

●症 例

リファブチンによる薬剤性肺炎が疑われた1症例

西山 明宏 橋本 徹 吉岡 弘鎮
橋 洋正 有田真知子 石田 直

要旨：症例は73歳，男性．クラリスロマイシン（CAM）耐性の非結核性抗酸菌症（NTM症）を倉敷中央病院呼吸器内科にて通院治療中であった．2009年9月，前立腺癌の術後より発熱が遷延し，胸部CTにて肺炎像を認めた．精査の結果，NTM症の増悪と診断し，エタンブトール（EB），イソニアジド（INH），アミカシン（AMK），リファブチン（RBT）の4剤で治療を開始した．治療開始3ヶ月後に発熱と呼吸困難が出現し，低酸素血症を認めた．胸部CTにて広範なすりガラス陰影，KL-6とSP-Dの高値を認め，NTM症治療薬による薬剤性肺炎を疑い気管支肺泡洗浄を施行した．気管支肺泡洗浄液の細胞分画ではリンパ球が83%と著明な上昇を認めた．4剤の中断で，発熱・すりガラス陰影・低酸素血症は軽快し，RBTを除く3剤を再開し，リファンピシン（RFP）を追加するも増悪は認められなかった．RBT再投与での増悪を確認していないが，他の疾患の関与は否定的であり，RBTによる薬剤性肺炎と診断した．検索した限り，本症例はRBTによる薬剤性肺炎の第1例目と思われ報告する．

キーワード：薬剤性肺炎，リファブチン，気管支肺泡洗浄液，薬剤リンパ球刺激試験

Drug-induced pneumonia, Rifabutin, Bronchoalveolar lavage,
Drug lymphocyte stimulation test

緒 言

リファブチン（rifabutin：RBT）はリファマイシン系抗酸菌治療薬であり，薬物相互作用が起こりにくく抗HIV薬との併用も可能である．また多剤耐性結核に対しても有効性が認められ，医療上のニーズが高い薬剤である．今回我々は，RBTによる薬剤性肺炎と考えられた症例を経験したので報告する．

症 例

患者：73歳，男性．

主訴：発熱，呼吸困難．

既往歴：前立腺癌．

家族歴：特記事項なし．

喫煙歴：7本/日を20年間（20～40歳）．

現病歴：クラリスロマイシン（clarithromycin：CAM）耐性の非結核性抗酸菌症（NTM症）を倉敷中央病院呼

吸器内科外来で治療中であった．2009年9月に前立腺癌の手術を施行され，その後より発熱が遷延し，胸部CTにて肺炎像を認めた．精査の結果，NTM症の悪化と診断し，治療強化が必要と判断した．肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解に従い，エタンブトール（ethambutol：EB），イソニアジド（isoniazid：INH），アミカシン（amikacin：AMK），RBTの4剤にて治療を開始した．治療開始3ヶ月後に発熱，呼吸困難が出現し，精査・加療目的に入院となった．

入院時現症：身長169.5cm，体重50.5kg，血圧104/60mmHg，脈拍72回/min・整，SpO₂96%（室内気），呼吸回数20回/min，体温38.0℃，明らかな皮疹や関節腫脹，筋肉痛把握痛なし，体表からの有意なリンパ節腫脹なし，呼吸音異常なし，その他特記すべき所見はなし．

入院時検査所見（Table 1）：CRPが8.14mg/dlと炎症反応の亢進を認め，KL-6が948U/ml，SP-Dが246ng/mlと上昇していた．β-Dグルカンや異型肺炎の血清マーカーは陰性であり，インフルエンザ迅速抗原検査は陰性であった．AMKとRBTについて，血液のDLSTを実施したところ，両薬剤とも陰性であった．胸部単純X線写真では，右下肺野の透過性が低下していた（Fig. 1）．胸部CTでは肺野全体の濃度が軽度上昇し，両肺野末梢に浸潤影が出現していた（Fig. 2）．

連絡先：西山 明宏

〒710-8602 岡山県倉敷市美和1-1-1

倉敷中央病院呼吸器内科

(E-mail: an11901@kchnet.or.jp)

(Received 17 Dec 2012/Accepted 26 Feb 2013)

Table 1 Laboratory date on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	4,400/ μ l	HbA1c (JDS)	5.6%	CRP	8.14 mg/dl
Neu	67.0%	TP	6.9 g/dl	KL-6	948 U/ml
Eos	4.8%	Alb	3.1 g/dl	SP-D	246 ng/ml
Baso	0.2%	T-Bil	0.3 mg/dl	β -D-Glucan	8.1 pg/ml
Lym	17.7%	AST	23 IU/L	<i>C. psittaci</i> -Ab (CF)	<4×
Mono	10.3%	ALT	11 U/L	<i>C. pneumonia</i> IgG	3.02 COI
RBC	3.59×10^6 / μ l	LDH	237 IU/L	<i>C. pneumonia</i> IgA	1.62 COI
Hb	9.5 g/dl	Cr	0.95 mg/dl	<i>C. pneumonia</i> IgM	0.18 COI
Ht	30.6%	BUN	14 mg/dl	<i>Mycoplasma</i> -Ab (PA)	<40×
MCV	85.2 fl	Na	139 mEq/L	Procalcitonin	0.03 ng/ml
PLT	23.4×10^3 / μ l	K	3.8 mEq/L	DLST (RBT)	88%
				DLST (AMK)	88%

C. psittaci, *Chlamydophila psittaci*; *C. pneumonia*, *Chlamydophila pneumoniae*.



Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows a new infiltration in the right lower lung field. The abnormal shadows in right upper lung field due to nontuberculous mycobacterial infection have no change.

入院後経過：身体所見・検査所見から異型肺炎や膠原病肺，心不全の関与は否定的であり，経過から NTM 症治療に使用した 4 剤のいずれかが原因で薬剤性肺炎が発症したと判断し，入院後第 7 病日に気管支鏡検査を行った。合併症を懸念し，経気管支肺生検 (TBLB) は見送り，左 B5 で気管支肺胞洗浄 (BAL) を施行した。回収率は 60% (90 ml/150 ml) と良好で，気管支肺胞洗浄液 (BALF) の細胞分画ではリンパ球が 83% と著明に上昇していた (Table 2)。BALF を用い 4 剤の薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) を行ったが，有意な結果は認めなかった (Table 2)。室内気で SpO₂ が 93% であったことに加え，ベースの肺には NTM 症があることから，副腎皮質ステロイドの投与は行わず，NTM 症治療に使用した 4 剤の投与を中止して経過をみることにした。その後，胸部 CT で肺野全体の濃度上昇と浸潤影は改善し，4 剤中断を Day 1



Fig. 2 Chest CT scan on admission shows ground-glass opacities in both lung fields and infiltrative shadows that were distributed peripherally.

として，Day 17 に INH と EB を再開した。発熱や呼吸状態，陰影の悪化はなく，Day 24 に AMK も再開した。AMK 再開後も自覚症状や画像所見の悪化は認めなかったため，Day 31 にはさらに RFP を導入した。その後も陰影は着実に改善し，また NTM 症の増悪はなく，結果的にはステロイド導入は見送ることができた (Fig. 3)。なお，RBT の再投与は行わなかった。

考 察

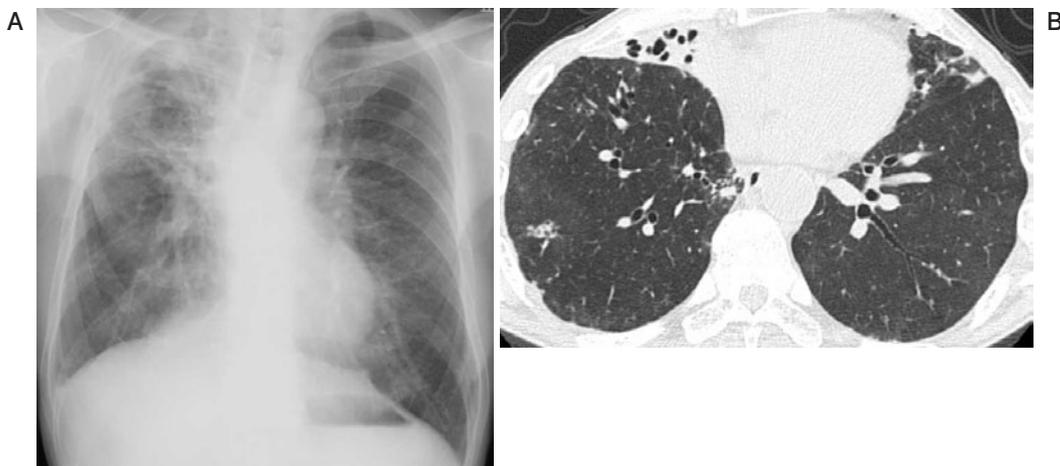
ここ最近では，抗癌剤を中心に多くの薬剤が肺障害の原因として報告されている。RBT に関しては，添付文書上にもその記載はなく，海外においても検索の限り薬剤性肺炎の報告は見あたらない。

患者に提供した NTM 症治療薬は 4 種類であり，RBT を薬剤性肺炎の第一の被疑薬と判断した根拠がポイントになると思われる。

Camus が提唱した薬剤性肺炎の診断基準¹⁾は，①原因となる薬剤の摂取歴がある，②薬剤に起因する臨床病型

Table 2 (A) Bronchoalveolar lavage (left B5) data and (B) drug lymphocyte stimulation test (DLST) of the BALF

A. BAL		B. DLST			
Recovery rate	90/150 ml	DLST	cpm	S.I. (0-180%)	Judgement
Cell count	8.00×10^5 /ml	Isoniazid	270	63	negative
Neu	0.0%	Ethambutol	453	107	negative
Eos	2.0%	Amikacin	473	111	negative
Lymph	83.0%	Rifabutin	370	87	negative
Macrophage	15.0%	Control	423		
CD4/CD8	3.89				

**Fig. 3** Chest X-ray film shows a disappearance of infiltration in the right lower lung field. The chest CT scan shows a disappearance of infiltrations and an improvement of ground-glass opacities through re-start of the INH and EB on day 17, of the AMK on day 24, and the start of RFP on day 31.

の報告がある、③他の原因疾患が否定される、④薬剤の中止、もしくはステロイドにより病態が改善する、⑤再投与により増悪する、の5つの項目からなるが、⑤の再投与については非可逆の変化をきたす可能性がありその倫理的な側面から行われなことが一般的であり、他の4つを満たせば薬剤性肺炎として診断してもかまわないと思われる²⁾。

WebsiteのPNEUMOTOX ON LINE³⁾で肺障害をきたす各薬剤について、その臨床病型を検索することができる。それによると、RFPは好酸球性肺炎パターン⁴⁾が、EBは好酸球性肺炎パターンや気管支攣縮⁵⁾が、INHでは好酸球性肺炎パターンや胸水貯留⁶⁾が出現しやすい臨床病型といわれている。AMKの報告はないが、同系統のストレプトマイシン(streptomycin)は好酸球性肺炎パターンを呈するといわれる。今症例の画像所見は器質性肺炎パターンで、非DADであることから、予後は一般的に良好と思われる⁷⁾。患者はNTM症に対して2005年から治療を開始し、当初よりEBを長期間使用していたこと、INHとAMKは臨床病型が異なること、以上

からRBTを第一被疑薬と考えた。また、EB、INH、AMKの3剤を再投与しても増悪しなかったことから、これら3剤は薬剤性肺炎の原因薬剤としては否定的でRBTを最終的に被疑薬と判断した。

RBTが原因と考えられる薬剤性肺炎の発生機序であるが、ステロイドの使用はせず、薬剤中止のみで自覚症状・画像所見が軽快したことから、不可逆性障害をきたしやすい細胞傷害性機序は否定的で、BALFのリンパ球が増多していたことから免疫反応を介した肺障害が考えられる。また、RBTがハプテンとなって自己蛋白と結合し複合体となり、免疫系に異物と認識され、補体系が活性化して抗体産生を誘導するII型アレルギーの可能性も考えられる⁸⁾⁹⁾。RBTはRFPの誘導體であり、本症例の薬剤性肺炎としての臨床病型がRFPと異なっていたことに関しては、各製剤に含まれている添加物等の違い、マクロファージや好中球への移行性・組織移行性への違いが関与するかもしれないが、直接比較した研究は存在せず推測の域を脱しない¹⁰⁾¹¹⁾。

本症例ではBALFおよび血液でDLSTを行うも、有意

な結果を認めなかった。BALF リンパ球を用いた DLST が薬剤性肺障害の診断に有用であるとの報告もあるが¹²⁾、DLST の信頼性は確立されておらず、慎重な判断が必要と思われる。

薬物相互作用に関しては、患者は発病当時に NTM 症治療薬以外に、カルボシステイン (carbocysteine) やロキソプロフェン (loxoprofen)、オメプラゾール (omeprazole) を内服しており、これらの薬剤の相互作用の結果 RBT の血中濃度が上昇し、薬剤性肺炎に発展した可能性も否定できない。今回は TBLB を施行しておらず、病理学的な検討は不十分に終わった。

本症例は RBT による薬剤性肺炎の初の報告例で、ステロイドは使用せず薬剤中止のみで改善した。RBT は薬物相互作用が RFP より軽微であり、その適応症から医療上ニーズの高い薬剤となっている。今後は使用頻度も高まると十分予想されるので、注意喚起を促す意味でも今回は意義のある症例と思われる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Camus P: Drug induced infiltrative lung disease. In: Schwarz MI, King TE. ed. Interstitial Lung Disease. 4th ed. London: BC Decker Inc. 2003; 495.
- 2) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎 (肺臓炎, 胞隔炎, 肺線維症). 2006.
- 3) PNEUMOTOX ON LINE. <http://www.pneumotox.com/>
- 4) Lin FL. Rifampin-induced deterioration in steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1125.
- 5) Takami A, Asakura H, Yamazaki H, et al. Pneumonitis and eosinophilia induced by ethambutol. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 712-3.
- 6) Miyai M, Tsubota T, Asano K. Isoniazid-induced interstitial pneumonia. *Respir Med* 1989; 83: 517-9.
- 7) 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. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 大阪: メディカルレビュー社. 2012; 20-6.
- 8) 矢田純一. 医系免疫学 改訂 7 版. 東京: 中外医学社. 2001; 379-81.
- 9) 笹月健彦, 小池隆夫, 渥美達也, 他. 自己免疫と移植免疫. 小池隆夫, 渥美達也編. 免疫生物学. 東京: 南江堂. 2010; 636.
- 10) ファイザー株式会社. ミコブティンカプセル 150 mg 医薬品インタビューフォーム. 2010.
- 11) サンド株式会社. リファンピシカプセル 150 mg 「サンド」 医薬品インタビューフォーム. 2011.
- 12) 小林良樹, 安場広高, 北 英夫, 他. BALF リンパ球を用いた DLST がメソトレキセートに陽性を示した間質性肺炎の 1 例. *気管支学* 2004; 26: 88-91.

Abstract**A case of drug-induced pneumonitis caused by rifabutin**

Akihiro Nishiyama, Toru Hashimoto, Hiroshige Yoshioka, Hiromasa Tachibana,

Machiko Arita and Tadashi Ishida

Department of Respiratory Medicine, Kurashiki Central Hospital

A 73-year-old man, who was receiving treatment for clarithromycin-resistant nontuberculous mycobacterial infection as an outpatient, was experiencing prolonged fever following surgery for prostate cancer in September 2009, with pneumonia emerging in a computed tomography (CT) scan. On further examination, exacerbation of a nontuberculous mycobacterial infection was diagnosed, and we then were going to treat him with ethambutol, isoniazid, amikacin, and rifabutin. After three months of treatment, he had developed fever, dyspnoea, and hypoxia, and a chest CT scan showed diffusely distributed ground-glass opacities. An elevation of KL-6 and SP-D led us to suspect drug-induced pneumonitis, and bronchoalveolar lavage was performed. Fractionation of bronchoalveolar lavage fluid revealed a remarkable elevation in lymphocytes at 83%. When medication was discontinued, fever, ground-glass opacities on CT, and hypoxia improved. After ethambutol and isoniazid, amikacin were administered and rifampicin was given instead of rifabutin, no subsequent exacerbation was observed. The readministration of rifabutin was not trialled to confirm the source of exacerbation, but this pneumonitis was related to no other etiology; thus we diagnosed it as drug-induced pneumonitis caused by rifabutin. To the best of our knowledge, this may be the first case of rifabutin-induced pneumonitis.