

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
総合分担研究報告

薬剤性肺障害に関する包括的研究

分担研究者 花岡 正幸
信州大学医学部内科学第一講座 教授
研究協力者 牛木 淳人
信州大学医学部附属病院呼吸器・感染症内科 助教

研究要旨

2年間の研究期間中に解析した薬剤性肺障害71例の臨床的特徴をまとめた。臨床症状は約半数の症例で発熱、咳嗽、呼吸困難を認める症例が多かったが、無症状の症例も15例認めた。原因薬剤として多かった薬剤は抗悪性腫瘍薬（46例）、漢方薬（14例）であった。また分子標的薬に分類される薬剤が原因の症例は17例であった。薬剤の投与期間は3日から1,420日で中央値は50日であった。血清KL-6の平均値は935.6 U/mLと増加していたが、正常範囲の症例も19例に認めた。胸部高分解能CTでは両側性のスリガラス影、浸潤影が多かったが（56例）、片側性の陰影を呈した症例も9例認めた。18例に気管支肺胞洗浄検査が施行されたが、細胞分画にはばらつきがあった。薬剤リンパ球刺激試験は25例に施行され、12例で陽性であった。治療としては69例で被偽薬が中止され、31例でパルス療法を含む副腎皮質ステロイドが使用された。予後は68例が治癒もしくは軽快であったが、2例の死亡例も認めた。

以上から薬剤性肺障害は多様性に富む疾患であり、ときに致死的になりうると考えられる。抗悪性腫瘍薬など薬剤性肺障害をきたしやすい薬剤を投与されている患者では、血清KL-6の値や胸部高分解能CTなどを参考に本疾患を積極的に考慮する必要があると思われた。

A. 研究目的

近年、薬剤による肺障害の報告が増加しているが、診断は必ずしも容易ではない。薬剤性肺障害の診断は、全ての薬剤に肺障害を起こす可能性があることを認識し、疑うことから始まる。薬剤性肺障害の診断として、次のような基準が提唱されている。

- ① 原因となる薬剤の摂取歴がある。
- ② 薬剤に起因する臨床病型の報告がある。
- ③ 他の原因疾患が否定される。

④ 薬剤の中止により病態が改善する。

⑤ 再投与により増悪する。

すなわち、薬剤性肺障害は除外診断であり、病歴、自覚症状、血液検査、画像所見および気管支肺胞洗浄所見などを総合した臨床診断に頼らざるを得ない。そこで、2年間の研究期間中に収集した薬剤性肺障害71例の臨床像をまとめ、その特徴を分析した。

B. 研究方法

2012年1月から2013年12月までの間に信州大学医学部附属病院へ受診あるいは入院し、薬剤性肺障害と診断された9例および、2013年1月から12月の間に製薬企業による医薬品副作用症例報告に報告された、全国の医療機関で診断された薬剤性肺障害62例の計71例をケースカードにより解析した。男性57例、女性14例で、平均年齢は70.7歳であった。

(倫理面への配慮)

本研究は信州大学医学部倫理委員会より実施を承認されており（課題名：薬剤性肺障害における遺伝子学的検討。承認日時および番号：2008年4月8日、No.243。課題名：薬剤性間質性肺疾患の発症に関連するバイオマーカーの探索研究。承認日時および番号：2011年10月4日、No.342.）、今回の検討では全症例から、文書による同意を得ている。

C. 研究結果

自覚症状としては呼吸困難38例（53.5%）、咳嗽38例（53.5%）、発熱34例（47.9%）が多かったが、無症状の例も15例（21.1%）認めた（Table 1）。

Table 1. 自覚症状（重複あり）

	症例数（割合）
呼吸困難	38 (53.5%)
咳嗽	38 (53.5%)
発熱	34 (47.9%)
食欲低下	6 (8.5%)
喀痰	3 (4.2%)
無し	15 (21.1%)

合併症もしくは既往歴として呼吸器疾患を有する症例は30例（42.3%）、喫煙歴を有する症例は44例（62.0%）であった。原因薬剤は抗悪性腫瘍薬 46例（64.8%）、漢方薬14例（19.7%）、抗微

生物薬3例（4.2%）、その他8例（11.3%）であった（Fig. 1）。分子標的薬に分類される薬剤が原因であった症例は17例（23.9%）であった。

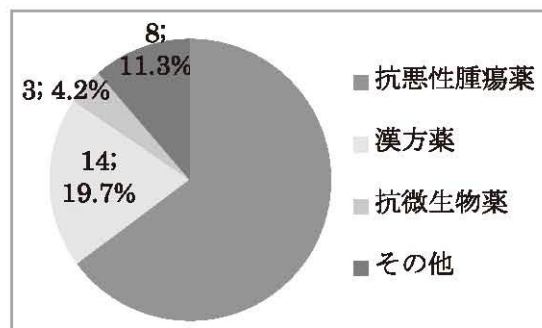


Figure 1 原因薬剤別症例数

薬剤投与開始から発症までの期間は3日から1420日で、中央値は50日であった。投与後50日以内に50%の症例が、180日以内に約90%の症例が発症していた（Fig. 2）。

血清KL-6、SP-D、SP-Aはそれぞれ58例、29例、11例で測定され、その平均値は935.6 U/mL、133.6 ng/mL、66.1 ng/mLと増加していた（Table 2）。

Table 2. 血清学的検査

検査項目（単位） 測定症例数	平均値±標準偏差
KL-6 (U/mL) 58例	935.6 ± 1,247
SP-D (ng/mL) 29例	133.6 ± 108.8
SP-A (ng/mL) 11例	66.1 ± 23.2

KL-6、SP-D、SP-Aが正常範囲の症例もそれぞれ19例、15例、2例認めたが、3つの検査値すべて正常の症例は認めなかった。

胸部高分解能CTによる画像検査では、58例（81.7%）が両側性のスリガラス影、浸潤影であったが、片側性の陰影の症例も9例（12.7%）認めた。

18例に気管支肺胞洗浄（BAL）検査が施行さ

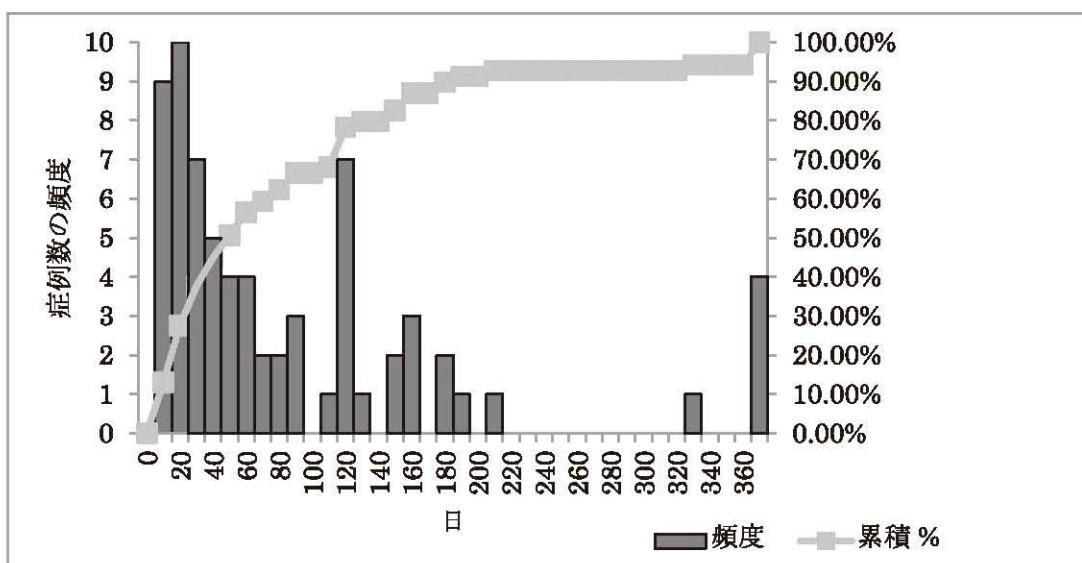


Figure 2 薬剤投与から発症までの日数

れ、平均総細胞数は $1.7 \times 10^6/\text{mL}$ と増加していた。細胞分画ではリンパ球増多（15%以上）を16例、好酸球増多（1%以上）を14例、好中球増多（3%以上）を11例で認め、多彩な所見であった。

薬剤リンパ球刺激試験（DLST）は25例に施行され、12例で陽性であった。

治療としては69例（97.2%）で被偽薬が中止され、31例（43.7%）で副腎皮質ステロイドが使用された。人工呼吸管理を要した症例は1例（1.4%）のみであった。

予後は68例（95.8%）で治癒もしくは軽快であったが、2例（2.8%）が死亡した（Fig. 3）。

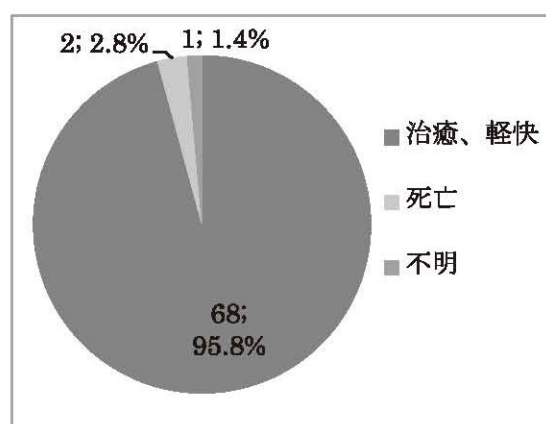


Figure 3 予後

D. 考察

今回の検討から得られた薬剤性肺障害の臨床像を以下に列挙する。

- 1) 原因となる薬剤投与後（約90%の症例が半年以内に）呼吸困難、咳嗽、発熱で発症する。
- 2) 原因薬物は多彩であったが、抗悪性腫瘍薬、漢方薬が高頻度であった。また分子標的薬も高頻度であった。
- 3) すべての症例で血清KL-6、SP-D、SP-Aのうちいずれかが増加していた。
- 4) 高分解能CTでは両側性にスリガラス影や浸潤影を認める例が多かった。
- 5) BALの細胞分画に一定の傾向はなかった。
- 6) DLSTは25例中12例で陽性であった。
- 7) 被偽薬の中止や、副腎皮質ステロイド投与により、ほとんどの症例が改善したが、2例（2.8%）の死亡例も認めた。

すなわち薬剤性肺障害の臨床像は多彩であり、確定診断は必ずしも容易ではない。基礎疾患である肺病変の悪化や、感染症などと十分に鑑別する必要がある。

DLSTは定量化により陽性基準が設定されており、一部では信頼性の高い検査として汎用されている。しかし、偽陰性率が高いことはよく

知られており、この偽陰性・偽陽性の問題、検査に使用する薬剤の濃度基準の問題、不溶性薬剤の問題など幾つかの問題点が指摘されている。今回DLSTを施行した25例のうち陽性は12例のみであり、陽性率は低かった。現状では薬剤性肺障害を客観的に確定できる検査は存在せず、本症の診断をより困難にしている。

今回の検討からは抗悪性腫瘍薬など高頻度に薬剤性肺障害をきたす薬剤を投与されてから半年以内の経過で、胸部CTで両側性の陰影を呈し、血清学的にKL-6、SP-D、SP-Aのいずれかが増加している患者では、本症を積極的に鑑別する必要があることが示唆された。

平成24年度厚生労働省科学研究費補助金、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「薬剤性肺障害に関する包括的研究」において、信州大学の太田正穂らは薬剤性肺障害発症者と、健常人のHLAアレル保有率を比較し、発症者で有意に保有率が増加しているHLAアレルを見出している（HLA-DRB1*04:05とHLA-DQB1*04:01）。また分子標的薬ゲフィチニブやエルロチニブなどの薬剤を投与しても薬剤性肺障害を発症しなかった患者と、健常人のHLAアレル保有率を比較し、発症しなかった患者群で有意に保有率が低下しているHLAアレルを見出している（HLA-DRB1*15:01とHLA-DQB1*06:02）。薬剤性肺障害において、このような遺伝子解析が進めば、発症予備軍のスクリーニングに大きな威力を発揮すると思われる。

治療として原因薬剤の中止はほとんどの症例で行われた。近年上市された分子標的薬エベロリムスは、投与された患者のうち約半数という非常に高頻度で薬剤性肺障害をきたす薬剤である。その一方、軽症例では投与継続、もしくは休薬後の再投与が可能とされており、従来の薬剤性肺障害の治療とは大きく異なる。今回の検討では抗悪性腫瘍薬が原因薬剤の過半数を占めており、その薬剤の投与の可否は患者の予後に

大きな影響を与える。したがって今後は軽症薬剤性肺障害における原因薬剤の再投与の可能性も検討していく必要があると思われる。

E. 結論

薬剤性肺障害の臨床像は多様性に富んでいる。明確な診断基準はなく、現状では除外診断に頼らざるを得ない。原因薬剤投与歴、血清学的検査所見、画像所見などより総合的に診断することが求められる。また治療についても、エベロリムスが原因の軽症例において原因薬剤継続も検討されるようになってきた。本症の遺伝子解析が進めば、遺伝情報に基づいた診断方法および治療戦略の構築が期待される。さらに症例数を増やし、臨床データの分析と、疾患感受性遺伝子の解析を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Lee JH, Hanaoka M, Kitaguchi Y, Kraskauskas D, Shapiro L, Voelkel NF, Taraseviciene-Stewart L. Imbalance of apoptosis and cell proliferation contributes to the development and persistence of emphysema. *Lung* 2012; 190: 69-82.

Ushiki A, Koizumi T, Yamamoto H, Hanaoka M, Kubo K, Matsushita M. Superior mesenteric artery syndrome following initiation of cisplatin-containing chemotherapy: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2012; 6: 14.

Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Kobayashi N, Yasuo M, Kitaguchi Y, Horiuchi T, Ikegawa K, Katsuyama Y, Kubo K, Ota M. The association of Toll-like receptor 4 gene polymorphisms with the development of emphysema in Japanese

subjects: a case control study. BMC Res Notes 2012; 5: 36.

Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012; 7: 283-9.

Wada Y, Koizumi T, Yokoyama T, Urushihata K, Yamamoto H, Hanaoka M, Kubo K. Synchronous gastrointestinal stromal tumor and primary lung adenocarcinoma. Intern Med 2012; 51: 2407-10.

Kitaguchi Y, Taraseviciene-Stewart L, Hanaoka M, Natarajan R, Kraskauskas D, Voelkel NF. Acrolein induces endoplasmic reticulum stress and causes airspace enlargement. PLoS One 2012; 7: e38038.

Hanaoka M, Ito M, Droma Y, Ushiki A, Kitaguchi Y, Yasuo M, Kubo K. Comparison of gene expression profiling between lung fibrotic and emphysematous tissues sampled from patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. Fibrogenesis Tissue Repair 2012; 5: 17.

Hanaoka M, Droma Y, Basnyat B, Ito M, Kobayashi N, Katsuyama Y, Kubo K, Ota M. Genetic variants in EPAS1 contribute to adaptation to high-altitude hypoxia in Sherpas. PLoS One 2012; 7: e50566.

花岡正幸. COPDに合併する肺高血圧症とは. medicina 第49巻第3号 第430頁～第432頁 2012年.

花岡正幸. 肺高血圧症の分類と診断. 呼吸器内科 第21巻第2号 第108頁～第112頁 2012年.

花岡正幸. 肺高血圧症診断と治療の進歩. 呼吸第31巻第6号 第525頁～第531頁 2012年.

立石一成、小泉知展、漆畑一寿、山本 洋、花岡正幸、久保恵嗣. 診断および治療経過を観察できた肺腺癌小腸転移の1例. 肺癌 第52巻第3号 第310頁～第314頁 2012年.

花岡正幸. 呼吸器内科 : EVIDENCE UPDATE 肺高血圧症. 呼吸器内科 第22巻第4号 第313頁～第319頁 2012年.

Voelkel . F N, Mizuno S, Yasuo M :Does drug-induced emphysema exist. Eur Respir J 42 :1464-1468 2013

久保恵嗣、弦間昭彦、酒井文和、徳田 均 : 薬剤性肺障害. 呼吸32(2) :116-125 2013

久保恵嗣、花岡正幸 : 【薬剤性肺障害の臨床】急性の経過を呈する薬剤性肺障害. 呼吸と循環61(4) :325-334 2013

花岡正幸 : 【内科診療にガイドラインを生かす】呼吸器疾患 薬剤性肺障害. Medicina50(11) :136-140 2013

2. 学会発表

伊東理子, 花岡正幸, 太田正穂, 小林信光, 徳田均, 平井一也, 巽浩一郎, 河野修興, 久保恵嗣. 薬剤性肺障害における分子遺伝学的検討. 第109回日本内科学会総会・講演会 2012年4月 京都市.

小林信光, 花岡正幸, 太田正穂, 牛木淳人, 伊東理子, 平井一也, 徳田均, 巽浩一郎, 河野修

興, 久保恵嗣. 薬剤性肺障害における分子遺伝学的検討. 第52回日本呼吸器学会学術講演会
2012年4月 神戸市.

小林信光, 花岡正幸, 太田正穂, 雲登卓瑠, 伊東理子, 勝山喜彦, 小林俊夫, 久保恵嗣. 高地肺水腫の分子遺伝学的検討. 第32回日本登山医学会学術集会 2012年6月 福岡市.

池田麻里子、市山崇史、立石一成、横山俊樹、牛木淳人、漆畑一寿、山本洋、花岡正幸、小泉知展、久保恵嗣 : ポスター発表 抗リウマチ薬による薬剤性肺炎の臨床的特徴 (当科で経験した薬剤性肺炎の臨床的検討～抗リウマチ薬による特徴を中心に)
第110回日本内科学会総会・講演会 2013年4月12日 - 13日 東京国際フォーラム 東京.

池田麻里子、市山崇史、立石一成、横山俊樹、牛木淳人、漆畑一寿、山本洋、花岡正幸、久保恵嗣 : ポスター発表 抗リウマチ薬による薬剤性肺炎の臨床的特徴
第53回日本呼吸器学会学術講演会2013年 4月19日 - 21日 東京国際フォーラム 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許登録

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他