

# 医療関係者の皆様へ

## 1. 早期発見と早期対応のポイント

投与から間質性肺炎の発症までの期間は、一般的には、抗悪性腫瘍薬など細胞傷害性薬剤では数週間から数年の慢性の経過で、免疫反応の関与が考えられるその他の製剤では1~2週間で急速に発症するとされる。

抗悪性腫瘍薬を用いる際、患者の全身状態が悪い場合や、肺に線維化などの障害がもともと見られる場合は、間質性肺炎発症のリスクが高いと考えて慎重な経過観察が必要である。

治療中、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳などを訴えた場合は、血液検査（C 反応性蛋白（CRP）、LDH、KL-6、SP-D）、胸部X線写真、胸部CT、動脈血ガス分析などを早急に進める。

### （1）副作用の好発時期

投与から間質性肺炎の発症までの期間は、一般的には、免疫反応の関与が考えられる抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗不整脈薬（アミオダロン）、抗リウマチ薬（金製剤、メトトレキサート）、インターフェロン、漢方薬（小柴胡湯）などでは1~2週間、細胞傷害性薬剤である抗悪性腫瘍薬では数週間から数年で発症することが多いとされる。ただし、これに当てはまらない場合もあり、抗悪性腫瘍薬でも早期に発症する場合がある。癌分子標的治療薬であるゲフィチニブでは4週間（特に2週間）以内にみられる事が多いことが知られている。

### （2）患者側のリスク因子

抗悪性腫瘍薬を用いる際、患者の全身状態が悪い場合や、肺に線維化などの所見があり炎症の素地があると考えられる場合は、間質性肺炎発症のリスクが高く、重篤な病像を取りうるので、慎重な経過観察を要する。免疫反応の関与する間質性肺炎では、発症の予測は難しいことも多い。

### （3）投薬上のリスク因子

抗悪性腫瘍薬の投与量と肺毒性に関してはブレオマイシンやマイトマイシンCで報告がある<sup>1)</sup>。

ブレオマイシン：個人差はあるが全投与量が450~500 mg/m<sup>2</sup>を越えると

毒性が急速に上がるとされる。腎排泄が80%以上なので腎機能評価も重要である。また、放射線照射の併用あるいは既往もリスクを上昇させる。高濃度酸素投与やG-CSFの併用もリスクであるとする報告がある。

マイトマイシンC：ブレオマイシンほど確立してはいないが、間質性肺炎例の多くが全投与量10 mg/m<sup>2</sup>以上との報告がある。

シクロホスファミドやブスルファンの肺毒性は投与量に依存せず、少量の場合でも発症することがある。パクリタキセルなどのタキサン系抗腫瘍薬やAra-C類似化合物のゲムシタビンなどによる間質性肺炎も良く知られているが、その投与量と発症の関係は不明である。

抗不整脈薬のアミオダロン：肺毒性報告例は1日量400 mg以上の場合が多いとされる<sup>2)</sup>。

#### (4) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

治療中、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳（空咳）などを訴えた場合は、間質性肺炎の発症を考える。

#### (5) 早期発見に必要な検査と実施時期

医薬品の服用後、1～2週程度で、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳などを訴えた場合は、ただちに、血液検査を行い、CRP、LDH、KL-6、SP-D等のマーカーを検索すると同時に、胸部X線写真、胸部CT、動脈血ガス分析などを早急に進める。抗悪性腫瘍薬を投与する際および投与後の経過観察では、定期的に、血液検査、胸部X線写真を撮影し、息切れ、咳などの症状が出現した場合には、すぐに動脈血ガス分析、胸部CTを行う。ことにHRCTを含む胸部CTは病型や病変の広がりを判断する上で重要である。

## 2. 副作用の概要

薬剤性間質性肺炎は、1980年以前にはブレオマイシンや金製剤による報告が多く、それ以後は抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、漢方薬、インターフェロン、各種抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬など多くの薬剤による報告がなされた。また、上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害を機序とした分子標的薬ゲ

フィチニブなど新規抗悪性腫瘍薬による間質性肺炎が報告<sup>3)</sup>されている。薬剤性間質性肺炎は、直接的細胞傷害作用（医薬品自体、他の医薬品との相互作用、代謝の異常などによる医薬品の蓄積）や間接的細胞傷害作用（炎症やアレルギー）により発症すると考えられている。

（１）自覚症状

咳（特に乾性咳、空咳）、息切れ、発熱などが見られる。

（２）身体所見

呼吸困難が高度の場合は、頻呼吸、補助呼吸筋の使用がみられる。胸部で fine crackles（捻髪音）を聴取することがある。

（３）検査所見

白血球数（特に好酸球）の増加、肝機能障害や低酸素血症などがみられる。LDH、CRP、KL-6、SP-D などのびまん性肺疾患の診断に用いられる血清マーカーが有用である。

（４）画像検査所見

胸部 CT とくに HRCT が重要である。急性および慢性のびまん性肺疾患の病像を示し、下記の病理所見に相応して、浸潤影（EP、OP）、スリガラス影（DAD、DIP、NSIP）、蜂巣肺（UIP）等、多彩な画像所見を呈する。

（５）病理検査所見

肺の病理所見は主に好酸球性肺炎（eosinophilic pneumonia : EP）、器質化肺炎（organizing pneumonia : OP）、びまん性肺胞傷害（diffuse alveolar damage : DAD）、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia : UIP）、剥離性間質性肺炎（desquamative interstitial pneumonia : DIP）、非特異性間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia : NSIP）、肺胞出血（pulmonary hemorrhage）、非心原性肺水腫（non-cardiogenic pulmonary edema）、肉芽腫形成、（過敏性肺（臓）炎（hypersensitivity pneumonitis）など多彩な所見が報告<sup>4)</sup>されている。

（６）発生機序

大きく２種類に分けられる<sup>2)</sup>。一つは、抗悪性腫瘍薬のような細胞傷害性薬剤によって肺の細胞自体が傷害を受けて生じるもので、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。もう一つは、医薬品に対する免疫反応が原因と考えられるもので、医薬品の使用後、急速（1～2週間程度）に発症するとされる。ただし、抗悪性腫瘍薬でも後者の発症様式をとるもの、またゲフィチニブのように発生機序がよくわかっていないものもある。

#### （7）医薬品ごとの特徴

抗菌薬による間質性肺炎では、pulmonary infiltrates with eosinophilia いわゆる PIE 症候群の形をとるのが典型とされる。非ステロイド性抗炎症薬では、非心原性肺水腫ないし過敏性肺炎の形をとるとされる。

#### （8）副作用発現頻度

医薬品による間質性肺炎の頻度については不明である。その理由として、所見が非特異的で他のびまん性肺疾患との鑑別が難しいこと、複数の医薬品投与例が多く、肺病変の原因医薬品の同定が難しいことが挙げられる。個々の医薬品については、ブレオマイシンで8～10%、マイトマイシンCで2～12%、シクロホスファミドで1%未満、メトトレキサートで7%、アミオダロンで5%などの報告<sup>1)</sup>がある。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

診断は医薬品投与期間と臨床経過・画像所見・気管支肺胞洗浄（BAL）所見・病理所見を照らし併せて総合的に行う。起因医薬品の同定に関しては、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）などを用いるが、同定が困難であることも少なくない。医薬品の投与歴を詳細に検討し、服用中止による改善を確認することがもっとも確実な証拠となる。

### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

#### （1）判別が必要な疾患

##### ① 原疾患の増悪

もともと存在する特発性間質性肺炎（IIPs）、慢性関節リウマチ、皮膚筋炎・多発筋炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、混合性結合組織病、シェーグレン症候群など膠原病および関連疾患、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、肺胞蛋白症、肺ランゲルハンス細胞組織球症、さらに細気管支肺胞上皮癌、癌性リンパ管症など腫瘍性肺疾患などの増悪と判別（鑑別）

する必要がある。

## ② 感染症

ニューモシスチス肺炎、真菌症、レジオネラ肺炎、マイコプラズマ肺炎などと鑑別する必要がある。

## ③ 心疾患

心不全による肺水腫との鑑別が必要である。

## (2) 判別方法

詳細な問診や身体所見のチェック（環境曝露や職業歴、膠原病を示唆する症状・身体所見の有無、服薬歴、感染症状）、喀痰培養（一般細菌、抗酸菌）、尿中抗原（レジオネラ）、胸部X線写真・胸部CT（HRCT）、呼吸機能検査、血液検査（血算、白血球分画、 $\beta$ -D-グルカン、サイトメガロアンチゲネミア、KL-6、SP-D、BNP等）を行う。

可能であれば気管支鏡検査にて気管支肺胞洗浄（BAL）、経気管支肺生検（TBLB）を行う。気管支肺胞洗浄液（BALF）の解析で、ニューモシスチス属、アスペルギルス属、カンジダ属、結核菌、非結核性抗酸菌などの感染症の鑑別や確定診断のための有用な情報が得られる。TBLBでは、悪性腫瘍、肺感染症、リンパ脈管筋腫症、肺胞蛋白症、サルコイドーシス、過敏性肺臓炎、器質化肺炎などの鑑別や確定診断につながる有用な情報が得られる。

## 5. 治療方法

治療としては、まず原因と推測される医薬品を中止することである。急速に増悪する場合や重症例では、パルス療法を含めたステロイド剤投与が行われる。

処方例：

- ① メチルプレドニゾン 1 g/日 3日間（点滴静注）
- ② 以後プレドニゾン 1 mg/kg 体重/日  
症状が安定したら2割ずつ2~4週ごとに漸減。

## 6. 典型的症例概要

ゲフィチニブによる肺障害（症例1）、ペグインターフェロンアルファ-2a投与による肺障害（症例2）、小柴胡湯による呼吸困難（症例3）及びアミオダロンによる肺障害（症例4）の臨床経過を提示する。

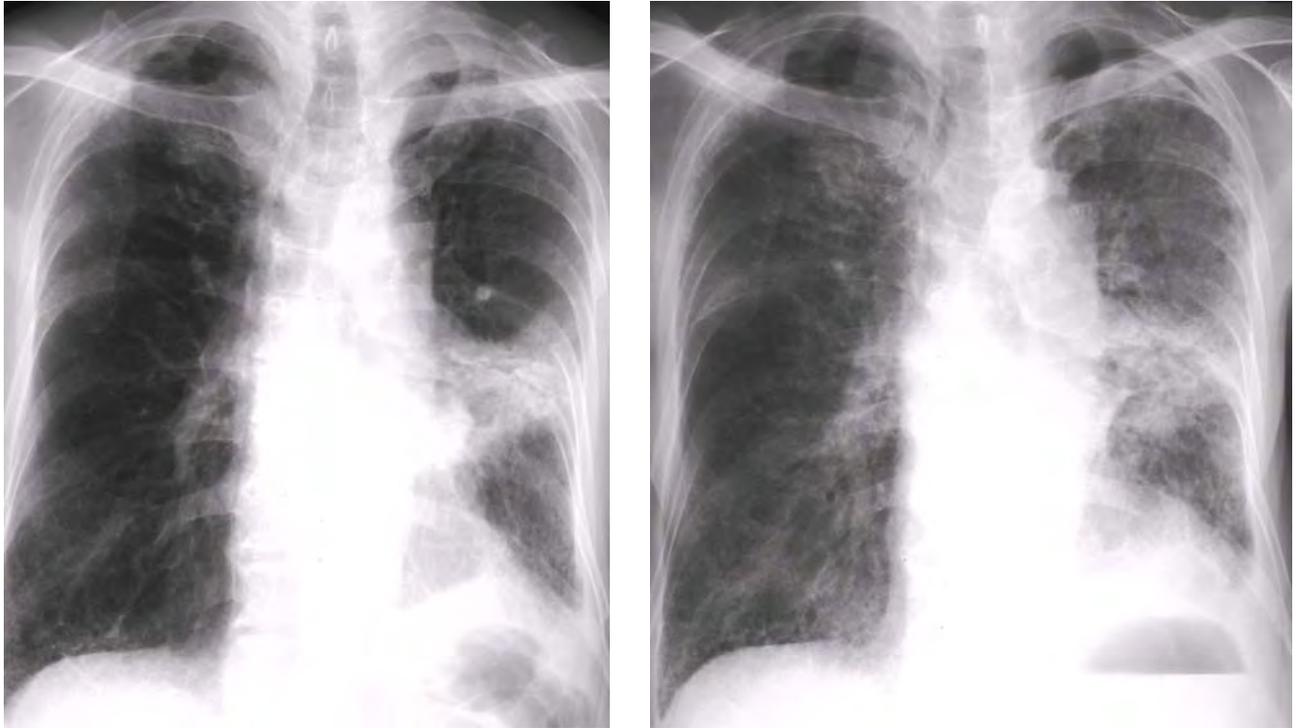
## 【症例 1】 80 歳代の男性

7 年前に高血圧を指摘され、降圧薬を内服中である。喫煙歴は 15 本/日 × 67 年間。2001 年 5 月頃より体重減少がみられ、9 月に胸部 X 線写真で左中肺野に異常陰影を指摘され、検査・加療目的で 9 月に入院した。超音波下経皮的生検で肺扁平上皮癌と診断。病期分類では cT2N1M0、stage IIB で、heavy smoker、間質性肺炎、陳旧性肺結核、腎機能低下 (24hrCcr. 38) であり、治療として放射線療法を選択した。胸部照射 60Gy を施行し治療効果は partial response (PR) であり、退院となった。

外来通院中に腫瘍が再増大し、2002 年 8 月よりゲフィチニブの服用を開始した。しかし下痢による消化器症状が強く服用 18 日目にはゲフィチニブの服用を中止していた。服用中止 2 日目に朝方のトイレ歩行後に呼吸困難を自覚し、服用中止 3 日目には呼吸困難が増悪し意識障害もみられ、救急車で来院し入院となった。

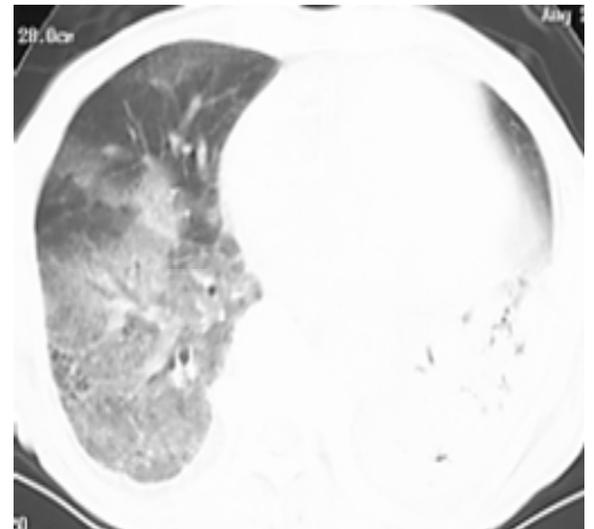
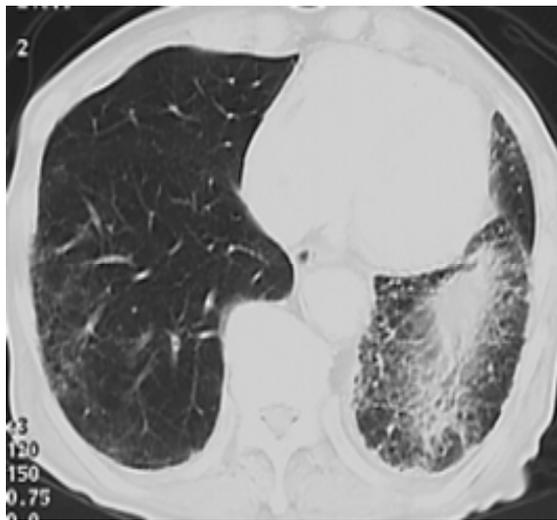
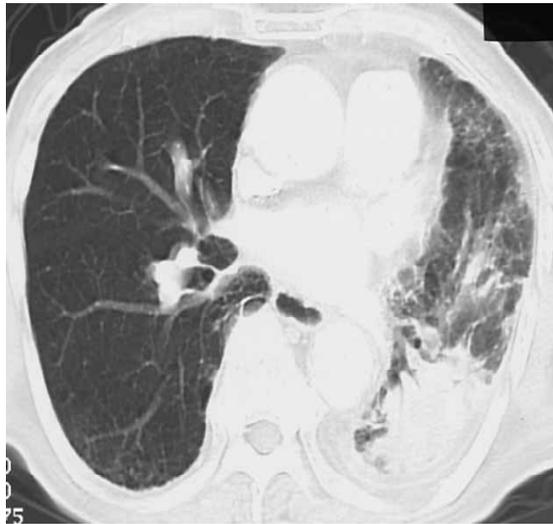
入院時の検査所見は、WBC 10,800 / $\mu$ L (neut 87%、eos 1%、lymph 10%、mono 2%)、RBC  $264 \times 10^4$  / $\mu$ L、Hb 7.6 g/dL、PLT  $246 \times 10^3$  / $\mu$ L、TP 4.7 g/dL、Alb 2.7 g/dL、AST 246 IU/L、ALT 245 IU/L、LDH 1408 IU/L、BUN 47 mg/dl、Cr 1.4 mg/dL、CRP 17.2 mg/dL、動脈血液ガス分析は酸素 3L の吸入下で pH 7.319、Pao<sub>2</sub> 74.0 Torr、Paco<sub>2</sub> 50.0 Torr、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.0 mmol/L、Sao<sub>2</sub> 91.5% であり、低酸素血症を伴う多臓器障害が考えられた。また肺障害のパラメーターである血清 KL-6 は、770 U/mL から 1,488 U/mL へと、SP-D は 362 ng/mL から 705 ng/mL (いずれも 7 月上旬、服用中止 3 日目の採血結果) へとゲフィチニブの投与後に急激な上昇を示した。ゲフィチニブ投与前後の胸部 X 線写真と CT 画像を図 1 と図 2 に示したが、投与前は正常と考えられた肺野を含めて、投与後には両側の全肺野にびまん性のスリガラス陰影が拡がっていた。ステロイドパルス療法を施行するも、呼吸不全が進行し入院 3 日目に死亡した。剖検により得られた肺の病理組織では、右上葉肺にはびまん性肺胞障害 (DAD) の浸出期 (図 3A)、左上葉肺には DAD の増殖期 (図 3B) が主にみられた。また両側下葉には蜂巣肺病変が散在していた。当症例は、肺線維症が既存にあり、ゲフィチニブによる肺障害を来したものである。病理的には DAD が局所的にかつ経時的に発症したものと判断される。ゲフィチニブによる肺障害は、重篤な例は DAD が本態であるが、当症例のように臨床像はかならずしも典型的な急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) を示さず、画像的にも間質性肺炎的なものがみられることも多い。

## 図1. 症例1の胸部エックス線写真所見



(A) ゲフィチニブ投与前 (B) ゲフィチニブ投与20日後

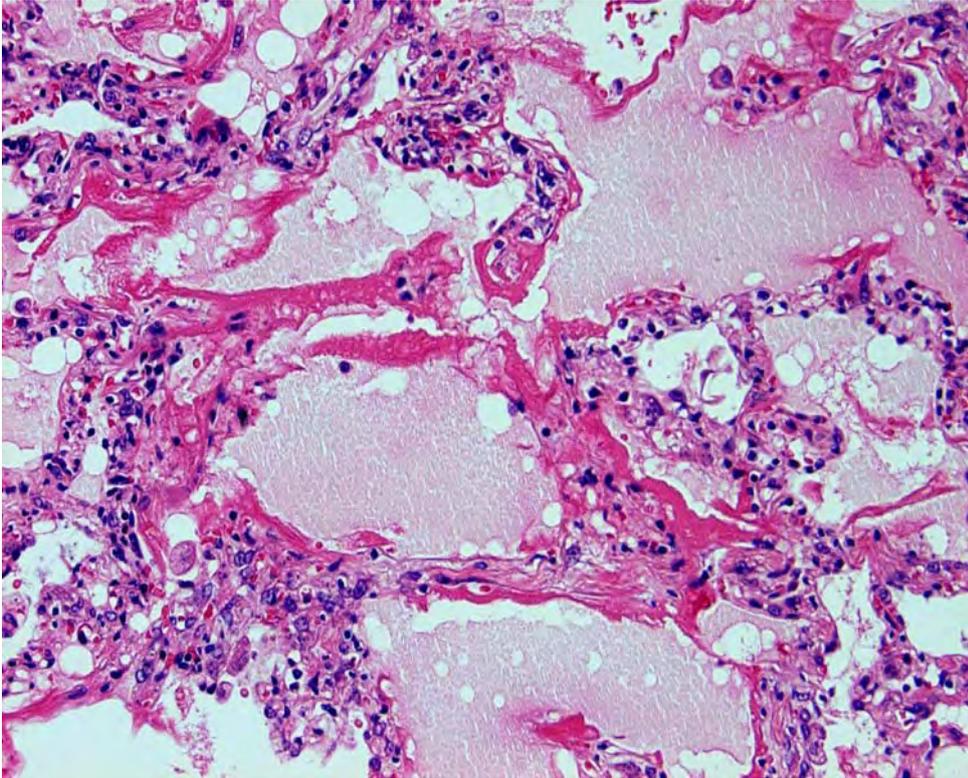
## 図2. 症例1の胸部CT所見



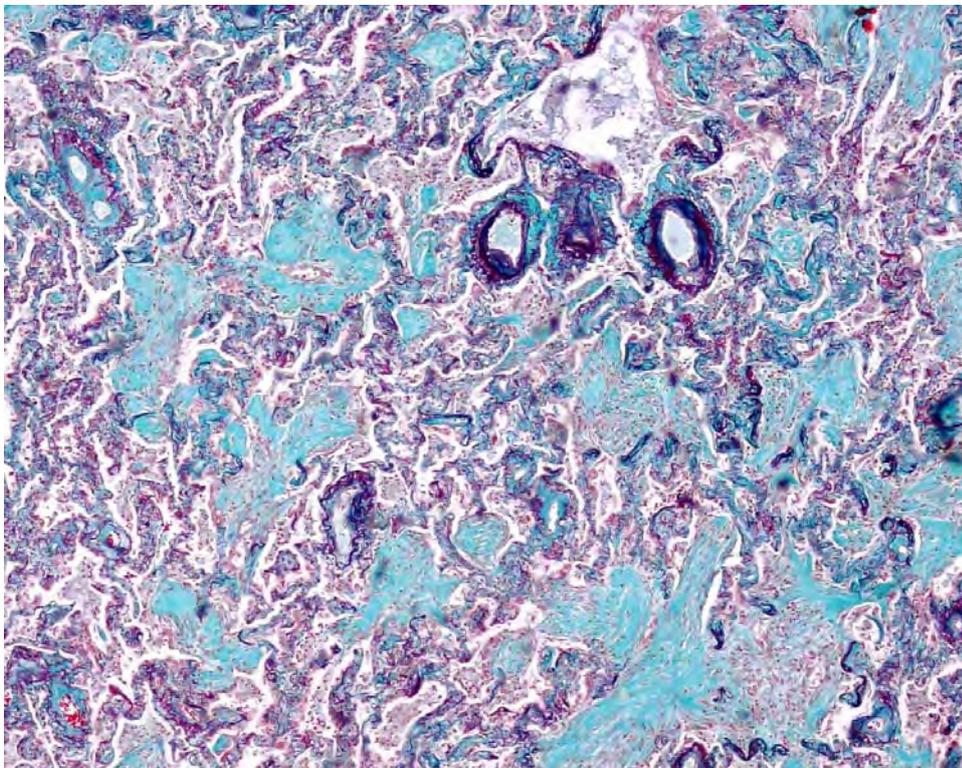
(A) ゲフィチニブ投与前

(B) ゲフィチニブ投与20日後

図 3. 症例 1 の剖検肺組織所見



(A) 右上葉肺



(B) 左上葉肺

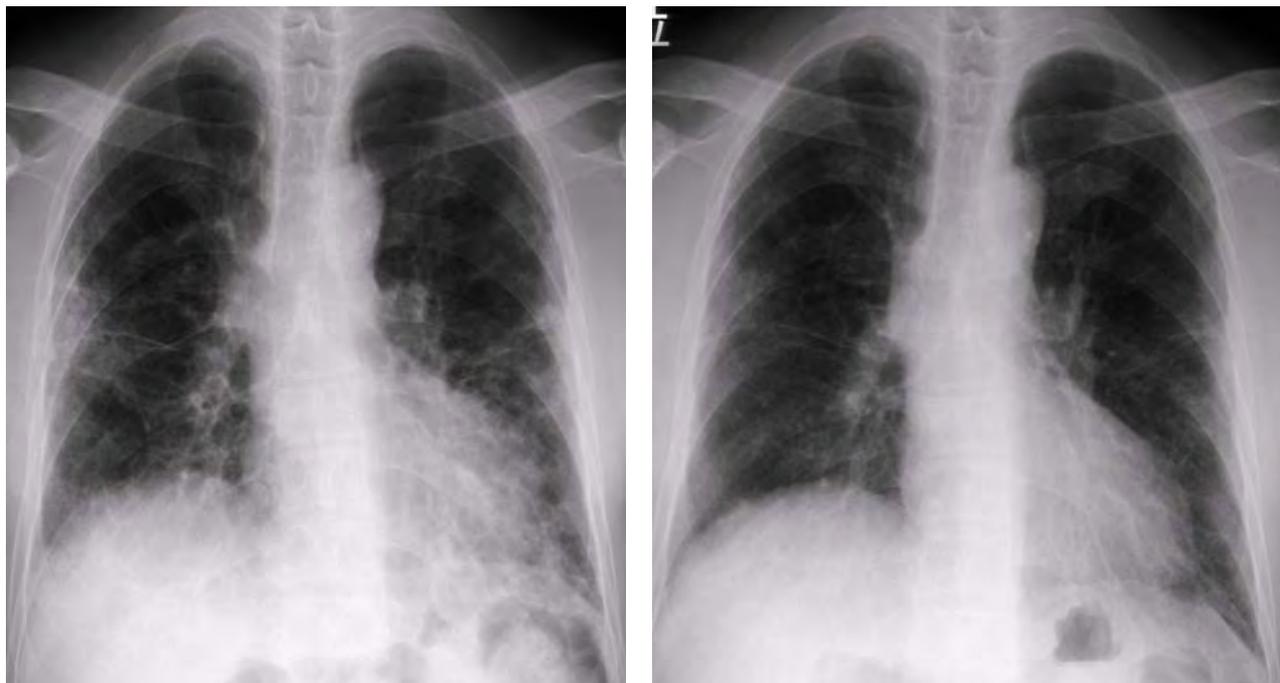
## 【症例 2】 50 歳代の男性

2005 年 4 月慢性 C 型肝炎治療のため近医を受診した。肝機能障害は軽度で、ウイルスは遺伝子型 I 型で低ウイルス量であったため、ペグインターフェロンアルファ-2a 180  $\mu\text{g}$  週 1 回皮下注、48 週の予定で治療を開始された。2005 年 7 月には HCV 量も正常化した。2006 年 1 月頃から咳嗽と労作時の呼吸困難が出現した。2 月 6 日近医にて胸部 X 線および胸部 CT の撮影を施行され、異常影がありインターフェロンによる間質性肺炎を疑われて同剤を中止され、2 月 20 日受診した。喫煙 40 本/日、20 歳から発症 3 ヶ月前まで。身長 166 cm、体重 61 kg、体温 36.0°C。

両側肺底部に fine crackles を聴取した。検査所見では、WBC 7,200/ $\mu\text{L}$  (neut 61.7%, eos 1.5%, lymph 21.7%, mono 14.4%)、RBC  $397 \times 10^4$ / $\mu\text{L}$ 、Hb 12.7 g/dL、Plt  $26 \times 10^4$ / $\mu\text{L}$ 、TP 7.8 g/dL、AST 38 IU/L、ALT 25 IU/L、LDH 332 IU/L、BUN 13 mg/dL、Cr 0.80 mg/dL、CRP <0.10 mg/dL、KL-6 1,550 U/mL。動脈血ガス（室内気吸入下） $\text{Pao}_2$  65.4 Torr、 $\text{Paco}_2$  38.6 Torr、pH 7.41。呼吸機能検査 VC 2.24 L、%VC 64%、 $\text{FEV}_1$  1.92 L、 $\text{FEV}_1\%$  86%、% $\text{FEV}_1$  69%、DLco 8.10 mL/min/Torr、%DLco 43%。気管支肺胞洗浄 総細胞数  $45 \times 10^5$ /mL、マクロファージ 64.7%、リンパ球 30.6%、好中球 0.3%、CD4/CD8 比 1.60。

受診時の胸部 X 線写真（図 4 A）では、肺野の容積は減少し、両側下肺野・胸膜直下優位に網状もしくは線状の間質性陰影を認めた。胸部 CT 像（図 5）では胸膜直下に優位の網状影を認めたが、明らかな蜂巣肺や牽引性気管支拡張所見は認めなかった。臨床経過と検査所見からインターフェロンによる間質性肺炎と診断して医薬品の中止のみで経過を見た。次第に咳嗽は収まり、それに伴って陰影も次第に消失し、労作時の呼吸困難も軽快した。図 4 B はインターフェロン中止後 4 ヶ月の胸部 X 線写真で、肺容積の減少を残すものの、胸膜直下優位に見られた間質性陰影はほぼ消失した。また早い時期に聴診所見も軽快した。

**図4. 症例2の胸部エックス線写真**



**(A) インターフェロン(IFN)投与中**

**(B) IFN投与中止後**

**図5. 症例2の胸部CT所見**



### 【症例 3】70 歳代男性<sup>5)</sup>

使用薬剤：小柴胡湯

使用量・期間：7.5 g/日、27 日間

概要：肝硬変の患者（小柴胡湯の服薬歴あり）に小柴胡湯の投与開始。

投与 22 日後に咽頭痛、23 日後には発熱（37～38℃）を認め、食欲低下を来す。投与 26 日後自力歩行にて来院。咽頭痛、発熱の改善がみられないため、小柴胡湯の投与を中止した。ただし咳嗽、喀痰、呼吸困難は認めなかった。投与 27 日後早朝 5 時頃より、自宅にて強い呼吸困難があらわれた。来院途中、タクシー内で意識消失し、呼吸停止した。救急車にて最寄りの病院へ搬送され、一時蘇生するも、同日夕刻死亡した。

### 【症例 4】70 歳代男性

1991 年から洞不全症候群、心房細動のため加療開始した。

心不全や発作性心房細動のため入退院を繰り返していた。2003 年 3 月より難治性の発作性心房細動に対してアミオダロン 1 日 200 mg の内服を開始し、不整脈が減少していた。2004 年 3 月頃より乾性咳嗽が出現し、鎮咳薬の内服を開始されたが、咳嗽は持続し、同年 9 月には KL-6 が 982 IU/L と上昇したため、内服を中止した。アミオダロンの総量は 110 g であった。11 月頃より、労作時息切れも出現し、12 月下旬にはさらに増悪したため入院した。

既往歴として 40 歳十二指腸潰瘍、61 歳洞不全症候群、64 歳ペースメーカー植え込み術を受けた。入院時アミオダロン以外の内服薬は塩酸ベプリジル、シンバスタチン、ワルファリンカリウム、アロプリノール、アルプラザラム、テプレノン、スクラルファートであった。喫煙歴は 30～60 歳まで 1 日 20 本×30 年であった。

入院時現症では、身長 169 cm、体重 66 kg、体温 37.1 度、脈拍 80/分・整、呼吸数 25/分・整、血圧 136/86 mmHg、Spo<sub>2</sub> 93%(room air)、意識清明、貧血黄疸なし。頭頸部：異常所見なし。胸部；心音異常なし。呼吸音：両側下肺野に捻髪音聴取。腹部：平坦、軟、圧痛なし。頸静脈怒張・下腿浮腫なし。神経学的異常なし。

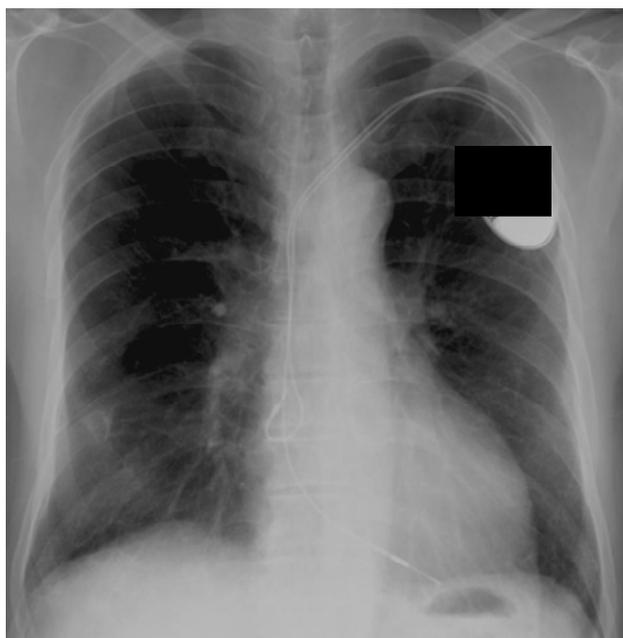
入院時検査所見では、血液検査；WBC 8600/ $\mu$ L(neut 75.7%、eos 0.7%、baso 0.3%、mono 8.3%、lymph 15.0%)、RBC 424 × 10<sup>4</sup>/ $\mu$ L、Hb 13.9 g/dL、PLT 24 × 10<sup>4</sup>/ $\mu$ L、AST 39 IU/L、ALT 27 IU/L、LDH 337 IU/L、CRP 11.4 g/dL、CK 96 IU/L、PT INR 3.39、APTT 86.4 sec、KL-6 1710 IU/L、 $\beta$ -D-グルカン 2.7

pg/mL。アミオダロンに対する DLST は施行していない。動脈血液ガス分析（室内気吸入下） PH 7.442、Paco<sub>2</sub> 37.5 Torr、Pao<sub>2</sub> 63.6 Torr、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.3 mmol/L、BE 1.1 mmol/L、AaDo<sub>2</sub> 38.7 Torr、Sao<sub>2</sub> 93%。

入院時胸部 X 線写真（図 6）では CTR56%、両中下肺野のスリガラス状陰影、両側心横隔膜角鈍化、入院 10 ヶ月前のレントゲンに比し横隔膜挙上・両肺の収縮傾向を認める。入院時胸部 CT 所見（図 7）では両下肺野背側に蜂巣状変化とその周囲に濃度上昇あり、両肺野気腫性変化著明。

入院時画像所見と血液検査、臨床症状より、肺炎、心不全の診断で治療を開始した。市中肺炎および異型肺炎を念頭に抗菌薬（トシル酸スルタミシリンの点滴投与、クラリスロマイシン内服の 2 剤併用）と心不全に対して利尿剤（フロセミド静脈注射）による治療を行った。その後、炎症反応は低下するも自覚症状や画像上スリガラス陰影改善せず、高濃度酸素吸入が必要になった。入院前病歴、画像所見、KL-6（1710 IU/L）の上昇から、アミオダロンによる薬剤性間質性肺炎を疑い、ステロイドパルス療法を開始した。メチルプレドニゾン 1000 mg/日×3 日間、その後同薬 500 mg/日×3 日間、以降同薬 80 mg/日の点滴投与を行った。治療開始後 10 日程で画像上改善が見られ始め、動脈血液ガスも改善を認めた。気腫性病変と両下肺野の蜂巣肺様の所見を認めたが、スリガラス陰影は消退傾向であった（図 8）。点滴投与のステロイドを漸減し、プレドニゾンの内服に変更した。離床開始後、労作時の息切れ（H-J 2 度程度）を認め、慢性心不全の存在も考慮し在宅酸素療法を導入（安静時酸素 0.5 L/min、労作時 1.0 L/min）した。2005 年 3 月中旬にはプレドニゾン 20 mg/日まで漸減し退院した。2006 年 3 月現在外来においてプレドニゾン 2 mg/日で経過観察中であるが、再燃は認めていない。

図6. 症例4の胸部エックス線写真

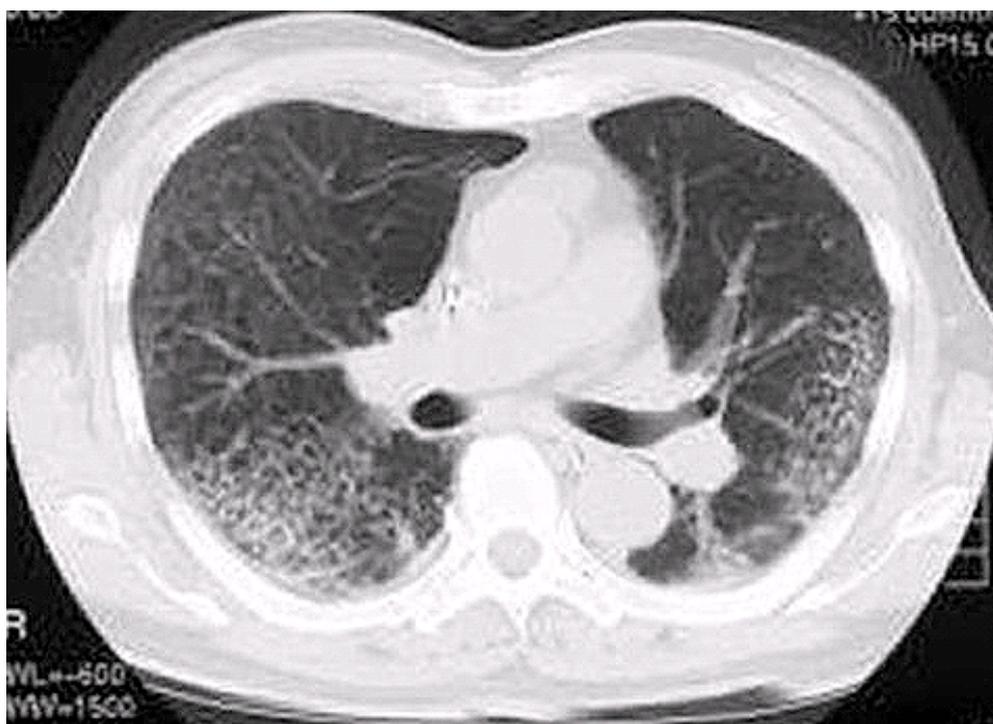


2004年2月  
(入院10ヶ月前)



2004年12月  
(入院時)

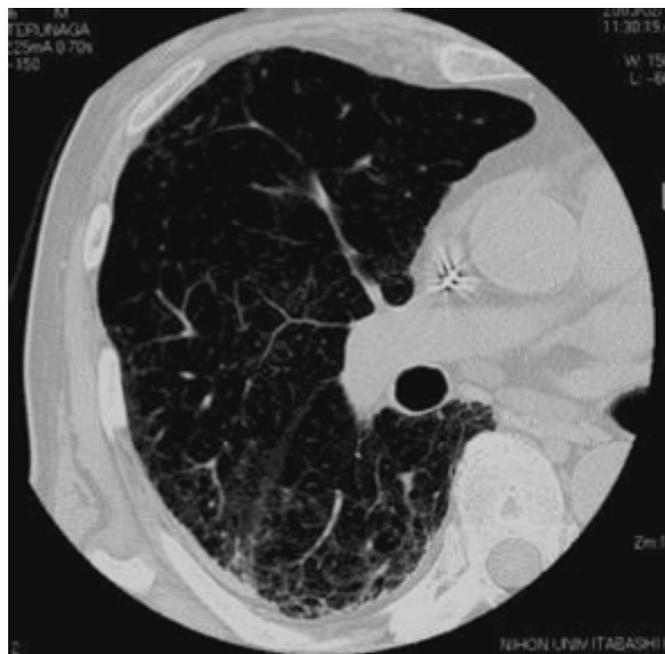
図7. 症例4の入院時胸部CT所見



**図8. 症例4の副腎皮質ステロイド剤使用前後の胸部CT所見**



**2005年1月  
(ステロイド開始前)**



**2005年2月  
(ステロイド投与6週間後)**

## 7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

### (1) 一般的事項

医薬品による間質性肺炎は場合によっては死に至ることもある。医薬品投与前に十分な全身評価を行い、抗悪性腫瘍薬などのような間質性肺炎の発症が予想される場合には、投与前にHRCTと血清マーカーによる評価が必要である。定期的な検査で、早期に発症を捉え、発症したときにはできるだけ早期に対処（まず医薬品を中止）することが大切である。

### (2) 薬剤性肺障害の人種差

以前より副作用モニターにおける肺障害頻度が日本では高い傾向にあると指摘されていたが、ゲフィチニブにおいて、日本人ではその肺障害発生頻度が2~4%で死亡率が1~2%であるのに対し、欧米白人ではそれらの頻度が10分の1から6分の1程度であると報告<sup>6)</sup>され、薬剤性肺障害の人種差が初めて明らかにされた。こうした人種差は、他の医薬品、例えばインターフェロン、ドセタキセル、ゲムシタビンにおいても認められる可能性がある<sup>7)</sup>。しかし多くの医薬品について、人種別の正確な頻度は不明である。

### (3) 薬剤性肺障害の危険因子・増悪因子

薬剤性肺障害には危険因子や増悪因子が知られている。非特異的な危険因子として、年齢60歳以上、既存の肺病変（特に間質性肺炎、肺線維症）の存在、肺手術後、呼吸機能の低下、高濃度酸素投与、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害の存在、など患者側の因子が挙げられる。腎機能の低下は医薬品の血中濃度を高める意味で危険因子となる。また、アミオダロン（1日量、400 mg以上：表1<sup>8)</sup>）、ブレオマイシン（BLM）（総量と肺障害の発生、400~450U）、ブスルファン（総量と肺障害の発生、500 mg）、ニトロソウレア、放射線などでは、肺障害発生に量反応関係が認められるため、投与量の確認が必要である<sup>9)</sup>。これらの医薬品は一般に細胞毒性を呈し一定量を超えると細胞毒性が発生する。しかし、少量でも肺障害が発生しうること認識すべきである。多くの医薬品は、使用量・期間と肺障害の発生には関連性を認めない。

さらに、個別の医薬品でも危険因子が知られている。BLMでは総投与量450単位以上に加え、70歳以上、肺疾患の既往、腎障害で発生が増し、放射線療法や高濃度酸素吸入も相乗的に肺障害を誘発する<sup>10)</sup>。メトトレキサート（MTX）では糖尿病、低アルブミン血症、リウマチの肺胸膜病変合併、抗リウマチ薬の投与歴、高齢などが危険因子として報告されている（表2）<sup>11)</sup>。

ゲフィチニブによる肺障害の予後不良因子は、男性、喫煙歴、腺癌でないこと、performance status の不良（2 以上）、間質性肺炎・肺線維症の存在、ゲムシタビンによる治療歴がないことが示されている<sup>12)</sup>。

#### （4）漢方薬による間質性肺炎

わが国においては約 140 種類の漢方薬が保険診療のなかで使用可能であり、有効な治療法のない慢性疾患等に対して多くの漢方薬が用いられている。1996 年慢性肝炎患者に対して投与された小柴胡湯による間質性肺炎が報告されたことを受けて緊急安全性情報（ドクターレター）が発出され、必要な注意喚起が行われた。また、小柴胡湯に限らず広く薬剤性肺炎の報告のある製剤についても、これまで添付文書の改訂が行われ、注意喚起が行われてきており、1998 年には医薬品等安全性情報 146 号において、「漢方製剤による間質性肺炎について」として医療関係者に対し注意喚起が図られたところである<sup>5)</sup>。

小柴胡湯単独による薬剤性肺障害 100 例の臨床像<sup>13)</sup>では、年齢は  $64.5 \pm 8.2$  歳、男女比 69/31 例、小柴胡湯の治療対象疾患は、慢性肝炎 52 例、肝硬変症 29 例、肝機能障害 18 例、特発性血小板減少症 1 例であり、HCV 抗体陽性率は 76%であった。肺障害発症までの平均期間は 78.9 日、症状としては咳嗽、呼吸困難、発熱がそろって発現し、検査所見では LDH が高く、低酸素血症が高度であるのに比し、白血球数の増加と CRP 上昇が軽度であった。末梢血の薬剤リンパ球刺激試験では、実施された症例の 55.7%が陽性、44.3%が陰性であった。胸部の画像所見ではスリガラス影と肺胞性浸潤影が主体であった。治療に対する反応は、小柴胡湯の中止のみによって 12 例が軽快し、29 例がステロイド経口投与で軽快し、ステロイドパルス療法が 50 例になされた。全体で 90 例が速やかに治癒したが 10 例が死亡した。死亡例を生存例と比較すると、死亡例では発症から服用中止までの期間が長く（15.9 日 vs 5.8 日）、既存に呼吸器疾患を合併（30% vs 2.2%）した例の予後が不良であった。

現在、漢方製剤の添付文書で使用上の注意として「重大な副作用---間質性肺炎」と記載されたものは表 3<sup>11)、14)</sup> に示すように 13 剤ある。

また、1992 年に C 型肝炎に対しインターフェロンの保険適応が認められた後に、インターフェロンと小柴胡湯の併用により間質性肺炎による死亡例が多発し、1994 年両者の併用療法は禁忌となった。

なお、小柴胡湯の投与指針や漢方薬による薬剤性肺障害の診断と治療についての詳細は日本呼吸器学会のガイドライン<sup>15)</sup>を参照されたい。