

B . 医療関係者の皆様へ

1 . 薬剤性好酸球性肺炎とは

好酸球性肺炎は、肺実質・間質への好酸球浸潤を特徴とする疾患の総称である¹⁾。好酸球性肺炎には、発症の原因や背景が明らかなものと不明なものがあり、好酸球性肺炎を来す原因・基礎疾患としては、薬剤、アレルギー疾患、寄生虫感染症、真菌感染症、喫煙、粉塵や有毒ガス吸入、悪性腫瘍など、多岐にわたる。また、精査をおこなっても原因を特定できない好酸球性肺炎としては、現在2つの疾患（急性好酸球性肺炎と慢性好酸球性肺炎）が知られている。慢性好酸球性肺炎(chronic eosinophilic pneumonia : CEP)は、1か月以上の経過をたどる原因不明の好酸球性肺炎で、1969年にCarringtonらにより報告された²⁾。診断基準を表1に示す³⁾。一方、慢性好酸球性肺炎と異なる新しい概念として、Allenらは1989年に急性好酸球性肺炎(acute eosinophilic pneumonia : AEP)を報告した⁴⁾。AEPは、急性(1か月以内)の呼吸困難、乾性咳嗽、発熱で発症し、肺胞壁への著明な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、ステロイドへの反応が良好である。診断基準を表2に示す^{5,6)}。

薬剤性好酸球性肺炎とは、薬剤が原因となり、肺組織内に好酸球が浸潤し、炎症および臓器障害を起こす結果、呼吸困難や咳嗽などの呼吸器症状を認める疾患の総称である。診断基準を表3に示す^{7,8)}。薬剤性好酸球性肺炎には、急性好酸球性肺炎(AEP)型と、慢性好酸球性肺炎(CEP)型の両者の報告があり、また明確な分類が困難な場合もある。好酸球性肺炎の原因となる薬剤を表4に示す⁷⁾。

表1 慢性好酸球性肺炎の診断基準

約1ヶ月以上持続する臨床症状と胸部陰影より慢性好酸球性肺炎が疑われ、感染症などの他疾患が否定され、さらに原因の判明した好酸球性肺炎を除外した症例の中で、下記の1)2)3)のいずれかを満たす症例を慢性好酸球性肺炎とした。

- 1) 胸腔鏡下肺生検あるいは開胸肺生検で慢性好酸球性肺炎と診断
- 2) 気管支肺胞洗浄液(BALF)あるいは末梢血の好酸球が30%以上
- 3) a) 経気管支肺生検で好酸球が多い、b) BALFの好酸球が10%以上、
c) 末梢血の好酸球が6%以上
a)b) c)のうち2つ以上を満たす。

望月吉郎、他．慢性好酸球性肺炎の予後の検討．日呼吸会誌 40(11) , 851-855. 2002. より

表 2 急性好酸球性肺炎の診断基準

-
- (1)急性発症する発熱性の呼吸器症状(1ヶ月以内)
 - (2)胸部X線での両側びまん性陰影
 - (3)低酸素血症($PaO_2 < 60\text{Torr}$ 、 $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ 、 $SpO_2 < 90\%$)
 - (4)肺好酸球増多(BALF好酸球 $>25\%$ 、肺生検で好酸球性肺炎所見)
 - (5)感染や肺好酸球増多をきたす薬剤の曝露など明らかな原因なし
-

Philit F, Etienne-Mastro anni B, Parrot A, et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1235-1239 より

表 3 薬剤性好酸球性肺炎の診断基準

Camus の薬剤性肺障害の診断基準⁸⁾(以下に記す)に合致し、

- 1．原因となる薬剤の摂取歴がある
- 2．薬剤に起因する臨床病型の報告がある
- 3．他の原因疾患が否定される
- 4．薬剤の中止により病態が改善する
- 5．再投与により増悪する*

*一般的に誘発試験は勧められないが、その薬剤が患者にとって必要で誘発試験の安全性が確保される場合

加えて以下の3つの条件のいずれか1つがあるものとする

1. 画像検査で肺に異常所見を伴う、末梢血の好酸球増多
 2. BALF中の好酸球増多(好酸球比率が25%以上)
 3. 経気管支肺生検あるいは外科的肺生検で確定された、肺組織への好酸球浸潤
- 文献7)より一部改変

表 4

表IV-11 薬剤性好酸球性肺炎を起こす、使用頻度の高い薬剤

1. 非ステロイド性抗炎症薬	Loxoprofen(ロキソニン®), diclofenac(ボルタレン®), naproxen(ナイキサン®), etodolac(ハイペン®, オステラック®)
2. 非ピリン系鎮痛薬	Acetaminophen(カロナール®)
3. その他の抗炎症薬・免疫修飾薬	Mesalazine(ペンタサ®, アサコール®), salazosulfapyridine(アザルフィジン®EN, サラゾピリン®), buccillamine(リマチル®), methotrexate(メソトレキセート®, リウマトレックス®), tacrolimus(プロGRAF®), cyclosporin(ネオラル®, サンディミュン®)
4. 抗菌薬	Minocycline(ミノマイシン®), levofloxacin(クラビット®), clarithromycin(クラリス®, クラリシッド®), daptomycin(キュビシン®), ceftriaxone(ロセフィン®), meropenem(メロペン®), azithromycin(ジスロマック®), garenoxacin(ジェニナック®), cefcapene pivoxil(フロモックス®), moxifloxacin(アベロックス®)
5. 抗てんかん薬	Carbamazepine(テグレトール®), phenytoin(アレビアチン®, ヒダントール®), procarbazine(塩酸プロカルバジン)
6. 抗うつ薬	Imipramine(トフラニール®)
7. 降圧薬	Amlodipine(ノルバスク®, アムロジン®), valsartan(ディオバン®)
8. 利尿薬	Hydrochlorothiazide(トーフ)
9. 漢方薬	柴朴湯, 小柴胡湯, 当帰芍薬散, 小青竜湯
10. その他	Clopidogrel(プラビックス®), dabigatran etexilate(プラザキサ®), cilostazol(プレタール®), apixaban(エリキュース®), allopurinol(ザイロリック®, アロシトール®), esomeprazole(ネキシウム®), famotidine(ガスター®), amiodarone(アンカロン®)
11. 市販薬	Fenfluramine(食欲抑制薬：わが国では未承認)

文献 7)より引用

2. 早期発見と早期対応のポイント

副作用の好発時期

一般的に薬剤性好酸球性肺炎の発症は急性であり、数日から1週間以内の経過で発症する例が多い。しかし、数週～1か月以上の亜急性・慢性経過を示す場合もあり、注意すべきである。

病態生理・投薬上のリスク因子

薬剤性肺障害の発症には、遺伝的素因(人種差を含めた)加齢、肺における先行・併存疾患、併用薬剤との相互作用などが影響すると考えられるが、詳細は不明である。薬剤性好酸球性肺炎では、薬剤およびその代謝産物による免疫アレルギー反応が関与し、特にTh2リンパ球による好酸球の活性化が関与していると考えられている。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、乾性咳嗽、発熱が一般的な症状であり、薬剤開始後、1週間～数か月以内に出現した場合に本症を疑う。

早期発見に必要な検査と実施時期

胸部エックス線および胸部CT検査、血液一般（末梢血好酸球数など）、気管支内視鏡を用いた気管支肺胞洗浄(BAL)検査など。

3. 副作用の概要

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。また、数週間から数か月持続する発熱、咳嗽、進行性の呼吸困難、喘鳴、体重減少を認めることもある。

他覚症状・所見

胸部聴診所見では両肺野の捻髪音(fine crackles)を認める。CEP型では喘息様の wheezes、rhonchi を聴取することもある。

臨床検査所見

血液検査では、AEP型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（約1週間後）に好酸球数増加を認める。胸水は浸出性で、胸水中の好酸球の増加を認める。CEP型では多くの症例で末梢血好酸球増加を認める。CRPは高値を示す。血中IgEの上昇は約半数で認められる。BAL液では、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。BAL液中のインターロイキン5は高値を示す。AEP型では血液ガス分析にて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60Torr以下となる。

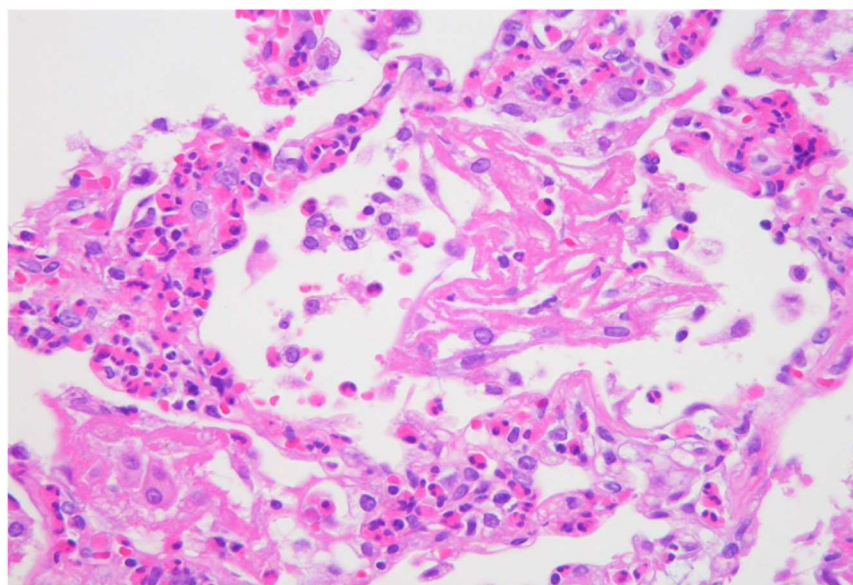
画像検査所見

AEP型では、両側肺野にびまん性のすり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もある。CEP型では、末梢側優位の浸潤影やすりガラス状陰影に加

え、小葉中心性の粒状陰影や小葉間隔壁の肥厚などの多彩な所見を示す。

病理検査所見

AEP 型では、肺胞隔壁および肺胞腔内への著明な好酸球の浸潤を認め、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。同時にマクロファージの増加、フィブリン沈着を示すことが多い(図1)。線維化の所見は認められない。一方、CEP 型では、好酸球浸潤とともに、部位によっては気腔内に器質化滲出物を認め、腔内線維化を認めることもある。



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

薬剤ごとの特徴

薬剤性の報告例が少なく薬剤ごとの特徴は明らかではない。

副作用発現頻度

極めて稀である。医薬品医療機器総合機構(PMDA)が提供する「副作用が疑われる症例報告に関する情報」では、2004年から2017年までに医療機関または企業から好酸球性肺炎として報告された被疑薬は267種類であった。表5に12例以上の報告があった被疑薬を示す⁷⁾。

表5

表IV-10 薬剤性好酸球性肺炎の報告例が多い薬剤

Mesalazine(ペンタサ[®], アサコール[®])
Minocycline(ミノマイシン[®])
Levofloxacin(クラビット[®])
Clarithromycin(クラリス[®], クラリシッド[®])
Daptomycin(キュビシン[®])
Loxoprofen(ロキソニン[®])
Ceftriaxone(ロセフィン[®])
Clopidogrel(プラビックス[®])
Methotrexate(メソトレキセート[®], リウマトレックス[®])
Acetaminophen(カロナール[®])
Meropenem(メロペン[®])
Azithromycin(ジスロマック[®])

文献7)より引用

4. 副作用の判別基準 (表3)⁷⁾

薬剤投与と関連した呼吸困難・咳嗽、画像検査で肺に異常陰影(びまん性のすりガラス状陰影・浸潤影など)を伴う末梢血の好酸球増加、BAL液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

AEP型では、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、ARDSとともに呼吸器感染症や過敏性肺炎との鑑別が重要である。BALは、BAL液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。CEP型では、特発性器質化肺炎や二次性の器質化肺炎、寄生虫・真菌感染症との鑑別が重要である。

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、原因薬剤を中止しても病態が遷延

する症例や急速進行例、重症例では副腎皮質ステロイド薬を投与する。軽症から中等症：プレドニゾン 40～60mg/日を投与し、症状やエックス線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（メチルプレドニゾン 1g/日、1～3 日間）を行う。その後、プレドニゾンの内服とし、漸減する。

7. 典型症例の概要

症例：30 歳代、女性

主訴：発熱、呼吸困難

病歴および入院後経過：約 1 年前に感冒様症状に対して近医でミノサイクリン塩酸塩を処方され、1 週間ほど内服したところ発熱と呼吸困難を認めた。肺炎と診断され、ラクタム系抗菌薬による治療が行われ、約 2 週間で改善した。今回、入院 4 日前から咽頭痛が出現し、家人が持っていたミノサイクリン塩酸塩のみを内服した。翌日より発熱、乾性咳嗽が出現し、呼吸困難も認めるようになったため、救急外来を受診した。体温 38.0、呼吸数 24 回/分、SpO₂ 88%（室内気吸入下）。胸部エックス線写真（図 2）では、両側びまん性のすりガラス状陰影、浸潤影および胸水貯留を認め、胸部 CT（図 3）ではびまん性のすりガラス状陰影、小葉間隔壁および気管支血管束の肥厚、胸水貯留を認めた。BAL 液解析では、総細胞数の増加と好酸球分画の著明な増加を認めた（図 4、表 6）。既往歴および今回の現病歴、臨床・検査所見からミノサイクリン塩酸塩による AEP 型の薬剤性好酸球性肺炎と診断し、薬剤中止およびステロイド治療を開始したところ、入院数日で改善した。表 7 に末梢血白血球数の推移を示す。

図2 胸部単純エックス線写真
(ミノサイクリン塩酸塩による薬剤性好酸球性肺炎)

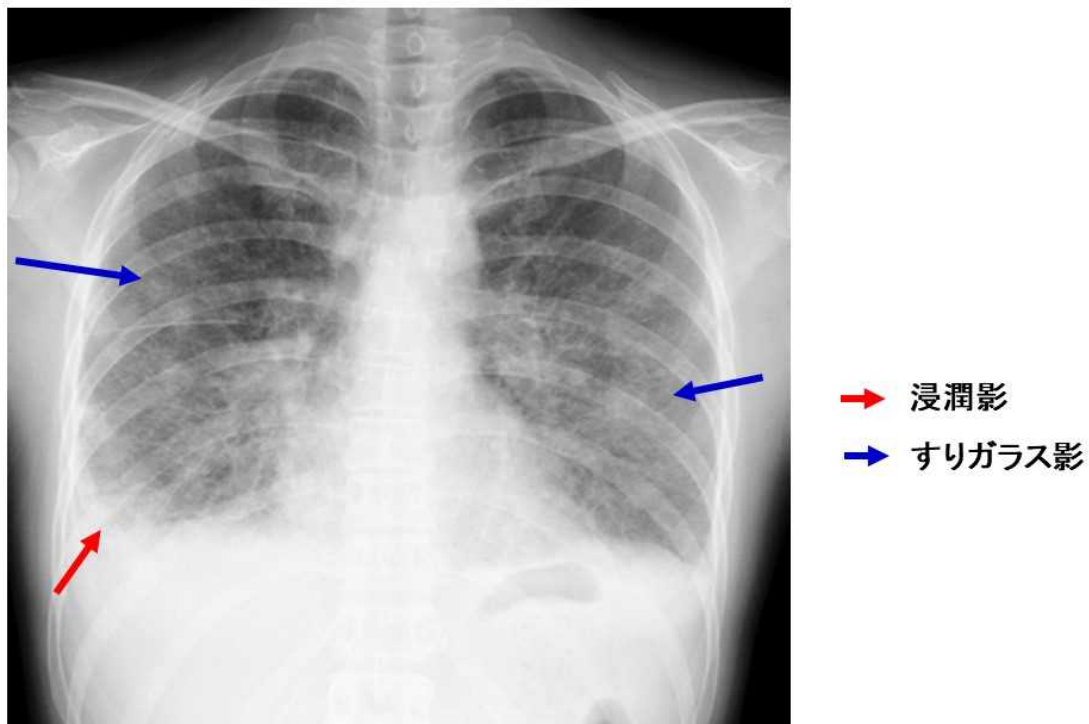


図3 胸部単純CT写真
(ミノサイクリン塩酸塩による薬剤性好酸球性肺炎)

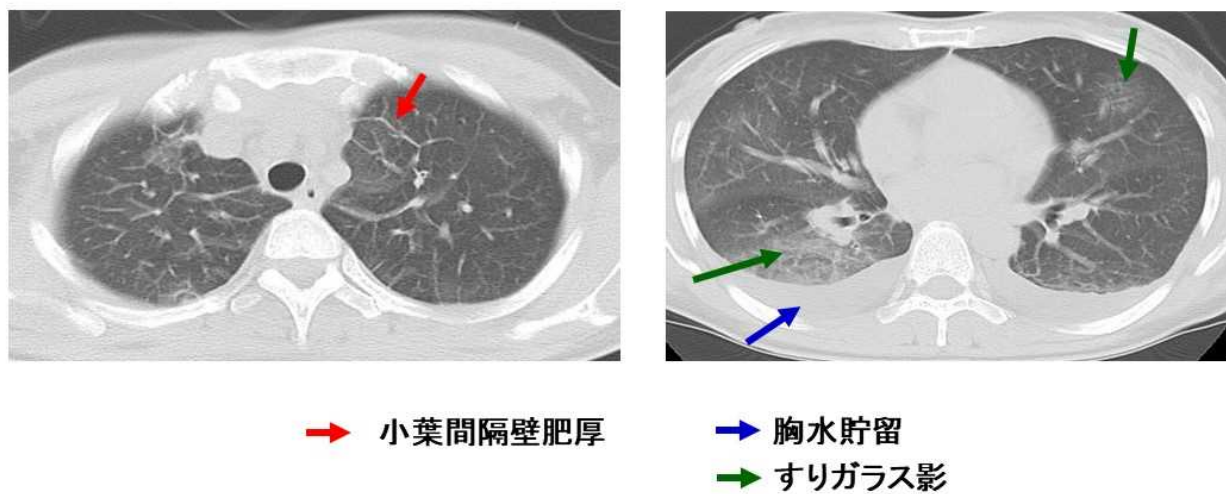


図4 気管支肺胞洗浄(BAL)液所見
(ミノサイクリンによる薬剤性好酸球性肺炎)

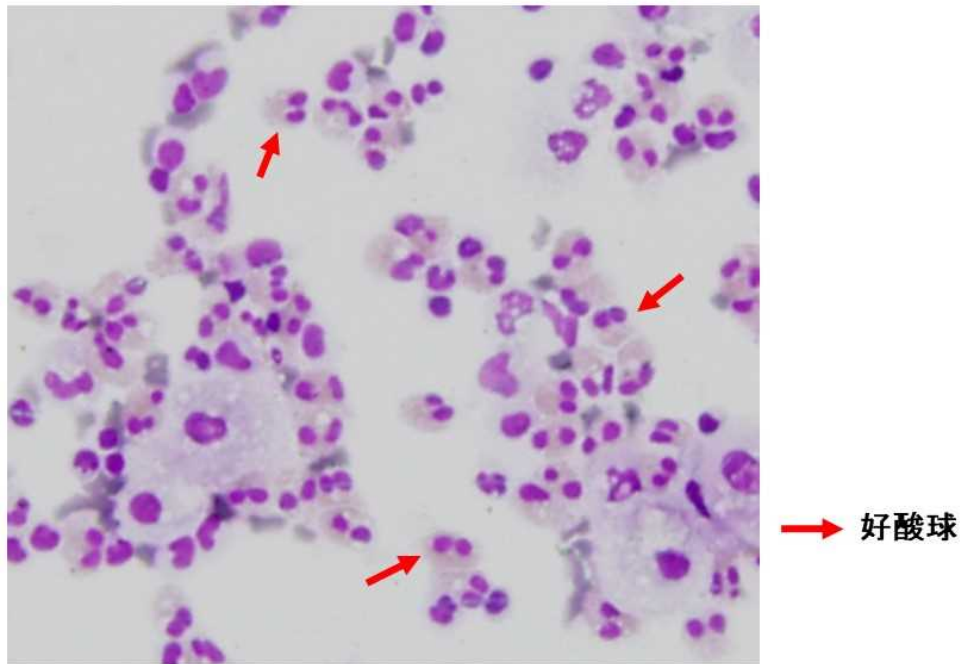


表6 気管支肺胞洗浄(BAL)液所見
(ミノサイクリン塩酸塩による薬剤性好酸球性肺炎)

回収量	61/150 mL
総細胞数	11.5×10^5 /mL
細胞分画	
Macrophages	26.3 %
Lymphocytes	7.1 %
Neutrophils	0.1 %
Eosinophils	66.2 %
CD4/CD8	3.16

表7 末梢血白血球数および分画の推移
(ミノサイクリン塩酸塩による薬剤性好酸球性肺炎)

	入院2日目	8日目
白血球数 (/ μ L)	42,900	8,100
好中球 (%)	93.7	52.5
好酸球 (%)	1.1	12.5
リンパ球 (%)	1.7	25.0