

## イソニアジドによって薬剤性肺炎をきたしたと考えられる *Mycobacterium kansasii* の1例

藤原清宏 江川勝士

**要旨** 症例は61歳の男性で、血痰のため当院に受診した。喀痰検査で *Mycobacterium kansasii* (*M. kansasii*) を同定しリファンピシン (RFP), エタンブトール (EB), クラリスロマイシン (CAM) で治療を開始した。3ヵ月後イソニアジド (INH) を追加投与したところ、約8週間後に呼吸困難で入院となった。胸部CTにおいて、両肺にスリガラス影が認められた。直ちにINHのみを中止し、プレドニゾロンを投与したところ、速やかに改善した。したがって、臨床経過より、追加投与したINHによる薬剤性肺炎と考えられた。

(キーワード: イソニアジド, 薬剤性肺炎, *Mycobacterium kansasii*)

Isoniazid Pneumonitis in a Patient with *Mycobacterium Kansasii* Infection

Kiyohiro Fujiwara and Katsushi Egawa

**Abstract** A 61-year-old man was admitted to our hospital because of hemoptysis. Cultures of the sputum were repeatedly positive for *Mycobacterium kansasii*. Chemotherapy was started with rifampicin, ethambutol and clarithromycin. Isoniazid (INH) was added after 3 months of this treatment, and he was readmitted because of dyspnea eight weeks later. Computed tomography of the thorax showed ground glass opacity in both lungs. Withdrawal of INH and treatment with prednisolone resulted in improvement of the clinical findings. From the clinical course, we considered this case to be INH-induced pneumonitis.

(Key Words : isoniazid, drug-induced lung pneumonitis, *Mycobacterium kansasii*)

わが国の非結核性抗酸菌症罹患率は次第に増加し、現在人口10万対約3.9以上と推定され、約7割が *Mycobacterium avium complex*, 約2割が *Mycobacterium kansasii* (*M. kansasii*), 残りがその他の菌種とされている<sup>1)</sup>。また、*M. kansasii* による肺感染症は、非結核性抗酸菌症の中でも抗菌薬への反応が良好とされている。一方、最近、薬剤の副作用に対する意識の高まり、薬剤性肺傷害についても報告例は増加している。イソニアジド (INH) による薬剤性肺炎の報告例は検索し得た限りでは、結核の症例のみあり、全部で6例<sup>2)-7)</sup>あった。私たちは、*M. kansasii* 症に対し、追加したINHにより惹起されたと考えられる薬剤性肺炎を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

### 症 例

患者: 61歳, 男性。

主訴: 血痰。

既往歴: 25歳の時, 左自然気胸で手術を受けている。

家族歴: 特記事項なし。

喫煙歴: 30本/日, 40年間。

現病歴: 平成15年11月, 血痰がみられたため耳鼻科に受診し, 喉頭ファイバースコープで気管内の出血を疑われ当院に紹介され, 入院となった。

身体所見: 体重 50 Kg, 身長 173 cm, 体温 39.1°C, 血圧 128/80 mmHg, 右上中肺野に coarse crackle を聴取した。

国立病院機構静岡富士病院 呼吸器外科  
別刷請求先: 藤原清宏 国立病院機構静岡富士病院 呼吸器外科  
〒418-0103 静岡県富士宮市上井出 814  
(平成17年10月4日受付)  
(平成17年11月18日受理)

初回入院後経過：胸部単純X線像で (Fig. 1), 右上葉と左下葉に浸潤影がみられた。胸部CT像 (Fig. 2-5) で左肺尖部に液面形成をともなう空洞が認められ、右上葉に扇状の小葉中心性結節影がみられ、左下葉にも大小不同の結節影がみられた。検査成績 (Table 1) ではCRPが8.00mg/dlであり、まずアンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム3g×2回/日を3日間点滴静注したが効果が乏しかった。喀痰検査の培養で、一般細菌としては *Haemophilus haemolyticus* ( $\beta$ -lactamase-nonproducing ampicillin resistance) が認められ、抗酸菌としては塗抹陽性 (2+) で、PCR法は *Mycobacterium avium* および *Mycobacterium intracellulare* は陰性で、結核菌群も陰性であった。メシ酸パズフロキサシン (500mg×2回/日) の点滴静

注を8日間施行し、CAM 400mg/日の内服も開始した。抗菌薬変更後3日で解熱し、血痰も消失し、炎症反応は軽減してきた。入院当初の喀痰培養は3回とも陽性で、抗酸菌群核酸同定 (DDH法) で *M. kansasii* と判明した。結核病学会の肺非結核性抗酸菌症の診断基準において、1年以内に少なくとも2回の喀痰の培養が陽性という細菌学的基準を満たしており、*M. kansasii* 症と診断し、平成15年12月よりクラリスロマイシン (CAM) 400mg/日に加えてリファンピシン (RFP) 450mg/日、エタンブトール (EB) 1,000mg/日で治

Table1 Laboratory findings on admission

Sputum		Biochemistry		Blood gas analysis	
Bacteria	<i>Haemophilus haemolyticus</i> (BLNAR)	BUN	6.2 mg/dl	(room air)	
AFB Smear	2+	Cr	0.6 mg/dl	pH	7.502
Culture	3+	AST	29 IU/l	pO <sub>2</sub>	62.9 Torr
		ALT	22 IU/l	pCO <sub>2</sub>	32.1 Torr
Blood		ALP	176 IU/l	SaO <sub>2</sub>	95.6 %
Hematology		GTP	22 IU/l	Anti-mycoplasma antibody	
WBC	8,630 / $\mu$ l	LDH	196 IU/l		no rise
Neu	71.5 %	Na	138 mEq/l	Anti-Chlamydia psittaci antibody	
Eos	1.0 %	K	43 mEq/l		no rise
Bas	0.5 %	Cl	103 mEq/l		
Mon	6.8 %	Serology			
Lym	20.2 %	CRP	8.00 mg/dl		
RBC	368 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l				
Hb	11.4 g/dl				
Hct	33.9 %				
Plt	23.2 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l				

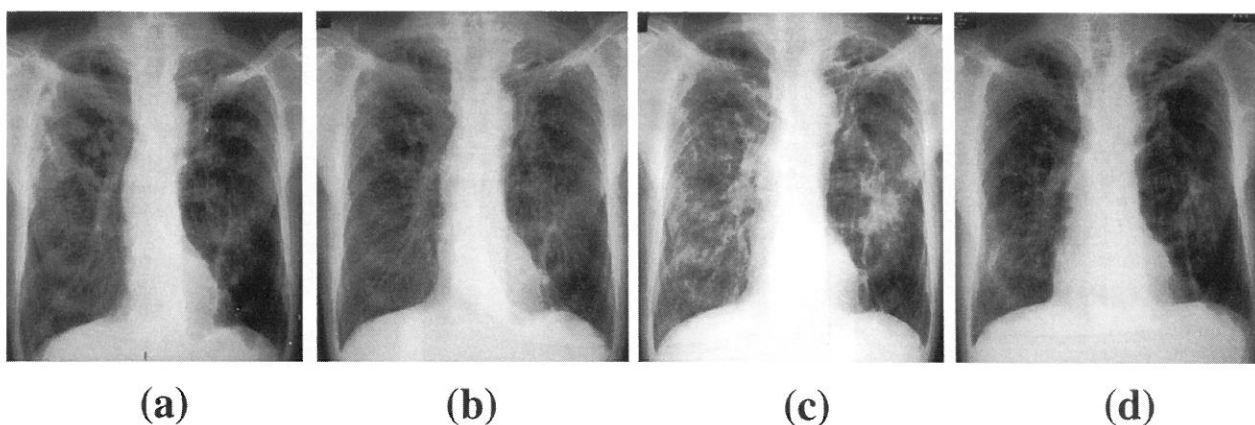


Fig. 1 Changes of chest radiographs  
 (a) In first hospitalization  
 (b) RFP, EB, CAM start three months later  
 (c) In readmission  
 (d) Drug-induced pneumonitis onset one year later

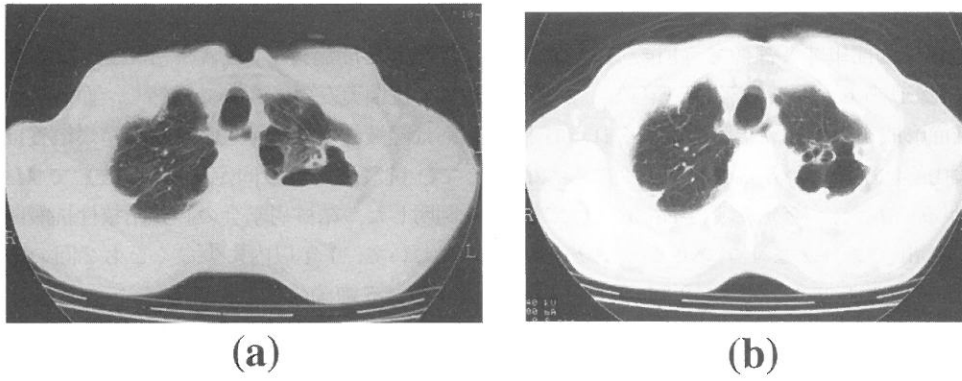


Fig. 2 Changes of Chest CT images  
Apex level  
(a) In first hospitalization  
(b) Drug-induced pneumonitis onset one year later

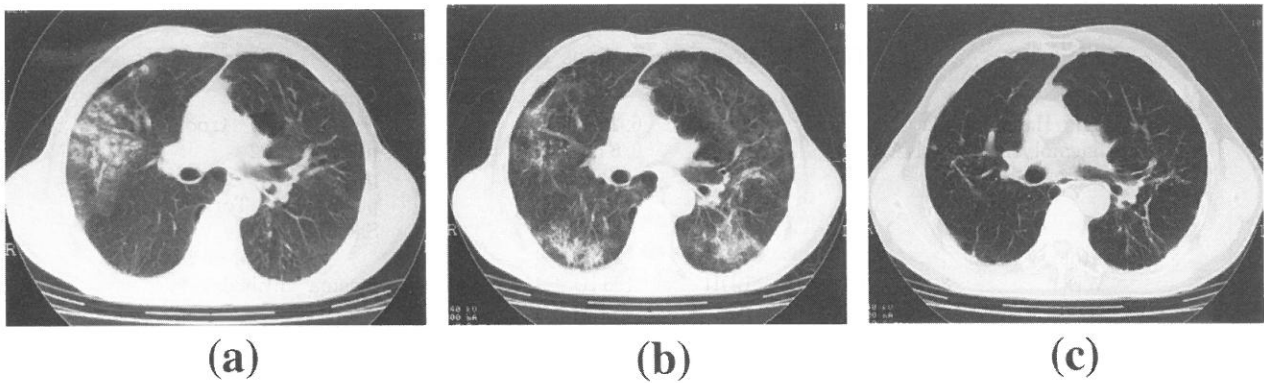


Fig. 3 Changes of chest CT images  
Intermediate bronchial trunk lower half level  
(a) In first hospitalization  
(b) In readmission  
(c) Drug-induced pneumonitis onset one year later

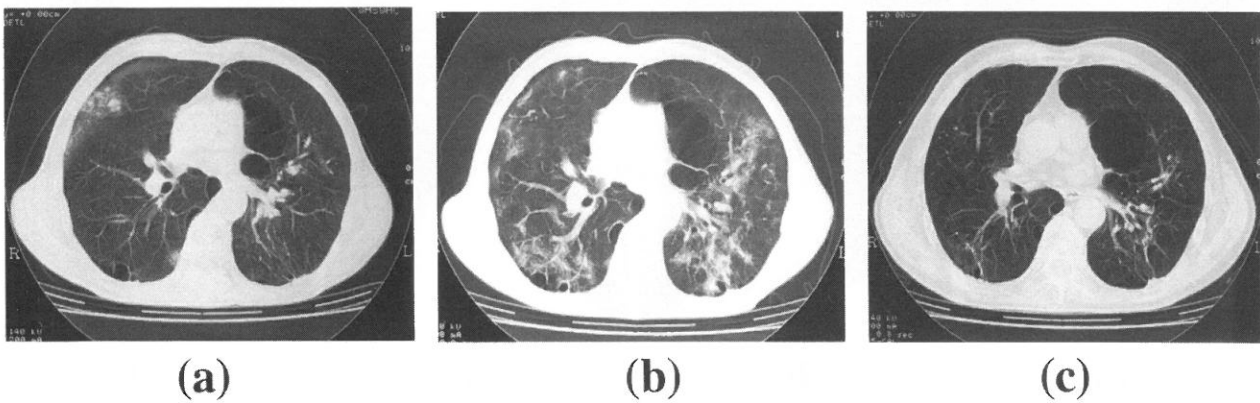


Fig. 4 Changes of chest CT images  
upper pulmonary vein level  
(a) In first hospitalization  
(b) In readmission  
(c) Drug-induced pneumonitis onset one year later

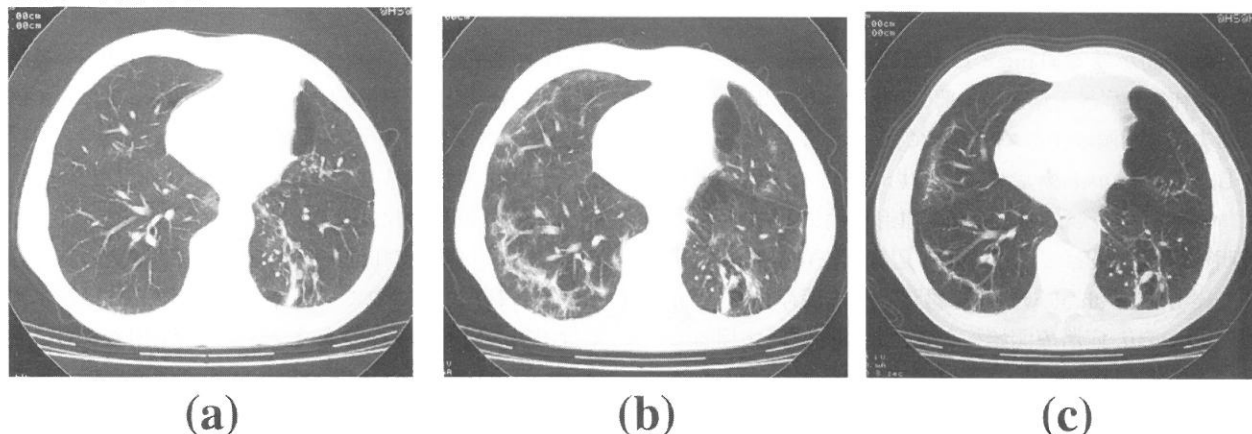


Fig. 5 Changes of chest CT images  
 Left ventricle lower half level  
 (a) In first hospitalization  
 (b) In readmission  
 (c) Drug-induced pneumonitis onset one year later

療を開始した。抗酸菌薬剤感受性検査ではストレプトマイシン，EB，RFP に感受性を示し，INH には不完全耐性，硫酸カナマイシンには完全耐性であった。3 ヶ月後の平成16年3月に胸部X線像 (Fig. 1) において浸潤影の改善が得られないと考えられたので，INH 400 mg / 日を追加することとした。INH を追加してから57日目の胸部単純 X 線像上 (Fig. 1)，両肺にびまん性のスリガラス陰影が確認され，呼吸困難を自覚するようになっており，再入院となった。

再入院後経過：胸部 CT (Fig. 3, 4) では両側肺にスリガラス陰影と consolidation を認めた。胸水はなく，心拡大もなかった。詳細に自覚症状について病歴を聴取すると，INH 内服開始後約4週間目頃から次第に全身の搔痒感と悪心を自覚するようになっていた。再入院時39.1℃の発熱が認められ，検査成績 (Table 2) で

は CRP 5.03 mg/dl，LDH 297 IU/L と高値を示し，AST，ALT も軽度上昇していた。0.5 L/分の経鼻カニューラで SaO<sub>2</sub> 92%であった。頸静脈怒張や心雑音，浮腫などの心不全を思わせる所見はなかった。病歴から INH の追加による薬剤性肺炎を第一に考え，INH を中止し，プレドニゾン 40 mg/日の投与を開始した。内服していた内服薬における薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) は，INH，RFP，EB，CAM のすべてが陰性であった。KL-6 は500 U/mlであった。気管支肺胞洗浄検査によって *M. kansasii* 症の悪化を惹起させる可能性もあり，気管支鏡検査を施行しなかった。RFP，EB，CAM の投与は引き続き行った。プレドニゾン投与1日目より，すみやかに呼吸困難感は軽減し，解熱した。したがって，INH が薬剤性肺傷害の原因と考えられた。徐々にプレドニゾンを減量することとし，40 mg/日

Table 2 Laboratory findings on readmission

Sputum		Biochemistry		Blood gas analysis	
Bacteria normal flora		BUN	8.2 mg/dl	(O <sub>2</sub> 0.5L/min : nasal cannula)	
		Cr	0.5 mg/dl	pH	7.428
AFB Smear	-	AST	98 IU/l	pO <sub>2</sub>	63.2 Torr
Culture	-	ALT	60 IU/l	pCO <sub>2</sub>	36.5 Torr
Blood		ALP	319 IU/l	SaO <sub>2</sub>	92.5 %
Hematology		GTP	60 IU/l	Anti-mycoplasma antibody	
WBC	5,410 / μl	LDH	297 IU/l		no rise
Neu	73.2 %	Na	135 mEq/l	Anti-Chlamydia psittaci antibody	
Eos	5.2 %	K	3.8 mEq/l		no rise
Bas	0.2 %	Cl	101 mEq/l	Drug-lymphocyt stimulation test	
Mon	7.2 %	KL-6	500 U/ml		(DLST)
Lym	14.2 %	Serology		Stimulation index	
RBC	403 × 10 <sup>4</sup> / μl	CRP	5.03 mg/dl	INH	128 %
Hb	12.1 g/dl				
Hct	35.9 %				
Plt	21.2 × 10 <sup>4</sup> / μl				

より6週間かけて10 mg/日として外来通院となった。薬剤性肺炎発症後1年後の胸部CT像上 (Fig. 2, 3, 4), 左肺尖部の空洞のサイズは不変であったが、内容液は消失し、*M. kansasii* 症による陰影は著しく改善していた。両肺に存在したスリガラス陰影は消失していたが、著明な病変を呈していた下葉の辺縁部を中心に線状影 (curve-linear shadow) が線維化として残存していた。*M. kansasii* 症治療開始後より、定期的な喀痰検査では塗沫では2回陽性 (+) がみられたが、いずれも培養は陰性であった。RFP, EB, CAM の治療については1年6ヵ月行ったが、以後薬剤性肺炎が再燃することなく、現在1年9ヵ月経過している。

## 考 察

*M. kansasii* による肺感染症は、非結核性抗酸菌症の中でも抗菌薬への反応が良好である。感受性を示す薬剤としては、INH, RFP, エチオナミド, サイクロセリン, EB の抗結核薬と、CAM, ニューキノロン剤, ST 合剤などがある<sup>8)</sup>。ATS が示した治療法は、INH, RFP, EB の3者を連日18ヵ月、最低12ヵ月の培養陰性を継続した後に中止するとし、もし、3者のいずれかが使用できない場合はCAMを代用するとしている<sup>9)</sup>。本邦においては、非結核性抗酸菌症の標準化学療法は確立されていないが、CAMを加えた抗結核薬の多剤併用療法が実施されるとしている<sup>10)</sup>。*M. kansasii* 症の治療としてGriffithらは、preliminary studyとして週3回のCAM, EB, RFPの投与を12ヵ月行い効果を認めている<sup>11)</sup>。

薬剤性肺炎の発生機序については明かでない点もあるが、細胞毒性によるものとアレルギー性によるものの2つの型が考えられている。一般に薬剤性肺炎の診断には特異的なものはなく、臨床経過と除外診断によることが多い。*M. kansasii* 症の治療を自験例ではRFP, EB, CAMの投与で行っていたが、INHをさらに追加して57日目に、呼吸困難のため再入院となった。鑑別診断として、混合感染としての肺炎や、*M. kansasii* 症の悪化も考えられた。病歴の聴取によりINHの内服開始約4週間後より全身の掻痒感や悪心を自覚しており、再入院時において胸部CTで広範囲に著しいスリガラス陰影が見られたため、INHの薬剤性肺炎が最も考えられた。呼吸困難があり、ステロイドホルモンの投与を必要としたが、24時間以内に自覚症状は改善し、ステロイドホルモンの効果を認めた。

薬剤性肺炎は、原因薬やその使用法、患者側の要因などによってしばしば重篤な病態を呈する。そのため診断上、誘発試験は慎重になされないと危険がともなうため、

DLSTが重要視されることが多い。しかし、DLSTは誘発試験の結果との関連においては、偽陰性のみならず偽陽性を示す場合があり、信頼性は乏しいとされる<sup>12)</sup>。抗菌薬は偽陰性が多いとされ、自験例でも陰性であった。薬剤性肺炎の組織像は特異的なものはないとされている<sup>13)</sup>。また、気管支肺胞洗浄検査で薬剤性肺炎の確定診断は得られないとされている<sup>13)</sup>。診断に際しては、本邦では田村の薬剤誘起性肺臓炎診断基準が引用されることが多い<sup>14)</sup>。これは、1) 薬物開始1-6週間後に肺臓炎を認める、2) 初発症状として発熱、咳、呼吸困難、発疹 (2項目以上を陽性)、3) 末梢血液像に好酸球増多または白血球増多を認める、4) 薬剤感受性テスト (DLST またはパッチテスト) が陽性、5) 偶然の再投与により肺臓炎が再現する、のなかで、1)+4) または1)+5) を満たすものを確診、1)+2) または1)+3) を満たすものを疑診とするものである。

これまでに、INHによる薬剤性肺炎に関しては6例が症例報告されており<sup>2)-7)</sup>、すべて肺結核であった。多くの症例 (5/7例) ではINH投与後2-3週間の早期に発症しているが、7ヵ月経過後の発症例もあった。症状としては、発熱、咳、呼吸困難、発疹、悪心が挙げられている。自験例では7週間後の受診時に、胸部CTによってスリガラス影が明らかとなった。INHを内服開始した約4週間目頃から次第に全身の掻痒感と悪心を自覚していたが訴えがなかった。しかし、この時から薬剤性肺炎が同様に発症している可能性が高かった。DLSTは記載のあるもののうち<sup>2) 4) 6) 7)</sup>、陽性2例、疑陽性1例、陰性1例であった。

抗菌薬投与が開始された肺病変を有する症例においては、発熱や呼吸困難が自覚され、胸部X線像で新しい陰影の出現が確認された場合、原疾患の悪化のみならず、薬剤性肺炎の可能性も考慮すべきである。南須原ら<sup>15)</sup>は、単純胸部X線像ではスリガラス影の有無の判定が困難な例も多いので、CTが早期発見に有用であるとしている。

## 文 献

- 1) 倉島篤行：非結核性抗酸菌症 (非定型抗酸菌症) In：呼吸器疾患最新の治療 2004-2006. 工藤翔二, 中田絃一郎, 貫和敏博編, 南江堂, 東京, p. 247-249, 2004
- 2) 宮井正英, 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
- 3) Salomaa ER, Ruokonen EL, Tevola K et al: Pulmonary infiltrates and fever induced by is

- oniazid. Postgrad Med J 66 : 647-649, 1990
- 4) 鈴木信夫, 大野彰二, 竹内靖子ほか : Isoniazid (INH) による薬剤性肺炎の1例. 日胸疾会誌 30 : 1563-1568, 1992
  - 5) 遠藤健夫, 斎藤武文, 中山美香ほか : Isoniazid (INH) による薬剤性肺臓炎の1例. 日呼吸会誌 36 : 100-105, 1998
  - 6) 畠山 忍, 立花昭生, 鈴木和恵ほか : Isoniazid による薬剤性肺炎の1例. 日呼吸会誌 36 : 448-452, 1998
  - 7) 西澤依小, 安井正秀, 山森千裕ほか : 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 42 : 649-654, 2004
  - 8) 佐々木結花 : *Mycobacterium kansasii*. In : 呼吸器感染症2005, 工藤翔二, 武村民子, 江口研二ほか編, 克誠堂出版, 東京, S176-178, 2005
  - 9) American Thoracic Society : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med 156 : S 1-25, 1997
  - 10) 米丸 亮, 川城丈夫 : 非定型抗酸菌症. In : 呼吸器疾患-state of arts 2003-2005. 北村 諭, 福地義之助, 石井芳樹編, 医歯薬出版, 東京, p. 378-381, 2003
  - 11) Griffith DE, Brown-Elliot BA, Wallace RJ Jr : Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease : results of a preliminary study. Clin Infect Dis 37 : 1176-1182, 2003
  - 12) 安井正英, 藤村政樹, 診断-DLST とチャレンジテストの意義, 薬剤による呼吸器障害. 吉沢靖之 編, 克誠堂出版, 東京, p. 16-23, 2005
  - 13) 南須原康行 : 薬剤性肺炎, 呼吸器疾患-state of arts 2003-2005. 北村 諭, 福地義之助, 石井芳樹 編, 医歯薬出版, 東京, p. 460-462, 2003
  - 14) 田村昌士 : 薬剤誘発性肺炎. 内科 Mook 22, 間質性肺炎とその周辺. 三上理一郎 編, 金原出版, 東京, p. 262-270, 1983