

(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 - 20

重篤副作用疾患別対応マニュアル

薬剤性好酸球性肺炎

平成22年3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

富岡 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

(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、

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

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」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。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、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/>

薬剤性好酸球性肺炎

英語名 : drug-induced eosinophilic pneumonia

A . 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、必ずおこるというものではありません。しかし、副作用は気づかずに放置していると進行し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、肺に好酸球こうさんきゅうという細胞が集まって炎症や障害を起こす場合があります、「薬剤性好酸球性肺炎やくざいせいこうさんきゅうせいはいえん」と呼ばれます。非ステロイド性抗炎症薬こうえんしょうやく（解熱鎮痛消炎薬）、抗リウマチ薬こうきんやく、抗菌薬こうあくせいしゅようやく、抗悪性腫瘍薬、抗てんかん・抗うつ薬こうふせいみやく、抗不整脈薬やく、降圧薬こうあつやく・利尿薬りにょうやく、漢方薬かんぼうやく、造影剤そうえいざいなどさまざまな医薬品で起こり得ますので、医薬品の服用・注射後、数日から数か月で、以下のような症状がみられた場合は、速やかに医療機関を受診してください。

「**から咳せき**」、「**階段を上ったり・少し無理をすると息切れいきぎがする・息苦しくなる**」、「**発熱**」など

1. 薬剤性好酸球性肺炎とは？

肺炎は肺に炎症えんしやうがおこる病気ですが、好酸球性肺炎こうさんきゆうせいはいえんでは、肺に好酸球こうさんきゆうが集まってくる（浸潤）のが特徴です。原因不明の好酸球性肺炎には、急性好酸球性肺炎と慢性好酸球性肺炎の2つがあります。急性好酸球性肺炎は、急性（多くは1週間以内）の息切れ・呼吸困難こきゆうこんなん、から咳せき（痰のない咳）、発熱で発症し、急に血液中の酸素レベルが低くなり、全身に十分な酸素がまわらなくなった状態（急性呼吸不全きゆうせいこきゆうふぜん）を伴うことが多い病気ですが、副腎皮質ステロイドふくじんひしつの使用で、軽快するのが一般的です。喫煙開始後に発症する症例が多く報告されています。一方、慢性好酸球性肺炎は、亜急性・慢性まんせい（1か月以上）の経過で息切れ・呼吸困難こきゆうこんなん、乾性咳かんせいせき、発熱、体重減少などの症状を認め、約半数で気管支喘息きかんしぜんそくが合併する病気です。副腎皮質ステロイドふくじんひしつの使用で改善しますが、経過中に再発することもあります。

薬剤性好酸球性肺炎やくざいせいこうさんきゆうせいはいえんは、薬剤が原因となり、肺に好酸球が浸潤し、呼吸器症状を起こす病気の総称です。薬剤性好酸球性肺炎には、急性好酸球性肺炎タイプと慢性好酸球性肺炎タイプの両方の報告があり、明確な分類が困難な場合もあります。薬剤性好酸球性肺炎の原因となる薬剤としては、これまでに、・メトトレキサート*（抗リウマチ薬）、メサラジン（炎症性腸疾患治療薬）、ミノサイクリン塩酸塩・レボフロキサシン水和物・クラリスロマイニンシン・ダプトマイシン*（抗菌薬こうきんやく）、ロキソプロフェンナトリウム水和物（非ステロイド性抗炎症薬こうえんしょうやく）、アミオダロン塩酸塩（抗不整脈薬こうふせいみやくやく）、カルバマゼピン・フェニトイン（抗てんかん薬）などが報告されています（*は注射剤があります）が、これ以外にも多くの薬剤による報告があ

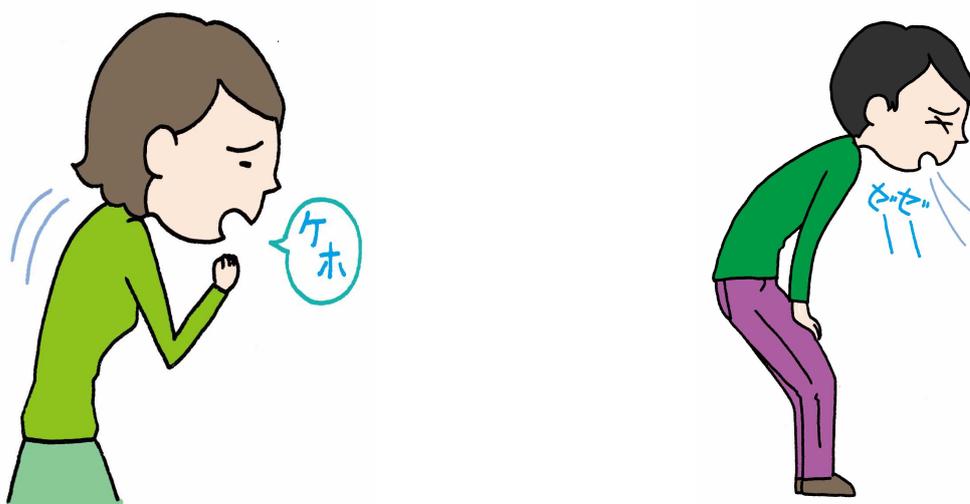
ります。また、医師が処方した薬剤だけでなく、健康食品、サプリメントなどでもおこることがあるので注意が必要です。

2. 早期発見と早期対応のポイント

薬剤性の好酸球性肺炎は報告された数が少なく、起こしやすい患者さんの背景や危険因子などはよくわかっていません。

医薬品の服用・注射後、数日から1週間以内に、「から咳^{せき}」、「階段を上ったり・少し無理をすると息切れ^{いきぎ}がする・息苦しくなる^{いきぐる}」、「発熱^よ」などがみられた場合や、1か月以上発熱や息切れ・呼吸困難^{こきゅうこんなん}、から咳が持続する場合には、すみやかに受診してください。通常エックス線やCT検査、血液検査などで早期発見が可能です。

受診する際には、使用した医薬品の種類、使用後どのくらい経っているのか、息切れ・呼吸困難^{こきゅうこんなん}の程度などについて担当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、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 . 薬剤性好酸球性肺炎とは

好酸球性肺炎は、肺実質・間質への好酸球浸潤を特徴とする疾患の総称である¹⁾。好酸球性肺炎には、発症の原因や背景が明らかなものと不明なものがあり、好酸球性肺炎を来す原因・基礎疾患としては、薬剤、アレルギー疾患、寄生虫感染症、真菌感染症、喫煙、粉塵や有毒ガス吸入、悪性腫瘍など、多岐にわたる。また、精査をおこなっても原因を特定できない好酸球性肺炎としては、現在2つの疾患（急性好酸球性肺炎と慢性好酸球性肺炎）が知られている。慢性好酸球性肺炎(chronic eosinophilic pneumonia : CEP)は、1か月以上の経過をたどる原因不明の好酸球性肺炎で、1969年にCarringtonらにより報告された²⁾。診断基準を表1に示す³⁾。一方、慢性好酸球性肺炎と異なる新しい概念として、Allenらは1989年に急性好酸球性肺炎(acute eosinophilic pneumonia : AEP)を報告した⁴⁾。AEPは、急性(1か月以内)の呼吸困難、乾性咳嗽、発熱で発症し、肺胞壁への著明な好酸球の浸潤を特徴とする疾患で、呼吸不全を伴うことが多いが、ステロイドへの反応が良好である。診断基準を表2に示す^{5,6)}。

薬剤性好酸球性肺炎とは、薬剤が原因となり、肺組織内に好酸球が浸潤し、炎症および臓器障害を起こす結果、呼吸困難や咳嗽などの呼吸器症状を認める疾患の総称である。診断基準を表3に示す^{7,8)}。薬剤性好酸球性肺炎には、急性好酸球性肺炎(AEP)型と、慢性好酸球性肺炎(CEP)型の両者の報告があり、また明確な分類が困難な場合もある。好酸球性肺炎の原因となる薬剤を表4に示す⁷⁾。

表1 慢性好酸球性肺炎の診断基準

約1ヶ月以上持続する臨床症状と胸部陰影より慢性好酸球性肺炎が疑われ、感染症などの他疾患が否定され、さらに原因の判明した好酸球性肺炎を除外した症例の中で、下記の1)2)3)のいずれかを満たす症例を慢性好酸球性肺炎とした。

- 1) 胸腔鏡下肺生検あるいは開胸肺生検で慢性好酸球性肺炎と診断
- 2) 気管支肺胞洗浄液(BALF)あるいは末梢血の好酸球が30%以上
- 3) a) 経気管支肺生検で好酸球が多い、b) BALFの好酸球が10%以上、
c) 末梢血の好酸球が6%以上
a)b) c)のうち2つ以上を満たす。

望月吉郎、他．慢性好酸球性肺炎の予後の検討．日呼吸会誌 40(11) , 851-855. 2002. より

表2 急性好酸球性肺炎の診断基準

- (1)急性発症する発熱性の呼吸器症状(1ヶ月以内)
- (2)胸部X線での両側びまん性陰影
- (3)低酸素血症($PaO_2 < 60\text{Torr}$ 、 $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ 、 $SpO_2 < 90\%$)
- (4)肺好酸球増多(BALF好酸球 $>25\%$ 、肺生検で好酸球性肺炎所見)
- (5)感染や肺好酸球増多をきたす薬剤の曝露など明らかな原因なし

Philit F, Etienne-Mastro anni B, Parrot A, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1235-1239 より

表3 薬剤性好酸球性肺炎の診断基準

Camus の薬剤性肺障害の診断基準⁸⁾(以下に記す)に合致し、

1. 原因となる薬剤の摂取歴がある
2. 薬剤に起因する臨床病型の報告がある
3. 他の原因疾患が否定される
4. 薬剤の中止により病態が改善する
5. 再投与により増悪する*

*一般的に誘発試験は勧められないが、その薬剤が患者にとって必要で誘発試験の安全性が確保される場合

加えて以下の3つの条件のいずれか1つがあるものとする

1. 画像検査で肺に異常所見を伴う、末梢血の好酸球増多
 2. BALF中の好酸球増多(好酸球比率が25%以上)
 3. 経気管支肺生検あるいは外科的肺生検で確定された、肺組織への好酸球浸潤
- 文献7)より一部改変

表 4

表IV-11 薬剤性好酸球性肺炎を起こす、使用頻度の高い薬剤

1. 非ステロイド性抗炎症薬	Loxoprofen(ロキソニン®), diclofenac(ボルタレン®), naproxen(ナイキサン®), etodolac(ハイベン®, オステラック®)
2. 非ピリン系鎮痛薬	Acetaminophen(カロナール®)
3. その他の抗炎症薬・免疫修飾薬	Mesalazine(ペンタサ®, アサコール®), salazosulfapyridine(アザルフィジン®EN, サラゾピリン®), buccillamine(リマチル®), methotrexate(メソトレキセート®, リウマトレックス®), tacrolimus(プロGRAF®), cyclosporin(ネオラル®, サンディミュン®)
4. 抗菌薬	Minocycline(ミノマイシン®), levofloxacin(クラビット®), clarithromycin(クラリス®, クラリシッド®), daptomycin(キュビシン®), ceftriaxone(ロセフィン®), meropenem(メロペン®), azithromycin(ジスロマック®), garenoxacin(ジェニナック®), cefcapene pivoxil(フロモックス®), moxifloxacin(アペロックス®)
5. 抗てんかん薬	Carbamazepine(テグレトール®), phenytoin(アレビアチン®, ヒダントール®), procabazine(塩酸プロカルバジン)
6. 抗うつ薬	Imipramine(トフラニール®)
7. 降圧薬	Amlodipine(ノルバスク®, アムロジン®), valsartan(ディオバン®)
8. 利尿薬	Hydrochlorothiazide(トーフ)
9. 漢方薬	柴朴湯, 小柴胡湯, 当帰芍薬散, 小青竜湯
10. その他	Clopidogrel(プラビックス®), dabigatran etexilate(プラザキサ®), cilostazol(プレタール®), apixaban(エリキュース®), allopurinol(ザイロリック®, アロシトール®), esomeprazole(ネキシウム®), famotidine(ガスター®), amiodarone(アンカロン®)
11. 市販薬	Fenfluramine(食欲抑制薬：わが国では未承認)

文献 7)より引用

2. 早期発見と早期対応のポイント

副作用の好発時期

一般的に薬剤性好酸球性肺炎の発症は急性であり、数日から1週間以内の経過で発症する例が多い。しかし、数週～1か月以上の亜急性・慢性経過を示す場合もあり、注意すべきである。

病態生理・投薬上のリスク因子

薬剤性肺障害の発症には、遺伝的素因(人種差を含めた)加齢、肺における先行・併存疾患、併用薬剤との相互作用などが影響すると考えられるが、詳細は不明である。薬剤性好酸球性肺炎では、薬剤およびその代謝産物による免疫アレルギー反応が関与し、特にTh2リンパ球による好酸球の活性化が関与していると考えられている。患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

急性経過の呼吸困難、乾性咳嗽、発熱が一般的な症状であり、薬剤開始後、1週間～数か月以内に出現した場合に本症を疑う。

早期発見に必要な検査と実施時期

胸部エックス線および胸部CT検査、血液一般（末梢血好酸球数など）、気管支内視鏡を用いた気管支肺胞洗浄(BAL)検査など。

3. 副作用の概要

自覚症状

急速に進行する発熱、乾性咳嗽、呼吸困難、胸痛などで、ときに腹部症状や筋肉痛を伴うことがある。また、数週間から数か月持続する発熱、咳嗽、進行性の呼吸困難、喘鳴、体重減少を認めることもある。

他覚症状・所見

胸部聴診所見では両肺野の捻髪音(fine crackles)を認める。CEP型では喘息様の wheezes、rhonchi を聴取することもある。

臨床検査所見

血液検査では、AEP型では末梢血中の好中球を主体とした白血球数の増加を認める。急性期には好酸球数の増加は認められないが、回復期（約1週間後）に好酸球数増加を認める。胸水は浸出性で、胸水中の好酸球の増加を認める。CEP型では多くの症例で末梢血好酸球増加を認める。CRPは高値を示す。血中IgEの上昇は約半数で認められる。BAL液では、総細胞数の増加と25%を越える（平均約40%）好酸球分画の増加を認める、好中球やリンパ球も増加することはあるが、CD4/8比は一定しない。BAL液中のインターロイキン5は高値を示す。AEP型では血液ガス分析にて肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-a DO₂）の拡大を伴った動脈血酸素分圧（PaO₂）の低下を認め、しばしばPaO₂は60Torr以下となる。

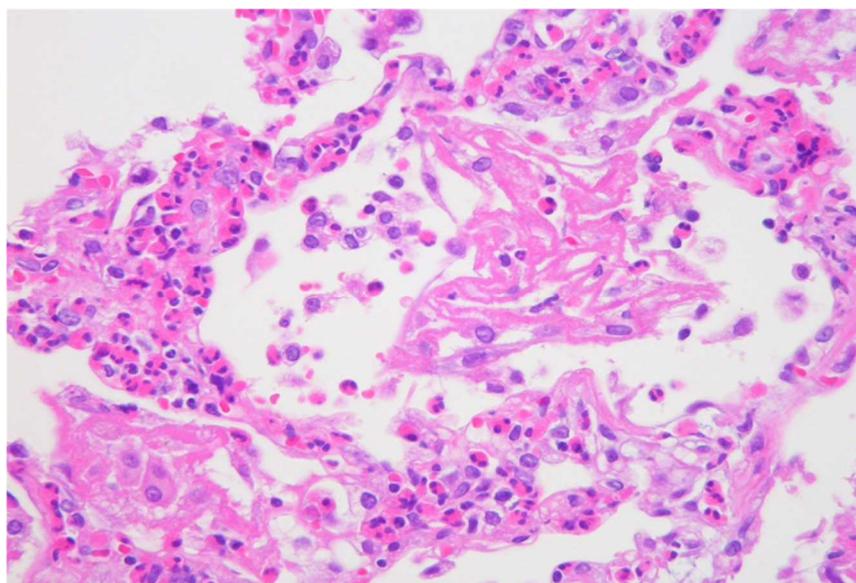
画像検査所見

AEP型では、両側肺野にびまん性のすりガラス状陰影や浸潤影が種々の程度で混在する。Kerley A、Bラインを認め、CT上小葉間隔壁や気管支血管束の肥厚を認めることがある。また、胸水貯留を合併することもある。CEP型では、末梢側優位の浸潤影やすりガラス状陰影に加

え、小葉中心性の粒状陰影や小葉間隔壁の肥厚などの多彩な所見を示す。

病理検査所見

AEP 型では、肺胞隔壁および肺胞腔内への著明な好酸球の浸潤を認め、細気管支周囲や小葉間間質、胸膜にまで好酸球の浸潤が及ぶことがある。同時にマクロファージの増加、フィブリン沈着を示すことが多い(図1)。線維化の所見は認められない。一方、CEP 型では、好酸球浸潤とともに、部位によっては気腔内に器質化滲出物を認め、腔内線維化を認めることもある。



肺胞壁および、肺胞腔内に著明な好酸球浸潤を認める。腔内にはフィブリン沈着も目立つ。

薬剤ごとの特徴

薬剤性の報告例が少なく薬剤ごとの特徴は明らかではない。

副作用発現頻度

極めて稀である。医薬品医療機器総合機構(PMDA)が提供する「副作用が疑われる症例報告に関する情報」では、2004年から2017年までに医療機関または企業から好酸球性肺炎として報告された被疑薬は267種類であった。表5に12例以上の報告があった被疑薬を示す⁷⁾。

表5

表IV-10 薬剤性好酸球性肺炎の報告例が多い薬剤

Mesalazine(ペンタサ[®], アサコール[®])
Minocycline(ミノマイシン[®])
Levofloxacin(クラビット[®])
Clarithromycin(クラリス[®], クラリシッド[®])
Daptomycin(キュビシン[®])
Loxoprofen(ロキソニン[®])
Ceftriaxone(ロセフィン[®])
Clopidogrel(プラビックス[®])
Methotrexate(メソトレキセート[®], リウマトレックス[®])
Acetaminophen(カロナール[®])
Meropenem(メロペン[®])
Azithromycin(ジスロマック[®])

文献7)より引用

4. 副作用の判別基準 (表3)⁷⁾

薬剤投与と関連した呼吸困難・咳嗽、画像検査で肺に異常陰影(びまん性のすりガラス状陰影・浸潤影など)を伴う末梢血の好酸球増加、BAL液での好酸球増加の所見を参考にして診断する。

5. 判別が必要な疾患と判別方法

AEP型では、急速に進行する発熱、乾性咳嗽、呼吸困難、胸痛、呼吸不全を呈する疾患が鑑別の対象となる。急性呼吸促迫症候群(ARDS)に類似した画像を示すことがあり、ARDSとともに呼吸器感染症や過敏性肺炎との鑑別が重要である。BALは、BAL液中の好酸球増加を証明することに加えて、感染症を除外する意味でも重要である。CEP型では、特発性器質化肺炎や二次性の器質化肺炎、寄生虫・真菌感染症との鑑別が重要である。

6. 治療方法

ステロイド治療に対する反応が良好で、再発も少なく予後良好である。自然軽快例も報告されており、軽症の場合は、対症療法のみで経過観察することも可能である。しかし、原因薬剤を中止しても病態が遷延

する症例や急速進行例、重症例では副腎皮質ステロイド薬を投与する。軽症から中等症：プレドニゾン 40～60mg/日を投与し、症状やエックス線所見が軽快するまで続け、その後、約 4～6 週間かけて漸減する。重症：呼吸不全を伴う場合はステロイドのパルス療法（メチルプレドニゾン 1g/日、1～3 日間）を行う。その後、プレドニゾンの内服とし、漸減する。

7. 典型症例の概要

症例：30 歳代、女性

主訴：発熱、呼吸困難

病歴および入院後経過：約 1 年前に感冒様症状に対して近医でミノサイクリン塩酸塩を処方され、1 週間ほど内服したところ発熱と呼吸困難を認めた。肺炎と診断され、ラクタム系抗菌薬による治療が行われ、約 2 週間で改善した。今回、入院 4 日前から咽頭痛が出現し、家人が持っていたミノサイクリン塩酸塩のみを内服した。翌日より発熱、乾性咳嗽が出現し、呼吸困難も認めるようになったため、救急外来を受診した。体温 38.0、呼吸数 24 回/分、SpO₂ 88%（室内気吸入下）。胸部エックス線写真（図 2）では、両側びまん性のすりガラス状陰影、浸潤影および胸水貯留を認め、胸部 CT（図 3）ではびまん性のすりガラス状陰影、小葉間隔壁および気管支血管束の肥厚、胸水貯留を認めた。BAL 液解析では、総細胞数の増加と好酸球分画の著明な増加を認めた（図 4、表 6）。既往歴および今回の現病歴、臨床・検査所見からミノサイクリン塩酸塩による AEP 型の薬剤性好酸球性肺炎と診断し、薬剤中止およびステロイド治療を開始したところ、入院数日で改善した。表 7 に末梢血白血球数の推移を示す。

図2 胸部単純エックス線写真
(ミノサイクリン塩酸塩による薬剤性好酸球性肺炎)

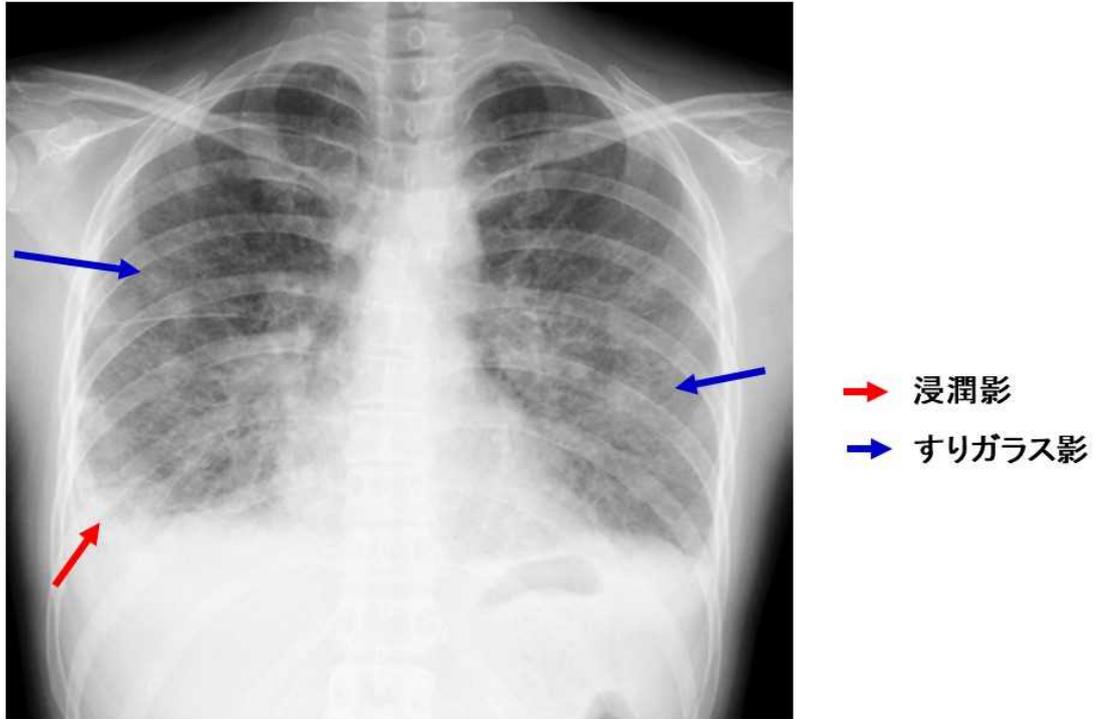


図3 胸部単純CT写真
(ミノサイクリン塩酸塩による薬剤性好酸球性肺炎)

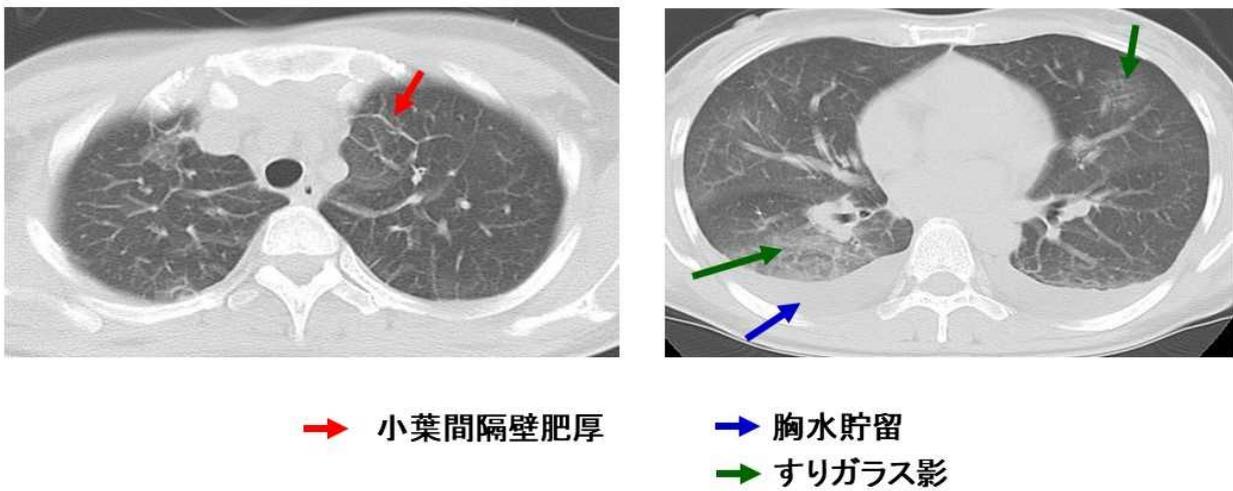


図4 気管支肺胞洗浄(BAL)液所見
(ミノサイクリンによる薬剤性好酸球性肺炎)

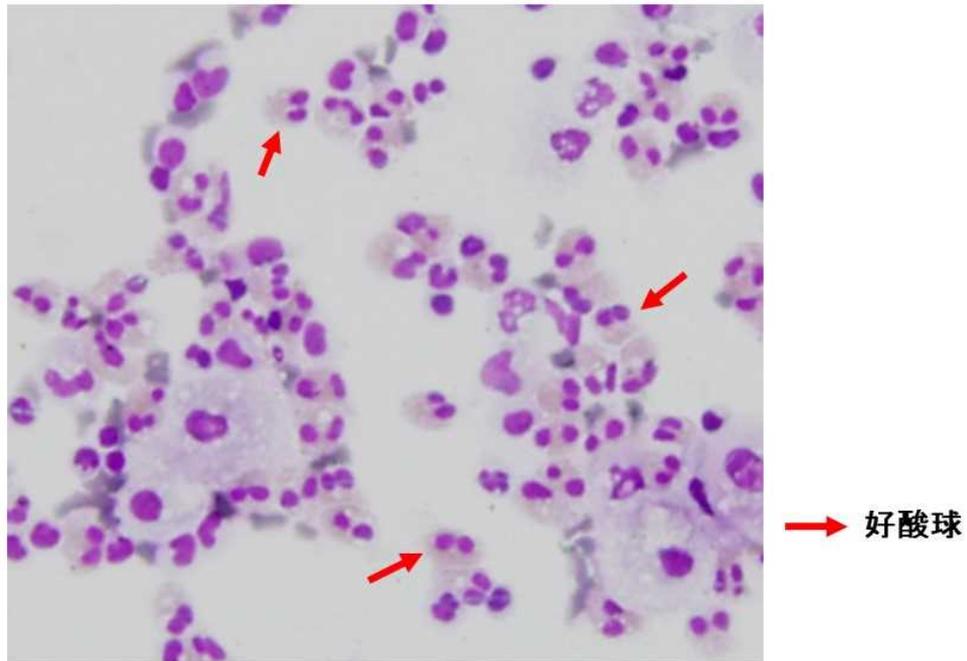


表6 気管支肺胞洗浄(BAL)液所見
(ミノサイクリン塩酸塩による薬剤性好酸球性肺炎)

回収量	61/150 mL
総細胞数	11.5×10^5 /mL
細胞分画	
Macrophages	26.3 %
Lymphocytes	7.1 %
Neutrophils	0.1 %
Eosinophils	66.2 %
CD4/CD8	3.16

表7 末梢血白血球数および分画の推移
 (ミノサイクリン塩酸塩による薬剤性好酸球性肺炎)

	入院2日目	8日目
白血球数 (/ μ L)	42,900	8,100
好中球 (%)	93.7	52.5
好酸球 (%)	1.1	12.5
リンパ球 (%)	1.7	25.0

8. 引用文献・参考文献

- 1) 日本呼吸器学会編．好酸球性肺炎．新呼吸器専門医テキスト（改訂第2版）．2020； p398-p402.
- 2) Carrington CB, et al: Chronic eosinophilic pneumonia. N Engl J Med 1969; 280: 787-798.
- 3) 望月吉郎、他：慢性好酸球性肺炎の予後の検討．日呼吸会誌 2002； 40： 851-855.
- 4) Allen JN, et al : Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. N Engl J Med 321 : 569-574, 1989
- 5) Philit F, et al : Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1235-1239.
- 6) Cottin V, Cordier JF: Eosinophilic pneumonias. Allergy 2005; 60: 841-857.
- 7) 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．薬剤性好酸球性肺炎．2018； p58-p61.
- 8) Camus P, et al : Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. Respiration 2004; 71: 301-326.

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）

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)	急性好酸球性肺炎	ミノサイクリン塩酸塩	3
		ダブトマイシン	1
		合計	4
2019年度 (2021年4月集計)	急性好酸球性肺炎	ニボルマブ（遺伝子組換え）	2
		ヒドロキシクロロキン硫酸塩	1
		合計	3

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 MedDRA の PT (基本語) である「急性好酸球性肺炎」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) には、「好酸球性肺炎 (SMQ)」があり、これを利用すれば対象範囲は広がるが、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
PT: 基本語 (Preferred Term) 急性好酸球性肺炎	Eosinophilic pneumonia acute
PT: 基本語 (Preferred Term) 慢性好酸球性肺炎	Eosinophilic pneumonia chronic
PT: 基本語 (Preferred Term) 好酸球性肺炎	Eosinophilic pneumonia
LLT: 下層語 (Lowest Level Term) キャリントン肺炎	Carrington's pneumonia

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1月集計）	●好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	抗てんかん剤(113)	363
		痛風治療剤(394)	39
		バルブ剤(621)	36
		不整脈用剤(212)	31
		その他の化学療法剤(629)	25
		その他	104
		合計	598

※ 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	生計維持者以外の方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>)