

ST 合剤服用後副作用を認めた HIV 感染症症例の検討

古西 清¹⁾・森 啓¹⁾・前田 光一¹⁾・三笠 桂一¹⁾
 澤木 政好¹⁾・成田 亘啓¹⁾・藤村 吉博²⁾・吉岡 章³⁾

¹⁾奈良県立医科大学第 2 内科*, ²⁾同 輸血部, ³⁾同 小児科

(平成 6 年 5 月 23 日受付・平成 6 年 9 月 19 日受理)

ST 合剤服用後副作用を認めた HIV 感染症症例 7 例 (平均年齢: 29.9 歳) について検討した。6 例は血友病症例, 1 例は血友病症例の妻であった。ST 合剤は 4 例に対しては *Pneumocystis carinii* 肺炎の治療目的, 3 例に対しては予防目的で投与され, 初回の ST 合剤投与量は 2 錠から 12 錠/日であった。副作用は 4 例に認め, ST 合剤投与後 9 日から 16 日に出現し, 皮疹, 発熱, 全身倦怠感であった。臨床検査値異常は 7 例全例に認め, ST 合剤投与後 7 日から 22 日に出現し, 肝機能障害, 白血球減少, 血小板減少, 腎機能障害, アミラーゼ上昇, DIC であった。6 例では ST 合剤を継続投与できたが, 1 例は投与を中止した。我々の経験から HIV 感染症症例での ST 合剤の副作用は投与後 1 か月以内の早期に出現した。

Key words: ST 合剤, 副作用, HIV 感染症

Human immunodeficiency virus (HIV) 感染症の肺合併症でもっとも多いものは *Pneumocystis carinii* (PC) 肺炎であり¹⁾, その治療や予防に sulfamethoxazole-trimethoprim (ST 合剤) が有用である²⁾ことはよく知られている。しかし HIV 感染症症例では ST 合剤の副作用発現頻度が他疾患に比べ高い³⁾ことがすでに報告されている。

今回我々は ST 合剤投与後に多彩な副作用を呈した HIV 感染症症例の 1 例を経験したので報告するとともに, 現在までに ST 合剤服用後に副作用を認めた HIV 感染症症例について臨床的検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

ST 合剤服用中に副作用または臨床検査値異常を認めた HIV 感染症症例 7 例にて ST 合剤投与後の免疫能, 副作用・臨床検査値異常の詳細および副作用出現後の経過について検討を行った。

対象症例の性別は男性 6 例, 女性 1 例, 平均年齢は 29.9 歳 (20~42 歳) であった。HIV 感染経路は男性 6 例が血液凝固製剤, 女性 1 例が血友病 A の夫からの二次感染であった。ST 合剤の投与目的は 4 例が PC 肺炎治療, 3 例が PC 肺炎予防, ST 合剤の平均投与量は 5.9 錠/日 (2~12 錠/日) であった。

II. 成 績

ST 合剤投与時の免疫能は CD 4 陽性リンパ球数 $61.7 \pm 26.1/\mu\text{l}$ (20~100/ μl) と著減していたが, CD 8 陽性リンパ球数は $517.4 \pm 417.6/\mu\text{l}$ (132~1,441/ μl)

であった。IgA $686.8 \pm 376.0 \text{ mg/dl}$ (211.0~1,331.3 mg/dl), IgG $2,424.8 \pm 531.4 \text{ mg/dl}$ (1,720.0~3,273.5 mg/dl), β_2 -ミクログロブリン $3.9 \pm 3.1 \text{ mg/l}$ (2.1~11.3 mg/l) は増加していた (Table 1)。

副作用は 4 例に出現し, その内容は皮疹が 3 例, 発熱が 2 例, 全身倦怠感が 1 例であった。ST 合剤投与後副作用出現までの日数は 9 日から 16 日であった (Table 2)。

臨床検査値異常は 7 例全例に認め, その内容は肝機能障害は 5 例で, ST 合剤投与後検査値異常出現までの日数は 12 日から 22 日, 検査値がもっとも悪化した時点の平均は GOT $509.8 \pm 444.1 \text{ IU/l}$, GPT $431.2 \pm 402.2 \text{ IU/l}$, LDH $1,662.5 \pm 398.5 \text{ IU/l}$, γGTP $292.0 \pm 181.5 \text{ IU/l}$ であった。白血球減少は 3 例で, 出現までの日数は 7 日から 14 日, もっとも減少した時点の白血球数は $1,566.7 \pm 946.3/\mu\text{l}$ であった。血小板減少も 3 例に認め, 出現までの日数は 13 日から 14 日, もっとも減少した時点の血小板数は $68,000 \pm 23,000/\mu\text{l}$ であった。アミラーゼ上昇, 腎機能障害, DIC は各 1 例に認め, 出現までの日数は 14 日から 21 日であった (Table 2)。

副作用出現後 ST 合剤を同用量で継続した例は 3 例, ST 合剤を減量の上継続した例は 3 例, ST 合剤を中止した例は 1 例であり, 全例副作用は改善した。
症 例

* 奈良県橿原市四条町 840

Table 1. Immunological data in patients with HIV administered sulfamethoxazole-trimethoprim

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Mean ± SD
Leukocyte (/μl)	3,600	2,600	5,800	6,900	4,400	3,100	2,600	4,142.9 ±1,538.0
Neutrophil (/μl)	2,484	1,794	5,046	6,348	2,332	2,232	988	3,032.0 ±1,780.6
Lymphocyte (/μl)	684	442	580	276	1,716	496	1,248	777.4 ±477.1
Eosinophil (/μl)	36	0	0	0	308	62	26	61.0 ±110.6
CD 4+lymphocyte (/μl)	30	100	76	20	78	58	70	61.7 ±26.1
CD 8+lymphocyte (/μl)	435	283	325	132	1,441	258	748	517.4 ±417.6
IgA (mg/dl)	525.8	396.5	976.3	1,331.3	211.0	496.0	960.4	686.8 ±376.0
IgG (mg/dl)	2,873.3	2,402.7	2,761.5	3,273.5	1,720.0	2,100.0	1,842.4	2,414.8 ±531.4
IgM (mg/dl)	185.1	116.8	156.7	156.6	313.0	204.0	145.3	182.5 ±59.2
IgE (U/ml)	498.2	51.8	42.1	N.T.	N.T.	N.T.	7.2	149.8 ±201.9
C ₃ (mg/dl)	163.9	102.1	156.1	85.9	N.T.	N.T.	126.0	126.8 ±30.1
C ₄ (mg/dl)	34.2	26.9	24.7	19.0	N.T.	N.T.	37.3	28.4 ±6.6
β ₂ -MG (mg/l)	2.7	11.3	2.9	2.1	2.9	3.2	2.1	3.9 ±3.1

症例: 32歳・女性。

主訴: 全身倦怠感, 発熱。

既往歴: 平成元年・3年 帯状疱疹。

家族歴: 夫 血友病 A HIV 抗体陽性。

生活歴: 昭和 59 年結婚。

飲酒歴・喫煙歴なし。

現病歴: 平成 2 年 12 月 HIV 抗体陽性を確認, 平成 4 年 9 月末梢血 CD 4 陽性リンパ球数 25/μl であり, zidovudine (AZT), 10 月から interferon-α (IFN-α) も重ねて投与された。平成 5 年 1 月 12 日末梢血 CD 4 陽性リンパ球数 80/μl となったが, PC 肺炎予防目的で ST 合剤 (2錠/日) が投与された。1 月 22 日から全身倦怠感・発熱が持続したため, 1 月 25 日当科に紹介入院した。

入院時現症: 身長 147 cm, 体重 46 kg。体温 38.8°C, 血圧 118/78 mmHg, 脈拍 96/分・整。両頬部に小丘

疹, 表在リンパ節は触知せず。胸部・腹部・四肢・神経系には異常なし。

入院時検査: 末梢血検査では汎血球減少を認め, 赤沈は亢進していた。生化学検査ではアミラーゼの上昇, 肝機能障害があり, 血清検査では CRP は陽性, IgA・IgG は増加していた。CD 4 陽性リンパ球は 70/μl, 免疫皮膚反応では PPD 反応・DNCB 反応とも陰性であった (Table 3)。止血検査ではフィブリノーゲンの低下, FDP の増加, 血小板減少を認め, 3 日後にはさらに所見は悪化し, D-ダイマー・TAT 複合体の上昇も認めた (Table 4)。

胸部 X 線写真は異常所見を認めなかった。

入院後経過 (Fig. 1): 入院後も発熱, 全身倦怠感が持続し, 小丘疹も全身に拡がり, 貧血, 白血球減少, 血小板減少, 肝機能障害, 止血検査の悪化が認められ, 特に止血検査は DIC の所見と判断した。

Table 2. Adverse reactions in patients with HIV infection after the administration of sulfamethoxazole-trimethoprim

Case	Age	Sex	Purpose of administration	Other drugs	Adverse reaction	Abnormal changes in laboratory data	Management
1	26	M	treatment	AMPC	skin eruption (16)	GOT: 997 IU/l (22) GPT: 557 IU/l LDH: 1,264 IU/l γ GTP: 534 IU/l	dose decreased
2	30	M	treatment	TFLX INH FLCZ phenytoin	(-)	GOT: 1,085 IU/l (13) GPT: 1,166 IU/l AMY: 1,280 IU/l (16) BUN: 34 mg/dl (21) Cr: 0.6 mg/dl Plt: $4.4 \times 10^4/\mu$ l (13)	dose decreased
3	22	M	treatment	CFIX	fever (9)	GOT: 114 IU/l (12) GPT: 126 IU/l WBC: 1,000/ μ l	dose decreased
4	42	M	treatment	PIPC	(-)	WBC: 2,900/ μ l (7)	continued
5	20	M	prophylaxis	AZT	skin eruption (10)	GOT: 37 IU/l (21) GPT: 101 IU/l γ GTP: 97 IU/l	continued
6	37	M	prophylaxis	ddl	(-)	Plt: $9.9 \times 10^4/\mu$ l (14)	continued
7	32	F	prophylaxis	AZT IFN- α	fever (10) general fatigue skin eruption (16)	GOT: 316 IU/l (14) GPT: 206 IU/l LDH: 2,061 IU/l γ GTP: 245 IU/l Hb: 9.6 g/dl WBC: 800/ μ l Plt: $6.0 \times 10^4/\mu$ l Fib: 174 mg/dl FDP: 81.4 μ g/dl TAT: 45.2 ng/ml D-dimer: 3,401 ng/ml	stopped

(): duration through the administration of ST to the complication of adverse reaction

AMPC: amoxicillin, TFLX: tosufloxacin, INH: isoniazid, FLCZ: fluconazole, CFIX: cefixime, PIPC: piperacillin, AZT: zidovudine, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim

以上の経過の原因が薬剤性と考え、AZT、IFN- α 、ST合剤の投与を中止するとともに白血球減少があり、発熱が持続したため ceftizoxime (CZX) と granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) とを投与した。薬剤中止後速やかに解熱し、全身倦怠感・皮疹も消失した。CZX・G-CSFの中止後も発熱などの症状の悪化はなく、各検査所見も改善した。AZTをddl、ST合剤をpentamidine吸入に変更し、3月2日に退院した。なお後日ST合剤を再投与した時に悪寒戦慄を伴う発熱を認めたことから多彩な副作用はST合剤に起因していたと推定した。

III. 考 察

HIV感染症は1981年にアメリカで初めて報告されて以後世界各地で著しい増加を認めている。本邦でもHIV感染者数は欧米諸国に比べると極めて少ないが、確実に増加傾向を示しているため、HIV感染症の診療は医療上重要な課題となっている。

HIV感染症の肺合併症ではPC肺炎がもっとも重要であり¹⁾、末梢血CD4陽性リンパ球数が200/ μ l以下になると発症頻度が高くなることが知られている。ST合剤はPC肺炎の予防・治療に有用である²⁾が、HIV感染症症例では副作用の発現頻度が非HIV感染症症例よりも高い^{3,4)}ことがすでに報告されている。

Table 3. Laboratory data on admission in the reported case

Peripheral blood		Immunology & Serology	
RBC	317×10 ⁴ /μl	CRP	2.3 mg/dl
Ht	31.8%	IgA	960.4 mg/dl
Hb	11.8 g/dl	IgG	1,842.4 mg/dl
WBC	1,000/μl	IgM	145.0 mg/dl
MC	1%	IgE	42 U/ml
Stab	11%	C ₃	126.0 mg/dl
Seg	61%	C ₄	37.3 mg/dl
Ba	1%	CH ₅₀	45 U/ml
Lym	22%	CD4	13/μl
Mo	1%	CD8	132/μl
Atypical lym	3%	CD4/8	0.10
Plt	8.6×10 ⁴ /μl		
ESR	45 mm/1 hour	Immunological	skin reaction
		PPD	0×0/1×1
		DNCB	(-)
Blood chemistry		Bacteriology	
T.Bil	0.4 mg/dl	blood culture	(-)
ALP	231 IU/l	urine culture	(-)
AMY	347 IU/l	stool culture	normal flora
GOT	86 IU/l		
GPT	84 IU/l	Viral test	
LDH	826 IU/l	anti-HIV Ab	(+)
LAP	93 IU/l		
γGTP	86 IU/l		
BUN	9 mg/dl		
Cr	0.6 mg/dl		
Glu	78 mg/dl		

Table 4. Hemostatic data of the reported case

	25 Jan.	28 Jan.
PT	10.0 sec	
APTT	32.8 sec	
Fibrinogen	190 mg/dl	174 mg/dl
FDP	43.3 μg/dl	81.4 μg/dl
AT-III	116%	
Bleeding time	2.0 min	
Platelet	8.6×10 ⁴ /μl	6.0×10 ⁴ /μl
D-dimer		3,401 ng/ml
TAT complex		45.2 ng/ml

Kovacs ら³⁾は副作用の内容は非 HIV 感染症例では消化器症状が主体であるが、HIV 感染症例では皮疹・骨髄抑制が多いと述べている。我々の経験した症例では ST 合剤の副作用は皮疹・肝機能障害が多かったが、呈示症例のごとく多彩な副作用を認める可能性があるので注意すべきである。また今回の検討では ST 合剤投与後 1 か月以内の早期に全症例副作用が出

現しており、ST 合剤投与時には最低 1 か月間は副作用の有無を注意深く観察する必要があると考える。

HIV 感染症例での ST 合剤による副作用の発現機序については諸説があるが、いまだに定説はない。たとえば HIV による CD4 陽性リンパ球の破壊に伴い抗体産生の統制が不良となり、免疫グロブリンが異常増加しアレルギー反応が起こりやすい⁵⁾との説があるが、この説では HIV 感染症例で他の薬剤に比べ ST 合剤の副作用頻度が高いという事実を説明できない。また HIV 感染症例では trimethoprim や sulfamethoxazole の血中濃度が高値になりやすいため中毒症状が出やすい^{6,7)}との説が報告されているが、この説も ST 合剤の投与量に副作用の程度が比例しないことから論拠が不十分である。van der Ven ら⁸⁾は sulfamethoxazole の代謝産物が副作用発現に関与し、HIV 感染症例ではその代謝産物を処理するための glutathione が全身性に減少しているため ST 合剤の副作用が発現しやすいとの説を唱えている。この説は今後 ST 合剤投与時に glutathione を合成する N-

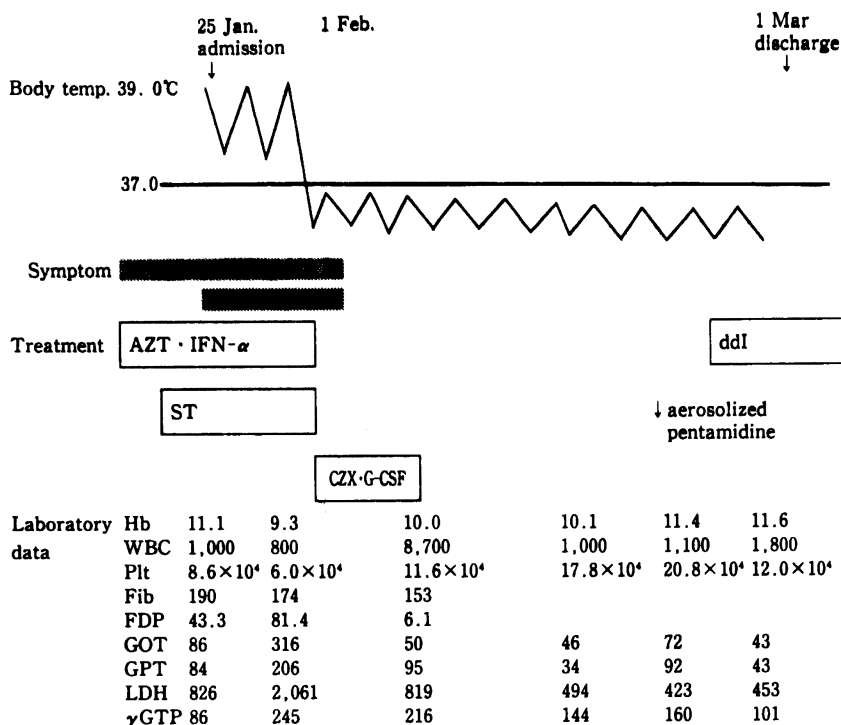


Fig. 1. Clinical course of the reported case.

acetylcysteine を併用することで副作用が減少すれば実際に裏付けられる。

近年 PC 肺炎の治療・予防には pentamidine 吸入が咳嗽以外には副作用が少なく有用な方法⁹⁾として推奨されている。しかし PC 肺炎の予防効果は pentamidine 吸入よりも ST 合剤の方が優れている¹⁰⁾という報告も散見されるので、副作用発現の少ない ST 合剤の投与方法を考える必要がある。従来 PC 肺炎予防には ST 合剤 2 錠連日投与が行われていたが、副作用軽減を目的に ST 合剤 2 錠を週 3 日投与・4 日休薬する方法が行われたり、我々の施設では ST 合剤 1 錠連日投与方法を試みている。

今後 HIV 感染症症例での ST 合剤の副作用発現機序の解明とともに、ST 合剤の有益な使用方法を確立するための検討が重要な課題の一つであると考えられる。

IV. ま と め

ST 合剤を服用中に副作用が出現した HIV 感染症症例 7 例について臨床的検討を行った。

① 副作用は 4 例に認め、皮疹・発熱・倦怠感が投与後 9~16 日目に出現した。

② 臨床検査値異常は 7 例に認め、肝機能障害・白

血球減少・血小板減少・腎機能障害・アミラーゼ上昇・DIC が投与後 7~22 日目に出現した。

③ ST 合剤服用中 DIC を含む多彩な副作用を認めた HIV 感染症症例を経験した。

文 献

- 1) 高橋浩文, 松本孝夫: AIDS にみられる病態と対策。肺疾患。日本臨床 51 (増刊): 382~385, 1993
- 2) Klein N C, et al: Trimethoprim-sulfamethoxazole versus pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients: results of a large prospective randomized treatment trial. AIDS 6: 301~305, 1992
- 3) Kovacs J A, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia: A comparison between patients with the acquired immunodeficiency syndrome and patients with other immunodeficiencies. Ann Intern Med 100: 663~671, 1984
- 4) 赤松えり子, 楊 振典, 根岸昌功, 増田剛太: HIV 感染者における ST 合剤/Pentamidine の使用経験。感染症誌 62: 551~556, 1988
- 5) Cohn D L, et al: The acquired immunodeficiency syndrome and a trimethoprim-sulfamethoxazole adverse reaction. Ann Intern Med 100: 311, 1984
- 6) Lee B L, Medina I, Benowitz N L, Jacob P,

- Wofsy C B, Mills J: Dapsone, trimethoprim and sulfamethoxazole plasma levels during treatment of pneumocystis pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 110: 606~611, 1989
- 7) Bowden F J, Harman P J, Lucas C R: Serum trimethoprim and sulfamethoxazole level in AIDS. *Lancet* ii: 853, 1986
- 8) van der Van A J A M, Koopmans P P, Vree T B, van der Meer J W M: Adverse reaction of co-trimoxazole in HIV infection. *Lancet* 338: 431~433, 1991
- 9) 田辺清勝, 後藤 元, 島田 馨: ペンタミジン吸入投与によるニューモシスチスカリニ肺炎の治療成績。 *感染症誌* 65: 299~303, 1991
- 10) Carr A, Tindall B, Penny R, Cooper D A: Trimethoprim-sulfamethoxazole appears more effective than aerosolized pentamidine as secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *AIDS* 6: 165~171, 1992

Adverse reaction to sulfamethoxazole-trimethoprim in patients with human immunodeficiency virus infection

Mitsuru Konishi¹⁾, Kei Mori¹⁾, Koichi Maeda¹⁾,
Keiichi Mikasa¹⁾, Masayoshi Sawaki¹⁾, Nobuhiro Narita¹⁾,
Yoshihiro Fujimura²⁾ and Akira Yoshioka³⁾

Second Department of Internal Medicine¹⁾, Blood Transfusion Service²⁾ and Pediatrics³⁾,
Nara Medical University, 840 Shijo, Kashihara, Nara 634, Japan

We reviewed the charts of 7 patients (mean age: 29.9 years old) with human immunodeficiency virus (HIV) infection complicated with adverse reaction to sulfamethoxazole-trimethoprim (ST). Six of the 7 patients were male hemophiliacs and one patient was the wife of a hemophiliac. We administered ST (initial dose: 2~12 tablets per day) to 4 patients for the treatment of *Pneumocystis carinii* (PC) pneumonia and 3 patients for prophylaxis of PC pneumonia. The adverse reaction occurred in 4 patients between 9 to 16 days after beginning of the treatment and consisted of skin eruption, fever and general fatigue. Abnormal changes in laboratory data developed in all 7 patients between 7 to 22 days after administration of ST, and consisted of liver disorder, leukopenia, thrombocytopenia, renal disorder, elevation of serum level of amylase and disseminated intravascular coagulation. We continued administration of ST in 6 patients and stopped it in 1 patient. In patients with HIV infection, ST has a high incidence of adverse reaction, especially within one month after the beginning of ST treatment.