

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

肺水腫

平成 2 1 年 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内科学教室（呼吸器内科）教授
金澤 寛	埼玉医科大学呼吸器内科教授
※久保 惠嗣	信州大学医学部内科学第一講座教授
河野 修興	広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子内科学教授
酒井 文和	埼玉医科大学国際医療センター放射線科教授
榊原 博樹	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科学教授
谷口 正実	国立病院機構相模原病院部長
巽 浩一郎	千葉大学医学部呼吸器内科教授
中澤 次夫	群馬大学名誉教授
貫和 敏博	東北大学大学院呼吸器病態学教授
橋本 修	日本大学医学部呼吸器内科教授
福田 悠	日本医科大学大学院医学研究科解析人体病理学教授
本田 孝行	信州大学医学部病態解析診断学講座教授

※委員長（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部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大浜 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長

小池	香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
小林	道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
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	国立病院機構宇都宮病院薬剤科長
高柳	和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
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	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部内科教授
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学名誉教授
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	慶應義塾大学薬学部長
栗山	喬之	千葉大学名誉教授
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	獨協医科大学特任教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※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。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

肺水腫

英語名 : pulmonary edema

同義語 : 肺浮腫

A. 患者の皆様へ



ここで紹介している副作用は、まれなもので、必ずおこるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡して下さい。

肺に血液の液体成分が血管の外にしみ出してたまる肺浮腫は、医薬品の服用によっても起こる場合があります。医薬品の投与後に、急に、次のような症状が見られた場合には、直ちに医師・薬剤師に連絡して下さい。

「息が苦しい」、「胸がゼーゼーする」、「咳・痰^{せき たん}がでる」、「呼吸がはやくなる」、「脈がはやくなる」

1. 肺水腫とは？

肺水腫とは、肺で血液の液体成分が血管の外へ滲み出した状態をいいます。肺に液体成分がたまるため肺から酸素を取り込むことができづらくなり呼吸が苦しくなります。

一般的に臨床でよくみられる肺水腫は、大きく、2つあります。心臓弁膜症や心筋梗塞など、心臓の病気が原因となって起こるもので、一般に、急性左心不全、あるいは、心原性肺水腫と呼ばれています。もう一つは、急性肺損傷 (ALI)・急性呼吸窮迫 (促迫) 症候群 (ARDS) と呼ばれている肺水腫です。このタイプについては、「急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群」のマニュアルを参照して下さい。

薬剤に強く関係するものとして、毛細血管漏出症候群に伴う肺水腫があります。これは、主として、アレルギー性機序により、全身の毛細血管で蛋白や水分の漏出がおこり、全身のむくみとともに、肺水腫がおこります。非常に稀な疾患です。原因となる薬剤の投与数時間以内に肺水腫を引き起こします。

医薬品が関係する肺水腫 (薬剤性肺水腫) は、ALI/ARDS 以外では、心原性肺水腫を示す薬剤としては心臓の機能障害を起す薬剤、毛細血管漏出症候群に伴うものとしては、免疫抑制薬、抗がん薬などがあります。

2) 早期発見と早期対応のポイント

医薬品の投与後に、急に、「息が苦しい」、「胸がゼーゼーする」、「咳・痰がでる」、「呼吸がはやくなる」、「脈がはやくなる」などの症状に気づかれた場合は、服薬等を中止して担当医師に連絡をとり、とにかくすみやかに病院を受診して下さい。

左心不全による肺水腫では、特に、横になると息苦しいため起き上がって座位を取ったり（起座呼吸）、夜中に突然息苦しくて目が覚めたり（発作性夜間呼吸困難）、ピンク色（薄い血液の色）の泡状の痰（泡沫痰）が出ます。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

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 (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、疑義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 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。気管支肺胞洗浄 (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、肺胞性浸潤影 (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。

(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・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 1、表 2)

表 1 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	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
ノルエピネフリン	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	イソクスプリン
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
ニフェジピン	G: 向精神薬・抗不安薬・睡眠薬	エチオドール
D: 血漿増量剤	ハロペリドール	デキストラン
アルブミン	アミトリプチリン	有毒ガス吸入
血漿蛋白製剤	クロルジアゼポキシド	窒素酸化物
等張性・高張性輸液剤	エトクロルビノール	ホスゲン
E: 副腎皮質ステロイド	フルラゼパム	酸素中毒

表2 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) (Recomblant 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

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) 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、同様の症状と胸写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、プロポキシフェン）

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⁾。

表3 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内側を結ぶ線、正常は 48 ±5mm)

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 3)、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 90 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 90 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¹²⁾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 MTX 8mg/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/μL (Neu 73%、Lym 10%、Eosino 1%)、RBC 434 万/μL、Hb 14.6 g/dL、Plt 15.4 万/μL、CD4+Lym 490 /μL。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