

# 抗結核薬の副作用とその対応

佐々木結花

結核予防会複十字病院呼吸器センター呼吸器内科\*

受付日：2018年8月29日 受理日：2019年1月21日

現在結核患者減少に伴い、臨床医が抗結核薬を処方する機会は減少しているが、外国人結核の増加が本邦の結核罹患率再上昇をもたらす可能性があり、また、潜在性結核感染症患者へのイソニアジド、リファンピシン投与はしばらく継続すると考えられるため、最低限の知識は必要である。抗結核薬にはさまざまな副作用があり処方しにくい印象があるが、代表的な抗結核薬の副作用を理解するため、今回、日本結核病学会治療委員会の報告をもとに、主たる抗結核薬の副作用とその対策について述べる。

**Key words:** tuberculosis, anti-tuberculous drugs, adverse effect

## はじめに

結核患者は緩徐に減少傾向であり、抗結核薬処方を1回も行ったことがない医師も多い。現在、外国人結核の問題が日本の結核罹患率に影響し始めており、再度結核患者数が増加する可能性がある。また、結核既感染者あるいは結核患者が発生した際の接触者に対し、潜在性結核感染症の治療として、イソニアジド (isoniazid : INH) やリファンピシン (rifampicin : RFP) を投与する場合もある。非結核性抗酸菌症は増加傾向にあり、その治療には抗結核薬が含まれる場合もある。よって、改めて抗結核薬の副作用や対策を知る必要があると考えられ、今回、抗結核薬の副作用とその対策を述べる。

### I. 抗結核薬

本邦において保険収載されており、感染症法下に公費負担の対象となっている薬剤を Table 1 に示す<sup>1)</sup>。初回標準治療は、現在 First-line drugs (a) から RFP あるいはリファブチン (rifabutin : RBT)、INH、ピラジナミド (pyrazinamide : PZA) 3 剤と First-line drugs (b) のエタンブトール (ethambutol : EB) あるいはストレプトマイシン (streptomycin : SM) の 1 剤、計 4 剤を用い、全薬剤感受性であれ

ば、初期 2 カ月の初期強化期間には 4 剤投与、維持期 4 カ月には RFP ないしは RBT、INH の 2 剤投与を行う。よって通常、Second-line drugs を用いる場合は、何らかの理由で First-line drugs を用いることができない場合のみであり、専門医へのコンサルトが必要な状況である。

本論文では First-line drugs (a) および First-line drugs (b) の副作用時に用いられる頻度が高いレボロキサシン (levofloxacin : LVFX) の副作用について述べる。なお、この 6 剤のインタビューフォーム<sup>2-8)</sup>をぜひ参照していただきたい。

## II. 副作用とその対応

### 1. 肝障害

日本結核病学会治療委員会では、2007 年に委員会報告「抗結核薬使用中の肝障害への対応について」を示し、抗結核薬投与時の副作用とその対策を示している<sup>9)</sup>。抗結核薬による肝障害は独特な症状は示さず、食思不振、倦怠感、微熱、嘔気などが認められるが、無症状の場合も少なくない。

抗結核薬の肝障害は、細胞障害性、胆汁うっ滞性、アレルギー性に大きく分類されるが、主として細胞障害性の肝障害を示す薬剤は INH、PZA であり、主として胆汁うっ滞性、アレルギー性肝障害を示す薬

\*東京都清瀬市松山 3-1-24

Table 1. Anti-tuberculosis drugs approved by Japanese medical insurance

	drug	acronym	Effect of the antituberculous drug
First-line drugs (a)	rifampicin rifabutin isoniazid pyrazinamide	RFP RBT INH PZA	Drugs with the strongest antituberculosis actions.
First-line drugs (b)	streptomycin ethambutol	SM EB	Antituberculosis effects of first-line drugs (b) can be expected by using first-line drugs (a) in combination.
Second-line drugs	levofloxacin kanamycin ethionamide enviomycin Para-amino salicylic acid cycloserin	LVFX KM TH EVM PAS CS	Second-line drugs are less effective than first-line drugs, even when used in combination.
New drugs	Delamanid Bedaquiline	DLM BDQ	These drugs can be used only for multi-drug resistant pulmonary tuberculosis.

剤は RFP としている。EB あるいはフルオロキノロン薬でもまれに肝障害を生じることがあり<sup>10)</sup>、原因薬剤を慎重に判断すべきである。

現在、日本結核病学会が示した肝障害発症時への対応を述べる。

どの肝障害の機序であっても、総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上の場合には、全薬剤を中止し悪化を防ぐ。

肝酵素の上昇については、症状の有無によって対応が異なる。無症状時には、AST または ALT 値が基準値上限の 5 倍以下までは、肝機能検査を 1 週間ごとに繰り返し、上昇傾向がなければ抗結核薬は継続、AST または ALT 値が基準値の 5 倍以上となった場合には全抗結核薬を中止する。患者によっては急激に悪化することもあるため、検査間隔は患者ごとに設定し、自覚症状が生じた場合ただちに中止できるよう患者に理解を得ておく。検査成績の急な悪化が認められる場合には、より頻回に検査を行う。有症状時には、AST または ALT 値が基準値上限の 3 倍以上になれば全薬剤を中止するが、薬剤投与前肝酵素値の 3 倍以上へ急激に上昇するなど重篤な悪化を認めた場合には、基準値上限の 3 倍以内であっても全薬剤を中止すべきである。

治療中止後は少なくとも週 1 回は肝機能検査を行い、正常化を観察する。患者の全身状態を考え週 2 回以上検査を行う場合もある。肝酵素上昇が遷延あるいは悪化傾向であった場合や患者の訴えが重篤な場合は、肝不全にいたる可能性を考慮し、必ず専門医にコンサルトを行う。

抗結核薬再投与は、肝障害の可能性が低い EB, SM, LVFX の中から 2 剤以上で再開する。主として胆汁うっ滞性、アレルギー性肝障害を示す薬剤は RFP と報告していることから、INH, PZA を 1 薬剤ずつ追加し 1 週間程度の間隔で血液生化学検査を繰り返し、肝障害が生じないことを確認し、最後に RFP ないしは RBT を再開する。INH, PZA が原因と考えられる場合には、EB, SM, LVFX から 2 剤以上で再開した後、RFP を再投与し、INH, PZA の順で再開するが、1 薬剤ずつ追加し血液生化学検査を繰り返し、肝障害が生じないことを確認する。アレルギー性の肝障害を疑う場合には、原因薬剤の再投与時に減感作を要する。RFP のアレルギー性肝障害を疑う場合には慎重に減感作を行う。

## 2. 腎障害

腎障害を生じる抗結核薬は、SM を含むアミノグリコシド薬、RFP, RBT, PZA, LVFX の頻度が高く、主として間質性腎障害を来す<sup>11)</sup>。腎障害時にはただちに全薬剤を中止し改善を待つが、重篤な場合は専門医にコンサルトを行う。原因薬剤の再投与は原則としては行わない。

腎機能障害時における抗結核薬の投与量や投与間隔について、日本結核病学会治療委員会は、「『結核医療の基準』の見直し—2014 年<sup>1)</sup>」において、EB, PZA, LVFX についてクレアチニクリアランス (Ccr) を目安とし、Ccr 30 mL/min 以上では投与間隔は変えずに投与量を減量、Ccr 30 mL/min 未満では投与間隔を隔日または週 3 回とし投与量を減量しないとしている。INH, RFP ないしは RBT に

については、減量や投与間隔を変更する必要はない。

### 3. 神経障害

#### (1) 中毒性視神経障害

EBの副作用として知られている<sup>7)</sup>が、INHでも視神経炎、視神経萎縮<sup>2)</sup>が報告されている。EBは、視神経内でミエリン蛋白質のリン酸化阻害作用を有することが悪化要因となり、さらに代謝障害、栄養障害、腎機能障害、糖尿病、貧血、アルコール中毒、高齢なども悪化要因になるとされ、用量依存性である<sup>12)</sup>。対応としてビタミンB12投与が行われる場合もあるが、発見が遅れると不可逆になる場合もある。

#### (2) 第8脳神経障害

アミノグリコシド薬投与時には特に注意を要する。ミトコンドリア遺伝子の1555A→G変異とアミノグリコシド薬に対する高感受性との関連性が報告されており、投与前に、薬剤性難聴を生じた血縁者がいないか聴取する必要がある<sup>13)</sup>。アミノ配糖体は有毛細胞のアポトーシスを生じることが報告されており<sup>14)</sup>、定期的な聴力検査を行うだけでなく、眩暈などの前庭機能障害を疑わせる症状を早期に発見する必要がある。

#### (3) 末梢神経障害

両側で手袋ソックス型に生じ、上行しつつ悪化する特徴があり、INH、EBの両方で認められる<sup>15)</sup>。いずれも軸索障害であり不可逆となりうるため、早期発見、薬剤の中止が重要である。INHではビタミンB6欠乏が原因となるため、妊婦、授乳中、低栄養、糖尿病患者、高齢者では、INH投与時にビタミンB6の追加投与が望ましい。EBの神経毒性について発症要因は明らかではないが、中毒性視神経炎の機序と同様に亜鉛の関与が指摘されている<sup>16)</sup>。INH、EBの末梢神経障害によるしびれ感、痛みについては、末梢神経障害性疼痛治療薬であるプレガバリンを患者の症状に合わせて投与する。

### 4. 骨髄機能の異常

抗結核薬の骨髄抑制は多様である。欧米では、白血球減少はINH、RFP、EB、SM、LVFX投与時、血中ヘモグロビン低下はINH、RFP、PZA、LVFX投与時、血小板減少はINH、RFP、PZA、EB、SM、LVFX投与時、汎血球減少はINH、SM投与時、赤芽球癆はINH投与時、再生不良性貧血はINH、LVFX投与時と報告されている<sup>17)</sup>。

本邦では白血球減少の原因薬剤としてRFPが最

も多いと報告されている<sup>18)</sup>。

### 5. 皮膚症状

皮疹等のアレルギー症状はすべての抗結核薬で認められ<sup>2-8)</sup>、原因薬剤を特定することは難しい場合もある。結核治療を長年行ってきた医師は、経験的であるがEBをまず中止し、それでも改善しない場合はRFPの可能性を考慮する傾向がある。原因薬剤が不明で、再投与の判断が困難な場合は皮膚科にコンサルトする必要がある。キードラッグであるINH、RFPについては再投与を行う必要があるため、症例の病状が許せば、減感作を行い再投与する。重症例では、Steven-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、薬剤過敏症候群の発症も報告されており<sup>2-8)</sup>、減感作成功例の報告もあるが、必ず皮膚科と協力し治療を行う。

### 6. 減感作

日本結核病学会治療委員会から、INH、RFPの減感作療法が示されている<sup>19)</sup>。両薬剤とも25 mgから体重あたり至適投与量まで、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、450 mgと3日ずつ増量し、アレルギー症状が生じた場合は中止する方式である。本法は学会が行った本邦の医療機関における調査に基づく経験的なものであり、現在、INH、RFPの再投与時に最もよく行われるが、すべての副作用後の再投与時に行われるのではなく、あくまでアレルギー症状に対する方策である。

筆者らは、現在欧米と同様に急速経口減感作(Rapid Oral Drug Desensitization: RODD)を行っており、RFPでは肺結核患者における成功率は85.7%であった<sup>20)</sup>。RODDはアナフィラキシー対応を行わずに実施することは危険であるが、RFPは抗結核薬中キードラッグであるため、今後実施可能な施設が増えることを期待する。

### 7. INHと食品、アミノ酸代謝における中毒<sup>2)</sup>

魚類にはヒスチジンの含量の多い種があり、ヒスチジンは*Morganella morganii*などの細菌が有する酵素によって脱炭酸化され、ヒスタミンが産生される場合がある。その魚を摂取すると、ヒスタミンの代謝に関与するモノアミンオキシダーゼ(monoamine oxidases: MAO)、ジアミンオキシダーゼ(diamine oxidases: DAO)をINHは阻害するため、体内でヒスタミン蓄積が生じ、頭痛、嘔吐、紅斑、掻痒感などのヒスタミン中毒が生じる。

インタビューフォームでは、マグロ、ブリ、ハマチなどの魚、青魚の干物にヒスタジンの含有量が高く、ヒスタミンの中毒量は100 mg/100 gであっても、薬剤との相互作用で微量のヒスタミンが問題となる可能性があるとして述べられている。厚生労働省によると、原材料（魚の場合には死んだ瞬間から）から最終製品の喫食までの一貫した温度管理が重要と述べており、ヒスタミン産生菌はエラや消化管に多く存在するので、魚のエラや内臓は購入後できるだけ早く除去するよう注意喚起を促している<sup>21)</sup>。また、チラミンはチーズやレバーなどに多く含まれる成分であり、MAOによって不活性化されるが、INHはMAO阻害作用を有するため、チラミンが不活性化されず腸から吸収され、アドレナリン作動性神経終末部において蓄積されているカテコールアミンの遊離を促進し、血圧上昇、発汗、動悸、頭痛等を起こす可能性がある。

## 8. LVFX

LVFXはフルオロキノロン薬において唯一結核を適応病名としている。First-line drugsの副作用時に代替薬として用いられるが、一般細菌感染症治療時と異なり長期間投与となるため、多彩な副作用を認める場合がある。フルオロキノロン薬は関節痛や末梢神経障害によるしびれを認めるが、重篤な腱断裂や横紋筋融解も報告されている<sup>8)</sup>。日本結核病学会が行ったLVFXを結核治療で用いた1,290例の患者における副作用の調査では64例、74件(5.0%)であり、関節痛10例、腎機能障害7例、発疹、発熱、肝機能異常が各6例、肝障害、偽膜性大腸炎が各5例、腎障害、下痢、白血球減少が各3例であった<sup>22)</sup>。使い慣れている印象があるが重篤な副作用も生じること、一般細菌における耐性獲得の問題もあり、投与量は必要最低限とし、first-line drugsを優先的に用いる必要がある。

### おわりに

抗結核薬を処方する医師は結核患者を多く診療する医師だけではなく、今後結核入院病床の減少に伴い、入院は結核病床を有する医療機関で、外来は一般医療機関へという、病病ないしは病診連携が拡大していくと考えられる。

副作用発生時には、判断が難しい場合は専門医へ

のコンサルトのタイミングを逃さず、結核治療経験がある医師は知識の共有を惜しまず、患者に利益となるよう努めていく必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文献

- 1) 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: 683-90
- 2) INH 医薬品インタビューフォーム イソニアジド イスコチン<sup>®</sup>原末 イソニアジド錠 イスコチン<sup>®</sup>錠 100mg  
[http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6222001F3037\\_3\\_01/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6222001F3037_3_01/)
- 3) RFP 医薬品インタビューフォーム リファンピシシ製剤 リファンピシシカプセル 150mg カプセル「サンド」  
<http://med.nipro.co.jp/servlet/servlet.FileDownload?file=0155F000006iI9nQAE>
- 4) RBT 医薬品インタビューフォーム ミコブティン<sup>®</sup>カプセル 150mg  
<https://pfizerpro.jp/documents/if/mbt/mbt01lif.pdf>
- 5) PZA 医薬品インタビューフォーム ピラジナミド ピラマイド<sup>®</sup>原末  
[http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6223001X1037\\_2\\_01/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6223001X1037_2_01/)
- 6) SM 医薬品インタビューフォーム 硫酸ストレプトマイシン注射液 1g「明治」  
[http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6161400D1034\\_1\\_06/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6161400D1034_1_06/)
- 7) EB 医薬品インタビューフォーム エプトール<sup>®</sup> 125mg 錠/エプトール<sup>®</sup>250mg 錠  
[http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6225001F1036\\_1\\_14/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6225001F1036_1_14/)
- 8) LVFX 医薬品インタビューフォーム レボフロキサシン錠 クラビット<sup>®</sup>錠 250mg クラビット<sup>®</sup>錠 500mg レボフロキサシン細粒 クラビット<sup>®</sup>細粒 10%  
[https://www.medicallibrary-dsc.info/di/cravit\\_tablets\\_500mg/pdf/if\\_cvh\\_1812\\_14.pdf](https://www.medicallibrary-dsc.info/di/cravit_tablets_500mg/pdf/if_cvh_1812_14.pdf)
- 9) 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: 115-8
- 10) Saukkonen J J, Cohn D L, Jasmer R M, Schenker S, Jereb J A, Nolan C M, et al: An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 935-52
- 11) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎不全  
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0706010.pdf>
- 12) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 網膜・視路障害. 2009  
<https://www.pmda.go.jp/files/000145016.pdf>
- 13) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 難聴（アミノグリコシド系抗細菌薬、白金製剤、サリチル酸剤、ループ利尿剤による）  
<https://www.pmda.go.jp/files/000145417.pdf>
- 14) Forge A: Outer hair cell loss and supporting

- cell expansion following chronic gentamicin treatment. *Hear Res* 1985; 19: 171-82
- 15) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル末梢神経障害  
<https://www.pmda.go.jp/files/000143545.pdf>
- 16) Tugwell P, James S L: Peripheral neuropathy with ethambutol. *Postgrad Med J* 1972; 48: 667-70
- 17) Seaworth B J, Griffith D E: Hematologic abnormalities. In *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for clinicians*, 3rd ed., Curry International Tuberculosis Center, Oakland, CA. 2016; 259-60
- 18) 森野恵理子, 古川恵太郎, 山野泰彦, 二島駿一, 高崎 仁, 橋本理生, 他：結核治療中に認められた白血球減少症についての多施設共同研究。結核 2018; 93: 223
- 19) 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
- 20) 佐々木結花, 倉島篤行, 森本耕三, 奥村昌夫, 松田周一, 吉森浩三, 他：抗酸菌治療薬における急速減感作療法の経験—第2報 rifampicin—。結核 2018; 93: 441-5
- 21) 厚生労働省：ヒスタミンによる中毒について  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000130677.html>
- 22) 日本結核病学会治療委員会：結核に対するレボフロキサシンの使用実態調査結果。結核 2012; 87: 599-608

## Side effects of antituberculous drugs and countermeasures

Yuka Sasaki

Respiratory Disease Center, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24 Matsuyama, Kiyose, Tokyo, Japan

Many Japanese doctors do not yet have the experience of prescribing antituberculous drugs, as the incidence of *Mycobacterium tuberculosis* infection has decreased remarkably in developing countries. However, the incidence of nontuberculous mycobacterial diseases is increasing, and rifampicin and ethambutol are prescribed for patients with *Mycobacterium avium* complex disease. Furthermore, isoniazid and rifampicin are currently administered to patients with latent tuberculosis infection. As the number of foreigners with active tuberculosis is increasing, the incidence of *M. tuberculosis* may also increase again. Therefore, it is important for Japanese clinicians to understand the side effects of antituberculosis drugs.

The Japanese Society for Tuberculosis (JSTB) has published a statement on the treatment of tuberculosis and the side effects of antituberculous drugs. In this paper, we present countermeasures against the side effects of antituberculous drugs recommended by the JSTB.