

薬疹やイレウスを併発し、経口投与ができず、塩酸シプロフロキサシンの点滴と硫酸カナマイシン筋注およびプレドニゾロン静注にて改善した大腸結核を合併した広汎空洞型結核の1例

¹白井 正浩 ¹早川 啓史 ¹中野 泰克 ¹中村祐太郎
¹藤田 薫 ²須田 隆文 ²千田 金吾

要旨：結核の治療では、薬剤の副作用が出現したり、腸結核など消化管に病変が存在した場合、薬剤の経口投与が困難となり、薬の選択に苦慮することが多い。われわれは、薬疹やイレウスを併発し、経口投与ができず、塩酸シプロフロキサシン（CPFX）の点滴、硫酸カナマイシン（KM）筋注およびプレドニゾロン（PSL）の静注にて救命した大腸結核を合併した広汎空洞型結核の1例を経験した。症例は31歳、男。コンビニエンスストアの店員。兄に結核の治療歴あり。2カ月前より頻回の下痢が出現し、近医を受診した。大腸内視鏡検査にて全結腸にわたる潰瘍、浮腫を認め、さらに胸部異常影を指摘され、喀痰塗抹検査で+++と陽性でPCR法にて結核と診断され、当科へ紹介入院となった。抗結核治療を開始したが、薬疹やイレウスなどが出現し、薬剤の内服が不可能となり、CPFXの点滴、KMの筋注およびPSLの静注にて小康状態を得た。全身状態が改善傾向を示したため、リファンピシンの座薬を少量から開始し、さらにパラアミノサリチル酸カルシウムを追加した。その後喀痰の塗抹、培養とも陰性化し退院となった。経口投与不能の結核難治例については、CPFXの点滴とKMの筋注やPSLの静注を組み合わせることも治療の選択肢となりうると考えられた。

キーワード：塩酸シプロフロキサシン、硫酸カナマイシン、プレドニゾロン、腸結核、薬疹、イレウス

はじめに

肺結核に対する治療は、1995年に治療初期2カ月間ピラジナミドを加えた初期強化療法が採用され、薬剤耐性発現の低下や治療期間の短縮に効果を表してきている¹⁾。一方、薬剤による副作用のために適切な治療が行えず、治療に難渋することもしばしば経験する。とくに腸結核などの消化器病変や薬剤の副作用による消化器症状などで内服が不能となると抗結核薬の選択肢が少なくなり、不幸な転帰をとることもある。今回われわれは、薬疹やイレウスを併発し、薬剤の内服が不可能となり、塩酸シプロフロキサシンの点滴、硫酸カナマイシン筋注

およびプレドニゾロンの静注にて小康状態を得て、さらにリファンピシンの座薬を少量から開始し、次いでパラアミノサリチル酸カルシウムを追加して治療しえた大腸結核を合併した広汎空洞型結核の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：31歳、男性。コンビニエンスストアの店員。
主 訴：下痢。
家族歴：平成10年 兄、肺結核。
既往歴：小学生の時に肺炎。
喫煙歴：なし。

¹独立行政法人国立病院機構天竜病院呼吸器科，²浜松医科大学第二内科

連絡先：白井正浩，独立行政法人国立病院機構天竜病院呼吸器科，〒434-8511 静岡県浜松市於呂4201-2
(E-mail: shiraim@smail.plala.or.jp)
(Received 5 Oct. 2005 / Accepted 28 Nov. 2005)

アルコール：なし。

現病歴：2カ月前より，1日7～8回の下痢が出現し，近医を受診した。大腸内視鏡検査にて全結腸にわたる潰瘍，浮腫を認め，さらに胸部異常影を指摘された。喀痰塗抹検査で+++と陽性で Polymerase Chain Reaction (PCR) 法にて結核菌と同定され，当科へ紹介され入院となった。

入院時現症：身長170 cm，体重45 kg，体温36.5℃，脈拍73回/分，血圧118/73，眼瞼結膜に貧血を認めず，眼球結膜に黄疸を認めなかった。表在リンパ節は触知なかった。胸部聴診上異常を認めなかった。腹部は平坦軟で，下腹部に圧痛を認めた。

入院時検査成績 (Table)：便潜血は陽性であった。血

液生化学検査では大きな異常を認めなかったが，CRPは4.78 mg/dlと高値を示した。喀痰の抗酸菌検査では集菌法にて塗抹陽性 (+++)，PCR法で *M. tuberculosis* と同定された。培養結果も陽性で薬剤感受性試験では，耐性薬剤は認められなかった。

胸部X線写真および胸部CT (Fig. 1)：右上肺野を中心に巨大空洞と散布影，さらに左上肺野にも空洞と散布影を認めた。

大腸内視鏡検査 (Fig. 2)：直腸から上行結腸にいたるまで，健常粘膜を介して輪状潰瘍が散在しており，生検材料の病理組織像で乾酪壊死を伴う肉芽腫が認められ，腸結核と診断した。

臨床経過 (Fig. 3)：入院以前より下痢症状は続いてお

Table Laboratory findings on admission

Fecal examination		Biochemistry		Sputum examination	
Fecal occult blood test	positive	TP	6.1 g/dl	Smear	+++
Hematology		Alb	2.9 g/dl	Tbc PCR	positive
WBC	8500 /mm ³	GOT	11 IU/L	Drug susceptibility test:	all drugs were sensitive
neut	74.9 %	GPT	6 IU/L	Culture for bacteria	normal flora
lym	14.5 %	LDH	169 IU/L	Arterial blood gas analysis (room air)	
mon	8.8 %	BUN	14.9 mg/dl	pH	7.436
eos	1.8 %	Crt	0.67 mg/dl	PaCO ₂	42.9 torr
bas	0 %	Na	136.4 mEq/L	PaO ₂	87.9 torr
RBC	467 × 10 ⁴ /mm ³	K	4.89 mEq/L	HCO ₃	28.2 mmol/L
Hb	11.9 g/dl	Cl	96.4 mEq/L	BE	3.5 mmol/L
Ht	37.0 %	FBS	87 mg/dl	PPD (0.05 γ)	0 × 0 / 15 × 15
Plt	55.5 × 10 ⁴ /mm ³	Serology			
		CRP	4.78 mg/dl		

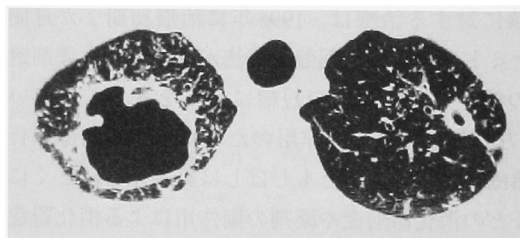
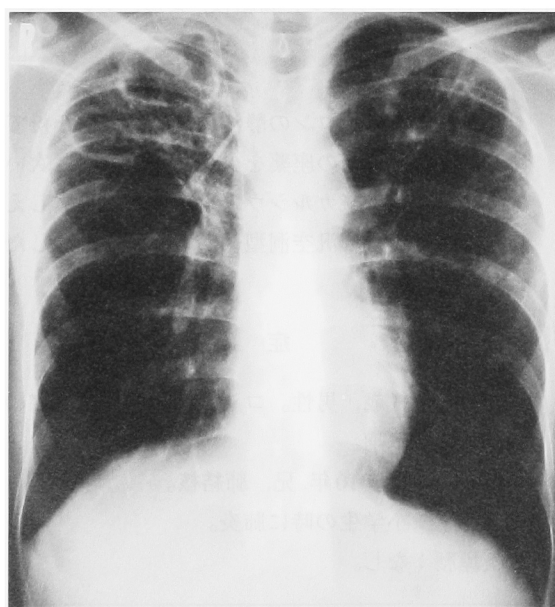


Fig. 1 Chest X-ray and chest CT on admission

Chest X-ray and chest CT showed cavities and small nodular shadow in the upper lobes.

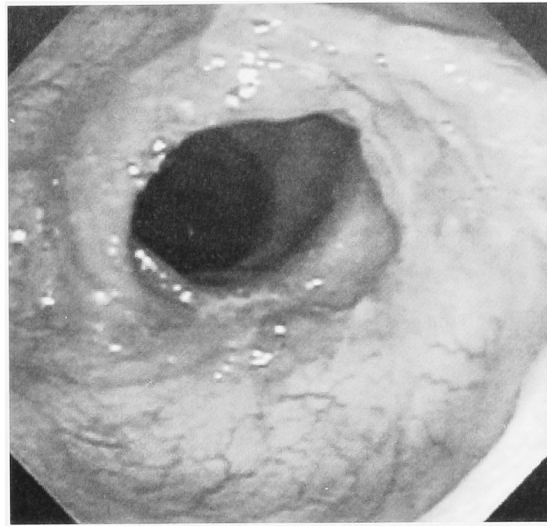


Fig. 2 Colonoscopy on admission
Multiple ring ulcers were found on the rectum and ascending colon.

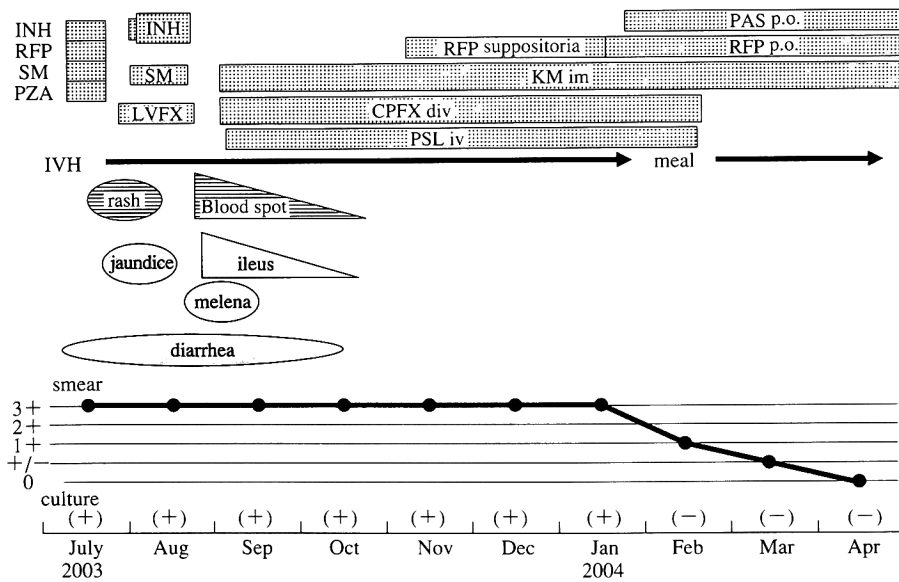


Fig. 3 Clinical course

り、レントゲンやCTにて腸結核による小腸病変の存在が疑われ、腸管の安静を図るため中心静脈栄養とし、isoniazid (INH) 400 mg 1×, streptomycin (SM) の注射 750 mg 1×と rifampicin (RFP) 450 mg 1×, pyrazinamide (PZA) 1.2 g 1×の経口投与を開始した。第14病日より皮疹が出現し、さらに黄疸も出現したため、いったん薬剤を中止した。その後症状改善したため、第40病日よりINH 400 mg 1×とSMの注射 750 mg 1×およびレボフロキサシン (LVFX) 300 mg 3×を投与した。しかしながら、粘膜疹を伴う出血斑、下血、嘔吐、吐血が出現し、上部内視鏡検査にて十二指腸潰瘍が認め

られ、腹部レントゲンにてイレウスと判断された。消化器症状が強く、経口投与が全く不可能なこと、またINHとSMに対して薬剤アレルギーが強く疑われることより、第65病日よりシプロフロキサシン (CPFX) 300 mg 1日2回点滴、硫酸カナマイシン (KM) 1 g 筋肉注射を開始した。さらにプレドニゾロン (PSL) 20 mg の静注を開始した。その後、消化器症状やアレルギー症状は改善した。第135病日から、RFPの座薬の挿肛を開始した。第200病日よりRFP 450 mg 1×の経口投与が可能になり、さらにパラアミノサリチル酸カルシウム (PAS) 10 g 1×を追加投与した。第231病日より、食事の摂取が可

能となり全身状態も改善し、薬のアレルギーもみられないため、CPFXを中止し、PSLを漸減中止した。PSLによる副作用は認めなかった。第205病日より菌の培養が陰性化し、第294病日に菌の塗抹も陰性化したため、平成16年5月27日第332病日に退院となった。退院前にINHの減感作を施行するも皮疹が出現し、投与は不能と判断した。第2病日および第123病日に感受性試験が施行されたが、CPFXおよびKMを含め、すべての薬剤に耐性を認めなかった。退院後はRFP 450 mg 1×, PAS 10g 1×, LVFX 300 mg 3×にて治療継続した。その後再燃なく、現在、職場に復帰している。

考 案

平成16年7月の新しい結核医療の基準では、主な薬の副作用対策について示されている¹⁾。しかしながら、本症例のように、腸結核の進展や薬の副作用のため内服が困難となり、さらにINHやSMといった注射用薬剤にもアレルギー反応が起こるなどといった症例については、その指針が全く示されていない。本症例では、経口投与が不可能となりCPFXの点滴とKMの筋肉注射さらにステロイドの静注により、少しずつ全身状態の改善を図り、さらにRFPの座薬などを併用して救命しえた。

CPFXの長期使用については、最近 fluoroquinolone の結核菌の耐性が増加している報告もあり、その用法には十分注意を要する²⁾³⁾。今回の症例では、耐性は前後においてチェックしたが、認められなかった。単剤ではなくKMを併用したことも、耐性の発現をある程度抑制するのに有用だったかもしれない。

結核患者の治療中に抗結核薬に対して副作用を引き起こし、PSL投与した報告は幾つかある。Muthuswamyらは12人のPSLを投与した肺結核患者のレビューの中で、解熱・体重増加・血清アルブミンの上昇を報告している⁴⁾。Smegoらは、1814例のPSLを投与した肺結核患者のレビューで、臨床所見やレントゲンの改善を報告し

た⁵⁾。さらに、Bilacerougluらは、178例のHIV陰性の結核患者に対して randomized controlled study を施行し、PSL投与群は、抗結核薬単独群と比較して塗抹の陰性化率には差を認めなかったが、解熱などの症状やレントゲン所見が有意に改善されたことを示した⁶⁾。いずれの報告にもPSLによる副作用や合併症は、記載されていない^{4)~6)}。標準化学療法が、その薬剤の副作用で使用できず、さらに減感作を施行しても投与が困難な場合は、PSL併用下での抗結核薬投与も選択肢のひとつとして考えるべきかもしれない。

今回われわれは、CPFXとKMといった処方での治療し、幸いなことに改善したが、抗結核薬の選択に苦慮した。今後は、点滴製剤も含めた新しい抗結核薬の開発・承認が望まれる。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療委員会：「新しい結核医療の基準」結核予防会，東京，2004。
- 2) Ginsburg AS, Woolwine SC, Hooper N, et al.: The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. *N Engl J Med*. 2003 ; 349 : 1977-1978.
- 3) Sterling TR: The WHO/IUATLD diagnostic algorithm for tuberculosis and empiric fluoroquinolone use: potential pitfalls. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 ; 8 : 1396-1400.
- 4) Muthuswamy P, Hu TC, Carasso B, et al.: Prednisone as adjunctive therapy in the management of pulmonary tuberculosis. Report of 12 cases and review of the literature. *Chest*. 1995 ; 107 : 1621-1630.
- 5) Smego RA, Ahmed N: A systematic review of the adjunctive use of systemic corticosteroids for pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003 ; 7 : 208-213.
- 6) Bilacerouglu S, Perim K, Buyuksirin M, et al.: Prednisolone: a beneficial and safe adjunct to antituberculosis treatment? A randomized controlled trial. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999 ; 3 : 47-54.

————— Case Report —————

A CASE OF SEVERE INTESTINAL TUBERCULOSIS, TREATED WITH
CIPROFLOXACIN, KANAMYCIN AND PREDNISOLONE

¹Masahiro SHIRAI, ¹Hiroshi HAYAKAWA, ¹Yasukatsu NAKANO, ¹Yutaro NAKAMURA,
¹Kaoru FUJITA, ²Takafumi SUDA, and ⁴Kingo CHIDA

Abstract A 31-year-old man was admitted to our hospital because of frequent diarrhea. Colonoscopy showed ring ulcers on the rectum and ascending colon and chest X-ray showed abnormal shadows which were diagnosed as tuberculosis by sputum PCR. He started treatment with isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA) and streptomycin (SM), however, eruption and ileus were seen. Then, he was retreated with ciprofloxacin (CPFX), kanamycin sulfate (KM) and prednisolone (PSL). Subsequently, we added RFP and further added calcium para-aminosalicylate (PAS). All these treatment was effective, and he was discharged from the hospital.

Key words: Ciprofloxacin, Kanamycin sulfate, Prednisolone, Intestinal tuberculosis, Eruption, Ileus

¹Department of Internal Medicine, National Hospital Organization (NHO) Tenryu National Hospital, ²Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

Correspondence to: Masahiro Shirai, Department of Internal Medicine, NHO Tenryu National Hospital, 4201-2, Oro, Hamamatsu-shi, Shizuoka 434-8511 Japan.
(E-mail: shiraim@smail.plala.or.jp)