薬剤性肺障害の最前線

齋藤 好信 弦間 昭彦

要 旨

薬剤性肺障害は、呼吸器専門医のみならず、広く臨床医に認識されるようになった重要な疾患である。これまで薬剤性肺障害の診療には様々な問題が存在し、正確な実態把握の困難さ、診断の不確実性などのほか、リスク因子、適切なマネージメントなどは情報が不足していた。現在も解決すべき問題は多いが、最近の進歩として、新薬に関しては製造販売後の全例調査などを通じて、薬剤性肺障害の発現状況が正確に把握されるようになった。結果として、リスク因子の解明とデータに基づいた適正使用が推進され、成果が得られてきている。また、薬剤性肺障害は外国人と比較して日本人に発現が多いことがいくつかの薬剤で示されている。日本人に発現が多い理由は未だ不明であるが、遺伝子解析などの研究が進められており、その成果に期待が寄せられている。今後さらに薬剤性肺障害の病態について研究が進められ、薬剤性肺障害の発現を可能な限り予防することが望まれる。

〔日内会誌 100 : 199~207, 2011〕

Key words 薬剤性肺障害, 製造販売後調査, 民族差

はじめに

肺は、換気と血液循環を介して様々な刺激を受ける臓器であり、肺に発症する疾患は感染症、喘息などのアレルギー、悪性腫瘍、肺気腫や慢性気管支炎による慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、間質性疾患など、多様性に富んでいる。間質性肺疾患はいまだ原因不明の疾患であるが、なかには投与された薬剤が間質性肺疾患の原因となる場合があり、薬剤性間質性肺炎は薬剤性肺障害の代表的な病型である。

薬剤性肺障害の歴史は古いが、社会的にも注目を浴びたイレッサによる間質性肺炎が大きな

問題となって以降、薬剤性肺障害に対する関心は高まっている。このような時代の流れの中で、日本呼吸器学会からは、「薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン」¹⁾が作成され、薬剤性肺障害に対する適切な対応を普及させる働きかけもなされてきた。

本稿では、日本人において薬剤性肺障害がなぜ重要であるのかを含め、薬剤性肺障害が抱える問題点、最近の動向や知見について概説する。

日本医科大学内科学講座 (呼吸器・感染・腫瘍部門)

The Cutting-edge of Medicine ; Current state of drug-induced lung disease.

Yoshinobu Saito and Akihiko Gemma : Division of Pulmonary Medicine, Infectious Diseases, and Oncology Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Japan.

表 1. 薬剤性肺障害の臨床組織分類

主な 病変部位	臨床病型 (薬剤誘起による病態であるが、非薬剤性類似病態を示す)	組織診断 (必ずしも臨床病型と 1 対 1 ではない)
肺胞・ 間質領域 病変	急性呼吸窮迫症候群/急性肺損傷 (Acute respiratory distress syndrome/Acute lung injury)	びまん性肺胞障害 (Diffuse alveolar damage : DAD)
	特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonia : IIPs) (総称名)	びまん性肺胞障害 (Diffuse alveolar damage : DAD)
	急性間質性肺炎 (Acute interstitial pneumonia : AIP)	通常型間質性肺炎 (Usual interstitial pneumonia : UIP)
	特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis : IPF)	非特異性間質性肺炎 (Non-specific interstitial pneumonia : NSIP)
	非特異性間質性肺炎 (Non-specific interstitial pneumonia : NSIP)	剥離性間質性肺炎 (Desquamative interstitial pneumonia : DIP)
	剥離性間質性肺炎 (Desquamative interstitial pneumonia : DIP)	特発性器質化肺炎 (Cryptogenic organizing pneumonia : COP)
	特発性器質化肺炎 (Cryptogenic organizing pneumonia : COP)	リンパ球性間質性肺炎 (Lymphocytic interstitial pneumonia : LIP)
	リンパ球性間質性肺炎 (Lymphocytic interstitial pneumonia : LIP)	好酸球性肺炎 (Eosinophilic pneumonia : EP)
	好酸球性肺炎 (Eosinophilic pneumonia : EP)	過敏性肺炎 (Hypersensitivity pneumonia : HP)
	過敏性肺炎 (Hypersensitivity pneumonia : HP)	肉芽腫性間質性肺疾患 (Granulomatous interstitial lung diseases)
	肉芽腫性間質性肺疾患 (Granulomatous interstitial lung diseases)	肺水腫 (Pulmonary edema)
	肺水腫 (Pulmonary edema)	Capillary leak syndrome
	Capillary leak syndrome	肺胞蛋白症 (Pulmonary alveolar proteinosis)
	肺胞蛋白症 (Pulmonary alveolar proteinosis)	肺胞出血 (Pulmonary alveolar hemorrhage)
気道病変	気管支喘息 (Bronchial asthma)	気管支喘息 (Bronchial asthma)
	閉塞性細気管支炎症候群 (Bronchiolitis obliterans syndrome : BOS)	閉塞性細気管支炎症候群 (Bronchiolitis obliterans : BO)
	閉塞性細気管支炎症候群 (Bronchiolitis obliterans syndrome : BOS)	狭窄性細気管支炎症候群 (Constrictive bronchiolitis obliterans : BOS)
血管病変	血管炎 (Vasculitis)	血管炎 (Vasculitis)
	肺高血圧症 (Pulmonary hypertension)	肺高血圧症 (Pulmonary hypertension)
	肺静脈閉塞症 (Pulmonary veno-occlusive disease)	肺静脈閉塞症 (Pulmonary veno-occlusive disease)
胸膜病変	胸膜炎 (Pleuritis)	胸膜炎 (Pleuritis)

(文献 1 より引用)

1. 薬剤性肺障害の診断とマネジメントの現況と問題点

1) 診断

薬剤性肺障害は、分子標的治療薬を含めた抗悪性腫瘍薬、抗リウマチ薬、漢方薬、抗菌薬など、あらゆる薬剤が原因となり得る。また、薬剤性肺障害の臨床病型・組織パターンは間質性

肺炎が最も多いとされ、本稿でも薬剤性間質性肺炎の話題が中心となるが、実際には表 1 に示すように多岐にわたる¹⁾。このように、薬剤性肺障害の表現型は決して特異的なものではなく、例えば特発性間質性肺炎のように既存の非薬剤性の疾患と類似した臨床病型を呈することが診断の難しさの一因となる。したがって、薬剤性肺障害の診断において重要なことは、第一に薬剤性肺障害を疑うことであり、さらに薬物投与

表 2. 薬剤性肺障害の診断基準

1. 原因となる薬剤の投与歴があること
2. 臨床・画像・病理所見が被疑薬剤に関する過去の報告と一致すること
3. 薬剤以外の原因を除外すること
4. 被疑薬剤の中止により改善すること
5. 再投与により症状が再燃すること

歴を問診により詳細に聴取することも重要である。

薬剤性肺障害の可能性があると判断した場合、被疑薬剤による薬剤性肺障害の発現様式を確認する必要がある。それには薬剤の添付文書、インタビューフォーム、製造販売後調査の結果など製薬企業から提供されている安全性情報、PubMedや医中誌Webなどの医学文献データベース、さらに、インターネットの検索サイト(<http://www.pneumotox.com>)などを活用した最新情報の収集が有用である。

Camusによる薬剤性肺障害の診断基準²⁾を表2に示す。

この診断基準を見てわかるように、薬剤性肺障害に特異度の高い症状・検査所見はなく、他の疾患との鑑別診断が重要となる。また、被疑薬剤の再投与による症状の再燃を確認することは診断根拠として極めて有用であるが、リスクと倫理上の観点から、再投与は実施困難なことが多く、実質的には1から4をもとに診断されることが多い。検査に関する詳細は成書に譲るが、胸部レントゲン写真、胸部CT (computed tomography)などの画像所見は病型の推測に有用であり、また、血液検査では一般的な炎症関連のマーカー(CRP: C-reactive protein, LDH: lactate dehydrogenaseなど)、間質性肺炎のマーカー(KL-6, SP-Dなど)、さらに、鑑別診断として感染症の除外診断も重要であり、特に間質性肺炎との区別が困難なニューモシスチス肺炎やサイトメガロウイルス肺炎などは、これらの抗原検査を実施し、確実に鑑別する必要がある。

なお、薬剤リンパ球刺激試験(DLST)がしばしば実施され、その結果を参考とされることも多いが、DLSTには偽陽性・偽陰性の問題があり、結果の解釈には注意を要する。

以上のように、薬剤性肺障害の臨床病型は薬剤と関係なく発症する呼吸器疾患に類似し、診断はあくまで他の疾患との鑑別に基づいている。薬剤性肺障害に特異性の高い検査手法は現在のところ確立されておらず、様々な角度から評価し、総合的に判断して診断される。被疑薬の中止にもかかわらず改善しない場合や複数の薬剤が被疑薬となる場合には、診断が困難となることも少なくない。したがって、薬剤性肺障害の診断には曖昧さがつきまとうことがしばしばあり、薬剤性肺障害と診断するか否かにより患者の治療方針に重大な影響を及ぼす場合には、その判断に臨床医は苦慮する。薬剤性肺障害の診断はこのような問題を抱えており、今後は安全かつ特異性の高い診断手法の開発が望まれる。

2) マネージメント

薬剤性肺障害と診断した場合、被疑薬剤の投与を中止することが第一であり、被疑薬剤の投与中止のみにより軽快する場合もあるが、薬剤性肺障害の病型や重症度の評価に基づいて、さらにステロイド投与などの治療がなされるのが一般的である。

薬剤性肺障害をめぐる最近の動向として、薬剤の適正使用の啓発が盛んに行われるようになってきている。例えば、ゲフィチニブでは、市販後のレトロスペクティブ調査やプロスペクティブ調査において薬剤性肺障害のリスク因子につ

いて解析が行われた。プロスペクティブ調査の結果、薬剤性肺障害に関してはPS(performance status)2以上、喫煙歴を有する症例、ゲフィチニブ投与時における間質性肺疾患の合併、化学療法歴を有する症例などがリスク因子として割り出された。その後、ゲフィチニブはこれらのリスク因子を考慮しながら使用されるようになり、ゲフィチニブの適正使用が臨床医の間に浸透している。我々の施設では、ゲフィチニブ発売後まもない時期においては肺障害の発現例が散見されたが、最近では経験することがほとんどなくなっており、適正使用の成果が現れているものと考えられる。このような適正使用の啓発は薬剤性肺障害のマネージメントのなかでも重要かつ根本的な役割を果たしていると言える。新薬の場合、市販直後には薬剤性肺障害のリスク因子が必ずしも明らかではないが、全例調査などの製造販売後調査による詳細な解析を経て、リスク因子を解明し、その後の適正使用に活用すれば薬剤性肺障害の発現頻度を減らすことも可能となる。

一方で、薬剤性肺障害のマネージメントの“常識”にあてはまらない事例も現れてきている。最近承認された分子標的治療薬であるエベロリムスの場合、高頻度で薬剤性肺障害を発症することが知られているが、比較的軽症な場合も多く、エベロリムスの適正使用ガイドには、薬剤性肺障害が発現しても無症状であれば投与を継続することが可能とされている。続いて承認された類薬のテムシロリムスもまた同様である。これまでの一般的な薬剤性肺障害のマネージメントとは異なる対応が求められる薬剤として注目される。

このように、薬剤性肺障害が明らかに発現するような薬剤については、今後、薬剤ごとに適正なマネージメントが確立されていくことも考えられる。

2. 日本人における薬剤性肺障害の重要性

これまでの歴史で、とりわけ注目された薬剤性肺障害はゲフィチニブではないだろうか。ゲフィチニブは非小細胞肺癌を適応症とする分子標的治療薬であり、世界に先駆けて日本で承認された。新薬への期待に加えて、従来の抗癌薬と比較して経口投与が可能であることなどから、発売とともに多くの患者に投与されることとなった。しかし、ゲフィチニブ投与後に間質性肺疾患の発現と死亡例が次々と報告され、緊急安全性情報が発出されるなど、ゲフィチニブの薬剤性肺障害が大きな問題に発展した。ゲフィチニブの薬剤性肺障害が社会問題にまで発展した要因については様々な角度から考察することができるが、医学的な観点から検討が進められ、その後明らかにされた問題点として、以下の二点が挙げられる。一点目は、分子標的治療薬であるゲフィチニブによる薬剤性肺障害の発現頻度が従来の抗癌薬による化学療法と比較して高いことが明らかとされた点である。日本人を対象とした非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与(従来の抗癌薬による化学療法)での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディにおいて、ゲフィチニブ投与の化学療法に対する間質性肺疾患の発現の相対リスクは、治療法間の患者背景の偏りを調整したオッズ比で3.23(95%信頼区間:1.94~5.40)であった³⁾。また、二点目として、日本人におけるゲフィチニブによる薬剤性肺障害の発現頻度が外国人より高いと考えられることが挙げられる。先の日本人を対象とした非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディでは、間質性肺疾患が3.98%に認め

表 3. 日本人と外国人における薬剤性肺障害の発現頻度

	日本人	外国人
ブレオマイシン	10.2% (165/1613 例)	0.01% (27/295800 例)
レフルノミド	1.3% (89/6731 例)	0.018% (152/862658 例)
イマチニブ	1.37% (10/728 例)	0% (0/1789 例)
テガフル・ギメラシル・ オテラシルカリウム配合 メトトレキサート	0.1% (5/5076 例)	0% (韓国 0/1407 例, 台湾 0/34 例, 欧米 0/149 例)
インフリキシマブ	0.39% (15/3839 例)	2.28% (127/5565 例)
エタネルセプト	0.06% (10/17785 例)	0.006% (20/315022 例)
	0.58% (81/13894 例)	0.31% (5/1620 例)

(文献 4 より改変)

られたのに対して、米国では約 23,000 例のゲフィチニブ投与例における間質性肺疾患の発現頻度が約 0.3% とされ(IRESSA® Label information : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021399s008lbl.pdf), 日本人と外国人の報告に発現頻度の差が認められている。さらに、ゲフィチニブの事例を機に、薬剤性肺障害の発現頻度の人種差あるいは民族差が注目され、実際にいくつかの薬剤で日本人と外国人の薬剤性肺障害の発現頻度が比較検討された結果、日本人の方が外国人より発現頻度が高い傾向があり、なかにはブレオマイシンやレフルノミドなど、著しい差を認める薬剤があることもわかってきた⁴⁾(表 3)。

このほか、多発性骨髄腫に使用されるボルテゾミブについても、薬剤性肺障害の発現頻度が外国人より日本人において高い可能性が承認審査の段階で指摘されており、製造販売後調査にて検討が行われている。

すべての薬剤について、日本人と外国人とで薬剤性肺障害の発現頻度の差異が明らかにされたわけではなく、また、薬剤性肺障害に対する意識や診断環境の違いも発現頻度の差に影響を及ぼす可能性も考えられる。ただし、上述のよ

うな明確な発現頻度の差異や死亡例の状況を考えると、われわれ日本人は薬剤性肺障害を起こしやすい、すなわち薬剤性肺障害のリスクを有する民族であると理解しておいた方がよいと考えられる。なぜ日本人に多いのか？という疑問に対する回答は未だ科学的に示されていないが、民族学・遺伝学的な側面からも検討されている⁵⁾。

薬剤性肺障害とは異なるが、慢性的に進行する特発性肺線維症は、しばしば急性増悪を起し、急性増悪発症後の致死率は高く予後不良な疾患である。近年、特発性肺線維症の急性増悪が欧米人より日本人において多く発現するのではないかといった問題も指摘されている⁶⁾。日本人が薬剤性肺障害を起こしやすいこと、また特発性肺線維症の急性増悪を起しやすいことなどから、日本人の肺は、薬剤を含めた様々な刺激因子に対して敏感に反応する性質を有していることが示唆される。現在、薬剤性肺障害と特発性肺線維症の急性増悪については SNP(single nucleotide polymorphism)解析が進められており⁷⁾、将来的に病態が明らかにされることを期待したい。

3. 新薬の開発段階における薬剤性肺障害 —限界と対策—

最近では技術の進歩に伴い、生物製剤や分子標的治療薬など今までにない作用機序の新薬が次々と開発されてきている。特に新規性の高い薬剤では、安全性について開発段階では未知の部分も多く、上市されたのちに多くの患者に投与され、長期間投与されてはじめて明らかとなることも少なくない。臨床試験段階では症例数が限られ、発現頻度の低い副作用についてはシグナルを検知できない場合があることや、対象患者が選択基準により限定されており、実際の投与対象の安全性を正確に反映しきれないこと、さらに臨床試験では投与期間が限られており、より長期の安全性については解明しきれないことなどの限界がある。薬剤性肺障害についても、一般的に発現頻度の低い事象であるため、限られた症例数から正確な発現状況を把握することは困難である。近年、効率的かつ迅速に医薬品を開発し、医療現場に提供するという目的から国際共同治験が活発に実施される状況にあり、外国人の臨床試験成績なども利用され承認審査されるが、外国人における薬剤性肺障害の発現頻度が日本人より低いと仮定した場合、日本人の臨床試験症例数が少ない場合には、日本人における薬剤性肺障害のリスクがマスクされる可能性が生じ、結果的にその薬剤が上市され、多数の患者に投与されて初めて薬剤性肺障害の問題が浮かび上がってくることも起こり得る。

“新薬”と呼ばれるうちは安全性に関して未知の部分もあると認識し、われわれ日本人は、特に薬剤性肺障害の発現について十分注意しながら薬剤を使用すべきである。また、薬剤性肺障害の発現頻度・重症度などの重要な情報と適正使用指針の確立には、臨床試験における安全性情報のほか、製造販売後調査の果たす役割が極

めて大きい。後述するように、最近では、薬剤性肺障害を重点調査項目とした全例調査等により発現状況が明らかとされる薬剤も増えつつあり、有用な情報が集積されてきている。製造販売後調査は基本的に使用実態下での情報が収集され、調査方式も様々である。薬剤の対象疾患の性質により、薬剤性肺障害の検出に差が生じることも考えられる。全ての新薬について薬剤性肺障害を調査項目とすることはできないが、少なくとも開発段階で薬剤性肺障害が検知されたのであれば調査項目として積極的に発現状況の把握を行うことが望ましい。さらに、グローバルに展開される新薬であれば、統一した基準で製造販売後調査を実施し、薬剤性肺障害の発現状況を民族間で比較検討できる体制を構築することも、その後の適正使用、ガイドラインの整備において有益な情報となるため、是非とも実現が望まれる課題である。

4. 新規薬剤における薬剤性肺障害の発現状況

薬剤性肺障害はあらゆる薬剤が原因となるが、実際に臨床現場で経験する薬剤性肺障害は、抗悪性腫瘍薬や抗リウマチ薬などが多いように思われる。これらの領域では新規薬剤の開発が盛んであり、とりわけ癌を対象とした分子標的治療薬については、薬剤性肺障害が重要な副作用として注目されているものが多い。これらの新規薬剤による薬剤性肺障害については、製造販売後調査等によって発現頻度、重症度及び予後などの重要な情報が徐々に明らかにされてきており、製造販売後調査が現在実施中のものも含め、間質性肺疾患が重点調査項目とされている新規薬剤を以下に示す。

1) エルロチニブ

エルロチニブは、ゲフィチニブと同様に非小細胞肺癌に対して2007年に承認されたEGFR

(epidermal growth factor receptor) チロシンキナーゼ阻害薬である。エルロチニブについては「タルセバ錠 非小細胞肺癌 特定使用成績調査(全例調査)」が行われ、現在第3回の中間解析結果が公開されている(タルセバ錠 非小細胞肺癌 特定使用成績調査(全例調査) 中間結果報告, 中外製薬)。調査票が回収された4,662例の安全性解析結果から、間質性肺疾患様事象が237例(5.08%)に認められ、そのうち死亡例は65例であり、投与開始から発現までの期間は4週以内が多い(159/237例)。Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、①PS(2~4)、②喫煙歴有、③合併または既往歴(間質性肺疾患有、肺気腫またはCOPD有、肺感染症有)、④肝障害(合併有)、⑤非小細胞肺癌の初回診断日から投与開始までの期間(360日未満)、⑥原疾患に対する薬物療法レジメン数が多い症例において、間質性肺疾患様事象発現が有意に高いことが判明した。現時点では、エルロチニブによる肺障害の発現頻度、病態はゲフィチニブとほぼ同様であると考えられている。

2) ボルテゾミブ

ボルテゾミブは、再発または難治性多発性骨髄腫に対して2006年に承認されたプロテアソーム阻害薬であるが、日本の個人輸入製剤の使用例における検討から、薬剤性肺障害が複数例報告され、注目された⁸⁾。日本血液学会及び日本臨床血液学会の調査報告によれば、何らかの造血幹細胞移植施行が危険因子である可能性が多変量解析により示唆され、ステロイドの併用がリスク減少因子として抽出されている⁹⁾。現在も継続中である特定使用成績調査の中間解析では、525例中22例(4.19%)に間質性肺炎/肺障害が発現しており、重篤例は11例(2.10%)であった(ベルケイド注射用3mg中間集計結果<500例2サイクルデータを用いた集計結果>、ヤンセンファーマ)。

3) セツキシマブ

セツキシマブはEGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して2008年に承認された抗ヒトEGFRモノクローナル抗体であり、「アービタックス注射液100mg使用成績調査(全例調査)」が現在実施中である。市販直後調査結果(推定投与患者数3,436例)では16例の間質性肺疾患が報告され、全例が重篤であり、そのうち4例が死亡に至っている。これらの多くは他の抗癌薬との併用下に発現しているが、セツキシマブ単独投与による発現2例も含まれている(アービタックス注射液100mg市販直後調査副作用集計結果報告、メルクセローノ、プリストルマイヤーズ)。

4) ソラフェニブ

ソラフェニブは根治切除不能または転移性の腎細胞癌に対して2008年に承認され、次いで根治切除不能または転移性の肝細胞癌に対しても2009年に承認されたキナーゼ阻害薬である。ソラフェニブでは「ネクサバル錠 特定使用成績調査(全例調査)」が実施されており、2008年12月末時点においては、投与された2,010例中5例の間質性肺疾患が報告され、そのうち2例が死亡に至っている(ネクサバル適正使用ガイド：肝細胞癌編、バイエル薬品)。ソラフェニブによる間質性肺疾患は全例が胸水を伴っており、特徴的な所見である可能性がある。

5) スニチニブ

スニチニブはイマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍ならびに根治切除不能または転移性の腎細胞癌に対して2008年に承認されたキナーゼ阻害薬である。「スーテントカプセル12.5mg特定使用成績調査」が全例調査として現在実施中である。市販直後調査結果(推定使用患者数664例)では2例の間質性肺疾患が報告され、そのうち1例が死亡に至っている(スーテント市販直後調査結果のお知らせ、ファイザー)。

6) エベロリムス

エベロリムスは根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して2010年に承認されたmTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬である。間質性肺疾患の発現頻度が非常に高いことが知られており、全例調査として実施中である「アフィニートール錠®5 mg根治切除不能又は転移性の腎細胞癌特定使用成績調査」の第1回中間集計では、調査票が収集された19例中3例(16.7%)に間質性肺疾患が発現している。エベロリムスに関しては、間質性肺疾患のリスク因子については治験段階では明確にされておらず、実施中の特定使用成績調査の解析結果が待たれる。

抗リウマチ薬については、比較的古くから知られるメトトレキサートの薬剤性肺障害のほか、近年ではレフルノミド(アラバ®)の薬剤性肺障害が記憶に新しい。関節リウマチの病態・治療学の進歩は目覚しく、最近では生物製剤を中心とした新薬の開発が盛んであり、次々と新規薬剤が上市されてきている。元来、関節リウマチ患者では間質性肺炎の合併が多く、また、治療に際してはメトトレキサートとの併用が行われることなどから、生物製剤による薬剤性肺障害を診断することは必ずしも容易ではないが、関節リウマチを対象とした生物製剤においても薬剤性肺障害の副作用が報告されている。最初に上市されたTNF- α (tumor necrosis factor- α) 阻害薬であるインフリキシマブでは、関節リウマチを対象とした全例調査において間質性肺炎は0.5% (25/5,000例)に認められている。エタネルセプトの関節リウマチを対象とした全例調査では、間質性肺炎は0.58% (81/13,894例)に認められている。IL-6 (interleukin-6) 阻害薬であるトシリズマブの全例調査では、最終報告ではないものの、2010年7月15日時点で登録された関節リウマチ患者12,417例において、間質性肺疾患が46例(0.37%)に認められている。このように薬剤性肺障害の発現頻度としてはいずれ

も際立ったものではないが、他方で、ニューモシスチス肺炎も少ないながら副作用として報告されている。上述の調査に基づく、ニューモシスチス肺炎の発現頻度は、インフリキシマブ0.4%、エタネルセプト0.18%、トシリズマブ0.16%とされている。ニューモシスチス肺炎は、画像診断では間質性肺疾患との鑑別が難しく、診断を誤ると致命的となり得る疾患であるため注意が必要である。関節リウマチの治療薬は、免疫抑制的に作用する薬剤が中心となることから、薬剤性肺障害と日和見感染との鑑別は特に重要である。

また、抗リウマチ薬における最近の動向として、アンカードラッグであるメトトレキサートを増量する動きが見られてきている。わが国では、関節リウマチに対してメトトレキサートは最大8 mg/週の用量で承認されているが、海外(米国では7.5~20 mg/週が推奨されている)と比べて最高用量が低く、日本でも承認用量の拡大を求める要望が提出され、関節リウマチにおけるメトトレキサートの最高用量の増量については、承認申請中である(日本リウマチ学会ホームページ; <http://www.ryumachi-jp.com/info/tekiougai.html>)。メトトレキサートが薬剤性肺障害を起こすことはよく知られており、これまでのところ、その発現に用量依存性はないと考えられているが、将来最高用量が増量された場合には、薬剤性肺障害の発現頻度や重症度等に変化がみられるか否かについて確認する必要がある。

おわりに

薬剤性肺障害において重要なことは、実態の正確な把握であり、それを可能とするのが全例調査に代表される製造販売後調査である。規模の大きい製造販売後調査は貴重な情報源であり、薬剤性肺障害の発現頻度や重症度、病型のパター

ンを正確に知ることができ、さらにリスク因子が明らかとなれば薬剤性肺障害の発現を減らすことも可能となるなど、重要な役割を果たしている。一方で、薬剤性肺障害をより正確に診断する手法については今後も検討が必要であり、また、薬剤性肺障害の病態や、なぜ日本人に薬剤性肺障害の発現が多いのかについては十分解明されておらず、基礎的な研究の進展が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：弦間昭彦：寄付金 (グラクソ・スミスクライン、アストラゼネカ)

文 献

- 1) 社団法人日本呼吸器学会薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会：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、2006.
- 2) Camus P: Drug induced infiltrative lung diseases. Schwalz MI, King Jr TE, eds. Interstitial Lung Disease 4th ed, BC Decker, Hamilton, 2003, 485-534.
- 3) Kudoh S, et al: Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer. A cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1348-1357, 2008.
- 4) 厚生労働科学研究補助金 医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業 薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究 平成 20 年度総括・分担研究報告書 (研究代表者 久保恵嗣). 平成 21 年 3 月.
- 5) Azuma A, et al: High prevalence of drug-induced pneumonia in Japan. *JMAJ* 50: 405-411, 2007.
- 6) Azuma A, et al: Basis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japanese patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1397-1398, 2008.
- 7) 萩原弘一, 他: 特発性肺線維症急性増悪, 薬剤性肺障害の遺伝学的検討. *日本呼吸器学会雑誌* 48 (増刊): 190, 2010.
- 8) Miyakoshi S, et al: Severe pulmonary complications in Japanese patients after bortezomib treatment for refractory multiple myeloma. *Blood* 107: 3492-3494, 2006.
- 9) Gotoh A, et al: Lung injury associated with bortezomib therapy in relapsed/refractory multiple myeloma in Japan: a questionnaire-based report from the "lung injury by bortezomib" joint committee of the Japanese Society of Hematology and the Japanese Society of Clinical Hematology. *Int J Hematol* 84: 406-412, 2006.