

## 症 例

## インターフェロンβにより誘発されたと考えられる薬剤性肺炎の1例

小浦方啓代<sup>1)</sup> 田辺 嘉也<sup>1)</sup> 三上 理<sup>1)</sup> 佐藤 和弘<sup>1)</sup> 鈴木 栄一<sup>2)</sup>

**要旨：**症例は、58歳、男性。前頭葉膠芽腫と診断され腫瘍摘出後に、前頭葉への放射線治療とACNU 120 mgの静注1回および週3回1回300万単位のインターフェロンβ(以下、IFN-β)点滴治療を受けていた。1カ月(総量IFN-β3000万単位)後から発熱、湿性咳嗽、呼吸困難が出現した。胸部X線写真、胸部CTでは、両肺に非区域性的間質性陰影を認めたが、胸膜直下は軽度であった。気管支肺胞洗浄では、リンパ球と好中球が著増し、CD4/8比は、0.38と著しく低下していた。低酸素血症と浸潤影が悪化したため、IFN-βを中止し、ステロイドの治療を開始したところ、速やかに低酸素血症と肺浸潤影は改善を認めた。IFN-βによるIII型、IV型アレルギーが関与した薬剤性肺炎と考えられた。IFN-βによる薬剤性肺炎の報告は稀であるため報告した。

**キーワード：**インターフェロンβ, 薬剤性肺炎

Interferon, Drug-induced pneumonia

## 緒 言

インターフェロンによる薬剤性肺炎の発生率は、約0.1%~0.2%といわれ、多くの症例が報告されている。しかし、インターフェロンαによるものがほとんどで、βによる報告はきわめて稀である。私達は、インターフェロンβによる脳腫瘍の治療中に、薬剤性肺炎を呈した患者を経験したので報告する。

## 症 例

症例：58歳、男性、機械整備士。

主訴：発熱、湿性咳嗽、呼吸困難。

既往歴：腎結石。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：平成9年1月頃から、頭重感、右上肢の重い感じを自覚していた。6月初旬から物忘れが出現し、言葉が出にくくなった。近医を受診し、頭部CTで前頭葉脳腫瘍を疑われ、当院脳外科に紹介され入院した。

脳圧が亢進していたためプレドニゾロン(以下、PSL)40 mgと、痙攣とストレス潰瘍に対してゾニサミド(抗けいれん薬)とシメチジン(抗潰瘍薬)の内服が開始された。頭部MRI、脳血管造影とタリウムSPECTで前頭葉脳腫瘍と診断され、6月19日に脳腫瘍摘出術を受けた。病理学的に、膠芽腫と診断された。7月3日から

前頭葉に局部照射(総線量48 Gy)が開始された。7月4日にニムスチン(以下、ACNU)120 mgの静注を受けた。さらに同日より、インターフェロンβ(以下、IFN-β)1回300万単位、週に3回の静注(総量3,000万単位)が開始された。PSLは漸減され、7月24日から10 mg内服中であった。

7月28日から39~40の発熱と食欲低下が出現し、徐々に湿性咳嗽、呼吸困難が出現した。発熱のため、7月29日にIFN-βは中止され、7月31日からPSLは5 mgに減量された。8月4日に胸部X線写真でびまん性浸潤影と低酸素血症を指摘され、当科に紹介された。

入院時現症：血圧128/72 mmHg、脈拍112/分、整。呼吸数30/分、体温38.6。眼球結膜に貧血、黄疸なし。表在リンパ節触知せず。胸部では、前胸部に軽度のfine crackleを聴取した。心音正常。肝脾腫大なし。四肢の浮腫やばち指なし。

入院時画像所見(Fig. 1, 2): 転科時の胸部X線写真では、両側びまん性浸潤影が出現し、上肺野優位であった。胸部CTでは、両側びまん性に区域に関係なく淡い肺野濃度の上昇域を認めたが、胸膜直下はまぬがれていた。

転科時検査所見(Table 1): 白血球は軽度減少していたが、核左方移動、血沈の亢進、CRPの上昇を認めた。LDHは1,253 IU/Lと著しい上昇を認め、アイソザイムで2, 3優位であった。PaO<sub>2</sub> 57.2 Torr, PaCO<sub>2</sub> 29.8 Torrと低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症を認めた。

日和見感染と薬剤による間質性肺炎を疑い、8月6日に気管支肺胞洗浄(以下、BAL)を行った。右B<sup>5</sup>に100

〒940 2085 新潟県長岡市寺島町 297 1

<sup>1)</sup>長岡赤十字病院

<sup>2)</sup>新潟大学第2内科学教室

(受付日平成11年9月20日)

mlの生食を注入し、回収率は46%、細胞数は $14.5 \times 10^5$  /mlと著増し、分画ではリンパ球22%、好中球40%と増加しており、CD4/8比は0.38と著しく低下していた。

BAL液の細胞診でカリニ原虫、核内封入体を認めず、一般細菌、抗酸菌、真菌培養は陰性で、カリニのPCRも検出されなかった。

転科後経過 (Fig. 3): 薬剤性間質性肺炎を第一に考え、

8月7日からメチルプレドニゾロン1,000 mgを5日間点滴静注後、PSL 40 mgの内服に変更した。当初、細菌性肺炎、カリニ肺炎の可能性も否定できず、8月6日からIPM/CSとペンタミジンを併用したが、BAL液の細胞診、培養所見および経過から薬剤性肺炎と診断し、中止した。

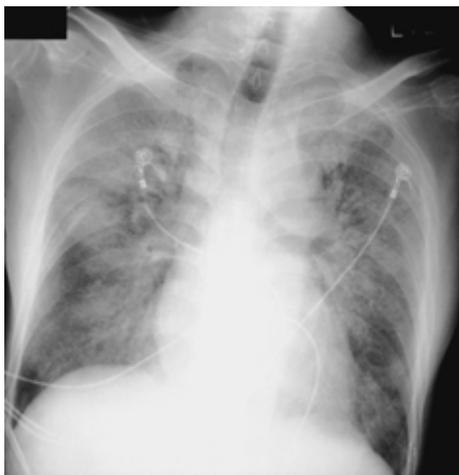


Fig. 1 Chest radiograph shows diffuse ground-glass opacities in both lung fields( Aug. 7, 1997 )



Fig. 2 Chest CT scan shows diffuse nonsegmental ground-glass opacity in both lung fields( Aug. 5, 1997 ).

Table 1 Laboratory findings on admission( August 5 ,1997 )

Peripheral blood		Serology		Bronchoalveolar lavage fluid data ( Aug. 6 ,1997 )	
WBC	3,100 /mm <sup>3</sup>	CRP	25.4 mg/dl	Site	rt. B <sup>5</sup>
St	24.0 %	IgG	996 mg/dl	Recovery rate	46 %
Seg	65.0 %	ANA	< x40	Total cell count	$14.6 \times 10^5$ /ml
Ly	4.0 %	RF	( - )	AM	38 %
Mo	4.0 %	CMV Ag	1 /slide	Lym.	22 %
Eo	2.0 %	Legionella Ab	< x128	Neu.	40 %
Ba	1.0 %	CHA	< x2	CD4/CD8	0.38
RBC	$376 \times 10^4$ /mm <sup>3</sup>	Mycoplasma	< x40	P. carinii	( - )
Hb	12.4 g/dl	HCV	( - )	CMV	( - )
Ht	35.1 %	LDH isozyme		Culture	negative
Plt	$17.8 \times 10^4$ /mm <sup>3</sup>	LDH1	8.4 %		
ESR	53 mm/hr	LDH2	28.2 %		
Biochemistry		LDH3	37.2 %		
TP	4.8 g/dl	LDH4	18.4 %		
Alb	2.7 g/dl	LDH5	7.6 %		
BUN	40.4 mg/dl	Blood gas analysis			
Cr	1.0 mg/dl	PH	7.40		
Na	139 mEq/L	PaCO <sub>2</sub>	29.8 Torr		
K	4.4 mEq/L	PaO <sub>2</sub>	57.2 Torr		
Cl	106 mEq/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	18.8 mEq/L		
GOT	83 IU/L	BE	- 5.2 mEq/L		
GPT	35 IU/L	Sat	89.9 %		
CK	21 IU/L	Urinalysis	normal		
ALP	185 IU/L				
LDH	1,253 IU/L				
-GTP	63 IU/L				

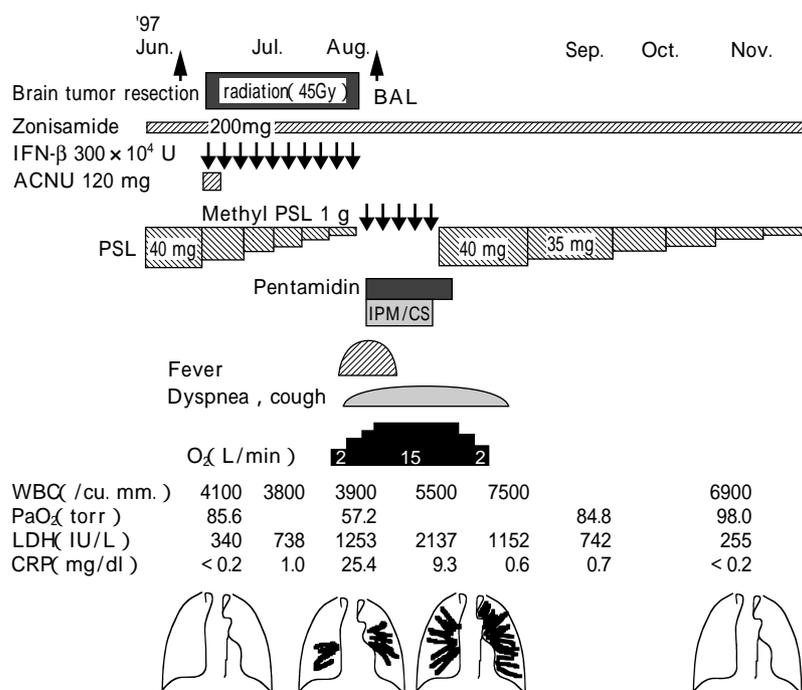


Fig. 3 Clinical course. After the start of steroid therapy, clinical manifestations disappeared quickly.

治療開始翌日から解熱し、胸部X線写真上間質性陰影の速やかな改善を認めた。CRP, LDHは徐々に低下し、低酸素血症も改善した。PSLを徐々に減量し、12月18日に中止したが、肺病変の再燃はみられていない。

### 考 察

今回、膠芽腫のACNUとIFN-βの治療中に発症した間質性肺炎を経験した。薬剤によって誘発される間質性肺炎は、細胞障害性とアレルギー性に大別される。細胞障害性は抗癌剤が代表的で、活性酸素や血管透過性の亢進などにより内皮細胞の障害、間質の浮腫、肺胞内浸出、硝子膜形成を生じる。さらに、I型肺胞上皮細胞が変性、壊死をきたし、II型肺胞上皮細胞が増生、線維化を引き起こす。直接的細胞障害によるものであり、投与量に比例して発生頻度の増加を認める。一方、アレルギー性では、薬物が抗原として作用する必要があり、高分子である、蛋白・多糖類と結合する、重合しやすい、反応性の高い代謝物をつくる、不純物の混入や溶媒、防腐剤、着色剤などの条件が必要である。その発症機序には、I型、II型、IV型アレルギーの関与が考えられている。

ACNUはニトロソウレア系の抗癌剤で、類似のカルムスチン(BCNU)は薬剤性肺炎をきたすことがよく知られており、用量依存性で、総量1,500 mg/m<sup>2</sup>以上で1.5%から50%の報告がある<sup>1,2)</sup>。ACNUによる薬剤性肺炎は、少ないが稲住<sup>3)</sup>、沢田<sup>4)</sup>、金子ら<sup>5)</sup>により報告されており、100 mgの投与により間質性肺炎を発症した報告

が数例みられた。しかし、その機序は細胞障害性と考えられ、ステロイドの反応性は不良である。本症例では、間質性肺炎のステロイドによる改善が速かで、ほぼ完全に治癒したことからACNUによるものとは考えられなかった。

IFN-βは、膠芽腫、悪性黒色腫、B型慢性肝炎の治療に使われ、主な副作用として発熱、悪寒戦慄、関節痛などが報告されている。一方、IFN-αでは、甲状腺機能障害、自己免疫疾患(甲状腺炎、慢性関節リウマチ、自己免疫肝炎)の誘発、間質性肺炎、糖尿病、うつ病などの副作用が知られている。

IFN-αによる薬剤性肺炎の発症頻度は、6912例の使用で14例(0.2%)<sup>6)</sup>と報告されている。薬剤の中止のみやステロイド治療により軽快すること、薬剤リンパ球刺激試験(以下、DLST)の陽性例があること、発症時期と薬剤総量が様々なことなどから、アレルギー性と考えられている。これに対して、IFN-βによる薬剤性肺炎の報告は、私達が検索した範囲では2例<sup>7,8)</sup>のみで、また、厚生省班の報告でも6,000例の使用で1例のみであり<sup>6)</sup>、極めて稀な合併症と考えられる。しかし、現時点ではIFN-αによる間質性肺炎の報告が多いが、臨床的に使用される頻度による違いである可能性は否定できないため、今後症例の集積が必要である。

本症例では、IFN-βの中止とステロイド治療に対する反応が極めて良好で、ステロイド漸減、中止に関わらず再燃はないため、IFN-βが原因であったと考えている。

また、IFNには、様々な免疫調節作用があり、それらも、間質性肺炎発症に関与していた可能性がある。IFN- $\alpha$ による薬剤性肺炎のBAL液所見は、細胞数とリンパ球の増加とともにCD4/8比の低下の報告<sup>9,10)</sup>とCD4/8比の上昇の報告<sup>11)</sup>があるが、稀ながら、好中球の増加した症例の報告<sup>12)</sup>もみられる。本症例ではリンパ球と好中球が増加しており、III型アレルギーが優位に働いていた可能性が考えられる。DLSTの陽性率は20%<sup>13)</sup>と報告されているが、残念ながら、本症例ではIFN- $\beta$ の副作用によると思われる白血球減少とリンパ球比率の低下のため、末梢血リンパ球が不足し検査ができなかった。

薬剤性肺炎の胸部CT所見では、①線維化所見±consolidation, ②スリガラス様所見, ③広範な両側性consolidation, ④低濃度域を伴う気管支壁肥厚の4つパターンに分類されている<sup>14)</sup>。本症例はスリガラス様所見を呈した。しかし、画像のみからは薬剤性肺炎と診断することも、特定の薬剤を想定することも出来ない。上記の胸部CT所見を呈した場合、注意深い薬剤使用歴の聴取、臨床経過、身体所見と検査所見などを含め、総合的に判断する必要がある。

今後、IFN- $\beta$ 使用中にも、発熱、咳嗽、呼吸困難が出現したときは、薬剤性肺炎の発症に注意するべきと考えられる。

本論文の要旨は、第40回日本呼吸器学会合同北陸地方会(平成9年11月富山)にて発表した。

## 文 献

- 1) Smith AC: The pulmonary toxicity of nitrosoureas. *Pharmacol Ther* 1989; 41: 443-460.
- 2) O' Driscoll BR, Hasleton PS, Taylor PM, et al: Active lung fibrosis up to 17 years after chemotherapy with carmustine( BCNU )in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323: 378-382.
- 3) 稲住真理加, 影本正之, 本家好文, 他: ACNUによると思われる間質性肺炎で死亡した脳原発悪性リンパ腫の1例. *広島医学* 1984; 37: 1502-1506.
- 4) 沢田 仁, 釜本隆行, 北 堅吉, 他: 自家骨髄移植による悪性腫瘍の治療. *最新医学* 1983; 38: 128-138.
- 5) 金子 保, 小田切繁樹, 鈴木周雄, 他: ACNU投与症例に発症した間質性肺炎の臨床的検討. *肺癌* 1983; 23: 296.
- 6) 平成5年度厚生省「難治性の肝炎」調査研究班の報告書
- 7) 宮崎都志幸, 増田栄作, 窪田善久, 他: 悪性黒色腫に対するインタフェロン $\beta$ 療法中に間質性肺炎を発症した1例. *日本内科学会雑誌* 1997; 86: 1985.
- 8) 小倉高志, 小田切繁樹, 鈴木周雄, 他: C型慢性肝炎の対して小柴胡湯・インターフェロンの投与後に発症した間質性肺炎4症例の臨床的検討. *臨床放射線* 1995; 40: 151-158.
- 9) Kamisako T, Adachi Y, Chihara J, et al: Interstitial pneumonitis and interferon- $\alpha$ . *BMJ* 1993; 306: 896.
- 10) Chin K, Tabata C, Satake N, et al: Pneumonitis associated with natural and recombinant interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Chest* 1994; 105: 939-941.
- 11) 渡部直巳, 三浦淳彦, 山口悦郎, 他: 天然型IFN- $\alpha$ 投与中に発症した薬剤性間質性肺炎の一例. *日胸疾会誌* 1993; 31: 1308-1312.
- 12) 中川 晃, 山口哲生, 高尾 匡, 他: 当院における小柴胡湯・インターフェロン $\alpha$ による薬剤性肺臓炎の臨床的検討. *日胸疾会誌* 1995; 33: 1361-1366.
- 13) 近藤有好: 薬剤による肺障害. *結核* 1999; 74: 33-41.
- 14) Padley SPG, Adler B, Hansell DM, et al: High-resolution computed tomography of drug-induced lung disease. *Clin Radiol* 1992; 46: 232-236.

## Abstract

## A Case of Interferon Beta-induced Pneumonia

Hiroyo Kourakata<sup>1)</sup>, Yoshinari Tanabe<sup>1)</sup>, Osamu Mikami<sup>1)</sup>,  
Kazuhiro Sato<sup>1)</sup> and Eiichi Suzuki<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital, 297-1 Terashima Nagaoka, Niigata 940-2101, Japan

<sup>2)</sup>Department of Medicine (II), Niigata University Hospital, 1-757 Asahimachi-dori Niigata 951-8510, Japan

A 58-year-old man had been treated with one intravenous injection of 120 mg of nimustine hydrochloride (ACNU) ten thrice-weekly doses of 3,000,000 U of interferon beta, and brain irradiation for cerebral glioblastoma. One month later he had fever, appetite loss, a productive cough and dyspnea. Chest radiography and CT showed diffuse, nonsegmental ground glass opacity in both lung fields. Hypoxemia and lung shadows were exacerbated day by day. Bronchoalveolar lavage revealed an increase in the total cell count and the percentages of lymphocytes and neutrophils, and a decrease of the CD 4/8 ratio. Interferon beta therapy was stopped, and steroid pulse therapy and prednisolone 40 mg administration were initiated. The symptoms, hypoxemia and lung shadows quickly improved. Reported cases of interferon beta-induced pneumonia are rare.