

抗結核薬による無顆粒球症の検討

— 4 症例の提示と文献的考察 —

宍戸雄一郎 長山 直弘 益田 公彦 馬場 基男
 田村 厚久 永井 英明 赤川志のぶ 川辺 芳子
 町田 和子 倉島 篤行 小松彦太郎 四元 秀毅

要旨：1981～2002年当院入院新規結核患者約6,400例（ほぼ全例治療初期は標準治療施行）のうち抗結核薬による無顆粒球症（うち1例は汎血球減少症）を4例（男性2例，女性2例）認めた（0.06%）。2例はRFP，1例はPZAまたはアロプリノール，1例はRFP，INH，SMのいずれかが原因と思われた。文献上，first line抗結核薬による無顆粒球症は10例認められたが，ほとんどの場合INHが原因薬剤であり，RFPを原因薬剤とする報告はなかった。抗結核薬による無顆粒球症は女性に多く（男性5例，女性8例），化療開始1～3カ月後に発症しやすく，骨髓低形成となり，全身発赤，好酸球増多症，薬剤性肝炎等を伴うことがあり，骨髓抑制の機序としてはアレルギー性が考えられた。治療としてはステロイド剤やG-CSF製剤が奏効するが自然経過でも改善の見られることがある。また無顆粒球症の際に末梢リンパ球数は減少しなかった。

キーワード：リファンピシン，イソニアジド，無顆粒球症，リンパ球，結核

I. はじめに

抗結核薬による無顆粒球症は稀であり，代表的な結核症に関する教科書，例えばRom “Tuberculosis”¹⁾やReichman “Tuberculosis”²⁾にもほとんど記載がない。しかし頻度は少なくとも死に至りうる副作用であるので，その特徴を把握しておくことは大切なことである。私達は1981～2002年に抗結核薬による無顆粒球症を4例経験したので，その症例を提示し，また文献上に同様の症例を求め，抗結核薬による無顆粒球症の特徴を調べた。

II. 抗結核薬による無顆粒球症の発生頻度

1981～2002年に当院に入院した新規入院結核患者は約6,400人であった。そのほとんどは，少なくとも治療初期に，リファンピシン（RFP），イソニアジド（INH），エタンブトール（EB）〔またはストレプトマイシン（SM）〕で化療を受けていた。また，1997年頃からピラジナミド（PZA）を含む化療も多く用いられている。この期間

に4例の無顆粒球症が発生した。従って標準治療における無顆粒球症の出現率は約1/1,600人（0.06%）であった。

III. 症例の提示

症例 1 51歳，女性。

右胸痛，発熱（37.5℃），右肺浸潤影を主訴に2001年1月4日から4月12日当院入院。合併症なし。入院時喀痰塗抹（±），培養（+），全抗結核薬に耐性を認めなかった。胸部レントゲン学会分類rⅢ1，ツベルクリン反応12×10/20×20（25×25）。入院時の血液一般検査はTable 1に示した。1月13日よりINH 0.3 g，RFP 0.45 g，EB 0.75 g，PZA 1.2 g/日，アロプリノール 300 mg/日，テプレノン 450 mg/日開始した。37℃前後の微熱以外は自覚症状なく経過していた。2月7日高尿酸血症のためPZAとアロプリノールを中止されている。2月8日WBC 2,500（Neut 36%，Eos 34%）と顆粒球減少症と好酸球増多症出現。2月11日頃より咳嗽，喀痰が出現した。2月13日頸部に発疹出現すると共に，WBC 1,300（Neut

Table 1 Laboratory data of case 1 (51 yo, W)

	4-Jan	26-Jan	8-Feb	13-Feb	16-Feb	19-Feb	10-Apr
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	296	301	279	296	303	304	309
Hb (g/dl)	10.8	11.2	10.3	10.9	11.2	11.1	11.3
Ht (%)	30.7	31.1	28.8	30.8	31.4	32.1	31.8
Plt ($10^4/\text{mm}^3$)	24.7	20.3	19.9	18.9	17.3	16.2	
WBC ($10^2/\text{mm}^3$)	52	44	25	13	16	59	35
Classification (%)							
Neut	67	58	36	1	1	54	58
Ly	26	27	27	57	70	30	26
Mon	4	10	2	3	6	6	7
Eos	3	5	34	35	17	1	9
Bas	0	0	1	4	6	2	0
N-Meta						5	
Pro My						1	
Aty Ly						1	
TP (g/dl)	6.7	6.4	6.2		6.3		6.6
Alb (g/dl)	3.7	3.5	3.5		3.7		3.9
AIP (U/l)	238	223	199				175
AST (U/l)	19	14	15		33		18
ALT (U/l)	9	7	7		19		10
Glu (mg/dl)	110	90	89		17		
UA (mg/dl)	4.2	9.2	9.4				
UN (mg/dl)	14.1	13.6	13.3		10.9		13.1
Cr (mg/dl)	0.5	0.7	0.6		0.6		0.7
CRP (mg/dl)	0.6	1.2	0.5		0.8		0.3
HIV	(-)						

1%, Ly 57%, Eos 35%), Neut $13/\text{mm}^3$ と無顆粒球症となった (Table 1)。同日 RFP, INH, EB, テブレノンも中止し, 2月13日から15日まで G-CSF 剤 (ナルトグラステン) $100 \mu\text{g}/\text{日}$ 投与。19日には WBC $5,900$ (Neut 54%) に回復した。2月20日 EB 0.75 g , 3月6日 INH 0.3 g , 3月14日 LVFX $0.3 \text{ g}/\text{日}$ 開始したが, 無顆粒球症を再発することなく退院した。経過より RFP による無顆粒球症であったと判断した。DLST 施行せず。

症例 2 66歳, 男性。

ネフローゼ症候群, 橋本病にてプレドニゾロン $10 \text{ mg}/\text{日}$ (他院通院) 内服中であつたが, 粟粒結核症 (画像診断のみ) となり, 2000年8月9日から2001年2月26日当院入院。顔面および両上下肢浮腫認め, 胸部レントゲン学会分類 b III 3, 喀痰塗抹 (-), 培養 (+), 全抗結核薬に耐性を認めなかった。8月10日より INH 0.3 g , RFP 0.45 g , EB $0.75 \text{ g}/\text{日}$ 開始するも全身発赤のため8月17日化療中止。この時白血球減少症はなかった [8月16日 WBC $5,900/\text{mm}^3$ (Neut 83%)]。8月24日より EB 0.75 g 再開。9月4日 INH 0.05 g より減感作開始し, 9月20日より 0.3 g とした。9月25日に RFP 0.05 g から減感作開始するも10月1日 RFP 0.1 g にて全身発疹出現したため RFP のみ中止した。10月10日 LVFX 0.3 g 追加。10月12日より RFP 0.005 g より再開し, 11月12日より RFP 0.3 g としたが, 11月21日 WBC $2,300$ (Neut 2%, Ly 76

%, Mon 22%), Neut $46/\text{mm}^3$ と無顆粒球症出現したため抗結核薬をすべて中止した (Table 2, 10月27日と11月21日の間のデータなし)。11月22日より G-CSF $300 \mu\text{g}/\text{日}$ (フィルグラスチム) 投与を行った。11月24日 WBC $9,500$ (Neut 84%) に回復した。12月1日 INH 0.3 g , 12月3日 EB 0.75 g , LVFX $0.3 \text{ g}/\text{日}$ 再開。12月22日再々度 RFP 減感作を $0.005 \text{ g}/\text{日}$ より試みたが, 2001年1月1日より $0.150 \text{ g}/\text{日}$ となったところで1月9日に全身発赤と顆粒球減少症 WBC $2,300$ (Neut 62.6%) を呈したので以後 RFP は中止した。INH, EB, LVFX にて粟粒結核は治癒した。経過より RFP による無顆粒球症であったと考えられた。DLST は INH, RFP, EB に対し陰性であった。

症例 3 60歳, 女性。

生来健康。合併症なし。右上肺野異常陰影を指摘され, 2002年8月26日から9月11日当院第1回入院。喀痰塗抹陰性, 胸部レントゲン学会分類 r III 1。気管支洗浄液塗抹陰性, PCR-TB 陽性より肺結核と診断し INH 0.3 g , RFP 0.45 g , EB 0.75 g , PZA 1.2 g , アロプリノール 300 mg , レバミピド $300 \text{ mg}/\text{日}$ 開始し退院した。9月下旬より食欲低下出現し10月3日外来受診。WBC 900 (Neut 1%, Ly 94%, Mon 3%, Atypical Ly 2%), Neut $9/\text{mm}^3$, AST 199 U/l , ALT 253 U/l と無顆粒球症および薬剤性肝炎を認めたため抗結核剤を中止し入院となった (Table 3, 9月9日と10月3日の間のデータなし)。10月4日

Table 2 Laboratory data of case 2 (66 yo, M)

	9-Aug	27-Oct	21-Nov	23-Nov	24-Nov	22-Dec	9-Jan	20-Feb
RBC	359	324	393	378	362	367	318	360
Hb	10.3	10.6	12.5	12.2	11.5	11.8	10.1	11.7
Ht	30.6	31.4	35.8	33.4	32.4	33.8	28.0	32.6
Plt	17.7	14.0	17.8	19.5	19.5	22.6	11.3	14.5
WBC	42	44	23	29	95	100	23	42
Classification (%)								
Neut	90	72	2	17	84	83	63	53
Ly	4	16	76	67	9	11	28	42
Mon	4	10	22	16	7	6	8	5
Eos	1	2	0	0	0	0	1	0
Bas	1	1	0	0	0	0	0	0
TP	5.1	4.7	4.8		4.4	4.7	4.0	
Alb	2.3	2.7	2.5		2.3	2.8	2.3	2.8
AIP	838	299	262		226	216	238	
AST	102	31	20		15	21	31	25
ALT	71	32	16		11	17	17	20
γGTP	380	78	76		53	47	38	45
LDH	530	525	367		365	455	625	475
UA	11.2	4.5	5.4		7.3	4.5	3.5	4.1
UN	16.1	16.6	16.8		22.6	24.4	14.0	24.3
Cr	1.1	1.3	1.6		1.9	1.3	1.0	1.3
CRP	8.7	1.0	19.8		19.1	4.6	9.4	0.8
HIV	(-)							

Table 3 Laboratory data of case 3 (60 yo, W)

	26-Aug	9-Sep	3-Oct	7-Oct	11-Oct	16-Oct	5-Nov	13-Nov	21-Nov
RBC	380	396	374	332	346	366	344	369	379
Hb	11.3	11.9	11.0	10.0	10.0	10.8	10.2	10.9	11.1
Ht	33.6	34.2	32.4	29.1	39.9	32.4	30.3	32.5	32.8
Plt	16.0	21.7	18.5	21.9	30.3	30.2	17.2	13.9	11.7
WBC	46	51	9	12	18	36	35	25	29
Classification (%)									
Neut	49	60	1	1	3	45	47	46	43
Ly	46	34	94	98	81	51	27	36	48
Mon	2	2	3	1	14	3	3	5	3
Eos	3	3	0	0	0	0	20	13	5
Bas	1	1	0	0	0	2	3	0	1
TP	6.7	7.0	6.6	6.1	6.3	6.4			
Alb	4.2			3.4					
AIP	292		963	695	759	611			
AST	17	17	199	43	25	42		38	31
ALT	9	6	253	133	52	49		40	25
γGTP		17		224	215	167		73	55
LDH	310		451	284	245	305			305
Glu	141	133		172	118				
UA	3.3	4.3	3.5	2.6					
UN	15.0	17.6	10.2	12.0					
Cr	0.6	0.6	0.5	0.5				0.6	0.6
CRP	<0.3	0.5		2.1	2.8	0.3			
HIV	(-)								

から8日までSNMC 40 ml/日静注投与を行い経過観察したところ、10月16日にはWBC 3,600 (Neut 45%) と回復したため10月17日よりINH 0.3 g, RFP 0.45 g, EB 0.75 g/日, レバミピド 300 mg/日を減感作せずに再投与

した。白血球減少症は持続していたが無顆粒球症には至っておらず、薬剤性肝炎も治癒した。PZAまたはアロプリノールが無顆粒球症の原因と考えられるが、同時に薬剤性肝炎を発したことを考慮するとPZAのほうがよ

Table 4 Summary of the cases with agranulocytosis due to 1st-line anti-tuberculosis drugs in the literature

	Age	Sex	Used drugs	Causative drugs	Duration of chemotherapy (Months)	WBC (1/mm ³)	Neut (%)	Treatment	Other complications	Outcome
Ferguson (1952) ⁴⁾	4		HPS	H	3	4,900	1	penicillin		alive
Varadi and Kelleher (1953) ⁵⁾	20	M	HPS	H	0.6	5,250	0	antibiotics transfusion		alive
Adar (1953) ⁶⁾	14	W	HP	H	2	1,600	0	penicillin		alive
Spesivtsev and Shenkerman (1968) ⁷⁾	18	W	HSP→ H/S/etoxyd	H/S/etoxyd	1	3,300	1	prednisolone	skin eruption	alive
Sharma (1969) ⁸⁾	23	M	H	H	3	2,300	10	prednisolone		alive
Weslaw W (1969) ⁹⁾	21	W	HSPE	H/S/P/E	1	4,000	2	penicillin		
Livandovskii and Sigalova RS (1969) ¹⁰⁾	23	W	HS, etoxyd	H/S/etoxyd	0.7	700	0	prednisolone		alive
Horvath I and Tengelyi (1970) ¹¹⁾	51	W	H	H	3	2,400	0.5	prednisolone		alive
Ahuja and Sabharwal (1970) ¹²⁾	50	W	HS	H	1	3,600	0	prednisolone		alive
Mehrotra TN and Gupta (1973) ¹³⁾	37	M	HS	H	1.5	2,000	6	betamethasone		alive
Our cases										
case 1	51	W	HREZ	R	1	1,300	1	GCSF	skin eruption	alive
case 2	66	M	HRE	R	2	2,300	2	GCSF	skin eruption	alive
case 3	60	W	HREZ	Z?	1	900	1	none	skin eruption drug induced hepatitis	alive
case 4	60	M	HRS	H/R/S	1.5	800	0		pancytopenia	dead

H: Isoniazid, P: Para-aminosalicylic acid, S: Streptomycin, E: Ethambutol, R: Rifampicin, Z: Pyrazinamide,
GCSF: Granulocyte colony stimulate factor
/: or

り疑わしいと判断した。しかし、INH, RFP, EB再投与により白血球減少と好酸球増多が出現したことによりこれらの薬剤によっても白血球減少が起こったものと考えられる。DLST施行せず。

症例4 60歳, 男性。

1973年 SM, PAS, INHによる肺結核治療の既往あり。1981年3月11日から5月19日肺結核再発のため当院入院。入院時の血液一般検査は正常であった。3月11日よりRFP, INH, SMにて治療開始したが, 4月17日外泊した際にした下唇腫脹, 歯肉出血, 咽頭痛, 発熱を生じて帰院。4月24日WBC 800 (Ly 96%, Eos 4%), Neut 0/mm³, RBC 226, Hb 7.5, Plt 10,000/mm³と汎血球減少症が出現した。骨髓穿刺にて有核細胞数5,500, 巨核球0。5月19日全肺野にスリガラス状陰影出現。5月26日死亡した。剖検にて全身性アスペルギルス症を併発していたことが判明した。INH, RFP, SMのいずれかによる汎血球減少症と考えた。本症例については1983年の結核病学会にて発表した³⁾。

IV. 文献と当院症例のまとめ

抗結核薬による無顆粒球症の症例報告はごく少ない。入手可能であった文献^{4)~13)}10症例と当院4例をまとめるとTable 4のようになる。なお厚生労働省の副作用情報には1歳女児で, RFP, INH内服20日後に無顆粒球症になった事例が報告されているが, 詳細不明なので省略した。Table 4によると, 年齢は4~66歳に分布し, 男/女=5/8(1名は性別不明)とやや女性に多い傾向がある。現代においては成人結核患者は男性のほうが女性より数倍多い。例えば結核患者の男女比は最近の日本において2:1¹⁴⁾, Table 4に2つの文献が載っている1960年代のソ連の結核死亡率において4:1と男性が多い¹⁵⁾。従って以上の結果は抗結核薬による無顆粒球症は男性に比べて女性のほうが数倍出現しやすいことを示している。治療開始0.6~3カ月(中央値1~1.5カ月)後に発症することが多く, また当院の症例では全身発疹, 好酸球増多症, 薬剤性肝炎等を伴っており, 治療としてステロイド剤やG-CSF製剤が奏効するが, 原因となる薬物の中止

Table 5 Lymphocyte count in the peripheral blood before anti-tuberculosis chemotherapy and in the phase of agranulocytosis

Authors	Pre-treatment (1/mm ³)	Agranulocytosis (1/mm ³)
Adar	3780	1568
Weslow	1640	2560
Horvatth	2156	2088
Case 1	1352	741
Case 2	168	1596
Case 3	2116	864
Total (M±SD)	1868 ± 1080	1569 ± 637

により自然に治癒する場合も多い。原因となる薬剤としては、外国ではINHが多いが、当院では2例においてRFPであった。予後は14例中死亡1例、不明1例、その他は改善した。末梢リンパ球数においては記載があった文献および自験例では変化が見られなかった (Table 5)。

V. 考 察

抗結核薬による無顆粒球症といっても抗結核薬の種類によって、その発症機序は異なるかもしれない。しかし発症機序について検討可能であるほど報告例が多くないため、本稿では一括して論じることとする。

薬剤による無顆粒球症の機序は大きく二分される。1つは骨髄における各段階の幹細胞に対する障害および抑制であり、もう1つは末梢血顆粒球の破壊である¹⁶⁾。前者の例としてフェノサイアジン系薬剤、後者の例としてアミノピリンが挙げられる。前者の場合には骨髄は低形成となり、また回復期には幼弱な顆粒球系細胞が多く現れる。後者には免疫学的機序が関与することが多い¹⁶⁾。Table 4に示した抗結核剤はいろいろあるが、全体として急性期に骨髄低形成であること⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾、回復期に骨髄ないし末梢血に幼弱な顆粒球系細胞が現れること³⁾¹⁰⁾ (本症例1)、化療開始後1～3カ月後に発症していることより、抗結核剤による無顆粒球症は骨髄抑制によると思われる。さらに骨髄抑制の機序としては、無顆粒球症の際に全身発疹、好酸球増多症、薬剤性肝炎等を伴うことが多いこと、ステロイドホルモンが奏効すること (Table 4) より免疫学的機序が考えられる。

抗結核薬の中ではINHが最も無顆粒球症をおこしやすい (Table 4)。RFPによる無顆粒球症の報告を私達の検索した範囲ではみつけることができなかったが、私達の2症例においてはRFPが原因薬剤と思われた。抗結核剤による副作用には人種差があるのではないだろうか。

抗結核薬による無顆粒球症は稀である。その頻度につ

いてZinov'ev¹⁷⁾は1964～68年の旧ソ連において6/7,423人 (0.08%) に認められたと報告している。当時のロシアにおいては結核症に対する標準治療は存在しなかった¹⁵⁾ので、どのような治療が行われたか不明である。RFPはあまり使用されていなかったと思われるので、直接の比較は難しいが、この数値は当院でのデータ4/6,400人 (0.06%) とほぼ同じである。一般の抗生剤においても無顆粒球症は発症しうるが、抗生剤の使用母数を把握するのは困難で、従って全体および男女別頻度を求めるのは難しい。また使用期間もいろいろなので一定期間以上使用することを前提とした上での無顆粒球症出現頻度を調べることはできない。それに対し、抗結核剤の場合、結核患者の登録制度があり、また患者の大部分に対し、標準治療が一定期間以上行われるので、一般の抗生剤よりもずっと正確に副作用の出現頻度やその男女比を調べることが可能である。その結果女性のほうが無顆粒球症出現頻度が数倍高いことが判明した。しかしその理由については不明である。

また、無顆粒球症の際に末梢リンパ球数は減少しなかった (Table 5)。一般細菌による感染症の場合、一般抗生剤の使用によって無顆粒球症が生じてもリンパ球数の変動について注意されることはない。一般細菌に対する免疫を担当するのは主に顆粒球系細胞であって、リンパ球系細胞ではないからである。実際一般抗生剤による無顆粒球症の際のリンパ球数の変動を論じた文献を著者は見出すことができなかった。従って一般抗生剤による無顆粒球症の場合にリンパ球数も変化するかどうかは不明であるが、抗結核剤による無顆粒球症ではリンパ球数は減少せず、従ってリンパ球が障害されることが少ないと考えられ、結核に対する細胞性免疫が維持されていたことが示唆された。実際私達の症例で、化療中断中に結核の悪化を認めた者はなく、Table 4に掲げた引用文献においてもそのような記載はなかった。

一方、抗結核薬による白血球減少症はよく知られている副作用である。Newman¹⁸⁾らはHRE/SまたはHRによって化療された234名中8名 (3.4%) においてWBC < 3,500/mm³となったのを認め、Mattson¹⁹⁾はRFPを含む化療を受けた547名中20名 (3.7%) においてWBC < 3,000となったのを認めた。従って抗結核剤による白血球減少症をきたす患者のうちおよそ1～2%が無顆粒球症まで進行する危険性があると思われる。白血球減少症をきたした症例では、頻回に、例えば1回/週、血液学的検査を行い、白血球数が自然に回復するか、化療期間中低値のままとどまるか、あるいは無顆粒球症に進行するか、を注意深く見極め、無顆粒球症に進行する場合には直ちに化療を中止し、適切な処置をとる必要がある。

文 献

- 1) Felton CP, Shah HP: Isoniazid: Clinical use and toxicity. In: Tuberculosis. Rom WN, Garay S ed., Little, Brown, and Company, Boston, 1996, 773-778.
- 2) Reichman LB, Hershfield ES: Tuberculosis. A comprehensive international approach. 2nd ed., Marcel, Dekker, New York, 2000.
- 3) 町田和子, 石原啓男, 米田良蔵: 非定型的で重篤な経過を示した肺結核症3例について. 結核. 1983; 58: 122-123.
- 4) Ferguson A: Agranulocytosis during isoniazid therapy. Lancet. 1952; Dec. 13: 1179.
- 5) Varadi S, Kelleher TD: Agranulocytosis during isoniazid therapy. Lancet. 1953; I: 145-146.
- 6) Adar H: Agranulocytosis caused by isonicotinic acid hydrazide. Annali Pediatrici. 1953; 181: 374-377.
- 7) Spesivtsev OG, Shenkerman IL: Agranulocytic reaction in a woman with pulmonary tuberculosis. Vrach Delo. 1968; May (5): 142-143. (Russian)
- 8) Sharma SD: Agranulocytosis following isoniazid—a case report. J Assoc Physicians India. 1969; 17: 261-262.
- 9) Weslaw W: 2 cases of neutropenia during treatment of pulmonary tuberculosis. Gruzlica. 1969; 37: 476. (Polish)
- 10) Livandovskii IuA, Sigalova RS: Acute agranulocytosis in a pregnant woman treated for pulmonary tuberculosis. Sov Med. 1969; 32: 150-151. (Russian)
- 11) Horvath I, Tengelyi W: Anaphylactic bone marrow crisis following isoniazid therapy. Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch. 1970; 93: 419-424. (German)
- 12) Ahuja BK, Sabharwal BD: Agranulocytosis due to INH toxicity. J Postgrad Med. 1970; 16: 45-47.
- 13) Mehrotra TN, Gupta SK: Agranulocytosis following isoniazid. report of a case. Indian J Med Sci. 1973; 27: 392-393.
- 14) 厚生労働省健康局結核感染症課: 「結核の統計2002」. 結核予防会, 東京, 2002, 40.
- 15) Farmer PE, Kononets AS, Borisov SE, et al.: Recrudescence tuberculosis in the Russian Federation. In: The global impact of drug-resistant tuberculosis, Farmer P et al. ed., Open Society Institute, Harvard Medical School, 1999, 41-83.
- 16) Vincent PC: Drug-induced aplastic anemia and agranulocytosis. Incidence and mechanisms. Drugs. 1986; 31: 52-63.
- 17) Zinov'ev IP: Agranulocytosis in pulmonary tuberculosis patients. Probl Tuberk. 1969; 47: 87-88. (Russian)
- 18) Newman R, Doster B, Murray FJ, et al.: Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. Am Rev Resp Dis. 1971; 103: 461-476.
- 19) Mattson K: Side effect of rifampicin: a clinical study. Scand J Resp Dis. 1993; suppl: 1-52.

Original Article

AGRANULOCYTOSIS DUE TO ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS INCLUDING ISONIAZID (INH) AND RIFAMPICIN (RFP)

— A Report of Four Cases and Review of the Literature —

Yuichiro SHISHIDO, Naohiro NAGAYAMA, Kimihiko MASUDA, Motoo BABA, Atsuhisa TAMURA,
Hideaki NAGAI, Shinobu AKAGAWA, Yoshiko KAWABE, Kazuko MACHIDA, Atsuyuki KURASHIMA,
Hikotaro KOMATSU, and Hideki YOTSUMOTO

Abstract We experienced 4 cases of agranulocytosis due to anti-tuberculosis drugs (rifampicin [RFP], isoniazid [INH], ethambutol [EB], streptomycin [SM] or pyrazinamide [PZA]) among some 6,400 tuberculosis patients who underwent chemotherapy over the past 20 years from 1981 to 2002 in our hospital, and the incidence rate of agranulocytosis was estimated at 0.06%. The 4 cases of agranulocytosis were as follows.

[Case 1]

A 51-year-old woman with right chest pain and fever was admitted to our hospital on Jan 4, 2001. The white blood cell (WBC) count was 5,200/ μ l. The tubercle bacilli were cultured in her sputum. The treatment with INH 0.3, RFP 0.45, EB 0.75, PZA 1.2 g/day, allopurinol and teprenone was started on Jan 13. Pyrazinamide and allopurinol were stopped because of hyper-uric acidemia on Feb 7. Agranulocytosis and eosino-

philia (WBC 1,300 [Neut 1%, Ly 57%, Eos 35%]) developed on Feb 13. All drugs were withdrawn and G-CSF drug nartograstim 100 μ g was injected subcutaneously for 3 days. The WBC recovered to normal level and she was thereafter treated with INH, EB and Levofloxacin (LVFX) without any further trouble. Agranulocytosis in this case was supposed to be due to RFP.

[Case 2]

A 66-year-old man who had had nephrotic syndrome and hypothyroidism and has been treated with prednisolone 10 mg/day was admitted to our hospital on Aug 9, 2000 because of miliary tuberculosis. The tubercle bacilli were cultured in his sputum and the treatment with INH 0.3, RFP 0.45, and EB 0.75 g/day were started on Aug 10, but it was withdrawn on Aug 17 because of general skin eruption. After re-starting treatment with EB and INH on Aug 24, RFP was added in

small dosage (0.05g) on Oct 12, but agranulomatosis (WBC 2,300/ μ l [Neut 2%]) developed on Nov 21, and all drugs were withdrawn again. The G-CSF drug filgrastim was used once subcutaneously, and WBC recovered immediately. He was thereafter treated with INH, EB, LVFX successfully. Agranulocytosis was supposed to be due to RFP.

[Case 3]

A 60-year-old woman without symptoms had abnormal chest roentgenograph, and consulted with our hospital on Aug 26, 2002. The broncho-alveolar lavage fluid was smear and culture-negative, but PCR-TB positive, and the case was diagnosed as pulmonary tuberculosis. Treatment with INH 0.3, RFP 0.45, EB 0.75, PZA 1.2 g/day, allopurinol 300 mg and rebamipide 300 mg/day was started on Sept. 5, 2002. Late in September, she complained of appetite loss. The laboratory data on Oct 3 revealed WBC 900/ μ l (Neut 1%, Ly 94%), aspartate aminotransferase (AST) 199 IU/l, and alanine aminotransferase (ALT) 253 IU/l, showing agranulocytosis and drug-induced hepatitis. The chemotherapy was immediately withdrawn and she was admitted to our hospital on the next day. Glycyrrhizin derivative (SNMC) 40 ml was injected for 5 days, and WBC recovered, and AST and ALT also became normal.

[Case 4]

A 60-year-old man was admitted to our hospital on March 11, 1981 because pulmonary tuberculosis had recurred. He had been treated with SM, PAS and INH in 1973 for pulmonary tuberculosis. On admission examination of blood count and blood chemistry were normal. Treatment with RFP, INH and SM was started on March 11. He stopped out from the hospital on April 17, but in a few days he returned back with

sore throat, lower lip swelling and gingival bleeding. Blood cell count on April 24 showed pancytopenia with RBC 226, Hb 7.5, WBC 800 (Ly 96%, Eos 4%) and Plt 10,000/ μ l. The bone-marrow showed NCC (nucleated cell count) of 5,500, and megakaryocyte 0. Thereafter ground glass appearance shadows were seen on the whole lung field, and he died May 26. Autopsy showed generalized aspergillosis. It was strongly suspected that either of RFP, INH or SM was responsible for his pancytopenia.

We collected another 10 cases of agranulocytosis due to anti-tuberculosis drugs in the world wide literature, and found men/women ratio 5/8 (in one case gender was not known), the duration of chemotherapy before appearance of agranulocytosis 1–3 months, no change in the lymphocyte count of the peripheral blood, and the accompanying of another allergic signs such as skin eruption, blood eosinophilia or drug-induced hepatitis in some cases, and these findings suggest that the mechanism of agranulocytosis due to anti-tuberculosis drugs was allergic in nature.

Key words : Rifampicin, Isoniazid, Agranulocytosis, Lymphocyte, Tuberculosis

Department of Respiratory Medicine, Tokyo National Hospital

Correspondence to : Naohiro Nagayama, Department of Respiratory Medicine, Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan.
(E-mail: nagayama@tokyo.hosp.go.jp)