

抗結核薬に対する多剤過敏症を合併した結核性髄膜炎の1例

荒井 元美^{1)*}

要旨：症例は64歳の男性である。微熱と頭痛が続いたが神経系の障害はみられなかった。髄液の単核球増多、ブドウ糖低下、アデノシンデアミナーゼ高値から結核性髄膜炎をうたがってイソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールを使用し症状は軽減した。しかし治療開始20日目から弛張熱が続いた。薬剤熱をうたがいつすべての抗結核薬を中止し、3日目に解熱した。薬剤誘発性リンパ球刺激試験でエタンブトール以外の3種類の抗結核薬が陽性であった。減感作療法をおこなわずにレボフロキサシンとエチオナミドに変更し、髄膜炎は改善した。結核性髄膜炎の治療中に化学構造に関連がない複数の薬剤に対する多剤過敏症を発症することがあり、注意を要する。

(臨床神経 2015;55:123-125)

Key words：結核性髄膜炎，多剤過敏症，薬剤誘発性リンパ球刺激試験，脱感作療法

はじめに

多剤過敏症 (multiple drug hypersensitivity; MDH) とは化学構造に関連がない複数の薬剤に対する過敏症であり、複数の薬剤を同時に使用したばあいと間隔をあけて使用したばあいがある¹⁾。低分子量で通常は免疫原性がない薬剤でもT細胞受容体または主要組織適合抗原と非共有結合してT細胞を直接活性化することがあり、こうした機序あるいは制御性T細胞機能の破綻がMDHをひきおこすと考えられている²⁾。

結核の標準的な治療では同時に3~4種類の抗結核薬を使用するのでMDHは治療の成否にかかわる問題である。結核性髄膜炎の治療中に薬剤熱³⁾を生じ、3種類の抗結核薬が薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test; DLST) 陽性であることからMDHと診断された症例を経験したので報告する。

症 例

症例：64歳，男性

主訴：頭痛，微熱，食思不振

既往歴：薬剤アレルギーなし。

家族歴，職業歴：特記事項なし。

現病歴：2013年6月某日（第1病日）から頭痛と微熱，食思不振が続いたため第9病日に受診した。

身体所見：鎮痛剤を内服後の体温は36.8°Cであった。意識清明，項部硬直は陰性，脳神経麻痺や四肢の麻痺はみとめられなかった。

検査所見：静脈血の白血球数5,000/ μ l，赤沈5mm/1時間，HIV抗体陰性であった。髄液検査では初圧120mm H₂O，単核球192/ μ l，多形核球13/ μ l，蛋白218mg/dl，ブドウ糖42mg/dl（血糖値の36%），アデノシンデアミナーゼ（ADA）16.2U/l，クリプトコッカス抗原陰性，PCR検査で抗酸菌DNAは検出されなかった。静脈血単核球によるインターフェロン- γ 遊離試験（T-SPOT[®].TB）が陽性であった。胸部CT検査では両側肺尖部の胸膜が軽度肥厚していた。MRI検査で脳，脊髄および脊椎に異常所見はみとめられなかった。

経過（Fig. 1）：第14病日からイソニアジド（INH）200mg，リファンピシン（RFP）450mg，ピラジナミド（PZA）1g，リン酸ピリドキサル 60mgを開始し，4日後から症状が軽減した。副作用がないことを確認し，第25病日からINH 300mgとPZA 1.5gに増量しエタンブトール（EB）750mgを開始した。髄液所見も改善し，退院した。しかし，第33病日から39°Cを超える弛張熱が続き，第35病日に入院した。

入院時検査所見：静脈血の白血球数4,160/ μ l，好酸球数570/ μ l（基準値0~700），AST 77U/l，ALT 121U/l，DLSTの刺激指数（cut-off 180%）はINH 865%，RFP 224%，PZA 367%，EB 162%であった。

経過：薬剤熱³⁾がうたがわれたので第35病日に抗結核薬をすべて中止し，レボフロキサシン（LVFX）500mgを開始した。第38病日に解熱したのでエチオナミド（ETH）を追加して500mgで維持し，リン酸ピリドキサールの内服を続けた。第51病日の髄液所見は改善していた。肝障害がふたたび悪化し，第60病日にはASTとALTが正常上限の約5倍以上上昇したのでメチルプレドニゾロン（mPSL）40mg内服を開

*Corresponding author: 聖隷三方原病院神経内科〔〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町3453〕

¹⁾ 聖隷三方原病院神経内科

（受付日：2014年6月4日）

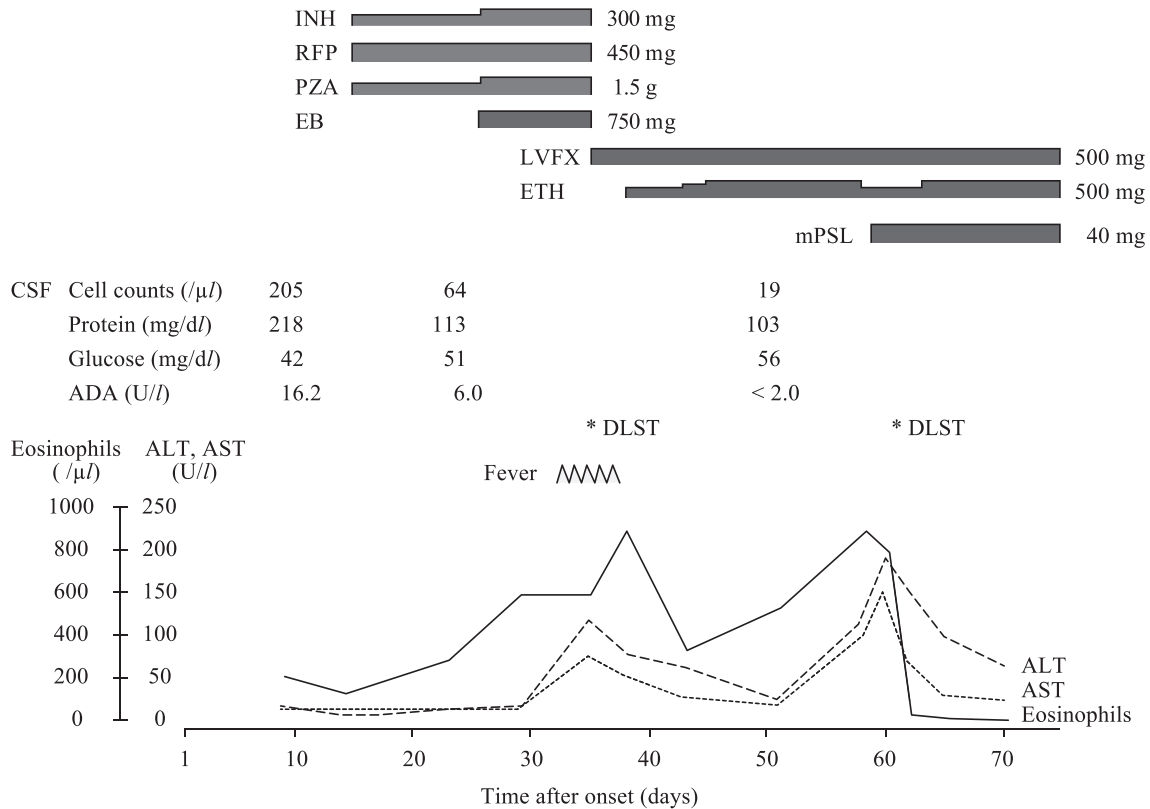


Fig. 1 Clinical course.

A 64-year-old man developed fever and severe headache. Examination of cerebrospinal fluid (CSF) showed lymphocytosis, a low glucose level, and a high adenosine deaminase activity (ADA), suggestive of tuberculous meningitis. He was treated with isoniazid (INH), rifampicin (RFP), pyrazinamide (PZA), and ethambutol (EB), and his symptoms resolved quickly. However, 20 days after the initiation of therapy, he developed remittent fever. A drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) was positive for INH, RFP, and PZA. All the antituberculosis drugs were replaced with levofloxacin (LVFX) and ethionamide (ETH) and the fever subsided. Treatment of drug-induced liver injury with methylprednisolone (mPSL) led to a rapid reduction in transaminases. The patient made a full recovery from tuberculous meningitis.

始した。肝障害はすみやかに軽減し、第70病日に退院した。第62病日のDLST刺激指数はETH 71%、LVFX 138%であった。第123病日に発症した肺アスペルギルス症と第145病日頃に生じたヘルペス性口内炎は治療により治癒したが、膿胸をおこして呼吸器科に転科した。mPSL 20 mg 内服を続けた。結核性胸膜炎も否定できずEB 750 mg と RFP 450 mg を再開したが、その後の治療に対する反応などから結核性胸膜炎の可能性は低い。

考 察

本例では髄液所見、T-SPOT®.TB 陽性、さらに抗結核薬が有効であったことから結核性髄膜炎と診断した。抗結核薬を20日間使用した時から発熱したが皮疹はなく、抗結核薬を中止後72時間以内に解熱したので薬剤熱と診断した³⁾。DLSTによる薬剤アレルギー診断の特異度は90%と高く⁴⁾、本例ではINH、RFPとPZAがDLST陽性だったのでMDHと診断した¹⁾。

肺結核の治療中に薬剤性過敏症候群⁵⁾⁶⁾あるいはStevens-

Johnson症候群⁶⁾をおこしたMDHの報告例がある。また、抗結核薬によるMDHの発生頻度はHIV陰性患者で0.55%、HIV陽性患者では5.0%と報告されているが⁷⁾、本例はHIV抗体陰性で皮膚病変はなかった。検索したかぎり、TBM治療中にMDHを合併した症例は報告されていない。

本例にEB 750 mg と RFP 450 mg を再投与した時にmPSL 20 mg を使用していて過敏症は生じなかった。結核性髄膜炎では副腎皮質ステロイドを併用すると抗結核薬による副作用、とくに重症の肝障害の頻度は有意に低下するが⁸⁾、MDHに対する抑制効果は不明である。

肺結核症などの治療中に過敏症が現れたら抗結核薬の使用を中止する。副作用の改善後に減感作療法をおこなうばあい、日本結核病学会が提唱した方法では1剤あたり約2週間かけて漸増するが約2割は失敗する⁹⁾。DLSTの感度は約20%⁴⁾と低いので、*in vitro*の検査で陰性でも再投与後に副作用が現われてMDHと判明し、減感作療法に更に時間がかかる可能性がある。結核性髄膜炎では減感作療法の有用性は検討されておらず、抗結核薬の用量が低い間に炎症が再燃して神経系

の不可逆的な障害がおきる危険もある。一方、結核性髄膜炎では肺結核よりも病巣の結核菌の菌体数が少ないので、使用する抗結核薬の種類が少なくても自然耐性菌が増殖する危険性は低い。このため本例では減感作療法をおこなわずに髄液移行がよい LVFX¹⁰ と ETH に切りかえ、結核性髄膜炎の治療を継続できた。

結核性髄膜炎の特殊性と MDH の可能性を考慮した薬剤過敏症対策が必要であり、症例の集積が望まれる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Gex-Collet C, Helbling A, Pichler WJ. Multiple drug hypersensitivity—proof of multiple drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:293-296.
- 2) Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:S74-81.
- 3) Vodovar D, LeBeller C, Megarbane B, et al. Drug Fever: a descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database. *Drug Saf* 2012;35:759-767.
- 4) 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.
- 5) Sekine A, Saito T, Ito S, et al. Two cases of tuberculosis with multiple drug hypersensitivity after drug-induced hypersensitivity syndrome. *Respir Investig* 2012;50:70-75.
- 6) Lehloenyia RJ, Wallace J, Todd G, et al. Multiple drug hypersensitivity reactions to anti-tuberculosis drugs: five cases in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1260-1264.
- 7) Pozniak AL, MacLeod GA, Mahari M, et al. The influence of HIV status on single and multiple drug reactions to anti-tuberculous therapy in Africa. *AIDS* 1992;6:809-814.
- 8) Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-1751.
- 9) Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, et al. Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. *Intern Med* 2010; 49:2297-2301.
- 10) Thwaites GE, Bhavnani SM, Chau TT, et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:3244-3253.

Abstract

A case of tuberculous meningitis complicated with multiple drug hypersensitivity to antituberculosis agents

Motomi Arai, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Seirei Mikatahara General Hospital

Multiple drug hypersensitivity (MDH) is an allergy to two or more chemically unrelated drugs. We present a case of MDH caused by antituberculosis agents during the treatment of tuberculous meningitis (TBM). A 64-year-old man without a history of drug allergy developed fever and severe headache. Examination of cerebrospinal fluid showed lymphocytosis, a low glucose level, and a high ADA activity, suggestive of TBM. The patient was treated with isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol, and his symptoms resolved quickly. However, 20 days after the initiation of therapy, he developed remittent fever without mucocutaneous lesions. A drug-induced lymphocyte stimulation test was positive for isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide, which was consistent with a diagnosis of MDH. All the antituberculosis drugs were replaced with levofloxacin and ethionamide, both of which have excellent cerebrospinal fluid penetration, and the fever subsided. The patient made a full recovery from TBM. Because standard antituberculosis regimens include three or four antituberculosis drugs, it is difficult to determine the culprit drug when hypersensitivity occurs. Moreover, there can be multiple causative drugs as illustrated by the present case. During a time-consuming desensitization therapy, TBM could flare up, leading to permanent neurological damage. Thus, treatment with suitable alternative drugs should be started immediately.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:123-125)

Key words: tuberculous meningitis, multiple drug hypersensitivity, drug-induced lymphocyte stimulation test, desensitization