

## PAS 副作用の3症例

金沢大学医学部放射線医学教室(主任 平松博教授)

医学博士 川 口 半 二

*Hanji Kawaguchi*

医学博士 宮 村 利 雄

*Toshio Miyamura*

専攻生 山 内 正 人

*Masato Yamauchi*

専攻生 坂 下 保 太

*Yasuta Sakashita*

(昭和30年3月29日受附)

### 目 次

- |            |         |
|------------|---------|
| 1. 緒 言     | 4. 結 語  |
| 2. 症 例     | 5. 参考文献 |
| 3. 総括並びに考按 |         |

### 緒 言

現在結核菌に対する強い抗菌作用と弱い毒性、更に遅い耐性の発現等のため、肺結核症治療の際不可欠とされている抗結核剤 PAS の副作用として、胸やけ、悪心、食思不振、軟便、下痢などの胃腸障害が挙げられている。しかし稀には高熱、発疹、嘔吐、苦悶等の異常に激し

い副作用を見ることがある。著者等は昭和27、29の両年にこの種の3症例に遭遇し、而もその中の1例は遂に死亡し不幸な転帰をとつたが、このような死亡例は未だ文献にこれを見出し得ないので他の症例追加と共に敢えて報告の筆を執つた。

### 症 例

症例 1. H. S. 23歳女。

初診：昭和29年7月25日。

家族歴：夫は肺結核で昭和28年6月より療養中。

既往歴：特記すべきものはない。

現病歴：肩凝り、倦怠感を訴えて来診、夫療養中のため胸部レ線写真を撮つた所右中肺野に亜小葉性渗出型の浸潤影を認めたので直ちに加療を勧めた。約2週間後入院したが入院時所見としては他に特記すべきものを認めない。

8月9日入院以来 PAS 1日 10gr の4回分服法を採用し、「ストレプトマイシン(以下 S.M. と略記) 週

2回(1回 1gr)併用療法を行つた。

8月15日軽度の悪心、食思減退を認めたので、PAS を1日 5gr に減量した。血沈は1時間値 7mm、2時間値 15mm で正常範囲内にある。8月24日食思減退が高度となつたので PAS の服用を中止した。(服用総量 100gr)。

9月1日食思が稍々好転したので再び PAS 服用を開始した。翌2日両側の頸腺腫脹と疼痛を訴え、更に時に悪心を覚えるとのことであつたが、PAS に馴れて来れば大丈夫といい聞かせて、そのまま服用を継続した。9月4日下痢、血液を混じたという。

9月9日, 10日顔面, 頸部に蕁麻疹様の発疹が散発, 10日の午後には 37.3°C の発熱と下痢を認めた。よつて強度の PAS 副作用によるものと考え直ちに服用を停止し (服用再開後 80gr), 抗「ヒスタミン剤」を注射した。午後 8 時 38.5°C の発熱を見た。

9月11日発疹は漸次増悪し, 発熱も 38.8~39.6°C で依然高い。悪心を訴えるので「レスタミン・カルシウム, 葡萄糖, VB+VC」の注射を行った。

9月12日顔面潮紅し稍々腫脹を見る。発疹は益々増悪し軀幹部にも及ぶ。一見猩紅熱様に広汎な発赤を見, 発赤は丘により軽度乍ら褪色を示した。

9月13日, 14日, 15日発疹は次第に融合し色調は全く猩紅熱様となる。下痢, 腹痛, 右季肋下部に自発痛を訴える。悪心高度, 顔面の浮腫著明。発疹は遂に腹部から下肢に広がる。処置として, 強心剤, 「リソゲル, 「ベニシリン, 「プラスマ, VB+VC」の投与。

9月16日全身症状次第に重篤となる。依然として発熱持続し, 脈持頻数, 肝は乳線上約 3 横指触知し腫脹著明, 圧痛も高度。粘液便。検尿で「ウロビリノーゲン」(H), 胆汁色素 (+)。

9月17日全身状態極めて不良, 酸素吸入開始。

9月18日「ルムペルレーデ」反応強陽性。症状依然重篤。

9月19日発熱 38°C 前後に稽留, 口腔粘膜に出血斑著明。発疹は僅に褪色し乾燥して来た。尿中「ウロビリノーゲン」(H), 胆汁色素 (H), 黒色「テール様」排便。全身状態依然重篤。

9月20日黒色「テール様」排便。脈搏は整調だが頻数 (140/分) 且微弱。呼吸も促迫し 1 分間 40 回。午後に至り 37°C に下熱し一見極めて平靜となつた。肝は縮小し右乳線上一横指触知。依然重篤。

9月21日午後 6 時 20 分急性心臓衰弱のため遂に死亡。

#### 症例 2. M. S. 19歳女。

初診: 昭和27年11月7日。

家族歴: 兄が肺結核で療養中。

既往歴: 特記すべきものはない。

現病歴: 昭和27年11月集団検診で右肺浸潤と判明, 右胸痛, 耳鳴, 盗汗を訴えて来診した。直ちに入院。

入院時所見として右前胸部に僅か乍ら小水泡性囉音を聴取し, レ線写真において右鎖骨下に略々円形の滲出型浸潤影 (早期浸潤と考えられる) を認める以外は著変なし。11月24日から SM と PAS の併用療法 (SM

Igr 宛週 2 回, PAS 1 日 10gr 連用) を開始したが, 3, 4 日後に食思不振を訴えたので一時服用を中止した。食思不振は間もなく軽快したので直ちに服用を再開した。

所が12月19日に至り突然発熱し爾後 3 日間に亘る弛張熱が起つた。顔面紅潮著明で, 口唇部には三角型の蒼白部を認めた。22日から25日頃には大体 37°C に下熱したが, 26日再び 38~39°C の発熱を見, 翌27日には頸部淋巴腺腫脹し, 全身に大きさ粟粒大から米粒大の発疹を見る。一部融合し色調は暗赤色。「デルモグラフィ」スミス著明。「ルムペルレーデ」反応陽性。

PAS による副作用と考え, 直ちに休薬。

翌28日には発疹は益々拡大且融合して紅斑となり, 四肢においても始め屈側丈であつたが伸側にも出現して来た。痒感甚しく, 食思もなく何ら攝食しない。発熱 (+)。昭和28年1月3日漸く下熱したが顔面浮腫状を呈し, 浮腫は眼瞼に著明。発疹は次第に乾燥し落屑を見る。

尿中 蛋白弱陽性, ウロビリノーゲン (-), 胆汁色素 (-), ギアゾ反応 (-)。

血液像には著変はない。

爾後諸症状漸次軽快し遂に発疹も消失した。

約半年後 PAS 10gr の投与を行った所, 前記同様の発疹が軽度乍ら出現した。よつて本症例も PAS による発疹に間違いないと断定し得た。

#### 症例 3. Y. K. 28歳女。

初診: 昭和29年5月29日。

家族歴: 夫は以前肺結核を病み胸廓成形術を受け現在は軽業に従事中。

既往症: 16歳時より気管支喘息があり季節の変わり目によく発作が来るといふ。21歳右頸動脈腺切除。

現病歴: 昭和29年5月6日集団検診で右肺浸潤といわれ精検を求めて来診。

初診時所見 胸部レ線写真により左右上肺野に滲出型の浸潤影があり血沈値 1 時間 30mm, 2 時間 70mm なので入院を勧めた。

6月19日入院したが, その前に6月1日から PAS 顆粒 4gr を 1 日 3 回に分服し 12 日迄少し宛増量し乍ら内服した。この頃家事の都合と僅かではあるが食思不振が起つたので 3 日間休薬し, 6月15日内服した所入院後と同様な症状の発現を見たといふ。19日入院後は暫く健胃剤を与え, 24日 PAS Calcium 8gr を「ノルモザン 1gr と共に分 3 投与した所, 内服後約 10 分後に突如, 37.5~38°C の発熱, 顔面紅潮, 眼球結膜

の充血及び嘔吐を認め、咽喉の灼熱感及び鳥肌を訴えた。痒感はなかつた。直ちに「エモール 2cc 注、30分後「ロートボン 1cc 1時間後「ピラピタル 2cc 注、更に約4時間後に症状は消褪したが、「レスタミン 1cc を追加した。但し眼球結膜の充血は消失迄に2日を要した。6月15日の症状と併せ考え PAS 特異体質と考え翌日から PAS を廃し、SM と INAH の併用療法に変更した。なお患者の言によれば、従来鯖や他の薬物に対する特異反応は認めなかつたと。

6月19日尿、尿及び喀痰に異常を認めなかつたが、血液像では軽度の貧血（赤血球数 390 万、白血球数 5400）と好酸球増多（23%）を認めた。

6月25日レ線写真において右肺野の浸潤は殆んど消失したので、23%の好酸球増多より右肺野の浸潤は一過性浸潤と思考した。

その後時々微熱が出没するだけで著変を認めなかつたが、10月に入り、再び右肺野に浸潤影の出現を見、11月には両側ともレ線写真上増悪の兆候を認めた。

昭和30年に入り培養により喀痰中より結核菌を証明し、又断層撮影により昨年7月には認めなかつた右上肺野に3個の大豆大より小指頭大の空洞を認めるに至つた。赤沈値及び血液像は入院時と著変はない。本患者の薬物による自律神経機能検査は下表の如くである。

| Adrenalin 0.5cc | 1% Pilocarpin 0.5cc  | 0.05% Atropin 1cc |
|-----------------|----------------------|-------------------|
| (1) 血 圧 亢 進 (—) | (1) 流 涎60分 140cc (+) | (1) 口内乾燥15分後 (+)  |
| (2) 脈 搏 増 加 (—) | (2) 発 汗 (—)          | (2) 脈 搏 増 加 (—)   |
| (3) 副 症 状       | (3) 脈 搏 増 加 (—)      | (3) 副 症 状         |
| 心 悸 亢 進10分後 (+) | (4) 副 症 状            | 心 悸 亢 進15分後 (+)   |
| 反 射 機 能 亢 進 (—) | 顔 面 紅 潮 (—)          | 瞳 孔 散 大 (—)       |
|                 | 流 涙 (—)              |                   |

### 総括並びに考按

以上により上述の3症例とも PAS 投与に対する副作用によるものと推定される。1946年 Lehmann によつて PAS が報告されてから今日に至る迄内外文献では PAS は毒性、副作用共に軽微で、軽度の胃腸障害がその主なるもので、且つ一時的に見られるに過ぎず長期連用が可能であるとしている。「スウェーデン国立結核予防協会、Carstensen、Kaellquist 及び沢田等の報告に見る如くである。本症例のように発熱、発疹、嘔吐等の激しい症状を呈した例は少ない。

Davin & Roges は85名中4名に40°Cに及ぶ発熱、虚脱、悪心、嘔吐等の急性中毒性反応を見ており、Horne、Donneief も各々1名の症例を報告している。我が国においても倉重、西村、伊藤、宮崎、南条、小川、末松等の報告があるが、宮崎及び末松の報告にかかる3例を除き何れの場合も或る期間服用し、休薬後の再服

用時に症状の発現を見ているが、これは注目すべきことと思われる。上記宮崎、末松の3症例中1例は初回内服時に他の2例は連続服用中、突然9日及び14日後に発熱、発疹等を来したものである。又これらの何れにも死亡例はない。

本症例の第1は総量僅かに180grの内服により休薬後13日目に死亡したもので、PAS 服用による中毒性肝炎、「プロトロンビン減少による出血傾向」という普通余り強度に現われない PAS による障害のため不幸な転帰を辿つたもので、殊に末期には中毒性肝炎から急性肝萎縮症へ移行したものと考えられる。

この PAS に対する特異反応の本態は、諸家の説く如く異常体質に基づくものと考えられる。但し本報告の3例中、第1例は死亡により不明であるが、他の2例は諸種薬物及び食飼に対して何らの過敏症を認めない。又西村及び南

糸は自律神経系の異常者に注意を向けているが、著者等の第3例では略々自律神経系に不安定状態はないものと考えられ、益々本症状発現の原因を不明とし、異常体質として処理するのを余儀なくしている。

なお症状発現時の血液所見として、白血球数と百分率の変動（増加或いは減少）についての

報告がある。

又治療に関しては、抗「ヒスタミン剤、」チオ硫酸ソーダ、「グルクロン酸、」パンスコ等の効果が各報告者により述べられているが、一致した成績はなく、明確な治療薬はない模様である。

### 結 語

著者等は PAS 使用中起つた激しい反応——発熱、発疹、嘔吐等——を呈した3症例に、つきその中の1例が遂に死の転帰という前例のない結果を招いたことを報告し、PAS使用再開時に

一応は心得ていなければならぬ PAS の副作用につき述べた。

稿を終るに臨み御指導御校閲を賜つた恩師平松教授に深謝する。

### 参 考 文 献

- 1) 倉重：日本臨床結核，10巻，6号，279頁，(昭26).      2) 西村他：日本臨床結核，10巻，6号，292頁，(昭26).      3) 宮崎：日本臨床結核，11巻，4号，262頁，(昭27).  
 4) 末松：日本臨床結核，12巻，9号，632頁，(昭28).      5) 伊藤：日本医事新報，No. 1378，2540頁(昭25).      6) 武田：日本臨床，10巻，463頁，(昭27).      7) 小川他：医療  
 8巻，3号，(昭28).      8) **Swedish National Association Against Tbc**：Amer. Rev. Tbc., 61, 597, 1950.      9) **Carstensen**：Amer. Rev. Tbc. 61, 613, 1950.      10) **Kaelliquist**：Amer. Rev. Tbc. 61, 621, 1950.      11) **Davin & Roges**：Amer. Rev. Tbc. 61, 643, 1950.