

●症 例

ダプトマイシンによる急性好酸球性肺炎が疑われた1例

辻本 和徳^a 土岐 博之^b 小川 義高^c
大和 寛幸^d 三宅ヨシカズ^b 兒玉 憲^d

要旨：症例は62歳，男性。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染を伴う糖尿病性足病変に対して，レボフロキサシンとダプトマイシン（daptomycin：DAP）による治療中にDAP誘発性急性好酸球性肺炎を発症し，薬剤中止とステロイド投与により改善した。本例ではI型アレルギーの既往が多く，DAPによる好酸球性肺炎発症の素因となった可能性が考えられた。今後DAPを使用する際に，アレルギー素因，特に薬剤性のI型アレルギーの既往を持つ症例では好酸球性肺炎の発症に留意するとともに，発症例の蓄積・検討が必要である。

キーワード：ダプトマイシン，レボフロキサシン，薬剤性肺障害，急性好酸球性肺炎，アレルギー
Daptomycin, Levofloxacin, Drug-induced lung disease,
Acute eosinophilic pneumonia (AEP), Allergy

緒 言

ダプトマイシン（daptomycin：DAP）は，これまでの海外での使用経験で急性好酸球性肺炎の副作用を起こすことが報告されている^{1)~3)}が，国内での文献報告例はまだ少ない^{4)~6)}。呼吸器領域では使用されることの少ない新しい薬剤であるが，他領域での使用頻度の増加に伴い，今後DAPによる好酸球性肺炎が増加することが予想される。今回我々は，I型アレルギーの既往が多く，DAPによる好酸球性肺炎発症の素因となった可能性が考えられた1例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：62歳，男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：50歳 2型糖尿病，60歳 右第1・2趾壊疽，
下肢閉塞性動脈硬化症，高血圧症。

アレルギー歴：ピペラシリン，メロペネム，セフメタゾール，トリメトプリム・スルファメトキサゾール，クリンダマイシン。（ピペラシリンは皮疹の性状は不明だが薬剤中止と抗ヒスタミン薬投与で速やかに症状消失し，メロペネムは当初は膨隆疹が出現したが後に紫斑を呈した。後者3剤においてはじんま疹が出現した。）

薬歴：メドキシミル，アゼルニジピン，アスピリン，カルベジロール，グルリジン，グラルギン，アセトアミノフェン，クエン酸第一鉄ナトリウム。

生活歴：1年前まで1日10本×40年の喫煙歴あり。
ペット飼育歴なし。渡航歴なし。軽量鉄骨造アパートに居住。機会飲酒。有機農法野菜やサワガニ・モズクガニ・猪肉・鹿肉の生食歴なし。

職歴：20年前まで橋梁鳶工，その後無職。

現病歴：2型糖尿病で当院糖尿病内科に，右第1・2趾壊疽の植皮術後の経過観察のため当院形成外科に通院中であつた。2014年5月下旬頃から発熱が出現し，5月29日の形成外科の定期受診の際に右足底部の発赤・腫脹，第4・5趾の黒色壊死を認め，同科に緊急入院となつた。同日からホスホマイシン（fosfomycin）投与が開始されたが，治療効果が乏しいとの判断で，6月3日にはレボフロキサシン（levofloxacin）に変更となつた。創部滲出液の細菌検査でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）を含む複数菌が検出されたため，6月5日からDAP併用となつた。その後，局所所見は改善傾向となつたが発熱は続き，また呼吸苦はないものの6月中旬頃から咳嗽と経皮的動

連絡先：辻本 和徳

〒581-0069 大阪府八尾市龍華町1-3-1

^a八尾市立病院感染制御内科

^b同 形成外科

^c同 糖尿病内科

^d同 外科

^e同 呼吸器外科

(E-mail: abrialfryubar@yahoo.co.jp)

(Received 5 Feb 2015/Accepted 31 Jul 2015)

表1 紹介受診時検査所見 (7/3)

Hematology		Chemistry		BALF culture	
WBC	22,000/ μ l	TP	5.7 g/dl	Bacteria	(-)
Eosino	19.0%	Alb	1.9 g/dl	Acid fast bacteria	(-)
Baso	0.5%	T-Bil	0.2 mg/dl		
Neutro	68.5%	AST	102 IU/L	BALF (Lt.B4)	
Lymph	8.5%	ALT	31 IU/L	Recovery	72/150 ml
Mono	3.5%	LDH	344 IU/L	Cell count	7.00×10^5 /ml
RBC	285×10^4 / μ l	BUN	23 mg/dl	Macrophage	28.0%
Hb	7.8 g/dl	Cre	0.9 mg/dl	Lymph	30.5%
Ht	23.5%	HbA1c	6.3%	Neutro	21.5%
Plt	76.3×10^4 / μ l	β -D-Glucan	8.6 pg/ml	Eosino	14.0%
				CD4/8	2.96
		Serology			
		CRP	17.39 mg/dl		
		ANA	(-)		
		IgE	769 IU/ml		

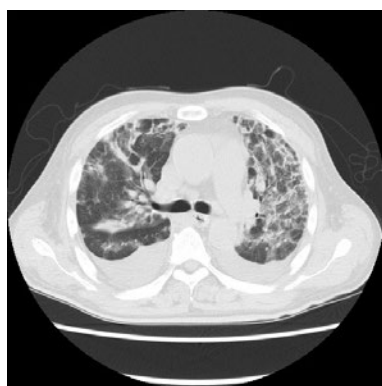


図1 胸部単純CT. 両側上葉優位でびまん性に、小葉間隔壁の肥厚を伴う斑状すりガラス陰影を認め、右下葉や左舌区など一部では牽引性気管支拡張を伴う浸潤影も認める。両側に多量の胸水を伴うが明らかな胸膜の異常は認めない。

脈血酸素飽和度 (SpO₂) の低下を認めた。薬剤熱が疑われ6月26日にレボフロキサシンを中止し、7月1日にDAPを中止したところ翌日から解熱し咳嗽も軽減した。7月2日に下肢動脈の評価のため腹部から下肢末端にかけて撮影された造影CTで両側肺底部に浸潤影と胸水を認めた。7月3日に胸部単純CTを撮影し、両肺にびまん性の浸潤影と胸水を認め、感染制御内科に紹介となった。

現症：身長168.5 cm, 体重64.8 kg, 意識清明, 血圧126/72 mmHg, 脈拍72回/min, 体温 (BT) 36.8°C, SpO₂ (室内気) 88%, 呼吸数30回/min, 眼瞼結膜やや貧血様, 眼球結膜黄染なし, 心音正常, 両側上肺野を中心に吸気時 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, 右足

首より末端以外に皮疹や関節の腫脹, 圧痛, 発赤, 熱感を認めず。両側下肢軽度浮腫。両側膝蓋腱反射消失。

検査所見 (表1)：血算では白血球増多, 好酸球分画19%と増加しており, Hb 7.8g/dlと貧血が認められた。またC反応性蛋白 (CRP), LDH, ASTの上昇も認められた。

胸部単純X線写真：左全肺野で透過性低下, 右も上肺野と一部の下肺野ですりガラス陰影が認められた。

胸部単純CT検査 (図1)：両側上葉優位でびまん性に、小葉間隔壁の肥厚を伴う斑状すりガラス陰影を認め、右下葉や左舌区など一部では牽引性気管支拡張を伴う浸潤影も認めた。両側に多量の胸水を伴うが胸膜の異常は認めなかった。

臨床経過：紹介受診後ただちに気管支鏡検査を行ったところ、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の細胞数 7.00×10^5 /mlと増加しており, 好酸球増多 (14.0%) を認めた。DAPの投与約2週間後頃から症状出現していたこと, 同薬中止翌日から解熱したこと (図2), 各種培養結果からも呼吸器感染症は否定的であったことから, 臨床的にDAPによる急性好酸球性肺炎を疑った。気管支鏡検査前後で呼吸状態がやや悪化し酸素投与を3L/minで開始し, プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 35 mgを内服したが, 呼吸状態の改善が不十分であったため, 翌日から3日間ステロイドパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1,000 mg/day 点滴静注] を行った。7月7日からはPSL 50 mg/day内服に変更して継続したところ, 呼吸不全, 画像所見, 検査所見は速やかに改善した。7月23日以降, ほぼ6日ごとに5mgずつ減量し, 9月14日にはPSLの内服を中止したが, それ以降も再発は認められなかった。なおPSL投与前にDAP

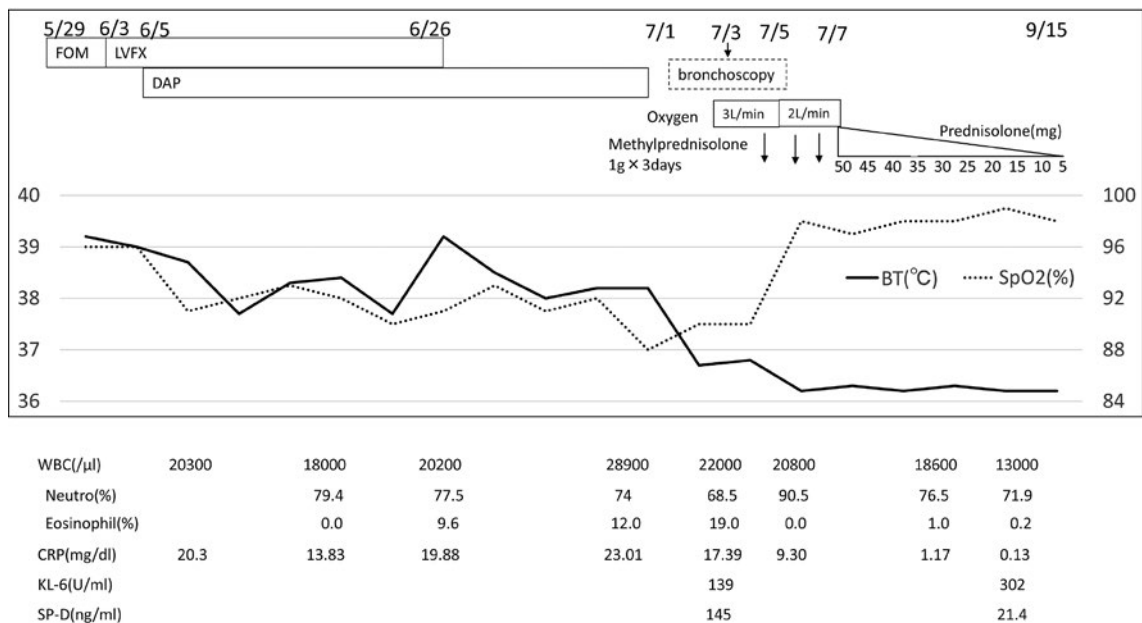


図2 臨床経過. 抗菌薬加療により右足の局所所見が改善した後も高熱が続き、6月中旬頃から咳嗽、SpO₂の低下が出現していたが、DAP中止翌日から解熱し、咳嗽も軽減した。その後、胸部単純CTと気管支鏡検査から好酸球性肺炎の診断でステロイド投与が開始され、速やかに症状改善した。

とレボフロキサシンに対して薬剤リンパ球刺激試験を行ったがともに陰性であった。

考 察

欧米では以前からDAPによる急性好酸球性肺炎が報告されていたが^{1)~3)}、国内においては、DAPは最近承認されたばかりの比較的新しい抗菌薬であり、DAPが被疑薬となる急性好酸球性肺炎の国内報告はまれである。

本例は、DAP投与開始後約2週間頃に咳嗽、SpO₂低下が出現した。病歴、身体所見、各種培養検査、血液結果や気管支鏡検査結果から呼吸器感染症や膠原病、過敏性肺炎は否定的であった。レボフロキサシンの中止後も発熱、咳嗽症状は横ばいでWBC、CRPはさらに上昇していたが、DAPの中止後に解熱し咳嗽が軽減したことや、WBCやCRPの低下を認めたことからDAPによる薬剤性肺障害を疑った。

急性好酸球性肺炎の疾患概念を提唱したAllenらによると、急性好酸球性肺炎の診断基準は、①5日以内の急性の発熱、②低酸素性呼吸不全、③胸部X線写真上のびまん性肺胞性もしくは混合性浸潤影、④BALFで好酸球分画が25%以上、⑤寄生虫、真菌、その他の感染がないこと、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燃しないこと、の7点とされている⁷⁾。本例では②、③、⑤、⑥、⑦があてはまる。さらに、①についてはもともと糖尿病性足壊疽感染による発熱があったために好酸球性肺炎による発熱の期間が不明

瞭であるが、2005年にCottinらの提唱した診断基準では1ヶ月以内の急性発症する発熱性呼吸器症状とされており⁸⁾、基準を満たすと考えられる。また④についても、肺胞洗浄液中好酸球14.0%と有意に上昇しており、臨床経過から考えて急性好酸球性肺炎と診断した。急性好酸球性肺炎においては初期を過ぎると、肺内に集簇した好酸球が末梢血に戻り末梢血中好酸球数が上昇することがあるといわれており⁹⁾、本例でBALF中の好酸球がAllenの基準に達しなかったのは、気管支鏡検査施行のタイミングが末梢血の好酸球数が上昇し始めて10日程度経過し、被疑薬を中止して3日後であったということが可能性として考えられた。

本症例ではBALF中の好中球が21.5%と上昇していた。50%以上を呈する場合には急性肺障害、誤嚥性肺炎、あるいはなんらかの感染性肺炎を強く示唆するといわれるが¹⁰⁾、本症例では21.5%の上昇にとどまったこと、BALFの検査では細菌・抗酸菌・真菌・*Pneumocystis jirovecii*-PCRの検出がないことや、薬剤中止とステロイド投与のみで治癒したこと、CTでの肺障害の分布などから、誤嚥性肺炎や感染性肺炎は否定的と考えられた。また好酸球性肺炎においてもBALF中の好中球の上昇している症例も散見され¹¹⁾、本例でのBALF中の好中球数上昇は好酸球性肺炎に矛盾しない所見と考えられた。

DAP惹起性好酸球性肺炎では免疫系細胞が関与していると考えられている。DAPが抗原となって分化・誘導されたTh2リンパ球がIL-5を産生し、IL-5が骨髓造血

細胞に作用して好酸球に分化増殖する。活性化した肺胞マクロファージから分泌されたエオタキシンによって好酸球が肺に集簇し、さらにIL-5によって脱顆粒を起こして肺障害をきたす¹¹⁾¹²⁾。本例では抗菌薬によるI型アレルギーの既往が多いが、I型アレルギー反応のある患者ではCD4T細胞がTh2細胞に分化しやすいといわれており¹³⁾、DAPによる好酸球性肺炎発症の素因となった可能性が考えられた。特発性好酸球性肺炎においては急性・慢性ともに、80%近い症例がアレルギー体質であったという報告¹⁴⁾はあるが、DAPによる好酸球性肺炎の報告ではアレルギー歴の有無やアレルギー歴の詳細な内容については述べられていないことが多い。今後DAPを使用する際にアレルギー素因を持つ症例では、特に好酸球性肺炎の発症に留意するとともに、発症例の蓄積・検討が必要である。

以上、ダプトマイシンが原因と考えられた薬剤性急性好酸球性肺炎の1例を経験した。

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) Kim PW, 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.
- 2) Cobb E, et al. Organizing pneumonia and pulmonary eosinophilic infiltration associated with daptomycin. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 696-701.
- 3) Rether C, 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.
- 4) 香川直美, 他. 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. *日呼吸誌* 2013; 2: 284-8.
- 5) 村上隆亮, 他. ダプトマイシンによる急性好酸球性肺炎が疑われた糖尿病性足病変に伴う下腿蜂窩織炎の1例. *糖尿病* 2014; 4: 264-70.
- 6) Hagiya H, et al. Myopathy and eosinophilic pneumonia coincidentally induced by treatment with daptomycin. *Intern Med* 2015; 54: 525-9.
- 7) Allen JN, et al. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1423-38.
- 8) Cottin V, et al. Eosinophilic pneumonias. *Allergy* 2005; 60: 841-57.
- 9) 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会. 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 2012; 5-49.
- 10) Meyer KC, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004-14.
- 11) Fujimura M, et al. Bronchoalveolar lavage cell findings in three types of eosinophilic pneumonia: acute, chronic and drug-induced eosinophilic pneumonia. *Respir Med* 1998; 92: 743-9.
- 12) Allen JN, et al. Drug-induced eosinophilic lung disease. *Clin Chest Med* 2004; 25: 77-88.
- 13) 茄原順一, 他. 好酸球・リンパ球の動向とその治療への応用. *日呼吸会誌* 2003; 41: 589-94.
- 14) Hayakawa H, et al. A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia. *Chest* 1994; 105: 1462-6.

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

Kazunori Tsujimoto^a, Hiroyuki Toki^b, Yoshitaka Ogawa^c, Hiroyuki Yamato^d,
Yoshikazu Miyake^b and Ken Kodama^e

^aDepartment of Infection Control and Prevention, Yao Municipal Hospital

^bDepartment of Plastic and Reconstructive Surgery, Yao Municipal Hospital

^cDepartment of Diabetes Mellitus and Endocrinology, Yao Municipal Hospital

^dDepartment of Surgery, Yao Municipal Hospital

^eDepartment of Thoracic Surgery, Yao Municipal Hospital

While a 62-year-old man with infectious diabetic foot ulcers was treated with levofloxacin and daptomycin, he suffered from acute eosinophilic pneumonia. He was rapidly improved by the discontinuation of antimicrobials one after another and treatment with prednisolone. On the basis of the clinical course, we considered this case to be acute eosinophilic pneumonia, probably induced by daptomycin. The reports of acute eosinophilic pneumonia induced by daptomycin are very rarely found in Japan, but there are some reports of this disease in other countries. An increase in this disease is expected in the future in the country as use frequency of daptomycin increases for MRSA infections, especially, diabetic foot infection, osteomyelitis and from alien substances. Therefore more attention should be paid to the adverse effects of daptomycin.