

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）

（成人型呼吸窮迫症候群（成人型呼吸促迫症候群））

平成18年10月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○社団法人日本呼吸器学会マニュアル作成委員会

石坂 彰敏	慶應義塾大学医学部呼吸器内科教授
金澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座教授
河野 修興	広島大学大学院分子内科学教授
酒井 文和	東京都立駒込病院放射線診療科医長
榊原 博樹	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科・アレルギー科教授
谷口 正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター共同研究部長
巽 浩一郎	千葉大学医学部呼吸器内科助教授
土橋 邦生	群馬大学医学部保健学科基礎理学療法学講座教授
貫和 敏博	東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野教授
橋本 修	日本大学医学部呼吸器内科講師
福田 悠	日本医科大学解析人体病理学主任教授
本田 孝行	信州大学医学部病態解析診断学講座助教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部室長
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室助教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座助教授
小川 雅史	大阪市立大学医学部附属病院薬剤部副部長
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院副薬局長
笠原 英城	日本橋ファーマ(株)柳屋ビル薬局
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	京都大学医学部附属病院薬剤部
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学病院院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫 慶應義塾大学医学部長
市川 高義 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会運営幹事
犬伏 由利子 消費科学連合会副会長
岩田 誠 東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長
上田 志朗 千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原 忠 共立薬科大学薬学部生化学講座教授
栗山 喬之 千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
木下 勝之 社団法人日本医師会常任理事
戸田 剛太郎 財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地 正克 財団法人日本医薬情報センター理事
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※ 松本 和則 国際医療福祉大学教授
森田 寛 お茶の水女子大学健康管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）

英語名：ALI（acute lung injury）・ARDS（acute respiratory distress syndrome）
同義語：成人型呼吸窮迫症候群（成人型呼吸促迫症候群）

A. 患者の皆様へ



動脈の血液中に酸素が取り込みにくくなり、急な息切れや呼吸こきゅう困難こんなんなどが出現する「急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。

主に抗がん剤、抗リウマチ薬、血液製剤などでみられることから、何らかのお薬を服用していて、または輸血していて、次のような症状がみられた場合には、医師・薬剤師に連絡してください。

「息が苦しいせき たん」、「咳・痰がでる」、「呼吸がはやくなる」、「脈がはやくなる」

患者さんご自身、またはご家族による「気づき」が副作用の早期発見・早期対応（治療）につながることをご理解いただき、本マニュアルを参考に、副作用が疑われる場合には、医師・薬剤師に連絡してください。

1. 急性肺損傷（ALI）・急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）（ARDS）とは？

敗血症（血液中に細菌などが入って増殖する状態）や肺炎など

の経過中や、誤嚥^{ごえん}（食べ物などを飲み込む時に誤って気道に入ってしまうこと）や多発外傷^{たはつがいしょう}（体の複数の箇所^{こきゅうこんなん}に損傷を受けた状態）などの後に、急に息切れや呼吸困難^{こきゅうこんなん}が出現し、胸部のエックス線写真^{どうみやく}で左右の肺に（浸潤^{しんじゆん}）影がみられる病態を言います。動脈^{どうみやく}血液中の酸素分圧^{けつえきちゆう}（PaO₂）が低下し（低酸素血症^{ていさんそけっしょう}）、その程度に応じて、ALI または ARDS と呼ばれます。

注）同じような状態を示す病態に左心不全^{さしんふぜん}があり、しばしば判別（鑑別）が困難なこともあります。病態の発生メカニズムは全く異なります。

ALI あるいは ARDS の場合の低酸素血症に対しては、酸素吸入だけでは改善は不十分で、人工呼吸器^{じんこうこきゅうき}の装着を余儀なくされることも多く、予後の悪い病態です。

医薬品が関係する ALI または ARDS には、抗がん剤、抗リウマチ薬^{けつえきせいざい}などによるもの、また、血液製剤によるものがあります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「息が苦しい」、「咳・痰^{せき たん}がでる」、「呼吸がはよくなる」、「脈がはよくなる」 場合で、医薬品を服用している、または輸血している場合には、服薬等を中止して担当医師又は薬剤師に連絡をとり、すみやかに受診してください。

また、輸血中もしくは輸血後数時間以内に上記と同様の症状を認めた場合にも、すみやかに医師又は看護師などに連絡してください。



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

(1) 副作用の好発時期

医薬品により好発時期は異なる。

輸血関連急性肺障害 (TRALI: transfusion related acute lung injury) は輸血中に発生するものもあり、輸血開始後 6 時間 (多くは 1~2 時間) 以内に発生することが多く、投与後早期に発生する^{1), 2)}。

肺癌の分子標的薬ゲフィチニブでは 4 週間以内の急性肺障害・間質性肺炎の発生率および転帰死亡の発生率が 6 週以降より高い^{3), 4)}。ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎はどの時期でも発生があり得るが、投与開始後 4 週間までは入院に準ずる嚴重な経過観察が必要とされる。

抗不整脈薬のアミオダロンの肺障害は、投与後 1 ヶ月以降から 2~3 年に発生することが多い⁵⁾。

一般的に医薬品投与後いかなる時期でも ALI/ARDS が発生する可能性があり、肺障害発生時には医薬品が原因である可能性を検討すべきである。特に新たな医薬品の投与開始後早期には慎重な経過観察が必要である。

(2) 患者側のリスク

基礎疾患として間質性肺炎がある場合は、ALI/ARDS が発生しやすい^{6), 7), 8)}。間質性肺炎がある場合は、抗悪性腫瘍薬のゲムシタビン、イリノテカン、アムルビシンは使用が禁忌とされ、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビンは慎重投与とされている⁹⁾。分子標的薬のゲフィチニブや抗リウマチ薬のレフルノミドも間質性肺炎において慎重投与とされている⁹⁾。呼吸機能低下症例も肺障害が発生しやすい^{6), 7), 8)}。医薬品によるが、喫煙により発生のリスクが増加することがある (アスピリン¹⁰⁾、ゲフィチニブ³⁾ など)。ゲフィチニブに関して、男性の症例、PS (performance status) 2 以上の症例で、急性肺障害・間質性肺炎による死亡率が高くなるとの報告がある³⁾。ゲフィチニブでは欧米人で ALI/ARDS の発生が低頻度であり、人種差がある可能性が指摘されている⁸⁾。

(3) 投薬上のリスク因子

悪性腫瘍の場合、放射線療法との併用または放射線療法終了後早期の抗悪性腫瘍薬投与で ALI/ARDS の発生のリスクが増加する^{6), 7), 8)}。ゲムシタビンは放射線療法との併用は禁忌とされている⁹⁾。また、単独の投与より、多剤併用投与でリスクが増加すると考えられる^{6), 7), 8)}。ALI/ARDS については、血中濃度がある一定の値を超えると発生しやすい医薬品（アスピリン：30 mg/dL 以上¹⁰⁾ など）、一日の投与量がある量を超えると発生しやすい医薬品（アミオダロン：400 mg/day 以上⁵⁾ など）、累積投与量がある量を超えると発生しやすい医薬品（ブスルファン：500 mg 以上¹¹⁾ など）がある。

（４）患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

咳嗽、労作時呼吸困難、発熱、易疲労感などから疑うが、初期症状は非特異的である。

（５）早期発見に必要な検査と実施時期

肺拡散能 (DLco) の経時的な測定が早期発見に有用であるとする報告がある^{6), 7), 8)}。酸素飽和度 (Spo₂)、動脈血酸素分圧 (Pao₂)、肺泡気・動脈血ガス分圧較差 (A-aDo₂) の定期的な測定も有用であると考えられる。

リスクが高い症例の定期的な胸部エックス線写真、症状がある症例に対する胸部エックス線写真は重要である。胸部エックス線写真で正常に見えても、胸部 CT、特に高分解能 CT (HRCT) で陰影を検出できる場合があるので、肺障害の発生が疑われたら HRCT を積極的に施行する^{6), 7), 8)}。荷重の影響との鑑別に腹臥位 HRCT が有用な場合がある。

採血検査では、炎症の指標として白血球数・赤沈・CRP、肺障害の指標として非特異的であるが LDH、アレルギーの指標として好酸球数と IgE、間質性肺炎の指標として KL-6 と SP-D、が有用である¹²⁾。上記の各種指標を医薬品の投与前と投与後に定期的に、特に早期は頻回に検査することが望ましい。

2. 副作用の概念

急性肺損傷 (ALI)・急性呼吸窮迫症候群 (急性呼吸促迫症候群) (ARDS) とは、敗血症や肺炎などの経過中や誤嚥や多発外傷などの後に、急性に息切れ・

呼吸困難が出現し、胸部エックス線写真で左右の肺に（浸潤）影がみられる病態をいう。動脈血液中の酸素分圧（ Pao_2 ）が低下し（低酸素血症）、その程度に応じて、ALI または ARDS と呼ばれる。この場合の低酸素血症に対しては、酸素吸入のみでは改善は不十分で、人工呼吸器の装着を余儀なくされ、また治療が効かないことも多く、死亡率が約 40%と予後の悪い病態である。

（１）自覚症状

咳嗽、発熱、呼吸困難、易疲労感などがあるが、非特異的である。

（２）他覚症状・所見

咳嗽、発熱、頻呼吸、肺野の聴診で捻髪音の聴取などがある。

（３）臨床検査所見

酸素化およびガス交換の状態を反映する指標として Spo_2 と Pao_2 の低下、 $A-aDo_2$ の開大を認める。呼吸機能検査では $DLco$ の低下を認め、障害が進行した症例では肺活量(VC)が低下する^{6), 7), 8)}。血液検査では、炎症の指標として白血球数の増加、血沈および CRP の上昇、肺障害の指標として非特異的であるが LDH の上昇、アレルギーの指標として好酸球の増加、IgE の上昇、間質性肺炎の指標として KL-6 と SP-D の上昇を認める¹²⁾。

（４）画像検査所見

医薬品による肺障害では種々の陰影を呈するが、ALI/ARDS となった症例では胸部エックス線写真、または胸部 CT で両側びまん性に浸潤影またはすりガラス陰影を呈する^{6), 7), 8)}。アミオダロンではヨードを含むため、胸部 CT で高い吸収値を示す浸潤影を認める⁵⁾。

（５）病理検査所見

ALI/ARDS の病理組織像は、肺水腫またはびまん性肺胞傷害(DAD: diffuse alveolar damage)を呈する。DAD の基本的組織像は^{13), 14), 15), 16)}、発症後約 1 週間を境に浸出期と器質化期に分けられる。初期は高度な肺胞上皮傷害、内皮傷害により肺胞上皮の壊死、アポトーシスが起こり、肺胞上皮—毛細血管

のバリアが破綻し、肺胞腔内に上皮細胞崩壊物と高濃度の血漿成分の浸出が加わり、硝子膜が形成される。発症後 1 週間が経過すると、間質の線維芽細胞の活性化と、肺胞腔内の線維芽細胞の増殖が起こる。線維芽細胞は細胞外基質を豊富に産生し、改善されない場合は、肺胞道以下の末梢気腔の虚脱、肺胞道領域の膠原線維の沈着が起こる。表 1 に DAD を発生する医薬品を、表 2 に肺水腫を発生する医薬品を示す¹⁷⁾。

(6) 発生機序

医薬品投与によって生成される活性酸素による障害、細胞毒性がある医薬品による直接的な肺胞毛細血管内皮細胞障害、細胞内へのリン脂質の蓄積、免疫学的な機序による障害などが、発生の機序として考えられている^{6), 7)}。

(7) 医薬品ごとの特徴

抗悪性腫瘍薬は直接的な細胞障害を生じることが多い。ニトロフアントインなどの慢性的な投与で、活性酸素による障害が生じる^{6), 7)}。アミオダロンなどの陽イオン性の医薬品で、細胞内のリン脂質の蓄積による障害が生じる⁵⁾。輸血関連急性肺障害(TRALI)では、供血者とくに多産の女性の供血者の抗白血球抗体に受血者の白血球が反応するタイプのものが 90%であるとされている^{1), 2)}。

(8) 副作用発現頻度⁹⁾

抗悪性腫瘍薬および分子標的薬ではブレオマイシン 10.2%、ゲフィチニブ 5.81%、ビノレルビン 2.45%、アムルビシン 2.20%、ゲムシタビン 1.50% とする報告がある。個々の医薬品の投与の実数を正確に把握することは困難であるため、肺障害の発生頻度も正確に把握することが困難である。

3. 副作用の判別基準

胸部エックス線写真または胸部 CT で両側の air space consolidation (肺胞性浸潤影) あるいはすりガラス影を認め、心原性であることが否定され、 Pao_2/FiO_2 300mmHg 以下で ALI、その内 Pao_2/FiO_2 200mmHg 以下は ARDS と診断する^{6), 7), 8), 18)}。

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⁸⁾。

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（鑑別）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上がる。

膠原病などに対して免疫抑制剤が投与されている場合は、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上がる。

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、気管支肺胞洗浄（BAL: broncho alveolar lavage）と経気管支肺生検(TBLB: trans bronchial 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 を行うことも検討する。

左心不全による急性肺水腫が鑑別に挙がる場合もあるが、臨床徴候、心臓超音波検査、血液検査で BNP 値が参考になる。心疾患がある症例の不整脈に対して投与されたアミオダロンによる肺障害との鑑別には Ga シンチが有用である^{5), 6)}。

5. 治療方法

原因と考えられる医薬品の投与を中止することが重要である^{7), 8), 15)}。

ALI/ARDS にまで肺損傷が進展した症例においては、副腎皮質ステロイド剤の投与も必要となる。メチルプレドニゾロン 1000 mg を 3 日間投与（ステロイドパルス療法）し、その後プレドニゾロン 1 mg/kg を投与する^{7), 8), 18)}。肺損傷の改善が不十分であれば、メチルプレドニゾロンのステロイドパルス療法を繰り返す。ステロイド抵抗例に対しては、シクロフォスファミドなどの免疫抑制剤の併用も考慮するが、免疫抑制剤に関しても薬剤性肺障害の報告がある¹⁸⁾ので慎重に検討する。またステロイド抵抗例に対しては、PMX-F(polymyxin B-immobilized fiber) を用いた血液浄化療法¹⁸⁾ や PMMA(polymethyl

methacrylate) 膜による持続的血液濾過透析 (CHDF: continuous hemodiafiltration)¹⁸⁾も一部の施設においては検討してもよいと考えられる。

6. 典型的症例概要²⁰⁾

【症例】

70 歳代の女性

乳癌の再発肝転移および鎖骨上窩リンパ節転移に対してドセタキセル+ゲムシタビンの化学療法に G-CSF も併用され治療中であった。

入院 5 日前より呼吸困難を自覚していた。4 年前に乳癌で右乳房切除術を施行され、術後局所に放射線療法を施行された。手術の 2 年後に肝転移および鎖骨上窩リンパ節転移で再発し、シクロホスファミド+ミトキサントロン+5-FU の化学療法を施行され部分寛解となった。5 ヶ月前に腫瘍が再度増大し、ドセタキセル 75 mg/m², day 1+ゲムシタビン 800 mg/m², days 1 and 8 を 3 週間毎の二次化学療法を開始した。2 コース目にグレード 3 の好中球減少を認めためたため、両薬剤の量を 25%減量し、day 8 のゲムシタビンは中止し、day 5 から day 10 まで G-CSF を併用し、2 コース目と 3 コース目を施行した。両コースとも薬剤投与 1 週間後に咳嗽、軽度の胸部不快感、微熱を認めていた。入院の 2 週間前に 4 コース目の化学療法が施行された。入院 5 日前、第 4 コースの 10 日目に、激しい咳嗽と呼吸困難を自覚し徐々に悪化した。

入院時に体温 37.3°C、血圧 120/70 mmHg、脈拍 90/分、呼吸数 36/分であった。両肺野で広範に吸気時に断続性ラ音を聴取したが、頸静脈怒張や下腿の浮腫などの心不全を示唆する所見は認めなかった。鎖骨上窩リンパ節は縮小し、肝は触知しなかった。動脈血液ガスでは Pao₂ 37.4 mmHg, Paco₂ 37.2 mmHg, pH 7.4, HCO₃⁻ 25 mmol/L, Sao₂ 77%と著明な低酸素血症を認め、胸部エックス線写真では両側びまん性の浸潤影を認めた。心電図は洞性頻脈で心エコーでは左室の機能は良好で、駆出率は 70%で、左室拡張末期径は 41 mm と正常であった。WBC 8,000/μL, Hb 12.2 g/L, Plt 126,000 /μL, LDH 500 IU/L で他の生化学検査はほぼ正常であった。CA15-3 は 60 U/mL から 48 U/mL へ低下していた。喀痰の細菌、抗酸菌の塗抹および培養検査は陰性で、血液培養も陰性で、各種日和見感染症の血清学的検査も陰性であった。呼吸状態が不良のため気管

支鏡検査は施行できなかった。

薬剤による ALI/ARDS と考え、プレドニゾン 50 mg を 1 日 2 回点滴し、利尿剤フロセミド 20 mg を静注した。第 2 病日には臨床症状が改善し、第 3 病日には胸部エックス線写真の浸潤影が改善した。プレドニゾンは漸減し、第 13 病日に動脈血液ガスで Pao_2 76.8 mmHg, $Paco_2$ 36.0 mmHg, pH 7.39, HCO_3^- 23 mmol/L, Sao_2 90.5% まで改善し退院した。



図 1. 入院時胸部エックス線写真

7. その他早期発見・早期対応に必要な事項

(1) 輸血関連急性肺障害 (TRALI) について²¹⁾

TRALI は、輸血中若しくは輸血後 6 時間以内（多くは 1~2 時間以内）に起こる重篤な非溶血性輸血副作用である。その本態は非心原性肺水腫であり、ALI/ARDS の基礎疾患となりうる病態である。臨床症状及び検査所見では、呼吸困難、低酸素血症、胸部エックス線写真上の両側肺水腫影のほか、発熱、血圧低下を伴うこともある。発症要因に関しては、輸血の血液中若しくは患

者の血液中に存在する抗白血球抗体が病態に関与している可能性があり、その他製剤中の脂質の関与も示唆されている。臨床の現場で TRALI の認知度が低いことや発症が亜急性であることから、見過ごされている症例も多いと推測される。TRALI の場合には、心不全の治療に有効な利尿剤はかえって状態を悪化させることもあるため、治療に際しては、輸血の過負荷による心不全 (volume overload) との鑑別は特に重要である。

TRALI の治療に特異的なものはないが、酸素療法、人工呼吸管理を含めて早期より適切な全身管理を行う必要がある。なお、当該疾患が疑われた場合は、血漿中の抗顆粒球抗体や抗 HLA 抗体の有無について検討する。

(2) 急性間質性肺炎 (AIP) と ALI/ARDS との鑑別

原因が不明である特発性間質性肺炎 (IIPs) の中に急性に発症する急性間質性肺炎²²⁾と呼ばれる病態がある。薬剤性肺障害の中にも AIP と類似の病態を呈する場合がある。AIP は、別名、idiopathic ARDS とも呼ばれ、ALI/ARDS との鑑別が困難な事が多いが、鑑別点として以下の幾つかが挙げられる。

ALI/ARDS :

- ・ 両側胸水を認めることがある。
- ・ 胸部で水泡音を聴取する。
- ・ 気管支肺胞洗浄液で好中球の割合が高い。

AIP :

- ・ 胸部で捻髪音を聴取する。
- ・ 比較的早期から牽引性気管支拡張像を認める²³⁾。
- ・ 気管支肺胞洗浄液でしばしばリンパ球の割合が高い²²⁾。

(3) ALI/ARDS の疾患感受性

最近、angiotensin converting enzyme (ACE) の I/D 遺伝子多型が ALI/ARDS の発症・重症化に関係していると報告²⁴⁾された。Insertion (I) および deletion (D) アリルは、各々、ACE 活性を低下および上昇させる。ACE 活性の上昇は angiotensin II の活性を高め、肺血管の収縮やリモデリングを惹起すると考えられている。ARDS(96 例)を ICU 入室の非 ARDS 症例、健康人などと比較検討した結果、DD 型では ARDS を発症する頻度が高く、予後が不良で

あった。今後もこの方面の研究の発展が望まれる。

8. 引用文献・参考資料

○引用文献

- 1) Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al : Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood*. 101: 454-462 (2003)
- 2) Kopko PM : Transfusion-related acute lung injury. *Brit J Haematol*. 105: 322-329 (1999)
- 3) 吉田茂 : ゲフィチニブ プロスペクティブ調査 (特別調査) 結果報告 医薬ジャーナル 41: 140-157 (2005)
- 4) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. : Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 361: 137-139 (2003)
- 5) Fraire AE, Guntupalli KK, Greenberg SD, et al. : Amiodarone pulmonary toxicity: A multidisciplinary review of current status. *South Med J*. 86: 67-77 (1993)
- 6) Fraser RS, Muller NL, Colman N, et al. : Pulmonary Disease Caused by Toxins, Drugs, and Irradiation: Drugs. In: Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest. 4th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2537-2583 (1999)
- 7) Limper AH. : Drug-Induced Pulmonary Disease. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Fourth Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia: 1888-1912 (2005)
- 8) 吉澤靖之 編 : 薬剤による呼吸器障害 東京 克誠堂出版 (2005)
- 9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp>)
- 10) Heffner JE, Sahn SA : Salicylate-induced Pulmonary Edema. *Ann Intern Med*. 95: 405-409 (1981)
- 11) Cooper JAD, White DA, Matthay RA, et al : Drug-induced pulmonary disease. Part 1. Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis*. 133: 321-340 (1986)
- 12) Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, et al : Circulating KL-6 levels in patients with drug-induced pneumonitis. *Thorax*. 58: 872-875 (2003)
- 13) Meyers JL. : Pathology of Drug-induced Lung Disorders. In: Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease. 3rd ed. W.B. SAUNDERS COMPANY, Philadelphia: 81-111 (1997)
- 14) Flieder DB, Travis WD. : Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med*. 25: 37-45 (2004)
- 15) Limper AH. : Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med*. 25: 53-64 (2004)
- 16) Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, et al : The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 126:171-182 (1987)
- 17) PNEUMOTOX ON LINE (<http://www.pneumotox.com>)
- 18) 社団法人日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会 編 : ALI/ARDS 診療のためのガ

イドライン、秀潤社 東京(2005)

- 19) Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, et al. : Lung toxicity with cyclophosphamide use: Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med.* 154: 1851-1856 (1996)
- 20) Briasoulis E, Froudarakis M, Milionis HJ, et al : Chemotherapy-induced noncardiogenic pulmonary edema related gemcitabine plus docetaxel combined with granulocyte colony-stimulating factor support. *Respiration.* 67: 680-683 (2000)
- 21) 「血液製剤の使用にあたって」(第3版)、輸血療法の実施に関する指針・血液製剤の使用指針、VIII 輸血(輸血用血液)に伴う副作用・合併症と対策 12) (1) 即時型 株式会社じほう: p15 (2005)
- 22) American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 165: 277-304 (2002)
- 23) Johkoh T, Muller NL, Taniguchi H, et al. : Acute interstitial pneumonia : thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology.* 211: 859-863 (1999)
- 24) Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, et al. : Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 166: 646-650 (2002)

表 1. びまん性肺胞傷害(DAD: diffuse alveolar damage)を発生する薬剤¹⁷⁾

アセチルサリチル酸	インターフェロン γ
アミオダロン	メトトレキサート
BCG 療法	モルヒネ
ブレオマイシン	ニトロフランチン
カルバマゼピン	ニトロソウレア
シクロフォスファミド	プランルカスト
シタラビン	放射線療法
エトポシド	シンバスチン
ゲフィチニブ	シロリムス
ゲムシタビン	チクロピジン

表2. 肺水腫を発生する薬剤¹⁷⁾

アセチルサリチル酸	フルバスタチン	OKT3
アミオダロン	蛍光色素	オルニプレッシン
アドレナリン	G(M)-CSF	パラアミノサリチル酸
アルブミン	ゲムシタビン	フェニールブタゾン
アミトリプチリン	ハロペリドール	フェニレフリン
アンホテリシンB	ヘパリン	ピオグリタゾン
抗リンパ球グロブリン	ヘロイン	ポリエチレングリコール
抗うつ薬	ヒドロクロールサイアザイド	プロポフォール
アルセニックトリオキサイド	イブプロフェン	プロポキシフェン
β 刺激薬	免疫グロブリン	プロプラノロール
ブレオマイシン	インジナビール	プロスタサイクリン
輸血	インスリン	プロピルチオウラシル
ブプレノルフィン	インターロイキン2	プロタミン
カルバマゼピン	造影剤	ピリメタミン—スルファドキシム
カルムスチン	イリノテカン	キニーネ
セレコキシブ	ケタミン	放射線療法
クロールヘキサミド	ロイプロレリン	レチノイックアシッド
クロールプロマジン	リドカイン	リトドリン
シタロプラム	脂肪乳剤	ロフェコキシブ
クロミフェン	メドロキシプロゲステロン	ロシグリタゾン
コルヒチン	メタミゾール	サルブタモール
コトリモキサゾール	メタドン	ストレプトキナーゼ
シクロホスファミド	メトトレキサート	スルファミド—スルフォナミド
シクロスポリン	ミコナゾール	スルファサラジン
シタラビン	ミノサイクリン	タモキシフェン
サイトカイン	マイトマイシンC	テルブタリン
デフェロキサミン	モルヒネ	チアゾリジンジオン
デキサメサゾン	ミコフェノール酸モフェチル	TNF-α
デキストラン	ナルブフィン	トリアゾラム
ジルチアゼム	ナロキサン	トログリタゾン
エルゴメトリン	ナフタゾリン	バソプレッシン
エリスロマイシン	ニカルジピン	ビンブラスチン
エチクロビノール	一酸化窒素	ビノレルビン
エトレチネイト	ニトロフランチン	
フルダラビン	ニトログリセリン	

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位5位）を列記したもの。

注)「件数」とは、症例数ではなく、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 9.0 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成16年度 (平成17年7月集計)	急性呼吸窮迫症候群	塩酸ゲムシタビン	6
		塩酸シプロフロキサシン	5
		タクロリムス水和物	4
		人赤血球濃厚液(放射線照射)	3
		アスピリン	3
		その他	50
		合計	71
	輸血関連急性肺障害	人赤血球濃厚液	11
		人血小板濃厚液(放射線照射)	11
		人赤血球濃厚液(放射線照射)	6
		シクロスポリン	3
		人全血液	1
その他		1	
	合計	33	

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 9.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集（MedDRA）」は、医薬品規制等に使用される医学用語（副作用、効能・使用目的、医学的状态等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成11年12月28日付け医薬安第164号、医薬審第1843号厚生省医薬安全局安全対策課長、審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
【肺損傷】 ○PT：基本語 (Preferred Term) 肺損傷	Lung injury
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 肺損傷	Lung injury
【急性呼吸窮迫症候群】 ○PT：基本語 (Preferred Term) 急性呼吸窮迫症候群	Acute respiratory distress syndrome
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) ARDS 急性呼吸窮迫症候群 成人 RDS 成人呼吸窮迫症候群 成人呼吸窮迫症候群 成人呼吸窮迫症候群 成人呼吸窮迫症候群 ショック肺 成人サーファクタント欠乏症候群 成人呼吸症候群 成人呼吸窮迫症候群 成人呼吸窮迫症候群	A.R.D.S Acute respiratory distress syndrome Adult RDS Adult respiratory distress syndrome Adult respiratory stress syndrome Distress respiratory syndrome adults Respiratory distress syndrome adult Shock lung Surfactant deficiency syndrome adult Syndrome adult respiratory Syndrome adult respiratory distress Syndrome respiratory distress adult
【輸血関連急性肺障害】 ○PT：基本語 (Preferred Term) 輸血関連急性肺障害	Transfusion-related acute lung injury
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 輸血関連急性肺障害	Transfusion-related acute lung injury