

症例報告

パラアミノサリチル酸 (PAS) による甲状腺機能低下症を
きたした多剤耐性肺結核症の2例

水谷 宏 堀場 通明 進藤 丈 木村 智樹
孫 政実 若原 恵子

大垣市民病院呼吸器科

TWO CASES OF MULTI-DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS
WITH PARA-AMINOSALICYLIC ACID (PAS)-INDUCED HYPOTHYROIDISM

*Hiroshi MIZUTANI, Michiaki HORIBA, Joh SHINDOH, Tomoki KIMURA,
Masami SON, and Keiko WAKAHARA

**Department of Respiratory Medicine, Ogaki Municipal Hospital*

Two cases of multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis with para-aminosalicylic acid (PAS)-induced hypothyroidism were reported.

Case 1; a 73-year-old male, complaining of edema, was admitted to our hospital. He had been treated for his multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis during the past 1 year with an antituberculous regimen consisting of ethambutol (EB), ethionamide (ETH) and PAS. A thyroid profile performed when he was admitted to our hospital showed several marked abnormalities: serum thyroid stimulating hormone (TSH) was elevated (69.4 μ IU/ml; normal, 0.4-4.2 mIU/ml), free thyroxine level (T_4) (0.01 ng/dl; normal, 0.70-1.60 ng/dl) and free triiodothyronine level (T_3) (0.60 pg/ml; normal, 2.3-4.1 pg/ml) were low. PAS was discontinued after he was admitted to our hospital, since PAS was believed to be the cause of the hypothyroidism. A thyroid profile that was repeated after the exclusion of PAS from treatment showed the following results: the TSH level was decreased (13.4 mIU/ml), the free T_4 (0.93 ng/dl) were normal. During treatment with PAS, he had never received thyroid replacement therapy.

Case 2; A 22-year-old female, complaining of hemoptum. She had been treated for her multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis during the past 11 months with an antituberculous regimen consisting of EB, ETH and PAS. A thyroid profile performed when she was admitted to our hospital showed several marked abnormalities: elevated serum TSH (112.7 mIU/ml), and low T_4 (2.0 μ g/dl) and T_3 (1.1 ng/ml). A thyroid profile that was repeated after the exclusion of PAS from treatment showed the following results: the TSH level was decreased (5.1 mIU/ml). Drug-induced hypothyroidism is an

*〒503-8502 岐阜県大垣市南頰町4-86

*4-86, Minaminokawa-cho, Ogaki-shi, Gifu 503-8502
Japan.

(Received 19 Mar. 2001/ Accepted 18 Jun. 2001)

infrequent side effect of therapy with PAS, and only a few cases of PAS-induced hypothyroidism have been reported so far. In this report, we describe patients with hypothyroidism who were receiving therapy for multi-drug-resistant tuberculosis, tuberculosis namely, resistant to at least isoniazid (INH) and rifampicin (RFP), with a regimen that contained PAS.

Key words : Para-aminosalicylic acid (PAS), Hypothyroidism, Multi-drug-resistant tuberculosis, Pulmonary tuberculosis

キーワード：パラアミノサリチル酸，甲状腺機能低下症，多剤耐性結核，肺結核症

緒 言

現在，結核症に対する化学療法はイソニアジド (INH)，リファンピシン (RFP) を中心とした複数の抗結核剤の組み合わせによる多剤併用療法が標準的であり，強力な抗結核剤の開発そして短期化学療法の導入により，結核の治療成績はめざましい進歩を遂げた。しかしその一方で，感染症一般に共通することであるが抗結核剤に耐性を示す結核菌発現の問題が出現している。少なくとも INH，RFP 両剤に対し耐性を示すものを多剤耐性結核菌と呼んでいるが¹⁾，最近増加の傾向にあり危惧されている²⁾。このような多剤耐性結核菌を中心にパラアミノサリチル酸 (PAS) が使用される頻度も増加してきたと思われるが，PAS による甲状腺機能異常出現の報告はその使用頻度に比して必ずしも多いものではない。われわれは，多剤耐性肺結核症に対し PAS を使用したところ，著明な甲状腺機能低下症を発現した 2 症例を経験した。臨床的検討および若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例 1：73 歳，男性，元大工。

主 訴：浮腫。

既往歴：35 年前，肋膜炎。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成 6 年 11 月 7 日，血痰を主訴に当科初診。痰検にて抗酸菌塗抹陽性 (ガフキー 7 号) が検出され，平成 6 年 11 月 14 日より第 1 回入院。イソニアジド (INH)，リファンピシン (RFP) にて加療開始したところ平成 7 年 1 月より塗抹陰性となり経過順調かと思われたが，翌 2 月より結核菌培養陽性が持続。さらに 7 月には培養コロニー数増悪も認められたため 8 月からはエタンブトール (EB) も追加して加療していたがその後も培養陽性持続。平成 8 年 4 月にはピラジナミド (PZA) も追加。その後ようやく培養陰性となり，8 月に退院となった。この時には結核菌の薬剤耐性は認められなかった。平成

9 年 12 月，再度検痰にて結核菌培養陽性となり平成 10 年 3 月から 6 月まで第 2 回入院。この時 INH，PZA，EB に対し不完全耐性，RFP に対し完全耐性ありと判明。以後 PAS，EB，エチオナミド (ETH) にて加療継続されていた。平成 11 年 5 月頃より低 Na および低 Cl 血症がみられていたが，特に自覚症状はみられなかったため原因検索されずに経過観察となっていた。平成 12 年 1 月頃より何事に対してもやる気がなく面倒くさくなり，うつ傾向が出現。しかし，経過中に声，会話時の変化や浮腫はみられなかった。元々は便秘傾向であったが，3 月頃より水様性下痢が頻回となりオムツを使用するようになった。その後下痢は改善がみられたが，5 月 16 日頃より食事が摂れなくなり，上下肢の浮腫が出現。5 月 29 日，当科外来受診し，血液検査上， T_4 0.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と低値で甲状腺機能低下症が疑われ，精査および加療目的にて 6 月 5 日第 3 回入院となった。

現 症：身長 167 cm，体重 45 kg，せん妄状態，血圧 110/80 mmHg，脈拍 60/分，整，体温 36.9 $^{\circ}\text{C}$ ，上下肢浮腫著明，神経学的には腱反射に特記すべき異常認められず。

入院時胸部 X 線 (Fig. 1)：右中肺野および左上肺野に浸潤影がみられ，学会分類は III 2 型と考えられた。

入院時検査所見 (Table 1)：WBC は 5020/mm³ と正常範囲内であったが，CRP 4.53 mg/dl，ESR 33 mm/hr と若干高値を示し，炎症所見が認められた。GOT 49 IU/l，LDH 593 IU/l，CPK 385 IU/l，Glu 165 mg/dl と高値がみられ，また TP 5.4 g/dl，Alb 2.5 g/dl，Cho 94 mg/dl と低値がみられ，低栄養状態が示唆された。Na 125 mEq/l，Cl 89 mEq/l と電解質の低値もみられた。喀痰抗酸菌検査では塗抹検査にて Gaffky 5 号を検出，PCR-Tbc 陽性であった。心電図検査では特記すべき異常所見は認められなかった。また甲状腺機能検査では free- T_3 0.60 pg/ml (正常値；2.3~4.1)，free- T_4 0.01 ng/dl (正常値；0.70~1.60) と低値，TSH 69.4 $\mu\text{IU}/\text{ml}$ (正常値；0.4~4.2) と高値を示し，原発性甲

甲状腺機能低下症が疑われた。免疫学的検査としては抗サイログロブリン抗体および抗ミクロゾーム抗体は陰性であった。甲状腺超音波検査 (Fig. 2) が施行され、右側甲状腺は15 mm と軽度の腫脹を認め、石灰化も認められたが、明らかな腫瘤影等は認められなかった。

入院後経過：当科入院後、甲状腺機能低下症に対し甲状腺ホルモン (T₄) 製剤の投与を開始。入院時の喀痰塗抹検査にて Gaffky 5 号を検出。過去の感受性検査結果より PAS, ETH, SM にて抗結核療法継続。PAS による甲状腺機能低下症の可能性が考えられたが多剤耐性結核菌であり、排菌の状況を考えて感受性を示す PAS

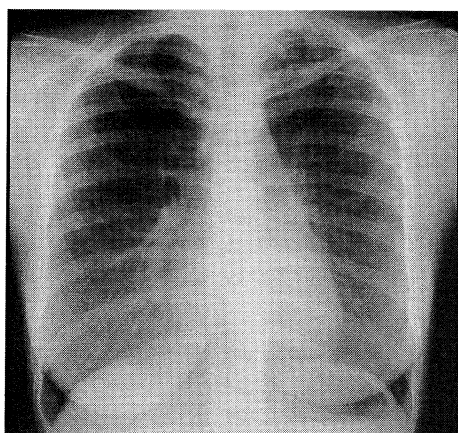


Fig. 1 Chest roentgenogram on admission (Case 1)

を中止することはためられ、甲状腺ホルモン (T₄) 製剤を併用しながらそのまま経過観察としていた。しかし、その後も上下肢の浮腫が持続、血液検査上、電解質異常および甲状腺機能低下も持続してみられたため、やむを得ず7月4日より PAS を中止、SM, PZA, サイクロセリン (CS) へ変更。その後、血液検査上、free-T₄ 0.93 ng/dl, TSH 13.4 μ IU/ml と甲状腺機能は改善が認められたものの全身状態は徐々に増悪し、7月15日、突然の呼吸停止をきたし蘇生術が試みられたが効果なく死亡された。

症例 2：22歳、女性。

主 訴：血痰。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成10年6月17日、喀血あり。近医受診し、胸部単純 X 線および胸部 CT 上、肺結核症の疑いあり。検痰にて PCR-Tbc 陽性。当科へ紹介となり6月24日より10月22日まで入院。INH, RFP, EB にて加療されていた。平成11年1月3日、再度喀血あり肺結核再燃として当科再入院。この時、検痰感受性検査にて RFP に対し完全耐性、INH に対し不完全耐性ありと判明。PAS, EB, ETH へ変更にて加療継続されていた。8月24日には一旦退院となったが11月18日、再度度血痰が出現したため、当院救急外来受診、同日当科再々入院となった。

現 症：身長154 cm, 体重47 kg, 意識清明, 脈拍80/分, 整, 体温 36.7 $^{\circ}$ C, 神経学的に特記すべき異常なし。

Table 1 Laboratory data on admission (Case 1)

WBC	5020 / μ l	UA	2.2 mg/dl	Sputum examination
Ne	73 %	BUN	15.7 mg/dl	acid-fast bacilli of Gaffky-5
Ly	23 %	Cr	0.9 mg/dl	PCR: <i>M. tuberculosis</i> (+)
Mo	4 %	TP	5.4 g/dl	
RBC	276 \times 10 ⁴ / μ l	Alb	2.5 g/dl	
Hb	9.9 g/dl	Cho	94 mg/dl	
Ht	28.6 %	Glu	165 mg/dl	
Plt	23.7 \times 10 ⁴ / μ l	Na	125 mEq/l	
GOT	49 IU/l	K	3.5 mEq/l	
GPT	22 IU/l	Cl	89 mEq/l	
γ -GTP	20 IU/l	CRP	4.53 mg/dl	
T.bil	0.4 mg/dl	ESR	33 mm/hr	
ALP	256 IU/l	Free-T ₃	0.60 pg/ml	
LDH	593 IU/l	Free-T ₄	0.01 ng/dl	
CPK	385 IU/l	TSH	69.4 μ IU/ml	
		Microzome test	< \times 100	

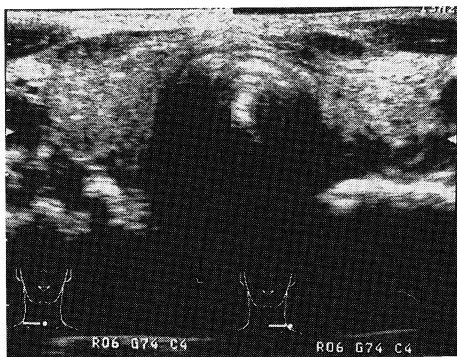


Fig. 2 Thyroid ultrasonography (Case 1)

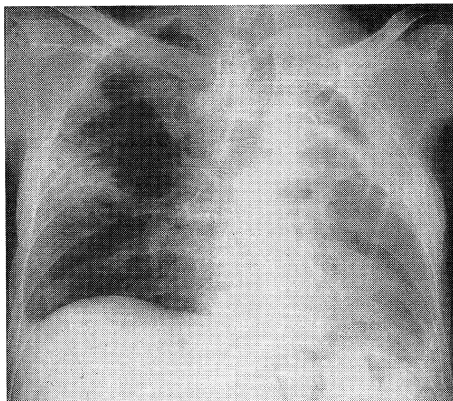


Fig. 3 Chest roentgenogram on admission (Case 2)

Table 2 Laboratory data on admission (Case 2)

WBC	7330 / μ l	UA	2.7 mg/dl	Sputum examination
Ne	54.5 %	BUN	12.1 mg/dl	acid-fast bacilli : (-)
Ly	23.2 %	Cr	0.8 mg/dl	PCR: <i>M. tuberculosis</i> (-)
Ba	1.6 %	TP	5.8 g/dl	
Eo	17.2 %	Alb	3.7 g/dl	
Mo	3.5 %	Cho	144 mg/dl	
RBC	436 \times 10 ⁴ / μ l	Glu	83 mg/dl	
Hb	11.8 g/dl	Na	139 mEq/l	
Ht	37.4 %	K	4.3 mEq/l	
Plt	34.3 \times 10 ⁴ / μ l	Cl	107 mEq/l	
GOT	17 IU/l	CRP	\leq 0.1 mg/dl	
GPT	12 IU/l	T ₃	1.1 ng/ml	
γ -GTP	4 IU/l	T ₄	2.0 μ g/dl	
T.bil	0.2 mg/dl	TSH	112.7 μ IU/ml	
ALP	107 IU/l	Thyroid test	< \times 100	
LDH	295 IU/l	Microzome test	< \times 100	

頸部触診にて両側甲状腺腫脹を触知した。

入院時胸部 X 線 (Fig. 3) : 両側肺野特に左肺野優位に広範な浸潤影がみられ、一部空洞を伴って認められた。学会分類も I 3 型と考えられた。

入院時検査所見 (Table 2) : WBC 分画において好酸球比率が 17.2% と上昇, TP 5.8 g/dl と低値がみられたが、その他特に異常所見は認められなかった。喀痰抗酸菌検査では塗抹, PCR 共に陰性であった。また甲状腺機能検査では T₃ 1.1 ng/ml (正常値 ; 0.7~2.0), T₄ 2.0 μ g/dl (正常値 ; 4~11) と低値, TSH 112.7 μ IU/ml と高値を示し、甲状腺機能低下症が疑われた。抗サイログロブリン抗体および抗マイクロゾーム抗体は共に陰

性であった。甲状腺超音波検査 (Fig. 4) 上、両側甲状腺は各々右 22 mm, 左 20 mm と腫脹を認め、内部に不均一エコーの所見が認められた。

入院後経過 : 入院後、血痰に対して止血剤にて加療したところ、速やかにおさまリ、全身状態は良好であったので 11 月 29 日、退院となった。甲状腺機能低下症についてはその後、平成 13 年 1 月より PAS のみ中止し、EB, ETH は継続にて加療続けたところ 2 月 14 日には free-T₃ 2.34 pg/ml, free-T₄ 0.60 ng/dl, TSH 5.1 μ IU/ml と甲状腺機能低下症の速やかな改善が認められた。現在も当科外来通院にて加療継続中である。

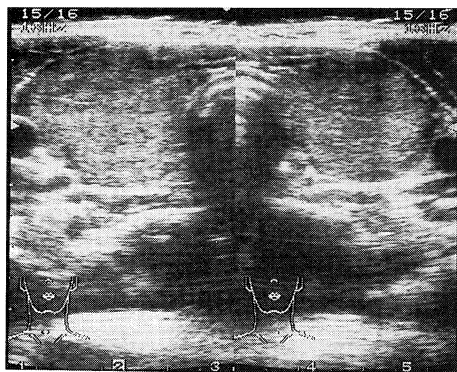


Fig. 4 Thyroid ultrasonography (Case 2)

Table 3 Reports of PAS-induced hypothyroidism

Year	Author
1951	Clausen, AKH et al. Komrower, GM
1954	Macgregor, AG Brinkman, GL et al.
1955	Kumagai et al. Torikai et al.
1960	Nonami
1968	Gorowski, T et al.
1986	Nakayama et al.
1998	Soumakis, SA et al.
2001	Mizutani et al.

考 察

本報告の2症例はいずれも既往に慢性甲状腺炎および頸部放射線照射や甲状腺部の手術歴がなく、免疫学的にもそれを示唆する所見のないこと、症状がPAS投与後出現し、かつPAS中止後比較的速やかに甲状腺機能が回復したことなどよりPAS投与に続発した甲状腺機能低下症と思われた。

PASの使用による臨床副作用の発生頻度は10～30%で、最も多いのは胃腸障害、すなわち食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、下痢などであるが、PASによる甲状腺機能低下症の報告 (Table 3) は Clausen ら³⁾ が1951年に3例を報告したのが初めてであり、その後、欧米では北欧を中心に1960年代にいくつかの報告がみられる^{4)~7)}。本邦では野並⁸⁾、熊谷ら⁹⁾、鳥飼ら¹⁰⁾、仲山ら¹¹⁾の症例ならびに研究報告があるが、その数は比較的少ない。過

去の症例報告では、ほとんどの症例でPASの中止のみで甲状腺機能は回復しているが、Macgregor ら⁶⁾の報告のようにPAS中止後も甲状腺機能が回復しなかった例もある。彼らの症例は60週間にわたり総計8.5kgのPASを投与されていた例であるが、PASの総投与量が10kgを超えると組織破壊で不可逆性になる可能性があると報告されている。PASは過去の基礎的研究からヨードの酸性抑制、ヨードのチロジン基への結合を阻止することが知られている^{12)~14)}。Christensen ら¹⁴⁾は甲状腺によるヨードの取り込みも低下させると報告しており、その結果甲状腺機能を抑制するものと考えられる。

また、多剤耐性結核菌発現について考察してみると、結核療法研究協議会の報告によれば¹⁵⁾、我が国における未治療例での耐性状況はSM耐性の頻度が最も高い(3.8%)。一方、既治療例ではINHが最も高く(17.9%)、次いでRFP(15.1%)、SM(10.4%)の順となっている。和田ら¹⁶⁾の報告によると治療回数と耐性との関係は治療回数が増すごとにINH・RFP感受性例が減少、すなわち耐性例が増加している。その理由としては過去に薬剤に暴露する機会が多ければ多いほど薬剤感受性菌と耐性菌の交代が促進されると考えられている。またその要因となるのは患者側の「不規則治療」であることが従来より指摘されてきた¹⁷⁾が、「不規則治療」でも医療側の要因について考えなければならない場合もある。従来から不必要な化学療法剤の変更が耐性菌発現の原因となることが報告されており、われわれは最近増加の傾向を危惧されているこのような多剤耐性結核菌結核症を増やさないためにも、使用する抗結核剤の選択についても充分注意して治療にあたらねばならないと考えられた。

結 語

PASによると考えられた甲状腺機能低下症をきたした多剤耐性肺結核症の2症例を経験した。PASによる甲状腺機能低下症の報告は本邦においては比較的少なく、PASの使用頻度に比して必ずしも多いものではないと考えられた。多剤耐性結核症等をはじめ、PASを使用する場合、甲状腺機能異常の出現にも充分注意を要するものと考えられた。

本論文の主旨は第96回日本結核病学会東海地方学会(2000年11月、岐阜県大垣市)において発表した。

文 献

- 1) Varelzdis BP, Grosset J, de Kantor I, et al.: Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. Tubercle Lung Dis. 1994; 75: 1-7.
- 2) Yew WW, Chau CH: Drug-resistant tuber-

- culosis in the 1990s. *Eur Respir J.* 1995;8: 1184-1192.
- 3) Clausen AKH, Kjerulf-Jensen K: Artificielt myxodem under para-aminosalicylsyreindgift. *Nord Med.* 1951; 45: 475-477.
 - 4) Komrower GM: A case of myxoedema developing during p-aminosalicylic acid therapy. *Brit Med J.* 1951; 17: 1193-1194.
 - 5) Gorowski T, Gasiorowski W.: Disturbances in the thyroid function during the treatment with the para-aminosalicylic acid derivatives. *Polish Med J.* 1968; 7: 638-642.
 - 6) Macgregor AG: The anti-thyroid action of para-aminosalicylic acid. *Lancet.* 1954; 2: 931-936.
 - 7) Brinkman GL, Coates EO Jr.: The goitrogenic effect of para-aminosalicylic acid during the therapy of pulmonary tuberculosis. *Amer Rev Tuberc.* 1954; 59: 458-463.
 - 8) 野並浩蔵: パスによる甲状腺腫及び粘液水腫. *日本医事新報.* 1960; 1895: 115.
 - 9) 熊谷謙二, 佐藤武材, 猿田栄助, 他: 日本におけるパス過敏症. 治療. 1955; 37: 1284-1290.
 - 10) 鳥飼龍生, 能岡夾一, 岡田 務, 他: PASの甲状腺機能に及ぼす影響. *日内会誌.* 1955; 44: 357-359.
 - 11) 仲山 勲, 後藤 健, 小沢 潔, 他: 慢性腎不全患者の甲状腺機能異常—PASによる甲状腺機能低下症の1例—. *ホルモンと臨床.* 34: 210-212.
 - 12) Danowski, TS: Thyroid. In: *Clinical Endocrinology*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1962, 229.
 - 13) Munkner T: Studies on goitre due to para-aminosalicylic acid. *Scand J Resp Dis.* 1969; 50: 212-226.
 - 14) Christensen LK: The metabolic effect of p-aminosalicylic acid. *Acta Endocrinol.* 1959; 31: 608-610.
 - 15) 青柳昭雄, 工藤祐是, 栗原忠男, 他: 入院時薬剤耐性に関する研究. *結核.* 1984; 59: 246.
 - 16) 和田雅子, 清田明宏, 森 亮, 他: 再治療肺結核症の治療成績—治療期間をめぐって—. *結核.* 1993; 68: 469-478.
 - 17) 亀田和彦: 患者管理. 「肺結核の治療最近の考え方」, 結核予防会, 東京, 1996, 72-84.