

原 著

抗結核薬に対する減感作療法について  
—ガイドラインに沿った治療成績—

<sup>1</sup>小橋 吉博    <sup>1</sup>沖本 二郎    <sup>2</sup>松島 敏春    <sup>3</sup>阿部 聖裕  
<sup>3</sup>西村 一孝    <sup>4</sup>宍戸 眞司    <sup>5</sup>河原 伸    <sup>6</sup>重藤えり子  
<sup>7</sup>竹山 博泰    <sup>8</sup>倉岡 敏彦

<sup>1</sup>川崎医科大学附属川崎病院呼吸器内科, <sup>2</sup>川崎医科大学呼吸器内科,  
<sup>3</sup>国立療養所愛媛病院呼吸器内科, <sup>4</sup>国立療養所松江病院呼吸器科,  
<sup>5</sup>国立療養所南岡山病院内科, <sup>6</sup>国立療養所広島病院呼吸器科,  
<sup>7</sup>国立療養所山陽病院内科, <sup>8</sup>共済吉島病院内科

DESENSITIZATION THERAPY FOR ALLERGIC REACTIONS OF  
ANTITUBERCULOUS DRUGS

—Evaluation of Desensitization Therapy According to the Guideline of  
the Japanese Society for Tuberculosis—

<sup>1</sup>\*Yoshihiro KOBASHI, <sup>1</sup>Niro OKIMOTO, <sup>2</sup>Toshiharu MATSUSHIMA,  
<sup>3</sup>Takahiro ABE, <sup>3</sup>Kazutaka NISHIMURA, <sup>4</sup>Shinji SHISHIDO, <sup>5</sup>Shin KAWAHARA,  
<sup>6</sup>Eriko SHIGETO, <sup>7</sup>Hiroyasu TAKEYAMA, and <sup>8</sup>Toshihiko KURAOKA

<sup>1</sup>\* *Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School  
Kawasaki Hospital,* <sup>2</sup> *Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki  
Medical School,* <sup>3</sup> *Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, National Ehime  
Hospital,* <sup>4</sup> *Department of Respiratory Diseases, National Matsue Hospital,* <sup>5</sup> *Department of  
Medicine, National Minami-Okayama Hospital,* <sup>6</sup> *Department of Respiratory Diseases,  
National Hiroshima Hospital,* <sup>7</sup> *Department of Medicine, National Sanyo Hospital,*  
<sup>8</sup> *Department of Medicine, Yoshijima Hospital*

We prospectively evaluated the effectiveness of desensitization therapy for cases showing side-effects to antituberculous drugs (Isoniazid and Rifampicin) according to the guideline proposed by the Treatment Committee of the Japanese Society for Tuberculosis. Nineteen patients (23-88 years old, male 9, female 10) who had experienced adverse effects after receiving antituberculous drugs and underwent desensitization therapy between August 1998 and March 2000 were studied. Underlying diseases were 14 cases of pulmonary tuberculosis, 2 cases of cervical tuberculous lymphadenitis, 1 case of pulmonary atypical mycobacteriosis, 1 case of pulmonary tuberculosis and tuberculous pleuritis, 1 case of pulmonary tuberculosis and tuberculous lymphadenitis. The regimens of treatment for tuberculosis were INH+RFP+EB in 8 cases, INH+RFP+EB+PZA in 7 cases, INH+RFP+SM in

\*〒700-8505 岡山県岡山市中山下2-1-80

\* 2-1-80, Nakasange, Okayama-shi, Okayama 700-8505  
Japan.

(Received 22 Jun. 2000 / Accepted 25 Sep. 2000)

2 cases, INH+RFP+SM+PZA in 1 case, and INH+RFP in 1 case. Adverse reactions were 8 cases of eruption, 7 cases of drug fever, 3 cases of drug fever and eruption, and 1 case of drug fever and cervical lymphadenopathy. The causative drugs suggested from DLST or the clinical course were RFP in 17 cases and INH in 8 cases. The clinical effect of desensitization therapy for these antituberculous drugs was good in 14 out of the 17 cases (82%) for RFP, and in 6 out of 8 cases (75%) for INH.

The effectiveness rate of the present desensitization therapy according to the guideline of the Japanese Society for Tuberculosis was almost equal to that of previous desensitization therapy, and the clinical results were almost same in present and previous studies despite the different methods of administration of the antituberculous drugs.

**Key words:** Antituberculous drugs, Desensitization therapy, Protocol, Effectiveness

**キーワード:** 抗結核薬, 減感作療法, プロトコル, 有用性

### はじめに

前回私達は、結核に対する治療で中心となる Isoniazid (INH) や Rifampicin (RFP) が副作用のため投与中止せざるをえなかった症例に対し、複数の結核専門施設で一定の基準はなく独自に施行された減感作療法の成績を retrospective にまとめて、その治療成績を報告した<sup>1)</sup>。今回は、1997年に日本結核病学会治療委員会が試案した抗結核薬の減感作療法のガイドライン<sup>2)</sup>に沿って、多施設で prospective に施行した治療成績、また前回のガイドラインに沿わず施行した治療成績との比較検討も併せ行ったので報告する。

### 対象と方法

対象は、1998年8月から2000年3月までに中国四国抗酸菌症研究会に所属する複数の結核専門施設において、1997年に日本結核病学会治療委員会が提唱した INH および RFP に対する減感作療法のガイドライン<sup>2)</sup>に沿った治療が施行された19例とした。方法は、前回と同様に参加施設に対してアンケート形式により、これらの症

例の年齢、性別、既往歴(薬剤アレルギー歴も含む)、対象疾患名、初回の抗結核療法、副作用の種類および出現時期、原因推定薬剤(DLSTの結果もしくは臨床経過から主治医が決定)、減感作療法の開始時期、減感作療法による副作用の種類および出現時期、転帰に関して検討した。なお、INHとRFPの両者が原因薬剤と考えられた6症例に対しては、INH、RFPの順に1週以内の短期間に連続してガイドラインに沿った治療を行い、それぞれの抗結核薬に対して各項目別に検討した。

### 結果

抗結核薬に対して減感作療法を施行した19例の年齢は23~88歳(平均58.2歳)、性別は男性9例に対し、女性10例、薬剤アレルギー歴は3例(15.8%)にみられていた。対象疾患の内訳は、肺結核14例、頸部リンパ節結核2例、肺非定型抗酸菌症1例、肺結核・結核性胸膜炎1例、肺結核・結核性リンパ節炎1例であった。

減感作療法施行例19例の初回の抗結核療法および出現した副作用の内訳を Table 1 に示した。治療法は、INH+RFP+EB 8例、INH+RFP+EB+PZA 7例、

**Table 1** First antituberculous treatments and adverse effects for the cases which performed desensitization therapy (19 cases)

First antituberculous treatment		Adverse effect	
INH+RFP+EB	8 (cases)	Eruption	8 (cases)
INH+RFP+EB+PZA	7	Fever	7
INH+RFP+SM	2	Fever+Eruption	3
INH+RFP+SM+PZA	1	Fever+Cervical lymphadenopathy	1
INH+RFP	1		

INH+RFP+SM 2例, INH+RFP+SM+PZA 1例, INH+RFP 1例に投与され, 副作用は発疹8例, 発熱7例, 発熱・発疹3例, 発熱・頸部リンパ節腫脹1例であった。

減感作療法施行例19例の原因推定薬剤と副作用の相互関係を Table 2 に示した。RFP が原因薬剤と推定された症例は17例あり, その根拠は DLST 陽性9例, 臨床経過中において RFP の関与が強く疑われたのが8例であった。17例の副作用の内訳は発疹のみが8例と最も多く, 次いで発熱のみ6例, 発熱・発疹3例であった。

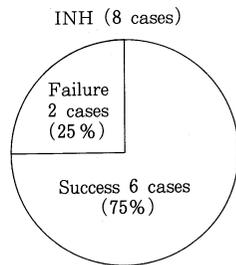
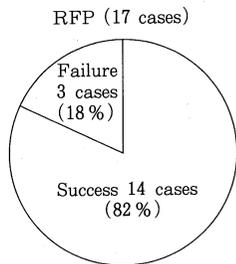
一方, INH が原因薬剤と推定された症例は8例あり, その根拠は DLST 陽性4例, 臨床経過中に INH の関与が強く疑われたのが4例であった。8例の副作用の内訳は発疹3例, 発熱・発疹2例, 発熱2例, 発熱・頸部リンパ節腫脹1例であった。

減感作療法の治療成績を今回の19例と前回の28例(29回)とを合わせ Fig. に示した。今回の検討では, RFP は17例にガイドラインに沿った減感作療法が施行され, 成功14例, 失敗3例, 成功率82%, INH は8例に施行され, 成功6例, 失敗2例で成功率は75%であっ

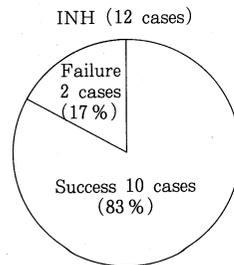
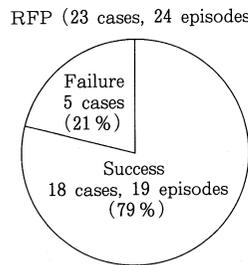
**Table 2** The causative drugs suggested from DLST or clinical course and adverse effects for the cases which performed desensitization therapy (19 cases)

Causative drugs suggested (from DLST or clinical course)	Adverse effect		
RFP	17 cases	Eruption	8 (cases)
		Fever	6
		Fever+Eruption	3
INH	8 cases	Eruption	3 (cases)
		Fever+Eruption	2
		Fever	2
		Fever+Cervical lymphadenopathy	1

Prospective study (19 cases)



Retrospective study (28 cases, 29 episodes)



**Fig.** Clinical effect of desensitization therapy for antituberculous drugs

Table 3 Failure cases of desensitization therapy for RFP (3 cases)

Case	Age Sex	History of drug allergy	Clinical diagnosis	First treatment	Adverse effect	Appearing period of adverse effect	Initiation period of desensitization therapy	Adverse effect due to desensitization therapy	Appearing period of adverse effect due to desensitization therapy	Follow up
1	75 F	(-)	Pulmonary tuberculosis	INH RFP EB	Fever + Eruption	1 day after first treatment	30 days after adverse effect	Fever + Eruption	15 days after treatment	Stopped, INH+EB Continued
2	88 F	(-)	Pulmonary atypical mycobacteriosis	INH RFP EB	Eruption	5 days after first treatment	5 days after adverse effect	Eruption	13 days after treatment	Stopped, Change to LVFX
3	75 F	(-)	Pulmonary tuberculosis	INH RFP	Fever	7 days after first treatment	21 days after adverse effect	Fever	9 days after treatment	Stopped, INH+EB Continued

Table 4 Failure cases of desensitization therapy for INH (2 cases)

Case	Age Sex	History of drug allergy	Clinical diagnosis	First treatment	Adverse effect	Appearing period of adverse effect	Initiation period of desensitization therapy	Adverse effect due to desensitization therapy	Appearing period of adverse effect due to desensitization therapy	Follow up
1	52 F	PIPC NSAID ](+)	Pulmonary tuberculosis + Tuberculous pleuritis	INH RFP EB PZA	Eruption	2 days after first treatment	10 days after adverse effect	Eruption	3 days after treatment	Stopped, Second desensiti- zation therapy, Failure
2	38 F	(-)	Pulmonary tuberculosis	INH RFP EB PZA	Fever + Eruption	7 days after first treatment	14 days after adverse effect	Eruption	12 days after treatment	Stopped, RFP+EB Continued

た。一方、前回の28例(29回)の減感作療法ではRFPが23例(24回)で成功18例(19回)、失敗5例、成功率79%に対し、INHは12例で成功10例、失敗2例、成功率83%であった。

RFPの減感作療法で失敗した3例の臨床所見をTable 3に示した。年齢は3例ともに高齢者で、薬剤アレルギー歴のある症例は1例もなかった。治療法は、INH+RFP+EB 2例、INH+RFP 1例で、副作用は発熱、発疹、発熱+発疹がそれぞれ1例ずつであった。減感作療法の開始時期は副作用が完全に正常化してから開始したため、5~30日(平均18.7日)と症例により異なっていた。減感作療法による副作用は全例初回治療時と同じで、出現時期は9~15日後(平均12.3日)と、初回治療時の副作用出現時期よりも日数が経過してから出現していた。転帰は、3例ともに中止して他剤のみで治療したが、いずれも原疾患の増悪は認められなかった。

INHの減感作療法で失敗した2例の臨床所見をTable 4に示した。高齢者はなく、薬剤アレルギー歴は1例でみられた。治療法は、2例ともINH+RFP+EB+PZAの併用療法が施行され、副作用は発疹と発熱・発疹であった。減感作療法の開始時期は10、14日後で、減感作療法による副作用はいずれも発疹であった。減感作療法による副作用出現時期は治療開始3、12日後と初回治療時の副作用出現時期よりも日数が経過して出現していた。転帰は、1例で再度減感作療法を施行したが失敗、1例は他の抗結核薬のみで治療を継続し、原疾患の増悪はみられなかった。

最後に、Table 5にRFPとINHのガイドラインに沿った減感作療法の成功例と失敗例とで減感作療法の開始時期および減感作療法による副作用の出現時期を比較検討したが、症例数は少ないものの失敗例で副作用出現後の減感作療法の開始時期が短期間である傾向がみられた。

## 考 察

前回私達は、複数の結核専門施設にアンケートを依頼して、過去に独自の投与方法で施行したINH、RFPに対する減感作療法の治療成績をまとめたが、INH、RFPともに初回投与量、増量のしかた、最終投与量が大幅に異なっていたにもかかわらず、RFPは79%の成功率、INHは83%の成功率と良好な成績がえられ、報告した<sup>1)</sup>。そこで、今回は1997年に日本結核病学会治療委員会が提唱した減感作療法のガイドライン<sup>2)</sup>に沿った投与方法に統一して、前回と同じ参加施設においてINH、RFPの減感作療法をprospectiveに行い、治療成績に違いがみられないかどうか検討した。なお、日本結核病学会治療委員会によるアンケート結果では、対象とした副作用が発熱と発疹といったアレルギー性機序によるものだけに限定されていたため、今回の検討では肝機能障害といったtoxic effectが考えられる症例は対象から除外した。

その結果、減感作療法のガイドラインに沿った投与方法でもRFP 82%、INH 75%と前回の無作為投与方法による有効率とほぼ同等の良好な成績であった。症例数は少ないが、失敗例の原因を検討してみたところ、高齢、薬剤アレルギー歴の有無といった背景因子の関与はみられなかったが、副作用の種類および出現時期、減感作療法の開始時期、減感作療法による副作用の種類および出現時期において、減感作療法の開始時期のみが副作用が正常化して1カ月程度の長い期間をあけてから開始したほうが成功率が高率であった。アレルギー反応をきたす閾値も個々の対象患者によって異なるため、投与開始量に関しても難しいと思われる。しかし、前回と今回の検討をとおして減感作療法のガイドラインではRFP、INHともに25mgからの開始で3日ごとに漸増する投与方法を推奨しているが、前回の検討でも初回投与量を1mg/日から開始した症例や1週おきに漸増していく投与方法で

Table 5 Initiation period of desensitization therapy and appearing period of adverse effect due to desensitization therapy

		Initiation period of desensitization therapy	Appearing period of adverse effect due to desensitization therapy
RFP	Success	28.5 days (n=14)	16.8 days (n=14)
	Failure	23.0 days (n= 3)	12.3 days (n= 3)
INH	Success	26.0 days (n= 6)	16.0 days (n= 6)
	Failure	12.0 days (n= 2)	7.5 days (n= 2)

成功していることから、1カ月以上にわたる副作用の改善がえられる期間をおいてから、2回目には1~10mg/日の微量で開始し、1週程度の長い間隔で漸増していく、少し緩やかな減感作療法を試みても必要があると思われる。

また、原因薬剤の推定に関しては、日本結核病学会治療委員会の試案では可能なかぎり、リンパ球刺激試験(DLST)や白血球遊走阻止試験(LMIT)を行い、原因薬剤を同定してから減感作療法を施行すると述べている。しかし、今回の検討ではRFPは17例中9例(53%)、INHは8例中4例(50%)といずれも単剤のみにそれぞれ約半数がDLST陽性で、他は陰性であったが、臨床経過から抗結核薬が原因薬剤と強く疑われた症例ばかりであった。その理由として、DLSTはⅣ型アレルギー反応のみを証明する検査法であり、他にⅢ型反応も薬剤アレルギーに関与するといわれており<sup>3)</sup>、今回の検討ではⅢ型(Arthus型)の皮膚反応であるパッチテストは施行していなかったこと、さらにたとえ原因薬剤であってもDLSTの陽性率は、文献でも40%程度<sup>4)</sup>と報告されていることから、DLSTのみでは原因薬剤の同定は容易ではない。また、DLST陽性例と陰性例で減感作療法の成功率に違いがないか比較したが、失敗例のRFP3例、INH2例のなかにDLST陽性例がそれぞれ1例ずつ入っており、こうしたことから原因薬剤の推定にはDLSTのみでなく、臨床経過からの主治医の判断を考慮に入れた。

近年、RFPよりも強力な抗結核菌活性を有した新たなリファマイシン誘導体薬剤(Rifapentine, KRM-1648)<sup>5)6)</sup>の開発、新規キノロン剤(DU-6859a, gatifloxacin, CS-940)が交差耐性を示さない抗結核作用を有する薬剤として有用性が唱えられてきている<sup>7)8)</sup>。しかし、いまだ実用化にはいたっていないことから、結

核治療においてINH、RFPの投与は不可欠であり、治療中の副作用出現により、投与中止せざるをえないことも多くみられることから、日本結核病学会治療委員会が提唱した減感作療法のガイドラインのみにとられず、より緩やかな漸増法も考慮しながら、慎重な抗結核薬の減感作療法を試みる事が重要と考えられた。

## 文 献

- 1) 小橋吉博, 沖本二郎, 松島敏春, 他: 抗結核薬に対する減感作療法について. 結核. 2000; 75: 521-526.
- 2) 日本結核病学会治療委員会: 抗結核薬の減感作療法に関する提言. 結核. 1997; 72: 697-700.
- 3) 近藤有好: 薬剤による肺障害. 結核. 1999; 74: 33-41.
- 4) 鈴木幹三, 足立 暁, 松浦 徹, 他: 薬剤性肺臓炎12例の臨床的検討. 日胸疾会誌. 1991; 29: 698-702.
- 5) Hirata T, Saito H, Tomioka H, et al.: *In vitro* and *in vivo* activities of the benzoxazinorifamycin KRM-1648 against *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39: 2295-2303.
- 6) 日高隆義: Rifamycin 誘導体薬剤開発の現状と展望. 結核. 1999; 74: 53-61.
- 7) Renau TE: Structure-activity relationships of quinolone agents against mycobacteria: effect of structural modifications at the 8 position. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 2363-2368.
- 8) 難波憲司: キノロン剤の開発状況. 結核. 1999; 74: 47-52.