

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

( : 国内未承認)

表3 非心原性肺水腫誘起薬剤

- Group1 (> 10 cases)
- ・エトクロルピノール (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%、アフア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。メチルプレドニゾロン1,000mgを3日間投与(ステロイドパルス療法)し、その後プレドニゾロン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、メチルプレドニゾロ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

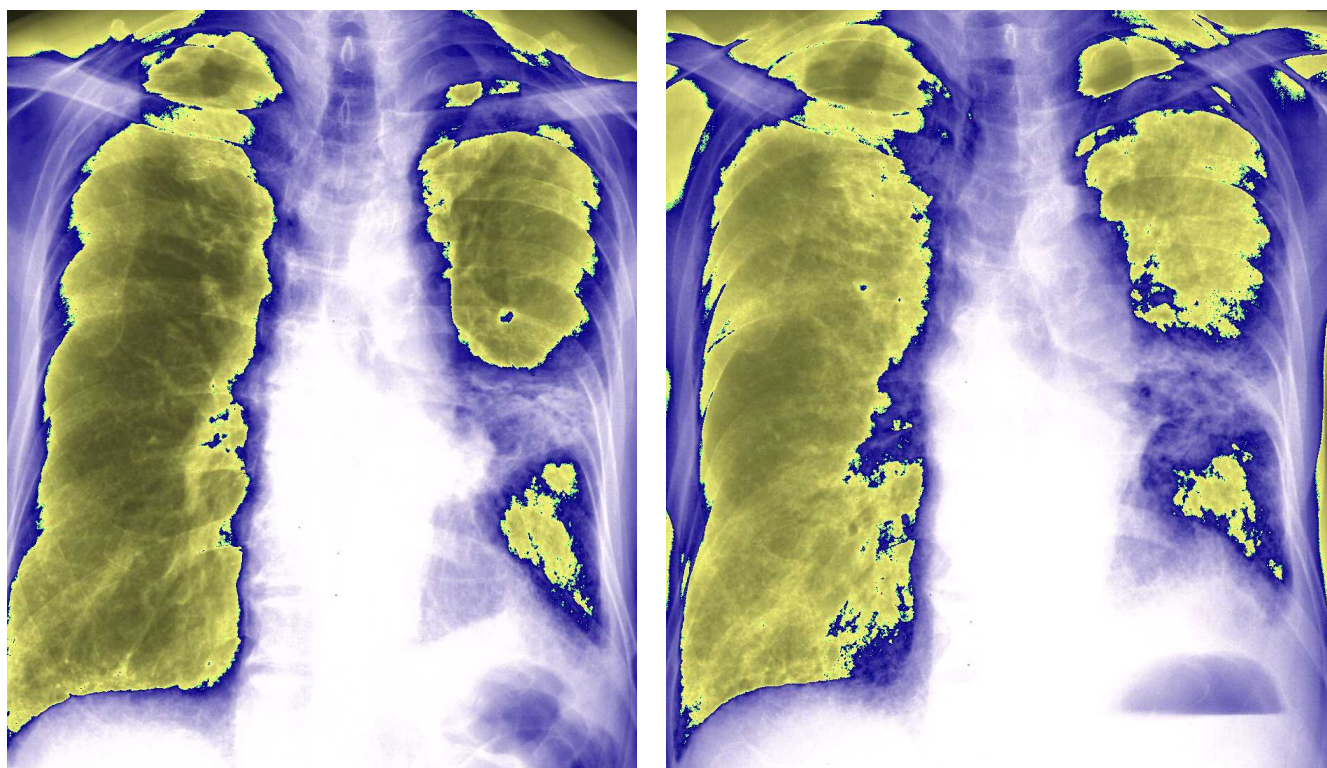
### 【症例 1】80 歳代の男性

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

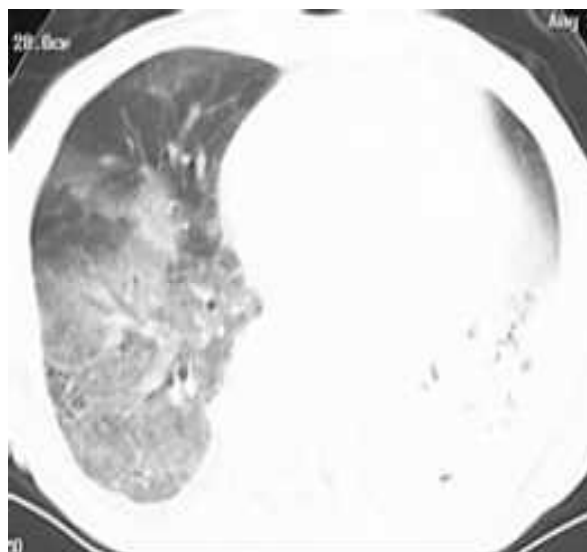
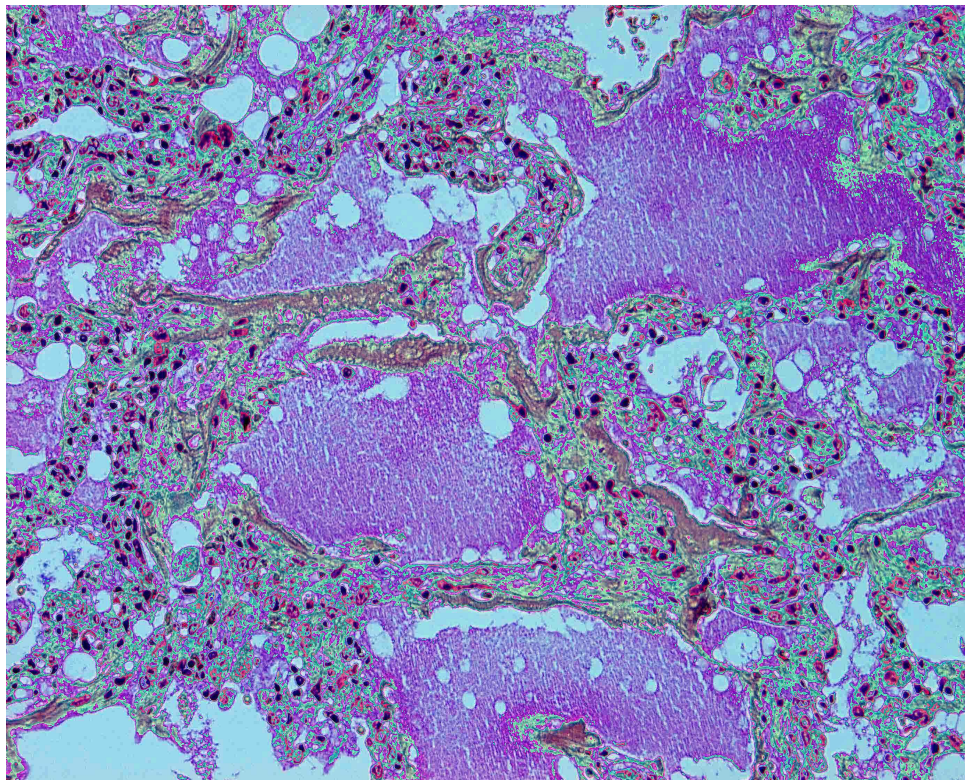
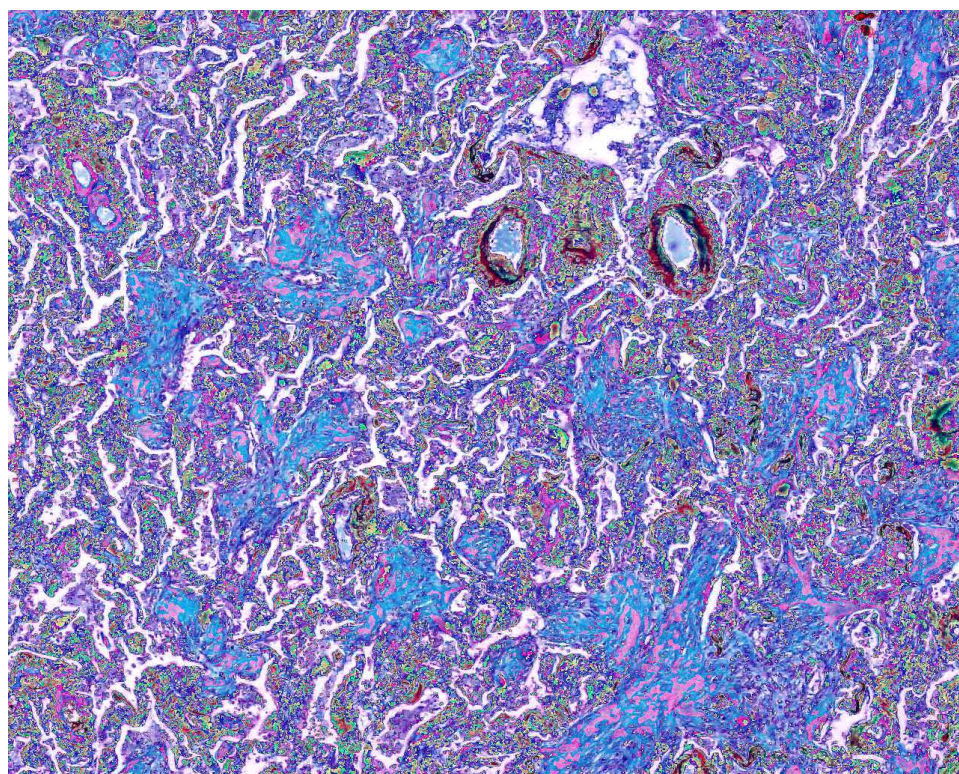




図 3 . 症例 1 の剖検肺組織



(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。