

## 肺結核治療中に薬剤性過敏症症候群を呈し、レボフロキサシンが被疑薬と考えられた1症例

勝部 乙大 安西真紀子 野村 由至 池田 直哉  
滝澤 秀典 吉川弥須子 沼尾 利郎

**要旨：**患者は27歳男性。肺結核に対してINH・RFP・EB・PZAの4剤で治療開始後、肝機能障害・視力障害のために、INH・RFP・LVFXの3剤に変更して治療継続していた。LVFX開始9週後に頸部リンパ節腫脹・発熱・全身の紅斑・肝機能障害が出現した。HHV-6 DNAが陽性でLVFXによる薬剤性過敏症症候群（DIHS）と診断した。抗結核薬中止とステロイド薬投与で症状は改善したが、DIHSの再燃を懸念し結核治療は9カ月間治療予定のところを7カ月間で終了とした。以後、症状の再燃はなく結核の再発も認めていない。

**キーワード：**結核、薬剤性過敏症症候群、レボフロキサシン、アレルギー、多剤感作

### はじめに

結核治療の原則は感染性の消失だけでなく、将来の再発・薬剤耐性結核を出現させないことである。また化学療法原則は、①薬剤耐性をつくらないために感受性のある薬剤を3剤以上併用し、副作用を避けること、②二次結核薬は抗菌力が劣るので、可能なかぎりisoniazid (INH)・rifampicin (RFP)を含めた標準治療を6カ月から9カ月行うことである。これらの原則を踏まえたうえで、結核治療中に薬剤性過敏症症候群 (Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) を発症した際に、結核治療完遂を優先させるか、DIHSの再発を考慮して他の抗結核薬も含めてその再投与を断念するか、の統一した見解は得られていない。今回結核治療中にlevofloxacin (LVFX) が被疑薬と考えられたDIHSの1症例を経験したので報告する。

### 症 例

症 例：27歳，男性。

主 訴：発熱・発疹。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

アレルギー：なし。

生活社会歴：喫煙なし，機会飲酒。

職 業：自動車設計。

現病歴：2011年8月の検診で胸部異常影を指摘され10月に近医を受診した。呼吸器症状はなかったが、胸部CTで右肺S<sup>2</sup>・S<sup>9</sup>・S<sup>10</sup>に結節と気道散布影を伴う浸潤影を認めた。喀痰抗酸菌検査で塗抹陰性であったが結核菌PCRが陽性であり、精査加療目的で当院紹介となった。

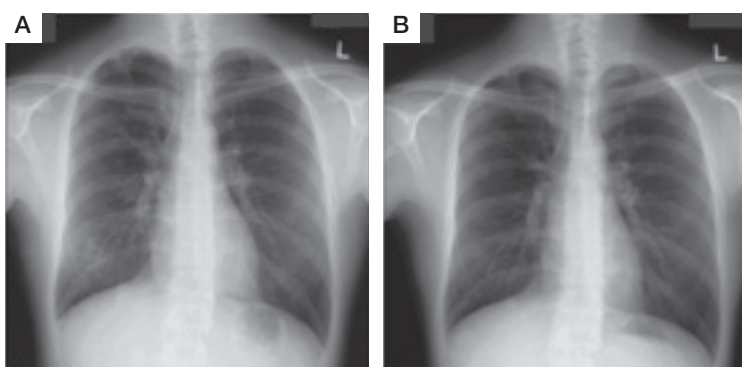
当院での喀痰抗酸菌検査では塗抹陽性であったため、肺結核 (学会分類 rIII2) の診断で11月13日から入院して、結核医療の基準に従ってINH 300 mg/日，RFP 450 mg/日，ethambutol (EB) 750 mg/日，pyrazinamide (PZA) 1.0 g/日の4剤で治療を開始した。

2011年12月1日の血液検査でAST 66 IU/l，ALT 162 IU/lと肝機能障害を認めたため，INH・RFP・EB・PZAを中止したうえでウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid) 600 mg/日，グリチルリチン酸 (glycyrrhizinate acid) 150 mg/日を投与した。その後肝機能が軽度改善したため，12月27日にRFP・EBを，2012年1月5日にINHを再開して1月10日に退院した。しかしその後も肝機能障害が遷延したためINH・RFPの減量とEBの投与期間延長の方針のもとにINH・RFP・EBの3剤で治療継続





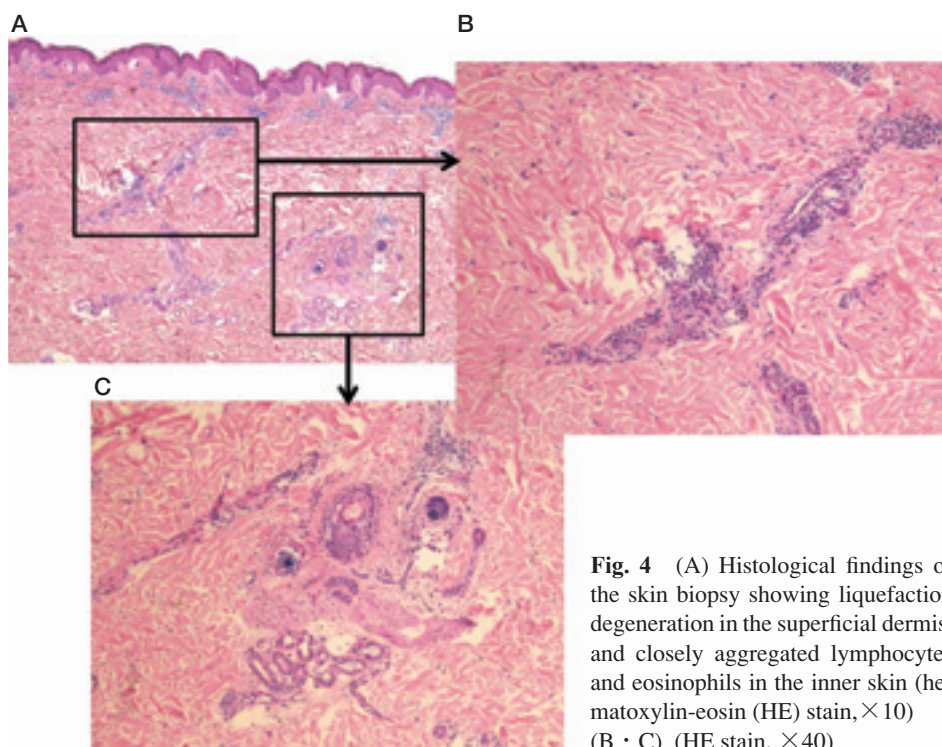
**Fig. 1** Erythema papulatum was observed from the head to the body trunk and limbs.



**Fig. 2** (A) A chest radiograph obtained in November 2011 showing an infiltrative shadow in the lower field of the right lung. (B) A chest radiograph obtained in June 2012 showing a residual shadow in the lower field of the right lung.



**Fig. 3** A chest computed tomography obtained in November 2011 showing small nodular shadow in the right lung.



**Fig. 4** (A) Histological findings of the skin biopsy showing liquefaction degeneration in the superficial dermis, and closely aggregated lymphocytes and eosinophils in the inner skin (hematoxylin-eosin (HE) stain,  $\times 10$ ) (B · C) (HE stain,  $\times 40$ )



**Table 3** Case reports of drug-induced hypersensitivity syndrome during the treatment of tuberculosis

No. Reporter	Year	Age	Sex	Causative Drug	Outcome
1 Iwamoto <sup>3)</sup>	2012	43	M	(1) Isoniazid (2) Allopurinol	RE + LVFX + SM
2 Ogawa <sup>4)</sup>	2012	31	M	(1) Isoniazid (2) Allopurinol	RE
3 Sekine <sup>5)</sup>	2012	56	F	Salazosulfapyridine	Operation
4 Sekine <sup>5)</sup>	2012	65	M	Allopurinol	Discontinuance → Recurrence
5 Joo <sup>6)</sup>	2008	29	F	(1) Celecoxib (2) Ethambutol	Cycloserine, ofloxacin, prothionamide, streptomycin
6 Thierry <sup>7)</sup>	2004	26	M	Streptomycin	HREZ
7 Katsube	2013	27	M	Levofloxacin	Discontinuance

RE: rifampicin+ethambutol LVFX: levofloxacin SM: streptomycin

HREZ: isoniazid+rifampicin+ethambutol+pyrazinamide

日から2週間おきに10 mgずつ減量した。

後日、血清ヒトヘルペスウイルス6型 (HHV-6) DNA陽性が確認されたため典型DIHSと診断した。DIHS発症時に使用していた抗結核薬のDLST (Drug lymphocyte stimulation test) を8月7日・12月19日の2回行ったがすべて陰性で、臨床経過から被疑薬はLVFXを疑った。

結核治療の完遂のためにLVFXとともに抗結核薬を再投与するか、それともDIHSの再燃を考慮して再投与は断念すべきか臨床判断に迷ったが、抗結核薬再開によりDIHSの再発・重症化が懸念されること、結核治療期間が7カ月経過して、終了予定まで残り2カ月であったこと、2011年12月以降は喀痰抗酸菌塗抹・培養検査は陰性が続いていることから、結核治療は再開しなかった。以後、薬疹および結核の再燃はなく、外来にて慎重に経過観察中である。

## 考 察

DIHSは薬剤によるアレルギーとHHV-6の再活性化が複合した病態であり、遅発性に臓器障害を伴って発症する薬疹が特徴的である<sup>1)</sup>。HHV-6の再活性化の機序としては、抗けいれん薬などの原因薬剤によるIgG減少、Bリンパ球の機能低下とこれに伴う免疫低下が原因と考えられている。

DIHSの診断基準は<sup>2)</sup>、①限られた薬剤投与後に遅発性に生じ急速に拡大する紅斑、②原因薬剤中止後も2週間以上遷延する、③38℃以上の発熱、④肝機能障害、⑤白血球異常・好酸球増多、⑥リンパ節腫脹、⑦HHV-6の再活性化、の7項目から構成される。本症例はすべての項目を満たすことから典型DIHSと診断された。

DIHSは、抗けいれん薬などの限られた薬剤が原因とされている<sup>2)</sup>。発症率は原因薬剤を投与された場合の0.01~0.1%とされており、結核治療中にDIHSを合併した症例報告は稀である。今回検索したかぎりでは、結核治療経過中のDIHS症例は、自験例を入れて7例であった (Table 3)<sup>3)~7)</sup>。結核治療薬によるDIHSは5例で、そのうち4例はアロプリノール (allopurinol) やサラゾス

ルファピリジン (salazosulfapyridine) などDIHSの発症頻度の高い薬剤を併用していた。Sekineらは抗結核薬で発熱・皮疹を繰り返し治療継続が困難だった2症例を報告しているが<sup>5)</sup>、1例では病変が限局した肺結核であったので手術を行っている。もう1例では結核性胸膜炎に対してINH・RFP・EBで7カ月治療継続したところで治療継続が困難で中断したところ、10年後に再発したため治療を再開している。

一般的にDIHSは原因薬剤開始後3週~3カ月後に発症することが多い<sup>2)</sup>。本症例ではDLSTからは原因薬剤の同定ができず、DIHS発症前の3週~3カ月に治療を開始した薬剤はLVFXのみであったため、臨床経過から被疑薬はINHやRFPではなくLVFXと考えた。内服開始後1年で発症する症例も報告されているため<sup>2)</sup> LVFX以外の薬剤が原因であることも完全には否定できない。しかし、ニューキノロン系抗生剤ではガレノキサシン以外でDIHSを発症した症例は検索したかぎりでは見られず<sup>8)</sup> LVFXが原因薬剤だとすると本症例は稀な症例と考えられた。

結核再発の問題点は、①薬剤耐性率の増加に伴う治療抵抗性と感染拡大、②構築した社会基盤を再度失う可能性、の2点である。標準治療を完遂した症例の再発率が2%であるのに対し<sup>9)</sup>、治療中断者では14%と有意に高いことが報告されており<sup>10)</sup>、治療中断後は治療再開が望ましいと考えられる。一方で、DIHSを発症した症例の10%では、薬剤感受性が亢進して他剤への重度のアレルギー反応を伴う多剤感作 (Multiple drug hypersensitivity syndrome: MDH) という現象が出現することが知られている<sup>2)</sup>。例えばアロプリノールによりDIHSを発症し、その後抗結核薬へのMDHにより結核治療に難渋する症例も報告されている<sup>2)</sup>。加えてDIHSにおけるDLSTの陽性率は56%、パッチテストでは79.5%と報告されており<sup>3)11)</sup>、抗結核薬におけるDLSTの感度は低く偽陰性が高いため信頼性に欠けるとの報告もある<sup>12)</sup>。よって確実に原因薬剤を推定するのは困難である。

これらのことを総合的に考察したうえで、本症例では

9カ月結核治療継続する予定であったが、7カ月治療継続したところで治療再開をせずに経過観察としている。再発時には病変が局限していれば外科的切除も選択肢の一つとし、これまで使用した結核治療薬を避けて結核治療を行う予定である。

本邦では2005年にDIHSの診断基準が提唱されて疾患概念が浸透している。結核治療中のDIHSの発症頻度を0.7%とする報告もあり<sup>13)</sup>、結核治療経過中のDIHSの報告数も近年増加している。また、これまで結核治療中に発熱・皮疹を呈して薬剤アレルギーと診断された症例の中にはDIHSが潜在的に存在している可能性も考えられる。よって、結核の治療経過中に発熱・皮疹を認めた際にはDIHSを鑑別疾患の一つとしてあげる必要がある。また、一度DIHSを発症すると続発するMDHから治療継続が困難になるため当初からDIHSの原因となる薬剤の使用を可能なかぎり避け、さらにDIHS発症時に抗生剤や解熱鎮痛剤を使用することがMDHにつながる可能性があるため<sup>14)</sup>、経過中にこれらの使用を抑えることが必要と考えられる。

今回われわれは、肺結核治療中にLVFXによるDIHSを呈した稀な症例を報告した。肺結核の治療完遂を優先して原因薬を再投与すればDIHSの再燃・重症化の危険性につながることから、慎重な臨床判断が求められると考えられた。

本論文の要旨は第163回日本結核病学会関東支部会(2013年2月,東京)で発表した。

謝辞:本症例に対して獨協医科大学病院皮膚科 小田佐智子先生にご協力いただきました。誌上にて深謝いたします。

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

## 文 献

- 橋本公二:薬剤性過敏症候群. 総合臨床. 2011; 60: 1953-1954.
- 塩原哲夫:薬疹とウイルス性感染症 薬剤性過敏症候群. 診断と治療. 2007; 95: 1486-1491.
- 岩本信一, 鈴木妙子, 須谷顕尚, 他:イソニアジドが被疑薬と考えられた非典型的薬剤性過敏症候群の1例. 結核. 2012; 87: 777-782.
- Ogawa K, Morito H, Kobayashi N, et al.: Case of drug-induced hypersensitivity syndrome involving multiple-drug hypersensitivity. Japanese Dermatological Association. 2012; 39: 945-946.
- Sekine A, Saito T, Ito S, et al.: Two cases of tuberculosis with multiple drug hypersensitivity after drug-induced hypersensitivity syndrome. Respiratory Investigation. 2012; 50: 70-75.
- Joo Ho Lee, Hye-Kyung Park, Jeong Heo, et al.: Drug rash with eosinophilia and systemic syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. J Korean Med Sci. 2008; 23: 521-525.
- Thierry P, Mamadou C, Cecile A, et al.: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) due to streptomycin. Acta Derm Venereol. 2004; 84: 92-93.
- 竹之下秀雄, 金澤紘子, 山岸初志, 他:ガレノキサシンによる薬剤性過敏症候群の1例. 皮膚臨床. 2010; 52: 1403-1407.
- 伊藤邦彦, 吉山 崇, 永田容子, 他:結核治療中断を防ぐために何が必要か? 結核. 2008; 83: 621-628.
- 佐々木結花:肺結核再発例の検討. 第84回総会シンポジウム「最近の結核再発の現状と対策」. 結核. 2009; 84: 777-780.
- 中村和子, 相原道子, 三谷直子, 他:本邦におけるDrug-induced hypersensitivity syndrome 94症例の一例. 日皮会誌. 2005; 115: 1779-1790.
- 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.
- Palmero D, Castagnino J, Musella R, et al.: Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. Int J Tuberc Lung Dis. 2012; 17: 76-78.
- 橋本公二:皮膚科セミナーウム 第19回薬疹DIHS. 日皮会誌. 2006; 116: 1575-1581.

---

**Case Report**

---

**A CASE OF DRUG-INDUCED HYPERSENSITIVITY SYNDROME CAUSED BY LEVOFLOXACIN USED FOR TREATING PULMONARY TUBERCULOSIS**

Otohiro KATSUBE, Makiko ANZAI, Yushi NOMURA, Naoya IKEDA,  
Hidenori TAKIZAWA, Yasuko KIKKAWA, and Toshio NUMAO

**Abstract** The patient was a 27-year-old man with pulmonary tuberculosis, who was initially treated with isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide. However, because of hepatic dysfunction and visual impairment, the four-drug therapy was switched to a three-drug regimen with isoniazid, rifampicin, and levofloxacin. At 9 weeks after the initiation of levofloxacin, the patient developed cervical lymphadenopathy, fever, systemic erythema, and hepatic dysfunction. He was diagnosed with drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) based on positive results in the human herpesvirus (HHV)-6 DNA test, an indicator of HHV-6 reactivation. The symptoms improved after withdrawal of the antituberculosis drugs and initiation of steroid administration. However, considering the risk of relapse of DIHS, the tuberculosis

treatment, which was initially planned for 9 months, was stopped at 7 months. Neither DIHS nor tuberculosis recurred.

**Key words:** Tuberculosis, Drug-induced hypersensitivity syndrome, Levofloxacin, Allergy, Multiple drug hypersensitivity

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Utsunomiya National Hospital

Correspondence to: Otohiro Katsube, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Utsunomiya National Hospital, 2160 Shimookamoto, Utsunomiya-shi, Tochigi 329-1193 Japan. (E-mail: okatsube@hotmail.co.jp)