

# 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。

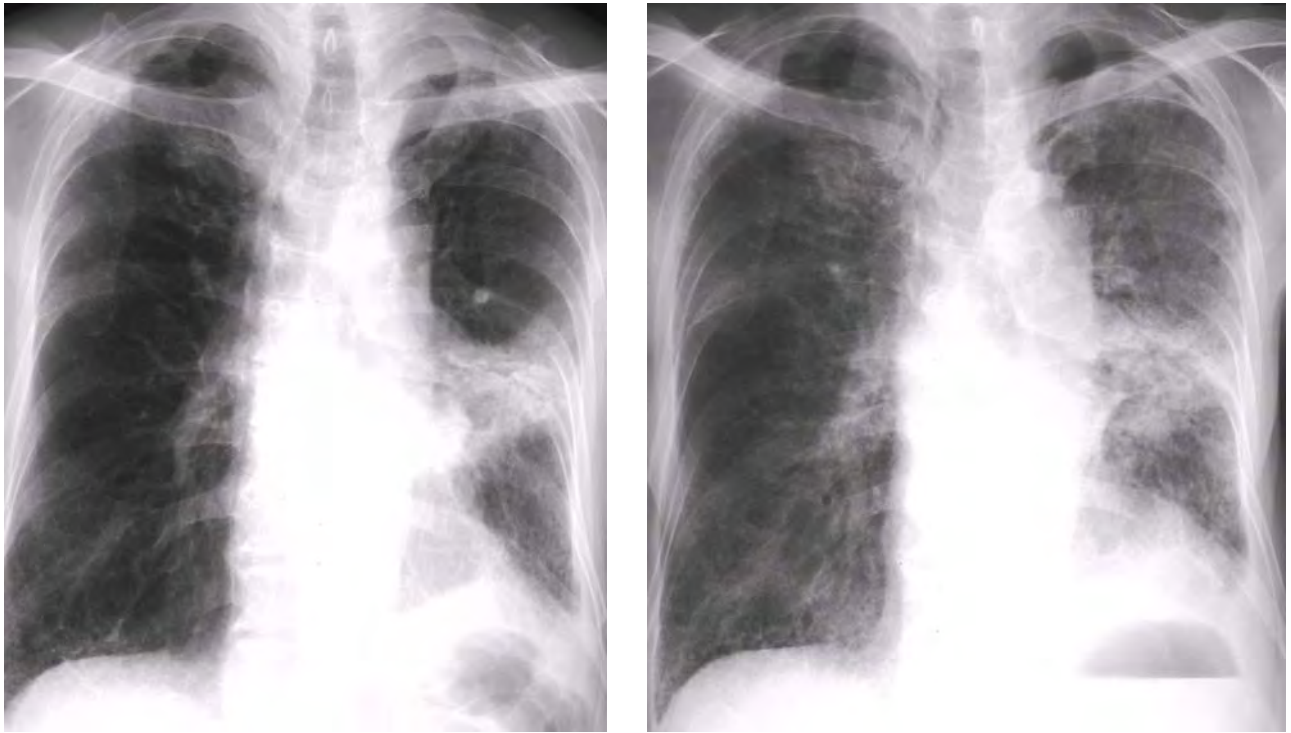
## 【症例 1】 80 歳代の男性

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。

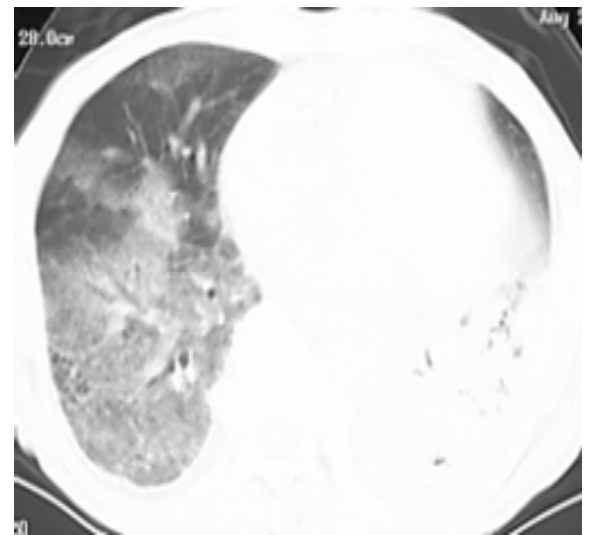
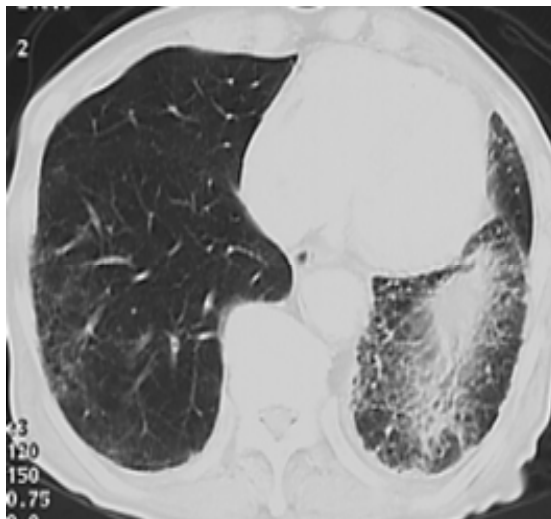
入院時の検査所見は、WBC 10,800 / $\mu$ L (neut 87%、eos 1%、lymph 10%、mono 2%)、RBC  $264 \times 10^4$  / $\mu$ L、Hb 7.6 g/dL、PLT  $246 \times 10^3$  / $\mu$ L、TP 4.7 g/dL、Alb 2.7 g/dL、AST 246 IU/L、ALT 245 IU/L、LDH 1408 IU/L、BUN 47 mg/dl、Cr 1.4 mg/dL、CRP 17.2 mg/dL、動脈血液ガス分析は酸素 3L の吸入下で pH 7.319、Pao<sub>2</sub> 74.0 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

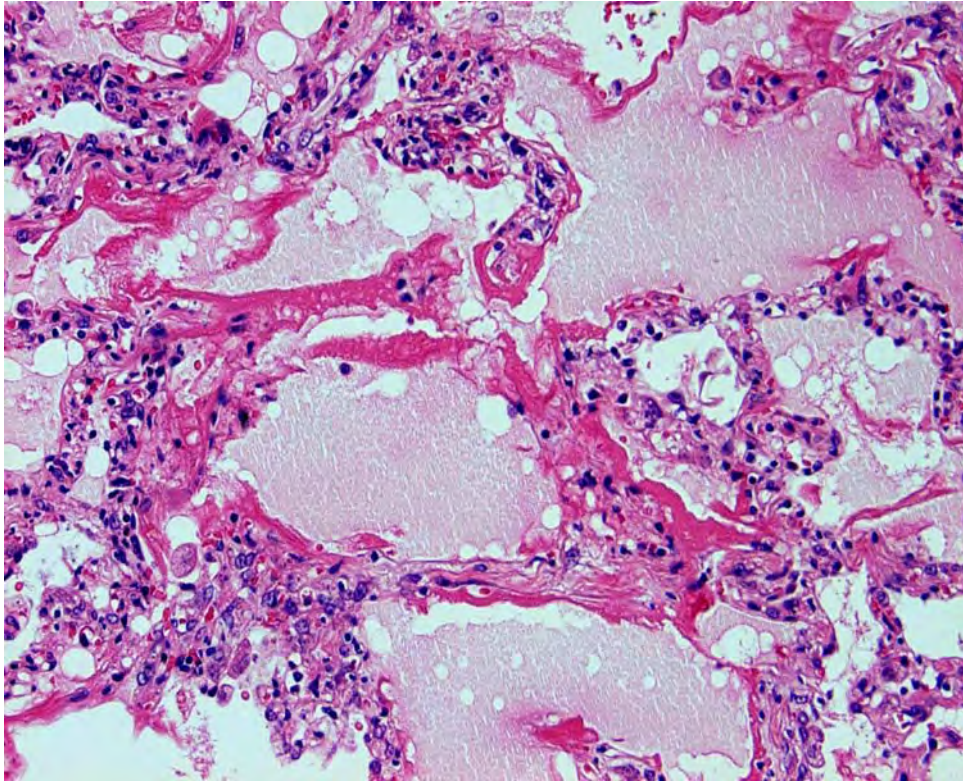


(A) ゲフィチニブ投与前

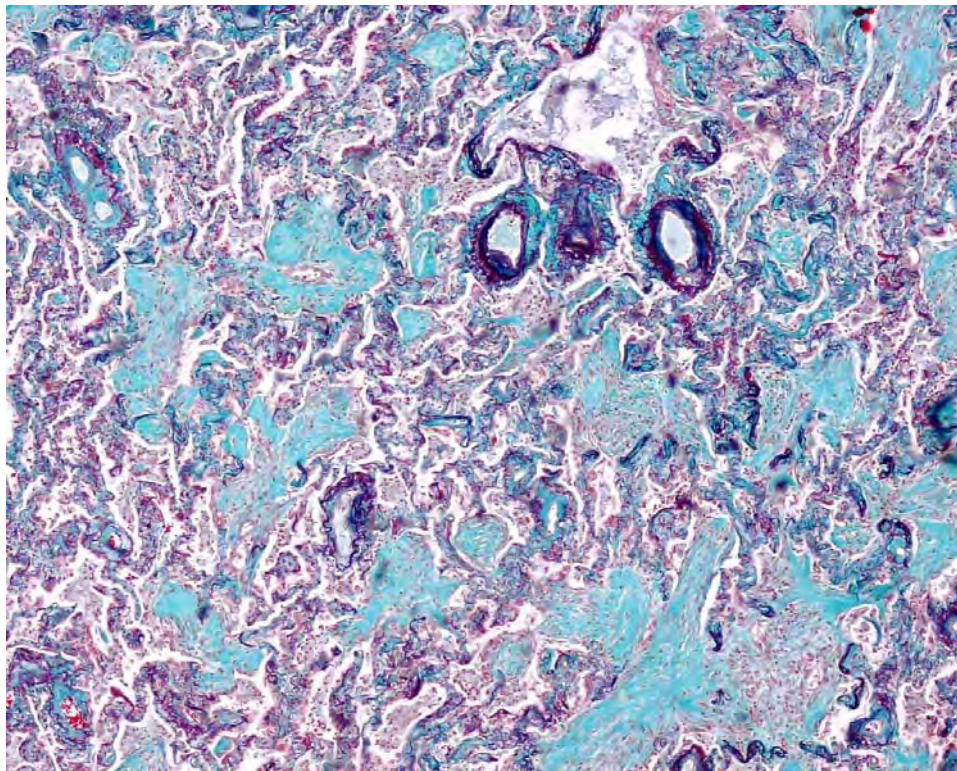
(B) ゲフィチニブ投与20日後



図 3. 症例 1 の剖検肺組織所見



(A) 右上葉肺



(B) 左上葉肺