

## 抗酸菌治療薬における急速減感作療法の経験

<sup>1</sup>佐々木結花    <sup>1</sup>倉島 篤行    <sup>1</sup>森本 耕三    <sup>1</sup>奥村 昌夫  
<sup>1</sup>渡辺 雅人    <sup>1</sup>吉山 崇    <sup>1</sup>尾形 英雄    <sup>1</sup>後藤 元  
<sup>1</sup>工藤 翔二    <sup>2</sup>鈴木 裕章

**要旨：**〔目的〕 イソニアジド (INH), リファンピシン (RFP), エタンブトール (EB), クラリスロマイシン (CAM) について, 薬剤アレルギーによって投与が中断された後, 急速減感作療法 (rapid drug desensitization: RDD) を用い再投与が可能となるか検討した。〔対象と方法〕 対象は肺結核ないしは肺 *Mycobacterium avium* complex 症治療において, 何らかのアレルギー反応を生じ治療中断となった13症例で, 肺結核6例, 肺 *M. avium* 症7例であった。RDDのプロトコルは, Hollandら, Cernandasらに準じ作成した。〔結果〕 RDDの結果, INH 2例, CAM 2例は投与可能となった。RFP 12例では8例 (66.7%) で, EBでは6例中4例 (66.7%) で投与可能となった。〔考察〕 ピラジナミド, EBは薬剤耐性結核症例で, EB, CAMは非結核性抗酸菌治療で各々主要薬剤であるが, 従来のガイドラインには含まれておらず, 結核および非結核性抗酸菌治療に用いる薬剤すべてに施行しうる減感作療法の確立および減感作療法の選択肢を拡大するために, RDDについて検討することは有用であると考えられた。  
**キーワード：** 抗酸菌症, 抗抗酸菌症治療薬, 結核, 非結核性抗酸菌症, 減感作, 急速減感作

### はじめに

結核, 抗酸菌治療薬は限定したものであるが, 薬剤アレルギーを呈する患者も少なくない。薬剤アレルギーに対して, 1960年代から減感作療法による脱感作が検討されており, ペニシリンに対する検討から, ごく微量から徐々に増量する減感作療法を15分程度の間隔で行う急速減感作療法 (rapid drug desensitization therapy: RDD) が, 広く欧米で行われている<sup>1)~3)</sup>。

今回, 薬剤アレルギーにて治療を中断した患者に対し, RDDを用い, イソニアジド (isoniazid: INH), リファンピシン (rifampicin: RFP), エタンブトール (ethambutol: EB), クラリスロマイシン (clarithromycin: CAM) について, 目標量の再投与が可能となるかを検討した。

### 対象と方法

対象は肺結核ないしは肺 *Mycobacterium avium* complex 症 (肺MAC症) 治療において, 何らかのアレルギー反

応を生じ治療中断となった13症例である。RDD施行の対象から除外する基準は, 欧米の基準<sup>1)</sup>に従い, 他に変更しうる薬剤がある場合, 重篤な薬剤アレルギーを呈したものの, 活動性のある重篤な合併症を有する症例, 自覚症状を訴えられない場合, 20歳未満あるいは80歳以上の症例とした。なお, 本研究は当院倫理委員会の承認を得ており, 患者本人に文書で同意を得た症例を対象とした。

薬剤の調整は, INH原末0.15 gに単シロップ15 mlを加え, 注射用水で全量150 ml (INH水剤) とした後, INH水剤10 mlに注射用水90 mlを加え全量100 mlとし, 必要量を分杯した。RFPは, 1カプセルを脱カプセルし単シロップ15 mlを加え注射用水で全量150 ml (RFP水剤) とし, RFP水剤10 mlに注射用水90 mlを加え全量100 mlとした後, 必要量を分杯した。EBは1錠を粉碎し, 単シロップ25 mlを加え, 注射用水で全量250 ml (EB水剤) とした後, EB水剤10 mlに注射用水90 mlを加え全量100 mlとし, 必要量を分杯した。CAMは, 10%ドライシ

<sup>1</sup>公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科, <sup>2</sup>公益財団法人結核予防会複十字病院薬剤科

連絡先: 佐々木結花, 公益財団法人結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科, 〒204-8522 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: sasakiy@fukujuji.org)

(Received 28 Jun. 2014/Accepted 4 Sep. 2014)

ロップ0.5 gを秤量し、注射用水で全量50 ml (CAM水剤)とし、CAM水剤10 mlに注射用水90 mlを加え全量100 mlとし、必要量を分杯した。なお、各薬剤について患者が十分内服できるように達した場合、現薬剤の剤形にて処方した。

次に、患者の紹介状および問診から被疑薬を決定した。薬剤再投与が行われた場合は再投与時に薬剤アレルギー反応を生じかつ治療の主軸になる薬剤をRDD対象とし、その他の場合は、併用薬、中止の状況、薬剤アレルギー反応の状態から被疑薬とした。被疑薬とされながらもRDD施行前に他の方法で薬剤が再投与可能となった薬剤は除外した。複数の薬剤が被疑薬である場合、各薬剤についてインタビューフォームを参照し、従来報告されているアレルギー症状の頻度の低いものから順次行った。

投与量、投与間隔は、INH, RFPはHollandらの投与法<sup>2)</sup>

**Table 1** Desensitization protocol<sup>2)</sup>

a) Isoniazid		b) Rifampicin	
Time	Dose, mg	Time	Dose, mg
AM 9:00	0.1	AM 9:00	0.1
9:15	0.5	9:15	0.5
9:30	1	9:30	1
9:45	2	9:45	2
10:00	4	10:00	4
10:30	8	10:15	8
11:00	16	10:30	16
11:30	32	10:45	32
PM 13:00	50	11:00	50
13:30	100	11:15	75
14:30	150*	PM 13:15	100
AM 8:15	150*	14:15	150
		AM 8:15	300**
Continue 150 mg* every 12 hours for three days		Continue 300 mg** every 12 hours for three days	

\*: The dose was 50% weight.

**Table 2** Desensitization protocol

a) Ethambutol		b) Clarithromycin	
Time	Dose, mg	Time	Dose, mg
AM 10:00	0.1	AM 9:00	0.1
10:15	0.5	9:15	0.5
10:30	1	9:30	1
10:45	2	9:45	2
11:00	4	10:00	4
11:15	8	10:15	8
11:30	16	10:30	16
11:45	32	10:45	32
PM 13:00	65	11:00	75
14:00	125	12:00	100
15:00	245	PM 13:30	150
AM 8:00	250	14:30	200
		AM 8:30	300
Continue 250 mg every 12 hours for three days		Continue 300 mg every 12 hours for three days	

に準じ (Table 1), また, EB, CAMについては, Hollandらの投与法<sup>2)</sup>, Cernandasらのstatementに準じ<sup>1)</sup>別途作成した (Table 2)。投与開始時間は午前9時ないしは10時からとし、昼食時間を設けた。減感作総投与量は該当薬剤の一日標準投与量を超えない量とし、RDD翌日から3日間は目標量の半量を12時間毎に内服とした。目標投与量は、日本結核病学会治療委員会による「結核医療の基準」の見直し—2008年<sup>4)</sup>に準じ、RFP 10 mg/kg (600 mgまで)/日、EB 15 mg/kg (750 mgまで)/日、CAM 600~800 mg/日 (15~20 mg/kg)とした。CAMに関しては、日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会・日本呼吸器学会感染症・結核学術部による肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂<sup>5)</sup>に準じ、当初600 mgを目標とし、800 mg投与が必要な患者には、RDD開始4日後から800 mgとした。患者個々の体重に合わせ、開始薬剤量、間隔等を表に作成し、説明を行った。

RDDは入院治療にて行い、投与前から心電図、酸素飽和度モニター装着、静脈路の確保を行い、アレルギー反応が生じた際即時に対応可能とし、エピネフリン、抗ヒスタミン薬、静注用副腎皮質ステロイド剤を準備した<sup>1)</sup>。RDD開始当日、朝食後前投薬としてモンテルカストナトリウムを内服させ、2時間後RDD内服を開始した。モンテルカストナトリウムは外来再来時に病状を確認するまで継続した。なお、過去に治療を中断せざるをえない薬剤アレルギー症状を生じているため、副作用出現時は軽症であってもRDDを中止とした。

## 結 果

対象症例は、男性7例、女性6例、肺結核6例、肺*M. avium*症7例、平均年齢63.7歳であった。抗酸菌症治療時の薬剤アレルギー以外のアレルギー歴は、アレルギー性鼻炎3例、2回以上の薬剤アレルギー2例、慢性湿疹1例、アトピー性皮膚炎・気管支喘息1例であったが、抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド薬の投与例はなかった。また、これらのアレルギーについて、継続的な治療を行っていた症例は認めなかった。合併症において、血液生化学検査異常、糖尿病、自己免疫疾患、免疫抑制剤内服を行っていた症例は認めなかった。

対象患者 (Table 3) の初回服薬時の薬剤アレルギー症状は、掻痒感と広汎な薬疹8例、広汎な薬疹と肝障害、多形滲出性紅斑各2例、発熱・悪心・腹痛1例であった。症状出現期間は投与後数日から数ヶ月と範囲が広く、内服直後に即時型アレルギーを生じた症例は認めなかった。薬剤アレルギーへの対応として12例が内服薬剤全剤を中止し、改善していた。症状出現後当該薬剤を中止せず、減感作療法を継続して行っていた1例では、症状が遷延しその後の治療中止まで症状が継続していた。

再投与や内服時期, アレルギー症状から推定された被疑薬は, RFP 12例, EB 8例, INH 4例, CAM 2例, ピラジナミド 2例, レボフロキサシン, ストレプトマイシンが各 1例であった。それら被疑薬より, 他に代わる薬剤がなく, 他手段で再投与を行うことができず, かつ治療の主軸となる薬剤を RDD 対象薬剤とし, INH 2例, RFP 12例, EB 6例, CAM 2例を今回の対象とした (Table 4)。なお, 入院日数については, 肺結核患者は勧告入院中であり, 肺 MAC 症患者は原則 RDD 対象薬 1 剤の場合 1 泊 2 日であった。症例 5 のみ当院まで遠方のため RDD に関連した入院期間は 14 日となった。

RDD の結果, INH 2例, CAM 2例は再投与可能と判断した。RFP 12例では, RDD 実施中発赤, 発熱にて 3 例中止し, その後外来経過観察中, 血管性浮腫が 1 例に出現し RFP 投与中止としたため, 8 例 (66.7%) で再投与

可能と判断した。EB 6例では RDD 中は薬剤アレルギーを認めなかったが, 外来移行後 2 例で薬疹を生じ, 4 例 (66.7%) で再投与可能と判断した。RDD 中の発赤, 発熱は, RDD の継続中止で改善した (Table 5)。

RDD 後再投与不成功例への対応は, RFP が被疑薬であった 4 例においては, 1 例は RBT へ変更, 2 例は従来の日本結核病学会治療委員会提言<sup>6)</sup>に準じ減感作療法を行ったが, 減感作療法中に薬疹等のアレルギー症状を呈し RFP 内服を中止した。症状は RFP 中止により軽快した。1 例は肺 MAC 症患者であったが, 再度の RFP 内服を希望せず経過観察となった。EB が被疑薬であった 2 例とも日本結核病学会治療委員会の提言<sup>6)</sup>に準じ減感作療法を行ったが, 再投与可能 1 例, 薬疹で EB 内服中断 1 例であった。

**Table 3** First treatment findings of mycobacterial disease and outcome

Case	Clinical diagnosis	Anti-mycobacterial drugs	Reaction	Interval*	Outcome	Cause	Readministration
1	MAC	REC	Erythema exudativum multiform (wide)	A few days	REC stopped	RE	No
2	MAC	REC	Pruritus, drug eruption (wide)	About 3 months	RE stopped	RE	No
3	MAC	REC	Pruritus, drug eruption (wide)	2-3 months	REC stopped	R	Yes
4	MAC	REC	Pruritus, drug eruption (wide)	A few days	REC stopped	RE	No
5	MAC	RC	Pruritus, drug eruption (wide)	11 days	RC stopped	HRC**	Yes
6	MAC	REC	Pruritus, drug eruption (wide)	A few weeks	REC stopped	R	Yes
7	MAC	REC?	Fever, nausea, abdominal pain	A few days	REC stopped	REC	No
8	TBC	HREZ	Pruritus, drug eruption (wide), liver dysfunction	A few weeks	HRE readministration desensitization	E	Yes
9	TBC	HREZ	Pruritus, drug eruption (wide)	2 weeks	HREZ stopped	HREZ	Yes
10	TBC	HREZ	Pruritus, drug eruption (wide)	15 days	HREZ stopped	RE	Yes
11	TBC	HREZ	Pruritus, drug eruption (wide), liver dysfunction	4 weeks	HREZ stopped	R	Yes
12	TBC	HREZLS	Erythema exudativum multiforme (wide)	2 weeks	HREZ stopped	HREZLS	Yes
13	TBC	HREZ	Pruritus, drug eruption (wide)	17 days	HREZ stopped	HR	Yes

H: INH, R: RFP, E: EB, Z: PZA, L: LVFX, S: SM, C: CAM

MAC: *Mycobacterium avium* complex disease, TBC: pulmonary tuberculosis

\*interval until appearance of allergic adverse reaction of the first treatment

**Table 4** Findings and outcome of cases of rapid drug desensitization (RDD)

Case	Clinical diagnosis	Rapidly drug desensitization				Adverse reaction on RDD	Adverse reaction after RDD and cause
		INH	RFP	EB	CAM		
1	MAC		○	○		Drug eruption (EB)	
2	MAC		○	○			
3	MAC		○				
4	MAC		○	○		Drug eruption (EB), angioedema (RFP)	
5	MAC	○	○		○	Skin rash (RFP)	
6	MAC		○				
7	MAC		○	○	○	Skin rash (RFP)	
8	TBC			○			
9	TBC		○			Skin rash (RFP)	
10	TBC		○	○			
11	TBC		○				
12	TBC		○				
13	TBC	○	○				

**Table 5** Second treatment after rapid drug desensitization (RDD) and outcome

Case	Clinical diagnosis	Adverse reaction for RDD	Readministration after RDD outcome
1	MAC	EB	Desensitization (JSTB) continued
4	MAC	RFP, EB	Desensitization (JSTB) stopped
5	MAC	RFP	Desensitization (JSTB) stopped
7	MAC	RFP	Desensitization (JSTB) stopped
9	TBC	RFP	Change to RBT

Desensitization (JSTB): desensitization recommended by Japanese Society for Tuberculosis on 1997.

## 考 察

結核治療においては、INH, RFP, PZAを主軸とした短期化学療法が世界的に標準化されており、いずれも必須の薬剤である。患者数が増加している非結核性抗酸菌症において、本邦で最も多数の患者が報告されている肺MAC症においては、RFP, EB, CAMは代替のない必須な薬剤である。しかし、これらの薬剤にアレルギー症状を呈する患者は少なくない。結核治療は主要抗結核薬以外の薬剤の治療効果が劣ること、副作用、薬剤耐性結核菌の出現による難治化の点から、主要抗結核薬の使用が勧められる。また、肺MAC症では、日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会による治療ガイドライン<sup>5)</sup>、An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases<sup>7)</sup>により、治療方式は、RFP, EB, CAMの併用とされているが、本邦においても一定の効果をあげてはいるものの、全例の治療は困難である<sup>8)~10)</sup>。しかし、副作用による治療薬の変更は結核治療と異なり代替薬がなく、治療中断あるいは治療効果の劣る薬剤への変更は、患者に不利益を生じ病状の悪化と関連する。

減感作療法の歴史は古く、ペニシリンの減感作から始まり、抗癌剤、消炎鎮痛剤、抗生剤等様々な分野の薬剤に応用されており、抗結核薬についても1960年代から検討されている<sup>1)~3)11)</sup>。本来、減感作はI型アレルギーに対して行われると考えられるが、欧米では、薬剤アレルギーのほぼすべての薬剤で、また、細則を作り、急速減感作療法を用いている<sup>1)</sup>。

本邦では、日本結核病学会治療委員会が1997年に「抗結核薬の減感作療法に関する提言」<sup>6)</sup>としてアレルギー症状への対応を示しており、INH, RFPに対する減感作として、25 mgから3日毎に倍量とし、至適量まで増量する方策が行われている。本減感作療法は1993年時の国立療養所へのアンケート調査によって経験的に作成されたものであり、3日毎に増量するという根拠は明瞭に示されていない。

小橋らは中国四国抗酸菌症研究会に属する結核専門施設におけるアンケート調査を行い、RFP 23例24件、

INH 12例について減感作療法を調査した<sup>12)</sup>。RFPでは初回投与量1~150 mg、増量間隔連日から7日、24件中先に挙げたガイドラインに準じた例はなく、24件中19例(79.2%)で成功していた。INHでは初回投与量2.5~100 mg、増量間隔2日から4日、12例中に先に挙げた学会の認定に準じた例は1例で、12件中10例(83.3%)で成功していた。その後、学会の提言に沿った減感作例についても同様なアンケートが行われ<sup>13)</sup>、RFPでは17例中14例(82%)で成功、INHでは8例中6例(75%)、その後の検討<sup>14)</sup>でもINH 16例中13例(81%)、RFP 30例中23例(77%)と高率に成功していた。この成績から、本邦の日本結核病学会治療委員会の提言に準じた減感作療法<sup>6)</sup>の成功率は高く、臨床上減感作療法の地位を確固としていられる。しかし、現状の減感作療法は、終了までにINHでは300 mgまで15日間、RFPでは450 mgまで18日間を要し、治療期間延長の原因となる。また、結核および非結核性抗酸菌治療薬すべてに用いることができる減感作療法の確立が望まれることもあり、減感作療法の選択肢の拡大について検討する必要がある。

欧米では、多くの分野の薬剤アレルギーに対し、急速減感作(RDD)が多くの薬剤で行われており、抗結核薬、CAMも例外ではない。減感作療法による脱感作の機序は、文献の検索では、Mast cellの活性が低下<sup>15)~17)</sup>、Mast cellを活性化するチロシンキナーゼLyn, Sykの減少<sup>18)~20)</sup>等、様々検討されているが、機序不明とする報告もあり<sup>1)</sup>、明確ではない。また、本邦で従来行われてきた減感作療法以外の減感作療法について文献的に検索を行った。RFPの7日間減感作療法<sup>21)</sup>、EBで投与間隔を45分とした急速減感作療法等<sup>22)</sup>が報告されていたが、個々の投与間隔の妥当性、機序は説明されていなかった。薬剤アレルギー自体多彩な症状を呈し、患者の病状や合併症、薬剤アレルギーの症状について個々に検討し、減感作療法を選択することが今後も必要であると考えられた。

今回アレルギー予防目的として、RDD施行前にモンテルカストナトリウムを投与した<sup>1)23)</sup>。前投薬についてはアレルギーの初期兆候を見逃すおそれがある<sup>24)</sup>との批判的な報告もあり、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤の投与は今回は施行しなかった。経過中の軽微なア

レルギー症状出現時、副腎皮質ステロイド剤、抗ヒスタミン剤の対応で継続が可能か検討を行っておらず、今後これらの問題についても対応について症例を重ね検討していく必要がある。

今回われわれが検討したRDDの成功率はINH, CAMで100%, RFP, EBにて66.7%であり、症例数も限られているが、過去に同一薬剤で薬剤アレルギーを生じ治療中止を余儀なくされた症例に対する検討であり、施行期間、安全性を考慮し、減感作療法の選択肢の一つとして評価してもよいと考えた。本邦でも結核、非結核性抗酸菌症治療領域でもRDDを選択可能と考えるが、本療法は安易に行うべきものではなく、薬剤師や看護師との協力の下、患者の十分な理解を得てから施行すべきである。

今後症例を蓄積し、本邦の抗酸菌治療における急速減感作療法について検討を重ねる予定である。

## 結 語

急速減感作療法は、抗酸菌治療薬の副作用にて治療を中断する率を減じられる可能性があると考えられ、本邦でも症例を集積し、検討する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

## 文 献

- 1) Cernandas JR, Brockow K, Romano A, et al.: General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity—a consensus statement. *Allergy*. 2010 ; 65 : 1357-1366.
- 2) Holland CL, Malasky C, Ogunkoya M, et al.: Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest*. 1990 ; 96 : 1518-1519.
- 3) Berte SJ, DiMase JD, Christianson GS: Isoniazid, para-amino salicylic acid and streptomycin and intolerance in 1774 patients. *Am Rev Respir Dis*. 1964 ; 90 : 598-606.
- 4) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2008年. *結核*. 2008 ; 83 : 529-535.
- 5) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. *結核*. 2012 ; 87 : 83-86.
- 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. 1997 ; 72 : 697-700.
- 7) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee: An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 ; 175 : 367-416.
- 8) Hasegawa N, Nishimura T, Ohtani S, et al.: Therapeutic Effects of Various Initial Combinations of Chemotherapy Including Clarithromycin Against *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. *Chest*. 2009 ; 136 : 1569-1575.
- 9) Kobashi Y, Matsushima T: The microbiological and clinical effects of chemotherapy according to guidelines on the treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease in Japan including a follow-up study. *Respiration*. 2007 ; 74 : 394-400.
- 10) Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, et al.: Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 ; 160 : 866-872.
- 11) Kim JH, Kim HB, Kim BS, et al.: Rapid oral desensitization to isoniazid, rifampin, and ethambutol. *Allergy*. 2003 ; 58 : 540-541.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Kobashi Y, Abe T, Shigeto E, et al.: Desensitization therapy for allergic reactions to antituberculous drugs. *Internal Medicine*. 2010 ; 49 : 2297-2301.
- 15) Steinman RM, Mellman IS, Muller MA, et al.: Endocytosis and recycling of plasma membrane. *J Cell Biol*. 1983 ; 96 : 1-27.
- 16) Shalit M, Levi-Schaffer F: Challenge of mast cells with increasing amounts of antigen induces desensitization. *Clin Exp Allergy*. 1995 ; 25 : 896-902.
- 17) Carmen SSM, Sinaro M, Castells M: Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting Fc  $\epsilon$  RI internalization. *Eur J Immunol*. 2011 ; 41 : 1004-1013.
- 18) Kephly CL: Antigen-induced reduction in mast cell and basophil functional responses due to reduced Syk protein levels. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005 ; 138 : 29-39.
- 19) Odom S, Gomez G, Kovarova M, et al.: Negative regulation of immunoglobulin E-dependent allergic responses by Lyn kinase. *J Exp Med*. 2004 ; 199 : 1491-1502.
- 20) Macglashan D, Miura K: Loss of syk kinase during IgE-mediated stimulation of human basophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 ; 114 : 1317-1324.
- 21) Buerger S, Scherer K, Häusermann P, et al.: Immediate hypersensitivity to rifampicin in 3 patients: diagnostic procedures and induction of clinical tolerance. In *Arch Allergy Immunol*. 2006 ; 140 : 20-26.
- 22) Rodrigues Carvalho S, Silva I, Leiria-Pinto P, et al.: Rapid oral tolerance induction to isoniazid and pyrazinamide and controlled administration of ethambutol: clinical case. *Allergol Immunopathol*. 2009 ; 37 : 336-338.
- 23) Breslow RG, Caiado J, Castells MC: Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 ; 102 : 155-160.
- 24) Solensky R: Drug hypersensitivity. *Med Clin North Am*.

2006 ; 90 : 233–260.

Original Article

EXPERIENCE OF RAPID DRUG DESENSITIZATION THERAPY  
IN THE TREATMENT OF MYCOBACTERIAL DISEASE

<sup>1</sup>Yuka SASAKI, <sup>1</sup>Atsuyuki KURASHIMA, <sup>1</sup>Kozo MORIMOTO, <sup>1</sup>Masao OKUMURA,  
<sup>1</sup>Masato WATANABE, <sup>1</sup>Takashi YOSHIYAMA, <sup>1</sup>Hideo OGATA, <sup>1</sup>Hajime GOTOH,  
<sup>1</sup>Shoji KUDOH, and <sup>2</sup>Hiroaki SUZUKI

**Abstract** [Background] Drugs for tuberculosis and non-tuberculosis mycobacterial diseases are limited. In particular, no new drugs for non-tuberculosis mycobacterial disease have been developed in recent years. Antimycobacterial drugs have many adverse reactions, for which drug desensitization therapy has been used.

[Purpose] Rapid drug desensitization (RDD) therapy, including antituberculosis drugs and clarithromycin, has been implemented in many regions in Europe and the United States. We investigated the validity of RDD therapy in Japan.

[Patients and Method] We report our experience with RDD therapy in 13 patients who developed severe drug allergy to antimycobacterial treatment. The desensitization protocol reported by Holland and Cernandas was adapted.

[Result] The underlying diseases were 7 cases of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and 6 cases of pulmonary tuberculosis. Isoniazid was readministered in 2 (100%) of 2 patients; rifampicin, in 8 (67.7%) of 12 patients; ethambutol, in 4 (67.7%) of 6 patients; and clarithromycin, in 2 (100%) of 2 patients.

[Conclusion] In Japan, the desensitization therapy recommended by the Treatment Committee of the Japanese Society for Tuberculosis have been implemented generally. We think RDD therapy is effective and safe as the other desensitization therapy. We will continue to investigate the efficiency of RDD therapy in patients who had discontinued antimycobacterial treatment because of the drug allergic reaction.

**Key words:** Mycobacterial disease, Antimycobacterial drug, Tuberculosis, Non-tuberculosis mycobacterial disease, Desensitization, Rapid drug desensitization therapy

<sup>1</sup>Respiratory Medicine Division, Respiratory Disease Center, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Fukujuji Hospital, JATA

Correspondence to: Yuka Sasaki, Respiratory Medicine Division, Respiratory Disease Center, Fukujuji Hospital, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan. (E-mail: sasakiy@fukujuji.org)