

1. 当院で経験した喫煙に伴う急性好酸球性肺炎の5例の解析

加古川中央市民病院 呼吸器内科

藤井 真央, 矢谷 敦彦, 平位 一廣
 藤岡 美結, 石田 貢一, 山本 賢,
 岩田 帆波, 徳永 俊太郎, 堀 朱矢
 西馬 照明

【要旨】

急性好酸球性肺炎(AEP)の発症要因として、様々な薬剤や吸入物質が報告されている。本邦では喫煙に関連した報告が多いが、その機序は明らかではない。2013年から2018年に当院で診断した喫煙関連のAEP患者5例を対象に発症様式と病態を調べた。喫煙開始時期は発症2週間～1か月前であり、初回喫煙だけでなく禁煙後の再開や受動喫煙でも発症を認めた。また5例中4例はマイコプラズマIgM抗体もしくはIgG抗体が陽性であった。マイコプラズマ肺炎の肺局所では病初期において一過性の軽度の好酸球集積が知られており、喫煙によるAEPの発症様式に関与する可能性が示唆された。

【目的】

急性好酸球性肺炎（以下、AEP）の発症要因として、様々な薬剤や吸入物質が報告されている。本邦では喫煙に関連した報告が多いが、その機序は明らかではない。当院における喫煙関連のAEP患者を対象に、発症様式と病態を調べる。

【材料】

2013年から2018年に当院で診断した喫煙関連のAEP患者5例。

【方法】

観察期間中に確定診断された、喫煙関連で発症したAEPにおいて、患者背景や発症様式、治療内容、転帰、画像パターン、呼気中一酸化窒素(NO)、末梢血と気管支肺胞洗浄(BAL)液中のデータを後ろ向きに調べて比較をおこなった。

なお、AEPの診断はCottinらが提唱した診断基準に従った。¹⁾

〈診断基準〉

1. 発熱を伴う急性の呼吸器症状
(受診時検査から1か月以内、特に7日以内の発症)
2. 胸部X線写真における両側びまん性陰影

3. PaO₂ 60Torr以下、またはSpO₂ 90%未満、またはPaO₂/FiO₂ 300Torr以下
4. 肺好酸球増多: BAL液中好酸球分画が25%以上(肺生検での好酸球性肺炎の所見)
5. 誘因となりうる薬剤への曝露および感染がないこと(参考: 直近の喫煙開始や粉塵吸入があった場合は本疾患を疑う)

【結果】

各症例の比較を表1に示す。10～20歳代の男性での発症が中心であった。発症月は5、6月が多かった。喫煙開始時期は発症2週間～1か月前であり、初回喫煙だけでなく、禁煙後の再開、受動喫煙でも発症した。初診時の白血球数、CRPは高値であったが、好酸球数は比較的少なかった。しかし経過の中で好酸球数は上昇した。画像所見はすりガラス陰影と小葉間隔壁の肥厚が主体であり、2例で胸水がみられた。また、入院時に鑑別診断としてマイコプラズマ抗体が測定されており、5例中4例はマイコプラズマIgM抗体もしくはIgG抗体が陽性であった。いずれの症例においても自然軽快、もしくはステロイドが奏功しており、再燃していない。

表1: 各症例の比較

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢(歳)	16	19	24	48	17
性別	女性	男性	男性	男性	男性
発症月	5月	5月	6月	6月	11月
症状	発熱 咳嗽	発熱 咳嗽 呼吸苦	発熱 咳嗽	発熱 咳嗽 呼吸苦	発熱 呼吸苦
喫煙開始時期	2週間前	2週間前	1ヶ月前	2週間前(18年ぶり)	前日喫煙者宅に宿泊

アレルギー歴	なし	花粉症 (イネ科)	アトピー性皮膚炎	咳喘息	なし
酸素飽和度 (%)	96(室内気)	97(室内気)	94(酸素10L/分)	96(酸素5L/分)	97(室内気)
白血球 (/μl)	14000	14430	14940	8740	11210
CRP(mg/dl)	5.98	8.71	7.24	6.42	0.84
呼気NO (ppb)	未測定	未測定	10	75	12
初診時好酸球分画 (%)	1.7	2.4	7.4	6.2	8.0
ピーク好酸球分画 (%)	14.9	11.0	26.0	24.0	8.0
BAL液中好酸球分画 (%)	81.0	75.0	71.8	61.0	施行せず
マイコプラズマ抗体検査	陽性 160倍 (PA法)	未測定	陽性 4倍 (CF法)	未測定	未測定
IgM抗体迅速検出法	陽性	陽性	未測定	未測定	陽性
転帰	自然軽快	自然軽快	ステロイドパルス療法で軽快	自然軽快	PSL内服で軽快

【考察】

AEPの40%に何らかの喫煙習慣があるとされている。

²⁾ Uchiyamaらは、AEP33例について喫煙習慣との関連を調べたところ、32例が喫煙者であり、そのうち喫煙を開始したばかりの者は21名で、再開したものが2名であったとし、また発症までの喫煙期間は平均して1カ月以内であったと報告している。³⁾ 本症例でも報告に合致する発症様式であった。

喫煙がAEPを誘発する機序については、喫煙開始後

2週間～1カ月程度を経て発症すること、喫煙チャレンジ試験では喫煙曝露後半日程度で症状発現をみることから、アレルギー学的機序が想定され、さまざまなサイトカイン、ケモカインが病態形成に関わっていることが示されてきた(図1)。喫煙刺激前後でBAL液中の好酸球数が増加した症例では、同時にエオタキシンも増加したことが報告されている。また、CCR4リガンドであるTARC/CCL17はAEP患者のBAL液中に高濃度検出され、喫煙刺激で増加していた。さらにAEP患者のBAL液中のTSLP濃度とTARC/CCL17は相関する傾向があり、喫煙がTSLPの産生を亢進していることも考えられる。⁴⁾

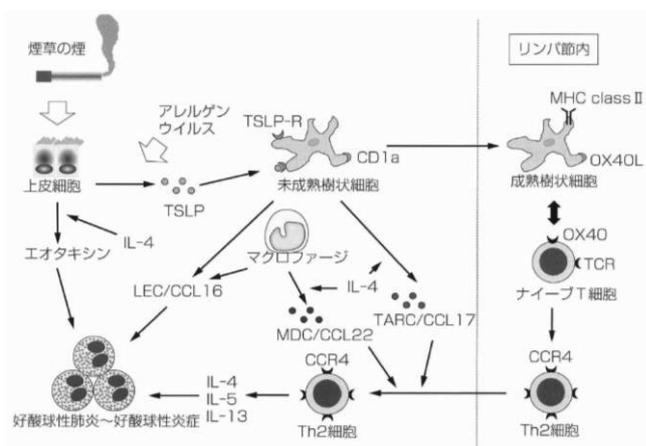


図1：推定されるAEPの免疫反応⁴⁾

本症例では5例中4例においてマイコプラズマIgM抗体もしくはIgG抗体が陽性であった。マイコプラズマ感染症において特異的IgM、IgG抗体が感染後1年間は血中に残存することが以前から指摘されているので、不顕性感染あるいは風邪程度としか意識されないような軽症例もあると考えられている。⁵⁾ 本症例において、症例3で職場の同僚がマイコプラズマ肺炎と診断された以外に、他の4症例では接触歴、既往歴はなかった。

ECP(Eosinophil Cationic Protein)は活性化好酸球から特異的に放出される顆粒蛋白で、気管支喘息をはじめ種々のアレルギー性肺疾患において気道傷害を惹起する。マイコプラズマ肺炎患者において、BAL液中のECPの上昇がみられたとの報告がある。マイコプラズマ肺炎の肺局所では病初期に一過性の軽度の好酸球集積が示唆され、ECPが病態形成に関与している可能性がある。⁶⁾ また、*Mycoplasma pneumoniae*は外毒素を産生しないと考えられてきたが、近年*Mycoplasma pneumoniae*のゲノムに百日咳毒素様の遺伝子が存在することが明らかとなり、community acquired respiratory distress syndrome toxin(CARDS TX)と呼

ばれている。CARDS TXは肺局所への好酸球性炎症を誘発するとされていることから⁷⁾、マイコプラズマ感染と好酸球増多の関連が明らかになりつつある。

AEPとマイコプラズマ感染症の直接的な関連性はまだ明らかになっていない。今回、AEP症例に多くのマイコプラズマ抗体陽性例を示したのは非常に興味深いことであり、さらに多くの症例を重ねることによりAEPの機序が明らかになると考えられる。

【結論】

当院で経験した喫煙に伴うAEPの5例の比較検討を行った。マイコプラズマ感染症がAEPの発症に関与する可能性が示唆された。

【文献】

- 1) Cottin V, Cordier JF: Eosinophilic pneumonias, *Allergy*. 60:841-857, 2005.
- 2) Allen J: Acute eosinophilic pneumonia, *Semin Respir Crit Care Med*. 27:142-147, 2006.
- 3) Uchiyama H, et al: Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia, *Chest*. 133:1174-1180, 2008.
- 4) Miyazaki E, Nureki S: Immunopathogenesis of acute eosinophilic pneumonia, *Jpn J Chest Dis*. 27:1355-1363, 2013.
- 5) Narita M: Utility and limitation of the rapid IgM antibody detection test for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection, *The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*. 81:149-154, 2007.
- 6) Yano T, et al: Clinical significance of eosinophilic cationic protein in serum and bronchoalveolar lavage fluid of adult patients with mycoplasmal pneumonia, *The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*. 75:36-41, 2001.
- 7) Jorge L, et al: *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 46:815-822, 2012.

【Keyword】

急性好酸球性肺炎, 喫煙, マイコプラズマ感染症