

図3 臨床経過

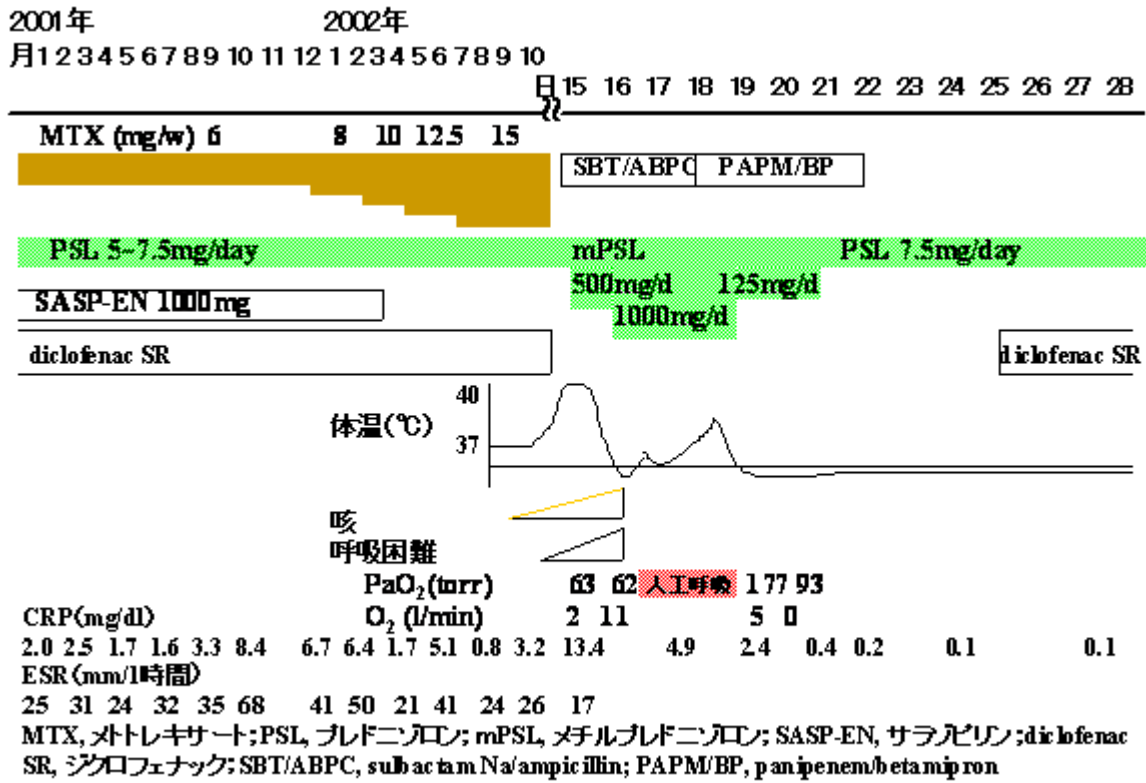
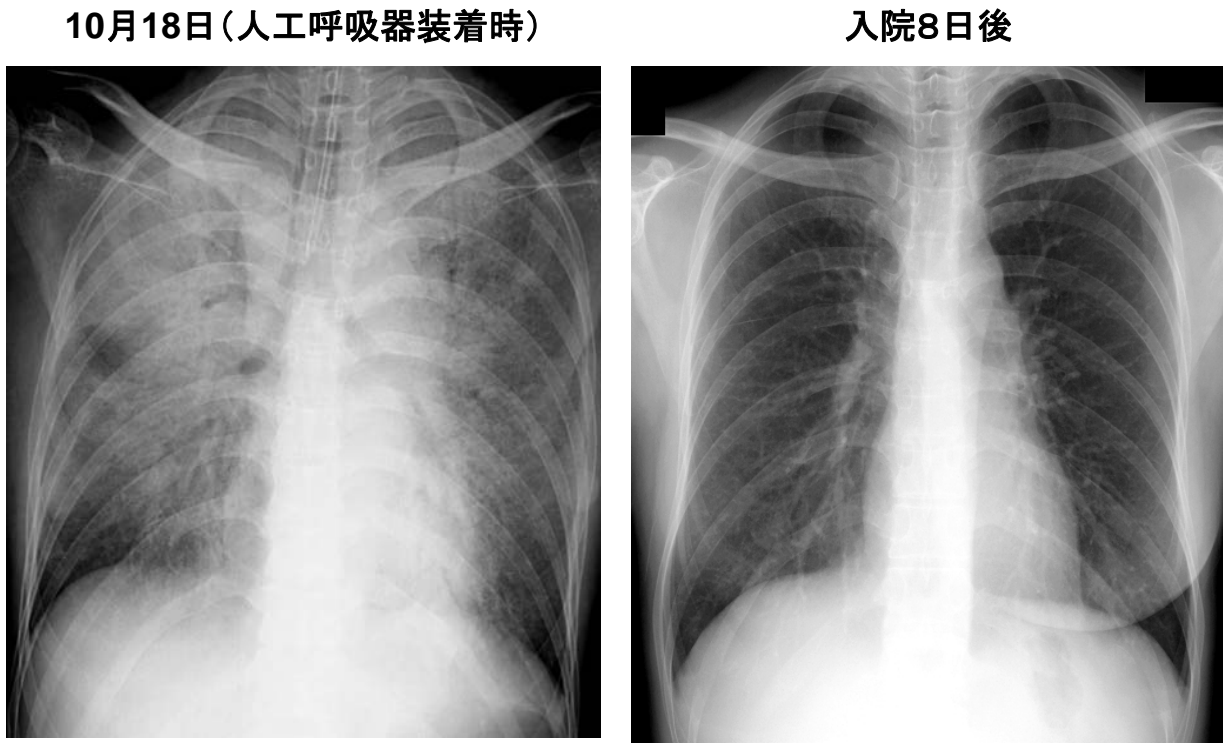


図4 胸部エックス線写真(Ⅱ)



MTX 肺障害には、急性間質性肺炎(過敏性肺炎類似の病態)、肺線維症、胸膜病変、肺結節(肉芽腫形成)、非心原性肺水腫が知られている¹²⁾。鑑別診断として、原病の悪化(リウマチ肺など)および *Pneumocystis jirovecii* などの日和見感染症があげられる。

本例は、画像所見の特徴および速やかな消失、BAL を含む各種の検査より、非心原性肺水腫の病態を呈したと考えられる。

7. その他の早期発見・早期対応に必要な事項

(1) 毛細血管漏出症候群(Clarkson 症候群)¹³⁾

血圧低下、低アルブミン血症および血液濃縮の3徴候が反復性にみられる症候群⁵⁾である。一般的にIgG部類のモノクローナルの免疫グロブリン異常症が殆どの症例で見られる。全身の微小血管の内皮細胞の透過性亢進が起こり、血中の蛋白と水分が血管外に漏出することによるものと推定されている。IL-2受容体陽性の単核球が末梢血に出現し、CD8⁺のTリンパ球が病変の血管周囲に浸潤し、IL-2による病変と類似の所見を示したことから、活性化リンパ球による内皮細胞障害との報告がある。分子量900kDa以下の蛋白、電解質、水は血管外間質へ漏出し、ヘマトクリットは70%以上にも及ぶ。循環血液量は30%にまで減少する。一般に、肺血管系の透過性は保たれることが多く、肺水腫は回復期を除き稀とされる。

薬剤による毛細血管漏出症候群で肺水腫を来たした症例は、シクロスポリン(cyclosporin A)¹⁴⁾、ゲムシタビン(gemcitabine)¹⁵⁾、インターロイキン-2(interleukin-2)¹⁶⁾、granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)¹⁷⁾、などで報告されている。

(2) カテコラミン肺水腫¹⁸⁾

ノルアドレナリン投与により心筋炎に類似した心筋障害がみられ、カテコラミンを過剰に投与した実験動物や、治療の過程でやむを得ず過量に投与された症例、くも膜下出血を代表とする脳血管障害や褐色細胞腫に伴ってカテコラミンが大量に分泌されたことによって心筋障害が生じることが知られている。病因としては α 受容体を介した冠状動脈収縮によって β 受容体のダウンレギュレーションが関係すると考えられている。肺水腫は、この心筋障害に加え、肺血管への収縮作用が加わるとされている。薬物療法には、 α 遮断薬やアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)による管理が必要である。

8. 引用文献・参考資料

- 1) (財)日本医薬品情報センター (JAPIC) 発行: 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第1集、pp.181-196、JAPIC、2007。http://www.info.pmda.go.jpからも検索可能。
- 2) Hffner JE, Sahn SA: Salicylate-induced pulmonary edema. *Ann Intern Med* 95:405-409, 1981
- 3) Fraine AE, Guntupalli KK, Greenberg DS, et al: Amiodarone pulmonary toxicity: A multidisciplinary review of current status. *South Med J* 86:67-77, 1993
- 4) Cooper JAD, White DA, Matthay RA, et al: Drug-induced pulmonary disease. Part 1. Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133:321-340, 1986
- 5) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al: Rapid measurements of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347:161-167, 2002
- 6) 久保恵嗣: 2) 肺循環障害の臨床、(1)肺水腫 (pulmonary edema)、杉本恒明、矢崎義雄(総編集)、内科学 第9版、pp.737-739、朝倉書店、東京、2007
- 7) Lee-Chiong T. Jr, Matthay RA: Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 25:95-104, 2004
- 8) 立川洋一、御厨美昭: 特集 薬物性呼吸器障害 肺水腫. *医薬ジャーナル* 31:2225-2229, 1995
- 9) 石川博一、大塚盛男、関沢清久: 4. 薬剤惹起性肺水腫、吉澤 靖之(編): 薬剤による呼吸器障害 克誠堂出版、pp44-50、東京、2005
- 10) 日本呼吸器学会 NPPV ガイドライン作成委員会 (編): NPPV (非侵襲的陽圧換気療法) ガイドライン、南江堂、東京、2006
- 11) 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
- 12) Iikuni N, Iwami S, Kasai S, ET al: Noncardiogenic pulmonary edema in low-dose oral methotrexate therapy. *Intern Med* 43: 846-851, 2004
- 13) Chihara R, Nakamoto H, Arima H, et al: Systemic capillary leak syndrome. *Intern Med* 41:953-956, 2002
- 14) Mackie FE, Umetsu D, Sarwal MM, et al: Pulmonary capillary leak syndrome with intravenous cyclosporin A in pediatric renal transplantation. *Pediatric Transplantation* 4:35-38, 2004
- 15) Biswas S, Nik S, Corris PG: Severe gemcitabine-induced capillary-leak syndrome mimicking cardiac failure in a patients with advanced pancreatic cancer and high-risk cardiovascular disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 16:577-579, 2004
- 16) Quan W Jr, Ramirez M, Taylor C, et al: Administration of high-dose continuous infusion interleukin-2 to patients age 70 over. *Cancer Biother Radiopharm* 20:11-15, 2005
- 17) Deeren DH, Zachee P, Malbrain ML: Granulocyte colony-stimulating factor-induced capillary leak syndrome confirmed by extravascular lung water measurements. *Ann Hematol* 84:89-94, 2005
- 18) Fack MR, Matthay MA: Pulmonary Edema and Acute Lung Injury. In: Murray JF and Nadel JA (eds): *Textbook of Respiratory Medicine*, 3rd ed., pp.1575-1629, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2000

別表 添付文書に肺水腫が記載されている主な原因医薬品

薬効分類	医薬品名
中枢神経系用薬	
全身麻酔剤	プロポフォール
非ステロイド性抗炎症剤	
アリアル酢酸系	マレイン酸プログルメタシン
インドール酢酸系	インドメタシン アセメタシン
鎮けい剤	
筋緊張緩和剤	チザニジン塩酸塩
鎮痛剤	
α 2 作動性鎮痛剤	デクスメトミジン塩酸塩
中枢性鎮痛剤	ブプレノルフィン塩酸塩
麻薬拮抗剤	ナロキソン塩酸塩
循環器官用薬	
短時間作用型 β 1 遮断剤	エスマロール塩酸塩
ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤	ニカルジピン塩酸塩
血圧降下剤	ベンチルヒドロクロロチアジド・レセルピン配合剤 レセルピン・塩酸ヒドララジン配合剤
スルホンアミド系降圧利尿剤	クロルタリドン
チアジド系降圧利尿剤	トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド ベンチルヒドロクロロチアジド
非チアジド系降圧利尿剤	メチ克蘭 メフルシド
ホルモン剤	
副腎髄質ホルモン剤	アドレナリン
血圧上昇剤	ノルアドレナリン
ゴナドトロピン製剤	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
性腺刺激ホルモン製剤	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
泌尿生殖器官及び肛門用薬	
切迫流・早産治療 β 2 刺激剤	リトドリン塩酸塩
鎮痙剤, 子宮収縮抑制剤	硫酸マグネシウム・ブトウ糖

骨吸収抑制剤

ビスホスホネート系

ゾレドロン酸水和物

パミドロン酸二ナトリウム

血液・体液用薬

電解質補液

開始液

キシリトール加開始液

キシリトール加開始液

電解質輸液

維持液

複合糖加電解質維持液

複合糖加維持液

電解質輸液

ブドウ糖加維持液

電解質・キシリトール輸液

キシリトール加維持液

血液代用剤

酢酸維持液

酢酸維持液(ブドウ糖加)

中心静脈用輸液

高カロリー輸液用アミノ酸・糖・電解質製剤

電解質・糖質輸液

高カロリー輸液用基本液

代用血漿剤

デキストラン 40・乳酸リンゲル液

細胞外液補充液

酢酸リンゲル液

酢酸リンゲル液(ブドウ糖加)

体液用剤

術後回復液

脱水補給液

乳酸リンゲル液(ソルビトール加)

乳酸リンゲル液(ブドウ糖加)

乳酸ナトリウム

乳酸リンゲル液

乳酸リンゲル液(マルトース加)

体液用剤・手術用灌流洗浄液

糖質・電解質輸液

リンゲル液

体液増量・電解質補給用剤

アミノ酸・糖・電解質製剤

アミノ酸加総合電解質製剤

アミノ酸・糖・電解質・ビタミン製剤

中心静脈用輸液

総合アミノ酸・グリセリン配合剤

グリセリン加電解質アミノ酸

血液製剤

合成血

人全血液

血漿分画製剤

乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン

乾燥スルホ化人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

乾燥ポリエチレングリコール人免疫グロブリン

血漿製剤

新鮮凍結人血漿