

原 著

当科における抗結核薬の副作用の現状について

小 橋 吉 博

川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科

二 木 芳 人 ・ 川 根 博 司 ・ 松 島 敏 春

川崎医科大学呼吸器内科

ADVERSE REACTIONS OF ANTITUBERCULOUS AGENTS

Yoshihiro KOBASHI,

Yoshihito NIKI, Hiroshi KAWANE, Toshiharu MATSUSHIMA

We experienced adverse reactions to antituberculous agents in 17 patients (53%) out of 32 patients treated for tuberculosis and nontuberculous pulmonary mycobacteriosis.

Side effects were seen in 15 patients (47%), and abnormal laboratory findings were observed in 9 patients (28%). Most side effects mostly appeared within two weeks after the administration, and were of short duration. However, there were also side effects such as neurological symptoms, arthralgia, and general fatigue which appeared after one month and lasted for a long duration. These results suggest that careful observation for adverse reactions in antituberculous treatment is required. Finally, 11 patients with adverse reactions were successfully treated by changing antituberculous agents or readministration after temporary stop of the administration. Four patients improved even with continued use of agents causing side-effects. However, in the case of two patients who had to change antituberculous agents, adverse reactions to all antituberculous agents appeared and the treatment for tuberculosis and nontuberculous pulmonary mycobacteriosis had to be stopped.

Key words : Adverse reactions, Antituberculous agents, Side effects, Abnormal laboratory findings

キーワード : 副作用, 抗結核薬, 自他覚症状, 臨床検査値異常

緒 言

結核もしくは非定型抗酸菌症の患者に、RFP が投与

されるようになって以降、抗結核薬の副作用の出現頻度が増加してきているものの、一般臨床の場では見過ごされる場合が少なくない。今回私どもは、結核もしくは非

別刷り請求先:

小橋 吉博

川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科

〒700-8505 岡山市中山下2丁目1-80

* From the Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital, Nakasange 2-1-80, Okayama 700-8505 Japan.

(Received 16 Jan. 1998/ Accepted 2 Mar. 1998)

定型抗酸菌症の治療にINH, RFPを中心とした抗結核薬が投与された患者で、特に最近2年間に副作用のため、治療に苦慮した症例が極めて多いという印象を受けた。そこで、同期間に当科で経験した抗結核薬の副作用の現状を調査し、副作用に対する今後の対策を検討したので報告する。

対象と方法

対象は、平成7年4月から9年3月までに抗結核薬が少なくとも1カ月以上投与され、十分な経過観察が行えた肺結核23例、結核性胸膜炎3例、気管支結核1例、頸部リンパ節結核1例、脊椎カリエス1例、肺非定型抗酸菌症3例の計32例である。年齢は18~86歳(平均年齢55歳)、男性15例、女性17例であった。なお、排菌の状況は結核菌陽性が15例、非定型抗酸菌陽性は3例であった。また、肺結核23例の日本結核病学会分類病型はI型2例、II型6例、III型15例であり、病巣の拡がりは1が9例、2が12例、3が2例、病側は右側10例、左側7例、両側6例であった。

方法は、以下に示すように自他覚症状と臨床検査値異常に大きく分類して、各項目に関して検討した。

1. 自他覚症状

- ①全身症状(発熱, 全身倦怠感, 関節痛等)
- ②皮膚症状(発疹, 紅斑等)

- ③消化器症状(悪心, 嘔吐, 食欲不振, 腹痛等)
- ④神経症状(機能障害をきたすほどの四肢のしびれ感, 異常感覚等の末梢神経障害, 難聴, 前庭神経障害等の第8脳神経症状)

⑤その他

2. 臨床検査値異常

- ①肝機能障害(GOT: 40 IU/l, GPT: 35 IU/l以上のいずれか一方を満たすもの、もしくはすでに肝機能障害が存在する場合は前値の2倍以上の数値を示した場合)
- ②白血球減少(3000/ μ l以下)
- ③血小板減少(10×10^4 / μ l以下)
- ④好酸球増多(白血球分画で10%以上、あるいは実数が500/ μ l以上)
- ⑤貧血(Hb: 10g/dl以下)
- ⑥その他

原則として問診を毎日施行し、採血は1週毎に施行した。使用された抗結核薬の種類と内訳、副作用の出現頻度と内訳、出現時期、持続期間、出現後の転帰等に関して詳細に検討した。

結 果

結核もしくは非定型抗酸菌症に対して初回治療で使用した抗結核薬の種類と症例数は、INH + RFP + SM

表1 副作用(自他覚症状)の出現頻度

| | 1件 | 2件 | 3件 | 4件 | 計 |
|-----------------|---------|----|----|-----------|-----------|
| 有(46.9%) | 9例 | 4例 | 0例 | 2例 | 15例(25件) |
| 無(53.1%) | | | | | 17例 |
| | | | | | 32例 |
| 自他覚症状 25件の内訳 | 皮膚症状 | | | | 6件(24.0%) |
| | 発疹 | | | | 5 |
| | 紅斑 | | | | 1 |
| | 発熱 | | | | 5件(20.0%) |
| | 神経症状 | | | | 4件(16.0%) |
| | 末梢神経障害 | | | | 3 |
| | 第8脳神経障害 | | | | 1 |
| | 消化器症状 | | | | 3件(12.0%) |
| | 心窩部痛 | | | | 1 |
| | 嘔吐 | | | | 1 |
| 食欲不振 | | | | 1 | |
| 全身倦怠感 | | | | 3件(12.0%) | |
| 頸部リンパ節腫大 | | | | 2件(8.0%) | |
| 関節痛 | | | | 2件(8.0%) | |

表2 副作用（臨床検査値異常）の出現頻度

| | 1件 | 2件～ | 計 |
|-----------|----|-----|------------------|
| 有 (28.1%) | 9例 | 0例 | 9例 (9件) (投与中止5件) |
| 無 (71.9%) | | | 23例 |

| | | |
|------------------|--------|-------------|
| 臨床検査値異常 9件の内訳 | 肝機能障害 | 6件 (投与中止3件) |
| | 肝細胞障害型 | 4件 (投与中止2件) |
| | 胆汁うっ滞型 | 2件 (投与中止1件) |
| | 白血球減少 | 2件 (投与中止1件) |
| | 血小板減少 | 1件 (投与中止1件) |

表3 原因推定薬剤と副作用の種類（重複あり）

| 原因推定薬剤 | 副作用 | |
|-----------|----------|----|
| RFP (7例) | 肝機能障害 | 3件 |
| | 発熱 | 1 |
| | 皮膚症状 | 1 |
| | 全身倦怠感 | 1 |
| | 頸部リンパ節腫大 | 1 |
| | 消化器症状 | 1 |
| SM (4例) | 発熱 | 2件 |
| | 皮膚症状 | 2 |
| | 神経症状 | 1 |
| | 血小板減少 | 1 |
| INH (3例) | 発熱 | 1件 |
| | 関節痛 | 1 |
| | 神経症状 | 1 |
| EB (3例) | 発熱 | 1件 |
| | 全身倦怠感 | 1 |
| | 神経症状 | 1 |
| IHMS (1例) | 全身倦怠感 | 1件 |
| | 肝機能障害 | 1 |
| LVPX (1例) | 関節痛 | 1件 |
| SPFX (1例) | 皮膚症状 | 1件 |
| KM (1例) | 神経症状 | 1件 |

(ただし、原因の推定が困難な5例は表3の対象から除外した)

が25例と最も多く、次いでINH + RFP + EBが3例、INH + EB + SPFX、INH + EB + LVPX、INH + RFP、RFP + SPFXがそれぞれ1例ずつであった。

副作用は全体では32例中17例 (53%) に認められ、自覚症状が15例 (47%)、25件に対し、臨床検査値異常は9例 (28%)、9件であった。自覚症状および臨床検査値異常の内訳と出現件数をそれぞれ表1、2に示した。自覚症状の重複は4例で各2件を、また2例で各

4件を認めたため、件数としては25件を数えた。内訳は、皮膚症状6件 (発疹5件、紅斑1件)、発熱5件、神経症状4件 (末梢神経障害3件、第8脳神経障害1件)、消化器症状3件 (心窩部痛1件、嘔吐1件、食欲不振1件)、全身倦怠感3件、頸部リンパ節腫大2件、関節痛2件であった。また臨床検査値異常の内訳は、肝機能障害6件 (肝細胞障害型4件、胆汁うっ滞型2件)、白血球減少2件、血小板減少1件で、好酸球増多は1例のみ

れなかった。

DLST (Drug lymphocyte stimulation test) の結果もしくは臨床経過からみて副作用の原因薬剤と考えられた抗結核薬と副作用の種類を表3に示した(ただし原因がどの抗結核薬に起因するか推定が困難な症例は除外したため、表3の原因推定薬剤と副作用の症例数は異なる)。原因推定薬剤では、RFPが7例と最も多く、中では肝機能障害が3例に認められた。次いで、SM4例、INH3例、EB3例の順に多くみられた。

また、副作用が出現した17例中12例に施行されたDLSTの結果ではうち6例で陽性が得られ、内訳はSMが3例(発熱および発疹1例、発疹および血小板減少1例、発熱1例)、RFPが2例(発熱および頸部リンパ節腫大1例、肝機能障害1例)、INHが1例(発熱1例)であった。

副作用の出現時期を項目別に図1に示した。皮膚症状、発熱、消化器症状は大半の症例が2週以内と早期に出現していたが、神経症状、頸部リンパ節腫大、関節痛はいずれも投与2週以降に出現していた。一方、臨床検査値異常はいずれも投与2週以降に出現し、特に肝機能障害は投与1~2カ月後に出現する症例が多くみられた。また、頸部リンパ節腫大をきたした2例は、うち1例が発

熱を伴っていた。副作用の持続日数は図2に示したが、発熱、消化器症状、頸部リンパ節腫大はいずれも出現1週以内で消失していたものの、神経症状、全身倦怠感、関節痛は1カ月以上の長期間持続する症例が認められた。臨床検査値異常は、肝機能障害が長期間にみられたのに対し、白血球減少は1週以内に正常化していた。

副作用出現後の経過(図3)は、副作用が出現した17例中13例(76%)で抗結核薬投与を中止せざるをえなかったが、副作用が出現してもそのまま継続投与して改善した症例が4例みられた。投与中止した13例は、うち12例は自然軽快したが、1例のみ末梢神経障害が半年以上持続した。12例中7例は他の抗結核薬に変更し、うち5例は25mgから3日毎に漸増して2~3週間で通常量に到達する減感作療法を行って全例成功したが、2例はニューキノロン薬、KM内服を含めた多種の抗結核薬に対してもアレルギー反応を示したため、抗結核薬を使用せず経過観察しているが、現時点では増悪はみられていない。

考 察

肺結核に対する治療にRFPが導入されて以降、抗結核薬は従来の抗菌薬に比して副作用の発現率が高いが、少なくとも6~9カ月間投与しないと有効性が期待でき

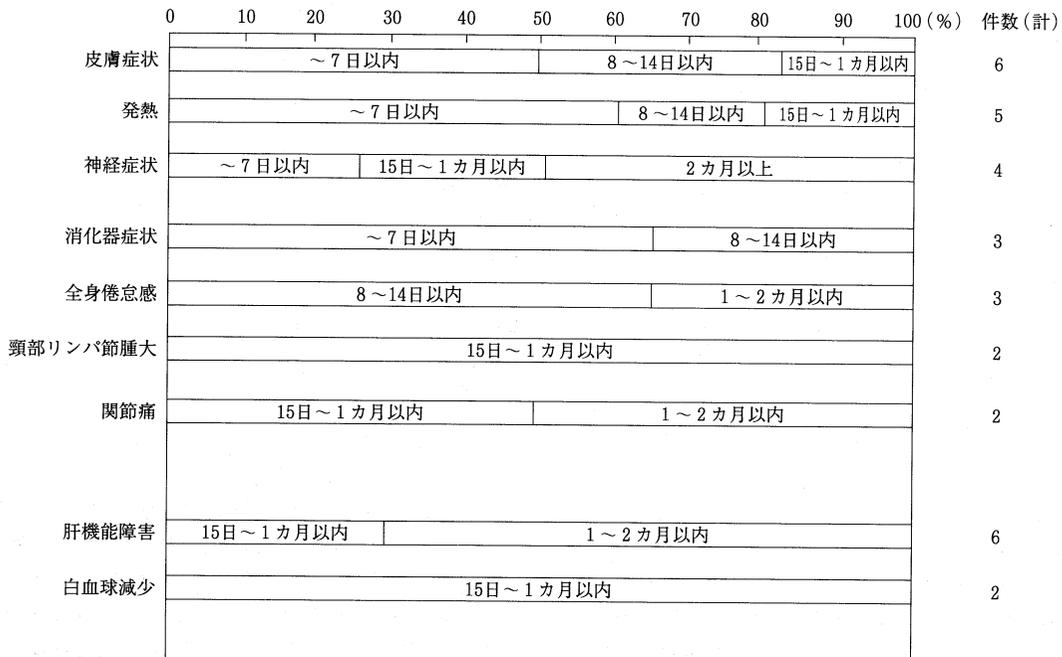


図1 副作用の出現時期の分布

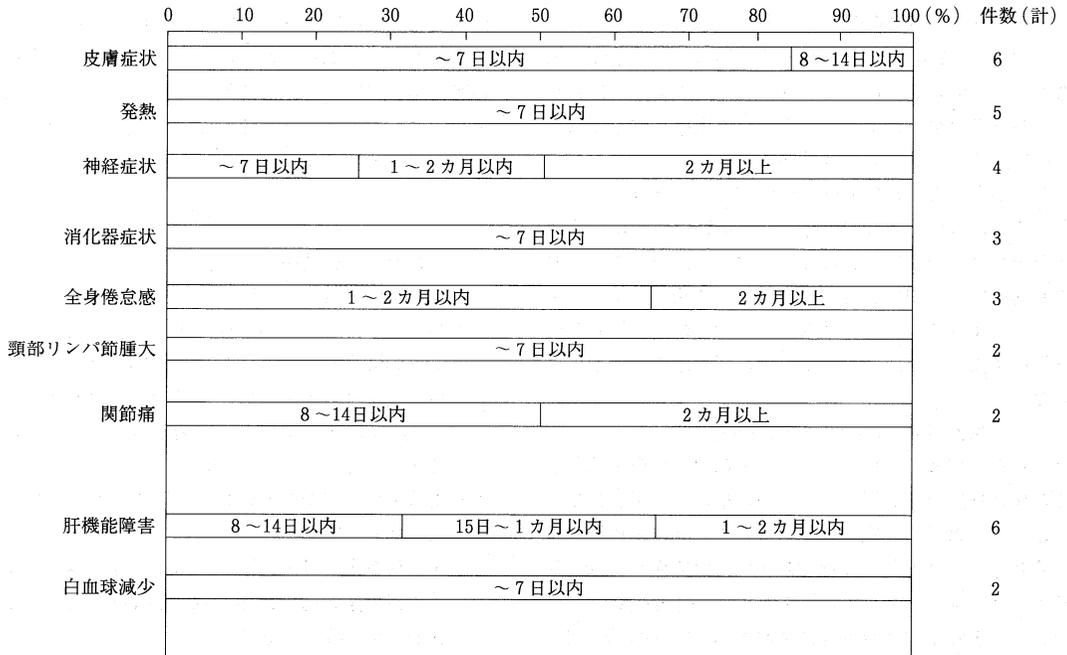


図2 副作用の持続日数の分布

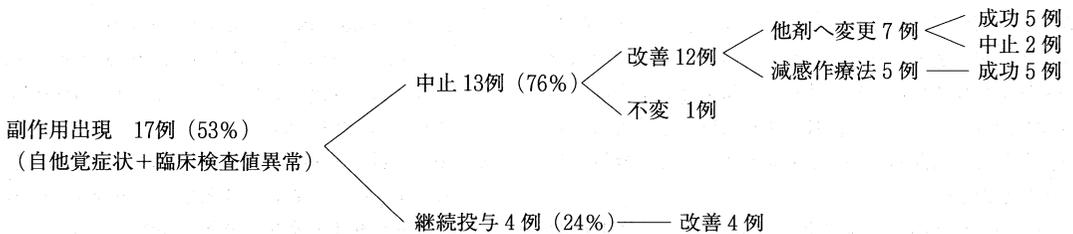


図3 副作用出現後の経過

ないことから、抗結核薬の副作用の現状と対策は臨床上重要になる。

今回私どもが過去2年間に経験した抗結核薬による副作用の発現頻度は、全体で53%と高く、内訳を見ると自他覚症状は47%に対し、臨床検査値異常は28%と、特に自他覚症状が高率に認められた。従来の薬剤別の報告では、RFP使用群が8.5%¹⁾、11.1%²⁾で、主たるものは肝機能障害、SM使用群では初回治療が11.4%、再治療で6.6%あり、その大部分は第8脳神経症状³⁾、EB使用群では4%で視力障害⁴⁾、14%で中毒性視神経症⁵⁾と述べられている。しかし、1990年に山田らがINH + RFP + EB、INH + RFP + EB + SMの3剤もしくは4剤での抗結核薬併用療法による副作用の報告⁶⁾で

は、自他覚症状が23.6%、臨床検査値異常が41.8%と、特に臨床検査値異常はかなり高率で、私どもの報告と同様に高い発現率を呈していた。

この要因として、①自他覚症状を問診にて詳細に行ったこと、②臨床検査値異常は毎週肝機能を主として定期的に検査したこと、③複数の抗結核薬併用による薬剤間相互作用などが考えられる。③に関しては、以前からいわれているINH + RFPの併用が大きく影響していると考えられる。臨床検査値異常の肝機能障害に関してのみでも、RFPによりミトコンドリアの薬剤代謝酵素が誘導・賦活化され、肝障害性のあるINHの代謝産物が増加するという説⁷⁾、RFPの代謝機構は極めて複雑で⁸⁾、薬剤性肝障害時に高率に認められる胆汁うっ滞

にリンホカインが関与しているという説⁹⁾、INH + RFPによって障害された結核菌の菌体成分が肝機能障害の発生に影響しているという説¹⁰⁾等が報告されており、多剤併用療法による副作用の発現機序に関しては単純には説明できない点が多数あると思われる。

今回の私どもの検討では、原因推定薬剤と副作用との因果関係について表3に示したが、原則としては副作用が出現した時期に使用されており、DLSTが陽性であった薬剤は同薬剤が原因とし、多剤併用療法時には投薬をいったんすべて中止後、単剤もしくは他の抗結核薬との併用療法後に同じ副作用が出現した際に原因薬剤と推定した。

また、副作用の出現時期および持続日数についても検討したが、特徴的所見として、①薬剤熱、皮膚症状、消化器症状は大半の症例が2週以内と早期に出現し、投与中止後は1週以内と短期間で消失した、②末梢神経障害や第8脳神経障害といった神経症状、関節痛などは投与開始2週以降に出現し、1カ月以上の長期間におよび持続した、③臨床検査値異常は9件すべて投与開始3週以降に出現し、特に肝機能障害は投与中止後も正常化するまでに長期間を要した、といった点が認められた。

なお副作用の中で、強い自発痛を伴う頸部リンパ節腫大が、2例で発現したため項目にとりあげたが、抗結核薬による副作用としてリンパ節腫大は、私どもが文献上調べた限り認められず、これら2例は肺結核の症例で抗結核薬治療開始後の初期悪化の一所見として出現した可能性が否定できないが、投与中止後直ちに消失しており、薬剤との因果関係が否定できなかったため登録することとした。

副作用出現後の対処は図3に示したが、17例中13例(76%)と多くの症例で副作用もしくは臨床検査値異常が強度であったため、一時投与中止せざるをえず、副作用が出現しても継続投与し改善がえられたのは4例に過ぎなかった。投与中止した13例中12例は自然軽快したものの、末梢神経障害をきたした1例は半年以上経過しても残存しており、これは神経症状が最も長期にわたって持続したという諸家の報告⁶⁾と同じであった。

抗結核薬による致命的副作用は今回の私どもの検討でも1例もなかったが、副作用の出現時期と持続時間には

自他覚症状と臨床検査値異常により特徴的所見もみられることから、自他覚症状は毎日詳細な問診で、また臨床検査値異常に関しては1週毎には少なくとも肝機能障害を中心としてチェックしていくことが、実際の臨床の場合において重要であると考えられた。

文 献

- 1) 芳賀敏彦：抗結核薬の副作用，「内科 Mook」No.36，金原出版，東京，1987，140-147.
- 2) 沓掛文子，村上 妙，佐々木ヨリ子，他：RFPによる肝障害．結核．1982；57：257-261.
- 3) 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．1972；47：457-466.
- 4) 玉井嗣彦：抗結核薬の眼に及ぼす影響．眼科．1982；24：895-943.
- 5) 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．1982；36：1071-1078.
- 6) 山田 洋，安岡 彰，笹山一夫，他：抗結核薬の副作用—出現時期と持続期間を中心に—．結核．1990；65：563-568.
- 7) Pessayre D：Isoniazide-rifampicin fluminate hepatitis. A possible consequence of the enhancement of isoniazide hepatotoxicity by enzyme induction. Gastroenterol. 1977；72：284-292.
- 8) 中川英雄：Rifampicin の人体内代謝（第二報），Rifampicin 代謝の初期変化，glucon idation 及び胃液内酵素的変化．結核．1987；62：527-534.
- 9) 溝口靖紘：薬物アレルギー性胆汁うっ滞患者の血清中に認められた胆汁うっ滞因子について．肝臓．1981；22：38-46.
- 10) Tsagaropoulou SH：Hepatotoxic reactions in children with severe tuberculosis treated with isoniazid-rifampin. Pediatric Infect Dis. 1985；4：270-278.
- 11) 村井和夫：第8脳神経障害．結核．1987；62：675-680.