

薬剤性間質性肺炎

千葉大学医学研究院細胞治療学(第2内科)
倉沢 和宏

はじめに

薬剤により、喘息、間質性肺炎、好酸球性肺炎、肺水腫、胸膜炎など様々な肺病変が起こりうる。このうち薬剤性間質性肺炎は、頻度は稀であるが、発症すると重篤で致死的になることも多く、その早期発見、早期治療が重要である。本稿は、薬剤性間質性肺炎の病態、特に発症機序から2つの病型がある点、それぞれの特徴、およびその対策について述べる。

間質性肺炎とは

間質性肺炎とは、肺の炎症の一種である。一般的な肺炎(細菌性肺炎など)では、炎症は空気の入る場所、肺胞で起こる。一方、間質性肺炎では、炎症は肺胞壁(肺毛細血管、肺胞上皮細胞と少数の間質細胞より構成されるガス交換の場)で起こり、炎症による壁肥厚のためにガス交換が障害される。この炎症のみの段階では病変は可逆的である。さらに炎症が遷延化すると、間質の線維芽細胞が増殖し、線維化が起こり、肺胞壁の肥厚、変形が誘導され、最終的には不可逆的な肺胞構造の破壊に至り、呼吸不全を起こす。したがって、可逆的な病変の時期に治療を開始することが重要である。

間質性肺炎は原因のはっきりしているものと不明なものがある。前者に含まれるものとして、吸入抗原によるもの(過敏性肺臓炎)、薬剤によるもの(薬剤性間質性肺炎)、放射線によるもの(放射線肺臓炎)などがある。後者には、膠原病に合併するも

の、あるいは原因不明なもの(特発性間質性肺炎)があり、これらが間質性肺炎の大多数を占める。原因にかかわらず、その臨床像は類似しているため、間質性肺炎をみたら薬剤性間質性肺炎の可能性を考える必要がある。

薬剤性間質性肺炎の病態

薬剤性間質性肺炎の病態としては、2つの機序が考えられている。一つは薬剤の細胞毒性によるもの、もう一つはアレルギー反応によるものである。この二つはその発症形式が異なり、その早期発見法も異なる(表1)

1)細胞毒性薬剤による間質性肺炎

細胞毒性によるものは主としてプレオマイシンなどの抗がん剤により起こる。薬剤あるいはその代謝産物が直

接肺血管内皮細胞、肺胞上皮細胞を障害することにより、肺血管透過性亢進、間質の浮腫、炎症細胞の遊走、活性化が起こり、肺胞壁の炎症が起こり最終的には肺線維症をきたす。一般的にこれら薬剤による間質性肺炎は薬剤の長期投与により起こることが多く、その発症は比較的遅いことが多い。

細胞毒性薬剤による間質性肺炎発症頻度と薬剤総投与量は正の相関を示す。例えば、プレオマイシンでは総投与量が450-600mg以上で発症率が增大する。また、加齢、放射線照射、高濃度酸素吸入で発症が高率になることが知られている。したがって、細胞毒性による間質性肺炎は、薬剤投与量、患者の治療法によりその発症が予想され、発症予防、早期発見のための検査などの対策をとることが可能である。

表1 薬剤性間質性肺炎の病型

	細胞障害性間質性肺炎	アレルギー性間質性肺炎
発症機序	細胞障害性	アレルギー性、(免疫変調)
発症	緩徐	急速
投与から発症期間	比較的長い	様々
発症予想	可能	不可能
症状	息切れ(労作時)、咳	発熱、咳、呼吸困難
早期発見のための方法	肺機能検査(肺拡散能) レントゲン、CT KL-6 患者指導	患者指導 (症状が出現したら直ちに医療機関を受診)
主な薬剤	抗がん剤(プレオマイシン、ペプロマイシン、プスルファン、シクロフォスファミドなど)	抗生物質(テトラサイクリン系、ペニシリン系、セフェム系、ニューキノロン系など) 抗不整脈剤(アミオダロン) 抗リウマチ薬(金製剤、メトレキサート) インターフェロン 漢方薬(小柴胡湯)

2) アレルギー反応による間質性肺炎

薬剤を抗原とするアレルギー反応による障害で、主としてⅠ型、Ⅱ型反応が関与していると考えられている。また、一部の薬剤(サイトカイン、免疫賦活剤)は免疫反応を変調させることにより間質性肺炎を引き起こすことも考えられている。アレルギー性反応による間質性肺炎は、感作される期間が必要であるが、比較的早期に発症する。抗菌剤、消炎鎮痛剤などは1~2週間で、漢方薬、インターフェロンなどは2カ月程度で発症する。

これらアレルギー反応による間質性肺炎の特徴は、その発症が急速に起こる点である。症状が出現後、数日中に呼吸不全が進行し人工呼吸器管理を要することもありうる。最近、話題のゲフィチニブ(イレッサ®)による間質性肺炎もアレルギー性の要素もあると考えられる。

アレルギー性間質性肺炎を起こす薬剤はすべての薬剤がなりうる。頻度の多い薬剤としてアミオダロン、ゲフィチニブ、メトトレキサート、インターフェロン、金製剤、小柴胡湯などがあり、これらを投与する際には、呼吸器症状が出現した場合は直ちに医療機関を受診するように指導することが重要である。

間質性肺炎の臨床像

間質性肺炎は、発熱、呼吸困難、痰を伴わない咳(乾性咳嗽)で発症することが多く進行性の労作時呼吸困難を示す。理学所見では捻髪音(断性ラ音)を聴取する。

胸部レントゲン像では間質性のすりガラス陰影がみられる。時に斑状影、浸潤影を伴うこともある。

検査所見では肺拡散能(DLCO)の低下、ついで動脈血酸素分圧の低下が認められ、進行すると拘束性換気障害(肺活量の低下)が認められ

る。血液所見では、白血球の増加、LDH、CRPの上昇があるが特異的なものではない。最近、臨床応用されているKL-6は、肺胞壁の線維化、構造変形のマーカーとして間質性肺炎の活動性を反映し、細胞毒性間質性肺炎の予知マーカーとして注目を集めている。

なお、これら臨床像は間質性肺炎に共通するものであり、薬剤性間質性肺炎特異的なものはない。患者が呼吸器症状を訴えた場合(特に起こりやすい薬剤を服用している場合)には、薬剤性間質性肺炎を疑う必要がある。また、細胞毒性間質性肺炎を起こす薬剤を服用している場合には定期的にレントゲン、肺機能検査、KL-6などの検査をおこない早期発見に努めるべきである。

間質性肺炎を起こしうる薬剤

前述したように細胞障害性を起こすものとアレルギー性に起こすものがある。特に後者はすべての薬剤により起こる可能性がある。間質性肺炎の原因薬剤としては、抗がん剤が最も多い。特にプレオマイシン、ペプロマイシンなどは細胞障害性で数~10%前後の患者に間質性肺炎が発症する。最近ではアレルギー性機序により間質性肺炎を起こす薬剤の報告が増加している。特にインターフェロン、漢方薬、抗不整脈剤(アミオダロン)、抗リウマチ薬(金製剤、メトトレキサート)、抗生物質、一部の抗がん剤(ゲフィチニブなど)は急速な間質性肺炎の発症に注意すべきである。なお、インターフェロンによる間質性肺炎の半数が小柴胡湯との併用によ

り発症しており、この2剤の併用は禁忌である。

診 断

間質性肺炎患者をみた場合、薬剤性のものを疑うことが重要である。確定診断法はない。薬剤使用歴、他の疾患の除外などによりおこなう。薬剤リンパ球刺激試験(DLST)は、感度は高いが特異度は低く、参考にはなるが、診断の決め手にはならない。再暴露試験は理論上もっとも有用であるが、これらにより致死的な病態を起こす可能性が高く、おこなうべきではない。

治 療

薬剤性間質性肺炎の治療の原則は原因薬剤の中止である。軽度の間質性肺炎は原因薬剤の中止のみで改善することもある。重篤な間質性肺炎、薬剤中止により改善しない場合にはステロイド療法が有効である。特に早期のもの、肺胞壁の炎症のみであった場合ほど反応が良い。これら治療と平行して酸素療法、呼吸管理、感染予防をおこなう。

おわりに

薬剤性間質性肺炎は早期発見、治療が重要である。そのためには、病態を理解し、細胞障害性間質性肺炎を起こす薬剤使用者には定期検査による早期発見、アレルギー性間質性肺炎を高頻度で起こす薬剤使用者には症状出現時に直ちに医療機関を受診するような指導が重要である。

【参考文献】

- 1) Pulmonary disease caused by toxins, drugs, and irradiation. In: Frase Rs, Muller NL, Colman N, Pare PD, editors, Diagnosis of diseases of the chest. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999:2517-2592.
- 2) Ozkan M, Dweik RA, Ahmad M: Drug-induced lung disease, Cleav Clinic J Med, 68, 782-795, 2001
- 3) 伊藤利治、吉田 聡: 薬剤性肺障害の診断と治療. 治療, 85:105-111, 2003