

症例報告

INH, IHMS 投与により, ミオクローヌスおよびクインケの
浮腫を呈した結核性胸膜炎の1例

矢木 晋・守屋 修・中島 正光
梅木 茂宣・日野 二郎・副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科

受付 昭和63年9月28日

A CASE OF TUBERCULOUS PLEURISY ASSOCIATED WITH MYOCLONUS
AND QUINCKE'S EDEMA DUE TO ISONIAZID AND ISONIAZID
SODIUM METHANESULFONATE

Susumu YAGI*, Osamu MORIYA, Masamitsu NAKAJIMA,
Shigenobu UMEKI, Jiro HINO and Rinzo SOEJIMA

(Received for publication September 28, 1988)

A case of tuberculous pleurisy associated with myoclonus and Quincke's edema due to isoniazid (INH) and isoniazid sodium methanesulfonate (IHMS) was reported.

A 75-year-old man was admitted to our division because of chest discomfort and the left chest pain of one month's duration. A conventional chest rentgenogram revealed pleural effusion in the left thoracic cavity. The pleural specimen obtained from the left parietal pleura revealed caseating granuloma. Myoclonus suddenly appeared two months after the administration of antituberculous drugs for tuberculous pleurisy. Therefore, INH was discontinued. Three days later the patient's myoclonus disappeared and nine days later IHMS was newly administered. The patient abruptly developed myoclonus and Quincke's edema. IHMS was discontinued and 30 mg of prednisolone was simultaneously given. Two days later myoclonus disappeared and two days more later Quincke's edema was improved. The lymphocyte stimulation test using IHMS was positive. At that time, levels of serum vitamin B₆ were within normal levels. These results suggest that myoclonus may result from epileptogenic action caused by INH or IHMS, and Quincke's edema may result from hypersensitive reaction associated with IHMS.

Key words : Isoniazid (INH), Tuberculous pleurisy, Myoclonus, Quincke's edema, Drug lymphocyte stimulation test (DLST)

キーワード : イソニアジド, 結核性胸膜炎, ミオクローヌス, クインケの浮腫, 薬剤リンパ球刺激試験

* From the Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima Kurashiki, Okayama 701-01 Japan.

はじめに

イソニアジド系化合物は、有効な抗結核薬として現在も広く使用されている。その副作用としては、末梢神経炎、肝障害などがよく知られているが、過敏反応や中枢神経系の障害に関するものも、少なからず認める。特に中枢神経系の障害は大発作、ミオクローヌス、めまい、運動失調、一過性の記憶喪失など多彩な症状を呈するため、ときに神経疾患として扱われてしまうこともある。

私どもは前立腺癌治療後に結核性胸膜炎を発症し、抗結核薬の投与中イソニアジド系化合物により、ミオクローヌスおよびクインケの浮腫を来した1例を経験したので報告する。

症 例

症例は75歳の男性で、既往歴および家族歴としては特記すべきことはない。現病歴としては、昭和59年8月に当院泌尿器科にて前立腺癌 (stage C) と診断され、70 Gy の放射線療法と Estramustine phosphate 560 mg/日の投与により一応の改善を認め、昭和59年12月より外来にて経過観察されていた。ところが昭和60年3月頃より左胸部痛、胸部圧迫感が出現し、以後症状

は持続した。4月17日の定期検診時の胸部 X 線検査において左胸水貯留を指摘され、同日精査目的に入院した。

入院時の理学所見では、軽度の貧血を認めたが、発熱、黄疸、浮腫なく、頸部、腋窩のリンパ節も触知しなかった。胸部打聴診では左肩甲骨下部は打診上濁音を呈し、また聴診では呼吸音の減弱を認めた。心音は純、腹部も平坦で肝脾腫なく、神経学的所見にも異常は認めなかった。

入院時の主な検査成績を表1に示した。白血球数は $8200/\mu\text{l}$ であったが、好中球は88%を占め、赤沈1時間値 92 mm, CRP 5.0 mg/dl と炎症所見を認めた。昭和59年8月には陰性であったツ反反応は、 $3 \times 3/25 \times 17$ と中等度陽性を示したが、喀痰抗酸菌検査は陰性で、そのほか血液生化学検査、電解質検査、尿検査ならびに心電図検査等に特記すべき異常はなかった。入院時の胸部 X 線正面像 (図1) では左胸部の胸水貯留を認めたが、他に明らかな肺内病変は認めなかった。直ちに胸腔穿刺を施行したところ、胸水は黄色の滲出液で細胞診は class II, 抗酸菌検査も塗抹陰性であったが、細胞分類ではリンパ球が91%を占め、また糖値は 19 mg/dl と低下、ADA 値は 104.9 U/L と高値を呈した。同時に施行した胸膜生検では乾酪壊死を伴った肉芽腫を認め

表1 入院時検査成績

| | | | |
|--------------|--------------------------------|----------------------|---------------------------|
| CBC | | ESR | 92mm/hr |
| WBC | 8200/ μl | CRP | 5.0mg/dl |
| N. Band | 12% | CEA | 1.8ng/ml |
| N. Seg. | 76% | PAP | 1.2ng/ml |
| Eo | 2% | Mineral, Urinalysis: | WNL |
| Mo | 3% | PPD test | $3 \times 3/25 \times 17$ |
| Lym | 7% | Sputum AFB | (-) |
| RBC | $366 \times 10^4/\mu\text{l}$ | Pleural effusion | appearance: yellowish |
| Hb | 11.6 g/dl | | spec. gravity 1.028 |
| Hb | 35.6% | | Rivalta (+) |
| Plat. | $21.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ | | cell Lym. 91% |
| Chemical | | | Neut. 9% |
| SP | 7.5g/dl | Cytology | class II |
| A/G | 0.92 | AFB | (-) |
| Bil(T) | 0.4mg/dl | Protein | 4.2g/dl |
| Alp | 63 IU/L | Sug. | 19mg/dl |
| ChE | 112 IU/dl | LDH | 348 IU/L |
| γ GTP | 16 IU/L | CEA | 1.3ng/ml |
| GPT | 17 IU/L | ADA | 104.6 U/L |
| GOT | 17 IU/L | | |
| Crn | 0.9mg/dl | | |
| BUN | 13mg/dl | | |
| UrA | 4.1mg/dl | | |
| Amy | 279 IU/L | | |

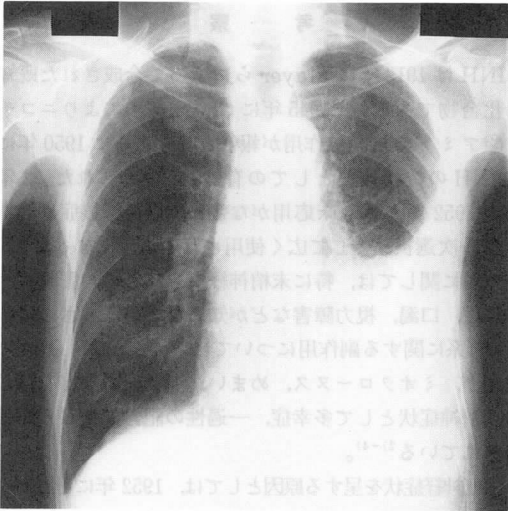


図1 入院時胸部X線正面像：左側胸水貯留を認める。

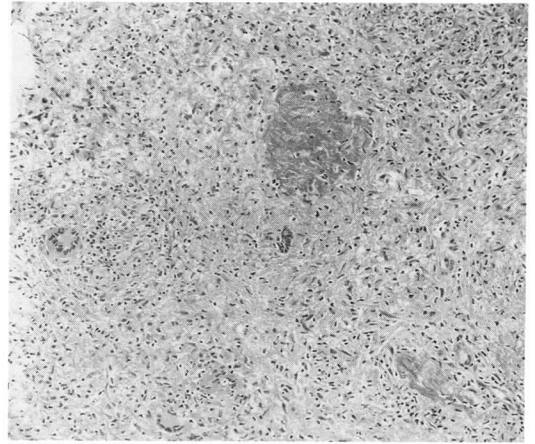


図2 胸膜生検組織像：乾酪壊死を伴った肉芽腫を認める。

(図2)、抗酸菌染色でも抗酸菌が証明され結核性胸膜炎と診断した。

結核性胸膜炎と診断後、経過表(図3)のごとく、S₂HRによる治療を開始した。約3週後にRFPによると思われる肝機能障害が出現したため、RFPの投与は中止し、6月10日よりEBに変更投与した。ところが6月17日よりミオクローヌスの出現を認め、同日の表面筋電図においても、involuntary movementを呈し、durationは非常に短くミオクローヌスに相当する

ものであった(図4)。以後症状の増悪を認めたため、INHの副作用の可能性を考え6月19日にてINHを中止した。3日後にはミオクローヌスは消失したため、6月28日よりINHのメタンスルホン酸誘導体であるIHMS 0.6g/日に変更投与した。しかし7月3日より再度ミオクローヌスが出現し、クインケの浮腫も認めた。直ちにIHMSの投与を中止するとともに、浮腫に対しプレドニゾン 30mg/日よりの投与を開始したところ、2日後にはミオクローヌスは消失しクインケの浮腫も4

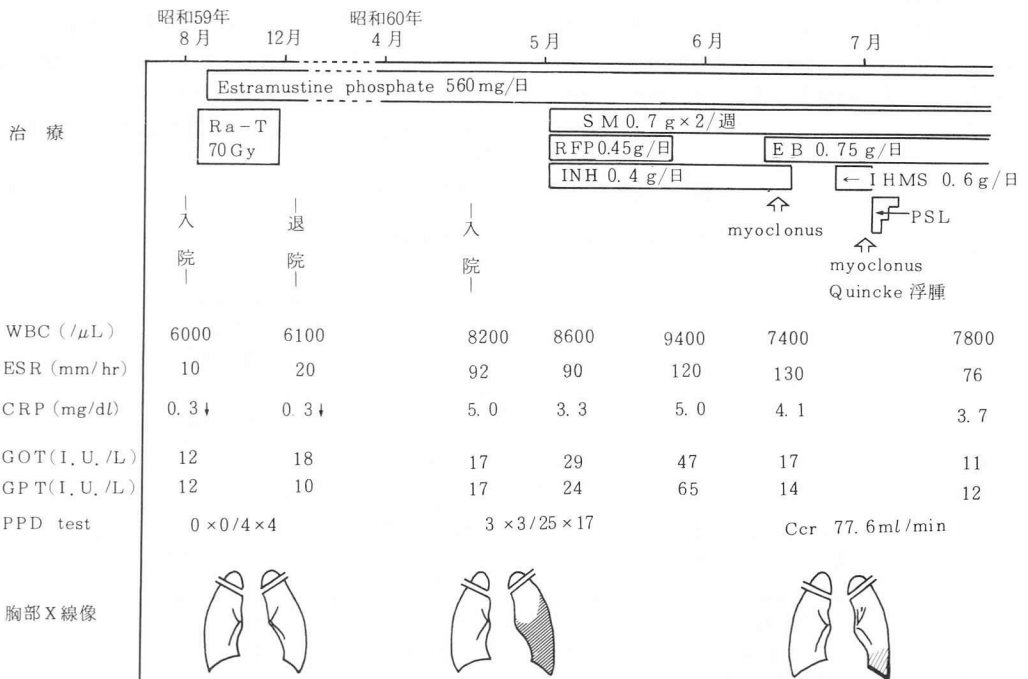


図3 臨床経過



図4 ミオクローヌス出現時の表面筋電図

日後には改善した。

INH 投与により体内のビタミン B₆ が不足することは周知の事実である。INH とミオクローヌスとの関係を見るため、2 回のミオクローヌス出現時に血清中のビタミン B₆ を測定したが、いずれも正常範囲であった。次にクインケの浮腫については、本症状が IHMS 投与の開始後に出現したことより、薬剤誘起性と考え薬剤リンパ球刺激試験を施行した。その結果、IHMS において Stimulation Index が 447% と陽性結果を示し(表 2)、IHMS によるアレルギー反応のためクインケの浮腫が出現したものと考えられた。さらにミオクローヌスもイソニアジド系化合物による副作用と考えられたため、以後の治療は SM、EB のみとした。

その後胸水の抗酸菌培養からも抗酸菌を検出し、ナイアシンテスト陽性にて結核菌と同定された。また治療の経過は SM を 6 カ月間、EB を 10 カ月間投与し、昭和 61 年 3 月をもって抗結核薬を中止したが、現在も再発なく経過中である。

考 察

INH は 1912 年に Mayer らによって合成された既知の化合物であるが、1945 年に Chorine らによりニコチン酸アミドの抗結核作用が報告され、さらに 1950 年には INH の抗結核薬としての有効性が認められた。2 年後の 1952 年より臨床応用がなされ、以後結核症に対する第一次選択薬として広く使用されるようになった¹⁾。副作用に関しては、特に末梢神経炎をはじめ、肝障害、過敏症、口渇、視力障害などが知られている。さらに中枢神経系に関する副作用については、頻度は低いものの、大発作、ミオクローヌス、めまい、運動失調などをはじめ、精神症状として多幸症、一過性の記憶喪失などが報告されている^{2)~4)}。

中枢神経症状を呈する原因としては、1952 年に Howell が猿の大脳皮質へ semicarbazide を直接投与したところ、その部位にて脳波上 spike discharge を認め、さらには全身痙攣を呈したことを報告し、また Simon⁵⁾ も痙攣誘発作用を報告しており、INH そのものが direct epileptogenic action を有していることが知られている。この機序とし Wood ら⁶⁾ は、INH がグルタミン酸脱炭酸酵素を抑制するため γ-アミノ酪酸 (GABA) を減少させ、これが痙攣を誘発する一因であると報告している。ところで INH はビタミン B₆ の阻害作用を有しているが、GABA 生成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素と GABA 分解酵素である GABA アミノ基転移酵素は、いずれもビタミン B₆ を補酵素としている。また INH はビタミン B₆ の排泄を早めるため、ビタミン B₆ の欠乏を来し GABA 生成を阻害し、痙攣を引き起こすといわれているものの、一方 Perry ら⁷⁾⁸⁾ は、INH が脳では主にアミノ基転移反応を阻害して GABA 濃度

表 2 血清ビタミン B₆ 濃度と DLST 結果

Myoclonus 出現時の Vit. B₆ 測定 (HPLC 法)

| | 6/19 | 7/3 | (8pm) |
|-----------------------------|------|------|-------|
| Vit. B ₆ (Total) | 51.1 | 16.4 | ng/ml |
| PAM | 0.9 | 1.6 | ng/ml |
| PAL | 48.3 | 13.3 | ng/ml |
| PIN | 1.9 | 1.5 | ng/ml |

Vit. B₆ (T) : 15.3 ~ 56.0 ng/ml

Myoclonus 再出現および Quincke の浮腫出現後の DLST 結果

| | 測定値 | control | S. I. |
|------|---------|---------|-------|
| INH | 308 cpm | 158 cpm | 194% |
| IHMS | 617 cpm | 138 cpm | 447% |

判定基準 : S. I. 陽性 200% 以上

を増加させることを報告しており、この原因をGABAのみで説明することは難しいと思われた。

本例においては十分なビタミンB₆の投与が行われており、さらにミオクローヌ出現時に測定したビタミンB₆の血中濃度は共に正常であったことより、ビタミンB₆が発症に関係している可能性は極めて低いと考えられた。INHの血中濃度は経口投与後1~2時間でピークに達し、肝臓でアセチル化を受けて、24時間で約50~70%が尿中へ排泄され、INHの代謝に関して特に日本人では迅速代謝型が多いとされている。しかし血中濃度測定ができなかったため推測の域を脱しないが、発症時期、IHMS投与時の再発期間、さらには薬剤中止により2~3日にて消失したことなどからは、血中濃度の上昇をきたし、イソニアジド系化合物そのもののdirect epileptogenic actionにより、ミオクローヌが発症した可能性を強く示唆させた。

次にイソニアジド系化合物の副作用として、紅潮、発疹、クインケの浮腫などの過敏症が知られている²⁾。クインケの浮腫は血管神経性浮腫ともいわれ、その機序はアレルギー性蕁麻疹と同等であり、原因の一つとして薬剤により生ずることが知られている⁹⁾。さらにアトピー性アレルギーの患者などのリンパ球は抗原と接触すると芽球化を起し、I型とIV型の反応が同時に起こることはむしろ普通のこととされていることより¹⁰⁾、原因薬剤を推定するための一手段としてIV型アレルギーの指標とされている薬剤リンパ球刺激試験を施行した。本例においてはIHMSの投与開始後に出現しており、薬剤リンパ球刺激試験においてもIHMSに対するStimulation Indexが447%と極めて高く、明らかな陽性を示したことからも、クインケの浮腫の原因はIHMSによる過敏反応と考えられた。

ところでイソニアジド系化合物による副作用の発現率は、他の抗結核薬に比べ大変低く安全性の高い薬剤ではあるが²⁾¹¹⁾、興味あることにアレルギー様症状の発症原因の一つに、食物摂取により起こる可能性がある¹²⁾。たとえば赤身魚肉中には遊離histidineが多量に含まれており、それよりhistamineが生合成される。特にマグロ、サンマなどの魚肉中には3.2~6.4 mg/mlの多量のhistamineが蓄積されており¹³⁾、さらに鮮度の低下によってhistamineが増加し、イソニアジド系化合物のもつmonoamineoxidase (MAO) およびdiamine oxidase (DAO) 阻害作用によりhistamineが組織中に異常に蓄積するために、種々の症状が出現するといわれている。本例においてはクインケの浮腫と摂取食物との関係は明らかではなかったが、イソニアジド系化合物はhistamineのみならずtyramineも増加させ交感神経作用を呈したり、alcohol intoleranceを起こす傾向もあり¹⁴⁾、抗結核療法中に予期せぬ副作用を認

めた時にはイソニアジド系化合物と摂取食物との関連についても検討する必要がある。

おわりに

75歳の男性で前立腺癌の加療、経過観察中に発症した結核性胸膜炎例に対し、抗結核療法を施行したところ、INHおよびIHMSによりミオクローヌおよびクインケの浮腫を呈した1例を報告した。イソニアジド系化合物の副作用としての中枢神経系の障害は、ときに神経疾患として扱われることもあり、抗結核療法施行時には常に考慮することを強調したい。

(本論文の要旨は日本結核病学会中国四国支部会第36回総会にて発表した。)

文 献

- 1) 第七改正 日本薬局方註解 第一部, 南江堂, pp.80~85, 1965.
- 2) Dukes, M. N. G. (中井健五訳): 医薬品の副作用大事典 第9版, 西村書店, pp.525~528, 1982.
- 3) Byrd, C. R. B., Horn, B. R., Solomon, D. A. et al.: Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. Role of biochemical monitoring in 1,000 patients, JAMA, 241: 1239-1241, 1979.
- 4) 日比恵正, 白崎昭一郎: INHの中枢神経系に対する副作用, 診断と治療, 32: 1194~1195, 1957.
- 5) Simon, K.: Die Bedeutung der Krampfwirkung des INH für die Klinik, Beit Kl TbK, 109: 1-7, 1953.
- 6) Wood, J. D., Peesker, S. J.: The role GABA metabolism in the convulsant and anticonvulsant actions of aminooxyacetic acid, J Neurochem, 20: 379-387, 1973.
- 7) Perry, T. L., Hansen, S.: Sustained drug-induced elevation of brain GABA in the rat, J Neurochem, 21: 1167-1175, 1973.
- 8) Perry, T. L., Urquhart, N., Hansen, S.: γ -Aminobutyric acid: Drug-induced elevation in monkey brain, J Neurochem, 23: 443-445, 1974.
- 9) 大河原章, 西山茂夫, 長島正治他: 血管神経性浮腫(Quinke浮腫), 必修皮膚科学(改定第2版), p.57~58, 南江堂, 東京, 1983.
- 10) 菊池浩吉, 森 道夫, 今村正克他: アトピー性アレルギー, 医科免疫学(改定第2版), pp.349~351, 南江堂, 東京, 1981.
- 11) 尾仲章男: 過敏症など, 結核, 62: 126~127, 1987.
- 12) 三上理一郎, 伊藤新作, 佐藤雅司他: 薬物-食物相

- 相互作用による中毒, 日本医事新報, 3235 : 28~32, 1986.
- 13) 加藤 博 : 原因食品と原因細菌, 食品微生物学—食品衛生の立場から—, 相磯和嘉ほか編, pp. 363~365, 医歯薬出版, 東京, 1976.
- 14) Hauser, M. J., Baier, H. : Interactions of isoniazid with foods, Drug Intell Clin Pharm, 16 : 617-618, 1982.