PASにより熱発及び皮膚刺激症状を来した1例

関西医科大学第三内科（指導 平川 公行教授）

簡 雪 桜

緒 言

1946年に Lehmann²⁾ が結核の治療にPASが有効である事を報告してから現在ではPASはSM, INAHと共に抗結核剤として広く使用されている。然しその副作用に就いては初めは食欲不振, 悪心, 嘔吐, 胃部膨満感及び下痢等の胃腸障害が注意されているに過ぎなかつたが, その後1949年に Hemming & Stewart³⁾, Kierland & Carr, Horne 及び Nagley & Logg 等が夫々強烈な皮膚刺激, 発熱, 羞明, 頭痛, 不眠, 麻疹様猩紅熱様発疹, 顔面紅潮, 結膜充血, 咳嗽, 血尿, 蛋白尿及びプロトロンビン値増加等を, 1950年に Cuthbert⁴⁾ が発熱, 発疹(落屑を伴う), 無尿, 黄疸及びリンパ節腫脹(頸, 鼠径, 腋窩)等を, 1951年に中村他⁵⁾, 倉重及び河上他⁶⁾ が夫々高熱, 食欲不振, 悪心, 全身発疹, 黄疸, 肝腫大及び意識障害等を伴う激烈な副作用を報告して以来, 多数の報告がある。私も肺結核の治療としてPASを使用中に高熱と皮膚刺激症状とを来した1例を経験したので報告する。

症例: 伊○崎○ 37才, 男, 塗装工。

主訴: 咳嗽, 熱感。

家族歴: 兄が肺結核で30年前に死亡した他, 特記すべき事はない。

既往歴: 心臓脚気(20年前)及び虫垂炎(8~9年前)に罹患した他に著患を知らず。従来より薬剤の常用はなく時々総合ビタミン剤を服用していた。バイエルの「アスピリン」を数回服用した事があるが異常を認めなかつた。

現病歴: 昭和36年1月に感冒気味で嗽咳が止まらず, 同年6月19日に咳嗽, 熱感, 盗汗, 痩せ及び不眠を訴えた本院内科を訪れ胸部レ線検査で左肺尖野に10×15mmの透亮像を含む滲出性の陰影を認め, 肺結核の診断で同年6月22日に当内科に入院した。

現症: 体格中等度, 栄養不良, 体温37.2°C, 脈拍数72, 整, 緊張良, 舌, 咽頭に異常なく, 胸部聴診上, 心音純, 肺はラ音を聴取せず, 腹部, 四肢異常なく, 血圧は最大120mmHg, 最低60mmHg。

入院時検査成績: 血液所見一血色素量87% (「ザーリ

ー」), 赤血球数360万, 白血球数8400, 色素係数0.99, 百分率, 好酸球0%, 幼若型5%, 棒状核球37%, 分葉核球16%, リンパ球26%, 単核球16%。肝機能一血清総蛋白量8.4g/g, モイレングラハト氏黄疸指数4, ルゴール反応(++) , グロス氏反応(1.44cc), コバルト反応(R4)等。赤沈中等値67。血清梅毒反応陰性。尿一ウロビリノーゲン弱陽性の他異常なく, 便の虫卵陰性, 潜血「ベンチジン」法弱陽性, 喀痰中結核菌塗抹, 培養共陰性。

経過(図表1) 入院後直ちにSM1g, PAScal. 3.

図表1 経過

g, INAH 0.3g 毎日連続の併用療法を開始した。この他, 軽度の肝障害に対する対症療法を併用した。然し入院後, 体温は早朝は無熱であるが午後になると熱感と共に体温上昇し, 8日目頃より熱は39.0°Cを越える様になり9日目には高熱時には咳嗽が多く又夕食後に高熱(38.0~39.0°C)を来した。入院後高熱を来したという患者の言によりSMを2日間中止したが矢張り高熱が続いた。7月4日血液培養陰性, ウイダール氏反応陰性, 血清デアスターゼ8, 白血球数2600。この時高熱は或は抗結核剤による過敏症ではないかと気が付き, 7月4日, 午後よりSM, PAS, INAHの使用を全部中止した所(糖リンゲル500cc, モリアミン100cc, チオクタン5cc, V.B₁ 20mg, V.C 500mg 点滴静注), 同日より体温直ちに下降

し始め、7月6日には平熱に復した。7月7日夕方SM 0.5g注射、10分後に頭痛、下肢倦怠感及び皮膚刺激症状があつた。7月11日、PAS cal. 1gを午後1時に服用、10分後にSMを注射した時と同様な頭痛、全身痒痒感、悪感と共に体温上昇、午後9時には38.0°Cになつたが睡眠中に解熱した。7月14日 INAH 1日0.4g開始するも異常なく、7月20日、白血球数4800、百分率好酸球6%、棒状核球33%、分葉核球37%、リンパ球7%、単核球17%。

PAS貼布反応：7月20日、20%PAS及び INAH, Vas-
erin軟膏を前膊内側に貼布し、24時間後陰性。7月23日、SM皮膚貼布反応陰性。7月28日朝SM 0.5g注射し、夜に下肢痒痒感あり、PAS投与試験：8月1日、PAS cal. 0.3g服用10~15分後、下肢痒痒感あるも10~15分で消失した。同日、夕方（午後5時頃）PAS cal.0.3g服用後再び直ちに下半身の痒痒感を、午後7時には38.5°Cの高熱を来したが睡眠中に解熱した。8月2日、白血球数7400。8月3日、PAS cal. 1日1g +Allergin 1gを

夕方、服用後10分で全身痒痒感を来すも20分で消失した。8月16日、PAS cal. 1日1.5g（Allergin 1gと併用）に増したが異常なく、以後3日毎にPAS calを0.5g宛増量し、10月3日以後は1日10g（Allergin と併用）服用する様になつた。

9月1日、肝機能一血清総蛋白量8.0g/dl、モイレングラハト氏黄疸指数7、ルゴール反応（-）、グロス氏反応（1.48cc）、コバルト反応（R5）。昭和37年3月1日より抗ヒスタミン剤を用いず PAS cal. のみ1日10g服用するも異常なく、5月1日現在尙入院加療中である。なおその後に於ける薬力学的試験はアドレナリン試験（-）、ピロカルピン試験（+）、アトロピン試験（-）。ベニシリンテスト（卅）、EKGに著変を認めなかつた事を附記する。

考 按

PAS の異常反応に就いては私の調べた文献31例では表1及び表2に見る如く高熱26、麻疹様猩紅熱様及び多型滲出性紅斑様発疹20、肝腫大、嘔気、結膜充血9、表皮落屑、浮腫、頭痛8、顔面紅潮、嘔吐7、食慾不振

表 1 報告者

年 号	報 告 者	例 数
1950	Cuthbert, J	1
1951	Mc Kendrick, G. D. W	1
"	中 村 他	3
"	河 上 他	1
"	山 田 他	2
1953	末 松	3
"	Mc Kechnie, J. K	1
1954	南 条	1
"	多 比 良	1
1955	野 津 他	1
"	種 田 他	2
"	山 崎	3
"	秦 他	2
1956	寺 尾 他	3
"	細 川 他	4
1958	島 本 他	1
1959	向 井 他	1
		31

表 2 PAS による異常反応

異 常 反 応	例 数
高 熱	26
麻疹様、猩紅熱様、多型滲出性紅斑様発疹	20
肝腫大、嘔気、結膜充血	9
浮腫、頭痛、表皮落屑	8
顔面紅潮、嘔吐	7
食 慾 不 振	6
淋巴腺腫脹、黄疸	5
意識障害	4
皮膚刺激症状、痒痒感、下痢、右上腹部圧痛	3
呼吸困難、胸内苦悶、全身違和感、筋肉痛	
出血、腹痛、全身無力感、微熱、関節痛、譫妄状	2
胃部膨満感及び圧迫感、不整脈、不眠	1
頭重、右上腹部膨満感、脈拍頻数、咳嗽	
乏尿、無尿、尿失禁、胸部絞扼感、腹水	
舌紅潮、熱感、四肢倦怠感及び無力感	
気腹、眼痛、咽頭充血及び異常感覚	

6, 淋巴腺腫脹, 黄疸5, 意識障碍4, 癢痒感, 皮膚刺激症状, 右上腹部圧痛, 呼吸困難, 胸内苦悶, 全身違和感及び倦怠感, 筋肉痛3, 腹痛, 全身無力感, 微熱, 関節痛, 腰痛, 出血性傾向, 譫妄状2, 不整脈, 不眠, 頭痛, 右上腹部膨満感, 脈拍頻数, 咳嗽, 乏尿, 腹水, 舌紅潮, 熱感, 四肢倦怠感及び無力感, 気腹, 胸部絞扼感, 無尿, 失禁, 眼痛, 咽頭痛, 咽頭異常感覚1, 等の症状を記してあり, この他に血尿, 蛋白尿, チアノーゼ, 月経過多, クイнке氏浮腫, 紫斑病, 多発性神経炎, アレルギー性神経性血管浮腫等が報告されている. 本例は頭痛,

倦怠感, 皮膚刺激症状及び高熱等を来した. 年令別は表3の如く24例中10-19才1, 20-29才8, 30-39才8, 40-49才5, 50才以上2例と20-49才迄が多く, 本例も37才である. 性別はこれも表3の如く男13例, 女11例と男女ほぼ同じである. 発現迄の期間は表4の如く26例中最短1日, 最長50日, 平均19.3日で, 本例は1日. 他の文献では1日~2週~1ヵ月(向井他⁷⁾, McKechnie⁸⁾)と3ヵ月(Madigan⁹⁾)等がある. 発現迄の投与量は表5の如く20例中最少4g, 最大600g, 平均212.4gで本例は10g. PASによる異常反応時の白血球数は17例中, 白血球増多11例, 白血球減少2例, 正常4例で白血球増多が多かつたが(64%), 本例は2600で白血球減少を示した. 鏡山, 阪田, Darin, 倉重, 亀田, 雨宮¹⁰⁾等は白血球減少を, 相原, 西村, 山田¹¹⁾は白血球増加を, 熊谷¹²⁾は白血球の増減は時間的關係によると想像される等と云っている. 血液像に就いては一般に好酸球増多を認めている. 他は種々の説あり, 変化ない(伊藤¹³⁾), 好酸球増加,

表 3 年令別・性別

年令別 性別	10~19 (才)	20~29	30~39	40~49	50以上	計
男		2	6	3	2	13
女	1	6	2	2	0	11
	1	8	8	5	2	24

表 4 異常反応発現迄の期間

日 数	1	2~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~以上	計	平 均
例 数	5	3	7	3	6	1	1	26	19.34 (日)

表 5 異常反応発現迄の投与量

投与量 (g)	9以下	10~99	100~199	200~299	300~399	400~499	500以上	計	平 均
例 数	1	7	3	2	3	1	3	20	212.4 (g)

表 6 17報告例の観察

	例 数								本 例
白 血 球 数	17	増多	11	減少	2	正	4		2600
好 酸 球 増 多	17	増多	10	減少	0	正	7		6%
肝 機 能 障 害	10	有	10			正	0		有
脱 感 作	17	成功	14	不成功	1	死亡	2		成功
既往歴(蕁麻疹) アレルギー	15	有	4			無	11		無
PAS貼布反応	14	+	7	±	3	-	4		-
PAS投与試験	10	+	10						+
心 電 図	3	PQ延長	2			変化なし	1		-
薬 力 学 的 検 査	6	不安定	5			正	1		不安定

核左方推移, リンパ球増多(熊谷)及び幼若白血球出現の1例(中村)等で, 表6の如く17例中, 好酸球5%以下7例, 5%以上10例と増加が多く, 本例も6%(入院時0%)で増加している。肝機能は副作用なし(島本¹⁴⁾), PAS 其他抗結核剤投与に際しては潜在性肝機能障害の有無を調べる事が必要(河上), 肝障害は組織のアレルギーに対する肝機能障害, 或は PAS の中毒性副作用に基づく(Cuthbert)等といわれ, 表6の如く10例中全例に肝障害を認め本例も認めた。心電図所見は表6の如く3例中2例にPQ延長(山崎¹⁵⁾)を認めた。

治療としては, PAS投与を中止するのが最もよく, 抗ヒスミン剤(Cuthbert, Mc Kendrick¹⁶⁾, 西村, 末松¹⁷⁾)もよいと言うが全例に成功するとは限らない(寺尾¹⁸⁾)。又グロンサンとの併用(寺尾)や劇症には副腎皮質ホルモン使用(向井, 羽山¹⁹⁾, 永光, 矢内²⁰⁾, 島本²¹⁾)がよいと言われる。又脱感作に就いては Warring²²⁾, 神田²³⁾, 多比良²⁴⁾, 本田, 島村, 畑²⁵⁾ 種田²⁶⁾の報告があり, 表6の如く17例中成功例14例, 不成功1例, 死亡2例(野津²⁷⁾, 向井)で, 本例はPAS 1日1gと抗ヒスタミン剤(アレルギン1. g)との併用により漸次増量して成功した1例である。既往歴の蕁麻疹アレルギーの有無は表6の如く15例中有4例, 無11例で, 本例は無かった。

PAS 貼布反応は表6の如く14例中陽性7例, 疑陽性3例, 陰性4例と半数は陽性を示し, 本例は陰性。PAS 投与試験は表6の如く10例中, 全例陽性。頻度は表7の

表7 頻 度

報 告 者	例 数	頻 度
Madigan	64	32
Nagley	37	4
中 村	20—30	1
北 本	23	6
河 上	100	1
末 松	300	3
計	549	47
平均(%)		8.92

如く64例中32例(Madigan²⁸⁾), 37例中4例(Nagley), 20—30例中1例(中村), 23例中6例(北本²⁹⁾), 100例中1例(河上)及び300例中3例(末松)等, 平均8.92%である。又, PAS 過敏症ではPASのみならず屢々使用されているSMに対しても過敏状態の有無の検討が必要である(秦³⁰⁾)といわれ, 表8の如く報告31例中, PAS 単独9例, PAS, SM 2者併用20例中SMに過敏を示した

表8 SM過敏を伴った例

抗 結 核 剤	例数	PAS SM 過敏	PAS SM INAH 過敏 PZA VM
PAS	9		
PAS·SM	20	5	
PAS·SM·INAH	1		
PAS·SM·INAH·VM·PZA	1		1
計	31	5	1

記載のあるもの5例(Mc Kechnie 1例, 多比良 1例, 秦 1例, 寺尾 2例), PAS, SM, INAH 3者併用1例及び PAS, SM, INAH, VM, PZA の5者使用1例(全者に過敏を示す)(向井)等がある。PAS の異常反応が起るのは異常体質に基く(南条³¹⁾), PAS 中のサリチル酸が原因(Kieland, Carr), PAS そのものに対する異常反応(細川¹⁾), PAS そのものでなく製造過程に不純物が残るからであろう(Erdei & Snell³²⁾, 北本)。黄疸はPAS過敏症によつて起る肝実質障害(Thomas³³⁾), この肝障害は可逆的(広田³⁴⁾), 又, 抗結核剤に限らず抗生物質過敏症のあるものにはアレルギー体質(向井, 島居)が多い, 自律神経不安定状態のものに薬物過敏症が多い(向井)等と種々の説あり, 薬力学的試験は表6の如く6例中5例に不安定状態を認め, 本例も陽性であった。以上の如く PAS 過敏症の1例を報告すると共に渉獵し得た文献31例に就いて観察した。これにより抗結核剤使用に際し, 検尿, 肝機能検査を定期的に行い, 特に既往に蕁麻疹, アレルギー性疾患, 潜在性肝障害等の有無及び自律神経不安定のものには使用に先立ち, PASの貼布試験或はPAS投与試験を行う等, かかる副作用のある事を念頭において慎重に使用すべきでないかと思ひここに報告した。

結 論

PAS 投与中の肺結核患者(37才, 男, 塗装工)が悪感, 倦怠と共に高熱及び皮膚刺激症状を来したが, 脱感作の目的でPAS cal. 1日1gと抗ヒスタミン剤とを併用, 漸次増量したところ, 現在抗ヒスタミン剤は用いず, PAS cal. 1日10g服用により何等副作用がなくPAS貼布反応陰性となつた1例について述べた。

(平川教授のご校閲の勞に深謝する。)

文 献

- 1) 細川他: 広島医学 9, 27, 1956.
- 2) Lehmann: 細川より引用.
- 3) Hemming & Stewart: Cuthbertより引用.

- 4) Cuthbert, J. : The Lancet **2**, 209, 1950.
- 5) 中村二郎他 : 日本医事新報 (1402), 621, 1951.
- 6) 河上他 : 綜合医学 **8** (18), 1018, 1951.
- 7) 向井凌他 : 診療 **12** (1), 1658, 1959.
- 8) Mc Kechnie, J. K. : Britirsh journal of Tuberculosis **47**, 150, 1953.
- 9) Madigan : 中村より引用.
- 10) 鏡山他 : 細川より引用.
- 11) 相原他 : 細川より引用.
- 12) 山田鉄三郎他 : 診療之実際 **2** (9), 483, 1951.
- 13) 能谷 : 細川より引用.
- 14) 伊藤 : 細川より引用.
- 15) 島本司他 : 鹿児島医学雑誌 **31**(7-8), 312, 1958.
- 16) 山崎昭 : 医療 **9**, 44, 1955.
- 17) Mc Kendrick, G. D. W. : The Lancet **261**, 688, 1951.
- 18) 末松英次 : 臨牀と研究 **30**(5), 447, 1953.
- 19) 寺尾他 : 診療 **9**(6), 496, 1956.
- 20) 羽山恒人他 : 和歌山医学 **6** (2), 444, 1955.
- 21) 永光, 山内 : 細川より引用.
- 22) Warring, F. C. et al : American review of Tuberculosis **65** (3), 235, 1952.
- 23) 神田 : 寺尾より引用.
- 24) 多比良勉 : 長崎医学会誌 **29** (7), 575, 1954.
- 25) 本田他 : 寺尾より引用.
- 26) 種田哲彦他 : 日赤医学 **8** (5), 393, 1955.
- 27) 野津邦男他 : 通信医学 **7** (7), 496, 1955.
- 28) Madigan : 中村より引用.
- 29) 北本 : 中村より引用.
- 30) 秦尙一他 : 四国医学雑誌 **6** (6), 381, 1955.
- 31) 南条和夫 : 医療 **8** (5), 35, 1954.
- 32) Erdel & Snell : Cuthbertより引用.
- 33) Thomas : Mc Kechnie より引用.
- 34) 広田 : 細川より引用.

A Case of Fever and Irritation of the Skin Caused by PAS.

(Para-amino-salicylic acid).

by

Setsuo Kan

IIIrd Department of Medicine, Kansai Medical School

(Director : Prof. K. Hirakawa M. D.)

A painter, thirty-seven years old, suffering from pulmonary tuberculosis, showed the irritation of skin with high fever by taking PAS. Then I gave him PAS 1g. and anti-histamine (Allergin-Sankyo) 1g. daily and gradually increased the dose of PAS. PAS patch test was negative.

Outcome : After desensitization the patient showed no reaction in spite of taking PAS 10 g. daily without anti-histamine.