薬剤性肺障害をどう診るべきか

服部 登

Key words 薬剤性肺炎, 人種差, 分子標的薬, 免疫チェックポイント阻害薬, 薬剤リンパ球刺激試験

はじめに

薬剤性肺障害とは、「薬剤を投与中に起きた呼吸器系の障害のなかで、薬剤と関連があるもの」と定義される。病変部位としては、肺実質（肺胞及び間質領域）、気道、血管、胸膜、縦隔ならびに胸郭・呼吸筋まで含まれ、その病態は多岐に亘り、病型も非常に多彩である。ただ、臨床上大きな問題となる薬剤性肺障害は、肺実質に惹起される炎症性肺疾患、すなわち、薬剤性肺炎であり、ここで使用する薬剤性肺障害という用語は、間質性肺炎を含む薬剤性肺炎とほぼ同義語として捉えていただきたい。

近年、我が国においては、薬剤性肺障害への注目が一段と高まっている。その契機となった薬剤が、2002年に世界に先駆けて我が国で発売となったゲフィチニブである。この薬剤による肺障害を経験したことで、他国では問題にならず、我が国においてのみ問題となる薬剤性肺障

害を来す薬剤があることを我々は知ったと言えよう。以降、悪性腫瘍やリウマチ性疾患の治療薬として、免疫チェックポイント阻害薬も含む抗体製剤や分子標的薬の上市が相次ぐなか、肺障害の発現頻度の念入りな調査により、これらの薬剤も肺障害を来す確率が高いことがわかってきた。このような状況から、我が国では薬剤性肺障害の報告数は年々増加しており、この傾向は今後も続くであろう。本稿は、薬剤性肺障害への対応に必要となる、内科医に広く知っておいていただきたい情報の提供を行うものである。

1. 薬剤性肺障害発現の人種差

信州大学の久保氏、花岡氏らが中心となり、薬剤性肺障害の発現について国際比較調査を行った結果の一部を表1に示す¹⁾。この結果から、肺障害の発現頻度が、海外よりも日本にお

広島大学大学院医歯薬保健学研究科分子内科学

115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 20. Approach to patients with drug-induced pneumonia.

Noboru Hattori : Department of Molecular and Internal Medicine, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University, Japan.

本講演は、平成30年4月15日（日）京都市・京都市勤業館（みやこめっせ）/ロームシアター京都にて行われた。

表1 薬剤性肺障害発現頻度の国際比較

【抗癌薬】			
ブレオマイシン（ブレオ®）	日本	165/1,613 例	10.2%
	海外	27/295,800 例	0.01%
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合（TS-1®）	日本	5/5,076 例	0.1%
	韓国	0/1,407 例	0%
	台湾	0/34 例	0%
	欧米	0/149 例	0%
【分子標的治療薬】			
イマチニブ（グリベック®）	日本	10/728 例	1.37%
	欧米	0/1,789 例	0%
ゲフィチニブ（イレッサ®）	日本	266/5,048 例	5.27%
	台湾	1/76 例	1.3%
	欧米	5/1,107 例	0.45%
【抗リウマチ薬】			
メトトレキサート（リウマトレックス®）	日本	15/3,839 例	0.39%
	欧米	127/5,565 例	2.28%
レフルノミド（アラバ®）	日本	89/6,731 例	1.3%
	欧米	152/862,658 例	0.018%
エタネルセプト（エンブレル®）	日本	81/13,894 例	0.58%
	欧米	5/1,620 例	0.31%
インフリキシマブ（レミケード®）	日本	10/17,785 例	0.06%
	欧米	20/315,022 例	0.006%

いて明らかに高い薬剤が存在することがわかる。ゲフィチニブによる薬剤性肺障害の発現頻度は、日本では海外に比して約4～10倍であり、ブレオマイシンにおいては、約1,000倍にもなっている。ただ、海外と日本での発現頻度に差がない薬剤もあり、逆にメトトレキサートのように、海外での発現頻度の方がやや高い傾向にある薬剤が存在することも判明した。

日本人において、特定の薬剤が薬剤性肺障害を来す頻度が高くなる現象を合理的に説明することは、現状では困難である。ただ、日本と海外で顕著な発現頻度の差を認めるのは、いわゆる、びまん性肺胞傷害（diffuse alveolar damage：DAD）を来しやすい薬剤であり、一方、我が国では、特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）患者においてもDAD様の急

性増悪の頻度が高く、さらに無筋症型皮膚筋炎に伴うDAD様の急速進行性間質性肺炎は、ほぼ我が国だけに認められることから、一部の日本人が他国人にはない“肺の脆弱性”を有しているのではないかと仮説が立てられている。この日本人の“肺の脆弱性”を、単一遺伝因子によって説明できるとの想定で、埼玉医科大学（現・自治医科大学）の萩原氏らが中心となり、薬剤性肺障害及びIPF急性増悪が疑われる呼吸器疾患患者の遺伝情報を検索する研究を行い、候補遺伝子の同定に成功するという結果を得たことは非常に興味深いところである²⁾。

2. 日本における薬剤性肺障害の現状

薬剤の副作用が疑われた症例については、主

図1 薬剤性肺障害の被疑薬の種別 (PMDA ホームページ (<http://www.pmda.go.jp/>) より作成)

表2 薬剤性肺障害の診断基準 (文献3より引用・改変)

1. 原因となる薬剤の摂取歴がある	市販薬, 健康食品, 非合法の麻薬・覚せい剤にも注意
2. 薬剤に起因する臨床病型の報告がある	臨床所見, 画像所見, 病理パターンの報告
3. 他の原因疾患が否定される	感染症, 心原性肺水腫, 原疾患増悪などの鑑別
4. 薬剤の中止により病態が改善する	自然軽快もしくは副腎皮質ステロイドにより軽快
5. 再投与により増悪する	一般的には誘発試験は勧められないが, その薬剤が患者にとって必要で誘発試験の安全性が確保される場合

治医から製薬企業を通して独立行政法人医薬品医療機器総合機構に報告される。2004～2017年の報告をもとに作成した薬剤性肺障害の被疑薬の種別を図1に示す。一見してわかるのは、分子標的薬による報告例が全体の4分の1以上を占めている点である。特に、2014年に使用開始されたニボルマブをはじめとする免疫チェックポイント阻害薬による報告例が全体の5%強を占めており、わずか4年の間に報告が相次いでいるものと予想される。

3. 薬剤性肺障害の診断

1) 診断の基本

薬剤と肺障害の因果関係を確認に見極めるた

めに、現在、最も頻用されている診断基準を表2に示す³⁾。ここに示す5項目が全て満たされれば、薬剤性肺障害を確診できるであろうが、問題は5項目にある被疑薬のリチャレンジである。実臨床の現場では、偶発的な場合を除いて被疑薬の再投与は容認されないことから、5項目が満たされるのはほぼ不可能であり、薬剤性肺障害の診断は“疑い”を超えることはほとんどない。従って、実臨床では、相対的に薬剤が惹起した以外の要因が考えにくい場合には、被疑薬による肺障害と診断しているのが現状である。

投与された薬剤によって、肺障害が惹起されたのかどうかを判断するためには、以下に挙げる3点に留意することが大前提となる。

(1) 使用薬剤が肺障害を来しやすいものであるのかに関する情報の収集を怠ってはならない。

図1から、薬剤性肺障害としての間質性肺疾患を惹起しやすい薬剤の種類の傾向はつかめるであろうが、同種薬でも肺障害を来す頻度はさまざまであるため、薬剤性肺障害を来しやすいかどうかに関する情報は、必ず薬剤毎に得ておく必要がある。薬剤性肺障害の情報を検索できるサイトとして、医薬品医療機器総合機構 (<http://www.pmda.go.jp/>) やPNEUMOTOX ON LINE (<http://www.pneumotox.com/drug/index/>) 等が利用可能である。

(2) 新たな肺病変が出現した場合には、それが薬剤性肺障害である可能性を考慮すべきである。

薬剤性肺障害の診断は、まず疑えるかどうかにかかっているといっても過言ではない。

(3) 薬剤性肺障害診断で最も重要な過程は、他疾患、特に呼吸器感染症及び心原性肺水腫の除外である。

薬剤性肺障害の診断の基本は除外診断であり、呼吸器感染症を含む他疾患、さらには原疾患に関連した肺障害を除外する努力を怠ってはならない。

2) 薬剤性肺障害の画像検査

薬剤性肺障害の画像所見は、さまざまな病態を反映して非常に多彩である。一般的には、(1) DAD型；広範な浸潤影やすりガラス影で発症し、器質化に伴い牽引性気管支拡張等の構造改変が出現する、(2) 過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonia：HP) 類似型；広範なびまん性あるいは多発斑状すりガラス影ないし小粒状影を中心とし構造改変を伴わない、(3) 器質化肺炎 (organizing pneumonia：OP) 類似型；末梢肺または気管支血管束に沿った多発斑状浸潤影、(4) 非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia：NSIP) 類似型；気管支血管束に沿っ

た収縮傾向を伴う浸潤影及びすりガラス影、(5) 急性好酸球性肺炎 (acute eosinophilic pneumonia：AEP) 類似型；広義間質の肥厚を伴う汎小葉性すりガラス影、等のパターンが知られる⁴⁾。特に、DAD型の薬剤性肺障害は最も重症で予後不良であり、画像パターン分類のうえでDAD型とその他との鑑別が最も重要である。

3) 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート

薬剤性肺障害の診断のためのフローチャートを図2に示す⁵⁾。実臨床の現場では、このフローチャートを参照しながら、薬剤性肺障害の診断を行うことが推奨されるが、いくつか実際に運用していくなかでの注意点が挙げられる。

(1) 薬剤投与前及び投与中の注意点

薬剤性肺障害を来しやすいことが知られている薬剤を使用する際には、使用前に胸部画像 (可能であれば胸部CT (computed tomography)) と間質性肺炎のバイオマーカー (KL-6 (Krebs von den Lungen-6) あるいはSP-D (surfactant protein-D)) の評価を行い、投与前の状態を把握しておくことが重要である。そのような薬剤の投与中には、投与前からの胸部画像の変化、さらに可能であれば、KL-6やSP-Dの測定値の変化についても観察を加え、薬剤性肺障害、特に間質性肺疾患の発症を見落とさない心構えを持って診療を行うべきである。元々、間質性肺疾患を有している患者は、薬剤による肺障害を来しやすいため、胸部画像及び間質性肺炎のバイオマーカーの変化に細心の注意を払った診療が必要となる。

(2) 肺障害出現時の注意点

新たな呼吸器疾患、特にびまん性肺疾患の出現を認めた際には、フローチャートに示す検査を行い、呼吸器感染症発症の可能性について検証することが必要である。また、必要に応じて、気管支鏡検査を躊躇してはならない。

(3) 薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) について

DLST (drug lymphocyte stimulation test) は、

図2 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート（文献5より引用）

薬剤性アレルギーが疑われる患者の感作されたリンパ球と抗原としての被疑薬を混合し、刺激を受けたリンパ球の増殖率を ^3H -thymidineの取り込み量を用いて測定する検査法である。薬剤によっては、それ自体にリンパ球増殖作用を有するもの、また、その逆にリンパ球増殖抑制作用を有するものがあることがわかっており、前者の代表は小柴胡湯であり、後者の代表はミノサイクリンである。また、細胞内のthymidineの生成を阻害する薬剤（メトトレキサート等）に対しDLSTを行った場合には、細胞内のthymidine減少により、代償性に ^3H -thymidineの取り込みが亢進するため、非特異的にDLST測定結果が上昇することが知られている。さらに、薬剤の溶解性に問題がある場合、薬剤がハプテンとして抗原性を獲得する場合あるいは薬剤の代謝産物が抗原性を有する場合には、DLSTの検査自体が意味をなさないことになる。

以上の点を考慮すれば、DLSTの結果をもって薬剤性肺障害の診断を左右させることは避ける

べきであろう。DLSTは、診断の過程で行ってもよいが、その結果はあくまで補助情報に留めておくべきである。

4. 薬剤性肺障害の治療

1) 治療方針の立て方

薬剤性肺障害の治療の大原則は被疑薬の中止であり、軽症例の場合は、そのみで経過をみることも可能である。中止困難な場合は、類縁薬に変更する等の対応を試みる。そのうえで、肺障害の重症度や原疾患の状況に応じて、副腎皮質ステロイドの使用を考慮する。ただし、例外的にmTOR（mammalian target of rapamycin）阻害薬による薬剤性肺障害で症状を伴わない場合は、被疑薬を継続したまま経過観察することが許容されている。呼吸不全を呈していれば、酸素療法や侵襲的/非侵襲的人工呼吸療法等も適宜併用する。

表3 薬剤性肺炎の重症度分類案と治療の実例

重症度	PaO ₂	治療*
軽症	≥80 Torr	被疑薬中止
中等症	60 Torr ≤, <80 Torr	ステロイド治療
重症	<60 Torr (PaO ₂ /FiO ₂ <300)	パルス療法+ステロイド継続投与

*治療の対応は概略を示したもので、被疑薬の中止やステロイドにすみやかに反応する時は治療も軽減する。

2) 薬物療法

副腎皮質ステロイドの適応について明確な基準はないが、表3に示すように呼吸不全の有無が1つの指標として提唱されている⁶⁾。すなわち、PaO₂<80 Torrでプレドニゾロン（prednisolone：PSL）の使用を考慮し、PaO₂<60 Torrでメチルプレドニゾロン（methylprednisolone：mPSL）パルス療法の併用を検討する²⁾。PSLの用量は0.5～1.0 mg/kg/日を初期用量とし、2～4週間投与後に漸減していくのが一般的である。mPSLパルス療法を併用する際は、500～

1,000 mg/日のmPSLを3日間点滴投与した後にPSL 0.5～1.0 mg/kg/日から漸減していく。一般的に、OP/AEP類似型や一部のNSIP類似型はステロイドへの反応性が良く、DAD型のうち、特に細胞障害が強い場合は、ステロイドの効果は期待できない。ステロイドの効果が乏しい場合、経験的にシクロスポリンやシクロホスファミドの投与が考慮されるが、両薬剤ともに薬剤性肺障害に対しては適応外使用となる点には注意を要する。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 久保恵嗣，他：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：厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業．2009，27-32.
- 2) 萩原弘一，他：特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関与する日本人特異的遺伝素因に関する研究．平成22年度総括研究報告書：厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業．2011，5-28.
- 3) Camus P, et al : Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. Respiration 71 : 301-326, 2004.
- 4) 酒井文和：薬剤性肺障害の画像・鑑別診断を究める．日本医事新報 4743 : 31-40, 2015.
- 5) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会編：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き．東京，2012，15.
- 6) 金澤 實：治療方針．日内会誌 96 : 1156-1162, 2007.