

症例報告

重篤な薬物アレルギーを伴った肺結核の1症例

— 小柴胡湯と補中益気湯の抗アレルギー作用 —

小野寺 秀 記** ・ 笠 松 美 宏** ・ 辻 本 庄 司

京都府立与謝の海病院呼吸器科

竹 村 周 平 ・ 岡 本 雅 之 ・ 瀬 戸 信 之
 中 西 貞 信 ・ 中 原 梨 佐 ・ 一 尾 直 子
 土 井 たかし ・ 出 口 雅 子 ・ 上 田 正 博
 杉 野 成 ・ 近 藤 元 治

** 京都府立医科大学第1内科

受付 平成4年7月13日

A CASE OF PULMONARY TUBERCULOSIS COMPLICATED
WITH DRUG TOXICOSIS

— Value of Shosaikoto and Hochuekito as Anti-allergic Agents —

Hideki ONODERA*, Yoshihiro KASAMATSU, Shoji TSUJIMOTO,
 Shuhei TAKEMURA, Masayuki OKAMOTO, Nobuyuki SETO,
 Sadanobu NAKANISHI, Risa NAKAHARA, Naoko ICHIO,
 Takashi DOI, Masako DEGUCHI, Masahiro UEDA,
 Shigeru SUGINO and Motoharu KONDO

(Received for publication July 13, 1992)

A clinical course of pulmonary tuberculosis was reported about adverse reaction of anti-tuberculous chemotherapy.

A fifty-eight-year-old male patient was complicated with aganulocytosis induced by RFP, hepatic dysfunction and systemic eruption induced by INH, and high fever induced by SM.

Adjuvant therapy with Shosaikoto and Hochuekito suppressed INH induced hepatodermatological toxicosis moderately and suppressed SM induced high fever completely. By these anti-allergic therapy, combined chemotherapy with SM, EB, PAS and PZA became possible during more than six months, and chemotherapeutic effect was marked.

This case report suggested possibility and significance of those Kampo agents against serious allergic reaction complicated with the chemotherapy for pulmonary tuberculosis.

* From Division of Lung Disease, Kyoto Prefectural Yosanoumi Hospital, 480 Iwataki-cho Otokoyama, Yosa-gun, Kyoto 629-22 Japan.

Key words : Pulmonary tuberculosis, Chemotherapy, Drug toxicosis, Shosaikoto, Hochuekito, Anti-allergic therapy

キーワード : 肺結核症, 抗結核療法, 薬物アレルギー, 小柴胡湯, 補中益気湯, 抗アレルギー薬

はじめに

本邦における結核治療成績は、戦後著明な改善を続け、その有病率や死亡率は激減した¹⁾。この事実、結核症に対する総合的医療体制がほぼ確立されたことを意味していよう。しかし2050年頃と予測される結核の根絶²⁾までには、なお解決されるべき諸問題が残されている³⁾。薬剤耐性獲得菌への対策や、本論文で呈示した抗結核薬の副作用対策は、今後解決すべき重要な問題と思われる。特に根治的治療上欠かせないRFP, INHの投与が重篤な副作用を合併する症例では、適切な結核治療法の検討が、重要視されるべきものと考えられ、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：58歳，男性，警備員。

主 訴：乾性咳嗽，労作時呼吸困難感，発熱。

家族歴：問診上，実父が気管支喘息。

既往歴：36歳時，外傷性下部尿道破裂を受傷し，当院外科にて輸血および尿道形成術を施行した。42歳時より，近医にて気管支喘息の外來治療を継続的に受けていた。

生活歴：喫煙指数20×38。飲酒3合/日×38年。

現病歴：昭和63年10月末より，乾性咳嗽と労作時呼吸困難感を自覚し，近医にて喘息治療と併用して抗菌薬（Cefaclor, Minocycline）治療を施行された。同年11月2日より弛張熱が出現し，さらに呼吸器症状の増悪をきたした。同年11月16日に当科を救急受診し，入院した。

入院時現症：身長165cm，体重61kg，体温38.2°C，脈拍118/分整，呼吸24/分，血圧170/110mmHg。左胸部の呼吸音と音声振盪は減弱し，打音は鈍であった。右季肋部に筋抵抗，圧痛痛を認め，肝を2横指触知した。貧血，黄疸，浮腫，チアノーシス，パチ状指，表在リンパ節の腫脹は認められず，精神神経学的異常や皮膚科的異常も認められなかった。

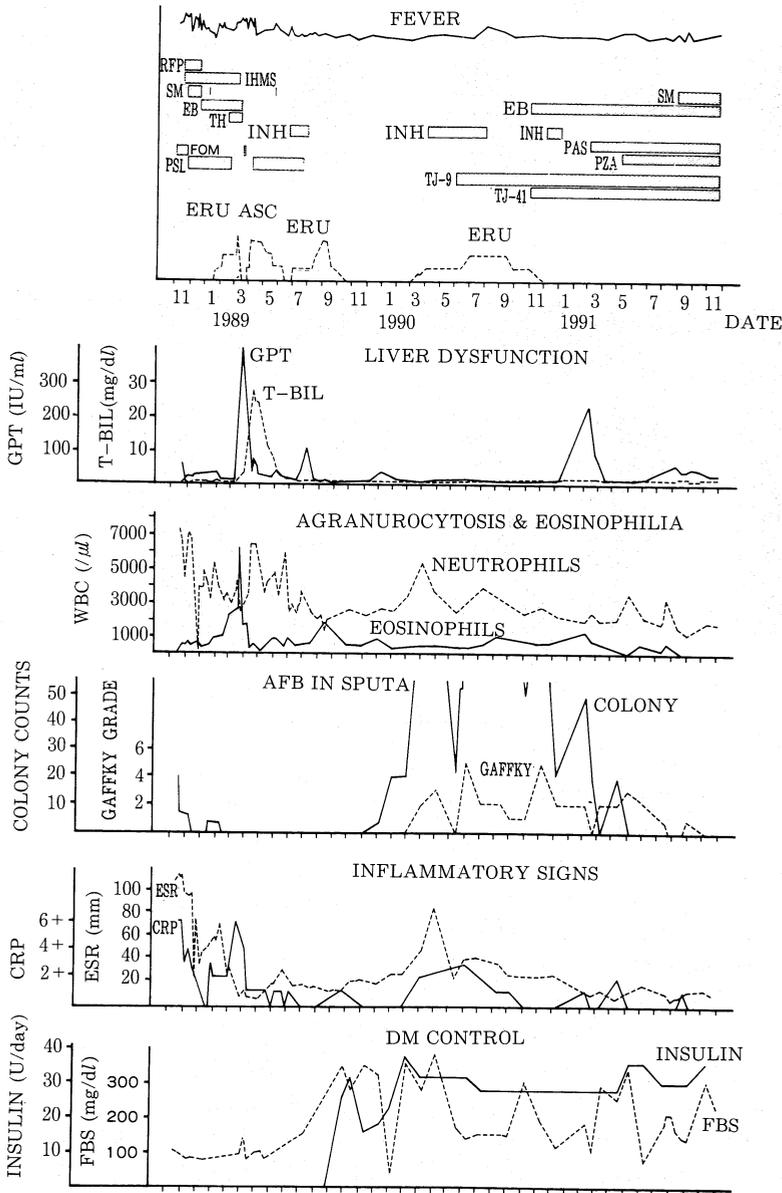
入院時検査成績（表1）：下線を施した異常値が示すように，炎症所見が陽性であり，また胆汁うっ滞型肝障害と電解質異常が認められた。胸部レントゲン検査および超音波検査にて左胸水を認め，試験穿刺の結果から結核性胸膜炎が疑われた。

臨床経過（表2）：結核性胸膜炎，そして胆石，アルコールあるいは薬剤性アレルギーに起因した肝障害および低栄養状態と診断し，第1入院日よりRFP, IHMS 2者療法を開始し，第7病日よりSM投与を追加した。また第5病日にはトロッカークテーテルにて左胸腔ドレ

表1 入院時検査成績

< Urinalysis & Fecal exam.> normal	< Electrolytes> <u>Na 133mEq/L</u> , K 3.6mEq/L,
< CBC> <u>WBC 10500/μl</u>	<u>Cl 96mEq/l</u>
WBC subclass normal	< ESR> <u>112mm/1hr</u>
RBC $4.57 \times 10^6 / \mu$ l	< Serological exam.> VDRL/TPHA (-)/(-)
Hb 15.7g/dl, Ht 48.3%	<u>CRP (6+)</u> , RA (-), ASLO $\times 160$ IU,
PLT $304 \times 10^3 / \mu$ l	CHA $\times 16$, HBs Ag/Ab (-)/(-),
< Biochemicals> BUN 10.8mg/dl, Creat	IgM-HA Ab (-), ANA $< \times 40$
1.0mg/dl, UA 3.1mg/dl, T-Bil	< ECG> Low voltage in limb leads
<u>1.5 mg/dl</u> , D-Bil 0.8mg/dl, TTT	< USTG> Cholecystolithiasis,
0.4KU, ZTT 2.7KU, T-Pr 6.0g/dl,	Left pleural effusion
A/G 1.1, ALB 3.1g/dl, GOT 74IU,	< pleural puncture> Bloody, Exativa,
<u>GPT 57IU</u> , LDH 355IU, ALP 16.0KAU,	<u>pH 7.216</u> , ADA 91.7U/L,
<u>LAP 327GRU</u> , ChE 0.64 Δ pH, γ -GTP	<u>M. tuberculosis culture (+)</u>
<u>234IU</u> , CPK 66IU, AMY (S/U) 125/275	< Sputal exam.> Cytology Class II,
SRU, GLU 106g/dl, TC 142mg/dl, TG	<u>M. tuberculosis culture (+)</u>
75mg/dl, β -LP 249mg/dl	< PPD> (+) 14 \times 14/18 \times 16

表2 臨床経過



ナーズを施行した。しかし弛張熱の改善はえられず、第10病日よりプレドニン (PSL, 40mg/日×14, 30mg/日×7, 20mg/日×7, 15mg/日×7, 10mg/日×7, 5mg/日×7) 経口投与を開始した。PSL療法を施行した期間に発熱の1原因がSMであると判明し、脱感作期間を含め、14日間の投与にてSMは中止した。PSL療法にて弛張熱は消退したが、第33病日に顆粒球減少症が突発したため、RFPも中止した。4日間の無顆粒球状態の後、顆粒球は第42病日に正常状態に回復

した。軽度の蕁麻疹様の薬疹が認められたが、局所療法にて対応可能と考え、第40病日よりEBを追加し、2者療法とした。しかし薬疹の多型浸出性様紅斑化を生じ、ヨードカリ、抗ヒスタミン薬等の経口も無効であるためIHMSを脱感作量 (100mg/日) まで減量し、THを追加した。薬疹は減退し、PSLの減量も終了したが、胆汁うっ滞型肝障害が進展したため14病週にはすべての抗結核薬は中止された。この後約12週にわたって肝障害は持続し、著しい肝機能低下状態となった。その極期

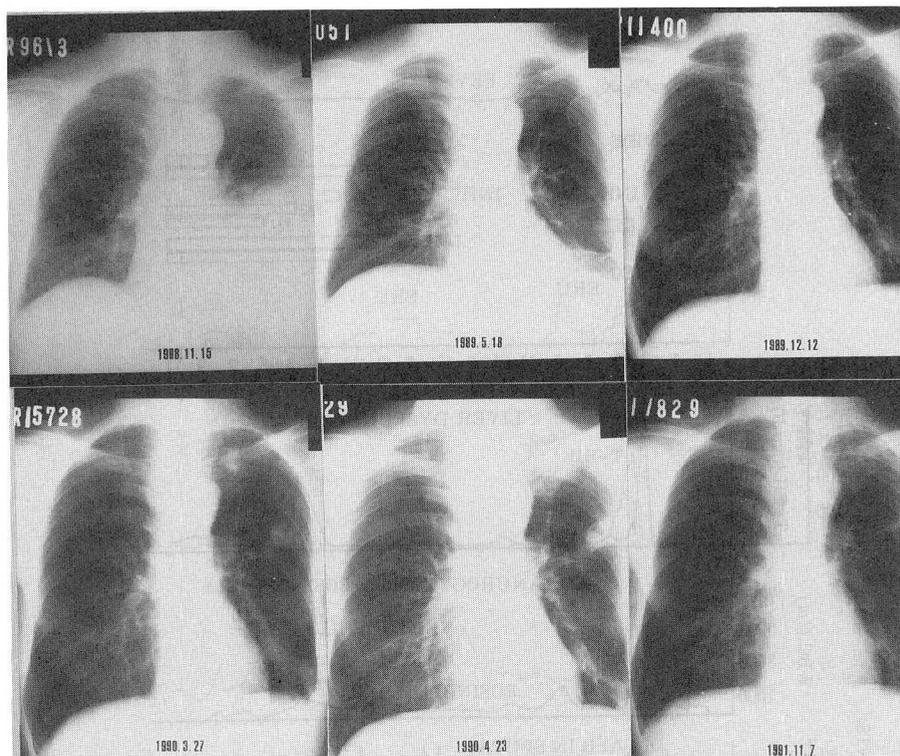


図1 経時的胸部レントゲン検査

には大量の腹水、肝性脳症、消化管・粘膜出血、腎障害の併発を認めた。この時点で、再度 PSL 療法（静注 200mg/日×3, 100mg/日×3, 経口 30mg/日×7, 25mg, 20mg, 15mg, 10mg, 5mg/日×各14）が再開された。相対的好酸球増多を残し、肝障害と全身状態の回復がえられ、また喀痰中結核菌は陰性となり、胸膜炎も改善したので、平成元年10月14日に退院となった。しかし入院終期より、悪化傾向を認めた2次性1型糖尿病が顕性化し、同年10月20日に糖尿病性脳症を発症したため、再度当科に救急入院した。約10日の経過をもって脳症は脱したが、胸部レントゲン検査より肺結核症の増悪が疑われ、表2のごとき再治療を行った。INH 50mg/日、EB 125mg/日、PAS 1g/日、PZA 250mg/日、SM 125mg/日と、薬剤の投薬はすべて脱感作量より開始した。第16病月に多型浸出性様紅斑が出現し、増悪したため、小柴胡湯（TJ-9, 7.5g/日）と補中益気湯（TJ-41, 7.5g/日）の経口投与を併用した。INH 投与は肝障害のため断念したが、他剤は常用量の投与が可能となった。表2に示したように、初回入院時喀痰培養で陽性であった結核菌は、いったん陰性となったが、糖尿病の増悪とともに再び陽性となった。有効な多剤併用療法が施行されるまで、喀痰中の結核菌は、ガフキー5号まで増加したが、EB, PAS, PZA 3者併用により

減少し、SMの追加により平成3年12月以降陰性化した。不良な糖尿病コントロールの原因は、もっぱら食事治療の不全に基づいていた。同様に喫煙習慣の継続等、生活規律の十分な改善は求めえなかった。

胸部レントゲン検査（図1）：結核の治療経過を示すため、初診時、初回入院肝障害期、再入院結核未治療期、再入院結核再燃時、再入院結核増悪期、再入院結核略治時の正面写真を図示した。

腹部CT検査（図2）：胆嚢胆石症および膵尾部に著明な石灰化と膵頭部に軽度の石灰化像を認め、胆石症に合併した慢性膵炎による2次性糖尿病と診断された。

末梢血液細胞、IgE-RIST と PPD 反応の変動（表3）：I型およびIV型アレルギーの変動を検討する目的から、末梢血の血算、リンパ球サブセットと刺激試験、IgE-RIST 値そして PPD 反応の経時的測定を行った。検討時期は、初回入院時肝障害改善期（'89 Apr.）と再入院時 TJ-9 併用投与前（'90 Feb.）、TJ-41 併用投与前（'90 Sep.）、TJ-9 および TJ-41 併用投与後（'92 Jan.）とした。初回入院時には、著しい好酸球増多と高 IgE 血症が認められ、患者が強い I 型アレルギー状態にあるものと推測され、以後好酸球増多症は改善したが、IgE の増加は継続していることから I 型アレルギーも継続して亢進状態にあるものと思われた。PPD

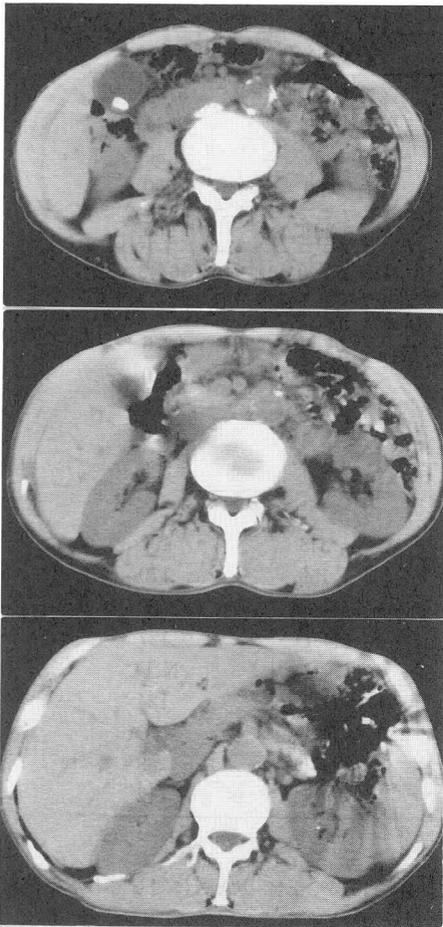


図2 再入院時腹部CT検査

反応はいずれの時期においても中等度陽性であり、結核に対するIV型アレルギーは保たれた状態にあるものと考えた。リンパ球サブセットでは、T細胞(CD3)は、TJ-9およびTJ-41投与後減少し、B細胞(CD21)とT γ 細胞(CD16)は、経時的に増加した。またCD4細胞の変動は認められなかったが、CD8細胞はTJ-9およびTJ-41投与後減少した。リンパ球刺激試験では、コンカナバリンA(Con A)に対する感受性は、測定できた3時点ではいずれも低下していたが、PHAに対する感受性は、TJ-9およびTJ-41投与後低下した。本症例で投与した抗結核薬に対するリンパ球幼弱化反応は、ストレプトマイシン(SM)のみ陽性であったが、TJ-9およびTJ-41投与後陰性化した。

考 案

抗結核薬治療に伴う副作用の出現頻度は比較的高い。しかしその多くは軽症であり、また脱感作療法や、投与

量の調節により解決されるとされている⁴⁾。真に投薬を断念すべき副作用⁵⁾として、重度の肝障害、無顆粒球症、中枢神経障害、麻痺性イレウス、視力障害、薬剤性ショックが挙げられよう。特に頻度の高い肝障害に対する対応は志知⁶⁾、安田⁷⁾らにより検討され、transaminase値でおおよそ100IU程度をもって投薬休止、あるいは副作用モニターの強化、といったガイドラインを設定している。当科では同値200IUまでは常用量の投与とし、これを越える場合休業期間後に脱感作投与を試みることにしている。当科の場合、副作用による休業期間を要する結核症例は最近2年間で増加傾向を示しており、また消化器症状よりもむしろ薬剤アレルギーに基づいた症状が増加している。現在結核症例の高齢化対策の一貫として初回治療例に対する、薬剤投与量と投与方法に関する検討を試みている。

本症例における治療上の問題点も、アレルギー体質を有する症例に生じた、薬物アレルギーであった。本症例は3年におよぶ観察期間中、喘息症状を認めず、喘息の合併は否定してよいと考えた。しかし薬剤アレルギーの存在は明確であり、初診時すでに近医で処方されたなんらかの薬物によるアレルギー状態にあったものと考えられた。また結核療法開始後、著しい好酸球増多を認め、肝不全を合併した時点での血清IgE-RIST値も3750IU/mlと著増しており、その後201IU/mlまで減少したが、正常値へ復することはなかった。以上の所見より、本症例における薬物アレルギーにはIV型アレルギーに加えてI型アレルギーが強く関与しており、mequitazine(ニボラジン[®])、ketotifen(ザジデン[®])といった抗アレルギー薬の使用を試みた。またPPD反応は経過を通じて中等度陽性に保たれていたのに対し、TJ-9とTJ-41の併用投与後T細胞(CD3)やサブレッサー/細胞障害性T細胞(CD8)の減少やPHAあるいはSMに対するリンパ球刺激性の低下が観察されたことより、TJ-9およびTJ-41の併用は、結核に特異的なIV型アレルギーを抑制せず、薬物アレルギーに関与したIV型アレルギーを選択的に抑制したものと考えられた。B細胞(CD21)やT γ 細胞(CD16)の増加は経時的に観察されたことから、結核の改善に伴う変化と思われるが、こうした細胞性免疫の賦活化作用にTJ-9やTJ-41が関与した可能性⁸⁾⁹⁾も想定された(表3)。

次に本症例における抗結核薬の薬物アレルギーを治療経過から考察した。抗結核薬に対する患者末梢血リンパ球を用いたDLSTは経過中3度行われ、SMのみが陽性で、INH、RFP、EB、TH、PZA、PASは陰性と判定された。最終的に排菌の陰性化をえた4者(SM、EB、PAS、PZA)療法のうち、その効果のKey drugとなったものは、臨床経過、臨床薬理学⁴⁾、そして基礎薬理的抗菌力⁵⁾からSMと断定された。初回入院時、脱感

表3 経時的アレルギー検索

		'89 Apr.	'90 Feb.	'90 Sep.	'92 Jan.
WBC	(/μl)	8100	6680	6890	5180
Lym	(/μl)	1780	2364	2190	2140
Baso	(/μl)	50	70	50	50
Eos	(/μl)	2268	280	430	200
IgE	(<181 U/ml)	3750	740	201	255
PPD		14×14/18×16	18×18/24×18	18×15/20×18	16×16/45×32
Lymphocytes Subsets					
CD3	(76~86%)	84.6	83.5	77.5	68.6
CD21	(8~16%)	13.1	18.6	22.1	26.0
CD4	(25~56%)	N.D.	42.6	36.5	47.2
CD8	(17~44%)	N.D.	39.4	43.4	10.9
CD16	(8~20%)	N.D.	2.5	3.7	5.6
Lymphocytes Stimulation tests					
PHA	(>296 SI)	N.D.	296	348	192
Con A	(>221 SI)	N.D.	142	159	170
INH	(<179 SI)	121	152	N.D.	N.D.
TH	(<179 SI)	177	N.D.	N.D.	127
EB	(<179 SI)	144	90	N.D.	N.D.
SM	(<179 SI)	N.D.	242	N.D.	134
PFP	(<179 SI)	N.D.	107	N.D.	N.D.
PZA	(<179 SI)	N.D.	N.D.	N.D.	89
PAS	(<179 SI)	N.D.	N.D.	N.D.	112

作を3回にわたり行い、いずれも成功しえなかったSM投与が、再入院時に施行可能となった背景として、併用した抗結核薬の相互作用を重視しなければならない。しかし初回入院時、3回目のSM脱感作投与は単剤であり、またDLSTが陽性であった点より、再入院時に併用投与した抗アレルギー薬がSMの脱感作作用に対し、有効であったものと考えられた。前述のごとく、表示したTJ-9とTJ-41の他にmequitazineとketotifenが初回入院時より併用されており、したがってこれらの薬剤の相加あるいは相乗効果によりSMの投与が可能となったものと判定した。また再入院時に試みたINHの脱感作投与における副作用発現は、初回入院時に比べて明らかに抑制されていた。すなわち再入院時、最終的に投与を断念する原因となった肝障害は、肝細胞障害性であったのに対し、初回入院時、肝不全に至った肝障害は混合性障害であり、著しい胆汁うっ滞所見が認められた。また副作用として肝障害の頻度が高く、本症例に対する適応に問題があったPAS、PZAの肝障害も同様に軽度抑制されているものと推定された(表2)。

本症例における結核菌の薬剤耐性は、病初期には皆無であった。しかし、再排菌直後にはKM、EVM、CPM、CSに対し不完全耐性を獲得し、最終的には上記薬剤の

他にINH、RFP、EB、PASに対しても不完全耐性を示した。

また結核病巣の進展に関して、当初は胸膜病変のみで肺内病変は指摘し難かったが、再排菌時には、It-S₁₊₂とIt-S₆に肥厚した壁を有する空洞化結節を認め、SM、EB、PAS、PZAの4者療法により肺内病変の改善は認められたが、今なお残存している(図1)。

一般医療上、薬物アレルギーに対する治療は、該当薬剤の中止が原則である。結核治療においては前述のごとく脱感作投与が第2の対応であり、抗アレルギー薬による対応に関して記載した成書は認め難い。本症例のごとくINH、RFP双方に重篤な副作用を示す症例¹⁰⁾は、極めてまれであろうが、結核における初回強化療法の失敗が根治的治療の可能性を著しく損なわせる事実を考えると、今後こうした抗アレルギー薬の補助的使用法の検討が望まれよう。同時に本症例のごとくコントロールの改善が期待し難い糖尿病や、胆石症および長期の結核治療に伴う肝障害が並存し、宿主の生体防御能の改善が望めない症例における補助療法として、BRMとしての作用を有したTJ-9やTJ-41といった生薬製剤の併用法も検討されるべきものと思われる。

ま と め

1) 多種の抗結核薬に対してアレルギーを示し、2次性I型糖尿病を併発した肺結核症の1例について、使用した抗結核薬と抗アレルギー薬を中心として報告した。

2) 小柴胡湯と補中益気湯および他の抗アレルギー薬の併用により、SM, EB, PAS, PZAの投与が可能となり、喀痰中結核菌は陰性となった。しかし肺病変は残存しており、またINH, RFPの再投与が禁忌と考えられ、今後根治的治療に対する再検討が必要と思われた。

3) 小柴胡湯と補中益気湯の併用療法には、IV型アレルギー反応の調整作用があるものと考えられた。この作用の付加により、SMの投与は可能となり、不十分とはいえINHの投与も最大4カ月可能となった。

4) 小柴胡湯と補中益気湯の併用療法は、細胞性免疫の賦活作用といったBRMとしての検討や評価を受けるべきものと考えられた。

本症例は、第69回日本結核病学会、第39回日本胸部疾患学会近畿地方会合同学会(1992年7月11日、大阪市)において、その概要を報告した。

文 献

1) 山本正彦, 青木国雄, 亀田和彦, 他: 1990年代の結核対策および研究について, 結核. 1991; 66: 225-350.

- 2) 大森正子: わが国における結核の根絶年の予測, 結核. 1991; 66: 819-828.
- 3) 青木国雄: VII. 結核症の社会学, VII-1. 結核の現状と将来. 「結核」, 第1版, 泉孝英編, 医学書院, 東京, 1985, 289-292.
- 4) 木野智慧光: 6章 肺結核の化学療法. 「結核病学」(I基礎・臨床編), 第3版, 岩井和郎編, 財団法人結核予防会, 東京, 1989, 236-273.
- 5) 青柳昭雄: I. 結核診療の基礎知識, I-10. 抗結核剤. 「結核」, 第1版, 泉孝英編, 医学書院, 東京, 1985, 34-40.
- 6) 志知 泉, 佐藤篤彦, 千田金吾, 他: 治療開始前に肝機能障害を合併する肺結核症の抗結核療法の臨床的検討と対策, 結核. 1991; 66: 309-317.
- 7) 安田和雄, 佐藤篤彦, 千田金吾, 他: 結核化学療法中に発生した肝機能障害例の検討, 結核, 1990; 65: 407-413.
- 8) 池本吉博, 溝口靖紘, 荒井孝之, 他: 小柴胡湯および大柴胡湯の *in vitro* における抗体産生に及ぼす影響, 和漢医薬学会誌. 1984; 1: 235-242.
- 9) 溝口靖紘, 藤信裕美子, 小林絢三, 他: Natural Killer (NK) 細胞活性に及ぼす小柴胡湯の影響, 和漢医薬学会誌. 1986; 3: 184-188.
- 10) 米田良蔵: VI. 診断上治療上問題のあった結核症例, 29. 副作用で困った治療例, 「結核」, 第1版, 泉孝英編, 医学書院, 東京, 1985, 285-286.