

サイクロセリンによる中枢神経障害を合併した多剤耐性結核の1例

^{1,2}藤田 純一 ¹砂田 幸一 ¹林 宏紀 ¹林原 賢治
¹斎藤 武文

要旨：症例は45歳男性。多剤耐性結核にて他院で化学療法が行われていたが改善せず当院に紹介となった。薬剤感受性検査結果を参考にサイクロセリンを含む化学療法を開始し約2カ月経過した後より言動の異常、ミオクローヌス様痙攣発作、意識障害が出現した。サイクロセリンによる中枢神経障害と考え同剤を中止したところ軽快したことから同薬剤の副作用と考えた。その後サイクロセリンを除いた化学療法を継続し、肺切除術を併用し喀痰抗酸菌検査培養陰性となったため退院となった。使用薬剤に限られている多剤耐性結核治療ではサイクロセリンを含めた使用経験の少ない薬剤が主要薬剤となりうるが、これら薬剤は副作用の頻度・重大性が高いことが知られており注意が必要である。

キーワード：多剤耐性結核，サイクロセリン，副作用，痙攣，精神症状

はじめに

多剤耐性結核 (Multi-drug resistant tuberculosis; MDR-TB) に対する化学療法は薬剤感受性結果・薬剤投与歴を参考としてニューキノロン剤を含む4～5剤の投与をすべきとされており、副作用発現率が比較的高い二次抗結核薬を使用することが少なくない。

今回われわれはサイクロセリン (CS) による重大な中枢神経障害を合併した MDR-TB の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：45歳，男性。

家族歴：特記事項なし（結核・精神疾患も含めなし）。

既往歴：11歳時，虫垂炎手術。結核既往歴なし。精神疾患既往歴なし。

生活歴：煙草10本×25年。飲酒歴，缶ビール1日350 ml。

職業歴：電気工事。

現病歴：2004年3月に血痰が出現し前医受診。肺結核と診断されイソニアジド (INH)，リファンピシン

(RFP)，ストレプトマイシン (SM)，ピラジナミド (PZA) による化学療法が開始された。その後INH・RFP耐性であることが判明し，薬剤追加が行われたが改善せず当院へ2005年1月紹介入院となった。

入院時身体所見：身長172.3 cm，体重43 kg，体温36.3℃，血圧112/82 mmHg，脈拍106/分，整，SpO₂ 97%。チアノーゼなし。ばち指なし。眼瞼結膜貧血所見なし。眼球黄染なし。表在リンパ節触知せず。心音・呼吸音正常。腹部所見異常なし。浮腫なし。神経学的所見異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：Hb 11.4 g/dl と軽度の貧血を呈していた。赤沈が46 mm/hr と亢進していた。ツベルクリン検査は陽性であった。

胸部X線 (Fig. 1)：入院時胸部X線は両側上肺野に空洞を伴う浸潤影・粒状影を認めた。2006年2月では左上肺野空洞は消失したものの右上肺野空洞は残存。手術後である2006年3月では肺野に空洞は認めない。

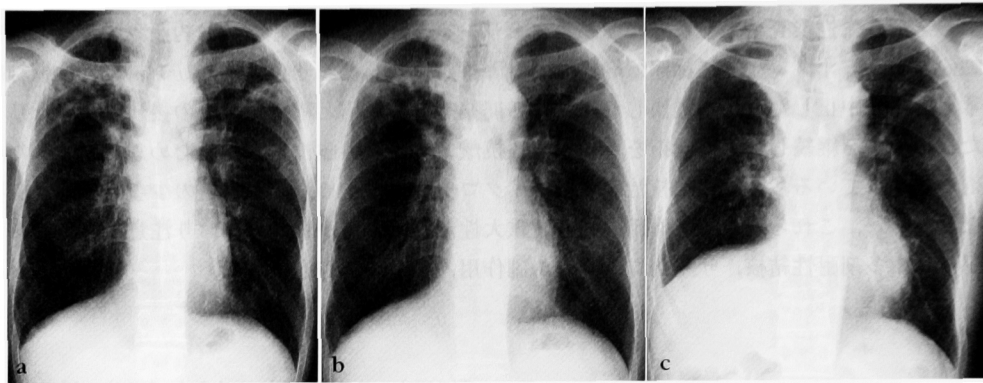
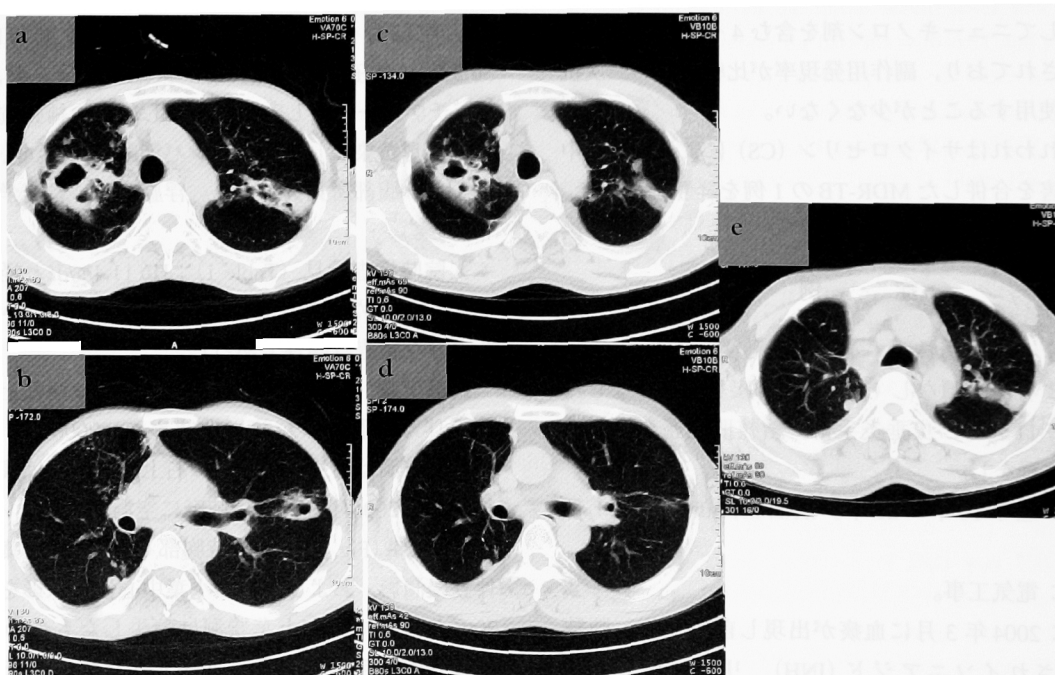
胸部CT (Fig. 2)：入院時胸部CTは両側上葉に空洞を伴う浸潤影，および周囲の小葉中心性粒状影を認めた。2006年2月では左上葉空洞は消失したものの右上葉空洞は残存。手術後である2006年3月では肺野に空洞は

¹独立行政法人国立病院機構茨城東病院呼吸器疾患部内科，²現：筑波学園病院呼吸器内科

連絡先：藤田純一，筑波学園病院呼吸器内科，〒305-0854 茨城県つくば市上横場2573-1 (E-mail: jijjfujita@hotmail.com)
(Received 20 Aug. 2007/Accepted 12 Oct. 2007)

Table 1 Laboratory findings on admission

WBC	6080 / μ l	ESR	46 mm/hr	Na	140 mEq/l
neu	48.7 %	HIVAB	negative	K	3.9 mEq/l
lym	37 %			Cl	102 mEq/l
mono	9.7 %	AST	15 IU//	Urinalysis	normal
eos	3.6 %	ALT	18 IU//	Blood gas analysis (room air)	
baso	1 %	LDH	110 IU//	PH	7.43
RBC	371×10^4 / μ l	ALP	210 IU//	PaO ₂	88.6 mmHg
Hb	11.4 g/dl	T-Bil	0.4 mg/dl	PaCO ₂	43.1 mmHg
Plt	33.4×10^4 / μ l	TP	6.4 g/dl	HCO ₃ ⁻	28.2 mmol/l
PT	10.7 second	Alb	3.8 g/dl	PPD	6×8/12×14 mm
APTT	30.2 second	BUN	14 mg/dl		
CRP	0.4 mg/dl	Cre	0.75 mg/dl		
		HBA1c	3.4 %		

**Fig. 1** Chest radiograph in January 2005 (a: on admission) and in February 2006 (b: pre-operation) and in March 2006 (c: post-operation)**Fig. 2** Chest CT in January 2005 (a, b) showing cavities in superior lobe of both lungs (on admission), and in February 2006 (c, d) showing cavity in superior lobe of right lung (pre-operation), and in March 2006 (e) showing no cavity (post-operation)

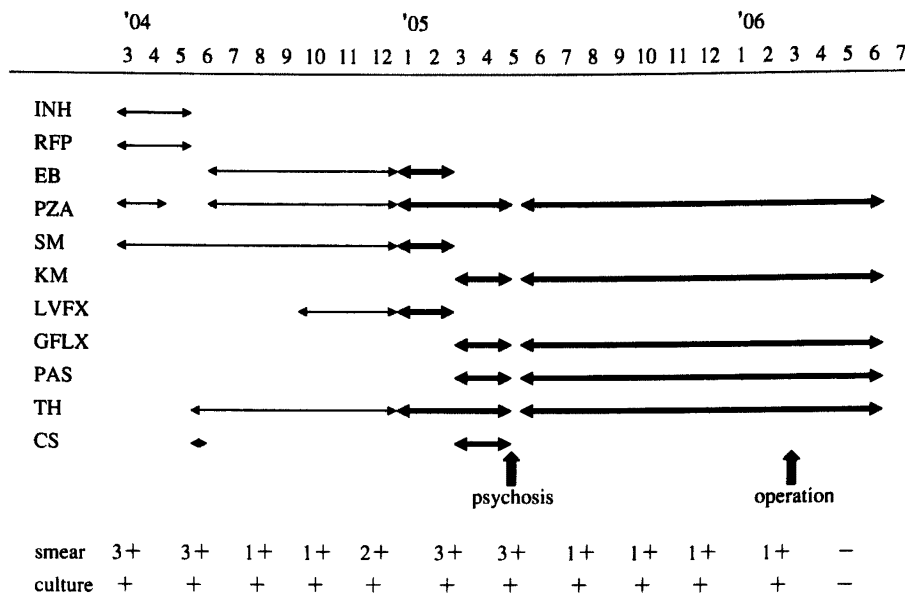


Fig. 3 Clinical course and results of smear microscopy and on culture

INH: isoniazid, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, PZA: pyrazinamide, SM: streptomycin, KM: kanamycin, LVFX: levofloxacin, GFLX: gatifloxacin, PAS: para-aminosalicylic acid, TH: ethionamide, CS: cycloserine

Table 2 Drug resistance

		2004.3	10	12	2005.6	11
INH	0.2 μg/ml	R	R	R	R	R
INH	1.0 μg/ml	R	R	R	R	R
RFP	40 μg/ml	R	R	R	R	R
SM	10 μg/ml	S	S	R	R	R
KM	20 μg/ml	S	S	S	S	S
EVM	20 μg/ml	S	S	R	R	S
EB	2.5 μg/ml	S	S	R	R	R
LVFX	1.0 μg/ml	S	S	R	R	R
TH	20 μg/ml	S	S	S	S	S
CS	30 μg/ml	S	S	S	S	S
PAS	0.5 μg/ml	S	S	R	R	R
PZA	100 μg/ml			S		S

EVM: enviomycin
R: resistant, S: susceptible

認めない。

経過 (Fig. 3)：当院での薬剤感受性検査結果は SM, パラアミノサリチル酸 (PAS), エンビオマイシン (EVM), エタンブトール (EB), レボフロキサシン (LVFX), INH, RFPに耐性が認められた (薬剤感受性結果 STC呈色法-結核菌感受性ビットスペクトル-SR® および 結核菌感受性 PZA 液体培地® を使用; Table 2)。その結果を考慮し, エチオナミド (TH) 400 mg, カナマイシン (KM) 0.75 g 連日, CS 500 mg, PZA 1.2 g, PAS 8 g (薬剤感受性検査では耐性であったが使用歴がないことや二次抗結核薬に対する現行の感受性検査法の精度が低いことから使用することとした), ガチフロキサシン

(GFLX) 400 mg による化学療法に変更した。変更2カ月後頃より異常な発言「もう一人の自分が自分をおかす」「悪い何かにとりつかれている」「現実かどうか分からない」、異常行動、意識レベル低下 (最も悪化した際に JCS III-200) が出現し徐々に増悪した。頭部 MRI, 腰椎穿刺検査等施行も器質的病変は認められず、最終的に CS による中枢神経障害を疑い中止したところ軽快傾向を示し、中止後1カ月経過し以前と変わらない精神状態まで回復した。その他の副作用 (著明な搔痒感, 味覚異常) も認められたものの対処療法のみにて CS 以外の薬剤 (TH, KM, PZA, PAS, GFLX) による化学療法は継続できた。当初は両側上葉に空洞形成が認め

られたが、左上葉空洞は化学療法により縮小したため残存した右上葉空洞を除去する目的で2006年3月右上葉切除術が施行された。以降、喀痰検査塗抹・培養は陰性化し菌検査結果は順調に経過した。同年6月に構音障害、嚥下障害が出現しMRI検査にて脳梗塞と診断された（CS使用からは1年以上経過しておりCS使用との関連性はないと考えられた）。抗血小板療法およびリハビリテーションにより軽快し退院となった。以降外来において化学療法を継続している。

考 察

INHとRFPの両者に耐性であるMDR-TBはわが国における2002年度調査では未治療例で0.7%、既治療例で9.8%と報告されている。耐性結核菌への暴露による感染力は感性結核菌への暴露による感染力と同様であると考えられている¹⁾。また若年者結核では主要抗結核薬に対する耐性率や多剤耐性率が高いとも報告されており²⁾、MDR-TBの適切な管理・治療は今後の結核対策上重要と考えられる。MDR-TBの治療は治療歴・薬剤感受性検査の結果を参考にして過去に投与されていない薬剤の中から感受性を有するものをニューキノロン剤を含めて4～5剤を投与すべきとされている³⁾。その結果MDR-TBでは二次抗結核薬の使用頻度が増えることになる。二次抗結核薬の副作用頻度は高いことが知られ、Gobleらは171例のMDR-TBの治療において51例（30%）の症例で少なくとも1剤が副作用により中止となったと報告している⁴⁾。

また本症例では残存空洞に対し肺切除術を行い排菌が止められた。熟練度の高い施設での選択された症例での成績ではあるが、MDR-TBにおいて化学療法を併用した外科的治療が重篤な術後合併症も少なく、肺切除術の治療成功率は90%前後と良好であると報告されている（Pomerantzらは180例の肺切除のうち手術死亡は6例、遠隔死亡は11例、術後喀痰培養陽性は4例と報告している⁵⁾）。ただし外科治療成功のためにもいくつかの有効な抗結核薬が不可欠と考えられている⁶⁾。手術の不成功例（切除例の再排菌）の要因として感受性薬剤数の少なさが報告されており⁷⁾、副作用出現による感受性抗結核薬投与中断はMDR-TB治療の重大な阻害因子と考えられる。

CSは *Streptomyces orchidaceus* の培養液中に産生される抗結核性抗生物質であり、現在では化学合成によって生産されている。抗酸菌、特にヒト型結核菌に強く作用するが、他のグラム陽性菌・陰性菌に対する作用は弱い。またその作用機序は細胞壁合成の特異的阻害剤であることが確認されている。CSによる中枢神経症状は比較的頻度が高く、副作用の記載のある52論文2,229例のうち

精神神経症状（頭痛、眩暈、眠気、関節痛、精神障害等）を呈したのは35.4%と報告されている⁹⁾。副作用発現は血漿中濃度40 $\mu\text{g/ml}$ 以上で危険性が高いとされているが治療域（20～35 $\mu\text{g/ml}$ ）と非常に近いことより、American Thoracic Societyでは可能なら最初の1カ月は毎週血中濃度を測定することを推奨している¹⁰⁾。また腎機能障害、飲酒、既往の精神疾患¹¹⁾、THとの併用にて発症しやすいとされており、該当する際は一層の注意が必要と考えられる（本症例でもTHと併用していた）。また神経障害はピリドキシンを200 mg/日投与することで予防できるが、精神障害は予防できないとされている¹²⁾。

結核診療に携わる医師にとってもCSを含めた二次抗結核薬の使用経験は少なくなっているのが現状である。しかしMDR-TB治療の主要薬剤となるためTHの肝障害などと共にこれら薬剤の有害事象について少なくとも結核診療医への啓発が必要と考えられる。本症例はCSの中枢神経障害により一時重篤化したが、その原因を究明できさらに適切な時期に外科的治療を併用することにより排菌を止めることができた1例であり、二次抗結核薬による重大な副作用を喚起するうえで示唆に富む例と考え報告した。

なお、本論文要旨は第151回日本結核病学会関東支部学会にて発表した。

文 献

- 1) Snider DK, Kelly GD, Cauthen GM, et al.: Infection and diseases among contacts to tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. *Am Rev Respi Dis*. 1985; 132: 125-132.
- 2) 四元秀毅, 米丸 亮, 鈴木克洋, 他: 若年者結核の臨床的検討—2000年の関東・近畿地域の入院症例の分析. *結核*. 2003; 78: 525-531.
- 3) 中島由規: 多剤耐性結核の治療. *結核*. 2002; 77: 805-813.
- 4) Goble M, Iseman MD, Madsen LA, et al.: Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampicin. *N Engl J Med*. 1993; 328: 527-532.
- 5) Pomerantz BJ, Colevland JC Jr, Olson HK, et al.: Pulmonary resection for multi-drug resistant tuberculosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121: 448-453.
- 6) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の見直し—第2報— *結核*. 2003; 78: 497-499.
- 7) 中島由規: 肺抗酸菌症の外科療法 耐性肺結核の外科治療. *結核*. 1997; 72: 25-34.
- 8) 矢野 真, 荒井他嘉司, 稲垣敬三, 他: 肺抗酸菌症の外科療法 肺結核外科療法不成功例の検討. *結核*. 1997; 72: 35-38.
- 9) サイクロセリンカプセル医薬品インタビューフォーム, 改訂第4版. 2006.
- 10) American Thoracic Society: Centers for Disease Control

and Prevention/Infectious Diseases Society of America:
Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.*
2003; 167: 603-662.

11) 芝野ゆり子, 外野裕子, 若松健太郎, 他: 多剤耐性結

核患者に対するサイクロセリンの服薬指導. 九州薬学
会会報. 2003; 57: 53-57.

12) 和田雅子: 抗結核薬の副作用と対策. 呼吸と循環. 2000;
48: 65-70.

————— Case Report —————

A CASE OF MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS SHOWING
PSYCHIATRIC ADVERSE EFFECT BY CYCLOSERINE

Junichi FUJITA, Kouichi SUNADA, Hiroki HAYASHI, Kenji HAYASHIHARA,
and Takefumi SAITO

Abstract A 45-year-old man with multi-drug resistant tuberculosis were referred to our hospital for treatment. We started chemotherapy with cycloserine (CS), ethionamide (TH), kanamycin (KM), pyrazinamide (PZA), para-aminosalicylic acid (PAS) and gatifloxacin (GFLX). Two months later, psychosis and seizure occurred and worsened day after day. We suspected that these symptoms were due to CS. After stopping CS, psychosis and seizure disappeared. After surgical operation, positive tubercle bacilli in sputum converted to negative both on smear and culture. He was successfully discharged from our hospital. We should take care on side effects with second-line drugs that are often used in treating

multi-drug resistant tuberculosis.

Key words: Multi-drug resistant tuberculosis, Cycloserine, Adverse effect, Seizure, Psychiatric symptom

Department of Respiratory Medicine, National Hospital
Organization Ibarakihigashi National Hospital

Correspondence to: Junichi Fujita, Department of Respiratory
Medicine, Tsukuba Gakuen Hospital, 2573-1, Kamiyokoba,
Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0854 Japan.
(E-mail: jjjfujita@hotmail.com)