

潜在性結核感染症に対するイソニアジド投与により好酸球性肺炎をきたした1例

梅田 喜亮 稲田 祐也 眞本 卓司

要旨: 37歳看護師, 男性。結核患者の吸痰処置を行った。接触者検診にてクオンティフェロン (QFT-3G) 検査が陽性であり, 潜在性結核感染症 (LTBI) と診断し, イソニアジド (INH) 投与が開始された。3週間後より発熱と乾性咳嗽が出現し, 胸部X線写真にて両側上肺野に浸潤影を認めた。気管支鏡検査にて好酸球性肺炎の所見が得られ, INHによる薬剤性肺炎と診断した。薬剤の中止のみで速やかに解熱し, 咳嗽も軽快傾向となった。INHによる薬剤性肺炎の報告は希少であるが, 今後LTBIに対するINH投与の機会は増加していくと考えられ, 投与時には薬剤性肺炎を常に念頭に置いて治療に当たると考えられた。

キーワード: イソニアジド, 好酸球性肺炎, 薬剤性肺炎, 潜在性結核感染症

緒 言

2013年3月に日本結核病学会から潜在性結核感染症 (LTBI) 治療指針が発表された。インターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) が広く使用されるようになり, 自己免疫性疾患等の治療に用いられる生物学的製剤の種類も適応疾患も増大していることから, 今後イソニアジド (INH) の使用機会は増加傾向になるとと思われる。今回われわれはLTBIの治療中に発症したINHによる薬剤性肺炎を経験したため若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例: 37歳, 男性。

主 訴: 発熱, 咳嗽。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 生来健康。結核患者の看護にて喀痰の吸引処置などを行った。曝露後8週間でQFT-3Gが0.4 IU/mlと陽転化し, 20XX年1月31日からLTBIに対してINH 300 mg投与を開始した。2月21日頃から発熱を認め, 25日からは乾性咳嗽も出現したため, 28日定期受診日に胸部X線撮影を施行し, 異常陰影を指摘されたため精査目的に

翌日入院となった。

入院時現症: 体温38.2度, 血圧134/88 mmHg, 脈拍101/min整, SpO₂ 98% (室内気)。呼吸音は両側中肺野にfine cracklesを聴取した。腹部は平坦軟で肝を触知せず, 下腿浮腫や表在リンパ節も触知しなかった。薬剤性ループスを疑わせるような関節炎や皮疹は見られなかった。

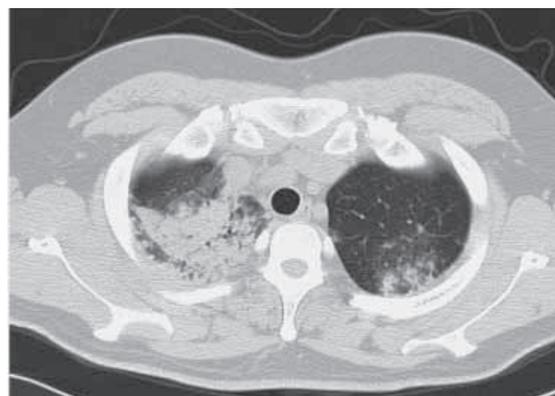
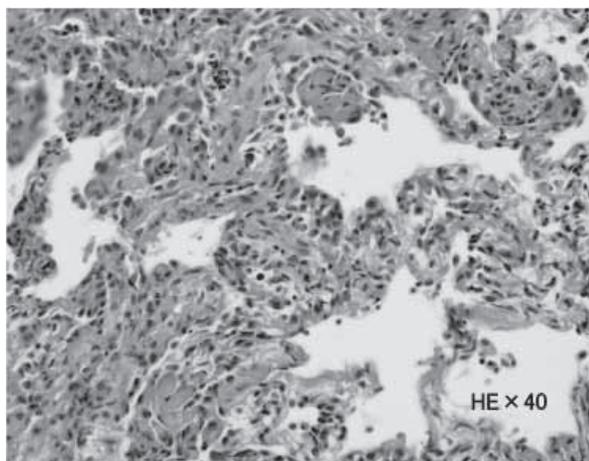
入院時血液検査所見 (Table): 白血球は11200/ μ lと上昇し好酸球は9%と軽度増多を認め, CRPも9.2 mg/dlに上昇していた。ALT 67 IU/lと軽度肝機能異常が見られたが腎機能は正常であった。

画像所見: LTBI治療前には異常所見は認められなかったが, 入院時胸部X線写真では両側上肺野に末梢優位の浸潤影を認めた (Fig. 1)。胸部CT (Fig. 2) では, 散在性に両側上葉の末梢に斑状の浸潤影を認めた。下葉には異常陰影は見られなかった。

入院後経過: 臨床経過からINHによる薬剤性肺炎の可能性が考えられたため, 入院のうへ気管支鏡検査を施行した。気管支肺胞洗浄液 (BALF) では好酸球が33%と上昇しており, 経気管支肺生検 (TBLB) では泡沫マクロファージの集簇と好酸球浸潤を認めた (Fig. 3)。一般細菌, 抗酸菌は検出されなかった。入院日の朝からINH内服を中止したところ, 自覚症状は徐々に改善し, 入院

Table Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	11200 μ l	TP	7.4 g/dl	CRP	9.2 mg/dl
Bas.	1.1 %	Alb	3.4 g/dl	Urine	
Eos.	9.0 %	T-Bil	0.45 mg/dl	Blood	(-)
Seg.	65.1 %	AST	30 IU/l	Protein	(-)
Lym.	20.8 %	ALT	67 IU/l	Sugar	(-)
Mono.	4.0 %	LDH	213 IU/l		
RBC	$492 \times 10^4 / \text{mm}^3$	BUN	9.6 mg/dl		
Hb	15.6 g/dl	Cre	0.85 mg/dl		
Ht	46.8 %	Na	142 mEq/l		
Plt	$47.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$	K	4.3 mEq/l		
		Cl	102 mEq/l		
		FPG	102 mg/dl		

**Fig. 1** Chest radiograph on admission, showing consolidation in bilateral upper field**Fig. 2** Chest CT scan obtained on admission, showing infiltration in bilateral upper lobe peripherally**Fig. 3** Histological findings of the biopsied lung tissues (TBLB) revealing the interstitial thickening with eosinocyte infiltration.

翌日から解熱傾向となり咳嗽も軽減を認めた。画像上の変化はなかったものの、その日に退院として外来で経過を観察する方針とした。薬剤の中止にて自然軽快し、ほかに内服薬はなく薬剤性肺障害の診断・治療の手引きに従い、INHによる薬剤性肺炎と診断した。胸部レントゲン上も経過観察にて陰影の消失を認め、以降再燃を認めていない。LTBIの治療としては、リファンピシンによる治療などを提案したが本人の希望により治療終了となった。

考 察

今回われわれは、LTBIに対するINH投与中に発症した薬剤による好酸球性肺炎を経験した。INHは抗結核薬の中でも重大な副作用は少なく、多剤併用療法を行う結核治療の中心的薬剤である。さらに、2013年3月に日本結核病学会から公表された「潜在性結核感染症治療指針」によると、積極的にLTBI治療を要する疾患としてHIV/AIDS、臓器移植（免疫抑制剤使用）、生物学的製剤の使用が挙げられており、今後これらの発病リスクの高い患者へのINHによるLTBI治療の機会が増加していくものと考えられる。

INHの副作用としては、一般的に発熱、発疹、肝機能障害および末梢神経障害が知られている²⁾が、薬剤性肺炎の報告は少ない。われわれが検索しえた範囲内で7例のみであり^{3)~9)}、本例が8例目になる。ほとんどの症例でINH投与後2~3週間後の早期に発症し、咳嗽などの呼吸器症状に加えて発熱や皮疹などを伴うことが多い。本症例も発熱と咳嗽を認めた。画像所見では、気管支血管束に沿った浸潤影や胸膜直下のすりガラス様陰影、小葉間隔壁の肥厚など広義間質病変が主体の画像所見など多彩とされているが、本症例はOP/EPパターンの画像を呈した。薬剤性肺炎は、近年Camusの基準¹⁰⁾が汎用されているが、基準としては、①原因薬剤の投与歴、②薬剤に起因する臨床病型の報告がある、③他の原因疾患が否定できる、④薬剤中止により病態が改善する、⑤再投与・誘発により増悪する、以上の5項目である。本症例では4項目を満たし、病理所見とも合わせて薬剤性肺炎と診断した。

薬剤性好酸球性肺炎の機序としては、肺組織内で薬剤に刺激を受けたTh2細胞からのサイトカインの産生が、好酸球の誘導に関与していると考えられている¹¹⁾ものの、詳細は明らかになっていない。薬剤曝露から8週間以内に症状が出るのが典型的とされており、本症例も4週目に発症した。さらに、本症例は無治療にて軽快となったが、報告されたINHによる薬剤性肺炎では薬剤の中止、ステロイドの使用によりほとんどが軽快しており、予後は良好であると考えられる。

今回INHによる肺障害を経験したが、近年関節リウマチ患者での生物学的製剤投与前LTBI治療において、INHによる薬剤性肺炎を発症した症例が既に報告⁸⁾されており、今後LTBI治療においてますますINH投与の機会は

増加していくと予想される。その治療開始後に発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状が出現した時には、薬剤性肺炎も念頭に置いて精査を進めていくことが重要と考えられた。

なお、本論文の要旨は日本結核病学会近畿支部会（2013年12月、豊中市）にて発表した。

謝 辞

本症例の病理組織学的所見についてご教示・ご指導をいただきました当院病理診断科 米田玄一郎先生に深謝いたします。

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

文 献

- 1) 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」. メディカルレビュー社、東京、2012.
- 2) 宮地純樹：「抗結核剤の副作用」. 医学書院、東京、1985、109.
- 3) 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.
- 4) Salomaa ER, Ruokonen EL, Tevola K, et al.: Pulmonary infiltrates and fever induced by isoniazid. Post grad Med J. 1990；66：647-649.
- 5) 鈴木信夫、大野彰二、竹内靖子、他：Isoniazid（INH）による薬剤性間質性肺臓炎の1例. 日胸疾会誌. 1992；30：1563-1568.
- 6) 遠藤健夫、斎藤武文、中山美香、他：Isoniazidによる薬剤性間質性肺臓炎の1例. 日呼吸会誌. 1998；36：100-105.
- 7) 畠山 忍、立花昭生、鈴木和恵、他：Isoniazidによる薬剤性間質性肺臓炎の1例. 日呼吸会誌. 1998；36：448-452.
- 8) 西澤依小、安井正英、山森千裕、他：減感作により再投与可能となったIsoniazidによる発熱と薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌. 2004；42：649-654.
- 9) Migita K, Umeno T, Miyagawa K, et al.: Development of interstitial pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis induced by isoniazid for tuberculosis chemoprophylaxis. Rheumatol Int. 2012；32：1375-1377.
- 10) Camus P: Drug induced infiltrative lung diseases. 4th ed, Hamilton, 2003, 485-534.
- 11) Allen JN: Drug-induced eosinophilic lung disease. Clin Chest Med. 2004；25：77-88.

Case Report

**DEVELOPMENT OF EOSINOPHILIC PNEUMONIA IN A PATIENT
WITH LATENT TUBERCULOSIS INFECTION RESULTING FROM ISONIAZID**

Nobuaki UMEDA, Yuya INADA, and Takashi MAMOTO

Abstract We report a 37-year-old patient with latent tuberculosis infection who received isoniazid (INH) anti-tuberculosis chemoprophylaxis. However, he developed fever and productive cough 3 weeks after treatment. Chest radiography and computed tomography showed bilateral infiltrative shadows in upper fields. Bronchoalveolar lavage fluid revealed a high proportion of eosinophils, and histological examination of biopsied lung tissue showed interstitial thickening with eosinocyte infiltration. Based on these findings, the patient was diagnosed with drug-induced eosinophilic pneumonia. His febrile condition and dry cough resolved after discontinuation of INH. Chest X-rays showed improvement of infiltrative shadows. This case report highlights the potential

for INH-induced pneumonitis during the course of anti-tuberculosis chemoprophylaxis.

Key words: Isoniazid, Eosinophilic pneumonia, Drug-induced pneumonitis, Latent tuberculosis infection

Department of Respiratory Medicine, BellLand General Hospital

Correspondence to: Nobuaki Umeda, Department of Respiratory Medicine, BellLand General Hospital, 500-3, Higashiyama, Naka-ku, Sakai-shi, Osaka 599-8247 Japan.
(E-mail: umeda@msic.med.osaka-cu.ac.jp)