

## ●症 例

## 慢性好酸球性肺炎の軽快後に片側性好酸球性胸水で再発した好酸球増多症

赤城 和優<sup>a,b,\*</sup> 福島喜代康<sup>b</sup> 宮下 律子<sup>b</sup>  
 近藤 晃<sup>b</sup> 吉田伸太郎<sup>c</sup> 迎 寛<sup>d</sup>

要旨：症例は69歳男性。2週間持続する発熱，全身倦怠感があり，胸部CTで両肺野に多発浸潤影があった。気管支肺胞洗浄液中好酸球比率47.6%であり，慢性好酸球性肺炎と診断した。プレドニゾロン（prednisolone：PSL）0.5mg/kgで軽快し，約9ヶ月で漸減中止したが，中止1ヶ月後に症状が再燃した。胸部CTで肺野に陰影はなく，右胸水が出現した。胸水好酸球比率36%であり，PSL 0.5mg/kg内服を再開後症状は改善し，約20日で胸水は消失したことから，片側性好酸球性胸水で再発した病態と考えられた。

キーワード：慢性好酸球性肺炎，胸水，再発

Chronic eosinophilic pneumonia (CEP), Pleural effusion, Recurrence

## 緒 言

慢性好酸球性肺炎（chronic eosinophilic pneumonia：CEP）の病変の主座は肺内であり，胸水を伴うことは稀である<sup>1)</sup>。また，CEPは高い再発率で知られるが，検索し得た限り軽快後に好酸球性胸水（eosinophilic pleural effusion：EPE）をきたした報告はない。EPEの原因は多岐にわたるが特記すべきものはなく，片側性EPEで再発した好酸球増多症と考えられた。再発時のプレドニゾロン（prednisolone：PSL）への反応性は良好だった。好酸球性肺炎（eosinophilic pneumonia：EP）とEPE，気管支喘息の関連や再発時の治療方針につき考察し，報告する。

## 症 例

患者：69歳，男性。

主訴：発熱，全身倦怠感。

現病歴：20XX-1年10月に2週間以上持続する発熱，全身倦怠感のため前医を受診した。血液検査で末梢血好酸球比率19.4%と高値であり，胸部CTで両肺野に多発す

る濃厚な浸潤影があった。気管支鏡検査が行われ，気管支肺胞洗浄液中好酸球比率47.6%と上昇しており，経気管支肺生検で好酸球浸潤があり，その他薬剤性肺炎やアレルギー性気管支肺アスペルギルス症，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis：EGPA）などの好酸球性肺疾患が否定的であり，CEPと診断された。PSL 30mg（0.5mg/kg）投与で症状・炎症所見・画像所見とも軽快し，その後約9ヶ月間で漸減中止されていた。PSL中止1ヶ月後の20XX年8月に再び発熱，全身倦怠感があり，当科を受診した。

既往歴：58歳 右股関節部骨折手術，63歳 本態性高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：30本/日×10年に加えて5本/日×10年の過去喫煙歴あり，職業は元左官で現警備員，石綿曝露歴なし，受診前半年以内の新規薬剤使用なし，イソニアジド（isoniazid：INH）で中毒疹の既往あり，食物アレルギーなし，アトピー性皮膚炎なし，気管支喘息なし，アレルギー性鼻炎あり。

入院時現症：身長161.8cm，体重48.2kg，体温37.5℃，血圧100/59mmHg，脈拍70回/分，SpO<sub>2</sub> 96%（室内気）。両肺野にラ音を聴取しない，呼吸音に左右差なし，全身に明らかな皮疹なし，明らかな神経学的所見なし。

入院時検査所見（Table 1）：WBC 6,220/μL，好酸球分画10.6%と好酸球分画の上昇があった。CRP 4.19mg/dLと炎症反応亢進があった。非特異的IgE 231IU/mLと上昇していたが，抗核抗体やβ-D-グルカンの上昇はなく，抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体，抗好中球細胞質プロテイナーゼ3抗体は陰性だった。主要な抗寄

連絡先：赤城 和優

〒852-8523 長崎県長崎市坂本1-12-4

<sup>a</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子標的医学分野

<sup>b</sup>日本赤十字社長崎原爆諫早病院呼吸器科

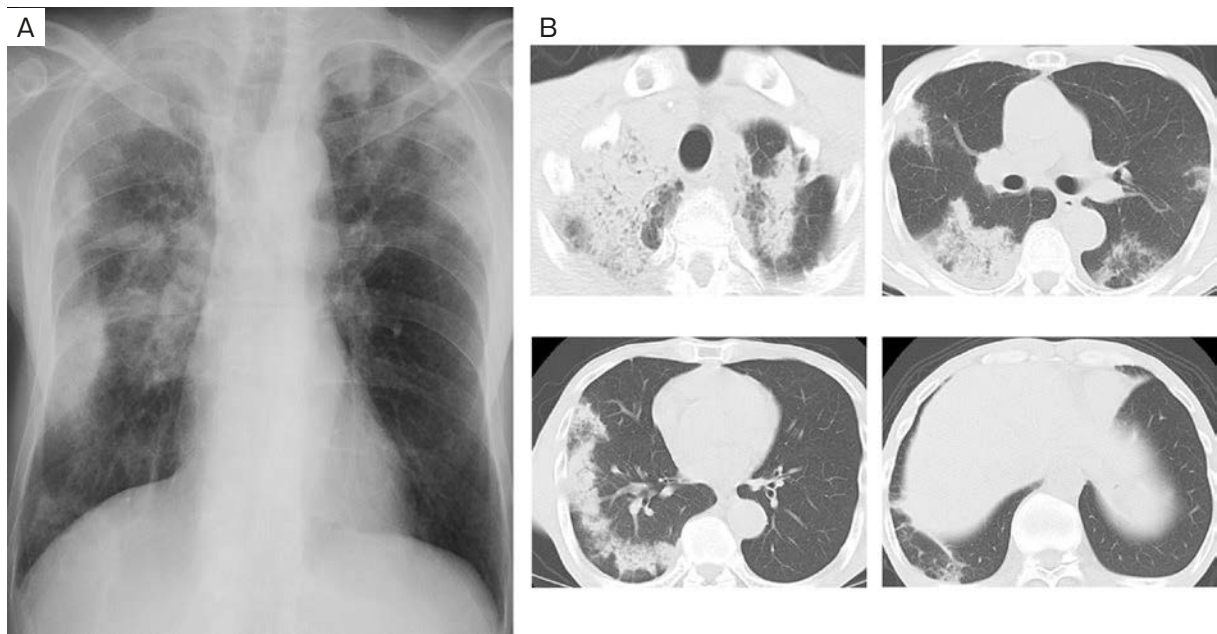
<sup>c</sup>同 放射線科

<sup>d</sup>長崎大学病院呼吸器内科

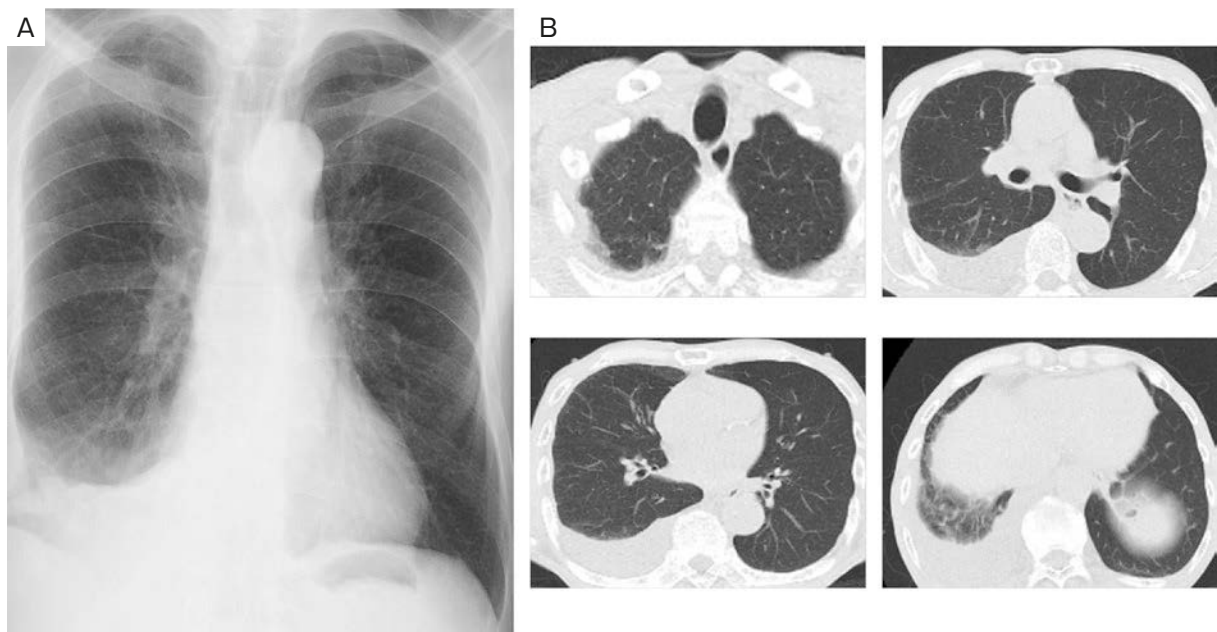
\*現所属：国立がん研究センター研究所分子薬理研究分野  
 (E-mail: kaz.keepthefait@gmail.com)

(Received 25 Nov 2021/Accepted 11 Mar 2022)





**Fig. 1** Image findings on admission at the previous hospital. (A) A chest radiograph showed consolidations in both lungs, predominantly in the upper and middle lung fields. (B) Chest CT showed multiple dense consolidations, predominantly in both peripheral upper and middle lobe. Swelling of lymph nodes, cardiomegaly, or pleural effusion were not evident.



**Fig. 2** Image findings on admission at our hospital. (A) A chest radiograph and (B) chest CT showed no active opacities in either lung, but right pleural effusion appeared. Swelling of lymph nodes or cardiomegaly were not evident.

CEPの再発が少なく、長期間の吸入ステロイド使用歴が一因と推測される<sup>8)</sup>。また、喫煙が再発のリスクとする報告もある<sup>9)</sup>が、現状再発リスク因子として確立されたものはない。本症例はアレルギー性鼻炎や好酸球性副鼻腔炎の疑いがあり、非特異的IgE上昇があるなどアレルギー素因の存在が示唆され、さらなる再発にも注意が必要と

考えられた。なお、他臓器に好酸球浸潤が出現した場合は好酸球増加症候群の鑑別も必要となる。

再発時は初発時と同量のPSLで奏効が得られることが多いが、実際は約半数でPSL 5~10mgによる維持療法が必要となる<sup>10)</sup>。初発時の年齢は30~40歳代と若年に多いため、PSL投与期間が長期間となる可能性が高く、PSL

**Table 2** Pulmonary function tests and fractional exhaled nitric oxide during remission period

	Measured value	% predicted value
FEV <sub>1</sub>	2.22 L	99.6 %
FEV <sub>1</sub> /FVC	76.8 %	
VC	2.82 L	88.4 %
FVC	2.89 L	90.6 %
FRC	2.85 L	76.0 %
TLC	4.45 L	86.4 %
RV	1.80 L	111.1 %
RV/TLC	40.5 %	103.3 %
DL <sub>CO</sub>	17.3 mL/min/mmHg	123.6 %
DL <sub>CO</sub> /VA	3.81 mL/min/mmHg/L	86.6 %
FeNO	129 ppb	

Pulmonary function tests and a fractional exhaled nitric oxide (FeNO) test were conducted during remission due to steroid therapy. Obstructive lung disease, restrictive lung disease or diffusion disturbance were not evident. High levels of FeNO indicated sustained eosinophilic airway inflammation.

による有害事象の管理が重要になる。また、CEPでは呼吸機能検査で閉塞性障害が長期間残存すること<sup>7)</sup>やFeNOが上昇すること<sup>11)</sup>が示されている。本症例はステロイド維持療法中にもかかわらずFeNOが高値であり、好酸球性炎症の残存が懸念されたため、治療強化の時機を逸しないよう呼吸機能検査を含めた慎重なフォローアップが必要と考えられた。

EPEの成因として、好酸球のリクルートと生存に必要なCC chemokine ligand (CCL) familyやinterleukin (IL)-5, granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)に加え、胸水内に好酸球が移行するためには血管内皮細胞との相互作用が必要であり、その際にvascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)の発現が必要と考えられている<sup>12)</sup>。一方で、EPにおける気管支肺胞洗浄液の解析でCCL familyやIL-5, 脂質メディエーターの上昇が示されている<sup>13)</sup>。気管支喘息でも気道において同様にTh2反応としてIL-4・5・13, CCL family, VCAM-1などが関与しているため、EPEとEP, 気管支喘息は好酸球性炎症という点で共通する部分が多い。好酸球のリクルート先が気道, 肺, 胸水と指向性が異なる理由は不明であり、本症例のように胸水での再発例などの蓄積が必要と考えられた。

上記病態を考慮すると、抗IL-5抗体のメポリズマブ (mepolizumab), 抗IL-5受容体α鎖抗体のベンラリズマブ (benralizumab)はCEPにも有効であると考えられ、実際に症例報告が相次いでいる<sup>14)15)</sup>。これらの抗体薬によりPSL長期投与による有害事象や呼吸機能低下を免れる可能性があるが、費用対効果や長期投与における有害事象については今後の検討が待たれる。

本症例の概要は、第332回日本内科学会九州地方会(2021年1月, Web開催)で発表した。

謝辞: 本症例の経過につきご教示いただきました済生会長崎病院 飯田桂子先生に厚くお礼申し上げます。

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) Marchand E, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia: a clinical and follow-up study of 62 cases. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O" P). *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 299-312.
- 2) Rubins JB, et al. Etiology and prognostic significance of eosinophilic pleural effusions: a prospective study. *Chest* 1996; 110: 1271-4.
- 3) Martínez-García MA, et al. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. *Eur Respir J* 2000; 15: 166-9.
- 4) Oba Y, et al. The prevalence and diagnostic significance of eosinophilic pleural effusions: a meta-analysis and systematic review. *Respiration* 2012; 83: 198-208.
- 5) Sveinsson OA, et al. Chronic eosinophilic pneumonia in Iceland: clinical features, epidemiology and review. *Laeknabladid* 2007; 93: 111-6 (in Icelandic).
- 6) Thomeer MJ, et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J Suppl* 2001; 32: 114s-8s.
- 7) Suzuki Y, et al. Persistent impairment on spirometry in chronic eosinophilic pneumonia: a longitudinal observation study (Shizuoka-CEP study). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: 422-8.e2.
- 8) Marchand E, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *Eur Respir J* 2003; 22: 8-13.
- 9) Oyama Y, et al. Efficacy of short-term prednisolone treatment in patients with chronic eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J* 2015; 45: 1624-31.
- 10) Suzuki Y, et al. Eosinophilic pneumonia: a review of the previous literature, causes, diagnosis, and management. *Allergol Int* 2019; 68: 413-9.
- 11) Park JY, et al. Significance of fractional exhaled nitric oxide in chronic eosinophilic pneumonia: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 81.
- 12) Kalomenidis I, et al. Pleural fluid levels of vascular cell adhesion molecule-1 are elevated in eosinophilic

- pleural effusions. *Chest* 2003; 124: 159–66.
- 13) Nakagome K, et al. Possible mechanisms of eosinophil accumulation in eosinophilic pneumonia. *Biomolecules* 2020; 10: 638.
- 14) Kisling A, et al. Mepolizumab: an alternative therapy for idiopathic chronic eosinophilic pneumonia with glucocorticoid intolerance. *Drugs Context* 2020; 9: 2020-5-3.
- 15) Shimizu Y, et al. Long-term treatment with anti-interleukin 5 antibodies in a patient with chronic eosinophilic pneumonia. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30: 154–5.

### Abstract

#### A case of eosinophilia presenting with ipsilateral eosinophilic pleural effusion after recovery from chronic eosinophilic pneumonia

Kazumasa Akagi<sup>a,b,\*</sup>, Kiyoyasu Fukushima<sup>b</sup>, Ritsuko Miyashita<sup>b</sup>,  
Akira Kondo<sup>b</sup>, Shintaro Yoshida<sup>c</sup> and Hiroshi Mukae<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Department of Molecular and Genomic Biomedicine,

Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital

<sup>c</sup>Department of Radiology, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital

<sup>d</sup>Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Hospital

\* Present address: Division of Molecular Pharmacology, National Cancer Center Research Institute

A 69-year-old man presented with fever and fatigue lasting for two weeks. Chest CT revealed multiple consolidations in both lungs. Bronchoalveolar fluid contained 47.6% eosinocytes and he was diagnosed with chronic eosinophilic pneumonia. Prednisolone 0.5 mg/kg was administered and brought resolution. Prednisolone was tapered and discontinued after nine months; however, the symptoms relapsed one month after discontinuation. Chest CT revealed no active opacities in either lung field but right pleural effusion recurred. The effusion was exudative and dominated by eosinocytes (36%) and he was diagnosed with a relapse of chronic eosinophilic pneumonia. Prednisolone 0.5 mg/kg was re-administered and resulted in prompt improvement, and the effusion disappeared in 20 days. The presentation of eosinophilia with ipsilateral eosinophilic pleural effusion after recovery from chronic eosinophilic pneumonia is considered to be rare.