

症 例

Isoniazid による薬剤性間質性肺炎の 1 例

遠藤 健夫^{1,4)} 斎藤 武文¹⁾ 中山 美香¹⁾ 大瀬 寛高¹⁾
 渡辺 定友¹⁾ 玉井 誠一²⁾ 長谷川鎮雄³⁾

要旨：症例は 55 歳の男性。肺結核の診断で isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB), pyrazinamide (PZA) の投与開始 3 週後より、発熱、乾性咳嗽、呼吸困難が出現した。胸部 X 線上両肺網状粒状影、右胸水が出現し、Ga シンチで両肺全体に強度の Ga 集積を認めた。経気管支肺生検では胞隔炎の所見が認められ、抗結核剤による薬剤性間質性肺炎が疑われた。薬剤リンパ球刺激試験の結果は、4 剤いずれも陰性で原因薬剤の確定には至らなかった。薬剤をすべて中止、副腎皮質ステロイド剤の投与により自覚症状、画像所見の速やかな改善が認められた。抗結核剤を streptomycin (SM), levofloxacin (LVFX) に変更したが、結核に対する治療が不十分であるため、薬剤性肺傷害の報告が少ない EB, RFP, PZA の再投与を慎重に行なった。しかし、肺炎の再燃は認められず、臨床経過から原因薬剤は INH と考えられた。

キーワード：イソニアジド、薬剤性間質性肺炎、肺結核、初期悪化

Isoniazid, Drug-induced pneumonitis, Pulmonary tuberculosis, Initial aggravation

はじめに

薬剤性肺傷害の原因薬剤として、1970 年代は抗癌剤、免疫抑制剤によるものがほとんどであったが、以後抗生物質によるものが増加し、1990 年代に入り漢方薬、インターフェロンによるものなどが報告されるに至って、現在では多種多様な薬剤が肺傷害を起こすことが明らかになっている^{1,2)}。isoniazid (INH) は結核治療の基本薬剤であり、その副作用として、発熱、発疹、肝機能障害、末梢神経障害等が知られているが³⁾、薬剤性肺傷害の報告は少ない。今回、肺結核治療中に INH によると考えられる薬剤性間質性肺炎を発症した 1 症例を経験したので報告する。

症 例

症例：55 歳，男性。

受診理由：胸部異常陰影精査。

既往歴：18 歳時、虫垂切除術施行。過去に薬剤等のアレルギー歴なし。

家族歴，生活歴：特記事項なし。

嗜好：喫煙，20 本/日 × 37 年間。飲酒，ビール 3 本/

日。

現病歴：平成 7 年 10 月の検診で、胸部異常陰影を指摘され、精査目的で当院外来を受診した。胸部 X 線所見から肺結核が疑われ、精査加療目的で同年 11 月 10 日入院となった。入院時、特に自覚症状はなかった。

入院時現症：身長 168 cm，体重 48 kg，体温 36.4℃，血圧 102/64 mmHg，脈拍 90/min，整。貧血，黄疸なし。表在リンパ節触知せず。心雑音なし。呼吸音正常。肝脾

Table 1 Laboratory data on admission

CBC:	Na	142 mEq/l	
WBC	9,420 / μ l	K	4.5 mEq/l
Neu	76 %	Cl	104 mEq/l
Lym	12 %	Glu	92 mg/dl
Eos	3 %	Serology:	
RBC	4.18 × 10 ⁶ / μ l	CRP	1.9 mg/dl
Hb	13.4 g/dl	IgG	699 mg/dl
PLT	28.1 × 10 ³ / μ l	IgA	154 mg/dl
ESR	36 mm/1h	IgM	211 mg/dl
Chemistry:	C ₃	65 mg/dl	
TP	6.2 g/dl	C ₄	22 mg/dl
Alb	3.8 g/dl	RA	< 0.1 IU/ml
GOT	20 IU/l	Sputum:	
GPT	16 IU/l	Mycobacteria:	
-GTP	120 IU/l	smear	Gaffky 3
ALP	257 IU/l	PCR	M. tbc (+)
LDH	294 IU/l	Cytology:	Class I
Ch-E	300 IU/l	Bacteria:	normal flora
T-chol.	136 mg/dl	Urine:	n.p.
BUN	13 mg/dl		
Creat.	0.61 mg/dl		

〒319 1111 那珂郡東海村照沼 825

1) 国立療養所晴嵐荘病院内科

2) 防衛医科大学校検査部病理

3) 筑波大学臨床医学系呼吸器内科

4) 現 茨城西南医療センター病院内科

(受付日平成 9 年 6 月 26 日)

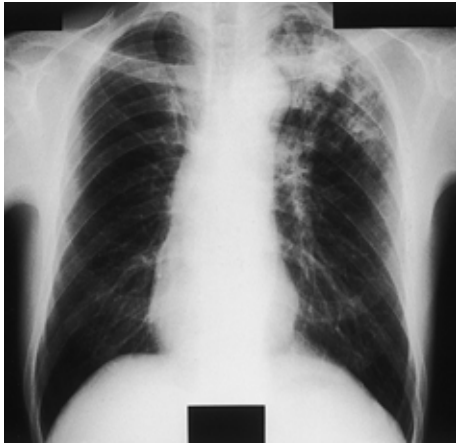


Fig. 1 Chest X-ray film on admission, showing a cavitary nodule with satellite lesions in the left upper lung field.

腫なし．神経学的に異常所見は認められなかった．

入院時検査成績 (Table) : 末梢血白血球の軽度増加, CRP の軽度上昇, 血沈の亢進および飲酒によると思われる γ -GTP の上昇を認めた．喀痰検査では, 抗酸菌塗抹検査で Gaffky 3号が検出され, PCR で結核菌が陽性であった．

入院時の胸部 X 線像 (Fig. 1) : 左肺尖および上肺野に散布影を伴う空洞性陰影が認められ, 結核病学会分類の I II 2 であった．

入院後経過 (Fig. 2) : 上記検査結果より肺結核症と診

断し, isoniazid (INH) 0.4 g, rifampicin (RFP) 0.45 g, ethambutol (EB) 0.75 g および pyrazinamide (PZA) 1.2 g/日の 4 剤で治療を開始した．3 週間後の 12 月 1 日頃から発熱, 乾性咳嗽および呼吸困難が出現し徐々に増強した．動脈血ガス分析では, PaO₂ 64.6 Torr と低酸素血症を呈し, 末梢血では好酸球増加を示した．なお, 皮疹, 肝機能障害は認められなかった．この時点の胸部 X 線像では両肺に網状粒状影および少量の右胸水が出現し (Fig. 3 A), High resolution computed tomography (HRCT) 像では胸膜直下の結合織および小葉間隔壁等の間質の肥厚が認められた (Fig. 4 A)．臨床症状および経過から初期悪化も考えられたが, Ga シンチ像で両肺全体に強度の Ga 集積が認められたため (Fig. 5 A), 抗結核剤による薬剤性肺傷害が強く疑われた．症状が増強したため, 一時抗結核剤をすべて中止するとともに, prednisolone 30 mg/日の投与を開始した．呼吸困難が軽減された 12 月 14 日に気管支鏡検査を施行した．可視範囲の気管支は正常であり, 右 B⁴ より気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を施行した．総細胞数の低下と好中球分画の増加が見られ, CD4/CD8 は正常, BAL 液の培養では一般細菌および結核菌は陰性であった．右 B^{3a}, B^{8a}, B^{9a} から施行した経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) では, 胞隔の肥厚および II 型肺胞上皮の過形成が認められることから胞隔炎と考えられ, 薬剤性間質性肺炎に矛盾しない所見であった (Fig. 6)．原因薬剤の検索のために, 末梢血薬

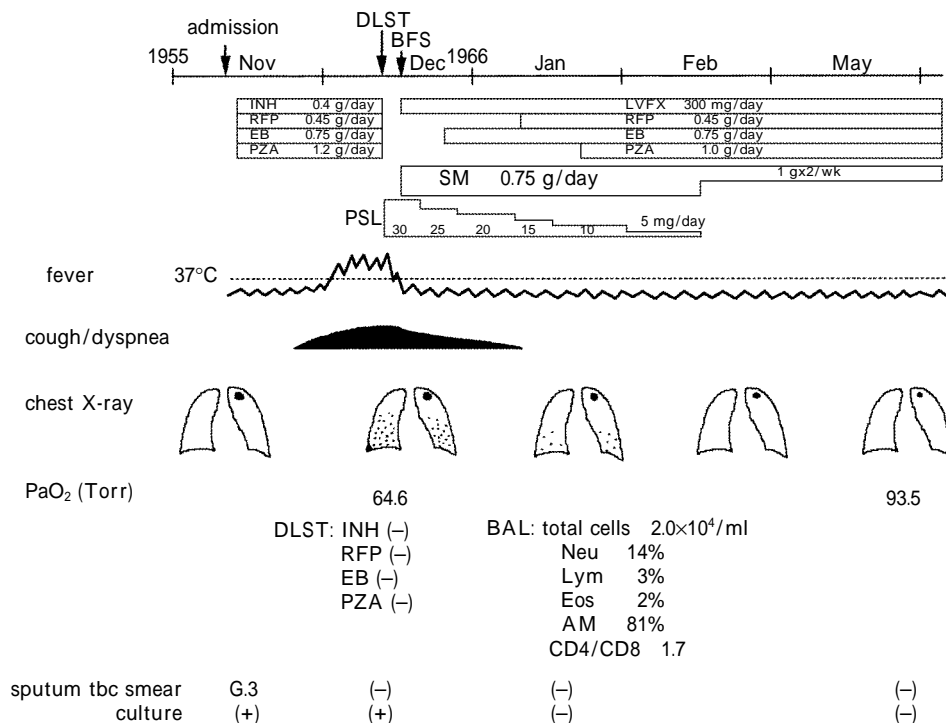


Fig. 2 Clinical course

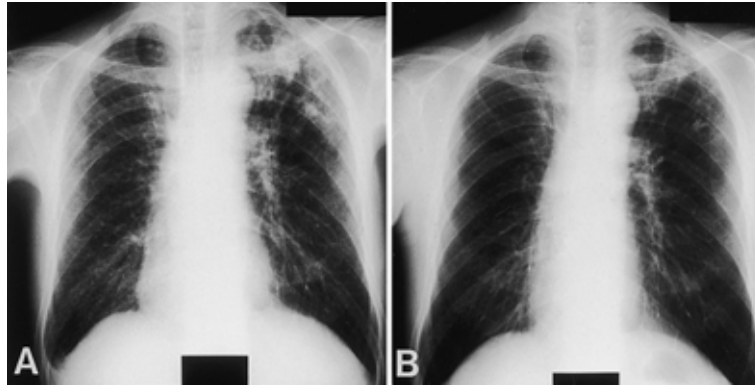


Fig . 3 Chest X-ray film during the acute phase of the disease, showing new widespread reticulo-nodular shadows bilaterally and right pleural effusion (A). Chest X-ray film during remission, showing that the reticulo-nodular shadow had almost disappeared (B).

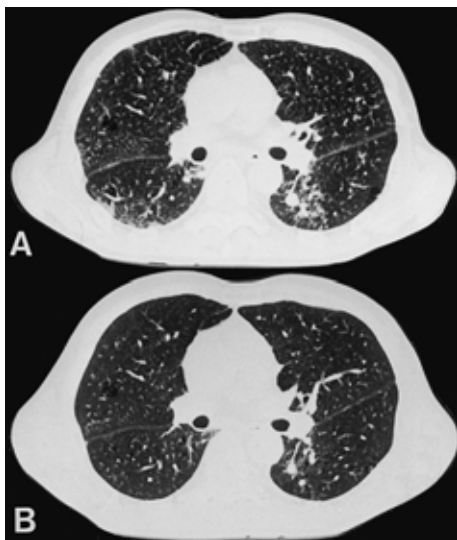


Fig . 4 Chest HRCT scan during the acute phase of the disease, showing subpleural and interlobular interstitial thickening (A). Chest HRCT scan during remission, showing that the interstitial shadow had almost disappeared (B).

剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) を施行したが、INH、RFP、EB、PZA はいずれも陰性、BAL 液の DLST はリンパ球数不足のため検査不可能で、原因薬剤の確定には至らなかった。抗結核剤を streptomycin (SM) 0.75 g、levofloxacin (LVFX) 300 mg/日に変更したが、SM、LVFX のみでは結核に対する治療が不十分であるため、文献的に薬剤性肺傷害の報告が少ない EB、RFP、PZA の順に 7~10 日の間隔をあけて慎重に再投与を行なった。しかし、いずれの薬剤投与後もショック様症状の発現はなく、さらに prednisolone 減量中止後も間質性肺炎の再燃はなく、自覚症状の消失、低酸素血症および画像所見の改善が認められた (Fig . 3 B、4 B、5 B)。以上の臨床経過より原因薬

剤は INH と考えられた。なお、順調に排菌も停止し、肺結核の改善も得られている。

考 案

INH は抗結核剤の中でも重大な副作用は少なく、多剤併用化学療法を基本とする結核治療の中心的薬剤である。その副作用としては発熱、発疹、肝機能障害および末梢神経障害等が知られているが³⁾、薬剤性肺傷害の報告は少ない。我々が検索し得た範囲では現在まで本邦 5 例を含む 6 例が報告されているに過ぎない⁴⁾⁻⁹⁾。さらに、RFP に関しては 2 例¹⁰⁾¹¹⁾が、EB に関しては 1 例¹²⁾が報告されているのみで、PZA についての報告はなかった。

本症例においては、INH、RFP、EB および PZA で化療を開始 3 週間後から、発熱、乾性咳嗽、呼吸困難が出現したため、当初初期悪化が疑われた。しかし、症状が進行性であったこと、Ga シンチ像で両肺全体に強度の Ga 集積が認められたことより、初期悪化よりも抗結核剤による薬剤性肺傷害が強く考えられた。また、INH は薬剤起因性全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) を来すことが知られている¹³⁾¹⁴⁾。本症例において発熱、胸水が認められたことより、その可能性も考えられたが、SLE を示唆する臨床症状に乏しかったこと、副腎皮質ステロイド投与前に施行した抗核抗体は 20 倍未満、LE 細胞は陰性であったことより否定的であった。さらに、マイコプラズマ、クラミジア感染の可能性を考慮し、症状出現より約 10 日後の副腎皮質ステロイド投与前に抗体価を測定した。マイコプラズマ抗体価は 4 倍未満 (補体結合反応)、40 倍未満 (間接赤血球凝集反応)、クラミジア・シッタシ IgM 抗体価は 4 倍未満 (補体結合反応) であり、有意な抗体価の上昇は認められなかった。さらに、副腎皮質ステロイドの反応性が良好であったことよりマイコプラズマあるいはクラミジア肺炎の可能性は少ないと考えられた。

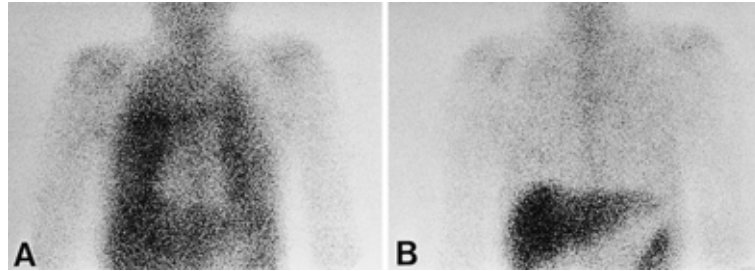


Fig .5 Ga-scintigram during the acute phase of the disease, showing remarkable accumulation in the whole lung (A). Ga-scintigram during remission, showing no uptake in the whole lung (B).

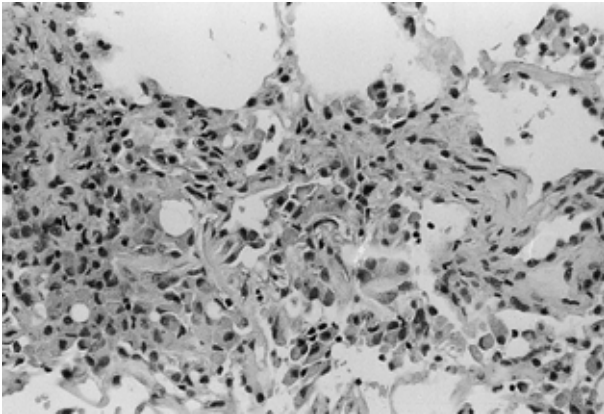


Fig .6 Photomicrograph of a transbronchial lung biopsy specimen, showing alveolar septal thickening with type II pneumocyte hyperplasia(H.E.staining) .

薬剤性肺傷害の診断には、気管支鏡検査によるBALとTBLBの所見が参考となる。BAL所見は、総細胞数、リンパ球分画の増加およびCD4/CD8の低下が特徴的とされているが¹⁵⁾、好酸球や好中球が増加する症例もあり、原因薬剤の種類あるいは同じ薬剤であっても症例毎に所見の多様性が認められることが報告されている¹⁶⁾。本症例では総細胞数の低下と好中球分画の増加が見られ、CD4/CD8は正常であった。INHによる薬剤性肺炎のBAL所見について過去6例の報告では記載がなく、その詳細については明らかでない。本症例では副腎皮質ステロイド投与後、臨床症状が改善した時点でBALを施行したため、肺胞腔内へのリンパ球を中心とした炎症細胞浸潤が抑制された結果、総細胞数およびリンパ球分画が低下し、相対的に好中球分画が増加した可能性が考えられた。一方、TBLB所見は薬剤性肺傷害に特徴的な病理組織像はないが、リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を伴う胞隔炎の像を呈する例が多いと言われている。INHによる肺傷害に関する宮井⁵⁾および鈴木⁹⁾の報告でも同様の所見を呈していた。本症例においては、副腎皮質ステロイド投与後であり炎症性細胞の浸潤は著明でなかったが、胞隔の肥厚およびII型肺胞上皮の過形

成が認められ、胞隔炎の存在を示唆する所見であった。

原因薬剤の検索には、DLST,leukocyte migration inhibition test (LMIT)が有用である。過去の報告6例中5例でDLSTが施行され、そのうち4例がINH陽性であった。しかし、本症例ではINH,RFP,EBおよびPZAの4剤について末梢血DLSTを施行したが、いずれも陰性であった。また、薬剤性肺傷害においてBAL液DLSTの有用性を示す報告があり¹⁷⁾、本症例においても試みたが、リンパ球数不足のため検査不可能であった。なお、LMITについては施行し得なかった。それ故、原因薬剤の推定ができず、SM,LVFXのみでは結核に対する治療が不十分であるため、文献的に薬剤性肺傷害の報告が少ないEB,RFP,PZAの再投与を段階的に行なった。原因薬剤が再投与された場合には、投与後数時間で症状の再現あるいはショック症状の出現が認められたとの報告があるため⁸⁾¹²⁾、7~10日の間隔をあけて慎重に行なった。しかし、いずれの薬剤投与後もショック様症状の発現はなく、さらに副腎皮質ステロイド減量中止後も間質性肺炎の再燃は認められなかった。以上の臨床経過から間質性肺炎の原因薬剤としてINHが考えられた。原因薬剤の同定には、チャレンジテストが必要であるが、ショック等の危険性を考慮して本症例においてINHの再投与は敢えて施行しなかった。

本症例においてINHが肺傷害を惹起した機序に関しては、投与後3週間と比較的に発症したこと、末梢血好酸球増多を示したこと、副腎皮質ステロイド投与後速やかに病状の改善が認められたことより、肝障害や末梢神経炎の発症のようにINH自体が直接傷害薬物として作用したというより、INHに対するアレルギー反応が発症に関与している可能性が示唆された。

INHによる肺傷害は稀であり、そのため我々臨床医の認識も低いと考えられる。さらに、INH投与開始から発症までの期間は過去の報告6例中1例が7カ月と長期であるが、他の5例および本症例においてはいずれも1カ月以内に発症しており、発症経過および臨床症状から初期悪化との鑑別診断が困難と思われる。結核治療開

始早期に発熱，乾性咳嗽，呼吸困難等の症状が出現した際には，初期悪化のみならず抗結核剤による薬剤性肺傷害の可能性を十分考慮し対処することが肝要と考えられた。

本論文の要旨は第129回日本結核病学会関東支部，第119回日本胸部疾患学会関東地方会合同学会（1996年6月1日）に発表した。

文 献

- 1) 近藤有好：病態別の薬剤誘発性肺障害，間質性肺炎．最新医学 1990；45：962-972.
- 2) 富岡洋海：特集・間質性肺疾患；薬剤性間質性肺炎．総合臨床 1993；42：2701-2706.
- 3) 宮地純樹：抗結核剤の副作用．泉 孝英編．結核．医学書院，東京，1985：109-113.
- 4) 中田紘一郎，鈴木幹三，立花昭生，他：薬物性肺胸膜病変4例の検討．日胸疾会誌 1980；18：36.
- 5) 宮井正博，坪田輝彦，浅野健夫：Isoniazid (INH) 誘起性間質性肺炎の合併が疑われた肺結核症の1例．日胸疾会誌 1987；25：1010-1014.
- 6) 和田龍蔵，岸本 肇，松本正広，他：INHによる薬剤性肺臓炎と思われる1例．結核 1988；63：480-481.
- 7) 鈴木雅之，千田嘉博，鳥井義夫，他：INHによる薬剤性間質性肺炎の1例．日胸疾会誌 1989；27：1382.
- 8) Salomaa ER, Ruokonen EL, Tevola K, et al: Pulmonary infiltrates and fever induced by isoniazid. Postgrad Med J 1990；66：647-649.
- 9) 鈴木信夫，大野彰二，竹内靖子，他：Isoniazidによる薬剤性肺臓炎の1例．日胸疾会誌 1992；30：1563-1568.
- 10) 田中修也，脇本讓二，福永秀智：RFPによる薬剤性肺炎の1例．日胸疾会誌 1988；26：794.
- 11) Umeki S: Rifampicin and Pulmonary Fibrosis. Arch Intern Med 1988；148：1663-1667.
- 12) Wong PC, Yew WW, Wong CF, et al: Ethambutol-induced pulmonary infiltrates with eosinophilia and skin involvement. Eur Respir J 1995；8：866-869.
- 13) Bickers JN, Buechner HA, Hood BJ, et al: Hypersensitivity reaction to antituberculosis drugs with hepatitis, lupus phenomenon and myocardial infarction. N Engl J Med 1961；265：131-132.
- 14) 島田久夫，元木徳治，滝下佳寛，他：Isoniazid多量投与により誘発されたと思われる全身性エリテマトーデスの1例．内科 1979；44：495-499.
- 15) Akoun GM, Cadranet JL, Milleron BJ, et al: Bronchoalveolar lavage cell data in 19 patients with drug-associated pneumonitis (except amiodarone)*. Chest 1991；99：98-104.
- 16) 村田 朗，工藤翔二：注目される間質性肺炎と治療の実際，薬物性肺臓炎．日内会誌 1994；83：768-773.
- 17) 高田信和，荒井 進，楠原範之，他：気管支肺胞洗浄液のリンパ球刺激試験が診断に有用であった小柴胡湯誘起性肺炎の1例．日胸疾会誌 1993；31：1163-1169.

Abstract

A Case of Isoniazid-induced Pneumonitis

Takeo Endo^{1,4)}, Takefumi Saito¹⁾, Mika Nakayama¹⁾, Hiroataka Ohse¹⁾Sadatomo Watanabe¹⁾, Seiichi Tamai²⁾ and Shizuo Hasegawa³⁾¹⁾Department of Internal Medicine, National Sanatorium Seiranso Hospital, Ibaraki, Japan²⁾Division of Surgical Pathology, National Defense Medical College, Saitama, Japan³⁾Department of Respiratory Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan⁴⁾Department of Internal Medicine, Seinan Iryo Center Hospital, Ibaraki, Japan

A 55-year-old man was given a diagnosis of pulmonary tuberculosis. He was treated with isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB) and pyrazinamide (PZA). After three weeks of treatment, he developed fever, dyspnea and dry cough. A chest X-ray taken at that time showed new reticulo-nodular shadows bilaterally and right pleural effusion. Ga scintigram showed strong uptake in both lungs. Transbronchial lung biopsy revealed alveolitis, suggesting drug-induced pneumonitis. Drug lymphocyte stimulation tests for INH, RFP, EB and PZA were negative. Because his symptoms were severe, all drugs were discontinued and daily prednisolone (30 mg) therapy was started. The symptoms and bilateral reticulo-nodular shadows soon resolved. The antituberculosis drugs were changed to streptomycin and levofloxacin, but these were ineffective. Therefore, EB, RFP and PZA, which only rarely induce pneumonitis, were carefully restarted in that order. Pneumonitis did not recur and the pulmonary tuberculosis improved. This clinical course suggests INH-induced pneumonitis.