

## ●症 例

## 複数の薬剤にて重症化し、人工呼吸管理を要した薬剤性好酸球性肺炎の1例

中村 武博 川波由紀子 吉本 美華 金子 弘史  
大南 諭史 吉井 千春 城戸 優光

要旨：症例は44歳の男性。入院の約3週間前から39℃の発熱、乾性咳嗽が出現し、抗生剤を自己内服したが改善せず呼吸困難も出現したため、近医受診。細菌性肺炎と診断され、各種抗生剤を投与されるも増悪し当院転院。呼吸状態は急速に悪化し第5病日に人工呼吸管理となった。TBLBで好酸球性肺炎と診断し、抗生剤を中止、ステロイドを投与したが、再び発熱や好中球優位の白血球増多を認めた。細菌性肺炎の合併も考慮し、投与歴のない抗生剤を開始したが、炎症所見はさらに増悪したため抗生剤を中止し改善。薬剤性の好酸球性肺炎にて人工呼吸を要するほど重症化し、薬剤投与中止後にも炎症所見が遷延することは稀である。経過より複数の薬剤にて次々とアレルギー反応が惹起され、好酸球性肺炎が重症化したと考えられた。

キーワード：薬剤性好酸球性肺炎、人工呼吸、薬剤リンパ球刺激試験

Drug induced eosinophilic pneumonia, Mechanical ventilation,  
Drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST)

## 緒 言

抗生剤等の薬剤による好酸球性肺炎の報告は多いが、そのほとんどが薬剤の中止のみか、ステロイド投与にて速やかに改善している。今回我々は、複数の抗生剤にて次々にアレルギー反応が惹起されて重症化し人工呼吸を要した薬剤性好酸球性肺炎を経験した。吸入物質が誘因となった急性好酸球性肺炎以外の薬剤性好酸球性肺炎で人工呼吸を必要とした症例の報告は、我々が検索した限り3例<sup>1)~3)</sup>と稀であり、重症化の要因等について若干の考察を加え報告する。

## 症 例

患者：44歳、男性。

主訴：発熱、乾性咳嗽、呼吸困難。

家族歴：子供に小児喘息あり。

既往歴：35歳時に巨大気腫性嚢胞手術。非結核性抗酸菌症（内服薬の詳細不明）。アレルギーの既往なし。

生活歴：喫煙 30本/日（20~35歳）、アルコール 1合/日。

現病歴：2003年6月10日より39℃の発熱、乾性咳嗽が出現し、妻が以前に近医より処方されていたプルフロキサシン（PUFX）200mgを2日間内服したが改善

なく、16日に近医を受診した。胸部X線写真で右下肺野の浸潤影を認め、炎症所見（WBC12,200, CRP9.5）を伴っていたことより肺炎と診断され同日入院した。セフピロム（CPR）2g/day、ミノサイクリン（MINO）100mg/dayの点滴を開始されたが、改善なく20日よりエリスロマイシン（EM）1,200mg/dayの内服に変更された。その後も肺炎の改善なく23日よりイミペネムシラスタチン（IPM/CS）1g/dayに変更、26日には*C. pneumoniae*抗体が陽性（IgG 2.44, IgA 1.57）であったことよりMINO 200mg/day、パズフロキサシン（PZFX）1g/dayに変更された。しかし右下葉全体と左肺末梢にも陰影が出現し、熱型も改善せず咳嗽、呼吸状態が増悪したため7月2日に当院へ転院となった。

入院時現症：身長171cm、体重63kg、血圧120/70mmHg、脈拍90/分整、体温39.5℃、表在リンパ節触知せず、右背部でcoarse crackles聴取、心雑音なし、腹部は平坦・軟、皮膚所見なし、神経学的異常なし。

入院時検査成績（Table 1）：末梢血検査で白血球数が23,700/μlと上昇し分画は好中球87%、好酸球3%であった。生化学検査では低蛋白・低Alb血症を認め、ALPとγ-GTPの上昇を認めた。腎機能は正常で、電解質も正常範囲であった。CRPは24.2mg/dlと著明に上昇し、赤沈も96mm/hrと亢進していた。感染症検索のために行ったCytomegalovirus、Aspergillusの抗原検査、Legionella、*C. psittaci*、Mycoplasmaの抗体検査はいずれも陰性で、*C. pneumoniae*抗体も有意な上昇を示さなかった。リウマチ因子が244.4IU/mlと増加している以外は

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		RF	244.4
RBC	363 × 10 <sup>4</sup> /μl	TP	6.2 g/dl	ANA	negative
Hb	12.1 g/dl	Alb	2.7 g/dl	Anti-GBM Ab	< 10
Ht	35.8%	T-bil	0.6 mg/dl	MPO-ANCA	< 10
Plt	57.6 × 10 <sup>4</sup> /μl	AST	28 U/l	PR3-ANCA	< 10
WBC	23,700/μl	ALT	54 U/l	β-D glucan	< 6
Seg	85%	LDH	239 IU/l	Aspergillus Ag	negative
Stab	2%	ALP	954 IU/l	Cytomegalovirus Ag	negative
Eos	3%	γ-GTP	258 U/l	Chlamydia pneumoiae Ab	IgA 1.28
Lym	2%	BUN	9 mg/dl		IgG 1.60
Mono	5%	Cre	0.5 mg/dl	Chlamydia psittaci CF	< 4 倍
ESR	96 mm/hr	Na	139 mEq/l	Mycoplasma CF	< 4 倍
Atrial Blood Gas analysis		K	4.1 mEq/l	Legionella Ab	< 64 倍
(O <sub>2</sub> 2 l/min nasal)		Cl	104 mEq/l	Sputum	
pH	7.422	Glu	102 mg/dl	smear	Gram positive coccus (+)
Pco <sub>2</sub>	36.5 Torr	Serology			Acid fast bacilli (-)
Po <sub>2</sub>	60 Torr	CRP	24.2 mg/dl	culture	Streptococcus species (3+)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.0 mEq/l	IgE	3,400 U/ml		Candida albicans (+)
SO <sub>2</sub>	91.4%	IgG	1,416 mg/dl	cytology	Class I
		IgA	224 mg/dl		(neutrophil, lymphocyte)
		IgM	150 mg/dl		P. carinii (-)
					Cytomegalovirus (-)

抗核抗体や ANCA は陰性であった。また追加検査で IgE は 3,400U/ml と著明に上昇していた。血液ガス分析は酸素 2l/分吸入下で PaO<sub>2</sub> 60Torr と低酸素血症を認めた。喀痰検査では細胞診で好中球とリンパ球を認め、グラム染色で陽性球菌、培養で *Streptococcus species* (3+) と *Candida albicans* (1+) を認めた。

入院時胸部 X 線写真 (Fig. 1A) では、右下肺野の consolidation と中下肺野末梢側の浸潤影を認め、左肺上中肺野末梢側にも浸潤影を認めた。第 3 病日 (Fig. 1B) には両肺末梢側に見られた浸潤影は急速に増大した。同日の胸部 CT 検査 (Fig. 2) では、右上葉の一部および左下葉の一部を除く両肺の広範な範囲に air bronchogram を伴った consolidation を認め、一部にすりガラス影や粒状影も認めた。

入院後経過 (Fig. 3) : 入院当日に気管支鏡検査で、左 S<sup>4</sup>より BAL (Table 2) を施行したところ、回収率は 33.3% と低く、血性であった。また、右 S<sup>8</sup>より TBLB を行った。これまでの抗生剤は無効であったが、異型肺炎に対しての加療はまだ不十分であると考え、入院時の検査結果が出るまでは、シプロキサシン (CPFX) 600 mg/day と MINO 200mg/day を投与した。画像所見から好酸球性肺炎や器質性肺炎も鑑別診断として考慮し、前医で使用していた薬剤は抗生剤以外を可能な限り中止した。しかし、肺炎は急速に悪化したため、第 3 病日よりステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン (m-

PSL) 1g × 3 日間) を行った。この時点では感染症を否定できず、CPFX をメロペネム (MEPM) に変更し、重症肺炎であることよりレジオネラを考慮し MINO を中止しリファンピシン (RFP), EM を使用した。それでも呼吸状態の改善はなく第 5 病日には人工呼吸管理となった。第 7 病日に TBLB の結果 (Fig. 4) が判明し、著明な好酸球浸潤を伴った炎症性滲出物と Masson's body の形成が見られる器質化の所見があり好酸球性肺炎と診断し、薬剤性を考慮して抗生剤をすべて中止した。以後解熱傾向を認めていたが、12 病日にプレドニゾロン (PSL) 40mg 投与中にも関わらず再び 38.8℃ の発熱を認め、好中球優位の白血球上昇 (20,000/μl から 24,500/μl) や黄色粘稠な痰の増加があり、この時の培養でカンジダおよび大腸菌が同定された。Ventilator-associated pneumonia (VAP) の発症も否定できず、今回の経過中には使用していない系統が異なる抗生剤 (クリンダマイシン (CLDM), イセパマイシン (ISP) およびミカファンギン (MCFG)) を投与した。また、好酸球数は 1,360/μl と高値であり、好酸球性肺炎の抑制が不十分な可能性も考えられたため、ステロイドミニパルス療法 (m-PSL 500mg × 3 日間) を行った。しかし、パルス直後より発熱や炎症反応が再増悪 (CRP 1.8 → 21.1) したため、第 19 病日より再びすべての薬剤を中止し、PSL60 mg のみとした。以後、徐々に炎症所見は低下し、それに伴い呼吸状態も改善を認め第 23 病日には人工呼吸器

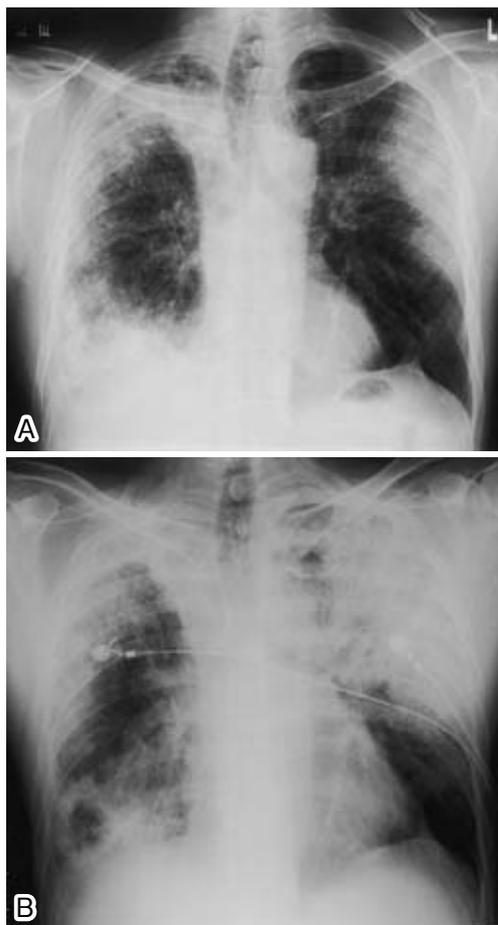


Fig. 1 Chest X-ray on admission (A) and the third hospital day (B). (A) Consolidations in peripheral regions of the left upper and right lung fields. (B) Progression of consolidations in bilateral upper lung fields.

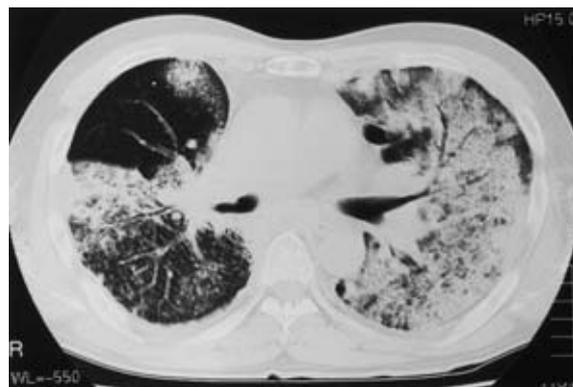


Fig. 2 Chest CT on the 3rd hospital day showing consolidations with air bronchograms in large areas of bilateral lung fields.

より離脱することができた。第42病日の胸部X線写真およびCT検査 (Fig. 5) では、一部にわずかな線維化を残すのみに改善していることが確認された。PSLは副作用に注意しながら60mgを1カ月間続け、その後徐々に漸減していき再増悪することなく軽快退院した。なお、原因薬剤検索のため薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) を、第14病日と、ステロイド中止後1カ月の2回施行したが、これらの結果 (Table 3) は一致しなかった。

## 考 察

薬剤による肺障害には、肺水腫、間質性肺炎、好酸球性肺炎、肺胞出血、気管支喘息、血管炎など様々な病態があるが、薬剤性肺炎の定義については必ずしも明確ではない<sup>4)</sup>。近藤ら<sup>5)</sup>は「薬物の経口あるいは非経口投与により、胸部X線像や肺CT像にびまん性または散布性に粒状影 (すりガラス影)、粒状網状影、斑状影や浸潤

性陰影などの異常陰影が出現し、急性または慢性びまん性間質性肺炎、好酸球性肺炎、閉塞性細気管支炎を伴う器質性肺炎、分類不能な間質性肺炎、過敏性肺炎などの病理像を呈するもの」としている。診断基準として、田村<sup>6)</sup>の基準があるが、除外診断が基本であるため、確定診断は困難なことが多い。実際の臨床の場では、非典型的な肺炎患者においては薬剤性肺炎も鑑別診断の一つとして念頭におき薬剤使用歴について詳細に聴取し、疑わしい薬剤をすべて中止することで改善が得られた場合に、他疾患を否定した上で臨床的に診断していることがほとんどである<sup>7)</sup>。本例では、病歴上薬剤性肺炎を疑うような薬剤の服用歴やアレルギーの既往等はなく、入院時の喀痰は好中球が優位でBALF中にも好酸球増多を確認できず、末梢血の白血球分画では好中球が優位であり、当初は薬剤性肺炎よりも細菌性肺炎を疑った。BALが血性であった理由は不明であるが、少なくとも気管支鏡の操作によるものではなかった。好酸球が少なかったのは、回収率が33%と低かったために肺胞領域の細胞成分を反映しなかったためと考えられる。最終的には、薬剤投与による肺炎の増悪と薬剤中止による肺炎の改善により臨床的に薬剤性好酸球性肺炎と診断したが、先行する細菌感染等や前医で投与された解熱鎮痛薬が好酸球性肺炎を引き起こした可能性は否定できない。

薬剤性好酸球性肺炎は通常、薬剤の中止もしくはステロイドの投与によって速やかに改善が得られることが多く、人工呼吸器が必要となった症例は、我々の検索した限りでは3例と非常に稀であった。それら3例のいずれも1剤の薬剤で重症化しており、重症化の要因として原因薬剤を繰り返し投与したことが考察されていた。発症から呼吸不全に至るまでの経過は1~2週間と比較的急速であった<sup>1)~3)</sup>。本例では、薬剤性肺炎を示唆する所見に乏しく、TBLBの結果で好酸球性肺炎の所見を得るま

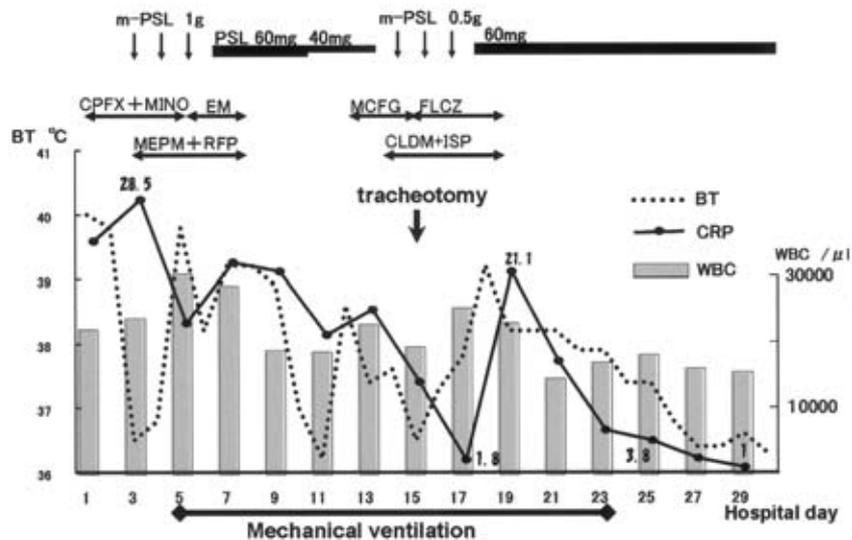


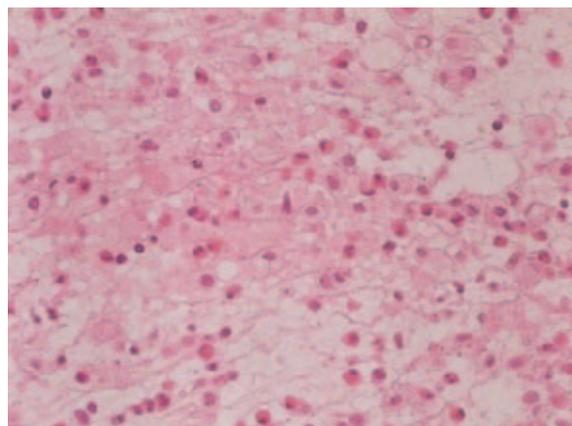
Fig. 3 Clinical course

Table 2 Bronchoalveolar lavage (lt. S<sup>4</sup>)

Recovered volume	50ml/150ml (33.3%)	
Total cell count	2.08 × 10 <sup>5</sup> /ml	
Differential cell count		
PAM	85%	
Ly	11.4%	
Neu	3.6%	
Eo	0%	
CD4	48.9%	CD8 19.8%
	CD4/CD8 2.47	

では複数の抗生剤を続けた。いつの時点で好酸球性肺炎が発症したのかは不明であるが、診断の遅れが重症化を招いたことは確かである。報告の中にも当初は感染症として複数の抗生剤投与が行われた症例があったが、その報告では他剤への変更で肺炎は改善しており、重症化への他剤の関与はみられなかった<sup>3)</sup>。本例も好酸球性肺炎の発症の契機となった薬剤は1剤であるかもしれないが、肺炎が重症化し人工呼吸管理が必要となった要因は、複数の薬剤を長期に使用したことも関与していると考えられる。一般に薬剤アレルギーの治療中には、新たな薬剤に対して過剰反応を示すことがあり、追加の薬剤投与は控えることが推奨されている<sup>8)</sup>。我々も危険性は認識していたが、抗生剤を中止しステロイド投与中にも関わらず発熱やCRPの上昇があり、感染が否定できず新たな抗生剤を投与した。臨床経過を見直すと、これらの原因としてステロイドの減量(60mg→40mg)が早すぎたことも考えられる。

複数の薬剤によるアレルギーについては、βラクタム

Fig. 4 Histological findings of HE stains of TBLB (right S<sup>8</sup>) reveals inflammatory infiltration with remarkable eosinophils.

剤による同系統の薬剤アレルギーでは、化学構造式の類似点を認識し交叉反応を引き起こすと考えられているが<sup>9)</sup>、系統の異なる薬剤でのアレルギーでは、その機序は不明な点も多い。薬剤性好酸球性肺炎では、薬剤の代謝物がハプテンとして作用し、抗原性を獲得し、アレルギー反応を引き起こして肺炎を発症すると言われている<sup>10)11)</sup>。組織への好酸球の浸潤は、抗原提示を受けた naive T cellがIL-4の働きによりTh2 cellへと分化し、IL-5を中心としたサイトカインを産生し、これらが好酸球の肺組織への動員や未熟好酸球の分化・増殖を促すと考えられている<sup>12)13)</sup>。異なる系統の薬剤投与によって交叉反応が生じた機序として、断定はできないが、薬剤自体

Table 3 Drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST)

(S.I. %)	180 ~ 200 (suspicion of positive)	200 ≤ (positive)
7/15 (14th hospital day)	CPFX 111, MINO 78, EM 250, CPR 160, IPM/CS 121, RFP 114	
11/18 (1 month after withdrawal of PSL)	CPFX 126, MINO 99, EM 137, CPR 158, IPM/CS 134, RFP 260	



Fig. 5 Chest X-ray and CT on the 42nd hospital day showing an improvement of bilateral consolidations.

が活性化した T cell の receptor (TCR) に直接認識されて急速な免疫反応を起こす可能性は示唆されており<sup>14)</sup>、本例では何れかの原因薬剤にてアレルギー反応が惹起され活性化した T cell が、新たに投与された系統の異なる薬剤を認識してアレルギー反応を起こしたのではないかと考えている。

アレルギー反応を引き起こした薬剤の同定はその後の診療を行う上でも重要であるが、本例のように当初は全く薬剤の使用がなく、いつの時点で発症したのが明確でない場合や、使用歴のない薬剤によって再増悪するなど複数の薬剤の関与が想定される場合には原因薬剤の同定は非常に困難である。妹川らの報告<sup>15)</sup>では、薬剤性好酸球性肺炎の原因として MINO が多いことを報告しており、我々の検索した重症症例<sup>1)~3)</sup>においても 3 例のうち 2 例は MINO が原因であった。本例も、経過中に

MINO を使用しており、発症の契機となった可能性はある。しかしながら、前医入院前には全く投与されておらず、MINO の投与を中止した時期にも肺炎は増悪しており、MINO のみが原因薬剤とは考えにくい。

検査による薬剤の同定法として薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) が一般に行われるが、本例ではステロイドによる偽陰性の可能性を考慮して、ステロイド投与中とステロイド中止後 1 カ月の 2 回行ったが、結果 (Table 3) は一致せず、原因薬剤の同定はできなかった。また、MINO は 2 回とも陰性であった。安井ら<sup>16)</sup>は薬剤性肺炎の疑われる 58 人の患者において DLST の結果と薬剤負荷試験の結果を比較し、DLST では偽陽性や偽陰性の両方があり、原因薬剤の同定法としては不確実であることを報告している。原因薬剤を厳密に同定するには薬剤負荷試験を実施する以外にはない。しかし、本例では肺炎が人工呼吸を要するほど重症化したことから、危険性を考慮し、負荷試験は行わなかった。今後、本患者に抗生剤の投与を余儀なくされる場合には、今回使用した薬剤以外で臨床症状を慎重に観察しつつ使用していく予定である。

薬剤性好酸球性肺炎は現在まで様々な薬剤で発症することが報告されており、今後も増加することが予測されるが、本例のように重症化する例も稀ながら存在することを念頭におく必要がある。早期の段階で気管支鏡検査等を行って、好酸球性肺炎を認めた場合には薬剤性を考慮することが重要である。また、薬剤性肺炎の治療中に使用歴のない薬剤を新たに投与することも、再増悪の原因となりうることを認識しなければならないと思われた。

本文中の要旨は、第 50 回日本呼吸器学会九州地方会春季学会 (平成 16 年 6 月 5 日福岡市) において報告した。

## 文 献

- 1) Liegeon MN, De Blay F, Jaeger A, et al. A cause of respiratory distress eosinophilic pneumopathy due to minocycline. *Rev Mal Respir* 1996; 13: 517—519.
- 2) Riegert-Johnson DL, Godfrey JA, Myers JL, et al. Delayed hypersensitivity reaction and acute respiratory distress syndrome following infliximab infusion. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 186—191.
- 3) Mauro O, Lucas L, Mattia L, et al. Relapsing acute

- respiratory failure induced by minocycline. *Chest* 2003; 123: 2146—2148.
- 4) 齊藤泰晴, 鈴木栄一. 薬剤性肺疾患. *呼吸* 2003; 22: 205—211.
  - 5) 近藤有好. 薬剤による肺障害 (薬剤肺炎). *結核* 1999; 74: 33—41.
  - 6) 田村昌士. 薬剤性肺臓炎. *内科 MOOK* No.22. 1983; 262—270.
  - 7) 滝口恭男, 山口哲生. 薬剤性肺炎の診断と治療. *呼吸器科* 2003; 4: 7—12.
  - 8) Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet* 2000; 356: 1255—1259.
  - 9) Zhao Z, Baldo BA, Rimmer J.  $\beta$ -Lactam allergenic determinants: fine structural recognition of a cross-reacting determinant on benzylpenicillin and cephalothin. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1644—1650.
  - 10) 坂本 理, 菅 守隆. 薬剤性肺炎のメカニズム. *呼吸器科* 2003; 4: 62—66.
  - 11) Park BK, Naisbitt DJ, Gordon SF, et al. Metabolic activation in drug allergies. *Toxicology* 2001; 158: 11—23.
  - 12) O'Garra A, Arai N. The molecular basis of T helper1 and T helper2 cell differentiation. *Trends Cell Biol* 2000; 10: 542—550.
  - 13) Foster PS, Mould AW, Yang M, et al. Elemental signals regulating eosinophil accumulation in the lung. *Immunol Rev* 2001; 179: 173—181.
  - 14) Pichler WJ. Direct T-cell stimulations by drug—bypassing the innate immune system. *Toxicology* 2005; 209: 95—100.
  - 15) 妹川史朗, 豊嶋幹生, 千田金吾. 薬剤誘起性好酸球性肺炎. *日胸疾会誌* 2003; 62: 1000—1005.
  - 16) 安井正英, 藤井政樹. 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.

### Abstract

#### A case of severe eosinophilic pneumonia, induced by several antibiotics, requiring mechanical ventilation

Takehiro Nakamura, Yukiko Kawanami, Mika Yoshimoto, Hirofumi Kaneko,  
Satoshi Ominami, Chiharu Yoshii and Masamitsu Kido

Division of Respiratory Disease, University of Occupational and Environmental Health

We report a case of severe eosinophilic pneumonia induced by several antibiotics, requiring mechanical ventilation. A 44-year-old man had been admitted previously to a different hospital because of a high fever and dry cough continuing for a week. Although bacterial pneumonia was diagnosed and he had been treated with several antibiotics, his respiratory state worsened gradually and he was referred to our hospital with severe hypoxia. He needed mechanical ventilation on the fifth hospital day. TBLB identified eosinophilic pneumonia. Although we discontinued all antibiotics and started steroid therapy, he became feverish and his leukocyte count, which was neutrophil dominant, elevated again. We suspected bacterial pneumonia and administered antibiotics that he had never received before. However we had to discontinue these antibiotics soon because of a further inflammatory response. His condition then improved gradually and he was weaned from mechanical ventilation. It is rare for drug-induced eosinophilic pneumonia to become so severe that mechanical ventilation is necessary. We thought that an allergic reaction may have been induced by the series of several antibiotics, inducing severe pneumonia.