

多剤耐性結核治療における副反応の現状と対策

佐々木結花 吉山 崇 奥村 昌夫 森本 耕三
 宮本 牧 伊 嬬那 吉森 浩三 倉島 篤行
 尾形 英雄 後藤 元

要旨：〔目的〕多剤耐性結核症患者および超多剤耐性結核症患者における抗結核薬の副反応を検討すること。〔結果〕結核予防会複十字病院にて治療された多剤耐性結核および超多剤耐性結核患者66例について、各々の抗結核薬の副作用について後方視的に検討した。治療中、精神症状、中枢神経障害、視神経障害、末梢神経障害、胃腸障害、血液異常、神経筋異常、内分泌障害など、多様な副反応が生じていたが、副反応が原因で死亡した患者は認めなかった。〔結論〕多剤耐性結核および超多剤耐性結核治療薬剤は現在でも限定され、副反応は十分知られていないため、副反応の対応によって治療が継続できない可能性がある。多剤耐性結核および超多剤耐性結核患者の治療は、副反応に習熟した専門医が行うべきである。

キーワード：結核，多剤耐性結核，治療，副反応

はじめに

多剤耐性結核 (multi-drug resistant tuberculosis : MDR-TB) 患者，特に超多剤耐性結核 (extensively drug-resistant tuberculosis : XDR-TB) 患者は，イソニコチン酸ヒドラジド (isonicotinic acid hydrazide : INH)，リファンピシン (rifampicin : RFP) を用いることができないため，治癒に至るまでに長期間治療を継続するが，その間に生じる可能性のある副反応への対応は十分知られてはいない。本邦では2015年新規MDR-TB患者は48人¹⁾であり，2014年56人²⁾，2013年47人³⁾とまだそれほど多数ではなく，かつ増加傾向ではない。世界的には，MDR-TB，XDR-TB患者数は少数ではなく，多額な医療資源の投入が必要な難治な疾患として問題となっている。患者本人の身体的・経済的負担に加え，治療薬に限られており副反応への対応に難渋する場合がある。今回，当院で経験したMDR-TB，XDR-TB患者に生じた副反応について検討し，文献的に検討を行ったので報告する。

対象と方法

2010年1月から2014年12月までに当院で加療を開始し，3カ月以上投薬を継続したMDR-TB患者，XDR-TB患者（以下，合わせてDR-TB患者）66例について，投与された薬剤の副反応について後ろ向きに診療録を調査し検討した。MDR-TBの定義はWHO⁴⁾⁵⁾の定義により，INH，リファマイシン系薬剤，両剤に耐性を認めるものとし，耐性基準は1%小川培地にてINH 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ，RFP 40 $\mu\text{g/ml}$ に耐性を示すものとした⁶⁾。XDR-TBは，本邦においてはMDR-TBに加え，ストレプトマイシン硫酸塩 (streptomycin sulfate : SM)，カナマイシン硫酸塩 (kanamycin sulfate : KM) 等のアミノグリコシド剤，レボフロキサシン水和物 (levofloxacin hydrate : LVFX) に耐性であるもの，とした⁵⁾⁶⁾。副反応の判定はその薬剤投与時に出現し文献的にも報告されているもの，薬剤投与を中止し改善したものとした。

抗結核治療薬の分類と略語について Table 1 に示す。日本結核病学会治療委員会の勧告⁷⁾に従い，INH，RFP，リファブチン (rifabutin : RBT)，ピラジナミド (pyrazin-

amide: PZA) は first-line drugs (a), エタンブトール (ethambutol: EB), SM は first-line drugs (b), LVFX, KM, エチオナミド (ethionamide: TH), アルミノパラアミノサリチル酸カルシウム (calcium alumino-p-aminosalicylate: Al-PAS-Ca)⁸⁾, サイクロセリン (cycloserine: CS), エンビオマイシン (enviomycin sulfate: EVM) は second-line drugs とした。DR-TB 治療薬として保険承認されたデラマニド (delamanid: DLM) は新薬として別枠とした。本邦の保険収載は現行でなされていないが WHO⁵⁾により RFP 耐性と DR-TB 治療に用いられる薬剤として second-line agents (C) に分類されるリネゾリド (linezolid: LZD), ク

ロファジミン (clofazimine: CFZ), Add-on agents (D3) に分類されるクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物 (potassium clavulanate, amoxicillin hydrate: AMPC/CVA) も治療薬として用いた。INH 耐性例において 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に耐性かつ 1.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に感受性である INH 高濃度感受性 (high-dose isoniazid: INH^h) 例は WHO では Add-on agents (D1) と分類されており⁵⁾, 当院でも 3 倍量の投与によって治療薬として用いたことから, WHO の分類と同位置とした。

平均年齢の差の検定は t 検定で行い, p 値 0.05 未満を有意とした。

Table 1 Anti-tuberculosis drug

	abbreviation	JST report of committee**	WHO Guideline 2016***
Isonicotinic acid hydrazide	INH	First-line drugs (a)	
Rifampicin	RFP	First-line drugs (a)	
Rifabutin	RBT	First-line drugs (a)	
Pyrazinamide	PZA	First-line drugs (a)	
Streptomycin sulfate	SM	First-line drugs (b)	
Ethambutol hydrochloride	EB	First-line drugs (b)	
Levofloxacin hydrate	LVFX	Second-line drugs	A (Fluoroquinolones)
Kanamycin sulfate	KM	Second-line drugs	B (Second-line injectable agents)
Ethionamide	TH	Second-line drugs	C (Other core second-line agents)
Enviomycin sulfate	EVM	Second-line drugs	
Calcium paraaminosalicylate hydrate	PAS	Second-line drugs	D3 (Add-on agents)
Calcium alumino-p-aminosalicylate	Al-PAS-Ca	—	
Cycloserine	CS	Second-line drugs	
Delamanid	DLM	for DR-TB	D2 (Add-on agents)
High-dose isoniazid	INH ^h	—	D1 (Add-on agents)
Clofazimine	CFZ	—	C (Other core second-line agents)
Linezolid	LZD	—	C (Other core second-line agents)
Potassium clavulanate, amoxicillin hydrate	AMPC/CVA	—	D3 (Add-on agents)

*Al-PAS-Ca made for the countermeasure of the adverse effects of PAS.

**The Treatment Committee of the Japanese Society for Tuberculosis⁷⁾

***WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update⁵⁾

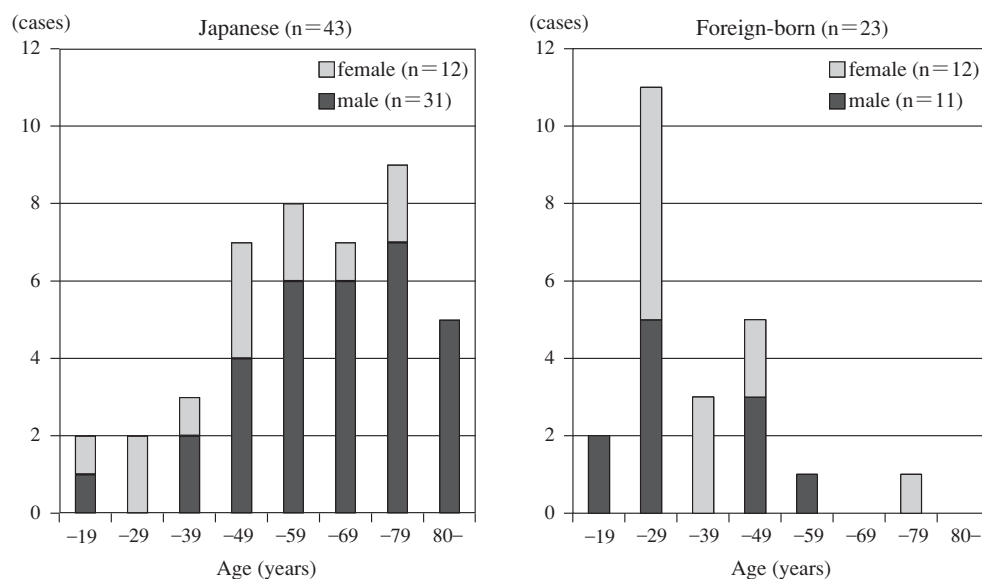


Fig. Number of MDR-TB and XDR-TB patients by age and place of birth

なお、本研究は公益財団法人結核予防会複十字病院倫理委員会の承認の下、研究が行われた。

結 果

DR-TB 対象例において、男性は42例、女性24例、国籍は日本人43例、外国人23例、治療歴は、日本人では初回治療25例、再治療例18例、外国人では初回治療16例、再治療例7例であった。平均年齢は、日本人57.8±18.3 (17~89) 歳、外国人33.7±13.8 (18~74) 歳で、日本人は有意に高齢であった。国籍別性別年齢では、日本人男性62.0±16.5 (17~89歳)、日本人女性46.8±18.7 (18~78) 歳、外国人男性31.8±13.7 (18~59) 歳、外国人女性35.4±14.3 (25~74) 歳と、日本人は男女とも外国人に比し有意に高齢であった (Fig.)。

既往歴、合併症については、薬剤投与に影響する肝障害、腎障害、アレルギー歴は全例に認めず、糖尿病は日本人11例 (日本人の25.6%)、外国人1例 (外国人の4.3%)、悪性腫瘍の既往ないし合併は日本人5例 (日本人

の11.6%) で、外国人には認めなかった。B型肝炎ウイルス抗原陽性、C型肝炎ウイルス抗体、ヒト免疫不全ウイルス抗体陽性者は含まれず、日本人に梅毒血清反応陽性者が1例含まれた。

副反応を国籍別、薬剤別に示す (Table 2, 3, 4)。なお、副作用発症時期は、EBによる視機能障害が14週後に生じた以外は、副作用はいずれの薬剤も投与開始後2カ月以内に生じていた。

first-line drugs (a)(b) に属する薬剤、second-line drugs に属するLVFX, KMは、各薬剤とも使用頻度が高いため既知である副反応を生じていた (Table 2, 3)。

second-line drugs (Table 3) では多様な副反応が認められた。TH投与例では肝障害、甲状腺機能低下症、ペラグラ、食思不振、嘔気、眩暈、関節痛など多くの副反応が認められ、日本人投与例27件中13件 (48.1%)、外国人投与例19件中6件 (31.6%) に副反応が認められた。AI-PAS-Ca投与例では、肝障害、甲状腺機能低下症、食思不振、低アルミニウム血症、アレルギー、関節痛を認

Table 2 Adverse reactions of the first-line drugs

	Japanese		Foreign-born		
	Number*	Adverse reaction	Number*	Adverse reaction	
PZA	2/28	Liver dysfunction Joint pain Gout	2 1 1	1/19 Joint pain	1
SM	0/6		0/6		
EB	2/19	Decrease in visual function Neuropathy	1 1	1/14 Neuropathy	1

*Adverse reaction cases/Applicable cases

Table 3 Adverse reactions of second-line drugs

	Japanese		Foreign-born		
	Number*	Adverse reaction	Number*	Adverse reaction	
LVFX	3/25	Myelosuppression Joint pain Itching	1 1 1	0/19	
KM	4/20	Renal failure Hearing disorder Skin abscess	2 1 1	0/10	
TH	13/27	Liver dysfunction Hypothyroidisms Pellagra Peripheral neuropathy Nausea, loss of appetite Dizziness	5 4 2 2 2 1	6/19 Liver dysfunction Hypothyroidism Peripheral neuropathy Pellagra Nausea, loss of appetite Joint pain	3 3 2 2 2 1
AI-PAS-Ca	6/25	Liver dysfunction Hypothyroidism Loss of appetite Hyperalbuminemia	3 4 1 1	5/18 Hypothyroidisms Allergy Loss of appetite Joint pain	3 2 1 1
CS	5/28	Mental disorder Convulsion Digestive symptom Allergy	4 1 1 1	5/18 Mental disorder	5
EVM	0/5		0/4		

*Adverse reaction cases/Applicable cases

Table 4 Adverse reactions of Add-on drugs

	Japanese		Foreign-born		
	Number*	Adverse reaction	Number*	Adverse reaction	
INH ^h	2/9	Liver dysfunction Myelosuppression	1 1	1/3 Neuropathy	1
CFZ	5/5	Skin colourness Vomiting, nausea Hyponatremia	5 2 2	0/0	
LZD	10/15	Myelosuppression Neuropathy Allergy Hyponatremia	6 3 2 1	1/7 Neuropathy	1
AMPC/CVA	0/4			0/2	
DLM	0/4			0/2	

*Adverse reaction cases/Applicable cases

め、日本人投与例25件中6件(24.0%)、外国人投与例18件中5件(27.8%)に副反応が認められた。CS投与例では精神症状、痙攣、消化器症状、アレルギーを認め、日本人投与例28件中5例(17.9%)、外国人投与例18件中5例(27.8%)に副反応が認められた。なお、TH、AI-PAS-Ca両薬剤投与例では日本人16例中4例(25.0%)、外国人14例中3例(21.4%)に甲状腺機能低下症を認め、TH、AI-PAS-Ca各々単独投与例では発症していなかった。Add-on agentsにおいて(Table 4)、CFZは日本人のみ投与されているが、皮膚茶褐色化、嘔気嘔吐、低ナトリウム血症を認め、投与例全例に何らかの副反応を認めた。LZD投与例では骨髄抑制、末梢神経障害、アレルギー、低ナトリウム血症を認め、日本人投与例15例中10件(66.7%)、外国人投与例7例中1件(14.3%)に副反応を認めた。EVM、AMPC/CVA、DLM投与例において副反応を認めなかった(Table 3, 4)。

対象66例中、薬剤の中止にもかかわらず副反応が悪化した症例は認めず、副反応による死亡例を認めなかった。転帰は、35例が当院で治療を継続し29例が治療を終了、6例が現在外来加療中である。25例は菌陰性後転院あるいは帰国し、5例はMDR-TB治療中死亡、1例は治療終了後、糖尿病治療を中断しMDR-TBが再発して死亡した。なお、MDR-TB治療中死亡の5例のうち1例は結核死、4例は他病死であった。

考 察

世界的に多くの結核患者に、INH、RFP、PZA、EBないしSMによる標準的処方での治療がなされ、これらの薬剤は、頻度の高い副反応については対応も含め検討が行われてきた⁷⁾。DR-TB患者の治療の場合、検体から得られた結核菌について感受性を有する薬剤を有効性の高い順から選択し、second-line drugsも含め4~5剤以上の投与を開始する⁷⁾ため患者個別の投与内容となり、本邦ではDR-TB患者数が少ないこともあり副反応は十分に検

討されてはいない。薬剤ごとの副反応については通常は開発時および使用後報告がなされ各医薬品インタビューフォームに掲載されているが、開発時期が古い薬剤があり市販後調査の報告が十分でないものもある。また、本邦ではsecond-line drugsを投与したDR-TB患者における副反応の実態については近年報告がない。今回、DR-TB治療における副反応の現状を調査し、あらかじめ予防対策を明らかにすることはDR-TB患者の治療率向上に寄与すると考え、当院症例を用いて検討した。日本結核病学会治療委員会⁷⁾およびWHO⁵⁾による抗結核薬の順位に基づき、特に投与経験が少ないと考えられるsecond-line drugs、および本邦では結核治療への適応は保険収載されていないがWHOのガイドラインにおいてRFP耐性、DR-TB症例に投与される薬剤⁵⁾について検討した。

今回のWHOのDR-TBないしはRFP耐性結核患者への薬剤の選択についての勧告⁵⁾は、A: Fluoroquinolone (LVFX, moxifloxacin, gatifloxacin) から1剤、B: Second-line injectable agents (amikacin, capreomycin, KM, 投与可能な場合はSM) から1剤、C: Other core second-line agents (TH/prothionamide, CS/terizidone, LZD, CFZ) から2剤、このAからCまでで薬剤選択が不十分な場合、D: Add-on agents (no part of the core MDR-TB regimen) のD2 (bedaquiline, DLM), D3 (PAS, imipenem-cilastatin, meropenem, AMPC/CVA, thioacetazone) から薬剤を加えて5剤となるように組むことが推奨されている。またD中のD1にはPZA, EB, INH^hが含まれ、投与が可能な場合は投与を行うこととされている。上記のようにWHOガイドライン⁵⁾では2015年までの薬剤の位置付けと大きく変更されているため、今回の検討では、本邦の保険収載薬の現状や知見を考慮し、薬剤選択基準は日本結核病学会治療委員会の勧告⁷⁾に沿って報告する。

今回経験した抗結核薬の副反応について文献的に検討した。LVFXは2016年1月に医療の基準が変更され⁹⁾、感染症法に定められた公費負担の対象薬剤となった。一

般抗菌剤として用いられてきたため副反応についても以前より報告されている。また保険収載以前より抗結核作用が知られていたため抗結核薬として投与されていたことから、長期投与による関節痛について日本結核病学会治療委員会による調査¹⁰⁾が行われ、可逆的ではあるが注意すべき副作用として対策が提示されている。今回、LVFX投与が行われた日本人25件中骨髓抑制、関節痛、搔痒感が各1件生じていたが、同薬インタビューフォーム¹¹⁾にも掲載され、比較的軽症であり、対応しやすい副反応と考えられた。ニューキノロン薬による膠原線維の異常、特に腱の異常についてオーストラリアの報告を基に安全情報としてWHOからも報告があがり¹²⁾、アキレス腱断裂^{13)~15)}、網膜剥離^{14) 16)}、大動脈瘤¹⁴⁾等の報告がなされている。アキレス腱については多く整形外科領域での検討がなされており、また、末梢神経障害についても米国FDAから報告され¹⁷⁾、投与開始1週間以内に68%が発症したとの報告もあり¹⁸⁾、ニューキノロン薬全般で投与時には注意を要する。またニューキノロン剤間で交差耐性があるため、患者の過去のニューキノロン投与歴を知る必要がある^{19) 20)}。

THは開発時期が古い薬剤²¹⁾で、強い肝細胞性障害を有することから結核医療に習熟した医師が用いるべき薬剤である。今回の検討でも、肝障害、ペラグラ、甲状腺機能低下症、末梢神経障害等、多様な副反応が認められた。second-line drugsにおいて抗結核作用が高位であるため⁷⁾、何らかのDR-TB以外の薬剤耐性や副作用でINH、RFPが使用不可の場合に投与される機会が多いと考えられる。ペラグラはナイアシン欠乏、あるいはトリプトファン欠乏によるナイアシン欠乏によって発症する疾患で^{22) 23)}、原因としては低栄養、特に、鉄、Vit. B₂、Vit. B₆欠乏者に多いとされる。症状として顔面対称性の皮疹、浮腫、表皮剥離、日光過敏症、嘔吐等の消化器症状、不眠、脳症による錯乱、見当識障害の精神症状等、軽症から重症まで、様々な症状を呈する²³⁾。抗結核薬中INH、PZA、THは、構造的にスクレオチド(NAD)と同様な構造を有し、競合的にナイアシンに置換することでナイアシン不足をもたらす²³⁾。TH投与時にPZA、INHの3倍量投与を行う際は、予めニコチン酸投与を考慮すべきである。

AI-PAS-Caは結核化学療法開始初期から用いられた薬剤であるが、現在、DR-TB治療以外で用いられることはない。PASはパラアミノサリチル酸カルシウムとアルミノニッパスカルシウムの2製剤があり、前者が本来PASと略される薬剤で、消化器系の副反応を減じるために後者(AI-PAS-Ca)が作製された⁸⁾。本邦では現在はAI-PAS-Caが多く用いられており、インタビューフォーム²⁴⁾では、高カルシウム血症患者には投与禁忌であり、副反

応として無顆粒球症、肝炎、黄疸、低リン血症、甲状腺機能低下症、消化器症状等が記載されている。アルミニウムが付加されているが、本邦ではAI-PAS-Ca投与例における高アルミニウム血症の副作用報告は検索したかぎり認められなかった。国連食糧農業機関(Food and Agriculture Organization, FAO)および世界保健機関(WHO)合同食品添加物専門家会議「Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)」が定める、人が一生涯摂取し続けても健康への悪影響がないと推定される暫定的な許容量PTWI(暫定耐容週間摂取量)は2 mg/kg体重/週であるが²⁵⁾、AI-PAS-Ca内服中は大量のアルミニウムを摂取することになる。しかしアルミニウム代謝において摂取量全てが体内に取り込まれるわけではない²⁶⁾ためか特に症状は生じなかったが、今後AI-PAS-Ca投与者の血中濃度の検討が必要である。また、アルミニウムはニューキノロンの同時内服時キレートが生じキノロン剤の血中濃度が低下する²⁷⁾ことから、LVFXとAI-PAS-Ca投与時間をずらす必要があり、患者指導に注意しPAS服薬時間の指導を十分行う必要がある。

AI-PAS-Ca、THはヨードの有機化を、また一部ヨードの取り込みを阻害しうる薬剤として示されている²⁸⁾。THによる甲状腺機能低下症は1970年にMouldingらにより2例報告され²⁹⁾、PASについてはClausenらが1951年に3例報告し³⁰⁾、本邦でも水谷らが2例報告³¹⁾している。TH、PASは両者合わせて投与される場合、甲状腺機能低下症が顕症化しやすいことが推測される。今後両剤投与前・中に、定期的に甲状腺機能を測定し、補充治療を行うことが重要である。

CSは髄液移行がよく血中濃度と髄液濃度はほぼ同様であると報告されており³²⁾、インタビューフォームにおいて、てんかん等の精神障害のある患者には投与禁忌であり、重要な副作用として、精神錯乱、てんかん様発作、痙攣(0.1~5%未満)が報告され³³⁾、その他の副作用として、眩暈、頭痛、関節痛、消化器症状、末梢神経障害等が示されている。CS投与中の精神疾患の発症については報告が多く^{34)~37)}、うつや精神疾患発症時はCS投与を中止するという勧告がなされている³⁴⁾。INH、THはこれら薬剤自体にも神経系の副反応があり、CSに対しては併用注意薬³³⁾であり、本来はINH 3倍量投与、TH併用時にはCSを投与すべきではないと考える。今回のWHOのガイドライン⁵⁾では、A、Bから各1剤、Cから2剤をそれぞれ選択して併用するという原則で考えると、Cに属する薬剤はTH、CS、LZD、CFZであり、本邦の保険収載上、THとCSの組み合わせのみ可能となる。CS投与時には精神症状発現に注意し、発症時は心理療法士や精神科医との連携が必須である³²⁾。当院では、MDR-TBと診断された時点で、心理療法士の介入の必要性につい

て主治医、担当看護師が判断し、必要と判断された場合は入院期間中継続して面接を行っている。

CFZは当初抗結核薬として製造された³⁸⁾が、現在ハンセン病の治療薬として保険収載されている。近年、欧米でDR-TBにおける治療成績が多く報告されており、WHOの勧告では上位となった⁴⁾。CFZは長期投与で腸間膜リンパ節、脾臓等に蓄積するため、腸閉塞をはじめとした腸疾患の発症、脾臓梗塞、作用機序不明であるが血栓塞栓症の報告がなされている³⁸⁾。投与時は皮膚に赤褐色から黒褐色の着色が生じ、投与終了後数カ月から数年継続^{39)~41)}するとされているため、筆者の経験からも美容的に女性への投与は躊躇される。投与終了後も色素沈着が改善するまでには長期間を要することも含め、患者の心理的不安材料となる³²⁾ため、投与はきわめて慎重に行うべきである。また消化器症状として、悪心、嘔吐、等の症状が報告されている^{32)~39)~41)}。

LZDは多剤耐性を獲得した細菌への重要な治療薬である。オキサゾリジノン系抗生剤の抗結核作用は、*in vitro*で検討されており^{42)~43)}、世界的にDR-TB治療に用いられているが、本邦では保険適応はない。インタビューフォーム⁴⁴⁾では、骨髄抑制、腎障害、代謝性アシドーシス、偽膜性大腸炎、視神経障害等が報告されている。28日以内の処方勧められている^{45)~46)}が、特に視神経障害については定期的な眼科健診の必要性が報告されている。また、LZDはMAO阻害作用を有するためセロトニン症候群を生じることが報告されており^{47)~48)}、抗うつ薬のSelective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI)との併用で発症が認められた⁴⁸⁾との報告がある。セロトニン症候群の症状は、ミオクロームスなどの神経・筋症状、発熱、頻脈、発汗などの自律神経症状、不安や錯乱などの精神症状の変化が生じ、重症化し死に至る場合もある⁴⁹⁾。また、糖尿病患者にLZDを投与した際低血糖を生じた報告⁵⁰⁾があり、自験例では経験はなかったが、同報告では再投与で66.7%が低血糖を生じており、注意を要する。LZD投与による貧血、白血球減少、血小板減少についての報告は頻度が高く^{51)~54)}、LZD投与量によって頻度が異なるとされ、600 mg/日を超える場合はより高頻度となると報告されている。骨髄抑制は自験例にも含まれ、いったん中止後300 mg/日で投与を再開した。骨髄抑制の程度と薬剤中止について明確な基準はないため、慎重な観察が必要と考えられる。

抗結核薬における末梢神経障害については、LZD^{51)~52)}をはじめ、INH、EB、TH、LVFX、CS等でも報告され、対称性の末梢神経障害を呈する^{32)~50)}。軸索変性による障害と報告されており、いずれもDR-TBでは長期に投与せざるをえない薬剤のため、これらの薬剤を併用する際には自覚症状に注意する必要がある。

今回DR-TBに対し保険収載となったDLMは、副反応として心電図上QT延長、低アルブミン血症、貧血、消化器症状、頭痛や不眠などの精神症状等が報告されているが^{55)~57)}、QT延長を生じる薬剤との相互作用が最も問題となる。自験例では何ら副作用がなく比較的使いやすい薬剤との印象であったが、本邦での投与例の集積が必要となろう。

DR-TB治療は投与経験の少ない薬剤の組み合わせとなるため、抗酸菌症専門医師による治療が行われているが、多様な副作用についても精通する必要があると考えられた。

謝 辞

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究平成26年度新興・再興感染症に対する革新的医薬品開発推進研究事業「多剤耐性結核の分子疫学的解析、診断・治療法の開発に関する研究」(班長 服部俊夫)の分担課題として行われた。同班研究者にこの場をお借りして深謝いたします。

なお、本研究結果をもとに、DR-TB患者の治療に寄与するため患者向け副作用の説明書を作成し、無償で配布している。希望される施設は筆者までメール (sasakiy@fukujuji.org) でご連絡いただきたい。

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) 結核予防会：平成27年の新登録患者の状況。「結核の統計2016」第1版、結核予防会、東京、2016、41-42。
- 2) 結核予防会：平成26年の新登録患者の状況。「結核の統計2015」第1版、結核予防会、東京、2015、41-42。
- 3) 結核予防会：平成25年の新登録患者の状況。「結核の統計2014」第1版、結核予防会、東京、2014、41-42。
- 4) World Health Organization: Drug-resistant TB. In: World TB Report. World Health Organization, 2015, 54-68. <https://www.Health-e.org.za/wp-content/uploads/2015/10/Global-TB-Report-2015-FINAL-2.pdf> (2015/10/27アクセス)
- 5) World Health Organization: WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update, 2016. <http://www.who.int/tb/MDRtbguidelines2016.pdf> (2016/5/30アクセス)
- 6) 御手洗聡：薬剤感受性試験—①結核菌、「抗酸菌検査ガイド2016」、日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会編、南江堂、東京、2016、87-97。
- 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) 早川保男、今田数幸、川瀬好生：各種PAS製剤の吸収排泄、血中抗菌作用ならびにAI-PAS-Caの使用経験について。胸疾。1956；3：52-59。
- 9) 厚生労働省健康局結核感染症課長：「結核医療の基

- 準」の一部改正について一. 健感発0129第1号, 平成28年1月29日.
- 10) 日本結核病学会治療委員会: レボフロキサシン使用中の関節痛に関する調査—「結核に対するレボフロキサシンの使用実態調査」における関節痛症例の追跡調査報告—2014年6月. 結核. 2014; 89: 727-729.
 - 11) クラビット250 mg錠, クラビット500 mg錠, クラビット10%細粒, 医薬品インタビューフォーム, 第一三共株式会社, 2013.
 - 12) World Health Organization: Safety of medicines, WHO Pharmaceuticals Newsletter 2003 (1), 5p, 2003. http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/news2003_1.pdf?ua=1 (2016/6/1アクセス)
 - 13) 長濱史朗, 岩田康男, 楊 鴻生, 他: ニューキノロン系薬剤によるアキレス腱障害の経験. 中部整災. 1996; 39: 1381-1382.
 - 14) Daneman N, Lu H, Redelmeier DA: Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5: e010077. doi: 10.1136/bmjopen-2015-019977.
 - 15) Lewis T, Cook J: Fluoroquinolones and tendinopathy: A guide for athletes and sports clinicians and a systemic review of the literature. *Journal of Athletic Training*. 2014; 49: 422-427.
 - 16) Eftekhari K, Ghodasra DH, Haynes K, et al.: Risk of retinal tear or detachment with oral fluoroquinolone use: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014; 23: 745-752.
 - 17) US Food and Drug Administration Information for Healthcare Professionals: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm365346.htm>. (2016/6/15アクセス)
 - 18) Hedenmalm K, Spigset O: Peripheral sensory disturbances related to treatment with fluoroquinolones. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1996; 37: 831-837.
 - 19) Willby M, Sikes RD, Malik S, et al.: Correlation between GyrA substitutions and ofloxacin, levofloxacin, and moxifloxacin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59: 5427-34.
 - 20) 永礼 旬, 河原 伸, 多田敦彦: ニューキノロン剤の諸種抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性. 結核. 1994; 69: 148.
 - 21) ツベルミン100 mg錠, 医薬品インタビューフォーム, Meiji Seikaファルマ株式会社, 2011.
 - 22) Garg G, Khopkar U: Ethionamide-induced pellagroid dermatitis resembling lichen simplex chronicus: A report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011; 77: 534.
 - 23) Gupta Y, Shah I: Ethionamide-induced Pellagra. *J Trop Pediatr*. 2015; 61: 301-303.
 - 24) アルミノニッパスカルシウム顆粒99%, 医薬品インタビューフォーム, 田辺三菱製薬株式会社, 2007.
 - 25) World Health Organization: Aluminum-containing food additives. In: Evaluation of certain food additives and contaminants: seventy-fourth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organization, Geneva, 2011, 7-18.
 - 26) 和田 攻, 真鍋重夫, 石川晋介, 他: アルミニウム化合物の生体に対する影響. 軽金属. 1986; 36: 314-324.
 - 27) Shiba K, Sakai O, Shimada J, et al.: Effects of antacids, ferrous sulfate, and ranitidine on absorption of DR-3355 in humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992; 36: 2270-2274.
 - 28) 厚生労働省: 重篤副反応疾患別対応マニュアル 甲状腺機能低下症. <http://www.pmda.go.jp/files/000143249.pdf> (2016/6/1アクセス)
 - 29) Moulding T, Fraser R: Hypothyroidism related to ethionamide. *Am Rev Respir Dis*. 1970; 101: 90-94.
 - 30) Clausen AKH, Kjerulf-Jensen K: Artificielt myxoedema under para-aminosalicyl syreindgift. *Nord Med*. 1951; 45: 475-477.
 - 31) 水谷 宏, 堀場通明, 木村智樹, 他: パラアミノサリチル酸 (PAS) による甲状腺機能低下症をきたした多剤耐性肺結核症の2例. 結核. 2001; 76: 667-672.
 - 32) Curry International tuberculosis Center: Adverse Reaction. In: *Drug-Resistant Tuberculosis A survival guide for clinicians*, 3rd ed., Brown EG, Dooley DS, Smith K eds., Curry International tuberculosis Center, San Francisco, 2015, 246-276.
 - 33) サイクロセリン, 医薬品インタビューフォーム改訂第4版, Meiji Seikaファルマ株式会社, 2011.
 - 34) Sharma B, Handa R, Nagpal K, et al.: Cycloserine-induced psychosis in a young female with drug-resistant tuberculosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014; 36: 451.e3-4.
 - 35) Holla S, Amberkar MB, Bhandarypanambur R, et al.: Cycloserine induced late onset psychosis and ethambutol induced peripheral neuropathy associated with MDR-TB treatment in an Indian patient—A rare case *J Clin Diagn Res*. 2015 Feb; 9: FD01-3. doi: 10.7860/JCDR/2015/12417.5588. Epub 2015 Feb 1.
 - 36) Kass JS, Shandera WX: Nervous system effects of anti-tuberculosis therapy, *CNS Drugs*. 2010; 24: 655-67.
 - 37) 藤田純一, 砂田幸一, 林 宏紀, 他: サイクロセリンによる中枢神経障害を合併した多剤耐性結核の1例. 結核. 2008; 83: 21-25.
 - 38) ランプレン, 医薬品インタビューフォーム, サンド, 2009.
 - 39) Hwang TJ, Dotsenko S, Jafarov A, et al.: Safety and availability of clofazimine in the treatment of multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: analysis of published guidance and meta-analysis of cohort studies. *BMJ Open*. 2014; 4: 10.1136/bmjopen-2013-004143.
 - 40) Gopal M, Padayatchi N, Metcalfe JZ, et al.: Systemic review of clofazimine for the treatment of drug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17: 1001-1007.
 - 41) Tang S, Yao L, Liu Y, et al.: Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *CID*. 2015; 60:

- 1361-1367.
- 42) Tato M, de la Pedrosa EG, Cantón R, et al.: *In vitro* activity of linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* complex, including multidrug-resistant *Mycobacterium bovis* isolates. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 ; 28 : 75-78.
 - 43) Rodríguez JC, Ruiz M, López M, et al.: *In vitro* activity of moxifloxacin, levofloxacin, gatifloxacin and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 ; 20 : 464-467.
 - 44) ザイボックス注射液600 mg, ザイボックス600 mg錠, 医薬品インタビューフォーム, ファイザー, 2014.
 - 45) Bishop E, Melvani S, Howden BP: Good Clinical Outcomes but High Rates of Adverse Reactions during Linezolid Therapy for Serious Infections: a Proposed Protocol for Monitoring Therapy in Complex Patients. *ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER*. 2006 ; 50 : 1599-1602.
 - 46) Lee E, Burger S, Melton C, et al.: Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis*. 2003 ; 37 : 1389-91.
 - 47) Quinn DK, Stern TA: Linezolid and Serotonin Syndrome. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009 ; 11 : 353-356.
 - 48) Huang V, Gortney JS: Risk of serotonin syndrome with concomitant administration of linezolid and serotonin agonists. *Pharmacotherapy*. 2006 ; 26 : 1784-1793 .
 - 49) 厚生労働省: 重篤副反応疾患別対応マニュアル セロトニン症候群. <http://www.pmda.go.jp/files/000144659.pdf> (2016/6/1アクセス)
 - 50) Viswanathan PV, Iarikov D, Wassel R, et al.: Hypoglycemia in patients treated with linezolid. *CID*. 2014 ; 59 : e93-e95.
 - 51) Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al.: A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficiency in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2009 ; 34 : 387-393.
 - 52) Alffenaar JW, van Altena R, Harmelink IM, et al.: Comparison of the pharmacokinetics of two dosage regimens of linezolid in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis patients. *Clin Pharmacokinet*. 2010 ; 49 : 559-565.
 - 53) Sotgiu G, Centis R, Ambrosio L, et al.: Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012 ; 40 : 1430-1442.
 - 54) Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ, et al.: Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorax Dis*. 2015 ; 7 : 603-615.
 - 55) デルティバ錠 50 mg, 医薬品インタビューフォーム, 大塚製薬, 2015.
 - 56) Gler MT, Skipconka V, Saunchez-Garavito E, et al.: Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012 ; 366 : 2151-2160.
 - 57) World Health Organization: 4. Evidence base for policy formulation. In: The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis Interim policy guidance. 18-26. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf (2016/6/1アクセス)

Original Article

**THE FREQUENCIES AND MANAGEMENT OF ADVERSE REACTIONS
IN MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS TREATMENT**

Yuka SASAKI, Takashi YOSHIYAMA, Masao OKUMURA, Kouzo MORIMOTO,
Maki MIYAMOTO, IRINA, Kouzo YOSHIMORI, Atsuyuki KURASHIMA,
Hideo OGATA, and Hajime GOTOH

Abstract [Objectives] To investigate the adverse reactions of antimicrobial drugs in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) patients.

[Results] Sixty-six patients with MDR-TB who have been treated from 2010 through 2014 were evaluated in the retrospective analysis. Variety of adverse reactions including psychological reaction, central nervous system toxicity, ophthalmic toxicity, peripheral neurotoxicity, gastrointestinal reactions, hematologic abnormalities, musculoskeletal adverse effects, and endocrine disorder, were observed. However, there was no fatal case due to the adverse reactions of the anti-tuberculosis drugs in this observation.

[Conclusions] Drugs for MDR-TB and XDR-TB treatment are limited and the adverse reactions of drugs for MDR-TB

and XDR-TB are not well-known. Therefore, the treatment may fail due to inappropriate management of adverse events. MDR-TB and XDR-TB should be treated by the experts of the adverse reactions of all anti-tuberculosis drugs.

Key words : Tuberculosis, Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), Treatment, Adverse reaction

Respiratory Medicine Division, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association

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