

原 著

抗結核薬に対する減感作療法について

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

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

DESENSITIZATION THERAPY FOR ANTITUBERCULOUS DRUGS

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

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

We retrospectively evaluated the effectiveness of desensitization therapy for antituberculous drugs (Rifampicin and Isoniazid) in 28 cases (29 episodes) with adverse reactions to these drugs. Desensitization therapy for RFP was performed in 23 cases (24 episodes) with administration of a first dose of 1-150 mg and a final dose of 300-450 mg for 1-29 days. The success rate of this therapy was 79% (19 of 24 episodes). Desensitization therapy for INH was performed in 12 cases with administration of a first dose of 2.5-100 mg and a final dose of 200-400 mg for 3-25 days. The success rate of this therapy was 83% (10 of 12 cases).

Based on a comparative study of cases between successful and unsuccessful desensitization to RFP and INH it was concluded that there were no significant differences with regard to allergic history, adverse effects and their periods of appearance, the first dose and final dose of administration and the interval of administration, starting periods of the desensitization therapy and the periods of appearance of adverse effects due to this therapy. We evaluated desensitization therapy for two antituberculous drugs (RFP and INH) for tuberculous patients for whom the use of such drugs was restricted because of

*〒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 20 Apr. 2000/Accepted 31 May 2000)

adverse effects, and we found it is a useful treatment, showing a high rate of success (80%).

Key words: Desensitization therapy, Anti-tuberculous drugs, Adverse effect, Rifampicin, Isoniazid

キーワード: 減感作療法, 抗結核薬, 副作用, リファンピシン, イソニアジド

はじめに

結核に対する治療の中心であるリファンピシン (以下 RFP), イソニアジド (以下 INH) を発熱, 発疹, 肝機能障害などの副作用のために投与中止せざるをえない場合がある。こうした場合, RFP や INH に代わる有効な抗結核薬として, リファマイシン系誘導体の KRM-1648 等も近年開発されている¹⁾ものの現時点においてはまだ使用できないことから, RFP, INH の減感作療法も重要となる。抗結核薬の減感作療法に関しては, 1997 年に日本結核病学会治療委員会がアンケート調査結果を参考にして減感作療法のガイドライン (試案) を作成している²⁾。しかし, この提言以外で過去に抗結核薬の減感作療法の治療成績をまとめた報告は私共が調べたかぎり認められなかったため, 今回はまずこのガイドラインとは無関係で無作為に施行された減感作療法の治療成績を retrospective に検討したので報告する。

対象と方法

対象は, 中国四国抗酸菌症研究会に属する結核専門施設において, 1995 年 4 月以降に抗結核薬に対する発熱, 発疹, 肝機能異常などの副作用が出現したため, RFP および INH の減感作療法を施行した 28 例 (29 回) とした。方法は, アンケート形式により, これらの症例の年齢, 性別, 既往歴 (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, 副作用の出現時期, 原因推定薬剤 (DLST 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, 増量のしかた, 投与期間, 転帰に関して行った。

結 果

抗結核薬に対して減感作療法を施行した 28 例 (29 回) の年齢は 16~88 歳 (平均 55.9 歳), 性別は男性 17 例に対し, 女性 11 例, 薬剤アレルギー歴は 5 例 (17.8%) にみられていた。対象疾患の内訳は, 肺結核 16 例, 結核性胸膜炎 4 例, 頸部リンパ節結核 2 例, 肺結核・頸部リンパ節結核 2 例, 肺結核・気管支結核 1 例, 肺結核・結核性胸膜炎 1 例, 粟粒結核・脊椎カリエス 1 例, 肺結核・頸部リンパ節結核・仙腸骨関節結核 1 例であった。

減感作療法施行例 28 例 (29 回) の初回の結核治療法および出現した副作用の内訳を表 1 に示した。治療法は, INH+RFP+SM が 11 例と最も多く, 次いで INH+RFP+EB 6 例, INH+RFP+SM+PZA 6 例, INH+RFP 3 例, INH+RFP+EB+PZA 2 例の順であった。一方, 副作用は発疹および発熱がそれぞれ 8 例と最も多く, 肝機能障害 (黄疸も含む) 6 例, 発熱・発疹 4 例 (5 回), 発熱・肝機能障害 1 例, 発熱・頸部リンパ節腫脹 1 例の順に認められた。

減感作療法施行例 28 例 (29 回) の原因推定薬剤と副作用の相互関係を表 2 に示した。RFP が原因薬剤と推定された症例は 23 例 (24 回) あり, その根拠は DLST 陽性が 8 例, 臨床経過中において RFP の関与が強く疑われたのが 15 例 (16 回) であった。23 例 (24 回) の副作用の内訳は, 発疹, 発熱, 肝機能障害 (黄疸も含む)

表 1 減感作療法施行例の治療法および副作用 (28 例, 29 回)

抗 結 核 療 法		副 作 用	
INH+RFP+SM	11 例	発疹	8 例
INH+RFP+EB	6	発熱	8
INH+RFP+SM+PZA	6	肝機能障害 (黄疸も含む)	6
INH+RFP	3	発熱・発疹	4 (5 回)
INH+RFP+EB+PZA	2	発熱・肝機能障害	1
		発熱・頸部リンパ節腫脹	1

表2 減感作療法施行例の原因薬剤と副作用の種類

原因推定薬剤 (DLSTの結果もしくは臨床経過から)	副作用
RFP	発疹 6例 発熱 6 肝機能障害 (黄疸も含む) 6 発熱・発疹 3 (4回) 発熱・肝機能障害 1 発熱・頸部リンパ節腫脹 1
INH	発熱 6例 発疹 4 発熱・発疹 2

表3 RFPによる減感作療法の実際例 (Retrospective study, 23例, 24回)

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30(日数)
1	1	2	4	8	16	32	64	64	100	100	150	150	300																	
2	5	5	5	10	10	20	20	30	40	50	60	70	80	90	100	120	150	300	300	450										
3	10	10	10	20	20	20	30	30	30	40	40	50	50	60	60	70	70	80	80	90	90	100	100	120	120	150	150	300	300	
4	10	10	10	20	20	30	40	50	60	70	80	90	100	120	120	150	150	300												
5	10	10	10	20	20	20	40	40	40	80	80	80	150	150	150	300	300	300	450											
6	10	10	15	15	20	20	30	30	40	40	50	50	70	70	100	100	150	150	300	300	450									
7	10	10	10	20	20	40	40	80	80	150	150	150	300	300	300	450														
8	10	10	10	20	20	20	40	40	40	80	80	80	150	150	150	300	300	300	450											
9	50	50	50	50	100	100	100	100	100	150	150	150	150	150	200	200	200	200	200	300										
10	25	25	25	50	50	50	75	75	75	100	100	100	150	150	150	300	300	300	450											
11	25	25	25	50	50	50	100	100	100	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	300										
12	25	25	25	25	25	25	50	50	50	50	50	50	50	50	100	100	100	100	100	100	150	150	150	150	150	150	150	150	300	
13	150	150	150	150	150	150	300	300	300	300	300	300	300	450																
14	25	25	25	50	50	75	75	100	100	150	150	150	300	300	300	450														
15	25	25	25	50	50	50	100	100	100	200	200	200	300																	
16	150	150	150	300	300	300	450																							
17	150	150	150	150	300	300	300	300	450																					
18	150	150	150	300	300	300	450																							
19	75	75	75	75	150	150	150	150	225	225	225	300																		
20	10	10	20	20	40	40	60	60	80	80	100	100	120	120	150	発疹で中止														
21	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150	150
22	25	25	25	50	50	50	50	50	50	50	50	50	100	100	100	150	150	150	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
23	75	75	75	75	150	150	150	150	225	225	225	225	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300
5'	50	発熱・発疹で中止																												

単位は (mg)

がそれぞれ6例、発熱・発疹3例(4回)、発熱、肝機能障害1例、発熱・頸部リンパ節腫脹1例であった。一方、INHが原因薬剤と推定された症例は12例あり、その根拠はDLST陽性が6例、臨床経過中にINHの関与が強く疑われたのが6例であった。12例の副作用の内訳は、発熱6例、発疹4例、発熱・発疹2例であった。

RFPによる減感作療法が施行された23例(24回)の実際例を表3に示した。初回投与量は1~150mg、増量の間隔も連日から7日間、最終投与量も減感作療法が失敗した5例を除くと300~450mgと症例ごとに異なっ

ており、日本結核病学会治療委員会のガイドラインと同じ投与法を試みた症例は1例もなかった。次に、INHによる減感作療法が施行された12例の実際例を表4に示した。初回投与量は2.5~100mg、増量の間隔も2~4日間、最終投与量も減感作療法が失敗した2例を除くと200~400mgと症例ごとに異なっており、日本結核病学会治療委員会のガイドラインと同じ投与法がなされていたのは症例8の1例のみであった。なお、参考として1997年に日本結核病学会治療委員会が提唱したINH、RFPに対する減感作療法の試案を表5に示しておいた。

表 4 INH における減感作療法の実例 (Retrospective study, 12例)

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30(日数)	
1	2.5	2.5	5	5	7.5	7.5	10	10	20	20	30	30	40	40	50	50	70	70	100	100	150	150	200	200	300						
2	5	5	10	10	20	20	40	40	80	80	120	120	150	150	150	200	200	200	300												
3	25	25	25	50	50	50	50	100	100	100	100	100	200	200	200	300	300	300	300	400											
4	25	25	25	50	50	50	100	100	100	200	200	200	300																		
5	25	25	25	50	50	50	100	100	100	200																					
6	100	100	100	100	200	200	200	300	300	300	400																				
7	100	100	100	200	200	200	300	300	300	400																					
8	25	25	25	50	50	50	100	100	100	200	200	200	300	300	300	400															
9	100	100	100	200	200	200	400																								
10	100	100	100	100	100	200	200	200	300																						
11	25	25	25	50	50	50	100	発熱で中止																							
12	100	100	100	発疹で中止																											

単位は (mg)

単位は (mg)

表 5 INH, RFP に対する減感作療法の試案

	INH	RFP
第 1 日	25 (mg)	25 (mg)
2	25	25
3	25	25
4	50	50
5	50	50
6	50	50
7	100	100
8	100	100
9	100	100
10	200	200
11	200	200
12	200	200
13	300	300
14	300	300
15	300	300
16	400	450

(日本結核病学会治療委員会)

RFP の減感作療法に失敗した 5 例の臨床所見を表 6 に示した。年齢は 65 歳以上の高齢者が 1 例のみで、薬剤アレルギー歴も 1 例もみられなかった。減感作療法のしかたも投与開始量 10~150mg, 増量の間隔も 2~7 日間, 投与期間も 1~20 日間で再度副作用が出現しており, 副作用の内訳は原則として初回の抗結核療法による副作用とはほぼ一致していた。また, 減感作療法の開始時期も副作用出現 8~90 日後と必ずしも短い期間ではなかった。転帰は, 1 例が再度 RFP の減感作療法を施行して成功, 1 例は解熱鎮痛剤を併用しながら RFP 続行, また他の 3 例は RFP 中止して他の抗結核薬のみ続行でいずれの症例も結核の増悪は認められていない。次

に, INH の減感作療法に失敗した 2 例の臨床所見を表 7 に示した。1 例は, 81 歳の高齢女性であったが, 薬剤アレルギー歴はいずれも過去になかった。減感作療法のしかたは投与開始量 25~100mg, 増量の間隔も 3 日間, 投与期間は 3~7 日で, 初回の抗結核療法による副作用と同じ症状が再発していた。また, 減感作療法の開始時期は副作用発現 8~15 日後で, 転帰は 2 例とも再度 INH の減感作療法を施行した結果, 成功し, その後の結核病変は改善している。

最後に, 今回 RFP, INH に対して施行した減感作療法 28 例 (29 回) の治療成績をまとめると, RFP は 23 例 (24 回) に施行した結果, 成功 18 例 (19 回) (79%) に対し, 失敗 5 例 (21%), 一方, INH は 12 例に施行した結果, 成功 10 例 (83%) に対し, 失敗 2 例 (17%) と RFP, INH ともに高い成功率がえられていた。

考 察

近年, Pyrazinamide (PZA) が結核の初回化学療法の標準方式に導入されて以降, 抗結核薬に対する副作用の頻度に関する報告^{3)~5)}では, 20~50%の症例で発症するといわれている。抗結核薬は, 通常 3~4 種類の多剤併用療法を基本としているため, 副作用が出現した場合, いずれの抗結核薬によるアレルギー反応かを決定することは難しく, リンパ球刺激試験 (DLST) や白血球遊走阻止試験 (LMIT) を行い, 原因薬剤を同定するが, 陽性率が低い⁶⁾⁷⁾ため, 多くは臨床状況をみながら決定しているのが実情である。

こうした場合, 速やかに当該薬剤は中止し, 他の抗結核薬に変更するが, RFP や INH に取って代わる有用な抗結核薬が存在しない現時点では, RFP および INH に対する減感作療法が重要となる。本邦においては, 1997 年に日本結核病学会治療委員会が中心となり, 1993 年にアンケート方式で結核医療に従事している全

表6 RFP 減感作療法失敗例 (Retrospective study, 23例, 24回)

症例	年齢, 性別	薬剤アレルギー歴	疾患名	初回治療法	副作用の種類	副作用の出現時期	減感作療法の開始時期	減感作療法による副作用	減感作療法での副作用出現時期	転	帰
1	16, 男	(-)	肺結核 頸部リンパ節結核 特発性血小板減少性紫斑病	INH RFP SM	発熱	治療開始 12日後	0.025 →0.30g/日 8日後	発熱	治療開始 20日後	RFP 続行しながら, ボルタ レン内服。頸部リンパ節結核 増悪し, 外科的治療施行	
2	22, 女	(-)	肺結核 頸部リンパ節結核 仙腸骨関節結核	INH RFP SM	発熱	治療開始 11日後	0.05 g/日 90日後	発熱・発疹	治療開始 1日後	再度 RFP 0.01g/日から 減感作療法施行し, 成功	
3	62, 男	(-)	結核性胸膜炎	INH RFP SM	肝機能障害	治療開始 10日後	0.15 g/日 30日後	肝機能障害	治療開始 9日後	RFP 中止して, INH+EB にて外来経過観察	
4	73, 男	(-)	結核性胸膜炎	INH RFP SM	発疹	治療開始 14日後	0.01 →0.15g/日 10日後	発疹	治療開始 15日後	RFP 中止して, INH+SM で治療	
5	27, 女	(-)	頸部リンパ節結核	INH RFP SM PZA	肝機能障害	治療開始 7日後	0.075 →0.30g/日 15日後	肝機能障害	治療開始 16日後	他剤変更し, INH+EB+KM で治療	

表7 INH 減感作療法失敗例 (Retrospective study, 12例)

症例	年齢, 性別	薬剤アレルギー歴	疾患名	初回治療法	副作用の種類	副作用の出現時期	減感作療法の開始時期	減感作療法による副作用	減感作療法での副作用出現時期	転	帰
1	81, 女	(-)	結核性胸膜炎	INH RFP EB	発熱	治療開始 21日後	0.025 →0.1g/日 8日後	発熱	治療開始 7日後	再度 INH 0.025g/日から 減感作療法を施行し, 成功	
2	61, 男	(-)	肺結核	INH RFP EB PZA	発疹	治療開始 18日後	0.1 g/日 15日後	発疹	治療開始 3日後	再度 INH 0.05g/日から 減感作療法を施行し, 成功	

国国立療養所の医師を対象として、抗結核薬（RFP, INH）に対する減感作療法の成績をまとめたものが最大規模であり²⁾、その他では症例報告が散見される程度⁸⁾⁹⁾である。そこで、今回私共の中国四国抗酸菌症研究会においても、まず複数の結核専門施設におけるRFP, INHに対する減感作療法の治療成績をまとめてみた。その結果、RFPに対しては24回中19回（79%）、INHに対しては12例中10例（83%）の成功率で、日本結核病学会治療委員会のアンケートにおけるRFP 18例中16例（89%）、INH 13例中12例（92%）に比較してほぼ同等の優れた成績がえられており、1回目に失敗した症例でも再度施行したら成功した症例がRFP, INHともに1例、2例ずつ認められ、有用な治療法と考えられた。

日本結核病学会治療委員会によるアンケート結果は、対象とした副作用を発熱と発疹のみとしており、肝機能障害を除外している。その理由として、肝機能障害は必ずしもアレルギー性機序のみによるのではなく、薬剤のtoxic effectによることがあるためとしている。今回検討した症例は、原因薬剤と考えられたRFPを中止したらそれ以降、全例直ちに肝機能は正常化し、GOT, GPTの数値も500 IU/l未満の軽度の異常にとどまり、可逆性の変化であったことから、toxic effectと思われる症例は少数に過ぎないと考えて、減感作療法の検討対象に含めた。

さらに、1回目の減感作療法で失敗したのはRFP 5例、INH 2例であったが、この原因が、成功した症例と臨床所見もしくは減感作療法のしかたのいずれにあるのかも表6, 7に示して検討したが、失敗例はRFP, INHとも高齢やアレルギー歴といった背景因子の関与は認められず、減感作療法の開始時期、増量のしかた、投与期間にも差は認められず、今回の検討では明らかな原因を見出せなかった。

以上、私共の施設を中心に施行したRFP, INHに対する減感作療法の治療成績をretrospectiveに検討したが、今回の症例の大半は1997年の日本結核病学会が提唱した減感作療法の試案とは大きく異なっていた。この試案は、初期投与量、増量の幅、増量の間隔などがなるべく単純で使用しやすいように、また減感作が短期間で終了することを条件に作成しているため、RFP, INH

ともに25mgから開始し、50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400もしくは450mgと3日ごとに増量し、第16日目に維持量に到達するように組まれている。1993年のアンケート調査による実際例では、ガイドラインよりも初期投与量が多いが増量の幅、増量の間隔が緩やかな投与法で成功している症例が多い傾向がみられる。私共の検討では、初期投与量、増量の幅、増量の間隔において成功した例で一定の傾向を見出せなかったが、初期投与量を1～10mg、増量の幅も若干緩やかにして、増量の間隔も3～7日間にとすると治療期間は全体で長期間を要するが、こうした緩徐な減感作療法も有用ではないかと考えられる。今後、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プロトコールに準じた治療を複数の施設で再検討しながら、プロトコールの修正案も考慮していく予定である。

文 献

- 1) 日高隆義: Rifamycin 誘導体薬剤開発の現状と展望. 結核. 1999; 74: 53-61.
- 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) 小橋吉博, 二木芳人, 川根博司, 他: 当科における抗結核薬の副作用の現状について. 結核. 1998; 73: 485-490.
- 4) 藤野忠彦: 抗結核薬の副作用とその対策. 今日の治療. 1997; 5: 97-103.
- 5) 大湾勤子, 久場睦夫, 仲宗根恵俊, 他: 抗結核薬の副作用についての検討. 結核. 2000; 75: 271.
- 6) 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.
- 7) 小宮武文, 松島敏春, 米山浩英, 他: 薬剤性肺炎15例の臨床像および画像的特徴. 日胸. 1995; 54: 288-293.
- 8) 原 耕平, 山口恵三, 重野芳輝, 他: 抗結核剤と副作用. 臨床と研究. 1982; 59: 2140-2146.
- 9) 鈴木克洋, 露口一成, 網谷良一: 抗結核薬の副作用と減感作療法. Modern Physician. 1998; 18: 266-269.