

第73回総会会長講演

薬 剤 に よ る 肺 障 害
(薬剤肺炎)

近 藤 有 好

国立療養所西新潟中央病院呼吸器科

The 73rd Annual Meeting President Lecture

DRUG-INDUCED PNEUMONITIS

Ariyoshi KONDO*

Drug can cause various types of lung damages, with drug-induced pneumonitis (including acute interstitial pneumonia, usual interstitial pneumonia, desquamative interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia, bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, eosinophilic pneumonia and hypersensitivity pneumonitis) being the most important among them. The incidence and the causative agents of drug induced pneumonitis have varied over time. Before 1980, anticancer agents and gold salts were the main drugs, and the number of causative drugs (61) and case reports was small. Recently, pneumonitis has increasingly been caused by Chinese herbal medicines, antibiotics, chemotherapy agents, anti-inflammatory drugs, analgesics, cytokines, and gold salts, and the number of case reports and drugs involved (177) has increased.

Drug-induced pneumonitis has characteristics that depend on the causative agent. Review of our patients and reports in Japan revealed the following. Pneumonitis caused by anti-inflammatory drugs, analgesics, and antibiotics generally develops at 1-2 weeks after starting administration, and bronchoalveolar lavage and histologic examination of lung biopsies reveals the features of eosinophilic pneumonia. Such pneumonitis is associated with a high frequency of a positive drug lymphocyte stimulation test (DLST), and has a good outcome. Conversely, with pneumonitis caused by anticancer and immunosuppressive agents, the onset is often delayed and the disease has features of diffuse interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis. The frequency of a positive DLST is low, and the outcome is generally poor. Pneumonitis induced by Chinese herbal medicines, gold salts, and antituberculosis agents has intermediate features between the above two types: i.e., it develops after 2-3 months or six months (gold salts), and resembles either eosinophilic pneumonia, BOOP or interstitial pneumonia.

For *in vitro* identification of causative drugs, the DLST and the leukocyte migration inhibition test (LMIT) are generally used. The latter test is superior in sensitivity, suggesting that the mechanism of this test involves cytokines such as IL-1 α , IL-1 β , IL-2, TNF- α , and IL-8.

別刷り請求先:

近藤 有好

国立療養所西新潟中央病院呼吸器科
〒950-2085 新潟市真砂1-14-1* From the Department of Respiratory Medicine, National Sanatorium Nishi-Niigata-Chuo-Byoin, 1-14-1 Masago, Niigata-shi, Niigata 950-2085 Japan.
(Received 24 Nov. 1998)

Key words : Drug-induced pneumonitis, Drug lymphocyte stimulation test (DLST), Leukocyte migration inhibition test (LMIT), Bronchoalveolar lavage (BAL)

キーワードズ : 薬剤肺炎, 薬剤リンパ球刺激試験, 白血球遊走阻止試験, 気管支肺胞洗浄

はじめに

薬剤はいろいろなかたちで肺を障害し得る。喘息, 好酸球性肺炎, びまん性間質性肺炎, SLE, 胸膜炎, 肺門リンパ節腫大, 呼吸抑制などいろいろな病態が起こりうる障害として記載されている。これらは薬物による直接的な肺障害であるが, この他にも例えばステロイド剤による細菌性肺炎の誘発や, リファンピシン (RFP) によるステロイド依存性喘息の悪化など薬剤間の相互作用による薬剤血中濃度の変化に起因する二次的な肺障害もある。しかし, これらの病態の中で最もしばしば遭遇しかつ重要な病態は, びまん性間質性肺炎や好酸球性肺炎の病態を呈するいわゆる薬剤肺炎である。

薬剤肺炎の疫学

薬剤肺炎の定義は必ずしも明確でない。ここでは, 「薬物の経口あるいは非経口投与により, 胸部 X 線像や肺 CT 像にびまん性または散在性に粒状影 (スリ硝子状

影), 粒状網状影, 斑状影や浸潤性陰影などの異常陰影が出現し, 急性または慢性びまん性間質性肺炎, 好酸球性肺炎, 閉塞性細気管支炎を伴う器質性肺炎, 分類不能な間質性肺炎, 過敏性肺炎などの病理像を呈するもの」とする。このような薬剤肺炎がどの程度に存在するかは本症の診断が必ずしも容易でなく, かつ本症の総ての症例が報告されている訳ではないことからその推定は困難であるが, びまん性散在性陰影を呈する間質性肺疾患の 1.4%¹⁾, あるいは 1.9%²⁾ であり, 入院患者の約 0.06% あるいは 0.73% を占めるといわれる³⁾。

薬剤肺炎の疫学は, いうまでもなく使用される薬剤の頻度や種類によって異なり, 時代によって変遷がみられる。年代を 1980 年以前, 1981 年から 1990 年, 1991 年から現在までに分けてみると, 1980 年以前は起因薬剤の種類も少なく 61 種類程度で, 抗癌剤特に Bleomycin によるものがほとんどであったが, 1981 年から 1990 年の 10 年間では 105 種類と増加し, 現在では 177 種類以上に及んでいる。報告症例数も 1980 年以前に各種研究会などで報告さ

表 1 薬剤肺炎の原因とその変遷

	抗 癌 剤	金 製 剤	抗生物質・ 化学療法剤	抗 結 核 剤	漢 方 薬
～1980年	225 (196例は bleomycin)	44	9	1	0
1981年～1990年	66	46	54	7	3
1991年～	40	17	49	9	78

漢方薬 + インターフェロン	インターフェロン	抗リウマチ剤	消炎鎮痛剤	向神経薬	降 圧 剤	そ の 他
0	0	0	0	1	2	14
0	3	4	10	10	3	12
22	31	18	30	8	2	34

合 計
326
218
338

表2 薬剤肺炎出現までの投与期間と投与量

	金製剤	抗生物質	抗結核剤	消炎鎮痛剤
n=	51	48	7	16
投与期間(日)	163.4±121.1	10.7±6.8	102.6±131.7	4.2±4.0
投与量(mg)	655.9±618.6	13,111.3±21,690	20,766.7±23,223.5	2,191.7±942.6
Peplomycin	Methotrexate	Etoposide	Cyclophosphamide	Busulfan
25	12	2	12	5
42.4±24.7	67.3±32.6	287.5±109.6	363.3±734.5	702.0±406.7
125.4±77.9	326.2±289.8	7,630±2,236.5	21,091.7±38,268.5	1,617.2±1,524.1
D-penicillamine	Bucillamine	漢方薬	漢方薬+インターフェロン	
2	10	36	12	
630.0±42.4	88.5±23.3	65.7±64.6	62.1±39.8	
106,200.0±89,532.8	17,950.0±5,409.8	2,912,569±14,525,699	244,400,000±181,141,565	
インターフェロン				
11				
63.4±47.8				
138,800,103±151,996,825				

注：漢方薬+インターフェロンおよびインターフェロンの投与量は単位で記載。

れた Bleomycin 肺炎196例を除外すれば、それぞれ130例、218例、338例で、年々増加の傾向にあり、特に1991年以降の増加が顕著である。また、起因薬剤の種類も1980年以前は抗癌剤(Bleomycin)や金製剤が多かったが、それ以降は抗生物質・化学療法剤、金製剤、消炎鎮痛剤などが増加し、最近では漢方薬、インターフェロン、抗生物質・化学療法剤、消炎鎮痛剤などの報告が目立ち、原因の多様化が見られる(表1)。薬剤肺炎の出現頻度は多くの薬剤では1%以下であるが、中には10%以上の出現頻度を示す薬剤もある。

薬剤肺炎の臨床像

起因薬剤が多いため個々の薬剤について述べることは出来ないが、薬剤によって若干の特徴がみられる。

【発症までの投与期間と投与量】 薬剤肺炎出現までの薬剤の投与期間と投与量を、記載の明らかな本邦例について表2に示した。最近増加の傾向にある消炎鎮痛剤や抗生物質による薬剤肺炎は、投薬開始から1-2週間で発症することが多く、漢方薬やインターフェロンは2カ月内外、抗結核剤は3カ月程度、金製剤は平均5-6カ月であった。抗癌剤の中では Peplomycin と Methotrexate が1-2カ月に比較的早く出現したが、Cyclophosphamide は1年程度、Busulfan はそれよ

り長く2年近くであった。しかし、これらはあくまでも平均値であり、標準偏差(SD)の大きさでも分かるように、より早期に出現することもまた逆に遅く発症する場合もあることは留意すべきである。

【薬剤肺炎の臨床症状と臨床検査所見】 薬剤肺炎全般にみられる症状は、発熱、咳嗽、息切れなどで、それぞれ75%、77.2%、91.1%にみられた(表3)。皮疹も8.9%に認められたが、皮疹は金製剤で最も多く、次いで消炎鎮痛剤、抗生物質であった。また臨床検査値では、白血球数、好酸球%の増加、赤沈の亢進、CRP値の上昇、GOT、GPT、LDH、r-GTP値などの増加、%VC、%DLco、PaO₂の低下などがみられたが、これらは薬剤によって若干の差があり(Kruskal-Wallis test, multiple comparison methods)、白血球数は消炎鎮痛剤、抗生物質、抗癌剤などで、好酸球%は抗生物質、抗リウマチ剤、消炎鎮痛剤で増加がみられ、CRP値は同様に消炎鎮痛剤や抗生物質で増加傾向が認められた。しかし、いずれも原疾患の影響も考慮する必要があるので、解釈には慎重を要しよう。

【気管支肺胞洗浄(BAL)所見】 びまん性肺疾患の病態を解明する手段としてBALは有用な検査法であるが、薬剤肺炎ではリンパ球や好酸球の増加、CD4/CD8比の低下など異常を示す場合が多く、それらは薬剤によって

表3 薬剤肺炎の臨床症状ならびに臨床検査所見

	発熱	咳嗽	息切れ	皮疹	白血球数	好酸球 (%)
n=	272	228	269	516	173	157
出現頻度 (%)	75.0	77.2	91.1	8.9	9224.5±4905.0	8.7±15.4
p-value*	p<0.01	n.s	n.s	p<0.01	p<0.05	p<0.05
赤沈 mm/h	CRP	ALP	GOT	GPT	LDH	r-GTP
125	149	72	114	114	125	53
55.2±35.7	6.8±7.3	207.1±154.5	48.8±42.1	49.4±75.0	534.9±280.4	78.1±79.6
n.s	p<0.01	n.s	p<0.05	p<0.05	n.s	n.s
%VC	FEV _{1.0%}	%DL _{CO}	PaO ₂	PaCO ₂		
83	81	50	184	145		
72.1±20.2%	82.0±10.8%	55.8±15.8%	59.1±15.5 Torr	35.3±6.5 Torr		
p=0.097	n.s	n.s	p<0.01	n.s		

* 各薬剤肺炎間での差の有無を示す。

Kruskal-Wallis test, multiple comparison methods

表4 薬剤肺炎の気管支肺胞洗浄 (BAL) 所見

(1)

	Ntr%	Lym%	Eos%	CD4/CD8
n=	72	85	76	80
mean±SD	8.8±9.9%	38.7±24.4%	12.2±20.1%	1.3±1.6
p-value*	n.s	n.s	p<0.05	p<0.01

* 各薬剤肺炎間での差の有無を示す。

Kruskal-Wallis test, multiple comparison methods

若干の特徴がみられた。表4は薬剤肺炎全体のBAL所見を示したものである。好中球%, リンパ球%, 好酸球%はともに増加を示し, 好酸球%とCD4/CD8で薬剤間の有意差が認められた (Kruskal-Wallis test, multiple comparison methods)。すなわち好酸球%は消炎鎮痛剤や抗生物質で増加傾向がみられ, CD4/CD8は漢方薬や漢方薬+インターフェロン, 抗リウマチ剤などで平均値が1.0以下の低値を示した。また総細胞数, 好中球%, リンパ球%, 好酸球%, CD4/CD8間での関連をみると, リンパ球%と好酸球%の間には負の相関が認められ (n=72, r=-0.3938, p<0.001) (図1), リンパ球の増加を主とするものと好酸球の増加が著しい群が存在していた。さらにBAL分画の各正常値 (非喫煙者) をリンパ球10.69±6.99%, 好酸球0.27±0.64%, 好中球0.94±1.31%とし⁴⁾, 正常上限を+2SDの24.7%, 1.55%, 3.56%とすると, 薬剤肺炎全体ではリンパ球%は89例中60例 (67.4%), 好酸球79例中52

例 (65.8%), 好中球は76例中46例 (60.5%) で増加し, CD4/CD8が1.0以下を示す症例は84例中50例 (59.5%) に認められた。個々の薬剤では, 消炎鎮痛剤と抗生物質が好酸球%の増加を示す症例の頻度が高く, リンパ球%は抗リウマチ剤や漢方薬で多く, 金製剤がこれに次いだ (表5)。以上の所見は, 消炎鎮痛剤と抗生物質による肺炎は好酸球性肺炎, 抗リウマチ剤と漢方薬による肺炎は間質性肺炎, 金製剤はその中間のパターンをとる場合の多いことを示している。その他BAL施行例は少ないが, 抗癌剤のetoposideやインターフェロンでもリンパ球%の増加する症例が認められた。このように薬剤に対する肺の反応は薬剤によって微妙に異なり, その差は薬剤肺炎発症機序の差, ひいては組織像や治療効果の差として表れる可能性が考えられた。

薬剤肺炎の病理像

薬剤肺炎の病理組織学的所見はこれまでもいろいろ

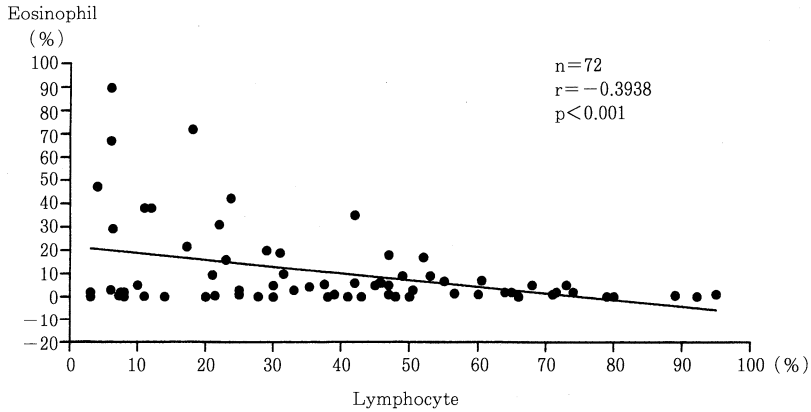


図1 薬剤肺炎の気管支肺胞洗浄所見
リンパ球と好酸球

表5 薬剤肺炎の気管支肺胞洗浄 (BAL) 所見
(2)

	漢方薬	金製剤	抗生物質	抗リウマチ剤	消炎鎮痛剤
好中球% n= mean±SD 陽性率	22 10.8±10.6 77.3%	10 9.7±12.2 50.0%	7 2.0±2.2 28.6%	6 4.2±4.3 50.0%	13 10.0±10.5 61.5%
リンパ球% n= mean±SD 陽性率	22 43.2±16.4 90.9%	13 37.4±27.7 61.5%	9 35.0±35.5 33.3%	7 40.8±8.2 100%	15 33.5±25.2 53.3%
好酸球% n= mean±SD 陽性率	22 4.4±5.3 54.5%	11 5.5±7.8 63.6%	10 23.5±28.5 80.0%	6 2.3±2.5 33.3%	15 29.8±28.9 100%
CD4/CD8 n= 1.0以下	22 77.3%	12 75.0%	7 42.9%	8 75.0%	14 35.7%

陽性率：正常上限以上を示す症例の頻度
 正常上限：1) Ntr ≥3.56%
 2) Lym ≥24.7%
 3) Eos ≥1.55%

な表現で記載されてきた^{5)~8)}が、これらをまとめてみると表6に示すように、1) 非心原性肺浮腫 (non-cardiac pulmonary edema), 2) 急性びまん性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia, AIP)/びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage, DAD), 3) 閉塞性細気管支炎を伴う器質化肺炎 (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP), 4) 好酸球性肺炎 (eosinophilic pneumonia, EP), 5) 慢性びまん性間質性肺炎・肺線維症 (usual interstitial

pneumonia, UIP), (desquamative interstitial pneumonia, DIP), (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP), 6) 肉芽腫形成 {過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis, HP), その他} に分類できる。その各々に属する薬剤も同時に示したが、同一薬剤でも異なる病理像を示す場合もあり、薬剤に対する反応は個体によっていろいろであることがうかがえた。このような病理像の他に、薬剤肺炎特に抗癌剤や免疫抑制剤による肺炎ではⅡ型肺胞上皮細胞の腫大増生、異型化な

表6 薬剤肺炎の病理像と起因薬剤

病理学的所見	起因薬剤
非心原性肺浮腫 Noncardiac pulmonary edema	Acetylsalicylic acid, Blood products, Chlordiazepoxide, Codeine, Cytosine arabinoside, Epinephrine, Ethchlorvynol, Haloperidol, Heroin, Hydrochlorothazide, Hyskon (dextran-70), Interleukin-2, Isoxsuprine, Lidocaine, Magnesium sulfate, Methadone, Methotrexate, Mitomycin-C, Nalbuphine, Naloxone, Nitrofurantoin (acute), Paraldehyde, Penicillin, Phenothiazines, Propoxyphene, Propranolol, Ritodrine, Salbutamol, Terbutaline, Tumor necrosis factor, Tricyclic antidepressants
急性びまん性間質性肺炎 Acute interstitial pneumonia (AIP) びまん性肺胞傷害 Diffuse alveolar damage (DAD)	Amiodarone, Amitriptyline, Azathioprine, BCNU, Bleomycin, Bucillamine, Busulfan, Captopril, CCNU, Colchicine, Cyclophosphamide, Diclofenac Goldsalts, Hexamethonium, Isoniazid, Melphalan, Methotrexate, Mitomycin-C, Nilutamide, Nitrofurantoin, Penicillamine, Procarbazine, Streptokinase, Sulfathiazole, Sulindac, Teniposide, Vinblastine, Zinostatin
閉塞性細気管支炎を伴う器質化肺炎 Bronchiolitis obliterans-organizing Pneumonia (BOOP)	Amiodarone, Bleomycin, Chlorzotocin, Cocaine, Cromolyn sodium, Cyclophosphamide, Gold salts, Hexamethonium, Mecamylamine, Methotrexate, Mitomycin C, Penicillamine, Phenytoin, Sulfasalazine, Tocainide, Radiation
好酸球性肺炎 Eosinophilic pneumonia (EP)	Ampicillin, AVC (vaginal) cream, Bleomycin, Captopril, Carbamazepine, Cefazolin, Cefmetazon, Cefotiam, Chlorpropamide, Cromolyn sodium, Doxycycline chloride, Imipramine, Latamoxef, Mephenesin, Minocycline, Naproxen, Nitrofurantoin, PAS, Phenylbutazone, Procarbazine, Prontosil, Propranolol, Pyrimethamine, Serrapeptase, Sulfasalazine, Tetracycline, 柴朴湯, 小柴胡湯
慢性びまん性間質性肺炎・肺線維症 Chronic interstitial pneumonia Usual interstitial pneumonia (UIP) Desquamative interstitial pneumonia (DIP) Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) Pulmonary fibrosis	Amiodarone, BCNU, Busulfan, Chlorambucil, Cyclophosphamide, Gold salts, Melphalan, Methotrexate, Methyl-CCNU, Nitrofurantoin, Peplomycin (Bleomycin), Phenytoin, Pindolol, Procarbazine, Sulfasalazine, Tocainide, Uracil mustard 漢方薬
肉芽腫形成 CIP + granulomas BOOP + granulomas Hypersensitivity pneumonitis (HP)	Acebutolol, Cromolyn sodium, Methotrexate, Procarbazine

表7 薬剤肺炎の死亡率

	金製剤	抗生物質	抗結核剤	消炎鎮痛剤	抗リウマチ剤
総数	87	57	10	24	9
死亡率	16	0	0	0	0
死亡率 (%)	18.4	0	0	0	0

Peplomycin	Methotrexate	Etoposide	Cyclophosphamide	Busulfan	抗癌剤全体
39	11	3	14	7	92
27	1	0	12	5	50
69.2	9.1	0	85.7	71.4	54.3

漢方薬	漢方薬+インターフェロン	インターフェロン
72	12	11
8	3	3
11.1	25.0	27.3

表8 薬剤肺炎のDLST陽性率

薬 剤	陽性率 (%)
抗癌剤	33.3
金製剤	72.7
漢方薬	67.6
漢方薬+インターフェロン	25.0
抗結核剤	85.7
抗生物質	58.0
消炎鎮痛剤	89.5
インターフェロン	20.0
全 例 (n=175)	66.9

どがみられ、診断にヒントを与えてくれることがある。自験例ならびに新潟県内の関連施設より戴いた症例でも、びまん性肺胞傷害 (DAD)、BOOP、好酸球性肺炎、分類不能な間質性肺炎、肺線維症などのパターンがみられた (組織像は省略)。

薬剤肺炎の予後

薬剤肺炎の治療には主としてステロイド剤が使用されるが、その予後は起因薬剤の種類によって異なる。例えば、予後の判定を死亡率でみると、抗生物質や抗結核剤、消炎鎮痛剤、抗リウマチ剤などでは死亡例がみられなかったが、漢方薬は11.1%、金製剤は18.4%、漢方薬+インターフェロンおよびインターフェロンはそれぞれ25%、27.3%とやや高く、抗癌剤では Peplomycin (69.2%)、Busulfan (71.4%)、Cyclophosphamide (85.7%)

が高死亡率を示し、予後不良であった (表7)。これを肺の組織学的所見や臨床所見と対比してみると、好酸球性肺炎のパターンを示す場合は予後良好であったが、慢性びまん性間質性肺炎や肺線維症のパターンをとる場合は予後不良であった。

起因薬剤の同定

薬剤肺炎の起因薬剤を同定することは必ずしも容易ではない。特に複数の薬剤を同時に使用している場合には、薬剤の同定は難しい。現在、起因薬剤の同定法として用いられている方法は、1) 誘発試験 (challenge test)、2) 薬剤 (による) リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test, DLST)、3) 白血球遊走阻止試験 (leukocyte migration inhibition test, LMIT)、4) 皮膚試験 (patch test)、5) その他、である。薬剤による誘発試験は危険性の問題から現在では偶然の場合を除き行われていない。また、皮膚試験も薬剤肺炎では有用性が低い。したがって、現在主として行われている方法は、コマーシャルベースで実施されている DLST と、2、3の施設で行われている LMIT である。

1) DLSTの陽性率：各種薬剤肺炎で実施された DLSTの陽性率を示したのが表8である。薬剤肺炎全体としての陽性率は66.9% (n=175)であったが、消炎鎮痛剤や抗結核剤、金製剤などの陽性率は比較的高く、次いで漢方薬、抗生物質などであった。抗癌剤やインターフェロンは低率であった。

2) DLSTとLMIT：同一薬剤に対する両者の陽性率を比較した成績は少ないが、LMITの陽性率はDLSTのそれに比べ高率で (宇野によれば被検90例中DLST

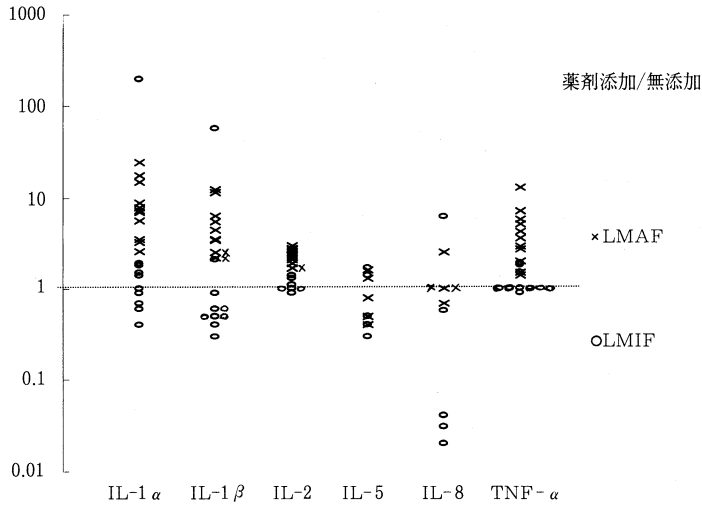


図2 白血球遊走阻止試験とサイトカイン
被験薬添加後の培養上清中サイトカインの変動

陽性42.2%, LMIF 陽性81.1%), 新潟県下の薬剤肺炎71例について行ったLMIFの成績では, 陽性率は85.9%であった⁹⁾。

3) LMIFの機序: 白血球遊走阻止試験では, 好中球の遊走を阻止する因子(leukocyte migration inhibitory factor, LMIF)と逆に遊走を促進する好中球遊走促進因子(leukocyte migration activating factor, LMAF)が存在し¹⁰⁾, β-ラクタム系薬剤では

LMAFが検出されることが多く, 漢方薬ではLMIFが多くみられた⁹⁾。患者リンパ球に起因薬剤を加え培養した上清中のサイトカインを測定すると, LMAF検出例ではIL-1α, IL-1β, IL-2, TNF-αは薬剤無添加の対照に比べ上昇することが多く, LMIF検出例では不変または軽度低下するに留まった。これに対して, IL-8はLMIF検出例で低下を示すものが多かった。また好酸球性肺炎のパターンを示した検討例が少なかった

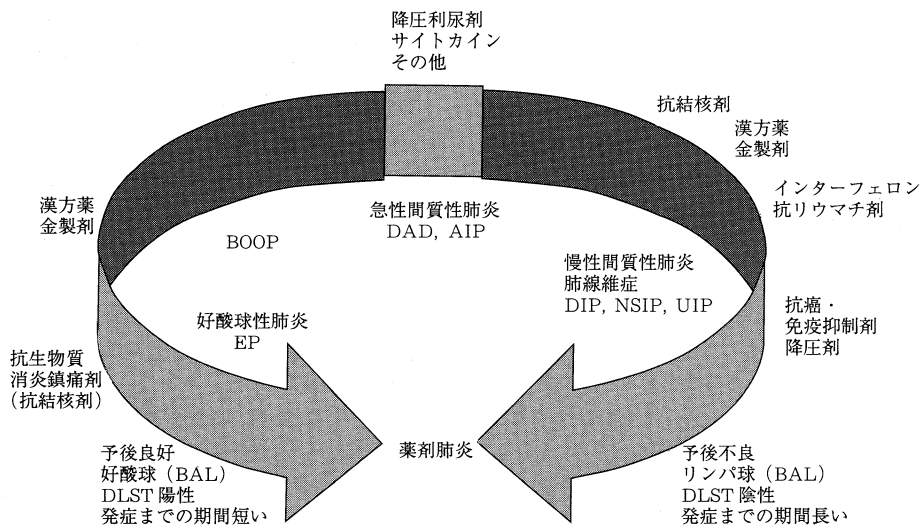


図3 薬剤肺炎の病態

ためか、IL-5は変動が少なく一定の傾向は見られなかった(図2)。少数例であるので断定はできないが、好中球の遊走促進にはIL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、TNF- α などが関与し、遊走阻止にはIL-8の低下が関与している可能性が示唆された。

おわりに

薬剤肺炎の疫学は使用される薬剤の種類や頻度で異なり、時代によって変わる。現在では漢方薬、抗生物質・化学療法剤、各種抗癌剤、金製剤、消炎鎮痛剤、サイトカインなどが主なる起因薬剤であるが、薬剤肺炎の報告数はますます増加し、起因薬剤の種類もいっそう多岐にわたりつつある。薬剤に対する肺の反応は、同一薬剤であっても個体により異なる反応を示す場合もあるが、起因薬剤によって若干の特徴もみられ、抗生物質や消炎鎮痛剤による場合は発症までの期間は短く、好酸球性肺炎のパターンをとることが多く予後は良好であった。これに対して抗癌・免疫抑制剤の多くは発症までの期間も長く、びまん性間質性肺炎・肺線維症のパターンをとり予後は不良である。漢方薬や金製剤、インターフェロン、抗結核剤などはその中間にあり、一部は好酸球性肺炎のパターンを他はびまん性間質性肺炎(NSIPなど)やBOOPパターンをとり、時に予後不良例もみられた(図3)。起因薬剤の同定法としてはDLSTとLMITがあり、陽性率はそれぞれ66.9%、85.9%であったが、起因薬剤によって陽性率に高低がみられることや、必ずしも免疫反応によらず薬剤自体の作用によって陽性を示す場合のあることなど検査法としての問題点が指摘されている。LMITの反応にはIL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、TNF- α 、IL-8などのサイトカインの関与が明らかとなったが、今後薬剤肺炎の発症機序と密接に関連するより新しい簡便な同定法の開発が必要であろう。

共同研究者：宇野勝次(水原郷病院薬剤科)、斎藤泰晴、市川卓郎、宮尾浩美、丸山倫夫、桶谷典弘、大野みち子、和田光一、土屋俊晶(国療西新潟中央病院)、鈴木栄一(新大第二内科)、原口通比古(新潟市民病院呼吸器科)、小林理(新潟県立中央病院内科)、吉嶺文俊(新潟県立妙高病院内科)、本間智子(済生会新潟第二病

院内科)、広沢利幸(舟江病院)

文 献

- 1) 石田喜義, 福地義之助, 矢野清隆, 他: 間質性肺疾患・全国調査例の検討. 厚生省特定疾患「間質性肺疾患」調査研究班昭和60年度研究報告書, 1986, 261-278.
- 2) 国立療養所中央共同研究「間質性肺疾患」研究班1989年調査成績より
- 3) 中川和子, 宮島真史, 安藤正幸: ワークショップ「医原性肺疾患—現況と対策」わが国における医原性肺疾患の現況. 日本呼吸器学会雑誌36(増刊号): 1998; 61.
- 4) 倉島篤行, 米田良蔵: 非喫煙健常人のBAL所見, 「気管支肺胞洗浄[BAL]法の臨床ガイドライン」, 田村昌士編集, 克誠堂出版, 東京, 1995, 53-55.
- 5) Bedrossian CWM: Pathology of drug-induced lung diseases. *Semin Respir Med.* 1982; 4: 98-106.
- 6) Smith GJW: The histopathology of pulmonary reactions to drugs. *Clin Chest Med.* 1990; 11: 95-117.
- 7) Myers JL: Pathology of drug-induced lung disease. In: Katzenstein, A-LA, Askin FB, eds. *Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease.* W.B.Saunders, Philadelphia, 1990.
- 8) Cooper JAD, Jr: Drug-related pulmonary diseases. In: Bone RC, Dantzker DR, George RB, Matthay RA, Reynolds HY, eds. *Pulmonary and Critical Care Medicine.* Mosby, St. Louis, 1998.
- 9) 宇野勝次, 近藤有: 白血球遊走阻止試験による薬剤過敏性肺炎の検討. *アレルギー.* 1995; 44: 1401-1409.
- 10) 宇野勝次: 白血球遊走促進および阻止因子の検出からみた β -ラクタム剤過敏症の発現機構の検討. *アレルギー.* 1990; 39: 1605-1611.