

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）

肺水腫

平成18年11月  
（令和4年2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 敬省略

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

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」(4年計画)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、患者及び臨床現場の医師、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頂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/>

## 急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）・肺水腫

英語名：ARDS（acute respiratory distress syndrome）、pulmonary edema

### A. 患者の皆様へ



ここで紹介している副作用は、まれなもので、必ずおこるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり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、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下さい。

肺に血液の液体成分が血管の外にしみ出してたまる病態では、動脈血液中に酸素が取り込みにくくなり、急な息切れや呼吸困難などが出現します。本病態には、急性左心不全、あるいは、「心原性肺水腫」、さらに心臓とは関連性のない「急性呼吸窮迫症候群」があります。これらの病態は、医薬品の服用によっても起こる場合があります。医薬品の投与後に、急に、次のような症状がみられた場合には、直ちに医師・薬剤師に連絡して下さい。

「息が苦しい」、「胸がゼーゼーする」、「咳・痰がでる」、「呼吸がはやくなる」、「脈がはやくなる」

## A . 患者の皆様へ

ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり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。

### 1 . <sup>はいすいしゅ</sup>肺水腫とは？

<sup>はいすいしゅ</sup>肺水腫とは、肺で血液の液体成分が血管の外へ滲み出した状態をいいます。肺に液体成分がたまるため肺から酸素を取り込むことができづらくなり呼吸が苦しくなります。

一般的に臨床でよくみられる<sup>はいすいしゅ</sup>肺水腫は、大きく、2つあります。1つは、心臓弁膜症や心筋梗塞など、心臓の病気が原因となって起こるもので、一般に、急性左心不全、あるいは、<sup>しんげんせいはいすいしゅ</sup>心原性肺水腫と呼ばれています。もう1つは、<sup>きゅうせいこきゅう</sup>急性呼吸窮迫(促迫)症候群(ARDS)と呼ばれている肺水腫です。

薬剤による心原性肺水腫は、心臓の機能を低下させたり、心筋の障害を起こす薬剤で見られます。一方、ARDSは、抗がん薬、抗リウマチ薬、血液製剤などでみられ、輸血でも生じることがあります。

また、薬剤に関係する特殊なものとして、<sup>もうさいけっかんろうしゅつしょうこうぐん</sup>毛細血管漏出症候群(capillary leak syndrome)に伴う肺水腫があります。

ARDSや<sup>ひしんげんせいはいすいしゅ</sup>毛細血管漏出症候群は、非心原性肺水腫と呼ばれることがあります。

### 早期発見と早期対応のポイント

医薬品の投与後に、急に、「息が苦しい」、「胸がゼーゼーする」、「<sup>せき たん</sup>咳・痰がで

る、「呼吸がはやくなる」、「脈がはやくなる」などの症状に気づかれた場合は、服薬等を中止して担当医師に連絡をとり、すみやかに病院を受診して下さい。

左心不全による肺水腫では、特に、横になると息苦しいため起き上がって座位を取ったり（起座呼吸）、夜中に突然息苦しくて目が覚めたり（発作性夜間呼吸困難）、ピンク色（薄い血液の色）の泡状の痰（泡沫痰）が出ます。

## 2. 急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）(ARDS)とは？

敗血症（血液中に細菌などが入って増殖する状態）や肺炎などの経過中や、誤嚥（食べ物などを飲み込む時に誤って気道に入ってしまうこと）や多発外傷（体の複数の箇所に損傷を受けた状態）などの後に、急に息切れや呼吸困難が出現し、胸部のX線写真で左右の肺に影（浸潤影）がみられる病態を言います。動脈血液中の酸素分圧（ $\text{PaO}_2$ ）が低下し（低酸素血症）、その程度に応じて、軽症・中等症・重症 ARDS と呼ばれます<sup>1)</sup>。

注) 同じような状態を示す病態に左心不全があり、しばしば判別（鑑別）が困難なこともあります。病態の発生メカニズムは全く異なります。明らかに心原性である場合には、心原性肺水腫と考えます。

ARDS の場合の低酸素血症に対しては、酸素吸入だけでは改善は不十分で、人工呼吸器の装着を余儀なくされることも多く、予後の悪い病態です。

医薬品が関係する ARDS には、抗がん薬、抗リウマチ薬などによるもの、また、血液製剤によるものがあります。

ARDS の病態を呈するもの以外に、毛細血管漏出症候群、循環血液量過多症、アナフィラキシーなどによる肺水腫があります<sup>2)</sup>。



## 早期発見と早期対応のポイント

「息が苦しい」、「咳・痰<sup>せき たん</sup>がでる」、「呼吸がはやくなる」、「脈がはやくなる」

症状があり、医薬品を服用・使用している場合には、服薬等を中止して担当医師または薬剤師に連絡をとり、ただちに受診してください。

また、輸血中もしくは輸血後数時間以内に上記と同様の症状を認めた場合にも、すみやかに医師または看護師に連絡してください。



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](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 . 早期発見と早期対応のポイント

#### ( 1 ) 副作用の好発時期

薬剤性肺水腫の発症は、一般的には、被疑薬の投与開始から比較的早い時期あるいは初回投与後、投与開始 15 分から数時間以内にみられる。アレルギー性機序による場合も同様である。しかし、稀には、長期投与中にみられる場合もあるが、この際も症状の発現は急性である。

#### ( 2 ) 患者側のリスク

輸液療法を行う際には、術後や心・腎機能が低下している場合や栄養状態の悪い高齢者には過剰となりやすく、肺水腫を起こしやすい。

基礎疾患として間質性肺炎がある場合は、ARDS が発生しやすい<sup>3-5)</sup>。間質性肺炎がある場合は、抗悪性腫瘍薬のゲムシタビン塩酸塩、イリノテカン塩酸塩、アムルピシン塩酸塩、ブレオマイシン塩酸塩、ペグインターフェロン アルファ-2a は使用が禁忌とされ、パクリタキセル、ドセタキセル水和物、ビノレルビン酒石酸塩は慎重投与とされている<sup>6)</sup>。分子標的薬や抗リウマチ薬のレフルノミドも間質性肺炎において慎重投与とされている<sup>6)</sup>。呼吸機能低下症例でも肺障害が発生しやすい。医薬品によるが、喫煙により発生のリスクが増加することがある(アスピリン)<sup>7)</sup>。

第 1 世代の上皮成長因子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<sup>8)</sup>に関して、男性、PS (performance status) 2 以上の症例で、急性肺障害、間質性肺炎による死亡率が高くなるとの報告がある<sup>8)</sup>。ゲフィチニブでは欧米人で ARDS の発生が低頻度であり、人種差がある可能性が指摘されている。エルロチニブ塩酸塩に関しても発現頻度は、ほぼ同様である。

第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブメシル酸塩の肺障害については、海外、日本における頻度はそれぞれ 3% , 7% であり、既存の EGFR-TKI を上回ることはない。ただし、第 1、第 2 世代 EGFR-TKI で肺障害を生じなかった症例でもオ

シメルチニブメシル酸塩への変更後に肺障害を生じていることには注意が必要である。2015年以降に日本では免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブ、ペムブロリズマブが承認されている。これらの薬剤使用後にEGFR-TKIを投与した際に、重症の肺障害を生じた症例が報告されており、注意が必要である。<sup>9)</sup>

抗EGFR抗体(セツキシマブ、パニツムマブ)は、それぞれ1.2%、1.3%の肺障害をきたすことが知られているが、発症した場合の致死率が高い。特にARDSをきたしている症例では死亡例が多く認められる<sup>10)</sup>。ソラフェニブトシル酸塩はマルチキナーゼ阻害薬であり、肺障害の発生頻度は腎細胞がんが0.33%、肝細胞癌が0.62%であり、いったん発症するとおよそ50%の致死率を示す。ARDSの所見をおよそ半数が示し、その2/3が死亡している<sup>11)</sup>。

### (3) 投薬上のリスク因子

悪性腫瘍の場合、放射線療法との併用、または放射線療法終了後早期の抗悪性腫瘍薬投与でARDSの発生リスクが増加する<sup>3-5)</sup>。ゲムシタビン塩酸塩は放射線療法との併用は禁忌とされている<sup>6)</sup>。また、単独の投与より、多剤併用投与でリスクが増加すると考えられる<sup>3-5)</sup>。ARDSについては、血中濃度がある一定の値を超えると発生しやすい医薬品(アスピリン:30 mg/dL以上<sup>7)</sup>など)、1日の投与量がある量を超えると発生しやすい医薬品(アミオダロン塩酸塩:400 mg/day以上<sup>12)</sup>など)、累積投与量がある量を超えると発生しやすい医薬品(ブスルファン:500 mg以上<sup>13)</sup>など)がある。

アレルギー性機序による場合は薬物濃度に依存しない。

### (4) 副作用の好発時期

医薬品により好発時期は異なる。

輸血関連急性肺障害(transfusion-related acute lung injury: TRALI)は、輸血開始後6時間(多くは1~2時間)以内に発生することが多く、輸血中に発生するものもある<sup>14-15)</sup>。

肺癌の分子標的薬、第1世代EGFR-TKIのゲフィチニブでは、4週間以内の急性肺障害、間質性肺炎の発生率および死亡率が6週以降より高い<sup>8),16)</sup>。ゲフィチ

ニブの急性肺障害、間質性肺炎はどの時期でも発生があり得るが、投与開始後4週間までは入院に準ずる嚴重な経過観察が必要とされる。その後に上市された第3世代EGFR-TKIでは、従来ほど肺障害の頻度は高くない。

抗不整脈薬のアミオダロン塩酸塩の肺障害は、投与後1か月以降から2~3年に発生することが多い<sup>12)</sup>。

一般的に医薬品投与後いかなる時期でもARDSが発生する可能性があり、肺障害発症時には医薬品が原因である可能性を検討すべきである。特に新たな医薬品の投与開始後早期は慎重な経過観察が必要である。

#### (5) 患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

急性に発症する、咳、痰(時に、泡沫ピンク色)、息切れ・呼吸困難(時に、起座呼吸)などから本症を疑う。

#### (6) 早期発見に必要な検査と実施時期

急性に発症する病態であり、時に、発症の予測が困難なことが多く、パルスオキシメーターによるSpO<sub>2</sub>、あるいは動脈血ガス分析によるPaO<sub>2</sub>、肺泡気・動脈血ガス分圧較差(A-aDO<sub>2</sub>)の定期的な測定や、肺拡散能(DLco)の経時的な測定が早期発見に有用であるとの報告がある<sup>6), 7), 8)</sup>。

リスクが高い症例の定期的な胸部X線写真、症状がある症例に対する胸部X線写真は重要である。胸部X線写真で正常に見えても、胸部CT、特に高分解能CT(HRCT)で陰影を検出できる場合があるので、肺障害の発生が疑われたらHRCTを積極的に施行する<sup>5)</sup>。

血液検査では、炎症の指標として白血球数、赤沈、CRP、肺障害の指標として非特異的であるがLDH、アレルギーの指標として好酸球数とIgE、間質性肺炎の指標としてKL-6とSP-Dが有用である<sup>17)</sup>。上記の各種指標を医薬品の投与前と投与後に定期的に、特に早期は頻回に検査することが望ましい。

## 2 . 副作用の概念

急性呼吸窮迫症候群（急性呼吸促迫症候群）(ARDS)とは、敗血症、肺炎などの経過中や誤嚥、多発外傷などの後に、急性に息切れ・呼吸困難が出現し、胸部X線写真で左右の肺に影(浸潤影)がみられる病態をいう。動脈血酸素分圧( $\text{PaO}_2$ )が低下し(低酸素血症)、その程度に応じて重症度が決定される。この場合の低酸素血症に対しては、酸素吸入のみでは改善は不十分で、人工呼吸器の装着を余儀なくされ、また治療が有効でないことも多く、死亡率が約40%と予後の悪い病態である。

### (1) 自覚症状

咳嗽、喀痰、発熱、呼吸困難、易疲労感などがあるが、非特異的である。

心原性肺水腫では、喘鳴、呼吸困難、特に、発作性夜間呼吸困難や起座呼吸、咳および泡沫状のピンク色の痰が特徴である。非心原性肺水腫では、発作性夜間呼吸困難や起座呼吸がみられないことがある。

### (2) 身体所見

努力呼吸、頻呼吸、頻脈、頸静脈の怒張がみられる。皮膚は蒼白で冷湿、チアノーゼを伴い、ショックに陥ることもある。胸部の聴診で水泡音、時に捻髪音を聴取する。

### (3) 臨床検査所見

肺水腫を疑ったら、胸部X線写真、心電図、心臓超音波検査は必須である。非心原性肺水腫が疑われる場合は胸部CT撮影も行う。Swan-Ganzカテーテル検査を行った場合は、肺動脈楔入圧が正常上限(12 mmHg)を超えている場合は左心不全を疑い、18 mmHg以上なら左心不全は確実である。

血液検査では、血漿脳性Na利尿ペプチド(BNP)が100 pg/mL以上、血清NT-proBNPが400 pg/mL以上なら左心不全を疑う<sup>18)</sup>。透過性亢進型肺水腫、特にARDSでは、炎症の指標として白血球数の増加、赤沈およびCRPの上昇、肺障害の指標としては非特異的であるがLDHの上昇がみられることがある。肺の損傷の

マーカーとして血清 KL-6 値が上昇することがある。間質性肺炎の指標としては KL-6 と SP-D が有用である<sup>17)</sup>。一般的なアレルギーの指標として、好酸球の増加、IgE の上昇も確認する。

酸素化およびガス交換の状態を反映する指標として SpO<sub>2</sub> と PaO<sub>2</sub> の低下、A-aDO<sub>2</sub> の開大を認める。呼吸機能検査では DLco の低下を認め、肺障害が進行した症例では肺活量 (VC) が低下する<sup>6), 7), 8)</sup>。

#### (4) 画像検査所見

医薬品による肺障害では種々の陰影を呈するが、ARDS となった症例では胸部 X 線写真、または胸部 CT で両側びまん性に浸潤影またはすりガラス様陰影を呈する。アミオダロン塩酸塩では、ヨードの影響により胸部 CT で高い吸収値の浸潤影を示すことがある<sup>12)</sup>。

心原性肺水腫と透過性亢進型肺水腫は表 1 を参考に鑑別可能なことがある。

表 1 胸部画像所見による心原性肺水腫と透過性亢進型肺水腫の鑑別

	心原性	透過性亢進型
胸部 X 線写真 (CXR)		
心拡大	+	-
Kerley のライン	+	+ / -
胸水	+	+ / -
air bronchogram	+ / -	+
peribronchial cuffing	+	+ / -
VP 幅*の拡大	+	-
胸部 CT		
左房の拡張	+	-
肺動脈影の拡張	+	-

\*、vascular pedicle 幅 (CXR 上、上大静脈右縁と大動脈弓部の直上内側を結ぶ線、正常は 48 ± 5 mm)

#### (5) 病理検査所見

ARDS の病理組織像は、肺水腫またはびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) を呈する。DAD の基本的組織像<sup>19-22)</sup>は、発症後約 1 週間を境に浸

出期、増殖期と 10 日目以降の線維化期に分けられる。初期は高度な肺胞上皮傷害、内皮傷害により肺胞上皮の壊死、アポトーシスが起こり、肺胞上皮 毛細血管のバリアが破綻し、肺胞腔内に上皮細胞崩壊物と高濃度の血漿成分の浸出が加わり、硝子膜が形成される。発症後 1 週間が経過すると、間質の線維芽細胞の活性化と、肺胞腔内の線維芽細胞の増殖が起こる。線維芽細胞は細胞外基質を豊富に産生し、そのまま進行すると、10 日目以降に線維化期に移行し肺胞道以下の末梢気腔の虚脱、肺胞道領域の膠原線維の沈着が起こる。

心原性肺水腫では、肺は容積と重量を増し剖面や気管支からは泡沫ピンク色の液体が流出する。組織学的には血管・気管支周囲の間質性浮腫や肺胞内浮腫がみられる。慢性の肺うっ血 (pulmonary congestion) では肺胞にヘモジデリン顆粒を含む食細胞、すなわち心不全細胞 (heart failure cell) がみられ、肺小動脈や肺毛細血管壁は肥厚しフィブリン沈着や結合組織の増生があり内腔は赤血球で充満している。さらに慢性の例では肺ヘモジデロシスを呈しうる。

## (6) 発生機序

一般に、肺水腫の発生機序は、左心機能の障害による肺静脈圧の上昇 (心原性肺水腫) 血管内浸透圧の低下、体内水分量の増加などによる圧上昇型肺水腫と、透過性亢進型肺水腫に大別される。医薬品投与によって生成される活性酸素による傷害、細胞毒性がある医薬品による直接的な肺胞・毛細血管内皮細胞傷害、細胞内へのリン脂質の蓄積、免疫学的な機序による傷害などが、発生の機序として考えられている<sup>3-4)</sup>。薬剤による肺水腫 (薬剤性肺水腫) は非心原性肺水腫の場合が多い<sup>2)</sup>。

その他、薬剤性肺水腫の特異なものとして、毛細血管漏出症候群、輸血に伴う肺水腫 (輸血関連急性肺障害; transfusion-related acute lung injury, TRALI) 、カテコラミン肺水腫がある。

## (7) 医薬品ごとの特徴 表 2、表 3

抗悪性腫瘍薬は直接的な細胞障害を生じることが多い。ニトロフラントイン (国内未発売) などの慢性的な投与で、活性酸素による傷害が生じる。アミオダ

ロン塩酸塩などの陽イオン性の医薬品で、細胞内のリン脂質の蓄積による傷害が生じる<sup>12)</sup>。輸血関連急性肺障害 (TRALI) では、供血者、特に多産の女性供血者の抗白血球抗体に、受血者の白血球が反応するタイプのものが90%であるとされている<sup>14-15)</sup>。

表2 薬剤性肺水腫の原因薬物<sup>4)</sup>

心原性肺水腫	非心原性肺水腫	
A: 受容体作動薬	A: 非ステロイド抗炎症剤	H: 麻薬, 麻薬性鎮痛剤
メタラミノール (国内販売中止)	アスピリン	ヘロイン
フェニレフリン塩酸塩	(アセチルサリチル酸)	モルヒネ
ノルアドレナリン	B: 痛風治療薬	メサドン塩酸塩
B: ブロッカー	コルヒチン	プロポキシフェン
プロプラノロール塩酸塩	C: 抗癌剤	I: 陣痛発来防止薬
ナドロール	シタラピン	(受容体作動薬)
チモロール	D: 抗生物質・抗菌剤	イソクスプリン塩酸塩
ピンドロール	アムホテリシン B	テルブタリン硫酸塩
メトプロロール酒石酸塩	E: 利尿剤	リトドリン塩酸塩
アテノロール	ヒドロクロロチアジド	J: その他
C: Ca拮抗薬	F: 抗不整脈薬	フルオレセイン
ベラパミル塩酸塩	リドカイン	プロタミン硫酸塩
ジルチアゼム塩酸塩	アミオダロン塩酸塩	パラコート
ニフェジピン	G: 向精神薬・抗不安薬・睡眠薬	エチオドール (国内未発売)
D: 血漿増量剤	ハロペリドール	デキストラン
アルブミン	アミトリプチリン	有毒ガス吸入
血漿蛋白製剤	クロルジアゼポキシド	窒素酸化物
等張性・高張性輸液製	エトクロルビノール	ホスゲン
E: 副腎皮質ステロイド	フルラゼパム	酸素中毒

( : 国内未承認)

表3 非心原性肺水腫誘起薬剤

- Group1 (> 10 cases)
- ・エトクロルビノール (Ethchlorvynol)
  - ・麻薬・麻酔薬
    - ヘロイン (Heroin)
    - プロポキシフェン (Propoxyphene)
    - メサドン塩酸塩 (Methadone)
    - ナロキソン (Naloxone)
  - ・陣痛発来防止薬
    - リトドリン塩酸塩 (Ritodrine)
    - イソクスプリン塩酸塩 (Isoxsuprine)
    - サルブタモール (Salbutamol)
    - テルブタリン硫酸塩 (Terbutaline)
  - ・非ステロイド抗炎症薬
    - サリチル酸類 (Salicylate)
  - ・利尿薬



- ヒドロクロロチアジド  
(hydrochlorothiazide)
- ・プロタミン硫酸塩 (Protamine)
- ・インターロイキン-2 (遺伝子組換え)  
(Recombinant interleukin-2)
- ・各種抗悪性腫瘍薬
- Group 2 (5-10 cases)
  - ・シクロスポリン (Cyclosporine)
  - ・三環系抗うつ薬
  - ・アミオダロン塩酸塩 (Amiodarone)
  - ・ビンカルカロイド系抗癌薬
  - ・マイトマイシン C (Mitomycin C)
  - ・ブレオマイシン塩酸塩 (Bleomycin)
- Group 3 (controversial areas)
  - ・シタラビン (Cytarabine)
  - ・アムホテリシン B (Amphotericin B) と好中球輸血
  - ・インスリン (Insulin) と糖尿病ケトアシドーシス
- Group 4 (<5 cases)
  - ・ストレプトキナーゼ (Streptokinase)
  - ・ST 合剤
  - ・フルラゼパム (Flurazepam)
  - ・リドカイン (Lidocaine)
  - ・硬化療法 (Sclerotherapy)
  - ・ニトロプルシド (Nitroprusside)
  - ・硬膜下腔内のメトトレキサート (Intrathecal methotrexate)

Reed CR, Glauser FL: Drug-induced noncardiogenic pulmonary edema. Chest 100:1120-1124, 1991、より引用改変 ( : 国内未承認)

## 1) 圧上昇型肺水腫

このタイプには、直接心血管系に作用して血行動態に影響を与え、心筋収縮能の低下や末梢血管抵抗の増大に基づいて左心不全をきたすもの(心原性肺水腫)と、電解質平衡の破綻などにより細胞外液を増加させ体内水分貯留をきたすものがある。

### A. 心原性肺水腫

受容体作動薬(アドレナリン、ノルアドレナリン、フェニレフリン塩酸塩)後述するカテコラミン肺水腫である。

ブロッカー(プロプラノロール塩酸塩、メトプロロール酒石酸塩、アテノロールなど)  
左心機能低下をきたし、左心不全を誘発する場合がある。

Ca拮抗薬(ベラパミル塩酸塩、ジルチアゼム塩酸塩、ニフェジピン)

ブロッカーと同様に、これらの薬物投与により、左心不全を誘発する場合がある

#### B. 体内水分貯留による肺水腫

血漿増量薬（アルブミン、血漿蛋白製剤、等張性・高張性輸液製剤）

輸液製剤の中で、血漿増量薬は細胞外液を増加させ、肺水腫を惹起させる。頻度が多く、用量、投与時間に依存する。心・腎機能が正常な場合、相当量を輸液しても生体は対応できるが、術後や心・腎機能が低下している場合、高齢者には過剰となり肺水腫を起こしやすい。

#### 副腎皮質ステロイド

経口、静脈内投与いずれの場合でも肺水腫発症の報告があり、用量依存性である。過剰投与した場合に、主として電解質の代謝に作用する鉱質コルチコイドの作用により、体内 Na と水分の増加、K の減少が起こり、更に循環血漿量も増加して肺水腫を発症する。

#### 2) 透過性亢進型肺水腫（あるいは非心原性肺水腫）

薬物の直接傷害による透過性亢進型肺水腫の原因としてはアスピリン、ハロペリドール、エチオドール（国内未発売）、抗悪性腫瘍薬などが知られており、生体側の過敏反応による透過性亢進型肺水腫にはヒドロクロロチアジド、リドカイン、デキストランなどが知られている。

#### アスピリン

誤飲や意図的に大量内服した場合に、肺水腫発生の報告がある。血清濃度が 30 mg/dL 以上で、数時間以内に発症するとされている。アスピリンによるシクロオキシゲナーゼの抑制からプロスタグランジン産生が減少し、血管透過性が亢進すると考えられている。

#### コルヒチン

常用量以上に投与した場合に肺水腫の発生が報告されている。

#### シタラビン

急性白血病治療薬として用いられる。本剤投与後、胃腸障害を合併した原因不明の肺水腫発生の報告がある。用量依存性については不明であるが、投与後 30 日以内に発症するとされている。

#### ヒドロクロロチアジド

降圧薬として定期的に連日服用した場合ではなく、多くは利尿を目的に一時的に服用した場合に肺水腫の発生が報告されている。患者のほとんどは女

性で、本剤服用後1時間以内に急性肺水腫を発症する。3分の1の症例で発熱が認められ、死亡例も報告されている。誘発試験により、同様の症状と胸部X線写真上の異常陰影を再現できる。

## リドカイン

リドカインに対する過敏反応による肺水腫発症の報告がある。

## アミオダロン塩酸塩

アミオダロン塩酸塩の肺障害としては間質性肺炎、過敏性肺炎、肺線維症が報告されていて、しばしばみられる。アミオダロン塩酸塩の肺障害と診断された患者が、その後心肺手術を受けたところ、急速にARDSに進展した報告や、閉塞性肥大型心筋症の心臓手術後のアミオダロン塩酸塩治療群に、ARDSの発症を認めている。

## アムホテリシンB

非心原性肺水腫類似の肺障害を惹起し得る抗微生物薬として、ニトロフラントイン（国内未発売）、アムホテリシンB、サルファ剤、パラアミノサリチル酸、アンピシリン水和物、ST合剤などが報告されている。アムホテリシンBは抗真菌薬の一種で静脈内投与されるが、白血球が減少した患者に、白血球輸血を施行すると同時に、または輸血後に投与された際に肺水腫が発症した報告がある。本剤が輸血された多核白血球を刺激し、肺内への遊走を促進して、付着した白血球が肺組織を傷害すると推測されているが、詳細は不明である。

## 向精神薬・抗不安薬・睡眠薬

メジャートランキライザーのハロペリドール誘発の肺水腫の報告がある。悪性症候群の経過中に肺水腫やARDSが発症した例も報告されており、ハロペリドール誘発肺水腫は悪性症候群の可能性が否定できない。その他、三環系抗うつ薬のアミトリプチリンや、マイナートランキライザーのクロルジアゼポキシド、睡眠薬のエトクロルビノール（国内未承認）を大量に内服または静注した場合に、肺水腫の発生が報告されている。

## 麻薬、麻薬性鎮痛薬（ヘロイン、モルヒネ、メサドン塩酸塩、プロポキシフェン（国内未承認））

ヘロイン常用者での肺水腫の報告はよく知られている。発症機序としては、薬物のヒスタミン遊離作用による血管内皮細胞の傷害により、血管透過性が亢進する説と、中枢性呼吸抑制による低酸素血症から二次的に発生するとの説がある。左心機能は障害されず、肺動脈楔入圧も正常である。

モルヒネは心原性肺水腫の際の呼吸困難に対して、静注で症状を改善するとされているが、気道閉塞に伴う肺水腫に対しては投与すべきでない。モルヒネには気管支平滑筋を収縮させる作用があるので、努力呼吸を助長し、肺水腫を悪化させる場合も多いと考えられる。

陣痛発来防止薬（イソクスプリン塩酸塩、テルブタリン硫酸塩、リトドリン塩酸塩）

早産予防のために用いられる<sub>2</sub>受容体作動薬で、喘息の治療薬としても使用される。経口投与、静脈内投与のいずれでも、まれに致死的な非心原性肺水腫を発症することがある。おそらく用量依存性があると考えられている。特に、副腎皮質ステロイドとの併用、輸液過剰、貧血、心疾患が存在した場合に頻度が高くなることが知られている。

プロタミン硫酸塩

A - C バイパス手術後の患者に使用し非心原性肺水腫が発症した例がある。

パラコート

除草剤であるが、誤飲あるいは自殺企図で服用した場合に出現する。15 mL 以上の服用は致死的である。早期には悪心、嘔吐、下痢などの腹部症状が主であるが、数日後、肺水腫から不可逆性の肺線維症などの肺障害が出現し死に至る。

有毒ガス吸入・酸素中毒

窒素酸化物などの有毒ガス吸入によって肺水腫が発症する。また、高濃度の酸素（80%以上）吸入を継続した場合の肺障害（酸素中毒）も透過性亢進型肺水腫である。

各種抗悪性腫瘍薬

発症時期は薬剤により異なり、特に、治療歴、PS 不良、重喫煙、肺疾患の併存の有無で発症リスクが異なる。抗悪性腫瘍薬あるいはその代謝産物による直接的な細胞障害と、免疫系細胞の不活化による間接的な障害が想定される。これらに加え、年齢、総投与量、併用薬、放射線療法、遺伝的素因も要因となる。多くの抗悪性腫瘍薬は、ARDS や肺水腫のような肺障害を呈しうる。特に、分子標的薬の第 3 世代 EGFR-TKI においては、上記のような肺障害の危険因子が特定されている。

( 8 ) 副作用発現頻度<sup>6) 30)</sup>

抗悪性腫瘍薬および分子標的薬による肺障害の発生頻度は、ブレオマイシン塩酸塩 10.2%、ビノレルビン酒石酸塩 2.5%、アムルビシン塩酸塩 2.2%、ゲムシタビン塩酸塩 1.5%、ゲフィチニブ 5.8%、エルロチニブ塩酸塩 4.5%、アファチニブマレイン酸塩 4.4%、オシメルチニブメシル酸塩 5.8%である。個々の医薬品の投与の実数を正確に把握することは困難であるため、肺障害の発生頻度も正確に把握することが困難である。

### 3 . 副作用の判別基準

胸部 X 線写真または胸部 CT で両側の air space consolidation (肺胞性浸潤影) あるいはすりガラス様影を認め、心原性肺水腫であることが否定され、5 cmH<sub>2</sub>O 以上の適切な PEEP ないしは CPAP 圧での管理の下、動脈血酸素分圧/吸入気酸素濃度 (PaO<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>) が 300 Torr 以下で軽症 ARDS、200 Torr 以下で中等症 ARDS、100 Torr 以下の場合に重症 ARDS と診断する<sup>1)</sup>。

医薬品以外の原因を否定するには、薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) は参考になるが、偽陽性、偽陰性があるので、結果の解釈は慎重にすべきである<sup>8)</sup>。医薬品の中止による改善、再投与による肺障害の再現が確実な診断であるが、再投与試験 (チャレンジ試験) は重篤な肺障害をきたす危険があり禁忌である。

### 4 . 判別が必要な疾患と判別方法

抗悪性腫瘍薬の場合は、悪性腫瘍の進行、特に癌性リンパ管症を判別 (鑑別) する。また骨髄抑制があった場合には、日和見感染症が鑑別に挙がる。

膠原病などに対して免疫抑制薬が投与されている場合は、日和見感染症や、原疾患による間質性肺炎の増悪が鑑別に挙がる。

これらの鑑別には、各種日和見感染症の抗原・抗体や PCR、喀痰の培養と細胞診、腫瘍マーカー、自己抗体の測定などが診断の補助になる。可能なら気管支鏡検査を施行し、気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) と経気管支肺生検 (trans bronchial lung biopsy: TBLB) を実施することが望ましいが、呼吸不全のため施行できないこともある。人工呼吸器による呼吸管理が施行された症例では、人工呼吸器を使用したまま BAL を行うことも検討する。ARDS による DAD では、細胞数が多く、好中球分画の増加、蛋白や LDH の濃度上昇を認めることが多い。

左心不全による急性肺水腫との鑑別が必要な場合もあるが、臨床症候、心臓超音波検査、血液検査でのBNP、NT-proBNP値が参考になる。心疾患がある症例の不整脈に対して投与されたアミオダロン塩酸塩による肺障害と、左心不全との鑑別にはGaシンチが有用である<sup>3), 12)</sup>。

## 5．治療方法

原因と考えられる医薬品の投与を中止することが重要である<sup>4), 5), 21)</sup>。

体位および安静

半座位にして静脈還流を減少させ、肺うっ血を軽減させる。

酸素投与

PaO<sub>2</sub> 60 Torr (SpO<sub>2</sub> 90%) 以下の場合、酸素投与を行う。通常型呼吸不全であり、CO<sub>2</sub>ナルコーシスになる危険が少ないので、PaO<sub>2</sub> 60 Torr (SpO<sub>2</sub> 90%) 以上を維持するように積極的な酸素投与を行う。

呼吸管理

高度の呼吸困難や酸素吸入にても低酸素状態が改善されない場合は人工呼吸管理を行う。心原性肺水腫(急性左心不全)では高流量鼻カニューラ酸素療法(high-flow nasal cannula; HFNC)、非侵襲的陽圧換気療法(non-invasive positive pressure ventilation: NPPV)を試みてもよい。

薬物投与

左心不全では、利尿薬(フロセミド)の静注を行い、必要に応じ、ニトログリセリン、ドパミン塩酸塩、カルペリチドなどの静脈内投与を行う。

ARDSにまで肺障害が進展した症例においては、適切な酸素デバイスを用いて、PaO<sub>2</sub>やSpO<sub>2</sub>を維持しながら、副腎皮質ステロイドの投与も考慮する。メチルプレドニゾン1,000mgを3日間投与(ステロイドパルス療法)し、その後プレドニゾン1mg/kgに切り替える<sup>4), 5), 23)</sup>。肺障害の改善が不十分であれば、メチルプレドニゾンのパルス療法を繰り返す。ステロイド抵抗例に対しては、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬の併用も考慮するが、免疫抑制薬による薬剤性肺障害の報告もある<sup>24)</sup>ので慎重に検討する。

## 6 . 典型的症例概要

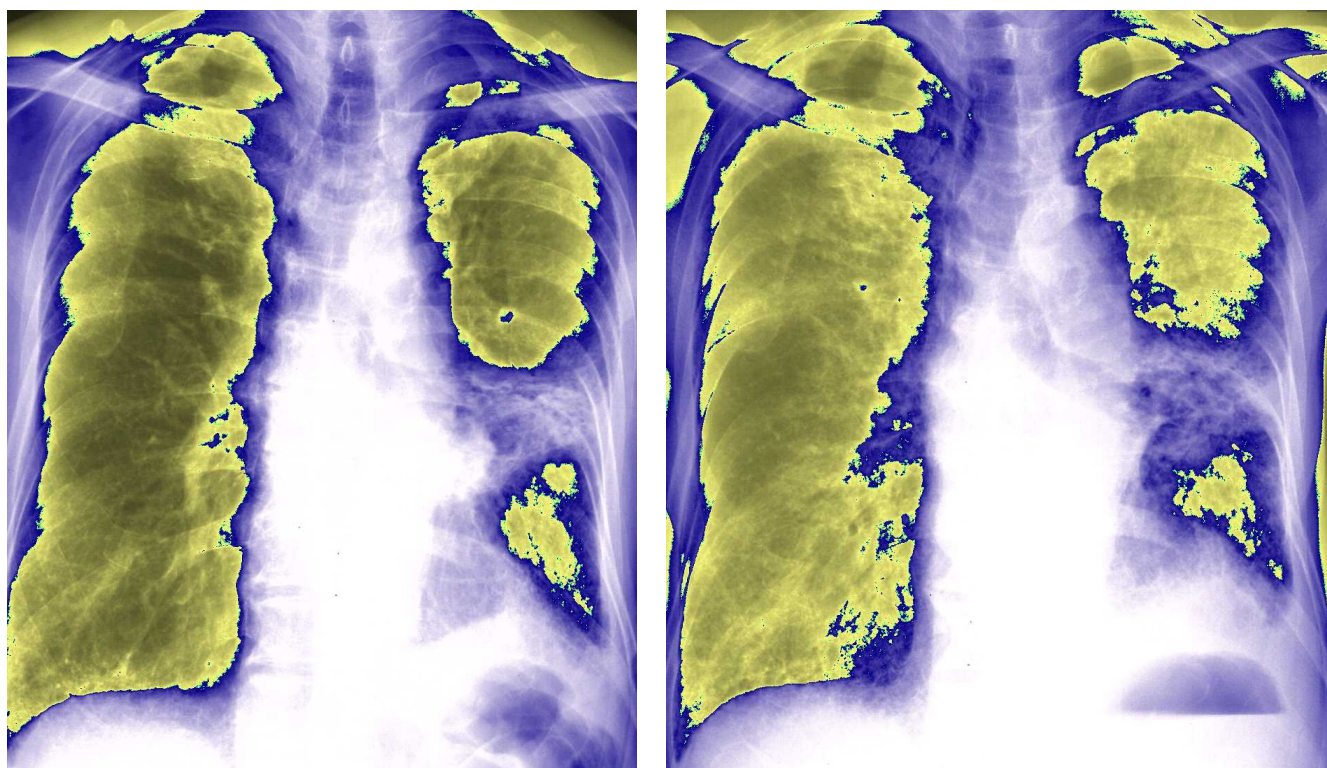
### 【症例 1】80 歳代の男性

7 年前に高血圧症を指摘され、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。病期分類は cT2N1M0、stage IIB で、重喫煙、間質性肺炎、陳旧性肺結核、腎機能低下 (24hrCcr. 38) のため、治療として放射線療法を選択した。胸部照射 60 Gy 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、翌年 6 月、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なり服用 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 日目の朝、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。

入院時の血液検査所見は、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 1,408 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/分の吸入下で pH 7.319、 $P_{aO_2}$  74.0 Torr、 $P_{aCO_2}$  50.0 Torr、 $HCO_3^-$  25.0 mmol/L、 $SaO_2$  91.5%であり、低酸素血症を伴う多臓器障害が考えられた。また肺障害のマーカーである血清 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 へと (いずれも 7 月上旬、服用中止 3 日目の採血結果) 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 に示すが、投与前は正常と考えられた肺野を含めて、投与後には両側肺野にびまん性のすりガラス様陰影が広がっていた。ステロイドパルス療法を施行したが、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、右肺上葉にはびまん性肺胞傷害 (DAD) の浸出期 (図 3A)、左肺上葉には DAD の増殖期 (図 3B) がみられた。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きたしたものである。病理学的には DAD が局所的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の所見がみられることも多い。

図1 . 症例1の胸部X線写真





(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

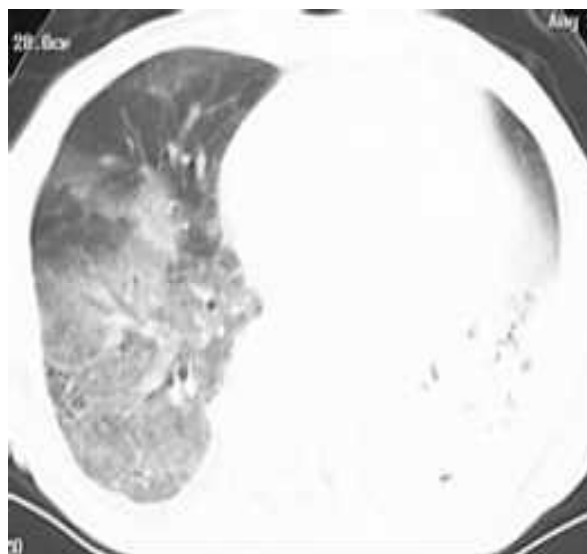
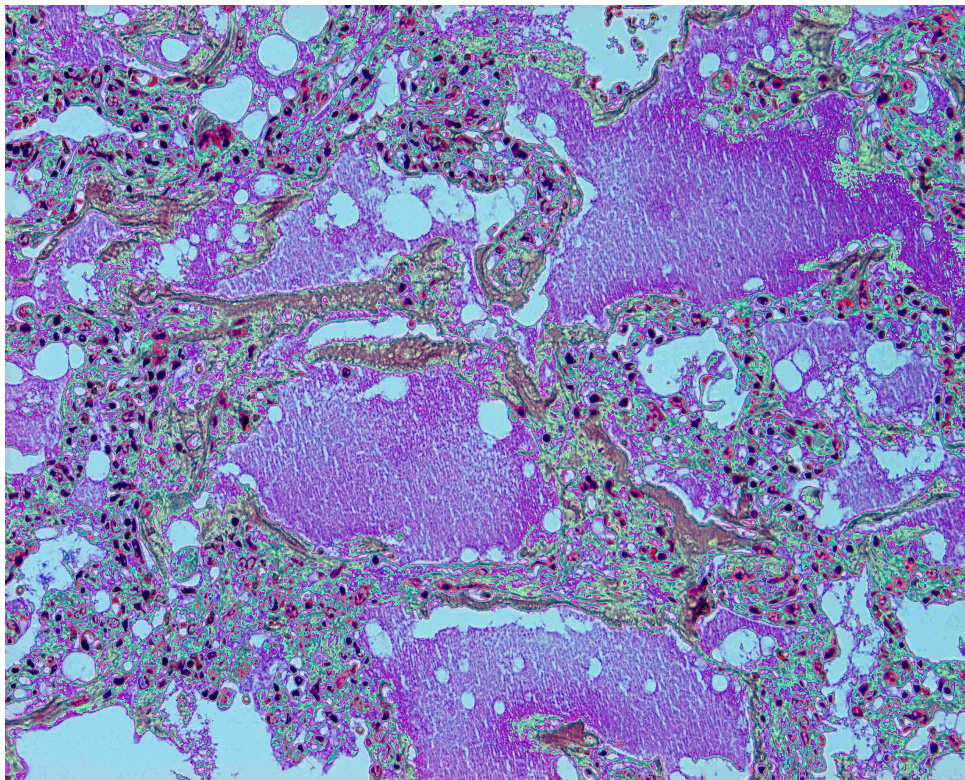
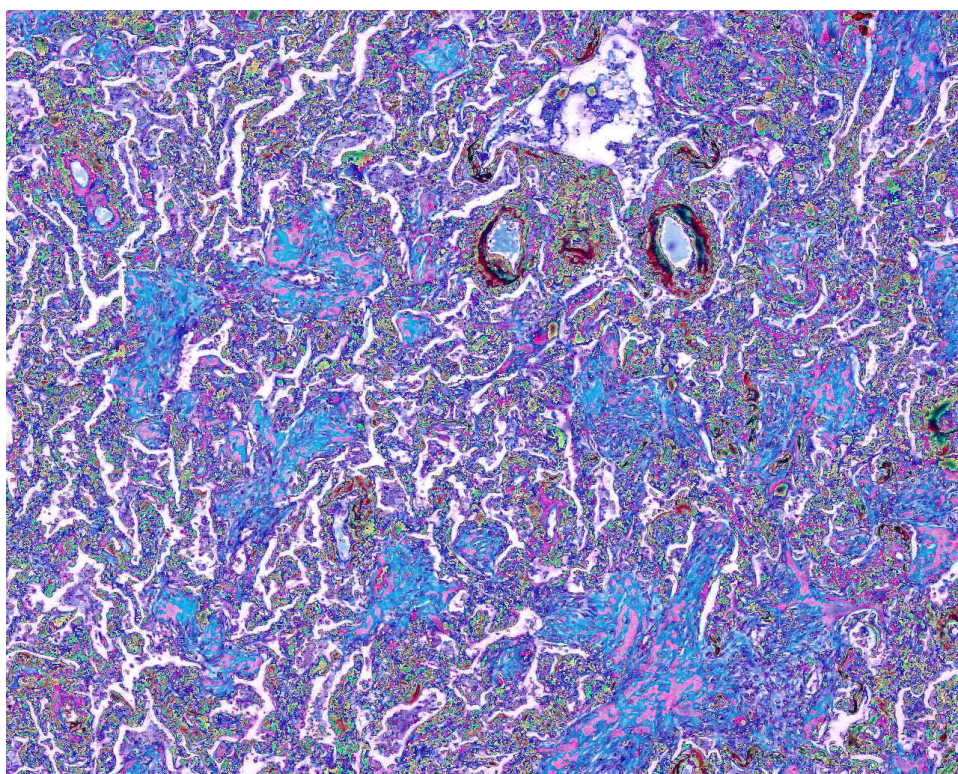


図 3 . 症例 1 の剖検肺組織



(A) 右肺上葉



(B) 左肺上葉

## 【症例 2】70 歳代の女性

乳癌の再発肝転移および鎖骨上窩リンパ節転移に対して、ドセタキセル水和物 + ゲムシタピン塩酸塩の化学療法に G-CSF も併用され治療中であった。5 日前より呼吸困難が出現し、次第に増悪したため入院した。

4 年前に乳癌で右乳房切除術を施行され、術後局所に放射線療法を施行された。手術の 2 年後に肝転移および鎖骨上窩リンパ節転移が出現し、シクロホスファミド + ミトキサントロン塩酸塩 + フルオロウラシルの化学療法を施行され PR となった。5 か月前に腫瘍が再度増大し、ドセタキセル水和物  $75 \text{ mg/m}^2$ , day 1 + ゲムシタピン塩酸塩  $800 \text{ mg/m}^2$ , days 1 and 8 を 3 週間ごとに投与する二次化学療法を開始した。2 コース目にグレード 3 の好中球減少を認めたため、両薬剤を 25% 減量し、day 8 のゲムシタピン塩酸塩は中止とし、day 5 から day 10 まで G-CSF を併用しながら、2 コース目と 3 コース目を施行した。両コースとも薬剤投与 1 週間後に咳嗽、軽度の胸部不快感、微熱を認めていた。入院の 2 週間前に 4 コース目の化学療法が施行された。入院 5 日前、第 4 コースの 10 日目に、激しい咳嗽と呼吸困難を自覚し徐々に悪化した。

入院時、体温  $37.3$ 、血圧  $120/70 \text{ mmHg}$ 、脈拍  $90/\text{分}$ 、呼吸数  $36/\text{分}$ であった。両肺野で広範に吸気時に断続性ラ音を聴取したが、頸静脈怒張や下腿の浮腫などの心不全を示唆する所見は認めなかった。鎖骨上窩リンパ節は縮小し、肝は触知しなかった。動脈血液ガスでは  $\text{pH } 7.4$ 、 $\text{PaO}_2 37.4 \text{ Torr}$ 、 $\text{PaCO}_2 37.2 \text{ Torr}$ 、 $\text{HCO}_3^- 25 \text{ mmol/L}$ 、 $\text{Sao}_2 77\%$ と著明な低酸素血症を認め、胸部 X 線写真では両側びまん性の浸潤影を認めた (図 4)。心電図は洞性頻脈で心エコーでは左室収縮能は良好で、駆出率は  $70\%$ 、左室拡張末期径は  $41 \text{ mm}$ と正常であった。WBC  $8,000/\mu\text{L}$ 、Hb  $12.2 \text{ g/L}$ 、Plt  $12.6 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、LDH  $500 \text{ IU/L}$ でその他の生化学検査値はほぼ正常であった。CA15-3 は  $60 \text{ U/mL}$  から  $48 \text{ U/mL}$ へ低下していた。喀痰の細菌、抗酸菌の塗抹および培養、血液培養、各種日和見感染症の血清学的検査は陰性であった。呼吸状態が不良のため気管支鏡検査は施行できなかった。

薬剤による ARDS と考え、プレドニゾロン  $50 \text{ mg}$  を 1 日 2 回点滴し、利尿薬のフロセミド  $20 \text{ mg}$  を静注した。第 2 病日には臨床症状が改善し、第 3 病日には胸部 X 線写真の浸潤影が改善した。プレドニゾロンは漸減し、第 13 病日に動脈血液ガスで  $\text{pH } 7.39$ 、 $\text{Pao}_2 76.8 \text{ Torr}$ 、 $\text{Paco}_2 36.0 \text{ Torr}$ 、 $\text{HCO}_3^- 23 \text{ mmol/L}$ 、 $\text{Sao}_2 90.5\%$ まで改善し退院した。

图 4 . 入院時胸部 X 線写真



## 7. その他早期発見・早期対応に必要な事項

### (1) 輸血関連急性肺障害 (TRALI) について<sup>15)</sup>

TRALI は、輸血中あるいは輸血後 6 時間以内 (多くは 1~2 時間以内) に起こる重篤な非溶血性輸血副作用である。その本態は非心原性肺水腫であり、ARDS の基礎疾患となりうる病態である。臨床症状及び検査所見では、呼吸困難、低酸素血症、胸部 X 線写真上の両側浸潤影のほか、発熱、血圧低下を伴うこともある。発症要因に関しては、輸血の血液中あるいは患者の血液中に存在する抗白血球抗体が関与している可能性があり、その他製剤中の脂質の関与も示唆されている。臨床の現場で TRALI の認知度が低いことや発症が亜急性であることから、見過ごされている症例も多いと推測される。TRALI の場合には、心不全の治療に有効な利尿薬はかえって状態を悪化させることがあるため、治療に際しては、輸血の過負荷による心不全 (volume overload) との鑑別は特に重要である。

TRALI の治療に特異的なものはないが、酸素療法、人工呼吸管理を含めて早期より適切な全身管理を行う必要がある。なお、当該疾患が疑われた場合は、血漿中の抗顆粒球抗体や抗 HLA 抗体の有無について検討する。

### (2) 急性間質性肺炎と ARDS との鑑別

原因が不明である特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) の中に急性に発症する急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia: AIP)<sup>25)</sup> と呼ばれる病態がある。薬剤性肺障害の中にも AIP と類似の病態を呈する場合がある。AIP は、別名、idiopathic ARDS とも呼ばれ、ARDS との鑑別が困難なことが多いが、鑑別点として以下が挙げられる。

ARDS :

- ・ 両側胸水を認めることがある。
- ・ 胸部で水泡音を聴取する。
- ・ 気管支肺胞洗浄液 (BALF) で好中球の割合が高い。

AIP :

- ・ 胸部で捻髪音を聴取する。
- ・ 比較的早期から牽引性気管支拡張像を認める<sup>26)</sup>。
- ・ 気管支肺胞洗浄液 (BALF) でしばしばリンパ球の割合が高い<sup>25)</sup>。

### ( 3 ) ARDS の疾患感受性

Angiotensin converting enzyme (ACE) の I/D 遺伝子多型が ARDS の発症・重症化に関係していると報告<sup>27)</sup>された。Insertion (I)、deletion (D) アリルは、各々、ACE 活性を低下、上昇させる。ACE 活性の上昇は angiotensin II の活性を高め、肺血管の収縮やリモデリングを惹起すると考えられている。ARDS 96 症例を ICU 入室の非 ARDS 症例、健康人などと比較検討した結果、DD 型では ARDS を発症する頻度が高く、予後が不良であった。今後も遺伝子解析による層別化研究の発展が望まれる。

### ( 4 ) 毛細血管漏出症候群 (Clarkson 症候群)<sup>28)</sup>

血圧低下、低アルブミン血症および血液濃縮の 3 徴候が反復性にみられる症候群である。ほとんどの症例で IgG 分類のモノクローナルの免疫グロブリン異常症がみられる。全身の微小血管の内皮細胞の透過性亢進が起こり、血中の蛋白と水分が血管外に漏出することによるものと推定されている。IL-2 受容体陽性の単核球が末梢血に出現し、CD8<sup>+</sup>の T リンパ球が病変の血管周囲に浸潤しており、IL-2 による病変と類似の所見を示したことから、活性化リンパ球による内皮細胞傷害との報告がある。分子量 900 kDa 以下の蛋白、電解質、水は血管外間質へ漏出し、ヘマトクリットは 70%以上にも及ぶ。循環血液量は 30%にまで減少する。一般に、肺血管系の透過性は保たれることが多く、肺水腫は回復期を除き稀とされる。

薬剤による毛細血管漏出症候群で肺水腫をきたした症例は、シクロスポリン、ゲムシタピン塩酸塩、インターロイキン-2、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) などで報告されている。

### ( 5 ) カテコラミン肺水腫<sup>29)</sup>

ノルアドレナリン投与により心筋炎に類似した心筋障害がみられ、カテコラミンを過剰に投与した実験動物や、治療の過程でやむを得ず過量に投与された症例、くも膜下出血を代表とする脳血管障害や褐色細胞腫に伴ってカテコラミンが大量に分泌され、タコつぼ型心筋炎が生じることが知られている。病因としては受容体を介した冠動脈収縮による受容体のダウンレギュレーションが関係すると考えられている。肺水腫は、この心筋障害に加え、肺血管への収縮作用が加わり生じるとされる。薬物療法として、遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) による管理が必要である。

## 8 . 引用文献・参考資料

### 引用文献

- 1) The ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307:2526-2533 (2012)
- 2) Lee-Choing T, Jr, et al: Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 25: 95-104 (2004)
- 3) Fraser RS, Muller NL, Colman N, et al.: Pulmonary Disease Caused by Toxins, Drugs, and Irradiation: Drugs. In: Fraser and Pare's Diagnosis of Diseases of the Chest. 4th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2537-2583 (1999)
- 4) Limper AH: Drug-Induced Pulmonary Disease. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. Fourth Edition. Elsevier Saunders. Philadelphia: 1888-1912 (2005)
- 5) 花岡正幸 編：薬剤性肺障害のとらえ方 月間薬事 東京 じほう (2015)
- 6) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp>)
- 7) Heffner JE, Sahn SA: Salicylate-induced pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 95: 405-409 (1981)
- 8) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al.: Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet.* 361: 137-139 (2003)
- 9) Schoenfeld AJ et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. *Ann Oncol.* 30:839-844 (2019)
- 10) Boku N, et al: Panitumumab in Japanese patients with unresectable colorectal cancer: a post-marketing surveillance study of 3085 patients. *Jpn J Clin Oncil.* 44:214-223 (2014)
- 11) Horiuchi-Yamamoto Y, et al. Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient post-marketing surveillance in Jpan. *Int J Clin Oncol.* 18: 743-749 (2013)
- 12) Schwaiblmair M, Berghaus T, Haeckel T, et al: Amiodarone-induced pulmonary toxicity: an under-recognized and severe adverse effect? *Clin Res Cardiol.* 99:693-700 (2010)
- 13) Cooper JAD, White DA, Matthay RA, et al.: Drug-induced pulmonary disease. Part 1. Cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis.* 133: 321-340 (1986)
- 14) Silliman CC, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al.: Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood.* 101: 454-462 (2003)
- 15) Vlaar APJ, et: The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood.* 117: 4218-4225 (2011)
- 16) Saito et al: Current status of DILD in molecular targeted therapies. *Int J Clin Oncol.* 17:534-541 (2012)
- 17) Ushiki A, Hanaoka M; Clinical Characteristics of DLI: What Are the Clinical Features of DLI? *Drug-Induced Lung Injury.* 30: 27-33 (2017)
- 18) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al: Rapid measurements of B-type natriuretic peptide in

- the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 347:161-167 (2002)
- 19) Meyers JL: Pathology of Drug-induced Lung Disorders. In: Katzenstein and Askin's Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease. 3rd ed. W.B. SAUNDERS COMPANY, Philadelphia: 81-111 (1997)
- 20) Flieder DB, Travis WD: Pathologic characteristics of drug-induced lung disease. *Clin Chest Med.* 25: 37-45 (2004)
- 21) Mark N, Coruh B: Chemotherapy-Related Drug-Induced Lung Injury. *Pulmonary Medicine. Pulmonology Advisor* 2021
- 22) Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, et al.: The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 126:171-182 (1987)
- 23) 社団法人日本呼吸器学会 ARDS 診療ガイドライン 2016 作成委員会 : ARDS 診療ガイドライン 2016 Part1
- 24) Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, et al.: Lung toxicity with cyclophosphamide use: Two distinct patterns. *Am J Respir Crit Care Med.* 154: 1851-1856 (1996)
- 25) Travis WD, et al: An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 188: 733-748 (2013)
- 26) Johkoh T, Muller NL, Taniguchi H, et al.: Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology.* 211: 859-863 (1999)
- 27) Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, et al.: Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 166: 646-650 (2002)
- 28) Clarkson B, et al.: Cyclical edema and shock due to increased capillary permeability. *Am J Med.* 29: 193-216 (1960)
- 29) Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, et al: Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA.* 20;306: 277-286 (2011)
- 30) Yamamoto N. Post-Marketing Observational Study of Japanese Patients with EGFR Mutation-Positive (EGFRm+) NSCLC Treated with Daily Afatinib (Final Report). IASLC 18th World Conference on Lung Cancer. October 2017. Yokohama, Japan.



## 別表 添付文書に ARDS, 肺水腫が記載されている主な原因医薬品

薬効分類	医薬品名
<b>中枢神経系用薬</b>	
全身麻酔剤	プロポフォール
<b>非ステロイド性抗炎症剤</b>	
インドール酢酸系	インドメタシン アセメタシン
<b>鎮けい剤</b>	
筋緊張緩和剤	チザニジン塩酸塩
<b>鎮痛剤</b>	
2 作動性鎮痛剤	デクスメデトミジン塩酸塩
中枢性鎮痛剤	ブプレノルフィン塩酸塩
麻薬拮抗剤	ナロキソン塩酸塩
<b>循環器官用薬</b>	
短時間作用型 1 遮断剤	エスモロール塩酸塩
ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤	ニカルジピン塩酸塩
血圧降下剤	ベンチルヒドロクロロチアジド・レセルピン・カルバゾクロム配合剤 レセルピン・塩酸ヒドララジン・ヒドロクロロチアジド配合剤
スルホンアミド系降圧利尿剤	クロルタリドン
チアジド系降圧利尿剤	トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド
非チアジド系降圧利尿剤	メチ克蘭 メフルシド
<b>ホルモン剤</b>	
副腎髄質ホルモン剤	アドレナリン
血圧上昇剤	ノルアドレナリン
ゴナドトロピン製剤	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン
性腺刺激ホルモン製剤	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン
<b>泌尿生殖器官及び肛門用薬</b>	
切迫流・早産治療 2 刺激剤	リトドリン塩酸塩

鎮痙剤，子宮収縮抑制剤

硫酸マグネシウム・ブドウ糖

## 骨吸収抑制剤

ビスホスホネート系

ゾレドロン酸水和物

パミドロン酸二ナトリウム

## 血液・体液用薬

電解質補液

開始液

キシリトール加開始液

キシリトール加開始液

電解質輸液

維持液

複合糖加電解質維持液

複合糖加維持液

電解質輸液

ブドウ糖加維持液

電解質・キシリトール輸液

キシリトール加維持液

血液代用剤

酢酸維持液

酢酸維持液(ブドウ糖加)

中心静脈用輸液

高カロリー輸液用アミノ酸・糖・電解質製剤

電解質・糖質輸液

高カロリー輸液用基本液

代用血漿剤

デキストラン 40・乳酸リンゲル液

細胞外液補充液

酢酸リンゲル液

酢酸リンゲル液(ブドウ糖加)

体液用剤

術後回復液

脱水補給液

乳酸リンゲル液(ソルビトール加)

乳酸リンゲル液(ブドウ糖加)

乳酸ナトリウム

体液用剤・手術用灌流洗浄液

乳酸リンゲル液

糖質・電解質輸液

乳酸リンゲル液(マルトース加)

体液増量・電解質補給用剤

リンゲル液

アミノ酸加総合電解質製剤

アミノ酸・糖・電解質製剤

中心静脈用輸液

アミノ酸・糖・電解質・ビタミン製剤

グリセリン加電解質アミノ酸

総合アミノ酸・グリセリン配合剤

血液製剤

合成血

人全血液

血漿分画製剤

乾燥 pH4 処理人免疫グロブリン

乾燥イオン交換樹脂処理人免疫グロブリン

乾燥スルホ化人免疫グロブリン

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン

血漿製剤	乾燥ポリエチレングリコール人免疫グロブリン
血液成分製剤	新鮮凍結人血漿
	解凍人赤血球濃厚液
	洗浄人赤血球浮遊液
	白血球除去人赤血球浮遊液
	人血小板濃厚液
	人赤血球濃厚液
<b>人工透析用薬</b>	
腹膜透析用剤	腹膜透析液
<b>腫瘍用薬</b>	
抗悪性腫瘍剤	イホスファミド
ナイトロジェンマスタード系抗悪性腫瘍剤	シクロホスファミド水和物
造血幹細胞移植前処理・抗多発性骨髄腫・アルキル化剤	メルファラン
抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD33 モノクローナル抗体	ゲムツズマブオゾガマイシン(遺伝子組換え)
代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤	ゲムシタピン塩酸塩、ペメトレキセード
トポイソメラーゼ阻害薬	イリノテカン、ドキシソルピシン
ピンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤	ビノレルピン酒石酸塩
ネオカルチノスタチン誘導体抗悪性腫瘍剤	ジノスタチンスチマラマー
インターロイキン2製剤	テセロイキン(遺伝子組換え)
タキソイド系抗悪性腫瘍剤	ドセタキセル水和物
	パクリタキセル
	第1世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (ゲフィチニブ, エルロチニブ)
	第2世代 EGFR-TKI (アファチニブ)
	第3世代 EGFR-TKI (オシメルチニブ)
抗悪性腫瘍剤(分子標的治療薬)	第1世代未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)阻害薬(クリゾチニブ)
	第2世代 ALK 阻害薬(アレクチニブ)(セリチニブ)
	第3世代 ALK 阻害薬(ロルラチニブ)
	マルチキナーゼ阻害薬(ソラフェニブ)
	mTOR 阻害薬(エベロリムス)(テムシロリムス)(シロリムス)
	抗 PD-1 抗体(ニボルマブ)(ペンブロリズマブ)
免疫チェックポイント阻害薬	抗 CTLA-4 抗体(イピリムマブ)
	抗 PD-L1 抗体(アベルマブ)(アテゾリズマブ)(デュルバ

	ルマブ)
抗体製剤	抗 ErbB 抗体 (セツキシマブ) (パニツムマブ) 抗 VEGF 抗体 (ベバシズマブ) 抗 VEGFR 抗体 (ラムシルマブ) 抗 HER2 抗体 (トラスツズマブ)
<b>抗生物質製剤</b>	
ポリエンマクロライド系抗真菌剤	アムホテリシン B
アゾール系抗真菌剤	イトラコナゾール
アゾール系抗真菌剤	ボリコナゾール
オキサゾリジノン系合成抗菌剤	リネゾリド
<b>抗ウイルス剤</b>	
抗ウイルス化学療法剤	ロピナビル・リトナビル リバビリン
<b>生物学的製剤</b>	
遺伝子組換え型インターフェロン 2b 製剤	インターフェロンアルファ2b(遺伝子組換え)
ペグインターフェロン 2b 製剤	ペグインターフェロンアルファ2b(遺伝子組換え)
急性拒絶反応治療モノクローナル抗体	ムロモナブCD3
G-CSF 製剤	レノグラスチム(遺伝子組換え)
	キメラ型抗 TNF 抗体製剤 (インフリキシマブ)
	TNF 受容体融合蛋白製剤 (エタネルセプト)
TNF 阻害製剤など	ヒト型抗ヒト TNF モノクローナル抗体製剤(アダリムマブ)(ゴリムマブ) 抗 IL6 受容体抗体 (トシリズマブ) T 細胞選択的共刺激調整薬 (アバタセプト)
<b>免疫抑制剤</b>	
免疫抑制剤	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン 抗ヒト T リンパ球ウサギ免疫グロブリン ミコフェノール酸モフェチル
急性拒絶反応抑制剤(抗 CD25 モノクローナル抗体)	バシリキシマブ(遺伝子組換え)
<b>プロスタグランジン製剤</b>	
プロスタグランジン E1 製剤	アルプロスタジル アルプロスタジル アルファデクス
プロスタグランジン I2 製剤	エポプロステノールナトリウム

## 診断用薬

直接膵管胆道・逆行性尿路・関節・唾液腺・ 消化管造影剤	アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン
非イオン性X線造影剤	イオキシラン
非イオン性等浸透圧造影剤	イオジキサノール
イオン性造影剤	イオタラム酸ナトリウム注射液 イオタラム酸メグルミン注射液
非イオン性尿路・血管造影剤	イオパミドール イオプロミド
非イオン性造影剤	イオヘキソール イオベルソール イオメプロール
尿路・血管造影剤	イオキサゲル酸
食道静脈瘤硬化療法剤	モノエタノールアミノレイン酸塩

**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)	急性呼吸窮迫症候群	新鮮凍結人血漿	9
		人赤血球液（放射線照射）	8
		人血小板濃厚液（放射線照射）	6
		滅菌調整タルク	4
		アミオダロン塩酸塩	3
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	3
		リネゾリド	3
		レンバチニブメシル酸塩	3
		その他	79
	合計	118	
	輸血関連急性肺障害	人赤血球液（放射線照射）	73
		新鮮凍結人血漿	41
		人血小板濃厚液（放射線照射）	33
		人赤血球液	9
		アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム	1
イキサゾミブクエン酸エステル		1	
セフメタゾールナトリウム		1	

		フルオロウラシル	1
		人血清アルブミン	1
		合計	161
	肺水腫	リトドリン塩酸塩	13
		人赤血球液（放射線照射）	9
		セレキシパグ	7
		マシテンタン	7
		人血小板濃厚液（放射線照射）	7
		フェンタニルクエン酸塩	6
		オシメルチニブメシル酸塩	4
		テガフル・ギメラシル・オテラシ	
		ルカリウム配合剤	4
		プロポフォール	4
		レミフェンタニル塩酸塩	4
		人赤血球液	4
		その他	110
		合計	179
	急性肺水腫	トラスツズマブ（遺伝子組換え）	2
		ペルツズマブ（遺伝子組換え）	2
		エダラボン	1
		カルフィルゾミブ	1
		ペランパネル水和物	1
		新鮮凍結人血漿	1
		人血清アルブミン	1
		人赤血球液（放射線照射）	1
		合計	10
2019年度 （2021年4月集計）	急性呼吸窮迫症候群	ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）	8
		メトトレキサート	8
		人赤血球液（放射線照射）	8
		新鮮凍結人血漿	7
		プレドニゾロン	5
		エトポシド	4
		タゾバクタムナトリウム・ピペラシ	
		リンナトリウム	4
		ポリコナゾール	4
		その他	102
		合計	150

輸血関連急性肺障害	人赤血球液（放射線照射）	96
	新鮮凍結人血漿	50
	人血小板濃厚液（放射線照射）	30
	人赤血球液	6
	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物	1
	セフトジジム水和物	1
	トラネキサム酸	1
	乾燥人フィブリノゲン	1
	人血清アルブミン	1
	合計	187
	肺水腫	人赤血球液（放射線照射）
エトポシド		10
新鮮凍結人血漿		10
プレドニゾン		9
シタラビン		8
リトドリン塩酸塩		8
人血小板濃厚液（放射線照射）		8
シクロスポリン		7
メルファラン		5
ガドブトロール		4
ニボルマブ（遺伝子組換え）		4
硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖		4
その他		136
合計		230
急性肺水腫	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン（破傷風トキソイド結合体）	3
	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）	3
	人赤血球液（放射線照射）	2
	イオヘキソール	1
	ガドブトロール	1
	カルバマゼピン	1
	ゲムシタビン塩酸塩	1
	パクリタキセル（アルブミン懸濁型）	1



		ベタメタゾン	1
		リトドリン塩酸塩	1
		新鮮凍結人血漿	1
		人赤血球液	1
		生理食塩液	1
		硫酸マグネシウム水和物	1
		合計	19

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。

名称	英語名
<b>【肺損傷】</b> PT：基本語 (Preferred Term) 外傷性肺損傷	Traumatic Lung injury
LLT：下層語 (Lowest Level Term) 胸部開放創のない肺裂傷  胸部郭開放創を伴わない詳細不明の肺損傷 肺損傷 肺損傷、胸部開放創の記載のないもの  肺損傷 NOS	Laceration of lung without open wound into thorax  Unspecified injury of lung without open wound into thorax Lung injury Lung injury, without mention of open wound into thorax Lung injury NOS
PT：基本語 (Preferred Term) 急性肺損傷	Acute lung injury
PT：基本語 (Preferred Term) 放射線による肺損傷	Pulmonary radiation injury
LLT：下層語 (Lowest Level Term) 放射線による肺損傷 NOS	Pulmonary radiation injury NOS
<b>【急性呼吸窮迫症候群】</b> PT：基本語 (Preferred Term) 急性呼吸窮迫症候群	Acute respiratory distress syndrome
LLT：下層語 (Lowest Level Term) ARDS ショック肺 成人 RDS 成人サーファクタント欠乏症候群 成人呼吸窮迫症候群	ARDS Shock lung Adult RDS Surfactant deficiency syndrome adult Adult respiratory distress syndrome
<b>【輸血関連急性肺障害】</b> PT：基本語 (Preferred Term) 輸血関連急性肺障害	Transfusion-related acute lung injury

LLT：下層語 (Lowest Level Term) TRALI	TRALI
--------------------------------------	-------

下記に「肺水腫」を含む表現を持つ PT(基本語)とそれにリンクする LLT(下層語)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ている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では、この概念に相当する SMQ は現時点では提供されていない。

名称	英語名
PT：基本語 (Preferred Term) 肺水腫	Pulmonary oedema
LLT：下層語 (Lowest Level Term) 亜急性肺水腫 再発肺水腫 肺水腫 NOS 肺胞浮腫 心原性肺水腫 肺水腫増悪	Subacute pulmonary oedema Pulmonary oedema recurrent Pulmonary oedema NOS Alveolar oedema Cardiogenic pulmonary oedema Pulmonary oedema aggravated
PT：基本語 (Preferred Term) 急性肺水腫	Acute pulmonary oedema
LLT：下層語 (Lowest Level Term) フラッシュ肺水腫 急性肺水腫、詳細不明	Flash pulmonary oedema Acute oedema of lung, unspecified
PT：基本語 (Preferred Term) 非心原性肺水腫	Non-cardiogenic pulmonary oedema
PT：基本語 (Preferred Term) 新生児肺水腫	Pulmonary oedema neonatal
PT：基本語 (Preferred Term) 再膨張性肺水腫	Reexpansion pulmonary oedema
PT：基本語 (Preferred Term) フューム吸引後の肺水腫	Pulmonary oedema post fume inhalation
LLT：下層語 (Lowest Level Term) フュームあるいは蒸気吸引による急性肺水腫	Acute pulmonary oedema due to fumes and vapours
PT：基本語 (Preferred Term) 陰圧性肺水腫	Negative pressure pulmonary oedema

### 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）	●急性呼吸窮迫症候群	抗てんかん剤(113)	1
		総合感冒剤(118)	1
		高脂血症用剤(218)	1
		去たん剤(223)	1
		痛風治療剤(394)	1
		その他	3
		合計	8
	●輸血関連急性肺障害	血液製剤類(634)	13
		合計	13
	●肺水腫	精神神経用剤(117)	21
		下剤，浣腸剤(235)	3
		血液製剤類(634)	1
		合計	25
	●急性肺水腫	X線造影剤(721)	2
		局所麻酔剤(121)	1
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	1
その他の診断用薬(729)		1	
合計		5	

※ 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>）