

(案)

## 重篤副作用疾患別対応マニュアル

胸膜炎、胸水貯留

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 實	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

- ・ 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

#### 【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/>

## 胸膜炎、胸水貯留

英語名：pleuritis (pleurisy)、pleural effusion

同義語：肋膜炎



### 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。

医薬品によって、肺を覆う胸膜に炎症を起こしたり、きょうくう胸腔内の胸水が増加するきょうまくえん胸膜炎が起こることがあります。何らかのお薬を服用していて、また、服用を中止した後でも、次のような症状が見られた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡して下さい。

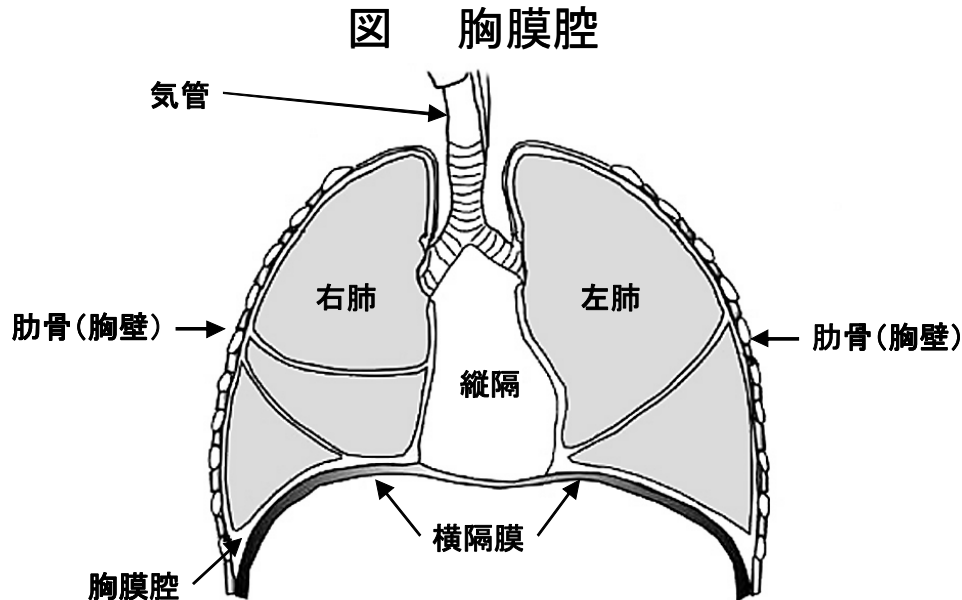
「息が苦しい」、「むね胸が痛い」

# 1. 胸膜炎とは？

## 1) 胸膜腔とは？(図)

肺は胸腔という胸の中にあります。胸腔の内壁にはそれを覆う(壁側)胸膜があります。さらに、肺の表面は(臓側)胸膜で覆われています。これらの2枚の胸膜で囲まれた空間を胸膜腔と言いますが、通常は2枚の胸膜はピッタリ重なっていて区別はできません。正常でも胸膜腔にはごく少量の液体(胸水)があり、呼吸によって肺が伸びたり縮んだりする時に肺と胸壁の摩擦を少なくする潤滑油の役割をしています。

胸水が貯留する原因としては、左心不全、肺炎などの炎症に伴う胸膜炎、がんなどが多いのですが、医薬品によっても起こることがあります。



胸膜腔とは、肺の外側を覆う(臓側)胸膜及び胸壁・横隔膜の内側を覆う(壁側)胸膜に囲まれた空間を言う。正常では2枚の胸膜はぴったり合わさっていて区別できない。胸膜腔内にはごく僅かの胸水があり、潤滑油のように肺がスムーズに呼吸する働きをしている。

## 2) 胸膜炎、胸水貯留とは？

胸膜炎は、胸膜における炎症の総称です。胸膜炎には、胸水が貯留しない乾性胸膜炎と貯留する湿性胸膜炎の二つがあります。胸水は、その性状から、細菌や結核による炎症、がんなどに伴って見られる滲出液および左心不全、腎不全、低タンパク血症などに伴って見られる漏出液に分けられます。胸膜炎や胸水貯留の原因は多彩で、上に述べた以外にも、脾臓、肝臓の障害や膠原病、外傷などでおこります。また、アミオダロン（抗不整脈薬）、ブレオマイシン（抗がん剤）、バルプロ酸ナトリウム（抗てんかん薬）などの薬剤によって引き起こされる場合もあります。

胸膜炎や胸水貯留の一般的な症状として、空咳や発熱が出現することがありますが、特異的ではありません。胸水の貯留の有無に関わらず、炎症や悪性腫瘍（肺がん、悪性中皮腫など）に伴う場合では胸痛があることが多く、さらに、胸水量が増えると呼吸困難が出現します。胸膜炎や悪性腫瘍に伴う胸痛は、深呼吸や咳によって痛みが増強するのが特徴です。原因によってこのような症状が、急激に起こる場合と慢性に徐々に起こる場合とがあります。

胸部エックス線写真では、胸水の貯まっている箇所に陰影が見られます。通常では胸水は胸腔の下の方から貯留するので胸部エックス線写真では肺の下部に陰影が見られ、貯留が増加するに従って上に陰影が拡大してゆきます。

原因を調べるために、胸膜腔から胸水を注射器で吸引し検査します。

胸水で、肺が圧迫され、呼吸困難が強い場合や心臓が圧迫され、血圧低下や頻脈が見られる場合には胸膜腔に管（チューブ）をいれて胸水を持続的に排液します。



## 2. 早期発見と早期対応のポイント

何らかのお薬を服用していて、また、服用を中止した後でも、「息が苦しい」、「胸が痛い」の症状が見られた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡して下さい。

なお、医師・薬剤師に連絡する際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのかなどを伝えてください。



※ 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

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

薬剤性の胸膜病変は、他の薬剤性肺障害と比べて稀であるが、新しい薬剤や生物学的製剤の開発と普及に従って、発症例数は増加傾向にある。薬剤性胸膜病変は、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、他の病態に合併して出現する場合と単独で出現する場合がある。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る。発症様式は、薬剤性肺障害と同様に、急性から慢性まであり、薬剤投与中のみならず中止後にも発症するので注意を要する。原因薬剤は約 30 種類が報告されており、心血管系薬、抗不整脈薬、血管収縮薬、化学療法剤（抗がん剤）、甲状腺機能亢進治療薬および granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)、interleukin-2 (IL-2) などの生物学的製剤、など多種類にわたっている（表 1）。

表 1 薬剤性胸膜病変の原因薬剤

心血管系薬剤、抗不整脈薬	メチルドパ、 $\beta$ 遮断薬、塩酸アミオダロン、プロカインアミド、キニジン、ミノキシジル（国内外用薬のみ）
血管収縮薬	メシル酸ジヒドロエルゴタミン、メシル酸ブロモクリプチン、酒石酸エルゴタミン
化学療法薬	ブレオマイシン、プロカルバジン、メトトレキサート、マイトマイシン、シクロフォスファミド、ドセタキセル
抗菌薬、抗ウイルス薬	イトラコナゾール、アクシロビル、ニトロフラントイン（国内では動物薬のみ）
抗結核薬	イソニアジド
（静脈瘤）硬化療法薬	オレイン酸モノエタノールアミン
抗けいれん薬	バルプロ酸ナトリウム
筋弛緩薬	ダントロレン
糖尿病治療薬	グリクラジド、トログリタゾン（販売中止）
甲状腺機能亢進治療薬	プロピルチオウラシル
尋常性座瘡治療薬	イソトレチノイン（国内未承認）
消化器官用薬	メサラジン
高脂血症治療薬	シンバスタチン
抗リウマチ薬	D-ペニシラミン
抗精神病薬	クロルプロマジン
生物学的製剤	G-CSF、IL-2

### (1) 早期に認められる症状

呼吸困難、胸痛、咳、発熱など

### (2) 副作用の好発時期

一般に、いかなる時期でも発症するが、アレルギー・免疫反応の関与が考えられる場合には急性であり、数日から2週間以内に発症する。一方、細胞傷害性の場合には数週間以上の経過後に発症を認める。しかし、これに当てはまらない場合もある。

### (3) 患者側と投薬上のリスク因子

胸膜炎を起こす患者の一般的な、共通するリスクはない。間質性肺炎や肺線維症がリスクファクターであるとの報告もない。薬剤性胸膜炎の症例数が少なく個々の薬剤に対する患者のリスクは明確ではない。

### (4) 患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

呼吸困難、胸痛、咳、発熱などから疑うが、これらは呼吸器疾患に共通の症状であり非特異的である。

### (5) 早期発見に必要な検査と実施時期

呼吸困難、胸痛、咳、発熱などの症状が出現時には、胸部エックス線検査(正面、側面)、胸部CT検査(特に縦隔条件)を実施し、胸水の有無を確認する。胸膜炎を認めた場合にその原因を検索するが、この際に胸水を採取し、性状、細菌学的検査、細胞数とその種類、細胞診、生化学的検査などを行う。

## 2. 副作用の概要

胸膜炎には、胸水貯留を認めない乾性胸膜炎と胸水貯留を認める湿性胸膜炎がある。胸水の性状から細菌や結核などの感染、悪性細胞の浸潤などに伴って見られる滲出液および左心不全、腎不全、低タンパク血症などに伴って見られる漏出液に分けられる。胸膜炎や胸水貯留の原因疾患は多彩で、上記の疾患以外にも、脾臓疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、膠原病、外傷性、薬剤性など多岐に渡るものがある。薬剤性は稀であるが、近年、抗がん薬や生物学的製剤の使用が増えており薬剤性胸膜炎の発生も増加することが予測される。発症機序は表2に示したが、薬剤自体によるアレルギー反応、化学反応あるいは細胞障害、薬剤の刺激に好中球やマクロファージから産生される活性酸素を介する細胞障害に大別され、近年、IL-2による毛細血管漏出による胸水貯留が注目されている。アレルギー反応の場合には自然軽快することもあり予後は良好である。

表 2 薬剤性胸膜疾患の発生機序

- 
- ・ 過敏性あるいはアレルギー性
  - ・ 薬剤の直接的な細胞傷害
  - ・ 活性酸素を介する細胞傷害
  - ・ 酸化ストレスに対する防御機構の破綻
  - ・ 化学反応による炎症
- 

(1) 自覚症状

呼吸困難、胸痛、咳、発熱などであるが非特異的である。

(2) 身体所見

低酸素の程度に応じて頻呼吸、チアノーゼが認められる。胸部身体所見では、胸水貯留側で濁音、呼吸音や音声振盪の減弱を認める。音声振盪とは、ひとつ、ふた一つなどと声を出させ、それを聴診器で聞く診察法である。

(3) 臨床検査値

低酸素血症 ( $SpO_2$  低下、 $PaO_2$  低下)、血液検査では、炎症の指標として白血球の増加、赤沈亢進および CRP の上昇がみられる。アレルギー反応の場合には好酸球の増加がみられる。

胸水の検査所見は原因によって異なる。細胞分画で好中球の増加は細菌感染を、リンパ球増加は結核を疑うが、好酸球増加（細胞分画で好酸球の占める割合が 10%以上）の場合には表 3 に示した寄生虫感染、薬剤性などを疑う。気胸を伴う胸水が稀に認められるが、この場合好酸球が出現する。

表3 好酸球増加を認める薬剤性胸膜炎

薬剤	胸水好酸球 (%)	末梢好酸球 (%)	肺病変
バルプロ酸ナトリウム	62-84%	26%	報告なし
プロピルチオウラシル	16-45%	増加なし	認めず
イソトレチノイン (未承認)	>20%	増加なし	認めず
ニトロフアントニン (未承認)	17%	9-83%	間質性病変
ブロモクリプチン	12-30%	報告なし	認めず
ダントロレン	33-66%	7-18%	認めず
グリクラジド	80%	20%	間質性病変
メサラジン	報告なし	7%	間質性病変

#### (4) 胸部画像検査所見

胸部エックス線写真では、胸水貯留の場合には立位正面と側面で胸水の貯留箇所境界明瞭な均一な陰影を認め、胸水が増加するに従って上方に陰影が拡大する。側臥位では下面に水が移動する。胸部CTでも縦隔条件で通常は背側面に均一な陰影を認める。間質性肺炎像を認めることがある。

#### (5) 病理所見

薬剤による肺水腫や間質性肺炎に伴うことが多いが、アレルギー反応では、リンパ球や好酸球の浸潤を伴った炎症像やフィブリンの析出が見られる。時間が経つと中皮細胞の増生、線維化を伴う。

#### (6) 医薬品ごとの特徴

##### 1) 好酸球性胸膜炎

胸水中に好酸球増加を認める好酸球性胸膜炎を来すことが8薬剤で知られている。バルプロ酸ナトリウム、ダントロレンが代表的薬剤で胸水単独で発症し、ニトロフアントニン(現在販売中止)では間質性肺炎に合併して胸水貯留を来す。(原因薬剤を表3に示した)。

##### 2) 薬剤性ループス(drug-induced lupus)に伴う胸膜炎

薬剤が原因で発症する薬剤性ループス<sup>\*</sup>は、1945年にスルファジアジンによるループス様の反応が報告されて以来、約80種類の薬剤でループス様反応の発生あるいは既に存在するループスの増悪が報告されている。こ

の中で特に、プロカインアミド、ヒドララジン、クロルプロマジン、イソニアジド、ペニシラミン、メチルドパ、キニジンが薬剤性ループス胸膜炎の発生と密接な関連性が指摘されている。プロカインアミド継続投与1年後には約90%の患者に抗核抗体陽性を認め、約3分の1の患者にループス様症状が出現する。このプロカインアミドによるループス患者の約56%が胸膜炎を合併する。ヒドララジン投与患者の2~21%に薬剤性ループスを認め、ヒドララジンによるループス患者の約30%が肺・胸膜病変を合併している。200 mg/日あるいは総量100g以上のヒドララジン投与を受けている患者にリスクが高い。抗核抗体の染色パターンは均一性で、抗DNA抗体はds-DNA抗体は陰性で、抗ss-DNA抗体が陽性である。

※薬剤性ループスとは、原因と考えられる薬剤の投与開始数ヶ月後から発症する全身性エリテマトーデス(systematic lupus erythematosus: SLE)に似た疾患である。肺・胸膜病変をSLEと同じように合併する。

#### (7) 副作用の発現頻度

薬剤性胸膜炎は稀であり、正確な頻度は明らかではない。

### 3. 副作用の判別基準(判別方法)

胸水貯留の有無や胸膜炎の診断は、胸部画像所見や胸水検査から容易である。これらが薬剤性肺障害に伴うものであるのか、原因薬剤は何か、を的確に判断することは多くの場合困難で、薬剤リンパ球刺激試験(DLST)を参考に、服薬中止による改善の確認などを加味し総合的に判断する。

### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

胸水貯留性疾患の全てが鑑別の対象である。胸水貯留性疾患の全てが鑑別の対象である。主な胸膜炎や胸水貯留疾患を表4に概説する。