

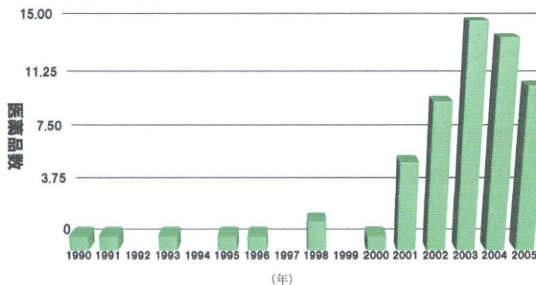
薬剤性肺障害の歴史と今後の課題

日本医科大学 内科学講座（呼吸器感染腫瘍部門）

弦間昭彦

間質性肺炎・肺病変を来たす新規医薬品数

2000年以降薬剤性肺障害を来たす薬剤数が急増



医薬品・医療用具等安全性情報（厚労省医薬食品局）より、久保惠嗣、河野修典ら作成

薬剤性肺障害を注意すべき医薬品

- 「副作用」 …… 1232品目
- 「重大な副作用」 …… 1185品目
- 「警告」 …… 50品目(16成分)

小柴胡湯

インターフェロン α 、 α -2a、 α -2b、 β 、 β -1b、 γ -1a、 γ -n1
 ゲフィチニブ(イレッサ)
 塩酸アミオダロン(アンカロン)
 塩酸アムノルピシシ(カルセド)
 塩酸イリノテカン(トポテンシ、カンプト)
 塩酸ゲムシタピン(ジェムザール)
 塩酸プレオマイシシ(プレオ)
 硫酸ペプロマイシシ(ペプロオ)
 レフルノミド(アラバ)

医薬品医療機器情報提供ホームページより(2004年4月現在)

■ 人種差のある頻度の低い有害事象をどのように調べるか

臨床試験成績に基づいた報告

母数が確定した症例で観察が確実になされている

臨床試験の対象症例数は不十分

その対象症例の選択基準も薬剤により異なり、それ

ぞれの調査を直接比較することには問題がある

自発報告や従来の市販後調査

母数の不明確さや観察状況の問題を内在している

施設限定の大規模全例調査

正確で十分量の情報収集

■ 薬剤性間質性肺炎の病理パターン

- 1 通常型間質性肺炎 (UIP)
usual interstitial pneumonia
- 2 非特異型間質性肺炎 (NSIP)

Non-specific interstitial pneumonia

3 好酸球性肺炎 (EP)

Eosinophilic pneumonia

4 器質化肺炎 (OP)

Organizing pneumonia

5 びまん性肺胞傷害 (DAD)

Diffuse alveolar damage

6 過敏性肺炎 (HP)

Hypersensitivity pneumonia

■ 薬剤性肺障害の診断基準

1. 原因となる薬剤が投与されていること。
2. 薬剤性肺障害として臨床所見、画像所見、病理所見に矛盾がないこと。
3. 他の要因が除外されていること。
4. 当該薬剤の中止あるいはステロイド薬の投与により改善がみられること。
5. 再投与により症状が再発すること。

薬剤性肺障害の診断

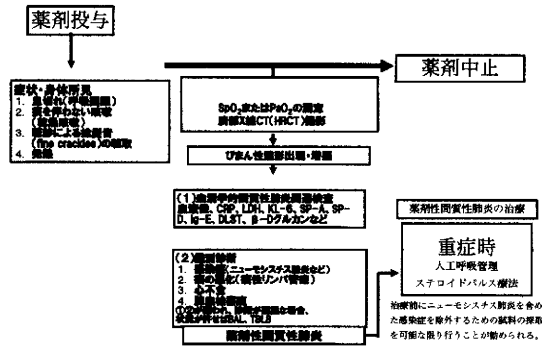
▶ 経気管支肺生検 (TBLB) は、呼吸器感染症、腫瘍浸潤などの鑑別に有用。しかし、癌患者など全身状態の不良な患者、急激に進行する症例では実施困難。

▶ 慢性の臨床経過を示す症例では、他の間質性肺炎との鑑別のために胸腔鏡下あるいは開胸生検が行われる場合がある。

癌治療におけるびまん性肺疾患

1. 呼吸器感染症	Infection (PCP, CMV etc.)
2. 薬剤性肺障害	Drug Toxicity
3. 放射線肺臓炎	Radiation Pneumonitis
4. 原発性腫瘍	Primary Malignancy
5. その他の腫瘍性病変	Lymphagitic tumor Metastatic disease
	Leukemic infiltration
6. 特異性間質性肺炎など	Idiopathic Interstitial Pneumonias
7. 肺水腫	Pulmonary Edema
8. 成人呼吸窮迫症候群	ARDS
9. その他	Others

薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート



■ 治療法

原因薬剤の中止

原因と疑われる薬剤の中止 (基本)

軽症例では薬を中止するだけで改善する場合がある

ステロイド

漸減法

プレドニゾン 0.5 ~ 1.0mg/kg/ 日で 4 週間投与後、緩徐に減量

パルス療法

重症例で呼吸不全のある場合、メチルプレドニゾン (MP) 1,000mg/ 日を 3 日間投与

呼吸管理

呼吸困難が重篤な例では、薬物投与に加えて、酸素吸入や人工呼吸管理などを行う

■ 抗がん剤による肺障害 リスク・ファクター

直接的細胞傷害

総投与量

年齢

胸部放射線療法の併用あるいは既往

酸素療法

他の抗がん剤との併用

既存肺疾患

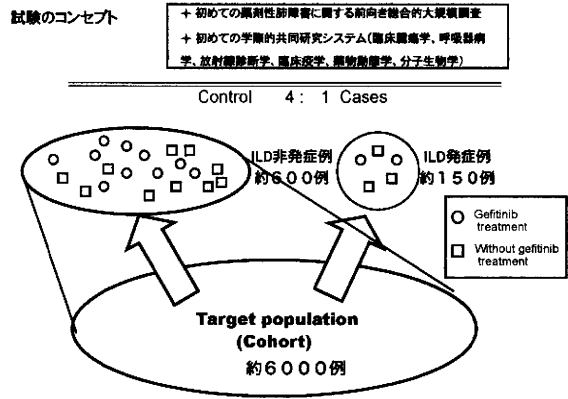
間接的細胞傷害

特発性肺線維症?

Cooper JAD et al. Am Rev Respir Dis 133:321-340, 488-505, 1986.

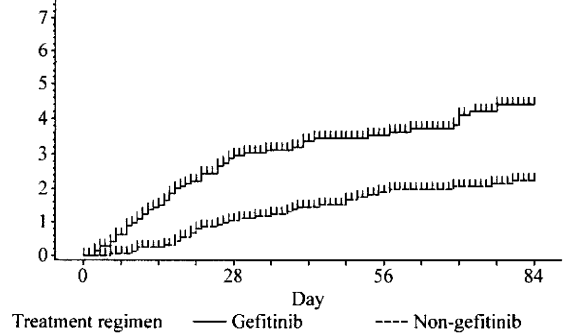
■ Gefitinib ケースコントロールスタディ

試験のコンセプト



■ Kaplan-Meier 法による ILD 粗累積発症率

化学療法と比較してゲフィチニブによる ILD 発症のリスクは、とくに治療開始後 4 週間以内で高かった



■ Gefitinib ケースコントロールスタディからの結果 (ILD 発症の危険因子)

-ロジスティック回帰分析-

説明変数	対照	調整オッズ比	95%信頼区間	P値
治療	イレッサ vs. 化学療法	3.23	1.94-5.40	<0.001
年齢	55歳以上 vs. 54歳以下	1.92	0.91-4.09	0.088
PS	PS1 vs. PS0	1.57	0.83-2.97	0.001
	PS2-3 vs. PS0	4.02	1.85-8.74	
喫煙歴	あり vs. なし	4.43	1.67-10.47	<0.001
NSCLCの初回診断からILD発症までの期間	0.5~1年未満 vs. 0.5年未満1年以上	0.65	0.37-1.14	0.001
		0.35	0.20-0.62	
心血管系の合併	あり vs. なし	2.44	0.98-6.80	0.088
既存のIPの重症度	軽度 vs. なし	4.80	1.83-12.63	<0.001
	中等度/高度 vs. なし	5.65	1.40-21.99	
既存の肺炎層の重症度	軽度 vs. なし	1.57	0.89-2.79	0.141
	中等度 vs. なし	1.04	0.49-2.23	
	高度 vs. なし	0.47	0.16-1.40	
正常動占利率	10-50% vs. 60-100%	7.22	2.52-20.84	<0.001

IP (Interstitial Pneumonia) : 間質性肺炎

■ 今後の課題

1 薬剤開発のグローバルイゼーション

人種差のある頻度の低い有害事象をどうするか→規模の大きい施設限定の全例調査

2 診断の難解さ→呼吸器科医との連携

3 新しい治療法は?

4 予防は?→遺伝性素因

5 それぞれの薬剤で、多様な肺障害を起こし得る。

しかし、薬剤による肺障害の性格は異なる。基本的な研究対象は DAD か

特発性肺線維症急性増悪と薬剤性肺障害の画像
公立学校共済組合近畿中央病院 放射線科
上甲 剛

要点

特発性肺線維症の急性増悪 画像 pattern よりも Ichikado の DAD score が予後の良い予測因子になる
薬剤性肺障害の病型 DAD pattern は予後不良

薬剤性肺障害の予防策と早期診断のために、投与前既存肺の CT を評価することが重要

- 評価項目
1. 間質性肺炎（慢性）の有無
 2. 正常肺の量
 3. 動く肺の量

予後不良の DAD pattern の早期診断が重要

発見後数日間の CXR での変化に注意！

特発性肺線維症急性増悪

■ 特発性肺線維症急性増悪

診断基準（案）：

慢性型の IPF において、1 月以内の経過で、

- －呼吸困難の増強
- －胸部 X 線像にて両側性にすりガラス状影と浸潤影の出現と増加
- －動脈血酸素分圧の低下

の全てが見られるとき特発性肺線維症急性増悪と診断する。ただし、明らかな感染症、心不全を除外

厚生省班研究平成 4 年度報告書

Kondo Y, Taniguchi H, et al. Chest 1993; 103: 1808-1812

■ 特発性肺線維症急性増悪は、欧米でも認知されるようになってきている

① The Clinical Course of Patient with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

軽症あるいは中等度の IPF でも、次第に悪化していくことよりも、急性増悪の経過で死に至ることが多い。

Martinez FJ, et al. Ann Intern Med 2005; 142: 963-967

② Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias

acute exacerbation of IPF/CFA は従来考えられたより多い

Rice AJ, et al. Am J Clin Pathol 2003; 119: 709-714

③ Autopsy Findings in 42 Consecutive Patients with IPF

IPF の死因の最大は急性増悪（29%）。剖検で初めて UIP/IPF が確認されたものが 21%

Daniels CE, Ryu JH et al. Eur Respir J 2008; 32: 170-174

■ 海外の特発性肺線維症急性増悪診断基準

- － IPF と診断されていること
- － 30 日以内の説明できない呼吸困難感と咳漱の増悪
- － 外科的生検での acute lung injury（DAD を含めた）の証明

－ CT 上での両側すりガラス影 and/or 浸潤影の存在

－ 下記いずれかのガス交換障害：

1. 安静 room air での酸素分圧の 10 mmHg 以上の低下

2. $PaO_2/FiO_2 \leq 300$

－ 気管支内吸引液ないし BAL 液での細菌感染の否定

－ acute lung injury を示す他の原因の否定

* 7 つ全てを満たすと急性増悪確診

* * 外科的生検がなくても残り全てを満たせば診断してよい。

Collard HR, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 636-643

■ Ichikado's CT DAD Score

方法の概要

領域毎の病期の差を反映できるようにスコア化

線維増殖性期の病変が広範囲になるほどスコア高値

CT 所見の広がり：

1. 左右・上中下肺野 6 領域に分け、10% きざみで視覚的に評価、6 領域の広がり の平均値を算出
2. 病理学的病期に対応する各 HRCT 所見のスコア化

スコア

- 1：一見正常に見える領域
- 2：すりガラス状陰影
- 3：浸潤影
- 4：牽引性細気管支・気管支拡張像伴うすりガラス状陰影
- 5：牽引性細気管支・気管支拡張像伴う浸潤影
- 6：蜂巣肺

3. 肺野全体の CT スコア

[各所見の広がり の平均値 (%) × 対応する HRCT スコア] の総和

Ichikado K, et al. Radiology 2006;238:321-329

Ichikado K, et al. Am J Respir Crit Care Med 2002

■ NSIP に急性増悪はあるのか？

① Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis

— 外科的生検で診断された 74 例の idiopathic NSIP と

93 例の CVD- IP の経過から急性増悪例を抽出.

Idiopathic NSIP の 6 例、CVD-IP の 4 例に急性増悪

— 2 例の急性増悪時の外科的生検例では DAD が NSIP に superimpose

Park IN et al Chest 2007; 132: 214-

220

② Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias

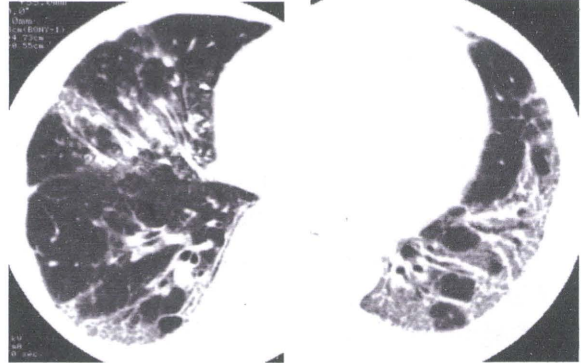
— DAD or IPF/CFA or, fibrosing alveolitis with CVD の 57 例の剖検例. acute exacerbation with f NSIP:

3 例

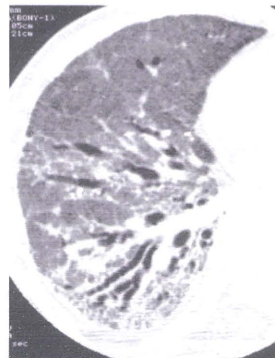
Rice AJ, et al. Am J Clin Pathol 2003; 119: 709-

■ NSIP 急性増悪 (DAD) の例

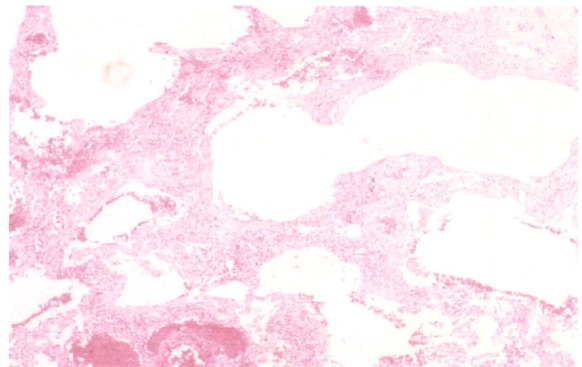
入院時の画像



経過画像



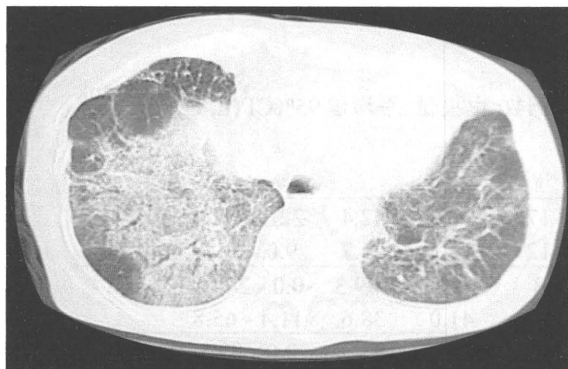
剖検時組織所見



薬剤性肺障害

■ 薬剤性肺障害の病型

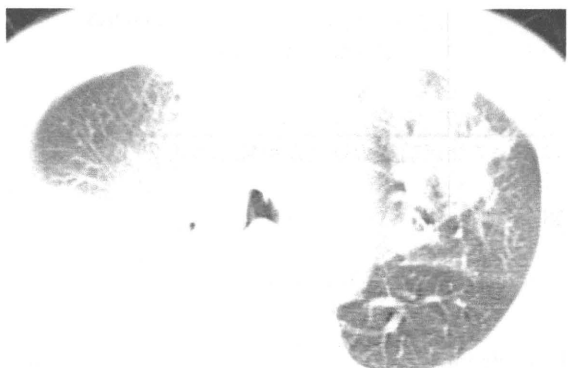
DAD pattern



辺縁性均等影



OP pattern



■ 薬剤性肺障害画像診断の3つの留意点

- ①慢性間質性肺炎を伴うと起こりやすく、予後不良
- ②残存正常肺の量が少ない程発症しやすい
- ③呼吸性移動制限領域（動かない部分）には肺障害は生じない。呼吸性移動制限領域が広いと予後不良

■ Gefitinib 緊急副作用調査

イレッサの肺障害は間質性肺炎合併例で重篤
→急性増悪誘導の可能性あり

IPF 等の間質性肺炎の有無によるゲフィチニブ肺障害の死亡率比較 (酒井, 上甲ら)

	ゲフィチニブ 投与以前 の IPF 等の 間質性肺 炎	症例数	中央値	平均値	95%CI (L, U)	Log-rank (p 値)
ゲフィチニブ 投与から ILD 発症までの日数	無	17	32.0	42.4	22.1 - 62.6	0.1445
	有	12	14.5	24.7	9.0 - 40.4	
ゲフィチニブ 投与から死亡までの日数	無	3	99.0	109.3	0.0 - 244.1	-
	有	7	41.0	38.6	11.4 - 65.8	
ILD 発症から死亡までの日数	無	3	28.0	33.3	0.0 - 89.2	-
	有	7	10.0	14.3	2.7 - 25.9	

	症例数	生存例	ILD に よ る死亡 例		95%CI (L, U)	Fisher (p 値)
			死亡	死亡率		
ゲフィチニブ 投与以前の IPF 等の間質性肺炎：無	17	14	3	17.6%	3.8 - 43.4	0.0460
ゲフィチニブ 投与以前の IPF 等の間質性肺炎：有	12	5	7	58.3%	27.7 - 84.8	

* イレッサ投与以前に IPF 等の間質性肺炎の合併の有無について発症前後の検討が可能な症例 29 例、その内死亡例 10 例。

CI : 信頼区間、L : 信頼区間の下限、U : 信頼区間の上限

■ Gefitinib 緊急副作用報告による画像所見

-02.7.1 ~ 12.13 に、国内報告 358 例中、CT が得られた 37 例

- 1 : Non specific faint infiltration; 19 例 (50%)
- 2 : Acute Eosinophilic Pneumonia like pattern; 8 例 (23%)
- 3 : COP/BOOP like pattern; 3 例 (8%)
- 4 : AIP like pattern; 7 例 (19%)

1 - 3 は比較的予後が良いが、各 2,5,1 例、死亡、4; 予後不良で全例死亡、おそらく DAD だったと想像される

どのタイプの間質性肺炎が発症しても、残存正常肺が少ないケースは予後不良

■ 呼吸性移動制限領域

手術、陳急性結核等で胸膜癒着により呼吸による動きが悪い area には病変が進展しにくい

■ ゲフィチニブ コフォート内ケースコントロールスタディー

予後不良因子 (ロジスティックモデル解析)

- ・既存の間質性肺炎
- ・治療前 CT で正常肺少ない

・治療前 CT で可動制限域が広い

■ 結果の解釈

* 何故正常肺が少ないと発症しやすいか?

→再生が進んでいる

正常部に pathogen 集中

* 何故正常肺少ないと重篤か?

→障害は乏しい正常部にしか生じず、ガス交換不能

* 何故可動肺少ないと重篤か?

→障害は乏しい可動部にしか生じず、ガス交換不能

■ RA 患者における MTX 肺障害の risk factor

94 例の白人での検討

risk factor は

1. 高齢者 (OR; 5.1 CI; 1.2-21.1)
2. 糖尿病 (OR; 35.6 CI; 1.3-∞)
3. RA の肺胸膜病変の存在 (OR; 7.1 CI; 1.1-45.4)
←但し CXR での検討
4. 先行治療薬投与 (OR; 5.6 CI; 1.2-27)
5. 低 Alb (OR; 19.5 CI; 3.5-109.7)

Alarcon GS, et al. Annals of Internal Medicine 1997; 127: 356-364

■ 薬剤性肺障害の予防策と早期診断

・必ず既存肺の CT を評価

1. 間質性肺炎（慢性） --- 胸部 X 線では評価困難
2. 正常肺の量
3. 動く肺の量

・発症を疑ったら CT, 血液ガス、KL-6

■ 薬剤性 DAD 診断時の問題点

— 療医への情報が行き渡り、早期に CT が撮像される

→ 牽引性気管支拡張の無い浸出期だと予後の良いものと
鑑別困難

■ 薬剤性 DAD 診断のツボ

発見後数日間の CXR での変化に注意！

→ DAD は急速進行！！

遺伝学的解析とは

個人間の遺伝学的多様性を解明するための解析

- 「体質」, 「個人差」, 「民族差」
- DNAの配列・構造の相違に帰着させる



- 日本はきわめて不思議な国である。科学技術、医学がこれほど高度に進歩しているのに、臨床遺伝学、ヒト遺伝学分野が昔から極めて弱く、また現在も極めて弱いままである *A Short History of Medical Genetics. Peter S. Harper, 2008*

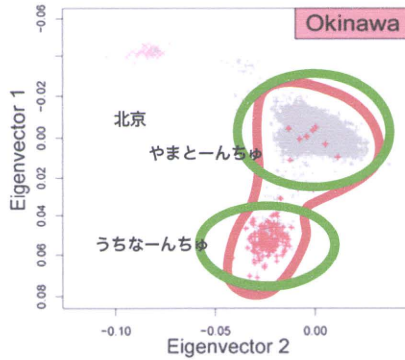


びまん性汎細気管支炎

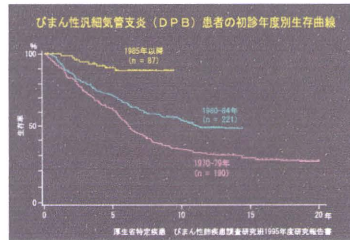
どうも変な病気になる。30歳台に多く、一日に200mLも膿性痰がでて、抗生剤もステロイドも効かない。徐々に呼吸不全に陥る。絶望感で自殺する患者もいる。

日本人とは

Yumi Yamaguchi-Kabata et al. Am J Hum Genet 83:445-456, 2008.



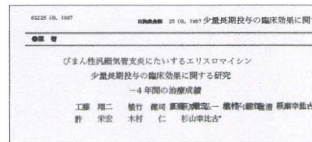
- 日本はきわめて不思議な国である。科学技術、医学がこれほど高度に進歩しているのに、臨床遺伝学、ヒト遺伝学分野が昔から極めて弱く、また現在も極めて弱いままである *A Short History of Medical Genetics. Peter S. Harper, 2008*



年間2千人も死んでいたが、エリスロマイシンの長期投与で死者がほぼ0になった

西洋人：Randomized controlled trialで証明しなければ論文として採用しない

- 日本はきわめて不思議な国である。科学技術、医学がこれほど高度に進歩しているのに、臨床遺伝学、ヒト遺伝学分野が昔から極めて弱く、また現在も極めて弱いままである *A Short History of Medical Genetics. Peter S. Harper, 2008*



日本胸部疾患学会雑誌 1987

なんと11年も...



西洋人：
そんな病気、診たことないぞ、医学が遅れているから何か勘違いしているのじゃないか？

どうも変な病気がある。30歳台に多く、一日に200mLも膿性痰がでて、抗生剤もステロイドも効かない。徐々に呼吸不全に陥る。絶望感で自殺する患者もいる。

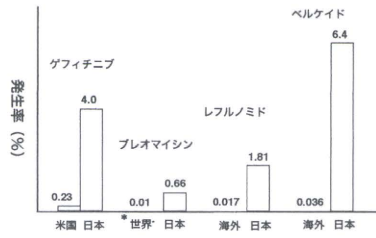
Improvement of Survival in Patients with Diffuse Panbronchiolitis Treated with Low-dose Erythromycin

SHOJI KUDO, ARATA AZUMA, MASAHKO YAMAMOTO, TAKATERU IZUMI and MASAYUKI ANDO
Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Medical School, Nagoya City University, Nagoya, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Kyoto, First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, Kumamoto, and Research Group of Diffuse Pulmonary Disease Committee, Organized by Ministry of Health and Welfare of Japan, Tokyo, Japan

Am J Respir Crit Care Med 1998

薬剤性肺障害の発生率の比較

- 日本人は特定の薬剤で欧米人に比べ薬剤性肺障害を著しく起こしやすい



*:日本の発現例を含む

工藤翔二先生スライド

国内外の薬剤性肺障害の頻度を人類遺伝学的に考察すると、
著明な民族差がある（イレッサ、GEM、その他も）

$$\text{イレッサ肺障害} = \text{遺伝因子} + \text{環境因子 (薬剤投与)}$$



- 日本人に特有の遺伝因子の日本人中の頻度は4%以上（gefitinibのILDの頻度より）
- 遺伝因子は1つ

病の起源

我々の先祖はアフリカ人だった（北京原人もジャワ原人もなかった）

article

Nature 325: 31 - 36 (01 January 1987); doi:10.1038/325031a0

Mitochondrial DNA and human evolution Cann et al. Nature 325:31-36, 1987

REBECCA L. CANN¹, MARK STONEKING & ALLAN C. WILSON

¹Department of Biochemistry, University of California, Berkeley, California 94720, USA

²Present address: Department of Genetics, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii 96822

現代人類全ての共通の母親は東アフリカにいた — ミトコンドリアイブ仮説

Nature Genetics 26: 358 - 361 (2000)

doi:10.1038/101695

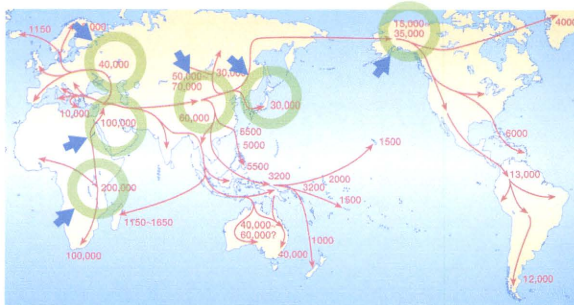
Y chromosome sequence variation and the history of human populations

Peter A. Underhill¹, Peidong Shen², Alice A. Lin¹, Li Jin³, Giuseppe Passarino¹, Wei H. Yang², Erin Kaufman², Batshava Bonné-Tamir⁴, Jaume Bertranpeti⁵, Paolo Francalacci⁶, Muntaser Ibrahim⁷, Trefor Jenkins⁸, Judith R. Kidd⁹, S. Qasim Mehdi¹⁰, Mark T. Seielstad¹¹, R. Spencer Weiss¹², Alberto Piazza¹³, Ronald W. Davis², Marcus W. Feldman¹⁴, Luca Cavalli-Sforza³ & Peter J. Oefner¹

Underhill et al. Nature Genetics 26:358-361, 2000

現代人類全ての共通の父親は東アフリカにいた — Y染色体アダム仮説

現代人類の移動経路



特発性肺線維症急性増悪は？

同じ病気をみているのか？ → 民族差？

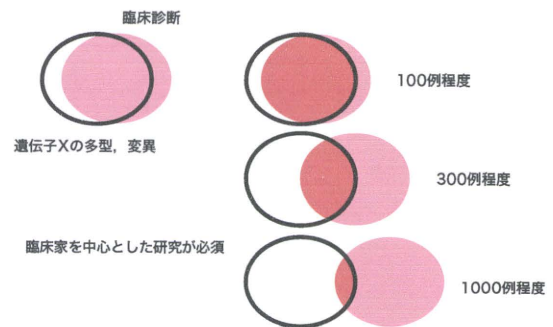
- 薬剤性肺障害と特発性肺線維症急性増悪
 - 民族差がありそう、日本人に高頻度
 - 突然びまん性肺胞障害を生じる

類似の病像を取る2つの疾患が日本人に集中

特発性肺線維症の急性増悪が他国より日本人に多いなら

- 日本人での上乗せ分はGefitinibのILDと同一の原因では？

誤診と集積症例数



そういうことでやってみよう

- 本研究班の中ではデータ、材料を共有
- いろんな解析を求む。解析して結果が出たら、論文はもちろんその人のもの
- その他、薬剤性肺障害、特発性肺線維症急性増悪の画像の研究も行います
- 臨床家を中心とした研究が必須です。日本の呼吸器で解決しましょう

集積症例画像集

特発性肺線維症急性増悪

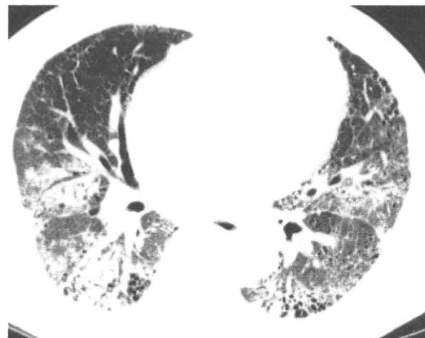
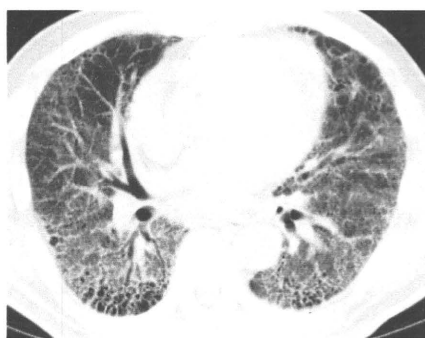
掲載したものは収集症例の一部である。DAD 様の所見がある場合は、
IPF を広めに診断している

男性

増悪前CT画像

増悪時CT画像

増悪後CT画像



2006/01/25

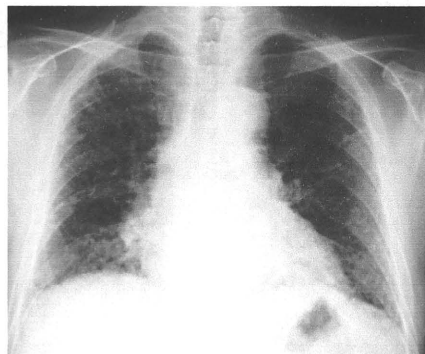
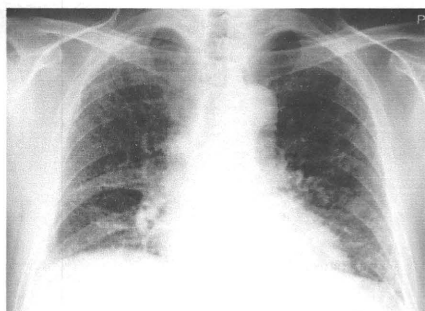
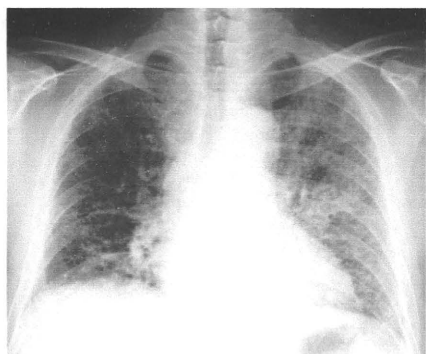
2007/09/28

2008/05/13

増悪前XP

増悪時XP

増悪後XP



2006/01/24

2007/09/28

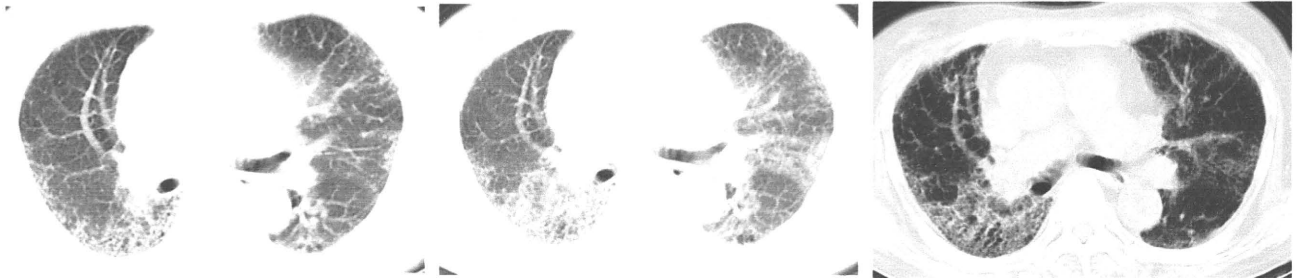
2010/01/22

女性

増悪前CT画像

増悪時CT画像

増悪後CT画像



2007/08/21

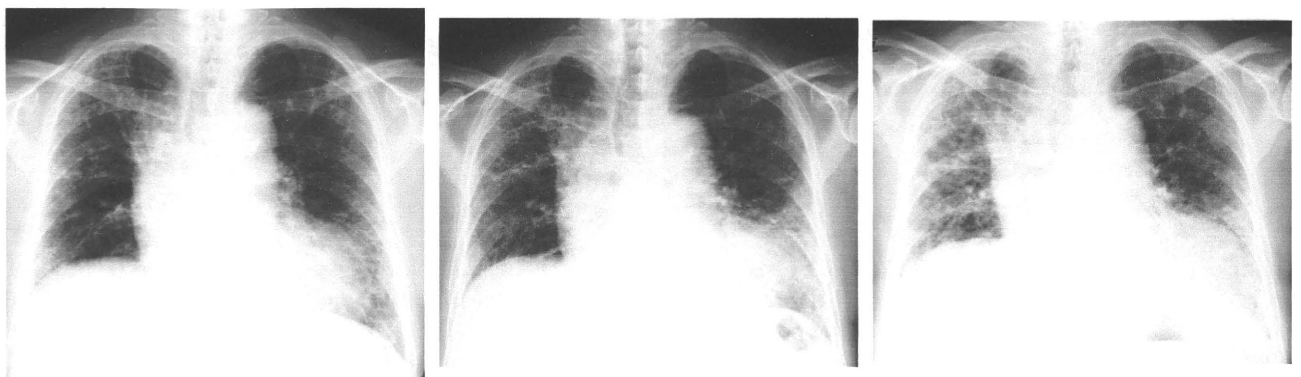
2008/01/11

2008/03/08

増悪前XP

増悪時XP

増悪後XP



2007/08/21

2008/01/07

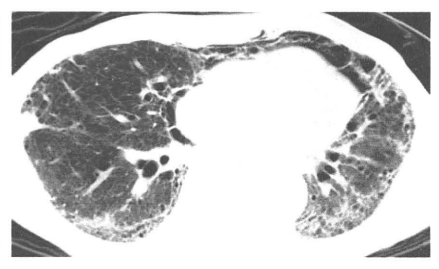
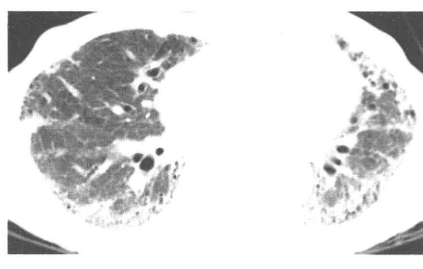
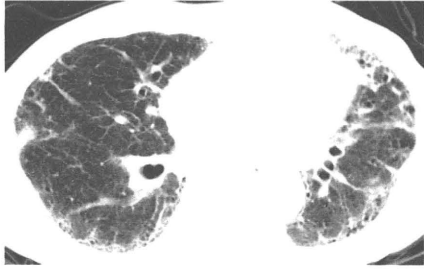
2008/03/04

男性

増悪前CT画像

増悪時CT画像

増悪後CT画像



2008/06/23

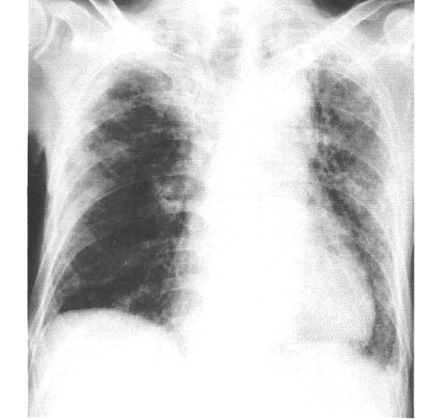
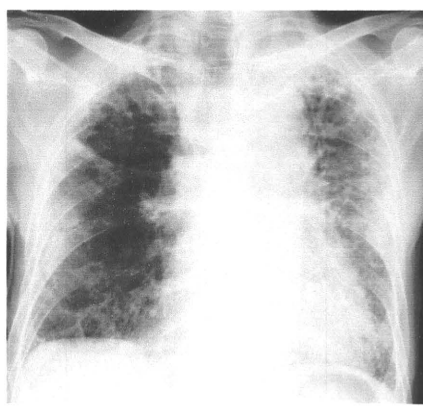
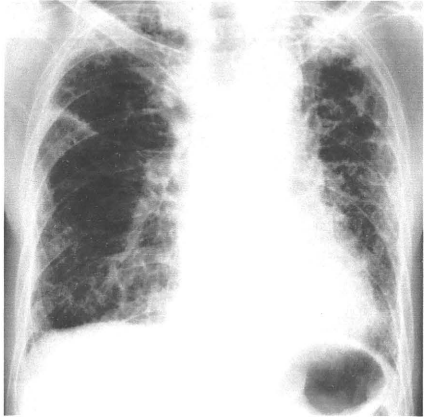
2009/01/22

2009/02/17

増悪前XP

増悪時XP

増悪後XP



2008/09/01

2009/01/22

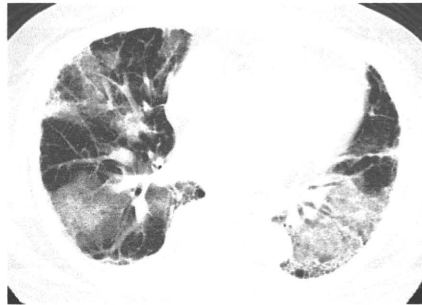
2009/02/16

女性

増悪前CT画像

増悪時CT画像

増悪後CT画像



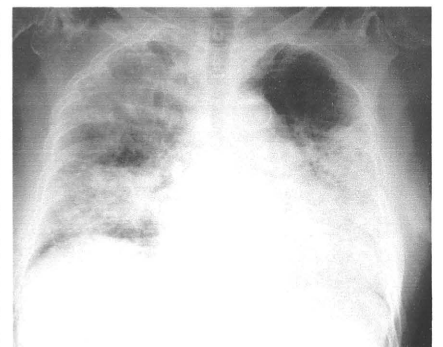
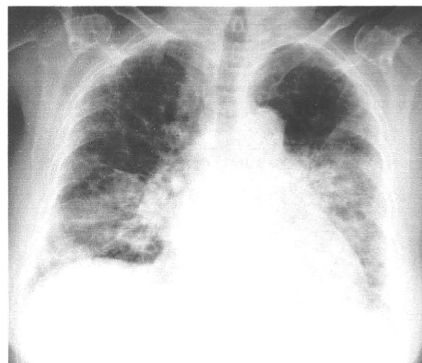
2008/06/11

2008/12/08

増悪前XP

増悪時XP

増悪後XP



2008/12/08

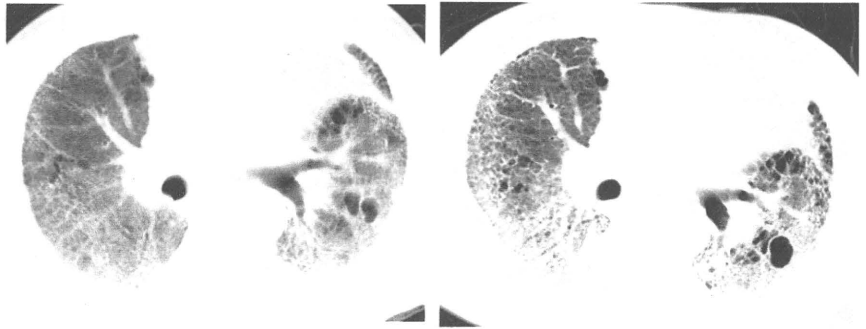
2009/01/06

男性

増悪前CT画像

増悪時CT画像

増悪後CT画像



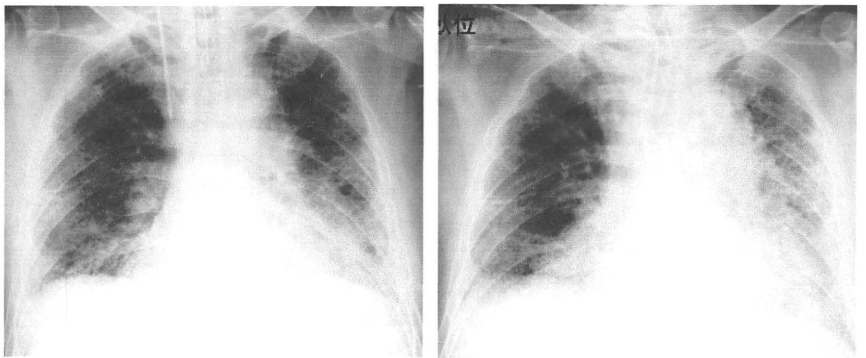
2009/01/27

2009/03/05

増悪前XP

増悪時XP

増悪後XP



2009/01/26

2009/03/06

女性

増悪前CT画像



2009/04/01

増悪時CT画像



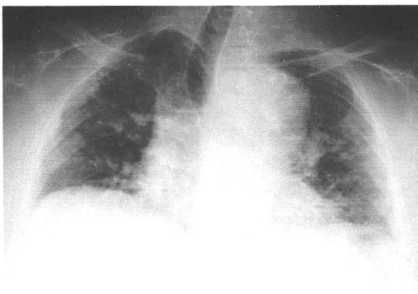
2009/06/28

増悪後CT画像



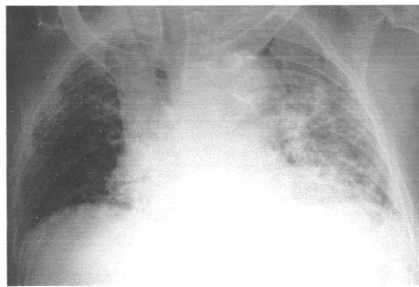
2009/09/17

増悪前XP



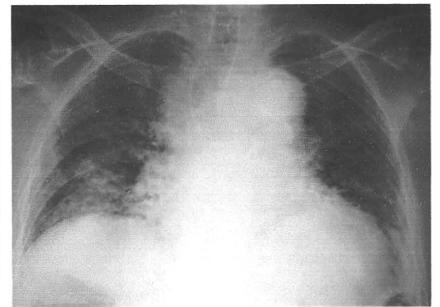
2008/06/03

増悪時XP



2009/06/28

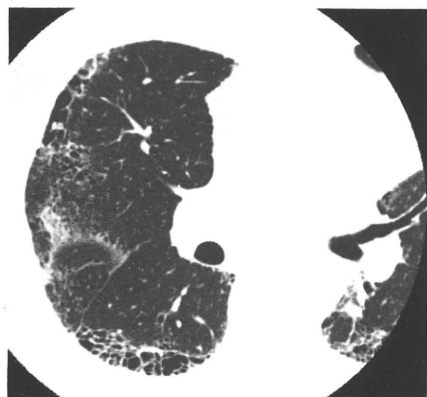
増悪後XP



2009/09/17

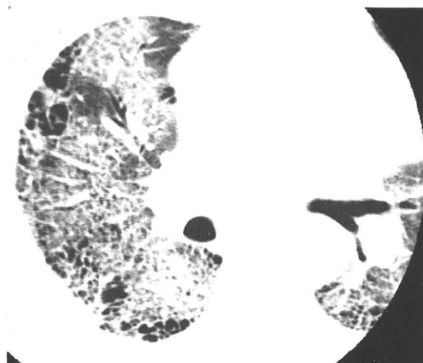
男性

増悪前CT画像



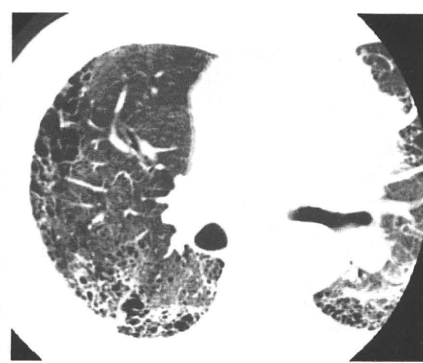
2008/09/01

増悪時CT画像



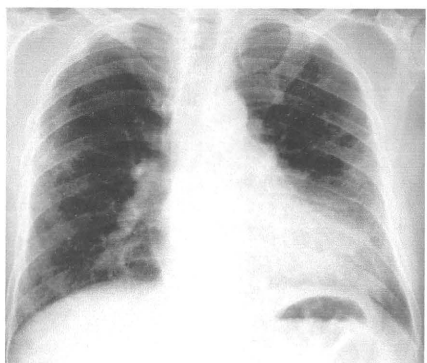
2009/04/20

増悪後CT画像



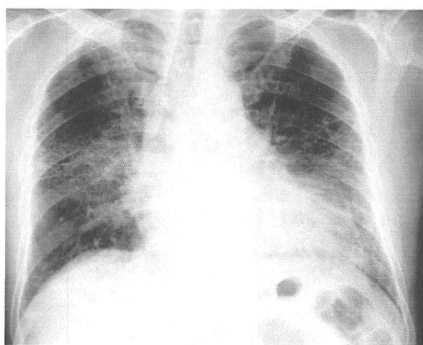
2009/05/15

増悪前XP



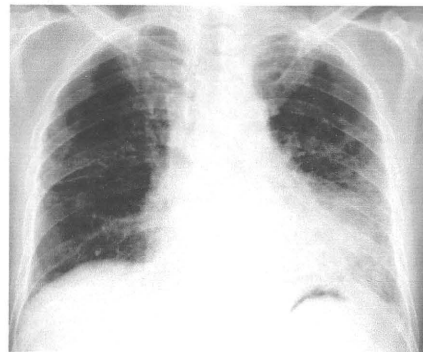
2008/07/09

増悪時XP



2009/04/20

増悪後XP



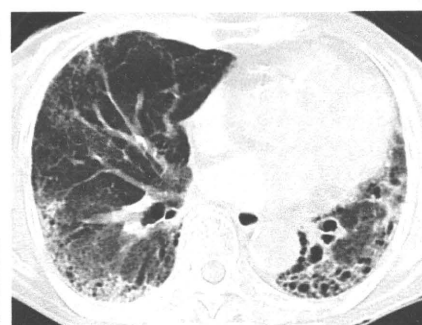
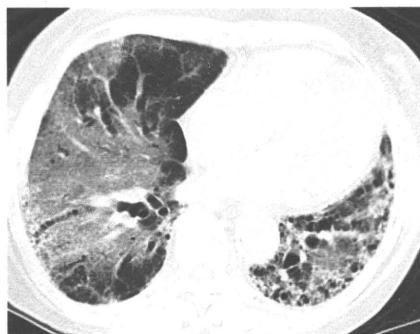
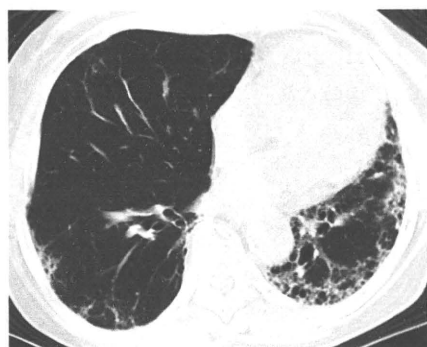
2009/05/13

女性

増悪前CT画像

増悪時CT画像

増悪後CT画像



2009/02/16

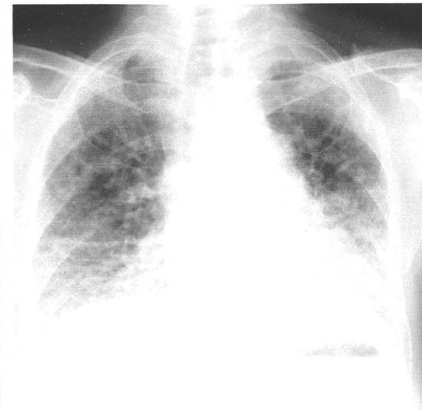
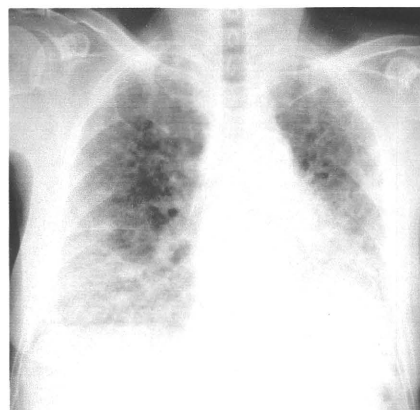
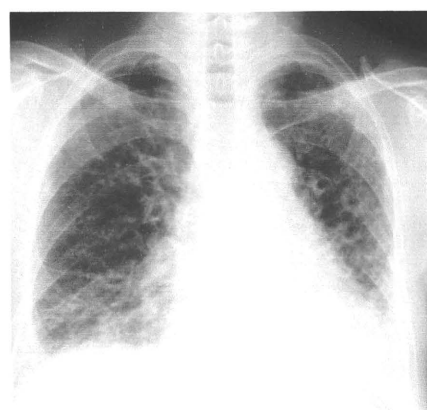
2009/04/22

2009/06/22

増悪前XP

増悪時XP

増悪後XP



2009/01/30

2009/04/22

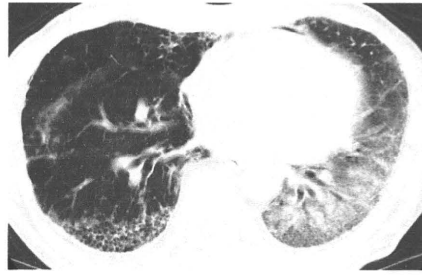
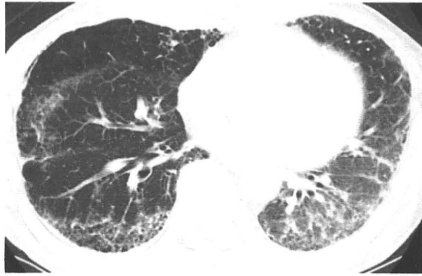
2009/06/18

男性

増悪前CT画像

増悪時CT画像

増悪後CT画像



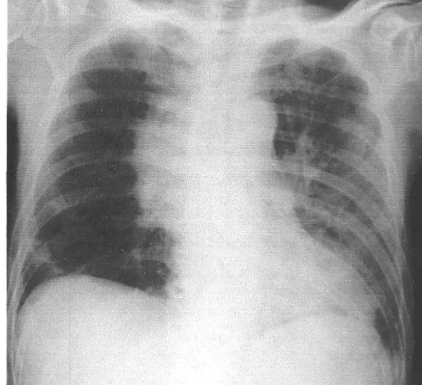
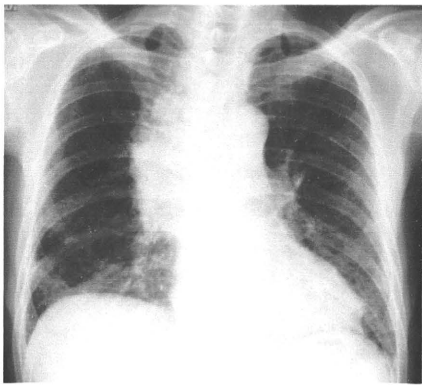
2009/04/23

2009/04/27

増悪前XP

増悪時XP

増悪後XP



2009/04/20

2009/04/28