



急性好酸球性肺炎と慢性好酸球性肺炎

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 科学評論社 公開日: 2023-12-11 キーワード (Ja): 急性好酸球性肺炎 (AEP), 慢性好酸球性肺炎 (CEP) キーワード (En): 作成者: 鈴木, 勇三, 須田, 隆文 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000052

急性好酸球性肺炎と慢性好酸球性肺炎

< 著者名 >

鈴木勇三¹⁾，須田隆文¹⁾

Yuzo Suzuki, MD, PhD, Takafumi Suda, MD,
PhD¹

< 所属機関 >

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

浜松医科大学 内科学第二 呼吸器内科

1) 浜松医科大学 内科学第二 呼吸器内科

< 著者連絡先 >

浜松医科大学 内科学第二 呼吸器内科

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

電話：053-435-2263

Mail: yuzosuzu@hama-med.ac.jp

< キーワード >

急性好酸球性肺炎 (AEP), 慢性好酸球性肺炎
(CEP)

< 英文タイトル >

Acute eosinophilic pneumonia and Chronic
eosinophilic pneumonia

1.はじめに

好酸球性肺炎 (EP) は肺実質や間質への好酸球浸潤を特徴とする疾患の総称である。EP は発症原因の有無により一次性と二次性に分類される (1-3)。原因が明らかなものとして、薬剤性肺障害やアレルギー気管支肺アスペルギルス症などは後者に当たる。一方で原因不明な好酸球性肺疾患は、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) や hyper-eosinophilic syndrome など全身性疾患に続発するものと、肺局所に限局するものに分類することができる。本項で解説する急性好酸球性肺炎 (AEP) と慢性好酸球性肺炎 (CEP) は、原因不明かつ肺局所に限局する EP の中で、主要な位置をしめる疾患である。

AEP と CEP は共に肺への著明な好酸球浸潤が特徴で、ステロイドへの治療反応が良好である。一方で AEP と CEP では、病因や発症様式、臨床経過の特徴は大きく異なる。本総説では AEP と CEP に焦点をあて、両疾患の類似

性と相違について概説する。

2. 急性好酸球性肺炎

2.1 疫学と病因

急性好酸球性肺炎は1989年にAllenら(4)によって、急性経過で発熱、重篤な呼吸不全を呈する原因不明の肺炎として報告された(4)。しかし、現在では喫煙との関連が示唆されている。そのため、AEP患者の多くは20歳前後で、男性が60%~100%と圧倒的に多いのが特徴である。AEP患者の中でアレルギー素因のある患者の頻度は10%程度と多くない。AEP診断において重要なことは、問診で喫煙習慣との関連を聞き出すことである。喫煙開始だけでなく喫煙再開や喫煙量の増加・受動喫煙もAEP発症の契機になりうるので注意が必要である(5)。また近年では従来からの紙タバコだけでなく、電子タバコや加熱式タバコとの関連も報告されている(6)。喫煙以外にも、粉塵吸入、花火煙、防水スプレー、家庭環境の吸入物質

が原因となった例も報告されている (7) (8).

AEP の BAL や末梢血では IL-5 や IL-33 などのサイトカインが上昇している (9-11). 特に IL-33 は強力に 2 型自然リンパ球 (ILC2) を活性化し, 大量の IL-5 や IL-13 分泌を介して強力に好酸球炎症を誘導する. そのための AEP 病態では, 吸入物質による肺胞・気道障害により IL-33, IL-25, TSLP などの上皮関連サイトカインが放出され, ILC2 や Th2 細胞などの免疫細胞活性化を介して, 好酸球が誘導されていると考えられている (12).

2.2 臨床症状

発熱・咳嗽に加えて, AEP 患者の多くは呼吸不全を呈することが多い. 多くは SpO₂<90% の中等症以上の呼吸不全を呈し, 時に人工呼吸管理を要す症例もある. その他の症状として, 胸痛も 30%-50% 程度で見られるが, 喀痰は比較的稀である.

2.3 検査所見

画像所見 : AEP 診断の端緒になるのは、問診とともに画像所見が重要である。胸部レントゲンでは両側のびまん性すりガラス影・浸潤影に加えて、Kerley B lineが見られる症例が多い。胸部CTでも、両側のすりガラス影とともに小葉間隔壁肥厚が70-90%で認められ、特徴的である(図1)(13, 14)。また胸水(>90%)や小葉中心性の班状影・結節影(30-50%)も比較的よく見られる所見である。一方でcrazy paving patternは3割程度とされている(13)。

血液検査 : 入院時より好酸球上昇が見られる症例は30%程度で、末梢血好酸球は正常範囲内であることが多い。末梢血好酸球は、数日から1週間程度遅れて上昇してくる。

気管支肺胞洗浄(BAL) : 通常好酸球分画は40%以上まで上昇している。リンパ球分画の増加も見られCD4/8比は1.0以上であることが多い。また前述のようにIL-5やIL-33、GM-CSFなどサイトカインの増加を認める。

病理所見：AEPの肺組織では，肺胞腔や間質に著明な好酸球浸潤が見られる．間質の浮腫やフィブリン沈着，II型上皮細胞の剥奪などもよく見られる(1-3, 12)．重症例でDAD所見を呈した報告もあるが(15)，一般的には特発性肺線維症に見られるような組織改変は伴わない．

2.3 診断と治療

診断：発熱や咳嗽・急性呼吸不全に加えて，AEPに特徴的な病歴や画像所見および検査所見を認められた場合，本症を疑い他疾患を鑑別して確定診断を行う．AEPには定まった診断基準はないが、通常はPhilittらに準じた下記の基準が用いられる(表1)(1-3, 16)．1)急性発症の発熱，2)低酸素血症，3)びまん性陰影：両側性が多い，4)BAL好酸球分画>25%あるいは肺組織への著明な好酸球浸潤，5)薬剤や寄生虫疾患など既知の疾患の除外．

治療：軽症例では自然寛解することも稀では

ないが(5), AEPはステロイド治療に非常に良く反応する。ステロイドの初期容量はプレドニゾン 0.5~1.0 mg/kg/日で開始し, 重症呼吸不全を呈す症例については高容量ステロイド治療を用いることもある。AEPのステロイド治療期間について前向きに検討した報告はないが, Rheeらは127例のAEPのステロイド治療期間を後ろ向きに検討し, 2週治療と4週治療を比較して症状や画像所見の改善の程度に大きな違いはなかったと報告している(17)。このことからAEPのステロイドは2週間程度の比較的短期間でも十分である可能性が示唆される。一般に, AEPの予後は良好で再発はないとされている。

3. 慢性好酸球性肺炎(CEP)

3.1 疫学と病因

CEPは1969年にCarringtonら(18)によって初めて報告された。原因不明で, 亜急性に発症して肺局所に著明な好酸球浸潤を認める。び

まん性肺疾患 (ILD) の中での CEP の頻度は , ヨーロッパとアメリカの ILD registry では各 0-2.7% と 0.5-1.2% と報告されている . アイスランドの小規模疫学研究では対 10 万人あたり 0.23 例であった .

CEP と AEP の臨床背景の違いを記す (表 2) (1-3, 19). CEP は子供から老人まで男女を問わず全ての年齢層でも発症しうるが , 30 代~50 代の中年女性が多く男女比は約 1:2 である . CEP では , 50% 前後の割合で気管支喘息やアレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患の既往を有している . これらアレルギー疾患は CEP 発症後にも生じうる . また CEP 患者の喫煙率は概ね 10% 以下である .

一方で , AEP は喫煙との関連もあり 20 歳前後の男性が大半で , 90% 以上が喫煙者である . アレルギー素因を有する患者の割合も 10% 程度である .

3.2 臨床症状

咳嗽・喀痰・労作時呼吸困難などの遷延する呼吸器症状を呈することが多い。AEPが高熱と呼吸不全を呈することが多いのに比較して、CEP患者の呼吸不全の程度は比較的軽度である。CEP患者の場合、食欲不振や体重減少、胸痛などの非呼吸器症状が発見契機になることもある。

3.3 検査所見

画像所見： CEPの胸部レントゲン所見として、“photographic negative pattern”とあって両側あるいは片側性の末梢側優位の浸潤影が有名である。しかし“photographic negative pattern”が見られるのはCEPの1/4程である。胸部CTでは胸膜直下の末梢側優位の浸潤影とすりガラス影が認められ、多発・融合していることも多い(図2)。AEPと異なり、胸水が見られる症例は20%以下である。

血液検査： CEPでは発症早期から末梢血好酸

球分画の上昇(20-30%)が認められる。CRPや血沈、総IgEも多くの症例で上昇している。

気管支肺胞洗浄(BAL): 通常, BAL中の好酸球は40-60%まで上昇する。好酸球炎症を反映してIL-5, TARC, eotaxin, RANTESなどのサイトカインも上昇している。一方でBALと組織好酸球浸潤に乖離が見られる症例もあり, 可能な限りBALだけでなく肺生検まで実施することが望ましい。

病理所見: CEPの肺組織では肺胞腔内や間質への著明な好酸球浸潤が見られる。好酸球に加えて肺胞壁や血管周囲にリンパ球や形質細胞の浸潤も多く見られる。一方で線維化や構造改変は見られず, 肺の既存構造は保たれる。

3.3 診断と治療

診断: CEPを診断する契機として, 末梢血の好酸球上昇と画像所見からCEPを疑うことは

非常に大切である。CEP 診断は症状および BAL を含めた検査所見と好酸球炎症を惹起しうる他疾患の除外による。

AEP 同様に定まった診断基準はないが、下記の診断基準が用いられることが多い(表 1) (1-3, 19)。1) 2-4 週間以上続く咳嗽、喀痰などの臨床症状、2) 胸部レントゲン異常、3) BAL 好酸球分画 > 25%、末梢血好酸球上昇、あるいは肺組織への著明な好酸球浸潤、4) 薬剤性肺障害や寄生虫疾患、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症や EGPA など既知の好酸球性肺疾患の除外。

治療：最適治療期間と再発

CEP も、AEP 同様にステロイドへの治療反応性は良好である。PSL 0.5 mg/kg あるいは PSL 30 mg 程度で数日以内に臨床症状は改善し、胸部レントゲン陰影も 2 週間程度で消失する。AEP 同様に重症例は、高容量ステロイドを用いる場合もある。ステロイド治療への反応が

不良あるいは乏しい場合は，他疾患の可能性を考慮する必要がある．

CEP 治療では，初期治療の後にステロイドを 3 ～ 6 ヶ月程度で漸減し，可能なら中止していく．AEP と異なり CEP では，ステロイド漸減中あるいは中止後に約半数が再発・再燃する (1-3, 19, 20)．3 ヶ月治療と 6 ヶ月治療を比較した前向き研究でも，再発率は約 50% で有意差は見られなかった (21)．現在までに定まった再発のリスク因子は明らかになっていないが，再発時においても CEP はステロイド治療への反応は良好である．

治療：ステロイド以外の代替治療

CEP は肺への好酸球浸潤が病因の主体をなす．そのため，生物学的製剤の有効性が予想される．実際に IgE 抗体 (omalizumab) や抗 IL-5 抗体 (mepolizumab/benralizumab/duplumab) の有効性が報告がされている．しかし本邦では，これらの生物学的製剤は CEP に対して保険未

収載である。

吸入ステロイド (ICS) について，ステロイド削減や再発抑制に有用とする後方視研究がある。しかし少数例での前向き研究では，ICS は初期治療として効果は認められなかった。

治療：CEP の長期管理目標

CEP が生命予後に関わることは極めて稀である。CEP の中には，慢性期にも軽度の呼吸機能障害が残存する症例も意外に多いが，再発は慢性呼吸機能障害の危険因子ではない(20, 22)。そのため CEP の長期管理目標は 1) 再発・再燃の予防，2) 慢性期の肺機能障害の阻止，3) 経口ステロイドの中止あるいは可能な限り少量のステロイド剤で炎症を制御する，ことが重要である。経口ステロイドの維持療法を継続している中には，未再発症例も少なからず含まれている。このことから，一度はステロイド中止を試み，ステロイド中止可能な症例を抽出することが肝要と考えられている(19)。

4. おわりに

AEP と CEP について概説した。両疾患ともステロイドへの治療反応は良好であるが、患者背景やステロイド治療期間は大きく異なる。AEP は再発もなく短期治療で十分な治療効果が得られる。CEP は経口ステロイド依存性の症例も多い。そのため、慢性疾患として肺機能の評価やステロイド離脱可能な症例を抽出し、ステロイド使用を減らすことは重要である。

Legend

図 1 急性好酸球性肺炎の胸部レントゲンと CT

A:胸部レントゲンで両肺野のびまん性すりガラス影を認める。

B:胸部 CTではすりガラス影と浸潤影に加えて、小葉間隔壁の肥厚が目立つ。

図 2 慢性好酸球性肺炎の胸部レントゲンと CT

A:胸部レントゲンで両下葉に浸潤影が見られる。

B:胸部 CTでも両下葉の胸膜下に浸潤影を認める。

Table 1. AEPとCEPの診断基準

A E P
1)急性発症の発熱
2)低酸素血症
3)胸部レントゲンびまん性陰影
4)BAL好酸球25%以上あるいは肺への好酸球浸潤
5)好酸球肺炎を起こしうる他疾患の除外
C E P
1)2-4週以上持続する咳嗽，喀痰などの呼吸器症状
2)胸部レントゲン異常
3)BAL好酸球25%と末梢血好酸球上昇あるいは肺への好酸球浸
4)好酸球肺炎を起こしうる他疾患の除外なし

Table 2. AEPとCEP

AEP		CEP
20歳前後	年齢	30代～50代
男性>90%	性別	女性
90%以上	喫煙	概ね10%未満
なし(<10%)	アレルギー素因	あり(50%>): 気管支喘息, アレルギー性鼻炎など
中等症～重症	呼吸不全の程度	軽症
概ね正常範囲. 数日してか ら上昇する.	末梢血好酸球	上昇
なし	再発	あり: 50%>

1. Suzuki Y, Suda T. Eosinophilic pneumonia: A review of the previous literature, causes, diagnosis, and management. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2019.
2. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy*. 2005;60(7):841-57.
3. Allen J, Wert M. Eosinophilic Pneumonias. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1455-61.
4. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med*. 1989;321(9):569-74.
5. Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, Shirai M, Gemma H, Shirai T, et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest*. 2008;133(5):1174-80.
6. Chaaban T. Acute eosinophilic pneumonia associated with non-cigarette smoking products: a systematic review. *Adv Respir Med*. 2020;88(2):142-6.
7. Rom WN, Weiden M, Garcia R, Yie TA, Vathesatogkit P, Tse DB, et al. Acute eosinophilic pneumonia in a New York City firefighter exposed to World Trade Center dust. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):797-800.
8. Imokawa S, Sato A, Hayakawa H, Toyoshima M, Taniguchi M, Chida K. Possible involvement of an environmental agent in the development of acute eosinophilic pneumonia. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996;76(5):419-22.
9. Jhun BW, Kim SJ, Kim K, Lee JE, Hong DJ. Clinical implications of correlation between peripheral eosinophil count and serum levels of IL-5 and tryptase in acute eosinophilic pneumonia. *Respiratory medicine*. 2014;108(11):1655-62.
10. Mato N, Bando M, Kusano A, Hirano T, Nakayama M, Uto T, et al. Clinical significance of interleukin 33 (IL-33) in patients with

- eosinophilic pneumonia. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2013;62(1):45-52.
11. Nakahara Y, Hayashi S, Fukuno Y, Kawashima M, Yatsunami J. Increased interleukin-5 levels in bronchoalveolar lavage fluid is a major factor for eosinophil accumulation in acute eosinophilic pneumonia. *Respiration*. 2001;68(4):389-95.
 12. De Giacomo F, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):728-36.
 13. Daimon T, Johkoh T, Sumikawa H, Honda O, Fujimoto K, Koga T, et al. Acute eosinophilic pneumonia: Thin-section CT findings in 29 patients. *Eur J Radiol*. 2008;65(3):462-7.
 14. Jhun BW, Kim SJ, Kim K, Lee JE. Clinical implications of initial peripheral eosinophilia in acute eosinophilic pneumonia. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2014;19(7):1059-65.
 15. Tazelaar HD, Linz LJ, Colby TV, Myers JL, Limper AH. Acute eosinophilic pneumonia: histopathologic findings in nine patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):296-302.
 16. Pilit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guerin C, Robert D, Cordier JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(9):1235-9.
 17. Rhee CK, Min KH, Yim NY, Lee JE, Lee NR, Chung MP, et al. Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J*. 2013;41(2):402-9.
 18. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, Madoff IM, Marks A, Schwaber JR, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med*. 1969;280(15):787-98.
 19. Suzuki Y, Suda T. Long-term management and persistent impairment of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia: A review of

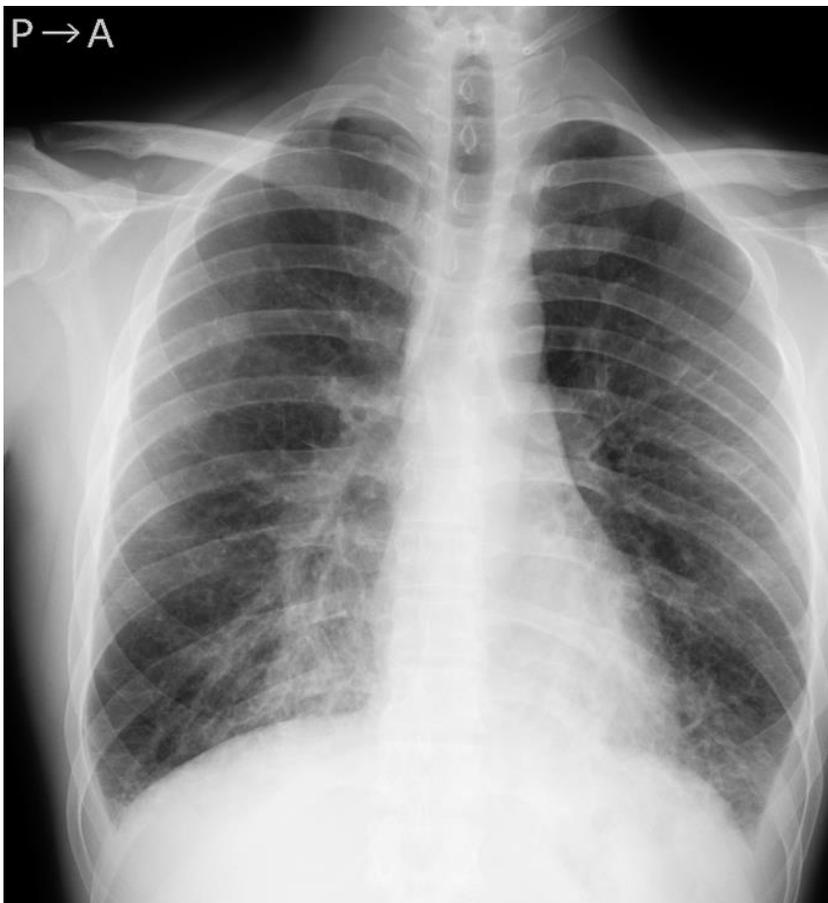
the previous literature. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2018;67(3):334-40.

20. Suzuki Y, Oyama Y, Hozumi H, Imokawa S, Toyoshima M, Yokomura K, et al. Persistent impairment on spirometry in chronic eosinophilic pneumonia: a longitudinal observation study (Shizuoka-CEP study). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017.

21. Oyama Y, Fujisawa T, Hashimoto D, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, et al. Efficacy of short-term prednisolone treatment in patients with chronic eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J*. 2015;45(6):1624-31.

22. Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB. Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. *European Respiratory Journal*. 1997;10(2):286-91.

A)

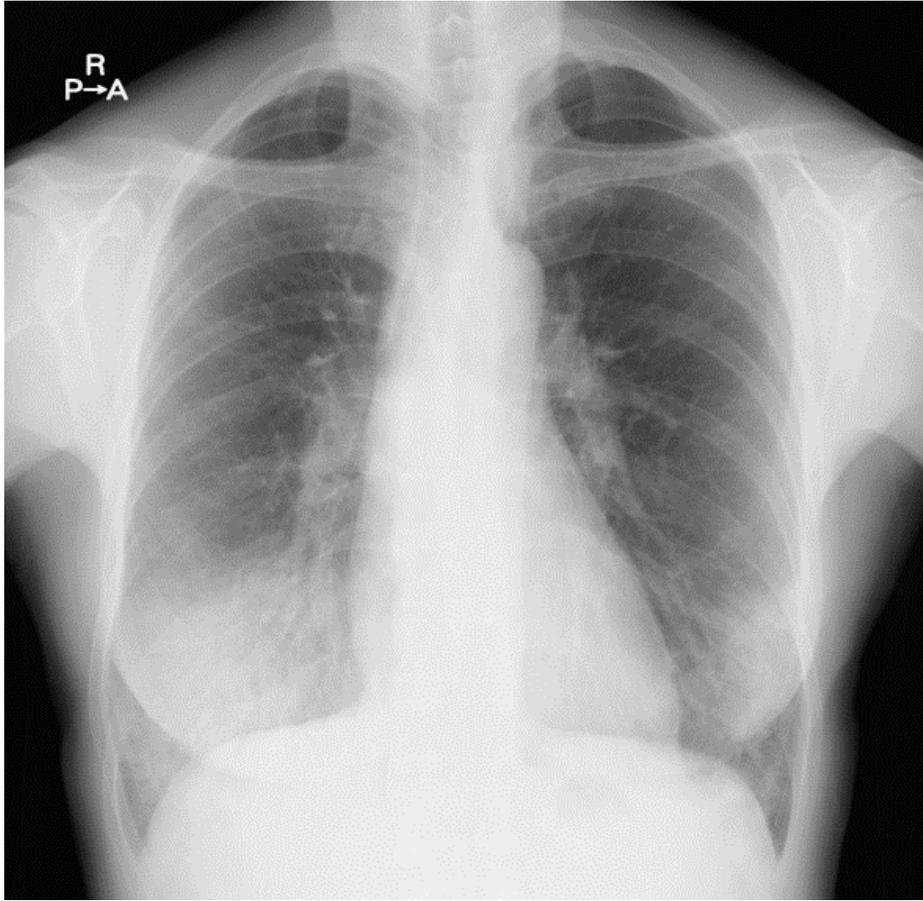


B)



图2

A)



B)

