

特集 医薬品による重篤副作用への対処法と救済制度

## 急性好酸球性肺炎

<sup>1)</sup> イェテボリ大学医学部クレフティングリサーチセンター喘息・アレルギー研究部門

<sup>2)</sup> 昭和大学医学部内科学講座 (呼吸器アレルギー内科学部門)

鈴木慎太郎<sup>1,2)</sup> 相良 博典<sup>2)</sup>

### はじめに

急性好酸球性肺炎 (acute eosinophilic pneumonia: AEP) はかつて PIE (pulmonary infiltration with blood eosinophilia) 症候群と呼ばれていた病態の一部であり, 肺に好酸球の浸潤をきたし, 短期間に種々の呼吸器症状や急性呼吸不全を呈する疾患である. 喫煙との関連がかねてから示唆されており, 副腎皮質ステロイドによる治療反応が良好で再発もまれである. 広義の好酸球性肺炎に含まれ日常診療で遭遇する可能性がある薬剤性好酸球性肺炎に関する知見をまじえながら論述する.

### 概念および病名の推移

ひとりのスイスの医師が1932年に報告した, 一過性に末梢血中好酸球の増加と肺の異常陰影を呈する疾患が発見者の名を冠した Löffler 症候群である (原典はドイツ語)<sup>1)</sup>. 単純性肺好酸球症や単純性肺好酸球増多症の名でも知られている. その後, Crofton らは Löffler が報告したものを含め, 単純性好酸球性肺炎や遷延性好酸球性肺炎など5つの疾患に再分類することを提唱した<sup>2)</sup>. Reeder と Goodrich により同様の病像を呈する病態は PIE 症候群と命名され, 好酸球増多が関与する臓器障害を指す用語としてごく最近まで汎用されていた<sup>3)</sup>. 1969年に Liebow と Carrington は, 肺への好酸球の浸潤には末梢血の好酸球増多を伴う場合も伴わない場合もあると報告した<sup>4)</sup>. また, 同年に Carrington は, 2~6か月の慢性の経過をたどる病態を慢性好酸球性肺炎 (chronic eosinophilic pneumonia: CEP) として報告した<sup>5)</sup>. これ以後, 好酸球性肺炎 (Eosinophilic pneumonia; EP) の呼称が浸透する

ようになった. しかし依然として PIE 症候群の用語は教科書に掲載され続け, ミクロフィリア症など寄生虫感染症や, 喘息を伴う好酸球増多症 (アレルギー性気管支肺アスペルギルス症: Allergic bronchopulmonary aspergillosis; ABPA), 血管炎に伴う好酸球増多症 (古典的結節性多発動脈炎, アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss 症候群), ウェゲナー肉芽腫症) などを包括する症候群と記憶されている諸兄も多いと思われる.

その後, 気管支鏡検査の進歩・普及による, 経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) や気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage; BAL) で肺組織中に好酸球増多を認める疾患は非常に多様であることが知られるようになり, かつ各疾患を正確に診断, 分類することが可能となった. 現在, われわれが認識している AEP は1989年に Allen, Badesch らによって報告・提唱された比較的新しい疾患概念であり<sup>6)</sup>, 急性発症, 重篤な呼吸困難また胸部レントゲン写真上のびまん性の浸潤影, 気管支肺胞洗浄液 (Broncho-alveolar lavage fluid, BALF) 液中の好酸球分画の増加, ステロイド治療による完全な改善を特徴とする<sup>6,7)</sup>. CEP や他の間質性肺炎と異なりステロイド治療なしでの自然改善した症例も報告されている<sup>8-10)</sup>. CEP とは経過のスピードだけではなく, 症状, 病因, 画像所見, 病理学的な特徴など多くの点で差異があり, AEP は CEP の「急性版」や「急性増悪」と誤解しないようにしないといけない. また, CEP と異なり, AEP は回復期を除いて末梢血の好酸球増加を伴わず, 気管支喘息などアレルギー疾患を合併していることは少ない. なお, 厳密には特発性の AEP と CEP が狭義の「好酸球性肺炎」 (idiopathic eosinophilic pneumonia) である.

## 疫 学

どの年齢でも発症しうるが、比較的若年者で男性に多い傾向がある。男性比は女性の20倍程度とされる。わが国では喫煙開始との関連が多数報告されている。女性の喫煙者が世界的に増加傾向にあり、社会進出による職場での副流煙への暴露リスクも増え、今後女性の症例が増える可能性がある。比較的稀な疾患であるがゆえ、多施設研究の報告は乏しく有病率など国際的な疫学データはない。AEPに類似した病像を示す熱帯病がインド亜大陸を主とした東南アジアで報告されているが<sup>11)</sup>、多くは寄生虫による感染症もしくはアレルギーが原因である。

## 原 因

喫煙や薬剤、寄生虫、真菌などの関与が知られている。現在の原因別分類としては、Cottinらにより示されたものが広く使われている<sup>12)</sup>。大きく分けると、原因不明の好酸球性肺疾患、原因が明らかな好酸球性肺疾患、その他である(表1)。厳密には喫煙以外の外因については後述する診断基準でAEPから除外するように記述されている。しかし、薬剤が原因のEPについても症例報告等ではAEPと記載されていることが通常であり、診療する機会も稀ではないため本稿では薬剤についても言及する。

## 1. 喫煙とのかかわり

AEPの原因として喫煙を契機とした報告が最も多い。喫煙に関わるAEPの大半は発症1か月以内に喫煙を開始しており<sup>13)</sup>、また喫煙開始時のみならず本数の増加や禁煙後再開した場合にも喫煙によりAEPが誘発されることが知られている<sup>13-15)</sup>。喫煙を原因とするAEPの発症には季節性があり、6～8月に集中していたとする報告があり興味深い<sup>16)</sup>。これまでの報告では、吸い込むことで暴露する外因としてタバコ煙だけでなく花火の煙や防水スプレー、ガスや粉塵なども原因となりえる<sup>7)</sup>。喫煙による本症の発症機序は未だ不明である。

## 2. 薬剤

新しい薬剤の投与を開始した直後の発症が多く見られる。EPを呈する薬剤としては、抗菌薬、漢方薬、抗がん剤(内分泌療法を含む)を日常でよく経験する。AEPを来たす抗菌薬のなかではテトラサイクリン系、ニューキノロン系やペニシリン系の報

表 1 Classification of Acute Eosinophilic Pneumonia

原因不明の好酸球性疾患
特発性好酸球性肺炎
急性好酸球性肺炎
慢性好酸球性肺炎
全身疾患に伴うもの
Churg-Strauss syndrome
好酸球增多症(HES)
原因が明らかな好酸球性肺疾患
寄生虫感染
寄生虫感染以外の感染
アレルギー性気管支肺アスペルギローシス
薬剤、中毒物質、放射線による好酸球性肺炎
その他の好酸球増多を伴う肺疾患
特発性器質化肺炎
気管支喘息、好酸球性気管支炎
Langhans巨細胞肉芽腫
肺移植
ときに好酸球増多をきたす肺疾患
サルコイドーシス
悪性腫瘍に伴う好酸球性肺炎

告が多い<sup>15,17)</sup>。内服など全身投与した薬剤がなぜ気道・肺に限局した好酸球の浸潤を惹起するのか理由は分かっていない。上記の抗菌薬が肺への移行性が良好で下気道感染症に用いられる機会が多い薬種であることは興味深い。肺局所で薬剤に対する感作や過敏症が成立し、その結果好酸球浸潤を来たす、という考えを裏付ける根拠としては肺癌の手術で使用した生体用接着剤が原因の片側性EPやフィブリン糊で好酸球性胸水の貯留した症例が存在する<sup>18,19)</sup>。しかしその一方で、治験などの段階でチェックされるためか、意外にも気道に吸い込む吸入ステロイドや気管支拡張薬の報告は殆ど見られない。

## 3. その他

食品やサプリメント、健康食品にも注意したい。本邦から市販のコエンザイムQ10によるEPが報告されている<sup>20)</sup>。とくに近年の健康ブームやセルフメディケーション啓蒙の気運から栄養ドリンクやダイエット商品、健康補助食品、ハーブなどの売り上げは増える一方で、全国民の76%は何かしらの補完・代替医療を行っているとの報告もある<sup>20)</sup>。大変

奇異な症例として昆虫を食べた後に生じた AEP が報告されている<sup>21)</sup>。ほかに放射線治療、コカインなど吸入（吸引）する毒物にも注意を要する。

## 病 態

そもそも AEP の key player たる好酸球とはどのような細胞であろうか。その細胞質にはヘマトキリン・エオジン染色でピンク色に染まる好酸性顆粒を有し、骨髄造血幹細胞から顆粒球単球コロニー刺激因子 Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor : GM-CSF, Interleukin (IL)-3, IL-5 の刺激により分化・増殖し、血中や粘膜へ分布する。血液中の好酸球は血管内皮細胞の p-selectin に誘導され血管壁を転がり、好酸球表面の Lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1), Very Late Antigen-4 (VLA-4; CD49d/CD29) を介してそれぞれ血管内皮細胞の Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1; CD-54) などの接着因子に結合して血管壁へ接着し血管内皮を通過する。さらに好酸球表面のケモカイン受容体 CCR3 を介して eotaxin, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted (RANTES; CCL-5), Human monocyte chemoattractant protein (MCP-4; CCL-13) などの濃度勾配により病変局所へ遊走する。局所で好酸球は IL-5 や GM-CSF などによって活性化され、好酸球顆粒に存在する major basic protein (MBP), マトリクスに存在する eosinophil cationic protein (ECP) などを放出する<sup>22)</sup>。これらは本来、寄生虫に対して生体に備わった武器であったが、組織障害活性も持ち併せており<sup>23)</sup>、好酸球による各種病態を惹起する。気道では上皮細胞を基底膜から剥離し、直接肺組織を破壊することも知られている<sup>24)</sup>。また、好酸球からの leukotriene C4 (LTC4), LTB4, platelet activating factor (PAF) などの脂質メディエーター放出は、気道収縮や血管透過性亢進を促し病態を修飾する<sup>22)</sup>。CEP と AEP ではどちらも好酸球の核は過分葉しており<sup>25)</sup>、活性化状態となっていると考えられる。しかしながら、両者では病理所見・臨床病像ともに大きく異なる。CEP では好酸球由来の顆粒物質による肺胞上皮細胞障害が長時間繰り返され、それが基底膜破壊につながり、一方、血清 IgE 値が高く即時型アレルギーが原因と想定されている AEP では、多数の好酸球が急速に胸腔

内に浸潤し、好酸球由来のロイコトリエンや血小板活性化因子 (platelet activating factor: PAF) が血管透過性を亢進させ、間質性浮腫をもたらすが、原因物質への曝露と好酸球性炎症は一過性であり、長時間の上皮障害の結果として生ずる基底膜破壊には至らないのではないか、と推察されている<sup>26)</sup>。

薬剤による AEP では、薬剤の代謝物がハプテンとして作用し、抗原性を獲得しアレルギー反応を引き起こして肺炎を発症すると言われている<sup>27, 28)</sup>。組織への好酸球の浸潤は、抗原提示を受けた naive T 細胞が IL-4 の働きにより Th2 細胞へと分化し、そこから産生された IL-5 などサイトカインが好酸球の肺組織への動員や未熟好酸球の分化・増殖を促すと考えられている<sup>29, 30)</sup>。抗菌薬について言及すると、ペニシリン系やセファロsporin など  $\beta$  ラクタム剤による同系統の薬剤アレルギーでは、化学構造式の類似点が生体に認識され交叉反応を引き起こすと考えられている<sup>31)</sup>。複数の薬剤によるアレルギーが原因で重症化した AEP の報告があり<sup>32)</sup>、肺炎の原因検索や定期的な効果判定をせずに複数の抗菌薬を漫然と投与していると難治性の細菌性肺炎と見誤り、AEP を含めた薬剤性肺障害を見逃すことにつながる。

## 症 状

急速に進行する発熱、乾性咳、呼吸困難、胸痛などが特徴である<sup>33)</sup>。急速に呼吸不全を呈し、ときに重篤で人工呼吸管理を要することもある。上記症状は何ら薬物療法をせずとも改善・消退することが殆どで呼吸困難は 4 日、発熱は 5 日、全身状態は 9 日程度で改善する<sup>10)</sup>。診断基準には Allen らが定義したものと Cotin らが定義したものがあり<sup>12, 34)</sup>、両者とも広く用いられている。双方のエッセンスをとりまぜ、一部改変したものを表 2 に示す。

## 検 査

### 1. 問診

AEP の最多の原因であるタバコ煙の暴露を確認するため詳細な問診を要する。若年者、とくに未成年の患者の場合、同席した親に知られることを恐れ、喫煙の事実を隠すこともあるため個別に問診するなど配慮が必要である。前述したように様々な原因が好酸球の肺浸潤を生じるため、薬剤（サプリメント

表 2 Criteria of Acute Eosinophilic Pneumonia

発熱を伴う急性発症の疾患；1か月以内，多くは7日以内
呼吸不全を伴う；PaO <sub>2</sub> 60 Torr 以下， PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 300 Torr 以下
びまん性肺浸潤影を伴う；両側性が多い
気管支肺胞洗浄液中の好酸球は25%以上，または肺生検組織中に好酸球浸潤が著明
寄生虫，真菌などの感染症ではない，薬剤が原因の好酸球性肺炎ではない
ステロイド薬の投与によりすみやかに寛解する

ントを含む)服用歴，寄生虫に触れる可能性がある渡航歴，特異的なアレルギー症状，変わった食物の摂取歴については，ルーティーンで可能な限り検索すべきである。また，紹介患者などの場合には，前医における抗菌薬の使用の有無，反応性に関する情報も診断の参考になる。

## 2. 末梢血好酸球数

好酸球増多(症)とは好酸球数が1500/ $\mu$ l以上と定義され，2000/ $\mu$ l以上では臓器障害を呈しやすいとされる。末梢血の好酸球が増加する疾患，病態としてはEP以外にも，多いものから，薬剤，固形癌，皮膚疾患，慢性好酸球性白血病，異常なT細胞クローンによる好酸球増多症，悪性リンパ腫，喘息，好酸球性血管浮腫，Churg-Strauss症候群，特発性好酸球増多症，肥満細胞腫，寄生虫感染症，などが挙げられ，本疾患を正確に診断するためにはこれらを鑑別する必要がある。翻って，AEPは大半が2週間程度の経過で寛解するため<sup>10)</sup>，それ以上の期間にわたって認める好酸球増多があれば示したような鑑別疾患を考えないといけない。開発途上国では寄生虫感染症が最も多い。AEPでは急性期に75%の患者で増加を認めないが<sup>6)</sup>，逆に増加しているケースでは本疾患の診断契機となることもあり，白血球分画は必ずチェックする必要がある。また，第2～10病日の回復期に増加する場合があります，これもまた診断の補助となる所見である<sup>9)</sup>。

## 3. 胸部画像検査

胸部単純レントゲン写真では，両側びまん性の比較的淡い浸潤影やKerley lineを特徴とし，胸水を伴うことも多い<sup>35,36)</sup>。胸部CTでは，すりガラス影や線状影，小結節影を認め，まれに小葉間隔壁の肥厚を伴う場合もある<sup>37,38)</sup>。原則的に牽引性気管支拡張は認めない。しかし，かなりの頻度でair space opacity(俗にいう浸潤影)を呈するとした調査結

果もあり<sup>9)</sup>，上記の所見は疾患特異的なものではなく，末梢血好酸球増多を伴わない場合には感染症など他疾患に誤診されることも少なくない。最近では，診断や予後判定因子として胸部超音波検査の有用性が検討されており，急性期にB線という異常な線形の高信号が両側びまん性に検出された場合，AEPが鑑別疾患に挙げられる，とする報告がある<sup>39)</sup>。

## 4. BAL

現代において気管支鏡は，肺への好酸球浸潤を証明し確定診断に近づく最適な検査のひとつである。疑わしい病歴と特徴的な画像所見があれば，BALの施行が望まれる。AEPではBALF中の好酸球分画が50%を超える例も多々見受けられる<sup>33)</sup>。CEPに比してAEPの方がBALFの総細胞数と好酸球の絶対数が著明に増加していることが多く，好中球やリンパ球数も増加する例も多い<sup>31)</sup>。これらはAEPのCEPと異なる病態を示唆しており，肺局所での外来物質に対する即時型アレルギー反応あるいは過敏性反応を反映している可能性がある。リンパ球のCD4/8比は一定しないが<sup>25)</sup>，血清IgE値と相関することが報告されている<sup>40)</sup>。呼吸不全が重篤な場合にはそれを進展させる可能性があり，治療を優先せざるを得ないケースも少なくない。そのため，後方視的にステロイドが著効したと判定されたARDSやAIPが実はAEPだったということもたまに経験する。

## 5. 病理所見

組織学的には，好酸球の肺胞腔と間質への浸潤とびまん性の肺胞浮腫がAEPの特徴と報告されている<sup>41,42)</sup>。過形成なII型上皮細胞は肺胞隔壁より剥離しており，多くの肺胞隔壁はII型上皮を欠くことが多いが，ほとんどの基底膜は保たれる。肺胞腔内へのフィブリンの析出が目立ち，これがX線における浸潤影として認識されている可能性がある。CEPや成人呼吸窮迫症候群などで認め

る（肺胞）腔内線維化はほとんど認められなかった<sup>43)</sup>。かつてKatzensteinは、肺に好酸球の浸潤をきたす病態をEosinophilic pneumonia (Simple, Tropical, Chronic, Acute), Mucoïd impaction of bronchi, Allergic bronchopulmonary aspergillosis, Bronchocentric granulomatosis, Allergic angitis and granulomatosis に分類したが<sup>44)</sup>、これはまさしくPIE症候群に含まれる各疾患の特徴をカバーしていることが分かる。AEPでは肉芽腫や血管炎を認めないことから、AEPは独立した疾患概念であることが改めて認識される。

#### 6. その他のマーカー

$\beta$ D-グルカン：AEPでBALF中の $\beta$ D-グルカンが高値を示す例が数多くあることが報告されている<sup>45)</sup>。真菌感染が証明されていないにもかかわらず肺局所の $\beta$ D-グルカンが増加する理由は分かっていない。タバコ煙の中にも $\beta$ D-グルカンが含まれており、同成分で細胞壁が構成されている真菌もまたAEPを惹起することを考慮すると、原因抗原のひとつなのかもしれない。

IL-5：BAL液中のインターロイキン-5値は高値を示すことが以前から知られていたが<sup>46)</sup>、近年では血清中のIL-5値も上昇しており、それはまた末梢血好酸球数と負の相関、血清トリプターゼ値と正の相関を認めることが報告された<sup>40)</sup>。血清IL-5やトリプターゼはAEPの病勢をよく示しており、このことから肺局所に好酸球を誘導する大きな役割をIL-5が担っていること、そして何らかの抗原暴露により肥満細胞が脱顆粒し各種の臨床症状を発現していることが示唆される。血清IgE値も高値を示すことが多いことを付記しておく。

#### 7. 原因薬剤の検索検査

日常診療における薬剤の同定法として薬剤リンパ球刺激試験（drug-induced lymphocyte stimulation test, DLST）が一般に行われている。しかしながら、薬剤性肺炎疑いの患者を対象にDLSTの結果と薬剤負荷試験の結果を比較した結果、DLSTでは偽陽性や偽陰性の両方があり、原因薬剤の同定法としては不確実であることが報告されている<sup>47)</sup>。呼吸不全を呈している場合などステロイドによる治療が先行した場合には、結果が信頼できないこともあり、薬剤による肺障害の原因薬剤の同定のための必須検査ではない<sup>48)</sup>。原因薬剤を同定するには理論

上、薬剤負荷試験を実施する以外にはない。しかし、呼吸不全など生命リスクの高い病態を呈した被疑薬物では負荷試験は推奨されない。

#### 治療予後

自然寛解する症例もあり、ステロイド薬の投与は必須ではない<sup>10)</sup>。ステロイド薬を投与した群と未投与群を比較したデータでは、投与群で治療前の末梢血白血球数および血清CRP値が未投与群に比して有意に高く<sup>10)</sup>、このような所見を認めた際には専門診療科でもステロイド薬治療の是非が問われる。呼吸不全がある場合には通常ステロイド薬治療を行う。その場合もステロイド薬の投与で急速に改善することが多い。一般にメチルプレドニゾロンを0.5～1gのbolus doseで短期間（1～3日間）投与した後、1～2か月間かけて漸減する報告が多い<sup>33)</sup>。ステロイド薬の漸減中に再発することは稀で、画像や病理組織で示されたように組織破壊や線維化を残さずに完治する。原因物質が明らかであれば、それを回避できれば再燃の危険性は少なく、CEPや他の間質性肺炎で求められるような慎重なステロイド薬の漸減は必要ない、とする記述もある。喫煙と関連した症例では、再喫煙による再燃が報告されているため<sup>13,49)</sup>、禁煙指導は重要である。経過中に人工呼吸器関連肺炎が合併し死亡した報告もあるが<sup>16)</sup>、人工呼吸管理を要する症例自体が全体の数%程度とされ致死率は極めて低いといえよう。併存症などの理由でステロイド薬が投与できない症例では、喘息などアレルギー疾患での効果が証明されている抗IL-5抗体（mepolizumab）が代替薬として考えられるが、AEPの予後を考慮すれば実際の使用は考えにくい。

#### おわりに

AEPの病名はCEPと大変紛らわしいが、病態、治用反応性、予後のいずれもが大きく異なり、区別して診療にあたることが重要である。多くのAEPは喫煙と強く関連しており、改善後の喫煙再開で再燃することもあるため、禁煙指導を厳格に行う必要がある。AEPの詳しい病因を明らかにするためには、少なくとも国や地域単位での多施設研究が望まれる。

## 文 献

- 1) Loffler W. Zur differential-diagnose der lungeninfiltrierungen. II: uber fluchige succedaninfiltrate (mit eosinophilie). *Beitr Kline Tuberk.* 1932;79:368-392.
- 2) Crofton JW, Livingstone JL, Oswald NC, *et al.* Pulmonary eosinophilia. *Thorax.* 1952;7:1-35.
- 3) Reeder WH, Goodrich BE. Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome). *Ann Intern Med.* 1952;36:1217-1240.
- 4) Liebow AA, Carrington CB. The eosinophilic pneumonias. *Medicine (Baltimore).* 1969;48:251-285.
- 5) Carrington CB, Addington WW, Goff AM, *et al.* Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med.* 1969;280:787-798.
- 6) Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, *et al.* Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med.* 1989;321:569-574.
- 7) Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1423-1438.
- 8) Hayakawa H, Sato A, Toyoshima M, *et al.* A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia. *Chest.* 1994;105:1462-1466.
- 9) Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, *et al.* Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1235-1239.
- 10) Jhun BW, Kim SJ, Son RC, *et al.* Clinical outcomes in patients with acute eosinophilic pneumonia not treated with corticosteroids. *Lung.* 2015;193:361-367.
- 11) Mullerpattan JB, Udawadia ZF, Udawadia FE. Tropical pulmonary eosinophilia--a review. *Indian J Med Res.* 2013;138:295-302.
- 12) Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonias. *Allergy.* 2005;60:841-857.
- 13) Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, *et al.* Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest.* 2008;133:1174-1180.
- 14) 中園千晶, 田中麻紀, 曾根尚之, ほか. 喫煙量の増加を契機に発症した急性好酸球性肺炎の1例. 倉敷中病年報. 2014;76:217-222.
- 15) Solomon J, Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:192-197.
- 16) Shorr AF, Scoville SL, Cersovsky SB, *et al.* Acute eosinophilic pneumonia among US Military personnel deployed in or near Iraq. *JAMA.* 2004;292:2997-3005.
- 17) 新谷博元, 南 真司, 岩淵邦芳, ほか. ミノサイクリン (MINO) による薬物性肺臓炎の3例. 日胸疾患会誌. 1991;29:718-723.
- 18) 増田佳子, 山田竜也, 丸塚 孝, ほか. 肺切除術側のみに好酸球性肺炎を生じ, 原因として生体用接着剤が疑われた1例. 日呼吸会誌. 2014;28:471-475.
- 19) 上林孝豊, 鈴木 卓. フィブリン製剤に起因すると思われた好酸球性胸水貯留. 胸部外科. 2012;65:141-144.
- 20) 西野正人, 宇佐神雅樹, 杉村 悟, ほか. コエンザイム Q10 の関与が疑われた薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌. 2006;44:766-770.
- 21) Natt BS, Campion JM, Knox KS. Acute eosinophilic pneumonia associated with ingestion of *Uromoides dermestoides* larvae ("Chinese beetles"). *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:1667-1668.
- 22) 牧野荘平, 馬場 實, 奥田 稔, ほか編. 臨床アレルギー学 アレルギー専門医・認定医研修のために. 改訂第3版. 東京:南江堂; 2007.
- 23) Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv Immunol.* 1986;39:177-253.
- 24) Saito K, Shindo N, Toh Y, *et al.* Electron microscopic study of chronic eosinophilic pneumonia. *Pathol Int.* 1996;46:855-861.
- 25) Fujimura M, Yasui M, Shinagawa S, *et al.* Bronchoalveolar lavage cell findings in three types of eosinophilic pneumonia: acute, chronic and drug-induced eosinophilic pneumonia. *Respir Med.* 1998;92:743-749.
- 26) 林 伸一, 橋本 修. 急性好酸球性肺炎 (AEP). 日胸臨. 2011;70:228-236.
- 27) 坂本 理, 菅 守隆. 薬剤性肺炎のメカニズム. 呼吸器科. 2003;4:62-66.
- 28) Park BK, Naisbitt DJ, Gordon SF, *et al.* Metabolic activation in drug allergies. *Toxicology.* 2001;158:11-23.
- 29) O'Garra A, Arai N. The molecular basis of T helper 1 and T helper 2 cell differentiation. *Trends Cell Biol.* 2000;10:542-550.
- 30) Foster PS, Mould AW, Yang M, *et al.* Elemental signals regulating eosinophil accumulation in the lung. *Immunol Rev.* 2001;179:173-181.
- 31) Zhao Z, Baldo BA, Rimmer J.  $\beta$ -Lactam allergenic determinants: fine structural recognition of a cross-reacting determinant on benzylpenicillin and cephalothin. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:1644-1650.
- 32) 中村武博, 川波由紀子, 吉本美華, ほか. 複数の薬剤にて重症化し, 人工呼吸管理を要した薬剤性好酸球性肺炎の1例. 日呼吸会誌. 2006;44:695-700.

- 33) Janz DR, O'Neal HR Jr., Ely EW. Acute eosinophilic pneumonia: a case report and review of the literature. *Crit Care Med.* 2009;37:1470-1474.
- 34) Allen J. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27:142-147.
- 35) Cheon JE, Lee KS, Jung GS, *et al.* Acute eosinophilic pneumonia: radiographic and CT findings in six patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167:1195-1199.
- 36) 鈴木裕子, 鈴木俊雄. 急性間質型好酸球性肺炎6例の臨床的検討, 特にレントゲン学的所見について. *日胸疾患会誌.* 1993;31:146-153.
- 37) Hayakawa H, Sato A, Toyoshima M, *et al.* A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia. *Chest.* 1994;105:1462-1466.
- 38) King MA, Pope-Harman AL, Allen JN, *et al.* Acute eosinophilic pneumonia: radiologic and clinical features. *Radiology.* 1997;203:715-719.
- 39) Yoon H, Kim SJ, Kim K, *et al.* The utility of thoracic ultrasound in patients with acute eosinophilic pneumonia. *PLoS One* (Internet). 2015;10:e0124370. (accessed 2015.5.5) Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124370>
- 40) Jhun BW, Kim SJ, Kim K, *et al.* Clinical implications of correlation between peripheral eosinophil count and serum levels of IL-5 and tryptase in acute eosinophilic pneumonia. *Respir Med.* 2014;108:1655-1662.
- 41) Buchheit J, Eid N, Rodgers G Jr, *et al.* Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: a new syndrome? *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:716-718.
- 42) Pope-Harman AL, Davis WB, Allen ED, *et al.* Acute eosinophilic pneumonia. A summary of 15 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1996;75:334-342.
- 43) 持丸 博, 川本雅司, 福田 悠, ほか. 急性好酸球性肺炎と慢性好酸球性肺炎の臨床病理学的相違. *日呼吸会誌.* 2007;45:223-232.
- 44) Katzenstein A, Askin B. Katzenstein FB, Askin T Surgical pathology of non-neoplastic Major Probl Patho 1982, Katzenstein and askin's surgical pathology on non-neoplastic lung disease. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. pp145-153.
- 45) Kawayama T, Fujiki R, Honda J, *et al.* High concentration of (1→3)- $\beta$ D-glucan in BAL fluid in patients with acute eosinophilic pneumonia. *Chest.* 2003;123:1302-1307.
- 46) Nakahara Y, Hayashi S, Fukuno Y, *et al.* Increased interleukin-5 levels in bronchoalveolar lavage fluid is a major factor for eosinophil accumulation in acute eosinophilic pneumonia. *Respiration.* 2001;68:389-395.
- 47) 安井正英, 藤井政樹. 薬剤誘起性呼吸器疾患の臨床 DLSTとチャレンジテストの意義. *日胸臨.* 2003;62:885-891.
- 48) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 東京: メディカルレビュー社; 2012.
- 49) Brackel CL, Ropers FG, Vermaas-Fricot SF, *et al.* Acute eosinophilic pneumonia after recent start of smoking. *Lancet.* 2015;385:1150.