

症例報告

抗結核薬による熱発に対しステロイド併用し治療可能となった2症例

矢野 修一 小林賀奈子 河崎 雄司 加藤 和宏
 斉藤 慎爾

国立療養所松江病院呼吸器科

THE EFFECTIVENESS OF STEROID AS ADJUNCTIVE THERAPY
 IN THE MANAGEMENT OF TWO PATIENTS WITH FEBRILE
 REACTION DUE TO ANTITUBERCULOUS DRUGS

*Shuichi YANO, Kanako KOBAYASHI, Yuji KAWASAKI, Kazuhiro KATO
 and Shinji SAITO

*Department of Pulmonary Medicine, National Matsue Hospital

Antituberculous treatment could be continued by using steroid as adjunctive therapy in two patients showing febrile reaction to antituberculous drugs in spite of desensitization therapy.

Case 1 (39-year-old man) was admitted to our hospital with positive sputum-smear and bilateral cavitary tuberculosis (bII2) on chest X-ray. He showed fever of 38-39 °C after 8 days of HREZ treatment. Desensitization therapy of RFP with the combined use of prednisolone was enforced, since the exothermic reaction continued in spite of stopping the 4 medicines, and the treatment became possible. Case 2 (40-year-old woman) was admitted with positive sputum-smear and bilateral cavitary tuberculosis (bII2) on chest X-ray. The administration of drugs was stopped as temperature rose to 38-39 °C after 12 days of HREZ treatment. Though the DLST of INH was positive, the treatment with INH became possible by the combined use of PSL.

Key words: Antituberculous drugs, Steroid, キーワーズ: 抗結核薬, ステロイド, 熱発
 Pyrexia

はじめに

抗結核薬使用中に薬剤性と思われる熱発によって治療に難渋することがある。減感作療法を施行することで解

決することもあるが、熱発等の副作用で RFP, INH といった重要な薬剤が使用できなくなった場合、治療が長期に及ばざるを得ない。今回、われわれは減感作療法施行したにもかかわらず熱発と肝機能障害が遷延した2症

*〒690-8556 島根県松江市上乃木5-8-31

* 5-8-31, Agenogi, Matsue-shi, Shimane 690-8556 Japan.
 (Received 14 Feb. 2001/ Accepted 6 Jun. 2001)

例に対しステロイドを少量併用することでそれぞれ RFP, INH の使用が可能となった。ステロイドの短期併用が抗結核薬による熱発に極めて有効であると考えられたので報告する。

症 例

症例 1 : 39歳, 男性。職業 : 石工。

主 訴 : 咳嗽。

既往歴 : 高血糖の指摘あり。

家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 平成12年7月下旬より, 咳嗽, 喀痰出現。同年8月22日近医受診し, 胸部 X 線写真で左上葉に空洞形成を伴う浸潤影を認め肺結核疑いにて当科紹介され入院となった。

理学所見 : 身長180 cm, 体重76.5 kg。血圧126/90 mmHg, 体温36.4℃と熱発認めなかった。胸部理学所見に異常なく, 腹部および神経学的に異常を認めず, 四肢に浮腫等も認めなかった。

血液検査 : 血糖値365 mg/dl と高値で CRP 1.3 mg/dl および赤沈1時間値20 mm と軽度上昇していた。他には異常認めなかった。尿検査 : 尿糖+4。ツベルクリン反応は硬結/10 mm と陽性であった。喀痰 G-4 号で結核菌 PCR 陽性であり肺結核と診断された。胸部 X 線写真および胸部 CT では, 左 S¹⁺² に空洞を伴う浸潤影と S⁶ に小葉中心性の気管支散布像を認めた (Fig. 1, 2)。

入院後経過 (Fig. 3) : 学会分類 bII2 の診断で平成12年8月22日より RFP 450 mg, INH 400mg, EB 750 mg, PZA 1.5 g の投与を開始した。8月29日より 38~39℃ の熱発出現したため, 8月30日より一時投薬中止としたが, 熱発の改善みられず, GOT 74・GPT 110 IU/L と肝機能障害も合併した。薬剤による熱発とすれば RFP による副作用の可能性が高いと考え, 9月9日よりプレドニゾロン (以下, PSL) 10 mg を併用して INH 400 mg, EB 750mg 投与開始した。解熱が得られたため, 9月11日より RFP 25 mg からの減感作療法開始し3日ごとに漸増していった。9月28日より RFP 450 mg とした。10月9日より PSL 5 mg に減量し, 10月20日より投与中止とした。なお DLST は4剤とも陰性であった。

症例 2 : 40歳, 女性。職業 : 事務員。

主 訴 : 咳嗽。

既往歴および家族歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 平成12年7月膀胱炎症状出現し, 近医受診。無菌性膿尿および右水腎症あり, 尿検査で G-4 号認めたため腎結核として平成12年9月5日当科紹介。

理学所見 : 身長151 cm, 体重48.5 kg。血圧106/70

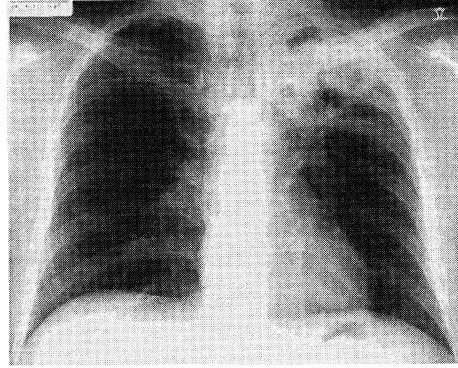


Fig. 1 Chest radiograph showing left upper infiltration with cavity formation.

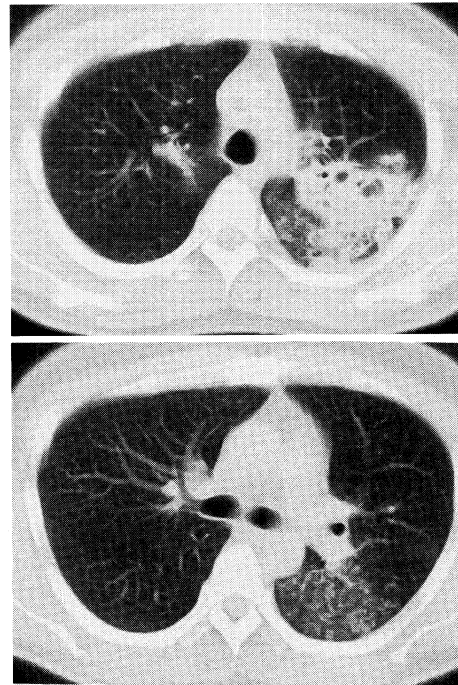


Fig. 2 CT scan of the thorax showing cavitory tuberculosis in left S¹⁺². Note the typical appearance of a tree-in-bud pattern in S⁶.

mmHg, 体温36.6℃と熱発認めなかった。胸部理学所見に異常なく, 腹部および神経学的に異常を認めず, 四肢に浮腫等も認めなかった。

検査所見 : 赤血球数427万/ μ l, 血色素10.6 mg/dl, ヘマトクリット値33.2%と小球性低色素性貧血を認めた。生化学検査 : 肝腎機能に異常認めなかった。CRP

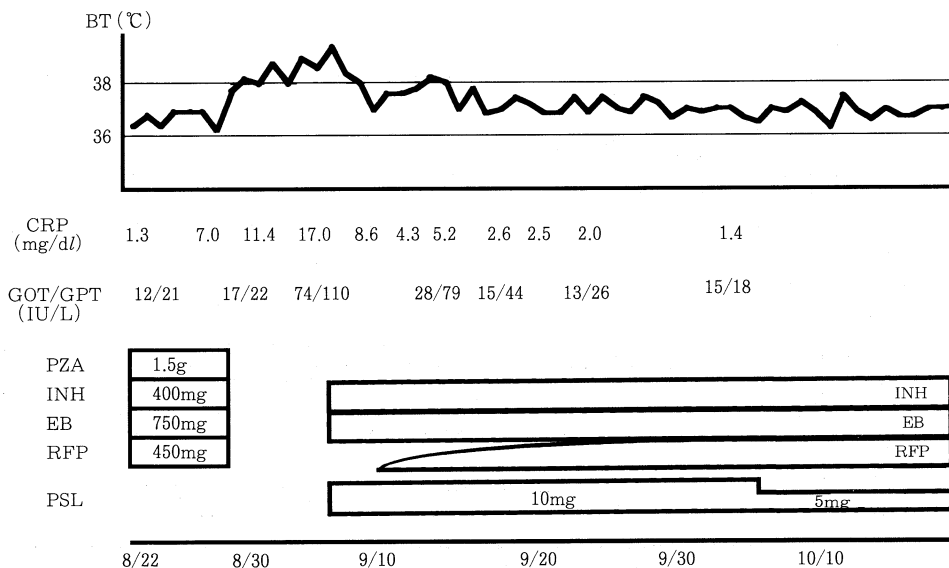


Fig. 3 Clinical course of the patient (case 1).

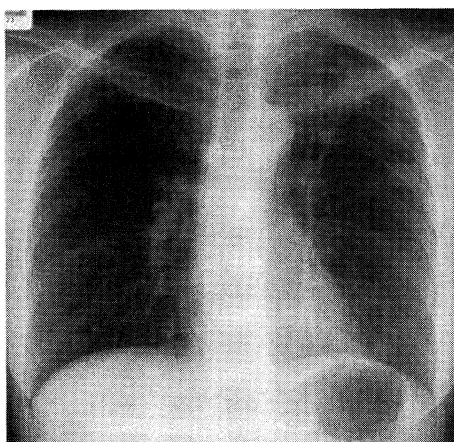


Fig. 4 Chest radiograph showing left multiple nodular shadows.

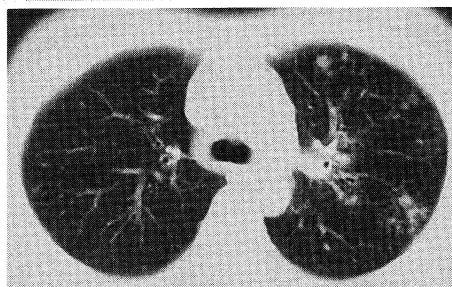


Fig. 5 CT scan of the thorax showing cavitary tuberculosis in S¹⁺² and small nodules in left upper lobe.

2.5 mg/dl 軽度上昇および赤沈 1 時間値 87 mm と亢進していた。尿検査；異常なし。ツベルクリン反応は硬結/20 mm と陽性であった。喀痰 G-3 号で結核菌 PCR 陽性であり肺結核と診断された。胸部 X 線写真および胸部 CT では、両肺に散在する大小結節影および粒状影を認め、左 S¹⁺² には空洞形成を認めた (Fig. 4, 5)。

入院後経過 (Fig. 6)：学会分類Ⅱ2 の診断で平成 12 年 9 月 5 日より RFP 450 mg, INH 400 mg, EB 750 mg, PZA 1.2 g の投与を開始した。9 月 16 日より 38～

39℃の熱発および GOT 75・GPT 75 IU/L の肝機能障害出現したため、9 月 18 日より全薬剤中止とした。9 月 21 日熱発の改善みられたため RFP, INH, EB 開始したが、熱発再出現したため、1 剤ずつ減らしていったが熱発継続した。9 月 28 日より RFP のみ 25 mg からの

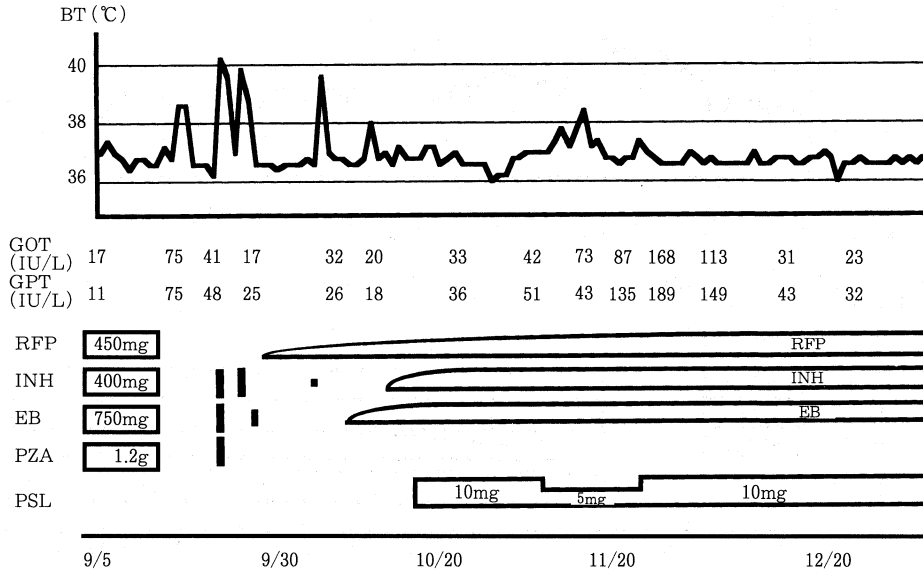


Fig. 6 Clinical course of the patient (case 2).

減感作療法開始し50 mgになった時点でINHも25 mgから追加投与を試みたが、1日のみで39.6℃熱発出現し、INH中止しEBの減感作療法を25 mgから追加した。DLSTにてINH陽性が判明したがINHを使用したいために、10月17日よりINH 25 mgからの減感作療法にPSL 10 mgを併用投与した。その後、順調に経過し、11月1日よりRFP 450 mg, INH 400 mg, EB 750 mgの服用可能となった。11月4日よりPSL 5 mgに減量したところ11月13日より38.4℃の熱発と肝機能障害の再出現をみたため11月29日よりPSL 10 mgに再増量した。平成13年1月1日よりPSL 5 mgに減量したが、熱発はみられなかった。

考 察

結核治療において有効な抗結核薬投与にもかかわらず熱発が2週間以上持続することはよく経験することである。Barnersら¹⁾は83人の入院患者のうち74人(89%)が1週以内にまた3人が2週間までに解熱したと述べ、熱発の原因が他にないものは薬剤性の熱を考慮すべきと述べている。さらに、22名にPSLを用い減感作に成功し、投与量は大多数においてPSL 20~60 mgであり、3名では80 mgまで使用した。またMuthuswamyら²⁾は有効な抗結核薬投与にもかかわらず熱発と体重減少が持続する結核患者に対しPSL 20~60 mgを熱および臨床症状が改善するまで投与した。投与されたすべての患者において臨床症状は改善しPSL投与に伴う副作用

は認めなかったと報告している。

今回、われわれは抗結核薬投与後に出現した熱発および肝機能障害に対しPSL 10 mg投与し、症例1ではRFPの減感作療法が、症例2でもINHの減感作療法が可能となった。RFPおよびINHはともに結核治療の中心となる薬剤であり、これが投与できなくなると治療期間が延長するだけでなく治療効果そのものにも問題が生じることになる。また症例2のように治療当初、熱発の原因となる薬剤がわかりにくい場合においてもステロイド併用で減感作療法施行すれば短時間で治療量の投与が可能になる。さらに症例2ではPSLの減量が早すぎたため熱発が再発したがPSLの再増量にて速やかに改善したことは減量の失敗にも比較的容易に対処できると考えられる。また今回の2症例ではステロイド10 mg程度の少量投与であり副作用は出現せず明らかな治癒過程の遷延もみられなかった。

薬剤性以外に持続する熱発の原因として単球からの内因性発熱物質や感作されたリンパ球からのリンフォカインの放出があるといわれる³⁾。菌抗原によりTNFがマクロファージや末梢血中の単球から放出され、熱発や体重減少、病巣の壊死に関与するといわれている⁴⁾。このような場合には特にステロイドが抗結核薬の持続する熱発に有効であろうことが予想される。症例1においては薬剤中止期間が7日間であり、薬剤以外の熱発も完全には否定できないが、いずれにしてもステロイド併用が有効であった。

アメリカ胸部疾患学会の結核治療に関する公式見解では髄膜炎や心膜炎のような肺外結核の治療にのみコルチコステロイドの付加的意義を提唱している⁵⁾。有効な抗結核薬がなかった時代にはヒトおよび動物の結核に対しコルチコステロイドを併用することは結核を増悪させるため禁忌であった⁶⁾⁷⁾。現在の適切な化学療法の使用のもとではコルチコステロイドの併用は結核を悪化させないといわれている⁸⁾。

ステロイド使用においてRFPは肝ミクロゾーム酵素を強力に誘導し、コルチコステロイドの分解を促進するためコルチコステロイドの効果を半減するといわれている⁹⁾。前述の2論文¹⁾²⁾ではPSL 20~60 mgを使用しているが本2症例はいずれもPSL 10 mgで治療可能であった。

Cunha¹⁰⁾は短期治療例、全身症状を持たない軽度または中等度空洞症例、陳旧性線維空洞症例、1~2剤に対し耐性を示し、特にRFP耐性例にはステロイドは使用すべきではないと述べている。このような点に留意すれば減感作療法に難渋する症例にステロイドを併用し治療することは極めて有効と考えられる。

文 献

- 1) Barners PF, Chan LS, Wong SF: The course of fever during treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle*. 1987; 68: 255-260.
- 2) Muthuswamy P, Hu TC, Carasso B, et al.: Predonisone as adjunctive therapy in the management of pulmonary tuberculosis. Report of 12 cases and review of the literature. *Chest*. 1995; 107: 1621-1630.
- 3) Atkins E, Francis L, Bernheim HA: Pathogenesis of fever in delayed hypersensitivity: role of monocytes. *Infect Immun*. 1978; 21: 813.
- 4) Dofferhoff AM, Nijaland JH, de Vries-Hospers HG, et al.: Effects of different types and combinations of antimicrobial agents on endotoxin release from Gram-negative bacteria: an *in vitro* study. *Scand J Infect Dis*. 1991; 23: 745-754.
- 5) American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149: 1359-1374.
- 6) Fred L, Levine MH, Rivo SB, et al.: Development of active tuberculosis during ACTH and cortisone therapy. *JAMA*. 1951; 145: 242-246.
- 7) American Trudeau Society: The effect of cortisone and/or corticotropin on tuberculous infection in man. *Am Rev Tuberc*. 1952; 66: 245-256.
- 8) Houghton LE: Combined corticotropin therapy and chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Lancet*. 1954; 1: 595.
- 9) Goodman LS, Gilman A, eds: The pharmacologic basis of therapeutics, 9th ed. McGraw-Hill Co., New York, 1995, 1160-1161.
- 10) Cunha BA: Pulmonary tuberculosis and steroids. *Chest*. 1995; 107: 1486-1487.