

## 第90回総会教育講演

## VI. 抗結核薬によるアレルギー性副作用にどう対応するか

重藤えり子

**要旨：**結核の治療において薬疹，薬剤熱などのアレルギー性副作用は頻度が高く，また複数の薬剤が関与していることもあり，治療を困難にすることが少なくない。薬剤過敏症候群では即時に治療中止すべきであるが，軽度の薬疹等の場合は安易に治療を中止するのではなく，できるだけ治療継続しながら症状の重症度や進行の速度などにより薬剤中止の可否を検討する。原因薬剤の特定は困難であることが多く，不明の場合には結核治療における重要性が高いリファンピシンから再開することを勧める。治療再開に際してもできるだけ単剤使用期間が長くなることは避け，薬剤耐性を誘導しないように留意する。リファンピシンとイソニアジドについては原因薬剤と考えられるときには原則として減感作を行う。再開後の治療もガイドラインに沿った多剤併用が必要である。多数の薬剤にアレルギー性反応を示し，結核の治療が困難な場合には専門家に相談することも必要である。

**キーワード：**薬疹，薬剤熱，薬剤過敏症候群，減感作

結核の標準治療において，各薬剤による臓器障害やアレルギー性の副作用を経験することは少なくない。しかし，標準治療ができない場合の薬剤選択や必要となる治療期間を考えると，副作用があるからといって安易に薬剤を中止・変更することは避けるべきであり，結核治療と副作用への対応には困難な判断を迫られることが多い。肝障害については多くの知見が集積され，それらへの対応の指針も作成されている<sup>1)</sup>。アレルギー性反応は肝障害と並んで頻度が高く重要な副作用である。薬疹，薬剤熱が代表的であるが，肝障害の一部やその他の多様な症状もありうる。これらは，いずれの薬剤も原因となる可能性があり，また多剤併用が必須である結核治療においては原因薬剤を特定しにくいことが，対応をより困難にする。本来，このような教育講演は薬剤アレルギーの専門家をお願いすべきところであるが，今回は長年結核治療にあたってきた結核専門家の立場から，妥当と考える対応を述べる。

## 1. 抗結核薬によるアレルギー性反応

結核治療中に見られるアレルギー性反応としては発疹，

発熱をはじめとして肝障害，血小板減少，白血球減少，稀には間質性肺炎，間質性腎炎もみられる。特に重症のアレルギー性反応には薬剤過敏症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHSまたはdrug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS）という概念が示されている。厚生労働省研究班が作成した診断基準<sup>2)</sup>（Table 1），および対応マニュアル<sup>3)</sup>が発表されており，抗結核薬使用時にも適用される。

抗結核薬による薬剤過敏症候群に関してはさまざまな報告がある。DRESSの原因薬剤としてはリファンピ

**Table 1** Diagnostic criteria for drug-induced hypersensitivity syndrome (by Ministry of Health, Labour and Welfare)

1. Late development, rapidly expanding erythema
2. Prolong for more than 2 weeks
3. Fever: 38°C or higher
4. Liver dysfunction (or severe damage of other organ)
5. Hematologic abnormalities (any one or more of the following)  
leukocytosis ( $\geq 11000/\text{mm}^3$ ), atypical lymphocyte ( $\geq 5\%$ ),  
eosinophilia ( $\geq 1500/\text{mm}^3$ )
6. Lymph-node swelling
7. Reactivation of HHV-6

シン (RFP) が多いという報告<sup>4)</sup>もあるが、エタンブトール (EB) やストレプトマイシン (SM), またレボフロキサシン (LVFX) などいずれの抗結核薬も可能性がある。一方、生体側の要因として、HIV感染者で頻度が高い<sup>5)</sup>, DIHSで特定のHLA型の頻度が高いという報告<sup>6)</sup>もある。

以上のような薬剤過敏症症候群は一般的には当該薬剤使用者1000~1万人に1人程度であると推定されている。しかし、結核治療において圧倒的に頻度が高いのは軽度から中等度までの皮疹である。臨床の現場の印象では、抗結核薬使用に関連すると考えられる何らかの皮膚症状は2割以上の患者で見られる。皮疹は蕁麻疹型、紅斑型、湿疹型、光線過敏型など様態はさまざま、程度もさまざまである。抗結核薬を継続していても一過性で軽快する場合も多いが、時にはスティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS), 中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis: TEN) のように重症になることがある。

薬剤熱もアレルギー性の機序に因るが、皮疹ほど頻度は高くない。RFPによるインフルエンザ様症状が典型的であるが、SM等他の薬剤でも起こりうる。肝障害にもアレルギー性要因が関与している可能性がある。

## 2. 抗結核薬による症状か

薬剤アレルギーかどうかの判断には症状とその発現時期、経過が最も参考になる。アレルギー性副作用の出現時期は薬剤開始後2週間から6週間頃が多いが、時にはより早期に、あるいは2カ月を過ぎてから出現することもある。原因薬剤を中止すれば原則として症状は軽快するが、中止後数日、時には数週間は症状の持続あるいは悪化がみられることが普通である。軽減傾向が認められるまでに1週間以上要し、軽快までに1カ月以上かかることもしばしばである。末梢血好酸球増多を伴うこともあるが、血液等の検査所見には何ら変化がみられないことも多い。

抗結核薬以外の薬剤を同時期に開始した場合には、これらの薬剤による可能性も検討が必要である。たとえば、薬剤過敏症症候群の推定原因薬剤にはカルバマゼピン、フェニトインなどと共にアロプリノールも挙げられており<sup>3)</sup>, ピラジナミド (PZA) による高尿酸血症に対して同時期に開始した場合には原因である可能性も検討すべきであろう。

発熱に関しては鑑別を要する疾患、状態は多様である。Table 2に示したように、結核以外の細菌やウイルスによる感染症の可能性がまず挙げられる。特に、日本の結核患者ではADLが低下した高齢者の比率が高く、誤嚥性肺炎の反復は少なくない。また、結核では「初期悪化」として、結核の症状がいったん改善、1カ月を過ぎるこ

ろに発熱や胸部影の悪化がみられることがある。頻度は低いが、多剤耐性結核の場合には標準治療では改善がみられず、あるいはいったん改善後に新たな薬剤耐性獲得の結果、症状が悪化する可能性がある。

以上のような検討で抗結核薬が原因と推定されても、そのうちのいずれが原因であるかの特定は困難である。複数の薬剤が原因であることも少なくない。薬剤によるリンパ球刺激試験 (DLST) も参考になるが陽性率は50%前後であり、陰性であっても原因薬剤でないとはいえない。皮内試験・プリックテストやパッチテストも考えられるが、一般的に感度も低いとされ抗結核薬で試みたという報告も見当たらない。再投与時の症状再現が最も信頼できる原因薬剤の特定手段である。

## 3. どのようなときには薬剤を中止すべきか

結核治療においては、疾患の性質および治療薬剤が限られていることから、副作用と思われる症状があっても重度でなければ治療継続しながら観察を行うことも必要である。皮疹であれば一過性または軽症のまま経過することも多いので、抗アレルギー剤を併用するなどしながら経過をみる。毎日詳細に観察を行い、皮疹の範囲や悪化の速度も考慮して、薬剤中止の可否判断を行う。全身に拡大・重症化する傾向があれば (特にSJS等) 原則として全薬剤を中止する。薬疹が重症化して抗結核薬も十分に使用できない状況で、ステロイドの使用を余儀なくされれば結核が急速に重症化する危険性もきわめて高くなるので、薬剤中止の判断は遅れないようにしなければならない。

発熱の場合には、他疾患をほぼ除外できかつ自覚的に苦痛が大きければ、いったん原因である可能性が高いと考えられる薬剤を中止する。SMに因る場合には注射日だけの発熱が多いのでわかりやすい。インフルエンザ様症状の場合にはRFPが原因となっていることが多いので、RFPのみを中止してみることもよい。

もちろん、DIHSであれば直ちに全薬剤を中止する必要がある。血小板減少症 (急速に5万/mm<sup>3</sup>未満となった場合RFP), 間質性肺炎, 間質性腎炎であれば直ちに中

**Table 2** Possible causes of skin rash and fever during anti-tuberculosis chemotherapy

Skin rash	Fever
Bacterial infection	
Viral infection	
Drug eruption	Drug fever
Other skin diseases	Initial aggravation of tuberculosis
	Aggravation of drug resistant tuberculosis

止する。

#### 4. 結核治療の再開はどのようにするか

結核は不完全な治療では再燃、再発の頻度が高く、また感染症として確実に治癒させることが必要である。結核による症状が改善していない場合にはもちろん、症状がかなり改善した状況であってもできるだけ早期に治療を再開する必要がある。しかし、原因薬剤の特定が困難である中でどの薬剤を、いつから、どのように開始または再開するかについては明快な答えはない。それぞれの薬剤について、アレルギー性副作用の原因である可能性および再投与時のリスクを推定する一方、結核治療における役割を十分に考慮して再投与の可否を検討する必要がある。

##### (1) 再投与のタイミングと方法

薬剤中止後症状が軽減すれば、原因である可能性が低い薬剤から1剤ずつ、通常量またはやや少量から開始する。原因薬剤であれば通常再投与後数日以内に再現するので、概ね5日経過後症状悪化がなければ次の薬剤を追加する。症状再現があれば原因薬剤と考える。薬剤ごとにこれを繰り返して症状再発がなければ、最後まで使用しなかった1剤が原因である可能性が高いと考え、代替薬剤を検討する。

原因薬剤であるか否かを知るためには1剤ずつ開始することが必要であるが、一方、結核が活動性である場合には1剤の投与は禁忌である。それまでの治療により結核の状態が改善しており、肺結核の場合喀痰抗酸菌塗抹が陰性化していれば、1剤から使用開始してよい。1剤の期間はできるだけ短期が望ましく、長くても2週間内にとどめる。治療早期で菌量が多い場合には1剤の使用は避け、未使用薬も含め原因薬剤である可能性が低い薬剤と同時に開始する。喀痰抗酸菌塗抹陽性または粟粒結核など結核が重症であって治療の緊急性が高い場合には、使用していた薬剤を中止後早期に未使用の薬剤を開始しておくことも必要である。LVFXは比較的副作用が少なく抗菌力も強いので使用しやすい。再開時の用量は体重あたりの通常量でよいが、原因薬剤である可能性が高い場合には少量から始めるのがよい。症状が重篤であった場合で、INHまたはRFPによる可能性が高い場合には減感作を行う。あるいは通常量で症状が再現した場合には、再度中止して症状軽減後に減感作を行う。

(2) 原因薬剤不明の場合にいずれの薬剤から開始するか

副作用の重篤度・頻度、結核治療の必要性（重症度）と薬剤の治療への貢献度を勘案して薬剤を選択する。RFPの使用可否はその後の結核治療への影響が大きい。治療期間（実質的薬剤投与期間）はRFPを含む2～3剤

以上が使用できれば9カ月、RFP（およびRBT）が使用できないときには治療期間は18カ月以上必要となる。原因薬剤の特定ができない場合には、RFPから開始、次いでINHというように、必要度の高い薬剤から開始するのがよい。最終的には学会のガイドライン<sup>9)</sup>に沿った多剤併用とする。

治療期間については、標準治療が実施可能となれば薬剤の中断期間は除外して初期強化期56～60日分、維持期120日分（延長要件に該当する場合には210日分）の服薬ができればよいとする。中断期間が1カ月以上に及ぶときには、原則として中止までの治療期間は算入せず始めから治療のやり直しと考える。標準治療から逸脱せざるをえない場合には、学会のガイドラインに沿った治療方法別の治療期間を参考に検討する。実際には、副作用のために中止するまでの4剤（または3剤）併用期間もあり、その日数、中断期間、再開時の薬剤の使用状況、使用可能薬剤も様々であるので悩むことが多い。中止までに4剤をほぼ8週間実施できた場合には維持期4カ月分の延長を検討するなど、初期強化期と維持期を別にすると考えやすい。

#### 5. 減感作

RFPおよびINHは結核の治療において柱になる薬剤であり、可能なかぎり使用するよう努力すべきである。この2剤についてはアレルギー性副作用の可能性が高いと判断される場合には減感作を行う。また、これら2剤以外でも原因と推定され、かつ適切な代替薬がない場合には減感作を行う。学会の指針では、1剤ずつ25 mgから開始して3日ごとに倍量とすることを勧めている<sup>8)</sup>。減感作中に症状が再現する場合には通常は使用をあきらめる。

学会の指針による減感作では1剤について2週間程度かかり、INHとRFP両方について減感作を行うと1カ月以上を要するなど問題点もある。欧米では急速減感作も行われている。最近佐々木ら<sup>9)</sup>は、Hollandら<sup>10)</sup>、Cernadasら<sup>11)</sup>に準じた急速減感作の経験を報告している。重篤なアレルギー反応を呈する可能性もあるため、入院のうえ重症反応への対応も準備したうえで行う必要があるが、24時間以内に通常量の投与が可能となる利点がある。また、Thongら<sup>12)</sup>はレトロスペクティブにさまざまな方法による減感作の結果をまとめて報告している。各報告の成功率は、学会の指針による方法<sup>13)</sup>も含め大差はない（Table 3）。1997年の学会の提言はその時点で日本における妥当な方法として発表したものであるが、患者の状況等によって方法を選択することも含め、現在の医療状況の中での再検討も課題である。

**Table 3** Reports on desensitization of anti-tuberculosis drugs

	Initial dose (mg)	Interval	Duration required	Success rate
Kobashi et al. <sup>13)</sup>	25	3 days	13–15 days	RFP 14/17 (82%) INH 6/8 (75%)
Sasaki et al. <sup>9)</sup>	0.1	15 min →30 min	24 hours	RFP 8/12 (66.7%) INH 2/2 EB 4/6 (66.7%)
Thong et al. <sup>12)</sup>	0.1 RFP 150 INH 100 PZA 100	12 hours 1 day	7 days 4–6 days	INH 7/9 (77.8%) RFP, EB, PZA 100% In total: 23/25 (92%) among 11 patients

## 6. 対応に困ったとき、使用できる抗結核薬が不足するとき

薬剤アレルギーが疑われるときも以上述べてきたことを参考に対応すれば、多くの場合標準治療あるいはそれに準じた有効な結核治療が可能である。しかし、複数の薬剤による重篤なアレルギー反応のために使用可能薬剤が2剤以下の場合には、当面は化学療法を行わない選択もありうる。結核再燃のリスクはあるが、一方薬剤耐性誘導のリスクが高い弱い化学療法は行うべきでない。明らかにアレルギー性反応の原因と考えられた薬剤が、数年後に結核が再燃したときには使用可能であった経験もある。新薬が使用可能になる可能性もある。結核が軽症であり、ある程度の治療が行われた後の重篤な副作用の場合には、抗結核薬は使用せず経過観察を行うことも許容されると考える。結核の悪化・再燃はさせてはならないが、副作用で患者の生命を失わないこと、および薬剤耐性をつくらないことはさらに重要である。

抗結核薬の副作用は、日本の結核治療においては薬剤耐性以上に大きな課題といえる。一般的な薬剤による副作用の対応指針に沿うとしても、結核の場合には治療の必要性は高く薬剤は限られている。あえて原因である可能性が高い薬剤を使用する判断も必要となる。しかし、そのような状況の中で一律な対応指針の作成は困難であって、個々の医師の経験によって判断しているところもある。判断できないときには専門家の意見を求めることも必要である。

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) 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.

- 2) 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服研究事業 橋本公二研究班：薬剤性過敏症候群診断基準2005. <http://www.pmda.go.jp/files/00014063.pdf>
- 3) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群. 2007年6月. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a09.pdf>
- 4) Palmero D, Castagnino J, Musella RM, et al.: Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013; 17: 76–8.
- 5) Lehloeny RJ, Dheda K: Cutaneous adverse drug reactions to anti-tuberculosis drugs: state of the art and into the future. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10: 475–86.
- 6) Kim SH, Lee SK, Kim SH, et al.: Antituberculosis drug-induced hypersensitivity syndrome and its association with human leukocyte antigen. *Tuberculosis.* 2013; 93: 270–4.
- 7) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2014年. 結核. 2014; 89: 683–690.
- 8) 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.
- 9) 佐々木結花, 倉島篤行, 森本耕三, 他：抗酸菌治療薬における急速減感作療法の経験. 結核. 2014; 89: 797–802.
- 10) Holland CL, Malasky C, Ogunkoya M, et al.: Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest.* 1990; 96: 1518–1519.
- 11) Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al.: European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity: a consensus statement. *Allergy.* 2010; 65: 1357–66.
- 12) Thong BY, Chia FL, Tan S, et al.: A retrospective study on sequential desensitization—rechallenge for antituberculosis drug allergy. *Asia Pac Allergy.* 2014; 4: 156–163.
- 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. 結核. 2000; 75: 521–526.