

症例報告

Streptomycin (SM) により紅皮症型皮疹, 著明な好酸球
増多, 肝機能障害を呈した肺結核の1例

松 沢 幸 範 ・ 中 村 陽 子 ・ 中 川 佐 和 子
藤 本 圭 作 ・ 本 田 孝 行 ・ 久 保 恵 嗣
小 林 俊 夫 ・ 関 口 守 衛

信州大学第1内科

受付 平成3年9月11日

A CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH SEVERE
SKIN ERUPTION, PROMINENT EOSINOPHILIA, AND LIVER
DYSFUNCTION INDUCED BY STREPTOMYCIN

Yukinori MATSUZAWA*, Yoko NAKAMURA, Sawako NAKAGAWA,
Keisaku FUJIMOTO, Takayuki HONDA, Keisi KUBO,
Toshio KOBAYASHI and Morie SEKIGUCHI

(Received for publication September 11, 1991)

A 42-year-old woman was admitted because of cough, sputum, and fever. A chest roentgenogram revealed a nodular density in the left upper lung field with satellite lesions compatible with tuberculoma. *Mycobacterium tuberculosis* was detected from sputum. Five weeks after starting the treatment with 0.4 g/day of isoniazid, 0.45 g/day of rifampicin, and 0.75 g/day of streptomycin, she showed itching erythema in the trunk. The white blood cell count was 4,500/mm³ with 14% eosinophils, and serum transaminases were slightly increased (GOT 101 U/L, GPT 74 U/L). Although isoniazid and rifampicin were stopped, the erythema with exfoliation spread to her extremities, suggesting exfoliative dermatitis. The white blood cell count reached 15,990/mm³ with 68% eosinophils (10,810/mm³). Stimulation indices measured with the lymphocyte stimulation test (LST) were 109% with rifampicin, 140% with isoniazid, and 275% with streptomycin, suggesting streptomycin-induced allergy. After cessation of streptomycin, the symptoms gradually improved. After the reaction had subsided, the treatment with isoniazid, rifampicin, and ethambutol was resumed, but she showed no further adverse reactions. LST seems to be very useful to identify the drug or drugs responsible for the reactions occurred during the treatment by antituberculosis drugs.

Key words : Pulmonary tuberculosis, Streptomycin, Drug eruption, Lymphocyte stimulation test

キーワード : 肺結核, ストレプトマイシン, 薬疹, リンパ球刺激試験

* From the First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi Matsumoto 390 Japan.

はじめに

現在広く使用されている抗結核剤は、それぞれが過敏症の症状を起こしうるので、いったんそれらによる副作用が出現した際には、原因薬剤の早期同定、別の薬剤による治療の早期再開が重要とされる¹⁾。今回われわれは、活動性肺結核に対しイソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、硫酸ストレプトマイシン (SM) の3者併用中に紅皮症型皮疹、著明な好酸球増多、軽度の肝機能障害を呈し、リンパ球刺激試験 (Drug lymphocyte stimulation test, DLST) が原因薬剤の同定に有用であった SM アレルギーの1例を経験したので、若干の文献的考察を含め報告する。

症 例

症 例：42歳，女性，主婦。
主 訴：発熱，咳嗽，喀痰。
既往歴：蕁麻疹
家族歴：特記すべきことなし

現病歴：平成2年4月，咳嗽，膿性痰，微熱が出現し近医を受診。感冒として投薬を受け症状はいったん軽減した。しかし内服をやめると症状は増悪し，7月までに4回ほど発熱を繰り返した。8月8日38°Cの発熱があり，近医にて胸部X線写真上，左上肺野に異常影を指摘され某院に入院。喀痰検査よりガフキー2号が認められ，8月15日加療の目的で当科を紹介され入院した。

入院時現症：身長151cm，体重39kg，体温36.0°C，血圧92/60mmHg，脈拍84/分，整。結膜に貧血，黄疸を認めず，表在リンパ節を触知せず，皮膚に異常を認めない。胸部では聴診上異常所見を認めず，腹部では肝，脾を触知しない。下腿に浮腫なく，神経学的に異常を認めない。

入院時検査成績 (表1)：白血球数5,500/mm³，その分画に異常なし。赤沈1時間値32mm，CRP0.49mg/dlと軽度の炎症反応が認められ，ZTT14.2KUと高値を呈した。ツ反は発赤12×12mmで硬結は認めず，喀痰の塗抹検査でGaffky4号，その培養検査で *Mycobacterium Tuberculosis* が同定された。喀痰の細胞

表1 入院時検査成績

Peripheral blood		Blood chemistry	
RBC	418 × 10 ⁴ /mm ³	TP	7.0 g/dl
Hb	12.7 g/dl	Alb	3.7 g/dl
Ht	39.0 %	GOT	21 U/l
Plt	25.9 × 10 ⁴ /mm ³	GPT	12 U/l
WBC	5500 /mm ³	LDH	129 U/l
Stab	2 %	ALP	265 U/l
Seg	44 %	γ-GTP	19 U/l
Eosino	4 %	CPK	50 U/l
Mono	5 %	ZTT	<u>14.2 KU</u>
Lymph	45 %	T. Bil	0.4 mg/dl
ESR	<u>32 mm/hr</u>	T. Chol	92 mg/dl
Urinalysis		FBS	77 mg/dl
Protein	(-)	BUN	16 mg/dl
Sugar	(-)	Creat	0.5 mg/dl
Occult Blood	(-)	Na	144 mEq/l
Stool		K	4.3 mEq/l
Occult Blood	(+)	Cl	109 mEq/l
Serological tests		Fe	140 μg/dl
CRP	<u>0.49 mg/dl</u>	PPD	<u>0 × 0/12 × 28</u>
RA	(-)	Sputum	
ASO	× 320	Ziehl-Neelsen	<u>Gaffky 4</u>
STS	(-)	Culture	<u>M. Tuberculosis +</u>
HBsAg	(-)	Cytology	<u>Class II</u>
HBsAb	(+)	Bronchoscopy	
IgG	1902 mg/dl	Brushing cytology	<u>Class II</u>
IgA	189 mg/dl	ECG	sinus bradycardia
IgM	237 mg/dl		
IgE	165 IU/ml		

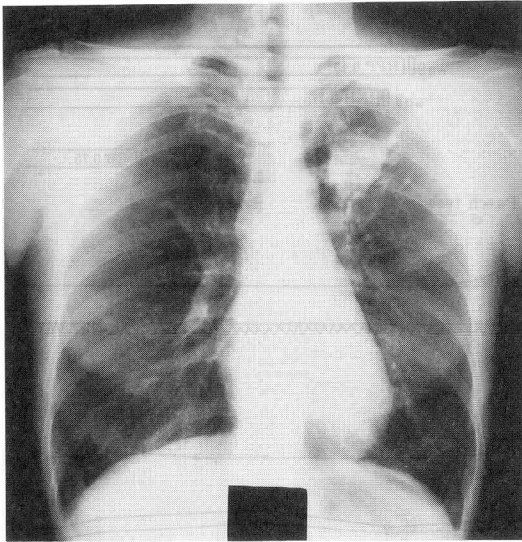


図1 入院時胸部X線像

診、気管支鏡の擦過細胞診ではいずれも class II であった。

入院時胸部X線写真(図1)、胸部CT像(図2):胸部X線正面像では、左上肺野に散布性陰影を伴った径 32×40 mmの辺縁がやや不鮮明な結節影を認め、また右中肺野にも直径6mmの小結節影を認めた。胸部CT像では左上肺野の結節は内部がやや不均一で、結節内の前方部分に一部石灰化像を認めた。

入院後経過(図3):以上の所見から肺結核と診断し、8月17日よりINH(0.4g/day)、RFP(0.45g/day)、SM(0.75g/day)の3者併用療法を開始した(図3のSkin Eruptionの欄の①、以下番号は同様)。8月20日腹部から大腿部に一過性に痒痒感を伴う膨疹が出現し

たが抗ヒスタミン剤などによる対症的治療により軽快した(②)。

9月10日より再び同部に膨疹が出現(③)。血液検査では白血球数 $5,100/\text{mm}^3$ 、好酸球1%、GOT 35U/L、GPT 23U/Lと正常範囲内であり、対症療法にて経過をみたが皮膚痒痒感が持続した。

9月28日より体幹部のびまん性紅斑と顔面の浮腫、微熱が出現。白血球数 $4,500/\text{mm}^3$ 、好酸球14%、GOT 101U/L、GPT 74U/Lと好酸球増多、および肝機能障害を認めた。RFPによる薬剤アレルギーを疑い、9月30日よりRFPを中止した(④)。

その後、皮膚痒痒感および顔面浮腫は軽減傾向を示したが、下肢にも紅斑が出現してきたため、10月9日よりINHも中止した(⑤)。その結果、いったん皮膚症状は軽減したが、10月15日末梢血検査にて白血球数 $15,900/\text{mm}^3$ 、好酸球68%($10,812/\text{mm}^3$)と著明な好酸球増多を認め、紅斑は全身性となり落屑を伴い紅皮症の状態となった。

また表2に示すごとく、RFP、INHおよびSMによるリンパ球刺激試験(DLST)の結果、SMのstimulation index(SI)275%であり、その判定はSMのみに陽性であることが判明したため、10月23日よりSMも中止し、皮膚症状に対しては抗ヒスタミン剤、ステロイド外用剤を使用した(⑥)。これらの処置により皮膚症状、好酸球増多および肝機能障害は徐々に軽快した。

なお、この経過中に心電図異常や胸部X線上新たな浸潤影の出現はなく、著明な好酸球増多による合併症は特に認められず、また末梢血好酸球の脱顆粒現象も認められなかった。

11月7日 patch test を施行し、INH(-)、RFP(-)、EB(-)であったことからSMをEBに変更した3者

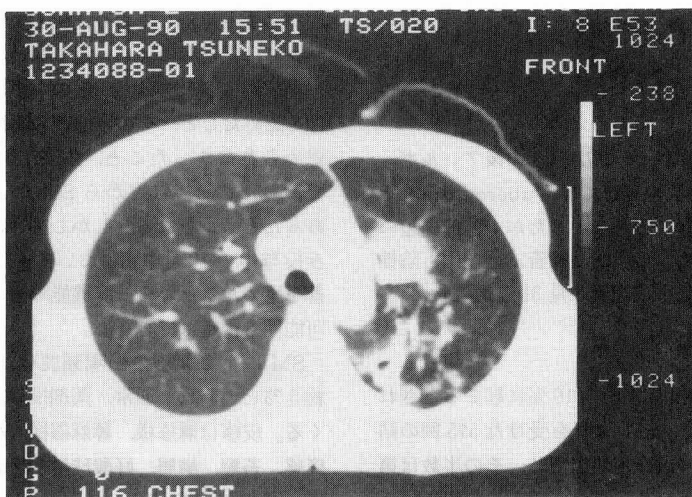


図2 入院時胸部CT像

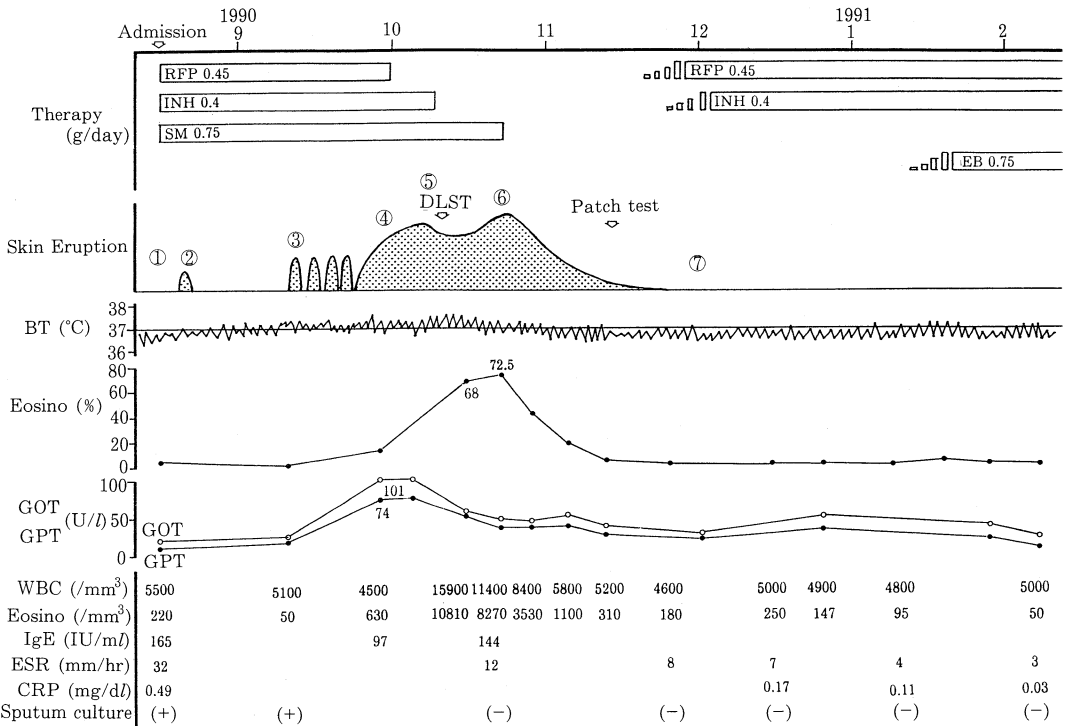


図3 臨床経過

表2 リンパ球刺激試験 (DLST) 結果
DLST (1990. 10. 12)

	測定値 (cpm)	S. I. (%)	判定
RFP	730	109	(-)
INH	939	140	(-)
SM	1834	275	(+)
CONTROL	666		

Patch test (1990. 11. 7)

- RFP (-)
- INH (-)
- EB (-)

併用療法を12月より再開した(⑦)。その後アレルギー反応はみられず、胸部X線写真ではTuberculoma そのものには著明な変化はみられなかったが、結節周辺の散在性陰影の改善を認め、喀痰培養検査で結核菌も陰性化、また赤沈も正常化し平成3年3月31日退院した。

考 案

SMによる副作用は投与例の約10%に起こるとされる²⁾⁻⁵⁾。Pitt³⁾によれば、SM治療を受けた515例の結核患者において8.2%に副作用が出現し、その半数は第8脳神経障害であったという。また山田ら²⁾の報告によれば、副作用のためSMの投与を中止せざるをえな

った5例中4例は第8脳神経症状のためであり、皮膚症状で中止した例は認めていない。このようにSMの代表的な副作用である第8脳神経障害に比べSMアレルギーの頻度は低いとする報告が多い。

一方Girling¹⁾は、すべての抗結核剤は過敏症を起こす可能性があり、SMはその中でもアレルギー症状の出現頻度が比較的高く、ときに重症化することもあり注意が必要と報告しており、SMアレルギーの発生頻度については報告者により一定でない。

本症例においては、SMの中止により症状の著明な改善を認めたこと、その後他剤の再投与によっても異常が認められなかったこと、DLSTによりSMにのみ陽性であったこと、などからSMによる薬剤アレルギーであったと考えられる。しかし図3に示すごとく、SMのみ投与中の10月中旬においてすでにGOT、GPTの改善を認めたことから、肝機能障害に関しては他剤による可能性も否定はできない。

SMによる薬疹の出現頻度はHoldiness⁴⁾によれば約5%といわれ、通常、薬剤投与後数週以後に起こってくる。皮疹は麻疹様、蕁麻疹様、紅斑丘疹様を呈し、掻痒感、苔癬、鱗屑、好酸球増多、表在リンパ節腫脹、紫斑、発熱などを伴う。まれにStevens-Johnson症候群⁶⁾、Lyell症候群などの報告もある。いわゆる紅皮症

型の皮疹は約1%に発症するといわれ⁷⁾、本例の場合にも最終的には落屑を伴った全身性の紅斑、皮膚の肥厚を呈し、また治療後軽度の色素沈着を残しており、同型の皮疹と思われる。しかし紅皮症型の薬疹はSMのみならずINHでも報告があり⁸⁾、皮疹の型から原因薬剤を推定することはむずかしい。

抗結核剤の副作用が出現した時には、その副作用が悪化せず、かつ活動性の結核の治療が不十分にならないように対処する必要がある。Girling¹⁾はその方法として、①症状が消失するまですべての薬剤を中止する、②原因薬剤を同定する、③できるだけ早く最低2剤以上の安全な薬剤を再投与する、の3項目を挙げている。本例の場合、結核の治療を優先するあまり、RFP、INHと段階的に中止したためSMの中止が遅れ、結果的に皮膚症状の増悪と著明な好酸球増多を来したものと考えられ、RFPを中止した時点で同時に中止すべきであったと思われる。

また、DLSTは検査実施時期により陽性率に差がみられたり、たとえ陰性であっても原因薬剤でないとはいえないなどさまざまな問題もある⁹⁾が、本例においては原因薬剤の同定ができ、その後の治療方針を決定する上で非常に有用であった。患者の血液を用いて診断する*in vitro*テストであるため、患者に苦痛や危険を与える心配がなく、また、原因薬剤が多種疑われる例でも検査は容易であり、この意味で、結核治療中に出現する薬剤アレルギーの原因検索に有効な検査法の一つと考えられた。

結 語

活動性肺結核の治療中に、紅皮症型皮疹、著明な好酸球増多および肝機能障害を呈し、抗結核剤によるリンパ球刺激試験(DLST)によりSMの薬剤アレルギーと診断し得た1例を報告した。SMの副作用としては第8脳神経症状が重要とされているが、アレルギー反応も決して少ないわけではなく、また重症化しやすいとの報告

もあり注意が必要と考えられた。

本論文の要旨は第3回日本アレルギー学会春期臨床集会(1991年5月、福岡)において報告した。

文 献

- 1) Girling, D. J. : Adverse effects of antituberculosis drugs, *Drugs* 23 : 56-74, 1982.
- 2) 山田 洋, 安岡 彰, 笹山一夫他 : 抗結核剤の副作用—出現時間と持続期間を中心に—, *結核*, 65 : 563-568, 1990.
- 3) Pitt, F. W. : Tuberculosis, prevention and therapy. In : Hook, E. W., Mandell, G. L., Gwaltney, J. M. et al., eds. *Current concepts of infectious disease*. New York : John Wiley and Sons, 181-194, 1977.
- 4) Holdiness, M. R. : Adverse cutaneous reaction to antituberculosis drugs, *Int J Dermatol*, 24 : 280-285, 1985.
- 5) Levantine, A. and Almeyda, J. : Cutaneous reactions to antituberculous drugs, *Br J Derm*, 86 : 651-655, 1972.
- 6) Sakar, S. K., Purohit, S. D., Sharma, T. N. et al. : Stevens-Johnson syndrome caused by streptomycin, *Tubercle*, 63 : 137-138, 1982.
- 7) Harris, W. C. and Walley, R. V. : Exfoliative dermatitis complicating streptomycin therapy, *Lancet*, I : 112-113, 1950.
- 8) Rosin, M. A., and King, L. E. : Isoniazid-induced exfoliative dermatitis, *South Med J*, 75 : 81, 1982.
- 9) 越智敬三 : 薬疹のリンパ球刺激試験による検討, *西日皮膚*, 43 : 247-251, 1981.