症例報告

抗結核薬による発熱の3症例

伊藤　隆・山岸文雄・鈴木公典
村木憲子・庵原昭一

国立療養所千葉東病院呼吸器科

受付　昭和63年1月18日

THREE CASES WITH PYREXIA CAUSED BY ANTI-TUBERCULOUS DRUGS

Takashi ITO*, Fumio YAMAGISHI, Kiminori SUZUKI,
Noriko MURAKI and Shoichi IHARA

(Received for publication January 18, 1988)

A Report was made on 3 cases developed pyrexia due to anti-tuberculous drugs.

First case was a male aged 23 and diagnosed as miliary tuberculosis complicated with acute respiratory failure. Pyrexia occurred on the 14th day of drug administration. Rifampicin positivity was found at lymphocyte stimulating test, and as a result of discontinuing the administration, the fever was broken.

Second case was a male aged 22 and diagnosed as pulmonary tuberculosis complicated with dyspnea. Pyrexia occurred on the 24th day of drug administration. Streptomycin positivity was seen at lymphocyte stimulating test.

Third case was a male aged 22 and diagnosed as pulmonary tuberculosis. As a result of changing chemotherapy regimen to that containing PAS at 3 months after starting therapy, pyrexia occurred on the 13th day after changing the regimen. The fever was alleviated by discontinuing the administration only PAS.

Key words : Tuberculostat, Lymphocyte stimulating test, Fever

キーワーズ：抗結核薬，リンパ球刺激試験，発熱

はじめに

抗結核薬アレルギーによる発熱は，その診断が遅れれば重篤な病態に陥ることもあり，また他疾患の合併の有無など，鑑別診断上も重要な問題である。

我々は最近結核の治療経過中に高熱を呈した症例を3例経験し，抗結核薬アレルギーが疑われたので，若干の文献的考察を加え報告する。

症　例

症　例1[1)]；23歳男性，会社員。

主　訴；発熱。

家族歴；特記すべきことなし。

既往歴；小学校1年生時のツ反強陽性。

現病歴；昭和60年11月15日検診にて両側胸水貯留を指摘され，11月27日某病院に入院した。入院後37℃

* From the Division of Thoracic Disease, the National Chiba-Higashi Hospital, Chiba 280 Japan.

台の発熱が持続し，副腎皮質ホルモン剤のみ投与された。昭和61年1月上旬より呼吸困難出現した。1月15日初めて，INH，SM，RFPの投与が開始されたが，1月18日呼吸不全悪化し，人工呼吸器装着された。1月29日肝機能障害が出現し，RFP中止された。2月1日胸水結核菌培養陽性が判明し，3月13日全身状態の改善が認められ，当院に転院となった。

入院時現症；意識清明，身長183 cm，体重59 kg，体温37.3℃，血圧152/88 mmHg，脈拍毎分90。栄養状態不良で，副腎皮質ホルモン剤の長期投与による満月様顔貌を認めた。貧血，黄疸，リンパ節の腫脹なく，胸部理学的所見も異常なかった。

入院時検査成績；白血球数9200/mm^{3}と増加，赤沈1時間値40 mmと中等度亢進，CRP 10.4 mg/dlと上昇。動脈血ガスではpH 7.416，Pa_{CO_2} 37.4 mmHg，Pa_{O_2} 73 mmHgと低酸素血症を認めた。喀痰結核菌塗抹検査陰性であった。

入院時胸部X線写真（写真1）；肺門からの放射状陰影，全肺野に小結節性陰影とその癒合像を認めた。

3月14日より，SM，INH，EB，RFPを投与した。前病院より投与していた副腎皮質ホルモン剤は当院転院後漸減し，3月28日投与を中止したが，この頃より38℃を超える発熱が出現した（図1）。ステロイド離脱症候群を疑い，4月9日より副腎皮質ホルモン剤を再投与したが，解熱傾向はみられなかった。12日RFPのみを中止したところ，その日より解熱した。リンパ球刺激試験ではRFPのみが陽性を示し（RFP 1098 cpm；control 509 cpm），発熱の原因はRFPによるアレルギーと考えられた。

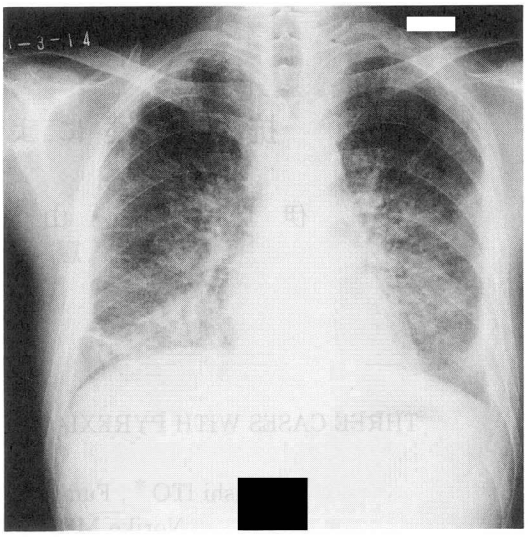


写真1　入院時胸部X線写真（症例1）

本症例にはその後，INH，EB，SMの投与を続けたが，経過は良好で8月30日退院した。

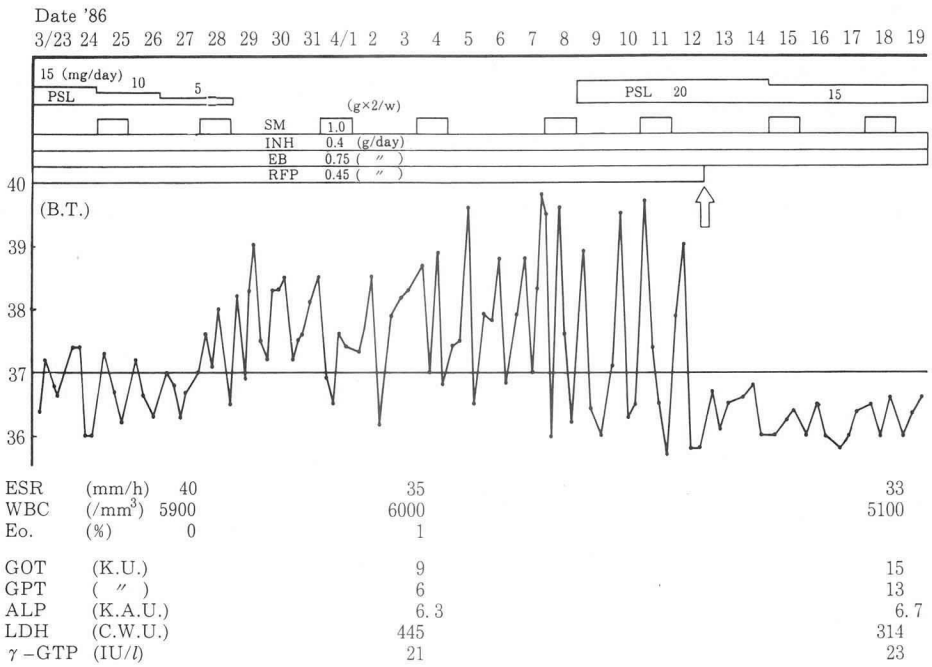


図1　臨床経過（症例1）

症例2；28歳男性，パチンコ屋店員。

主　訴；息切れ。

既往歴及び家族歴；特記すべきことなし。

現病歴；昭和61年7月頃より発汗と熱感を時々自覚したが放置した。12月中旬，軽い労作にても息切れが出現。昭和62年1月2日より，息切れと全身倦怠感のためほぼ一日中寝たきりとなった。1月20日初めて近医受診し肺結核を疑われ，1月21日当院に入院となった。

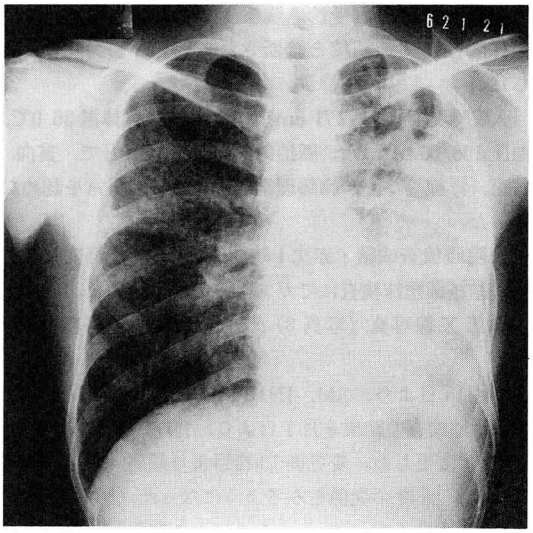


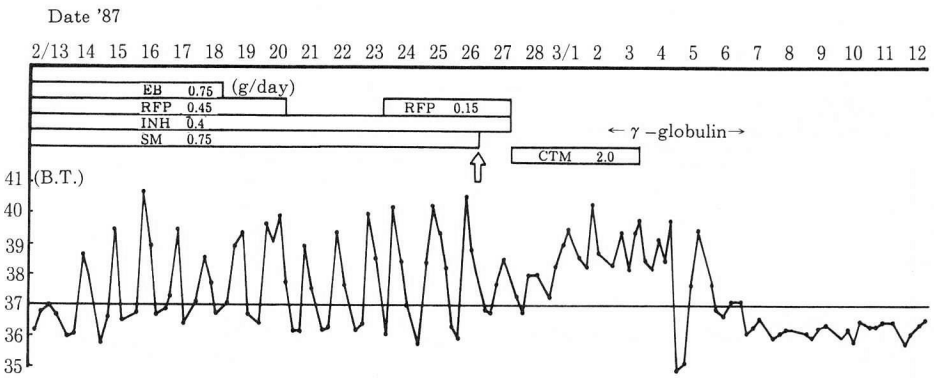
写真2　入院時胸部X線写真（症例2）

入院時現症；身長165 cm，体重46 kg，栄養状態不良。体温40.5℃，血圧84/52 mmHg，脈拍毎分72。顔色不良で，全身に著明な発汗を認めた。貧血，黄疸，浮腫はない。胸部理学的所見にても異常を認めなかった。

入院時検査成績；赤沈1時間33 mm，CRP 7.0 mg/dl と中等度上昇，生化学検査では，TP 6.0 g/dl と低下，LDH 1100 C. W. U. 以上，GOT 62 K. U. と上昇。動脈血ガス分析では，経鼻カニューレ毎分1.5 l にて pH 7.591，Pa_{CO_2} 36.9 mmHg，Pa_{O_2} 58.1 mmHg と高度の低酸素血症を認めた。喀痰結核菌塗抹検査にてガフキー2号を認めた。

胸部X線写真（写真2）；右肺はび漫性に粒状陰影を認め，左肺には浸出性陰影と空洞を，また胸水貯留も認めた。

入院日より，EB，RFP，INH，SM を開始したところ，翌日より平熱となり低酸素血症の改善も徐々に得られ，以後順調に経過した。2月14日より38℃から40℃に発熱（図2）。頭痛，悪寒とともに，激しい掻痒感を伴った発疹が全身に出現した。薬剤アレルギーを疑い，2月18日にEB，2月20日にRFPをそれぞれ中止したが，熱型に変化はみられなかった。2月26日にSM中止し一時解熱傾向がみられたが，3月1日より39℃を超える発熱が出現し，更に高度の肝機能異常を呈した。3月6日輸液製剤以外のすべての薬剤を中止したところ解熱した。



WBC	(/mm³)		9200	9700	12700	14400	17700	8800
Eo.	(%)		7	10	41	22	48	6
GOT	(K.U.)	73	58			568	505	800<
GPT	(〃)	87	58			488	422	671
ALP	(K.A.U.)	23.1	25.2			28.9	27.0	33.2
LDH	(C.W.U.)	593	607			1060	1051	1062
LAP	(G.R.U.)	297	297			295	272	303
γ-GTP	(IU/l)	117	94			70	60	73
T-Bil	(mg/dl)	1.0	0.5			5.6	6.3	5.7

図2　臨床経過（症例2）

リンパ球刺激試験ではSMのみが陽性であった（SM 1472 cpm；control 445 cpm）。本症例の発熱の原因は，SMによるアレルギーで，これに一時細菌感染合併も疑われて使用したセフォチアムによると思われる肝機能障害が加わったものと考えられた。

本症例はその後肝機能障害も改善し，INH，EB，RFPにて経過良好で，8月15日退院した。

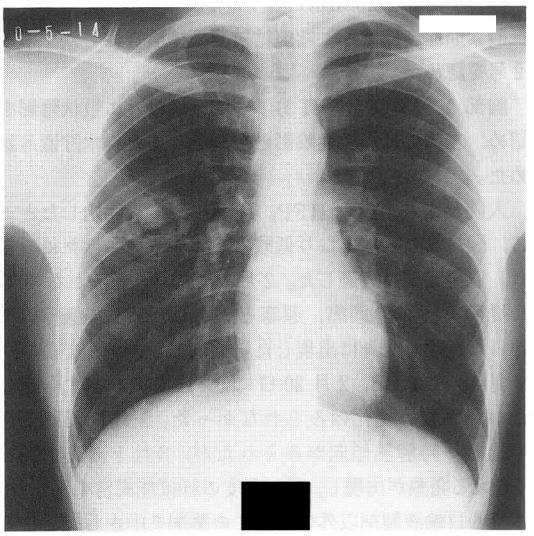


写真3　入院時胸部X線写真（症例3）

症例3；22歳男性，船員。

主　訴；咳嗽

既往歴；2歳時クローン病にて手術。12歳時左鎖骨骨折。

家族歴；特記すべき事なし。

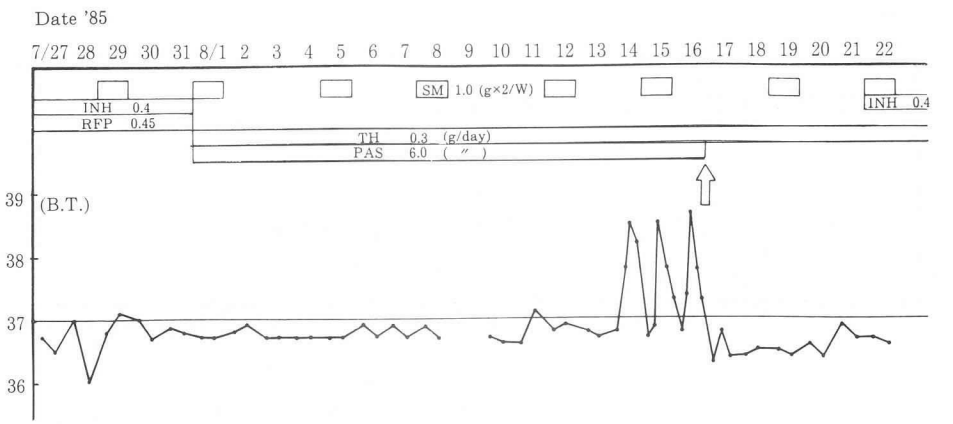
現病歴；昭和60年1月上旬より咳嗽と熱感を自覚。2月中旬検診にて胸部異常陰影を指摘された。近医にて肺炎として内服薬の投与を受けたが，咳嗽は持続した。4月30日某病院受診し，肺結核の疑いにて某大学病院呼吸器内科を紹介され受診。胸部X線写真及び喀痰結核菌塗抹陽性にて肺結核と診断され，5月14日当院に入院した。

入院時現症；身長171 cm，体重53.7 kg，体温36.0℃，血圧106/60 mmHg，脈拍毎分66。顔色良好で，貧血，黄疸，浮腫等なく，胸部理学的所見にても異常を認めなかった。

入院時検査成績；赤沈1時間値26 mmと軽度亢進。喀痰結核菌塗抹検査にてガフキー2号を認めた。

胸部X線写真（写真3）；右S^6に空洞性病変を認めた。

5月15日より，SM，INH，RFPにて治療開始したが，耐性検査の結果8月1日より，INH，RFPをTH，PAS'に変更した。変更後13日目より頭痛，嘔気，悪寒を訴え，38度の発熱をみるようになった（図3）。16日PASを中止したところ，その日より解熱し，同時に諸症状の軽快をみた。



ESR	(mm/h)		4	1
WBC	(/mm³)	5700	5800	5800
GOT	(K.U.)	13	16	120
GPT	(〃)	10	16	200
ALP	(K.A.U.)	7.3	7.3	8.2
LDH	(C.W.U.)	186	205	273
γ-GTP	(IU/l)	34	37	69

図3　臨床経過（症例3）

その後肝障害のためTHも中止し，INH，RFPを再び投与し，経過良好で10月9日に退院した。

考　察

薬剤による副作用の発生頻度は，報告によれば，全体の約5％といわれ[2]，このうち薬剤アレルギーによるものは副作用全体の6〜10％と考えられている[3]。

しかし，抗結核薬に限って副作用をみると，昭和51年の調査によれば[4]，その発生頻度は約43％と高く，またアレルギー症状は副作用全体の約48％，発熱だけでも9％になる。

最近は活動性肺結核患者数の減少のためか，重篤な合併症でもない限りは，抗結核薬による発熱の報告例は減少している。昭和62年の調査においても[5]，抗結核薬の副作用は約37％で，発熱は副作用全体の約9％で，頻度には大きな変化はないように思われる。

今回の3症例にみられた抗結核薬アレルギーはいずれも遅延型に属すと思われるが，遅延型アレルギーの検査方法には，*in vivo*では貼布試験，*in vitro*ではリンパ球刺激試験，マクロファージ遊走阻止試験，白血球遊走阻止試験がある[6]。後2者は信頼性は高いが，手技が繁雑であり，定量性に欠けるとされる。リンパ球刺激試験の陽性率は報告者により差があるが，北見ら[7]はアレルギー性肝障害の症例（その大部分が遅延型アレルギーを介するとされる）においてchallenge testと比較検討したところ，11例中10例（91％）に結果の一致がみられ，信頼性と定量性において優れていると述べている。抗結核薬による発熱例においても，本法は原因薬剤の診断に極めて有用と考えられる。

また今回の3症例はいずれも20歳代の症例であった。PASによる過敏症（約8割が発熱例）においては，年齢とともに発生率が減少してゆくことは指摘されているが[8]，原因薬剤がSMとRFPの場合についての報告は見当たらない。我が国の報告例から見る限り，SMによる発熱例には比較的若年例が多いが，RFPによるものではむしろ高齢者が多い傾向があるように思われた。しかしRFPが医療の基準に採用されたのは昭和46年であり，活動性結核患者の年齢別有病率の推移をみても[9]，それ以降では高齢者がより多い傾向になっていることは明らかである。抗結核薬アレルギーに対する年齢の影響についてはなお十分な検討が必要と思われる。

以上，抗結核薬アレルギーにより発熱を呈した3症例を報告した。それぞれの原因薬剤は，RFP，SM，PASであり，診断にはリンパ球刺激試験が有用であった。

（本論文の要旨は第111回日本結核病学会関東支部学会にて発表した。）

文　献

1）山岸文雄他：両側胸水貯留にて発症し，副腎皮質ホルモン剤を投与され，粟粒結核による急性呼吸不全に陥った1例，結核，62：655，1987.
2）Lawson, D. H. and Jick, H. : Drug prescribing in hospitals. an international comparison, Am J Public Health, 66 : 644, 1976.
3）DeSwarte, R. D. : Drug allergy. Allegic Diseases : Diagnosis and Management, ed. by R. Paterson, Lippincott, Philadelphia, 2nd Ed, p452, 1980.
4）相沢春海他：抗結核剤の副作用について，結核，52：229，1977.
5）尾仲章男：過敏症など，結核，62：126，1987.
6）浪久利彦他：薬剤アレルギー検査法，診断と治療，67：1747，1979.
7）北見啓之他：リンパ球を用いた薬剤アレルギーの診断，臨床免疫，15：727，1983.
8）村中正治他：パス過敏症に関する研究，アレルギー，13：445，1964.
9）村中俊明：昭和44年結核実態調査，結核，44：325，1969.