

症例報告

ST 合剤の減感作療法後に Toxic Epidermal Necrolysis を発症した
肺結核合併 AIDS の 1 例

阪下健太郎¹⁾, 宮本 牧¹⁾, 村田 研吾¹⁾, 和田 暁彦¹⁾, 高森 幹雄¹⁾,
藤田 明¹⁾, 藤川 貴浩²⁾, 天野 寛之³⁾, 畠山 修司⁴⁾, 味澤 篤⁵⁾

¹⁾東京都立多摩総合医療センター呼吸器科, ²⁾同 救急診療科, ³⁾千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学,
⁴⁾東京大学医学部付属病院感染症内科, ⁵⁾がん感染症センター都立駒込病院感染症科

緒言: HIV 感染患者は, ST 合剤や抗結核薬による薬疹の頻度が高い。ST 合剤にて皮疹を認め、減感作療法中に Toxic Epidermal Necrolysis (以下 TEN) を発症した 1 例を報告する。

症例: 60 歳女性。HIV 感染症と診断後, CD4 陽性 T リンパ球は $350/\mu\text{L}$ 以上のため, 経過観察中に肺結核を発症した。結核発症後より CD4 が減少し, 日和見感染症予防目的で ST 合剤内服を開始した 8 日目に皮疹が出現した。減感作療法中に TEN を発症した。大量 γ グロブリン療法が奏功した。各種抗結核薬での皮疹も認め, 治療に難渋した。

考察: ST 合剤による皮疹には, 減感作療法が有効とされるが, 重症型薬疹のリスクも高い。HIV 感染患者の TEN 発症率は非 HIV 感染患者の約 3 倍である。HIV 感染患者は, 結核治療と日和見感染症予防や治療を同時に開始することもあるが, 抗結核薬による薬疹頻度も高いため, 慎重な薬剤調整が必要である。

キーワード: ST 合剤, 減感作療法, TEN, 重症薬疹, 抗結核薬

日本エイズ学会誌 13: 145-150, 2011

緒 言

HIV 感染患者における日和見感染症の予防と治療において, Trimethoprim-Sulfamethoxazole (以下 ST 合剤とする) は有用な薬剤である。しかし HIV 感染患者では, 本剤による薬疹が多く, Steven-Johnson Syndrome (以下 SJS とする) や, Toxic Epidermal Necrolysis (以下 TEN とする) 等の重症型薬疹を起こす頻度も非常に高い。さらに, 肺結核を合併した HIV 感染患者では, 抗結核薬に対しても非 HIV 感染患者と比較し, 薬疹の頻度が有意に高い。我々は, 肺結核を発症後に CD4 の低下を認めた HIV 感染患者に対して, 日和見感染症予防目的で ST 合剤を投与した後に皮疹が出現したため, 減感作療法により再投与を行ったところ, 減感作療法開始 3 日目に Toxic Epidermal Necrolysis (以下 TEN とする) を発症した。ステロイドパルス療法を施行したが奏功せず, 大量 γ グロブリン療法を施行した後に軽快が得られた。その後も, 肺結核治療中に各種抗結核薬により皮疹を認め治療に難渋した。長期間の薬剤調整の末, 日和見感染症予防と肺結核治療を継続することが可能となった。HIV 感染患者において頻度が高い ST 合剤

と抗結核薬に伴う重症薬疹に関して, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 60 歳女性。

主訴: 胸部異常陰影。

現病歴: 48 歳時に, HIV 感染症と診断されたが, CD4 $477/\mu\text{L}$ 以上であったため, HAART は導入せず, 経過観察中であった。60 歳時の検診の胸部 X 線写真で左上肺野に結節影を指摘され精査を施行した結果, 喀痰にて抗酸菌塗抹 集菌蛍光法 3+, 結核菌 PCR 陽性と判明したため, 肺結核と診断され当院入院となった。

既往歴: 48 歳 TEN タイ在住中に発症し現地の病院で診断。蚊が原因と推測された。51 歳, TEN (詳細不明)。

生活歴: 嗜好歴: 喫煙歴なし, 機会飲酒のみ。職業歴: 工場勤務。明らかな結核患者との接触歴なし。

HIV 感染経路: 異性間。

家族歴: 特記事項なし。

常用薬: なし。

アレルギー歴: ロキソニン[®], アスペリン[®] にて皮疹あり。

入院時現症: 体温: 35.5°C , 血圧: $147/89\text{mmHg}$, 脈拍: 90bpm 整, 呼吸数: $12/\text{min}$, SpO_2 : 98% (室内気下), 結

著者連絡先: 阪下健太郎 (〒183-8524 東京都府中市武蔵台 2-8-29 東京都立多摩総合医療センター呼吸器科)

2011 年 3 月 15 日受付; 2011 年 7 月 25 日受理

膜：貧血，黄疸なし。口腔：白苔なし。頸部：リンパ節腫脹なし。胸部：呼吸音清明 crackle なし。心音：S1 (→) S2 (→) 過剰心音なし。腹部：平坦，軟，圧痛なし。肝脾腫なし。四肢：浮腫なし。神経学的所見：異常なし。体表：皮膚，粘膜に異常なし。

入院時検査所見：血算，生化学検査において明らかな異常は認めず，当院入院時 CD4 陽性 T リンパ球は $192/\mu\text{L}$ ，HIV-RNA 定量は 50 copies/mL 未満であった。

QFT-2G[®] は，ESAT-6 7.14 IU/mL，CFP-10 0.01 IU/mL であり陽性判定であった (表 1)。

入院時胸部 X 線写真：胸部 X 線写真において左上肺野に長径 2 cm の空洞病変と周囲に気道撒布陰影を認めた (図 1)。日本結核病学会分類 I II 2。

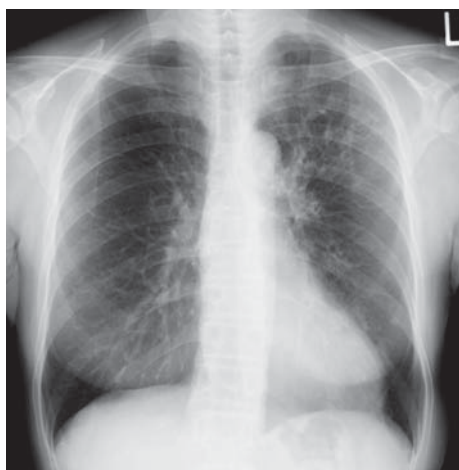


図 1 入院時胸部 X 線写真

細菌学的検査：<喀痰一般細菌検査>グラム染色 グラム陽性球菌 3+ 培養。常在菌のみ陽性。

<喀痰抗酸菌検査>集菌蛍光法 塗抹 1+ 液体培養 (MGIT[®]) 12 日陽性。小川培養 35 日陽性。50 コロニー。二次抗結核薬を含む全ての抗結核薬に感受性あり。

臨床経過

入院時，CD4 $192/\mu\text{L}$ と低値であったため，抗結核薬イソニアジド (以下 INH と略)，リファンピシン (以下 RFP と略)，ピラジナマイド (以下 PZA と略)，エタンブトール (以下 EB と略) の内服開始と同時に，ニューモシステス肺炎の予防として ST 合剤 1 錠の連日内服を開始した。

内服開始 7 日目より，全身に皮疹が出現し徐々に増悪を認めた。このため，内服 14 日目に ST 合剤を含む全薬剤の内服を中止した。薬剤中止のみで皮疹は消退を認めた。このため内服中止 7 日後から，抗結核薬内服は中止のまま，ST 合剤を 1 日目 0.005 g，2 日目 0.01 g，3 日目 0.02 g と漸増し減感作療法を開始した。投与 3 日目に，再度全身に皮疹が出現したため即座に内服を中止した。内服中止後， 39°C 台の発熱と全身の表皮剥離が出現したため，皮膚科にコンサルトを行った結果，広範囲にわたる表皮剥離の所見 (図 2，図 3) より TEN と診断された。皮疹出現前後での白血球や好酸球の増多は認めず，発熱と発疹の原因として感染症を検索する目的で血液培養や熱源の検索を行ったが，明らかなフォーカスは認めなかったため，ST 合剤の減感作療法後に発症した TEN と診断した。

メチルプレドニゾン 500 mg を 3 日間投与によるステロイドパルス療法を施行し，後療法としてプレドニゾン (以下 PSL) 40 mg/日の内服を行うも，皮疹の軽快は乏し

表 1 入院時検査所見

血算		生化学		感染症・免疫検査	
WBC	$4,700/\mu\text{L}$	TP	7.8 g/dL	CD4+	$192/\mu\text{L}$
Neut.	65%	Alb	3.3 g/dL	CD8+	$779/\mu\text{L}$
Lymph.	26%	AST	18 IU/L	CD4/8	0.30
Mono.	5%	ALT	9 IU/L	HIV-RNA	<50 copies/mL
Eosino.	3%	LDH	208 IU/L		
Baso.	0%	Na	141 mEq/L	HBs-Ag	(-)
RBC	$348 \times 10^4/\mu\text{L}$	K	3.8 mEq/L	HCV-Ab	(-)
Hb	10.3 g/dL	Cl	110 mEq/L	RPR	(-)
Plt	$35 \times 10^4/\mu\text{L}$	Ca	9.3 mg/dL	QFT-TB2G [®]	ESAT-6
		BUN	19.6 mg/dL		7.14 IU/mL
		Cre	0.6 mg/dL		CFP-10
		Glu	122 mg/dL		0.01 IU/mL
		CRP	0.2 mg/dL		陽性判定



図 2 入院 42 日目 (皮疹出現時)



図 3 入院 49 日目, TEN 発症時 (皮疹出現 7 日目)

く解熱を認めなかった。このため、TEN に有効とされる大量 γ グロブリン療法を施行した。発症 7 日目より、1 日 20g の γ グロブリンを 3 日間投与した。その後、表皮剝離は徐々に改善を認め、発症から 3 週間でほぼ完全に治癒を認めた。臨床経過を (図 4) に示す。

TEN の軽快後、INH 150mg/日とレボフロキサシン (以下 LVFX) 300mg/日にて抗結核薬の内服を再開したが、内服開始 8 日目に全身に皮疹が出現し、PSL 30mg/日の内服を開始した。2 剤の皮疹の頻度を相対的に比較して、INH による皮疹と判断した。その後皮疹は軽快し PSL 10mg/日へ減量した時点で、RFP 少量と LVFX 300mg/日の 2 剤から内服を再開した。RFP を 300mg/日まで増量したが、皮疹やその他の有害事象は認めず、EB を 125mg/日を追加した。その 4 日後に再度全身に皮疹が出現、全薬剤をいったん中止した。皮疹出現のタイミングから EB が皮疹の被疑薬と考えられた。PSL 50mg/日からの内服開始により、皮疹は軽快した。

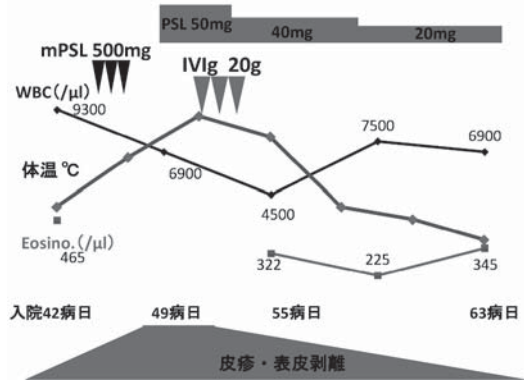


図 4 臨床経過 ①

PSL を短期間で 30mg に減量し、RFP 300mg/日と、ストレプトマイシン (以下 SM) 500mg の隔日投与を開始した。その後、LVFX 300mg/日を追加投与したが、皮疹は認めず、この 3 剤にて肺結核の治療が継続可能となった。

皮疹軽快後も、CD4 陽性 T リンパ球は 150/ μ L 前後とさらに低値を推移したが、結核の治療導入ができていない時点での HAART 導入は免疫再構築症候群の発症が危惧され、結核治療がさらに先延ばしになる可能性が考えられたため、結核治療が軌道に乗った時点での HAART 導入を考慮した。肺結核治療調整中には、日和見感染症予防として、ST 合剤の代替として、ペンタミジン吸入を行ったが、ペンタミジン吸入時の嘔気や咳嗽が強く十分な吸入ができなかった可能性が高く、経過中にニューモシスチス肺炎を発症した。これに対しては、PSL 60mg/日と抗ヒスタミン薬の投与を行いながら、ペンタミジン点滴静注にて治療を行った。ペンタミジン点滴静注開始 10 日目に皮疹が出現したため、アトバコン内服に切り替えて治療を継続した。十分な治療期間の後に本剤を予防投与へ切り替え、有害事象なく経過した。その後、肺結核に関しては、排菌が陰性化し外来通院へと切り替えることができた。臨床経過を図 5 にまとめた。

考 察

HIV 感染患者では、ST 合剤による皮疹を始めとした有害事象の発現頻度が高い。HIV 患者での ST 合剤による過敏反応は、44~83% との報告がされており、一般人口での発現率 10% を大きく上回る¹⁾。また、皮疹の出現時期は多くの症例で、投与開始 7 日目前後である²⁾。ST 合剤による皮疹の発症機序は、いまだに明らかにはされていないが、特異体質、遅延型過敏反応の関与が推測されている³⁾。HIV 患者における ST 合剤による TEN の発症には、CD4 陽性 T リンパ球 $>20/\mu$ L、CD4/CD8 比 <0.10 、ST 合剤の

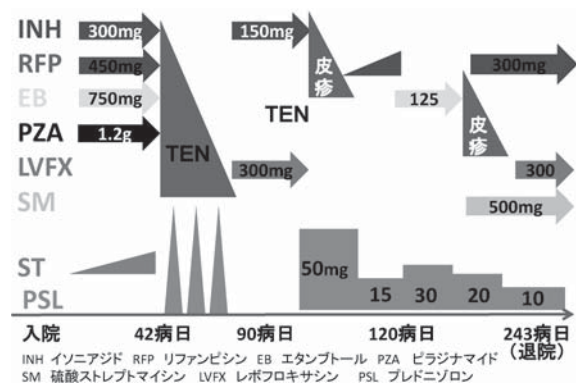


図 5 臨床経過 ②

14 日以下の投与期間，肝酵素が Slow acetylation phenotype であること，男性，梅毒の既往歴，血清総蛋白高値がリスク因子として報告されている⁴⁾。

ニューモシスチス肺炎を始めとした日和見感染症の予防と治療に，ST 合剤は非常に有効な薬剤である。このため，内服開始により一度皮疹が出現した後も，休薬により皮疹が軽快すれば，再投与を試みることもある。再投与の方法としては，皮疹が出現した同用量での再投与と比較して，減感作療法での再投与が有効である。減感作療法は，80～100%で継続内服が可能になるとされ，成功率が非常に高いことが報告されている⁵⁾。減感作療法の有効性については詳細な検討がされている。ST 合剤内服開始から6ヵ月後の投与中止例について比較した3つの論文の Meta-analysis では，再投与群は，128 例中 52 例が投与中止されたのに対し，減感作療法群では 140 例中 36 例が投与中止されており，Risk Ratio 0.64 (95% CI: 0.45～0.91) と有効性が示唆されている⁶⁾。減感作療法については様々な方法が推奨されているが，それらについて詳細に比較検討はされておらず優劣を示した報告はない。

ST 合剤の減感作療法が有効という知見を踏まえ，ST 合剤の初回投与で皮疹が出現したが，本剤の中止により皮疹が軽快を認めたため，減感作療法を試みた。結果として，漸増中に再度皮疹が出現し ST 合剤の投与を中止したが，急速に皮疹が重症化し TEN を発症した。過去に2回 TEN の既往がある患者への減感作療法の適応については，もう少し慎重になるべきであったと考えられる。

成人における ST 合剤での TEN 発症率は非 HIV 感染患者で 10 万人中 2.6 人に比し，HIV 感染患者では，10 万人に 8.4 人と有意に高いことが報告されている⁷⁾。本症例は TEN に対して重症熱傷に準じた皮膚科的処置と大量 γ グロブリン療法を施行し，寛解が得られた。TEN の軽快後に開始した各種抗結核薬に対しても次々と皮疹を発症し，

治療に難渋した。HIV 感染患者に発症した結核症では，抗結核薬に関しても，皮疹を代表とした有害事象の頻度が非常に高く，非 HIV 感染患者に比較し，その頻度は，修正ハザード比 3.8 (95% CI, 1.05～13.4) と報告されている。SJS/TEN 等の重症型薬疹の発症率は，修正ハザード比 5.1 (95% CI, 1.02～27) とさらに頻度が高いと報告されている⁷⁾。

HIV 感染患者では，抗結核薬のなかでも，RFP が関与した有害事象は最も頻度が高く，非 HIV 感染患者における RFP による有害事象に比較し，相対リスクは 8.0 と報告されている⁸⁾。SJS/TEN に代表される重症型薬疹に関しては，PZA で最も頻度が高いことが報告され，INH, RFP はこれに次いでいる⁸⁾。しかし本例では，その後ストレプトマイシン耐性が判明し外来で PZA をやむを得ず 1 年 1 カ月使用したが大きな問題は生じなかった。

TEN の重症度は，2000 年に発表された SCORTEN (スコアテン) が広く利用されている。SCORTEN は，以下に示す項目について各項目について評価する。(1) 40 歳以上，(2) 心拍数 >120 bpm，(3) 悪性腫瘍を基礎疾患に持つ，(4) 表皮剥離面積が，1 日目に 10% を超える，(5) BUN \geq 28 mg/dL，(6) 血糖 \geq 252 mg/dL，(7) $\text{HCO}_3^- \leq$ 20 mEq/L。各項目 1 点として計算し，発症 24 時間以内と，発症 3 日後にスコアリングをする。スコア別での死亡率については，0 もしくは 1 点では 3.2%，2 点では 12.1%，3 点では 35.3%，4 点もしくは 5 点で 58.3%，5 点以上では 90% とされている。SCORTEN は予後と非常に良く相関し有用であると多数の報告がある⁹⁾。

TEN の治療については，被疑薬の中止は当然のこと，熱傷に準じた局所治療と全身管理が必要であり，ICU の熱傷専門ユニットでの治療が推奨されている。いかに早期に熱傷専門の治療ユニットにて経験のある医師らによって治療が行われるか否かが予後と正の相関を示す^{10～13)}。当院では，熱傷専門医はおらず，結核治療中断による結核悪化が懸念されたため，結核病棟で治療を行うこととなった。

本症例は，皮疹が重症化したさいに，メチルプレドニゾンによるステロイドパルス療法を施行した。しかし，改善に乏しかったため，大量 γ グロブリン療法を施行した。TEN における，ステロイドパルス療法の有効性は現在まで議論が分かれており，欧州では積極的に推奨されていないが，本邦においては，TEN を発症した場合，初期治療としてステロイドの投与が推奨されている¹³⁾。TEN に対する標準的な薬物治療とされている大量 γ グロブリン療法の有効性については，発症頻度が少なく，症例数が得られないため，大規模なランダム化比較試験は現時点では行われてはおらず，TEN の標準治療とはされていない。しかし，有効性を示した症例報告や，コントロール群のない

症例検討では有効性が報告されており、他の治療法と並行して行うことを推奨する専門家もいる¹⁴⁾。

TENにおいては、皮膚免疫機構の破綻により、体表から容易に感染を来し、蜂窩織炎、敗血症に至る頻度が高く致死的となるため、TENの病態に対する直接の効果とは別に、 γ グロブリン補充による液性免疫の増強が二次感染症を予防する効果もあると考えられている。これも積極的な投与が奨められている理由の一つである¹⁵⁾。本症例は、大量 γ グロブリン療法施行後より、皮膚所見が著明に改善を認め、TENからの寛解を得た。

HIV感染患者では、CD4陽性Tリンパ球が少ない状態で結核症が診断されることが少なくなく、日和見感染症の予防もしくは治療を、結核症の治療とほぼ同時期に開始しなければならないことがある。ST合剤は日和見感染症の予防と治療に非常に有用な薬剤であるが、HIV感染患者は、本剤による皮疹の頻度が高いだけでなく、重症薬疹へ移行する率も高いことを知っておく必要がある。そして、ST合剤初期投与により皮疹が出現した場合は、本症例のように他剤でも薬疹歴がある患者では特に、ST合剤の再投与のリスクを冒さず、早期に代替薬であるペンタミジンの吸入やアトバコン内服等へ変更することが重要であったと考えられた。さらに、HIV感染患者は、抗結核薬による薬疹の頻度が高く、重症例も多いため、HIV感染患者の結核治療では薬剤調整に十分な注意が必要である。

結 語

ST合剤の減感作療法中にTENを発症したHIV感染肺結核患者の1例を経験した。HIV感染患者は、ST合剤、抗結核薬による皮膚有害事象が有意に多く、重症化しやすいことを周知し、これらの薬剤投与に関しては細心の注意を払う必要があると考えられた。

文 献

- 1) Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy : Asthma and Immunology. Executive summary of disease management of drug hypersensitivity : A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 83 : 665-700, 1999.
- 2) Reilly TP, Ju C : Mechanistic perspectives on sulfonamide-induced cutaneous drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2 : 307-315, 2002.
- 3) Neuman MG, Malkiewicz IM, Phillips EJ, Rachlis AR, Ong D, Yeung E, Shear NH : Monitoring adverse drug reactions to sulfonamide antibiotics in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Ther Drug Monit* 24 : 728-736, 2002.
- 4) Carla MD, Willian TS : Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 121 : 826-832, 2008.
- 5) Koopmans PP, Burger DM : Managing drug reactions to sulfonamides and other drug in HIV infection : Desensitization rather than re-challenge. *Pharm World Sci* 20 : 253-257, 1998.
- 6) Lin D, Li WK, Rieder MJ : Cotrimoxazole for prophylaxis or treatment of opportunistic infections of HIV/AIDS in patients with previous history of hypersensitivity to cotrimoxazole. *Cochrane Database of Systematic Review Issue 2*. Art. No. : CD005646. DOI : 10.1002/14651858.CD005646.pub2, 2007.
- 7) Knowles SR, Shear NH : Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin* 25 : 245-253, 2007.
- 8) Gail T : Adverse cutaneous drug eruptions and HIV clinician's perspective. *Dermatol Clin* 24 : 459-472, 2006.
- 9) Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA : Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN. *Arch Dermatol* 139 : 39-43, 2009.
- 10) McGee T, Munster A : Toxic epidermal necrolysis syndrome : Mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg* 102 : 1018-1022, 1998.
- 11) Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, Mozingo DW, Yowler CJ, Sheridan RL, Ahrnholz DH, Caruso DM, Foster KN, Kagan RJ, Voigt DW, Purdue GF, Hunt JL, Wolf S, Molitor F : A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil* 23 : 87-96, 2002.
- 12) Ellis MW, Oster CN, Turiansky GW, Blanchard JR : A case report and a proposed algorithm for the transfer of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis to a burn center. *Mil Med* 167 : 701-704, 2002.
- 13) Frederick AP, Adarsh VM, David MR : Toxic epidermal necrolysis. *Am Acad Dermatol* 56 : 181-200, 2007.
- 14) Harr T and French LE : Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 5 : 39, 2010.
- 15) Craven NM : Toxic epidermal necrolysis : Intravenous Immunoglobulin in Dermatology. London, Martin Dunitz, pp. 79-92, 2003.

A Case of Pulmonary Tuberculosis with AIDS Presented with Toxic Epidermal Necrolysis after Desensitization of Trimethoprim-Sulfamethoxazole

Kentaro SAKASHITA¹⁾, Maki MIYAMOTO¹⁾, Kengo MURATA¹⁾, Akihiko WADA¹⁾,
Mikio TAKAMORI¹⁾, Akira FUJITA¹⁾, Takahiro FUJIKAWA²⁾, Hiroyuki AMANO³⁾,
Shuuji HATAKEYAMA⁴⁾ and Atsushi AJISAWA⁵⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center,

²⁾ Department of Emergency Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center,

³⁾ Department of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University,

⁴⁾ Department of Infectious Disease, The University of Tokyo Hospital,

⁵⁾ Department of Infectious Disease, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center Komagome Hospital

Objective : HIV-infected patients are known to have an increased risk of rash by Trimethoprim-Sulfamethoxazole(TMP-SMX) as well as anti-tuberculosis drugs. We report a case of a toxic epidermal necrolysis(TEN) caused by TMP-SMX.

Case : A 60-year-old HIV-infected female diagnosed as pulmonary tuberculosis was admitted to our hospital. She had not taken antiretroviral therapy because her CD4 cell counts kept more than 350/ μ L. After being diagnosed pulmonary tuberculosis, her CD4 cell counts decreased rapidly. TMP-SMX was initiated for prophylaxis of opportunistic infection. She presented with rash seven days after initiating TMP-SMX. Although we tried desensitization of TMP-SMX, she developed more severe rash and became TEN. She got recovery from TEN by intravenous γ -globulin therapy. She also had rash by anti-tuberculosis drugs.

Discussion : HIV-infected patients tend to have rash caused by TMP-SMX. Desensitization was proved to be effective for continuing to take it. However, desensitization sometimes causes severe rash. The incidence of TEN caused by TMP-SMX in HIV-patients was higher than that of non-HIV infected- patients. HIV co-infection is a risk factor of severe rash with anti-tuberculosis drugs as well. When we see the tuberculosis patients with AIDS, we should be careful of selecting prophylactic drugs and anti-tuberculosis drugs to prevent severe rash.

Key words : TMP-SMX, desensitization therapy, TEN, severe adverse cutaneous reaction, anti-tuberculosis drugs