

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

最新医学 (1990.05) 45巻5号:985～989.

【病態別の薬物誘発性肺障害】
肺血栓・塞栓症, 肺血管炎, 肺出血, 肺高血圧症

長谷部直幸, 小野寺壮吉

【病態別の薬物誘発性肺障害】

肺血栓・塞栓症, 肺血管炎, 肺出血, 肺高血圧症

長谷部 直 幸* . 小野寺 壮 吉**

要 旨

肺血管障害を主体とする薬物誘発性肺障害の中から, 肺血栓・塞栓症, 肺血管炎, 肺出血, 肺高血圧症について, 原因薬物を中心に概説した. 経口避妊薬の使用者や, 麻薬中毒者にみられる肺血栓・塞栓症, 抗凝固薬, 血栓溶解薬による肺出血, 歴史的薬物として, aminorex による肺高血圧症など代表的なものを列挙したが, これらによる慢性的な肺血管障害の持続は, 肺高血圧を生じ, 肺性心の原因ともなり得るものである.

はじめに

肺血管障害を主体とする薬物誘発性の肺障害としては, 肺血栓・塞栓症, 肺血管炎, 肺出血, 肺高血圧, さらに肺水腫が挙げられる¹⁻⁴⁾. これらは, 他の薬物誘発性肺障害と同様に, 特定薬物が原因であることを診断するのはしばしば困難である. それは, 症状や病理学的変化が, 非特異的なものであることが多く, しばしば患者の基礎疾患によって生じ得るものとまぎらわしかったり, 薬物性と推定されても, 多剤併用の場合には原因薬物の特定が困難であったりすることによる.

上記の病態のうち, 肺水腫については別に詳説されるので, 本稿では他の四つについて, 可能な限り過去の報告を網羅して述べてみたい.

1. 肺血栓・塞栓症(表1)

経口避妊薬は, 肺塞栓症をはじめとする血栓塞栓症との因果関係が指摘されている代表的薬剤である. 多くの疫学的調査が, これを裏付けており, 本剤使用者の塞栓症発生率は非使用者の4~11倍とされている⁵⁾. 本剤は, estrogen

表1 薬物誘発性肺血栓・塞栓症の原因

経口避妊薬 (estrogen, progesteron)
不正薬物
異物塞栓 (talc, starch, soda, cotton)
敗血症性肺塞栓
油性造影剤 (特にリンパ管造影)
脂肪乳剤
α刺激薬
Procain penicillin G
Protamine
Silicone

と progesteron の合剤であり, estrogen の含有量と肺塞栓症率との間には正の相関が指摘されている⁶⁾. また前立腺癌の治療などで estrogen を単独投与した場合でも⁷⁾, あるいは progesteron 単独の場合にも, 塞栓症の危険性は増加する可能性が指摘されている. その機序として, 血管壁や血球の性状変化による凝固性の亢進, 末梢血管の拡張による血流速度の低下, 各種凝固・線溶系因子の変化による血栓形成能の亢進などが挙げられている⁸⁾. さらに, 本剤による脂質代謝の変化や耐糖能の低下も, 長期的には血管病変の形成を通じて, 血栓塞栓症を助長するとされている.

麻薬中毒者における異物塞栓もよく知られている. 錠剤を粉碎して静注する際, 賦活剤とし

* 旭川医科大学 第一内科 ** 同 教授

キーワード: 薬剤性肺血管障害, 肺血栓・塞栓症, 肺血管炎, 肺出血, 肺高血圧症

て混入されていたタルクや澱粉，不純物濾過のために使用した綿花の線維などが静脈内に入ると，肺血管で塞栓し周囲に血栓形成を促し，内皮増生や血管硬化から肉芽腫形成性の反応を生じる⁹⁾。さらに，不潔な注射手技によって注入部位の血栓性静脈炎を生じたり，真菌性の肺動脈瘤を合併する場合もあり，ついには，敗血症性肺塞栓症をもたらす可能性がある¹⁰⁾。また，しばしば彼らが経鼻吸入で併用する α 刺激薬の肺血管収縮作用も，これを助長することが知られている¹¹⁾。これらの持続ないし反復使用は，しばしば肺高血圧症から肺性心を生じるのであり，麻薬中毒患者の生命予後を左右する重要な因子とされている。

リンパ管造影その他の診断手技において，難水溶性の造影剤を使用した場合，油滴による肺塞栓を生じることが指摘されている¹²⁾が，これは造影剤の改良により防ぎ得る合併症である。また，脂肪乳剤の静注による脂肪微小塞栓は，特に新生児で問題となる場合がある¹³⁾が，同剤使用時の真菌性の肺血管炎の発生も報告されている¹³⁾。

procain penicillin G による偽アナフィラキシー反応は，1000回に1～3回の頻度で発生するといわれているが，これは非アレルギー性機序によるものであり，血管内に混入した同剤の凝集による肺塞栓が大きな役割を果たしていると考えられている¹⁴⁾。

protamine は，稀に血小板増多症から肺塞栓，肺高血圧をもたらすことが指摘されている¹⁾。薬剤ではないが，医療材料では，豊胸その他の目的で注入された silicone によって，間質性肺炎や肺水腫のほか，肺塞栓が生じる可能性が報告されている⁹⁾¹⁵⁾。

2. 肺血管炎・肺出血(表2, 3)

病理学的に small vessel vasculitis と総称される一群の血管炎の中に，薬剤による過敏性血管炎が分類される¹⁶⁾。全身的な血管炎の一部として肺血管炎が出現するのであり，原因となる多くの薬剤が知られているが，総じて肺血管炎

表2 薬物性小血管炎(過敏性血管炎)の原因薬物

Acebutolol	Clindamycin	Oxyphenbutazone
Allopurinol	Coumadin	Paracetamol
Ampicillin	Cromolyn sodium	Penicillin
Arsenic	Colchicine	Phenacetin
Aspirin	Dextran	Phenothiazine
Bismuth	Diphenhydramine	Phenylbutazone
Bromide	Diphenylhydantoin	Potassium iodine
Busulfan	Gold	Procainamide
Butazolidin	Griseofulvin	Propylthiouracil
Carbamazepine	Hydralazine	Quinidine
Casein	Indium	Spirolactone
Chloramphenicol	Indomethacin	Streptomycin
Chlortetracyclin	Isoniazid	Sulfapyridine
Chlorthalidone	Methyldopa	Sulfonamide
Chlorthiazide	Metorazone	Tetracycline
Cimetidine	Nembutol	Trimethadione

表3 薬物性肺出血の原因

抗凝固剤 (heparin, warfarin)
血栓溶解剤 (SK, UK, tPA)
Nitrofurantoin
D-penicillamine
Amphotericin B
Papaine 製剤
Cocaine 吸入

の症状が主体をなすことは少ないとされている。喘息やアレルギー性鼻炎の患者で，好酸球増加を伴って発生するアレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群) は，原因物質が特定できることは少ないとされているが，ステロイド治療出現以前には，しばしば致死的とされた特殊な病態である。これら血管炎に関しては，総説¹⁶⁾を参照されたい。

肺出血は，元来 X-P のみで診断することは極めて難しく，肺水腫や肺炎その他多くの病態は出血性の要素を有しており，単独の病態として認識されることは比較的少ない¹⁷⁾。heparin, warfarin などの抗凝固薬や，urokinase その他の血栓溶解薬によるものが代表的であり，時に

は血胸を生じることもある¹⁸⁾。肺血栓塞栓症の場合、出血性梗塞の合併や血栓溶解後の肺水腫の発生などの可能性もあり、病態はより複雑になる。通常はこれらの薬剤の過剰投与が誘因とされるが、血栓溶解療法は、元来出血傾向発現寸前の状態が最も治療効果が高いのであり、常に出血の危険性を考慮しておく必要がある¹⁹⁾。肺血栓塞栓症に対する、抗凝固療法、血栓溶解療法の選択・適応・継続期間などについては議論のあるところであり、tPA など新たな薬剤の効果を含め、その功罪に関して厳密な評価を試みる臨床治験がすすめられている²⁰⁾。

その他、稀ではあるがいくつかの薬剤による肺出血が報告されている。nitrofurantoin は、薬剤性肺障害の原因物質として最も報告例が多く、間質性肺炎や血管炎が主であるが、その中で肺出血を初発症状とした症例が報告されている²¹⁾。また D-penicillamine によって、肺出血と進行性の糸球体腎炎を合併した、いわゆる肺腎症候群とも言うべき症例が報告されている²²⁾。Goodpasture 症候群類似の病態であるが、抗糸球体基底膜抗体は認められず、異なる機序によるものと考えられる。当然、本剤を必要とした基礎疾患による障害とは区別されるものである。また amphotericin B と白血球輸血の併用が、肺出血と肺水腫をもたらすことが指摘されており³⁾、輸血白血球に対する障害ないしは肺組織に対する直接障害が推定されている。嚥下肉塊の食道内嵌頓閉塞の治療に用いた、papain 製剤による出血性肺水腫の1例が報告されている²³⁾が、内視鏡治療の普及している本邦では、本治療自体一般的ではない。近年、cocaine の吸入により生じた広範な肺出血の報告が相次いでいる²⁴⁾。肺胞上皮に対する直接障害のほかに、神経伝達物質の再吸収阻害による、血管収縮反応に基づく機序が推測されている。

3. 肺高血圧症(表4)

現在では、歴史的な意味しか持たない薬剤であるが、1965年にスイスで発売された食欲抑制薬の aminorex は、薬物性の肺高血圧を惹起す

表4 薬物性肺高血圧の原因

Aminorex
Pyrrolizides alkaloids
薬物性慢性肺障害(特に異物肺塞栓)

るものとして知られる代表的な薬剤である。局地的かつ突発的な肺高血圧の異常発生と本剤の因果関係は、疫学的には十分明らかにされた。例えば、スイスの Gurtner らの施設では1967～1970年の間に、通常の20倍に相当する70人の肺高血圧患者が発生し、そのうち実に55人に本剤の服用歴があったのである²⁵⁾。しかし、動物実験では本剤による肺高血圧の誘発ができなかったため²⁵⁾、その機序は今なお不明とされている。原発性肺高血圧症(PPH)の発症機序が不明であるところから、本剤による肺高血圧の発生・成立機序には極めて興味深いものがある。一方、PPHの実験モデルとして現在広く用いられている、モノクローリン肺高血圧は、豆科植物の *Crotalaria spectabilis* の種子から抽出される pyrrolizides alkaloid による、食事性肺高血圧症の代表的モデルであるが、この肺高血圧成立機序もまた未解明である²⁶⁾。広範な病理組織学的変化に加え、機能的な肺血管の反応性的変化を指摘する報告があり、肺高血圧成立機序において、aminorex にも通ずる要素があるのかもしれない。いずれにせよ、aminorex は1968年に市場から回収されており、新たな患者発生の懸念はない。

その他、直接的な因果関係が指摘されている薬剤は少ないが、肺障害をきたす薬剤は全て肺高血圧を生じる可能性があると言っても過言ではない。すでに述べたように、特に肺血管障害を生ずる薬剤では、肺高血圧の発生頻度は増加し、不可逆的な障害は肺性心をもたらすことになる。

おわりに

薬物誘発性肺障害の中で、肺血管障害を主体とする病態として、肺血栓・塞栓症、肺血管炎、肺出血、肺高血圧について原因薬物を中心に概

説した。新たな薬物の開発は、新たな薬物誘発性障害の可能性に通ずるという経験は、肺血管障害の場合にも当てはまるものであるし、使い慣れた薬剤でもその多用、連用によって新しい障害を生むこともあろう。個々の病態の背景にある薬物の影響に関して、益々注意深い配慮が必要となるであろう。

文 献

- 1) Fulkerson WJ Jr, Gockerman JP: Pulmonary disease induced by drugs. *In* Pulmonary diseases and disorders 2nd, (Fishman AP ed), p 793-810. McGraw-Hill, New York, 1989.
- 2) Rosenow EC III: The spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Ann Intern Med* 77: 977-991, 1972.
- 3) Cooper JAD Jr, White DA, et al: Drug-induced pulmonary disease. Part 2 Noncytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* 133: 488-505, 1986.
- 4) 塩谷寿美恵, 高崎雄司, 他: 治療薬剤による呼吸器系障害 (I). *呼と循* 31: 1268-1277, 1983.
- 5) Sartwell PE: Oral contraceptives and thromboembolism. A further report. *Am J Epidemiol* 94: 192-201, 1971.
- 6) Inman WHW, Vessey MP, et al: Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the committee on safety of drugs. *Br Med J* 25: 203-209, 1970.
- 7) Bailar JC III: Thromboembolism and oestrogen therapy. *Lancet* I: 560, 1967.
- 8) Kaplan NM: Cardiovascular complications of oral contraceptives. *Annu Rev Med* 29: 31-40, 1978.
- 9) Adler DS: Nonthrombotic pulmonary embolism. *In* Pulmonary embolism and deep venous thrombosis, (Goldhaber SZ ed), p 209-241. Saunders, Philadelphia, 1985.
- 10) Stern WZ, Subbarao K: Pulmonary complications of drug addiction. *Semin Roentgenol* 18: 183-197, 1983.
- 11) Robertson CH Jr, Reynolds RC, et al: Pulmonary hypertension and foreign body granulomas in intravenous drug abusers. Documentation by cardiac catheterization and lung biopsy. *Am J Med* 61: 657-664, 1976.
- 12) Takahashi M, Abrams HL: Arborizing pulmonary embolization following lymphangiography. *Radiology* 89: 633-638, 1967.
- 13) Klotz SA, Huppert M, et al: Pulmonary vasculitis on intralipid therapy. *N Engl J Med* 306: 994, 1982.
- 14) Galpin JE, Chow AW, et al: "Pseudoanaphylactic" reactions from inadvertent infusion of procain penicillin G. *Ann Intern Med* 81: 358-359, 1974.
- 15) Chastre J, Brun P, et al: Acute and latent pneumonitis after subcutaneous injections of silicone in transsexual man. *Am Rev Respir Dis* 135: 236-240, 1987.
- 16) Strauss L, Lieberman KV, et al: Pulmonary vasculitis. *In* Pulmonary diseases and disorders 2nd, (Fishman AP ed), p 793-810. McGraw-Hill, New York, 1989.
- 17) Heitzman ER: Pulmonary edema and hemorrhage. *In* The lung 2nd ed. Mosby, St. Louis, 1984.
- 18) Moskovitz B, Braner B, et al: Multifocal bleeding due to anticoagulant therapy. *Urol Int* 43: 53-55, 1988.
- 19) 小野寺壮吉, 長谷部直幸: 急性肺塞栓症の疫学, 病態と治療. *外科* 51: 1400-1406, 1989.
- 20) Goldhaber SZ: Tissue plasminogen activator in acute pulmonary embolism. *Chest* 95 (Suppl): 282S, 1989.
- 21) Bucknall CE, Adamson MR, et al: Non fatal pulmonary hemorrhage associated with nitrofurantoin. *Thorax* 42: 475-476, 1987.
- 22) White JP, Ward MJ: Drug-induced adverse pulmonary reactions. *Adv Drug React Ac Pois Rev* 4: 183-211, 1985.
- 23) Hall ML, Huseby JS: Hemorrhagic pulmonary edema associated with meat tenderizer treatment for esophageal meat impaction. *Chest* 94: 640-642, 1988.
- 24) Murray RJ, Albin RJ, et al: Diffuse alveolar hemorrhage temporally related to cocaine smoking. *Chest* 93: 427-429, 1988.
- 25) Kay JM, Smith P, et al: Aminorex and the pulmonary circulation. *Thorax* 26: 262-270, 1971.

- 26) 小野寺壮吉, 竹中 孝: モノクロタリン肺高
血圧モデル. 医学のあゆみ 148: 572-575, 1989.

**Drug-Induced Pulmonary Vascular Disorders: Pulmonary Thromboembolism,
Pulmonary Vasculitis, Pulmonary Hemorrhage, and Pulmonary Hypertension**

Naoyuki Hasebe, Sohkiichi Onodera

First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

Summary

Use of oral contraceptives and drug-abuse-related intravenous injection of foreign bodies are commonly associated with pulmonary thromboembolism, while pulmonary vascular involvement is recognized to be a subset of systemic hypersensitivity vasculitis and appears to be associated with the use of many different drugs. Pulmonary hemorrhage may be accelerated by excessive systemic anticoagulation or thrombolytic therapy. Aminorex, which is of historic interest only, once caused pulmonary hypertension widely in Europe. Any of these drug-induced pulmonary vascular disorders can produce pulmonary hypertension and eventually lead to cor pulmonale.

Key words: Drug-induced pulmonary vascular disorders, Pulmonary hemorrhage,
Pulmonary hypertension, Pulmonary thromboembolism, Pulmonary vasculitis