

【症例 3】70 歳代男性⁵⁾

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、Spo₂ 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。

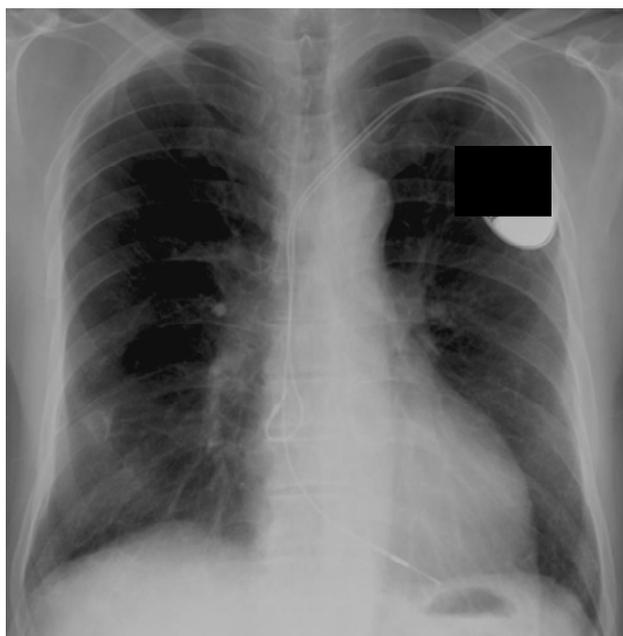
入院時検査所見では、血液検査；WBC 8600/ μ L(neut 75.7%、eos 0.7%、baso 0.3%、mono 8.3%、lymph 15.0%)、RBC 424 × 10⁴/ μ L、Hb 13.9 g/dL、PLT 24 × 10⁴/ μ L、AST 39 IU/L、ALT 27 IU/L、LDH 337 IU/L、CRP 11.4 g/dL、CK 96 IU/L、PT INR 3.39、APTT 86.4 sec、KL-6 1710 IU/L、 β -D-グルカン 2.7

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、Paco₂ 37.5 Torr、Pao₂ 63.6 Torr、HCO₃⁻ 25.3 mmol/L、BE 1.1 mmol/L、AaDo₂ 38.7 Torr、Sao₂ 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

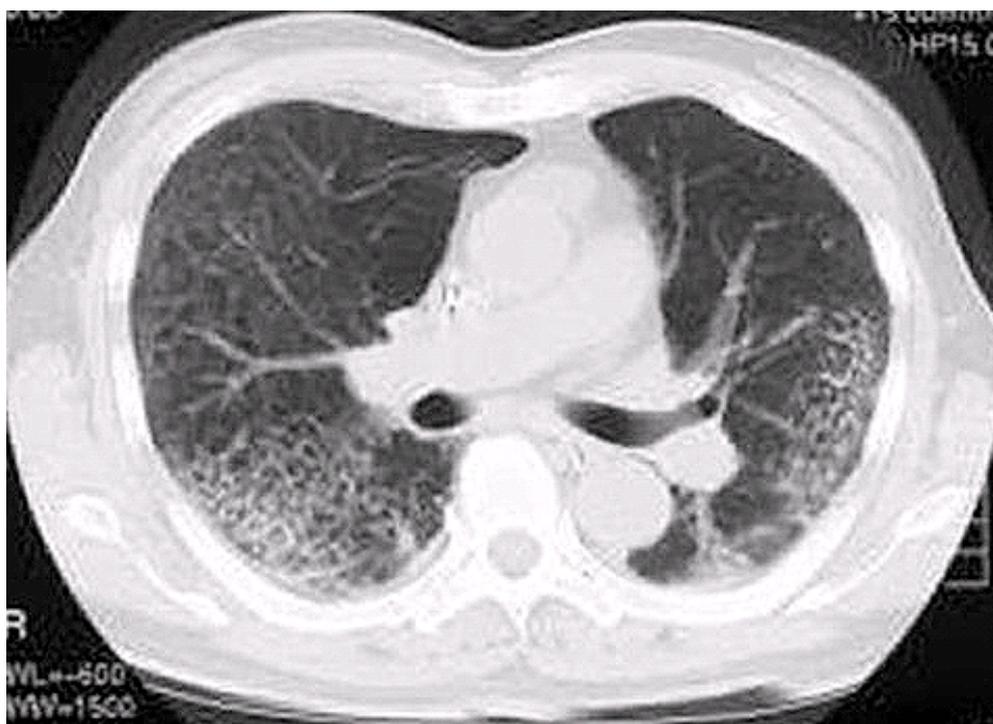
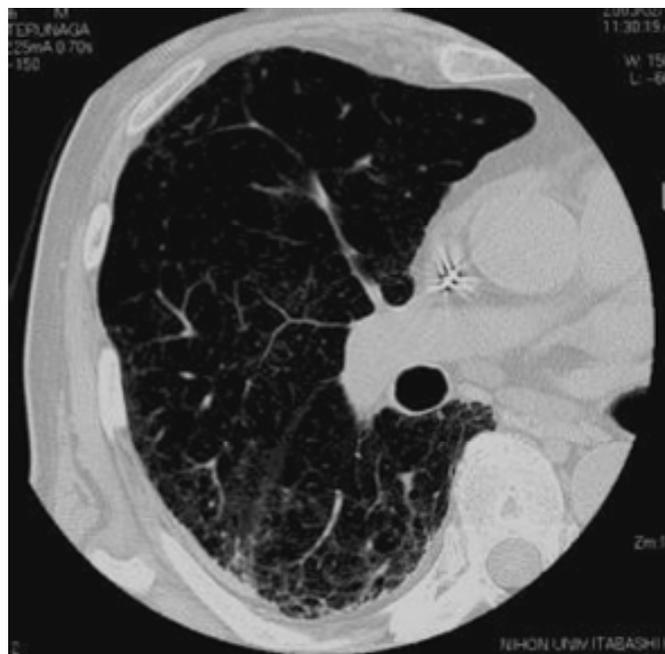


図8. 症例4の副腎皮質ステロイド剤使用前後の胸部CT所見



**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⁶⁾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⁷⁾。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、400mg以上：表1⁸⁾）、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、500mg）、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⁹⁾。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¹⁰⁾。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）¹¹⁾。

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¹²⁾。

（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⁵⁾。

小柴胡湯単独による薬剤性肺障害 100 例の臨床像¹³⁾では、年齢は 64.5±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^{11)、14)}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¹⁵⁾を参照されたい。