

## 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

薬剤性間質性肺炎を早期に発見し、対応するためには、患者（個体）側や薬剤側のリスク因子や増悪因子、薬剤投与から本症を発症するまでの好発時期などを理解しておく必要がある。また、薬剤性間質性肺炎で初期にみられる乾性咳嗽、労作時呼吸困難などの症状については患者に十分注意するよう説明し、これらの症状がみられた場合に、本症を疑い、血液検査、胸部単純X線写真、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 測定、動脈血ガス分析などの検査を直ちに行い、必要であれば胸部高分解能CT (high resolution CT:HRCT) さらに気管支鏡検査などを検討する。薬剤性間質性肺炎は、致命的になる場合もあり、早期発見、早期対応が極めて重要となる。

#### (1) 患者（個体）側のリスク因子

一般に、日本人は、欧米人や他のアジア人と比較し、重篤な薬剤性間質性肺炎を起こしやすく、本症の発症には遺伝的素因が関与している可能性が推測されている<sup>1)</sup>。現在まで、様々な薬剤において薬剤性間質性肺炎を惹起するリスク因子が研究されてきた。表1に代表的な薬剤のリスク因子を示すが、「既存の間質性病変」がすべての薬剤に共通したリスク因子となっている<sup>2)</sup>。薬剤一般に共通して、「既存の間質性病変」は本症発症の重要なリスク因子であることを理解しておく必要があり、そのような患者への薬剤投与はリスクとベネフィットを十分勘案した上で行うべきである。また、その他のリスク因子としては、高齢（60歳以上）、男性、喫煙、低呼吸機能、酸素投与、肺への放射線照射、腎機能障害、低栄養などがあるが、一部は薬剤によって異なる。

#### (2) 薬剤側のリスク因子

薬剤の種類としては、基本的には、すべての薬剤が薬剤性間質性肺炎を発症させる可能性があるが、本邦での原因薬剤の頻度を調べると、抗悪性腫瘍薬がほぼ半数を占め、続いて抗リウマチ薬、漢方薬、抗不整脈薬の順であったと報告されている（図1）<sup>3)</sup>。とくに間質性肺炎の発症頻度が高い、あるいは重症化しやすい代表的な薬剤を表2に示す<sup>2)</sup>。この中で、EGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor:

EGFR-TKI) であるゲフィチニブ、エルロチニブ、また、ボルテゾミブやレフルノミドなどは致死的な間質性肺炎を起こすことが知られている。

薬剤の投与量に関しては、細胞障害性に本症を発症する薬剤には一般に用量反応関係が認められるとされており、代表的な薬剤としてアミオダロン(1日量 400 mg 以上)、ブレオマイシンなどがある。一方、免疫学的な機序で本症を発症する薬剤には、投与量と発症リスクとの関連はない。

図 1.

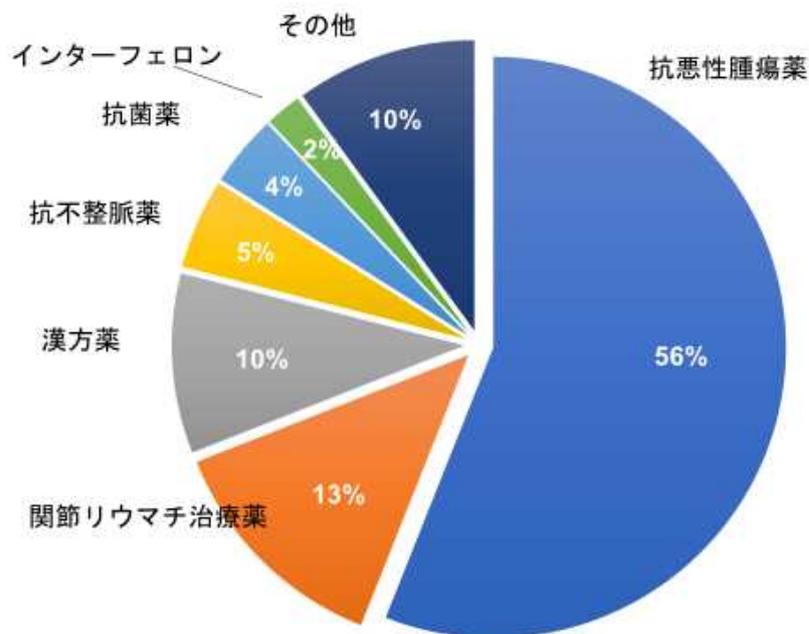


図 1. 本邦における薬剤性間質性肺炎 (165 例) の原因薬剤の頻度 (3) より引用、一部改変)

### (3) 副作用の好発時期

薬剤投与から間質性肺炎の発症までの期間は、一般的には、細胞障害性薬剤である抗悪性腫瘍薬、抗不整脈薬 (アミオダロン) では数週間から数年で発症することが多いとされる。EGFR-TKI であるゲフィチニブでは 4 週間 (特に 2 週間) 以内に発症することが多い。免疫反応の関与が考えられる抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、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 週間の場合が多いが、数ヶ月から数年で発症することもあり、被疑薬の同定を困難にする場合がある。間質性肺炎の副作用報告のある薬剤は、長期服用薬であっても被疑薬として扱うことが重要である。アミオダロンやシクロホスファミドなどでは薬剤投与後数年を経て発症する場合もある。また、実際には、同じ薬剤でも発症までの期間に幅がみられる。

### (4) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

薬剤投与中に、患者が乾性咳嗽（空咳）やや、息切れ・呼吸困難などを訴えた場合は、間質性肺炎の発症を疑う。また、発熱や皮疹を伴うこともある。

#### (5) 早期発見に必要な検査と実施時期

薬剤服用後、患者が予想外の乾性咳嗽、息切れ・呼吸困難、発熱などを訴えた場合は、ただちに、血液検査を行い、CRP などの炎症所見に加え、KL-6、SP-D などの間質性肺炎の血清マーカーを検索すると同時に、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) の測定や血液ガス分析、胸部単純 X 線写真の撮影を行う。陰影の性状や広がりなどを評価するために、積極的な胸部 CT（特に HRCT）の撮影が勧められる。また、専門施設においては、原疾患増悪や、感染症などとの鑑別のために、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) や経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) などが施行されることもある。

## 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、その後、EGFR-TKI であるゲフィチニブなど分子標的薬による重症の間質性肺炎や<sup>4)</sup>、さらに最近では、抗 TNF 抗体製剤に代表される生物学的製剤（バイオ医薬品）、抗 PD-1 抗体などの免疫チェックポイント分子を標的とした免疫チェックポイント阻害薬による薬剤性間質性肺炎も報告されるようになった<sup>5, 6)</sup>。

#### (1) 自覚症状

咳（特に乾性咳嗽）、息切れ、発熱などがみられる。また、皮疹を伴うこともある。

#### (2) 身体所見

胸部で fine crackles（捻髪音）を聴取することが多い。呼吸不全が高度の場合は、呼吸数の増加、チアノーゼ、補助呼吸筋を利用した努力性呼吸が認められる。

#### (3) 検査所見

白血球（好酸球）の増加、CRP 上昇などの炎症所見や、LDH の上昇、肝機能障害などを伴うことがある。但し、慢性に発症する場合、必ずしも炎症所見を示さない。KL-6、SP-D、SP-A などの間質性肺炎の診断に用いられる血清マーカー

一が上昇することが多い。呼吸機能検査ではしばしば拘束性障害や拡散障害を来す。重症例では、低酸素血症を呈する。

#### (4) 画像検査所見

薬剤性間質性肺炎は多彩な画像所見を呈するが、基本的にはその所見は非特異的である。陰影の性状や広がり把握するためには、胸部CT、とくにHRCTが有用である。本症のHRCT所見は、特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias: IIPs）に基づいた、びまん性肺胞傷害パターン（diffuse alveolar damage: DAD）、器質化肺炎パターン（organizing pneumonia: OP）、非特異性間質性肺炎パターン（nonspecific interstitial pneumonia: NSIP）や、過敏性肺炎（hypersensitivity pneumonitis: HP）パターン、急性好酸球性肺炎（acute eosinophilic pneumonia: AEP）パターンなどに分類され、これらの画像パターンによって予後や治療反応性が異なることが示されている<sup>7)</sup>。しかし、同じ薬剤でも異なった画像パターンを呈したり、同じ画像パターンで必ずしも臨床経過などが一致しない場合もある。また、臨床上重要なのは、致命的なびまん性肺胞傷害パターンとそれ以外との鑑別であり、前者は急速進行性で、X線気管支透亮像を伴う両側肺野の広範なすりガラス状陰影や、HRCT上牽引性気管支拡張を伴う広範なすりガラス状陰影がみられることが鑑別点となる。

#### (5) 病理検査所見

肺の病理所見は、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia: UIP）、びまん性肺胞傷害（DAD）、器質化肺炎（OP）、非特異性間質性肺炎（NSIP）、好酸球性肺炎（eosinophilic pneumonia: EP）、肉芽腫形成、など多彩な所見を示し<sup>8)</sup>、とくにびまん性肺胞傷害（DAD）を呈する場合は予後不良である。画像パターンと同様に、同じ薬剤でも異なった病理パターンを呈することがある。

#### (6) 発症機序

薬剤性間質性肺炎の発症機序、病態生理については、一部の薬剤を除いて十分にはわかっていない。一般的には、直接的細胞障害作用（薬剤自体、他の薬剤との相互作用、代謝の異常などによる薬剤の蓄積）と間接的細胞障害作用（免疫やアレルギーなど）の様々な機序が考えられている。前者では、抗悪性腫瘍薬のような細胞障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、薬剤を使用してから発症まで慢性（数週間～数年）に経過することが多い。

一方、後者は、薬剤に対する免疫反応が原因と考えられるもので、多くは薬剤がハプテンとして抗原性を獲得し、肺障害を惹起する。この場合、薬剤使用後、比較的短期間（1～2週間程度）に発症することが多いが、数ヶ月や数年の場合もある<sup>9)10)</sup>。最近では、両者が混在した病態も推定されている。

### (7) 医薬品ごとの特徴

ゲフィチニブや、レフルノミド、ブレオマイシンなどは、急性に発症し予後不良であるDADパターンを呈することが多い（表3）。パクリタキセルやメトトレキサートは、急性から亜急性発症のHPパターンをしばしば示す。ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬は亜急性に発症するOPパターンを呈することが報告されている。ニトロフアントインなどでは、慢性に経過するUIPパターンがみられる。但し、同じ薬剤でも異なった臨床像（上記の画像パターン）を示すことが少なくない。

### (8) 副作用発現頻度

本邦における薬剤による肺障害／間質性肺炎の頻度を表4に示す。薬剤によって頻度は大きく異なり、エベロリムスやテムシロリムスなどのmTOR（mammalian target of rapamycin）阻害薬では17～28%、ブレオマイシンやペブレオマイシンなどの殺細胞性抗がん剤では7～10%、アミオダロンでは10%と高いことが報告されている。ゲフィチニブなどのEGFR-TKIや、ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬は約3～14%である。インフリキシマブなどの生物学的製剤（バイオ医薬品）は1%以下である。

また、最近の傾向として、薬剤性間質性肺炎発症のリスク因子が広く認識されるようになり、例えば、間質性肺炎が既に存在する患者への投与などが控えられるようになって、一部の薬剤では本症の発症頻度が低くなりつつある。

## 3. 副作用の判別基準（判別方法）

薬剤投与中に、乾性咳嗽、労作時呼吸困難などが出現し、胸部単純X線写真で新たな陰影が出現した場合、薬剤性の間質性肺炎を必ず疑うことが重要である。次に、間質性肺炎の血清マーカーであるKL-6、SP-Dなどを測定する。しかし、KL-6が正常値であってもSP-Dは高値の症例やその逆の症例もみられる。さらに、CT検査（HRCT）を行い、必要であれば気管支肺胞洗浄（BAL）、経気管支肺生検（TBLB）なども施行し、診断を進める。但し、画像所見も含め、BAL所見、組織所見において薬剤性間質性肺炎に特異的なものはない。とくに、薬剤の関与を明らかにするためには、薬剤の投与時期、期間と、間質性肺炎発症との関連に

ついて詳細に問診を行うことが最も重要である。長期服用中の薬剤でも、間質性肺炎の副作用報告のある薬剤は被疑薬として除外せず、中止や変更を検討する。薬剤を中止した後に、自然経過で改善がみられれば、薬剤性間質性肺炎を診断する根拠となる。原因薬剤の同定に関しては、薬剤リンパ球刺激試験（drug lymphocyte stimulation test : DLST）を用いることがあるが、一般に免疫学的機序で発症する薬剤性間質性肺炎でしか陽性にならず、また、薬剤によっては非特異的に陽性、陰性となるものもあり、その結果の解釈は一定していない。

実臨床では、間質性肺炎が既に存在する場合はその増悪、あるいは薬剤と関連のない新たな間質性肺炎の発症、感染症、心不全などのその他の病態などとの鑑別が重要であるが、困難なことも多い。

#### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

「間質性肺炎が既に存在する場合はその増悪」、あるいは「薬剤と関連のない新たな間質性肺炎の発症」、「感染症」、「心不全などのその他の病態」との鑑別が重要である。

##### (1) 判別が必要な疾患

###### ① 原疾患の増悪

間質性肺炎が既に存在する場合（特発性間質性肺炎〔IIPs〕、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に合併した間質性肺炎、過敏性肺炎など）は、その増悪。

###### ② 薬剤性でない新たな間質性肺炎の発症

薬剤とは関係なく発症した急性間質性肺炎（AIP）や、特発性器質化肺炎（COP）、特発性非特異性間質性肺炎（idiopathic NSIP）などの特発性間質性肺炎（IIPs）。急性・亜急性過敏性肺炎。

###### ③ 感染症

ウィルス性肺炎（COVID-19 など）、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、非定型肺炎（マイコプラズマなど）、細菌性肺炎（レジオネラ肺炎など）、肺真菌症など。

###### ④ その他の疾患

心不全による肺水腫や、浸潤性粘液性肺腺癌（肺胞上皮癌）、癌性リンパ管症等の悪性腫瘍、肺胞蛋白症など。

##### (2) 判別方法

最も重要なポイントは問診で、薬剤服用と間質性肺炎発症の関連を詳細に聴取する。また、薬剤性以外の間質性肺炎を除外するために、環境曝露や職業歴、膠原病を示唆する症状・身体所見の有無などのチェックを行う。さらに、感染症を鑑別するために、必要に応じて喀痰検査（一般細菌、抗酸菌、ニューモシスチス等）、尿中抗原（レジオネラ等）、 $\beta$ -D-グルカン、サイトメガロアンチゲネミア、SARS-CoV2 抗原またはPCRなどの検査をする。また、胸部X線写真・胸部CT（HRCT）などの画像検査に加え、血液検査（血算、白血球分画、CRP、KL-6、SP-D、BNP等）、呼吸機能検査なども行う。

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）を施行する。肺感染症、悪性腫瘍、過敏性肺炎、その他の肺疾患（リンパ脈管筋腫症、肺胞蛋白症、サルコイドーシスなど）の鑑別や確定診断につながる有用な情報が得られることがある。

## 5. 治療方法

治療としては、まず原因と推測される薬剤を中止することである。薬剤を中止しても改善しない場合、あるいは呼吸不全を呈する症例では、副腎皮質ステロイド投与が考慮される。臨床病型、発症機序などから治療法を選択する指針も提唱されているが（図2）<sup>11)</sup>、実際にはそれらを判別するのは困難なことも少なくない。一般的には、重症の呼吸不全を呈する症例には、メチルプレドニゾロン（1g/日、3日間）のパルス療法などの大量ステロイド投与が行われることが多い。これらの治療に抵抗性の症例では、免疫抑制薬や好中球エラスターゼ阻害薬の投与、ポリミキシンB固定化繊維カラム（polymyxin B-immobilized fiber column: PMX）療法など行われることもあるが、まだ、一定の見解は得られていない。

また、mTOR 阻害薬や一部の免疫チェックポイント阻害薬などでは、無症状で軽症の薬剤性間質性肺炎（grade 1）の場合、薬剤の投与継続も可能とされている。

図2.

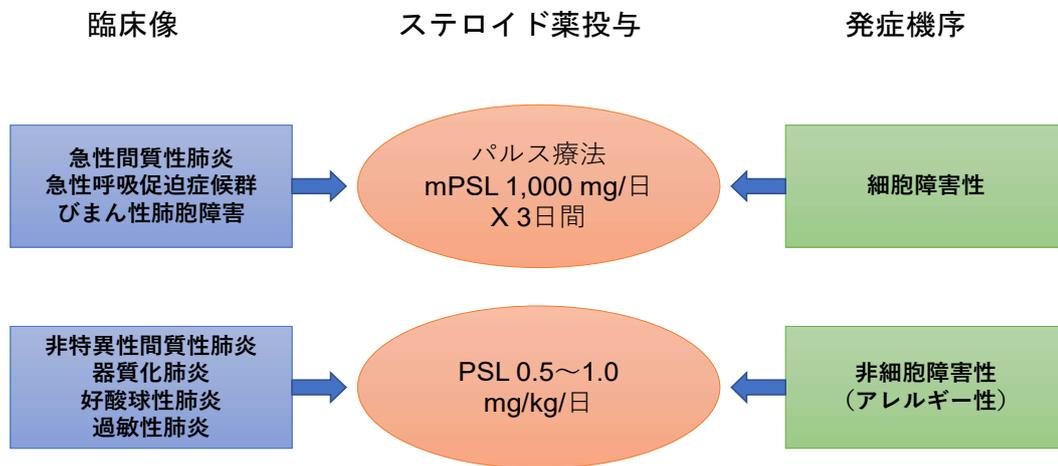


図2. 薬剤性肺障害の治療 (10) より引用) mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone

処方例：

- ① メチルプレドニゾロン 1 g/日 3 日間 (点滴静注) →引き続き②の治療へ
- ② プレドニゾロン 0.5~1 mg/kg 体重/日 (内服)  
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

ミノマイシン (ミノサイクリン) (症例 1)、ドセタキセル (症例 2)、ゲフィチニブ (症例 3)、ペンブロリズマブ (症例 4) による薬剤性間質性肺炎の症例を呈示する。

### 【症例 1】52 歳、男性

X 年 6 月にマダニに右そけい部を噛まれ、マダニ咬傷として、6 月 30 日からミノマイシンを内服した。7 月 13 日から発熱、乾性咳嗽、労作時呼吸困難が出現し、翌日に救急外来を受診した。

来院時、39°Cの発熱を認め、軽度の fine crackles を聴取した。血液検査では、WBC 11,160 / $\mu$ L (neut 87%、 eos 1%、 lym 10%、 mono 2%)、CRP 10.8 mg/dL、KL-6 110 U/mL、SP-D 83 ng/mL。動脈血ガス（室内気）は、pH 7.41、PaO<sub>2</sub> 78 Torr、PaCO<sub>2</sub> 34 Torr。

受診時の胸部 X 線写真（図 3. A）では、陰影は右肺に強く、すりガラス影を背景に一部、浸潤影（consolidation）を認める。HRCT 写真（図 4. A）では、周囲にすりガラス影を伴い、胸膜側に強い濃厚影を呈し、OP（器質化肺炎）パターンと考えられた。気管支肺胞洗浄（BAL）では、総細胞数 11 X 10<sup>5</sup> /mL BALF と増加し、マクロファージ 65%、リンパ球 26%、好中球 1%、好酸球 8%とリンパ球と好酸球分画の増加がみられた。経気管支肺生検（TBLB）では、軽度の好酸球浸潤を伴う器質化肺炎を認めた。

ミノマイシンによる薬剤性間質性肺炎を疑い、本剤の中止のみで経過を見たところ、自覚症状は速やかに改善し、薬剤中止後 14 日目の画像所見では陰影はほぼ消失した（図 3. B と図 4. B）。

図 3.

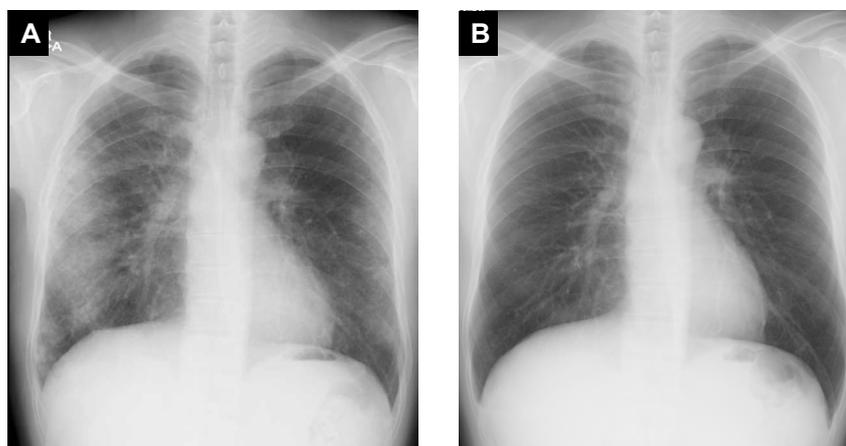


図 3. 症例 1. A : ミノマイシン投与 14 日後（来院時）、B : ミノマイシン中止 14 日後.

図 4.

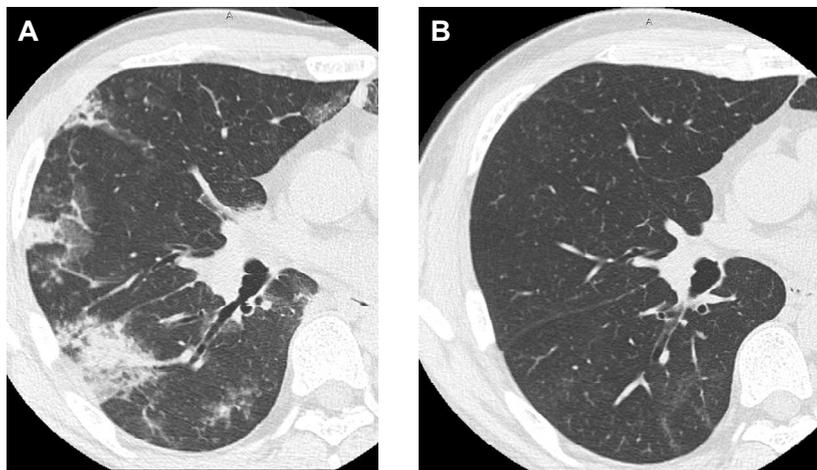


図 4. 症例 1. A: ミノマイシン投与 14 日後 (来院時)、B: ミノマイシン中止 14 日後.

### 【症例 2】 63 歳、男性

X 年 7 月に左乳癌 (cT1N0M0、Stage I) と診断され、左乳房切除術＋所属リンパ節郭清を行われた。9 月から、術後補助化学療法としてドセタキセルを投与されたところ、11 月初旬から発熱 (38°C)、乾性咳嗽が出現し、呼吸器内科紹介となった。

来院時、38.5°C の発熱を認めたが、聴診所見は異常なかった。血液検査では、WBC 7,740 / $\mu$ L (neut 67%、eos 1%、baso 1%、lym 21%、mono 11%)、CRP 5.9 mg/dL、KL-6 856 U/mL、SP-D 151 ng/mL。動脈血ガス (室内気) は、pH 7.42、PaO<sub>2</sub> 67 Torr、PaCO<sub>2</sub> 40 Torr。

本剤投与前の胸部 X 線 (図 5. A) と比較すると、紹介時の胸部 X 線 (図 5. B) では極めて軽微ではあるが、両肺にすりガラス影を認めた。紹介時の HRCT (図 6. B) では、本剤投与前の写真 (図 6. A) と比較すると、広範囲のすりガラス影がみられ、画像的には過敏性肺炎 (HP) パターンと考えられた。気管支肺胞洗浄 (BAL) では、総細胞数  $32 \times 10^5$  /mL BALF と著増し、マクロファージ 52%、リンパ球 41%、好中球 4%、好酸球 3% とリンパ球分画の著増を認めた。経気管支肺生検 (TBLB) では、非特異的な胞隔炎の所見であった。各種培養等の細菌学的検査はすべて陰性であり、真菌などの血清マーカーも上昇を認めなかった。

以上より、ドセタキセルの薬剤性間質性肺炎を疑った。低酸素血症を認めたことから、本剤を中止すると共に、プレドニゾン (PSL) 40 mg/日 (0.7mg/kg/日) の投与を開始し、以後漸減したところ、陰影はほぼ消失した。

図5.

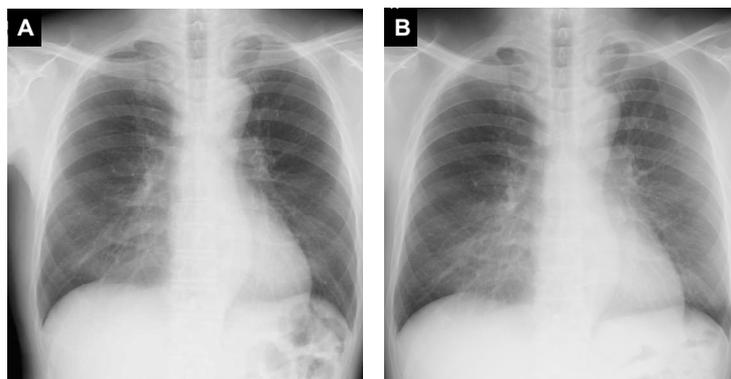


図5. 症例2. A: ドセタキセル投与前、B: ドセタキセル投与後 (当科紹介時).

図6.

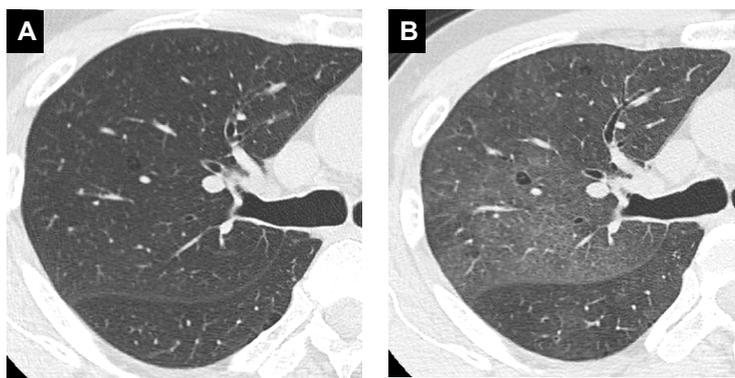


図6. 症例2. A: ドセタキセル投与前、B: ドセタキセル投与後 (当科紹介時).

### 【症例3】82歳、男性

X年10月の検診にて胸部異常影を指摘され、当科を受診した。左下葉に2cm大の結節影を認め、気管支鏡等の検査にて肺腺癌（cT2aN0M0、Stage IB）と診断し、呼吸器外科にて左下葉切除＋リンパ節郭清が行われた。また、切除組織ではEGFR エクソン19の欠失（del19）の遺伝子異常が確認された。その後、X+2年3月、左副腎転移で再発を認め、呼吸器外科へ再入院となった。X+2年4月よりEGFR-TKIであるゲフィチニブの投与が開始されたところ、同年6月より微熱、乾性咳嗽が出現し、その後、呼吸困難もみられるようになった。胸部X線上、びまん性のすりガラス影を認め、ゲフィチニブによる薬剤性間質性肺炎を疑われ、当科紹介となった。

紹介時、37.9℃の発熱を認め、胸部では軽度のfine cracklesを聴取した。血液検査ではWBC 6,250 / $\mu$ L（neut 74%、eos 2%、baso 1%、lym 17%、mono 6%）、CRP 10.8 mg/dL、KL-6 1,784 U/mL、SP-D 211 ng/mL。動脈血ガス（経鼻カニュラ：2 L/分）は、pH 7.49、PaO<sub>2</sub> 57 Torr、PaCO<sub>2</sub> 30 Torr。

紹介時の胸部X線（図7.B）では、本剤投与前の胸部X線（図7.A）と比較すると、広範囲のすりガラス影～微細粒状影の出現を認めた。HRCTでは、非区域性に広がるすりガラス影のなかに牽引性気管支拡張所見がみられ、DAD（びまん性肺胞傷害）パターンを呈していた（図8）。気管支肺胞洗浄（BAL）では、総細胞数  $42 \times 10^5$  mL BALFと著増し、マクロファージ72%、リンパ球20%、好中球6%、好酸球2%と軽度のリンパ球増加を認めた。各種培養等の細菌学的検査はすべて陰性であり、真菌などの血清マーカーも上昇を認めなかった。

以上より、ゲフィチニブによる薬剤性間質性肺炎を疑い、メチルプレドニゾン 1g/日 X 3日間のパルス療法を施行し、引き続き、PSLの後療法を行った。治療により、一時的に陰影は改善したものの、その後増悪し、入院28日目に呼吸不全で死亡した。

図 7.

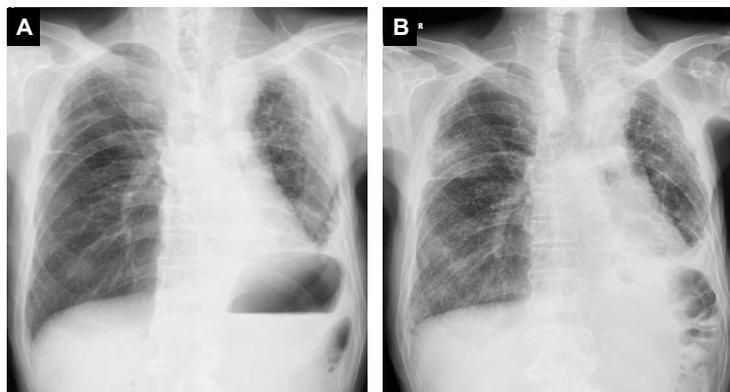


図 7. 症例 3. A : ゲフィチニブ投与前、B : ゲフィチニブ投与後（当科紹介時）.

図 8.

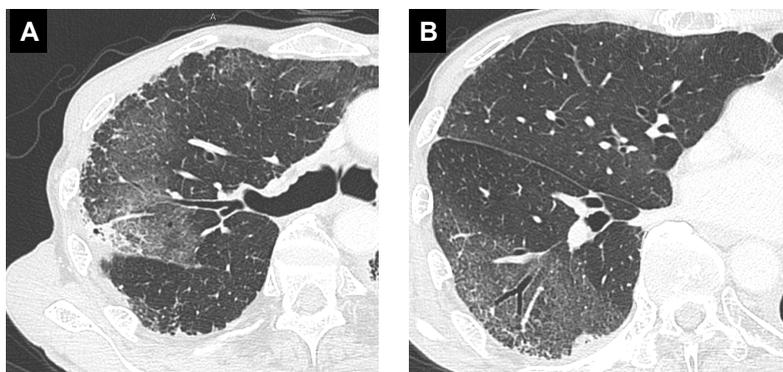


図 8. 症例 3. ゲフィチニブ投与後（当科紹介時）.

#### 【症例 4】 72 歳、男性

X 年 3 月、検診にて胸部異常影を指摘され、精査のため紹介となった。画像検査にて、左下葉の腫瘤影と縦隔・肺門部リンパ節腫脹を認め、気管支鏡等の検査により、肺腺癌（cT2aN3M1c、Stage IV）と診断された。EGFR 変異、ALK 転

座などは認めず、PD-L1 の発現率は 75%以上であった。同年 6 月より、抗 PD-1 抗体製剤のペムブロリズマブの投与を開始した。腫瘍の縮小効果は得られていたが、同年 10 月はじめより、乾性咳嗽と労作呼吸困難が出現した。胸部 X 線上、治療前の写真（図 9. A）と比較すると、右上肺野に新たな浸潤影の出現がみられた（図 9. B）。胸部 CT では、胸膜に接する非区域性の浸潤影（図 10. A）や、reverse halo sign を伴う濃厚影を認め（図 10. B）、OP（器質化肺炎）パターンを呈していた。

発熱はなかったが、胸部では右背部で fine crackles を聴取した。血液検査では WBC 13,900 / $\mu$ L (neut 84%、 eos 2%、 baso 1%、 lym 7%、 mono 6%)、CRP 1.8 mg/dL、KL-6 505 U/mL、SP-D 89 ng/mL。動脈血ガス（室内気）は、pH 7.42、PaO<sub>2</sub> 70 Torr、PaCO<sub>2</sub> 41 Torr。気管支肺胞洗浄（BAL）では、総細胞数 22 X 10<sup>5</sup> /mL BALF と著増し、マクロファージ 69%、リンパ球 22%、好中球 6%、好酸球 3%とリンパ球分画の増加を認めた。経気管支肺生検（TBLB）では、器質化肺炎（OP）所見がみられた。また、各種培養等の細菌学的検査はすべて陰性であった。

以上より、ペムブロリズマブによる薬剤性間質性肺炎を疑い、本剤を中止すると共に、PSL 30 mg（0.5 mg/kg/日）の投与を行った。呼吸器症状ならびに画像所見は速やかに改善し、以後、PSL は 3 ヶ月間で漸減中止した。

図 9.

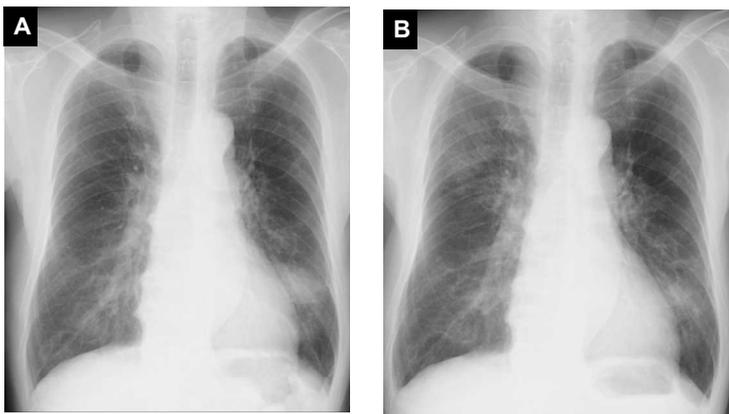


図 9. 症例 4. A : ペムブロリズマブ投与前、B : ペムブロリズマブ投与 4 ヶ月後.

図10.

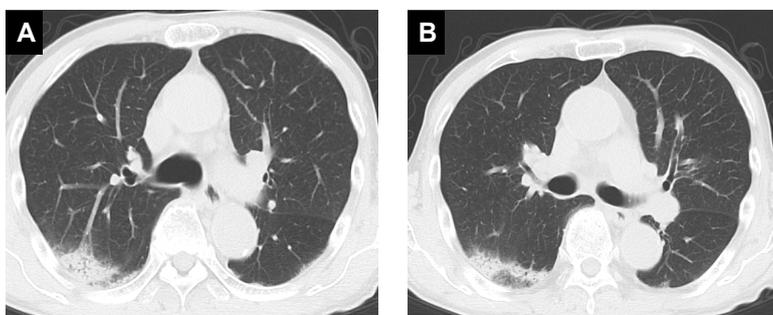


図10. 症例4. ペムブロリズマブ投与4ヶ月後.

## 7. その他の重要事項

### (1) 一般的事項

薬剤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 や血清マーカーなどによる評価が必要である。さらに、定期的な検査で、早期に発症を捉え、発症した際は直ちに対処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、日本人では薬剤性肺障害の頻度が高いことが指摘されていた。ゲフィチニブにおいては、日本人ではその発生頻度が2~4%、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程度であると報告され<sup>12)</sup>、日本人に多い MUC4 遺伝子反復配列内の挿入配列との関連が示唆されている。こうした人種差は、他の薬剤、例えばレフルノミドや、ドセタキセル、ゲムシタビンなどにおいても認められている<sup>13)</sup>。

### (3) 薬剤性肺障害の発症リスク因子と予後因子

薬剤性肺障害では、発症のリスク因子と、発症後の予後因子が知られている。発症のリスク因子としては、一般に、高齢、既に肺病変（特に間質性肺炎、肺線維症）が存在、低肺機能、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害などがある。また、アミオダロン、ブレオマイシン、ブスルファン、ニトロソウレア類などの細胞障害性の肺障害をおこす薬剤では、肺障害発生に量反応関係が認められるため、総投与量に留意する必要がある。これらの薬剤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と考えられている。しかし、多くの薬剤性肺障害では、使用量や期間と肺障害の発生には関連性を認めない。予後因子としては、一般にDADパターンを呈する場合は予後不良とされている。また、ゲフィチニブでは、男性、喫煙歴、既に間質性病変が存在、PS（performance status）不良などが予後不良因子であった<sup>14)</sup>。

#### (4) 漢方薬による間質性肺炎

本邦においては、約150種類の漢方薬が保険診療の下で使用可能であり、多くの漢方薬が用いられてきた。その中で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が出された。また、オウゴン及びカンゾウを含む漢方薬が薬剤性肺炎を起こしやすいことが知られている。そこで、広く薬剤性肺炎の報告のある漢方薬についても、これまで添付文書の改訂が行われ、医薬品等安全性情報として「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<sup>15)</sup>生薬成分毎に、頻度の高いものとして、オウゴン、カンゾウ、ニンジン、サイコ、ハンゲが報告されている<sup>16)</sup>。現在、漢方薬の添付文書において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、小柴胡湯の他に、乙字湯、大柴胡湯、柴胡桂枝湯、柴胡桂枝乾姜湯、半夏瀉心湯、黄連解毒湯、小青竜湯、大建中湯、柴朴湯、牛車腎気丸、柴苓湯、清肺湯などの計30となっている。このように、個々の漢方薬名は多彩であるため、薬剤情報(DI)から、生薬成分に上記のものが含まれるかどうかを確認することが被疑薬判断に実用的で汎用性がある。また、1992年にC型肝炎に対しインターフェロンの保険適用が認められた後に、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。

#### (5) 医薬品医療機器等法第68条の10に基づく副作用報告（参考1の表）

医薬品医療機器等法第68条の10に基づく副作用報告の中で、間質性肺炎は2016年度が2,497例、2017年度が3,016例と非常に多数例の報告があり、かつその数が増加してきている。原因薬剤は多岐にわたるが、最近の大きな特徴と

してニボルマブやペムブロリズマブなどの免疫チェックポイント薬（抗 PD-1 抗体など）の頻度が高くなっており、2017 年度では全報告例の 3 割を占めるに至っている。