

## 症例報告

### イソニアジドとチーズとの相互作用により、頭痛を呈したと推定される 慢性炎症性脱髄性多発神経炎患者の一例

小平 貴代,<sup>a\*</sup> 宍戸可奈子,<sup>b</sup> 薄井 健介,<sup>b,c</sup> 渡邊 善照,<sup>b,c</sup>  
藤盛 寿一,<sup>d</sup> 丹野 孝一,<sup>a</sup> 高橋 知子,<sup>e</sup> 大河原雄一<sup>f</sup>

<sup>a</sup> 東北医科薬科大学薬学部薬理学教室, <sup>b</sup> 東北医科薬科大学病院薬剤部,  
<sup>c</sup> 東北医科薬科大学薬学部臨床薬剤学教室, <sup>d</sup> 東北医科薬科大学病院神経内科,  
<sup>e</sup> 東北医科薬科大学薬学部病態生理学教室, <sup>f</sup> 東北医科薬科大学薬学部病態解析学教室

### A Case of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Complicated with Headache by Interaction with Isoniazid and Cheese

Takayo ODAIRA,<sup>a\*</sup> Kanako SHISHIDO,<sup>b</sup> Kensuke USUI,<sup>b,c</sup> Yoshiteru WATANABE,<sup>b,c</sup>  
Juichi FUJIMORI,<sup>d</sup> Koichi TAN-NO,<sup>a</sup> Tomoko TAKAHASHI,<sup>e</sup> and Yuichi OHKAWARA<sup>f</sup>

(Received November 20, 2016)

A male with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) was prescribed prednisolone (PSL) and isoniazid. This patient had headache after eating camembert cheese during the therapy. We hypothesize that his headache was due to the elevated tyramine and histamine levels through the inhibition of monoamine oxidase and histaminase by isoniazid. In this report, we discussed the meaning of isoniazid during PSL therapy, and the implications of foods such as cheese and fish-drug reactions in CIDP, suggesting the important role of pharmacist intervention on the food-drug interaction.

**Key words** — Isoniazid, Steroid therapy, Food-drug interaction, Tyramine, Histamine

## 緒 言

慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: CIDP) は、有病率 0.81~2.24 (人口 10 万対) 発症率 0.48 (人口 10 万対) の疾患<sup>1)</sup>であり、末梢神経を標的とする脱髄性自己免疫疾患である。症状は慢性に進行、あるいは再発・寛解の経過をたどり、2 カ月以上にわたり継続する。主な症状は、四肢近位または遠位の左右対称性筋力低下と感覚障害で、下肢筋力低下による歩行障害や腱反射の消失が出現する。<sup>1)</sup>

CIDP の診断は、疾患特異的なマーカーが存在しないことから臨床所見、検査所見、神経伝導検査などにより総合的に診断され、その治療法では、免疫グロブリン静注 (Intravenous Immunoglobulin: IVIg) 療法、血漿浄化療法、大量の副腎皮質ステロイド (以下、ステロイド) を用いた薬物療法が

中心となる。<sup>2)</sup> 特にステロイドの長期投与を行う際には、薬剤そのものによる副作用のみならず、免疫力低下による感染症続発の問題もあるため、その予防目的で抗菌薬の予防投与を積極的に行うことが推奨されている。<sup>3)</sup>

本症例でも、CIDP に対してステロイド長期投与中に抗結核薬のイソニアジドが開始となったが、ステロイド薬内服中に通常認められる感染による咽頭痛やざ瘡といった副作用のみならず、イソニアジドと食品間の相互作用によると考えられる頭痛が出現した。イソニアジドはモノアミン代謝酵素阻害作用等を有し、様々な食品との相互作用により頭痛などの副作用を引き起こしやすいことが知られている。<sup>4)</sup> 使用される薬剤の副作用予防目的で別の薬剤が使用される際、薬剤師は併用薬の相互作用のみならず、薬剤と摂取する食事やその成分との相互作用にも注意して服薬指導をしていくことが重要であると考えられる。

## 症 例

患者：40代，男性。主訴：腰～両下肢にかけての脱力感。既往歴：特になし。家族歴：特になし。生活歴：飲酒ビールまたはチューハイを1～1.5 L/日（飲酒歴の記載資料なし），喫煙1日20本×20年。

現病歴：10年前より時々大腿の付け根の辺りに違和感があり1，2年前頃からつまづくようになって歩きづらさを自覚していた。今年に入ってから腰～両下肢（足先にかけて）に力が入らないような感覚が出現し，特に足先には力が入りづらく以前よりも歩きづらくなっていた。階段昇降時や走るなどの動作の際にも力が入らないといった問題が見られるようになり，車の運転の際にも，つま先に力が入らないためアクセルとブレーキを上手く踏むことができないほどになっていた。近医整形外科を受診したところ東北医科薬科大学病院整形外科を紹介され受診。MRIや筋電図で整形外科的な明らかな異常所見が認められなかったため，X年6月20日，精査・加療目的で同病院神経内科で紹介，入院となった。

### 入院時身体所見

身長，体表面積：記載資料なし，体重：80 kg，血圧：128/95 mmHg，脈拍：93回/分，体温：36.4℃。

### 入院時検査所見

白血球 11,000/ $\mu$ L（Neut 58.3%，Eos 0.9%，Baso 0.7%，Mono 8.8%，Lymph 30.5%）赤血球 473万/ $\mu$ L，Hb 14.7 g/dL，血小板 45.9万/ $\mu$ L，Ht 47%，MCV 94 fL，MCH 31 pg，MCHC 32.6%，総ビリルビン 0.5 mg/dL，AST 28 IU/L，ALT 37 IU/L，LD 225 IU/L，ALP 250 IU/L， $\gamma$ -GTP 128 IU/L，CK 254 IU/L，BUN 7 mg/dL，Cre 0.67 mg/dL，UA 5.6 mg/dL，eGFR 105 mL/min/1.73m<sup>2</sup>，TP 6.6 g/dL，Alb 4.4 g/dL，HDL-C 49 mg/dL，LDL-C 166 mg/dL，Na 140 mEq/L，K 4.5 mEq/L，Cl 107 mEq/L，CRP 0.14 mg/dL，随時血糖 104 mg/dL，各腫瘍マーカー陰性，膠原病関連自己抗体陰性。

### 入院後の臨床経過

2カ月以上進行する対称性の運動感覚障害，MRI検査による神経馬尾の肥厚，電気診断基準による脱髄を満たす所見が認められ，かつ除外基準に該当する所見が見られなかったことから<sup>1)</sup> CIDPと診断され，6月27日から5日間，ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 2.5 g，1日13回（1

日 32.5 g）投与によるIVIg療法が実施された。

7月4日から3日間，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注（1日1,000 mg）によるステロイドパルス療法が1クール実施され，その後，7月7日からプレドニゾロン（PSL）1日60 mg連日内服と抗結核薬イソニアジド1日300 mg週2回内服による治療が開始となった。PSLは7月7日から7月27日まで1日60 mgで服用し，7月28日から毎週5 mgずつ減量していった。

ステロイド開始約1カ月後の8月初旬より咽頭痛が出現したため，8月4日からスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合顆粒が1日2 g週2回（月・木曜日）で追加処方となった。

また，ステロイドパルス療法終了後のPSL内服療法開始ごろから，顔面や上半身を中心にぎ瘡様の皮疹が現れていたことが8月8日に判明したが，悪化傾向を認めなかったためそのまま経過観察となった。一方，CIDPによる症状は，治療により右足の感覚障害が徐々に軽減し，また，立位バランスおよび歩行速度の改善が見られたことから8月17日に退院となった。

### 薬剤師による相互作用発見

入院中，薬剤師による定期的なインタビューを行っていたが，その際本症例から週末に一時帰宅したときに必ず頭痛が出現していたとの訴えを聞いていた。外泊時のみという観点から薬剤による副作用とは考えにくいだが，食事との相互作用の可能性もあるためさらに外泊時の食生活について確認したところ，飲酒と半ホールのカマンベールチーズを摂取していたことが判明した。医療用医薬品添付文書（添付文書）上には記載されていないが，イソニアジドとチーズに含まれるチラミンとの相互作用により頭痛が発現した可能性があると考えて，本症例に対してチーズのようなチラミンを多く含む食品の摂取を避けるように指導した。**プレドニゾロン内服療法時の処方（7月7日から服用開始）**

- ・プレドニゾロン錠 5 mg 1回12錠  
1日1回 朝食後
- ・ファモチジン錠 20 mg 1回1錠  
1日2回 朝・夕食後
- ・イソニアジド錠 100 mg 1回3錠  
1日1回 朝食後（毎週月・木曜日服用）
- ・ミノドロン酸水和物錠 50 mg 1回1錠  
1日1回 起床後（4週に1回）

**退院時処方 (7月28日退院)**

- ・プレドニゾン錠 5 mg 1回7錠  
1日1回 朝食後 14日分
- ・ファモチジン錠 20 mg 1回1錠  
1日2回 朝・夕食後 14日分
- ・イソニアジド錠 100 mg 1回3錠  
1日1回 朝食後 (毎週月・木曜日服用)  
4日分
- ・スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合  
顆粒 1回2g  
1日1回 朝食後 (毎週月・木曜日服用)  
4日分

**考 察**

本症例では、CIDP に対する治療としてステロイドパルス療法後にステロイド内服療法が PSL 60 mg/日で開始されたが、PSL と同時に処方されていた薬剤、ならびにそれら薬剤の相互作用による副作用の発現が懸念された。入院中は感染による咽頭痛とざ瘡様皮疹といった一般的で軽症の副作用を認めたのみであったが、一時帰宅時のたびに頭痛が出現していた。その原因として、イソニアジドの添付文書においてチーズに含まれるチラミンとの相互作用の報告が記載されていることから、服用中のイソニアジドと自宅での食事内容、特にチーズとの相互作用による副作用の可能性が高いと考えられた。

本症例では原疾患治療のために高用量の PSL 内

服療法が行われている。そのため本症例は細胞性免疫の低下による易感染状態にあり、結核症発症予防目的でイソニアジドが追加処方されていた。結核菌感染後の結核症発症リスクは、ステロイド投与中では健常者と比較して 4.9 倍上昇するという報告がある。<sup>4)</sup> また、関節リウマチなどの膠原病患者で、ステロイド治療を1年以上受けて結核症を発症した 15 例に関する報告では、PSL の初回投与量が 10~60 mg と高用量であったこと、結核症の既往がないためイソニアジドの予防投与がされていなかったことが共通事項としてあげられている。<sup>5)</sup> 加えて、結核症発症例とステロイド投与量の間には用量依存的関係があるという報告もある。<sup>6)</sup> 以上のことから、PSL 換算で 10 mg/日以上ステロイド治療を1か月以上行う場合は、結核症発症リスクの上昇を考慮して抗菌薬の予防投与が望ましい。イソニアジドとリファンピシンを比較した報告では、結核症発症予防効果に大差を認めていない。<sup>3)</sup> したがって、副作用がより少ないという安全性の観点から、イソニアジドを第一選択として用いることが推奨されている。<sup>7)</sup>

イソニアジドの添付文書には、チーズに含まれるチラミンとの相互作用の報告が記載されているが、頭痛の記載はされていない。しかし、イソニアジドは MAO (monoamine oxidase) 阻害作用を有することから、イソニアジドと同時にチラミンを経口で 6 mg 摂取すると、頭痛、発熱、発汗が出現することが報告されている。<sup>8)</sup> 特に、チーズはチラミンを多く含んでいる食品のため、イソニア

Table 1. Contents of histamine and tyramine in various cheeses and drinks

Substance Name	Histamine (μg/g)	Tyramine (μg/g)
<b>Food Name</b>		
Cheddar	0~1300	0~1530
Camembert	0~480	20~2000
Colby	0~500	100~560
Gouda	0~850	20~670
Mozzarella	0	0~410
Blue Cheese	0~2300	27~1100
Parmesan	0~58	4~290
Processed cheese	No Data	26
<b>Substance Name</b>		
<b>Drink Name</b>		
Shaoxing wine	17.7	38
Beer (4 Brand named items)	2.3	6.5~11.2
Wine (Red, White for each 2 articles)	1.1~1.9	4~290

ジドと相互作用を示す食品の一つとして重要視されている。EU加盟国における原産地呼称統制法 (Appellation d'Origine Protégée: AOP) の規格によると、チーズ1ホールは250 g以上、直径: 10.5~11 cm, 高さ: 3 cmである。今回、本症例が一時帰宅時にAOP規格に準じた製品で半ホール摂取したと仮定すると、約125 gのチーズを摂取したことになる。食品ごとに含まれるヒスタミン、チラミン含量の一覧 (Table 1)<sup>8,9)</sup>を参考にすると、本症例が食していたカマンベールチーズには製品で差はあるものの、チラミンが20~2,000 µg/g含まれている。<sup>8)</sup> よって本症例は一時帰宅時に、一度に25~250 mgのチラミンを摂取していたと考えられ、前述したMAO阻害薬服用時の副作用発現使用量を超えていた可能性が非常に高い。また、ビールに含まれるチラミン量は6.5~11.2 µg/mLである<sup>9)</sup>ため、ビール500 mLを一緒に飲んだとすると0.25~5.6 mgのチラミンをさらに摂取したことになる。したがって、チーズと同時にビールを摂取した場合には、さらにイソニアジドによる副作用発現の可能性が高くなるといえる。イソニアジドには結核治療と結核予防投与の2通りの投与方法があるが、いずれにおいてもイソニアジドの投与量、治療期間、薬剤と食品を摂取したときの時間間隔、これらの違いでチラミンによる副作用の発現頻度に差は見られないとされている。<sup>9)</sup>

イソニアジドによるMAO阻害機序に関しては、非選択的かつ非可逆的にMAOを阻害するという報告がある。<sup>10)</sup> また、イソニアジドはMAOの活性中心近くに存在するシステイン残基に可逆的に共有結合することで、MAOを不活化する<sup>11-13)</sup> という機序が考えられてきたが、X線解析により活性中心にシステイン残基は存在しない<sup>14,15)</sup> ことが判明しており、現在はこの阻害機序に関しては否定的である。アミノキシダーゼは、DAO (diamine oxidase) が属する銅を補因子とする銅アミノキシダーゼと、MAOが属するフラビンアデニンジヌクレオチド (Flavin adenine dinucleotide: FAD) を補因子とするFAD結合アミノキシダーゼがあり、銅アミノキシダーゼに関してはカルボニル試薬により阻害されることが知られており、DAOも阻害される。<sup>16,17)</sup> よって、カルボニル試薬に類似した構造を持つイソニアジドもDAOを阻害しうると考えられる。しかしながら、イソニアジドのMAO阻害機序に関しては明確にされ

てはならず、MAOの補酵素であるFADのN5原子への結合が阻害に関与している<sup>18)</sup> という報告がなされているものの、イソニアジドのMAO阻害形式に関してはいまだ不明な点が多い。したがって、MAO活性を十分に回復させるために、可逆的、非可逆的の両方の阻害形式の可能性を加味して、イソニアジドの服用から2~3週間は副作用を起こすリスクのある薬剤や食品は避けるべきと考える。特に、チラミン含量が多い食品の共通点は食品を発酵させていることであり、その発酵期間が長いほどチラミン含量も多くなることから、発酵期間が長い発酵食品を摂取した場合はさらに注意が必要である。<sup>19)</sup>

一方、チラミンと同様にMAO, DAOによって代謝を受けるヒスチジンについてもイソニアジド服用時には注意を払う必要がある。ヒスチジンは脱炭酸を受けることによりヒスタミンに変換され、痙攣、頭痛、めまい、頻脈、呼吸困難、悪心・嘔吐の原因となる。特に、青魚には遊離ヒスチジンが豊富に存在し、魚に存在する細菌が産生するヒスチジデカルボキシラーゼによってヒスタミンに分解されたため、ヒスタミンの代謝に関与するMAOやDAOを阻害する薬剤の存在下ではヒスタミン濃度上昇による副作用が発現しやすくなる。さらに、ヒスタミン産生菌は時間経過とともに増殖し、それに伴い産生されるヒスタミン量も増加する。加熱処理でヒスタミン産生菌は殺菌されるが、ヒスタミンは熱に安定であるため加熱後も食品中に存在し続ける。また、魚介類中に存在するその他の腐敗アミンのチラミン、プトレシン、カダベリン、スペルミジンは、ヒスタミンと同様に時間経過とともに含有量増加が増加し、<sup>20)</sup> 腸管からのヒスタミン吸収促進作用やヒスタミン分解酵素阻害を介して、ヒスタミンによる副作用をさらに増強させる可能性がある。したがって、イソニアジドのようなMAO阻害作用を有する薬剤服用中に青魚を摂取する場合には、①ヒスタミン産生菌が少ない新鮮な状態を保つ、②新鮮なうちに加熱処理を行うことで、それ以上の細菌増殖を防ぎ、ヒスタミンによる副作用発現リスクの低減が可能となる。<sup>9)</sup> 以上の内容を踏まえ、本症例において、PSLとイソニアジドによる内服治療を開始する際の服薬指導には生魚ではなく、加熱処理を行なった青魚であれば摂取しても安全である旨を説明し、症例本人から了解が得られていた。その後の薬剤

師による聞き取りにおいて生魚は摂取していなかったこと、加熱処理を行なった魚を摂取しても副作用らしき症状は起こらなかったことから、一時帰宅時の頭痛はイソニアジドと食事に含まれているヒスタジンによるものではなかった可能性が高い。

今回、結核症発症予防目的でイソニアジドが開始された際の服薬指導で、薬剤師はイソニアジド服用中に摂取すべきでない食品について説明していたが、不十分であったため食品との相互作用で頭痛が発生したと考えられた。食品をさらに細分化すると同種食品であってもヒスタミン、チラミン等の含量は大きく異なり、特に、それらの含量が多いものを摂取した場合は、本症例のように頭痛を呈したり、時には重篤な高血圧クリーゼ<sup>21)</sup>を引き起こして脳や心臓、腎臓といった多臓器に合併症が発生する恐れがある。<sup>22)</sup> 今回の症例については、退院前にチラミンを多く含む食品を避けるよう指導を行ったものの、その後の状況は確認できていない。添付文書は薬剤の医薬品情報が記されている最も信頼性がある情報源であるが、医薬品情報は日々更新されるものであるため、今回のような添付文書に記載のない副作用や食品相互作用が起こり得る。このような危険な状態を招かないためにも、薬剤師は薬物間の相互作用のみならず、食事との相互作用を含め添付文書上記載のない副作用発現の可能性も考慮する必要がある。その際には患者が送る日常生活や生活習慣、食品や酒類といった嗜好品などを詳細に聞き取った上で、問題となる物質の食品中の含有量とその相互作用を薬理的知見から分りやすく患者に説明し、患者自身の了承をしっかりとることが重篤な副作用リスクの低減を可能にすると考えられる。これらは薬の専門家である薬剤師が得意とするところであり、他の職種では難しいことであると考えられる。薬の安全性を担保しつつ、有効性が最大限に発揮されるような薬物療法を支援するために、薬剤師は医薬品の特性や摂取制限が必要な理由といった一律的な説明のみを行うのではなく、患者のライフスタイルを把握した上で、患者に合わせた細やかな対応をとることで、添付文書に記載されていない副作用や見落としがちな副作用、および薬剤や食品との相互作用の防止、または早期発見に努めるべきであると考えられる。

## REFERENCES

- 1) Japanese Society of Neurology, "Mansei ensyosei datsuzusei tahatsukon nyuropachi, tahatsusei undo nyuropachi shinryo gaidolain.", 2013.
- 2) Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) *Neurology*, **41**, 617–618 (1991).
- 3) The Japanese Society for Tuberculosis, "Senzaisei kekkaku kansensyo chiryo shishin.", "Kekkaku.", **88**, 497–512 (2013).
- 4) American Thoracic Society, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **161**, S221–S247 (2000).
- 5) Sasaki Y., Yamagishi F., Yagi T., Yamatani H., Kuroda F., Shoda H., "Kekkaku.", **75**, 569–573 (2000).
- 6) Millar J. W., Horne H. W., *Lancet*, **2**, 1176–1178 (1979).
- 7) Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council, *Am. Rev. Respir. Dis.*, **145**, 36–41 (1992).
- 8) Ibe A., "Tokyo kenko anzen kenkyu senta kenkyu nenpo.", **55**, 13–22 (2004).
- 9) Suzuki A., Hamada J., Yamada Y., Kotani H., Iga T., "Rinsyo Eiyo.", **89**, 883–889 (1996).
- 10) Polasek T. M., Elliot D. J., Somogyi A. A., Gillam E. M., Lewis B. C., Miners J. O., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **5**, 570–584 (2006).
- 11) Silverman R. B., *Acc. Chem. Res.*, **28**, 335–342 (1995).
- 12) Silverman R. B., Ding C. Z., Gates K. S., "Perspectives in Medicinal Chemistry", ed. Testa B., Kyburz E., Fuhrer W., Giger R., verlag Helvetica Chimica Acta, Basel 73–86 (1993).
- 13) Erdem S. S., Yelekci K., *J. Mol. Struct.*, **572**, 97–106 (2001).
- 14) Lu. X., Rodriguez. M., Ji. H., Silverman R. B., Vintém. A.P.B., Ramsay. R.R., "Flavins and Flavoproteins", ed. Chapman. S., Perham. R., and Scrutton. N., Rudolf Weber Agency for Scientific Publications, Berlin, 1<sup>st</sup> edn, 817–830 (2002).
- 15) Erdem. S. S., Özpınar. G. A., Boz Ü., *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.*, **29**, 81–86 (2014).
- 16) Artico M., Corelli F., Massa S., Stefancich G.,

- Avigliano L., Befani O., Marcozzi G., Sabatini S., Mondovi B., *J. Med. Chem.*, **4**, 802–806 (1988).
- 17) Yamada H., “*Nippon Nogei-Kagaku Kaishi*.” **41**, 15–21 (1967).
- 18) Cakir K, Erdem S. S, Atalay V. E., *Org. Biomol. Chem.*, **14**, 9239–9252 (2016).
- 19) Takeba K., Murakami F., Matsumoto M., Nakazawa H., “*Syokueishi*”, **31**, 137–143 (1990).
- 20) Maeda A., Tanahashi T., Yokoi T., Ito M., Tanaka Y., Yamada T., Tsuruta M., Hayashi I., “*Aichiken Syokuhin Eisei Kensasyo Heisei14nendo Aichiken Syokuhin Eiseikanshiin Kensyukai Shiryo.*”, 29–32 (2003).
- 21) The Japanese Society of Hypertension, “*Kouketsuatsu chiryo gaidolainn.*”, 2014.
- 22) Oguchi K., Kobayashi S., Uchida E., Yasuhara H., “*Syoikaishi*”, **44**, 299–307 (1984).