

重篤副作用疾患別対応マニュアル

間質性肺炎

(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)

平成18年11月

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、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。

○社団法人日本呼吸器学会マニュアル作成委員会

石坂 彰敏	慶應義塾大学医学部呼吸器内科教授
金澤 寛	埼玉医科大学呼吸器内科教授
久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座教授
河野 修興	広島大学大学院分子内科学教授
酒井 文和	東京都立駒込病院放射線診療科医長
榊原 博樹	藤田保健衛生大学医学部呼吸器内科・アレルギー科教授
谷口 正実	国立病院機構相模原病院臨床研究センター共同研究部長
巽 浩一郎	千葉大学医学部呼吸器内科助教授
土橋 邦生	群馬大学医学部保健学科基礎理学療法学講座教授
貫和 敏博	東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野教授
橋本 修	日本大学医学部呼吸器内科講師
福田 悠	日本医科大学解析人体病理学主任教授
本田 孝行	信州大学医学部病態解析診断学講座助教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部室長
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室助教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座助教授
小川 雅史	大阪市立大学医学部附属病院薬剤部副部長
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院薬剤部長
笠原 英城	日本橋ファーマ(株)柳屋ビル薬局
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院院長・皮膚科教授	
池田	康夫	慶應義塾大学医学部長	
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会運営幹事	
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長	
岩田	誠	東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長	
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授	
笠原	忠	共立薬科大学薬学部生化学講座教授	
栗山	喬之	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授	
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事	
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長	
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事	
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長	
※	松本	和則	国際医療福祉大学教授
	森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※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、

- ① 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
- ② 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。

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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

間質性肺炎

英語名 : Interstitial pneumonia : IP

同義語 : 肺臓炎 (pneumonitis)、胞隔炎 (alveolitis)、肺線維症 (pulmonary fibrosis)

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。

はいほう えんしょう

肺胞の炎症で動脈中に酸素が取り込みにくくなる「間質性肺炎」

かんしつせいはいえん

は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。

主に抗がん剤、抗リウマチ薬、漢方薬（小柴胡湯など）などでみ

しょうさい ことう

られ、また総合感冒薬（かぜ薬）のような市販の医薬品でもみられることがあるので、何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

そうごうかんぼうやく

「階段を登ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しく

からせき

なる」、「空咳が出る」、「発熱する」、などがみられ、これらの症状が急に出現したり、持続したりする

1. 間質性肺炎とは？

肺は、直径 0.1~0.2 mm ほどの肺胞と呼ばれる小さな袋がブドウの房のように集まって出来ているスポンジのような臓器です。ブドウの茎が、空気を吸い込む気管支きかんしに相当します。肺胞の壁はとても薄く、毛細血管もうさいけっかんが網の目のように取り囲んでいます。吸い込んだ空気中の酸素は、肺胞の壁から血液中に取り込まれます。間質性肺炎は、この肺胞の壁や周辺に炎症えんしょうが起こり、この病態になると血液に酸素が取り込めず、動脈血液どうみやく中の酸素が減少した状態（低酸素血症ていさんそけっしょう）となり呼吸が苦しくなります。症状が一時的で治る場合もありますが、進行して肺線維症はいせんいしょう（肺が線維化を起こして硬くなってしまった状態）になってしまう場合もあります。

主な症状として、「息切れ（呼吸困難）」、「空咳からせき（痰のない咳）」、「発熱」の3つが知られています。息切れは、最初は運動時あるいは坂道や階段を上がる時にみられますが、進行すると歩くだけでも息切れを感じるようになります。発熱はみられないことがあります。

間質性肺炎は、皮膚筋炎・多発性筋炎ひふきんえん たはつせいきんえん、強皮症きょうひしょう、関節リウマチかんせつなどの膠原病こうげんびょう、アスベストの吸入など原因がわかっている場合もありますが、特発性間質性肺炎とくはつせいかんしつせいはいえんといって原因不明のものが多くみられます。

間質性肺炎は医薬品によっても起こります。多くの医薬品が原因になりますが、代表的なものとしては、抗がん剤（経口剤、点滴用剤）、抗リウマチ薬、インターフェロン製剤、漢方薬しょうさい ことう（小柴胡湯げねつしょうえんちんつうやくなど）、解熱消炎鎮痛薬（アスピリン、サリチル酸など）、抗生物質こうせいぶっしつ、抗不整脈薬こうふせいみやくやく（アミオダロン）などでみられます。総合感冒薬そうごうかんぼうやく（かぜ薬）のような市販の医薬品でみられることもあります。

医薬品によって間質性肺炎が起こる機序は大きく2つに分けられます。一つは、ある種の抗がん剤などのように、細胞を直接傷害する医薬品によって肺の細胞自体が傷害を受けて生じるもので、医薬品を使用してからゆっくり（数週間～数年）発症するものです。もう一つは、薬に対する一種のアレルギーのような免疫反応^{めんえきはんのう}が原因となるもので、多くは、医薬品の使用後早期（1～2週間程度）に発症するものです。多くの種類の医薬品がこのタイプとされていますが、ゲフィチニブのように発症機序がよく分かっていないものもあります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「階段を登ったり、少し無理をしたりすると息切れがする・息苦しくなる」、「^{からせき}空咳が出る」、「発熱する」、などがみられ、これらの症状が急に出現したり、持続したりするような場合で、医薬品を服用している場合には、放置せずに医師、薬剤師に連絡をしてください。

受診する際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらいたっているのか、息切れ・呼吸困難の程度などを医師に知らせてください。

なお、間質性肺炎を起こす可能性がある医薬品、すなわち、抗がん剤、抗リウマチ薬、インターフェロン製剤、小柴胡湯^{しょうさい ことう}、アミオダロンなどでの治療を受ける方は、あらかじめ、担当医から使用する医薬品の種類、その特徴、効果、間質性肺炎を含めた副作用とその監視のための検査計画などの説明があると思いますので、その指示に従ってください。

※ 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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>



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

投与から間質性肺炎の発症までの期間は、一般的には、抗悪性腫瘍薬など細胞傷害性薬剤では数週間から数年の慢性の経過で、免疫反応の関与が考えられるその他の製剤では1~2週間で急速に発症するとされる。

抗悪性腫瘍薬を用いる際、患者の全身状態が悪い場合や、肺に線維化などの障害がもともと見られる場合は、間質性肺炎発症のリスクが高いと考えて慎重な経過観察が必要である。

治療中、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳などを訴えた場合は、血液検査（C 反応性蛋白（CRP）、LDH、KL-6、SP-D）、胸部X線写真、胸部CT、動脈血ガス分析などを早急に進める。

（1）副作用の好発時期

投与から間質性肺炎の発症までの期間は、一般的には、免疫反応の関与が考えられる抗菌薬、解熱消炎鎮痛薬、抗不整脈薬（アミオダロン）、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、細胞傷害性薬剤である抗悪性腫瘍薬では数週間から数年で発症することが多いとされる。ただし、これに当てはまらない場合もあり、抗悪性腫瘍薬でも早期に発症する場合がある。癌分子標的治療薬であるゲフィチニブでは4週間（特に2週間）以内にみられる事が多いことが知られている。

（2）患者側のリスク因子

抗悪性腫瘍薬を用いる際、患者の全身状態が悪い場合や、肺に線維化などの所見があり炎症の素地があると考えられる場合は、間質性肺炎発症のリスクが高く、重篤な病像を取りうるので、慎重な経過観察を要する。免疫反応の関与する間質性肺炎では、発症の予測は難しいことも多い。

（3）投薬上のリスク因子

抗悪性腫瘍薬の投与量と肺毒性に関してはブレオマイシンやマイトマイシンCで報告がある¹⁾。

ブレオマイシン：個人差はあるが全投与量が450~500 mg/m²を越えると

毒性が急速に上がるとされる。腎排泄が80%以上なので腎機能評価も重要である。また、放射線照射の併用あるいは既往もリスクを上昇させる。高濃度酸素投与やG-CSFの併用もリスクであるとする報告がある。

マイトマイシンC：ブレオマイシンほど確立してはいないが、間質性肺炎例の多くが全投与量10 mg/m²以上との報告がある。

シクロホスファミドやブスルファンの肺毒性は投与量に依存せず、少量の場合でも発症することがある。パクリタキセルなどのタキサン系抗腫瘍薬やAra-C類似化合物のゲムシタビンなどによる間質性肺炎も良く知られているが、その投与量と発症の関係は不明である。

抗不整脈薬のアミオダロン：肺毒性報告例は1日量400 mg以上の場合が多いとされる²⁾。

(4) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

治療中、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳（空咳）などを訴えた場合は、間質性肺炎の発症を考える。

(5) 早期発見に必要な検査と実施時期

医薬品の服用後、1～2週程度で、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳などを訴えた場合は、ただちに、血液検査を行い、CRP、LDH、KL-6、SP-D等のマーカーを検索すると同時に、胸部X線写真、胸部CT、動脈血ガス分析などを早急に進める。抗悪性腫瘍薬を投与する際および投与後の経過観察では、定期的に、血液検査、胸部X線写真を撮影し、息切れ、咳などの症状が出現した場合には、すぐに動脈血ガス分析、胸部CTを行う。ことにHRCTを含む胸部CTは病型や病変の広がりを判断する上で重要である。

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、上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害を機序とした分子標的薬ゲ

フィチニブなど新規抗悪性腫瘍薬による間質性肺炎が報告³⁾されている。薬剤性間質性肺炎は、直接的細胞傷害作用（医薬品自体、他の医薬品との相互作用、代謝の異常などによる医薬品の蓄積）や間接的細胞傷害作用（炎症やアレルギー）により発症すると考えられている。

（１）自覚症状

咳（特に乾性咳、空咳）、息切れ、発熱などが見られる。

（２）身体所見

呼吸困難が高度の場合は、頻呼吸、補助呼吸筋の使用がみられる。胸部で fine crackles（捻髪音）を聴取することがある。

（３）検査所見

白血球数（特に好酸球）の増加、肝機能障害や低酸素血症などがみられる。LDH、CRP、KL-6、SP-D などのびまん性肺疾患の診断に用いられる血清マーカーが有用である。

（４）画像検査所見

胸部 CT とくに HRCT が重要である。急性および慢性のびまん性肺疾患の病像を示し、下記の病理所見に相応して、浸潤影（EP、OP）、スリガラス影（DAD、DIP、NSIP）、蜂巣肺（UIP）等、多彩な画像所見を呈する。

（５）病理検査所見

肺の病理所見は主に好酸球性肺炎（eosinophilic pneumonia : EP）、器質化肺炎（organizing pneumonia : OP）、びまん性肺胞傷害（diffuse alveolar damage : DAD）、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia : UIP）、剥離性間質性肺炎（desquamative interstitial pneumonia : DIP）、非特異性間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia : NSIP）、肺胞出血（pulmonary hemorrhage）、非心原性肺水腫（non-cardiogenic pulmonary edema）、肉芽腫形成、（過敏性肺（臓）炎（hypersensitivity pneumonitis）など多彩な所見が報告⁴⁾されている。

（６）発生機序

大きく 2 種類に分けられる²⁾。一つは、抗悪性腫瘍薬のような細胞傷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、使用してから

発症まで慢性（数週間～数年）に経過するタイプである。もう一つは、医薬品に対する免疫反応が原因と考えられるもので、医薬品の使用後、急速（1～2週間程度）に発症するとされる。ただし、抗悪性腫瘍薬でも後者の発症様式をとるもの、またゲフィチニブのように発生機序がよくわかっていないものもある。

（7）医薬品ごとの特徴

抗菌薬による間質性肺炎では、pulmonary infiltrates with eosinophilia いわゆる PIE 症候群の形をとるのが典型とされる。非ステロイド性抗炎症薬では、非心原性肺水腫ないし過敏性肺炎の形をとるとされる。

（8）副作用発現頻度

医薬品による間質性肺炎の頻度については不明である。その理由として、所見が非特異的で他のびまん性肺疾患との鑑別が難しいこと、複数の医薬品投与例が多く、肺病変の原因医薬品の同定が難しいことが挙げられる。個々の医薬品については、ブレオマイシンで8～10%、マイトマイシン C で2～12%、シクロホスファミドで1%未満、メトトレキサートで7%、アミオダロンで5%などの報告¹⁾がある。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

診断は医薬品投与期間と臨床経過・画像所見・気管支肺胞洗浄（BAL）所見・病理所見を照らし併せて総合的に行う。起因医薬品の同定に関しては、薬剤リンパ球刺激試験（drug lymphocyte stimulation test : DLST）や白血球遊走阻止試験（leukocyte migration inhibition test : LMIT）などを用いるが、同定が困難であることも少なくない。医薬品の投与歴を詳細に検討し、服用中止による改善を確認することがもっとも確実な証拠となる。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

（1）判別が必要な疾患

① 原疾患の増悪

もともと存在する特発性間質性肺炎（IIPs）、慢性関節リウマチ、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および関連疾患、急性好酸球性肺炎、慢性好酸球性肺炎、肺胞蛋白症、肺ランゲルハンス細胞組織球症、さらに細気管支肺胞上皮癌、癌性リンパ管症など腫瘍性肺疾患などの増悪と判別（鑑別）

する必要がある。

② 感染症

ニューモシスチス肺炎、真菌症、レジオネラ肺炎、マイコプラズマ肺炎などと鑑別する必要がある。

③ 心疾患

心不全による肺水腫との鑑別が必要である。

(2) 判別方法

詳細な問診や身体所見のチェック（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、服薬歴、感染症状）、喀痰培養（一般細菌、抗酸菌）、尿中抗原（レジオネラ）、胸部X線写真・胸部CT（HRCT）、呼吸機能検査、血液検査（血算、白血球分画、 β -D-グルカン、サイトメガロアンチゲネミア、KL-6、SP-D、BNP等）を行う。

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）を行う。気管支肺胞洗浄液（BALF）の解析で、ニューモシスチス属、アスペルギルス属、カンジダ属、結核菌、非結核性抗酸菌などの感染症の鑑別や確定診断のための有用な情報が得られる。TBLBでは、悪性腫瘍、肺感染症、リンパ脈管筋腫症、肺胞蛋白症、サルコイドーシス、過敏性肺臓炎、器質化肺炎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。

5. 治療方法

治療としては、まず原因と推測される医薬品を中止することである。急速に増悪する場合や重症例では、パルス療法を含めたステロイド剤投与が行われる。

処方例：

- ① メチルプレドニゾン 1g/日 3日間（点滴静注）
- ② 以後プレドニゾン 1mg/kg 体重/日
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

ゲフィチニブによる肺障害（症例1）、ペグインターフェロンアルファ-2a投与による肺障害（症例2）、小柴胡湯による呼吸困難（症例3）及びアミオダロンによる肺障害（症例4）の臨床経過を提示する。

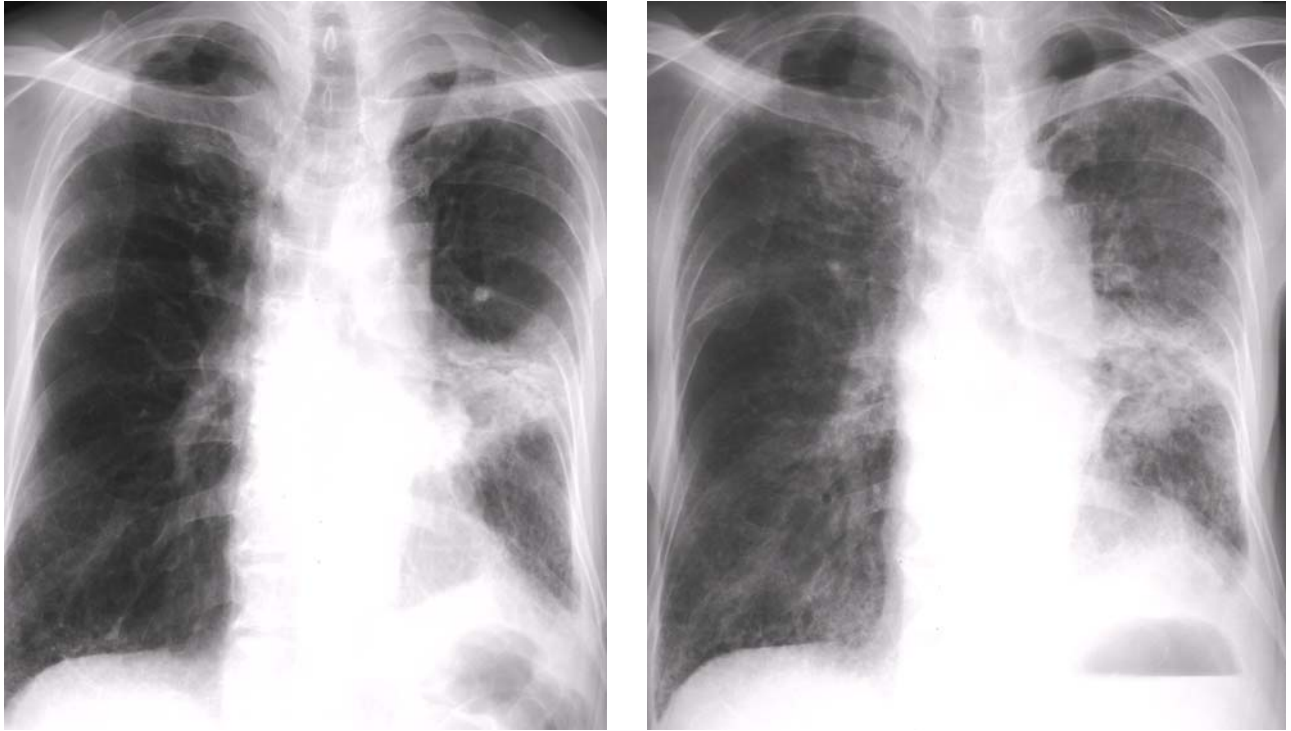
【症例 1】 80 歳代の男性

7 年前に高血圧を指摘され、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。病期分類では cT2N1M0、stage IIB で、heavy smoker、間質性肺炎、陳旧性肺結核、腎機能低下 (24hrCcr. 38) であり、治療として放射線療法を選択した。胸部照射 60Gy 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、2002 年 8 月より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 日目に朝方の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。

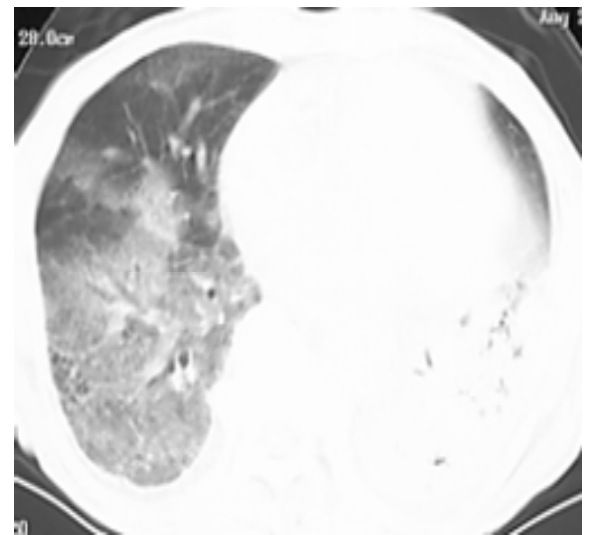
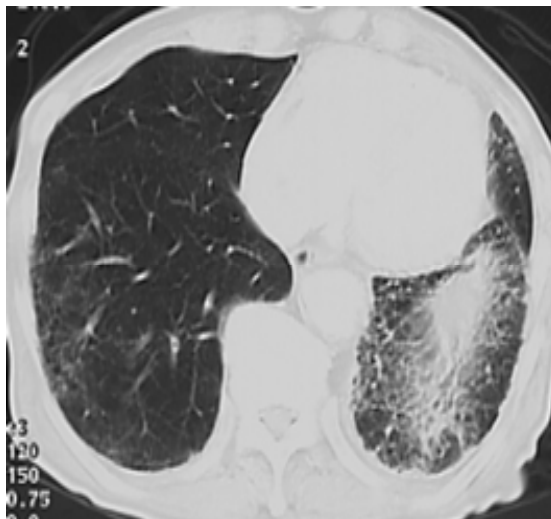
入院時の検査所見は、WBC 10,800 / μ L (neut 87%、eos 1%、lymph 10%、mono 2%)、RBC 264×10^4 / μ L、Hb 7.6 g/dL、PLT 246×10^3 / μ L、TP 4.7 g/dL、Alb 2.7 g/dL、AST 246 IU/L、ALT 245 IU/L、LDH 1408 IU/L、BUN 47 mg/dl、Cr 1.4 mg/dL、CRP 17.2 mg/dL、動脈血液ガス分析は酸素 3L の吸入下で pH 7.319、Pao₂ 74.0 Torr、Paco₂ 50.0 Torr、HCO₃⁻ 25.0 mmol/L、Sao₂ 91.5% であり、低酸素血症を伴う多臓器障害が考えられた。また肺障害のパラメーターである血清 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 (いずれも 7 月上旬、服用中止 3 日目の採血結果) へと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 に示したが、投与前は正常と考えられた肺野を含めて、投与後には両側の全肺野にびまん性のスリガラス陰影が拡がっていた。ステロイドパルス療法を施行するも、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、右上葉肺にはびまん性肺胞障害 (DAD) の浸出期 (図 3A)、左上葉肺には DAD の増殖期 (図 3B) が主にみられた。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来したものである。病理的には DAD が局所的に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的なものがみられることも多い。

図1. 症例1の胸部エックス線写真所見



(A) ゲフィチニブ投与前 (B) ゲフィチニブ投与20日後

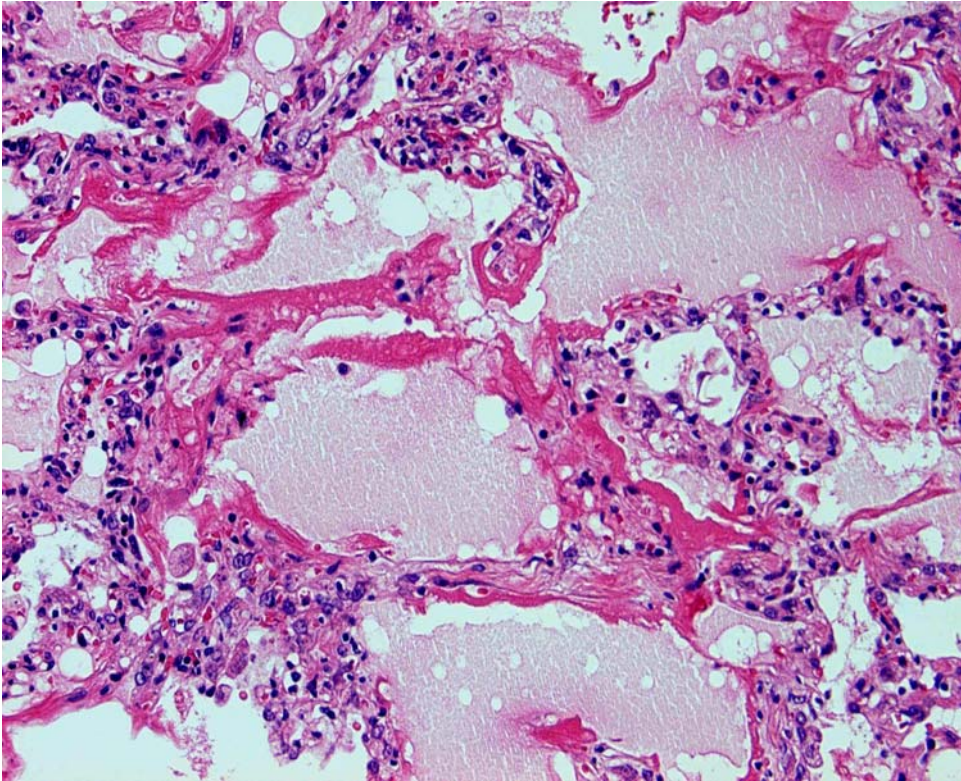
図2. 症例1の胸部CT所見



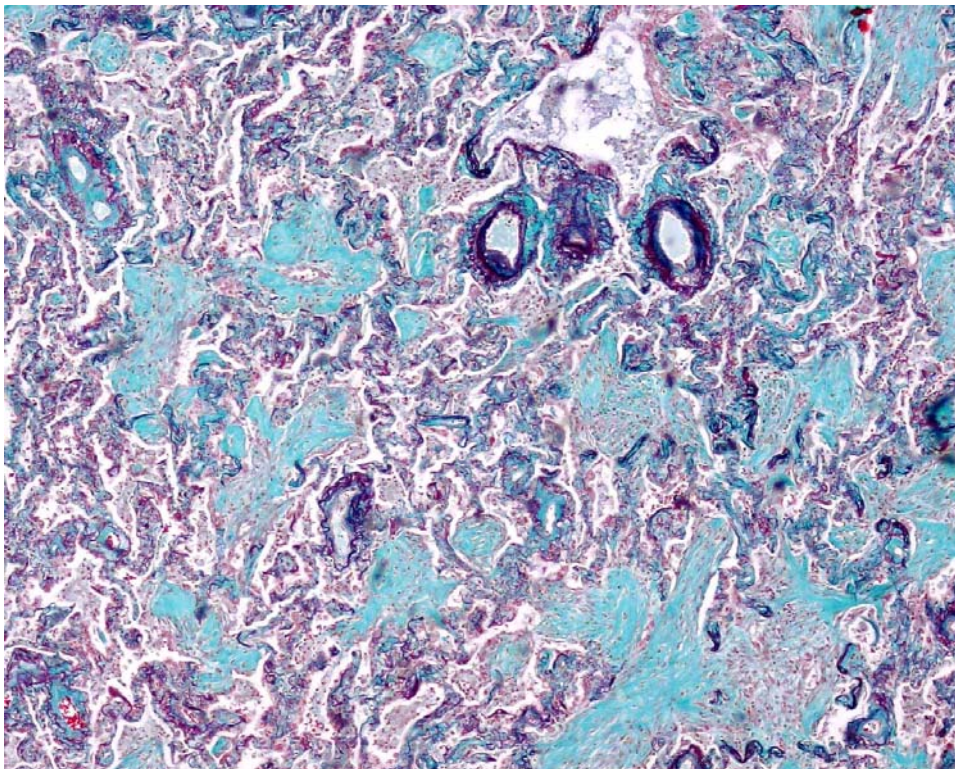
(A) ゲフィチニブ投与前

(B) ゲフィチニブ投与20日後

図 3. 症例 1 の剖検肺組織所見



(A) 右上葉肺



(B) 左上葉肺

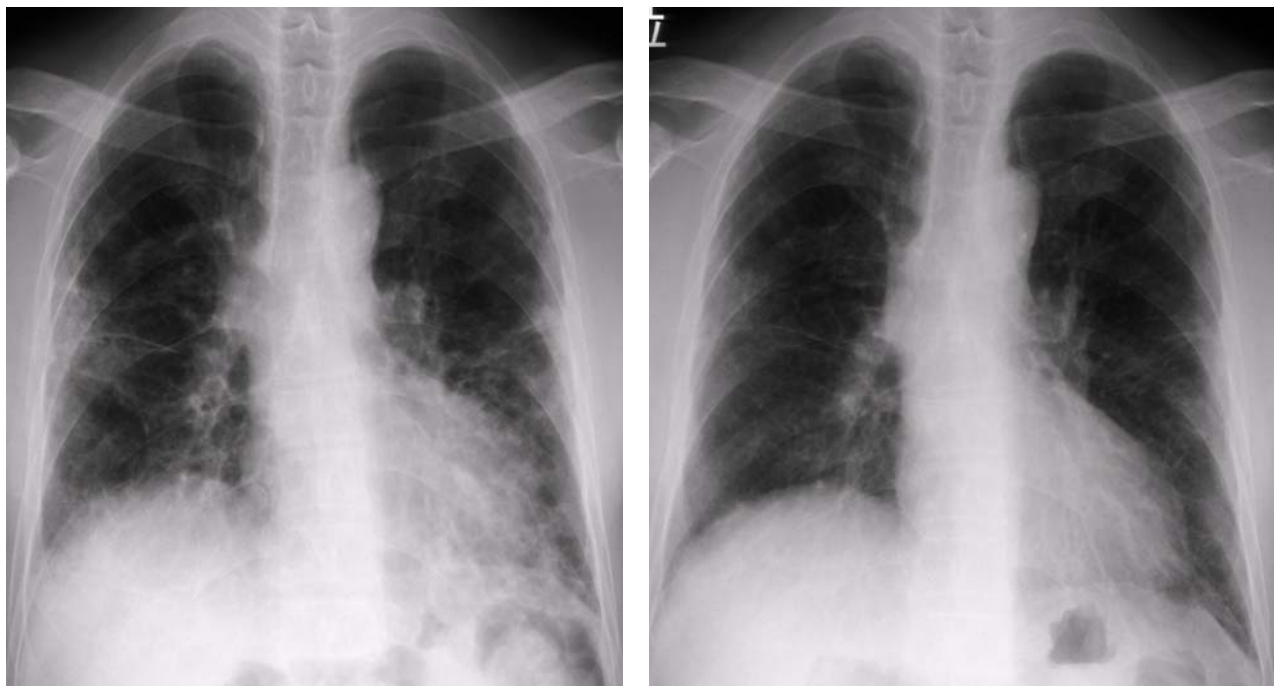
【症例 2】 50 歳代の男性

2005 年 4 月慢性 C 型肝炎治療のため近医を受診した。肝機能障害は軽度で、ウイルスは遺伝子型 I 型で低ウイルス量であったため、ペグインターフェロンアルファ-2a 180 µg 週 1 回皮下注、48 週の予定で治療を開始された。2005 年 7 月には HCV 量も正常化した。2006 年 1 月頃から咳嗽と労作時の呼吸困難が出現した。2 月 6 日近医にて胸部 X 線および胸部 CT の撮影を施行され、異常影がありインターフェロンによる間質性肺炎を疑われて同剤を中止され、2 月 20 日受診した。喫煙 40 本/日、20 歳から発症 3 ヶ月前まで。身長 166 cm、体重 61 kg、体温 36.0°C。

両側肺底部に fine crackles を聴取した。検査所見では、WBC 7,200/µL (neut 61.7%, eos 1.5%, lymph 21.7%, mono 14.4%)、RBC $397 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、Hb 12.7 g/dL、Plt $26 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、TP 7.8 g/dL、AST 38 IU/L、ALT 25 IU/L、LDH 332 IU/L、BUN 13 mg/dL、Cr 0.80 mg/dL、CRP <0.10 mg/dL、KL-6 1,550 U/mL。動脈血ガス（室内気吸入下） Pao_2 65.4 Torr、 Paco_2 38.6 Torr、pH 7.41。呼吸機能検査 VC 2.24 L、%VC 64%、 FEV_1 1.92 L、 $\text{FEV}_1\%$ 86%、% FEV_1 69%、DLco 8.10 mL/min/Torr、%DLco 43%。気管支肺胞洗浄 総細胞数 $45 \times 10^5/\text{mL}$ 、マクロファージ 64.7%、リンパ球 30.6%、好中球 0.3%、CD4/CD8 比 1.60。

受診時の胸部 X 線写真（図 4 A）では、肺野の容積は減少し、両側下肺野・胸膜直下優位に網状もしくは線状の間質性陰影を認めた。胸部 CT 像（図 5）では胸膜直下に優位の網状影を認めたが、明らかな蜂巢肺や牽引性気管支拡張所見は認めなかった。臨床経過と検査所見からインターフェロンによる間質性肺炎と診断して医薬品の中止のみで経過を見た。次第に咳嗽は収まり、それに伴って陰影も次第に消失し、労作時の呼吸困難も軽快した。図 4 B はインターフェロン中止後 4 ヶ月の胸部 X 線写真で、肺容積の減少を残すものの、胸膜直下優位に見られた間質性陰影はほぼ消失した。また早い時期に聴診所見も軽快した。

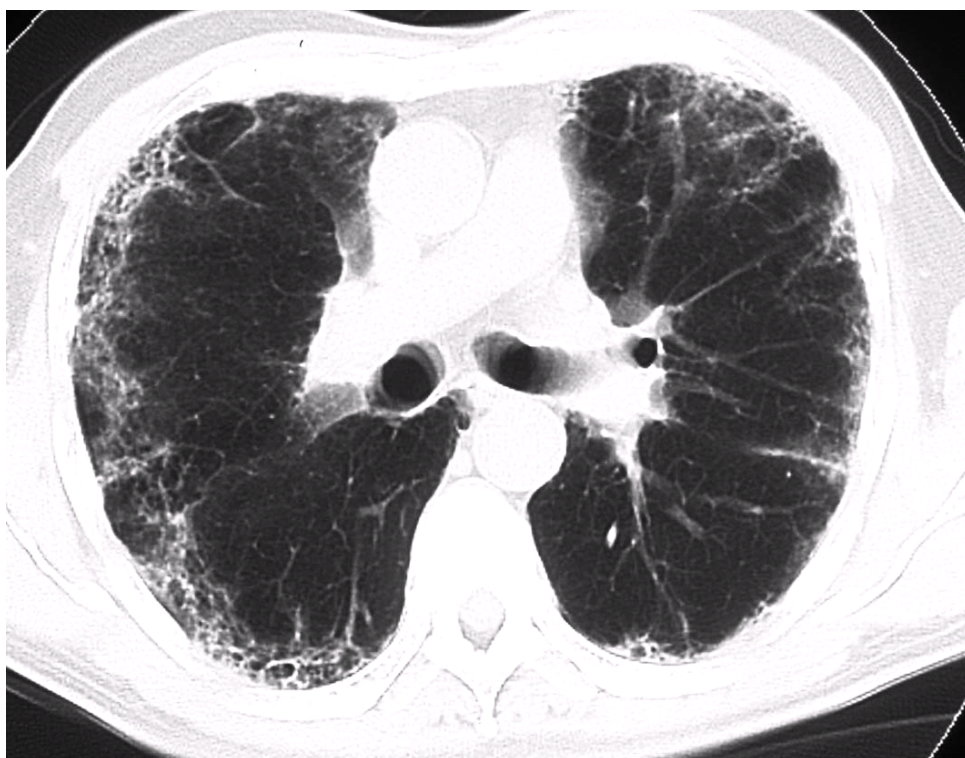
図4. 症例2の胸部エックス線写真



(A) インターフェロン(IFN)投与中

(B) IFN投与中止後

図5. 症例2の胸部CT所見



【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、アルプラゾラム、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。

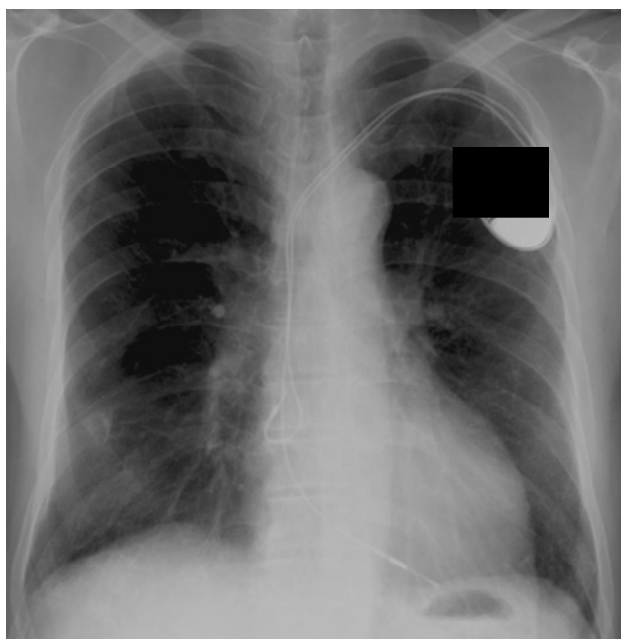
入院時検査所見では、血液検査；WBC 8600/ μ L(neut 75.7%、eos 0.7%、baso 0.3%、mono 8.3%、lymph 15.0%)、RBC 424 × 10⁴/ μ L、Hb 13.9 g/dL、PLT 24 × 10⁴/ μ L、AST 39 IU/L、ALT 27 IU/L、LDH 337 IU/L、CRP 11.4 g/dL、CK 96 IU/L、PT INR 3.39、APTT 86.4 sec、KL-6 1710 IU/L、 β -D-グルカン 2.7

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

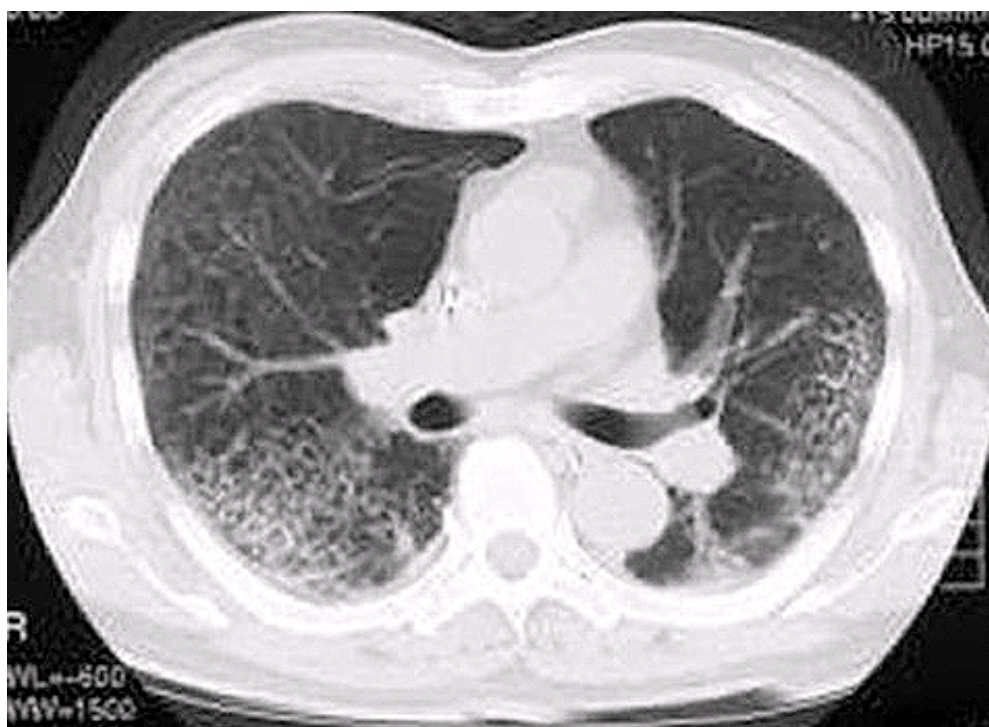
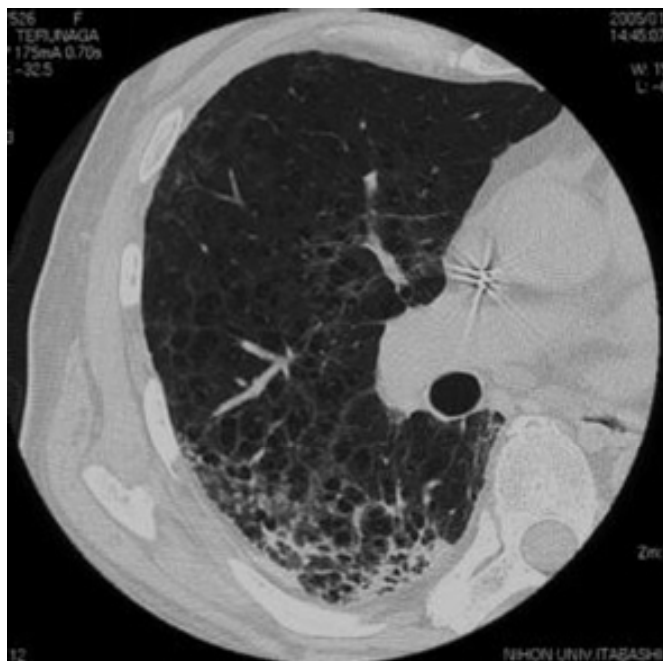
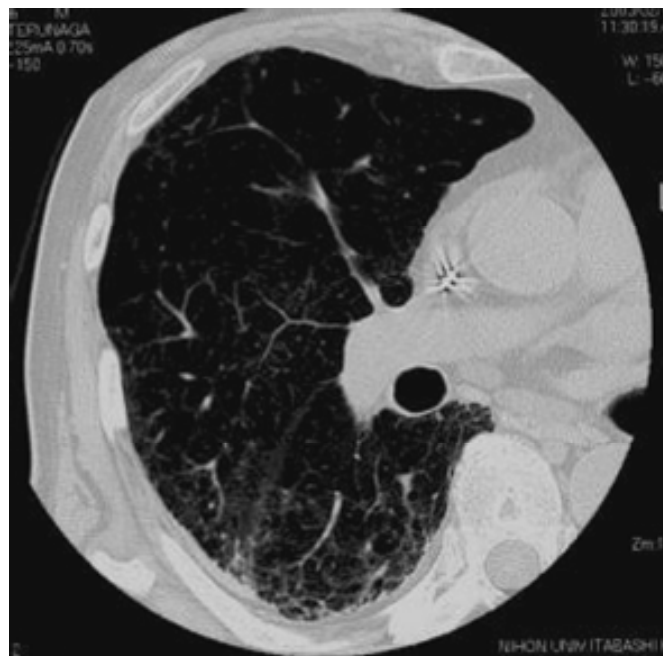


図8. 症例4の副腎皮質ステロイド剤使用前後の胸部CT所見



**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、400 mg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、500 mg）、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。

8. 引用文献・参考資料

○引用文献

- 1) Zitnik RJ, Matthay RA : Drug-induced lung disease. In: Schwarz MI, King TE (eds) *Interstitial Lung Disease.*, B.C. Decker, Hamilton: 423-449 (1998)
- 2) Pulmonary disease caused by toxins, drugs, and irradiation. In: Fraser and Pare's *Diagnosis of Diseases of the Chest.*, WB Saunders, Philadelphia: 2517-2592 (1999)
- 3) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al : Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet.* 361(9352): 137-139 (2003)
- 4) Myers JL : Pathology of drug-induced lung disease. In : Katzenstein and Askin's *Surgical Pathology of Non-neoplastic Lung Disease*, Katzenstein AA (ed), WB Saunders Company, Philadelphia: 81-111 (1997)
- 5) 漢方製剤の間質性肺炎について、医薬品等安全性情報 No.146、厚生省医薬品安全局 (平成10年3月)
- 6) Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. : FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets. *Oncologist.* 8: 303-306 (2003)
- 7) Takeda K, Negoro S, Tamura T, et al. : Docetaxel (D) versus docetaxel plus gemcitabine (DG) for second-line treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of a JCOG randomized trial (JCOG0104). *J Clin Oncol.* 22 (Supplement) #7034 (2004)
- 8) Kanji Z, Sunderji R, Gin K. : Amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Pharmacotherapy.* 19: 1463-1466 (1999)
- 9) Camus P. : Drug induced infiltrative lung disease. In: Schwarz MI, King Jr TE (eds) ,*Interstitial lung disease.* B.C. Decker, Hamilton: 485-534 (2003)
- 10) Jules-Elysee K, White DA. : Bleomycin-induced pulmonary toxicity. *Clin Chest Med.* 11: 1-20 (1990)
- 11) Alarcon GS, Kremer JM, Macaluso M, et al. : Risk factors for methotrexate induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 127:356-364 (1997)
- 12) 工藤翔二, 吉村明修, 弦間昭彦 : ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎の発生状況 日胸 62: 489 (2003)
- 13) 鈴木宏, 熊田博光, 佐藤篤彦, 他 : 小柴胡湯による副作用検討班報告: C型ウイルス性慢性肝炎患者への小柴胡湯投与に関するガイドライン 和漢医薬誌 17: 95-100 (2000)
- 14) 寺田真紀子, 北澤英徳, 川上純一, 足立伊佐雄 : 漢方薬による間質性肺炎と肝障害に関する薬剤疫学的検討 医療薬学 28: 425-434 (2002)
- 15) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会(編) : 薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン メディカルレビュー社 (2005)

○参考資料

- 1) 日本病院薬剤会 編 : 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 (第1集) 薬事時報社 46-48(1997)

- 2) 清水直容、他編：有害事象の診断学－医薬品と有害事象との因果関係判定の手引き－ 臨床評価刊行会 151-155 (2003)
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)

表 1 アミオダロンによる肺障害発生のリスクファクター

1. 性別 男性
2. 年齢 40 歳以下はまれ
3. 基礎病変
 - 1) 胸部 X 線写真上の何らかの異常の存在
 - 2) 肺手術、COPD、低呼吸機能
 - 3) 吸入酸素濃度の上昇
 - 4) ヨード系造影剤
4. 用量
 - 1) 低用量(200mg/日以下)では危険性は少ない。
 - 2) 発生率は低用量での 0.1%程度から高用量 (例えば 1,200 mg/日) の 50%と様々である。
 - 3) 平均的には、500 mg/日あるいはこれ以上で治療を受けている症例では 5~15%の症例に発生し、200 mg/日の投与を受けている症例は 0.1~0.5%の発生率である。
 - 4) 低用量では発生率は低いが、発生する肺障害の程度には関係ない。

(Camus P, et al: *Clin Chest Med.* 25:65-75,2004 より引用・改変)

表2 関節リウマチでのメトトレキサート（MTX）による肺障害発生のリスク
ファクター

<u>リスクファクター</u>	<u>オッズ比</u>
糖尿病	35.6
低アルブミン血症	19.5
関節リウマチの肺病変	7.1
以前の治療薬 (金製剤、サラゾスルファピリジン、ペニシラミン)	5.6
高齢	5.1

(Lock BJ,et al: *Clin Chest Med.* 25:47-52,2004 より引用・改変)

表3 添付文書で「重大な副作用：間質性肺炎」と記載された漢方薬 13 製剤

(右表は、左表以外で報告のある製剤)

処方名	医薬品等安全性情報*	寺田ら**
(疑い例含む)		
しょうさい ことう 小柴胡湯	138	21
さいれいとう 柴苓湯	39	4
さいぼくとう 柴朴湯	12	1
だいさい ことう 大柴胡湯	7	1
せいはいとう 清肺湯	5	—
はん げ しゃしんとう 半夏瀉心湯	5	2
さい こ けい し かんきょうとう 柴胡桂枝乾姜湯	4	4
しん い せいはいとう 辛夷清肺湯	4	1
おうれん げ どくとう 黄連解毒湯	1	5
せいしんれん し いん 清心蓮子飲	—	2
さい こ けい し とう 柴胡桂枝湯	—	1
りっくん し とう 六君子湯	1	1
だいけんちゅうとう 大建中湯	—	1

(*、文献 5；**、文献 14)

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告のあった医薬品（原則として上位10位）を列記したもの。

注)「件数」とは、症例数ではなく、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) 薬事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. 9.1 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
平成16年度 (平成17年7月集計)	間質性肺疾患	ゲフィチニブ	681
		メトトレキサート	134
		レフルノミド	79
		塩酸ゲムシタビン	62
		塩酸アミオダロン	50
		ドセタキセル水和物	45
		メシル酸イマチニブ	43
		パクリタキセル	40
		リツキシマブ（遺伝子組換え）	38
		インフリキシマブ（遺伝子組換え）	32
		その他	798
	合計		2002

平成 17 年度 (平成 18 年 10 月集計)	間質性肺疾患	ゲフィチニブ	188
		メトトレキサート	113
		パクリタキセル	49
		ペグインターフェロ ン アルファー 2 a (遺伝子組換え)	42
		塩酸アミオダロン	38
		ドセタキセル水和物	38
		エタネルセプト (遺 伝子組換え)	35
		リツキシマブ (遺伝 子組換え)	28
		テガフル・ギメラ シル・オテラシルカ リウム	26
		メシル酸イマチニブ	20
		その他	613
合計		1190	

※ 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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

参考 2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 9.1 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、薬事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
○PT：基本語(Preferred Term) 間質性肺疾患	Interstitial lung disease
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) R B - I L D びまん性間質性肺炎 リンパ性間質性肺炎 間質性肺炎 間質性肺炎増悪 間質性肺疾患 間質性肺線維症 間質性肺臓炎 急性びまん性浸潤性肺疾患 呼吸細気管支炎関連間質性肺疾患 慢性間質性肺炎	RB-ILD Pneumonia interstitial diffuse Lymphoid interstitial pneumonia Interstitial pneumonia Interstitial pneumonia aggravated Interstitial lung disease Interstitial pulmonary fibrosis Interstitial pneumonitis Acute diffuse infiltrative lung disease Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease Chronic interstitial pneumonia