

B. 医療関係者の皆様へ

1. 急性好酸球性肺炎とは

肺内に好酸球の浸潤を認める疾患として、Croftonらは1952年に、末梢血の好酸球増加を伴い組織学的に肺内の好酸球浸潤を示す疾患の総称としてPIE (pulmonary infiltration with eosinophilia) 症候群を提唱した。その後、Liebow、Carringtonらは1969年に、末梢血の好酸球の増加の有無にかかわらず組織学的に肺内に好酸球浸潤を示す疾患を、好酸球性肺炎(eosinophilic pneumonia)として報告した。さらに、Carringtonらは1969年に原因不明の好酸球性肺炎で、2~6ヶ月の慢性の経過をたどる病態を慢性好酸球性肺炎(chronic eosinophilic pneumonia : CEP)として報告した。一方、これらの疾患と異なる新しい概念として、Allen、Badeschらは1989年に急性好酸球性肺炎(acute eosinophilic pneumonia : AEP)を報告した¹⁾。この疾患は、急性の呼吸困難、乾性咳、発熱で発症し、肺胞壁への好酸球の浸潤を特徴とする疾患で、呼吸不全を伴うことが多いが、ステロイドの反応が良好である。診断基準を表1に示した²⁾。急性好酸球性肺炎の経過、臨床症状、画像所見などは慢性好酸球性肺炎の特徴と異なる(表2)。好酸球性肺炎は、臨床的に原因不明(特発性)のものと、原因が特定されるものに分けられる。原因不明のものとして慢性好酸球性肺炎、急性好酸球性肺炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、特発性好酸球増加症候群があり、原因が特定されるものとして寄生虫などの感染症、気管支肺アスペルギルス症と類似疾患、そして薬剤性があげられる(表3)³⁾。薬剤による好酸球性肺炎は、これらのうち、原因不明の疾患に類似した病型を示す。好酸球性肺炎の原因となる薬剤を表4に示した⁴⁾。

急性好酸球性肺炎も他の好酸球性肺炎と同様に原因を特定できないことが多い。しかし、本邦では、喫煙開始後に発症する症例が多く報告され、喫煙との関連が指摘されている。原因を検索した報告では、155症例中喫煙が30例、薬剤性が22例、などである⁵⁾(表5)。発症までの期間は、中島らが集計した急性好酸球性肺炎55症例中、喫煙歴の記載がある24症例中7例(29%)が喫煙開始から2週間以内、11例(45%)が1ヶ月以内に発症している⁶⁾。外国産煙草での発症例もあるにもかかわらず、喫煙との関連性に関しては海外ではほとんど報

告されていない。これは、喫煙との関連性への注目度の相違である可能性があり、今後、詳細に検討すべきと思われる。急性好酸球性肺炎症例で真菌やニューモシスチスカリニ肺炎などの存在がみられないにも関わらず、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中の β -D-グルカンが高値を示す例が報告されている⁷⁾。煙草の煙の組成の中にも β -D-グルカンが含まれており、これらは発症機序を考える上で興味深い。

表1 急性好酸球性肺炎の診断基準²⁾

1. 5日以内の急性の発熱
2. 低酸素性呼吸不全
3. 胸部レントゲン写真上のびまん性肺胞性もしくは混合性浸潤影
4. 気管支肺胞洗浄液で好酸球分画が25%以上
5. 寄生虫、真菌、その他の感染症がないこと
6. ステロイド治療に速やかに反応すること
7. ステロイド治療後に再発しないこと

表2 急性好酸球性肺炎と慢性好酸球性肺炎の特徴

| | 急性好酸球性肺炎 (AEP) | 慢性好酸球性肺炎 (CEP) |
|------------|--|--|
| 発症 | 急性 (1ヶ月以内、多くは1週間以内) 重篤なことが多い | 慢性 (1ヶ月から1年) |
| 喫煙との関連 | 喫煙開始後に発症することがある | 喫煙者はむしろ少ない (約10%) |
| 気管支喘息 | 合併しない | 合併する (約50%) |
| 画像所見 | Kerley A、Bライン、びまん性のスリガラス状陰影や浸潤影 (末梢の優位性は認めない)、CT上、小葉間隔壁や気管支血管束の肥厚、胸水貯留 | 末梢優位の浸潤影 (photographic negative of pulmonary edema)、陰影の移動。CT上、上中肺、胸膜直下優位の分布を示す |
| 末梢血好酸球 | 正常。回復期に増加 | 増加 (20%以下) |
| BAL 中好酸球 | 著明に増加 (25%以上、時に40%以上) | 著明に増加 |
| ステロイド治療の反応 | 良好 | 良好 |
| 再発 | まれ | 多い |

表3 好酸球性肺炎の病因による分類³⁾

原因不明（特発性）

肺限局

- ・慢性好酸球性肺炎
- ・急性好酸球性肺炎

全身疾患に伴うもの

- ・アレルギー性肉芽腫性血管炎
(Churg-Strauss syndrome)
- ・特発性好酸球増加症候群

原因が特定されるもの

- ・寄生虫感染症
- ・その他の感染症
- ・気管支肺アスペルギルス症と類似疾患
- ・薬剤性

ときに好酸球浸潤を伴う呼吸器疾患

- ・器質化肺炎
- ・気管支喘息
- ・特発性間質性肺炎
- ・ランゲルハンス細胞性組織球症
- ・移植肺
- ・サイコイドーシス
- ・悪性腫瘍随伴好酸球性肺炎

表4 好酸球性肺炎を引き起こす薬剤⁴⁾

原因としてしばしば見られる薬剤

- ・アミオダロン
- ・ブレオマイシン
- ・カプトプリル
- ・金製剤
- ・ヨウ素製剤(造影剤)
- ・L-トリプトファン
- ・メトトレキサート
- ・フェニトイン

原因として時々見られる製剤

- ・アスピリン
- ・カルバマゼピン
- ・GM-CSF
- ・ミノサイクリン
- ・ニルタミド（日本未承認）
- ・ペニシラミン
- ・サルファ剤
- ・スルファサラジン

表5 急性好酸球性肺炎の原因件数（検索可能症例 155 例の集計）⁵⁾

| 原因 | 例数 | |
|-----------|----|------------|
| 喫煙 | 30 | |
| 薬剤性 | 21 | ミノサイクリン 5 |
| | | アスピリン 2 |
| | | フルダラビン 1 |
| | | アミトリプチリン 1 |
| | | セラペプターゼ 1 |
| | | ベンラファキシン 1 |
| | | (国内未承認) |
| | | クロミプラミン 1 |
| | | プラノプロフェン 1 |
| | | アモキシシリン 1 |
| | | カルバマゼピン 1 |
| クロロキン 1 | | |
| 小柴胡湯 1 | | |
| トラゾドン 1 | | |
| GM-CSF 1 | | |
| その他 2 | | |
| 術後 | 2 | |
| 健康食品 | 1 | |
| アセチレンガス吸入 | 1 | |
| 抜歯後 | 1 | |
| 防水スプレー | 1 | |
| ヘロイン | 1 | |
| 寄生虫 | 1 | |
| 真菌 | 1 | |

2. 早期発見と早期対応のポイント

① 副作用の好発時期

一般的に薬剤性の急性好酸球性肺炎の発症は、急性であり、数日から1週間以内の経過を経て発症する例が多い。

② 患者側のリスク

急性好酸球性肺炎はあらゆる年齢に発症するが、20～40歳での発症が多く、男性の発症例が女性より約2倍多い。ほとんどは原因不明であるが、本邦では喫煙開始後に発症する例が多数報告され、喫煙習慣との関連が指摘されている。薬剤性に関しての患者側のリスクは明らかではない。

③ 投薬上のリスク因子

薬剤性の報告もあるが、症例数が少なく投薬上のリスク因子を解析するに至っていない。原因を解析した報告によれば薬剤性と思われる症例は、155 症例中 22 例である（表 5）。

④ 患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

急性経過の呼吸困難、乾性咳、発熱が一般的な症状であるが、このような症状が薬剤服用後、1 週間以内に出現した場合に本症を疑う。

⑤ 早期発見に必要な検査と実施時期

胸部レントゲンおよび胸部 CT 検査、血液一般、気管支鏡を用いた気管支肺胞洗浄検査 (BAL) など。

3. 副作用の概要

① 自覚症状

急速に進行する発熱、乾性咳嗽、呼吸困難、胸痛などで、ときに腹部症状や筋肉痛を伴うことがある。

② 他覚症状・所見

胸部身体所見では両肺野の捻髪音 (fine crackles) を認める。

③ 臨床検査所見

血液検査では、末梢血中の好中球を主体とした白血球数の増加を認める。急性期には好酸球数の増加は認められないが、回復期に一過性に好酸球数増加を認める。CRP は高値を示す。血中 IgE の上昇は約半数で認められる。胸水は浸出性で、胸水中の好酸球の増加を認める。BALF では、総細胞数の増加と 25% を越える（平均約 40%）好酸球分画の増加を認める、好中球やリンパ球も増加することはあるが、CD4/8 比は一定しない。BALF 中のインターロイキン-5 は高値を示す。血液ガス分析では肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-a DO₂) の拡大を伴った動脈血酸素分圧 (PaO₂) の低下を認め、しばしば PaO₂ は 60mmHg 以下となる。

④ 画像検査所見

胸部レントゲン、CT 所見は、両肺にびまん性のスリガラス状陰影や浸潤影が種々の程度で混在する。Kerley A、B ラインを認め、CT 上小葉間隔壁や気管支血管束の肥厚を認めることがある。また、胸水貯留を合併することが多いのも特徴である（約 70%）。

⑤ 病理検査所見

肺胞隔壁および肺胞腔内への好酸球の浸潤が基本であり、細気管支周囲や小葉間間質、胸膜にまで好酸球の浸潤が及ぶことがある。

同時にマクrophageの増加、フィブリン沈着を示すことが多い(図1)。急性期には線維化の所見は認められない。

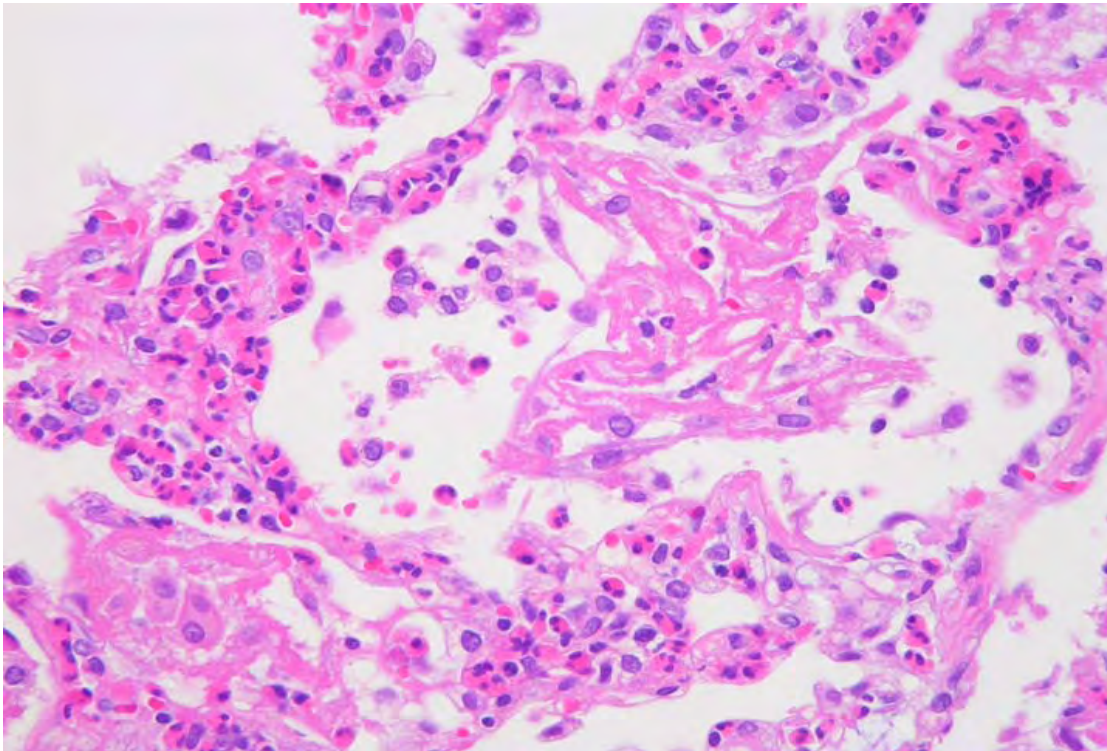


図1 急性好酸球性肺炎の病理組織像

肺胞壁および、肺胞腔内に著明な好酸球浸潤をみとめる。腔内にはフィブリン沈着も目立つ。

⑥ 発生機序

急性好酸球性肺炎の発症は、IgE の増加症例がみられることから I 型アレルギーの関与説、過敏性肺炎に類似した機序によって発症するとする説、ウイルス感染説、喫煙関連説などがあるが、明確な機序は明らかではない。薬剤による急性好酸球性肺炎は、薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) 陽性症例もあり、Ⅲ型、Ⅳ型アレルギーの関与が示唆される。

⑦ 薬剤毎の特徴

薬剤性の報告例が少なく薬剤毎の特徴は明らかではない。

⑧ 副作用発現頻度

極めて稀

(参考 1「薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づく副作用報告件数」参照)

4. 副作用の判別基準

薬剤投与と関連して急性呼吸困難、急性呼吸不全、胸部レントゲンおよびCT所見のびまん性スリガラス状陰影と小葉間隔壁の肥厚などの特徴、BALFでの好酸球増加の所見を参考にして診断する。

5. 判別が必要な疾患と判別方法

急速に進行する発熱、乾性咳嗽、呼吸困難、胸痛、呼吸不全を呈する疾患が鑑別の対象となる。

急性呼吸促迫症候群(ARDS)に類似した画像を示すことがあり、過敏性肺臓炎や薬剤性肺炎とも鑑別を要することがある。しかし、胸水を認める症例が多いことが特徴である。BALは、BALF中の好酸球増加を証明することに加えて、感染症を除外する意味でも重要である。

6. 治療方法

ステロイド治療に対する反応が良好で、再発も少なく予後良好である。自然軽快例も報告されており、軽症の場合は、対症療法のみで経過観察することも可能である。しかし、一般的には副腎皮質ステロイド薬を投与する。

軽症から中等症：プレドニゾロン40～60mg/日を投与し、症状やレントゲン所見が軽快するまで続け、その後、約4～6週間かけて漸減する。

重症：呼吸不全を伴う場合はステロイドのパルス療法（メチルプレドニゾロン1g/日、1～3日間）を行う。

再喫煙による再発例が報告されているので、喫煙との関連が示唆される症例では禁煙を指導する。

7. 典型症例の概要

症例：70歳代、女性

主訴：微熱、から咳、息切れ

病歴および入院後経過：入院約9ヶ月前より高血圧と診断されアムロジピンの内服を開始した。入院42日前から降圧コントロール不十分のためにバルサルタンを追加した。入院約2週間前から微熱、乾性咳嗽、労作時息切れが出現した。受診したところ、動脈血酸素飽和度(SpO₂)90%と低下し、胸部レントゲン写真上びまん性間質性陰影も認められたため入院した。入院後、薬剤性肺炎を疑い、両剤を中止

した。中止後 1 週間で SpO₂ の上昇、臨床症状の改善がみられ、1 ヶ月後には画像上の改善傾向もみられた。図 2 および図 3 に発症時、薬剤中止後の胸部レントゲン写真および胸部 CT 画像を示す。

検査所見

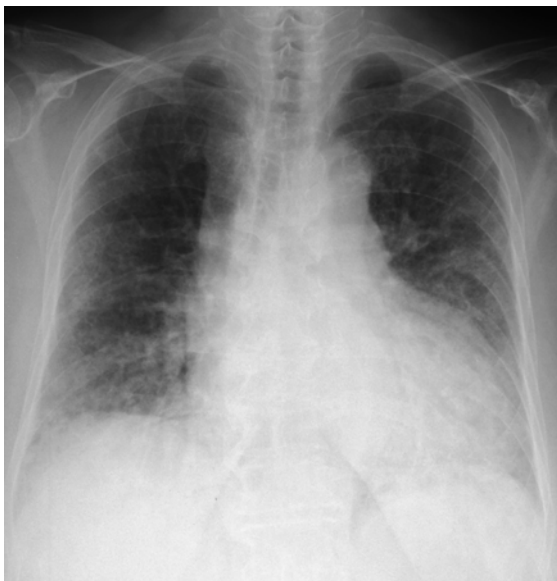
| | 入院日 | 5 日後 | 17 日後 | 45 日後 |
|-------------------|------|-------|-------|-------|
| 白血球 (/μL) | 9400 | | 7800 | 6800 |
| 好中球 (%) | 76 | | 64 | 64 |
| 好酸球 (%) | 11 | | 6 | 6 |
| LDH (IU/L) | 371 | | 358 | 341 |
| CRP (mg/dL) | 0.61 | | 0.0 | 0.0 |
| KL-6 (U/mL) | | 2843 | 2563 | 1151 |
| SP-D | | 2133 | | |
| ANA (抗核抗体) | | 160 倍 | | |
| pH | | 7.429 | 7.389 | 7.406 |
| PaO ₂ | | 61.9 | 70.7 | 78.1 |
| PaCO ₂ | | 37.2 | 42.4 | 38.8 |

| DLST | 判定 | 最大 S. I. | 最大反応値 |
|--------|----|----------|------------------|
| バルサルタン | + | 9.7 | 758 |
| アムロジピン | + | 4.9 | 386 (基準値 SI<1.8) |

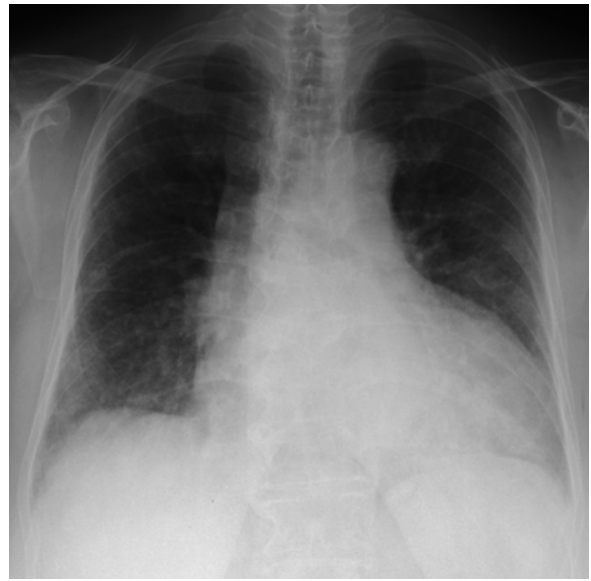
入院 5 日後

喀痰中白血球分画 好中球 56%、リンパ球 14%、好酸球 30%

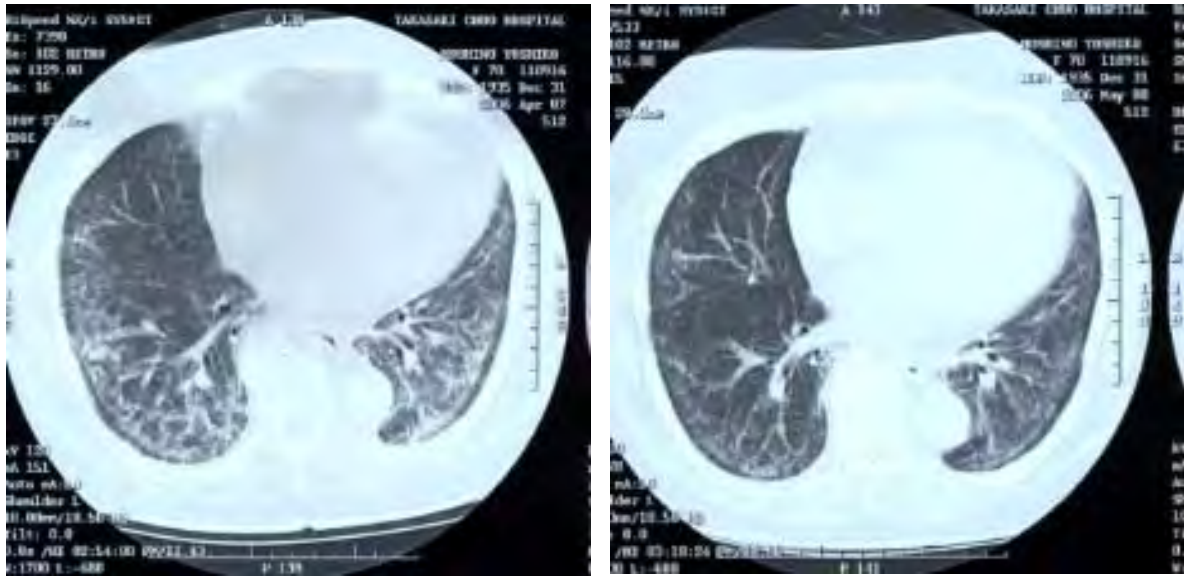
本症例は、薬剤中止のみで軽快したので薬剤性肺障害と考えた。いずれの薬剤が原因か定かでないが、臨床経過からはバルサルタンがより疑わしい。気管支鏡検査は施行できなかったが、喀痰中の明らかな好酸球増加と急性の経過から急性好酸球性肺炎と診断した。



発症時



薬剤中止後



発症時

薬剤中止後

図3 発症時と薬剤中止後の胸部C T画像

8. 引用文献・参考文献

- 1) Allen JN et al : Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. N Engl J Med 321 : 569-574, 1989
- 2) Allen JN and Davis WB: Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 150:1423-1438, 1994
- 3) Cottin V, Cordier JF: Eosinophilic pneumonias. Allergy 60 : 841-857, 2005
- 4) Allen JN : Drug-induced eosinophilic lung disease. Clin Chest Med 25: 77-88, 2004
- 5) 吉田浩子、山内広平 : 好酸球性肺炎 呼吸 22: 545-549, 2003
- 6) 中島正光、松島敏春 : 疾患の病因と病態 急性好酸球性肺炎と喫煙、Annual Review呼吸器 2002 : 85, 2002
- 7) Kawayama T et al : High concentration of (1→3)-beta-D-glucan in BAL fluid in patients with acute eosinophilic pneumonia. Chest 123 : 1302-1307, 2003