



間質性肺炎

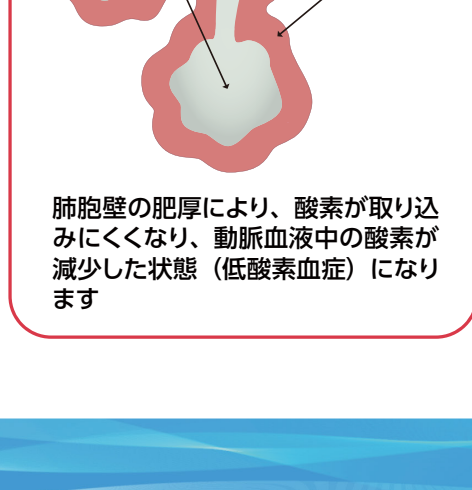
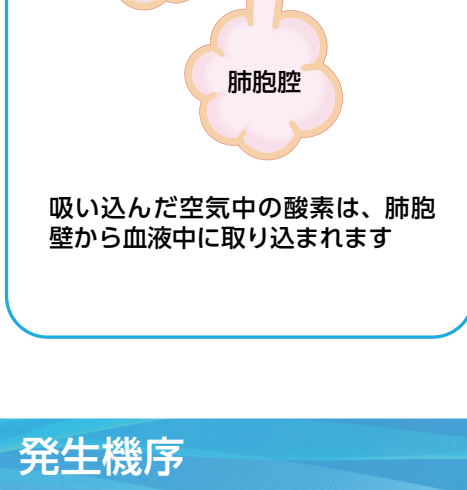
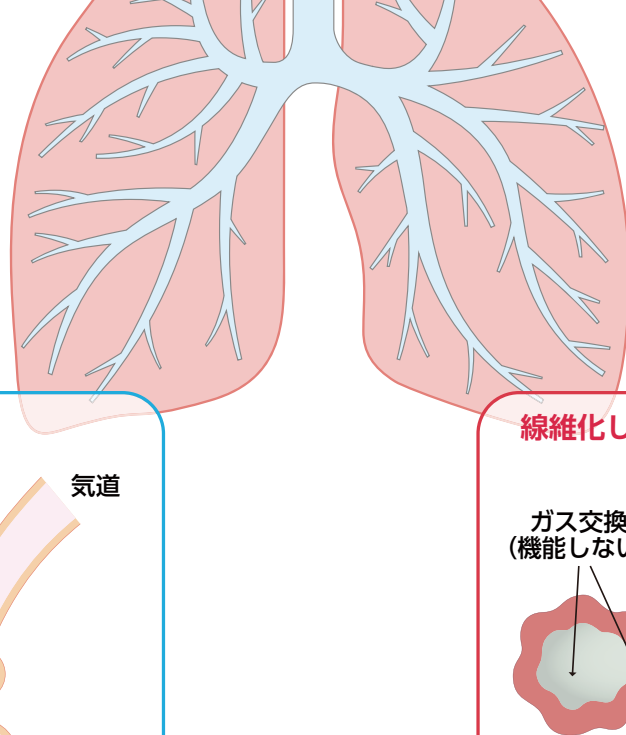
監修：桑野 和善 先生

(国際医療福祉大学 医学部 呼吸器内科学 教授)

疾患概念

間質性肺炎は、炎症や線維化によって肺胞の壁(肺胞壁)が厚くなり、換気血流不均等や拡散障害によって酸素が取り込みにくくなる病気です。

症状が一時的で治る場合もありますが、進行して肺線維症(肺が線維化を起こして硬くなってしまった状態)になる場合もあります¹⁾。



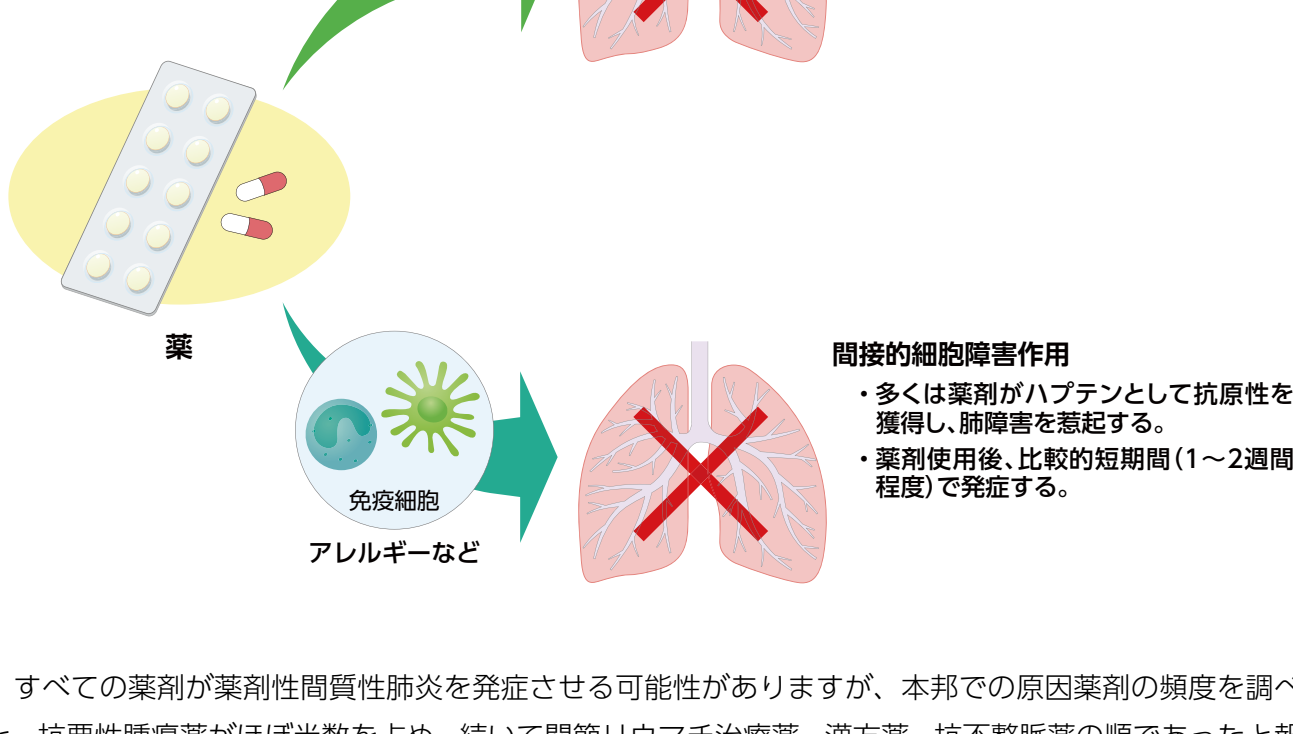
発生機序

薬剤性間質性肺炎の発症機序、病態生理については、一部の薬剤を除いて十分にはわかっていません。

漢方薬での間質性肺炎は、アレルギーにより発現する見方が主流になっていますが、漢方薬特有の発症機序は報告されていません。

生薬としてはオウゴンが間質性肺炎の原因の一部になっているという報告がありますが²⁾³⁾、オウゴンが含まれない漢方薬での報告もあり、漢方薬による間質性肺炎がオウゴンによるものとの特定はなされておりません。

薬剤性間質性肺炎の発生機序は、下記の2つの機序が考えられています¹⁾。



すべての薬剤が薬剤性間質性肺炎を発症させる可能性がありますが、本邦での原因薬剤の頻度を調べると、抗悪性腫瘍薬がほぼ半数を占め、続いて関節リウマチ治療薬、漢方薬、抗不整脈薬の順であったと報告されています¹⁾。

一般的な症状¹⁾

自覚症状

咳(特に乾性咳嗽)、息切れ、発熱などがみられます。また、発疹を伴うこともあります。

身体所見

胸部でfine crackles(捻髪音)を聴取することが多くあります。呼吸不全が高度の場合は、チアノーゼ、頻呼吸、補助呼吸筋の使用がみられます。

診断

薬剤投与中に、乾性咳嗽、労作時呼吸困難などが出現し、胸部X線写真で新たな陰影が出現した場合、薬剤性の間質性肺炎を疑うことが重要です。

また、薬剤中止後に、自然経過で改善がみられれば、薬剤性間質性肺炎を診断する根拠となります。その他、以下の検査を実施します¹⁾。

血清マーカーを測定	間質性肺炎の血清マーカーであるKL-6、SP-Dなどを測定します。
胸部X線写真、CT検査(HRCT)の実施	胸部X線写真、CT検査を実施し、必要であれば気管支肺胞洗浄(BAL)、経気管支肺生検(TBLB)なども施行します。 ※画像所見も含め、BAL所見、組織所見において薬剤性間質性肺炎に特徴的なものはないが、感染症の否定や診断・治療方針決定の参考となる。
詳細な問診	薬剤の関与を明らかにするためには、薬剤の投与時期、期間と、間質性肺炎発症との関連について詳細に問診を行うことが最も重要です。

薬剤性間質性肺炎と判別が必要な疾患と判別方法

▶判別が必要な疾患

実臨床では、下記疾患との判別が困難であるとされています¹⁾。

間質性肺炎を起す原疾患の増悪	特異性間質性肺炎、関節リウマチ、皮膚筋炎・多発筋炎、全身性エリテマトーデス、強皮症、混合性結合組織病、シェーグレン症候群など膠原病に合併した間質性肺炎、過敏性肺炎など。
薬剤性でない新たな間質性肺炎の発症	急性間質性肺炎、特異性器質性肺炎、特異性非特異性間質性肺炎などの特異性間質性肺炎。過敏性肺炎、リンパ脈管筋腫症、サルコイドーシスなど。
感染症	ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、非定型肺炎(マイコプラズマ、クラミジアなど)。細菌性肺炎(レジオネラ肺炎などを含む)、真菌症など。
その他の疾患	心不全による肺水腫、浸潤性粘液性腺癌(肺上皮癌)、癌性リンパ管症等の悪性腫瘍、肺胞蛋白症など。

▶判別方法

薬剤服用と間質性肺炎発症の関連を詳細に聴取することが最も重要なポイントです。その他、喀痰検査や、血液検査などが有用です¹⁾。

問診	細菌・ウイルス検査
薬剤性以外の間質性肺炎を除外するために、環境曝露や職業症、膠原病を示唆する症状・身体所見の有無などをチェックする。	感染症を鑑別するために、必要に応じて喀痰検査(一般細菌、ニューモシスチスなど)、尿中抗原(レジオネラなど)、β-D-グルカン、サイトメガロアンチゲネミアなどの検査を実施する。
画像検査、血液検査など	気管支鏡検査
胸部X線写真・胸部CT(HRCT)などの画像検査に加え、血液検査(血算、白血球分画、CRP、KL-6、SP-D、BNPなど)、呼吸機能検査なども実施する。	可能であれば気管支肺胞洗浄(BAL)、経気管支肺生検(TBLB)を行う。肺感染症、悪性腫瘍など、その他の肺疾患の鑑別や確定診断につながる有用な情報が得られることがある。

治療方針¹⁾

1. 原因と推測される薬剤を中止することが第一です。
2. 薬剤を中止しても改善しない場合、あるいは呼吸不全を呈する症例では、副腎皮質ステロイド投与が考慮されます。
重症の呼吸不全を呈する症例には、メチルプレドニゾロン(1g/日、3日間)のパルス療法などの大量ステロイド投与を行います。

早期発見のポイント¹⁾

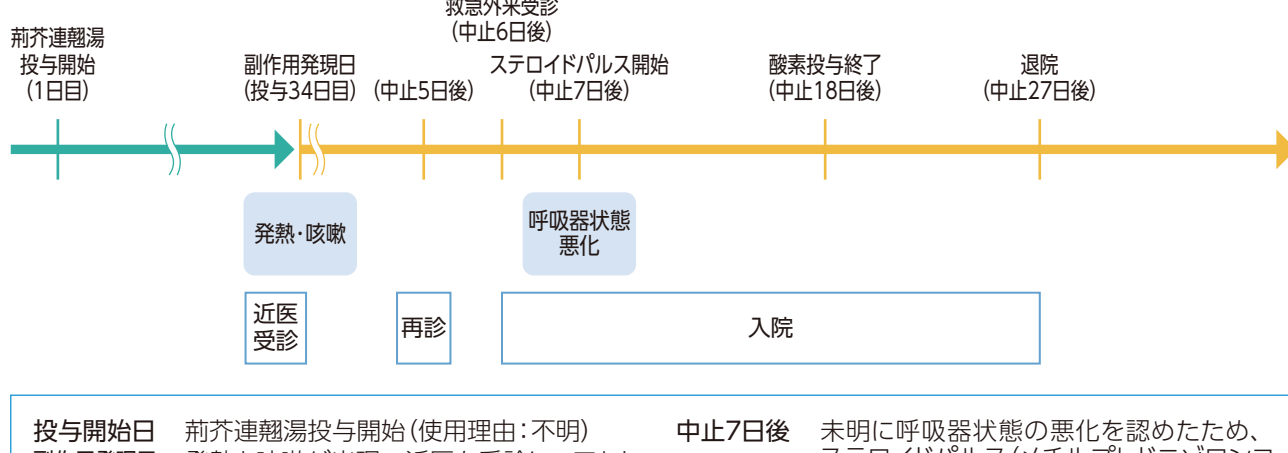
薬剤服用後、患者様が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳嗽などを訴えた場合は、間質性肺炎の発症を疑ってください。

- ・ただちに、血液検査を行い、CRPなどの炎症所見に加え、KL-6、SP-Dなどの間質性肺炎の血清マーカー値を測定すると同時に、動脈血酸素飽和度の測定や胸部X線写真の撮影を行ってください。
- ・胸部X線写真において異常を認めた場合は、陰影の性状や広がりなどを評価するために、積極的な胸部CTの撮影が有用です。
- ・原疾患の増悪や、感染症などとの鑑別のために、気管支肺胞洗浄(BAL)や経気管支肺生検(TBLB)などが有用です。

参考資料

- 1) 厚生労働省, 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症). 平成18年11月(令和元年9月改定)
- 2) 寺田真紀子ほか. 医療薬. 2002; 28 (5) , p.425-434.
- 3) 大田健ほか. 日医雑誌. 2006; 134 (11) , p2156-2160.

症例経過(社内資料より)



投与開始日	前芥連翹湯投与開始(使用理由: 不明)	中止7日後	未明に呼吸器状態の悪化を認めたため、ステロイドパルス(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1g×3)を行った。以降、呼吸状態の改善を認めた。
副作用発現日(投与34日後)	発熱と咳嗽が出現。近医を受診し、アセトアミノフェン、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、L-カルボシステインを処方され、様子を見ていたが症状の増悪を認めた。	中止14日後	プレドニゾロン30mg×6日実施。
中止5日後	再診。胸部X線、採血を実施。夕方当院救急外来を受診。両側肺野に浸潤影SPO ₂ 80% (room air) で入院加療することとなった。胸部CTにもびまん性のすりガラス状陰影、小葉間隔壁の肥厚を認め、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、カリニ肺炎、薬剤性肺炎、間質性肺炎急性増悪が疑われ、抗がん剤の投与を開始。ステロイド投与は翌日に気管支ファイバースコープ(BF)を行う予定であったため、この日の投与は見送った。	中止18日後	酸素投与終了。気管支鏡検査施行し、CD4/CD8比の低下、経気管支肺生検(TBLB)ではBOOP様の所見を認めていた。
中止6日後		中止27日後	退院。

臨床検査値	中止6日後	中止7日後	中止13日後	中止22日後
白血球数(/mm ³)	12,600	11,600	6,600	7,100
LDH (IU/L)	577	500	245	210
KL-6 (U/mL)	—	342	—	—
SP-D (ng/mL)	—	110	—	—
CRP (mg/dL)	27.4	—	—	—

免疫血清検査	中止6日後	中止7日後	血液ガス	中止7日後	中止26日後
抗核抗体	陰性	—	PaCO ₂ (torr)	28	41
RAテスト	陰性	—	PaO ₂ (torr)	68	101
抗DNA抗体	陰性	—	HCO ₃ (mEq/L)	17	27.4
抗SS-A/Ro抗体	—	陰性			
抗SS-B/La抗体	—	陰性			

重大な副作用として「間質性肺炎」の注意喚起がされている当社製品

TJ-3	ツムラ乙字湯エキス顆粒(医療用)	TJ-57	ツムラ温清飲エキス顆粒(医療用)
TJ-8	ツムラ大柴胡湯エキス顆粒(医療用)	TJ-62	ツムラ防風通聖散エキス顆粒(医療用)
TJ-9	ツムラ小柴胡湯エキス顆粒(医療用)	TJ-68	ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(医療用)
TJ-10	ツムラ柴胡桂枝湯エキス顆粒(医療用)	TJ-76	ツムラ竜胆瀉肝湯エキス顆粒(医療用)
TJ-11	ツムラ柴胡桂枝乾姜湯エキス顆粒(医療用)	TJ-88	ツムラ二朮湯エキス顆粒(医療用)
TJ-12	ツムラ柴胡加竜骨牡蛎湯エキス顆粒(医療用)	TJ-90	ツムラ清肺湯エキス顆粒(医療用)
TJ-14	ツムラ半夏瀉心湯エキス顆粒(医療用)	TJ-96	ツムラ柴朴湯エキス顆粒(医療用)
TJ-15	ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒(医療用)	TJ-100	ツムラ大建中湯エキス顆粒(医療用)
TJ-19	ツムラ小青竜湯エキス顆粒(医療用)	TJ-104	ツムラ辛夷清肺湯エキス顆粒(医療用)
TJ-20	ツムラ防己黃耆湯エキス顆粒(医療用)	TJ-107	ツムラ牛車腎氣丸エキス顆粒(医療用)
TJ-29	ツムラ麦門冬湯エキス顆粒(医療用)	TJ-109	ツムラ小柴胡湯加桔梗石膏エキス顆粒(医療用)
TJ-41	ツムラ補中益気湯エキス顆粒(医療用)	TJ-111	ツムラ清心蓮子飲エキス顆粒(医療用)
TJ-50	ツムラ荊芥連翹湯エキス顆粒(医療用)	TJ-113	ツムラ三黄瀉心湯エキス顆粒(医療用)
TJ-51	ツムラ潤腸湯エキス顆粒(医療用)	TJ-114	ツムラ柴芩湯エキス顆粒(医療用)
TJ-54	ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)	TJ-121	ツムラ三胡黄芩湯エキス顆粒(医療用)
TJ-56	ツムラ五淋散エキス顆粒(医療用)		

なお、上記以外の漢方製剤でも起こることがあります。

間質性肺炎の当社における[安全性情報収集\(GVP\)データからの集計結果](#)もご確認いただけます。その他、[製品の安全性ページ](#)も合わせてご活用ください。