

症 例

気管支肺胞洗浄で経過を追うことが出来た薬剤性肺炎の1例

福居 嘉信 内山 雷太 細川 剛 山口 悦郎
地主 英世 檜澤 伸之 西村 正治

要旨：症例は30歳女性。主訴は発熱と労作時呼吸困難。胸部X線で両側中下肺野にすりガラス様陰影が認められた。経過から塩酸ミノサイクリンによる薬剤性肺炎が疑われた。休薬にて自覚症状、画像所見ともに改善した。発症4日目の気管支肺胞洗浄液(BALF)では、好中球33%、好酸球14%と増加していた。11日目のBALFでは好中球0%、好酸球8.9%、35日目には好中球0%、好酸球2%となった。逆にリンパ球分画は発症4日目の3%よりも発症11日目に37%と著しい上昇を認め、発症35日目には11%とほぼ正常化した。末梢血でも発症3日目に白血球数および好中球数の増加が認められた。BALF中および血中サイトカインの測定から、好中球の増加にはTNF- α とIL-8が、好酸球の増加にはIL-5が関与したと考えられた。薬剤性肺炎には、急性期にBALFおよび末梢血で一過性の好中球増多を生じる例がある。

キーワード：薬剤性肺炎、塩酸ミノサイクリン、セラペプターゼ、レバミピド、肺好中球増加

Drug-induced pneumonia, Minocycline hydrochloride, Serrapeptase, Rebamipide, Pulmonary neutrophilia

はじめに

1990年より1993年6月までに報告された本邦における薬剤性肺炎174事例では、抗菌薬が59事例(33.9%)、抗痙・免疫抑制薬が12.6%、降圧・利尿薬が1.1%、その他が52.3%である。抗菌薬による59事例の中では、塩酸ミノサイクリン(minocycline hydrochloride, MINO, ミノマイシン[®])によるものが27事例(45.8%)と極めて多い¹⁾。今回我々は、塩酸ミノサイクリン、セラペプターゼ、レバミピド投与中に発症した薬剤性肺炎において、気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)と末梢血で、発症早期に一過性の好中球増加と速やかな正常化およびそれに引き続く好酸球増加が認められた1例を経験したので報告する。

症 例

症例：30歳，女性。

主訴：発熱，労作時呼吸困難(Fletcher-Hugh-Jones II度)。

既往歴：20歳時に急性腸炎。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：12歳から20歳まで1日5本で、その後禁煙。

飲酒歴：機会飲酒，10年間。

生活歴：発症直前に海外渡航や温泉・24時間風呂の入浴なし。

吸入歴：なし。

ペット飼育：なし。

アレルギー：ネコとの接触で結膜炎を発症する。

職業：調理師。

現病歴：2001年11月26日、勤務中に右上腕にI度の熱傷を生じた。翌日近医整形外科を受診し、患部にバシトラシン・硫酸フラジオマイシン配合剤(パラマイシン[®])軟膏とアズレン(アズノール[®])軟膏の塗布を、内服薬として塩酸セフカペンピボキシル(cefcape pivoxil hydrochloride, CFPN-PI, フロモックス[®])、セラペプターゼ(ダーゼン[®])、レバミピド(ムコスタ[®])の投薬を受けた。12月4日よりCFPN-PIからMINOに変更となった。同月15日に、37.8度の発熱を生じ、16日には体動時呼吸困難感も伴い、17日当科を受診した。咳嗽や喀痰の自覚はほとんど無かった。胸部X線写真およびCTにて両肺野の間質性陰影が認められたため、同日当科入院となった。

入院時現症：体温38.0。呼吸数30/分。胸部聴診上異常なし。脾臓を左肋骨弓下に1横指触知。右上腕に熱傷癒痕。

入院時検査所見：末梢血では白血球数13,400/ μ l、好中球分画92%と上昇が認められた。好酸球数は156/ μ lと正常範囲内であった。LDHが493 IU/lと軽度増加していた。赤沈は1時間値64 mmと亢進し、CRPも16.6

mg/dl と上昇していた．動脈血ガス分析では，室内気で pH 7.44, PaCO₂ 36.5 Torr, PaO₂ 69.1 Torr, A-aDO₂ 34.5 Torr と低酸素血症と A-aDO₂ の開大が認められ，ガス交換障害の所見が得られた．一般細菌および抗酸菌の自発喀痰培養では原因と考えられる微生物は得られず，血清 β-D グルカン値も陰性であった．総 IgE 値は 53.6 IU/ml と正常範囲内であったが，IgE multiple allergen simultaneous test (MAST) ではネコ上皮，コナヒョウヒダニ，ハウスダスト，スギが陽性を示していた．

入院時胸部 X 線写真 (Fig. 1): 両下肺野にびまん性のすりガラス様陰影が認められ，両中肺野には線状影が認められた．



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing ground-glass opacities in both lower lung fields.

入院時胸部 CT 像 (Fig. 2): 両側全肺葉に非区域性で斑状のすりガラス様陰影が，胸膜直下には小葉間隔壁の肥厚が認められた．左下葉には帯状の浸潤影が認められた．

呼吸機能検査：倦怠感の訴えが長引いたため，発症 12 日目になって施行した．%肺活量 109.8%，1 秒率 (1 秒量/努力肺活量) 86.6%，%肺一酸化炭素拡散能/肺胞気量 (%DLco/va) 85.9% であった．

臨床経過：入院後，薬剤性肺炎を疑い，MINO，セラペプターゼ，レバミピド投与を中止した．副腎皮質ステロイドや抗菌薬は投与しなかった．自覚症状，画像所見，CRP 値とも発症 13 日目には改善した．発症 11 日目の動脈血ガス分析も，室内気で pH 7.52, PaCO₂ 31.8 Torr, PaO₂ 115.1 Torr と改善した．末梢血では早期に白血球数および好中球数の上昇を生じその後速やかに正常化，遅れて好酸球数の上昇を認めた (Fig. 3)．一方 LDH については，発症 3 日目が 493 IU/l, 4 日目で 361 IU/l, 11 日目で 338 IU/l と微増から速やかに正常化した．KL-6 については，発症 4 日目が 171 U/ml, 発症 13 日目が 289 U/ml と正常範囲内での変化にとどまった．

今回，薬剤性肺炎の診断および経過観察のため，発症 4 日目にあたる 12 月 18 日と 11 日目にあたる 12 月 25 日，および 35 日目にあたる 1 月 18 日に BAL を行った．BAL は右 S⁵ より行い，150 ml を注入した．回収率は，発症 4 日目が 59%，11 日目が 63%，35 日目が 60% であった (Fig. 4)．発症 4 日目の BALF では，総細胞数が 76.8×10^4 /ml BALF と増加し，好中球分画が 33%，好酸球分画も 14% と増加していた．11 日目では総細胞数が 17.4×10^4 /ml BALF，好中球分画が 0%，好酸球分画も 9% とそれぞれの分画および実数が減少した．35 日目では総細胞数が 12.5×10^4 /ml BALF，好中球 0%，好酸球 2% とほぼ正常に戻った．逆にリンパ球分画は発症 4 日目の 3% よりも発症 11 日目に 37% と著しい上昇を認め，発症 35 日目には 11% とほぼ正常化した．CD 4/

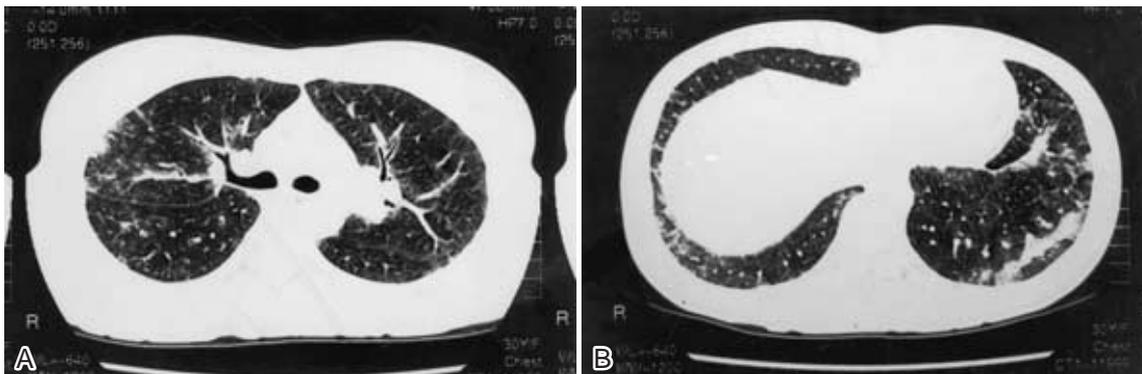


Fig. 2 Chest CT showing diffuse interstitial infiltration with thickness of interlobular septa.

CD 8 は、0.8, 0.9, 0.5 と経過し、発症 11 日目のリンパ球は CD 4 も CD 8 も増加していた。BALF および誘発喀痰の培養は一般細菌、抗酸菌、真菌のいずれも陰性であった。

血清および BALF のサイトカイン・ケモカインでは、IFN- γ , TNF- α , IL-10, IL-5, IL-8, エオタキシンについて ELISA で測定することが出来た。IL-2, 4, 6 は測定感度以下であった。ほとんどが急性期は増加し、改善期には減少する動きを示した (Fig. 5)。その中で、IFN- γ , IL-5, IL-8 は血清、BALF とともに急性期に増加して改善期に著明な減少を示すこと、TNF- α は BALF では著明な減少を示すが、血清では大きな変化はないこと、エオタキシンは血清、BALF とともにゆるやかな減少を示すことが特徴と考えられた。

リンパ球刺激試験は、発症 5 日目に採取した全血を用

いて MINO に対してのみ施行したが、それは陰性であった。

その後、患者に肺炎の再発は認められていない。

考 察

本症例の場合、鳥接触や吸入歴の既往がないことから吸入性外因抗原による過敏性肺炎の可能性は低く、症状が発熱と呼吸困難だけで咳嗽や喀痰を伴わなかったことと細菌培養が陰性であったことから細菌性肺炎やマイコプラズマ肺炎やクラミジア肺炎は否定的と考えられた。そして、基礎疾患の全く無い若年者に発症した肺炎であり、血中 β -D グルカンと真菌培養が陰性であったことからウイルス性肺炎や真菌性肺炎やカリニ肺炎を積極的に疑う所見にも欠けていた。更に、薬剤性肺炎の報告の比較的多い MINO を内服開始してから 1~3 週間の期間

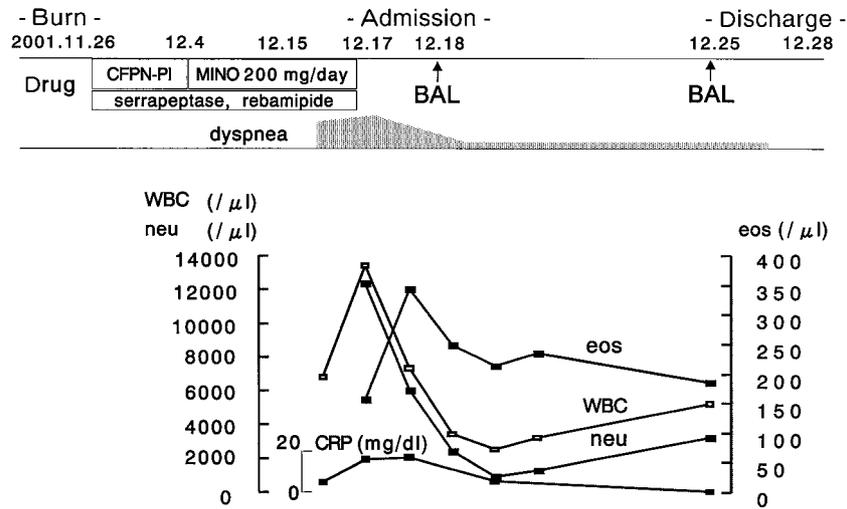


Fig. 3 Clinical course.

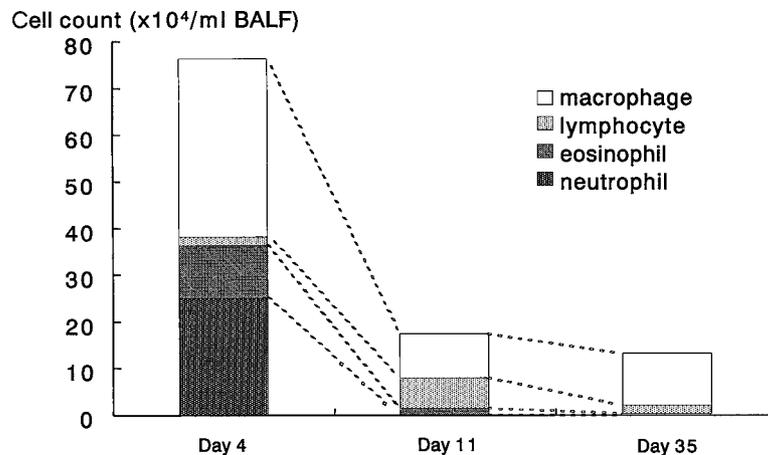


Fig. 4 Bronchoalveolar lavage fluid findings.

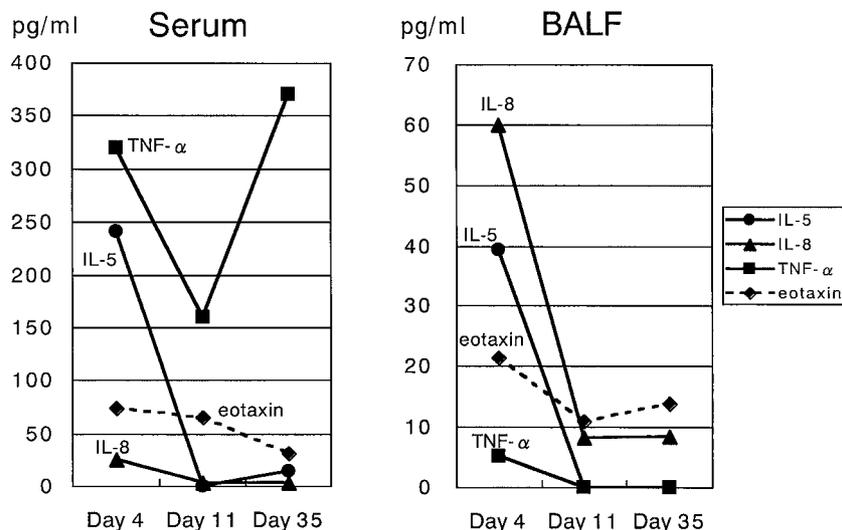


Fig. 5 Cytokine and chemokine analyses in the peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid.

内に肺炎を発症したこと、胸部画像所見が両側全肺葉の胸膜直下を中心とする非区域性の斑状浸潤影およびすりガラス様陰影と小葉間隔壁の肥厚であったこと、BALFおよび末梢血所見で好酸球の増多が認められたこと、そして薬剤の中止のみで肺炎が改善したことから、田村の薬剤誘起性肺臓炎の診断基準案²⁾も参考にした上で、最も可能性の高い診断は薬剤性肺炎であると考えられた。

原因薬剤としては、セラペプターゼ³⁾⁻⁵⁾やレバミピド⁶⁾による薬剤性肺炎の報告もあり、可能性は否定できないが、薬剤性肺炎の原因薬剤としてはMINOが最多(15.5%)であること¹⁾、MINOによる薬剤性肺炎は薬剤投与後14日以内の発症で急性好酸球性肺炎型をとることが多く⁷⁾、本症例と臨床像が一致していることから、MINOが原因である可能性が高いと推測された。リンパ球刺激試験は多くの症例報告で用いられており²⁾⁻⁷⁾、BALFのリンパ球刺激試験を行った報告もあるが⁸⁾、疑陽性や偽陰性の有り得る検査であり⁹⁾、金銭的にも安い検査ではないことから、全血を用いてMINOに対してのみ施行することにした。結果は陰性であったが、ミノサイクリンによる薬剤性肺炎の場合はリンパ球刺激試験が陰性の場合が多く⁷⁾、我々の診断と矛盾する結果ではないと考えられた。

本症例では、BALFにおいて発症早期に好中球の増加と速やかな正常化が認められ、末梢血において一過性の好中球増加と急速な正常化、遅れて好酸球の増加が認められた。更に、発症11日目のBALFでは、リンパ球が増加していた。よって、発症機序には、Gell & CoombsのI型、III型、IV型アレルギーがそれぞれ何らかの形で関与していた可能性が考えられた。

今回我々は、それぞれの炎症細胞の動きが、BALF

中および血中のサイトカイン・ケモカインの変化に一致して認められたことに着目した。まず好中球増加に関しては、同じく免疫系の関与する過敏性肺臓炎においても、発症早期にはBALF中の好中球が増加する。その機序として、III型反応による補体の活性化によって出現する好中球走化因子とIV型反応により感作Tリンパ球が産生するリンホカインが肥満細胞を刺激することによって放出される好中球走化因子が重要な役割を果たしていると考えられている¹⁰⁾。また、ラットのアレルギー性肺炎モデルでも抗原刺激初期にBALFおよび肺組織中に好中球が増加し、遅れて好酸球が増加することが報告されている¹¹⁾。

本症例における好中球増加の機序としては、測定されたサイトカイン・ケモカインのうち、TNF-αは気道上皮細胞や肺胞II型上皮細胞に作用してIL-8産生を誘導する働きがあり¹²⁾¹³⁾、IL-8は好中球の炎症局所への遊走と骨髄から末梢血への動員を促す¹⁴⁾。このような作用の結果、BALF中の好中球増加から推測される肺への好中球集積と血中の好中球増加がもたらされた可能性がある。

この好中球集積の早さに関しては、中村らは、マウスのアデノウイルス感染において、感染1時間後にはウイルスを貪食し、活性化した肺胞マクロファージからTNF-αが産生され、それによって活性化した上皮細胞、線維芽細胞、更には肺胞マクロファージ自身からIL-8が産生され、感染6時間後には好中球が炎症の場面に集積したと報告した¹⁵⁾。また、IL-8を静脈内や腹腔内に投与すると末梢血中の好中球の著明な増加が1時間以内に引き起こされたとの報告もある¹⁶⁾。したがって、TNF-αから、IL-8を経て好中球増加がもたらされる時期は非常

に早いものと考えられる。本症例においても、IL-8 濃度と末梢血および BALF の好中球数は類似した動きを示した。

一方、末梢血および BALF 中の好酸球の動きに関しては、活性化 T 細胞などにより産生される IL-5 が好酸球の分化・増殖・遊走に働いたと考えられる¹⁷⁾。エオタキシンは最も強力な好酸球遊走因子であるが¹⁸⁾、本症例では BALF および血清中のエオタキシンの変動は小さく、好酸球集積への寄与は小さかったと考えられる。

好酸球増加が好中球増加に遅れたことについては、IL-5 が肺好酸球浸潤に重要な役割を果たしているといわれる遅発型喘息反応の場合、アレルゲン吸入 6~9 時間後に T 細胞サイトカインの 1 つである IL-5 の産生がピークになり、アレルゲン吸入 6~10 時間後に好酸球の浸潤と気管支収縮が起こるといわれており¹⁹⁾、好中球の集積に比べて好酸球の集積には時間がかかることが示されている。

さらに、荻原らは、薬剤性 PIE 症候群では、まず肺内に好酸球に対する遊走因子が産生され、末梢血および marginal pool から肺内への好酸球の集積がおこり、一過性の末梢血好酸球減少が生じ、次に、その因子の血中への流入により末梢血好酸球増多がおこると考察した²⁰⁾。本症例でも、発症 3 日目には末梢血好酸球数は正常であったが、4 日目に一転して末梢血好酸球数増加が認められており、同様の機序が働いたと考えられた。

一方、リンパ球の遅発性の増加については、今回測定しなかった TARC や MDC²¹⁾、IP-10²²⁾などの T 細胞を遊走させるケモカインの関与があった可能性がある。

また、IFN- γ が急性期に増加していたことから、IFN- γ を分泌する Th1 細胞が病態に関与した可能性が考えられる。ただし、IFN- γ が薬剤性肺炎の増悪に働いたのか改善に働いたのかについては、本症例の結果のみでは結論は出せないと思われる。

今回の症例から、薬剤性肺炎においても時相により浸潤細胞の種類や集積数は大きく異なることが明らかとなった。その背景として、各種サイトカインの病変局所における動的な濃度変化があることが示された。このように薬剤性肺障害においては、病態を時系列の中で理解することが必要であると考えられた。

薬剤性肺炎を疑って BAL を行う場合、一般には、好酸球やリンパ球が増加していると薬剤性肺炎を支持する所見、好中球が増加していると感染症を疑う所見と考えることが通常であるが、検査時期が超急性期であれば、好中球が増加している例も有り得ることに十分な注意が必要と考えられた。

文 献

- 1) 富岡洋海：薬剤性間質性肺炎．総合臨床 1993；42：2701-2706.
- 2) 田村昌士：薬剤誘起性肺臓炎．三上理一郎編．間質性肺炎とその周辺＜内科 MOOK No. 22＞．金原出版，東京，1983；262-270.
- 3) 平原克己，斉藤 徹，寺田一郎，他：セラペプターゼによる薬物性肺臓炎の 1 例．日胸疾会誌 1989；27：1231-1236.
- 4) 廣田佳行，加々美明彦，永野 充：Serrapeptase (Dasen[®]) が原因と考えられた PIE 症候群の 1 症例．日内会誌 1992；81：1865-1866.
- 5) 佐々木信，河南里江子，望月吉郎，他：セラペプターゼ (ダーゼン[®]) が原因と考えられた急性好酸球性肺炎の 1 例．日呼吸会誌 2000；38：540-544.
- 6) 望月博史，藤森勝也，鈴木栄一，他：レバミピドによると考えられた薬剤性肺炎の 1 例．日呼吸器会誌 2002；40：40-44.
- 7) 近藤英樹，藤田次郎，堀内宣昭，他：胸部 CT 上多発性リング状陰影を呈し，組織学的に bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) と診断されたミノサイクリンによる薬剤性肺炎の 1 例．日呼吸会誌 2001；39：215-219.
- 8) 篠崎克己，橋爪一光，滝口裕一，他：ミノサイクリンによる薬剤誘起性肺臓炎の 1 例．気管支 1987；8：754-759.
- 9) 安井正英，藤村政樹：薬剤誘起性呼吸器疾患の臨床 DLST とチャレンジテストの意義．日胸 2003；62：885-891.
- 10) 大玉信一，吉澤靖之，三宅修司，他：夏型過敏性肺臓炎における BAL 液所見の経時的変化 抗原曝露直後の一過性好中球増加について．日胸疾会誌 1987；25：856-863.
- 11) Schneider T, Valzen DV, Moqbel R, et al: Kinetics and Quantitation of Eosinophil and Neutrophil Recruitment to Allergic Lung Inflammation in a Brown Norway Rat Model. Am J Respir Cell Mol Biol 1997；17：702-712.
- 12) Nakamura H, Yoshimura K, Jaffe HA, et al: IL-8 gene expression in human bronchial epithelial cells. J Biol Chem 1991；266：19611-19617.
- 13) Standiford TJ, Kunkel SL, Phan SH, et al: Alveolar macrophage-derived chemokines induce MCP-1 expression from human pulmonary type II-like epithelial cells. J Biol Chem 1991；266：9912-9918.
- 14) Jagels MA, Hugli TE: Neutrophil chemotactic factors promote leukocytosis: a common mechanism for cellular recruitment from bone marrow. J Immunol 1992；148：1119-1128.

- 15) 中村秀範, 大竹和久, 阿部修一, 他: ケモカインと炎症性肺疾患. 分子呼吸器病 1999; 3: 415-423.
- 16) 堀口兵剛, 松島綱治: インターロイキン 8 その性状と疾患との関連. 別冊・医学のあゆみ: サイトカイン 基礎から臨床応用まで, 1992; 40-42.
- 17) Okudaira H, Nogami M, Matsuzaki G, et al: T-cell-dependent accumulation of eosinophils in the lung and its inhibition by monoclonal anti-interleukin-5. Int Arch Allergy Appl Immunol 1991; 94: 171-173.
- 18) Jose PJ, Griffiths-Johnson DA, Collins PD, et al: Eotaxin: a potent eosinophil chemoattractant cytokine detected in a Guinea Pig model of allergic airways inflammation. J Exp Med 1994; 179: 881-887.
- 19) 奥平博一: アレルギーと IL-4 および IL-5. 別冊・医学のあゆみ: サイトカイン 基礎から臨床応用まで, 1992; 132-136.
- 20) 荏原順一, 木野稔也: PIE 症候群の成立機序に関する一考察. アレルギーの臨床 1985; 5: 1062-1066.
- 21) Imai T, Nagira M, Takagi S, et al: Selective recruitment of CCR 4-bearing Th 2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. Int Immunol 1999; 11: 81-88.
- 22) Gangur V, Simons FER and Hayglass KT: Human IP-10 selectively promotes dominance of polyclonally activated and environmental antigen-driven IFN-g over IL-4 responses. FASEB J 1998; 12: 705-713.

Abstract

A case of drug-induced pneumonia followed by sequential bronchoalveolar lavage

Yoshinobu Fukui, Raita Uchiyama, Takeshi Hosokawa, Etsuro Yamaguchi,
Eisei Jinushi, Nobuyuki Hizawa and Masaharu Nishimura
First Department of Medicine, Hokkaido University School of Medicine

A 30-year-old woman who had been receiving minocycline for 11 days to treat a skin burn presented with high fever and progressive dyspnea. Chest radiography demonstrated bilateral pulmonary infiltrates with ground glass opacities. She was admitted to our hospital under a tentative diagnosis of minocycline-induced pneumonia. Minocycline therapy was discontinued at hospital admission, which led to dramatic clinical and radiographic improvement. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) analysis three days after the onset of the pneumonia showed increased numbers of total cells ($7.68 \times 10^5/\text{ml}$) neutrophils (33%) and eosinophils (14%). An increased number of peripheral blood neutrophils was also noted at the time of hospital admission. Follow-up evaluations of BALF 10 days and 34 days after the onset showed rapidly declining numbers of neutrophils and eosinophils. We also measured the levels of several cytokines in BALF, suggesting that TNF- α and IL-8 contributed to the accumulation of neutrophils, whereas IL-5 contributed to the accumulation of eosinophils. In summary, we report here the temporal change in the inflammatory cell and cytokine profile in BALF, serum, or both, in a case of drug-induced pneumonia.