

ベルケイド肺障害第三者評価委員会

審議結果

委員会開催日：2008年2月18日（月）（定例開催）

【参加者】

委員長：日本医科大学 内科学講座（呼吸器・感染・腫瘍部門） 教授 工藤 翔二
委員：呼吸器専門医3名、血液専門医1名、画像診断専門医1名、病理診断専門医1名
その他：ベルケイドの医学専門家2名

【審議対象】

肺障害発現症例の検討

- 1) 2007年3月12日開催の肺障害第三者評価委員会検討症例（症例番号：a）
- 2) 第1回症例評価小委員会（2008年1月14日開催）の審議結果 6例
- 3) 新規症例 5例

【審議結果】

審議対象である9例の審議が行われた。

審議結果は「今回の委員会（2008年2月18日）で審議された症例一覧」を参照。

なお、ベルケイド症例評価小委員会（以下「小委員会」）の審議にてベルケイドの関与が否定的であり、「ベルケイド肺障害第三者評価委員会（以下「本委員会」）にて審議不要」と小委員会にて判定された3例の結果が本委員会に報告され、了承された。

今回の委員会（2008年2月18日）で審議された症例の一覧

NO	性・年齢	担当医判定		委員会判定		委員会付記事項
		副作用名	ベルケイドとの因果関係	考えられる事象名	最も疑われる要因 ※参照	
a	女 80代	間質性肺炎 肺炎	可能性大 不明	DAD（巣状） 真菌感染	1. 本剤？ 5. その他（感染症）	<p>（2007年3月12日検討症例：議事録症例番号：i）</p> <p><前回コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> 報告医は臨床経過から間質性肺炎も考慮にいれていたと思われるが、今回本剤に起因する間質性肺炎を積極的に疑うものではないと考える。画像上の区域性限局性の病変は感染性肺炎が最も疑われる。 剖検結果などの追加情報の入手を期待する。 <p><今回コメント></p> <ul style="list-style-type: none"> 画像所見として、潜在的には心不全を疑わせ、両側下葉に索状陰影、気道壁肥厚、索状陰影の周りに浸潤影があり。経過中にスリガラス陰影（GGO）が増悪している所見はない。 画像上は、潜在的に存在する心不全および両側気管支肺炎と考える。 antigenemia 陽性であるが、サイトメガロウイルス感染の可能性はない。 左下葉の病理所見より2週間前後経過するカンジダ様の感染症が考えられる。周囲には浸出期（早期）の巣状のびまん性肺胞傷害（DAD）が認められる。 右中葉の病理所見より、感染症及び早期器質化期（やや時間の経過した）DADが認められる。感染症は、真菌が分岐を示し、カンジダではなくムコール症と考えられる。壊死巣の周りに硝子膜が認められ、時間的には感染の前にDADが存在していたことを示す所見である。 骨髓に多発性骨髓腫に典型的なプラズマ細胞が認められるが、肺の病理切片には認められない。 病理上、巣状の特異なDADおよび真菌感染（カンジダおよびムコール）と考える。臨床的には典型的なDADの所見とは必ずしも一致しない。 巣状のDADについては、薬剤との関連性は断定はできない。

NO	性・年齢	担当医判定		委員会判定		委員会付記事項
		副作用名	ペルケイドとの因果関係	考えられる事象名	最も疑われる要因 ※参照	
b	男 60代	間質性肺炎	可能性大	1回目： 心不全 2回目： DAD が疑われる	1回目：5. その他 (輸液・輸血) 2回目：1. 本剤	<ul style="list-style-type: none"> ・発症時のCTなし。 ・投与前の肺野に所見なし、本剤開始3日前まで心陰影に異常なく、開始前日から発現日(1回目)にかけて心拡大、心不全及び肺水腫の所見。カーリー-Bラインも認められる(大量輸液・輸血のためか)。発現2日前の胸水もoverhydrationの可能性あり。 ・一旦利尿剤にて改善するも、発現3日後(2回目の事象)から両側肺野に陰影を認める。これ以降の変化には薬剤の関与が考えられる。循環動態に変化なく、葉間胸水あり。 ・DAD が疑われる(画像上はニューモシスティス肺炎も否定できないが、急激な発症から見て臨床的にはむしろ否定的)。
c	男 60代	SpO2低下 低酸素血症	可能性大	低酸素血症 (機序不明)	1. 本剤	<ul style="list-style-type: none"> ・2回低酸素血症(SpO2: 90-92%)が認められた。 ・投与前画像上に所見なし。 ・1回目：肺野に陰影がないが、末梢に索状の変化あり。 ・2回目：吸気不十分で胸膜下に帯状の陰影があるように見える。 ・画像上は、間質性肺炎とはいえない。低酸素血症が再現性をもって発現したと考える。 ・低酸素血症の原因として、血栓塞栓症の可能性が疑われるが、画像上積極的に示唆する所見はない。 ・再現性が認められていることから、薬剤の関連性は否定できない。
d	女 60代	間質性肺炎	可能性大	薬剤性肺障害 (過敏性肺臓炎型)	1. 本剤	<ul style="list-style-type: none"> ・投与前から右横隔膜の位置が高い。それ以外に肺野に特に異常なし。 ・発症時にスリガラス陰影および粒状陰影(イマチニブで見られるような)がみられる。 ・葉間胸膜にランダムに淡いスリガラス陰影・粒状陰影、胸水はなし。 ・画像上、サイトメガロウイルス感染やミノサイクリン、パクリタキセル、イマチニブ、TS-1で見られるような過敏性肺臓炎を疑わせる。 ・Hypersensitivity Pneumonia (HP)パターンと思われるが、気道中心性ではなく、いわゆるHypersensitivity Reaction (HR)パターンとは異なる。 ・本剤では初めてのパターンである。 ・長く使用して発現するパターンかもしれない。

NO	性・年齢	担当医判定		委員会判定		委員会付記事項
		副作用名	ベルケイドとの因果関係	考えられる事象名	最も疑われる要因 ※参照	
e	男 70代	間質性肺炎	可能性小	気管支肺炎	5. その他（感染症）	<ul style="list-style-type: none"> ・投与前は特記すべき所見はなし。わずかにのう状影。 ・発症時、右上葉・中葉に陰影あり。 ・β-Dグルカン上昇、アスペルギルスは陽性。 ・左下葉に浸潤影、右下葉は区域性。 ・抗生剤・抗真菌剤のみで治療。ステロイドによる治療は必要なかった。 ・薬剤性器質化肺炎を否定するものではないが、区域性の陰影のため、感染症による可能性が高い。
f	男 60代	間質性肺炎	可能性大	肺炎	5. その他（感染症）	<ul style="list-style-type: none"> ・事象発現前に血液培養から大腸菌が検出され、敗血症であった。 ・本剤投与前のCTに異常所見なく、事象発現前日の単純写真では異常所見なし。 ・事象発現3日前の敗血症発症時前後の画像がないため、肺血症と肺の陰影とどちらが先に発現したのか不明である。先に肺の炎症があって敗血症にいたった可能性も否定できない。 ・発現時のCTには両側性区域性浸潤影の所見あり。 ・画像上、全て区域性のため、感染性の肺炎が疑われる。 ・画像上、敗血症、DICによるDADではない。 ・薬剤よりもむしろ感染によると考える。
g	男 40代	間質性肺炎	不明	Capillary leak syndrome	1. 本剤	<ul style="list-style-type: none"> ・事象発現時にはリンパ球減少（500以下）が認められているが、感染症だけでは説明できない。 ・発症前のCTは異常所見なし。 ・発現時、肺野に陰影はないが、少量の心嚢水と両側性の胸水が認められる。気道壁の肥厚はなし。 ・SVCのdistensionは投与前後あまり変化はなく、心機能にはあまり問題ないと考える。 ・症状としては、呼吸困難が認められている。 ・治療内容は不明だが、発現から10日位で回復が認められた。 ・発現の18日前と8日前を比較すると、10日間で約2.4kgの体重増加が認められている（すなわち水が溜まっている）。

NO	性・年齢	担当医判定		委員会判定		委員会付記事項
		副作用名	ベルケイドとの因果関係	考えられる事象名	最も疑われる要因 ※参照	
h	男 60代	肺障害	可能性大	胸水・心嚢水の増加	1. 本剤 又は 5. その他(偶発症)	<ul style="list-style-type: none"> ・39度以上の高熱とともに、呼吸困難、低酸素血症が認められた。 ・SP-Aの上昇、CRPの増加を認めている。 ・本剤投与前から両側胸水あり、心嚢水はなし。左下葉にはもともと陰影あり。 ・発症時、胸水が明らかに増加、心嚢水も出現。肺野の陰影はほとんど認められない。 ・単純写真では、心臓が大きくなっており、CTでSVCのdistensionの変化から循環血液量の変化があった状況と考える。 ・肺野に陰影が認められるが、画像撮影時の呼吸停止がうまくできていないので実際のところ何が発現したかよくわからない。発症時、スリガラス陰影のようなものが見えているが肺水腫ともいえる。 ・画像上では、事象発現4日後にはかなり改善している。 ・本剤が関連しているかどうかの判定は難しい。薬剤性肺障害としては、反応が良好すぎる(回復が早い)が、薬剤との関連性は否定できない。 ・本剤によるCapillary leak syndrome又は薬剤を含む何らかの原因による循環血液量の増大の可能性が考えられる。
i	男 80代	間質性肺炎	可能性大	薬剤性肺障害	1. 本剤 および 2. 併用薬	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤投与開始2ヶ月後の発症である。 ・事象発現1ヵ月前(本剤開始後1ヵ月)の単純写真では肺野に淡いスリガラス陰影あり。 ・本剤投与前(1週間)はCTでは異常所見なし。 ・発症時のCTでは、ニューモシスティス肺炎を完全には否定できないが、臨床的には否定できる。両側性肺野の均等な淡いスリガラス陰影で、薬剤性肺障害の典型的パターンである。 ・本剤が原因とすると発症が2ヶ月使用後と遅く、本剤の再投与で再現性が認められていないため、併用薬剤による可能性も考えられる。

※最も疑われる要因： 1. 本剤 2. 併用薬 3. 合併症 4. 原疾患 5. その他(1-4以外の要因を記載)

ベルケイド肺障害第三者評価委員会 委員長

署名日：2008年2月29日

署名： 工藤 翔二