

Rifampicinによる肝障害についての検討

—主として肝生検所見について—

副島 林 造・上野 直 昭・服部 正 裕

熊本大学徳臣内科

受付 昭和45年9月10日

INVESTIGATIONS ON THE HEPATIC IMPAIRMENT
CAUSED BY RIFAMPICIN*

—With Special Reference to the Liver Biopsy Findings—

Rinzo SOEJIMA, Naoaki UENO and Masahiro HATTORI

(Received for publication September 10, 1970)

In 7 patients with pulmonary tuberculosis, observations were made on the changes of liver functions and liver biopsy findings during Rifampicin (RFP) treatment. RFP was used daily in a dose of 450 mg/day for 3 to 12 months. All cases had been treated with various anti-tuberculosis drugs.

It was found that the liver function tests showed no abnormalities in all the cases examined except slight rise of GPT (60, 66) found in 2 cases.

The liver biopsy showed no pathological changes in 1 patient who was administered RFP for 12 months, while, in the other 6 cases, fatty degeneration was observed mainly in the intermediate zone of liver lobule to a relatively slight extent. The liver biopsy was repeated in 2 cases, and it was found that the cellular infiltration and the proliferation of connective tissue were reduced, but the fatty degeneration of the intermediate zone showed a trend of slight increase.

Except 2 patients to whom the treatment was initially instituted with combined therapy of SM, INH and PAS for 6 months and was shifted to the therapy with RFP thereafter, all the patients had been treated with other anti-tuberculosis drugs for a long period of time. Therefore, it is difficult to conclude that the pathological findings on the liver biopsy among our cases are derived from RFP alone, although the possibility of fatty degeneration by RFP could not particularly be denied. Based on the results with liver biopsy and liver function tests of the patients receiving RFP, it was considered that the drug is fully worthy of clinical application.

はじめに

Rifampicin (以下 RFP) の抗菌力ならびに臨床効果については、すでに多くの報告^{1)~5)}があり、優れた抗生物

質であると考えられる。

また本剤の臓器内移行は良好であり、とくに肝内濃度が高く、胆汁中に高濃度に排泄されるため^{6)~8)}、胆道感染症などにはきわめて有利であると考えられる反面、肝

* From the First Dept. of Internal Medicine, Kumamoto University, Medical School (Directed by Prof. Tokuomi), Kumamoto Pref. 860 Japan.

Table 1. The Past History of Chemotherapy among Patients Examined by Liver Biopsy

Case No.	Sex	Age	Chest X ray findings (Gakken)	Varieties of past chemotherapy (in month)
1. ■■■	M	50	C ₁ Ky ₁ Th	INH PAS SM(36); KM TH(6); RFP EB
2. ■■■	M	29	C ₁ Ky ₂	INH PAS SM(6); INH RFP EB
3. ■■■	M	50	C ₁ Ref	INH PAS SM; TH EB IHMS KM(16); EB INH CPM Isoxyl (12); RFP EB
4. ■■■	F	51	FK ₂ K ₂	INH PAS SM (KM); CS INH VM; TH EB; SM IHMS RFP
5. ■■■	F	52	C ₁ Kb ₂	INH PAS SM(2); INH EB SM(9); INH EB SM Isoxyl (2); INH TH; RFP EB KM
6. ■■■	F	27	B ₂ Kb ₂	INH PAS SM(KM)(6); EB RFP
7. ■■■	F	49	FK ₂ K ₂	SM INH PAS; EB TH (24); INH EB KM; RFP INH

障害の危険性があるか否かについての検討が必要である。RFP 投与直後に BSP test を行なうと、BSP の排泄抑制が認められ血中 BSP が高値を示すことがあるが、このような排泄抑制作用による肝障害の可能性についても考慮する必要があるであろう。とくに肺結核患者の治療に用いられる場合のごとく、きわめて長期にわたり使用されるさいには本剤による肝障害の有無については慎重な検討が必要であると考えられた。

そこで少数例ではあるが RFP 使用中の肺結核患者を対象として肝生検を行ない、肝機能検査と組織学的所見を対比検討したので報告する。

研究 方法

RFP 1日 450 mg 連日服用中の肺結核患者を対象として肝機能の経時的推移を観察すると同時に、6例について肝生検を行ない、咯血死した重症肺結核の1例は剖検により組織学的所見を検討した。

生検はシルバーマンの穿刺針により中腋窩線第8肋間において、約1 cm の組織片を採取し、H-E 染色ならびに Sudan III 染色を行ない光学顕微鏡的に検討した。なお7例中2例は2回生検を実施し経時的变化を追求した。

生検症例の性、年齢、体重、胸部基本病変ならびに既往の化学療法の種類は Table 1 に示すごとく、いずれ

も既治療例であり、症例2および6の2例が初回 SM-INH-PAS 3者併用6カ月後に RFP, EB/INH 投与に変更したほかは、長期間にわたり種々の抗結核剤の投与を受けた症例である。

研究 成績

7症例の肝生検実施時における肝機能検査成績は Table 2 に示すごとく、症例1■■■が GPT 60、症例2■■■が2回目に GPT 66 と軽度の上昇を示しているほかは全く異常を認めていない。

肝生検所見は Table 3 ならびに Fig. 1~9 に示すごとくである。すなわち RFP 12カ月使用後の1例は全く組織学的に異常を認めなかつたのであるが、他の6例には脂肪変性を主とした変化が認められている。2例にはびまん性の脂肪変性がみられたのであるが、他の4例は主として小葉中間帯に軽度の脂肪変性を認めたにすぎない。その他3例に非特異的と考えられるグリッソ翰細胞浸潤と1例に軽度の結合織増殖が認められた。

経時的に生検しえた2例についてみると、症例1■■■では3カ月後生検の H-E 染色 (Fig. 1) でグリッソ翰を中心として結合織の増殖と細胞浸潤が認められるが、肝細胞にはほとんど変化は認められず、Sudan III 染色 (Fig. 2) でもきわめてわずかに脂肪沈着が認められるにすぎない。しかし7カ月後の生検像ではグリッソ翰の細

Table 2. Results of Liver Function Tests at the Time of Liver Biopsy

Case	Duration of RFP (in month)	Sex	Serum proteins	Bilirbin	Cholesterol	GOT	GPT	Al-P	T. T. T.	CCLF	ZST
1. ■■■	3 M		7.2	0.9	154	49	60	7.0	3.1	—	5.8
	7 M		7.3	0.4	174	37	60	7.3	0.9	—	4.7
2. ■■■	7 M		6.9	0.3	126	38	43	7.6	2.2	—	5.0
	9 M		7.7	0.4	165	34	66	5.7	0.8	—	3.8
3. ■■■	7 M		6.7	0.5	142	15	18	4.8	1.9	—	4.3
4. ■■■	7 M		7.3	0.5	144	12	14	6.0	2.6	+	9.5
5. ■■■	12 M		6.8	0.3	260	18	22	7.0	0.6	—	3.7
6. ■■■	11 M		7.0	0.3	180	12	17	6.3	0.5	—	3.5
7. ■■■	2 M		6.6	1.1	172	16	14	9.2	2.7	—	6.3

Table 3. Liver Biopsy Findings

Case	Duration of RFP (in month)	Fatty degeneration				Eosinophilic leucocyte	Hypertrophy of liver cells	Cell infiltration in lobule	Cell infiltration in Glisson's sheath	Proliferation of connective tissue in Glisson's sheath	Others
		Diffuse	Central zone	Inter-mediate zone	Peri-portal zone						
1. ■	3 M	-	-	-	-	-	±	-	++	+	*1
	7 M	-	-	+	+	-	-	-	+	+	
2. ■	7 M	+	+	++	±	-	-	-	++	-	
	9 M	+	+	+++	+	-	-	-	+	-	
3. ■	7 M	+	+	++	±	±	-	-	-	-	
4. ■	7 M	-	-	±	-	-	±	-	-	-	
5. ■	12 M	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
6. ■	11 M	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
7. ■	3 M	-	-	+	-	-	-	-	+	-	*2

*1: Resumption of structure

*2: Necrosis and hemorrhage in the center of lobule

胞浸潤，結合織増殖は3カ月後に比し軽減しているにもかかわらず，Sudan III 染色 (Fig. 3) では小葉中間帯から週辺帯にかけて脂肪変性が認められている。

症例2 ■ では第1回生検が7カ月後であるがH-E染色 (Fig. 4) で，グリソン鞘細胞浸潤とびまん性の空泡変性が認められており，Sudan III 染色 (Fig. 5) でも大滴性の脂肪変性が認められている。さらに9カ月後の生検後では (Fig. 6) 細胞浸潤は軽減しているが，中間帯の空泡がやや大きくなっているのが認められる。

総括ならびに考案

RFP の臨床効果ならびに副作用については，すでに報告したごとく⁹⁾，比較的副作用も少ない有効な抗生剤であると考えられるが，きわめて高い肝内分布を示すために，本剤による肝障害の有無については慎重な検討が必要である。

肝細胞に対する RFP 投与の影響については，宮地ら¹⁰⁾の動物実験成績によると，CCl₄ および RFP 200 mg/kg 投与群に中等度の脂肪変性を認めた他は有意の差を認めなかつたとしており，臨床観察例についてみると Lesobre¹¹⁾ や Lees ら¹²⁾による黄疸出現例の報告があるが，その他の症例ではほとんど肝機能検査で異常は認められておらず，わずかに Begg¹³⁾，中島¹⁴⁾，新島ら¹⁵⁾により少数例の血清 Transaminase 値上昇例が報告されているにすぎない。

そこで私どもは RFP の長期投与を必要とする肺結核患者を対象として，RFP 450 mg 連日投与 3~12 カ月の症例に肝生検を実施し，H-E 染色，Sudan III 染色を行ない組織学的に検討を行なつたのである。

その結果は，12カ月使用の1例には全く変化が認められなかつたのであるが，他の6例には主として小葉中間帯に脂肪変性が認められ，症例によつてはびまん性的変化も認められたのである。また2例について経時的に肝

生検所見を比較した結果，中間帯の脂肪変性はやや増加の傾向が認められたのである。

しかし，これら症例はいずれも既治療例であり，2例が初回3者併用6カ月後に RFP に変更したほかは長期にわたり種々の抗結核剤の投与を受けている症例であり，今回の肝生検所見が RFP のみによるものと断定することは困難であり，既往の化学療法による影響は否定できないと考えられる。

たとえば Fig. 10 は初回3者併用6カ月後に実施した肝生検像であるが，Sudan III 染色で，すでに軽度の脂肪浸潤が認められている。

さらにびまん性の脂肪変性が認められた症例2甲乙は第1回生検時体重 76 kg，第2回生検時 79 kg ときわめて肥満した症例であり，薬剤の影響のほかは食餌その他の影響についても考慮する必要があるであろう。

また一部の症例は重症肺結核患者であり，そのための肝病変の有無についても検討する必要があるものと考えられる。

ただ症例1にみられるごとく，3カ月後の第1回生検所見ではほとんど脂肪変性が認められなかつたにもかかわらず，7カ月後の第2回生検所見では軽度ながら脂肪変性の認められたことは，やはり RFP を長期に使用する場合組織学的に脂肪変性を主とする変化がひき起こされる可能性は否定できないと考えられる。今後投薬中止後の経過などについてもさらに検討したいと考えている。なお今回は十分検討しえなかつたが，今後肝機能検査には BSP test が望ましいのではないかと考えている。

以上少数例であるが，RFP 投与例の肝生検所見ならびに肝機能検査成績について検討した結果，脂肪変性の可能性は否定できなかつたが，二次抗結核剤とくに Ethionamide などに比し耐薬性も良好であり，肝障害の程度も軽度であるので臨床に十分用いうる薬剤であると考えられた。

摘 要

RFP 450 mg 連日 3~12 カ月使用した肺結核患者 7 例に肝生検を実施して組織学的に検討した結果、7 例中 6 例に比較的軽度ながら小葉中間帯を主とする脂肪変性が認められた。

しかしすべて既治療例であり既往の化学療法による影響を否定できなかつた。

2 例について経時的に肝生検所見を比較した結果では、細胞浸潤、結合織の増殖は軽減していたが、中間帯の脂肪変性はやや増加の傾向が認められた。

本論文の要旨は、第 45 回日本結核病学会総会において報告した。

なお、薬剤は第一製薬株式会社より提供を受けた。

文 献

1) Sensi, P. et al.: Antimicrobial Agents and

Chemotherapy, 699, 1966.

- 2) Arioli, V. et al.: *Arzneim. Forsch.*, 17: 523, 1967.
- 3) Pallanza, R. et al.: *Arzneim. Forsch.*, 17: 529, 1967.
- 4) Furesz, S. et al.: *Arzneim. Forsch.*, 17: 534, 1967.
- 5) 第 17 回日本化学療法学会総会, パネルディスカッション (リファンピシン), 1969.
- 6) 長崎泉吉 他: 診療, 23: 35, 昭 45.
- 7) 真下啓明 他: 診療, 23: 99, 昭 45.
- 8) 大久保滉 他: 診療, 23: 137, 昭 45.
- 9) 副島林造 他: 診療, 23: 150, 昭 45.
- 10) 宮地徹 他: 診療, 23: 85, 昭 45.
- 11) Lesobre, R. et al.: *Rev. Tubercul.*, 33: 393, 1969.
- 12) Lees, A. W. et al.: *Brit. J. Dis. Chest*, 64: 90, 1970.
- 13) Begg, K. J.: *Tubercle, Lond.*, 48: 149, 1967
- 14) 中島邦夫 他: 診療, 23: 165, 昭 45.
- 15) 新島端夫 他: 診療, 23: 257, 昭 45.

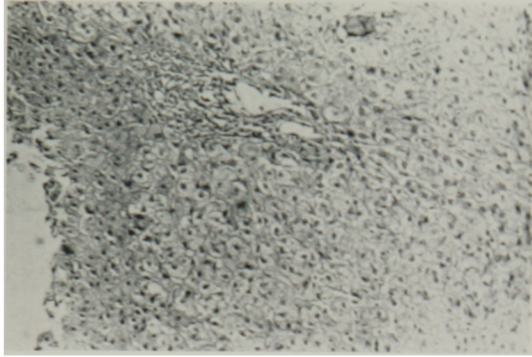


Fig. 1. Case 1. RFP for 3 months. H.E. stain. Cell infiltration and proliferation of connective tissue in Glisson's sheath are noticed. No abnormality is found in liver cells.

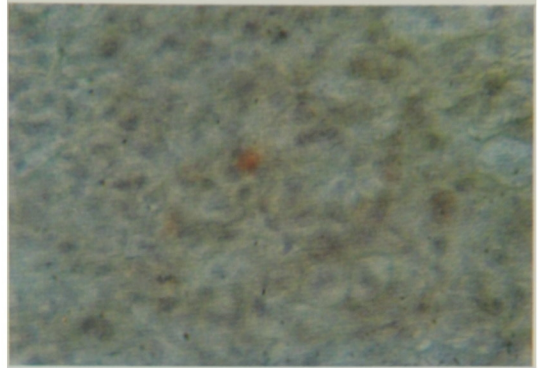


Fig. 2. Case 1. RFP for 3 months. Sudan III stain. Fatty degeneration is noted only to a slight extent.

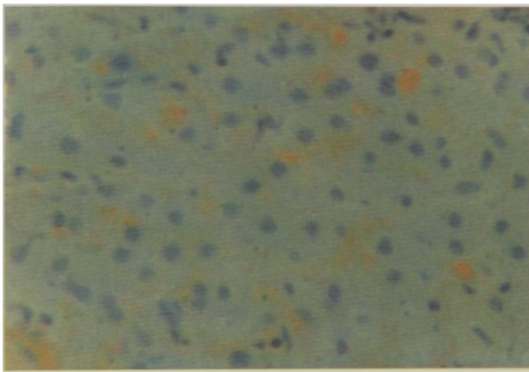


Fig. 3. Case 1. RFP for 7 months. Sudan III stain. Moderate fatty degeneration is noted in intermediate zone. Large-size fat drops are few, and the majority is occupied by small fat droplets.

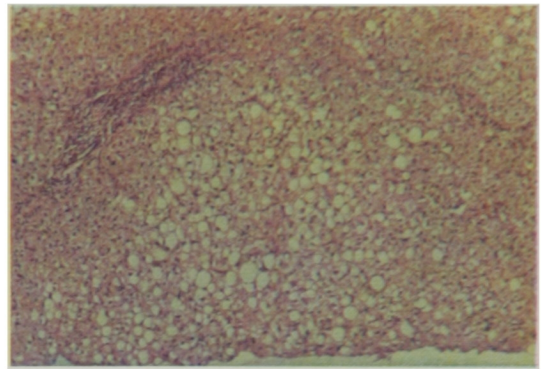


Fig. 4. Case 2. RFP for 7 months. H.E. stain. Cell infiltration in Glisson's sheath and diffuse vacuolar degeneration are found.

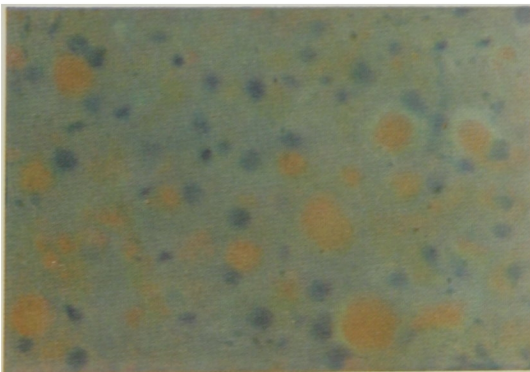


Fig. 5. Case 2. RFP for 7 months. Sudan III stain. Diffuse fatty degeneration with a large-size fat drop is found.

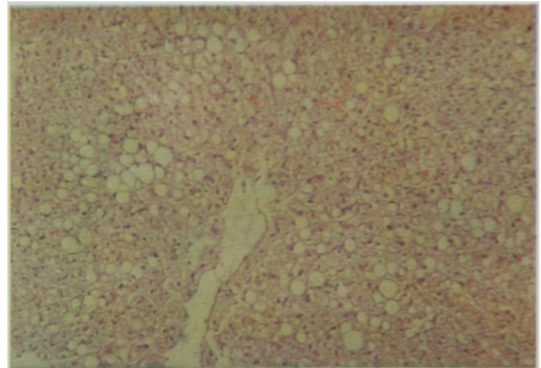


Fig. 6. Case 2. RFP for 9 months. H.E. stain. Similar findings to that in 7th month, but vacuole in intermediate zone shows slight increase in size.

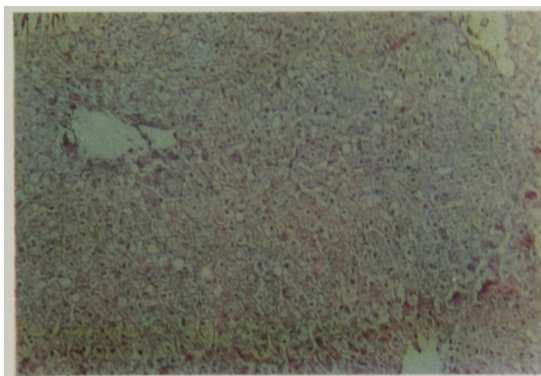


Fig. 7. Case 6. RFP for 11 months. H.E. stain. Discrete vacuolar degeneration is found in intermediate zone.

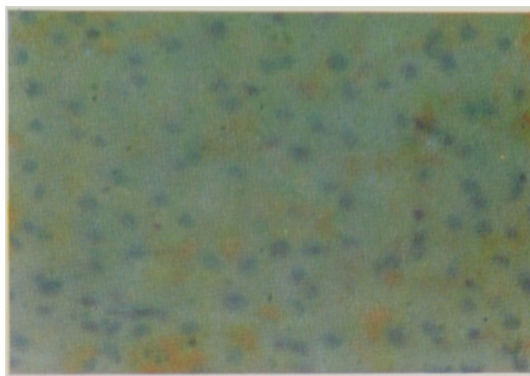


Fig. 8. Case 6. RFP for 11 months. Sudan III stain. Fatty degeneration is noted more clearly than in H.E. stain.

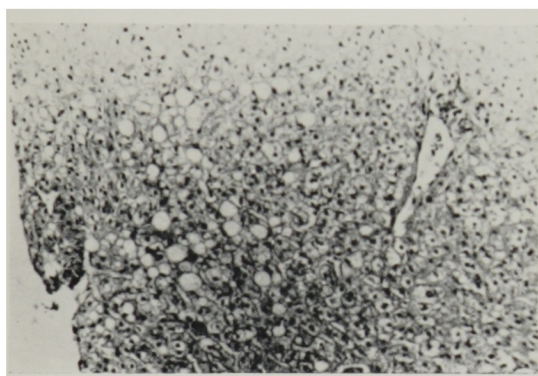


Fig. 9. Case 3. RFP for 7 months. H.E. stain. Diffuse vacuolar degeneration is found.

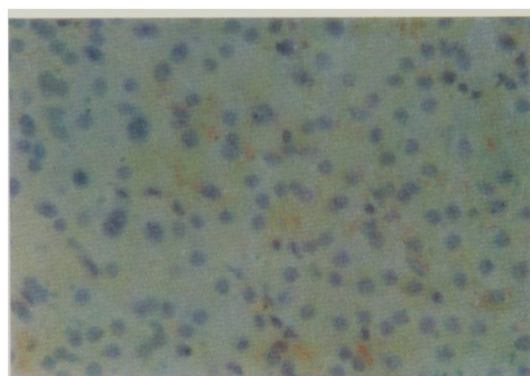


Fig. 10. A case biopsied after receiving SM, INH, and PAS for 6 months. Sudan III stain. Slight fatty infiltration is noted.