

症例報告

INH 誘発ループスの 1 例

植田保子・藤田紀代・河野浩太
一瀬和博・福島弘道・中富昌夫

国立療養所長崎病院内科

受付 昭和 63 年 6 月 6 日

A CASES OF ISONIAZID-INDUCED LUPUS

Yasuko UEDA*, Kiyo FUJITA, Kohta KOHNO,
Kazuhiro ICHINOSE, Hiromichi FUKUSHIMA
and Masao NAKATOMI

(Received for publication June 6, 1988)

A case of isoniazid (INH)-induced lupus occurring in a 62-year-old man is presented. He visited our hospital in May 1986 and a cavitory lesion was found in the right upper lobe on a chest roentgenogram. He had no previous history of treatment with antituberculous agents. Though acid-fast bacilli were not found in his sputum, pulmonary tuberculosis was strongly suspected and INH, rifampicin and ethambutol were administered. Four days after starting the treatment, minimal left pleural effusion was seen on chest X-ray film. Three months later he began to complain polyarthralgia in his digital joints. In a pleural effusion many lymphocytes were found; and the antinuclear antibody (ANA), the anti-extractable nuclear antigens (ENA) antibody, and the RNase resistant anti-ENA antibody were positive, and their titres were 20 ×, 1000 × and 1000 ×, respectively, and the immune complex (IC) was 16.0 μg/ml (LT5). In blood serum, the ANA test the anti-ENA antibody and the RNase resistant anti-ENA antibody were positive with titres 40 ×, 640 × and 640 × respectively; and the IC was 14.0 μg/ml, and the RA test was positive. The improvement of clinical findings and disappearance of auto-antibodies seen after stopping INH confirmed the diagnosis as INH-induced lupus.

Key words : Drug-induced lupus, Isoniazid,
Antinuclear antibody, Pleural effusion

キーワードズ : 薬剤誘発ループス, INH, 抗核抗体,
胸水

はじめに

ある種の薬剤によってループス様症候が誘起されることはよく知られているが、本邦ではその頻度が低く、ことに INH によるものは数例を数えるにすぎない。今回、

私たちは INH 誘発ループスと考えられた 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 62 歳男性, 空箱集荷販売業。

* From the National Sanatorium Nagasaki Hospital, Nagasaki 850 Japan.

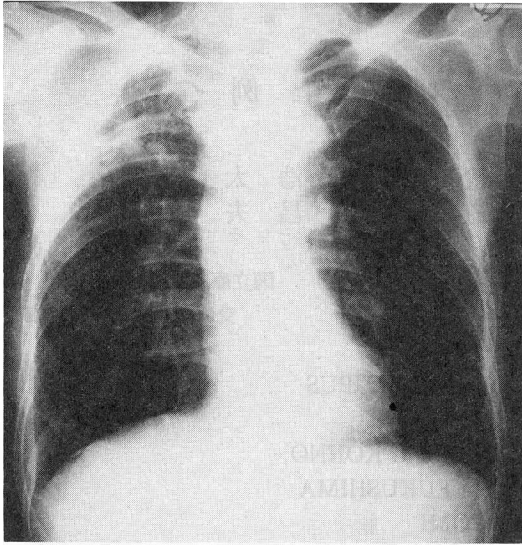


図1 1回目入院時胸部X線写真

主訴：左胸水の精査。

既往歴：肺結核なし。塵肺歴なし。

喫煙はタバコ30本/日を40年間。

家族歴：結核を含め特記事項なし。

現病歴：昭和61年5月末発熱のため近医を受診し、抗生剤服用にて解熱したが、胸写上結核を疑わせる所見があったため、同年5月12日当内科へ入院した。胸写上右肋膜の肥厚と右上肺野に空洞性病変がみられた(図1)。喀痰および病変部BAL液の結核菌塗抹は陰性であった(後の培養でも陰性であった)、治療歴がなかったため、同年5月17日よりINH, RFP, EBの3者を開始した。開始後血中好酸球が16~17%と増加したが、他の副作用は認めず同年6月3日退院した。同年6月

20日の外来での胸写にて新たに左胸水(図2)がみられたので、精査のため2回目の入院をした。

入院時現症：身長160cm, 体重48.5kg, 体温36.2°Cで脈拍は75/分, 血圧は136/60mmHgであった。貧血, 黄疸, 皮疹なく, 表にリンパ節も触知しなかった。胸部では呼吸音が右側および左下野で減弱していたが, 副雑音は聴取しなかった。心音は純で, 腹部に著変を認めず, 浮腫もなかった。神経学的異常所見もなかった。

治療経過と検査所見：第1回目入院よりINH誘発ループスと診断した昭和61年9月までの経過を図3に示した。抗結核剤は5月17日に開始したが, 開始4日後の胸写で, 左のcost-phrenic angleは鈍となっており, 左胸水が出現し始めていたと考えられた。この時血中好酸球は16%であったが, 1回目退院時は11%であった。2回目入院時炎症反応はみられず, 抗核抗体は5倍以下であった。この時点での胸水は黄色の滲出液で, 多数の好酸球がみられた。胸膜生検では好酸球の浸潤や特異的所見はみられなかった。

診断未確定のまま7月15日より8月9日までプレドニンを20mgより漸減投与したところ, 胸水はほぼ消失した。しかし, 8月中旬頃より徐々に朝のこわばりを主徴とした手指関節痛を訴えるようになり, 同時に左胸水が再び増加したためループスを疑って検索を行った。

昭和61年9月当時の検査成績を表1, 2, 3に示した。検血, 検尿, 肝機能は正常だが, α_2 -G1, ムコ蛋白, CRP, 血沈に軽度~中等度の異常がみられた。免疫学的検査では, 抗核抗体が40×, RNase抵抗性抗ENA抗体(PHA法)640×, RAテスト(+)であったが, 抗DNA抗体(RIA・硫酸法)は正常で低補体価はみられなかった。Clq-binding assay法によるimmune complex(以下IC)は14.0 μ g/mlと高値を示した。免疫グロブリンではIgEの上昇がみられた。胸水は淡血性で, 初めにみられた多数の好酸球は消失し, リンパ

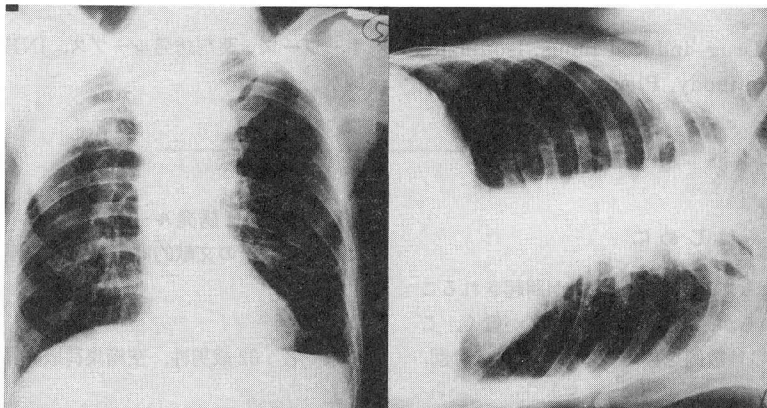


図2 2回目入院時胸部X線写真(左; 正面, 右; 左側臥位正面)

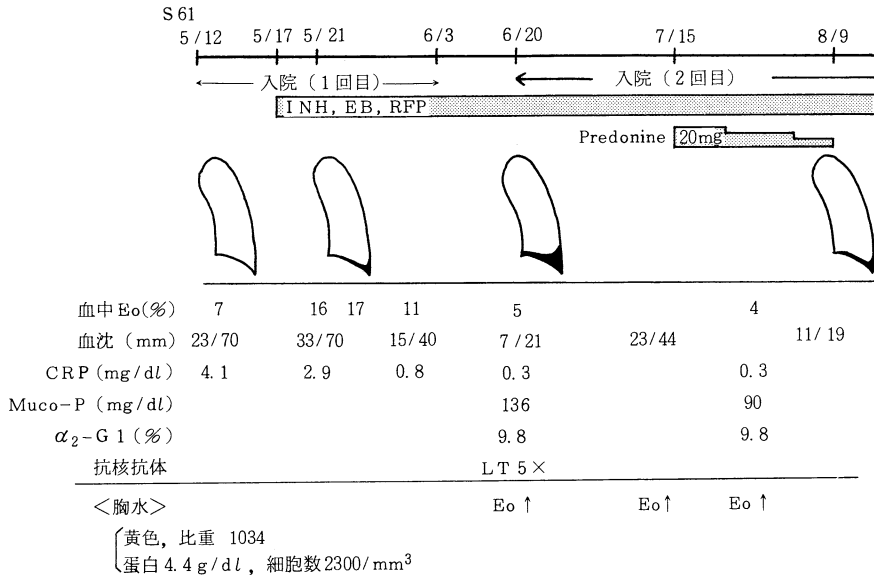


図3 経過表 (1)

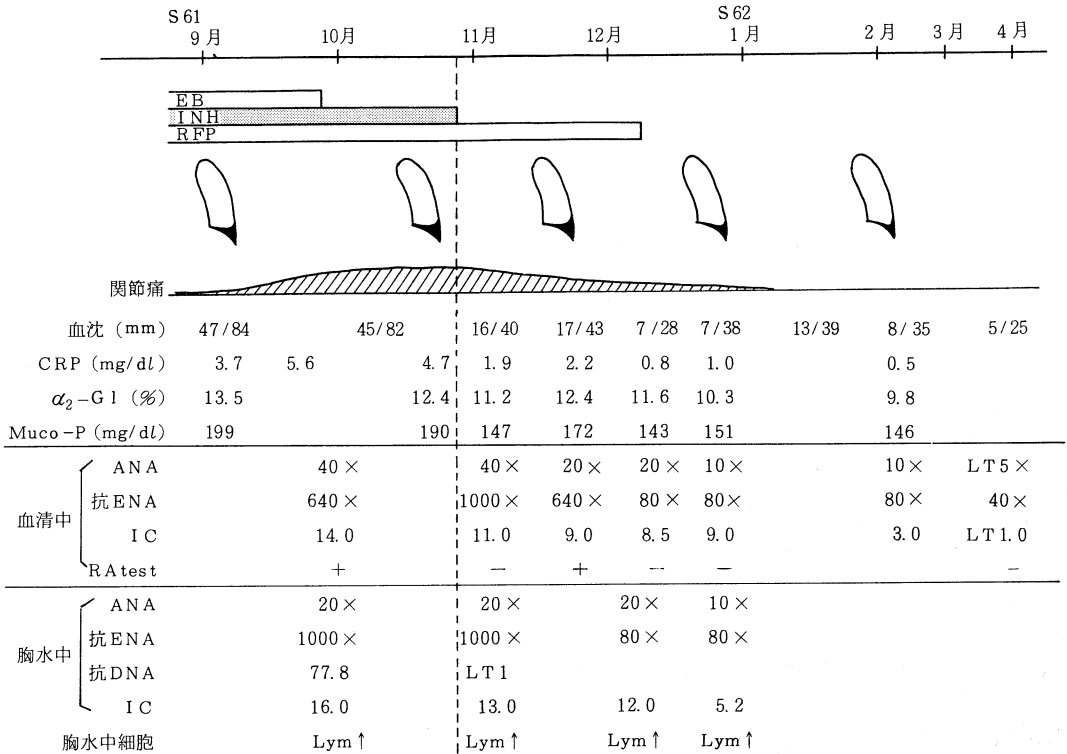


図4 経過表 (2)

表1 検査成績 (I)

検血	WBC	5,100	RBC	480×10^4
	St	0%	Hb	14.6 g/dl
	Seg	59%	Ht	43.5%
	Ly	33%	Plt	22×10^4
	Eo	5%		
	Ba	1%		
検尿	蛋白	(-),	糖	(-),
生化	T-Pro	7.4 g/dl	沈渣:	正常
	A1	58.4%	BUN	7.0 mg/dl
	α_1 -G1	4.4%	creat	1.0 mg/dl
	α_2 -G1	12.4%	Na	143 mEq/L
	β -G1	8.9%	K	42 mEq/L
	γ -G1	15.9%	C1	102 mEq/L
	T-Bil	0.2 mg/dl	ムコーP	190 mg/dl
	GOT	21 KU	CRP	4.7 mg/dl
	GPT	14 KU	血沈	47 / 84 mm
	LDH	233 WIU		

表2 検査成績 (II)

抗核抗体	$40 \times (H)(Sp)$	LE細胞	(-)
抗DNA抗体	5.6 U/ml	梅毒反応	(-)
抗ENA抗体	640 ×	TPHA	(-)
RNase 抵抗性	640 ×	RPR	(-)
RA test	(+)	Ig-G	1,396 mg/dl
RAHA	LT 40 ×	A	202 mg/dl
CH ₅₀	60 U/ml	M	128 mg/dl
C ₃	107 mg/dl	E	429 IU/ml
C ₄	37.0 mg/dl	T-cell	86.5%
C ₅	203%	B-cell	9.0%
C ₉	309%	OKT3	51.0%
C ₁₀	119%	4	38.5%
immune complex	14.0 μg/ml	8	19.8%
PPD皮内反応	11×14 mm	OKT4/8	1.9
Lym-Blast	PHA : SI 204.2 (114.5 - 357.9)		
	ConA : SI 163.7 (80.2 - 273.8)		
	PWN : SI 35.5 (18.9 - 88.9)		

球に変わっていた。抗核抗体、抗DNA抗体、RNase抵抗性抗ENA抗体の上昇がみられ、ICも16.0 μg/mlと高値を示し、補体系はやや低値、OKT4/8は高値だった。

INHによる皮内反応を行った(表4)。方法は浅井らの方法¹⁾に従った。すなわち、生食水、アルブミン、血清各1ccに対しINH1mgを添加し、室温4時間放置後皮内反応液として用いた。アルブミンにINHを加えたもので、即時型反応が陽性であった。INH、EB、RFP

によるリンパ球幼弱化試験では陽性反応はみられなかった。

昭和61年9月以降の臨床経過を図4に示した。これまでの検査成績より、INH誘発ループスと考え、10月27日よりINHを中止した。左胸水は徐々に減少し癒着をのこして固定し、関節痛も緩徐な改善を示した。炎症反応は1~2カ月で改善し、血中および胸水中の免疫学的異常も徐々に改善し、半年後ほぼ正常化した。

表3 検査成績(Ⅲ) 胸水

血性,	比重 1.032	抗核抗体	20 × (H)
蛋白	4.8 g/dl	抗 DNA 抗体	77.8 U / ml
糖	115 mg / dl	抗 ENA 抗体	1000 ×
細胞数	1500 / mm ³ (90%以上リンパ球)	RNase 抵抗性	1000 ×
		CH ₅₀	25 U / ml
Ig - G	1210 mg / dl	C ₃	45.0 mg / dl
A	148 mg / dl	C ₄	11.8 mg / dl
M	27 mg / dl	C ₅	70 %
E	189 IU / ml	C ₉	154 %
		C ₁₀	62 %
CEA	2.7 ng / ml	immune complex	16.0 μg / ml
Ca19-9	10.0 U / ml	T - cell	83.5 %
ADA	23.3 U / L	B - cell	5.0 %
		OKT 3	71.8 %
		4	54.7 %
		8	14.7 %
		OKT 4 / 8	3.7

表4 I N H皮内反応 (S.61,10,23)

	15分後	6時間後	12時間後
生 食 水 の み	$\frac{4 \times 4}{4 \times 4}$	$\frac{0 \times 0}{2 \times 2}$	$\frac{0 \times 0}{0 \times 0}$
アルブミンのみ	$\frac{7 \times 7}{7 \times 7}$	$\frac{0 \times 0}{2 \times 2}$	$\frac{0 \times 0}{0 \times 0}$
生 食 水 + I N H	$\frac{4 \times 4}{1 \times 1}$	$\frac{0 \times 0}{2 \times 1}$	$\frac{0 \times 0}{0 \times 0}$
アルブミン + I N H	$\frac{9 \times 8}{30 \times 25}$	$\frac{0 \times 0}{2 \times 2}$	$\frac{0 \times 0}{0 \times 0}$
自家血清 + I N H	$\frac{4 \times 4}{0 \times 0}$	$\frac{0 \times 0}{0 \times 0}$	$\frac{0 \times 0}{0 \times 0}$

生食水 } 各1ccに対しINH 1mg 添加, 4時間室温
 アルブミン } 培養後使用
 血清 }

考 察

薬剤誘発ループス(以下DIL)の原因となる薬剤を柏崎ら²⁾は3つの群に分けた。関連性が確実で, high-riskのものとしてProcainamide, hydralazine, low-riskのものとしてisoniazidをあげている。前2者に比してisoniazidの報告は諸外国でも比較的少ないが³⁾, 特に本邦では極めて稀と考えられ⁴⁾⁵⁾, 島田らの報告⁶⁾があるにすぎない。

DILの診断基準として, Cushら⁷⁾は, (1)薬物の服用以前にループスを考えさせる症状がない, (2)薬物の服用中に抗核抗体が陽性となり, ループスの臨床症状が

少なくとも1つは出現する, (3)薬物の中止で臨床症状が速やかに軽快し, 自己抗体は徐々に消失する, をあげている。

本例は, 以前にループスを考えさせる症状が全くなかったことは(1)を満足している。また, 関節症状発症前の抗核抗体は陰性であったことも確認されているし, ループスの臨床症状として関節炎および契膜炎(胸膜炎)がみられたことは(2)の項目を満足する。抗核抗体の出現パターンに関して, DILでみられる抗核抗体の抗原は主としてヒストン⁸⁾や変性DNAであり, Sm, n-RNPやSS-B抗原に対する抗体は証明されないといわれている²⁾。本例では1回のみ測定であるが, 抗ヒストン抗体(血清)は陰性であった。抗ss-DNA抗体(血清, 胸水)も陰性であった。

本例では抗核抗体はhomogeneousおよびspeckled patternを呈し, RNase抵抗性抗ENA抗体が血清および胸水で出現している。これは, 東篠ら⁹⁾によると, 抗Sm抗体単独陽性あるいは抗Sm抗体陽性で, 抗RNP抗体陽性のいずれかを示唆している。抗Sm抗体は, ループスに特異性が高いものとして¹⁰⁾¹¹⁾測定ルーチン化が望まれている抗体であり, 本例にその存在が示唆されたことはDILとする上で問題を残している。高木ら¹²⁾は, 抗けいれん剤による誘発ループスで抗ENA抗体が出現した例を報告している。本例はステロイド剤の使用を行わず, INH中止のみでその抗体価の急速な減少がみられ, 1年半を経過した現在でもループスを疑わせるような症状は全くなく経過していることは, やはり本例をDILとして扱うのが適切と思われる。

INH 誘発ループスの症例が少なく、これらの詳細な検討の行われた症例があまりないので、今後いろいろな可能性を考えて症例を蓄積する必要がある。Cannat¹³⁾は、INH 服用者はコントロール (2%) に比して抗核抗体の出現頻度が高い (19%) と報告しているが、日本人での報告はないようである。西海¹⁴⁾はプロカインアミドまたはヒドララジン服用患者について抗核抗体の出現を見ているが、その出現率は白人より低かったといっており、INH でも低い可能性がある。

診断基準の3項目目に関しては、臨床症状の改善が速やかでないもの、ステロイド剤の投与の必要な症例⁶⁾もあることがいわれているが、本例の胸膜炎、関節炎は症状として軽かったが、改善は徐々に、約3カ月を要した。抗核抗体の改善は中止後急に抗体価は低下したが、免疫複合体も含め、全く正常化するのに約半年を要した。本例ではDILの症状発現後薬剤中止までに少なくとも2カ月以上経過しており、速やかな確診と早期の薬剤中止が、症状改善をも速やかに行わせる可能性もあり反省している。

本例はINH投与直後より少なくとも4日以内に左胸水がみられはじめ、同時に血中好酸球の増加、胸水中好酸球の増加がみられている。血中好酸球の増加は一過性であった。さらにINHによる皮内反応が陽性であったことを考え合わせると、投与直後INHに対するI型アレルギーの関与があったことが考えられた。この際、INHはハプテンとして働き、何らかの体内物質(アルブミン等が考えられる)をキャリアとしてアレルギーを引き起こしたものと考えられた¹⁵⁾。

この時点では、抗核抗体も関節痛も炎症反応もみられなかった。本例ではINHによる皮内反応が、自家血清にINHを加えたものでは陰性で、アルブミンにINHを加えたもののみで陽性であった。これはINHがアルブミンに高い親和性を有しているためとも考えられたが、詳細に関してはさらに検討の余地があると思われた。

3カ月後よりDILを思わせる所見が出現しているが、この時点で胸水中の好酸球はリンパ球へと変化しており、免疫反応はI型以外の反応型へ移行していると考えられる。この変化は一連のものなのか、別個の反応として生じたものなのか、またこの間に使用されたステロイド剤の関与があったのか、など興味深い問題を含んでいる。同一薬剤が種々の全身反応を引き起こしたり、同一症状が単一でない発症機序でおこってくることもあるといわれており、この点に示唆を与える症例と思われた。

全経過を通じて自覚症状は軽かったが、特に初期においては少量の胸水を除いては見逃してしまいそうであり、すべてのDILが初期に本例のようなI型アレルギーの関与があるのか、検索し得た限りではそのような報告はみられず、本例のみのものなのか興味ある点と思われた。

INHの投与により間質性肺炎が誘起されたという報告があり¹⁶⁾¹⁷⁾、これらの症例でも抗核抗体、LE細胞、RA等の陽性所見がみられており、発症機序において本症と共通性があるか検討の余地があると思われた。本例では胸写上間質性肺炎の所見はなく、念のため行った経気管支肺生検においても異常所見はみられなかった。

DILの発症では、誘起薬剤の長期または大量投与が誘因になりやすいとの報告が多いが、本例においては通常量の通常投与期間の比較的早期に発症しており、INH投与にあたって本症の発症の可能性を念頭におく必要があると思われた。

おわりに

INHの通常使用法による投与中、INH誘発ループスを発症した62歳男性例を報告した。

本邦においては、このような症例は極めて稀と考えられたが、通常の使用法でも発症の可能性があり、症状も比較的軽いため、早期診断と早期投与中止のため、常に念頭におく必要があると考えられた。(本論文の要旨は、第22回日本胸部疾患九州地方会において発表した。)

文 献

- 1) Asai, S., Shimoda, T., Hara, K. et al. : Occupational asthma caused by isonicotinic acid hydrazide (INH) inhalation, *J Allergy Clin Immunol*, 80 : 578-582, 1987.
- 2) 柏崎禎夫, 高品尚哉, 鈴木 厚 : 薬剤誘発ループス-SLEとの類似点・相違点及び発症機序, *最新医学*, 41 : 2082-2088, 1986.
- 3) Goldmann, A. L., Bramann, S. S. : Isoniazid : A review with emphasis on adverse effect, *Chest*, 62 : 71-77, 1972.
- 4) 柏崎禎夫, 古明地智 : 薬剤誘発膠原病様症候群—薬剤誘発ループスを中心とした文献的考察—, *最新医学*, 33 : 1843-1850, 1978.
- 5) 大久保晃 : 厚生省特定疾患全身性エリテマトーデス・シェーグレン病調査研究班, 昭和50年研究業績, 183-189, 1976.
- 6) 島田久夫, 元木徳治, 滝下佳寛他 : Isoniazid大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*, 44 : 495-499, 1979.
- 7) Cush, J. J., Goldings, E. A. : Southwestern internal medicine conference : Drug induced lupus : Clinical spectrum and pathogenesis, *Am J Med Sci*, 290 : 36-45, 1985.
- 8) Fritzler, M. J., Tan, E. A. : Antibodies to histon in drug-induced and idiopathic lupus erythematosus, *J Clin Invest*, 62 : 560-567,

- 1978.
- 9) 東篠 毅, 高野 慎: 抗 ENA 抗体, 日本臨床, 43 : 201~204, 1985.
 - 10) 東篠 毅, 竹田義彦: 抗 Sm 抗体, 日本臨床, 43 : 208~210, 1985.
 - 11) 横張瀧一, 青塚新一: 1982年改訂 SLE 分類基準, 最新医学, 41 : 2035~2041, 1986.
 - 12) 高木繁治, 岡部多加志, 坂本賢右他: 抗痙攣剤による誘発ルプス, 日本医事新報, 2628, 32~34, 1974.
 - 13) Cannat, A., Seligmann, M. : Possible induction of antinuclear antibodies by isoniazid, Lancet, 1 : 185-187, 1966.
 - 14) 西海正彦, 杉本正毅, 佐藤昭雄: 日本人における procainamide と hydralazine による薬物誘発性抗核抗体に関する研究, 日内会誌, 76 : 60~62, 1987.
 - 15) 広瀬俊一, 岩本幸子: 薬剤による免疫異常の発生機序, 臨床免疫, 12 : 327~331, 1980.
 - 16) 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, 25 : 1010~1014, 1987.
 - 17) 山崎和則, 上田暢男, 田尾 茂: 抗結核剤誘起性 SLE に合併した急性間質性肺炎の1例, 日胸疾会誌, 21 : 102, 1983.