

## ●症 例

## 慢性好酸球性肺炎合併のアトピー性皮膚炎・喘息をデュピルマブにて治療した1例

高橋 純子<sup>a</sup> 木下 拓<sup>a,b</sup> 堀内 大<sup>a</sup>  
丸山 香苗<sup>a</sup> 玉地 智宏<sup>a,c</sup> 弥富 真理<sup>a</sup>

要旨：症例は53歳男性。小児期発症の気管支喘息と内服ステロイド依存性のアトピー性皮膚炎を治療継続中であつた。慢性好酸球性肺炎（chronic eosinophilic pneumonia：CEP）を発症し、ステロイドパルス療法で軽快したが、中等量ステロイドで気管支喘息とアトピー性皮膚炎の病勢コントロールが困難となつた。デュピルマブ（dupilumab）投与にて改善が得られたが、ステロイド漸減中にCEP再発を疑う陰影を認め、少量ステロイドの維持療法を要した。CEPはいまだ病態不明な点も多く、病態理解につながる貴重な症例と考え報告する。

キーワード：慢性好酸球性肺炎，気管支喘息，デュピルマブ

Chronic eosinophilic pneumonia (CEP), Bronchial asthma, Dupilumab

## 緒 言

気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患において、Type 2炎症に関わるIL-4, IL-5, IL-13などの2型サイトカインの働きは徐々に明らかになっており、デュピルマブ（dupilumab）やメポリズマブ（mepolizumab）などの分子標的薬も治療に用いられている。一方で慢性好酸球性肺炎（chronic eosinophilic pneumonia：CEP）はアレルギー疾患と同様に好酸球増加を認めるものの、病態について不明な点も多い。

今回、dupilumab投与により気管支喘息とアトピー性皮膚炎は改善し、ステロイド減量中にCEPの再燃がみられたが、少量のステロイドでコントロールが可能となつた症例を経験した。CEPの病態理解の手がかりとなる可能性があると考え報告する。

## 症 例

患者：53歳，男性。

主訴：発熱，湿性咳嗽。

現病歴：気管支喘息（小児期発症，入院歴5回，最終

入院は30代で，その後2,3年に1回救急外来を受診）・アトピー性皮膚炎（小児期発症，成人後重症化し内服ステロイド依存となり，30歳頃にステロイド離脱を試みて悪化し，入院歴2回）があり，近年は近医で治療継続中であつた。新規薬剤の開始はなく，20XX年4月上旬より咽頭痛，黄色痰，発熱を自覚した。さらに同月下旬より症状が悪化し，前医で胸部単純X線写真にて肺炎像を指摘され，当院紹介受診となつた。

併存症：気管支喘息 [フルチカゾンプロピオン酸（fluticasone propionate）125 $\mu$ g・ホルモテロール（formoterol）吸入剤5 $\mu$ g，朝1吸入夕2吸入]，アトピー性皮膚炎 [ベタメタゾン（betamethasone）0.5mg隔日，*d*-クロルフェニラミンマレイン酸（*d*-chlorpheniramine maleic acid）錠2mg 4錠/日・ヒドロキシジン（hydroxyzine）錠25mg 2錠/日，ジフルコルトロン（diflucortolone）軟膏3本/月]，糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙；なし，飲酒；機会飲酒，アレルギー；そば。

来院時現症：意識清明，体温38.8 $^{\circ}$ C，血圧119/75mmHg，呼吸数20回/分，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）90%（酸素経鼻カニューレ4L/分），脈拍99回/分・整。

胸部聴診：右下肺優位にcoarse crackles, wheezes, stridorを聴取する。神経学的所見に異常なし。

入院後経過：来院時画像検査では，胸部単純X線写真および胸部CTで両側に浸潤影を認めた（Fig. 1a）。血液検査では白血球・CRP上昇を認めており，好酸球の割合も増加していた（Table 1）が，細菌性肺炎を否定できず

連絡先：木下 拓

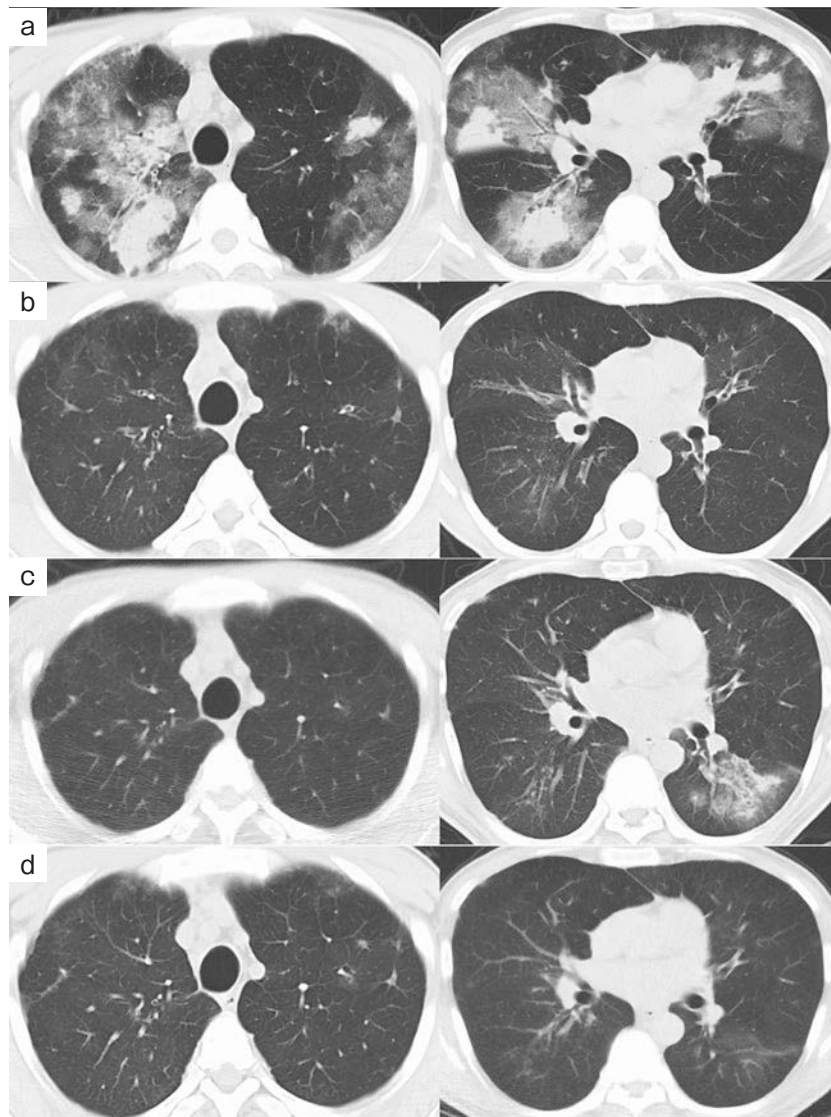
〒286-8520 千葉県成田市畑ヶ田852<sup>b</sup>

<sup>a</sup>独立行政法人労働者健康安全機構千葉ろうさい病院内科

<sup>b</sup>国際医療福祉大学成田病院呼吸器内科

<sup>c</sup>千葉大学大学院医学研究院アレルギー・臨床免疫学  
(E-mail: tkino@iuhw.ac.jp)

(Received 31 Jul 2020/Accepted 5 Oct 2020)



**Fig. 1** A computed tomography image of the chest. (a) On admission, the patient showed bilateral mottled consolidation with ground-glass opacities. (b) On 15 August 20XX, the ground-glass opacities had disappeared. (c) Dorsal dominant ground-glass opacities on 8 April 20XX+1. (d) On 14 April 20XX+1, the ground-glass opacities had again subsided.

アジスロマイシン (azithromycin : AZM) 0.5g/日, セフトリアキソン (ceftriaxone : CTRX) 2g/日で治療を開始した。しかし, 症状改善を認めなかったため, 入院後第9病日に器質性肺炎・好酸球性肺炎を鑑別するため気管支肺胞洗浄・肺生検を施行した。気管支肺胞洗浄液にて好酸球51%, 病理検査では好酸球の浸潤や器質性肺炎像を一部認め, 経過と合わせてCEPと診断した。ステロイドパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1g×3日間], その後プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 60mg (1mg/kg)/日の治療に反応し, 全身状態の改善を認めた。画像上肺陰影も改善したため, 5月下旬 (入院第22病日) に退院した。その後7月下旬に

PSL 5mg/日まで漸減すると喘息発作を認め, PSL 20mg/日に再増量したところ軽快し, CTでも陰影消退を確認した (Fig. 1b)。

しかし, 9月になりPSL 15mg/日にて, 喘息発作に加えてアトピー性皮膚炎の顕著な増悪 (Fig. 2a), 好酸球数増多7,280/ $\mu$ L, IgE 37,105IU/mLと悪化を認めた。このとき施行した皮膚生検では, 好酸球浸潤を伴った炎症性皮膚疾患が疑われる所見であり, FIP1L1-PDGFR $\alpha$ 融合遺伝子検査でも悪性疾患は否定的であった。画像検査ではCEPの再発を疑う所見を認めなかったが, ステロイド中等量内服にてコントロール困難な好酸球数の増加を伴う喘息, アトピー性皮膚炎の増悪に対して, PSL 40mg/

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Bloodchemistry	
WBC	9,400/ $\mu$ L	AST	41 U/L
Seg	70%	ALT	43 U/L
Ly	14%	ALP	286 U/L
Mono	4%	LDH	269 U/L
Eo	10%	T-bil	1.2 mg/dL
Baso	0%	D-bil	0.4 mg/dL
RBC	$542 \times 10^4$ / $\mu$ L	TP	6.5 g/dL
Hb	14.8 g/dL	Alb	3.1 g/dL
Ht	0.429%	BUN	17.1 mg/dL
Plt	$439 \times 10^3$ / $\mu$ L	Cr	0.9 mg/dL
		CPK	54 U/L
Coagulation test		Procalcitonin	0.11 ng/mL
PT-INR	1.18	CRP	20.12 mg/dL
APTT time	30.1 sec		
Serological exam		Culture	
PR3-ANCA	<1.0 IU/mL	Sputum	negative
MPO-ANCA	<1.0 IU/mL	Blood	negative
		Urinary antigen	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	negative

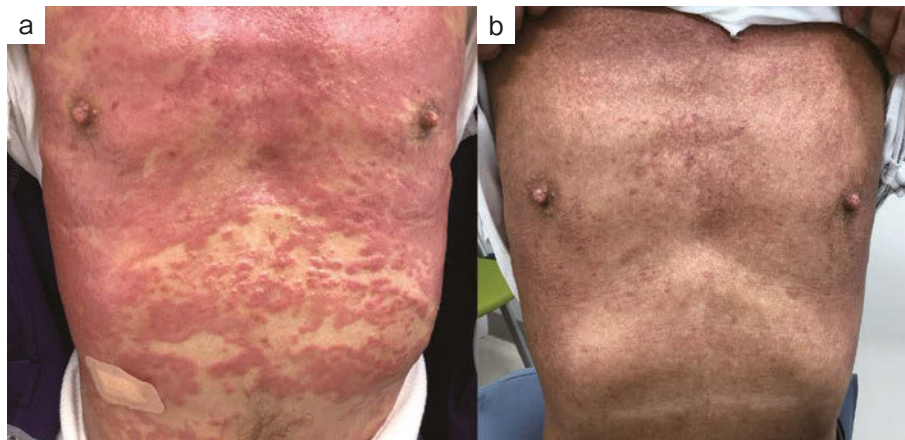


Fig. 2 A photograph of the chest. (a) Atopic dermatitis on 18 October 20XX. (b) Seventy-one days after administration of dupilumab, we found significant improvements in the skin's appearance and pruritus.

日に増量した。その結果血中好酸球数は低下したものの、気管支喘息および皮膚所見の改善がみられなかったため、10月下旬にPSLを継続しつつdupilumabを導入した。開始後から気管支喘息・アトピー性皮膚炎 (Fig. 2b)・好酸球増多のいずれも速やかに改善し、PSLの漸減が可能となった (Fig. 3)。しかし20XX+1年3月にPSL 2.5mg/日まで漸減したところ、自覚症状は認めないものの、画像上はCEPの悪化を疑う陰影が再度出現した (Fig. 1c)。PSL 10mg/日に再増量した結果、陰影は消退し、その後

PSL 5mg/日で維持され、気管支喘息・アトピー性皮膚炎とともに悪化を認めていない (Fig. 1d, 3)。

### 考 察

気管支喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の基本病態には、2型サイトカインを主体とした炎症反応 (Type 2炎症) がある。近年さまざまなサイトカインを標的とした生物学的製剤が開発され、アレルギー疾患においても難治例の治療に用いられている。



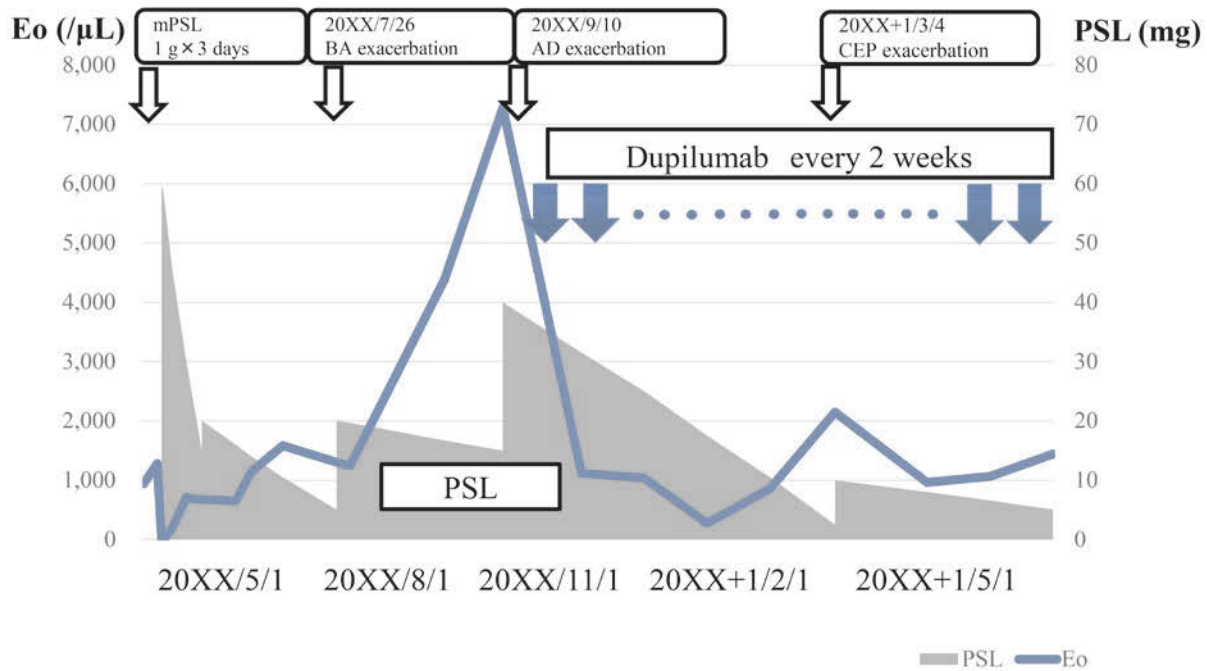


Fig. 3 The time-course of changes in eosinophil count. Reduction in eosinophil numbers was observed after starting treatment with dupilumab. Eo: eosinophil, mPSL: methylprednisolone, BA: bronchial asthma, AD: atopic dermatitis, CEP: chronic eosinophilic pneumonia, PSL: prednisolone.

気管支喘息では、IL-5は好酸球の分化・成熟・活性化を促進し、好酸球性炎症を惹起する。IL-4はTh2細胞の分化増殖やB細胞によるIgE産生、IL-13は気管支上皮細胞、線維芽細胞、気管支平滑筋細胞に作用し、気道過敏性亢進や接着分子の発現、線維化を惹起する<sup>1)</sup>。また、急性期のアトピー性皮膚炎においても2型サイトカインが優位になっており、thymus and activation regulated chemokine (TARC)などの2型ケモカインの産生誘導やTh2細胞・好酸球の局所への動員、フィラグリンなど表皮バリア機能に関連する蛋白質の発現抑制、thymic stromal lymphopoietin (TSLP)の産生亢進に複雑に関与している<sup>2)</sup>。

IL-4/IL-13受容体モノクローナル抗体製剤であるdupilumabは、気管支喘息、アトピー性皮膚炎ともに有効な治療効果を認めている<sup>3)4)</sup>。しかしIL-5を標的とした抗体製剤は、気管支喘息に有効である一方、アトピー性皮膚炎に対しては臨床的には効果が示されなかった<sup>5)</sup>。このようにサイトカインが疾患ごとにどのような役割を果たしているかについては、いまだ不明な点が多い。

アレルギー疾患は重複して罹患することが多く、本症例のように気管支喘息とアトピー性皮膚炎の合併はよくみられ、海外ではCEPと気管支喘息の合併は50%であったという報告もある<sup>6)</sup>。また、本症例は、CEPに対して全身性ステロイドパルス療法が著効したが、中等量のステロイドに減量したところ、日常生活に支障をきたすほどの気管支喘息とアトピー性皮膚炎の増悪、顕著な末梢

血好酸球数の増多を認めた。薬剤の選択に際し、dupilumabは副作用として、末梢血好酸球増多・好酸球性肺炎や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を発症した報告はあるものの稀であり<sup>4)7)</sup>、気管支喘息とアトピー性皮膚炎の両者に有効性を示すため選択した。同薬剤はType 2炎症において上流であるIL-4を標的とする。さらに、IL-5の産生源であるTh2細胞の産生や活性化を抑制し、好酸球増多を抑制することも期待されたが、本症例ではステロイド減量に伴い、好酸球増多とともにCEPの再燃を認めた。その原因として(1) dupilumabによる有害事象、(2) dupilumabによるTh2細胞の抑制が不十分、(3) IL-5の産生源がTh2細胞ではなく2型自然リンパ球(group 2 innate lymphoid cell: ILC2)などの可能性が考えられた。ILC2は損傷された気道上皮細胞に由来する尿酸やadenosine triphosphate (ATP)といったdamage-associated molecular pattern molecules (DAMPs)により活性化するとされる<sup>8)</sup>。CEPの病態はいまだ明らかではないが、好酸球により気道上皮細胞が基底膜から剥離され肺組織の破壊を引き起こすことが示唆されており<sup>9)</sup>、好酸球性肺炎の患者の気管支肺洗浄液においてDAMPsの上昇がみられることが報告されている<sup>10)</sup>。CEPはステロイド減量時、中止時の再発率は37%との報告もあり<sup>11)</sup>、今後CEPの病態におけるILC2の関与を解明することは、重要な研究課題となると思われる。

CEPに対する他の分子標的薬としてはmepolizumabの

有効性が報告されており，再発したCEPにおける末梢血好酸球数の減少，再発率の抑制，経口ステロイド量の減少および肺陰影の改善を認めた報告がある<sup>12)</sup>。したがって難治性の経過の場合には，次の選択肢としてIL-5を標的とした治療が検討される。

謝辞：稿を終えるにあたり，当院病理診断科 米盛葉子先生にご指導いただきましたことを深謝申し上げます。

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

### 引用文献

- 1) Izuhara K, et al. IL-4 and IL-13: their pathological roles in allergic diseases and their potential in developing new therapies. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002; 1: 263-9.
- 2) 日本皮膚科学会. アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2018. 2018 : 2432-3.
- 3) Blauvelt A, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2287-303.
- 4) Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486-96.
- 5) Oldhoff JM, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005; 60: 693-6.
- 6) Marchand E, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O" P). *Eur Respir J* 2003; 22: 8-13.
- 7) Menzella F, et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with dupilumab. *Ther Clin Risk Manag* 2019; 15: 869-75.
- 8) Morita H, et al. Innate lymphoid cells in allergic and nonallergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1253-64.
- 9) Saitoh K, et al. Electron microscopic study of chronic eosinophilic pneumonia. *Pathol Int* 1996; 46: 855-61.
- 10) Kobayashi T, et al. Elevated uric acid and adenosine triphosphate concentrations in bronchoalveolar lavage fluid of eosinophilic pneumonia. *Allergol Int* 2017; 66S: S27-34.
- 11) Ishiguro T, et al. The long-term clinical course of chronic eosinophilic pneumonia. *Intern Med* 2016; 55: 2373-7.
- 12) Brenard E, et al. Real-life study of mepolizumab in idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Lung* 2020; 198: 355-60.

### Abstract

#### A case of chronic eosinophilic pneumonia with bronchial asthma and severe atopic dermatitis treated with dupilumab

Junko Takahashi<sup>a</sup>, Taku Kinoshita<sup>a,b</sup>, Dai Horiuchi<sup>a</sup>,  
Kanae Maruyama<sup>a</sup>, Tomohiro Tamachi<sup>a,c</sup> and Mari Yatomi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, Chiba Rosai Hospital

<sup>b</sup>Department of Pulmonary Medicine, International University of Health and Welfare Narita Hospital

<sup>c</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Chiba University

We describe the case of a 53-year-old man who had been treated for childhood-onset bronchial asthma and atopic dermatitis. In April 20XX, the patient was referred to our hospital for sore throat, fever, and infiltrative shadows in both lungs that had persisted for three weeks. We performed bronchoscopy and lung biopsy, based on which we diagnosed chronic eosinophilic pneumonia (CEP).

High-dose steroid therapy caused the bilateral shadow to abate, and the patient was discharged 22 days after admission. During the gradual reduction of steroid dosage, we observed the aggravation of both asthma and atopic dermatitis. Significant improvement was seen in both diseases after commencing dupilumab treatment although CEP recurred owing to tapering of steroids. Our findings suggest that dupilumab is effective for both bronchial asthma and atopic dermatitis; however, the drug may be ineffective in the treatment of CEP.