

原 著

## 抗結核薬の副作用再検討

—特に、皮膚の座瘡様発疹についての内分泌的アプローチ—

山 中 正 彰 ・ 小 林 武 彦 ・ 桜 井 宏

結核予防会大阪病院

受付 昭和62年7月4日

REVIEW ON SIDE EFFECTS OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS  
—With Special Reference to Endocrinological  
Approach to Acneiform Eruptions on the Skin—

Masaaki YAMANAKA \*, Takehiko KOBAYASHI and Hiroshi SAKURAI

(Received for publication July 4, 1987)

Chronic acneiform eruptions during administration of anti-tuberculosis drugs are found clinically with considerable frequency. In our study, the overall incidence of acneiform eruptions were 19% out of 88 subjects, and observing by sex, 15 out of 70 men (21%) and 2 out of 18 women (11%).

We have investigated, in the present study, the endocrinological changes in relation to chronic acneiform eruptions. Inpatients of our hospital who were given INH were recruited and hormone levels in the blood were determined before and at a certain interval after commencement of treatment with INH.

A total study subjects were 88 consisted of 70 men and 18 women. The hormones tested were progesterone, testosterone and 3 fractions of estrogen taken from the route of sex hormones. At the same time, 2 fractions of 17KS in the urine were analyzed to evaluate the effects on the adrenal.

Testosterone was found to be increased in almost all men at 2 months of INH treatment. As for 3 fractions of estrogen, a distinct increase was observed in estrone and estradiol levels in men compared with those before INH administration. Concerning 2 fractions of 17KS, a significant increase with time in 11-DOXY-17KS was obvious in male patients.

In general, the relation between acneiform eruptions associated with INH treatment and  $VB_6$  has been noticed. From our observations in the present study, as a causative drug of acneiform eruptions accompanied with the treatment of tuberculosis, INH is most suspected. Moreover, it cannot be completely denied that sex hormones such as testosterone, as well as deficiency of  $VB_6$ , nicotinic acid, might be involved in the occurrence of acneiform eruptions.

**Key words** : Acneiform eruptions, 3 fractions  
of estrogen, 2 fractions of 17KS

**キーワードズ** : 座瘡様発疹, エストロゲン3分画, 17  
ケテストロイド2分画

\* From Osaka Hospital of the Japan Antituberculosis Association, Osaka.

## 緒 言

最近、薬物の副作用に関する諸問題は社会的な関心の一つの焦点であり、時には過剰と思われるほどの反応を惹起することが多く、意外な紛糾を招く事態に立ち至ることさえある。薬物を投与する立場にあるものは、このような風潮を良くわきまえて、各種薬物の副作用を熟知し、投薬に当たってはよりいっそう慎重であることが要望されているし、またそれが医師、患者の両者にとって無用な悔いを残さぬためにぜひ必要な事項でもある。

このような観点からすれば、SM, INH, RFPを代表とする抗結核薬は、あらゆる薬物のうちで比較的副作用が多く、ほかに適切な手段がないためにやむなく、何らかの好ましからざる作用をあえて無視して使用継続している事例がしばしば存在する。

SMにおける感音器性難聴, KMの腎障害, RFP, TH, PZAなどの肝障害は、周知の緊急かつ重大な副作用であり、時には患者の生命あるいは社会生活上、致命的であるがために投薬を断念される症例が多い。

これに反して、患者の生命予後に直接関係しない故に無視されがちな副作用の代表的なものとして、皮膚に発現する諸症状をあげることができる。

一般に、SM, RFPなどに起因する発疹は、発症が急であって同時に発熱などの激しい症状を伴うことが多いので看過されることは殆どないが、慢性に経過する発疹は過小に扱われやすい傾向がある。

特に、しばしば遭遇する座瘡様発疹は、INHの関与した結核化学療法の全期間を通じて存在し患者を悩ませることが多大であるにもかかわらず、これを各分野から積極的に検討している文献は比較的少ない。

今回、抗結核薬の副作用を再検討するに当たり、IN

H投与中の座瘡様発疹と、いわゆる尋常性座瘡との間に存在する種々の類似性に着目して、その内分泌的動態との関連性を検索したので報告する。

## 研究方法並びに対象

当院入院患者で抗結核療法を初めて施行される者のうちINH服用者を対象として、その投与前、投与後1カ月目、投与後2カ月目に血液を採取して、プロゲステロン、テストステロン、エストロゲン3分画(エストロン、エストラジオール、エストリオール)の性ホルモン血中濃度を測定し、服薬前後における性ホルモンレベルの変化を比較検討した。

同時に、副腎の関与を調査する目的で、コーチゾールの血中濃度並びに尿中17KS 2分画(11-OXY-17KS, 11-DOXY-17KS)濃度を測定した。

脱落例を除き、追及可能であった症例は男性70名、女性18名の計88名である。年齢構成より見ればおのおの20歳代から70歳代に及んでいるが、その平均は男性48歳、女性49歳とほぼあい等しかった。

## 研究成績

Fig.1に示すように、INH服用2カ月の男性被験者において、そのほぼ全例にテストステロンの増加があり、特に、70%に相当する50例では、投与前値の2倍以上を示す著増が認められた。このテストステロンの増加はFig.2に示すように女性被験者でも同様の傾向が認められたが、男性に比較してその増加率は少なかった。

エストロゲンに関してはFig.3, Fig.4に示すように男性において、E1(エストロン)、E2(エストラジオール)に有意な経時的増加があったが、女性では性周期による変動が著しく定量的検討は不可能であり、また、

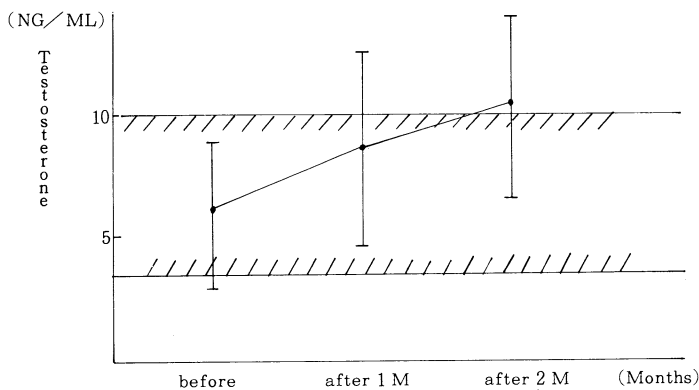


Fig. 1. Change of serum-Testosterone levels before and after Isoniazid administration in male patients.  
(•: mean values, I: standard deviations)

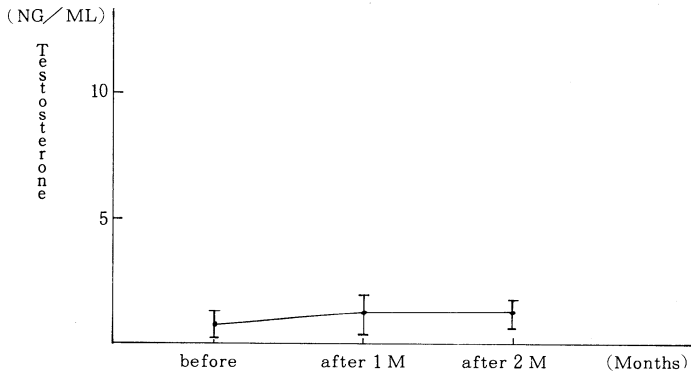


Fig. 2. Change of serum-Testosterone levels before and after Isoniazid administration in female patients. (•: mean values, I: standard deviations)

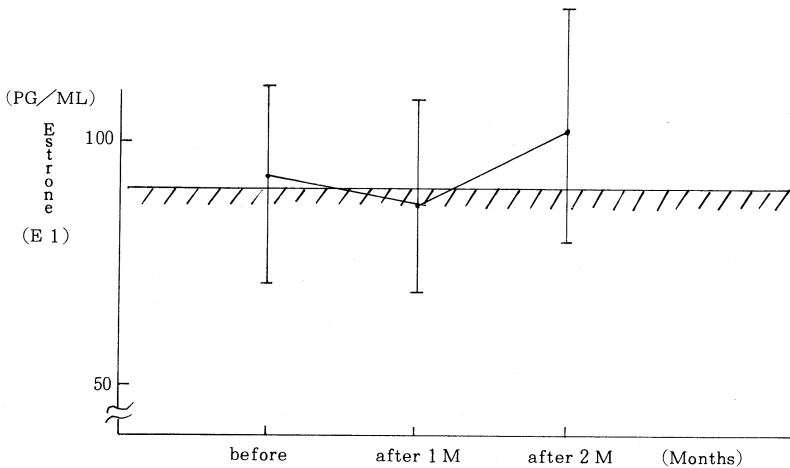


Fig. 3. Change of serum-Estrone levels before and after Isoniazid administration in male patients. (•: mean values, I: standard deviations)

E3 (エストリオール) は極めて微量のために定量的な測定は困難であった。

Fig.5, Fig.6にプロゲステロン, コーチゾールのINH投与前, 投与後1カ月, 投与後2カ月における血中濃度を示したが, ともに有意な変動を認めなかった。

尿中17KSの変動を Fig.7, Fig.8に示したが, 11-OXY-17KSは変化が少なく, 11-DOXY-17KSは男性被験者にて有意な経時的増加を認めた。

なお, 発疹の側より調査すれば, 被験者88名における座瘡様発疹の出現頻度は約19%に見られ, 男性は70名中15名(21%), 女性は18名中2名(11%)と男性優位であったが, 個々の被験者についてみれば, テストステロンの増加の大小と座瘡様発疹の発現には平行的な

関係は認めなかった。

### 考 案

座瘡型発疹を来す薬物については数多くの文献が存在しているが, 利谷<sup>1)</sup>が引用しているように, これを高頻度に見られるものと低頻度に見られるものに分類して記述した谷奥ら<sup>2)</sup>の表に従えば(表), 抗結核薬としてはINHが他を圧して高頻度であることは臨床的にも首肯せられるところである。さらに, 外国の例を見ると Holldiness<sup>3)</sup>は座瘡様発疹を来す抗結核薬としてINH, TH, RFPの3者をあげているが, THで最も多い副作用は胃腸障害並びにGOT, GPTの変化を来す肝障害であって発疹はむしろ稀とされ, かつ, THが単独で使用

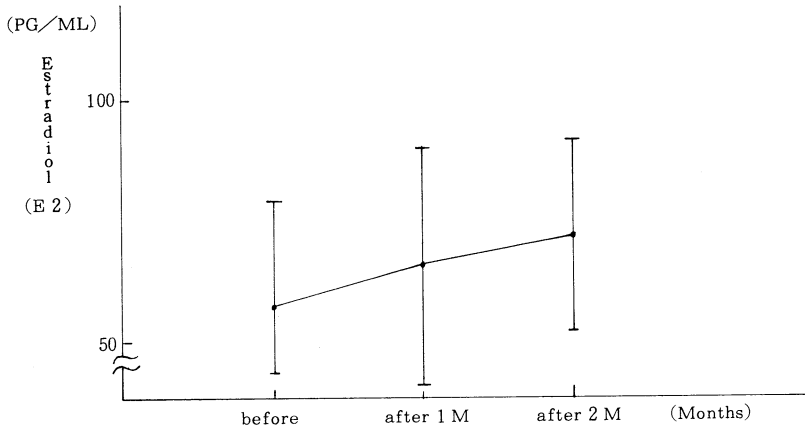


Fig. 4. Change of serum-Estradiol levels before and after Isoniazid administration in male patients.

(.: mean values, I: standard deviations)

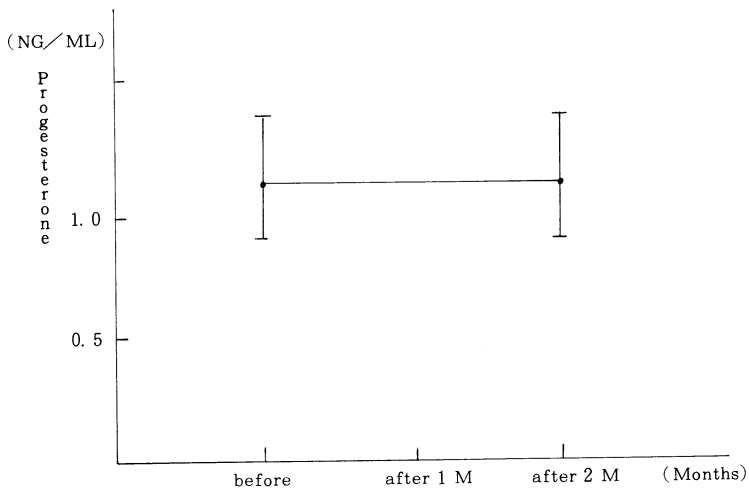


Fig. 5. Change of serum-Progesterone levels before and after Isoniazid administration in male patients.

(.: mean values, I: standard deviations)

されることは殆どなく、INHとの併用が普通であるためTHによる座瘡様発疹の頻度は少ないと考える。

PASについても、THと同様の考え方が可能である。

RFPに関しては、紅斑、水泡の報告が多く、しかも人種による差異が著しく、座瘡様発疹についてはアフリカ人を対象とした文献しか存在しないようである。

INHによる座瘡様発疹はこれらと異なって、臨床的に古くから知られているところであって、Berestone<sup>4)</sup>はPAS+INH療法中の2600人中16%に顔面並びに胸、背、肩部を主とした軀幹に年齢に関係しない座瘡様発疹を報告した。

また、1973年Cohen<sup>5)</sup>は、INH療法中に生じた座

瘡様発疹の7例を報告し、その診断基準として、かなりの年輩で現在も過去も尋常性座瘡の既往がない人に突然に発症し、病巣が湿疹様で、かつ広範である場合、INH座瘡の疑いが濃厚であるとしたりした。

尋常性座瘡という面から見れば、高安<sup>6)</sup>は皮脂腺が主として男性ホルモンの支配を強く受け、女性ホルモン、副腎皮質ホルモンは生理的には皮脂腺に影響がなく、座瘡を生じる皮脂腺は男性ホルモンの標的器官であるとし、アンドロゲン受容体の存在から、座瘡患者の皮脂腺が正常対照群に比してアンドロゲン感受性が高いことが代謝面から捉えられる可能性について論及している。

清水<sup>7)</sup>は、男性座瘡患者のテストステロン血中濃度

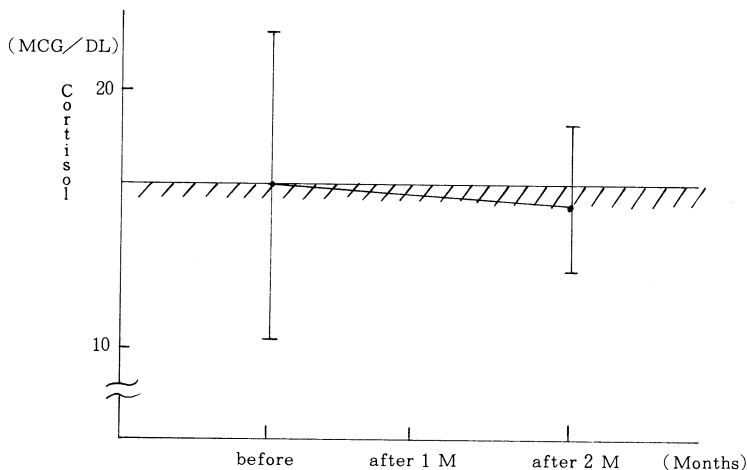


Fig. 6. Change of serum-Cortisol levels before and after Isoniazid administration in male patients.

(•: mean values, I: standard deviations)

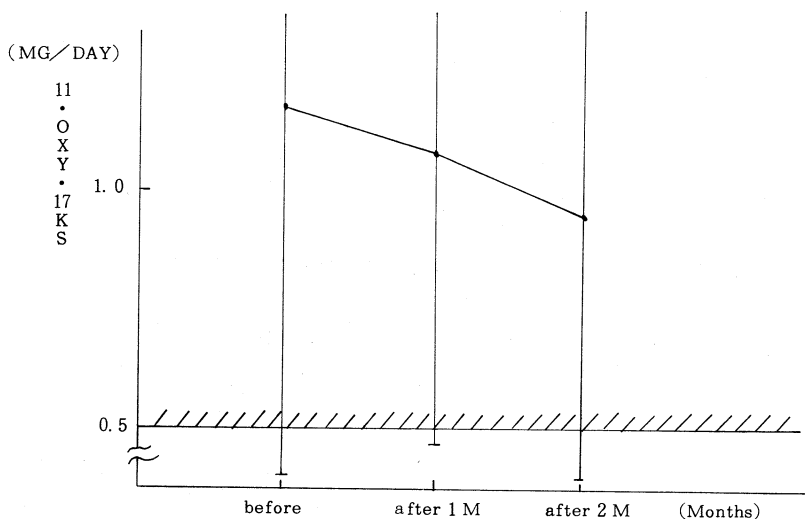


Fig. 7. Change of urine-11-OXY-17KS levels before and after Isoniazid administrations in male patients.

(•: mean values, I: standard deviations)

が正常対照と変わらないという Pochi ら<sup>8)</sup>の文献を引用しながらも、血中17- $\beta$ -estradiol, estrone 濃度の高いことを指摘し、アンドロゲン投与は明らかに皮脂腺の分泌を刺激すると述べ、更に、個々の症例において座瘡が発現するかどうかは皮脂腺の血中ホルモンに対する感受性の差であると記載した。

Shalita<sup>9)</sup>は、座瘡患者、特に重症の nodulocystic form では血清中の androgen level が増加しているとして、男性、女性の両群とも正常群に比較してグロブリン結合型の性ホルモン減少が見られ、遊離テストステロ

ン高値になることを明らかにした。

INH 座瘡の発生機序については古くから中毒説が有力であって、INH の化学構造がニコチン酸及び VB<sub>6</sub> であるピリドキシリンと相互移行するピリドキサミンと構造上類似しているために拮抗剤として働いて、その両者の欠乏を来した結果、皮脂腺の機能不全を招き脂漏性皮膚炎を発病するとされていて INH による副作用軽減の目的で VB<sub>6</sub> の臨床応用が一般的である。

INH 投与による末梢神経炎の防止に関する Snider<sup>10)</sup>の研究もまた、この VB<sub>6</sub> 拮抗作用に基づくものであ

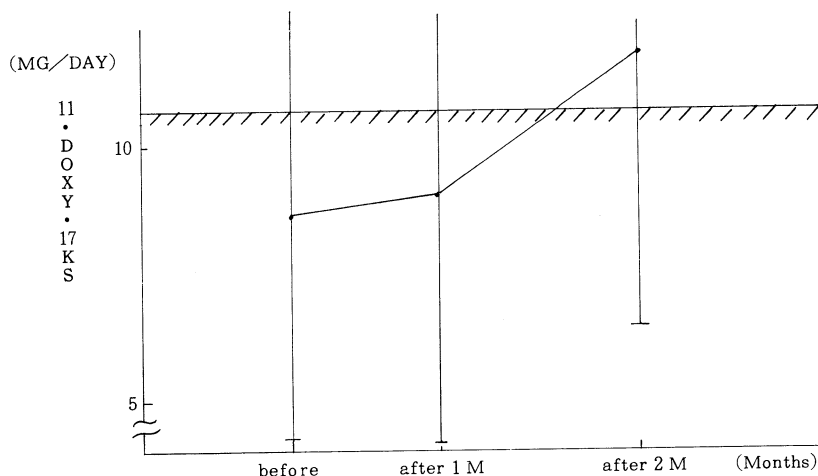


Fig. 8. Change of urine 11-DOXY-17KS levels before and after Isoniazid administration in male patients.  
(.: mean values, I: standard deviations)

るが、座瘡に関しては必ずしも明らかなものはない。

Girling<sup>11)</sup>はINHの肝障害について述べ、その機序を薬物毒性によるよりもその代謝に関係しているとしたが、Powell-Jacksonら<sup>12)</sup>がラット及びマウスを用いてINH代謝物であるacetylhydrazineが肝のmicrosome metabolismに及ぼす影響を測定した研究では、INHをあらかじめ投与したラットは対照群に比較してtestosterone-16 $\alpha$ -hydroxylase活性の減少があり、マウスではtestosterone-7 $\alpha$ -hydroxy-

lase活性の低下があると報告されていて、この結果としてテストステロンが増加するのではないかと考えられる。

これらの記述と今回の成績を組合せて推論を加えると、結核化学療法中に発症する座瘡様発疹の原因薬物としては、やはりINHが最も疑わしく、かつ、その発生には従来述べられてきた中毒説以外に性ホルモンを中心とした内分泌の影響が存在している可能性を示唆するものと考えられる。

INHが何らかの形でテストステロンの増加に関与しているならば、特に、幼年、成長期に施行されているINHの予防内服が副作用の面から見た場合、全く無害と言い切れるかどうか危惧なしとはできない。

このような観点より、INHを中心とする抗結核薬のホルモン動態への影響について、ひきつづき探索をつづける予定である。

## 総括

INH療法中に発症する座瘡様発疹が、尋常性座瘡に類似していることに着目して投与前後における血中ホルモン濃度を性ホルモンを中心として測定し、その変動について文献的考察を加えて検討した。

INH服用2カ月の男性において、そのほぼ全例にテストステロンの顕著な増加変動を認め、エストロゲンに関しても男性でE<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>に経時的増加を認めた。

プロゲステロン、コーチゾールについては変動がなかった。また、尿中11-OXY-17KSは変化せず、11-DOXY-17KSは有意に増加した。

以上の結果よりINHの座瘡様発疹は副腎系の影響は

### 表 座瘡型薬疹の原因薬剤

A: 高頻度に見られるもの  
B: 低頻度に見られるもの

- 
- A: 副腎皮質ホルモン, ACTH  
ヨード製剤, ブローム製剤  
イソニアジッド
- B: アンタビュース, アンドロゲン,  
エチオナマイド, 経口避妊薬  
シアノコバラミン (VB<sub>12</sub>)  
スコボラミン, 蛋白同化ホルモン  
チオセミカルバゾン  
チオアセタゾン, トリメサジオン  
テストステロン (女性のみ)  
ビタミンA, ビタミンD, B SP  
パス, ヒダントイン系薬剤  
フェノチアジン, フェノバルビタール  
プロチオナミド, 抱水クロラル  
有機クロール製剤, 弗素製剤  
テトラサイクリン系薬剤
-

少なく、性ホルモンが何らかの形で関与している可能性が示唆された。

### 謝 辞

御推薦を賜りました国立療養所西新潟病院院長・橋本正先生に深謝致します。

なお、本論文の要旨は、第62回日本結核病学会総会において発表した。

### 文 献

- 1) 利谷昭治：座瘡型薬疹，皮膚臨床 23(6)特：21；579, 1981.
- 2) 谷奥喜平編：単純化学物質と皮膚障害—薬疹・接触皮膚炎を中心として—，金原出版，1978.
- 3) Holldiness, Mack R. : Adverse Cutaneous Reactions to Antituberculosis Drugs, *Int Journal Dermat*, 24 : 280, 1985.
- 4) Bereston, E.S. : Reaction to Antituberculosis drugs, *J Invest Dermatol*, 33 : 427, 1959.
- 5) Cohen, L. K. et al. : Isoniazid-Induced Acne and Pellagra, *Arch Dermatol*, 109 : 377, 1974.
- 6) 高安 進：座瘡と内分泌，皮膚臨床 23(6)特：21；515, 1981.
- 7) 清水直容：座瘡を伴う内分泌疾患，皮膚病診療：1(4)；337, 1979.
- 8) Pochi, P. E. et al. : Plasma Testosterone and Estrogen Levels, Urine Testosterone Excretion, and Sebum Production in Males with Acne Vulgaris, *J Clin End*, 25 : 1660, 1965.
- 9) Shalita, A. R. et al. : Acne, *J Am Acad Dermat*, 11 : 957, 1984.
- 10) Snider, D. E. : Pyridoxine Supplementation During Isoniazid Therapy, *Tuberc*, 61 : 191, 1980.
- 11) Girling D. J. : Adverse Effects of Antituberculosis Drugs, *Drugs*, 23 : 56, 1982.
- 12) Powell-Jackson, P. R. et al. : Effect of Isoniazid Administration Selected Rat and Mouse Hepatic Microsomal Mixed-Function Oxidase and *In Vitro* <sup>14</sup>C Acetylhydrazine-Driven Covalent Binding, *Bioch Pharmacol*, 31, 24 : 4031, 1982.