

## 抗結核薬副作用におけるリンパ球刺激試験 (LST) の有用性の検討

<sup>1</sup>矢野 修一   <sup>1</sup>小林賀奈子   <sup>1</sup>加藤 和宏   <sup>1</sup>龍河 敏行  
<sup>2</sup>宍戸 眞司

**要旨：**〔目的と方法〕抗結核薬による副作用が発生しリンパ球刺激試験（以下、LST）を施行した結核治療患者においてLSTの有用性について検討した。〔結果〕LST施行患者が36名あり、LSTの陽性率は30.6%（11/36）であった。副作用別のLSTの陽性率は皮疹、発熱に比較して肝機能障害では低値であった。LSTの感度46.2%，特異度76.6%であった。〔結論〕抗結核薬を中止するような副作用が発生した場合でもLSTの陽性率は低く原因薬剤決定には不十分であると思われた。

**キーワード：**リンパ球刺激試験，抗結核薬

### はじめに

抗結核薬を投与する際に出現する副作用のために治療が障害されることはよく経験することである。副作用が強ければ減感作療法を施行したり、場合によっては薬剤の変更やステロイドの併用等が考慮される。また原因薬剤の同定は減感作療法の結果やリンパ球刺激試験（以下、LST）などから推定することになる。今回、当院において抗結核薬投与による副作用が発生し、LSTを施行した患者についてその有用性を検討した。

### 方 法

1999年1月から2002年7月までに当院で結核治療中に抗結核薬による副作用が発生し、LSTが施行された患者を対象とし、LSTの有用性について検討した。LSTの測定には大塚アッセイ研究所のDLSTを用い、SI (stimulation index) %が180%以上を陽性と判定した。減感作療法施行時に副作用が再発した場合や、単剤の減感作療法で治療が成功した場合には、その薬剤を臨床的に決定された原因薬剤と判定した。臨床的に決定された原因薬剤とLST陽性薬剤との一致等についても検討した。結果はmean ± SDで表し、2群間の比較は対応のないt検定で行った。肝炎の既往やHCV抗体およびHBs抗原陽性

者は除外した。また当院におけるGOTおよびGPTの正常値上限である40 IU/Lの2倍以上、すなわち80 IU/L以上の症例を肝機能障害ありと判定した。

### 結 果

1999年1月から2002年7月までに抗結核薬投与を受けた患者は348名あり、そのうち副作用が発生した患者が98名（28.2%）あった。副作用のため治療中断に至った患者が75名あり、このうち原因薬剤決定のためLSTが施行された患者が36名あった。LSTを施行された患者36名のうちLSTが陽性であった患者が11名あり、LSTの陽性率は30.6%であった（Table 1）。LST陽性患者における原因薬剤の内訳はINH 7例、RFP 3例、EB 1例であり、主原因となった副作用の内訳は肝機能障害が5例、皮疹が3例、その他が3例あった。重複を含めた副作用別のLST陽性率では、皮疹3/6（50.0%）、発熱6/14（42.9%）、肝機能障害4/18（22.2%）、肺炎1/2（50.0%）、その他1/2（50.0%）であった。副作用発生までの期間は13日～130日（58.2 ± 41.4日）であった。LST陽性患者のSI%は223.5 ± 403.0%でLST陽性時の白血球数は4,870 ± 1,500/mm<sup>3</sup>、リンパ球は22.9 ± 12.8%，好酸球は7.7 ± 5.5%であった。治療中断から治療量投与までの期間は50.5 ± 50.6日であった。治療前の

<sup>1</sup>国立療養所松江病院呼吸器科，<sup>2</sup>結核予防会結核研究所

連絡先：矢野修一，国立療養所松江病院呼吸器科，〒690-8556 島根県松江市上乃木5-8-31 (E-mail: yano@matsue.hosp.go.jp)  
(Received 31 Jul. 2003/Accepted 18 Nov. 2003)

Table 1 LST positive patients

No.	Name	Sex	Age	Chest X-ray	Basic diseases	Main complication	LST positive drug	Clinical causing drug
1	Y.M	female	49	rIII1	—	Liver dysfunction	INH	—
2	Y.S	male	73	bP1	Congestive heart failure	Pneumonia	RFP	RFP, EB
3	M.K	female	45	rIII1	—	Liver dysfunction	INH	INH
4	N.Y	male	45	rII2	—	Liver dysfunction	INH	—
5	Y.T	female	40	bII2	—	Liver dysfunction	INH	INH
6	F.M	female	80	bII2	Liver dysfunction	Pneumonia	EB	—
7	I.S	male	76	bIII2	Prostate cancer	Renal dysfunction	INH	—
8	K.S	female	82	rIII2	—	Eruption	RFP	—
9	H.Y	female	80	rIII2	—	Eruption	INH	INH
10	M.Y	female	80	rIII2	—	Eruption	RFP	RFP
11	T.M	male	79	bIII1	Cerebral infarction	Vertigo	INH	INH

Table 2 Patient characteristics on admission

	LST (+)	LST (-)
Patient number	11	25
Male/Female	4/7	16/9
Age	62.2 ± 17.3	58.0 ± 18.2
WBC (/mm <sup>3</sup> )	7,182 ± 2,088	6,528 ± 2,034
Eosinophil (%)	4.0 ± 6.0	4.2 ± 4.4
Lymphocyte (%)	21.6 ± 6.5	20.8 ± 7.9
GOT (IU/L)	58.5 ± 115.7	41.9 ± 65.9
GPT (IU/L)	27.6 ± 43.4	29.5 ± 32.8

Table 3 Sensitivity and specificity of LST

	Causing drug		Total
	Determined	Unknown	
LST (+)	6	5	11
LST (-)	7	18	25
Total	13	23	36

肝機能障害やリンパ球および好酸球の増加は認めなかった。またLSTが陰性の者と比較して入院時の上記の検査結果において明らかな差は認めなかった (Table 2)。LST陽性患者において減感作療法が施行された患者は6名あり、6名全員が減感作療法による再投与で原因と考えられた薬剤がLST陽性薬剤と一致していた。LSTの感度は46.2%、特異度は76.6%であった (Table 3)。LST陽性患者において原因薬剤が治療経過とともに変化した症例が1例存在した。症例 (Table 1, 症例2) は73歳男性で結核性胸膜炎のためHRZEにて治療開始した (Fig. 1)。治療開始約3カ月後、全身に皮疹出現し、LSTでは陰性であったがEBの減感作療法にて再発しEBによる皮疹と判明された。その後HRの2剤にて治療し経過順調であった。しかし診断後約9カ月に薬剤性肺炎と思われる両下肺野浸潤影が出現した (Fig. 2)。CRPは2.7 mg/dlと軽度の上昇であったが、KL-6が1870 U/mlと上昇し、動脈血酸素分圧も初回治療時に92.6 mmHgであったものが77.9 mmHgにまで低下していた。LSTにてRFPが陽性であり、薬剤の中止とステロイド投与にて陰影も改善しRFPによる薬剤性肺炎と考えられた。治療は最終的に2HRZE/4HR施行した。この症例のように副作用の原因薬剤がEBからRFPに変化し、LSTの結果もRFPが陰性から陽性に変化する例があった。

## 考 案

薬剤アレルギーにおける反応型は、CoombsとGellによる分類が一般的であり、I～III型はIV型の細胞性免疫に対し体液性免疫といわれている。リンパ球を用いた薬剤アレルギー検査法は、主に細胞性免疫に対するアレルギー検査法である<sup>1)</sup>。1960年Nowellらはphytohemagglutinine (PHA)によりリンパ球が芽球化することを発見し、1964年にはHollandとMauer<sup>2)</sup>が、1965年にはCarrollとSarkeny<sup>3)</sup>が薬剤アレルギーの診断にリンパ球の芽球化現象を応用し、それ以後リンパ球刺激試験 (LST) が薬剤アレルギーの起因薬剤検索に広く用いられるようになった<sup>1)</sup>。LSTの陽性率は報告者により異なり、43～95%と広範囲にわたっている。このような差がみられるのは、手技の問題や、どれほど広く添加薬剤の濃度を変えて観察したかが問題となるが<sup>4)</sup>、薬剤によっては高頻度に陽性を示す場合もあり、対象とした起因薬剤が問題となる。

本検討では、減感作療法施行時に副作用が再発した場合や単剤の減感作療法で治療が成功した場合にのみ原因薬剤と判定したため、2剤一緒に減感作療法施行した2例または薬剤の再投与ができなかった3例の計5例は原因薬剤不明となり本検討でのLSTの感度が低い原因となったと考える。

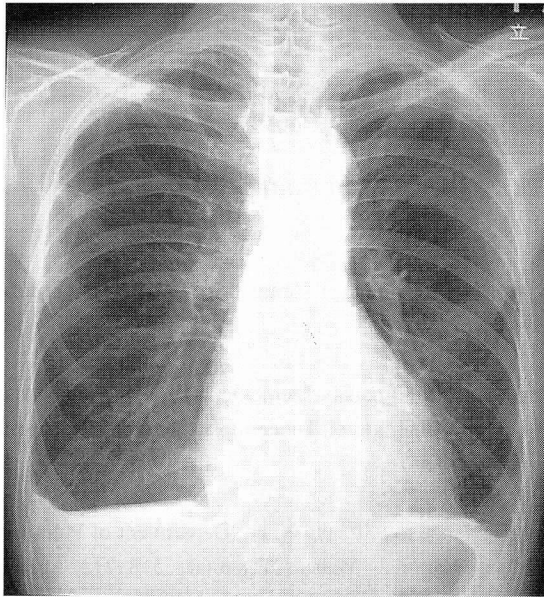


Fig. 1 Chest radiograph on admission

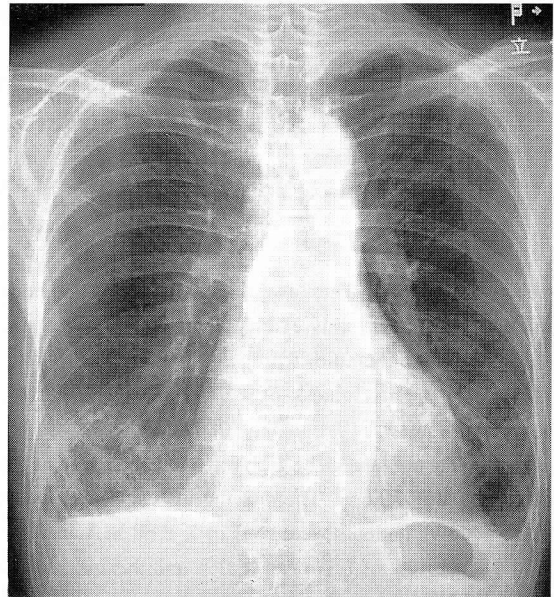


Fig. 2 Chest radiograph after 9 months showing bilateral lower infiltration

現時点ではチャレンジテスト以外に信頼性のある検査がないため、個々の症例において十分なインフォームドコンセントを得たうえで、経験豊富で体制が整っている施設において実施されている<sup>5)</sup>。一方、日本結核病学会治療委員会はINH、RFPに対する減感作療法の試案を提唱しているが<sup>6)</sup>、これは結核治療においてINH、RFPに取って代わる有効な薬剤がないためであり他の疾患では稀なことである。宮澤らの報告<sup>7)</sup>では、LST陽性例での誘発試験陽性率が100%で誘発試験陽性例との一致率は84.2%であった。本検討ではLST陽性例での誘発試験陽性率が100%で誘発試験陽性例との一致率も100%であった。しかしながら、LSTの感度および特異度ともに低値であった。特に感度は低値でありLSTの偽陽性の率が高いことが示唆された。本検討での抗結核薬を中止するような副作用が発生した場合のLST陽性率は30.6%と低く原因薬剤決定にはLSTだけでは不十分であると思われた。

またLST陽性患者において原因薬剤が治療経過とともに変化した症例が1例存在した点はLSTの結果が治療経過とともに変化するを示しており、LSTを施行する時期によっても結果が変化してくることも考慮す

る必要があると思われる。

以上より現状ではLSTと減感作療法等での臨床的判断を合わせて原因薬剤を決定するしかないと考えられた。

## 文 献

- 1) 北見啓之, 山口毅一: リンパ球を用いた薬剤アレルギーの診断. 臨床免疫. 1983; 15 (9): 727-736.
- 2) Holland P, Mauer AM: Drug induced *in vitro* stimulation of peripheral lymphocytes. Lancet. 1964; 1: 1368.
- 3) Carron GA, Sarkeny I: Lymphoblast transformation in sulfonamide sensitivity. Br J Dermatol. 1965; 77: 556.
- 4) 山口毅一, 市川尚一, 飯島徹彦, 他: 劇症肝炎の病因一薬剤, その他. 肝胆臓. 1981; 3: 657.
- 5) 安井正英, 藤村政樹: 薬剤誘起性呼吸器疾患の臨床—DLSTとチャレンジテストの意義—. 日胸. 2003; 62: 885-891.
- 6) 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.
- 7) 宮澤輝臣, 土井正男, 峯下昌道, 他: 結核の化学療法における薬物アレルギーの臨床的検討. 日胸疾会誌. 1993; 31 (8): 920-923.

## Original Article

THE USEFULNESS OF LYMPHOCYTE STIMULATION TEST (LST)  
IN SIDE EFFECTS OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS

<sup>1</sup>Shuichi YANO, <sup>1</sup>Kanako KOBAYASHI, <sup>1</sup>Kazuhiro KATO, <sup>1</sup>Toshiyuki TATSUKAWA,  
and <sup>2</sup>Shinji SHISHIDO

**Abstract** [Purpose] The usefulness of the lymphocyte stimulation test (LST) was examined in patients who arose side effects to antituberculosis drugs.

[Methods] The usefulness of LST was examined in 36 patients from January, 1999 to July, 2002.

[Results] There were 11 LST positive patients, and the LST positive rate was 30.6%. The causing agents determined by the LST positive patients were INH in 7, RFP in 3 and EB in one. The sensitivity of LST was 46.2% and the specificity of LST was 76.6%.

[Conclusion] LST positive rate of antituberculosis drugs was low and it was difficult to determine the causing drugs by LST.

**Key words** : Lymphocyte stimulation test (LST), Antituberculosis drugs

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, National Matsue Hospital, <sup>2</sup>Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Shuichi Yano, Department of Pulmonary Medicine, National Matsue Hospital, 5-8-31, Agenogi, Matsue-shi, Shimane 690-8556 Japan.  
(E-mail: yano@matsue.hosp.go.jp)