

抗酸菌治療薬における急速減感作療法の経験

— 第2報 rifampicin —

¹佐々木結花 ¹倉島 篤行 ¹森本 耕三 ¹奥村 昌夫
¹松田 周一 ¹吉森 浩三 ^{1,2}吉山 崇 ¹後藤 元
¹尾形 英雄

要旨：〔背景〕リファンピシン（RFP）に対する過敏反応は、結核治療およびMAC症治療において重大な問題である。RFPは結核治療において最も重要な薬剤であり、MAC治療では標準治療に欠かすことができない重要な薬剤の一つである。本邦では、現在、日本結核病学会が示した減感作法のプロトコル試案が用いられているが、16日間以上必要とする。〔目的〕RFPの薬剤過敏反応による中止例に対し、急速経口減感作（RODD）にて再投与を行い、その治療成功率を明らかにすること。〔対象と方法〕2012年から2016年に、結核予防会複十字病院において、薬剤過敏反応によってRFP治療を中断した29人の患者に対し、RODDを実施した。〔結果〕RFPのRODDは、14人の肺結核患者および15人の肺MAC症患者に行われた。肺結核患者における成功率は85.7%であり、肺MAC症患者における成功率は66.7%であった。〔結論〕RODDは、RFP過敏反応を生じ中止した患者に対し、再投与時に行う減感作の一手法になりうると考えられた。

キーワード：結核、肺 *Mycobacterium avium* complex 症、リファンピシン、急速経口減感作

はじめに

抗酸菌症治療の障害の一つは、副作用の発現である。特にアレルギー症状は、症状を数値化しがたく、再開時の増悪予測ができない。筆者らは、抗酸菌治療薬のアレルギー症状によって抗酸菌治療を中断した症例に対し、Hollandらの報告¹⁾に準じ、本邦で初めて急速減感作による抗酸菌治療薬減感作を経験し、報告を行った²⁾。以後当院では、欧米の急速減感作施行¹⁾³⁾⁴⁾に合致した症例に対し、患者の同意を文書で得た後、抗酸菌治療薬再投与時に急速経口減感作（rapid oral drug desensitization, 以下RODD）を実施し、内服再開を行っている。

今回、抗酸菌症治療において主要薬剤であるリファンピシン（rifampicin: RFP）のRODDについて、成功率を報告する。

対象と方法

対象は2012年から2016年までに肺結核症ないしは肺

Mycobacterium avium complex (MAC) 症治療中、RFPに対し皮疹、掻痒感等の皮膚アレルギー反応、皮膚アレルギー症状、発熱、好酸球増多に肝障害を伴ったアレルギー性肝障害を生じ、治療を中断し、RFPに対しRODDを行った29症例である。

RFP投与後、皮疹、痒み等の皮膚アレルギー反応を生じた場合にRODDを行わないと判断する基準は、欧米の基準³⁾⁴⁾に従い、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ることが可能であった20歳以上80歳未満の症例に対してのみ施行した。

RODDに用いたRFPの調剤は、脱カプセル後単シロップ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。なおRFPが75 mgに達して以降は脱カプセルした散剤およびカプセルを用い調整した。

¹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、²結核予防会結核研究所

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 2 Feb. 2018 / Accepted 26 Mar. 2018)

投与量, 投与間隔は, Hollandらの投与法³⁾に準じた (Table 1)。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。総投与量は該当薬剤の1日標準投与量を超えない量とし, RODD翌日から3日間は目標量の半量を12時間ごとに内服とした。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—2014年』⁵⁾に準じ, RFP 10 mg/kg (600 mg 上限) / 日とし, 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文章で説明を行った。RODDは入院治療にて行い, 開始前から心電図, 酸素飽和度モニター装着, 静脈確保を行い, アレルギー反応が生じた際即時に対応可能な状態をとることを原則とし, 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等を準備した³⁾⁴⁾。

Table 1 Rapid oral drug desensitization RFP protocol

	Time	Dose, mg
AM	9:00	0.1
	9:15	0.5
	9:30	1
	9:45	2
	10:00	4
	10:15	8
	10:30	16
	10:45	32
	11:00	50
	11:15	75
	PM	13:15
14:15		150
AM	8:00	300*

*Continue 300 mg every 12 hours for three days.

RODD開始前, 前投薬としてモンテルカストナトリウム, オロパタジン塩酸塩のいずれかまたは両者を主治医の判断で選択し内服させた。モンテルカストナトリウム, オロパタジン塩酸塩は外来移行後病状を確認するまで継続した。副作用出現時は軽症であっても RODDを中止とした。

なお, 本検討では, 従来の日本結核病学会治療委員会提言⁶⁾に準じた減感作療法を従来法と称した。

結 果

対象29例中の疾患は, 肺結核患者14例, 肺 MAC 症患者15例であった。肺結核患者は, 男性9例, 女性5例, 肺 MAC 症患者は, 男性2例, 女性13例であった。

RFPのRODD成功率は, 肺結核患者14例中12例 (85.7%), 肺 MAC 症患者15例中10例 (66.7%) であった。RODD失敗例を Table 2 に示す。失敗例7例中男性1例, 女性6例で, RODDを行った男性11例中失敗例は1例 (9.1%), 女性18例中6例 (33.3%) と女性が多かった。

肺結核症例のRODD失敗例は2例で, 男性1例, 女性1例であった。RODD失敗後のRFP再投与については, 1例は従来法でRFP再導入が可能であり, 1例はプレドニゾロン20 mg 投与下リファブチン (rifabutin: RBT) 300 mg を投与可能となった。肺 MAC 症例におけるRODD失敗例は5例で, 全例女性であった。RODD失敗後のRFP再投与については, 3例は従来法によるRFP再投与を行い, 2例で成功, 1例で皮疹が出現し中止した。2例は再度のRODDを行い, 皮疹を生じ失敗し, 以後RFP投与を行わなかった。

Table 2 Cases who failed RODD of RFP

No.	Age	Sex	Drugs in the initial treatment	Duration* (days)	Concomitant drugs in the RODD		Duration until adverse effects after RODD (days)	Adverse effect during or after RODD	DD after RODD	Outcome in the DD after RODD
					Anti-acid fast bacilli drug	Anti-allergic drugs				
TB 1	59	m	INH, RFP, PZA, EB	7	PZA, SM, EB	LTRA, H1RA	4	Angioedema	(-)	(-)
TB 2	53	f	INH, RFP, PZA, EB	0	INH, LVFX	LTRA	15	Itching, erythema	Conventional	Success
MAC 1	53	f	RFP, CAM, EB	20	CAM, EB	LTRA	during RODD	Erythema	Conventional	Fail
MAC 2	65	f	RFP, CAM, EB	14	CAM, EB	LTRA	during RODD	Dyspnea, erythema	Conventional	Success
MAC 3	76	f	RFP, CAM, EB	0	0	LTRA	during RODD	Erythroderma	RODD conventional	Fail
MAC 4	73	f	RFP, CAM, EB	14	CAM	LTRA, H1RA	during RODD	Erythema	Conventional	Success
MAC 5	61	f	RFP, CAM, EB	7	CAM	LTRA, H1RA	6	Bulging, eruption	RODD	Fail

*Duration: duration until adverse effects in the initial treatment

DD: drug desensitization RODD: rapid oral drug desensitization

LTRA: Leukotriene antagonists H1RA: histamine H1 receptor antagonists

INH: isoniazid RFP: rifampicin PZA: pyrazinamide EB: ethambutol

SM: streptomycin CAM: clarithromycin LVFX: levofloxacin

各疾患別に RODD 成功例と失敗例を比較した (Table 3, 4)。肺結核症では男性の失敗率 11.1%, 女性 20.0%, 肺 MAC 症では男性の失敗率 0%, 女性の失敗率 38.5% と, 両群とも女性の失敗率が高かった。その他, 抗酸菌治療薬の併用, 前投薬, アレルギー疾患の合併率について, 成功例と失敗例に差を認めなかった。

考 案

減感作は, 治療上アレルギー, 過敏反応によって薬剤投与が不可となった場合, 該当薬剤が必須で他に代わるものがない場合に行われる¹⁾³⁾⁴⁾。抗酸菌症治療において, RFP は結核では標準治療には必須の薬剤であり, MAC 症においても標準治療方式に組み込まれている重要な薬剤

の一つであることから, RFP の再投与が行われる。一方, RFP の副作用時, 減感作以外の方策として RBT への変更の可能性が報告されており, RFP から RBT に変更した 28 例 31 イベント中 6 例に皮膚障害を認め, うち 5 例で変更が成功したという報告がなされている⁷⁾。しかし, RBT は骨髄抑制やブドウ膜炎などの副作用が生じること, RFP に比し保険収載が最近であることから, 現状では RFP の減感作が試みられることが多い。

RFP の減感作法については, 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」⁶⁾としてアレルギー症状への対応の試案を報告し, 25 mg から 3 日ごとに倍量とし, 至適量まで増量する方法が示された。本減感作法は 1993 年時の国立療養

Table 3 Cases with pulmonary tuberculosis treated with RFP rapid desensitization

	Success	Fail
Number	12	2
Sex		
Male	8	1
Female	4	1
Age	56.2 ± 4.2	57.1 ± 17.1
Adverse reaction in the first treatment		
Erythema, eruption, and itch	3 (25.0%)	2 (100%)
Liver dysfunction, and fever	4 (33.3%)	0
Eruption, erythema, itch, liver dysfunction, and fever	5 (41.7%)	0
DD after the first treatment	8 (66.7%)	2 (100%)
Concomitant drugs (anti-acid fast bacilli drug) in RODD	10 (83.3%)	2 (100%)
Concomitant drugs (anti-allergic drugs) in RODD		
LTRA only	1 (8.3%)	1 (50.0%)
HIRA only	3 (25.0%)	0
LTRA & HIRA	8 (66.7%)	1 (50.0%)
Concomitant disease		
Chronic urticaria	1 (8.3%)	0
HIV/AIDS	1 (8.3%)	0

DD: drug desensitization RODD: rapid oral drug desensitization

Table 4 Cases with *Mycobacterium avium* complex disease treated with RFP rapid desensitization

	Success	Fail
Number	10	5
Sex		
Male	2	0
Female	8	5
Age	64.4 ± 6.1	65.5 ± 9.4
Adverse reaction in the first treatment		
Erythema, eruption, and itch	9 (90.0%)	5 (100%)
Liver dysfunction, and fever	1 (10.0%)	0
DD after the first treatment	8 (80.0%)	5 (100%)
Concomitant drugs (anti-acid fast bacilli drug) in RODD	4 (40.0%)	1 (20.0%)
Concomitant drugs (anti-allergic drugs) in RODD		
LTRA only	9 (90.0%)	3 (60.0%)
HIRA only	1 (10.0%)	0
LTRA & HIRA	0	2 (40.0%)
Concomitant disease		
Allergic rhinitis	0	1 (20.0%)

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日ごとに増量するという根拠は明瞭に示されていない。RFPを標準投与量に服するために、450mg内服では16日間、600mg内服では19日間要するため、減感作のために入院期間の延長が生じる場合があり、患者に不利益が生じる場合がある。

筆者らは、Hollandらの報告に基づき、抗抗酸菌薬のRODDを本邦で初めて報告した²⁾。入院管理の下であるが、減感作1日、必要量2分割投与3日間という方法は、減感作日数を減らすだけでなく、耐性化のリスクが減じると考えられる。前回の報告以後当院では継続して実施しており、今回、RFPのRODDの実施経験と成功率について報告する。

本邦における従来法でのRFP減感作成功率は、小橋らの報告によれば、30例中23例(77%)⁸⁾、17例中14例(82%)⁹⁾であった。今回の検討では、RODDを実施した肺結核患者14例中12例(85.7%)、肺MAC症患者15例中10例(66.7%)で再投与可能となり、肺MAC症患者で低率であったが肺結核患者では良好であり、RODDはRFPの減感作法の一つとして選択可能と考えられた。

肺MAC症患者で失敗率が高かった要因であるが、MAC症罹患によりRFP投与時アレルギー発症率、薬剤に対する副作用率が高い、ないしはRFPの副作用率が高いという報告は検索するかぎりでは認めなかった。しかし、肺結核患者、肺MAC症患者とも、女性に失敗率が高かった。薬剤アレルギーについては、本邦、海外の報告でも女性の比率が高く、抗菌剤でその傾向が著しいとされる^{10)~13)}。原因については諸説あり明確には述べられておらず、抗酸菌治療全般の副作用発現率について、今後の検討が必要であると考えられた。

RODDの前投薬については諸家によって報告が異なる。抗ヒスタミン薬と副腎皮質ホルモン剤⁴⁾、Breslowらによるアセチルサリチル酸とモンテルカスト投与¹⁴⁾等が報告されている。今回の検討では、対象に高齢者が含まれること、感染症治療薬の減感作であることから、ロイコトリエン拮抗薬および抗ヒスタミン薬常用量を用いたが、今後前投薬内容の検討も行う必要がある。

RODDについて第1報²⁾を2014年に報告して以来、RODD時の薬剤調整法、副作用発現時の対応、入院期間、複数の薬剤に対しRODDを計画するうえでの注意など、多くの医療従事者よりご意見を頂戴した。

RODD時の薬剤調整法、副作用発現時の対応については、Hollandらの報告¹⁾を遵守するとお答えしてきたが、他について当院での経験を述べる。入院期間については、1薬剤1泊2日で開始したが、2薬剤以上減感作する場合、RODD翌日から3日間は目標量の半量を12時間ごとに内服する時期に再度RODDを行うこととなり、副

作用を生じた場合にどちらの薬剤か決定しがたい。また、抗菌剤は副作用を生じるまで長期経過する場合もあり、現在は急速減感作を2剤連続するRODDは行っていない。ICUに準じるモニタリング体制は、欧米で報告された原則があり、緩和することは倫理的に困難と考え、現在でも同様の方法で行い問題は生じていない。薬剤の調整は前日までに実施が決定できれば比較的容易に準備可能であるが、全ての医療機関で調剤できるものではない。今後、RODD実施可能な医療機関が増すことが望まれる。

結 語

RFP投与によるアレルギー反応に対し、RODDは減感作法として有用であった。

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) Holland CL, Malasky C, Ogunkoya M, et al.: Rapid oral desensitization to isoniazid and rifampin. *Chest*. 1990 ; 96 : 1518-1519.
- 2) 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.
- 3) Cernandas JR, Brockow K, Romano A, et al.: General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity — a consensus statement. *Allergy*. 2010 ; 65 : 1357-1366.
- 4) Carmen Sancho M, Breslow R, Sloane D, et al.: Desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Chem Immunol Allergy*. 2012 ; 97 : 217-211.
- 5) 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.
- 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) 森本耕三, 吉山 崇, 久世眞之, 他：結核症へのリファブチンの使用経験. *結核*. 2013 ; 88 : 625-628.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Webb LM, Lieberman P: Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006 ; 97 : 39-43.
- 11) Yang MS, Lee JY, Kim J, et al.: Incidence of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Nationwide Population-Based Study Using National Health Insurance Database in Korea. *PLoS One*. 2016 Nov 11 ; 11 (11) : e0165933. doi: 10.1371/journal.pone.0165933.

- 12) 宇野勝次：薬剤アレルギーの起因薬検出，臨床解析および発現機構に関する研究. *Jpn J Pharm Health Care Sci.* 2010 ; 36 : 613-634.
- 13) 朝倉恵美子，森 浩司，小森善文，他：最近15年間の薬疹の動向. *Yakugaku Zasshi.* 2001 ; 121 : 145-151.
- 14) 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.

—————Original Article—————

EXPERIENCE OF RAPID ORAL DRUG DESENSITIZATION THERAPY
IN THE TREATMENT OF MYCOBACTERIAL DISEASE
— 2. RIFAMPICIN —

¹Yuka SASAKI, ¹Atsuyuki KURASHIMA, ¹Kozo MORIMOTO, ¹Masao OKUMURA,
¹Shuichi MATSUDA, ¹Kozo YOSHIMORI, ^{1,2}Takashi YOSHIYAMA, ¹Hajime GOTOH,
and ¹Hideo OGATA

Abstract [Background] Hypersensitivity reactions to rifampicin (RFP) are the severe problem in tuberculosis (TB) treatment and *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease treatment. RFP is the most effective for TB and one of the key drugs in MAC treatment. In Japan, desensitization therapy for anti-mycobacterial drugs is performed according to the propositions of Japanese Society for Tuberculosis (JST), but it needs 16 days. We investigated the rapid oral drug desensitization (RODD) that could be finished in a shorter period.

[Objective] To investigate the success rate of RODD for allergic reaction to RFP.

[Method] RODD for RFP was performed for 29 cases, who were interrupted in RFP treatment in the JATA Fukujuji Hospital between 2012 and 2016.

[Result] RFP RODD was administered to fourteen pulmonary tuberculosis (PTB) patients and fifteen MAC patients. The success rate of PTB patients was 85.7% and of MAC

patients was 66.7%.

[Conclusion] RODD is one of the desensitization in RFP re-administration.

Key words: Tuberculosis, Pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease, Rifampicin, Rapid oral drug desensitization

¹Respiratory Medicine Division, Respiratory Disease Center, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, ²Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

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