

## MRIにより診断されたイソニアジド関連と考えられる手の腱鞘滑膜炎を生じた2症例

<sup>1,2</sup>山元 佳   <sup>2</sup>高崎 仁   <sup>2</sup>森野英里子   <sup>3</sup>小林 信之  
<sup>2</sup>杉山 温人

**要旨：**肺結核治療薬による有害事象は治療上の問題点の一つである。この度、肺結核治療中に発症した腱鞘滑膜炎の2例を経験した。〔症例1〕未治療の糖尿病がある49歳男性、肺結核に対してHREZで治療を開始した。治療1カ月後より右手の感覚鈍麻、浮腫と握力低下が出現した。手のMRIにより滑膜腱鞘炎と診断した。薬剤調整中にINHによる症状増悪を認め、INHを除く抗結核薬治療を継続した。疼痛は残存したが、浮腫と把握困難による握力低下は著明に改善し、臨床経過よりINH関連腱鞘滑膜炎と診断した。〔症例2〕痛風既往がある78歳男性、直腸癌手術の術前検査で結核診断となった。HRZSで治療開始し、術後HREZに移行し退院となった。治療47日目に両手の浮腫と疼痛を自覚し、PZA中止やビタミンB<sub>6</sub>増量で対応したが症状改善を認めなかった。症状が持続するためMRIを施行したところ、腱鞘滑膜炎の所見を認めた。HRで治療完遂後、半年以上かけて徐々に症状は改善した。結核治療中の腱鞘滑膜炎は稀であるが、重症度に差があり、未診断の症例も少なくないと考えられる。今後、抗結核薬の副作用として評価が望まれる。

**キーワード：**イソニアジド、腱鞘滑膜炎、治療後骨関節合併症、MRI

### 緒 言

現在の多剤併用での結核治療において、薬剤の副作用は治療に大きく関わる問題点の一つである。多剤併用療法を基本とするため原因薬剤の確定は容易ではなく、結核自体の初期増悪も生じるため、因果関係の証明が困難なものも多い。この度、肺結核の治療中に手指の疼痛や浮腫を訴えた2例を経験し、2例とも手の腱鞘滑膜炎がMRI所見より診断できた。臨床経過より1例はイソニアジド(INH)、もう1例はイソニアジドまたはリファンピシン(RFP)が被疑薬と考えられた。腱鞘滑膜炎は結核そのものでも生じることは知られているが、臨床経過や所見からは結核性のものとは考え難かった。薬剤性の腱鞘滑膜炎は稀な副作用と考えられるが、症状が軽微で見逃されている症例もあると考えられる。時に症状は重篤となることもあり、また一見軽微であっても長期にADLを損なうこともある。2例の臨床経過と結核治療に関わ

る骨関節系症状についても文献的考察を加えこれを報告する。

### 症 例 1

49歳男性、結核治療中の右手握力低下を主訴に当院転院となった。半年続く微熱、悪寒、1カ月続く咳嗽より排菌を認める肺結核および左結核性胸膜炎(学会分類Ⅱ2, It Pt)と診断され、12月より前医入院のうえでINH(300 mg/日)、RFP(450 mg/日、当院入院時より600 mg/日)、エタンプトール(EB)(750 mg/日)、ピラジナミド(PZA)(1.2 g/日、当院入院時より1.5 g/日)で治療が開始された。既往は特になかったが、十数年前からの健康診断での高血糖の指摘を放置し、前医入院時に糖尿病(HbA1c 11%)と診断された。独居で暮らしており、喫煙者(30本/日を30年継続)であり、土木業に従事していた。明らかな曝露歴は不明であった。

治療26日目に右手の感覚鈍麻が出現し、治療36日目

独立行政法人国際医療研究センター<sup>1</sup>総合感染症コース、<sup>2</sup>呼吸器内科、<sup>3</sup>独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器センター

連絡先：山元 佳、独立行政法人国際医療研究センター総合感染症コース、呼吸器内科、〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 (E-mail: nicepoko@gmail.com)

(Received 2 Dec. 2013/Accepted 5 Mar. 2014)

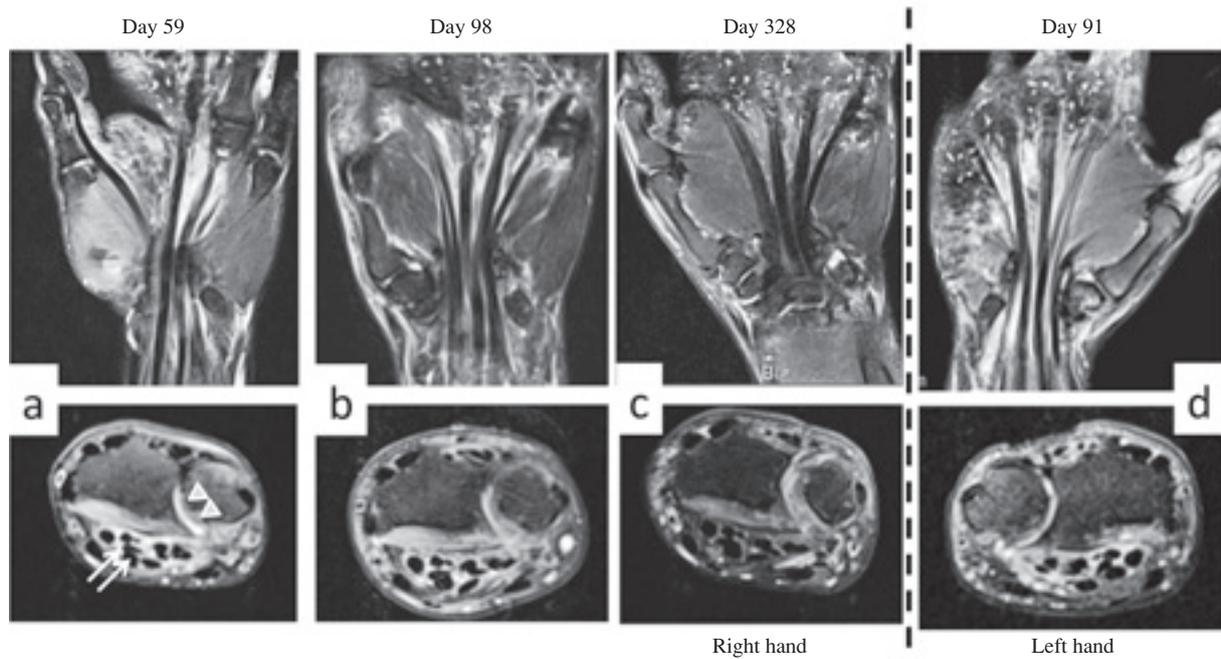
に右手の握力低下（15 kg, 右利きであり、通常は40 kg前後）と間欠痛を自覚した。前医にて末梢神経障害が疑われ、INH, EBを中止しレボフロキサシン（LVFX）（500 mg/日）とストレプトマイシン（SM）（0.75 g週3回、当院入院時より1 g/日）を開始したが、症状の改善は認めなかった。頭部CTでは異常はなく、精査のために治療55日目に当院に転院となった。体温37.4℃と微熱を認める以外にバイタルの異常はなく、意識は清明であった。頸部のリンパ節腫大と左胸部前面上部の含気不良があり、左背面でfriction rubを聴取した。脳神経、深部腱反射で異常は認めなかったが、右手の知覚は軽度低下していた。右手の浮腫と軽度の熱感を認めたが、関節の限局性腫脹や発赤、圧痛は認めなかった。両手掌に手掌腱板の肥厚と思われる索状構造があり、手指は軽度屈曲位をとりDupuytren拘縮の所見と考えられた。血液検査ではWBC 11,160/ $\mu$ L, CRP 9.08 mg/dL, UA 7.4 mg/dLと炎症反応の上昇、尿酸の軽度上昇を認めた。頭部および頸髄MRIでは異常を認めなかった。

INH, EB中止から2週間以上が経過しても症状改善を認めず、転院後にINH（300 mg/日）、EB（1000 mg/日）を再開した。検出された結核菌は全薬剤感受性であり、治療から56日が経過したことも合わせてPZAおよびEBを中止した。PZA中止後も症状が持続したため、右手のMRIを撮像したところ、手掌腱板や皮下組織に浮腫を示す信号変化を認め、手根骨の骨びらんや少量の関節液貯留の所見を認め、腱鞘滑膜炎の所見と合致した（Fig. 1）。若年発症の関節リウマチや薬剤性ループスを疑い、

抗核抗体や抗CCP抗体を測定したが異常値は認めなかった。INH, RFPによる維持療法の継続中に右手の疼痛や浮腫は増悪し、左手に同様の症状が出現した。また結核性胸膜炎の初期増悪を認めていたが、1カ月ほどの経過で改善を認めた。胸膜炎が改善傾向となってからも手の症状は増悪傾向であった。薬剤の関与を考えてINHを再度中止とし、同時にリハビリテーションを開始した。3～4週経過したところで症状改善を認めたが、リハビリテーションの寄与が大きかったと考え、INHを再開したところ、両手の疼痛、腫脹が再度増悪し、INHを中止した。その後1カ月ほどで徐々に症状の改善を認め、約7カ月後の画像所見でも改善を認めた（Fig. 1）。手の症状はほぼ消失し、12カ月間の抗結核薬治療を完遂し治療を終了した（Fig. 2）。

## 症例 2

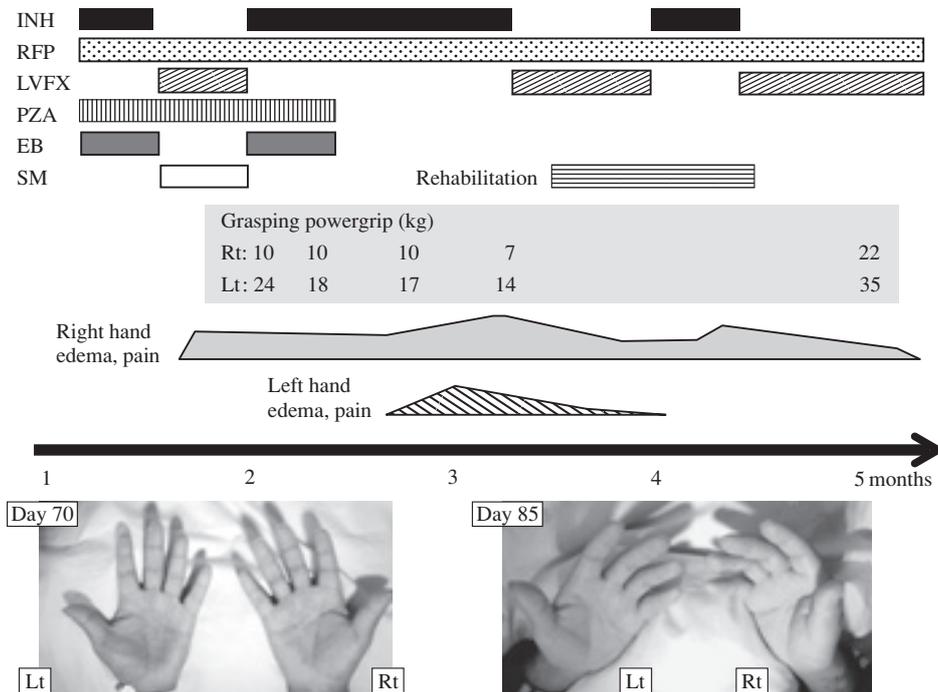
78歳男性、結核治療中の指先の痺れと浮腫、手指の屈曲による疼痛を主訴に来院した。18歳時に肺結核の既往があり、PAS単剤で1年間の治療を行った。今回は直腸癌による部分腸閉塞を生じ、その術前検査で肺異常陰影を指摘された。胃液の結核菌群PCRが陽性であり、肺結核（rIII2, 薬剤感受性：全感受性）の診断に至った。手術および結核治療のために当院紹介となった。痛風の既往があり、15年前に禁煙をしていた（それまでは40本/日の喫煙を50年継続）。当初、部分腸閉塞があるため、閉塞のおそれのある錠剤型の薬剤を避けINH注（300 mg/日）、RFP（450 mg/日、脱カプセル）、SM（1 g/日）、PZA



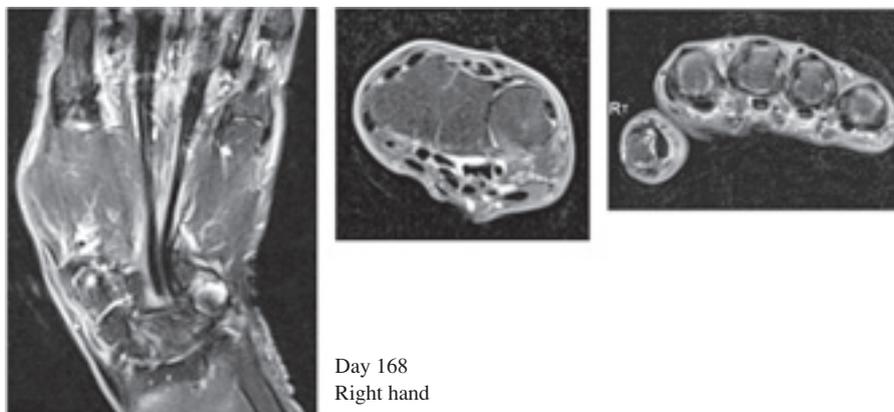
**Fig. 1** Magnetic resonance imaging (T2 Fatsat) of the hands on Case 1  
T2 high intensity around palmar fascia which indicated edematous lesion (→), synovial fluid collection and bone erosion (▲).

(1.3 g/日) で治療を開始した。直腸癌手術を施行後、結核治療32日目にSMをEB (750 mg/日) に変更し退院となった。結核治療47日目に両手指の痺れるような異常知覚と指屈曲時の疼痛を自覚し、当科外来を受診した。体温36.8℃、バイタルは特に異常はなく、意識清明であった。頭頸部、胸部、腹部には異常なく、四肢の知覚運動をはじめとして神経学的に異常は認めなかった。両手に軽度の非圧痕性浮腫を認め、PIP関節とDIP関節に軽度の圧痛はあったが、限局性の腫脹や発赤は認めなかった。WBC 3,540/μL、CRP 0.10 mg/dLと炎症反応の上昇を認めず、UA 8.8 mg/dLと軽度の上昇を認めた。疼痛

は軽度であったが、痛風の既往もあったためPZAを中止し、神経障害の可能性を考えてビタミンB<sub>6</sub>の増量を行った。その後、INHとRFPによる維持療法に移行したが、症状改善を認めなかった。症状持続のために施行したMRIで屈筋腱、手根管内のT2高信号域や手根骨の滑膜包内の少量液体貯留を認め、腱鞘滑膜炎と診断した (Fig. 3)。非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) 投与などで対応したが、結局治療を完遂するまで症状は持続し、治療終了後に半年以上かかって緩徐に症状の改善を認めた (Fig. 4)。



**Fig. 2** Clinical course of Case 1  
 INH: isoniazid RFP: rifampicin LVFX: levofloxacin PZA: pyrazinamide  
 EB: ethambutol SM: streptomycin Lt: left Rt: right



**Fig. 3** Magnetic resonance imaging (T2 Fatsat) of the right hand on Case 2

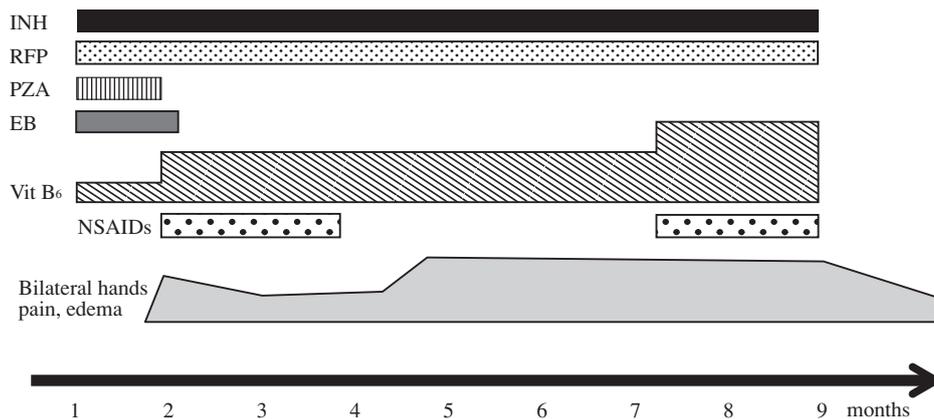


Fig. 4 Clinical course of Case 2

Vit B<sub>6</sub>: vitamin B<sub>6</sub> NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

## 考 察

結核に関連する筋骨格系の症状は、結核菌によるもの<sup>1)2)</sup>、結核菌に対する自己免疫反応によるもの<sup>3)</sup>、そして薬剤の副作用によるもの<sup>4)~7)</sup>が報告されている (Table)。

脊椎結核以外の骨、関節の結核は、結核患者の1%に満たない稀な病態である<sup>8)</sup>。その中でも結核性の腱鞘滑膜炎は、特に稀な病態である<sup>1)</sup>。その症状は軽微であり、時によっては1年を超える慢性的な経過をたどる。腫瘍や膿瘍を形成することが多く、外科的な治療を併用することで再発率が低下することが知られている。本2症例はいずれも治療を開始してからの症状出現であり、腫瘍や膿瘍も認めていなかった。初期増悪により新規病変が生じた可能性はあるが、一般に治療前に病変のない箇所には初期増悪は生じにくい。初期増悪による新規病変が骨関節に生じた報告は今までに3例報告されており<sup>2)</sup>、腱鞘滑膜炎を呈した症例も1例報告がある<sup>9)</sup>。本症例とは所見が異なり、症例1では肺病変の初期増悪を認めていたが、初期増悪が改善してからも腱鞘滑膜炎症状が改善しなかったことから初期増悪は疑いにくかった。

自己免疫による反応性病態としては結核に伴う Poncet 病が報告されている<sup>3)</sup>。結核治療前に発症し、79%の症例で同時に結核性関節炎を有するとされる。単一関節に生じることは稀だが、病変は4関節以下にとどまることが多い。腱鞘滑膜炎を伴うことも報告されるが、抗結核薬の開始により比較的速やかに、数週ないし2~4カ月の期間を経て症状は改善するとされる。発症時期や治療経過などから症例1, 2とも原因としては疑い難かった。

薬剤による副作用としては、INHによる薬剤性ループスやPZAによる関節痛および痛風発作が報告されている。前者は、治療1カ月から1年の経過で発症し、多関節にわたる関節炎、全身性エリテマトーデス (SLE) 様の皮膚症状を呈し、高率に抗核抗体の上昇 (~99%) を伴

うとされる<sup>4)</sup>。後者は、PZAが現在の用量になり、発生頻度は1%弱となったが、報告によっては2割近くに発生している<sup>5)</sup>。また、稀な副反応ではあるが、多くは痛風既往者において高尿酸血症による痛風が惹起されることも知られている<sup>10)</sup>。今回の2症例ともに皮膚症状は伴わず、多関節炎も認めなかったことより薬剤性ループスは否定的であり、症例1では抗核抗体も上昇を認めなかった。PZAによる関節痛に関しても、症例2では痛風既往はあったが、痛風の診断基準<sup>11)</sup>を満たすものではなく、2症例ともPZA中止により症状は改善しなかった。その他、稀な報告としてRFPによる Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) がある<sup>6)</sup>。RS3PEはリウマチ因子や抗核抗体などの血清マーカーが陰性で、著明な圧痕性浮腫を伴い対称性の関節の疼痛を呈する疾患である。機序は不明であるが抗酸菌感染、パルボB19感染、他のリウマチ性疾患、HLAや悪性腫瘍などとの関連が指摘されている。症例報告では治療開始2週から4週での発症が報告されている。ただし、本症例の浮腫は非圧痕性浮腫であり、圧痕性浮腫は認めなかった。また症例1は非対称性であり、症状からはRS3PEは考え難かった。

症例1ではINHの中止により改善を認め、症例2ではINHとRFPの終了に伴い、症状の改善を認めた。以上よりINH関連の副作用が強く疑われた。INH関連の関節炎は1961年に初めて報告され、1965年にGoodらが7例の症例集積を報告したが<sup>7)</sup>、1970年代よりINH関連関節炎としての報告はされていない。症状は手と肩関節に多く、症例によっては関節リウマチ様のswan neck様の変形が認められた。報告された7症例において、手の腫脹や症状改善に数カ月の時間を要し、時に完全に改善しない症例も存在した<sup>7)</sup>。INHはコラーゲンの架橋形成を阻害するラチロゲン生成薬剤として知られており、リシル酸化酵素の阻害により鶏胚細胞におけるコラーゲンの溶

**Table** Osteoarticular complications related with tuberculosis and anti-tuberculosis treatment

	Epidemiology & Pathology	Symptoms	Laboratory & Image findings	Treatment & Prognosis
Tubercular tenosynovitis <sup>1)</sup>	Very rare lesion in extrapulmonary tuberculosis More common in immunocompromised host	Onset: before treatment Symptoms: mild pain and tenderness, bone erosion, abscess, tumor and synovial fluid collection Differential diagnosis: rheumatic arthritis, de Quervain syndrome and gout Delayed diagnosis about 4 months up to 6 years.	Laboratory findings: to detect <i>Mycobacterium tuberculosis</i> or epithelial sarcoma on a tissue or synovial fluid Image findings: very similar to early rheumatoid arthritis	Decreasing recurrence rate with surgical intervention and antituberculous agents
Osteoarticular lesion by paradoxical reaction <sup>2)</sup>	Only 3 cases were reported in the literature review about 120 cases of paradoxical reaction	Onset: 2 weeks to 2 months after treatment Symptoms: tumor on sternoclavicular joint, swelling and redness on the fingers of hands, low extremity pain	On 1 case, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> was detected in synovial fluid.	Improve on all cases Surgical intervention: 1 case Systemic corticosteroid: 1 case
Poncet's disease <sup>3)</sup>	Reactive arthritis due to tuberculosis The seventy-nine percent of cases associated with tubercular arthritis on another joints.	Onset: before treatment Symptoms: arthritis and arthralgia with multiple involvements; 30% of patients have on less than 5 joints Predilection sites: knee (62%), ankle (57%), wrist (48%)	Aseptic synovial fluid	Improve with antituberculous agents about 1 week to 4 months after
Drug induced lupus erythematoses <sup>4)</sup>	Rare: isoniazid Very rare: rifampicin	Onset: 1 month to 1 year after treatment Symptoms: polyarticular involvements, fever, skin lesion (<5–25%)	Elevation of anti-nuclear antibody (>99%) and anti-histone antibody (<95%)	Improve after stopping drug
Arthritis/Arthralgia due to pyrazinamide <sup>5)</sup>	Incidence rate of arthralgia : 13.0–22.4% Gout: rare	Onset: 1 to 3 months after treatment Symptoms: arthralgia without redness and swelling, or gout; strong pain with swelling and redness Predilection sites: shoulder, knee, foot	Most symptoms were not associated with serum uric acid	Get well immediately after discontinuing PZA
RS3PE <sup>6)</sup>	Only 3 case reports Induced by rifampicin? Associated with mycobacterium infection?	Onset: approximately 2 weeks Symptoms: peripheral pitting edema, joint pain and swelling	Rheumatoid factor and anti-nuclear antibody are negative	One report used immunosuppressants, as prednisolone and cyclosporine
Isoniazid related arthritis <sup>7)</sup>	Initial report on 1961 No report after 1970s More common in alcohol abuser	Onset: 3 to 4 weeks after treatment, sudden onset Symptoms: usually symmetric, sometimes unilateral lesion, pain, diffuse non-pitting swelling, no or mild joint swelling, disfunction of flexion and extension Predilection sites: most common in shoulders and hands, rare in vertebral bone, knee and muscle	No data	After stopping isoniazid, improve gradually for several months 2 cases had not improved with destructive and deformity joints.

解性と張力の異常を生じることも知られている<sup>12)</sup>。またINHによるセロトニン分解阻害作用が知られており<sup>13)</sup>、セロトニン過剰は関節痛や腱の線維化との関連が知られている<sup>14)</sup>。臨床症状は手のびまん性腫脹や手指の屈伸障害など本症例と過去の報告と共通する点が多く、本症がINHの副作用である可能性は高いと考えられた。われわれの知るかぎりでは、INH関連腱鞘滑膜炎としてMRIを施行した報告はなく、本症例が初めての報告であった。一方で臨床の場では両手の疼痛としてしばしば経験される症状ともいわれており、症状は軽微であり、診断がされていない可能性も考えられ、今後の評価が必要と考えられた。

### 結 語

INH関連が疑われる滑膜腱鞘炎2症例をMRIによって診断した。報告の少ない副作用であるが、症例によって重症度が異なり、過小評価されている可能性も考えられた。結核治療後に出現した骨関節系症状の鑑別の際には関連滑膜腱鞘炎を疑いMRIを施行し、陽性所見があれば薬剤中止のうえで1～2カ月間は症状改善を待つことも選択肢となりうる。今後INHとの関連性についての再評価も望まれる。

### 謝 辞

症例1の診療に関わっていただいた洗足池病院 佐藤将之先生にこの場をかりて深謝いたします。

なお、この内容は第87回日本感染症学会学術講演会(2013年, 横浜)にて発表した。

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

- 1) Woon CY, Phoon ES, Lee JY, et al.: Rice bodies, millet seeds, and melon seeds in tuberculous tenosynovitis of the hand and wrist. *Ann Plast Surg.* 2011 ; 66 : 610-617.
- 2) Cheng VC, Ho PL, Lee RA, et al.: Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002 ; 21 : 803-809.
- 3) Kroot EJ, Hazes JM, Colin EM, et al.: Poncet's disease: reactive arthritis accompanying tuberculosis. Two case reports and a review of the literature. *Rheumatology (Oxford).* 2007 ; 46 : 484-489.
- 4) Vedove CD, Del Giglio M, Schena D, et al.: Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009 ; 301 : 99-105.
- 5) 石黒早苗: PZAによる関節痛と高尿酸血症. *結核.* 1982 ; 57 : 483-490.
- 6) Smyth D, Rehman R, Remund K, et al.: Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema associated with rifampicin. *Ir J Med Sci.* 2011 ; 180 : 585-586.
- 7) Good AE, Green RA, Zarafonets CJ: Rheumatic symptoms during tuberculosis therapy. A manifestation of isoniazid toxicity? *Ann Intern Med.* 1965 ; 63 : 800-807.
- 8) 結核研究所疫学センター: 「結核統計」関係資料. 性・年齢階級別, 登録時結核病類別罹患数1987-2011. [http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/pertinent\\_material/\(2013/7/31アクセス\)](http://www.jata.or.jp/rit/ekigaku/toukei/pertinent_material/(2013/7/31アクセス))
- 9) Corbella X, Carratala J, Rufi G, et al.: Unusual manifestations of miliary tuberculosis: cutaneous lesions, phalanx osteomyelitis, and paradoxical expansion of tenosynovitis. *Clin Infect Dis.* 1993 ; 16 : 179-180.
- 10) Tosun AK, Koca NT, Karatas GK: Acute gouty arthritis during pyrazinamide treatment: a case report. *Mod Rheumatol.* 2004 ; 14 : 306-308.
- 11) Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al.: Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthritis Rheum.* 1977 ; 20 : 895-900.
- 12) Carrington MJ, Bird TA, Levene CI: The inhibition of lysyl oxidase in vivo by isoniazid and its reversal by pyridoxal. Effect on collagen cross-linking in the chick embryo. *Biochem J.* 1984 ; 221 : 837-843.
- 13) Zarafonets CJ, Kalas JP: Serotonin degradation by ceruloplasmin and its inhibition by isoniazid and iproniazid. *Am J Med Sci.* 1960 ; 239 : 203-206.
- 14) Zarafonets CJ, Lorber SH, Hanson SM: Association of functioning carcinoid syndrome and scleroderma. I. Case report. *Am J Med Sci.* 1958 ; 236 : 1-14.

## Case Report

## TENOSYNOVITIS CONFIRMED BY MRI DURING ANTI-TUBERCULOUS TREATMENT SUSPECTED DUE TO ISONIAZID

— 2 Case Reports and Literature Review —

<sup>1,2</sup>Kei YAMAMOTO, <sup>2</sup>Jin TAKASAKI, <sup>2</sup>Eriko MORINO, <sup>3</sup>Nobuyuki KOBAYASHI,  
and <sup>2</sup>Haruto SUGIYAMA,

**Abstract** The adverse effects of anti-tuberculosis agents is an important problem for treatment of tuberculosis. We report 2 possible cases of isoniazid-induced tenosynovitis.

Case 1: A 49-year-old man with untreated diabetic mellitus presented with hypesthesia and difficulty grasping with his right hand 1 month after starting treatment of tuberculosis of the lung and pleuritis using isoniazid, rifampicin, ethambutol, and pyrazinamide. His symptoms were due to tenosynovitis, which was detected by magnetic resonance imaging. The clinical course and isoniazid challenge test revealed that the condition was related to isoniazid. After discontinuing isoniazid treatment, his symptoms gradually improved.

Case 2: An 78-year-old man operated on for rectal cancer 3 weeks previously presented with edema and arthralgia of both hands 1 month after starting anti-tuberculosis treatment. His tuberculosis was diagnosed at preoperative screening tests for rectal cancer. Owing to a medical history of gout, pyrazinamide was discontinued. However, his symptoms did not improve. Magnetic resonance imaging revealed findings indicative of tenosynovitis. At the end of anti-tuberculosis treatment, his

symptoms improved slightly within 6 months.

Isoniazid-induced tenosynovitis and arthritis are rare adverse effects. However, they may be underestimated because the severity is variable. We suggest further investigations of the side effects of isoniazid using imaging techniques such as magnetic resonance imaging.

**Key words:** Isoniazid, Tenosynovitis, Complications of bone and joint during antitubercular treatment, MRI

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine, <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Kei Yamamoto, Department of Respiratory Medicine, Division of Infectious Diseases, National Center for Global Health and Medicine, 1-21-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655 Japan.

(E-mail: nicepoko@gmail.com)