

症例報告

ストレプトマイシンによる薬剤誘発性ループスの1例

豊嶋幹生**・谷口正実
妹川史朗・中澤浩二

藤枝市立志太総合病院呼吸器科

佐藤篤彦・早川啓史・千田金吾

浜松医科大学第2内科**

受付 平成4年9月24日

A CASE OF STREPTOMYCIN-INDUCED LUPUS

Mikio TOYOSHIMA*, Masami TANIGUCHI, Shiro IMOKAWA,
Koji NAKAZAWA, Atsuhiko SATO, Hiroshi HAYAKAWA
and Kingo CHIDA

(Received for publication September 24, 1992)

A case of streptomycin-induced lupus occurring in a 48-year-old female is presented. She was admitted to our hospital in July 1990, complaining of productive cough and general fatigue. A chest roentgenogram showed cavitory lesions and infiltrative shadows in the bilateral upper and middle lung fields and a sputum smear tested positive for acid-fast bacilli. She was diagnosed as lung tuberculosis and antituberculous therapy with isoniazid, rifampicin and streptomycin was started. Ten days after starting the treatment, she began to complain of high fever and erythema on her face and forearms. Blood cell count revealed leucopenia. The antinuclear antibody and antihistone antibody were positive. The improvement of clinical findings and the lowering of antinuclear antibody titer seen after stopping streptomycin confirmed the diagnosis as streptomycin-induced lupus. Streptomycin-induced lupus is very rare.

Key words : Streptomycin, Drug-induced lupus, Systemic lupus erythematosus, Leucopenia, Adverse effect

キーワード : ストレプトマイシン, 薬剤誘発性ループス, 全身性エリテマトーデス, 白血球減少症, 副作用

はじめに

抗結核剤には種々の副作用が知られている。薬剤誘発

性ループスもその1つであるが、イソニアジドによるものが散見されるにすぎない^{1)~3)}。しかし、今回、われわれはイソニアジドではなく、ストレプトマイシンによる

* From the Department of Respiratory Medicine, Fujieda Shida Municipal Hospital, 1-5-1, Maejima, Fujieda, Shizuoka 426 Japan.

表1 入院時検査成績

尿		ALP	5.6 K-A
蛋白	(-)	GOT	25 IU/l
糖	(-)	GPT	14 IU/l
血液		LDH	298 IU/l
RBC	406×10 ⁴ /mm ³	免疫	
Hb	10.3 g/dl	CRP	4.1 mg/dl
WBC	6800 /mm ³	IgG	2770 mg/dl
Seg	62 %	IgA	634 mg/dl
Band	11 %	IgM	155 mg/dl
Eo	0 %	CD4/8	0.5
Baso	0 %	PPD(0.05 γ)	20×14/34×27
Lym	15 %	血液ガス分析	
Mono	11 %	pH	7.436
Plt.	42.5×10 ⁴ /mm ³	Paco ₂	32.0 Torr
赤沈	138 mm/hr	PaO ₂	75.9 Torr
生化学		呼吸機能	
T.P.	8.0 g/dl	VC	1.86 l
Alb.	3.3 g/dl	%VC	71.8 %
BUN	8 mg/dl	FEV _{1.0}	1.49 l
Crt.	0.6 mg/dl	FEV _{1.0} %	85.1 %
FBS	84 mg/dl	喀痰検査	
Na	142 mEq/l	一般細菌	常在菌のみ
K	4.3 mEq/l	抗酸菌	
Cl	105 mEq/l	塗抹	G3号
T.Bill.	0.3 mg/dl	培養	<i>M. tuberculosis</i> (+)
D.Bill.	0.1 mg/dl	細胞診	class 1

と考えられる薬剤誘発性ループスの1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：48歳，女性

主 訴：湿性咳嗽，全身倦怠感

既往歴：19歳の時に肺結核にて2年間入院し，isoniazid, PAS, streptomycinの投与を受けた。

現病歴：平成2年2月頃より咳嗽，喀痰が出現した。6月頃より全身倦怠感が出現し，体重が約5kg減少したため，7月5日，当科を受診し，精査目的にて入院となった。

入院時現症：身長152cm，体重45kg，体温36.8°C，血圧120/80mmHg，脈拍96/分，整。貧血，黄疸，チアノーゼなく，胸部理学所見にも異常を認めなかった。皮疹なく，浮腫は認めなかった。

入院時検査成績（表1）：白血球数は正常であったが，分画では軽度の左方移動を認めた。赤沈は1時間値138mmと亢進していた。CRP 4.1mg/dlと上昇していた。IgG 2770mg/dl，IgA 634mg/dlと上昇していた。CD4/8比は0.5と低下していた。ツベルクリン反応は

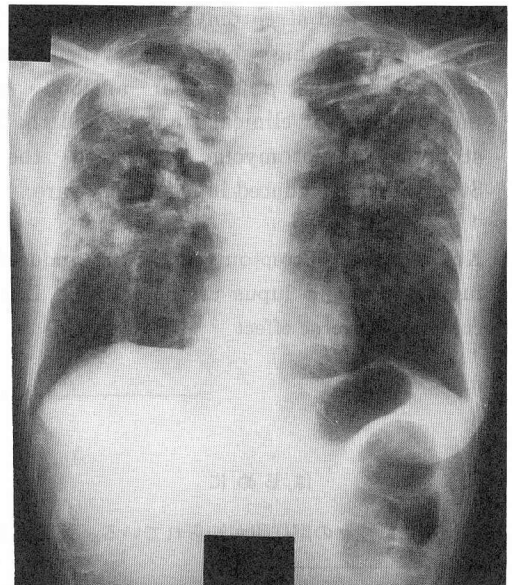


図1 入院時胸部X線写真

20×14/34×27と中等度陽性であった。血液ガス分析ではPaO₂ 75.9 Torrと、軽度の低酸素血症を認めた。呼吸機能検査では%VC 71.8%と拘束性障害を認めた。喀痰検査では抗酸菌塗抹でGaffky 3号、培養で結核菌が検出された。

入院時胸部X線写真(図1): 両側上中肺野に多発浸潤影、結節影、硬化巣、空洞を認めた。

臨床経過(図2): 以上の検査所見より肺結核と診断し、イソニアジド0.4g、リファンピシン0.45g、ストレプトマイシン0.75g連日の投与を開始した。投与開始10日目に38°Cの発熱、顔面頬部に蝶形紅斑と両側前腕に紅斑が出現した。

入院14日目の検査成績(表2, 3): 尿所見には異常を認めなかった。血算では白血球数が2600/mm³と減少しており、分画では左方移動を認めた。血小板数は18.2×10⁴/mm³と正常範囲であったが、入院時の値42.5×10⁴/mm³に比べると減少していた。赤沈は1時間値85mmと依然亢進していた。生化学ではGOT60IU/l、GPT53IU/lと軽度の肝機能障害を認めた。喀痰検査では結核菌塗抹は陰性化していた。免疫学的検査ではCRPは7.8mg/dlと入院時よりも上昇していた。IgG 2700mg/dl、IgA 596mg/dlと依然高値でIgE(RIST)は348.1IU/lと軽度上昇していた。補体、免疫複合体は正常範囲でRAテスト、LEテスト、LE細胞は陰性であった。抗核抗体は320倍、speckled typeで陽性であった。抗ヒストン抗体、抗白血球抗体

が陽性であった。抗DNA抗体、抗血小板抗体は陰性であった。イソニアジド、リファンピシン、ストレプトマイシンによるリンパ球幼若化試験はいずれも陰性であった。なお胸部X線所見に悪化傾向は認められなかった。

臨床経過(図2): 当初、発熱、発疹よりストレプトマイシンによるアレルギー症状を考え、これを中止したところ、速やかに臨床症状および炎症所見は改善し、減少していた白血球数、血小板数も回復した。後に抗核抗体、抗ヒストン抗体が陽性であることが判明し、ストレプトマイシン中止後、イソニアジド、リファンピシンを投与しつつも、自己抗体は徐々に陰性化してきたことよりストレプトマイシンによる薬剤誘発性ループスと診断した。以後、喀痰検査にて排菌量は減少し胸部X線所見も改善傾向にあるため退院し、現在外来にて経過観察中であるが、ループス症状の再燃は認めていない。

考 察

今回、48歳、女性の活動性肺結核例にストレプトマイシン、イソニアジド、リファンピシン投与10日目で発熱、発疹が出現したため、同3者のうち、発熱の副作用はストレプトマイシンに多いことから、ストレプトマイシンのみ中止したところ、諸症状は消失した。また、白血球減少や自己抗体出現を伴っていたことから、ストレプトマイシンにより誘発されたSLE症状と診断された。

薬剤によって誘発されるSLE様症状を薬剤誘発性ル-

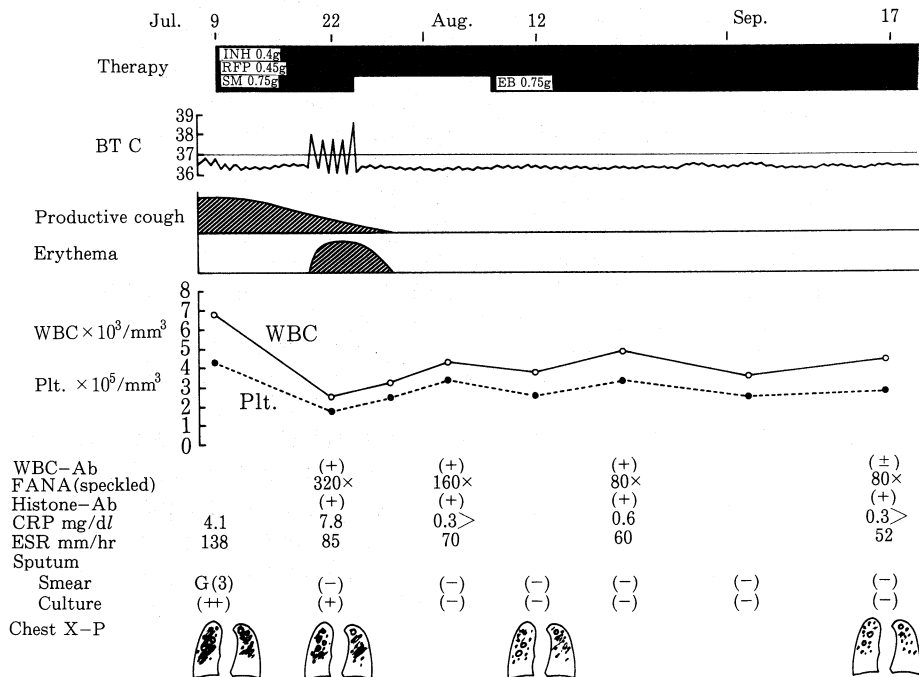


図2 臨床経過

表2 検査成績(入院第14日目) I

尿		BUN	9 mg/dl
蛋白	(-)	Crt.	1.1 mg/dl
糖	(-)	Na	145 mEq/l
潜血	(-)	K	4.4 mEq/l
円柱	(-)	Cl	109 mEq/l
血液		T.Bil.	0.3 mg/dl
RBC	$404 \times 10^4 / \text{mm}^3$	D.Bil.	0.2 mg/dl
Hb	10.3 g/dl	ALP	6.9 K-A
WBC	$2600 / \text{mm}^3$	GOT	60 IU/l
Seg	20 %	GPT	53 IU/l
Band	24 %	LDH	294 IU/l
Eo	1 %	血液ガス分析	
Baso	0 %	pH	7.411
Lym	49 %	Paco ₂	39.2 Torr
Mono	6 %	PaO ₂	85.0 Torr
Plt.	$18.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$	喀痰検査	
Ret.	16 %	一般細菌	常在菌のみ
赤沈	85 mm/hr	抗酸菌	
生化学		塗抹	陰性
T.P.	8.2 g/dl	培養	<i>M. tuberculosis</i> (+)
Alb.	3.7 g/dl	血液培養	陰性

表3 検査成績(入院第14日目) II

免疫学		FANA	1 : 320 speckled
CRP	7.8 mg/dl	DNA-Ab(RIA)	6 IU/ml
IgG	2700 mg/dl	ss-DNA-Ab(IgG)	10 U/ml
IgA	596 mg/dl	ss-DNA-Ab(IgM)	9 U/ml
IgM	180 mg/dl	ds-DNA-Ab(IgG)	3 U/ml
IgE	348.1 IU/ml	ds-DNA-Ab(IgM)	3 U/ml
C ₃	72.0 mg/dl	Histone-Ab	(+)
C ₄	21.9 mg/dl	RNP-Ab	(-)
CH ₅₀	41.8 U/ml	Sm-Ab	(-)
CIC(C1q-IgG)	10.5 mcg/ml	WBC-Ab	(+)
CIC(C3d-IgG)	2.0 mcg/ml	Plt.-Ab	(-)
RA test	(-)	PAIgG	10.0 ng/10 ⁷ Plt.
LE test	(-)	DLST	
LE cells	(-)	INH(-), RFP(-), SM(-)	

プスと称し、その原因薬剤としてはヒドララジン、プロカインアミド等の循環器用薬剤がよく知られており、抗結核剤ではイソニアジドによるものももっとも良く知られている^{1)~3)}。イソニアジド以外の抗結核剤としてはPAS、ストレプトマイシンが原因薬剤として挙げられているが、いずれも極めて稀であり、ストレプトマイシンに関しては検索し得た限りでは、報告例は2例のみであった⁴⁾。本症例はCush, Goldingsらの薬剤誘発性ループスの診断基準⁵⁾、①薬剤服用以前に特発性SLE

を示唆する既往歴がない、②抗核抗体が陽性で、少なくとも一つ以上のSLEの臨床症状を薬剤服用中示すこと、③薬剤服用中止後、臨床症状が速やかに改善し抗核抗体が徐々に陰性化することの3点を十分に満足しており、極めて稀な1例と考えられた。今後、抗結核剤投与中、発熱、白血球減少、皮疹等のSLE症状が出現した場合、薬剤誘発性ループスを念頭に置くべきであり、またその原因としてイソニアジドだけでなく、ストレプトマイシンも考慮すべきであると考えられた。

薬剤誘発性ループスはその発症機序より2つのグループに分類できるとされている⁶⁷⁾。一つはプロカインアミド、ヒドララジン、イソニアジド等によって惹起されるグループで、これらの薬剤を長期間大量に服用することによって、薬理学的作用により発症するもので、肝での薬剤のアセチル化が遅い例 (slow acetylator) に発症しやすい⁶⁸⁾とされている。もう一つはペニシリンをはじめとする各種抗生物質、メチルドーパ、クロルプロマジン等によって惹起されるグループで、服用量と関係なく少量でも発症することより、アレルギー性機序によると考えられている。前者は投与開始後数カ月で起こりやすいとされ、後者はその機序から早期に出現するとされている。本症例の場合、ストレプトマイシン投与開始後10日目という早期に発症していることより、アレルギー性機序によることが推定される。また、従来の報告2例でも早期にSLE様症状が出現しており、アレルギー性機序により誘発された可能性が強く示唆される。

結 語

ストレプトマイシンにより薬剤誘発性ループス、白血球減少をきたした1例を報告した。

文 献

- 1) 島田久夫, 元木徳治, 滝下佳寛, 他: Isoniazid 大量投与により誘発されたと思われる全身性エリテマトーデスの1例, 内科. 1979; 44: 495-499.
- 2) 梅木茂宣: Isoniazid 誘起性全身性エリテマトーデスの1例, 結核. 1988; 63: 713-717.
- 3) 植田保子, 藤田紀代, 河野浩太, 他: INH 誘発ループスの1例, 結核. 1989; 64: 613-619.
- 4) Donato AS: Drug-induced lupus syndromes. Mayo Clin Proc. 1969; 44: 664-681.
- 5) Cush J and Goldings E: Drug-induced lupus. Clinical spectrum and pathogenesis. Am J Med Sci. 1985; 290: 36-45.
- 6) 柏崎禎夫, 古明地智: 薬剤誘発膠原病様症候群—薬剤誘発ループスを中心とした文献的考察—, 最新医学. 1978; 33: 1843-1850.
- 7) Lee SL and Chase PH: Drug-induced systemic lupus erythematosus: a critical review. Semin Arthritis Rheum. 1975; 5: 83-103.
- 8) Perry HM, Tan EM, Carmody S, et al.: Relationship of acetyl transferase activity to antinuclear antibodies and toxic symptoms in hypertensive patients treated with hydralazine. J Lab Clin Med. 1970; 76: 114-125.
- 9) Uetrecht JP and Woosley RL: Acetylator phenotype and lupus erythematosus. Clin Pharmacokinet. 1981; 6: 118-134.