

リファンピシンおよびエタンブトールにより急性汎発性発疹性膿疱症を発症した肺結核の1例

渡邊 裕文 宍戸雄一郎 鈴木 貴人 野口 理絵
三枝 美香 赤松 泰介 山本 輝人 森田 悟
朝田 和博 白井 敏博

要旨：症例は53歳女性。既往に尋常性乾癬，大腸癌がある。肺結核（学会分類bⅡ2）で当科入院となった。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）で治療を開始したが，治療開始9日後に発熱，全身の紅斑と膿疱が出現し，血液検査でCRPの上昇を認めたため抗結核薬を中止した。皮膚生検では好中球浸潤と角層下海綿状膿疱の所見であった。その後薬剤を順次投与し，発熱と全身の紅斑，膿疱の原因はRFPとEBの2剤と判明した。上記皮疹が薬剤中止後1日で消退傾向を示したことから薬疹である急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）と診断した。その後INHから再開し，PZA，レボフロキサシン（LVFX），ストレプトマイシン（SM）を順次追加したが皮疹の出現はみられなかった。4剤での継続が可能と判断し，塗抹の陰性を確認したため第108病日に自宅退院となった。抗結核薬によるAGEPはINH，RFPでは既報告があるが，EBでの報告や抗結核薬2剤での報告はなく，貴重な症例と考えた。

キーワード：肺結核，急性汎発性発疹性膿疱症（acute generalized exanthematous pustulosis: AGEP），尋常性乾癬，薬疹，膿疱性乾癬

緒 言

抗結核薬治療中に出現する皮疹をしばしば経験する。結核治療を継続するためには，原因薬剤の同定や皮疹のコントロールは重要である。今回，尋常性乾癬を基礎にもつ肺結核患者の治療中に膿疱を伴う皮疹が出現し，重症薬疹である急性汎発性発疹性膿疱症（acute generalized exanthematous pustulosis: AGEP）を発症した肺結核の症例を経験したため報告する。

症 例

症 例：53歳，女性。

主 訴：胸部異常影。

既往歴：33歳，肺結核（詳細不明）。23歳より尋常性乾癬（保湿剤のみ外用）。52歳時に下行結腸癌手術，人工肛門造設（受診時テガフル・ウラシル内服中）。

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙歴なし。定期的な検診歴はなし。

職業歴：20歳から24歳まで販売業に従事。

アレルギー：なし。

内服薬：テガフル・ウラシル。

現病歴：X-20年に肺結核と診断されたが，治療歴や入院歴の詳細は不明であった。X年4月に胸部異常陰影を指摘され近医に受診した。胃液抗酸菌塗抹検査で2+，結核菌PCR法陽性であり，肺結核の診断で同年5月30日（第1病日）に当院に入院となる。

入院時身体所見：身長146.8 cm，体重32.5kg，血圧127/86 mmHg，脈拍73回/分・整，体温36.5℃，SpO₂ 96%（室内気），眼瞼結膜貧血なし，頸部リンパ節腫脹なし，心音純，呼吸音は右上肺で減弱あり，腹部は平坦・軟，正中にストマあり，四肢体幹に褐色の色素痕あり。

入院時検査所見（Table）：CRP 1.08 mg/dlと高値を認め，

血沈 18 mm/h と亢進していた。喀痰抗酸菌塗抹で 2+, 液体培養と小川培養でそれぞれ 1 週, 4 週で結核菌が証明された。薬剤感受性検査ではいずれの薬剤に対しても耐性は示さなかった。

胸部画像 (Fig. 1): 胸部 X 線検査では右上肺野の空洞を伴う浸潤影と両側肺に気道散布影あり (学会分類 bII2), また CV ポートも確認できる。胸部 CT では右上葉を中心に空洞を伴うコンソリデーションを確認できる。

臨床経過 (Fig. 2): 第 3 病日よりイソニアジド (INH) 200 mg/日, リファンピシン (RFP) 300 mg/日, エタンブトール (EB) 500 mg/日, ピラジナミド (PZA) 900 mg/日の 4 剤で治療を開始したが, 第 12 病日に発熱と全身の紅斑と膿疱が出現し (Fig. 3), 血液検査で CRP の上昇を認めたため皮膚科にコンサルテーションした。皮疹は全身に鱗屑を付す紅斑, 紅色局面を呈し, 紅斑上には毛孔に一致しない膿疱が多発し一部膿海を形成していた。

既報告により INH による尋常性乾癬の増悪と考え皮膚生検後ステロイド剤外用および活性化ビタミン D₃ 剤の外用を開始した。しかし翌日には高熱となり炎症データも上昇したため第 16 病日に抗結核薬はすべて中止し, エトレチナート 30 mg 内服を開始した。膿疱は培養陰性, また組織学的には角層下膿疱と表皮内に好中球膿疱と海綿状態を示す Kogoj 海綿状膿疱を認めた (Fig. 4)。第 28 病日には皮膚所見が落ち着いたのでエトレチナートは中止した。皮疹と熱型安定後の第 32 病日より RFP, EB で投与再開した。結核菌の薬剤耐性の獲得を危惧し 2 剤で再開としたが, 投与後 3 時間後に全身の紅斑が出現したため 2 剤を中止した。2 日後には消退傾向を示し, 膿疱は落屑を示した。皮疹消退後, 第 40 病日に RFP 単剤で再開したが, 同様に数時間で全身の紅斑が出現し, RFP が被疑薬と考えられた。第 44 病日より INH 単剤で再開したが, 皮疹の出現は認めず, 第 57 病日より EB を追加した。

Table Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	4800 / μ l	TP	7.0 g/dL	CRP	1.08 mg/dl
Neut	71.4 %	Alb	3.6 g/dL	ESR	18 mm/h
Lym	20.0 %	T-bil	0.6 mg/dL		
Mono	6.9 %	BUN	17 mg/dL	Sputum	
Eos	1.3 %	Cre	0.41 mg/dL	Acid-fast bacilli	
Bas	0.4 %	Na	141 mmol/dL	Smear	(+)
RBC	440 $\times 10^4$ / μ l	K	3.9 mmol/dL	PCR	<i>M. tuberculosis</i>
Hb	11.1 g/dl	Cl	106 mmol/dL	Culture	<i>M. tuberculosis</i>
PLT	15.5 $\times 10^4$ / μ l	Ca	9.4 mg/dL		
		AST	27 U/L		
		ALT	15 U/L		
		LD	213 U/L		
		CK	50 U/L		

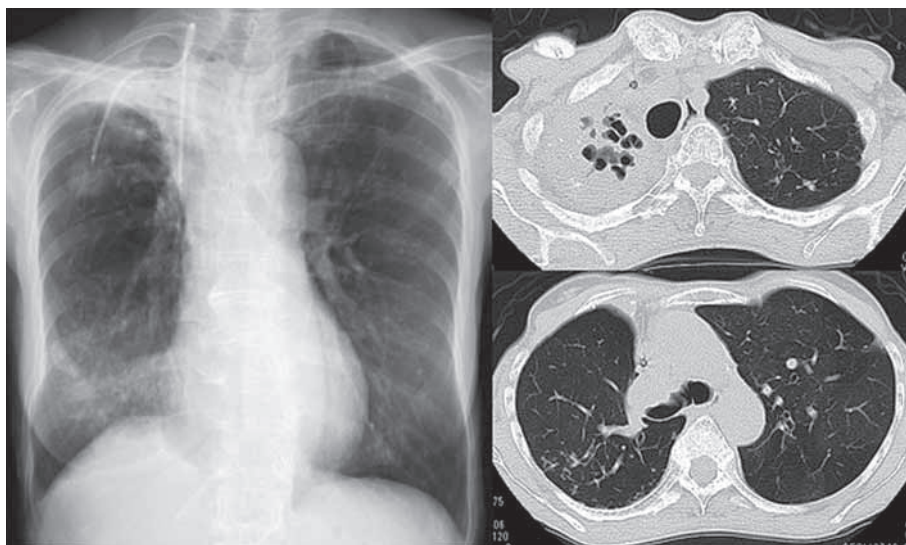


Fig. 1 Chest X ray and CT scan on admission. Consolidation with cavity can be seen, especially in right upper lobe. A CV port is planted on her body.

ところがEB追加後3時間程度で全身の紅斑と発熱、膿疱が出現したため、2剤を中止した。尋常性乾癬はあるものの、薬剤投与後に短期間で発熱と膿疱を伴う紅斑が出現し、中止後1日から消退傾向を認めたことから薬疹のひとつである急性汎発性発疹性膿疱症（AGEP）と診断した。INH, RFP, EBに対する薬剤誘発性リンパ球刺激試験（drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST）

は陰性、INH, RFP, EB, PZAを用い皮膚パッチテストを施行したが結果は陰性であった。また、膿疱化を繰り返したため汎発性膿疱性乾癬の可能性も考慮し、IL36RN遺伝子変異を検索したが、陰性であった。入院前の尋常性乾癬の経過としては、20歳代に尋常性乾癬発症時に感染性関節炎を併発し現在も手指の変形は残存するがそれまで一度も膿疱化した既往はなく、入院時は四肢体幹に

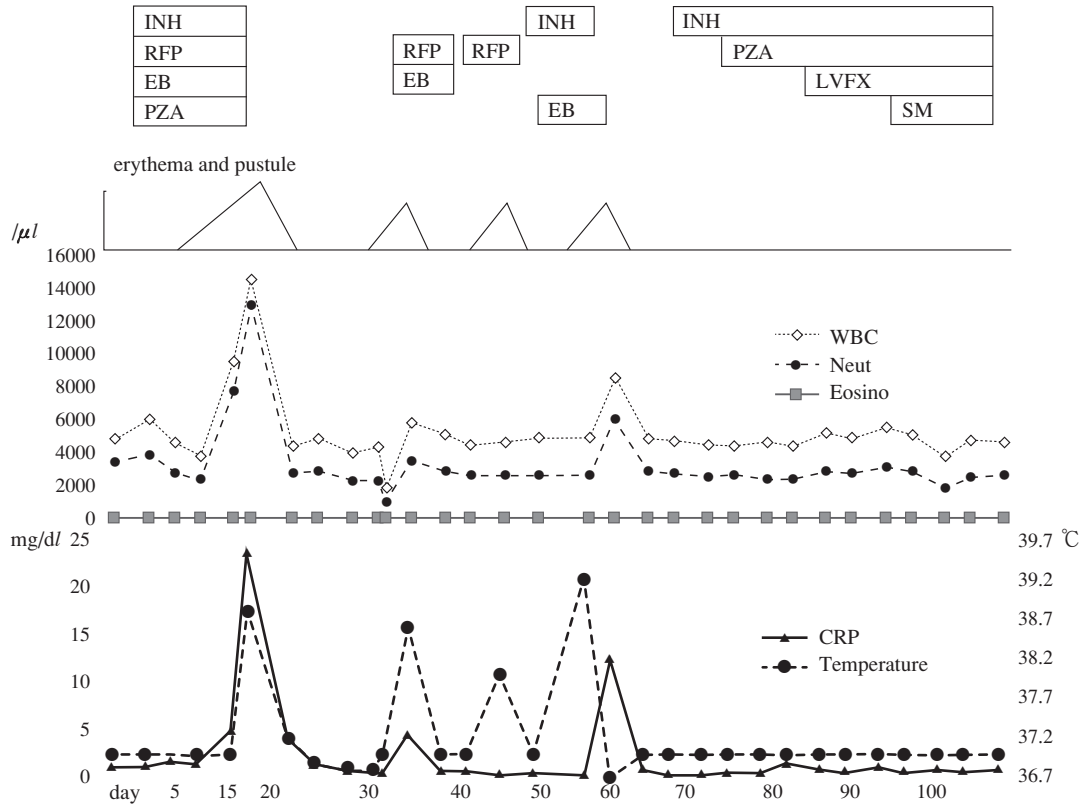


Fig. 2 Clinical courses

INH: isoniazid, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, PZA: pyrazinamide
 LVFX: levofloxacin, SM: streptomycin

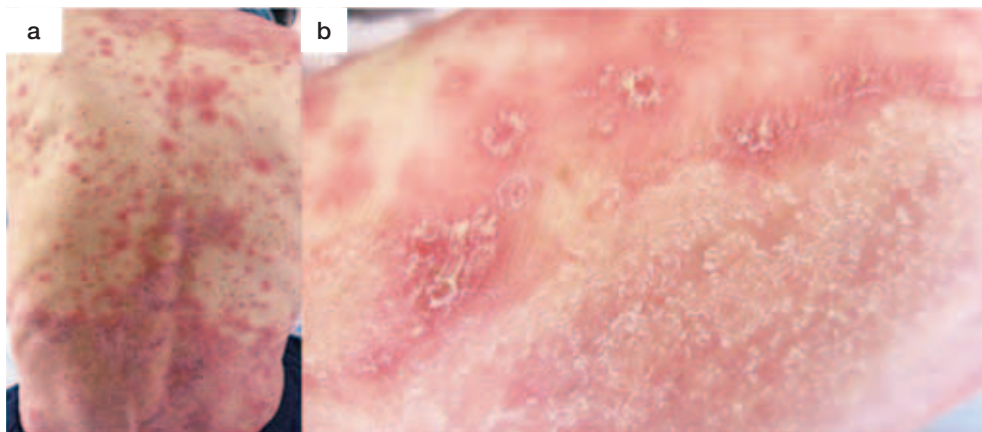


Fig. 3 Clinical appearance of the back : a: diffuse erythema with scales. b: military pustules inconsistent with pores in the skin.

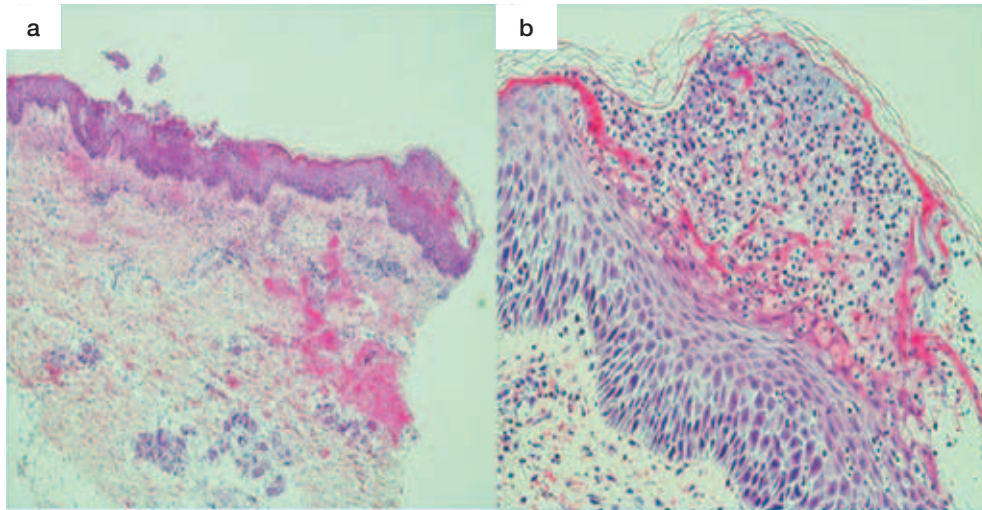


Fig. 4 Histological findings of skin (hematoxylin and eosin stain a:×40, b:×100): There are numerous neutrophils in the epidermis and subcorneal pustules. Kogoj's spongiform pustule can be seen.

軽度角化性紅斑はみられるもののワセリン外用のみで対処できていた程度であった。また、解熱し膿疱が消退した後既存の角化性紅斑がみられるところからも皮膚生検を施行しているが、組織学的には典型的な尋常性乾癬の所見であった。被疑薬であるRFP, EBは使用せず、第63病日よりINHを再開し、順次、第70病日にPZA, 第84病日にレボフロキサシン (LVFX), 第91病日にストレプトマイシン (SM) を追加したが皮疹の出現はみられなかった。最終的にINH, PZA, LVFX, SMの4剤での継続が可能となり、第108病日に自宅退院となった。

考 察

AGEPは重症薬疹の一つであり、薬剤などへの曝露後、発熱、白血球増多とともに紅斑、膿疱を全身性に生じ、短期間で軽快する病態として1980年Beylotらが提唱した名称である²⁾。原因の90%が薬剤であり、なかでも抗菌薬、特にペニシリン系やマクロライド系が多いとされている。Britschgiらは、薬剤特異的T細胞の活性化と表皮への好中球浸潤が起こるアレルギー反応と報告している³⁾。Roujeauらは、AGEP 63例中11例に乾癬の既往があり、乾癬を背景にもつ者により生じやすい可能性を示唆しており⁴⁾、同論文では以下のような診断基準があげられている。①汎発性の紅斑上に5 mm以下の非毛孔一致性小膿疱の多発、②病理組織学的に表皮内、または角層下膿疱で、真皮浮腫、血管炎、血管周囲の好酸球浸潤、角化細胞の限局性壊死のいずれか、または複数を伴う、③38℃を超える発熱、④末梢血の好中球増多 (7000/ μ l以上)、⑤急な発症と15日以内の膿疱の自然消退、である。本症例はいずれの項目も満たしていた。乾癬素因のある患者に全身に膿疱が多発した場合、汎発性膿疱性乾

癬とAGEPとの鑑別は困難なことが多く、両者の鑑別は臨床的な判断によるところが大きいとされるが、AGEPでは急速な発症と速やかな消退を認めること、薬剤投与歴があることがあげられている。なお、病理所見上は、両者を鑑別することは困難とされている。膿疱性乾癬の場合は、治療法はステロイド剤外用および活性化ビタミンD₃剤外用やエトレチナート内服など、乾癬治療の強化が必須となる。乾癬素因の患者に発生したAGEPの報告が散見されるが^{5)~7)}、既報告では薬剤投与歴や皮疹の速やかな改善といった経過からAGEPの診断に至っている。

汎発性膿疱性乾癬患者の多くがIL36RN遺伝子変異を有するとされ検索したが⁸⁾、本症例は陰性であった。

既述のRoujeauらの診断基準のほか、診断に関しては、Euro SCAR study groupが診断を的確に行うために皮膚症状、組織所見、臨床経過をスコア化した診断基準を提唱しているが⁹⁾ (12点満点、8点~12点で確定となる)、本症例では11点とAGEP確定と判断できた。AGEPの治療は、原因薬剤の中止が原則であり、中止により15日以内に自然に消退するが、症状が強ければステロイド内服治療を行うこととされる。被疑薬の再投与は禁忌である。本症例では、乾癬治療としてのエトレチナート投与も行ったが、被疑薬中止後1日から膿疱は消退したため、薬剤の中止が有効であったと判断した。これまで、抗結核薬によるAGEPの報告はINH, RFP, リファブチンで1例ずつ報告されており^{10)~12)}、抗結核薬多剤内服中に発症し原因薬剤同定不能であった症例の報告もある¹³⁾。

結核治療中に出現する皮疹のコントロールは重要である。今回、RFPとEBが原因であった重症薬疹であるAGEPの症例を経験した。汎発性膿疱性乾癬との鑑別が

重要であったが、同薬剤投与により、紅斑と膿疱、発熱を繰り返して発症したため診断に至った。EBによるAGEPの報告はなく、また抗結核薬2剤が原因と同定できた報告もみられず、貴重な症例と考えられた。

謝 辞

本報告を作成するにあたり、診療時より多くのご助言およびご指導をいただきました静岡県立総合病院皮膚科 佐野悠子先生に深謝致します。

また、IL36RN 遺伝子変異に関して検索いただいた名古屋大学医学部皮膚科 武市拓也先生に深謝致します。

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

文 献

- 1) 大沼すみ, 池澤善郎, 西村百合香, 他: 乾癬型薬疹—自験15例の臨床的検討. 日本皮膚科学会雑誌. 1999; 109: 1451-1460.
- 2) Beylot C, Bioulac P, Doutre MS, et al.: Pustuloses exanthematiques aiguës généralisées. Ann Dermatol Venereol. 1980; 107: 37-48.
- 3) Britschgi M, Pichler WJ: Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2002; 2: 325-331.
- 4) Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al.: Acute generalized exanthematous pustulosis: analysis of 63 cases. Arch Dermatol. 1991; 127: 1333-1338.
- 5) 加藤香澄, 加藤裕史, 坂井田高志, 他: 膿疱性乾癬の患者に発症した, アモキシシリンによる急性汎発性発疹性膿疱症と考えられた症例. 皮膚病診療. 2016; 38: 259-262.
- 6) 内平美穂, 濱本嘉昭, 武藤正彦: 尋常性乾癬患者に生じた塩酸ミノサイクリンによる急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP). 西日皮膚. 2005; 67: 373-377.
- 7) 佐々木喜教, 笹井 収, 松永 純, 他: 市販の解熱鎮痛剤内服により生じた急性全身性発疹性膿疱症の1例. 臨床皮膚. 2002; 56: 810-813.
- 8) Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, et al.: The Majority of Generalized Pustular Psoriasis without Psoriasis Vulgaris Is Caused by Deficiency of Interleukin-36 Receptor Antagonist. J Invest Dermatol. 2013; 133: 2514-2521.
- 9) Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, et al.: Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) — A clinical reaction pattern. J Cutan Pathol. 2001; 28: 113-119.
- 10) Yamasaki R, Yamasaki M, Kawasaki Y, et al.: Generalized pustular dermatosis caused by isoniazid. Br J Dermatol. 1985; 112: 504-506.
- 11) Azad A, Connely N: Case of rifampicin-induced acute generalized exanthematous pustulosis. Intern Med J. 2006; 36: 619-622.
- 12) Chen CP, Hsu YH, Hong SJ, et al.: Acute generalized exanthematous pustulosis caused by rifabutin. Arch Dermatol. 2009; 145: 1069-1070.
- 13) Cantisani C, Paradisi A, Richetta AG, et al.: Acute generalized exanthematous pustulosis during antituberculosis therapy. Clin Ter. 2013; 164: 137-138.

Case Report

A CASE OF ACUTE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS
CAUSED BY RIFAMPICIN AND ETHAMBUTOL
IN A PULMONARY TUBERCULOSIS

Hirofumi WATANABE, Yuichiro SHISHIDO, Takahito SUZUKI, Rie NOGUCHI,
Mika SAIGUSA, Taisuke AKAMATSU, Akito YAMAMOTO, Satoru MORITA,
Kazuhiro ASADA, and Toshihiro SHIRAI

Abstract We present the case of a 53-year-old female with pulmonary tuberculosis. She had psoriasis vulgaris and colon cancer. After admission, she was treated with four antitubercular agents: isoniazid (INH), rifampicin (RFP), ethambutol (EB), and pyrazinamide (PZA). However, 9 days after the treatment, she developed fever up to 38.5°C, erythema and pustules on the whole body. Therefore, we discontinued agents. Histological examination of skin biopsy revealed Kogoj's spongiform pustule and numerous neutrophils in the epidermis. After skin eruption disappeared, drugs were administered sequentially, and it became clear that the cause of skin eruption were RFP and EB.

Because the skin eruption and fever tended to disappear after the discontinuation of these drugs in one day and pathological findings showed Kogoj's spongiform pustule, we diagnosed acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), one of the drug-induced eruption. After that, we restarted INH and then added PZA, levofloxacin, and streptomycin sequentially, and the skin eruption didn't appear. We concluded that the continuation of treatment with the latter four drugs is possible, then she was discharged from the hospital. Development of AGEP due to antitubercular agents,

such as INH and RFP, has been reported previously; however, reports on AGEP due to EB have not been observed. And reports on AGEP due to two antitubercular agents in one patient have not been observed. Thus, this case is rare. We should consider AGEP when we use antitubercular agents.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), Psoriasis vulgaris, Drug-induced eruption, Pustular psoriasis

Division of Respiriology, Shizuoka General Hospital

Correspondence to: Hirofumi Watanabe, Division of Respiriology, Shizuoka General Hospital, 4-27-1, Kita-ando, Aoi-ku, Shizuoka-shi, Shizuoka 420-8527 Japan.
(E-mail: w.hirofumi@hotmail.com)

Nonmember cooperators: ¹Yuko SANO, ²Takuya TAKEICHI
¹Division of Dermatology, Shizuoka General Hospital,
²Department of Dermatology, Nagoya University School of Medicine