

●症 例

ダプトマイシンの関与が疑われた急性好酸球性肺炎の1例

香川 直美 玉垣 学也 杉山由香里
井尻 尚樹 鴨井 博 平田 一人

要旨：症例は61歳，男性。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）感染を伴う糖尿病性足部潰瘍で，ダプトマイシン（daptomycin：DAP）による治療が開始された。14日後，発熱，咳嗽，呼吸困難が出現，画像上両肺すりガラス陰影と胸水貯留が認められた。末梢血および気管支肺胞洗浄液にて好酸球増加を認め，同剤による急性好酸球性肺炎と診断，ステロイド治療により著明に改善を認めた。本例はDAPによる好酸球性肺炎の国内初の文献報告である。ダプトマイシンは今後使用頻度が増すと予想され，好酸球性肺炎を含めた薬剤性肺障害の発症に注意するとともに，発症例の集積，検討を要する。

キーワード：ダプトマイシン，薬剤性肺障害，急性好酸球性肺炎，薬剤リンパ球刺激試験，Daptomycin, Drug-induced lung disease, Acute eosinophilic pneumonia (AEP), Drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST)

緒 言

ダプトマイシン（daptomycin：DAP）は，2011年7月，日本でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）治療薬として承認された。グラム陽性球菌の細胞膜に結合し，細胞機能不全を引き起こして細胞を死滅させるという，他の抗菌薬とは異なる作用機序を有しており，既存の抗MRSA薬とも異なるため，リネゾリド（linezolid：LZD）などに耐性を示すMRSAに対しても有効性が期待できるとされている。適応は敗血症，感染性心内膜炎，深在性皮膚感染症，外傷・熱傷および手術創等の二次感染，びらん・潰瘍の二次感染である。なお，MRSA感染症治療薬としては国内で初めて，「びらん・潰瘍の二次感染」の適応を取得した薬剤となる。また，DAPは肺サーファクタントに結合し不活化されるため，肺炎には効果がなく使用されない¹⁾。

海外では，2003年9月に米国で承認されて以降，世界71以上の国と地域で承認されている。急性好酸球性肺炎の報告は海外で散見されるものの^{2)~5)}，国内では報

告がない。今回我々は，DAPによる急性好酸球性肺炎の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：61歳，男性。

主訴：咳嗽，発熱，呼吸困難。

現病歴：2012年4月5日，糖尿病性足部潰瘍にて大阪市立大学医学部附属病院皮膚科へ入院し，創部浸出液よりMRSA培養陽性となったため，4月6日から14日間DAPによる抗菌薬治療が行われていた。4月19日から発熱を認めたため，20日よりドリペネム（doripenem：DRPM）に変更したが改善せず，咳嗽，呼吸困難が出現，SpO₂（室内気）88%まで低下，両側下肺野にfine crackles聴取し，胸部X線写真，および胸部CTで両肺すりガラス陰影，多発性斑状陰影と軽度胸水貯留が認められたため，呼吸器内科へ紹介となった。

既往歴：34歳 2型糖尿病，44歳 メニエール病，54歳 左足底部壊疽。

アレルギー：ピリン系薬剤。

粉塵吸入歴なし，喫煙歴なし。

現症：身長160cm，体重59.2kg，血圧102/64mmHg，脈拍68回/min，体温38℃，SpO₂（室内気）88%，意識清明，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，心音整，両側下肺野にfine crackles聴取，腹部平坦・軟，腸蠕動音異常なし，圧痛なし，肝脾触知せず，表在リンパ節腫脹なし，四肢浮腫なし。

連絡先：香川 直美
〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3
大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器病態制御内科学
(E-mail: kokyuki@med.osaka-cu.ac.jp)
(Received 27 Aug 2012/Accepted 2 Nov 2012)

Table 1 Laboratory data on admission (April 23, 2012)

Hematology		Serology	
WBC	5,800/ μ l	CRP	17.38 mg/dl
Eosino	14.0%	Arterial blood gases (O ₂ 3 L/min)	
Baso	0.0%	pH	7.466
Neutro	64.0%	PaCO ₂	33.7 Torr
Lymph	16.0%	PaO ₂	68.0 Torr
Mono	6.0%	HCO ₃ ⁻	24.0 mEq/L
RBC	4.23 \times 10 ⁴ / μ l	SaO ₂	94.4%
Hct	36.2%	Septum culture	
Plt	15.9%	Bacteria	(-)
Chemistry		Acid fast bacteria	(-)
TP	5.7 g/dl	BALF (Lt. B4)	
Alb	3.3 g/dl	Recovery	98/150 ml
TBil	0.5 mg/dl	Cell count	14.95 \times 10 ⁵ /ml
AST	52 IU/L	Macrophage	22.8%
ALT	15 IU/L	Lymph	55.4%
ALP	269 IU/L	Neutro	0.4%
CK	21 IU/L	Eosino	15.6%
BUN	16 mg/dl	CD4/8	16.9
Procalcitonin	0.18 ng/ml		
β -D-Glucan	<5.0 pg/ml		

**Fig. 1** Chest radiograph (April 22, 2012) showing ground-glass opacities in bilateral lung fields.**Fig. 2** Chest CT scan (April 22, 2012) showing diffuse ground-glass opacities, multiple patchy infiltrates, and minimal bilateral pleural effusion.

検査所見 (Table 1)：血算では好酸球分画 14% と増加していた。また、CRP の上昇も認められた。動脈血液ガス分析では、酸素分圧、二酸化炭素分圧の低下を認めた。また、喀痰培養では常在菌のみ検出された。

胸部単純 X 線写真 (Fig. 1)：左全肺野で透過性低下、右肺野も一部すりガラス陰影が認められた。

胸部 CT 検査 (Fig. 2)：両側下肺野優位の斑状すりガラス影を認め、小葉間隔壁の肥厚を伴っていた。胸膜直下から小葉まで認められ、分布はランダム、両側軽度胸水が認められた。

臨床経過：病歴および臨床経過から薬剤性肺障害を疑いすべての抗菌薬を中止し、4月24日気管支鏡検査を行っ

た。左 B4 にて気管支肺胞洗浄を実施したところ、総細胞数 14.95×10^5 /ml と増加しており、著明な好酸球増多 (Eosino：15.6%) を認めた。DAP の投与後 14 日目の発症であること、同剤中止にて症状、検査結果ともに軽快したこと (Fig. 3)、また各種培養結果からも呼吸器感染症は否定的であることから、臨床的に DAP による急性好酸球性肺炎を疑った。病態の改善が不十分であったので、プレドニゾロン (prednisolone：PSL) 30 mg/日内服も開始したところ、呼吸不全、画像所見は速やかに改善した。以後、1 週間ごとに 20 mg, 15 mg, 10 mg, 5 mg と減量し 5 月 29 日には PSL の内服を中止したが、それ以後も再発は認められなかった。

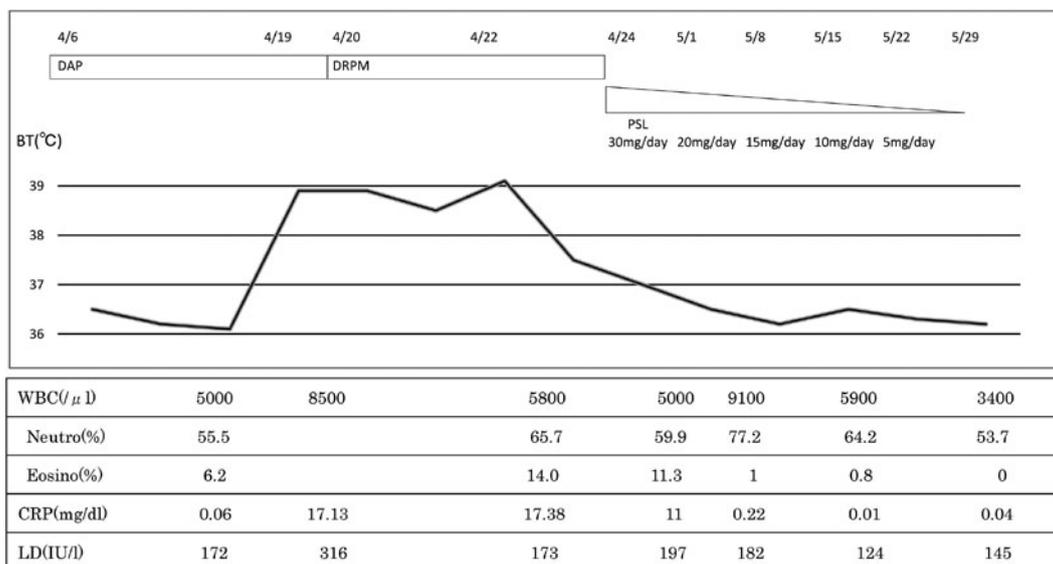


Fig. 3 Clinical course.

考 察

薬剤性肺炎の報告例は増加傾向にあり，また原因として喫煙による報告も多いが，薬剤では抗菌薬，抗がん剤，免疫抑制剤，漢方薬などすべての薬剤がその原因となりうる^{6)~10)}。しかしながら，薬剤性肺炎の診断，さらには原因薬剤の同定は非常に困難な場合が多いため，報告される例は一部にすぎない。抗菌薬のなかではマクロライド系やニューキノロン系薬剤による報告が多く⁹⁾¹⁰⁾，DAPによる急性好酸球性肺炎の報告は欧米では散見されるものの^{2)~5)}，国内ではいまだ報告されてない。DAPの副作用としては，横紋筋融解症，好酸球性肺炎，末梢性ニューロパチー，腎不全，偽膜性腸炎などが報告されているがいずれも頻度は不明である¹⁾。

米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) の有害事象報告制度によると，DAPに関連する好酸球性肺炎は，2004年から2010年までに7例が確定診断，13例が疑い，38例が可能性例として報告されている。確定診断例によると，年齢は60~87歳の範囲，投与量DAP 4.4~8 mg/kg/日，開始後10~28日での発症であった²⁾。

本例は，DAP投与後14日目で呼吸困難，低酸素血症にて発症した。当初，画像所見など含め呼吸器感染症が疑われたが，各種培養結果や検査結果から除外された。そのほか過敏性肺臓炎や膠原病も病歴，血液検査結果からは否定的であった。DAPの中止により症状が軽快したことは薬剤性肺障害を示唆する一つの要因であり，また，発症時期や経過など海外での報告例と酷似していたことから，DAPによる薬剤性肺障害である可能性が高

いと考えた^{2)~5)11)}。

薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) に関しては，本症例では陰性であったが，薬剤性肺炎の原因薬剤推定の補助診断法として，スクリーニング的に有用である。しかし陽性率は低く，特に抗菌薬においては58%との報告もある¹²⁾。海外での報告例をみると，検索範囲内ではDLSTが実施されておらず，DAPにおけるDLSTの陽性率については今後も実施例の集積，検討が必要である^{3)~5)}。

Allenらがまとめた総論¹³⁾によると，好酸球性肺炎の診断基準には，①急性の発熱 (5日以下)，②重症呼吸不全 (室内気 PaO₂ 60 Torr 以下)，③びまん性の肺の浸潤影 (肺胞性もしくは肺胞性と間質影の混合)，④肺胞洗浄液中の分画で好酸球が25%以上，⑤寄生虫，真菌，その他の感染が除外されている，⑥糖質ステロイドに急速かつ完全に反応する，⑦ステロイドによる治療後再発しない，の7点とされている。本例では①，③，⑤，⑥，⑦が当てはまることになる。④についても，肺胞洗浄液中好酸球15.6%と有意に上昇しており，臨床経過から考えても急性好酸球性肺炎と診断できる症例である。

海外での報告例によると，DAPによる急性好酸球性肺炎は，特異的な症状はなく，発熱，咳，低酸素血症を中心としたものであった^{3)~5)}。治療については，PSLの短期投与を導入している例，あるいは薬剤の中止のみで改善を認めた例が報告されている^{3)~4)}。また，PSL導入したものの完全治癒とはならず，PSL少量内服の継続を余儀なくされた例も認められる⁵⁾。本症例ではDAP中止後PSLを導入し治癒に至ったが，導入時点でDAP中止から4日経過しておりすでに症状の軽快を認めてい

たので、PSLの導入が必須であったかどうかは不明である。治癒期間に関して、本症例と同様に海外例でも、治療に対し1週間以内に症状改善、2週間以内に検査データ、画像所見の改善を認めたものがほとんどであった^{3)~5)}。

薬剤性肺障害の機序は不明な点も多いが、細胞傷害性薬剤によるII型肺胞上皮細胞、気道上皮細胞あるいは血管内皮細胞に対する直接毒性、免疫系細胞の活性化の2つの機序が考えられている¹¹⁾。なかでも好酸球性肺炎の原因は、免疫系細胞の関与が疑われている病型である。本例では好酸球の組織浸潤はなかったが、末梢好酸球増加、気管支肺胞洗浄中のリンパ球および好酸球の増加が認められており、その発症にはアレルギー機序が関与しているものと考えられる。

DAPによる急性好酸球性肺炎の1例を経験した。本剤は、2011年7月、MRSA治療薬として承認されたばかりであり、今後使用頻度が増加していくと予想される。好酸球性肺炎を含めた薬剤性肺障害の発症に注意するとともに、留意点および発症例の蓄積・検討が必要である。

本例の要旨は第80回日本呼吸器学会近畿地方会（2012年12月、神戸市）で報告した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). <http://www.info.pmda.go.jp>
- 2) Kim PW, Sorbello AF, Wassell RT, et al. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. *Drug Saf* 2012; 35: 447-57.

- 3) Cobb E, Kimbrough RC, Nugent KM, et al. Organizing pneumonia and pulmonary eosinophilic infiltration associated with daptomycin. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 696-701.
- 4) Rether C, Conen A, Grossenbacher M, et al. A rare cause of pulmonary infiltrates one should be aware of: a case of daptomycin-induced acute eosinophilic pneumonia. *Infection* 2011; 39: 583-5.
- 5) Lal Y, Assimacopoulos AP. Two cases of daptomycin-induced eosinophilic pneumonia and chronic pneumonitis. 2010; 50: 737-40.
- 6) 中西正教, 岡村誠太郎, 出村芳樹, 他. 喫煙チャレンジテストが陽性であり, 健康食品の関与も疑われた急性好酸球性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 357-61.
- 7) 清水 崇, 清水夏恵, 杵渕進一, 他. ミノサイクリンの関与が疑われた急性好酸球性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 136-40.
- 8) 水野悠子, 清水秀文, 山下未来, 他. クロピドグレル (Clopidogrel) による薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 838-42.
- 9) 木村成志, 宮崎英士, 松野 治, 他. トスフロキサシンによる好酸球浸潤を示した薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 1998; 36: 618-22.
- 10) 藤森勝也, 嶋津芳典, 鈴木栄一, 他. 気管支喘息を伴ったレボフロキサシンによると思われる薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2000; 38: 385-90.
- 11) 日本呼吸器学会 (編). 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 大阪: メディカルレビュー社. 2012; 12-49.
- 12) 近藤有好. 薬剤による肺障害. *結核* 1999; 74: 33-41.
- 13) Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423-38.

Abstract**A case of acute eosinophilic pneumonia probably induced by daptomycin**

Naomi Kagawa, Gakuya Tamagaki, Yukari Sugiyama, Naoki Ijiri,

Hiroshi Kamo and Kazuto Hirata

Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka City University

Here we report the first case in Japan of acute eosinophilic pneumonia that was probably induced by daptomycin. A 61-year-old man had been hospitalized for debridement of a diabetic foot ulcer and was treated by daptomycin because methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* was detected in his wound. Fourteen days after daptomycin treatment was initiated, he developed a high fever, cough, and dyspnea. Chest X-ray and chest CT showed bilateral ground-glass opacities and minimal pleural effusion. Laboratory examinations showed a marked increase in the percentage of eosinophils in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid. With the diagnosis of daptomycin-induced acute eosinophilic pneumonia, daptomycin treatment was discontinued, and he was treated with prednisolone. Immediately after initiation of the therapy, clinical symptoms improved, and chest X-rays became clear. To the best of our knowledge, this is the first report of acute eosinophilic pneumonia probably induced by daptomycin in Japan.