

外来での減感作療法により治療が継続できた 非結核性抗酸菌症の1例

野島 一眞¹⁾・戸梶 孝枝¹⁾・鈴木 太郎²⁾・窪田 哲也²⁾

¹⁾ 高知県立あき総合病院薬剤科*

²⁾ 同 呼吸器内科

受付日：2024年4月26日 受理日：2024年9月10日

症例は72歳女性。非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium intracellulare*) に対し、clarithromycin (CAM) 1回400 mg 1日2回、ethambutol (EB) 1回750 mg 1日1回、rifampicin (RFP) 1回300 mg 1日2回の投与で治療を行っていたが、好酸球数増加を伴うアレルギー性の皮疹が発現して、投与を中止することになった。非結核性抗酸菌症の治療においては、薬剤選択肢が少なく、変更の余地が少ない。今回われわれは、外来でCAM、EB、RFPの各薬剤の投与スケジュールを組み、減感作療法を行った。はじめに、RFPとEBから減感作療法を行い、規定の用量に到達したところでCAMの減感作療法を行った。経過中に好酸球数増加やアレルギー性の皮疹の発現なく、規定の用量に到達して、非結核性抗酸菌症の治療を継続することができた。非結核性抗酸菌症に対する減感作療法の一成功例として報告する。

Key words: desensitization therapy, nontuberculous mycobacteriosis, EB, RFP, CAM

はじめに

非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteriosis, NTM) の治療は菌種ごとに異なるが、確実に治癒にいたる治療法が確立されている菌種は少なく、薬剤選択が限られている¹⁾。しかし、薬剤耐性の予防の観点からは根拠のある治療法を初回から選択すべきである。治療において、clarithromycin (CAM) に加えて、臨床的に有効もしくは有効である可能性のある薬剤の中で1剤以上併用することが推奨²⁾されており、現在、保険収載されている薬剤としてはCAM、ethambutol (EB)、rifampicin (RFP) などが代表的な薬剤であるが、いずれの薬剤においてもアレルギー反応については報告があり^{3~5)}、これには、掻痒感や薬疹、発疹やアレルギー性肝障害、間質性腎炎などの臓器障害を生じる場合もある。重症の場合は、原因薬剤の中止を行い、軽症の場合は対症療法を検討する。また中等症以上の場合はいった

ん、全薬剤を中止し、原因薬剤を検索して減感作を行う。しかし、各薬剤の定められた減感作療法は確立されていない。実臨床においては、RFPについては日本結核学会治療委員会の示す減感作療法⁶⁾が行われている。また、CAM、EB、RFPの急速経口減感作療法を用いて再投与された報告⁷⁾もあるが、外来通院を対象としたCAM、EB、RFPの減感作療法を報告した症例は少ない。今回、われわれは外来でCAM、EB、RFPの減感作療法を行い、治療を継続できた症例を経験したので報告する。本症例報告は、患者本人へ文書による説明を行い同意を取得し、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。また、高知県立あき総合病院の研究倫理委員会の承認を得た（受付番号：2023-18）。

1. 症例

患者：72歳、女性。

主訴：咳嗽。

*高知県安芸市宝永町 3-33

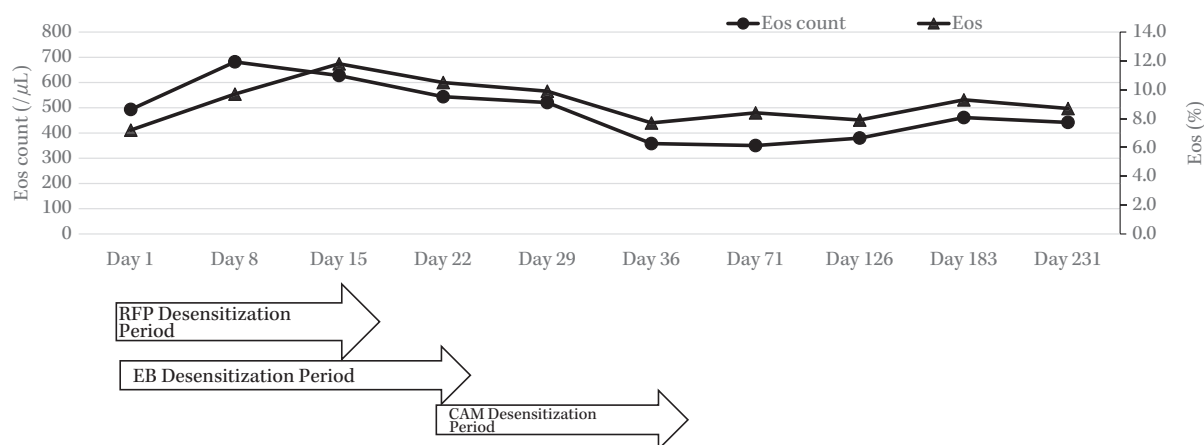


Fig. 1. Eosinophil counts during desensitization therapy and the desensitization schedule for each drug
 Eos: eosinophil; RFP: rifampicin; EB: ethambutol; CAM: clarithromycin
 This figure shows the Eos counts during the desensitization therapy, with the vertical axis representing the absolute number and percentage of Eos, and the horizontal axis representing the number of treatment days.
 The arrows indicate the desensitization periods for RFP, EB, and CAM.

既往歴：気管支喘息，2型糖尿病，バセドウ病。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：なし。

アレルギー歴：気管支喘息（現在寛解中）。

現病歴：20XX年8月下旬に，内科から呼吸器内科に胸部X線検査での異常があり紹介された。9月に抗MAC抗体陽性でNTM疑いとなり，気管支鏡検査を行った。抗酸菌塗抹陽性，*Mycobacterium intracellulare* PCR（+），培養から*M. intracellulare*が検出され，NTMと診断し20XX年12月からCAM 1回400 mg 1日2回，EB 1回750 mg 1日1回，RFP 1回300 mg 1日2回を開始した。

治療開始時血液検査所見：白血球数7,590/ μ L，好中球比率56.7%，好酸球数683/ μ L，ALB 4.3 g/dL，T-Bil 0.89 mg/dL， γ -GTP 21 U/L，AST 20 U/L，ALT 20 U/L，血清クレアチニン値0.92 mg/dL，eGFR 46 mL/min/1.73 m²，CRP 0.13 mg/dL。

治療開始時併用薬：ボグリボース口腔内崩壊錠0.6 mg/day，カンデサルタンシレキセチル錠4 mg/day，シタグリブチンリン酸塩水和物錠50 mg/day，グリメピリド錠0.5 mg/day。

経過：減感作療法開始からの好酸球数の推移は，Fig. 1に示した。

治療開始前の20XX年10月の好酸球数は379/ μ Lで服用開始時の好酸球数は683/ μ Lであった。20XX+1年3月の好酸球数は682/ μ Lと変化なく

推移していた。しかし，服用開始から4カ月経過した20XX+1年4月に，白血球数5,860/ μ L，好酸球数2,139/ μ L，T-Bil 0.68 mg/dL，AST 34 U/L，ALT 39 U/L，血清クレアチニン値0.94 mg/dL，eGFR 45 mL/min/1.73 m²，CRP 0.08 mg/dL，血沈（30分）1 mm，血沈（1時間）4 mmと好酸球数の上昇がみられ，患者からは軽度の皮膚掻痒感の訴えがあり，好酸球増多のアレルギー症状として，服用薬剤の中から，CAM，EB，RFPの内服を中止した。20XX+1年5月の検査で白血球数6,850/ μ L，好酸球数493/ μ L，T-Bil 0.64 mg/dL，AST 36 U/L，ALT 36 U/L，血清クレアチニン値1.07 mg/dL，eGFR 39 mL/min/1.73 m²となり，好酸球数の低下がみられた。臨床経過から，CAM，EB，RFPが被疑薬として考えられた。NTMの治療再開が望ましいと考えられ，CAM，EB，RFPの再投与について，主治医と患者で話し合いを行い患者の希望により，外来で減感作療法を開始することとなった。減感作療法開始にあたり，主治医と薬剤師と患者で協議を行い，減感作療法の投与計画（Table 1）を作成した。また，患者に皮膚掻痒感などを含むアレルギー症状が発現した場合は，服用を中止するように説明して了承を得た。減感作療法開始後，Day 8の検査結果は，白血球数7,030/ μ L，好酸球数682/ μ Lと好酸球数に関しては，軽微な上昇がみられたが，患者自身は自覚症状を伴うアレルギー症状もなく，服用を

Table 1. Desensitization schedule for RFP, EB, CAM

RFP			
Day 1	RFP 25 mg	once a day	3 days
Day 4	RFP 50 mg	twice a day	3 days
Day 7	RFP 100 mg	twice a day	3 days
Day 10	RFP 200 mg	twice a day	2 days
Day 12	RFP 300 mg	twice a day	2 days
Day 14	RFP 600 mg	twice a day	3 days
EB			
Day 1	EB 100 mg	once a day	4 days
Day 5	EB 200 mg	once a day	4 days
Day 9	EB 300 mg	once a day	5 days
Day 13	EB 400 mg	once a day	4 days
Day 18	EB 600 mg	once a day	4 days
Day 23	EB 500 mg	once a day	7 days
CAM			
Day 1	CAM 100 mg	twice a day	3 days
Day 4	CAM 200 mg	twice a day	3 days
Day 7	CAM 400 mg	twice a day	3 days
Day 10	CAM 800 mg	twice a day	5 days

RFP: rifampicin; EB: ethambutol; CAM: clarithromycin

This table shows the desensitization schedule for RFP, EB, and CAM, with the combination of RFP and EB as the first dose of desensitization therapy, followed by CAM desensitization therapy after RFP and EB reached the prescribed doses.

継続できていた。Day 15 に白血球数 $5,320/\mu\text{L}$ 、好酸球数 $628/\mu\text{L}$ となり、皮膚掻痒感などの発現もなく、引き続き減感作療法を行うこととなった。Day 22 は、白血球数 $5,180/\mu\text{L}$ 、好酸球数 $544/\mu\text{L}$ であり、好酸球数の減少がみられた。また、減感作療法開始時に AST 36 U/L、ALT 36 U/L であったが Day 22 に AST 58 U/L、ALT 70 U/L と上昇がみられ、EB による肝機能障害を疑い、Day 23 からは、EB を 600 mg から 500 mg へと減量することとなり、CAM の減感作療法を開始した。Day 29 は、白血球数 $5,260/\mu\text{L}$ 、好酸球数 $521/\mu\text{L}$ となり、予定していた投与計画は終了となり減感作療法を終了した。以降は、CAM 1 回 400 mg 1 日 2 回、EB 1 回 500 mg 1 日 1 回、RFP 1 回 300 mg 1 日 2 回の服用となり、この用量で継続していくこととなった。Day 36 からは、好酸球数については大きな変化なく推移した (Day 36: 好酸球数 $358/\mu\text{L}$ 、Day 71: 好酸球数 $350/\mu\text{L}$ 、Day 126: 好酸球数 $380/\mu\text{L}$)。Day 183 に好酸球数 $461/\mu\text{L}$ と増加がみられたものの、皮膚症状を含むアレルギー症状の発現はなかつ

た。Day 231 は、好酸球数 $442/\mu\text{L}$ であり、Day 183 からの増加はみられず、とくに問題なく服用を継続できている。

II. 考察

抗酸菌症では使用可能な抗菌薬が少ないため、薬剤アレルギーが出現すると治療継続がしばしば困難となる。本症例では、NTM の治療中に好酸球数増加を伴う薬剤アレルギーで中止となった CAM、EB、RFP に対して、外来で 3 剤ともに減感作療法を工夫して行うことで、入院の負担なく治療継続することができた。

薬剤アレルギー出現時には減感作療法が試みられる。欧米では、多くの種類の薬剤アレルギーに対して、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^{8,9)}が広く行われている。通常、減感作は I 型アレルギーを発現した場合に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、急速減感作療法が用いられている⁸⁾。日本においても、急速減感作療法の報告⁷⁾はあるが、欧米での急速減感作療法を日本で適応するかは検討が必要であり、薬剤の調製なども含め、実施できる施設が限られているなどの課題がある。結核においては、RFP、isoniazid (INH) の役割が重要であり、再投与が試みられ、投与方法についても試案⁹⁾が示されており、日本で用いられているが、それ以外の薬剤については定まった投与方法は示されていない。また、NTM の治療は多剤併用であり、過敏症はこれらいずれの薬剤も原因となる可能性があり³⁻⁵⁾、原因薬剤を特定しにくいことが問題となる。よって、症例報告などを参考とした投与スケジュールを患者にあわせて実施されていることが臨床では多い。

本症例では、CAM、EB、RFP の 3 剤の中で原因薬剤が特定できなかったため 3 剤とも減感作療法を行った。しかし、1 剤内服で減感作療法を行うことは薬剤耐性を招くことになりかねない。そのため、RFP、EB の 2 剤から減感作療法を開始した。その理由として、2 剤で開始するにあたり RFP が CAM の血中濃度を低くする報告¹⁰⁾やマクロライド系抗菌薬によるアレルギーは、およそ使用患者の 0.4~3% で発現する報告¹¹⁾がされており、マクロライド系抗菌薬自体は、過敏症の報告が抗菌薬の中では比較的少ない薬剤であるとされていることを考慮した。ま

た、EBに関しては、欧米では薬疹はあまり注意すべき副作用として言及されていない¹²⁾が、CAMと比較するとRFPとEBのどちらかが原因薬剤である可能性が高いと思われた。これらより、はじめにRFP、EBの2剤から開始する投与計画の作成を行った。先行して2剤を減感作療法で投与を行い、安定したらCAMの減感作療法を重ねて行うこととした。結果として、減感作療法の期間を振り返ると、Day 22までの好酸球数と、それ以降の経過を見てもEB、RFPのどちらかが被疑薬としての可能性が高いと思われた。

減感作療法の投与量については、RFPに関しては日本結核病学会治療委員会の示す減感作療法⁶⁾を、EBに関しては立石¹³⁾らの報告を参考とした。CAMに関してはHolmesらの報告¹⁴⁾を参考としたが、これらは急速減感作療法の投与計画であり、外来で施行可能な減感作療法の報告はなかった。そこで、薬剤内服チャレンジテストで、常用量の1/10,000から1/10の量を初回投与量とする報告¹⁵⁾や、アレルギーの発現の可能性が低いと思われる軽症のペニシリンアレルギー患者にカルバペネム系抗菌薬を投与する場合に、最終投与量の1/10から1/100の用量より始め30分から60分ごとに10倍量を使用する漸増投与の報告¹⁶⁾を参考とした。ただし、CAMについては被疑薬の可能性が低いと思われたため、初回投与量として最終目標量の1/8の用量である100 mg/dayから開始する投与計画とした。以上をまとめて患者の外来での通院に合わせてTable 1に示すような外来での減感作療法計画をたてた。この投与計画で、全期間を通じて、好酸球数の大幅な増加や、自覚症状を伴うアレルギー症状の発現はみられず、当初の予定どおり減感作療法が外来で実施できた。

本報告のlimitationとして本当に3剤ともに被疑薬なのかどうかということがまずあげられる。本症例は、臨床経過からCAM、EB、RFPを被疑薬としたが、薬剤アレルギーが疑われた場合には被疑薬を特定するために、薬剤リンパ球刺激試験の実施も考慮される。しかし、感度が高くないため陰性でも薬剤過敏症を否定できないということもあり、本症例では実施しておらず、またチャレンジテストは倫理的にできないため、被疑薬を特定することができていない。また、減感作療法を実施している期間に、前投薬として副腎皮質ステロイド薬や抗ヒスタミン

薬の投与は、患者がアレルギーの初期兆候に気づかないおそれがある¹⁷⁾ため行わなかった。次のlimitationとして1例報告であるためこの方法がベストとはいえないということがあげられる。抗結核薬の減感作療法の報告として、RFPに対し入院管理下で急速経口減感作療法を行った報告¹⁸⁾やガイドラインよりも初期投与量が多いが、増量の幅や間隔を緩やかにした投与法で成功している症例などさまざまであり、成功した例で一定の傾向がみられなかったという報告¹⁹⁾がある。本症例は好酸球数が治療開始時から高く、緩徐に進行した遅発性反応であり、入院管理下での急速減感作療法ではなく、外来で対処できると判断される病態であった。しかし、NTMにおいて、外来での減感作療法のCAM、EB、RFPの初期投与量や減感作スケジュールは明確な根拠があるわけではない。RFPに関しては結核ガイドラインに準じた減感作スケジュール⁶⁾とはなっているものの、EB、CAMに関してはガイドラインと呼ばれるものはなく報告も少ない。そこで、EBに関しては症例報告¹³⁾を参考にして、CAMに関しては急速減感作療法の報告¹⁴⁾を改良し減感作療法を行った。本症例は、外来でNTMの減感作療法を行う時に有用であると思われる。一方で初期投与量やスケジュールについては課題であり、患者の状況に応じて、とくに被疑薬として可能性が高い薬剤については、初期投与量を少なくすることや、より緩やかな漸増法などを考慮した投与計画を検討する必要があると思われる。また、開始時の2薬剤の組み合わせや、初回投与量や漸増方法などについては、さらに症例を蓄積して検討していくことが必要であると考えられる。このように、NTMにおいて、CAM、EB、RFPの薬剤アレルギーなどで投与中断となった場合でも、外来での減感作療法の症例を蓄積して、外来プロトコルの作成により選択肢が増えることで治療継続の可能性が高まるものと思われる。

近年、NTMは日本で増加傾向²⁰⁾であり、治療の機会も増えてきていることが考えられ、本症例のように減感作療法が必要となる症例が増えることが予想される。その中で、外来でNTMの減感作療法を行った本報告は、意義が大きいと思われる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 1) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 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：成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023 年改訂—。結核 2023; 98: 177-87
- 2) シュロスバーク：結核と非結核性抗酸菌症, 6th ed, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2016; 499-508
- 3) 大正製薬：クラリスロマイシン®錠 200mg「大正」インタビューフォーム (2023 年 4 月改訂 (第 4 版))
- 4) サンド：エサンブトール錠® 250mg インタビューフォーム (2018 年 1 月改訂 (第 14 版))
- 5) サンド：リファンピシンプセル® 150mg「サンド」インタビューフォーム (2018 年 12 月改訂 (第 10 版))
- 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) 佐々木結花, 倉島篤行, 森本耕三, 奥村昌夫, 渡辺雅人, 吉山 崇, 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
- 8) Cernadas J R, Brockow K, Romano A, Aberer W, Torres M J, Bircher A, et al: General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity - a consensus statement. Allergy 2010; 65: 1357-66
- 9) del Carmen Sancho M, Breslow R, Sloane D, Castells M: Desensitization for hypersensitivity reactions to medications. Chem Immunol Allergy 2012; 97: 217-33
- 10) 下村 斉, 青山隆夫：肺 *Mycobacterium avium* complex 症治療薬の薬物相互作用と適正使用。医療薬学 2016; 42: 781-94
- 11) Araújo L, Demoly P: Macrolides allergy. Curr Pharm Des 2008; 14: 2840-62
- 12) Haworth C S, Banks J, Capstick T, Fisher A J, Gorsuch T, Laurenson I F, et al: British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax 2017; 72 (Suppl 2): i11-ii 64
- 13) 立石 武, 青木三重子：Ethambutol アレルギーの脱感作に成功した 1 症例について。診療と新薬 1969; 4: 137-9
- 14) Holmes N E, Hodgkinson M, Dendle C, Korman T M: Report of oral clarithromycin desensitization. Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 323-4
- 15) Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al: Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. Allergy 2003; 58: 854-63
- 16) Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology: Drug allergy: an updated practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 105: 259-73
- 17) Solensky R: Drug hypersensitivity. Med Clin North Am 2006; 90: 233-60
- 18) 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
- 19) 小橋吉博, 沖本二郎, 松島敏春, 阿部聖裕, 西村一孝, 宍戸眞司, 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
- 20) Morimoto K, Izumi K, Uchimura K, Hasegawa N, Namkoong H, Hoshino Y, et al: Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease in Japan: Analysis of National Database of Medical Insurance Claim. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: A3959

A case of a patient with nontuberculous mycobacteriosis in whom antituberculosis drug treatment could be continued with outpatient desensitization therapy

Kazumasa Nojima¹⁾, Takae Tokaji¹⁾, Taro Suzuki²⁾ and Tetsuya Kubota²⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Kochi Prefectural Aki General Hospital, 3-33 Houeicho, Aki city, Kochi, Japan

²⁾ Department of Respiratory Medicine, Kochi Prefectural Aki General Hospital

A 72-year-old woman with nontuberculous mycobacteriosis (NTM) (*Mycobacterium intracellulare*) who had been receiving treatment with clarithromycin (CAM) 400 mg twice a day, ethambutol (EB) 750 mg once a day, and rifampicin (RFP) 300 mg twice a day developed an allergic skin rash accompanied by an increase in the peripheral blood eosinophil count four months after the start of treatment. We discontinued the treatment, but as the drug options available for the treatment of NTM are limited, we performed desensitization therapy in the outpatient setting with a modified schedule of CAM, EB, and RFP. First, she was desensitized with RFP and EB, and when the prescribed doses of these drugs were reached, CAM desensitization therapy was performed. During the course of treatment, the prescribed doses of all three drugs were reached without an increase of the eosinophil count or development of an allergic skin rash, and the antituberculosis treatment for NTM could be continued. These results suggest that desensitization therapy for NTM is feasible on an outpatient basis.