

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

胸膜炎あるいは胸水が副作用として添付文書に記載されている薬剤は、抗悪性腫瘍薬、生物学的製剤、抗リウマチ薬などを中心に商品数では 500 近くに上っているが、薬剤が引き起こす胸膜病変に遭遇する頻度は他の薬剤性肺障害と比べて明らかに稀である。ただし、原因の同定に難渋する胸膜炎あるいは胸水を診た場合には、薬剤が原因である可能性を必ず考慮しなければならない。

(1) 早期に認められる症状

呼吸困難、胸痛、咳、発熱など

(2) 副作用の好発時期

一般に、いかなる時期でも発症するが、アレルギー・免疫反応の関与が考えられる場合には急性であり、数日から2週間以内に発症する。一方、細胞障害性の場合には数週間以上の経過後に発症を認める。しかし、これに当てはまらない場合もある。

(3) 患者側と投薬上のリスク因子

胸膜炎を起こす患者の一般的な、共通するリスクはない。間質性肺炎や肺線維症がリスクファクターであるとの報告もない。薬剤性胸膜炎の症例数が少なく個々の薬剤に対する患者のリスクは明確ではない。

(4) 患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

呼吸困難、胸痛、咳、発熱などから疑うが、これらは呼吸器疾患に共通の症状であり非特異的である。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

呼吸困難、胸痛、咳、発熱などの症状が出現時には、胸部エックス線検査（正面、側面）、胸部 CT 検査（特に縦隔条件）を実施し、胸水の有無を確認する。胸膜炎を認めた場合にその原因を検索するが、この際に胸水を採取し、性状、細菌学的検査、細胞数とその種類、細胞診、生化学的検査などを行う。

2. 副作用の概要

胸膜炎には、胸水貯留を認めない乾性胸膜炎と胸水貯留を認める湿性胸膜

炎がある。胸水は、その性状から細菌や結核などの感染、悪性細胞の浸潤などに伴って見られる滲出性と、左心不全、低アルブミン血症などに伴って見られる漏出性に分けられる。胸膜炎や胸水貯留の原因疾患は多彩であるが、薬剤性との鑑別を要する主たる疾患として、肺炎、悪性腫瘍、結核、膠原病に伴う漿膜炎、心不全、腎不全、低アルブミン血症などが挙げられる。薬剤性の胸膜炎や胸水の発症機序は明らかにはされていないが、表 1 に示すような過程がその発症に介在しているものと想定される。また、IL-2 などのように薬剤自体が毛細血管漏出を亢進させることによる胸水貯留が注目されている。アレルギー反応の場合には自然軽快することもある。

表 1 薬剤性胸膜疾患の発生機序

-
- ・ 過敏性あるいはアレルギー性
 - ・ 薬剤の直接的な細胞障害
 - ・ 活性酸素を介する細胞障害
 - ・ 酸化ストレスに対する防御機構の破綻
 - ・ 化学反応による炎症
-

(1) 自覚症状

呼吸困難、胸痛、咳、発熱などであるが非特異的である。

(2) 身体所見

低酸素の程度に応じて頻呼吸、チアノーゼが認められる。胸部身体所見では、胸水貯留側で濁音、呼吸音や音声振盪の減弱を認める。音声振盪とは、「ひとつ、ふた一つ」などと声を出させ、それを胸壁で触診する診察法である。

(3) 臨床検査値

低酸素血症 (SpO_2 低下、 PaO_2 低下) や、血液検査では、炎症の指標として白血球の増加、赤沈亢進および CRP の上昇がみられる。アレルギー反応の場合には好酸球の増加がみられることが多い。

胸水の検査所見は原因によって異なる。細胞分画で好中球の増加は細菌感染を、リンパ球増加は結核を疑うが、好酸球増加（細胞分画で好酸球の占める割合が 10%以上）の場合には寄生虫感染とともに、薬剤性なども疑う。

(4) 胸部画像検査所見

胸部エックス線写真では、胸水貯留の場合には立位正面と側面で胸水の貯留箇所境界明瞭な均一な陰影を認め、胸水が増加するに従って上方に陰影が拡大する。側臥位では下面に水が移動する。胸部 CT でも縦隔条件で通常は背側面に均一な陰影を認める。肺野の異常所見を伴うことがある

(5) 病理所見

薬剤による肺水腫や間質性肺炎に伴う胸水が多いが、アレルギー反応では、リンパ球や好酸球の浸潤を伴った炎症像やフィブリンの析出が見られる。時間が経つと中皮細胞の増生、線維化を伴う。

(6) 医薬品ごとの特徴

胸膜炎や胸水貯留をきたす主な原因薬剤を表 2 に挙げる。

表 2 胸膜炎や胸水貯留をきたす主な原因薬剤

胸膜炎	β 受容体遮断薬、アミオダロン塩酸塩、ブレオマイシン、プロカルバジン、メトトレキサート、マイトマイシン C、シクロフォスファミド、ドセタキセル、ミノマイシン
好酸球増多を伴う胸水貯留	バルプロ酸ナトリウム、プロピルチオウラシル、ニトロフラントイン（日本未発売）、ダントロレン、メサラジン
薬剤誘発性ループス	プロカインアミド、ヒドララジン、クロルプロマジン、イソニアジド、ペニシラミン、メチルドパ、キニジン、フェニトイン

1) 好酸球性胸膜炎

少なくとも 25 の薬剤にて胸水中の好酸球増多を認める胸膜炎の報告がある。バルプロ酸ナトリウム、ダントロレンでは末梢血好酸球数の上昇も認める。

2) 薬剤誘発性ループスに伴う胸膜炎

薬剤が原因で発症する薬剤性ループス※は、1945 年にスルファジアジンによるループス様の反応が報告されて以来、約 80 種類の薬剤でループス様反応の発生あるいは既に存在するループスの増悪が報告されている。特に、プロカインアミド、ヒドララジンは薬剤性ループス胸膜炎の発生と密接な関連性が指摘されている。薬剤性ループス自体は、プロカインアミド

継続投与 1 年で約 20 % の患者に、ヒドララジン継続投与 1 年で 5 ～ 8 % の患者に発症する。最近では、インフリキシマブやエタネルセプトなどの TNF 阻害薬においても薬剤誘発性ループスの発症が報告されているが、胸膜炎あるいは胸水貯留に関しては、基礎疾患の関節リウマチにも認めうるため、鑑別診断が重要となる。

※薬剤性ループスとは、原因と考えられる薬剤の投与開始数ヶ月後から発症する全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)に似た疾患である。肺・胸膜病変を SLE と同じように合併する。

3) Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害薬

イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブなどの Bcr-Abl チロシンキナーゼ阻害薬には胸水貯留をはじめとした体液貯留の副作用が知られているが、特にダサチニブではその頻度が高い。

4) ドパミン受容体作動薬

パーキンソン病の治療に用いられるドパミン受容体作動薬のうち、ペルゴリド、ブロモクリプチン、カベルゴリンなどの麦角アルカロイド誘導体薬にも胸膜炎や胸水貯留をきたす副作用が報告されている。特に高用量を長期間投与された患者では、胸膜線維症をきたすこともある。

(7) 副作用の発現頻度

薬剤性胸膜炎は稀であり、正確な頻度は明らかではない。

3. 副作用の判別基準(判別方法)

胸水貯留の有無や胸膜炎の診断は、胸部画像所見や胸水検査から容易である。これらが薬剤性肺障害に伴うものであるのか、原因薬剤は何か、を的確に判断することは多くの場合困難で、服薬中止による改善の確認などを加味し総合的に判断する。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

胸水貯留性疾患の全てが鑑別の対象である。主な胸膜炎や胸水貯留疾患を表 3 に概説する。

表3 主な胸膜炎、胸水貯留疾患の特徴（鑑別のポイント）

1. 漏出性胸水を来す疾患

左心不全、肝硬変、ネフローゼ症候群、低アルブミン血症

2. 滲出性胸水*を来す疾患

疾患名

胸水所見、臨床症状など

細菌性胸膜炎・膿胸

好中球優位の白血球増加、胸水の塗抹や培養による原因菌の検出

結核性胸膜炎

リンパ球優位の白血球増加、ADA高値(>40IU/L)、培養・PCRによる結核菌の検出(陽性の頻度は低い)、胸膜生検による乾酪性類上皮細胞肉芽腫の検出、慢性化の場合偽性乳糜を呈する。ツベルクリン反応陽性、インターフェロン γ 遊離試験陽性

癌性胸膜炎

血性胸水、細胞診で悪性細胞の証明、CEAなどの腫瘍マーカー高値

悪性胸膜中皮腫

胸水中ヒアルロン酸濃度の上昇、胸膜生検による中皮腫の組織学的証明。既往にアスベスト曝露歴、胸部画像で胸膜の不整な肥厚像

全身性エリテマトーデス

両側性が多い、好中球もしくはリンパ球数の増加。LE細胞陽性、抗核抗体陽性、免疫複合体陽性、補体低値、しばしば汎漿膜炎を合併

関節リウマチ

片側性が多い、好中球もしくはリンパ球数の増加、糖が低値。関節症状、リウマトイド因子や抗CCP抗体が陽性

肺梗塞

血性胸水、好中球優位の白血球増加。突然の胸痛、頻呼吸、低酸素血症(多くの場合、呼吸不全)、重症ではショック状態

気胸に伴う胸水

好酸球優位の白血球増加

横隔膜下膿瘍

右側に多い、好中球優位の白血球増加、口腔内炎症性病変の存在

肺炎

原則左側、P型アミラーゼ高値、好中球優位の白血球増加

*: 滲出性胸水の定義

比重 ≥ 1.018 、Rivalta反応陽性、胸水蛋白濃度/血清蛋白濃度 > 0.5 、胸水LDH濃度/血清LDH濃度 > 0.6 、などを参考に総合的に判断する。(吉利 和: 内科診断学改訂9版、p.907、2004、金芳堂、より引用・改変)

5. 治療方法

まずは、被疑薬の中止である。原因にもよるが、薬剤の中止により自然軽快する症例もある。一般的に、薬剤性肺障害の治療方針と同様であり、アレルギー反応や過敏性反応では副腎皮質ステロイド薬をプレドニゾロン換算として0.5~1.0 mg/kg 投与する。細胞障害性ではステロイドパルス療法を行うこともある。

6. 典型的症例の概要

【症例1】70歳代、男性

【主訴】呼吸困難

【既往歴】高血圧症 職業：塗装業 嗜好：喫煙なし、飲酒 焼酎1合/日

【現病歴】10月に健康診断で胸部エックス線写真上異常陰影と肉眼的血尿を指摘され、紹介入院した。入院後、精査の結果、腎臓腫瘍および転移性肺腫瘍と診断された。11月22日左腎臓摘出術を施行。術後病理診断はclear cell carcinoma with anaplastic change G3 pT3b, pNX, pMX(M1)であった。術後経過良好であり12月11日から補助療法としてIL-2 70万単位、IFN- α 600万単位の投与を開始した。2剤投与後約1時間で38℃の発熱と呼吸困難が出現し、SpO₂ 88%となり、酸素投与が開始となった。

12月12日胸部エックス線写真にて左胸水貯留を認めた（図1）。



12月6日

12月12日

図1 症例の IL-2 と IFN 使用前と使用後の胸部エックス線写真

この時、意識は清明で、血圧は106/72mmHg、脈拍100回/分、呼吸32回/分。眼瞼結膜に貧血を認めず、過剰心音、心雑音聴取せず、左側の呼吸音は減弱していた。腹部に圧痛を認めず。頸静脈の怒張、顔面、下腿に浮腫を認めなかった。血液生化学検査では WBC 5000/ μ L (Seg 70.8%, Eos 2.1%, Bas 0.2%, Mo 16.5%, Lym 10.4%)、Hb 12.6g/dL、Ht 37.9%、Plt 22.4×10^4 / μ L、T-Bil 0.69mg/L、AST 26 U/L、ALT 15 U/L、LDH 1175 U/L、TP 6.0 g/dL、Alb 3.2g/dL、CRP 3.43 mg/dL、BUN 16.9 mg/dL、Cr 1.56 mg/dL、Na 123 mmol/L、K 4.4 mmol/L、Cl 88 mmol/L、Ca 8.2 mg/dL。動脈血血液ガス分析(室内気)は pH 7.471、PCO₂ 36.2 Torr、PO₂ 55.6 Torr、HCO₃⁻ 26.7 mmol/L、SaO₂ 89%であった。胸水検査では、外観は橙色濁、pH 7.8、比重 1.019、糖 130 mg/dL (血糖 125 mg/dL)、総蛋白 4.4g/dL、LDH 234 U/L、アミラーゼ 68 U/L、CEA 1.2 ng/mL、ADA 7.9 IU/L、ヒアルロン酸 7000 ng/mL、細胞数 50 / μ L (細胞分画、殆どが単球で好中球少数)、一般細菌塗沫・培養陰性、結核菌の塗沫と PCR 陰性、細胞診では Class III であった。

入院時見られた胸水貯留の原因として、IL-2 の投与後であること、その他には明らかな原因が見られないことから、薬剤に起因した胸水貯留で、IL-2 による毛細血管漏出症候群 (capillary leak syndrome) (※) と診断した。12月12日に呼吸困難が著明であり、胸腔ドレーンを挿入し胸水を排液し、IL-2 と IFN の投与を中止した。その後、少量の胸水の貯留を認めたのみで経過良好で12月20日にドレーンを抜去したが再貯留を認めなかった（図2）。

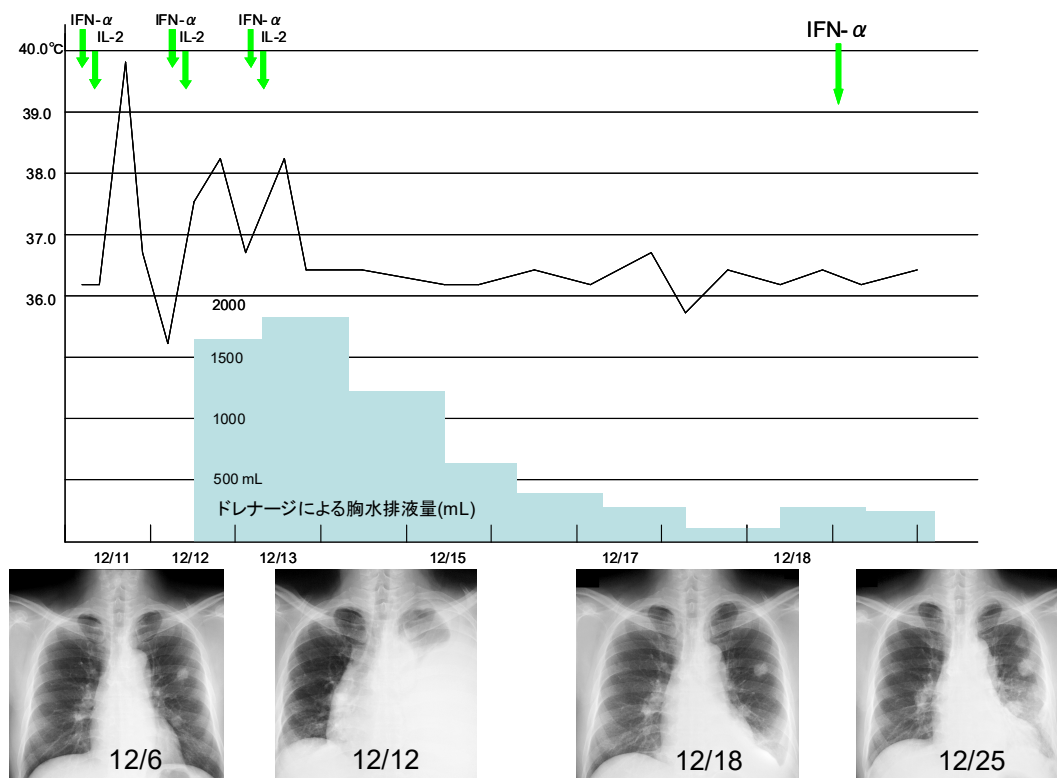


図 2 症例の経過

(※) 毛細血管漏出症候群とは

本症候群は原因不明で反復性に血漿蛋白と水分が血管外に漏出し、血液濃縮と血液量減少性ショックをきたす疾患である。

特徴として、

- 1) IgG1 サブクラスに属する異常蛋白血症(M 成分)を合併する例が多い。
- 2) 透過性亢進時に IL-2 受容体陽性の単核球が増加し、CD8+の T リンパ球が血管周囲に浸潤し、活性化リンパ球による内皮細胞障害が疑われる。
- 3) IL-2 投与により低血圧、腎障害、肝障害、甲状腺機能障害が知られる。
- 4) IL-2 投与に伴う肺・胸膜病変は 75%に見られ、間質性肺水腫、限局性浸潤影、胸水貯留がみられる。

病態は毛細血管からの漏出と推測され、胸水貯留は 50%で発現し滲出性胸水である。

7. その他早期発見・早期対応に必要な事項

薬剤による胸膜炎の認知度は低く、薬剤性肺障害と同様に、胸膜炎患者を見たらその原因の一つに薬剤性を十分に考慮することが大切である。