

肺結核治療中に抗結核薬による中毒性表皮壊死症を 発症した全身性エリテマトーデスの1例

¹佐藤 祐 ¹村田 研吾 ^{1,3}佐々木 茜 ¹和田 暁彦
²加藤 雪彦 ¹高森 幹雄

要旨：症例は48歳女性。1年前に全身性エリテマトーデスを発症しステロイド治療中に肺結核を発症し入院となった。ステロイドを倍増しINH, RFP, EB, PZAでの治療を開始したが、3週間後に多形滲出性紅斑が出現し中止した。改善後にPZA, SM, LVFXで再開したが、INHを追加した後に再度皮疹が出現し、急速に中毒性表皮壊死症に進展した。ステロイドパルス療法で改善したため、結核治療を再開した。その他の有害事象などで治療薬選択に難渋したものの最終的にRFP, EB, THで治療完遂することができた。本例の原因薬剤はINHが最も考えやすい。抗結核薬による薬疹はしばしばみられるが、最重症型である中毒性表皮壊死症まで至った報告は稀である。

キーワード：薬疹、中毒性表皮壊死症、全身性エリテマトーデス、イソニコチン酸ヒドラジド、結核

緒 言

抗結核薬の副作用として皮疹はしばしば経験されるが、重症薬疹を合併した場合の治療に関する報告は少ない。今回われわれは、肺結核で加療中に最重症の薬疹である中毒性表皮壊死症を発症し、治療薬の選択に難渋したものの、救命して結核の治療を完遂しえた症例を経験したため報告する。

症 例

患 者：48歳，女性。

主 訴：胸部X線異常陰影。

既往歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。結核接触歴：なし。

内服薬：プレドニゾン® (PSL) 19 mg, タケプロン OD®15 mg, バクタ®1T週 2回, アクトネル®17.5 mg 1T週 1回, グラケル®30 mg。

現病歴：1年前に光線過敏症，漿膜炎，腎障害，リンパ球減少，抗Sm抗体などの自己抗体陽性，抗核抗体陽性と分類上6項目を満たし，全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) と診断され，PSL内

服で加療され，病状は安定していた。入院7日前に定期検診の胸部X線で右上肺野の浸潤影を認め，喀痰塗抹 (集菌蛍光法) 土，喀痰の結核菌PCRが陽性となった。活動性肺結核 (rⅢ2, 後に全薬剤に対して感性和判明) と診断され，当院に治療目的に入院となった。

入院時現症：身長167.0 cm, 体重40.4 kg。体温36.7℃, 血圧104/76 mmHg, 脈拍80/分・整, 呼吸数12/分, SpO₂ 98% (室内気)。意識清明，結膜貧血，黄疸なし，表在リンパ節触知せず，胸部聴診上異常所見なし，四肢体幹には浮腫・関節痛・皮疹なし，神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (Table)：白血球，CRPのわずかな上昇，抗核抗体，抗SS-A抗体，抗Sm抗体の上昇，補体のわずかな低下を認めた。尿検査は正常だった。胸部X線写真 (Fig. 1) では右上肺野のすりガラス陰影を認めた。

臨床経過 (Fig. 2)：第1病日からイソニアジド (INH)，リファンピシン (RFP)，エタンブトール (EB)，ピラジナミド (PZA) の4剤併用療法で結核治療を開始した。RFPによるCYP3A4の誘導のためPSLの代謝が亢進する可能性を考えて抗結核薬開始と同時にPSLを36 mgに増量した。20病日に顔面，背部から出現し全身に拡がる搔痒感を伴わない多形滲出性紅斑が出現した。発熱，粘

¹東京都立多摩総合医療センター呼吸器内科，²同皮膚科，³現：千葉大学医学部附属病院呼吸器内科

連絡先：佐藤 祐，東京都立多摩総合医療センター呼吸器内科，〒183-8524 東京都府中市武蔵台2-8-29

(E-mail: garnet01@oboe.ocn.ne.jp)

(Received 1 Jun. 2014/Accepted 19 Aug. 2014)

Table Laboratory findings on admission, at the initial onset of eruption, and at the onset of TEN

	Admission	Initial eruption	TEN onset		Admission	Initial eruption	TEN onset
WBC	9900	7300	7100 / μ l	DLST (S.I.)			
Neu	91	81	67 %	INH			86 %
Lym	7	10	15 %	RFP			77 %
Mono	2	6	4 %	EB			72 %
Eos	0	2	4 %	PZA			116 %
Hb	13.0	11.6	13.3 g/dl	LVFX			148 %
PLT	25.3×10^4	13.5×10^4	16.7×10^4 / μ l	SM			180 %
BUN	14.4	10.6	24.1 mg/dl	Urine analysis			
Cre	0.7	0.6	0.5 mg/dl	Red blood cell	1-4	1-4	1-4 HPF
LDH	188	128	248 IU/l	White blood cell	1-4	5-9	5-9 HPF
T-Bil	0.3	0.2	0.3 mg/dl	Protein		1+	2+
AST	15	13	57 IU/l				
ALT	9	16	127 IU/l				
CRP	0.5	1.0	18.4 mg/dl				
ANA	80						
Speckled	80						
Rheumatoid factor	< 5						
anti-SS-A antibody	> 500		U/ml				
anti-SS-B antibody	< 7		U/ml				
anti-ds-DNA antibody IgG	< 10	< 10	< 10 IU/ml				
C3	80	77	90 mg/dl				
C4	23.5	18	22.4 mg/dl				
CH50	42	35	U/ml				
HHV-6 DNA-PCR			< 20 copy				

TEN: toxic epidermal necrolysis ANA: anti-nuclear antibody HHV: human herpes virus PCR: polymerase chain reaction
 DLST: drug lymphocyte stimulation test S.I.: stimulation index INH: isonicotinic acid hydrazide RFP: rifampicin
 EB: ethambutol PZA: pyrazinamide LVFX: levofloxacin SM: streptomycin

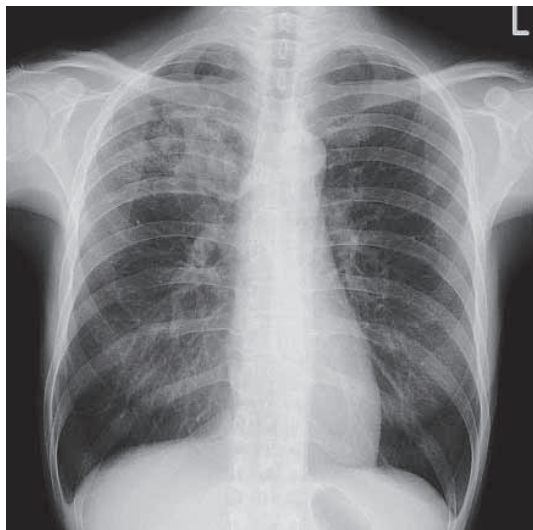


Fig. 1 A chest radiograph on admission shows ground glass opacity in the upper field of the right lung.

膜病変、好酸球増多などは認めなかった。日光曝露はなく、血液検査 (Table) でも SLE の増悪が否定的であったことから薬剤性を疑い抗結核薬を含めた全薬剤を中止した。PSL 36 mg をベタメタゾン 4 mg に変更した。ニューモシスチス肺炎の予防のために継続していたバクタ[®]

も薬疹を高頻度に合併することからペンタミジンの吸入に変更した。皮疹は次第に改善し消失した。薬疹の報告頻度から原因薬剤は RFP と EB の可能性が高いと考え、第 36 病日より INH、ストレプトマイシン (SM)、レボフロキサシン (LVFX) で結核治療を再開したが、第 42 病日に好酸球増多と軽度の紅斑がみられた。同時に AST 144 IU/ml と肝障害が出現したため抗結核薬を中止した。発症頻度から肝障害は INH によると考えた。第 50 病日に肝障害が改善したため、PZA、SM、LVFX による結核の治療を再開した。有害事象を認めなかったため、第 57 病日から肝障害に対して INH の減感作療法を行った。第 75 病日に搔痒感と発熱を伴わない口唇周囲の紅斑と痂皮が出現した。好酸球は $664/\mu$ l と軽度の増加だった。皮疹は INH 内服後に反復しているため INH による薬疹と考え INH のみ投与を中止した。しかし、その後も紅斑は体幹から全身に進展し表皮剝離を伴った。第 87 病日に体表の 80% 超に及ぶ紅斑、表皮剝離壊死 (Fig. 3) を認め、第 78 病日に行った皮膚生検 (Fig. 4) から表皮の壊死と水疱形成、真皮上層および表皮内にはリンパ球浸潤がみられた。血液検査所見を含め SLE の再燃を示唆する所見は乏しかった (Table)。臨床、病理所見から中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) と診断

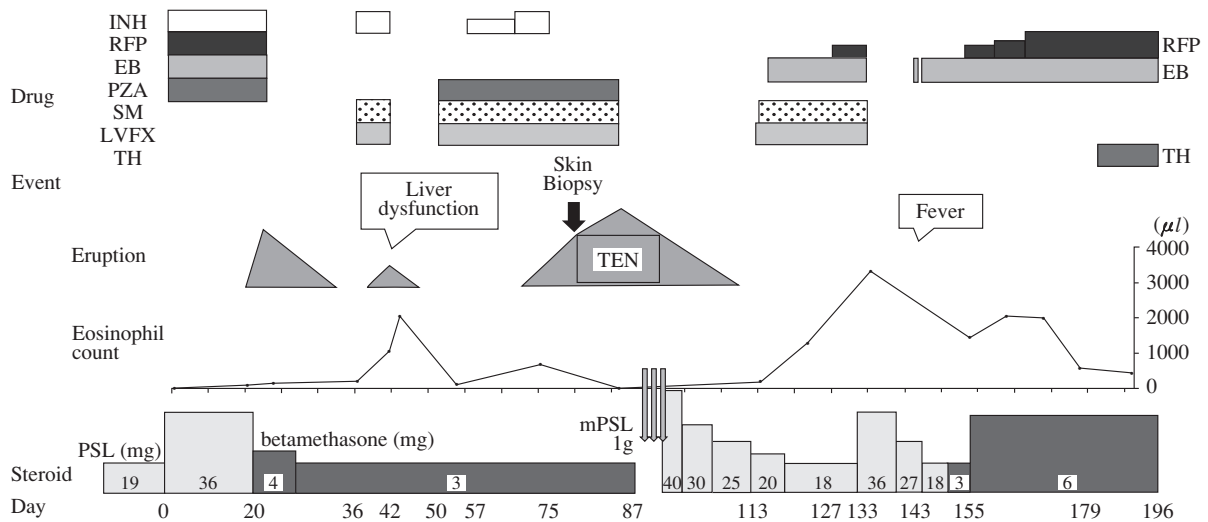


Fig. 2 Clinical course of the patient
 TH: ethionamide PSL: prednisolone mPSL: methylprednisolone



Fig. 3 Eruption and epidermal necrosis was observed over 80% of surface of the body.

した。全内服薬を中止し、メチルプレドニゾロン 1g を 3 日間使用後、PSL 40 mg の後療法とした。皮膚は熱傷に準じた全身洗浄を行った。皮膚所見はステロイド治療に速やかに反応したため、PSL 漸減し、第 113 病日に PSL 20 mg まで減量できた。抗結核薬の薬物によるリンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test: DLST) と Human herpes virus-6 (HHV-6) DNA-PCR は陰性だった (Table)。経過から TEN の原因薬剤は INH と考えたが、PZA が原因薬剤である可能性も否定ができなかったため

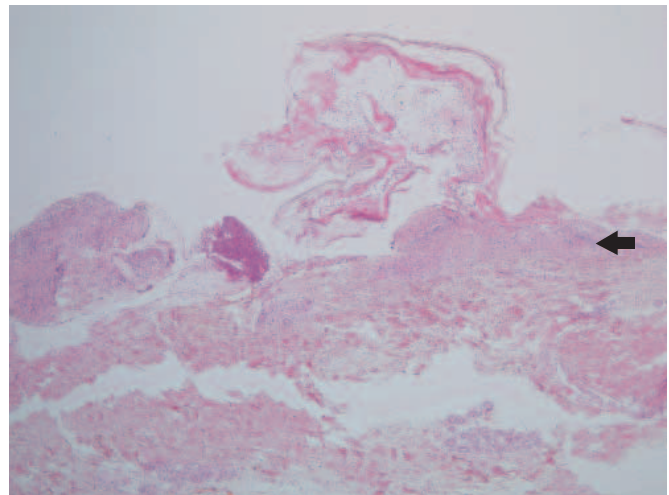


Fig. 4 Necrosis and blister on epidermis were observed. There was lymphocyte infiltration (arrow) in the epidermis and upper derma (Hematoxylin-eosin stain, $\times 20$). This finding was diagnosed as toxic epidermal necrolysis.

この 2 剤を再投与しないこととして、EB, SM, LVFX で結核の治療を再開した。第 127 病日に好酸球 $1287/\mu\text{l}$ と軽度増加していたが、皮疹や肝障害はみられないことから、TEN の原因薬剤の可能性が低く、かつキードラッグである RFP の投与を追加した。しかし、第 133 病日に好酸球 $3325/\mu\text{l}$ まで増加したため、TEN の再発を懸念して全抗結核薬を中止した。その後慎重に経過を観察したが結局皮疹は出現せず、第 143 病日には好酸球数も低下した。この好酸球増多は SM または LVFX による可能性が高いと判断し、第 143 病日にまず EB のみを投与した。しかし、内服 6 時間後に経過中初めて熱発し、EB の投与を中止し 3 日間経過を観察した。夜間のみ発熱が持

続したが感染徴候や皮疹は出現しないため、TENとの関連は乏しいと考え、第146病日にEBを再開した。第155病日に、RFPを追加した。夜間みの発熱は続いていたが、PSLの半減期が2.5時間と短く夜間に解熱作用が弱まるためと考え、半減期の長いベタメタゾンに変更したところ解熱した。第179病日にエチオナミド (TH) を追加したが特に問題はなく、第196病日に退院となった。なお、排菌については早期に培養も含めて陰性化していた。治療不十分な期間がかなりあったため、RFP, EB, THの3剤治療となった時点から6カ月間RFP, EB, THを投与し、9カ月間RFP, EBを投与した。経過中、再燃や有害事象はなく、結核の治療を完遂することができた。

考 察

TENは全身に及ぶ紅斑、水疱、表皮剥離を認める疾患である。表皮剥離の面積で分類されており、TENは30%以上の表皮が剥離するものである。10%以下の場合にはStevens-Johnson Syndrome (SJS)、10～30%の場合はSJS/TEN overlapと呼ばれるが、いずれもTENと同一の病態で、多形滲出性紅斑の重症型と考えられている¹⁾。そのためこれらを総称してSJS/TENと呼ぶことも多い。SJS/TENは本症例で当初認められていた多形滲出性紅斑の重症型として位置づけられており、特にTENの死亡率は30～50%にも達する¹⁾²⁾。SJS/TENの原因の74～94%は薬剤性と考えられている¹⁾。

本症例の経過中に皮疹は3回出現した。そのすべてに共通している薬剤はINHのみであったことから、本症例におけるTENの原因薬剤はINHが最も強く疑われる。PZAも1, 3回目の皮疹発症時に内服していた。2回目の皮疹は軽度であり、非特異的な反応などであった可能性も考えられるため、PZAもTENの原因薬剤である可能性は残る。TEN発症時にはLVFX, SMも投与していたが、これらは後に再投与可能であったことからTENの原因薬剤ではないと考えられる。

1回目に出現した皮疹は多形滲出性紅斑であった。多形滲出性紅斑型薬疹の一部はSJS/TENに移行すると報告¹⁾²⁾されており、被疑薬の投与は避けることが望ましい。しかし結核の治療の場合、薬剤の選択肢が限られることから、薬疹の発症リスクに応じて薬剤を投与せざるをえない。

INH, RFP, EB, PZAなど様々な抗結核薬によるTENの報告^{3)~5)}があるが、特にRFP, EBがSJS/TEN発症の危険性が高いと報告されている⁶⁾ことから、この2剤を除き、治療上重要な薬剤であるINHを含めて治療を行ったがTENを発症してしまった。

TENの原因もしくは発症のリスク因子としてヒト免疫不全ウイルス、A型肝炎ウイルス、マイコプラズマな

どと共に膠原病もあげられており⁷⁾、本症例と同様にSLEの症例も報告されている⁸⁾⁹⁾。SLEがTEN発症のリスクとなる原因は明らかではないが、SLEの治療により多種類の薬剤を要することに加え、SLEに伴う免疫調節異常の関与が指摘されている¹⁰⁾。また、SLEの皮膚症状の一部としてTEN様の皮膚障害をきたすLupus-associated TEN¹¹⁾もしくはTEN-like SLE¹²⁾という概念も提唱されており、薬剤性のTENと鑑別を要する。SLEの皮膚症状として現れる場合にはSLEの直近の増悪歴、日光曝露部の皮膚症状、粘膜疹が軽度であること、発症が緩徐であること、薬剤の曝露歴がないこと、全身状態が保たれていること、SLEに対する自己抗体などの陽性化やSLEの他の症状の出現を伴うことが特徴的¹¹⁾¹²⁾であるとされる。本症例においては、粘膜疹を伴い、発症は急速で薬剤の投与・中止に一致して増悪・軽快しており、またSLE症状の増悪・出現、日光曝露、自己抗体濃度上昇、補体低下はないため、薬剤性のTENであると考えられる。

TENの治療としては被疑薬の中止を第一とし、熱傷専門ユニットなどで全身熱傷に準じた皮膚治療と全身管理が推奨されている¹⁾。当院には熱傷専門ユニットはないが、結核病棟内に全身洗浄および全身外用療法が可能な設備があったため結核病棟内で治療を行った。薬物治療では、ステロイド投与、大量ガンマグロブリン療法、血漿交換療法などが行われている。ステロイドの有効性については議論があるものの本邦では初期治療として推奨されており、本例もステロイド治療のみで改善した。

結核治療中にTENが発症した場合、以下の点から診断、治療に難渋する。

第一に、結核治療は多剤治療が原則のため、薬疹発症時に複数の薬剤が処方されていることから原因薬剤の同定が困難である。Roujeauらは1～3週前に開始した薬剤を原因薬剤と推定することを推奨している¹³⁾が、本症例はその期間に4剤が開始されており、原因薬剤を特定することはできなかった。

第二に、結核治療自体は継続せねばならず、抗結核薬の種類も限られるため被疑薬であっても再投与せざるをえないことがあげられる。特にRFP, INHはキードラッグであり、導入できない場合、大幅に治療期間が延長し治癒率も低下してしまうため優先的に再投与せざるをえない。これまで抗結核薬の中でRFPとEBがTENの危険性が高いと報告されている⁶⁾ことから、本例では1回目の多形滲出性紅斑型薬疹発症の後にこの2剤は避け、INHを優先的に投与した。3回目のTEN後には、原因薬剤の可能性が低下したRFPを再投与せざるをえなかった。

第三に、再投与後も抗結核薬の多彩な有害事象との鑑別が困難であることがあげられる。本症例でも経過中に肝障害、好酸球増多、発熱が認められた。肝障害は経過

からはINHの薬剤性が最も考えられた。INHを再投与した際に肝障害が出現しなかったのは、減感作したためだろう。なお減感作療法はTENには無効とされている¹⁾。好酸球上昇は2回あり、共通する薬剤はSM, LVFXであり、好酸球上昇の原因薬剤と考えられた。好酸球増多自体はTENのリスク因子ではないのだが、TEN発症前に認められていたため念のため再投与しなかった。発熱は、全身状態は良好で感染徴候や皮疹は伴わなかったことから、結核の初期悪化、薬剤熱、SLEの発熱などが原因と考えられたが特定はできず、ステロイド製剤の変更のみで経過を観察したところ解熱した。

発熱、肝障害、好酸球増多と重症皮膚症状から薬剤性過敏症候群も考慮されることになるが、各々の出現した時期が一致しておらず、リンパ節の腫大も認めず、血液中のHHV-6 DNAに対するPCR検査も陰性であったため否定的と考えた。

TENの原因薬剤を同定する検査としてDLSTやパッチテストなどがある。しかし、抗結核薬での皮疹に対するDLSTの感度が低いとする報告¹⁴⁾¹⁵⁾もあり、実際本症例でも被疑薬のDLSTは陰性だった。パッチテストの有効性についても意見が分かれ、特異度は高いものの感度は低いという報告¹⁶⁾もある。以上のようにTENの原因薬剤を検査のみで特定することはできず、本症例のように被疑薬が多く、代替薬が少ない場合には厳重な監視のもと再投与せねばならないこともある。

結 語

われわれは、PSL内服中のSLE患者が合併した肺結核に対し抗結核薬の投与を受けたところTENを発症した1例を経験した。結核治療中にTENを発症した場合は個々の有害事象の原因を鑑別しながら、慎重に結核治療薬を選択すべきと考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- Gerull R, Nelle M, Schaible T: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med*. 2011; 39: 1521-1532.
- 相原道子, 狩野葉子, 飯島正文, 他: Stevens-Johnson症候群および中毒性表皮壊死症 (TEN) の治療指針—平成20年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 重症多形滲出性紅斑に関する調査研究班による治療指針2009の解説. *日皮会誌*. 2009; 119: 2157-2163.
- 山下裕之, 上田 洋, 高橋裕子, 他: 皮膚筋炎に合併した肺結核に対する減感作療法中にStevens-Johnson症候群進展型中毒性表皮壊死症 (TEN) を発症した1例. *感染症学会誌*. 2012; 86: 419-424.
- 川岸尚子, 高橋英俊, 山本明美, 他: TEN型薬疹をきたした皮膚結核の1例. *皮膚臨床*. 1998; 40: 1779-1782.
- 松山阿美子, 守屋真希, 佐野沙織, 他: 慢性腎不全と結核罹患患者に生じた中毒性表皮壊死症の1例. *臨皮*. 2012; 66: 491-496.
- Roujeau JC, Stern RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994; 10: 1272-1285.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al.: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 35-44.
- Burge SM, Dawber RP: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1985; 13: 665-666.
- Matsushita K, Ozaki A, Inoue H, et al.: Stevens-Johnson syndrome induced by mizoribine in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2006; 16: 113-116.
- Horne NS, Narayan AR, Young RM, et al.: Toxic epidermal necrolysis in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 2006; 5: 160-164.
- Mandelcorn R, Shear NH: Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: a novel manifestation of lupus? *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 525-529.
- Ziemer M, Kardaun SH, Liss Y, et al.: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: a descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2012; 166: 575-600.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al.: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1600-1607.
- Suzuki Y, Miwa S, Shirai M, et al.: Drug Lymphocyte Stimulation Test in the Diagnosis of Adverse Reactions to Antituberculosis Drugs. *Chest*. 2008; 134: 1027-1032.
- 矢野修一, 小林賀奈子, 加藤和宏, 他: 抗結核薬副作用におけるリンパ球刺激試験 (LST) の有用性の検討. *結核*. 2004; 79: 7-10.
- Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, et al.: Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*. 1996; 35: 234-236.

Case Report

A CASE OF ANTITUBERCULAR DRUG-INDUCED TOXIC EPIDERMAL NECROSIS
IN A SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENT DURING TREATMENT
FOR PULMONARY TUBERCULOSIS

¹Yu SATO, ¹Kengo MURATA, ^{1,3}Akane SASAKI, ¹Akihiko WADA,
²Yukihiko KATO, and ¹Mikio TAKAMORI

Abstract A 48-year-old woman, who had been suffering from systemic lupus erythematosus for one year and receiving steroid therapy, was admitted to our hospital because of pulmonary tuberculosis. The tuberculosis was treated with INH, RFP, EB, and PZA after having doubled the dose of steroid, but terminated three weeks later due to the appearance of erythema exsudativum multiforme. Treatment was resumed with PZA, SM, and LVFX after resolution of the eruption. However, the addition of INH to the regimen provoked a recurrence of the eruption, which progressed rapidly to toxic epidermal necrolysis (TEN). Steroid pulse therapy stopped progression of the TEN, and treatment for tuberculosis was resumed. Although the choice of drug was rendered difficult by other adverse reactions, the patient was able to complete her tuberculosis treatment with RFP, EB, and TH. INH was

most likely to be the offending agent in this case. Eruptions induced by antitubercular drugs are often seen, but there are few reports of severe toxic epidermal necrolysis.

Key words: Drug rash, Toxic epidermal necrolysis, Systemic lupus erythematosus, Isonicotinic acid hydrazide, Tuberculosis

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Dermatology, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, ³Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

Correspondence to : Yu Sato, Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, 2-8-29, Musashidai, Fuchu-shi, Tokyo 183-8524 Japan.
(E-mail: garnet01@oboe.ocn.ne.jp)