

## 第85回総会ミニシンポジウム

## I. 抗結核薬の副作用対策

座長 <sup>1</sup>露口 一成 <sup>2</sup>和田 雅子

キーワード：抗結核薬，副作用，薬剤性肝障害，減感作療法，初期悪化

シンポジスト：

1. 抗結核薬による肝障害の対策について—重症化例を中心に—  
与芝真彰（せんば東京高輪病院）
2. 抗結核薬の減感作療法について  
小橋吉博，岡三喜男（川崎医科大学呼吸器内科）
3. 薬剤性肺炎，初期悪化，真の悪化の画像所見  
審良正則（NHO近畿中央胸部疾患センター放射線科）

結核はいまや化学療法によりほとんどが治癒しうる疾患となっている。したがって、現在の結核治療の課題が、薬剤の服用をいかに定められた期間で完遂させるかということに集中しているのも当然のことであろう。その一つがDirectly Observed Treatment (DOT)であり、もう一つが本シンポジウムのテーマである副作用対策である。

抗結核化学療法は、抗結核薬の多剤併用による治療を少なくとも6カ月以上継続する必要がある。そのため、さまざまな副作用が生じる可能性があり、稀には致死的事となることもある。現在では結核は治る病気であるという認識が普及しているため、副作用のために死亡することがあれば大きな問題となる。しかし一方で、軽微な副作用で薬剤を中止しては有効な治療を行えない。したがって、適切に副作用の対処を行うことは結核治療においてきわめて重要である。本シンポジウムでは、われわれが日常の結核診療を行うなかでしばしば問題となる3つの課題について、それぞれの専門家の先生方にご発表いただいた。

はじめに、肝障害は抗結核薬の副作用のうち最も頻繁

にみられ、かつ致死的事ともなりうるため、常に問題となる副作用である。平成18年11月には、日本結核病学会治療委員会よりガイドラインとして「抗結核薬使用中の肝障害への対応について」が発表されている。これは、諸外国の指針をも参考に、自覚症状や定期的な肝機能検査をもとに薬剤の継続、中止、再投与についての対応指針をまとめたものである。与芝真彰先生には、肝疾患の専門家としての立場から、このガイドラインの妥当性について検討していただいた。先生は、このガイドラインの問題点として、AST、ALT、ビリルビンによる投与中止基準が鋭敏すぎること、一方で劇症化予知の概念が含まれていないことをあげられた。そのうえで、先生が提唱された劇症化の予知式を紹介され、具体的な症例もふまえて予知におけるプロトロンビン時間測定的重要性を強調された。

次に、致死的事となることは稀であるが苦痛が大きく患者のQOLを損なう副作用として、発疹・発熱といったアレルギー性の副作用がある。通常、薬剤による副作用が生じた場合その薬剤は以後使用しないのが原則であるが、結核の場合イソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) の2剤はきわめて重要な薬剤であり、使用できないと治療が長期間となりしばしば自己中断の原因ともなって著しく支障をきたすため、減感作により再投与を試みることが多い。これについても日本結核病学会治療委員会は平成9年10月に「抗結核薬の減感作療法に関する提言」を発表している。小橋吉博先生には、このガイドラインに沿った減感作療法の実際についてご発表いただいた。先生は、減感作療法の成功率として、INHが79%、RFPが75%と比較的良好な成績であったことを報告された。また、原因薬剤中止から減感作療法開始まで

<sup>1</sup>国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター、<sup>2</sup>財団法人化学療法研究会化学療法研究所附属病院

連絡先：露口一成，国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター，〒591-8555 大阪府堺市北区長曾根町1180 (E-mail: tsuyuguchi@kch.hosp.go.jp)  
(Received 15 Oct. 2010)

の時間が長いほど高い成功率を得られたことを報告され、減感作困難例では投与開始量をより少量とする、緩やかな減感作療法の可能性についても言及された。

最後に、結核の特徴として、化学療法開始後に一過性に画像所見、臨床症状の悪化をみる、初期悪化という現象がある。化学療法により死滅した菌体成分に対するアレルギー反応ともされているが、この場合通常はそのまま化学療法を継続することにより再び改善することが多い。これと鑑別を要するものとして、薬剤性肺炎、真の結核の悪化（薬剤耐性、不規則治療等による）、細菌性肺炎等がある。薬剤性肺炎であれば重篤な副作用であるため直ちに薬剤中止が必要であるし、真の悪化であれば治療の変更を要する。したがってこれらの鑑別は重要で

あるが実際には困難なことも多い。審良正則先生には、HRCT所見をもとにした画像診断による鑑別についてご発表いただいた。先生は、初期悪化と薬剤性肺炎ではスリガラス影やconsolidationを認めるが、元病変の拡大があれば初期悪化が疑われること、真の悪化では小葉中心性粒状影やtree-in-bud appearanceを呈することを示された。

今回のシンポジウムでは、日常の結核診療において悩まされる3つの課題について講演をいただくことができ、それぞれの議論を通して貴重な知見を得られたものと確信している。今後の結核診療を行ううえでこの結果が生かされることを要望するものである。

## 1. 抗結核薬による肝障害の対策について—重症化例を中心に—

せんば東京高輪病院 与芝 真彰

### はじめに

抗結核薬による肝障害はしばしば報告されている。特にイソニアジドによる肝障害は有名であり、結核治療医はその病態を十分理解する必要がある。そして、その予防に努めるとともに万一発症の場合、重症化や劇症化に十分注意し、いやしくも不注意により患者を死に至らしめることがないように十分配慮しなければならない。

諸外国でも抗結核薬の重症肝障害は頻度が高く、例えばスコットランドの劇症肝不全で肝移植を受けた625例中475例はパラセタモール（アセトアミノフェン）が原因だったが、抗結核薬は抗生剤に次ぎ、3位で4例であった<sup>1)</sup>。米国においてもパラセタモールに次いで2位と報告されている<sup>2)</sup>。

### 抗結核薬による肝障害の実態調査

2005年12月、日本結核病学会治療委員会は抗結核薬による薬剤性肝障害のアンケート結果を公表した。これは限られた少数の患者でのアンケートなので、必ずしも信頼度は高くないが、一応以下の点が明らかにされた<sup>3)</sup>。

抗結核薬投与によりAST>1,000 IU/dl以上となった症例は年齢50~60歳の男性で、飲酒者、ウイルス・マーカー陽性者が多く、死亡率は8/33（24.2%）であった。通常のウイルス性急性肝炎では劇症化率は最も頻度の高いB型肝炎でもたかだか1%、全体では0.5%ぐらいだからこの死亡率（多くは重症肝障害例と思われるが）はきわめて高いことになる。

薬剤性肝障害にはいろいろな病型があるが、重症化し

やすいものは肝細胞障害型、つまりGOT、GPTの上昇のタイプである。抗結核薬の中ではイソニアジド（INH）とピラジナミド（PZA）の肝障害がそれにあたる。一方、リファンピシン（RFP）は胆汁うっ滞型の肝障害を起こしやすく、この場合は長期化して患者が搔痒感に苦しむことがあっても重症化はまずない。他の薬剤はこの3者に比して薬障害が比較的少ない。以上を承知しておくとして肝障害が起こった場合の薬の使い分けに利用しうる。

### 日本結核病学会の対応策

さらに2007年2月、同上の委員会は「抗結核薬使用中の肝障害への対応について」という論文を発表した<sup>4)</sup>。

それによれば、

〔Ⅰ〕リスク因子としては飲酒習慣、ウイルス肝炎が挙げられる。

〔Ⅱ〕その対応のため、検査としては投与前肝障害がある場合とない場合で異なり、肝障害がない場合は自覚症状がなければ投与2カ月までは2週間に1回肝機能検査とし、自覚症状が出現したら速やかに行うものとした。

〔Ⅲ〕投与中止基準は、①自覚症状がなければAST、ALTが上限の5倍、ないしビリルビン2 mg/dl以上、②自覚症状があればAST、ALTが正常の3倍以上、またはビリルビン2 mg/dl以上とした。投与中止後は毎週1回検査し、5 mg/dl以上となれば専門医に相談することにした。

〔Ⅳ〕一方、投与時に既に肝障害がある場合は1~2週間に1回以上検査し、原病によるものか薬剤性かを鑑別することを推奨している。

〔V〕中止後の結核治療の再開にあたっての条件としては基準値ないし前値に回復した時とし、大量排菌時は肝障害の報告の少ないエタンブトール (EB)、ストレプトマイシン (SM)、レボフロキサシン (LVFX) の3者から開始し、安定後にINH, RFPいずれかを1剤ずつ追加するとした。

### 本対応の問題点

以上の治療委員会の治療指針は臨床上以下の未解決の問題を内包している。

①投与中止基準のAST, ALTの3ないし5倍という値は基準値の設定によってはたかだか100 U/l台であり、あまりにも鋭敏すぎて、しばしば治療を中断することになってしまう。結核治療の継続が必要な場合この程度の肝障害は無視され、治療継続が優先されるのではないか？ ビリルビン2 mg/dl以上も同様に鋭敏すぎる。つまり、この基準では軽微な肝障害のうちに抗結核薬を中止させてしまうことになり、どこまでぎりぎりに安全に投与できるかという本来の基準作りという目的と合致していない。

②抗結核薬の肝障害は中断すれば大半の例で自然回復する。しかし、中には中断しても肝障害がその後も悪化する場合もあるので、その防止のために専門医との相談が必要であるが、以下を念頭においておく必要がある。

- 重症化しうる症例をより明確にしておく必要がある。そのためには「劇症化予知」という概念を理解すべきである。
- 転医の必要があって専門医に相談しても結核症例は転医を断られる可能性がある。
- よって重症化防止のための具体的治療を結核治療医が行う覚悟が必要である。
- 究極の対症療法である肝移植は不可能である。つまり、肝移植を必要とするほどに重症化させない必要がある。

### 抗結核薬による肝障害の機序

薬剤性肝障害は大きく2つに大別される。1つは薬剤そのものに肝毒性があり、直接的に障害されるタイプである。このタイプは臨床的に稀であり、英国で自殺目的に使用されるパラセタモール (アセトアミノフェン) が有名である。この場合は15 g以上服用すれば誰にでも劇症肝不全 (劇症肝炎ではない) が発症する。他方は薬剤そのものには肝毒性はなく、患者の特異体質に基づくアレルギー反応として肝細胞破壊を起こす場合である。つまり、服用者全員に肝障害が起こるわけではなく、その薬剤に対し特異的に反応する者だけに肝障害を起こす。前者を中毒性肝障害、後者を薬剤性肝炎と呼んで区別し

ている。

抗結核薬の場合も薬物自体に肝毒性があるわけではなく、ほんの一部の患者においてのみ肝障害が発生する。この点では後者の薬剤性肝炎に分類される。肝炎とは元来病理学的概念であり、単なる肝細胞の変性壊死のみならず、リンパ球や単球などの単核球の浸潤像を認めた場合に病理医は炎症の存在を認め、肝炎と診断する。つまり、肝炎とは破壊の機序が宿主の免疫応答であることを形態学的に裏付けている。このタイプの肝炎が劇症化した場合に劇症肝炎と呼んでいる。この区別は治療を考えるうえできわめて重要である。

### 劇症化の予知

わが国の劇症肝炎の診断基準はプロトロンビン時間 (PT) <40%, 脳症Ⅱ度以上が骨子となっている。治療経験を多少積むと、特に亜急性型劇症肝炎のように肝不全が緩徐に進行する病態の場合、脳症の発現が遅れ、脳症Ⅱ度 (傾眠傾向) に達するころには肝破壊が不可逆なほどに進展しており、その時点から治療を開始しても回復不可能となることを認識する。

このような事態を避けるため、筆者は平成8年に厚生省の班会議において「劇症肝炎の早期診断と早期治療」と題する報告を行った<sup>5)</sup>。この報告ではPT<40%となった急性肝炎例 (HBVキャリアの急性発症例を含む) のうち自然回復した例と劇症化例の諸臨床データを多変量解析により検討した結果、コリンエステラーゼ (ChE), ALT, 総ビリルビンの各値と成因 (持続性の有無) の4項目が劇症化に寄与することが明らかとなり、判別式としてPT<40%で、かつ $\lambda = -0.89 + 1.74 \times (\text{成因}) + 0.056 \times \text{T.Bil 値 (mg/dl)} - 0.014 \times \text{ChE 値 (U/l)}$ で $\lambda$ が>0以上の時に劇症化を予知する。この場合成因は、原因が持続するか否かで1点または2点を挿入する。薬剤性であれば、パラセタモールのように一過性であれば1点を、抗結核薬のように持続性の肝炎であれば2点を挿入する。また、ChE値は137~413 U/lが正常値である測定法によっているので正常値が異なる場合は換算する必要がある。

この発表を契機にいくつかの予知式が作られた。1つは武藤の予知式 (肝移植適応患者のための予後式を改変) で $\lambda = -0.0649 \times \text{PT} + 0.0357 \times \text{年齢} - 2.81 \times \text{D.Bil/T.Bil} + 0.703 \times \ln (\text{T.Bil}) + 1.04 \times \text{OCD}$  (発症からPT<40%までの期間で、10日以内は0、11日以上は1) で劇症化確率 $p = 1/(1 + e^{-\lambda})$ である。

他は班会議が主導して作成した $\lambda = -2.7469 + 0.0914 \times \text{年齢} + 0.1255 \times \text{T.Bil} - 0.1534 \times \text{PT}$ で劇症化確率 $p = 1/(1 + e^{-\lambda})$ と計算する。これらの式の中では与芝の式の感度が最も高く、班会議の式は最も低い。その結果、臨床的には与芝の式が最も早く陽性化し、班会議の式が最

も遅く陽性化する。予知の目的が早めに劇症化を予知し、劇症化を阻止することであるからどちらの式が臨床的に有用性が高いかは明白であろう。また、この予知式のいずれもPT、総ビリルビン値などは採用されているが、GOT、GPTは採用されていない点も注目された。つまり、GOT、GPTは劇症化の予知には重要なマーカーではないことを意味する。事実、われわれの予知式作成の過程ではPT 40%時GOT、GPT低値群のほうが劇症化率が高かった。

### 劇症化予知の法的判断

平成12年にわが国で初めて劇症化の予知を問題にした訴訟が盛岡地裁で提訴された<sup>6)</sup>。この裁判では劇症肝炎で死亡した21歳の歯科大学生の親は肝臓専門医である主治医を提訴した。その訴因はPTがいったん低下したにもかかわらず、再び上昇に転じたため他のすべての指標が悪化、自覚症状も悪化していたにもかかわらず、劇症化への進行に気がつかず、患者を死に至らしめたことを注意義務違反としたものである。この裁判は結局原告が敗訴したが、この地裁の判決文に劇症化予知について注目すべき文章があるのでその部分を掲げる。

劇症化を予知するための診断方法としては12年当時「プロトロンビン時間 (PT) の検査数値を最も重要な指標として捉えることを前提とし、それに加えて食欲不振、吐き気、嘔吐、全身倦怠感、意識障害、腹水、肝濁音界の縮小、肝萎縮などの自覚症状、ならびにヘパプラス

チンテスト (HPT)、GOT、GPT、総ビリルビン (T.Bil)、コリンエステラーゼ (ChE)、コレステロール (T.chol) などの検査値も参考にして劇症化の兆候を見極めるという方法が広く採用されていました」としている。

つまり、平成12年当時既に劇症化の予知の概念が存在していたこと、その最も重要な指標はPTであり、それに加えて食欲不振、自覚症状、腹水、肝萎縮などの他覚症状、HPT、GOT、GPT等の検査所見など総合的に判定されていたことが明記されている。

本判決は地裁判決であるので判例とはならないが、今後同種の裁判の参考にされることになるだろう。

このような判決が出ている以上、今後抗結核薬についての劇症化の早期診断とその阻止について、学会として明確化することが必要になるであろう。

以下に実際の事例に基づいて早期診断の現実性を検討する。

### 予知の実際

症例は63歳男性。8歳時肺結核にて治療。28歳（昭和45年）で再度治療。平成17年2月18日入院。INH、RFP、EB、PZAの4者治療を受ける（入院後EB耐性が判明）。21日皮疹のためいったんすべて中止。25日INH再開。3月2日EB再開。3月6日PZA再開。3月12日RFP再開し、その後徐々に増量。4月5日GOT 188 U/l、GPT 368 U/l、T.Bil 0.37 mg/dl、強力ミノファゲンC40 ml開始。5月13日GOT 125 U/l、GPT 419 U/l、T.Bil 6.30 mg/dl。PZA、RFP

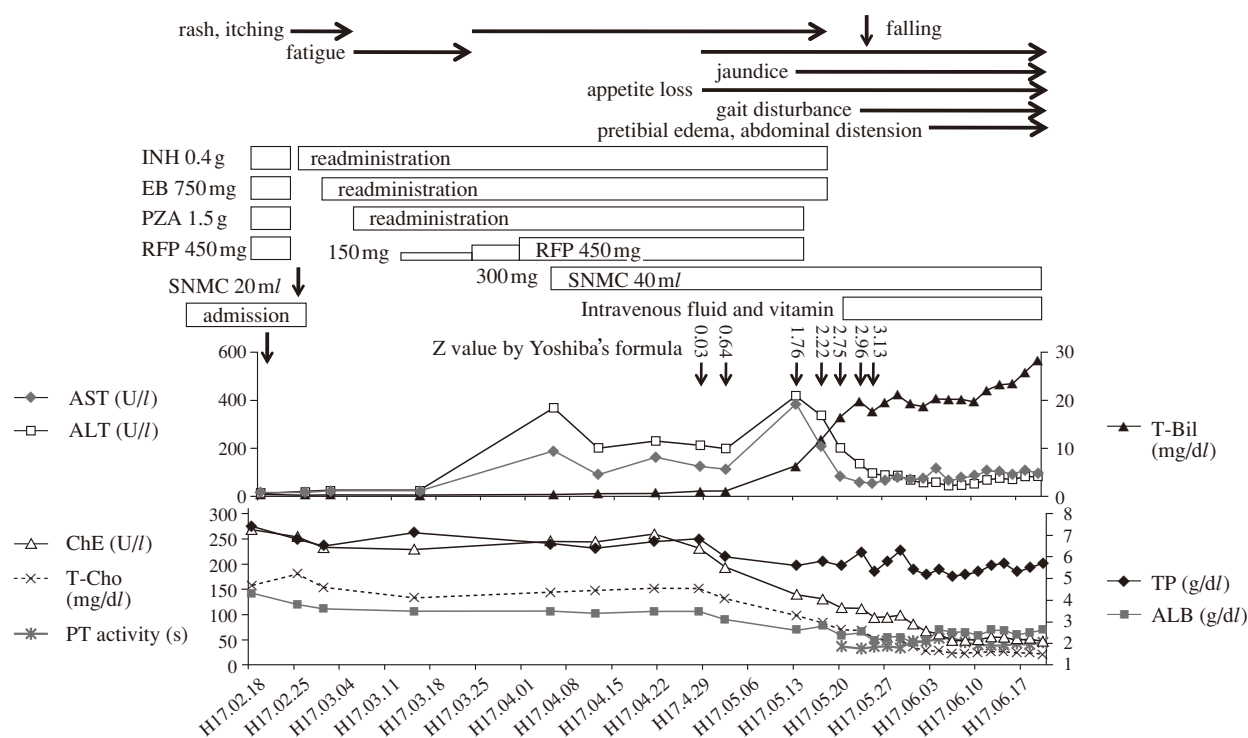


Fig. 1 Clinical course

**Table 1** Formula to predict fulminant hepatic failure

\* 63 year-old Male

|                               | 2005.4.28 | 2005.5.2 | 2005.5.13 | 2005.5.17 | 2005.5.20        | 2005.5.23        | 2005.5.25        |
|-------------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|------------------|------------------|------------------|
| T-Bil (mg/dl)                 | 1.0       | 1.1      | 6.3       | 11.8      | 16.5             | 19.8             | 17.7             |
| D/T ratio                     | 0.31      | 0.42     | 0.66      | 0.66      | 0.64             | 0.62             | 0.65             |
| PT (%)                        | Not done  | Not done | Not done  | Not done  | 23               | 26               | 23               |
| ChE (U/l) (185–431)           | 231       | 193      | 140       | 131       | 114              | 112              | 94               |
| Converted ChE (U/l) (135–413) | 187       | 144      | 84        | 74        | 55               | 53               | 32               |
| Yoshida's formula (factor: 2) | +0.03     | +0.64    | +1.76     | +2.22     | +2.75            | +2.96            | +3.13            |
| Muto's formula                |           |          |           |           | 11.60<br>(100%)  | 13.78<br>(100%)  | 12.41<br>(100%)  |
| Study Group's formula         |           |          |           |           | 1.554<br>(82.5%) | 1.508<br>(81.9%) | 1.704<br>(84.6%) |

**Table 2** Survival of cases with drug-induced hepatitis according to severity

|                              | Mild         | Severe     | Fulminant  |
|------------------------------|--------------|------------|------------|
| Toxic (paracetamol) allergic |              |            | 3/3 (100%) |
| Hepatocellular injury        | 18/18 (100%) | 4/4 (100%) | 4/6 (67%)  |
| Cholestatic                  | 4/4 (100%)   |            |            |
| Mixed                        | 14/14 (100%) |            |            |
| Total                        | 36/36 (100%) | 4/4 (100%) | 7/9 (77%)  |

(Showa University Fujigaoka Hospital 1996–2006.7)

中止。5月19日 GOT 207 U/l, GPT 337 U/l, T.Bil 11.65 mg/dl, INH, EB 中止。20日 GOT 84 U/l, GPT 201 U/l, T.Bil 16.5 mg/dl, PT 36.3%。6月20日劇症肝炎と診断, 血漿交換開始。7月29日死亡。劇症肝炎と診断された6月20日までのFig. 1にまとめた。

本例では最も劇症化しやすいINHからそのままの量で再開したため結果的にチャレンジ・テストとなってしまう点 (RFPが原因薬剤と考えたためかRFPのみは脱感作的に増量されている), この時期は学会の指針が出される以前だが, 抗結核薬の中止がかなり遅れている。おそらく劇症化の可能性より結核の治療を優先させたためと思われる。

また, この症例では4者の抗結核薬が中止された後GOT, GPTが低下しても重症化が進行しており, このタイプの肝障害が遷延しやすく, 死亡率が高いことの理由を示している可能性もある。また, PTの測定が5月20日まで行われておらず, 測定時点では36.3%に低下しており, 遅きに失した感がある。特に4月下旬にGOT, GPTが再上昇を開始してからTP値, Alb値, ChE値, T.chol値が進行的に低下しており, 異常な肝障害の進行に気づき, この時期からPT, HPTの測定を開始すべきであったであろう。

本例ではPTが5月20日まで測定されていないので, 本来与芝の予知式の測定の前提条件を満たしていないが, 一応計算する (成因は2点とする) と4月29日には>0となっており, この時期に薬剤を中止すればそれ以上の進行はなかったかもしれない (Table 1)。また薬剤

中止後も $\lambda$ 値は上昇を続けており, 肝障害が進行的で肝不全に向かっていることもわかる。

さらに5月20日には武藤の式では100%劇症化, 最も感度の低い班会議の予知式ですら既に80%以上の確率で劇症化を予知しており, PTがより早い時期に測定されていれば, より早い時期に3つの式ともに予知陽性となったと思われる。

### 劇症化の阻止

本例では6月20日になって血漿交換が行われているが, 血漿交換は単なる対症療法にすぎず, 肝炎の進行を阻止する能力はない。薬剤性肝炎での肝細胞破壊の主役が宿主の旺盛な免疫応答である以上その対策は免疫抑制剤であり, 最も強力なものとしてはメチルプレドニゾロン1gのパルス療法となる。Table 2に昭和大学藤が丘病院における薬剤性肝障害の治療成績を示したが, このうちアレルギー型の重症例と劇症例はステロイド・パルス療法で治療開始し, 漸減している。

結核患者でのステロイド使用は躊躇されるが, 感染初期の炎症の過反応の時期にはその抑制としてステロイド・パルスを用いるとされているので, 劇症化を予知した場合は直ちに試みるべきであろう。

### 抗結核薬による劇症肝炎における病理

本症例は38歳男子。INH, RFP, PZAの3者による治療後に劇症化した。ステロイド使用を回避し, 強力ミノファゲン100 mg/注と5回の肝補助で救命された。入院

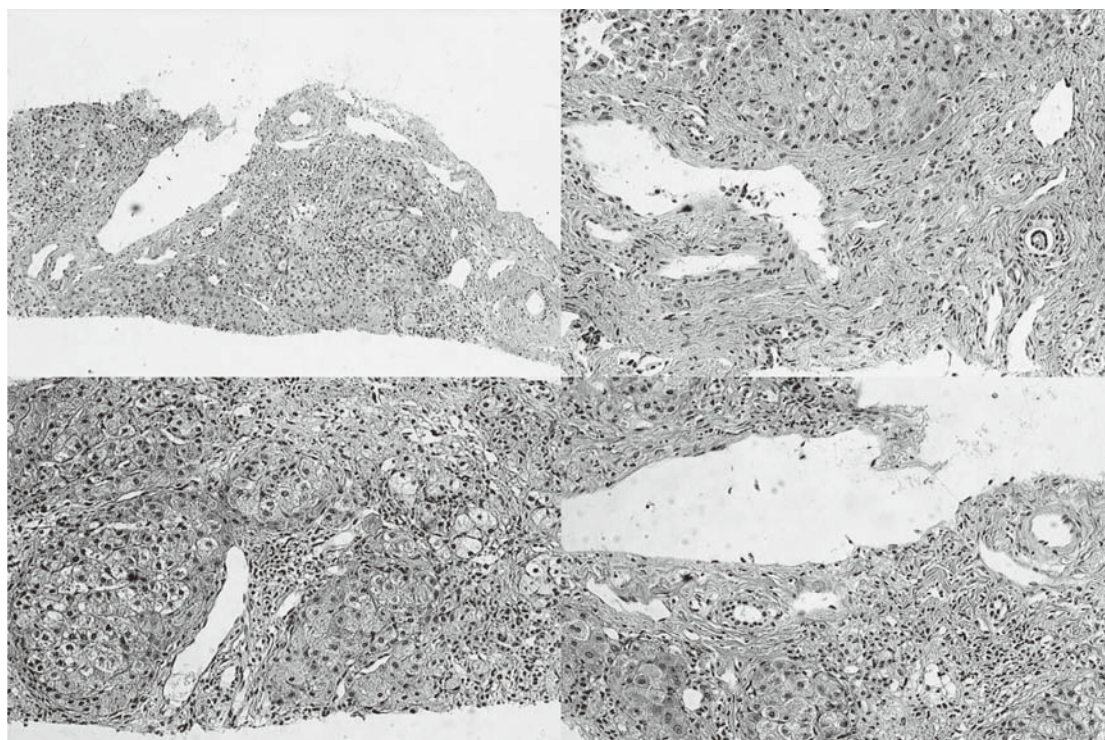


Fig. 2 F.T. 1995, May

18病目に行われた肝生検ではかなり激しい肝炎像が見られた (Fig. 2)。以上の病理所見は、抗結核薬の肝障害は肝炎であることと免疫抑制療法が適切な治療であることを示唆している。

### ま と め

抗結核薬による重症肝障害について劇症化の予知と阻止について述べた。抗結核薬による肝障害の病態をより明確にし、劇症化阻止をより確実なものにしていく必要があるだろう。

### 文 献

- 1) Smith ID, Simpson KJ, Garden OJ, et al.: Non-paracetamol drug-induced fulminant hepatic failure among adults in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005 ; 17 : 161-167.
- 2) Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al.: Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002 ; 137 : 947-954.
- 3) 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬による薬剤性肝障害アンケート調査結果. 結核. 2005 ; 80 : 751-752.
- 4) 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬使用中の肝障害への対応について. 結核. 2007 ; 82 : 115-118.
- 5) 与芝真彰他, 厚生省特定疾患難治性の肝疾患調査研究班：平成9年度研究報告. 75-78.
- 6) 盛岡地裁：平成15年5月23日判決. 事件番号 平成12年(ワ)第156号.

## 2. 抗結核薬の減感作療法について

川崎医科大学呼吸器内科 小橋 吉博, 岡 三喜男

### は じ め に

結核に対する治療の中心となるイソニアジド (INH), リファンピシン (RFP) は発熱, 発疹といったアレルギー性反応による副作用が出現した時に投与中止をせざるをえない場合がある。こうした場合, INHやRFPに代

わる有用な新規抗結核薬が開発されていない現時点において, INH, RFPの減感作療法が重要になる。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減感作療法の試案を提唱した<sup>1)</sup>。この試案に沿って減感作療法の治療成績をまとめた報告は2000年に私共が中国四国抗酸菌症研究会の協力により施行しえた

もののみである<sup>2)</sup>。今回私共は、多施設で日本結核病学会が提唱した試案に沿ってINH, RFPの減感作療法を施行した症例をまとめて検討したので報告する。

### 対象と方法

対象は、1998年から2010年までに当院および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、抗結核薬による発熱、発疹といったアレルギー反応による副作用が出現したため、日本結核病学会治療委員会が提唱したINHおよびRFPの減感作療法の試案に沿った治療が行われた50例とした。

方法は、参加施設に対してアンケート形式で個々の症例の年齢、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〔臨床経過もしくはリンパ球刺激試験（DLST：Drug lymphocyte stimulation test）の結果から主治医が決定〕、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の両者に対して減感作療法が行われた10例に関しては、それぞれ1剤ずつできるかぎり短期間に連続して治療を行い、各項目別に検討した。

### 結 果

INHおよびRFPに対して減感作療法を施行した50例の年齢は23～91歳（平均64.5歳）、性別は男性27例に対し女性23例、薬剤アレルギー歴は7例（14.0%）にみられていた。次に、対象疾患の内訳は肺結核31例、肺非結核性抗酸菌症12例、結核性リンパ節炎2例、肺結核＋結核性胸膜炎2例、肺結核＋結核性リンパ節炎1例、粟粒結核1例、結核性胸膜炎1例であった。

減感作療法を施行した50例の初回の抗結核療法は、INH＋RFP＋EB＋PZA 19例、INH＋RFP＋EB 13例、RFP＋EB＋SM＋CAM 12例、INH＋RFP＋SM 3例、INH＋RFP＋SM＋PZA 2例、INH＋RFP 1例で、副作用は発疹22例、発熱22例、発熱・発疹6例であった。

減感作療法を施行した50例の原因推定薬剤（臨床経過もしくはDLSTから主治医が決定）と副作用の相互関係に関しては、RFPが26例で副作用の種類は、発疹12例、発熱11例、発熱＋発疹3例であった。一方、INHは14例で副作用の種類は発疹6例、発熱5例、発熱＋発疹3例であった。また、原因推定薬剤がINHもしくはRFPのいずれか不明であったため、両者に減感作療法を施行した10例に関しては副作用の種類が発熱6例、発疹4例であった。

今回の減感作療法の治療成績は、RFPが36例中、成功が27例（75.0%）に対し、失敗は9例（25.0%）であった。一方、INHは24例中、成功が19例（79.2%）に対し、失

敗は5例（20.8%）と2剤ともに比較的高い成功率をとっていた。

RFPの減感作療法で失敗した9例の臨床所見をTable 1に示した。9例中6例が高齢者であったが、薬剤アレルギー歴のある患者は1例のみであった。治療内容は、5例で4剤、3例で3剤、1例で2剤の抗結核薬が併用されていた。副作用の内訳は発疹5例、発熱3例、発熱＋発疹1例であった。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ていたため、5～30日（平均14.4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5～32日（平均13.4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。転帰は全例中止して5例が原因薬剤を除いた2剤で治療、残り4例が他の薬剤に変更して治療継続したが、どの症例も結核は改善した。

次に、INHの減感作療法で失敗した5例の臨床所見をTable 2に示した。5例中2例が高齢者であったが、薬剤アレルギー歴は1例でみられていた。治療内容は3例で4剤、2例で3剤の抗結核薬が併用されていた。副作用の内訳は、発熱2例、発疹1例、発熱＋発疹2例であった。減感作療法の開始時期は10～20日（平均15.0日）で減感作療法による副作用は発疹3例、発熱2例であった。減感作療法による副作用出現時期は治療開始から3～12日（平均6.8日）であった。転帰は全例中止して、1例で再度減感作療法を試みたが失敗、最終的には3例で原因薬剤を除いた2剤で治療、2例で他の薬剤に変更して治療したが、どの症例も結核は改善した。

最後に、重複例が10例あるが、INHに対して減感作療法を施行した24例、RFPに対して減感作療法を施行した36例をまとめて、成功例（46例）と失敗例（14例）でTable 3に臨床所見を比較検討した。その結果、年齢、性別、薬剤アレルギー歴、基礎疾患、臨床診断、副作用の種類、原因薬剤の種類、副作用の出現時期、減感作療法による副作用の出現時期には両群間で有意差はなかったが、副作用出現後の減感作療法の開始時期が早いほど減感作療法に失敗しやすい傾向が認められた。

### 考 察

抗結核薬による副作用は、作用機序からみると大きくアレルギー性反応による発熱、発疹、ショックなどと中毒性反応による肝機能障害、視力障害、腎機能障害、精神・神経障害などに分けられる。原則として、抗結核薬の減感作療法はアレルギー性反応による副作用に対して有用とされているため、今回の検討でも肝機能障害といった中毒性反応が考えられる症例は対象から除外した。

抗結核薬による副作用の出現頻度として、過去の報告

**Table 1** Clinical findings of cases showing failure of desensitization therapy for RFP (9 cases)

| Case | Age, Sex | History of drug allergy | Clinical diagnosis | Anti-mycobacterial drugs | Adverse reaction | Interval until appearance of adverse reaction | Interval until initiation of desensitization therapy | Adverse reaction during desensitization therapy | Interval until appearance of adverse reaction during desensitization therapy | Outcome                      |
|------|----------|-------------------------|--------------------|--------------------------|------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 1    | 75, F    | (-)                     | Pulmonary TB       | INH<br>RFP<br>EB         | Fever + eruption | 1 day after treatment                         | 30 days after adverse reaction                       | Fever + eruption                                | 15 days after treatment                                                      | Stopped, INH+EB continued    |
| 2    | 68, F    | (-)                     | Pulmonary NTM      | RFP<br>EB<br>CAM<br>SM   | Eruption         | 3 days after treatment                        | 10 days after adverse reaction                       | Eruption                                        | 12 days after treatment                                                      | Stopped, Change to LVFX      |
| 3    | 75, F    | (-)                     | Pulmonary TB       | INH<br>RFP               | Fever            | 7 days after treatment                        | 21 days after adverse reaction                       | Fever                                           | 9 days after treatment                                                       | Stopped, INH+EB continued    |
| 4    | 43, M    | (+)<br>(NSAID)          | Pulmonary TB       | INH<br>RFP<br>EB<br>PZA  | Eruption         | 3 days after treatment                        | 14 days after adverse reaction                       | Eruption                                        | 11 days after treatment                                                      | Stopped, INH+EB continued    |
| 5    | 52, M    | (-)                     | Pulmonary NTM      | RFP<br>EB<br>CAM<br>SM   | Eruption         | 4 days after treatment                        | 5 days after adverse reaction                        | Eruption                                        | 9 days after treatment                                                       | Stopped, Change to LVFX      |
| 6    | 88, M    | (-)                     | TB pleuritis       | INH<br>RFP<br>EB         | Fever            | 5 days after treatment                        | 20 days after adverse reaction                       | Fever                                           | 18 days after treatment                                                      | Stopped, INH+EB continued    |
| 7    | 48, M    | (-)                     | Pulmonary TB       | INH<br>RFP<br>EB<br>PZA  | Eruption         | 3 days after treatment                        | 12 days after adverse reaction                       | Eruption                                        | 10 days after treatment                                                      | Stopped, INH+EB continued    |
| 8    | 73, M    | (-)                     | Pulmonary TB       | INH<br>RFP<br>EB<br>PZA  | Fever            | 6 days after treatment                        | 6 days after adverse reaction                        | Fever                                           | 5 days after treatment                                                       | Stopped, Change to LVFX, PAS |
| 9    | 83, M    | (-)                     | Pulmonary TB       | INH<br>RFP<br>EB         | Eruption         | 15 days after treatment                       | 12 days after adverse reaction                       | Eruption                                        | 32 days after treatment                                                      | Stopped, Changed to LVFX, TH |

TB: Tuberculosis, NTM: Nontuberculous mycobacteriosis, INH: isoniazid, RFP: rifampicin, EB: ethambutol, SM: streptomycin, PZA: pyrazinamide, CAM: clarithromycin, LVFX: levofloxacin, PAS: Paraaminosalicylate, TH: ethionamide

**Table 2** Clinical findings of cases showing failure of desensitization therapy for INH (5 cases)

| Case | Age, Sex | History of drug allergy | Clinical diagnosis          | Anti-mycobacterial drugs | Adverse reaction | Interval until appearance of adverse reaction | Interval until initiation of desensitization therapy | Adverse reaction during desensitization therapy | Interval until appearance of adverse reaction during desensitization therapy | Outcome                                          |
|------|----------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1    | 52, F    | (+)<br>(PIPC<br>(NSAID) | Pulmonary TB + TB pleuritis | INH<br>RFP<br>EB<br>PZA  | Eruption         | 2 days after treatment                        | 10 days after adverse reaction                       | Eruption                                        | 3 days after treatment                                                       | Stopped, Second desensitization therapy, Failure |
| 2    | 38, F    | (-)                     | Pulmonary TB                | INH<br>RFP<br>EB<br>PZA  | Fever + eruption | 7 days after treatment                        | 14 days after adverse reaction                       | Eruption                                        | 12 days after treatment                                                      | Stopped, RFP+EB continued                        |
| 3    | 76, M    | (-)                     | Pulmonary TB                | INH<br>RFP<br>EB         | Fever            | 5 days after treatment                        | 20 days after adverse reaction                       | Fever                                           | 10 days after treatment                                                      | Stopped, RFP+EB continued                        |
| 4    | 54, M    | (-)                     | Pulmonary TB                | INH<br>RFP<br>EB<br>PZA  | Fever            | 11 days after treatment                       | 15 days after adverse reaction                       | Fever                                           | 6 days after treatment                                                       | Stopped, Changed to LVFX+TH                      |
| 5    | 80, F    | (-)                     | Pulmonary TB                | INH<br>RFP<br>EB         | Fever + eruption | 11 days after treatment                       | 16 days after adverse reaction                       | Eruption                                        | 3 days after treatment                                                       | Stopped, Changed to LVFX+PAS                     |

**Table 3** Comparison between the patient group showing successful desensitization therapy and that showing failure of desensitization therapy

| Clinical findings                                                                   | Successful cases<br>(n=46) | Failure cases<br>(n=14) | p-value |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|---------|
| Age (Mean±S.D.)                                                                     | 64.4±10.6                  | 64.6±10.8               | N.S.    |
| Gender (Male:Female)                                                                | 25:21                      | 7:7                     | N.S.    |
| History of drug allergy (+)                                                         | 6 (13.0%)                  | 2 (14.3%)               | N.S.    |
| Underlying disease                                                                  | 32 (69.6%)                 | 10 (71.4%)              | N.S.    |
| Respiratory disease (+)                                                             | 10 (21.7%)                 | 4 (28.6%)               | N.S.    |
| Non-respiratory disease (+)                                                         | 28 (60.9%)                 | 9 (64.3%)               | N.S.    |
| Clinical diagnosis                                                                  |                            |                         |         |
| Tuberculosis                                                                        | 36 (78.3%)                 | 12 (85.7%)              | N.S.    |
| Nontuberculous mycobacteriosis                                                      | 10 (21.7%)                 | 2 (14.3%)               | N.S.    |
| Adverse reaction                                                                    |                            |                         |         |
| Eruption                                                                            | 21 (45.7%)                 | 8 (57.1%)               | N.S.    |
| Fever                                                                               | 19 (41.3%)                 | 5 (35.7%)               | N.S.    |
| Fever+Eruption                                                                      | 5 (10.9%)                  | 1 (7.2%)                | N.S.    |
| Causative drug                                                                      |                            |                         |         |
| RFP                                                                                 | 27 (58.7%)                 | 9 (64.3%)               | N.S.    |
| INH                                                                                 | 19 (41.3%)                 | 5 (35.7%)               | N.S.    |
| Interval until appearance of adverse reaction (days)                                | 4.8±0.6                    | 5.1±0.6                 | N.S.    |
| Interval until initiation of desensitization therapy (days)                         | 27.6±1.8                   | 14.6±1.3                | 0.013   |
| Interval until appearance of adverse reaction during desensitization therapy (days) | 15.0±1.1                   | 12.1±0.9                | N.S.    |

においては発熱が1～16%, 発疹が1～19%と文献によって異なるが従来の抗菌薬に比して高率である<sup>3)～5)</sup>。しかしながら、これに代わる安全かつ有用な新規抗結核薬が実用化されていない現時点においてはINH, RFPに対する減感作療は重要である。本邦では1997年に日本結核病学会治療委員会が減感作療法の試案を提唱した<sup>1)</sup>。しかしながら、欧米においては抗結核薬に対する減感作療法のガイドラインは提唱されておらず、2日間という短期間内に微量から漸増していくという治療法が散見されるのみで、成功率も60%にとどまっている<sup>6)7)</sup>。私共は、2000年に複数の結核専門施設にアンケートを依頼し、過去に試案と異なった独自の投与法で施行したINH, RFPに対する減感作療法の治療成績をまとめたところ、両薬剤ともに初回投与量、増量のしかた、最終投与量も症例によって大幅に異なっていたにもかかわらず、INHは83%, RFPは79%の成功率と比較的良好な結果が得られていた<sup>8)</sup>。今回の検討でも前回と同じ参加施設においてINHが79%, RFPが75%とほぼ同等の成功率が得られていた。Table 3に示したように、減感作療法の失敗例の原因を検討するために成功例との臨床所見を比較検討したが、年齢や薬剤アレルギー歴、基礎疾患といった背景因子の関与はみられず、副作用が改善してから減感作療法を開始するまでが長い期間をあけた症例ほど短い期間の症例に比して有意に成功率が高かった。個々の患者によって、アレルギー反応をきたす閾値も異なるため、投与開始量、増量していく間隔に関しても実際には難しいと思われる。日本結核病学会による減感作療法の試案で

はINH, RFPともに初回投与量25 mg/日から開始し、3日ごとに漸増する投与法を推奨しているが、私共が過去にまとめた独自の投与法において初回投与量を1 mg/日から開始した症例や1週おきに漸増していく投与法で多くの症例が成功していることから、副作用が出現してから1カ月以上の期間をおいてから、投与開始量も1～10 mg/日の微量で開始し、1週ぐらいの長い間隔で漸増していくというもう少し緩やかな減感作療法を試みてものも有用かもしれない。

原因薬剤の推定に関しては、今回の検討では臨床経過からの主治医の判定を重視し決定したが、半数ではDLSTの結果も参考にした。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、減感作療法を施行すると述べている。しかし、DLSTはⅣ型アレルギー反応を証明する検査法であり、しかもたとえ原因薬剤であってもDLSTの陽性率は40%前後といわれていることから<sup>9)</sup>、DLSTのみでは原因薬剤の同定は難しい。また、今回の検討ではⅢ型アレルギー反応をみるパッチテストも施行していなかったことから原因薬剤の推定には、臨床経過からの主治医の判断を重視した。

今回の検討から、新規抗結核薬が実用化していない現時点において、結核治療においてINH, RFPを投与することは不可欠であり、結核治療中は副作用も高率にみられることから、日本結核病学会治療委員会が提唱した試案を参考にしながら、慎重な抗結核薬の減感作療法を試みることが重要と思われた。

(共同研究者：国立病院機構愛媛病院呼吸器内科：阿部聖裕先生，国立病院機構松江病院呼吸器内科：矢野修一先生，国立病院機構広島病院呼吸器科：重藤えり子先生，共済吉島病院内科：倉岡敏彦先生)

## 文 献

- 1) 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.
- 2) 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—ガイドラインに沿った治療成績. 結核. 2000; 75: 699-704.
- 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) 和田雅子：pyrazinamideを加えた初期強化短期化学療法. 結核. 1997; 72: 587-595.
- 5) 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.
- 6) Holland CL, Malasky C, Ogunkoya A, et al.: Chest. 1990; 98: 1518-1519.
- 7) Schaberg T, Rebhan K, Lode H.: Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. Eur Respir J. 1996; 9: 2026-2030.
- 8) 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.
- 9) 近藤有：薬剤による肺障害（薬剤肺炎）. 結核. 1999; 74: 33-41.

## 3. 薬剤性肺炎，初期悪化，真の悪化の画像所見

NHO近畿中央胸部疾患センター放射線科 審良 正則

### 1. はじめに

抗結核薬使用当初に画像上の陰影の悪化が見られた時は，耐性菌による真の結核の悪化か，初期悪化か，薬剤性肺炎かの診断に苦慮することがある。これらの鑑別診断には胸部HRCTが有用である。これらを鑑別するには活動性肺結核の画像所見を知る必要がある。活動性肺結核，薬剤性肺炎，初期悪化，真の悪化のHRCT所見について解説する。

### 2. 活動性肺結核のHRCT所見

肺結核（二次結核症）の陰影は，肺尖，上葉後区，下葉上区に好発する濃淡がみられる不均等な陰影で，空洞を形成しやすく，周囲に細葉大の散布巣がよく見られる。HRCTでは，小葉中心性結節，tree-in-bud appearance，5～8 mm大の辺縁不鮮明な結節，汎小葉性の高吸収域，気管支壁肥厚像などが認められる。単純X線写真より空洞も描出されやすい。特に，tree-in-bud appearanceは活動性を示唆する所見として重要である。Tree-in-bud appearanceは高吸収の小葉中心性の分枝状像で，いわゆる“木の芽”様にみえる像である<sup>1)</sup>。Tree-in-bud appearanceも小葉中心性の陰影であるが，通常の小葉中心性陰影より太く先端にいくほどさらに太くなる。病理組織学的に細気管支から肺胞道を埋める乾酪壊死物質によって形成された像である。Tree-in-bud appearanceは活動性肺結核だけでなく，非結核性抗酸菌症，アスペルギルス症，びまん性汎細気管支炎，副鼻腔気管支症候群，閉塞性細気管支炎，びまん性誤嚥性細気管支炎，慢性関節リウマチの濾胞性

細気管支炎，腫瘍性病変（腫瘍塞栓，細気管支肺胞上皮癌）などでも認められる<sup>2)</sup>。

肺結核の活動性の評価には胸部X線よりHRCTが有用である。肺結核の活動性を示唆するHRCT所見としては，tree-in-bud appearance，辺縁不鮮明な小葉中心性結節，汎小葉性の高吸収域，スリガラス状影，多発性の空洞がある。境界明瞭な結節，気管支拡張像，線状・索状影，肺の歪みは不活動性病変でみられる<sup>3)</sup>。

### 3. 薬剤性肺炎のHRCT所見

薬剤性肺炎の病理組織所見は多彩で，Eosinophilic pneumonia (EP)，Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)，Hypersensitivity pneumonia (HP)，Non-specific interstitial pneumonia (NSIP)，Diffuse alveolar damage (DAD)，Alveolar hemorrhage (AH)，Usual interstitial pneumonia (UIP) パターンなどがみられる。画像所見もこのような多彩な病理組織所見を反映して多彩である<sup>4)</sup>。

薬剤性肺炎のHRCT所見の基本型はスリガラス影で，抗がん剤などの細胞毒性型の薬剤では小葉内間質や小葉間隔壁肥厚像を伴うスリガラス影がよくみられ，抗生物質などではスリガラス影とともにconsolidationや小葉中心性粒状影などがみられる<sup>5)</sup>。同一薬剤でもいくつかのパターンを示すことがある。薬剤性肺炎の画像所見には特異的なものはなく，薬剤の使用の有無，薬剤使用と異常影の出現の時期などの臨床情報を考慮して診断する必要がある。

抗がん剤などによる薬剤性肺炎のHRCT像では，汎小葉性のスリガラス影内部に小葉内網状影がみられ，いわ

ゆる crazy-paving pattern の像を呈することがある。Crazy-paving pattern とは、スリガラス影を伴う小葉内網状影で crazy-paving (敷石状) やメロンの表面のようにみえる像であるが、肺胞蛋白症やびまん性肺胞障害、薬剤性肺炎などでみられる<sup>6)</sup>。

抗結核薬による薬剤性肺炎では、薬剤性好酸球性肺炎のタイプのものが多く、胸膜下を中心とした consolidation がみられる。また、びまん性のスリガラス影、小葉間隔壁肥厚像、HP に似たびまん性の小葉中心性粒状影 (Fig. 1) などみられる。

#### 4. 初期悪化の HRCT 所見 (Fig. 2)

初期悪化の CT 所見は初期病変の周囲あるいは初期病変より離れたところに出現するスリガラス影ないし consolidation である。結核による初期病変は拡大していることもあるが縮小していることもある。高度の場合は、びまん性肺胞障害に似た像を呈することもある<sup>7)</sup>。

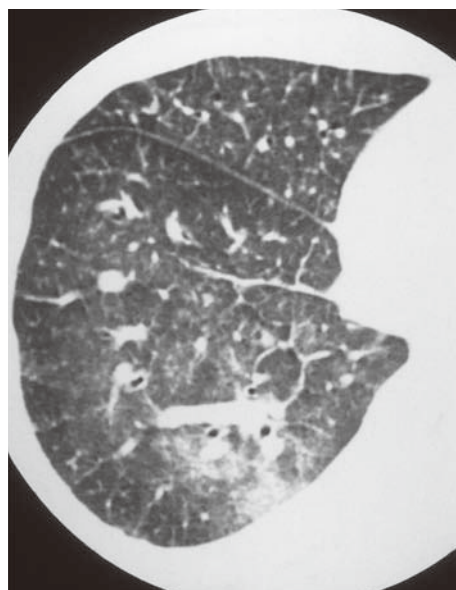
われわれの検討では、初期悪化 13 例中 8 例では初期病変の融合、拡大と周囲に広範なスリガラス状影が認められた。13 例中 5 例で初期病変とは離れたところにスリガラス状影や consolidation の出現が認められた。これらの陰影は主に胸膜直下に分布していた<sup>8)</sup>。

初期病変より離れたところに出現した初期悪化の像は薬剤性肺炎と類似した像を示す。陰影の原因が結核菌体成分に対する反応か薬剤に対する反応かの違いだけによるためと考えられる。初期病変の拡大があれば初期悪化がより疑われる。

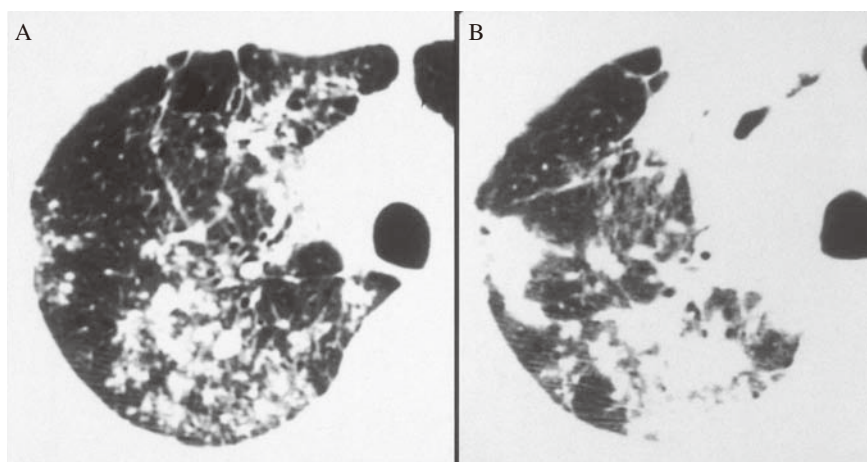
#### 5. 真の結核の悪化

真の結核の悪化では新たに生じた陰影はしばしば空洞を伴う気道散布性の結節ないし小葉中心性粒状影, tree-in-bud appearance である<sup>8)9)</sup>。いわゆる活動性肺結核の像をとる。

当院での初期悪化 13 例と真の結核の悪化 10 例の HRCT 所見の比較では、スリガラス影と tree-in-bud appearance, 空洞性病変に有意差が認められた (Table)<sup>8)</sup>。Kim らは、抗結核薬感受性結核と耐性結核の HRCT 像を比較し、耐



**Fig. 1** Isoniazid-induced pneumonitis in a 45-year-old woman. HRCT shows patchy ground-glass opacity with interlobular septal lines and centrilobular nodules.



**Fig. 2** A 48-year-old man with active pulmonary tuberculosis. A: HRCT scan, obtained through the right upper lobe, shows centrilobular nodules, tree-in-bud appearance, confluent nodules. B: HRCT scan, obtained through the right upper lobe at the same level as A, taken 2 months later, shows enlarged and confluent large opacity.

**Table** HRCT findings of new lesions in transient progression and true progression

| CT findings          | Transient progression<br>(n=13) | True progression<br>(n=10) |
|----------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Consolidation        | 10 (77)                         | 4 (40)                     |
| Ground-glass         | 12 (92)                         | 3 (30) <sup>a</sup>        |
| Macronodule          | 7 (54)                          | 8 (80)                     |
| Centrilobular nodule | 5 (38)                          | 7 (70)                     |
| Tree-in-bud          | 0 (0)                           | 6 (60) <sup>a</sup>        |
| Cavitation           | 0 (0)                           | 4 (40) <sup>b</sup>        |

Number in parentheses are percentages.

<sup>a</sup>p<0.01, <sup>b</sup>p<0.05

(Adapted from Akira M, et al.: Transient radiographic progression during initial treatment of pulmonary tuberculosis: CT findings. J Comput Assist Tomogr. 2000; 24: 426-431.)

性結核において空洞、肺構造の歪み、気管支拡張、石灰化結節が有意にみられることを報告している<sup>9)</sup>。

## 6. まとめ

初期悪化のHRCT所見は元病変の周囲あるいは元病変より離れたところ（主に胸膜直下）に出現するスリガラス影ないしconsolidationである。結核による元病変は拡大していることもあるが縮小していることもある。元病変より離れたところに出現した初期悪化の像は薬剤性肺炎と類似した像を示す。元病変の拡大があれば初期悪化がより疑われる。

真の結核の悪化では、新たに生じた陰影はしばしば空洞を伴う気道散布性の結節ないし小葉中心性粒状影、tree-in-bud appearanceである。活動性肺結核の画像を呈する。

## 文 献

- 1) Im JG, Itoh H, Shim Y-S, et al.: Pulmonary tuberculosis: CT findings, early active disease and sequential change with antituberculous therapy. Radiology. 1993; 186: 653-660.
- 2) Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M, et al.: Tree-in-bud pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. Radiographics. 2005; 25: 789-801.
- 3) Hatipoglu ON, Osma E, Manisali M, et al.: High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis. Thorax. 1996; 51: 397-402.
- 4) Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, et al.: Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. Radiographics. 2000; 20: 1245-1259.
- 5) Akira M, Ishikawa H, Yamamoto S: Drug-induced pneumonitis: thin-section CT findings in 60 patients. Radiology. 2002; 224: 852-860.
- 6) Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, et al.: "Crazy-paving" pattern at thin-section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. Radiographics. 2003; 23: 1509-1519.
- 7) Akira M, Sakatani M: Clinical and high-resolution computed tomographic findings in five patients with pulmonary tuberculosis who developed respiratory failure following chemotherapy. Clin Radiol. 2001; 56: 550-555.
- 8) Akira M, Sakatani M, Ishikawa H: Transient radiographic progression during initial treatment of pulmonary tuberculosis: CT findings. J Comput Assist Tomogr. 2000; 24 (3): 426-431.
- 9) Kim H-C, Goo JM, Lee HJ, et al.: Multidrug-resistant tuberculosis versus drug-sensitive tuberculosis in human immunodeficiency virus-negative patients: computed tomography features. J Comput Assist Tomogr. 2004; 28: 366-371.

## — The 85th Annual Meeting Mini-Symposium —

### MANAGEMENT OF ADVERSE EFFECTS WITH ANTITUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY

Chairpersons: <sup>1</sup>Kazunari TSUYUGUCHI and <sup>2</sup>Masako WADA

**Abstract** Tuberculosis has now become a curable disease with chemotherapy. So it is natural that the present issues in tuberculosis management are focused on how to complete standard chemotherapy. In this context, management of adverse effects constitutes an essential part of antituberculosis chemotherapy, as well as directly observed therapy. In this symposium, discussions were held about three major subjects on this issue.

First, hepatotoxicity develops frequently and has sometimes fatal outcome, which makes it the most problematic adverse effect. "Management of hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy" was published by the Japanese Society for Tuberculosis (JST) in 2006. Dr. Shinsho Yoshida evaluated

this recommendation and pointed out that the criteria for discontinuation of drug based on AST, ALT and bilirubin levels is too sensitive and the concept of predicting fulminant hepatic failure (FHF) is lacking. He stressed the importance of monitoring serum prothrombin time for predicting FHF.

Next, allergic drug reaction such as fever or skin rash often causes distress, although rarely fatal. As isoniazid (INH) and rifampicin (RFP) are key drugs for the cure, readministration of these drugs is often attempted by desensitization therapy. "Recommendation about desensitization therapy of antituberculosis drugs" was also published by JST in 1997. Dr. Yoshihiro Kobashi reported high success rates of 79 percent for INH and 75 percent for RFP according to this

recommendation. He also reported correlated factor with the success, such as the longer period from the discontinuation to the desensitization therapy and lower doses of drugs at starting desensitization.

Finally, we sometimes experience transient worsening of radiographical findings and general symptoms during anti-tuberculosis chemotherapy. This is presumed to be due to allergic reaction to dead bacilli without requiring discontinuation of the drug. Differential diagnosis includes drug-induced pneumonia requiring discontinuation and true worsening of pulmonary tuberculosis due to drug resistance requiring change in therapy. Dr. Masanori Akira reported that presence of ground-glass attenuation and/or consolidation by HRCT suggests transient worsening or drug-induced pneumonia, whereas presence of centrilobular nodules and/or tree-in bud suggests true worsening.

We believe that these findings from the symposium will add useful information for management of adverse effects and be helpful for implementation of antituberculosis chemotherapy.

#### 1. Hepatotoxicity of antituberculosis drugs: Shinsho YOSHIBA (Sempo Tokyo Takanawa Hospital)

Antituberculosis drugs are sometimes hepatotoxic. Doctors who are responsible for the treatment of patients with tuberculosis should always be aware of their hepatotoxicity, because it seldom leads to fulminant hepatic failure.

The Japanese Society for Tuberculosis proposed criteria based on the levels of AST, ALT and bilirubin for the prevention of such grave hepatic injury in 2006. In recent years attempts have been made to predict fulminant hepatic failure (FHF) before patients develop coma. Yoshiba's formula using prothrombin time, etiology, cholinesterase and bilirubin is widely accepted as useful to predict FHF. Introduction of the formula to this area is recommended.

#### 2. Desensitization therapy for allergic reactions of antituberculous drugs: Yoshihiro KOBASHI, Mikio OKA (Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School)

We evaluated the usefulness of desensitization therapy for patients showing allergic reactions of INH and RFP according

to the guideline proposed by the Japanese Society for Tuberculosis.

Adverse reactions were 22 patients with drug eruption, 22 with drug fever and 6 with drug fever plus eruption. The clinical effect of desensitization therapy was good in 27 out of 36 patients for RFP (75%), and in 19 out of 24 patients for INH (79%). The comparative study between patient group with success desensitization therapy and that with failure desensitization therapy was not a significant difference except for initiation period of desensitization therapy.

#### 3. The imaging features of early transient radiographic progression, true worsening of TB, and drug induced pneumonitis during TB treatment: Masanori AKIRA (Department of Radiology, NHO Kinki-chuo Chest Medical Center)

HRCT findings of the new lesions in the early transient radiographic progression are enlargement or confluence of the original lesions, development of areas of ground-glass attenuation and/or consolidation ipsilateral to the original lesion, and development of areas of ground-glass attenuation and/or consolidation in the subpleural region contralateral to the lesion. These CT findings may suggest a local hypersensitivity reaction to drug or massive dead tubercle bacilli per se. In contrast, CT findings of patients with multiple drug-resistant tuberculosis and true progression are centrilobular nodules, tree-in-bud appearance, nodules, and cavitation. These CT findings may suggest a bronchogenic spread from the original tuberculous lesions.

**Key words:** Anti-tuberculosis drugs, Adverse effects, Drug-induced hepatotoxicity, Desensitization therapy, Transient worsening on chest film

<sup>1</sup>National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, <sup>2</sup>Kaken Hospital

Correspondence to: Kazunari Tsuyuguchi, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180, Nagasone-cho, Kita-ku, Sakai-shi, Osaka 591-8555 Japan. (E-mail: tsuyuguchi@kch.hosp.go.jp)