: 698-702,1996
- 3) Ikezoe J, Kohno N, Johkoh T, et al: Pulmonary abnormalities caused by interferon with or without herbal drug: CT and radiographic findings. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 55: 150-156, 1995.
- 4) Suzuki K, Takada H, Oka S, et al. Clinical significance of KL-6, a marker of interstitial pneumonia, in cases of HCV-associated chronic liver disease. Intern Med 42:650-654,2003
- 5) Tokita H, Fukui H, Tanaka A, et al: Circulating KL-6 level at baseline is a predictive indicator for the occurrence of interstitial pneumonia during interferon treatment for chronic hepatitis C. Hepatol Res 26: 91-97,2003
- 6) Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, et al : Usefulness of serum KL-6 for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with hepatitis C virus. Hepatol Res 27: 89-94, 2003
- 7) Hizawa N, Kojima J, Kojima T, et al: A patient with chronic hepatitis C who simultaneously developed interstitial pneumonia, hemolytic anemia and cholestatic liver dysfunction after alpha-interferon administration. Intern Med 33: 337-341, 1994
- 8) Kamisako T, Adachi Y, Chihara J et al: Interstitial pneumonitis and interferon-alfa. BMJ 306: 896, 1993
- 9) Ishizaki T, Sasaki F, Ameshima S, et al: Pneumonitis during interferon and/or herbal drug therapy in patients with chronic active hepatitis. Eur Respir J 9: 2691-2696, 1996
- 10) Chatterjee S: Severe interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. Scand J Rheumatol 33: 276-277, 2004
- 11) Panagi S, Palka W, Korelitz Bl, et al: Diffuse alveolar hemorrhage after infliximab treatment of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 10: 274-277, 2004
- 12) 医薬品・医療用具等安全性情報 199 号.
- 13) Partanen J, van Assendelft AH, Koskimies S, et al: Patients with

- rheumatoid arthritis and gold-induced pneumonitis express two high-risk major histocompatibility complex patterns. *Chest* 92:277-281,1987
- 14) Scharf J, Nahir M, Kleinhaus U, et al: Diffuse pulmonary injury associated with gold therapy. *Jama* 237: 2412,1977
  - 15) James DW, Whimster WF, Hamilton EB: Gold lung. *Br Med J* 1:1523-1524,1978
  - 16) Morley TF, Komansky HJ, Adelizzi RA et al: Pulmonary gold toxicity. *Eur J Respir Dis* 65: 627-632,1984
  - 17) Tomioka R, King, Jr. TE: Gold-induced pulmonary disease: clinical features, outcome, and differentiation from rheumatoid lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 1011-1020,1997
  - 18) Rosenow EC: 3rd. Drug-induced pulmonary disease. *Dis Mon* 40: 253-310,1994
  - 19) Salaffi F, Manganelli P, Carotti M, et al: Methotrexate-induced pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: report of five cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 16: 296-304,1997
  - 20) Ohosone Y, Okano Y, Kameda H, et al: Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol* 24: 2299-2303,1997
  - 21) Sato E, Camhi SL, Koyama S, et al: Methotrexate stimulates lung fibroblasts and epithelial cells to release eosinophil chemotactic activity. *J Rheumatol* 28: 502-508,2001
  - 22) Kremer JM, Lee JK: The safety and efficacy of the use of methotrexate in long-term therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 29: 822-831,1986
  - 23) Kawabe Y, Eguchi K, Tsuboi M, et al: Unfoward effects of low dose methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Ryumachi* 36: 514-521,1996
  - 24) Miyata M, Sakuma E, 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
  - 25) Sostman HD, Matthay RA, Putman CE, et al: Methotrexate-induced

- pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 55: 371-388, 1976
- 26) Arakawa H, Yamasaki M, Kurihara Y, et al: Methotrexate-induced pulmonary injury: serial CT findings. *J Thorac Imaging* 18: 231-236, 2003
  - 27) 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
  - 28) Ameen M, Taylor DA, Williams IP, et al: Pneumonitis complicating methotrexate therapy for pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15: 247-249, 2001
  - 29) Green L, Schattner A, Berkenstad T: Severe reversible interstitial pneumonitis induced by low dose methotrexate: report of a case and review of the literature. *J Rheumatol* 15: 110-112, 1988
  - 30) Newman ED, Harrington TM: Fatal methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31: 1585-1586, 1988
  - 31) Oslen NJ, Stein M. New Drugs for rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 350: 2167-2179, 2004.
  - 32) Keane J, Gershon S, wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$  neutralizing agent. *New Engl J Med* 345: 1098-1104, 2001
  - 33) Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 50: 372-379, 2004.
  - 34) 加藤 清、谷口ひとみ、大河内明子、他：インフリキシマブ投与中に肺結核症を発症した関節リウマチの1例。日呼吸会誌 42: 782-785, 2004.
  - 35) American Collage of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46: 328-346, 2002.

## 6. 漢方薬による肺障害

### 1) はじめに



わが国においては約140種類の漢方薬製剤が保険診療の中で用いられている。これらの漢方製剤はいずれも数種類の生薬成分から成り、現代医学では十分な治療法のない慢性疾患に対して主に投与される。1980年代に多くの漢方製剤が保険収載され、多くの症例に漢方薬が投与されるようになった。肺障害はC型慢性肝炎に対する小柴胡湯の投与による薬剤性肺障害がその代表的なものである。

## 2) 小柴胡湯

1989年築山らの報告<sup>1)</sup>に端を発し、1991年に厚生省の医薬品副作用として「小柴胡湯による間質性肺炎」が初めて記載された。その後インターフェロン(IFN)との併用例で肺障害例が増加し、1994年1月には併用は禁忌とされた。しかし1996年、小柴胡湯単独で誘発されたと考えられる間質性肺炎の死亡10例が報告され<sup>2)</sup>、1998年には「漢方製剤による間質性肺炎について」として、小柴胡湯に限らず広く漢方製剤による薬剤性肺障害の報告があり、複数列の報告のある製剤については重大な副作用として間質性肺炎が起こることが添付文書に記載された<sup>3)</sup>。一方、和漢医薬学会を中心として、小柴胡湯による副作用検討班が結成され、1990年1月から1997年までの間の肺障害例が蓄積検討され、臨床所見についての報告と、C型肝炎患者に対する小柴胡湯投与ガイドラインが発表されている<sup>4)6)</sup>。これらの活動により漢方薬による薬剤性肺障害に関する注意と予防法が周知され、また漢方薬処方自体の減少もあって、最近では多数例の発生は起きていないものと推定される。

## 3) 漢方薬による薬剤性肺障害の臨床所見

漢方薬に起因する代表的肺障害として小柴胡湯単独による100例の臨床像を呈示する(表16)<sup>4)6)</sup>。年齢は $64.5 \pm 8.2$ 歳、男女比69/31例であった。小柴胡湯の治療対象疾患は、慢性肝炎52例、肝硬変症29例、肝機能障害18例、特発性血小板減少症1例であり、HCV抗体陽性率は76%であった。発症までの平均期間は78.9日、咳嗽、呼吸困難、発熱が出現し、LDHが高く、低酸素血症が高度である割に、白血球数の増加とCRP上昇が軽度である。BALFのリンパ球増加が著しくCD4/CD8は低下している。末梢血DLSTでは55.7%が陽性、44.3%が陰性であった。画像所見ではスリガラス影と浸潤影が主で、結節影や蜂巣肺は少ない。経気管支肺生検によりリンパ球浸潤を主とする肺隔炎と器質

化肺炎像が見られたが、小柴胡湯に特異的な病理所見は乏しかった。

これら症例の治療に対する反応は、小柴胡湯の中止のみによって 12 例が軽快し、ステロイド経口投与で軽快したのが 29 例、ステロイドパルス療法が 50 例になされた。全体で 90 例が速やかに治癒したが、10 例が死亡した。死亡例を生存例と比較すると、死亡例では発症から薬剤中止までの期間が長く(15.9 日 vs 5.8 日)、基礎疾患として呼吸器疾患を合併(30% vs 2.2%)した例の予後が不良であった。

寺田らは各種漢方薬による薬剤性肺障害をまとめて報告した<sup>7)</sup>。35 例中 21 例が小柴胡湯によるもので、14 例は他の漢方製剤によるものであった。臨床像について詳細な記述はないが、病像はほぼ小柴胡湯による肺障害<sup>4~6)</sup>と共通である。松島らは薬剤性肺障害 27 例の CT 所見について報告した<sup>8)</sup>。このうち 6 例の漢方薬による肺障害の CT 所見として、1 例は急性好酸球性肺炎類似のスリガラス影と浸潤影に小葉間隔壁肥厚像を呈し、他の 5 例は間質性肺炎類似所見で、びまん性分布(4 例/5 例中、以下同様)を呈し、スリガラス影(5/5)、小葉間隔壁肥厚像(5/5)、浸潤影(3/5)を示したが、小葉中心性結節(1/5)、また気管支血管束の肥厚、牽引性気管支拡張、肺の縮小は認めなかった。

小柴胡湯および他の製剤による肺障害としては、間質性肺炎、薬剤性肺炎の記載が多くは 1 例報告として記載されている。臨床的に急性呼吸促迫症候群 (ARDS)を呈した例<sup>9)</sup>、肺水腫を呈した例<sup>10,11)</sup>、剖検でびまん性肺胞傷害<sup>12)</sup>、肺生検で好酸球性肺炎<sup>13)</sup>、器質化肺炎を呈した例<sup>13)</sup>などがみられる。しかし、薬剤性肺障害の基本病態には共通した像が多く、病変の強さと部位、時相の差異によるバリエーションと推定される。

表 16 小柴胡湯による薬剤性肺障害の臨床像 (n=100)<sup>6)</sup>

発症までの期間(日)	78.9±121.0	(n=80)
発症から投与中止までの期間(日)	6.9±9.3	(n=84)
初発症状	咳嗽	87.6%
	呼吸困難	85.9%
	発熱	79.8%
臨床検査所見		
	末梢血	

白血球数	7,823±3,324 /mm <sup>3</sup> (n=77)
好酸球数	246±288 /mm <sup>3</sup> (n=56)
LDH	681±310 IU/L (n=74)
CRP	5.3±4.9 mg/dl (n=53)
血液ガス分析	
PaO <sub>2</sub>	48.5±13.0 Torr (n=76)
PaCO <sub>2</sub>	33.5±6.3 Torr (n=71)
気管支肺胞洗浄液	
肺胞マクロファージ	38.0±28.6 %
リンパ球	46.2±29.2 %
好中球	12.4±16.6 %
好酸球	3.2±3.5 %
CD4/CD8	0.61±0.51
胸部画像所見	
胸部 X 線像 (n=41)	
スリガラス状陰影	58.5 %
浸潤影	26.8 %
スリガラス状陰影+浸潤影	14.6 %
胸部 CT 像 (n=24)	
ground-glass opacity	29.2 %
air-space consolidation	45.8 %
ground-glass opacity+ air-space consolidation	4.2%
nodular shadow	16.7 %

#### 4) 肺障害の原因製剤と成分

現在、漢方薬の添付文書で使用上の注意として「重大な副作用--間質性肺炎」と記載されたものは 15 剤(表 17)である。表 27 は、1998 年の厚生省医薬品等安全情報 146 号<sup>3)</sup>と寺田らが 1984 年から 2000 年に報告された論文と学会報告を調査してまとめた 35 例<sup>7)</sup>を参考に作成した。原因薬剤として小柴胡湯、柴苓湯が多く、他に柴朴湯、清肺湯などがある。また、2003 年に松島らは漢

方薬による薬剤性肺障害 46 例(IFN 併用 8 例を含む)を集計し、小柴胡湯が 32 例、その他 13 例であった<sup>14)</sup>。小柴胡湯による副作用検討班は前述のように 100 例の臨床所見をまとめた(表 26)<sup>5,6)</sup>。これらの報告はすべて調査期間が重複しており、従って同一の症例が繰り返し記載されており、報告された臨床所見に大きな相違はない。全体では小柴胡湯が多いが、小柴胡湯は処方量も多く 1995 年から 1999 年では漢方薬総生産額の 10~20%を占め<sup>7)</sup>、当時 100 万から 200 万人に投与されていたと推測される。その中で薬剤性肺障害の発生頻度は 10<sup>5</sup> 例に 1 件程度と低く、特発性肺線維症(IPF)の混入や C 型肝炎と IPF の合併頻度が高い<sup>15)</sup>ことから、小柴胡湯と肺障害の因果関係をさらに検証すべきであるとの指摘もある<sup>16)</sup>。

漢方薬には数種類の構成生薬が含まれている。小柴胡湯では、柴胡、黄芩(おうごん)人參、半夏、大棗(たいそう)、甘草、生姜などが含まれる。この中で黄芩は寺田らの調査した薬剤性肺障害 35 例に投与された漢方製剤の 33 剤に含まれていた。DLST が実施された製剤の検討では、肺障害と DLST 陽性の生薬成分との間に特定の関係は見られなかった。一方、患者の同意後、あるいは偶発的に再投与されたチャレンジテストは 11 例(5 製剤)の報告があり、全例で黄芩が含まれており、黄芩の関与が推察される<sup>7,17)</sup>。

また、添付文書に重大な副作用として記載のない製剤においても肺障害の報告がある。牛車腎気丸<sup>14)</sup>、六君子湯<sup>18)</sup>、大建中湯などであり、これら製剤はいずれも黄芩を含んでいない。また中国産の製剤である片仔廣による報告<sup>19)</sup>もあり、個人輸入や一般市販製剤にも注意を払うべきである。

表 17 添付文書で「重大な副作用-間質性肺炎」と記載された 15 製剤

右表は、左表以外で報告のある製剤

処方名	医薬品等安全情報 146 号 <sup>3)</sup> (疑い例含む)	寺田ら <sup>7)</sup>
小柴胡湯	138	21
柴芩湯	39	4
柴朴湯	12	1
大柴胡湯	7	1
清肺湯	5	

処方名	医薬品等安全情報 146 号 <sup>3)</sup> (疑い例含む)	寺田ら <sup>7)</sup>
六君子湯	1	1
大建中湯		1
牛車腎気丸		

半夏瀉心湯	5	2
柴胡桂枝乾姜湯	4	4
辛夷清肺湯	4	1
黄連解毒湯	1	5
乙字湯		
柴胡加竜骨牡蛎湯		
清心蓮子飲		2
麦門冬湯		
柴胡桂枝湯		1
防風通聖散		

#### 5) インターフェロン(IFN)との併用

1992年にC型肝炎に対してIFNの保険適応が認められた後、小柴胡湯との併用による肺障害が多数報告され、1994年両者の併用は禁忌とされた。太田と星野はIFNによる薬剤性肺障害117例を集計し、投与総数20万人のうち0.1%にIFN肺障害が発生したと推定した<sup>20)</sup>。これら症例のうち85%はC型肝炎を基礎にしており、56%で漢方薬(主として小柴胡湯)の併用を受けていた。症状は呼吸困難69%、発熱44%、咳嗽40%であり、低酸素血症が著明で、11例が死亡した。IFNによる間質性肺炎の病理組織所見はリンパ球性の間質性肺炎で、一部症例では器質化や線維化がみられるとされる。多くの例で小柴胡湯との併用であり、また単独投与例も非特異的な変化であるため、小柴胡湯単独投与例と臨床所見に明らかな差異は見出せない。

#### 6) 小柴胡湯の投与指針

小柴胡湯による副作用検討班によるC型ウイルス慢性肝炎患者への小柴胡湯投与に関する指針が発表されている(表18)<sup>9)</sup>。小柴胡湯の適応は慢性肝炎だけでないため、肝炎に限らず小柴胡湯の投与時にはこの指針に従うことが望ましいと思われる。投与にあたっては漢方薬投与の際の基本である「証」に従う。すでに間質性肺病変を有する例への長期投与は行わなわない。投与中には発熱、咳嗽、呼吸困難に注意し、肺障害の発症が疑われたら直ちに小柴胡湯を中止して、ステロイドを投与するとの指針が示されている。これらの指針には必ずしもエビデンスは示されていないものの、肺障害を予見し、基礎としての間質性肺炎合併例を除外し、早期診断と対処を取ることによって致死的経過を回避できると推定される。

表 18 C型ウイルス性慢性肝炎患者への小柴胡湯投与に関する指針<sup>6)</sup>  
(小柴胡湯の運用法と、それによる副反応としての間質性肺炎の早期診断法と対処法)

【小柴胡湯による副作用検討班 2000年】

1. 小柴胡湯の「証」に従って用いることが望ましい。
  - ・ 小柴胡湯の証とは少陽病期で、胸脇苦満を認め、やや実、あるいは虚実間のもの。言い換えると: 体力中等度で上腹部がはって苦しく、舌苔を生じ、口中不快、食欲不振、時により微熱、悪心などのあるもの。
  - ・ 体力が著しく衰えていたり、冷え症で下痢傾向のあるものには用いてはならない。また、体力が著しく充実し暑がりで便秘傾向のあるものも適応とならない。
2. 肝細胞癌、肝硬変症が確定診断されている患者、および慢性肝炎における肝機能障害で血小板が  $10 \text{ 万/mm}^3$  以下の患者は、漢方的診断(証)が 1) に合致している症例においても投与してはならない。
3. 間質性肺炎の早期診断と対処法
  - i) C型肝炎患者に小柴胡湯の投与を開始する際には胸部単純 X線撮影を行い、スリガラス状陰影などのないことを確認する。同時に呼吸音を聴取し、fine crackle(捻髪音)の有無を確認する。(必要に応じて胸部 CT スキャンを施行することが望ましい。)
  - ii) 上記の診察および検査で間質性肺炎が疑われた場合には動脈血ガス分析などを施行して病態を判断し、適切に対処すること。このような症例には小柴胡湯を長期投与しないこと。
  - iii) 上記の診察および診断の結果、間質性肺炎の合併が否定された時点で「証」にしたがって小柴胡湯の投与を開始する。
  - iv) 投与開始にあたって患者に「発熱、乾性咳嗽、呼吸困難」(とくに呼吸困難が間質性肺炎に特徴的)が現れたならば服薬を直ちに中止し、速やかに受診するよう指導を行うこと。
  - v) 患者が上記の症状を訴えて受診した場合には、呼吸音の聴取、赤沈・CRP測定、胸部 X線撮影(必要に応じて胸部 CT スキャン)、血液ガス分析を施行し、間質性肺炎が発症したか否か診断する。

- vi) 間質性肺炎の発症が疑われた場合には入院とし、速やかに小柴胡湯を中止してステロイドなどによる適切な治療を行う。

#### 7) 漢方薬による薬剤性肺障害の診断と治療

漢方薬による薬剤性肺障害の診断を Camus の基準<sup>21)</sup>に従って行えば、

1. 原因となる漢方薬の摂取歴があり、
2. 臨床病型が過去の報告に一致し、
3. 他の原因疾患や合併症が否定され、
4. 薬剤の中止またはステロイド剤で改善し、
5. 再投与がなされれば増悪する

以上 5 項目のうち、1 から 3 は必須であり、4 はあればよく、5 は多くの場合に該当しない。小柴胡湯の投与指針に見られる診断法もこの基準に概ね合致している。

薬剤性肺障害が疑われた例では直ちに疑われた薬剤を中止する。外来患者であれば入院治療に移行する。胸部 X 線写真が軽度で呼吸不全を伴わない例では薬剤の中止のみで経過観察をしてもよい。ステロイド薬を短期間加えることで改善する例が多い<sup>6)</sup>。高度の低酸素血症、進行性病態ではステロイドパルス療法が行われる。パルス療法後に経口ステロイドの維持療法を要する例もある。ステロイドの投与量と投与期間についての無作為前向き試験の成績はない。基礎に特発性肺線維症(IPF)を有した例では予後不良である。佐藤はその他の予後不良因子として、肺障害発症から薬剤中止までの期間が長い、低酸素血症が高度、HCV 抗体価陽性率が高い、を挙げた<sup>6)</sup>。

予後では、小柴胡湯による 100 例の報告で死亡 10 例<sup>6)</sup>、小柴胡湯以外の製剤 14 例を含む 35 例での死亡は 8 例<sup>7)</sup>、IFN 併用を 8 例と小柴胡湯以外の漢方 11 例を含む 43 例で死亡 3 例であった<sup>14)</sup>。これらの報告はいずれも過去の文献や報告例の集計であり、症例の重複が少なからず存在している。

#### 文献

1. 築山邦規、田坂佳千、中島正光、他：小柴胡湯による薬剤誘起性肺炎の 1 例。  
日胸疾会誌 27: 1556-1561, 1989.

2. 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報, No.137, 1996
3. 厚生省医薬品安全局: 医薬品等安全性情報, No.146, 1998
4. 佐藤篤彦、豊嶋幹生、近藤有好、他: 小柴胡湯による薬剤性肺炎の臨床的検討。副作用報告書からの全国調査。日胸疾会誌 35: 392-395,1997.
5. 佐藤篤彦: 小柴胡湯による薬剤性肺炎。日本東洋医学誌 49:349-356,1998
6. 鈴木宏、熊田博光、佐藤篤彦、他: 小柴胡湯による副作用検討班報告: C 型ウイルス性慢性肝炎患者への小柴胡湯投与に関するガイドライン。和漢医薬誌 17:95-100,2000.
7. 寺田真紀子、北澤英徳、川上純一、足立伊佐雄: 漢方薬による間質性肺炎と肝障害に関する薬剤疫学的検討。医療薬学 28:425-434,2002.
8. 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。日呼吸会誌 42:145-152,2004.
9. Shiota Y, Wilson JG, Matsumoto H, et al: Adult respiratory distress syndrome induced by a Chinese medicine, Kamisyoyo-san. Intern Med 35:494-496,1996.
10. 宮崎英士、安藤優、伊井和成、他: 肺水腫を呈した小柴胡湯誘起性肺炎。日呼吸会誌 36:776-780,1998
11. 吉田良昌: 非心原性肺水腫を呈した小柴胡湯による薬剤性肺炎の 1 例。日呼吸会誌 41:300-303,2003.
12. 富岡洋海、橋本公夫、大西尚、他: 小柴胡湯服用中に発症した間質性肺炎の 1 剖検例。日呼吸会誌 37:1013-1018,1999.
13. 久保田勝、花田伸英、増田千代彦、他: 漢方薬による薬剤誘起性肺臓炎の 3 症例。呼吸 10:475-479,1991
14. 松島秀和、高柳昇、徳永大道、他: 牛車腎気丸による薬剤性肺炎の 1 例。日胸 62:363-368,2003
15. Ueda T, Ohta K, Suzuki N, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. Am Rev Respir Dis 146:266-268,1992.
16. 田代真一: 小柴胡湯と間質性肺炎の関連に関する薬理学・疫学からの検討。日本東洋医学誌 49:371-381,1998
17. 西森文美、山崎啓一、神靖人、他: 黄芩によると思われる薬剤性肺炎の 1 例。日呼吸会誌 37:396-399,1999



18. 丸山佳重、丸山倫夫、高田俊範、他：六君子湯による薬剤性肺炎の1例。  
日胸疾会誌 32:84-89,1994.
19. 小林義昭、長谷川隆志、佐藤誠、他：中国産漢方薬「片仔廣」による薬剤性肺炎の1例。日胸疾会誌 34:810-815,1996.
20. 大田健、星野恵津夫：わが国の薬剤性肺炎とインターフェロン間質性肺炎。  
内科 77:698-702,1996.
21. 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.

## 7. 抗菌薬による肺障害

抗菌薬による薬剤性肺障害の定義は必ずしも明確ではない。抗菌薬投与後1~2週間で肺炎が生じることが多く、薬剤性肺障害を疑う根拠になる。抗結核薬では投与後3ヶ月程度で発症し、一般的な抗菌薬より遅く発症する<sup>2)</sup>。

種々の抗菌薬で薬剤性肺障害が生じ、薬剤により病態が異なる。同じ薬剤でも異なった病態を示すことも稀ではない<sup>3,4)</sup>。

薬剤性肺炎を生じたと報告のある抗菌薬は多く、インターネット (<http://www.pneumotox.com/>)<sup>5)</sup>からの詳しい情報を手に入れることができる(表19)。

表19 肺障害の報告のある抗菌薬一覧

---

### ペニシリン剤

Penicillins, Ampicillin

### セファロスポリン剤

Cephalosporins<sup>6)</sup>, Cefotiam

### マクロライド剤

Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin

### アミノグリコシド剤

Aminoglycosid antibiotics

テトラサイクリン剤

Tetracycline、Minocyclin<sup>7)</sup>

ニューキノロン剤

Ciprofloxacin、Levofloxacin、Nalidixic acid、Tosufloxacin

リンコマイシン系

Clindamycin

アミノペプチド系

Vancomycin

抗真菌剤

Amphotericin B、Itraconazole、Miconazole

抗結核剤

Isoniazide<sup>8)</sup>、Rifampicin、Streptomycin、Ethambutol

抗ウイルス剤

Acyclovir、Zanamivir、Nevirapine

その他

Metronidazole、ST<sup>9)</sup>

---

文献

- 1) Camus P. Drug induced infiltrative lung diseases. In: Schwarz MI, King TE, editors. Interstitial lung diseases, 4 ed. London, BC Decker; 1993. p. 485-534.
- 2) 近藤有好 薬剤による肺障害、結核 1999 ; 74 : 33-41
- 3) 山脇功 抗菌薬による薬剤性肺炎、呼吸器科 4 : 13-17、2003
- 4) 富岡博海 薬剤性間質性肺炎、日本臨床、42 : 2701-2706、1993
- 5) (<http://www.pneumotox.com/>)
- 6) 植木勲、高岸智也、森田潤、Cefpirome(CPR)による薬剤性間質性肺炎の5歳女児例、日小臨薬会誌 14 : 43-45、2001
- 7) 中野桂子、源馬均、小野貴久、他 : 気管・気管支粘膜に好酸求性小隆起を認めたミノサイクリンによる薬剤誘起性肺炎の1例、日胸疾学誌 39 : 24-29、2001
- 8) 西澤依小、安井正英、山森千裕、他、減感作により再投与可能となった Isoniazid による発熱と薬剤性肺炎の1例、日胸疾学誌 39 : 24-29、2001

- 9) 橋爪敏彦, 沼田博行, 松下和彦, ST 合剤による薬剤性肺炎の 1 例, 日胸疾学誌 39 : 664-667, 2001

#### 第 4 章 診断

薬剤性肺障害の診断は、全ての薬剤は肺障害を起こす可能性があり、薬剤投与中のみならず投与終了後にも発生することを常に念頭に置くことから始まる。この時、薬剤性肺障害の発生を心に留めながら、肺・胸膜病変を基礎疾患に伴う肺・胸膜病変の出現や悪化、および、特に免疫能や感染防御能が低下した症例には日和見感染症との鑑別することが重要である。

##### 1) 診断の手がかり

まず、薬剤性肺障害の発生を疑うことである。そのポイントを図 2 に示した。発生を疑った場合には診断の手順に従って薬剤性肺障害の診断を進めるとともに、薬剤を特定する<sup>2)</sup> (表 20、表 21)。

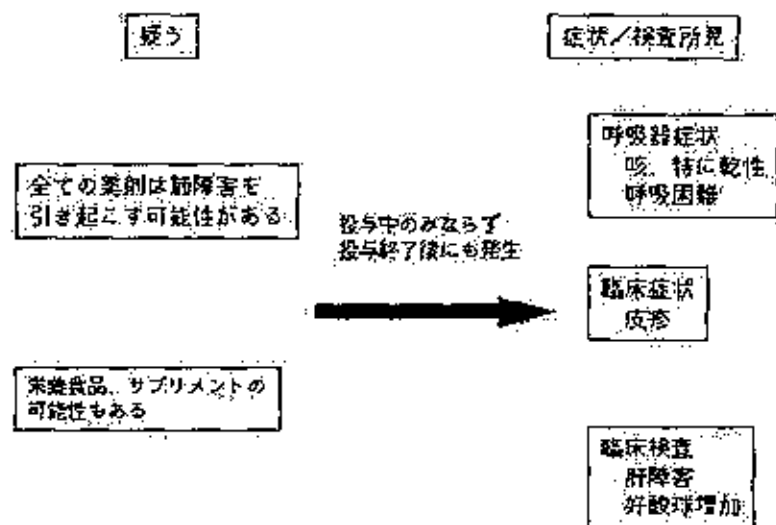


図2 日常診療で薬剤性肺障害を疑うポイント

薬剤性肺障害は、図3に示すフローチャートを参考に、全ての薬剤が肺障害を起こす可能性と投与中から終了後にも発生する可能性を心に留め、基礎疾患の伴う肺・胸膜病変と感染症を鑑別することで診断される。



1. 発生時期は様々である。以前投与されていた薬剤、投与中の薬剤、投与終了後の薬剤、すべてに可能性があり、薬剤投与と症状の発生は様々である。

2. 理想的には肺障害と関連する全ての症候は特定の薬剤の中止後に消失するはずである(ただし、これは肺線維症の場合にはあてはまらない)。薬剤の中止効果を判断するには、可能であれば、副腎皮質ステロイド薬は使用すべきではない。

3. 再投与試験による再発は診断の基本である。しかし、これは重症化や死亡の危険性を引き起こす。実行には十分なインフォームド・コンセントが必要である。

II. 薬剤肺障害の特徴的な臨床像、気管支肺胞洗浄液所見、病理所見を知り、感染症との鑑別や背景疾患の肺病変との鑑別が必要である。

#### 1) 臨床症状

咳・呼吸困難などの呼吸器症状の原因の特定

1. 薬剤性肺障害
2. 基礎疾患の肺・胸膜病変
3. 基礎疾患の病態（心不全、腎不全など）
4. 感染症の合併

#### 2) 臨床検査所見

血液検査：好酸球数、肝機能障害、血清 KL-6・SP-D・SP-A・LDH、 $\beta$ -D グルカン

#### 3) 胸部 X 線・CT 所見

薬剤性肺障害の臨床像、病理所見に対応した画像所見が得られる。

#### 4) 呼吸機能検査

拘束性換気障害、拡散障害

#### 5) 気管支肺胞洗浄(BAL)液

##### 1. 除外診断

悪性疾患の診断：悪性細胞の証明

感染症の診断：病原体の細菌学的診断、遺伝子診断

2. 薬剤性肺障害を疑う：総細胞数増加、病態によって好酸球、リンパ球、好中球の増加

#### 6) 肺病理組織学的検査

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、びまん性肺胞障害、過敏性肺炎、などを病理組織学的に診断する。

#### 7) 薬剤リンパ球刺激試験

IV型アレルギー反応による発症で陽性率が高い。

8) 再投与試験\*(チャレンジテスト)、\*インフォームド・コンセントが必要である。

---

(Camus P, et al. Respiration 71; 301-326, 2004<sup>1)</sup>より改変引用)

表 21 過敏性反応による薬剤性誘起性肺臓炎の診断基準

- 
1. 薬物開始後 (1~6 週) に肺臓炎を認める
  2. 初発症状として発熱、咳、呼吸困難、発疹 (2 項目以上を陽性とする)
  3. 末梢血液像に好酸球増多または白血球増多を認める
  4. 薬剤感受性テスト (リンパ球幼若化テスト、パッチテスト) が陽性である
  5. 偶然の再投与により肺臓炎が再現する

---

1. 期間については特に限定しない、3. の末梢血液像については初期における検索が望ましい。

確診：1, 4 または 1, 5 を満たすもの、疑い：1, 2 または 1, 3 を満たすもの (田村昌士、薬剤誘起性肺臓炎：川上理一郎編、間質性肺疾患とその周辺、金原出版、東京：pp.262-270, 1983 より引用)

#### 1. 医療面接

##### 1) 診断上の意義

薬剤性肺障害の診断は薬剤摂取と発症の時間的關係と他原因の否定によってなされる。その意味で面接による情報収集は重要である。これまでに報告された診断基準<sup>1-4)</sup>においても診断の中核をなすものは、原因として疑われる薬剤の摂取歴、薬剤投与と臨床所見の増悪・寛解との関係、報告された臨床病型に合致したか、再投与による病態の悪化の有無など、いずれも面接によって確認できるものである。診断基準の例として、Camus の基準<sup>3)</sup>を表 22 に示した。このような診断基準を臨床的に活用するためには、薬剤性肺障害を起こし得る

薬物と、薬物に対応した臨床病型(表 7)の知識が必要である。また鑑別診断を行うために感染症や心原性肺水腫、さらには基礎疾患についての知識も必要である。また面接により、薬剤性肺障害のリスクファクターや予後因子についても十分な情報を得ることができる。

表 22 薬剤性肺障害の診断基準<sup>3)</sup>

- 
1. 原因となる薬剤の摂取歴がある:  
市販薬、健康食品、非合法の麻薬・覚醒薬にも注意
  2. 薬剤に起因する臨床病型の報告がある:  
臨床所見、画像所見、病理パターンの報告がある
  3. 他の原因疾患が否定される:  
感染症、心原性肺水腫、原病増悪などの鑑別
  4. 薬剤の中止により病態が改善する:  
自然軽快もしくは副腎皮質ステロイドにより軽快
  5. 再投与により増悪する:  
一般的に誘発試験は勧められないが、その薬剤が患者にとって必要で誘発試験の安全性が確保される場合
- 

#### 文献

- 1) Irey NS: Tissue reactions to drugs. Am J Pathol 82:613-647,1976.
- 2) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 30: 239-245,1981.
- 3) Camus P: Drug induced infiltrative lung diseases. In Schwarz MI and King Jr TE ed. Interstitial lung disease 4th ed. BC Decker Inc p485-534, 2003.

#### 2) 薬剤の摂取歴

肺障害をきたし得る薬剤は、保険診療として医療機関から投与されるものに



限らず、市販薬、非合法の麻薬・覚醒薬、もしくは民間療法として用いられる薬品や食品までを含んでいる。また、薬剤投与と呼吸器症状の発現に関しても、  
\_ ブロッカーと気管支攣縮、鎮静薬と呼吸抑制のように、薬剤本来の作用として予測可能な有害反応から、アレルギーや特異体質として予測が困難な有害反応が含まれる。後者はさらに抗癌剤などのように用量依存性のある直接細胞障害もしくは細胞毒性の反応と、過敏性反応もしくは免疫反応に起因する反応とに分けられる(病態:発生機序の項参照)。いずれの反応にしても薬剤の投与歴なしには薬剤性肺障害の診断は成立しないので、他の原因がなく薬剤性肺障害が疑われる病態に遭遇した際は、とくに入念に薬剤摂取歴を聴取する必要がある。

## 2. 薬剤性肺障害の診断における検査の意義

### 1) 胸部画像

胸部単純X線写真ではわずかな初期変化の捕捉は困難である。逆に胸部単純X線写真レベルでも肺線維症が疑われる症例では、当該薬剤使用上の注意に間質性肺炎の項目がある場合、患者にその旨を説明し、十分注意をして使用する。

画像検査でありながら肺の病理組織像に近い情報が得られる撮影法は HRCT 写真である。

### 2) 呼吸機能検査

画像上の異常陰影推移に対応する検査は動脈血ガス分析、SpO<sub>2</sub> の測定である。DLco の低下は初期から異常として認識される。通常の肺気量測定は指標として急性期には必ずしも行わない。しばしば過換気を伴い、そのために PaO<sub>2</sub> 低下が目立たないことがあるので、PaCO<sub>2</sub> の変動にも留意する。室内気吸入下での AaDO<sub>2</sub> や PaO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub> は、ガス交換能の評価に有用である。

### 3) 血液生化学・免疫学的検査

血液像における好酸球増加所見はアレルギー性機序を疑わせる。肺胞上皮障害による LDH 測定は肺線維症で以前より指標として使用されてきた。近年、肺胞上皮細胞障害標識として開発された KL-6、SP-D、SP-A などは有用である<sup>24)</sup>。しかし SP-A、SP-D は感染症でも上昇する。一方、KL-6 は腫瘍マーカーでもあり、その増大と共に高値をとる。比較的高頻度に間質性障害を来す gefitinib など抗癌剤使用患者では、投与前値を参考値として経過を追うことが勧められる。

薬剤を特定する LST はその判定と実際的な意義に関して議論のあるところである。

#### 4) 侵襲的検査

気管支鏡下に気管支肺胞洗浄を行うことは鑑別上有用であることが多い。感染症、好酸球増多、リンパ球増多、肺胞出血などが鑑別される。可能ならば気管支鏡下肺生検 (TBLB) を行い、癌性リンパ管症、肉芽腫など特異的組織像があれば鑑別診断上は有意義である。しかし、線維化肺では一般に TBLB では特異的所見がえにくい。胸腔鏡下肺生検は、診断上最も信頼できるが、軽症例では必要性が低く、逆に重症例では操作により増悪を来す場合もあり、その施行には慎重な判断が要求される。

#### 5) 鑑別診断

異常陰影に関連するものとして大きく2つを鑑別する。

① 感染症：喀痰培養、尿中抗原同定 (レジオネラなど)、血中  $\beta$ -D glucan 測定。

② 心疾患：心電図、心エコー

これ以外にも胸部異常陰影として原病巣 (肺胞上皮癌など) の進展、先行治療の影響等は経過を踏まえて鑑別する。

#### 文献

- 1) Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S. Drug-induced pneumonitis: thin-section CT findings in 60 patients. *Radiology*. 224: 852-860, 2002.
- 2) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al: New serum indicator of interstitial pneumonitis activity, Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest*. 96: 68-73, 1989.
- 3) Kuroki Y, Tsubahara S, Shijubo N, et al: Elevated levels of lung surfactant protein A in sera from patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* . 147: 723-729, 1993.
- 4) 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(3 Pt 1): 1109-1114, 2000.

### 3. 血液検査

#### 1) はじめに

薬剤性肺炎の診断に関係する血液検査には、1) 非特異的な炎症、組織障害、アレルギー反応を見る検査、2) 間質性肺炎のマーカー (KL-6、SP-D)、3) 薬剤リンパ球刺激試験、4) 感染症を否定するための検査、5) その他の疾患を鑑別するための検査などがある。薬剤性肺炎に関しては前向きな比較試験ができず、確定診断も困難な場合が多いことから、これら血液検査のエビデンスレベルは低い。

薬剤性肺炎の確定診断を行うためには、症状、身体所見、経過、既往歴、検査結果などを総合して行うことが必要である。つまり、血液検査は薬剤性肺炎を診断する場合の補助となるもので、それのみで確定診断できないことを認識しておく必要がある。

#### 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

##### ① 赤血球沈降反応 (赤沈)

赤沈の亢進は生体の何らかの病的異常状態を意味しており、薬剤性肺炎においても亢進する。炎症性肺疾患だけでなく多くの疾患でも異常値を示し特異性はない。

##### ② C-reactive protein (CRP)

血清 CRP は薬剤性肺炎でも高値を示し、その炎症を反映する。ほとんど全ての炎症、感染症で高値を示し、特異性は無い。

##### ③ 乳酸脱水素酵素 (LDH)

LDH は体内のすべての細胞に存在し、細胞の損傷によって上昇する。したがって、血清の LDH の異常には特異性は無く、肺、心筋、骨格筋、肝、腎、脾などの多数の臓器の障害で異常高値となる。そのため、薬剤性肺炎のみならず、多くのびまん性肺疾患の血清中で高値となる。さらに、健常者でも、採血や血消分離時の溶血による上昇、スポーツなどによる筋肉由来の LDH 上昇を経験する。

##### ④ アレルギー反応に関与する検査

アレルギー性疾患発症に深く関係する好酸球数が、末梢血で上昇することが

ある。しかし、末梢血好酸球数と病変の重症度との相関はなく、変動することも多い<sup>11)</sup>。例えば、急性期では上昇を示さず、むしろ少なくなり、軽快時期に上昇することがある。その原因としては、急性期には血中の好酸球が肺に集合するため、末梢血中で少なくなり、反対に軽快時には肺から好酸球が末梢血にもどってくるため増加すると推測されている。その他に血清 IgE 抗体値が高値となる場合がある。

### 3) 間質性肺炎のマーカー (KL-6、SP-D)

KL-6、SP-D は肺に特異性のある間質性肺炎のマーカーである。KL-6 は肺胞Ⅱ型上皮から産生分泌され、MUC1 ムチンに属するシアル化糖鎖抗原で、膜貫通性に細胞膜表面に直立して存在している<sup>2, 3)</sup>。SP-D は肺胞Ⅱ型上皮から産生されるサーファクタント蛋白の一つとして知られている。KL-6、SP-D は特発性肺線維症、膠原病関連間質性肺炎などの肺線維症、過敏性肺炎、サルコイドーシス、放射性肺炎、などで増加し、さらに活動性例ではより高値となる<sup>4-7)</sup>。

この血清 KL-6、SP-D は薬剤性肺炎の一部でも上昇する<sup>8-10)</sup>。KL-6 は、細菌性肺炎、マイコプラズマ肺炎、クラミジア・ニューモニエ肺炎、オウム病では、ほとんど異常値を示さないことがわかっている<sup>11)</sup> (図 4)。また、薬剤性肺炎によって上昇した血清 KL-6 が、軽快とともに低下することも報告されている (図 5)<sup>12)</sup>。血清 KL-6、SP-D は薬剤性肺炎の補助診断に利用できると考えられる。

注意点として、KL-6 は感染症であるニューモシスチス・カリニ (*Pneumocystis jirovecii*) 肺炎、一部のレジオネラ肺炎、広範囲の肺結核症、さらに肺胞蛋白症、肺腺癌で上昇を示すことがある<sup>13)</sup>。また、SP-D は喫煙者、細菌性肺炎、ニューモシスチス・カリニ肺炎<sup>14)</sup>、肺胞蛋白症などで上昇することがあり注意が必要である<sup>9)</sup>。

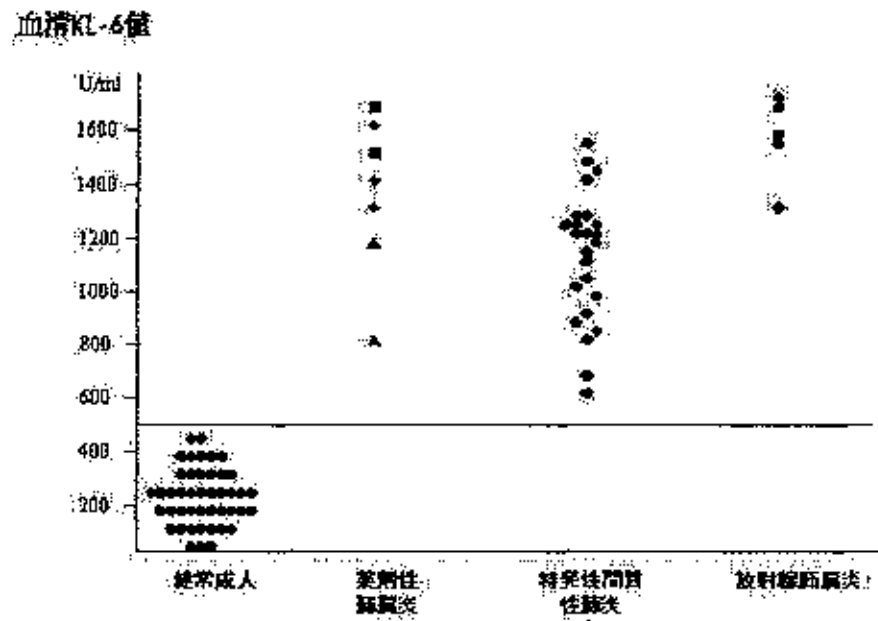


図4 各種疾患のKL-6値 (中島正光、河野修興、分子呼吸器病 8:453-458, 2004、より引用)

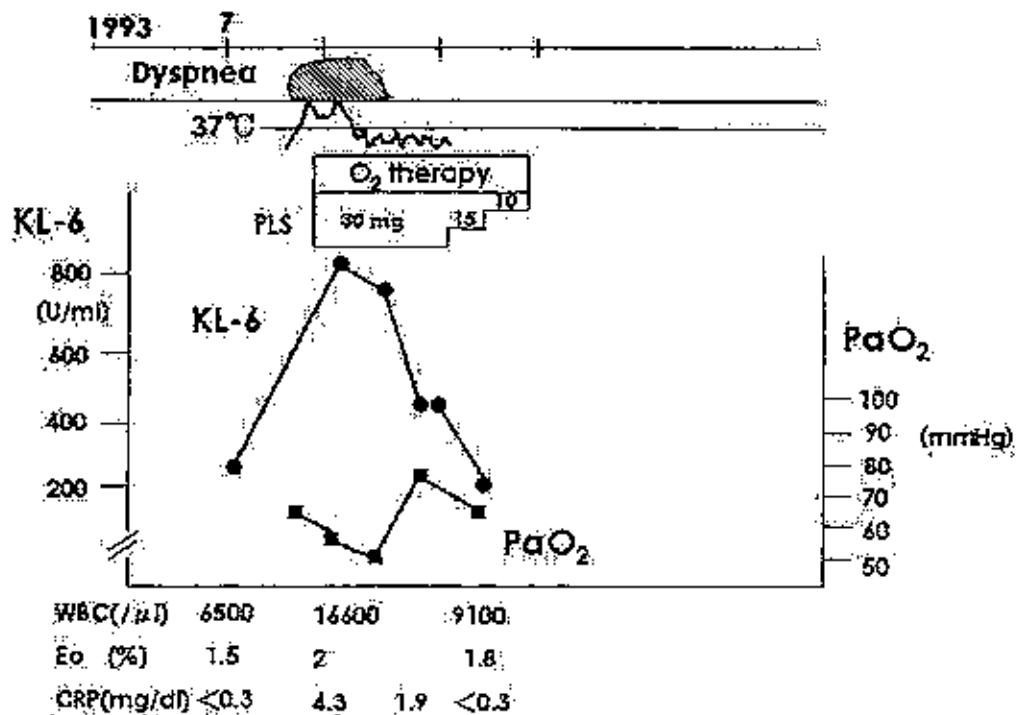


図5 薬剤性肺障害におけるKL-6値の推移（中島正光、真鍋俊明、見手倉久治、他、日胸疾会誌 35: 813-817, 1997より引用）

#### 4) 薬剤リンパ球刺激試験 (Drug lymphocyte stimulation test: DLST)

DLSTは、薬剤とリンパ球の反応を *in vitro* で検査し生体内での反応を推測しようとする検査である。陽性基準が数値として設定され信頼性のある検査として使われることがある。薬剤性肺炎の臨床的根拠がありDLSTが陽性であれば、その薬剤が原因であると診断されるのが現状である。しかし、DLSTには疑陰性率も高く、原因と考えられる薬剤のDLSTが陰性でも、その薬剤が原因ではないと結論することはできない。

DLSTの有用性についての検討はほとんどなく、さらに幾つかの問題点が指摘されている。その主なものは、疑陰性、疑陽性の問題（表23）<sup>15)</sup>、検査に使用する薬剤濃度の基準がない、不溶性薬剤の考慮が成されていない、またステロイド剤投与が検査に与える影響の検討がなされていないなどである。今後、さらなる検討が必要である。