



好酸球性肺炎の新知見

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 科学評論社 公開日: 2022-10-11 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/10271/00004185

好酸球性肺炎の新知見

< 著者名 >

鈴木 勇三¹⁾, 須田 隆文¹⁾

< 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 >

Recent advances in eosinophilic pneumonia

1.はじめに

好酸球性肺疾患は肺への好酸球浸潤を特徴とする疾患群で，原因の有無により一次性と二次性に分類される(1-3)．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．好酸球性炎症が肺局所に限局する疾患の中で，慢性好酸球性肺炎(CEP)と急性好酸球性肺炎(AEP)は主要な位置をしめる疾患である．

CEPは1969年にCarringtonら(4)によって発表され，AEPはAllenら(5)によって1989年に初めて報告された疾患である．どちらも肺への著明な好酸球浸潤を特徴とし，ひとたび診断が確定されればステロイドへの治療反応は基本的に良好である．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しする。

2. 急性好酸球性肺炎

2.1 疫学と患者背景

急性好酸球性肺炎は急性の経過で発熱，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(5)．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．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明らかにすることである．喫煙開始に加えて喫煙再開や喫煙量の増加や受動喫煙でも AEP 発症の契機になりうることは注目する必要がある(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)．このため AEP の病態には，吸入物質による肺

胞・気道障害に引き続く，IL-33，IL-25，TSLP などの上皮関連サイトカインの放出と 2 型自然リンパ球 (ILC2) や Th2 細胞などの免疫細胞の活性化が重要と考えられている (9)．実際に AEP 患者さんの 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 (10-12)．特に IL-33 は強力に 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ことから注目されている．

2.2 臨床症状と検査所見

AEP 患者の多くは発熱・咳嗽を伴った呼吸不全で発症する．多くの場合は $SpO_2 < 90\%$ 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．血液検査では，入院時より好酸球上昇が見られる症例は 30% 程度で，多くの症例は入院時の好酸球数は正常範囲内で数日してから上昇してくる．気管支肺胞洗浄

(BAL)では通常好酸球分画は40%以上まで上昇している。AEP 337例の後方視解析では末梢血好酸球数とBAL好酸球分画は弱いながらも正の相関を示し、好酸球高値例ほど入院時の呼吸状態(P/F比)が良く、酸素投与期間も短かったと報告されている(13)。AEPの肺組織では、肺胞腔や間質への著明な好酸球浸潤が認められ、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, 9)。重症例でDAD所見を呈した報告もあるが(14)、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 診断と画像所見

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, 15)。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 .

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 C T 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) (16, 17). 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 (16).

2.4 治 療

AEP の ス テ ロ イ ド に 対 す る 治 療 反 応 は 非 常 に 良 好 で あ る . 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 , 一 方 で 軽 症 例 で は 自 然 寛 解 す る こ と も 稀 で な い (6). 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(18)．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．

3. 慢性好酸球性肺炎(CEP)

3.1 疫学・患者背景

CEPは，びまん性肺疾患(ILD)の中でも頻度は低く，ヨーロッパのILD registryでは0-2.7%，アメリカのILD registryでは0.5-1.2%と報告されている．CEPはrare diseaseであることから真の発症率は未だに不明であるが，アイスランドの小規模疫学研究では対10万人あたりの発症は0.23例であった．

AEPと比較してCEPの患者背景は大きく異なる(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．しかし，AEPが20歳前後の男性が大半であるのに比して，CEPは30代~50代の中年女性が

多く男女比は約 1:2 である。また AEP ではアレルギー素因を有する患者の割合が 10%程度であったのに比較して、CEP では 50%を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。喫煙率も、発症に喫煙の関与が示唆される AEP 患者では 90%以上が喫煙者であるのに比較して、CEP 患者の喫煙率は概ね 10%以下である。

3.2 臨床症状と検査所見

CEP 特有の臨床症状はないが、多くは咳嗽・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。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ため注意を要する。

CEP では臨床症状が非特異的であるのに対

して，血液検査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．また総IgEも半数以上の症例でIgE>300IUと高値を示す．BAL中の好酸球は40-60%まで上昇し，CEP診断の核をなす所見である．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，松瀬らは25例中9例で組織の好酸球浸潤が認められなかったと報告している．反対にBALで好酸球上昇が認められず，診断に外科的肺生検を要した報告もあるので，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．

3.3 診断と画像所見

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が重要である．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.

CEP を診断する契機として, 末梢血の好酸球上昇とともに画像所見から CEP を疑うことは非常に大切である. CEP の胸部レントゲン所見として, "photographic negative pattern" とい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" は CEP に特異的な所見というわけではなく, 実際に "photographic negative pattern" が認められる頻度は 1/4 程とされている. 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よく見られ, 多発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. 診断基準にも挙げられているように, CEP 診断に際して他疾患の除外は需要で, 上甲らは胸膜直下の

末梢側優位の浸潤影は CEP 症例の 85%に見られ、AEP、ABPA、EGPA などの好酸球性肺疾患の鑑別に有用と報告している(20)。また CEP の重要な鑑別疾患として COP が挙げられる。両者を CT 所見のみで鑑別するのは困難な場合もあるが、CEP では小葉間隔壁肥厚、一方で COP では結節影や非区域性の網状影・気管支拡張像の頻度が多いとされる(21)。

3.4 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 PSL 0.5mg/kg あるいは PSL 30mg 程度で数日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漸減し、可能なら中止していく。しかし CEP 治

療において問題となるのは，ステロイド漸減中あるいは中止後に再発・再燃が高率に起こることである．気管支喘息合併や喫煙者では再発リスクが低いという後方視研究はあるが，現在までに定まった再発危険因子は明らかになっていない．これまでの報告では再発率は50%以上にも昇る(1-3, 19, 22)．では，長期間のステロイド治療は再発予防に有効なのか？あるいは短期治療が再発を惹起するのか？CEPの最適な治療期間について，我々は前向きに3ヶ月治療と6ヶ月治療の再発率を検討した．この検討では3ヶ月治療と6ヶ月治療の再発率は，各々61.9%と52.1%で両者に有意差は見られなかった(23)．

3.5 ステロイド以外の代替治療

CEPの併存症として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頻度が高い．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．

重症喘息やEGPAなどの好酸球性肺疾患に対して抗IgE抗体や抗IL-5抗体が有効であることから，肺への好酸球浸潤が病因の主体をなすCEPにおいても生物学的製剤の有効性が予想される．実際に，症例報告や10例までのcase seriesでは，CEPに対する抗IgE抗体(omalizumab)や抗IL-5抗体(mepolizumab/benralizumab)の使用報告がされている．いずれも再発難治症例に対して使用し，経口ステロイドの中止あるいは大幅に減量可能であったと，その有効性を報告している(24-27)．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ことは留意しなければならない．

3.6 CEPと肺機能障害

CEP診断時の拘束性あるいは閉塞性の換気障害は，50-70%で認められる．CEPはステロイ

ドへの反応は良好であるが，慢性期においても，肺機能障害を認める症例は以外に多い．CEP 133 例の観察研究では，慢性期でも 36.8% の CEP 患者に肺機能障害が残存していた(22)．特に CEP 診断時の 1)肺機能障害の存在，2)気管支喘息，3)網状影の存在が長期の肺機能障害と関連していた．なお”再発・再燃”は慢性期呼吸機能障害の危険因子ではなかった．フランスからも，同様に慢性期 CEP の 52.6% に肺機能障害が残存していたと報告されている(28)．このことから，予想よりも多くの CEP 症例に肺機能障害が残存していることを留意して，CEP 症例の診療をする必要がある．

3.6 CEP の長期管理目標

前述のように CEP はステロイドに対する反応は非常に良いが，再発・再燃が 50% を超える．また長期に肺機能障害が残存する症例も少なくない．加えて気管支喘息やアレルギー性鼻炎などの併存するアレルギー疾患の悪化など

も，しばしば経験する．度重なる再発や気管支喘息など併存症の悪化により，経口ステロイドから離脱できない症例が少なからず存在することはやむ得えない．しかし，これまでの報告では，いずれの検討においても C E P 患者の半数を超える割合で経口ステロイドの維持療法がなされている(19)．C E P が生命予後に関わることは極めて稀であることから，C E P の長期管理には 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．

現在まで C E P の再発を予測することは困難であるが，再発時もステロイド増量で良好な治療効果が得られる．加えて，再発自体は長期の肺機能低下の危険因子ではない．一方でステロイド治療期間に関して 3 ヶ月治療と 6 ヶ月治療で再発率は同等であった．さらに，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
肝要と思われる（図 3）（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く，難治症例に対する生物学的製剤の有効性が報告されてきた．一方で CEP は慢性疾患として，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も重要と考えられた．

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 .

図 3 慢性好酸球性肺炎の治療戦略 (私案)

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. 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.
5. 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.
6. 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.
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. 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.
10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. Choi JY, Lim JU, Jeong HJ, Lee JE, Rhee CK. Association between peripheral blood/bronchoalveolar lavage eosinophilia and significant oxygen requirements in patients with acute eosinophilic pneumonia. *BMC pulmonary medicine*. 2020;20(1):22.

14. 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.

15. Philit 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

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. Johkoh T, Muller NL, Akira M, Ichikado K, Suga M, Ando M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology*. 2000;216(3):773-80.

21. Arakawa H, Kurihara Y, Niimi H, Nakajima Y, Johkoh T, Nakamura H. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia versus chronic eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 81 patients. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;176(4):1053-8.

22. 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.

23. 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.

24. Brenard E, Pilette C, Dahlqvist C, Colinet B, Schleich F, Roufosse F, et al. Real-Life Study of Mepolizumab in Idiopathic Chronic Eosinophilic Pneumonia. *Lung*. 2020.

25. Isomoto K, Baba T, Sekine A, Aiko N, Ogura T. Promising Effects of Benralizumab on Chronic Eosinophilic Pneumonia. *Intern Med*. 2020.

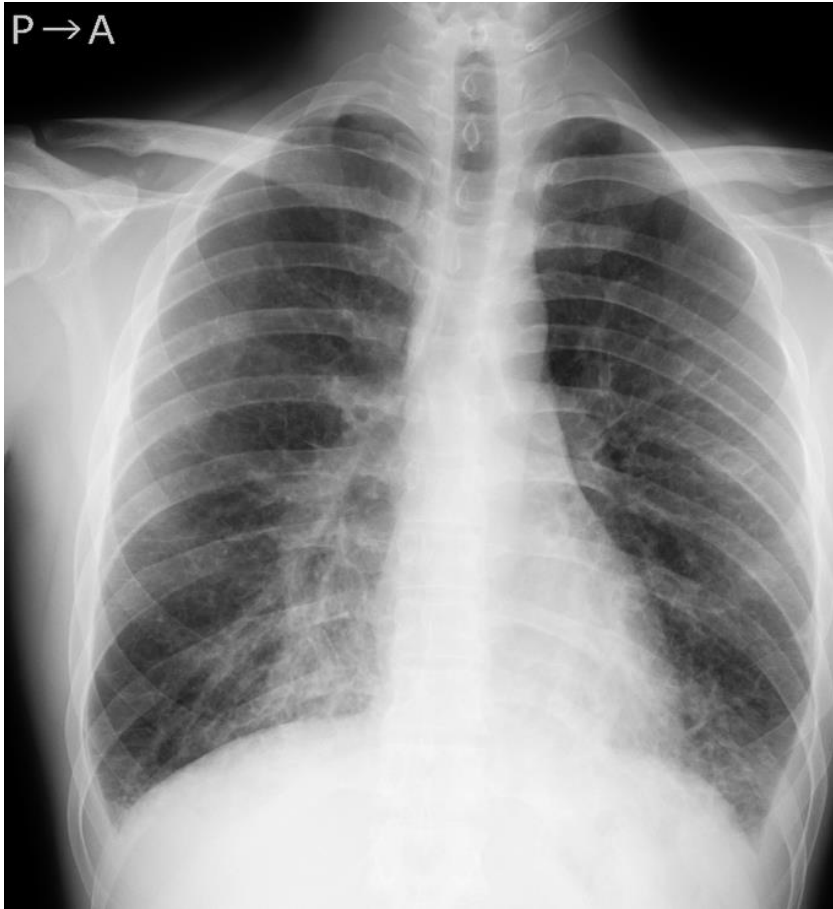
26. Kaya H, Gumus S, Ucar E, Aydogan M, Musabak U, Tozkoparan E, et al. Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest*. 2012;142(2):513-6.

27. To M, Kono Y, Yamawaki S, Soeda S, Katsube O, Kishi H, et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia successfully treated with

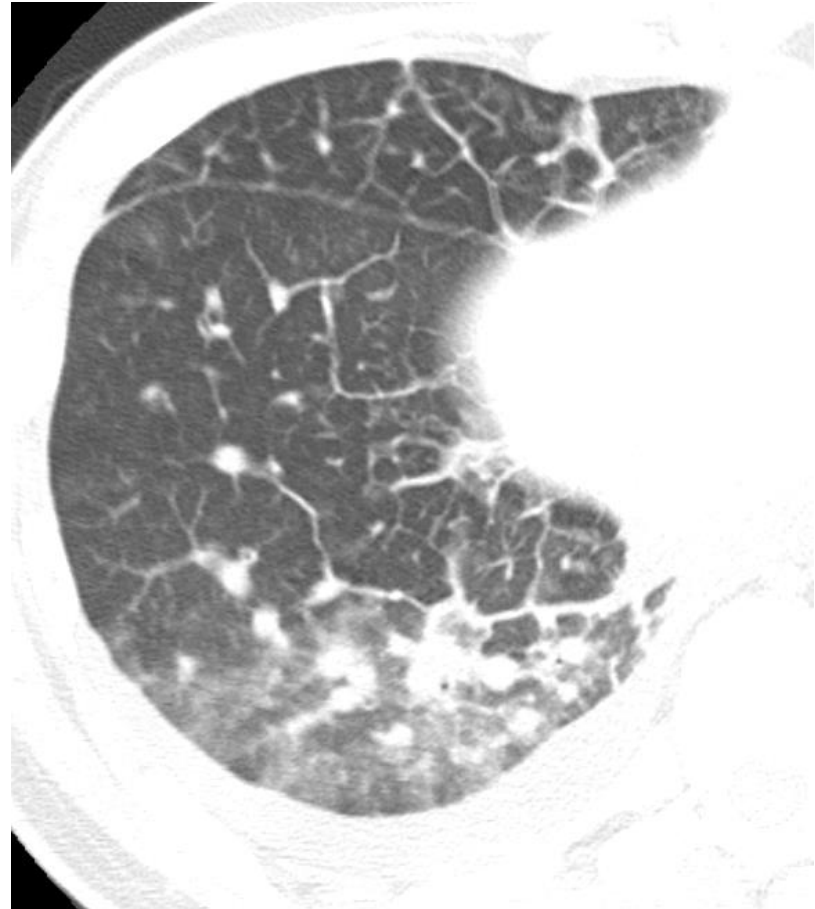
mepolizumab. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(5):1746-8 e1.

28. 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.

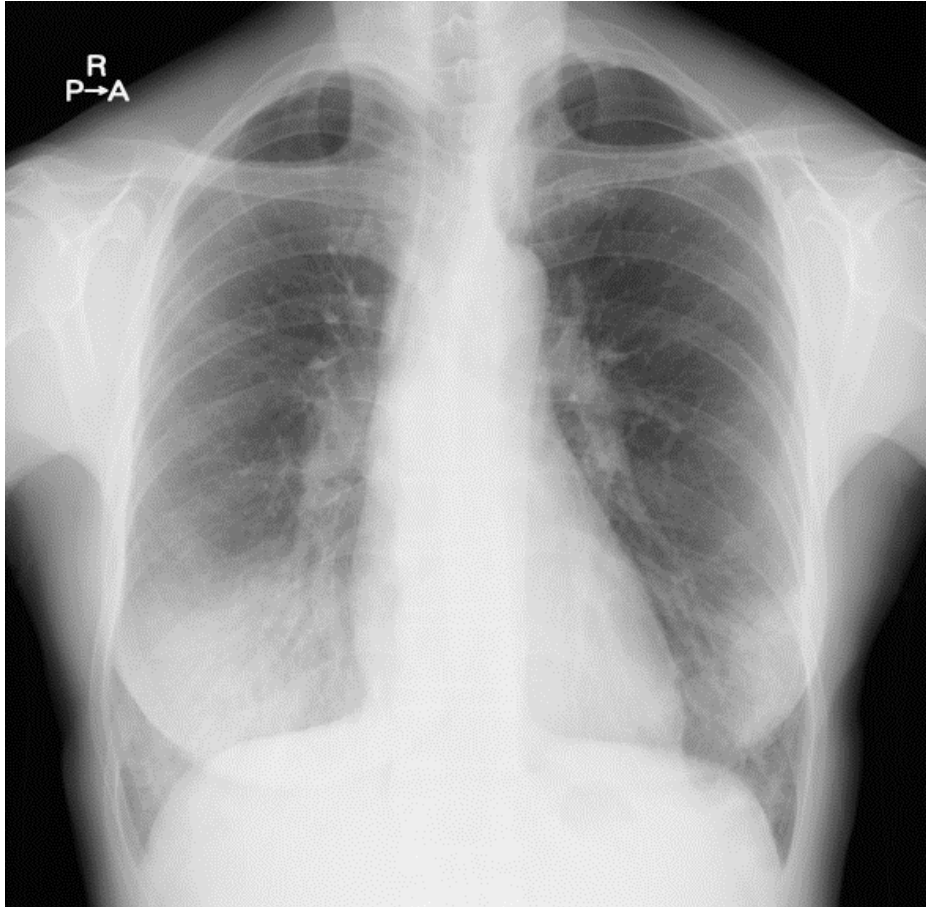
A)



B)



A)



B)

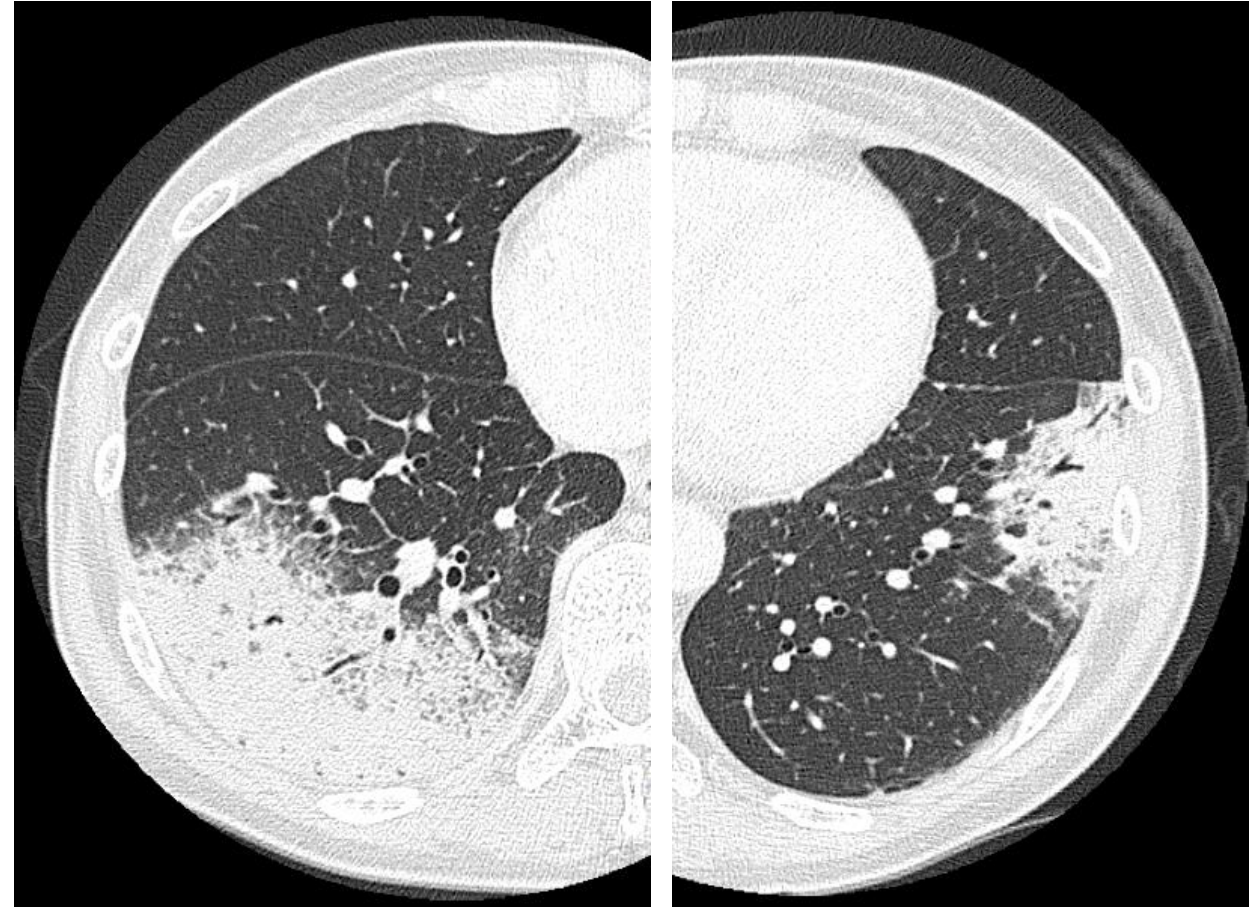


図3

