

Isoniazid sodium methanesulfonate による薬剤性肺炎の 1 例

¹松島 秀和 ¹杉田 裕 ¹柳沢 勉 ¹生方 幹夫
²黒沢 知徳 ¹吉田 文香 ¹金沢 実

要旨：症例は71歳の男性。肺結核症の治療5カ月後に呼吸不全にて入院。胸部HRCTにて両側びまん性に小葉間隔壁の肥厚を伴うスリガラス影を認めた。rifampicine, isoniazid sodium methanesulfonate (IHMS), ethambutol, ursodesoxycholic acidの内服中止のみで呼吸不全および胸部HRCT所見の改善を認めた。TBLBにて器質化肺炎の像が得られ、気管支肺胞洗浄液(BALF)のIHMSに対する薬剤リンパ球刺激試験(DLST)が陽性であった。IHMS以外の内服薬を再開してもびまん性肺病変が悪化しなかったことより、IHMSによる薬剤性肺炎と診断した。肺結核症治療中の症例において、まれではあるが抗結核剤による薬剤性肺炎の発症にも注意が必要と思われた。また、薬剤性肺炎の診断にBALFのDLSTが有用である可能性が示唆された。

キーワード：薬剤性肺炎, イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム, イソニアジド, 気管支肺胞洗浄液, 薬剤リンパ球刺激試験

緒 言

薬剤性肺炎の原因薬剤として、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、近年は抗生物質、金製剤を含む抗リウマチ薬、漢方薬など多種多様な薬剤が原因薬剤として報告される¹⁾²⁾。今回われわれは肺結核症の治療中に発症した isoniazid sodium methanesulfonate (IHMS)による薬剤性肺炎を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：71歳，男性。

主 訴：呼吸困難（Hugh-Jones III度）

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：69歳，アルコール性肝障害。

生活歴：喫煙 20本/日（50年間）。飲酒 ウイスキー水割り2杯/日。

現病歴：2002年5月13日，肺結核症の治療のため当センターに入院した。入院時の喀痰 Gaffky 6号で，病型はI/II 2であった。rifampicin (RFP) 0.45 g/日，isoniazid

(INH) 0.40 g/日，ethambutol (EB) 0.75 g/日にて化学療法を施行した。胸部X線の陰影の改善と，喀痰検査の塗抹，培養が陰性になったため，同年8月2日退院し，近医にて経過観察となった。近医にてINHの代わりにIHMS 0.8g/日が処方され，またアルコール性肝障害に対してursodesoxycholic acid (UDCA) 600 mg/日が追加処方された。9月25日よりHugh-Jones III度の呼吸困難が出現し，持続した。胸部X線上両側びまん性にスリガラス陰影を認めたため，10月4日，当センターに再入院となった。

入院時現症：身長160 cm，体重63 kg，血圧126/58 mmHg，脈拍93/分整，呼吸数20/分，体温36.0℃。眼瞼結膜：貧血なし。眼球結膜：黄疸なし。表在リンパ節触知せず，甲状腺腫大なし。胸部心雑音なし，両側下肺野背側にfine cracklesを聴取した。腹部異常なし。四肢：チアノーゼなし，浮腫なし，ばち状指なし。

入院時検査所見 (Table 1, 2)：白血球数は4000/ μ lと正常であったが，CRP 7.5 mg/dl，血沈1時間値112 mmと炎症反応の亢進を認めた。好酸球增多およびIgEの上昇は認めなかった。蛋白分画は α 1分画が上昇し，急性炎症パターンを示した。GOT 17 IU/l，GPT 8 IU/lと肝機

¹埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科，²外科

連絡先：松島秀和，埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科，〒360-0105 埼玉県大里郡江南町板井1696 (E-mail: a0198690@pref.saitama.jp)

(Received 4 Dec. 2002/Accepted 7 Feb. 2003)

Table 1 Laboratory data on admission (1)

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	317×10 ⁴ / μ l	GOT	17 IU/l	CRP	7.5 mg/dl
Hb	10.4 g/dl	GPT	8 IU/l	KL-6	704 U/ml
WBC	4000 / μ l	ALP	210 IU/l	IgE	17 IU/l
Neu	63.2 %	LDH	222 IU/l	ANA	640 ×
Eo	10.4 %	TP	6.7 g/dl		(Homo)
Ba	1.2 %	Alb	54.7 %	RF	6 IU/ml
Mo	11.2 %	α 1	4.2 %	RAHA	<40 ×
Lym	14.0 %	α 2	9.9 %	PR3-ANCA	<1.3 U/ml
Plt	21.2×10 ⁴ / μ l	β	9.9 %	MPO-ANCA	1.8 U/ml
		γ	21.3 %		
ESR	112 mm (1 hr)	BUN	19 mg/dl	Arterial blood gas	
		Cr	1.2 mg/dl	(room air)	
		Na	138 mmol/l	pH	7.44
Coagulation		K	4.2 mmol/l	PaO ₂	76 Torr
PT	12.3 sec	Cl	104 mmol/l	PaCO ₂	31 Torr
APTT	42.8 sec	Glu	110 mg/dl	HCO ₃ ⁻	21 mmol/l
D-dimer	13.4 μ g/ml			BE	-1.4 mmol/l
				SaO ₂	96 %

Table 2 Laboratory data on admission (2)

Pulmonary function test		BALF (rt. B ⁴ a)	
VC	3.02 l	Recovery	80/150 ml
%VC	82 %	Cell count	4.0×10 ⁵ /ml
FEV _{1.0}	2.56 l	Macro	41.0 %
FEV _{1.0} %	85 %	Neu	1.0 %
DL _{co}	9.8 ml/min/mmHg	Eo	4.0 %
%DL _{co}	46 %	Lym	54.0 %
		CD ₄ /CD ₈	0.3
DLST		Culture	normal flora
RFP	S.I. 100%	<i>M. tuberculosis</i>	(-)
EB	S.I. 120%	Cytology	class II
INH	S.I. 150%	DLST (IHMS)	S.I. 250%
IHMS	S.I. 130%		
UDCA	S.I. 160%		

能は正常であった。Cr 1.2 mg/dlと軽度の腎機能障害を認めた。KL-6 704 IU/mlと上昇し、抗核抗体も640倍と高値を示した。末梢血の薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test: 以下DLST) はRFP, EB, INH, IHMS, UDCAすべて陰性であった。動脈血ガス分析では室内気吸入下でPaO₂ 76 Torr, PaCO₂ 31 Torrと過換気を伴う軽度の低酸素血症を認めた。肺機能検査では%VC 82%, FEV_{1.0}% 85%と正常範囲であったが、%DL_{co}が46%と拡散能の低下を認めた。

画像所見: 2002年8月の胸部X線 (Fig. 1) では、左中肺野に空洞性陰影を認めた。2002年10月4日の胸部X線 (Fig. 2) では、左中肺野の空洞性陰影は縮小するも、両側びまん性に新たなスリガラス陰影を認めた。胸部高分解能CT (HRCT) (Fig. 3) は、両側びまん性に小葉間隔壁の肥厚を伴うスリガラス影を認めた。胸膜には異常なく、細気管支病変を思わせる小葉中心性の粒状陰影も

認めなかった。

入院後経過 (Fig. 4): 胸部HRCT所見より間質性肺炎を考えた。抗結核薬を含めた内服治療中に発症した間質性肺炎であることから薬剤性肺炎の可能性を考えた。第6病日に気管支鏡を施行、BALFではリンパ球優位の細胞数増多とCD4/CD8比の低下を認め、一般細菌、抗酸菌は培養されなかった。TBLB (Fig. 5) では肺胞腔内および肺胞道内のポリープ状肉芽とリンパ球浸潤を伴う胞隔炎が得られ、器質性肺炎の組織像であった。BALF, TBLBの所見は薬剤性肺炎に矛盾しない結果であった。RFP, IHMS, EB, UDCAの内服を中止としたところ、自覚症状は徐々に改善し、第6病日の動脈血ガス分析ではPaO₂ 86 Torr, PaCO₂ 33 Torrと低酸素血症も改善した。以上より薬剤性肺炎と診断した。原因薬剤として8月より追加投与されたIHMS, UDCA, なかでもIHMSを疑い、IHMSに対してBALFのDLSTを施行し

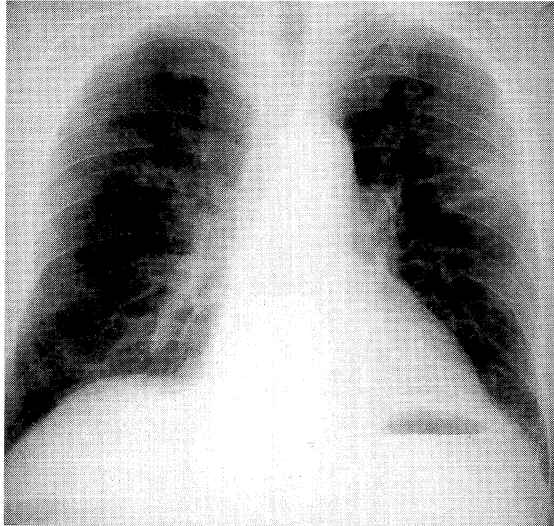


Fig. 1 Chest radiograph on August, 2002 showing cavitory shadow in the left middle lung field.

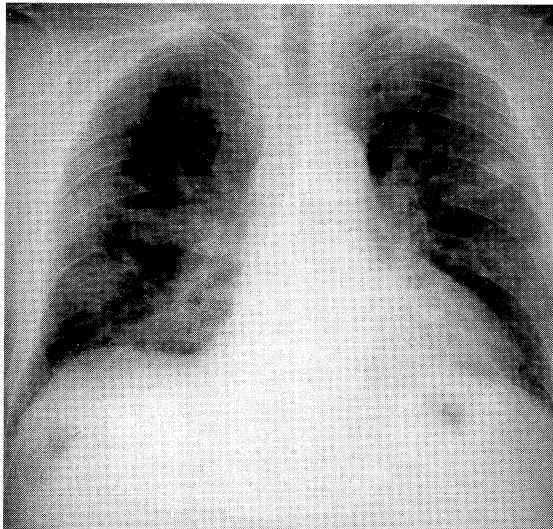


Fig. 2 Chest radiograph on October 4, 2002 showing the improvement of cavitory shadow in the left middle lung field, but ground-glass opacity in bilateral lung fields appeared.

たところ、S.I. 250%と陽性を示した。第14病日よりIHMS以外の内服薬であるUDCA, RFP, EBを再開したが、 PaO_2 98 Torr, PaCO_2 36 Torrと低酸素血症はさらに改善し、第33病日の胸部HRCT (Fig. 6) もさらに改善した。以上より原因薬剤はIHMSであるとした。なお、入院時に高値を示した血清KL-6は退院時513 U/mlと改善した。また、入院時に認めた%DLcoの低下も第36病日では62%と改善した。第43病日に退院し、現在肺結核症についてはRFP, EBにて外来通院治療中である。

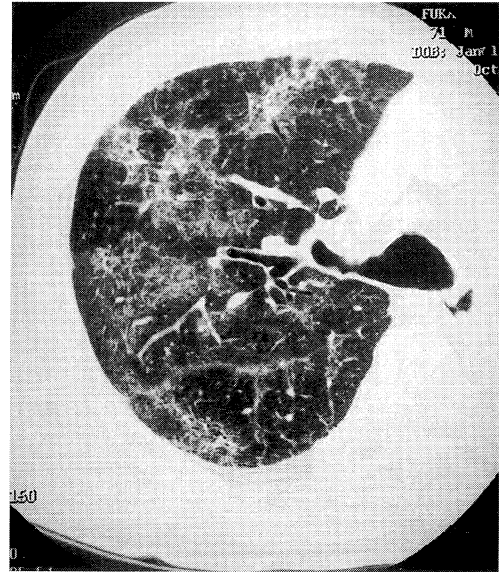


Fig. 3 Chest HRCT on October 4, 2002 showing diffuse ground-glass attenuation with interlobular interstitial thickening.

考 察

今回われわれは、肺結核症の治療中に発症した間質性肺炎を経験した。IHMSを含めた内服薬の中止にて病変が改善したこと、BALFより一般細菌、抗酸菌が培養されなかったこと、画像所見、BALF, TBLBでの所見が薬剤性肺炎に矛盾しないこと、IHMSに対するBALFのDLSTが陽性であること、IHMS以外の内服薬を再開してもさらに病変が改善したことより、本症例はIHMSによる薬剤性肺炎と診断した。本症例をNaranjo³⁾のadverse drug reaction診断基準を用いると、9点になりdefiniteになった。なお、原因成分についてはisoniazidなのかsodium methanesulfonateによるアジュバント効果なのかは断定できなかった。

INHは抗結核薬の中でもっとも強力な抗菌作用を有し、重大な副作用も少ないため、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。IHMSはINHのメタンサルホン酸誘導体でINHより毒性の低い抗結核薬とされている。INH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が知られているが、薬剤性肺炎の報告は少なく、詳細な報告がなされているのは検索した範囲では本例を含め6例である^{4)~8)}。IHMSによる薬剤性肺炎は本例以外に報告はない。

INHによる薬剤性肺炎6例を検討すると、年齢は55歳から88歳、平均71歳で、男性5例、女性1例であった。内服から症状出現までの期間については9日から5カ月とさまざまであった。4例が1カ月以内の発症で

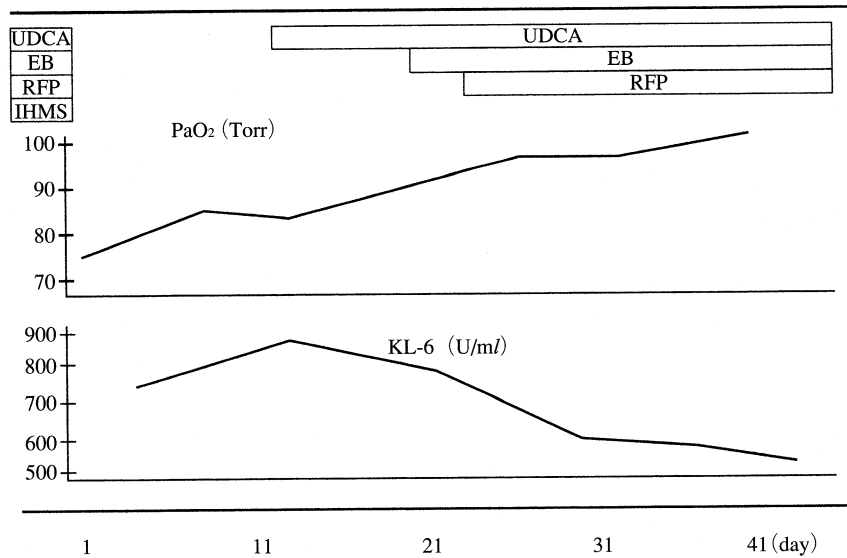


Fig. 4 Clinical course

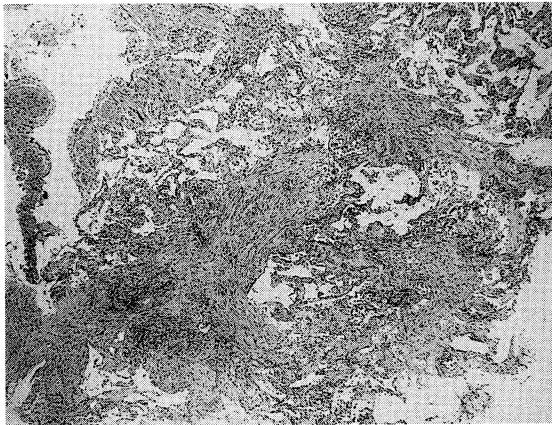


Fig. 5 TBLB findings revealing alveolitis with intra-luminal granulation, consistent with organizing pneumonia. (HE, ×4)

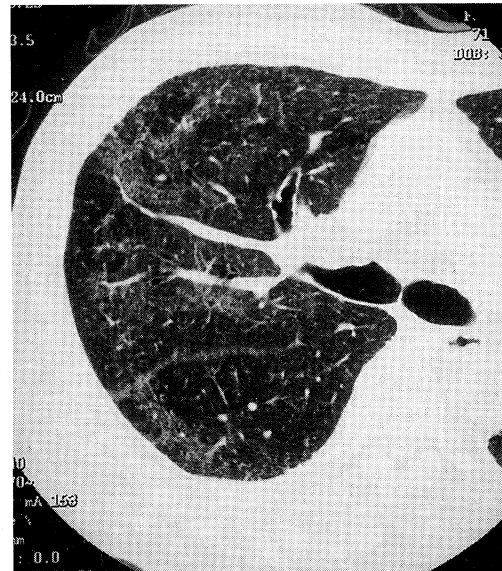


Fig. 6 Chest HRCT on discharge showing the improvement of diffuse ground-glass attenuation.

あったが、1例は5カ月後の発症と長期内服後の発症例もあった⁴⁾。本例はIHMS内服2カ月後、INH内服5カ月後と長期経過後の症状出現であった。末梢血の好酸球増多をきたした症例は1例のみであった⁷⁾。画像所見において4例に胸部CTが施行されているが、気管支血管束に沿った浸潤影⁴⁾、胸膜直下主体のスリガラス陰影⁸⁾、小葉間隔壁の肥厚など広義間質病変が主体の画像所見⁷⁾、小葉間隔壁の肥厚を伴うスリガラス陰影と多彩な画像所見を呈した。Akiraら⁹⁾は薬剤性肺炎のHRCT所見の報告の中で、INHによる薬剤性肺炎3例について検討しているが、びまん性、斑状のスリガラス影を主体に小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性陰影、小葉内間質の肥厚を伴うとしている。組織所見としては、5例にTBLBが施行され、胞隔炎が2例、器質化肺炎が2例、過敏性肺臓炎に

矛盾しない所見が1例と画像所見と同様に多彩であった。薬剤性肺炎において、病理組織像の多彩さ¹⁾²⁾という特徴が画像所見を多彩にしていると推察された。診断として4例にDLSTが施行されているが、末梢血においては1例のみが陽性であった⁹⁾。6例全例が改善し、死亡例は認めなかった。

最後に、本例は原因薬剤の検索にDLSTを行ったが、原因薬剤としたIHMSに対して末梢血では陰性であったが、BALFにて陽性を示した。薬剤性肺炎の原因薬剤の検索にDLSTが有用とされ、またBALFのDLSTの有用性を示す報告がある。BALFのDLSTで原因薬剤を証明

し得た症例は、本邦ではミノサイクリン¹⁰⁾、金製剤¹¹⁾、漢方薬^{12)~15)}、disopyramide¹⁶⁾の7例が報告されている。金製剤誘起性肺炎の1例のみ末梢血、BALFとも陽性であったが、残り6例は末梢血で陰性、BALFで陽性とBALFのみのDLSTが陽性であった。BALFのリンパ球を用いたDLSTのほうが血液のリンパ球を用いたDLSTに比較して障害局所における感作されたリンパ球を使用することが可能であり¹⁰⁾、より鋭敏な検査と考えられている。薬剤性肺炎において、末梢血のDLSTにBALFのDLSTを追加することにより、原因薬剤の同定率を向上させる可能性が示唆された。

以上IHMSによる薬剤性肺炎の1例を報告した。肺結核症例において、抗結核薬の内服中は、抗結核薬による薬剤性肺炎の可能性を十分考慮し、胸部X線を含めた経過観察が必要と思われた。

謝 辞

本例の病理組織所見について御教示していただいた埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理部河端美則先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Cooper JAD, White DA, Matthay RA : Drug-induced pulmonary disease. Part 1: cytotoxic drugs. *Am Rev Resp Dis.* 1986 ; 133 : 321-340.
- 2) Cooper JAD, White DA, Matthay RA : Drug-induced pulmonary disease. Part 2: noncytotoxic drugs. *Am Rev Resp Dis.* 1986 ; 133 : 488-505.
- 3) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al.: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 ; 30 : 239-245.
- 4) 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.
- 5) Salomaa ER, Ruokonen EL, Tevola K, et al.: Pulmonary infiltrates and fever induced by isoniazid. *Post-grad Med J.* 1990 ; 66 : 647-649.
- 6) 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.
- 7) 遠藤健夫, 齊藤武文, 中山美香, 他 : Isoniazidによる薬剤性間質性肺炎の1例. *日呼吸器会誌.* 1998 ; 36 : 100-104.
- 8) 畠山 忍, 立花昭生, 鈴木和恵, 他 : Isoniazidによる薬剤性肺炎の1例. *日胸疾会誌.* 1998 ; 36 : 448-451.
- 9) Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S, et al.: Drug-induced pneumonitis: thin-section CT findings in 60 patients. *Radiology.* 2002 ; 224 : 852-860.
- 10) 篠崎克己, 橋爪一光, 滝口裕一, 他 : ミノサイクリンによる薬剤誘起性肺臓炎の1例. *気管支学.* 1987 ; 8 : 754-759.
- 11) 松村栄久, 三宅淳史, 石田 直, 他 : 気管支肺胞洗浄液中リンパ球で金に対するリンパ球刺激試験陽性を証明した金肺炎の1例. *日胸疾会誌.* 1992 ; 30 : 472-477.
- 12) 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.
- 13) Kawasaki A, Mizushima Y, Kunitani H, et al.: a useful diagnostic method for drug-induced pneumonitis: a case report. *Am J Chin Med.* 1994 ; 22 : 329-336.
- 14) 土井義之, 内田和仁, 関口繁男, 他 : BALFリンパ球のみで小柴胡湯によるリンパ球刺激試験が陽性を示した薬剤誘起性肺炎の1例. *日胸.* 1996 ; 55 : 147-151.
- 15) 前野敏孝, 生方幹夫, 前野有理, 他 : 気管支肺胞洗浄液のリンパ球刺激試験により診断された柴苓湯による薬剤性肺炎の1例. *日胸疾会誌.* 1997 ; 35 : 1347-1351.
- 16) Yamamoto Y, Narasaki F, Futsuki Y, et al.: Disopyramide-induced pneumonitis, diagnosed by lymphocyte stimulation test using bronchoalveolar lavage fluid. *Inter Med.* 2001 ; 40 : 775-778.

Case Report

A CASE OF ISONIAZID SODIUM METHANESULFONATE
INDUCED INTERSTITIAL PNEUMONIA

¹Hidekazu MATSUSHIMA, ¹Yutaka SUGITA, ¹Tsutomu YANAGISAWA, ¹Mikio UBUKATA,
²Tomonori KUROSAWA, ¹Fumika YOSHIDA, and ¹Minoru KANAZAWA

Abstract A 71-year-old male was admitted to our hospital with dyspnea on effort. He had been prescribed rifampicin, isoniazid sodium methanesulfonate (IHMS), and ethambutol for pulmonary tuberculosis, and ursodesoxycholic acid for alcoholic liver dysfunction. The chest HRCT revealed diffuse ground-glass attenuation with interlobular interstitial thickening. BALF showed lymphocytosis, and TBLB revealed organizing pneumonia. All medications were interrupted, and his respiratory failure and chest HRCT findings were improved. He started again medications excluding IHMS, his condition continued to improve further. DLST to causative IHMS was negative with peripheral blood lymphocytes, but was positive with lymphocytes from BALF. Therefore, we diagnosed this case as having IHMS induced interstitial pneumonia. In the past, 5 cases of isoniazid induced interstitial pneumonia were reported, but IHMS induced interstitial

pneumonia has not been reported. Clinicians need to be aware of drug induced interstitial pneumonia by anti-tuberculosis drugs including IHMS in patients receiving anti-tuberculosis drugs.

Key words: Drug-induced interstitial pneumonia, Isoniazid sodium methanesulfonate, Isoniazid, Bronchoalveolar lavage fluid, Drug lymphocyte stimulation test

Department of ¹Pulmonary Medicine, and ²Surgery, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

Correspondence to: Hidekazu Matsushima, Department of Pulmonary Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center, 1696 Itai, Kohnan-machi, Ohsato-gun, Saitama 360-0105 Japan. (E-mail: a0198690@pref.saitama.jp)