

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

肺胞出血

(肺出血、びまん性肺胞出血)

平成 22 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

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臨床研究センター一部長
巽 浩一郎	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
中澤 次夫	群馬大学名誉教授
貫和 敏博	東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸病態学分野教授
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
大瀨 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
後藤	伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
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
鈴木	義彦	国立病院機東京医療センター薬剤科長
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	昭和大学病院院長・皮膚科教授
	池田 康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授
	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	東京女子医科大学病院医学部長・神経内科主任教授
	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
	金澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
	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名誉院長
	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、患者および臨床現場の医師、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いただ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、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出来ます。

[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

<http://www.pmda.go.jp/index.html>

はいほうしゅっけつ  
**肺胞出血**

英語名： alveolar hemorrhage, diffuse alveolar hemorrhage

同義語： 肺出血、びまん性肺胞出血

## A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるという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、より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ください。

薬の服用により、肺の肺胞<sup>はいほう</sup>という部分の毛細血管<sup>もうさいけっかん</sup>から出血する「肺胞出血<sup>はいほうしゅっけつ</sup>」が引き起こされる場合があります。

アスピリン、ワルファリン、抗不整脈薬<sup>こうふせいみやくやく</sup>、免疫抑制薬<sup>めんえきよくせいやく</sup>、降圧薬<sup>こうあつやく</sup>、抗てんかん薬<sup>こうこうじょうせんやく</sup>、抗甲状腺薬<sup>こうきんやく</sup>、抗菌薬、抗リウマチ薬、抗がん剤などさまざまな医薬品で起こり得ますので、何らかのお薬を服用していて、以下のような症状がみられ、症状が持続する場合には、放置せずすみやかに医師・薬剤師に連絡してください。

「咳<sup>せき</sup>と一緒に血が出る」「痰<sup>たん</sup>に血が混じる」「黒い痰<sup>たん</sup>が出る」  
「息切れ<sup>いきぎ</sup>がする・息苦しくなる<sup>いきぐる</sup>」「咳が出る」など

## 1. 肺胞出血とは

肺は、直径 0.1~0.2 mm の肺胞はいほうと呼ばれる小さな袋がブドウの房のように集まってできているスポンジのような臓器です。空気を吸い込む気管支がブドウの茎に相当します。薄い肺胞の壁では毛細血管が網の目構造を形成しています。この毛細血管が損傷されて、肺胞腔内はいほうくうないに血液が流出することを肺胞出血といいます。多くの場合は、肺胞に出た血液は細気管支・気管支を通過して、口の中に出てきますので、喀血かっけつ（咳と一緒に血が出る）もしくは血痰けったん（痰に血が混じる）として自覚されます。ただ、出血量しゅっけつりょうが少ないと、肺胞腔はいほうくうに出た血液は肺胞の中に留まり、軽微な症状（少量の血痰）であったり、全く気づかないうちに治ってしまうこともあります。肺胞出血が肺全体に生じた場合（びまん性肺胞出血）、肺で空気（酸素）を取り入れることが難しくなり、呼吸が苦しくなります。多くの血液が出てしまうと、体を循環している血液量が少なくなり、血圧が下がったり、貧血になったりして、体のいろいろな器官の機能が保てなくなり、重症になります。

症状としては、喀血・血痰が主ですが、咳や進行する呼吸困難こきゅうこんなんだけが自覚症状として出現する場合があります。肺胞内に出血してすぐに口の中に出てくれば、赤い血液（血痰）と認識できますが、数時間以上血液が肺の中に留まると、赤というよりは“黒い痰”として認識されます。黒い痰も、出血のあったことを意味しますので注意を要します。

肺胞出血は、薬剤以外では、グッドパスチャー症候群こうげんびょうなどや膠原病（全身性エリテマトーデスなど）で起こります。

薬剤による肺胞出血で最も多いのは、狭心症、心筋梗塞もしくは脳梗塞にかかったことのある方に使用される血液を固まりにくくする薬によるものです。血小板の機能を抑える薬（抗血小板薬こうけっしょうばんやく）であるアスピリン、凝固促進因子ぎょうこそくしんの活性を抑える薬（抗凝血薬こうぎょうけつやく）であるワルファリンが代表的です。

その他、経口薬で肺胞出血を起こす可能性のあるのは、抗不整脈薬（アミオダロン）、血糖降下薬けつとうこうかやく（グリベンクラミド）、免疫抑制薬めんえきよくせいやく（シクロスポリン、シロリムスなど）、降圧薬こうあつやく（アプレゾリン）、抗てんかん薬（カルバマゼピン、フェニトインなど）、抗甲状腺薬こうこうじょうせんやく（プロピルチオウラシル）、排卵

ゆうはつやく さくさん  
誘発薬（酢酸ゴナドレリン）、抗リウマチ薬（ペニシラミン）、抗がん剤（メトトレキサートなど）などです。

注射薬で肺胞出血を起こす可能性のあるのは、ヘパリン、血栓溶解薬（tPA、  
ウロキナーゼなど）、抗がん剤（ゲムシタビンなど）、ヨード剤（画像検査  
において血管を造影させる造影剤）、プロスタグランジン製剤などです。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

医薬品の服用中に「咳と一緒に血が出る（喀血）」「痰に血が混じる（血痰）」「黒い痰が出る」「息切れがする・息苦しくなる（呼吸困難）」「咳が出る」などがみられ、これらの症状が急に出現したり、持続するような場合には、放置せずに、すみやかに医師、薬剤師に連絡してください。上記の症状は急速に出現することが多いですが、徐々に起こる場合もあります。

受診する際には、服用した医薬品の種類、服用開始後にどのくらい経っているのか、喀血・血痰、息切れ・呼吸困難の程度などを医師にお知らせください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、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。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。

<http://www.pmda.go.jp/index.html>



## 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

肺胞出血の中でも、びまん性肺胞出血（diffuse alveolar hemorrhage）が臨床的には問題になる。抗凝固療法ないしは、過敏性反応や自己免疫性反応による血管炎が原因となることが多いため、薬剤投与から肺胞出血発症までの期間は通常短い。また、70%の症例では、喀血もしくは血痰の症状が出現するので、肺胞出血を疑うことは難しくない。しかし、30%の症例では、明らかな喀血・血痰の症状がなく、呼吸困難が主な症状になるので注意が必要である<sup>1)</sup>。

#### （1）好発時期

アスピリン、ワーファリン、tPA、ウロキナーゼなどの抗凝固作用もしくはフィブリン溶解作用を有する薬剤を使用した場合、肺胞出血の出現は、一般に抗凝固療法の程度に大きく左右されると推定される。治療として出血を起こしやすい状態にしているので、使用している限り肺胞出血を来す可能性を否定できない<sup>2,3)</sup>。

過敏性反応もしくは自己免疫性反応を起こす薬剤（過敏性反応薬剤：プロピルチオウラシル、フェニトイン、ペニシリン、ヒドララジン、ロイコトリエン拮抗薬、一部の免疫抑制薬、一部の抗がん薬など）は、薬剤を使用して数日から数年経過してから肺胞出血を呈することがあり、発症時期をあらかじめ推定することは難しい<sup>4,5)</sup>。

直接、肺毛細血管内皮細胞を障害する薬剤（細胞障害性薬剤：一部の免疫抑制薬、一部の抗がん薬、アミオダロン、コカイン（クラック）など）は、薬剤使用後数ヶ月を経過してから肺胞出血が出現することがある。すなわち、薬剤中止後にも肺胞出血が生じる可能性があるので注意が必要である<sup>6,7)</sup>。

#### （2）患者側のリスク

肺胞出血を起こしやすい患者の素因については明らかではない。

抗凝固作用を有する薬剤では、抗凝固療法のコントロールの程度が大きき要因になるが、抗凝固療法中の患者に加わるさまざまな刺激（感染、心不全など）にも大きく影響される<sup>2,3)</sup>。

自己免疫性を起こす薬剤もしくは過敏性反応を起こす薬剤の使用で肺胞出血が生じる場合、患者側の素因が強いと思われるが、薬剤

開始前に肺胞出血が起こりやすい素因を判断することは難しい<sup>4,5)</sup>。

また、直接血管内皮細胞を障害する薬剤の場合、投与量・投与期間に影響を受けるが、患者側の薬剤に対する感受性などの影響も大きい<sup>6,7)</sup>ため、薬剤の使用方法に関連しない場合が多い<sup>6,7)</sup>。

### (3) 薬剤投与上のリスク因子

抗凝固作用を有する薬剤に関しては、治療域を超えた抗凝固療法を行うと肺胞出血を起こす確率は高くなると推定されるが、薬剤投与量と肺胞出血出現頻度に関する報告はない<sup>2)</sup>。

過敏性反応を起こす薬剤および細胞障害を起こす薬剤に関しては、投与量と肺胞出血が関連するという報告は認められていない。

### (4) 患者もしくは家族などが早期に認識しうる症状

喀血、血痰もしくは黒色痰が出現すれば、肺胞出血が疑われる。これらの症状がなくとも、薬を服薬していて進行性の呼吸困難があれば、肺胞出血の可能性を考慮する必要がある。

### (5) 早期発見に必要な検査と実施時期

医薬品を服用中に、喀血、血痰、黒色痰もしくは呼吸困難の症状があった場合は、すぐにパルスオキシメーターを用いて酸素飽和度を測定し、胸部エックス線写真を撮影する。

低酸素血症の出現あるいは胸部エックス線写真で浸潤影が認められた場合は、血液検査(血算、白血球分画)、生化学検査(BUN、S-Cr、AST、ALT、ALP、 $\gamma$ -GTP、LDH、CKなど)、炎症反応(CRP)、胸部CT、動脈血液ガス分析を行う。肺胞出血が疑われるが喀血・血痰の症状がない場合、もしくは気管支出血との鑑別が難しい場合は、気管支鏡検査を考慮する<sup>8)</sup>。

## 2. 副作用の概要

薬剤性肺胞出血は、1. 抗凝固作用を有する薬剤もしくはフィブリン溶解作用を有する薬剤(抗凝固薬<sup>2)</sup>、抗血小板薬、フィブリン溶解剤など)、2. 血管内皮に過敏性反応もしくは自己免疫性反応を生ずる薬剤(抗てんかん薬<sup>5)</sup>、降圧薬、抗がん薬、抗菌薬など種々の薬剤が含まれる)、3. 直接血管内皮細胞を障害する薬剤(抗がん薬<sup>7)</sup>、アミオダロン<sup>9)</sup>など)で生じるとされている<sup>1,10)</sup>。

(1) 自覚症状

喀血、血痰、黒色痰、咳嗽、呼吸困難などが認められる。

(2) 他覚的所見

呼吸困難が高度の場合は、頻呼吸、補助呼吸筋の使用をみる。聴診では所見のないことが多いが、細気管支内に血液が貯留する場合には、水泡音 (coarse crackles) などが認められることもある。

(3) 検査所見

抗凝固療法を行っていれば、トロンボテストもしくはヘパプラスチンテストの低下、プロトロンビン時間 (PT) 延長を認める。出血量が多ければ、貧血 (赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下) を認める。軽度の炎症反応 (CRP 増加、白血球の増加など) を認めることもある。

気管支鏡検査の際に気管支肺胞洗浄 (BAL) を行えば、肺胞出血の確定診断ができる<sup>8)</sup>。生理食塩水 50mL x 3 回によるスタンダードな BAL 検査を行った場合、3 回目の回収洗浄液の方がより肺胞の病態を反映するので、より赤くみえる (血液成分が増加する) のが肺胞出血の特徴である

(4) 画像検査所見

胸部エックス線写真および胸部 CT 写真にて、非区域性の浸潤影を認める<sup>11)</sup>。気管支出血の場合は、経気管支的散布影を呈するので、肺胞出血と鑑別の可能な場合もある。喀血・血痰のない患者では、画像所見のみでは判断の難しいことも多い。

(5) 病理検査所見

肺胞出血にて、病理組織学的検査が行われることはまれである。

肺組織が採取された場合、肺胞内に赤血球が充満している像が認められる。自己免疫性反応による肺胞出血 (Goodpasture-like syndrome、ペニシラミンで生じる<sup>12)</sup>) では、肺胞と毛細血管間の基底膜に免疫複合体が沈着し、腎生検標本でも認められることがある。

## (6) 発生機序

大きく3つに分けられる。

1. 血液が固まりにくくなっているために生じる。抗凝固療法もしくはフィブリン溶解療法を行っていることが多い。治療効果が過度になるか、肺血管を障害する他の要因が加わった場合、容易に肺胞出血が生じる。
2. 薬に対する過敏性反応(免疫反応)が原因で血管内皮が障害される。薬の使用後、急速(1~2週間程度)に発症することもあるが、使用開始から数年後に現れる場合もある。抗がん薬の中には、この発症様式をとるものもある。
3. 抗がん薬のような細胞障害性薬剤によって肺の血管内皮細胞自体が障害を受けて生じるもので、薬を使用してから発症まで慢性(数週間~数年)に経過するタイプである。

## (7) 薬剤毎の特徴

### 1. 抗凝固薬もしくは血栓溶解薬

アスピリン、ワルファリン、tPA、ウロキナーゼなど

十分にコントロールされている場合、喀血となることは少なく、呼吸困難、貧血、胸部浸潤影などで発見されることが多い。治療域を超えて過剰に投与されると、呼吸不全を来すようなびまん性肺胞出血となり、喀血・血痰の頻度も高くなる<sup>3,5)</sup>。

### 2. 抗がん薬

メトトレキサート、マイトマイシンC、ブレオマイシンなど

これらの薬剤による肺胞出血は重篤である。上皮障害に毛細血管の基底膜の障害が加わり生じると考えられる。急性白血病に対する骨髄移植後の化学療法中に認められることが多く、血小板減少も関与していると考えられる<sup>13)</sup>。

### 3. 抗てんかん薬

カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールなど

通常、使用後2~8週間で過敏性反応として生じる。臨床所見としては、発熱、発疹、リンパ節腫大を伴うことが多い。血液検査では、好酸球増多を伴うことが多い。肺胞出血を含めた副作用が起きた場合、死亡率は10%程度となるため、すみやかに治療する必要がある

る<sup>14)</sup>。

#### 4. アミオダロン（抗不整脈薬）

アミオダロンによる肺障害は用量依存性で、長期に使用すれば肺線維症を呈しやすくなる<sup>15)</sup>。したがって、肺機能検査を行いながら投与される。肺胞出血も細胞障害に伴い認められる<sup>9)</sup>。

### （8）副作用の発現頻度

抗凝固薬以外の薬剤使用による肺胞出血は比較的まれとされている。各患者において、薬剤に対する反応性が異なるため、正確な発現頻度は明らかではない。おおよその発現頻度を表1に示す。

表1. 肺胞出血を生じる薬剤

薬剤名	頻度	一般名	薬剤作用
<b>抗凝固薬</b>			
Warfarin	3	ワーファリン	抗凝固剤
Acetylsalicylic acid	3	アスピリン	抗血小板薬
Clopidogrel	1	クロピドグレル	抗血小板薬
<b>血栓溶解薬</b>			
Tissue plasminogen activator	2	t-PA	血栓溶解薬
Urokinase*	1	ウロキナーゼ	血栓溶解薬
<b>抗がん薬・免疫抑制薬</b>			
Methotrexate	4	メトトレキサート	抗がん薬(代謝拮抗剤)
Mitomycin C	3	マイトマイシンC	抗がん薬(抗腫瘍性抗生物質)
Azathioprine	2	アザチオプリン	免疫抑制薬
Cyclosporin	2	シクロスポリン	免疫抑制薬
Cytarabine	2	シタラビン	抗がん薬(代謝拮抗剤)
Fludarabine	2	リン酸フルダラビン	抗がん薬(代謝拮抗剤)
Gemcitabine	1	塩酸ゲムシタビン	抗がん薬
Rituximab	1	リツキシマブ	抗悪性リンパ腫(抗体)
<b>抗てんかん剤</b>			
Phenytoin	4	フェニトイン	抗てんかん剤
Carbamazepine	3	カルバマゼピン	抗てんかん剤
Valproic acid	1	バルプロ酸ナトリウム	抗てんかん剤
<b>抗不整脈薬</b>			
Amiodarone	4	塩酸アミオダロン	抗不整脈薬
Quinidine	2	硫酸キニジン	抗不整脈薬
<b>抗リウマチ薬</b>			
Penicillamine	3	ペニシラミン	抗リウマチ薬
<b>その他</b>			
Iodine, radiographic contrast media	4	ヨード製剤	
Propylthiouracil	3	プロピルチオウラシル	抗甲状腺薬
Hydralazine	2	塩酸ヒドララジン	降圧薬(血管拡張薬)
Epoprostenol	2	エポプロステノールナトリウム	プロスタグランジンI <sub>2</sub>
Dextran	2	デキストラン	血液浸透圧製剤
leukotriene antagonists		ロイコトリエン阻害薬	
Glibenclamide	1	グリベンクラミド	経口血糖降下薬
Clomiphene	1	酢酸ゴナドレリン	経口排卵誘発剤

頻度：4, 100 症例以上が報告されている；3, 20-100 症例が報告されている。；2, 10 例程度報告されている。

1, 1-5 例報告されている。(参考文献10から)

### 3. 薬剤性肺胞出血の判別方法

診断は薬剤投与期間と臨床経過・画像所見・気管支肺胞洗浄液(BALF)所見・病理所見を照らし併せて総合的に行う。臨床所見と画像所見から、肺胞出血を疑うことができるか否かが最も重要なポイントになる。過敏性反応による肺胞出血の場合は、起因薬剤の同定に関しては、薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) や白血球遊走阻止試験 (leukocyte migration inhibition test : LMIT) も参考とするが、起因薬剤の同定が困難であることも少なくない。軽症の場合は、薬剤の投与歴を詳細に検討し、薬剤中止による改善を確認することが最も確実な証拠となる。

### 4. 薬剤性肺胞出血と他の病態による肺胞出血の鑑別の必要性

急性呼吸不全を呈して、胸部エックス線上、肺門中心の蝶形陰影を認めた場合、うっ血性心不全による肺水腫、ARDS、腎不全による肺水腫、ニューモシスチスカリニ肺炎、サイトメガロ肺炎がまず考えられ、まれではあるが肺胞出血を考慮する必要がある。

肺胞出血の画像所見は、胸部エックス線写真で、淡い斑状影や融合影が肺門を中心として中下肺野優位に拡がり、肺尖や肋骨横隔膜角の含気が保たれていることが多い。肺門中心の蝶形陰影を呈していなくても、通常の気管支肺炎との差異は、両側に非区域性の浸潤影が出現することである。胸部 CT では、スリガラス陰影・小葉中心の肺野濃度の上昇・融合陰影が多巣性に分布するが、胸膜下には陰影が少ないのが特徴で、血液吸収の過程で、小葉間隔壁の肥厚を認めるようになる。軽症の肺胞出血では、これらの陰影が、1~2 週間の経過で消退する。

肺胞出血の原因としては、ANCA 関連血管炎、膠原病を含めた血管炎、Goodpasture 症候群、特発性、薬剤性などが挙げられるが (表 2)、画像での鑑別は困難である。

薬剤性肺胞出血の場合、薬剤の種類により、ANCA が誘導されることがある。抗甲状腺薬は、その原因薬剤の一つである。抗甲状腺薬による ANCA 関連血管炎は、数年以上の服用者に発症し、MPO-ANCA が高値 (90 EU 以上) であることが多い。そのため、無症状であっても、抗甲状腺薬服用中に、MPO-ANCA が 100EU を超えるような場合には、血管炎を発症している可能性が高い。薬剤誘発性肺胞出血では、特発性と比較して

症状が軽度であるのが一般的である。薬剤によることが疑われ、服用を中止することで症状の改善が期待できる。そのため、薬剤性肺胞出血の可能性を常に忘れてはならない。

表 2. 判別が必要な病態

---

ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies) 関連肺疾患
Wegener 肉芽腫症
MPO-ANCA 関連血管炎
アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群)
顕微鏡的多発動脈炎 (microscopic polyarteritis nodosa)
急速進行性糸球体腎炎
膠原病／膠原病関連血管炎
全身性エリテマトーデス
抗リン脂質抗体症候群
ベーチェット病
高安動脈炎
その他の膠原病
Goodpasture 症候群
特発性肺出血 (肺ヘモジデローシス)
肺アミロイドーシス

---

肺胞出血が疑われた時、表 2 に挙げた病態の有無に関して、詳細な問診や身体所見のチェックを行う。血液検査 (血算、白血球分画)、尿検査 (試験紙法および沈渣)、生化学検査 (腎機能、肝機能検査など)、炎症反応 (CRP など)、免疫血清検査 (リウマチ因子、抗核抗体など) をスクリーニング的に行い、疑われれば、膠原病に関する種々の自己抗体検査 (FANA、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗リン脂質抗体、抗 U1-RNP 抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA など)、補体 (CH50、C3、C4) の検査を行う。ANCA は好中球細胞質に対する自己抗体であり、Wegener 肉芽腫と関連の深い PR3-ANCA と、疾患特異性の低い MPO-ANCA に大別される。MPO-ANCA は、全身の細小血管に対して血管炎を起こす。

尿検査および腎機能検査で異常が認められれば、Goodpasture 症候群を疑い抗基底膜抗体の検査を追加する。

ベーチェット病は、特異な臨床所見を有している。

## 5. 治療方法

治療としては、まず原因と推測される薬剤を中止することである。自他覚所見が急速に増悪する場合や急性呼吸不全を呈する重症例では、パルス療法を含めたステロイド薬の投与が行われるが、効果が確実にみられるとは限らない。

処方例：

① メチルプレドニゾロン 1 g/日 3 日間（点滴静注）

② 以後、プレドニゾロン 1 mg/kg/日（内服）

症状が安定したら 2 割ずつ 2~4 週ごとに漸減、を一つの目安とする。

## 6. 典型症例の概要

症例：50 歳代、男性

主訴：労作時呼吸困難

現病歴：数日前から歩行時の息切れ、微熱、倦怠感、関節痛を自覚して近医を受診。胸部エックス線写真にて異常陰影を指摘されて来院した。甲状腺機能亢進症にて、50 歳時から内服治療中

検査所見：WBC 7,100、Hb 6.2 g/dL、Hct 20%、Plt  $26.9 \times 10^4$ 、CRP 6.8 mg/dL

動脈血液ガス所見：pH 7.49、PaO<sub>2</sub> 67 Torr、PaCO<sub>2</sub> 33 Torr

画像所見：初診時の胸部エックス線写真（図 1）では、両側中下肺野の肺門側を優位に浸潤影・融合陰影を認める。左右がほぼ対称の融合陰影であり、蝶形陰影である。肺尖ならびに両側肋骨横隔膜角部の透過性は保たれている。心陰影は軽度拡大（CTR 51%）している。

胸部 CT では（図 2）、両側中下葉優位に、スリガラス状陰影と肺野濃度の上昇（air-space consolidation）の融合陰影を、非区域性、多巢性に認める。

1 週間後の胸部エックス線写真（図 3）では、中下肺野にわずかに陰影を残してはいるが、両側肺野の浸潤影はほぼ消失した。また、心陰影も正常化している。

同日に施行された気管支鏡検査で、気管支肺胞洗浄液は茶褐色で、経気管支肺生検標本に、肺胞出血とヘモジデリン貪食マクロファージを認め、肺胞出血と診断された。

さらに、甲状腺機能亢進症に対する propylthiouracil (PTU) の長期服薬歴（4 年間）、MPO-ANCA の上昇（105 EU；正常 20 EU 未満）が



確認され、薬剤誘発 ANCA 関連血管炎による肺胞出血と確診された。



図1 肺胞出血を起こした際の胸部X線写真

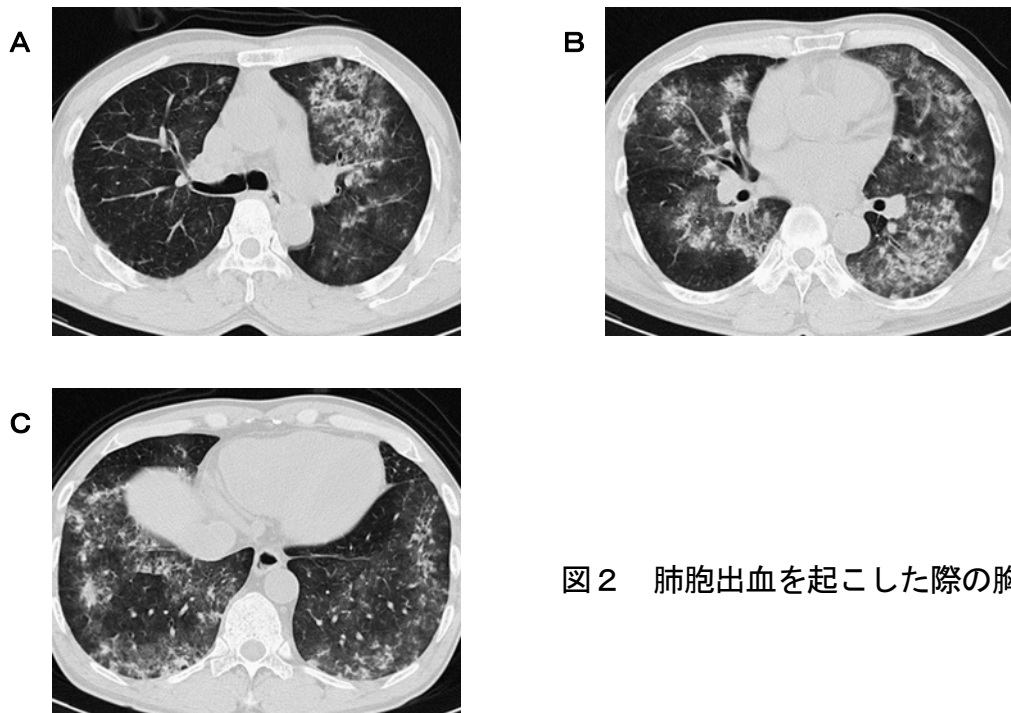


図2 肺胞出血を起こした際の胸部CT写真



図3 1週間後の胸部X線写真

## 7. 引用文献・参考資料

- 1) Schwarz MI, Fontenot AP. Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. *Clin Chest Med.* 2004; 25: 133-140.
- 2) Erdogan D, Kocaman O, Oflaz H, Goren T. Alveolar hemorrhage associated with warfarin therapy: a case report and literature review. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2004; 20: 155-159.
- 3) Barnett VT, Bergmann F, Humphrey H, Chediak J. Diffuse alveolar hemorrhage secondary to superwarfarin ingestion. *Chest.* 1992; 102: 1301-1302.
- 4) Dhillon SS, Singh D, Doe N, Qadri AM, Ricciardi S, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest.* 1999; 116: 1485-1488.
- 5) Drory VE, Korczyn AD. Hypersensitivity vasculitis and systemic lupus erythematosus induced by anticonvulsants. *Clin Neuropharmacol.* 1993; 16: 19-29.
- 6) Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B, Korec S, Sisk R, Keller J, Arbus M, Woolley PV, Chiazze L, Schein PS, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome:

- analysis of 85 cases from a national registry. *J Clin Oncol*. 1989; 7: 781-789.
- 7) Zisman DA, McCune WJ, Tino G, Lynch JP, 3rd. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2001; 18: 243-252.
  - 8) Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 583-592, vii.
  - 9) Iskandar SB, Abi-Saleh B, Keith RL, Byrd RP, Jr., Roy TM. Amiodarone-induced alveolar hemorrhage. *South Med J*. 2006; 99: 383-387.
  - 10) <http://www.pneumotox.com/>. The Drug-Induced Lung Diseases. *Pneumotox on line*.
  - 11) Marasco WJ, Fishman EK, Kuhlman JE, Hruban RH. Acute pulmonary hemorrhage. CT evaluation. *Clin Imaging*. 1993; 17: 77-80.
  - 12) Bar J, Ehrenfeld M, Rozenman J, Perelman M, Sidi Y, Gur H. Pulmonary-renal syndrome in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2001; 30: 403-410.
  - 13) Agusti C, Ramirez J, Picado C, Xaubet A, Carreras E, Ballester E, Torres A, Battocchia C, Rodriguez-Roisin R. Diffuse alveolar hemorrhage in allogeneic bone marrow transplantation. A postmortem study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 1006-1010.
  - 14) Kaur S, Sarkar R, Thami GP, Kanwar AJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2002; 19: 142-145.
  - 15) Camus P, Martin WJ, 2nd, Rosenow EC, 3rd. Amiodarone pulmonary toxicity. *Clin Chest Med*. 2004; 25: 65-75.

## 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を列記したものの。

注) 「件数」とは、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. 12.0 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 19 年度	肺胞出血	エポプロステノールナトリウム	5
		プロピルチオウラシル	3
		塩酸アミオダロン	3
		コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム	3
		アジスロマイシン水和物	2
		塩酸チクロピジン	2
		ゲムツズマブオゾガマイシン	2
		トレチノイン	2
		モンテプラージェ	2
		シクロスポリン	2
		ワルファリンカリウム	2
		その他	16
	合計	44	
平成 20 年度	肺胞出血	ワルファリンカリウム	6
		プロピルチオウラシル	3
		硫酸クロピドグレル	2
		リンゴ酸スニチニブ	2
		シクロスポリン	2
		エタネルセプト	2
		その他	22
		合計	39

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、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/> )

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。( <http://www.pmda.go.jp/index.html> )

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.12.1 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16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・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。

下記にMedDRAのPT (基本語) である「肺胞出血」を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「肺胞出血」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) 肺胞出血	Pulmonary alveolar haemorrhage