（案）

令和３年 10 月 15 日
第 13 回重篤副作用総合対策検討会
資料２－19

重篤副作用疾患別対応マニュアル

胸膜炎、胸水貯留

平成２１年５月
（令和３年〇月改定）
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、一般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。

○ 一般社団法人日本呼吸器学会マニュアル作成委員会

委員長

花岡　正幸　　信州大学学術研究院医学系医学部内科学第一教室　教授

副委員長

須田　隆文　　浜松医科大学内科学第二講座　教授

委員　　※50 音順

近藤　康博　　公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科部長
坂尾誠一郎　　千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科　准教授
上甲　剛　　独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院
　　放射線科　部長
田坂　定智　　弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座
谷口　正実　　湘南鎌倉総合病院　臨床研究センター長
津島　健司　　国際医療福祉大学成田病院呼吸器内科　教授
冨岡　洋海　　神戸市立医療センター西市民病院
　　副院長兼呼吸器内科部長
西村　善博　　神戸大学医学部附属病院呼吸器内科　教授
服部　登　　広島大学大学院分子内科学　教授
坂東　政司　　自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門　教授
守尾　嘉晃　　国立病院機構東京病院呼吸器内科センター部長

※委員長（敬称略）

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林　　昌洋　　国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井　さやか　　千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保　尚　　東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原　拓　　東北大学病院薬剤部准教授
萱野　勇一郎　　大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤　伸之　　福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長

谷藤　亜希子　　神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱　　敏弘　　がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越　亮寛　　医療法人鉄蕉会　亀田総合病院薬剤管理部長
矢野　良一　　大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター
　　教授
若林　進　　杏林大学医学部付属病院薬剤部

（敬称略）

○重篤副作用総合対策検討会
飯島　正文　　昭和大学名誉教授
　　新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
※五十嵐　隆　　国立成育医療研究センター理事長
犬伏　由利子　　一般財団法人消費科学センター理事
薄井　紀子　　東京慈恵会医科大学教授
笠原　忠　　自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
川名　三知代　　公益社団法人日本薬剤師会理事
木村　健二郎　　独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守　国斗　　公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩　義之　　財務省診療所健康管理医／横浜市大名誉教授
齋藤　嘉朗　　国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
多賀谷　悦子　　東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野
　　教授・基幹分野長
滝川　一　　帝京大学医療技術学部学部長
西谷　敏彦　　日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
林　　昌洋　　国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
森田　寛　　お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※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。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を 受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考３、４を参照のこと。

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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

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、胸腔(きょうくう)内の胸水が増加する胸膜炎(きょうまくえん)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」、「胸(むね)が痛い」

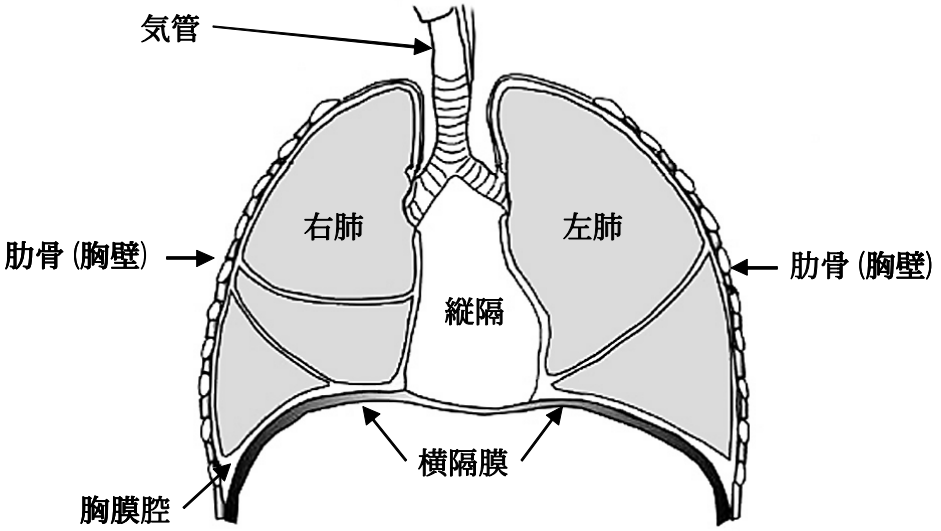
１．胸膜炎とは？

１）胸膜腔とは？(図)

肺は胸腔という腔の中にあります。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。

図　胸膜腔



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補助している。

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と、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、膵臓、肝臓の障害や膠原病、外傷などでおこります。また、アミオダロン塩酸塩（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」など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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

※　独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。
（お問い合わせ先）
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口
https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html
電話：0120－149－931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

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

胸膜炎あるいは胸水が副作用として添付文書に記載されている薬剤は、抗悪性腫瘍薬、生物学的製剤、抗リウマチ薬などを中心に商品数では 500 近くに上っているが、薬剤が引き起こす胸膜病変に遭遇する頻度は他の薬剤性肺障害と比べて明らかに稀である。ただし、原因の同定に難渋する胸膜炎あるいは胸水を診た場合には、薬剤が原因である可能性を必ず考慮しなければならない。

（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、細胞障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。胸水は、そ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性と、左心不全、低アルブミン血症などに伴って見られる漏出性に分けられる。胸膜炎や胸水貯留の原因疾患は多彩であるが、薬剤性との鑑別を要する主たる疾患として、肺炎、悪性腫瘍、結核、膠原病に伴う漿膜炎、心不全、腎不全、低アルブミン血症などが挙げられる。薬剤性の胸膜炎や胸水の発症機序は明らかにはされていないが、表 1 に示すような過程がその発症に介在しているものと想定される。また、IL-2 などのように薬剤自体が毛細血管漏出を亢進させること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る。

表１　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障害
- 活性酸素を介する細胞障害
- 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、「ひとーつ、ふたーつ」などと声を出させ、それを胸壁で触診する診察法である。

（３）臨床検査値

低酸素血症（SpO_2 低下、PaO_2 低下）や、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ことが多い。

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）の場合には寄生虫感染とともに、薬剤性なども疑う。

（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

留箇所に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。肺野の異常所見を伴うことがある

（５）病理所見

薬剤による肺水腫や間質性肺炎に伴う胸水が多いが、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

胸膜炎や胸水貯留をきたす主な原因薬剤を表２に挙げる。

表２　胸膜炎や胸水貯留をきたす主な原因薬剤

胸膜炎	β受容体遮断薬、アミオダロン塩酸塩、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C、シクロフォスファミド、ドセタキセル、ミノマイシン
好酸球増多を伴う胸水貯留	バルプロ酸ナトリウム、プロピルチオウラシル、ニトロフラントイン（日本未発売）、ダントロレン、メサラジン
薬剤誘発性ループス	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、フェニトイン

１）好酸球性胸膜炎

少なくとも２５の薬剤にて胸水中の好酸球増多を認める胸膜炎の報告がある。バルプロ酸ナトリウム、ダントロレンでは末梢血好酸球数の上昇も認める。

２）薬剤誘発性ループスに伴う胸膜炎

薬剤が原因で発症する薬剤性ループス※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。特に、プロカインアミド、ヒドララジンは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。薬剤性ループス自体は、プロカインアミド継続投与１年で約２０％の患者に、ヒドララジン継続投与１年で５～８％の患者に発症する。最近では、インフリキシマブやエタネルセプトなどのＴＮＦ阻害薬においても薬剤誘発性ループスの発症が報告されているが、胸膜炎あるいは胸水貯留

に関しては、基礎疾患の関節リウマチにも認めうるため、鑑別診断が重要となる。
※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(systemic 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。

３）Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬
　イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブなどのBcr-Ablチロシンキナーゼ阻害薬には胸水貯留をはじめとした体液貯留の副作用が知られているが、特にダサチニブではその頻度が高い。

４）ドパミン受容体作動薬
　パーキンソン病の治療に用いられるドパミン受容体作動薬のうち、ペルゴリド、ブロモクリプチン、カベルゴリンなどの麦角アルカロイド誘導体薬にも胸膜炎や胸水貯留をきたす副作用が報告されている。特に高用量を長期間投与された患者では、胸膜線維症をきたすこともある。

（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、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。主な胸膜炎や胸水貯留疾患を表３に概説する。

表３　　主な胸膜炎、胸水貯留疾患の特徴（鑑別のポイント）

1. 漏出性胸水を来す疾患
左心不全、肝硬変、ネフローゼ症候群、低アルブミン血症

2. 滲出性胸水*を来す疾患

疾患名	胸水所見、臨床症状など
細菌性胸膜炎・膿胸	好中球優位の白血球増加、胸水の塗抹や培養による原因菌の検出
結核性胸膜炎	リンパ球優位の白血球増加、ADA高値（＞40IU/L）、培養・PCRによる結核菌の検出(陽性の頻度は低い)、胸膜生検による乾酪性類上皮細胞肉芽腫の検出、慢性化の場合偽性乳糜を呈する。ツベルクリン反応陽性、インターフェロンγ遊離試験陽性
癌性胸膜炎	血性胸水、細胞診で悪性細胞の証明、CEAなどの腫瘍マーカー高値
悪性胸膜中皮腫	胸水中ヒアルロン酸濃度の上昇、胸膜生検による中皮腫の組織学的証明。既往にアスベスト曝露歴、胸部画像で胸膜の不整な肥厚像
全身性エリテマトーデス	両側性が多い、好中球もしくはリンパ球数の増加。LE細胞陽性、抗核抗体陽性、免疫複合体陽性、補体低値、しばしば汎漿膜炎を合併
関節リウマチ	片側性が多い、好中球もしくはリンパ球数の増加、糖が低値。関節症状、リウマトイド因子や抗CCP抗体が陽性
肺梗塞	血性胸水、好中球優位の白血球増加。突然の胸痛、頻呼吸、低酸素血症(多くの場合、呼吸不全)、重症ではショック状態
気胸に伴う胸水	好酸球優位の白血球増加
横隔膜下膿瘍	右側に多い、好中球優位の白血球増加、口腔内炎症性病変の存在
膵炎	原則左側、P型アミラーゼ高値、好中球優位の白血球増加

*: 滲出性胸水の定義
比重≧1.018、Rivalta反応陽性、胸水蛋白濃度/血清蛋白濃度＞0.5、胸水LDH濃度/血清LDH濃度＞0.6、などを参考に総合的に判断する。（吉利 和: 内科診断学改訂9版、p.907、2004、金芳堂、より引用・改変）

５．治療方法

まずは、被疑薬の中止である。原因にもよるが、薬剤の中止により自然軽快する症例もある。一般的に、薬剤性肺障害の治療方針と同様であり、アレルギー反応や過敏性反応では副腎皮質ステロイド薬をプレドニゾロン換算として 0.5～1.0 mg/kg 投与する。細胞障害性ではステロイドパルス療法を行うこともある。

６．典型的症例の概要

【症例１】70 歳代、男性
【主訴】 呼吸困難
【既往歴】 高血圧症　職業：塗装業　嗜好：喫煙なし、飲酒　焼酎１合/日
【現病歴】10 月に健康診断で胸部エックス線写真上異常陰影と肉眼的血尿を指摘され、紹介入院した。入院後、精査の結果、腎臓腫瘍および転移性肺腫瘍と診断された。11 月 22 日左腎臓摘出術を施行。術後病理診断は clear cell carcinoma with anaplastic change G3 pT3b,pNX,pMX(M1)であった。術後経過良好であり 12 月 11 日から補助療法として IL-2　70 万単位、IFN-α　600 万単位の投与を開始した。2 剤投与後約 1 時間で 38℃の発熱と呼吸困難が出現し、SpO_2 88%となり、酸素投与が開始となった。

12 月 12 日胸部エックス線写真にて左胸水貯留を認めた（図１）。

12月6日　　12月12日

図１　症例の IL-2 と IFN 使用前と使用後の胸部エックス線写真

この時、意識は清明で、血圧は 106／72mmHg、脈拍 100 回/分、呼吸 32 回/分。眼瞼結膜に貧血を認めず、過剰心音、心雑音聴取せず、左側の呼吸音は減弱していた。腹部に圧痛を認めず。頸静脈の怒張、顔面、下腿に浮腫を認めなかった。血液生化学検査では WBC 5000/μL（Seg 70.8%, Eos 2.1%, Bas 0.2%, Mo 16.5%, Lym 10.4%）、Hb 12.6g/dL、Ht 37.9%、Plt 22.4x10^4 /μL、T-Bil 0.69mg/L 、AST 26 U/L、ALT 15 U/L、LDH 1175 U/L、TP 6.0 g/dL 、Alb 3.2g/dL、CRP 3.43 mg/dL、BUN 16.9 mg/dL、Cr 1.56 mg/dL、 Na 123 mmol/L、K 4.4 mmol/L、Cl 88 mmol/L、Ca 8.2 mg/dL。動脈血血液ガス分析(室内気)は pH 7.471、PCO_2 36.2 Torr、PO_2 55.6 Torr、HCO_3^- 26.7 mmol/L、SaO_2 89%であった。胸水検査では、外観は橙色濁、pH 7.8、比重 1.019、糖 130 mg/dL（血糖 125 mg/dL）、総蛋白 4.4g/dL、LDH 234 U/L、アミラーゼ 68 U/L、CEA 1.2 ng/mL、ADA 7.9 IU/L、ヒアルロン酸 7000 ng/mL、細胞数 50 /μL（細胞分画、殆どが単球で好中球少数）、一般細菌塗沫・培養陰性、結核菌の塗沫と PCR 陰性、細胞診では ClassⅢであった。

入院時見られた胸水貯留の原因として、IL-2 の投与後であること、その他には明らかな原因が見られないことから、薬剤に起因した胸水貯留で、IL-2 による毛細血管漏出症候群（capillary leak syndrome）と診断した。12 月 12 日に呼吸困難が著明であり、胸腔ドレーンを挿入し胸水を排液し、IL-2 と IFN の投与を中止した。その後、少量の胸水の貯留を認めたのみで経過良好で 12 月 20 日にドレーンを抜去したが再貯留を認めなかった（図２）。

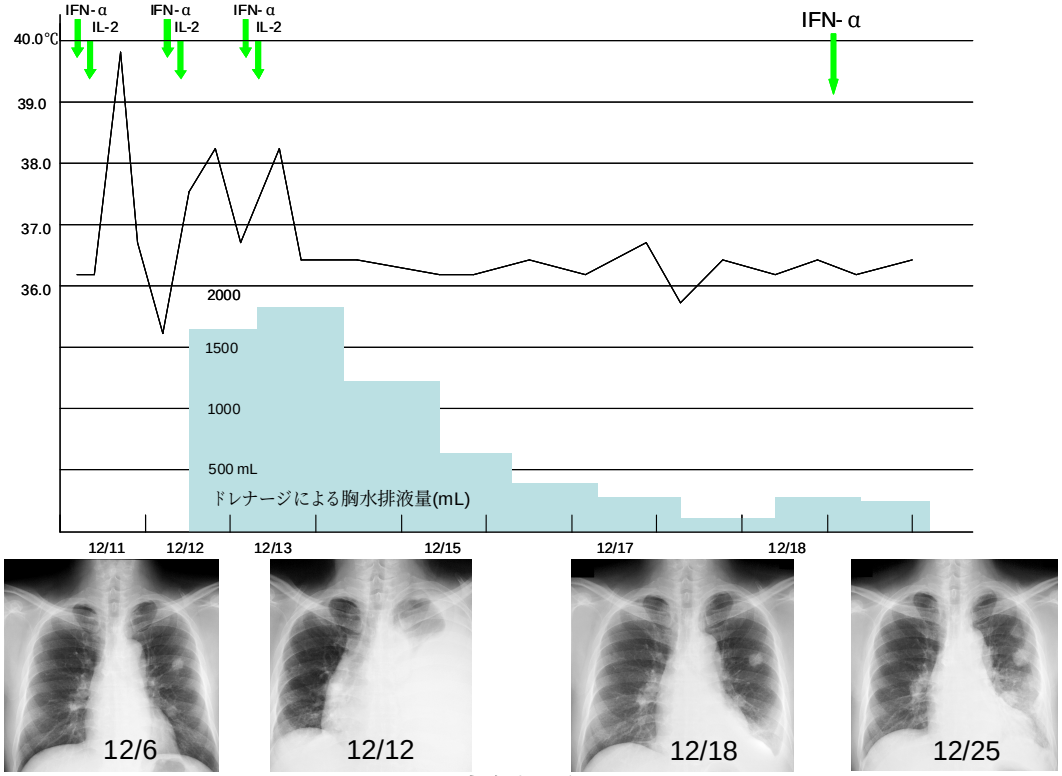


図２　症例の経過

毛細血管漏出症候群

本症候群は原因不明で反復性に血漿蛋白と水分が血管外に漏出し、血液濃縮と血液量減少性ショックをきたす疾患である。特徴として、１）IgG1 サブクラスに属する異常蛋白血症(M 成分)を合併する例が多い、２）透過性亢進時に IL-2 受容体陽性の単核球が増加し、CD8+の T リンパ球が血管周囲に浸潤し、活性化リンパ球による内皮細胞障害が疑われる、３）IL-2 投与により低血圧、腎障害、肝障害、甲状腺機能障害が知られる、４）IL-2 投与に伴う肺・胸膜病変は 75%に見られ、間質性肺水腫、限局性浸潤影、胸水貯留がみられる。病態は毛細血管からの漏出と推測され、胸水貯留は 50%で発現し滲出性胸水である。

７．その他早期発見・早期対応に必要な事項

薬剤による胸膜炎の認知度は低く、薬剤性肺障害と同様に、胸膜炎患者を見たらその原因の一つに薬剤性を十分に考慮することが大切である。

８．引用文献・参考資料

１）日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会（編）．薬剤性肺障害の診断・治療の手引き［第2版］．メディカルレビュー社，東京，2018.

２）Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. Autoimmun Rev. 2010; 10: 46-50.

３）吉村信行. 薬剤誘起性呼吸器疾患（１）：薬剤誘起性胸膜病変, 気道病変, 縦隔病変. 日本胸部臨床. 2003; 62: 897-901.

参考１　医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第６８条の１０に基づく副作用報告件数（医薬品別）

〇注意事項

１）医薬品医療機器等法　第６８条の１０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。

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）医薬品医療機器等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. 24.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2018 年度 （2021 年 4 月集計）	胸膜炎	メサラジン	6
		トシリズマブ（遺伝子組換え）	5
		プレドニゾロン	4
		クロザピン	3
		アダリムマブ（遺伝子組換え）	2
		その他	25
		合　計	45
	胸水	ダサチニブ水和物	35
		オシメルチニブメシル酸塩	17
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	14
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	12
		パルボシクリブ	8
		レンバチニブメシル酸塩	8
		イマチニブメシル酸塩	7
		ゲフィチニブ	7
		ニロチニブ塩酸塩水和物	7
		ポナチニブ塩酸塩	7
		メトトレキサート	7
		その他	157
		合　計	286
2019 年度 （2021 年 4 月集計）	胸膜炎	メサラジン	9
		クロザピン	5
		トシリズマブ（遺伝子組換え）	5
		オシメルチニブメシル酸塩	3
		メトトレキサート	3

		その他	39
		合　計	64
	胸水	ダサチニブ水和物	18
		オシメルチニブメシル酸塩	14
		レンバチニブメシル酸塩	14
		メトトレキサート	10
		ボスチニブ水和物	8
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	7
		エトポシド	6
		シクロスポリン	6
		ロルラチニブ	6
		その他	189
		合　計	278

※　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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

参考２　ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.24.0 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、医学的状態等）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、薬機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「胸膜炎」の表現を PT（基本語）、LLT（下層語）のいずれかに持つ用語群を示す。

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、この概念をカバーする SMQ は現在提供されていない。

名称	英語名
○PT：基本語（Preferred Term） 胸膜炎	Pleurisy
○LLT：下層語（Lowest Level Term） 横隔膜胸膜炎 胸膜炎（結核性を除く） 被包性胸膜炎	Diaphragmatic pleurisy Pleurisy (excl TB) Encysted pleurisy
○PT：基本語（Preferred Term） ウイルス性胸膜炎	Pleurisy viral
○PT：基本語（Preferred Term） 結核性胸膜炎	Tuberculous pleurisy
○LLT：下層語（Lowest Level Term） 胸膜結核 結核性胸水症 結核性膿胸	TB of pleura TB hydrothorax Tuberculous empyema
○PT：基本語（Preferred Term） 悪性胸水	Malignant pleural effusion
○LLT：下層語（Lowest Level Term） 悪性胸膜炎 癌性胸膜炎	Malignant pleurisy Carcinomatous pleurisy
○PT：基本語（Preferred Term） 胸膜線維症	Pleural fibrosis
○LLT：下層語（Lowest Level Term） 胸膜プラーク 胸膜瘢痕 線維胸 閉塞性胸膜炎	Pleural plaque Pleural scarring Fibrothorax Pleurisy obliterative
○PT：基本語（Preferred Term） ループス胸膜炎	Lupus pleurisy
○PT：基本語（Preferred Term） 胸膜肥厚	Pleural thickening
○LLT：下層語（Lowest Level Term） 肥厚性胸膜炎	Pachypleuritis

参考３　医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項
１）平成 27 年度～令和元年度の５年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位５位）を列記したもの。
２）一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
３）１つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
４）副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 23.1 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
５）薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類 87）における分類で、３桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成 27 年～令和元年度（令和 3 年 3 月集計）	●胸膜炎	精神神経用剤(117)	2
		その他の消化器官用薬(239)	1
		ｻﾙﾌｧ剤(621)	1
		合計	4
	●胸水	糖尿病用剤(396)	1
		その他の化学療法剤(629)	1
		合計	2

※　副作用救済給付の決定に関する情報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において公表されている。
（https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html）

参考４　医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは
病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。
昭和 55 年 5 月 1 日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合
次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。
１）医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
２）医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
３）対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります)。
４）医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
５）救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
６）法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります)。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは
平成 16 年 4 月 1 日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付
給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の 7 種類があります。

○給付の種類と請求期限
・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから 5 年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から 5 年以内。

・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で 1 級・2 級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の人が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から 5 年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから 2 年以内。

○救済給付の請求
給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類 （ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）
救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入し

た場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。
（http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html）