

原 著

抗 結 核 剤 の 副 作 用

— 出現時期と持続期間を中心に —

山 田 洋 ・ 安 岡 彰 ・ 笹 山 一 夫
 道 津 安 正 ・ 林 敏 明 ・ 河 野 茂
 山 口 恵 三 ・ 廣 田 正 毅 ・ 原 耕 平

長崎大学医学部第2内科

受付 平成2年1月9日

ADVERSE REACTIONS OF ANTITUBERCULOUS AGENTS,
ESPECIALLY ABOUT ITS ONSET AND DURATION

Hiroshi YAMADA *, Akira YASUOKA, Kazuo SASAYAMA,
 Yasumasa DOUTSU, Toshiaki HAYASHI, Shigeru KOHNO,
 Keizou YAMAGUCHI, Masaki HIROTA
 and Kohei HARA

(Received for publication January 9, 1990)

We examined the adverse reactions of the antituberculous agents in 225 hospitalized patients (150 : male, 75 : female, average age : 45.4 years old) and the results were summarized as follows : 1) The side effects were seen in 53 patients (23.6%), and the abnormal laboratory findings were observed in 94 patients (41.8%). 2) The incidence of adverse reactions in patients treated with three drugs (INH, RFP, EB) and four drugs (plus SM) were 45.9% and 82.4%, respectively. 3) Adverse reaction appeared within one month after starting treatment in 67.9% of eligible patients, and it disappeared within one month from its onset in 76.8% of patients. These results suggested the importance of careful clinical observation especially soon after starting antituberculous therapy.

Key words : Antituberculous agents, Adverse reaction, Onset, Duration

キーワード : 抗結核剤, 副作用, 出現時期, 持続期間

はじめに

肺結核の治療薬剤としてRFPが登場して以来、INH、RFPを主とする短期強化療法が導入され、現在では結核の化学療法の一般的治療法として広く行われている。

しかし、これらの薬剤は長期間投与されるため副作用の出現がよく知られているものの、一般臨床の場では見過ごされたり、軽視されたりすることも多い。

そこで、私たちは、当科に入院し治療を受けた肺結核患者225例に出現した副作用について、詳細な検討を加

* From the 2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine, 7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852 Japan.

えたので報告する。

方 法

I. 対象症例

昭和 50 年から昭和 63 年までの 14 年間における初回治療 194 例, 再治療 31 例, 計 225 例 (うち男性 150 例, 女性 75 例, 平均年齢 45.4 歳) を対象患者とした。

II. 対象とした副作用

以下に示すように, 自覚症状や臨床検査値異常の各項目に分けた。

1) 自覚症状 ① 皮膚症状: 皮膚科的に薬疹が疑われたもの, あるいは薬剤の投与経過において薬疹が強く疑われたもの, ② 消化器症状: 悪心, 嘔吐, 食欲不振など, ③ 末梢神経障害: 四肢のシビレ, 異常感など, ④ 第 8 脳神経症状: 難聴, 前庭機能障害など, ⑤ その他。

2) 臨床検査値異常 ① 白血球減少: $3,000/\text{mm}^3$ 以下, ② 血小板減少: $10 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下, ③ 好酸球増多: 白血球分画で 10% 以上, あるいは実数が $500/\text{mm}^3$ 以上, ④ 貧血: 男性では Hb 12 g/dl 以下, 女性では Hb 10 g/dl 以下, ⑤ 肝機能障害: GOT 40 KU 以上, GPT 35 KU 以上のいずれか一方を満たすもの, あるいは, すでに肝機能異常が存在しているものでは 2 倍以上の値を示したものの, ⑥ その他。

III. 検討項目

上記の各項目について, 以下の点に関して検討を加えた。なお, 原則として問診は毎日行い, 検血, 生化学検査は, 毎週あるいは隔週に行った。① 副作用の出現頻度と内訳, ② 副作用の出現時期: 臨床検査値異常については, 薬剤投与開始後, 最初に異常値が判明した時点とした。③ 副作用の持続期間: 最初に副作用が出現した時点より, 消失および正常化を確認した時点までの日数とした。しかし, 経過が十分追跡できなかった症例は除いたため, 本項目については, 症例数の比較的多い白血球減少, 好酸球増多, 肝障害, 消化器症状の 4 項目に限って検討した。④ 副作用出現時の対処と転帰, ⑤ 3 剤 (INH, RFP, EB) 投与群と 4 剤 (INH, RFP, EB, SM) 投与群の比較, ⑥ 70 歳以上群と 69 歳以下群との比較。

IV. 使用薬剤とその症例数

表 1 に示したように, INH, RFP, EB の 3 者の組合せが最も多く 146 例, 次いでこれに SM を加えた 4 者の 34 例であり, INH, RFP 2 者を含む組合せが全体の 87.6% を占めていた。各々の薬剤の投与量は原則として, INH 0.4 g, RFP 0.45 g, EB 1.0 g で, これらを朝食前 1 日 1 回投与とし, SM は 1 回 1.0 g を治療開始後 1 カ月は連日, 以後週 2 回の筋注としたが, 一部の高齢者, 低体重者は 3/4 程度に減量した。また, 治療期間は

表 1 使用薬剤と症例数

1) H + R + E : 146例	
2) H + R + E + S : 34例	H : I N H
3) H + R + S : 5例	R : R F P
4) H + R + O : 12例	E : E B
5) H + E + E V M : 4例	S : S M
6) H + R + P A S : 4例	O : O F L X
7) その他 : 20例	

9 カ月を原則としたが, 各症例に応じ増減され 12 カ月以上に及ぶ症例が一部にみられた。

結 果

1. 副作用の出現頻度と内訳

1) 自覚症状

全症例 225 例中, 何らかの副作用が出現した症例が 53 例 (23.6%) で, その中で副作用の出現が 1 件のみであったものが 48 例 (21.3%), 2 件であったものが 5 例 (2.2%) であった (表 2)。なお, 副作用の出現しなかったものは 172 例 (76.4%) であった。症状の内訳を見ると, 多いものから順に消化器症状 21 件 (36.2%), 皮膚症状 14 件 (24.1%), 第 8 脳神経症状 12 件 (20.7%), 末梢神経障害 7 件 (12.1%), その他 4 件 (6.9%) であった。

2) 臨床検査値異常

同様に何らかの検査値異常の出現を 94 例 (41.8%) に認め, 2 件, 3 件の合併は, それぞれ 19 例 (8.4%), 2 例 (0.9%) であった (表 3)。検査値異常の内訳は, 好酸球増多, 肝障害がともに 45 件 (38.5%) で最も多く, 次いで, 血小板減少 15 件 (12.8%), 白血球減少 6 件 (5.1%), 貧血 2 件 (1.7%), その他 4 件 (3.4%) であった。

2. 副作用の出現時期

図 1 には, 各副作用の出現時期を示した。左のカラム

表 2 副作用 (自覚症状)

	1 件	2 件	計
あり (23.6%)	48 例	5 例	53 例 (58 件)
なし (76.4%)			172 例
			225 例
自覚症状	消化器症状	21 件 (36.2%)	
58 件の内訳	皮膚症状	14 (24.1%)	
	第 8 脳神経症状	12 (20.7%)	
	末梢神経障害	7 (12.1%)	
	その他	4 (6.9%)	

表3 副作用（臨床検査値異常）

	1件	2件	3件	計
あり(41.8%)	73例	19例	2例	94例(117件)
なし(58.2%)				131例
				225例
臨床検査値異常 117件の内訳	肝機能障害	45件(38.5%)		
	好酸球増多	45 (38.5%)		
	血小板減少	15 (12.8%)		
	白血球減少	6 (5.1%)		
	貧血	2 (1.7%)		
	その他	4 (3.4%)		

ほど、より早期に出現したことを示し、グラフ上部の()内は平均出現日数を示している。図2には各副作用の中で、1カ月以内に出現する割合を示した。平均出現日数14.4日の消化器症状を筆頭に、好酸球増多(平均出現日数24.2日)、末梢神経障害(同26.7日)はより早期に、第8脳神経症状(同49.1日)、白血球減少(同47.2日)、血小板減少(同44.6日)はより後期に出現してくる傾向がうかがえた。各副作用別にみると、消化器症状は21例中12例(57.1%)が薬剤投与後1週間以内に出現し、今回検討した副作用の中で、最も早期に出現してくる傾向を認めた。また、好酸球増多は投与後2週間から1カ月でピークを示し、肝障害(平均出現日数31.5日)は投与後2週間から2カ月頃に多発して

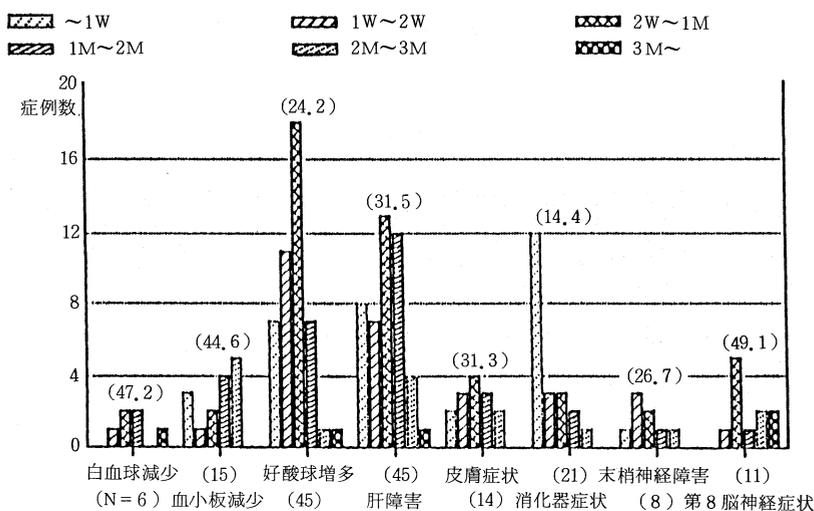


図1 副作用の出現日数

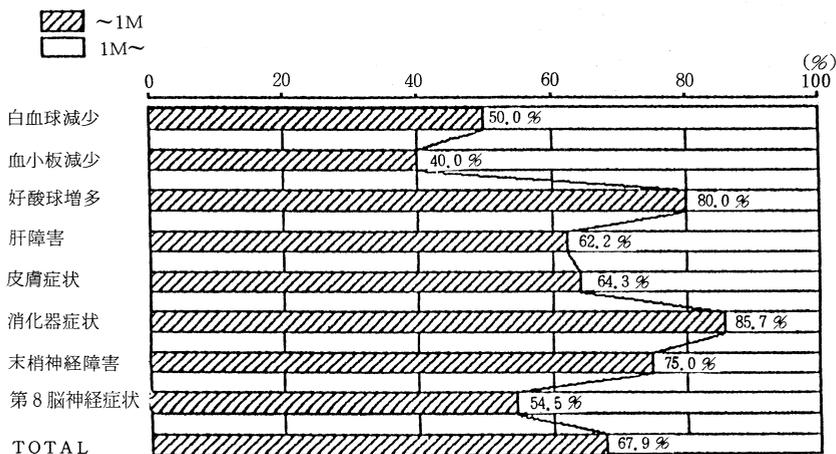


図2 各副作用の1カ月以内に出現する割合

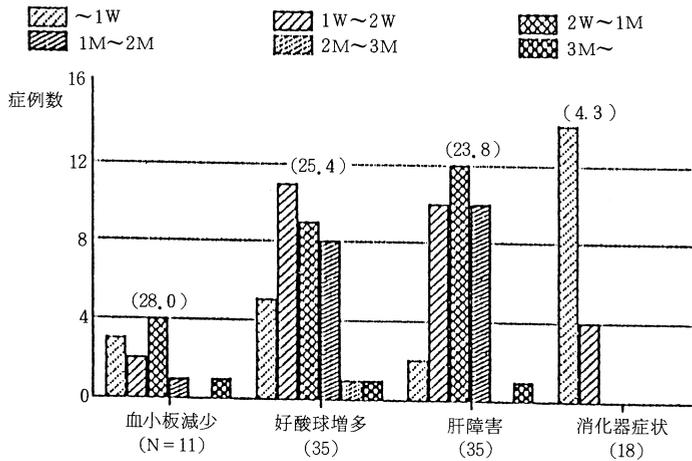


図3 副作用の持続日数

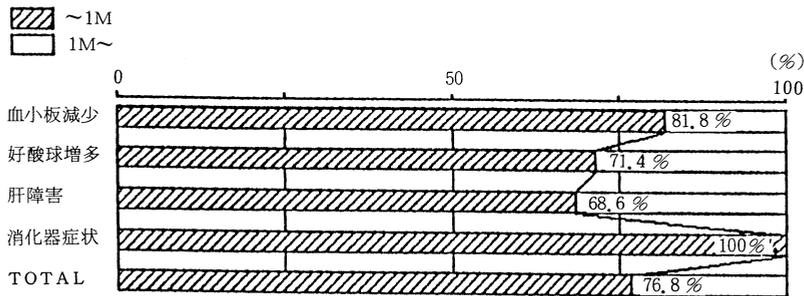


図4 各副作用の持続日数が1カ月以内である割合

いた。白血球減少，血小板減少，第8脳神経症状は一定の傾向を示さなかったが，平均出現日数は45日後後と似通っていた。また，各副作用の1カ月以内に出現する割合を見ると（図2），消化器症状と好酸球増多がともに80%以上と高率であり，それに対し，血小板減少は40%と低く，全体でみると，165件中112件（67.9%）が1カ月以内に出現していた。

3. 副作用の持続期間

図3には，副作用の持続日数について，左のカラムほど持続の短いものを示し，（ ）内には平均持続日数を示した。検討した4項目の中では，消化器症状が平均4.3日と著明に短く，血小板減少，好酸球増多，肝障害はいずれも平均25日後後で似通っていた。また，図4に示したように，副作用の持続日数が1カ月以内である割合は，消化器症状では100%，他の3項目では約70%を占め，全体では76.8%と，持続期間が1カ月以内である副作用が大部分を占めていた。

4. 3剤（INH, RFP, EB）投与群と4剤投与群

（INH, RFP, EB, SM）の比較

表4に示したように，3剤投与群では，自覚症状を18.7%，臨床検査値異常を28.1%に認め，これに対し，SMを加えた4剤投与群では，自覚症状を29.4%，臨床検査値異常を76.5%に認めた。副作用の内訳を見ると第8脳神経症状，末梢神経障害，好酸球増多，肝障害において，3剤投与群より，4剤投与群で高率に出現する傾向がうかがわれた。自覚症状，臨床検査値のうち1つでも何らかの異常が認められた頻度は，前者で45.9%，後者で82.4%と高率であった。SMが1剤加わることにより副作用出現の頻度が大きく上昇する傾向が認められた。

5. 70歳以上群と69歳以下群との比較

自覚症状，臨床検査値異常を併せた，70歳以上群（平均73.3歳，N=23）における副作用の出現率は34.8%であり，69歳以下群（平均年齢41.5歳，N=197）の57.9%に比し低い傾向を示した（表5）。なお，すでに過去において結核治療歴を有するものが，前者で34.8

表4 3剤使用群と4剤使用群の比較

	3剤(H+R+E) (n=146)	4剤(H+R+E+S) (n=34)
副作用あり	45.9%	82.4%
1) 自他覚症状		
皮膚症状	5.5%	5.9%
消化器症状	8.9	5.9
第8脳神経症状	3.4	14.7
末梢神経障害	2.7	5.9
その他	2.7	—
計	18.7%	29.4%
2) 検査値異常		
白血球減少	2.7%	2.9%
血小板減少	6.2	2.9
好酸球増多	13.0	44.1
貧血	—	5.9
肝障害	15.1	41.2
腎障害	—	5.9
その他	—	—
計	28.1%	76.5%

表5 70歳以上群と69歳以下群との比較

	70歳以上群 (n=23)	69歳以下群 (n=197)
副作用あり	34.8%	57.9%

表6 副作用出現時の対処

投与中止	14例(10.3%)
一時中止後再開	12例(8.8%)
投与継続	110例(80.9%)

能であったものが110例(80.9%)であった(表6)。このうちの、投与中止例の内訳を見ると(表7)、第8脳神経症状によるものが4例と最も多く、4例中3例が薬剤中止後も症状が持続し、軽快したのは1例のみであった。次いで、肝障害3例、皮膚症状2例などとなっており、肝障害の2例、末梢神経症状(四肢末端のしびれ)の1例は、副作用の持続傾向を認めた。全体でみても、14例中6例(42.9%)が、薬剤中止後も軽快せず持続する傾向を認めた。

考 察

結核の治療を成功させるためには、一般に6カ月から9カ月間程度の抗結核剤の長期投与が必要となるが、抗結核剤そのものが、比較的副作用が出現しやすい薬剤であるため、その把握と対策が臨床上大きな問題となる。今回、私たちの検討した副作用の出現頻度は、自他覚症

%, 後者では9.6%に認められた。

6. 副作用出現時の対処と転帰

副作用出現時の対処としては、全体でみると、まず、薬剤の投与を中止せざるをえなかったものが14例(10.3%), 一時中止により軽快、以後再投与可能となったものが12例(8.8%), 経過観察のまま投与継続が可

表7 投与中止例の内訳

症 例	中止理由	中止薬剤	転帰
1) 第8脳神経症状	平衡機能障害	S M	持 続
2) 第8脳神経症状	平衡機能障害	S M	持 続
3) 第8脳神経症状	平衡機能障害	S M	軽 快
4) 第8脳神経症状	高音性難聴	R F P, I N H, S M	持 続
5) 肝 障 害	G O T 389, G P T 172	R F P	軽 快
6) 肝 障 害	G O T 64, G P T 148	I N H	持 続
7) 肝 障 害	G O T 163, G P T 256	R F P	持 続
8) 皮 膚 症 状	両下肢発疹	P A S	軽 快
9) 皮 膚 症 状	全身性発疹	I N H	?
10) 末梢神経障害	四肢末端のしびれ	I N H	持 続
11) 白血球減少	2100/mm ³	R F P, I N H, S M	軽 快
12) 消化器症状	悪心、嘔吐	R F P	軽 快
13) 視機能障害	霧視、中心暗点	E B	?
14) 発 熱	再投与にて再発熱	E B	軽 快

状で23.6%、臨床検査値異常で41.8%であった。従来の報告をみると、全体で約15%¹⁾や41.5%²⁾であり、RFP使用群では8.5%³⁾、11.1%⁴⁾に出現し、主たるものは肝障害であった。また3剤(INH, RFP, EB)12カ月使用群では18.6%、18カ月使用群では22.8%に副作用が出現し⁵⁾、SMについては、SM, PAS, INHの初回治療で11.4%、再治療で6.6%で、その大部分が第8脳神経症状であった⁶⁾。また、EBについては、4%に視力障害⁷⁾、14%に中毒性視神経症⁸⁾が出現した。

これらの報告は薬剤別に特定の副作用について検討したものが多く、単純比較は困難であったが、今回私たちが検討した症例では、より高い副作用の出現頻度を示した。つまり、程度の軽いものを含めると、抗結核剤が投与されている患者ではかなりの割合で何らかの副作用が出現しており、実際の結核治療の場合にも、副作用の持続が短いために見逃されていることもあると考えられた。

今回副作用出現率が高かった要因としては、1)治療開始後、特に1カ月以内は頻回に検査を行ったこと、2)異常値を示した例の経過観察によって、他の経過の短い一過性の副作用が捕捉できたこと、3)自覚症状の問診がより詳細に行われた、などの点があげられた。

持続期間が短いものは、だいたいにおいて程度の軽いものが多く、継続投与にて軽快していくものがほとんどであった。したがってretrospectiveには問題にならないことが多かったが、これはあくまでも結果論で、今回の私たちの検討からは、副作用出現とその持続にはいくつかの特徴が認められた。すなわち、1)消化器症状や好酸球増多、末梢神経障害はより早期に、第8脳神経症状、白血球減少、血小板減少はより後期に出現する、2)持続期間の短いものが多い(特に消化器症状では平均4.3日)、3)全体でも約7割が1カ月以内出現してくる、などであった。したがって、これらの特徴を念頭において治療に当たることが、副作用の早期発見ならびに増悪防止に重要なことと思われた。

4剤(HRES)投与群と3剤(HRE)投与群の間の副作用出現頻度の比較では、後者の45.9%に比し、SM1剤が加わったのみの後者で82.4%と2倍近い増加を示したので、4剤投与時の適応には特に注意を要すると思われた。

次に、年齢との関係であるが、70歳以上群で34.8%、69歳以下群で57.9%と、むしろ高齢者群において低い傾向が認められた。この原因の1つとして、高齢者群には、過去に結核の治療歴を有するものが多く、これによりすでに減感作されている可能性が考えられたが、未だ症例数が少なく、今後の検討課題と思われた。

最後に、副作用出現時の対処としては、薬剤投与を中

止せざるをえなかった症例が10.3%あり、このうち42.9%の症例では、薬剤中止後も副作用の持続傾向を認め、第8脳神経症状出現例において高率であったことは、諸家の報告と同様である²⁾⁹⁾。

抗結核剤の副作用に関して、現在まで多くの報告がなされているが、副作用の出現と、持続につき、時間的観点から検討したものは少なく、実際の臨床において有用な知見と思われたので報告した。

結 語

- 1) 私たちが検討した現在通常の組合せで行われている抗結核剤治療の際の副作用の出現頻度は、自他覚症状で23.6%、臨床検査値異常で41.8%であった。
- 2) 薬剤投与後早期に出現し、かつ持続の短い副作用が多いので、投与後1カ月以内の副作用チェックが臨床的に重要と思われた。
- 3) 4剤(HRES)投与群における副作用出現頻度は、82.4%と3剤(HRE)投与群における45.9%に比し明らかに高値であった。
- 4) 69歳以下群における副作用の出現頻度は57.9%、70歳以上群においては34.8%であった。

文 献

- 1) 芳賀敏彦：抗結核剤の副作用，阿部正和他編，内科Mook, No.36, 140~147, 金原出版，東京，1987.
- 2) 尾仲章男：過敏症，結核，62(12)：672~675, 1987.
- 3) 国立療養所化学療法共同研究会：短期化学療法におけるPZAとEBの比較(第22次)，結核，59(11)：575~580, 1984.
- 4) 沓掛文子，村上 妙，佐々木ヨリ子他：RFPによる肝障害，結核，57(4)：257~261, 1982.
- 5) 国立療養所化学療法共同研究会：PZAを加えた初期強化短期化学療法，結核，61(7)：363~369, 1986.
- 6) 結核療法研究協議会：肺結核再治療におけるRifampicinの治療効果に関する第二次臨床研究，結核，47(12)：457~466, 1972.
- 7) 玉井嗣彦：抗結核剤の眼に及ぼす影響，眼科，24：895~943, 1982.
- 8) 朽久保哲夫，橋川真弓，大垣節子他：エタンブール中毒の眼科的副作用の統計的観察，臨床眼科，36(9)：1,071~1,078, 1982.
- 9) 村井和夫：第8脳神経障害，結核，62(12)：675~680, 1987.