

症例報告

INH・RFP 併用治療中にみられた急性肝障害の1例

亀田和彦・川幡誠一・白井誠一

大阪府立羽曳野病院

受付 昭和55年2月4日

A CASE OF ACUTE HEPATITIS OCCURRED DURING TREATMENT
WITH ISONIAZID AND RIFAMPICIN

Kazuhiko, KAMEDA*, Seiichi KAWABATA and Seiichi SHIRAI

(Received for publication February 4, 1980)

A 62 years old male who suffered from acute hepatitis soon after starting the treatment with isoniazid, ethambutol and rifampicin for pulmonary tuberculosis was reported.

For 2 weeks before admission, isoniazid and ethambutol were given without any abnormal sign, but as soon as rifampicin was added after admission, the patient suffered from nausea, loss of appetite, vomiting and headache, and thereafter jaundice and coma appeared with serum transaminase level up to 900 units.

When isoniazid was resumed after his recovery, liver function again became abnormal. However as regimen of rifampicin associated with ethambutol was resumed, no manifestation of hepatotoxicity was seen at all.

Abnormality of liver function was more frequently found in cases treated with rifampicin plus isoniazid than in cases with rifampicin plus drugs other than isoniazid.

Disturbance of liver function under treatment with isoniazid and rifampicin was discussed.

まえがき

肺結核の治療は、その初期に殺菌的に働く RFP, INH, SM を確実に使用するかどうかが成否の鍵を握っていることには異論の余地はない。正しい処方と患者の服薬の規則性さえ保証されれば、少なくとも初回治療では、かなりの重症例でも排菌を止めることができ、1年以内の治療で充分であることが近年明らかにされてきた。この新しい適正な短期治療のあり方が、一般にも広く普及されるのも時間の問題と思われる。つまり肺結核の治療方針の総論は理論的には確立されたといえよう。今後は、各薬剤ごとの適正な使用期間、使用量の研究、それに薬剤の副作用との関連において、きめの細かい検討がなされるべきであろう。総論は理解されても、実際に治療を

進める場合、臨床医は種々困難なことがらに遭遇するからである。結核治療を進めるうえでの各論的な研究を進めねば、個々の結核患者を安全かつ確実に治せるとはいえないのである。今回、我々は治療上最も必要な RFP と INH 併用時にみられる副作用の一つとしての肝障害に関連して貴重な示唆を与える症例を経験したので、些か文献的な考察を混じえて報告する。

症 例

62歳、男、無職。アルコールは嗜まず、10年前に胆石症を疑われたことがある以外に特記すべき既往疾患はない。昭和54年8月末から発熱、胸痛あり、9月上旬、某医で胸部X線検査の結果、右肺上野に小空洞と右胸水の貯留を発見され、肺結核の診断のもとに INH (0.4 g)、

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, 3-7, Habikino, Habikino City, Osaka 583 Japan.

表1 臨床経過

年月日	54. 9. 19.	9. 24	9. 25	10. 2.	10. 9.	10. 15.	10. 26.	11. 2.	11. 6.	11. 9.	11. 26.	11. 30.	12. 3.	12. 7.	12. 10.	55. 1. 10.									
入院病日	1	2	3	4	5	6	7 ~ 14	15	16	17	~ 21	27	32	26	38	45	49	52	69	73	77	80	83	115	
臨床症状		脱力感	食思不振			食思出現	食思消失	悪心嘔吐	頭痛	意識障害	肝肥大	流動食可	粥食可	常食可	症状寛解	点滴終了	自覚症なし		自覚症なし			自覚症なし			自覚症なし
治療	HRE 0.4 0.45 1.0	中止			0.2	0.3	中止		0.2	0.3			中止		75mg 150mg 300 450mg 0.75										
肝機能成績	GOT	15				639		813	152	40		28	25	59	91	28		18	17	12					
	GPT	15				904		857	441	138		38	23	55	99	32		17	21	10					
	ALP	2.3				5.5		4.9	4.7	3.1		2.7	2.6	2.5	2.7	2.2		2.3	2.2	2.3					
	LDH	101				551		482	278	256		283	250	376	415	265		242	261	244					
	ChE	0.97				0.65		0.55	0.59	0.76		0.91	0.89	0.89	0.88	1.00									1.45
	γGPT							222	240	172		135													
	LAP							557	528	539		472													
	T-Bil.								3.7			1.1													
	D-Bil.								2.8			0.7													
	LI						30.0		28.0	5.0															
処置		点滴										ステロイド													

EB(1.0g) 2週間の投与をうけたのち9月19日当院へ入院。

入院時とくに自覚症はなく、胸腔穿刺にて黄色清の胸水 500 ml を採取、喀痰中結核菌塗抹陰性であったが、翌20日から RFP(450 mg) を追加、INH・EB・RFP の3者併用を開始した。入院時諸検査では特記すべき異常値はなかった。しかし表1に示すごとく治療開始した翌日から脱力感、食思不振を強く訴えたため3日間で投薬を中止した。2日間の休薬で回復したので INH (0.2g), RFP (300 mg) を再開したところ、再び翌々日から極端な食思消失、悪心、嘔吐、第10病日には激しい頭痛を訴え、応答すらしなくなり、更に嘔吐を繰り返し髄膜炎を疑わしめる状態となった。点滴にて栄養を補給しつつ確定診断に全力をあげたが、第14病日には急に肝腫大(2横指・軟)と皮膚の黄染をみた。直ちに服薬を中止したが、当日の肝機能検査にて表示のごとく著明な血清 GOT, GPT, LDH 値の上昇をみた。

以後、副腎皮質ホルモン(デカドロン 8 mg) 混入の点滴を毎朝夕2回実施した。それ以来日1日と自覚症状、および検査成績も好転し、第32病日には点滴も終了した。全く回復したので第38病日(10月26日)より INH (0.2 g) 1週間、第45病日(11月2日)より INH(0.3 g) を投与した。ところが4日後には自覚症状の出現はないが、血清 GOT, GPT, LDH 値の再上昇がみられたので INH 投与

を断念した。以後肝機能検査成績は次第に好転し、患者も元気になったので、第69病日(11月26日)より RFP 75 mg より再投与、4日おきに増量、450 mg 内服可能となり、第80病日(12月7日)よりは EB(0.75 g) を併用するも以後現在(昭和55年1月)にいたるも自覚症状および肝機能の異常もなく、順調に経過している。

以上、入院前2週間の INH・EB 併用では何ら異常なく内服が可能であったものが、入院後 RFP を追加したことによつて急激に肝障害が発生、特に意識障害もみられたことから、RFP そのものによる急性劇症肝炎と診断したが、その後の上述の経過から RFP の併用により誘発された INH による肝障害と考えるのが妥当な症例と思われる。

考 案

結核治療における INH の役割は今さら述べるまでもない。その抗菌力の大であること、安価であること、それに副作用の少ないことが、INH が過去30年来、抗結核薬の主役を占めてきた理由と考えられる。特にわが国(日本人)では、遺伝的に決定されているといわれる INH の体内での不活性化が迅速型であり、ために副作用も少ないと考えられていたことから、一般には特に注意を払うことなく、INH が長期間使用され、それがわが国の不必要な長期治療の継続という好ましからぬ事態を招

いた一因にもなつていたといえるほどである。しかし外国では、古くから予防的投与における INH の肝障害の報告は多く、また治療上 RFP が広く使用されるようになってからは、INH・RFP 併用時における肝障害の報告が多くなつてきた。

Mulder ら¹⁾は RFP の副作用の発現を左右するのは、毎日使用か間欠使用かという RFP そのものの投与方法と、今一つ INH と併用するか否かによつて異なるとし、INH 不活性化の遅速、INH の high dosis(10 mg/kg 以上)、RFP の high dosis(900 mg以上/1日)、既往の肝障害(アルコール中毒、栄養失調、慢性肝炎)の有無が、特に肝障害の出現を左右するという。

Lees ら²⁾は INH・RFP 併用例105中37(35%)が肝障害をみ、うち23(22%)は血清トランスアミナーゼ値の一過性的上昇、14(13%)はビリルビン値も同時に上昇したのに対し、RFP・EB 併用例72では7(9.7%)のみで、前者は約3倍の頻度に肝機能の異常がみられるという。

Llorens ら³⁾は3歳未満の小児例30を、INH 単独、RFP 単独、INH・RFP 併用群に分ち、それぞれ10例ずつを観察し、多少各群の年齢、体重の構成に問題があるとしながらも、治療開始後の血清アルカリフォスファターゼ、ビリルビン値の上昇率には各群に差がないが、トランスアミナーゼ値の上昇は INH・RFP 併用群に有意に多く、両薬剤の代謝上の干渉作用にその原因を求めている。

Pessayre ら⁴⁾も INH・RFP 併用により劇症肝炎を起こした自験6例と他の9例を報告し、RFP 単独、あるいは INH を併用しない RFP 群836例ではそのような肝炎はみられなかつた成績を紹介している。Mattson⁵⁾は INH・RFP 治療では、2週間以内に一過性の血清トランスアミナーゼ値の上昇が29%にみられ、それらは INH の slow acetylator であつたという。その他、Vaughan⁶⁾、Elis⁷⁾、Hansten⁸⁾、Davies⁹⁾、Keeling¹⁰⁾、Tillemant¹¹⁾など INH・RFP 併用によつて高率に肝機能の異常が起こると報ずるものが多い。

わが国では、八坂¹²⁾が SM・INH・RFP 併用で血清トランスアミナーゼ、ビリルビン値の上昇をみ、SM・INH・EB に変更して回復、その後2度にわたり RFP を追加することにより再悪化した症例を報告、周防ら¹³⁾も INH を含まない RFP 使用例ではみられなかつた血清トランスアミナーゼ値の上昇が INH 併用例では一過性であるにせよ約40%の症例にみられたことから、RFP それ自体は肝障害を起こさないが、INH の肝毒性を増強するとしている。麻生¹⁴⁾も同様の意見である。以上のごとく INH・RFP の併用時には一過性であるにせよ血清トランスアミナーゼ値の上昇することが多い事実は大方の一致した意見のようである。

表2 RFP 使用時の血清トランスアミナーゼ値の上昇頻度

		INH 併用群	INH 非併用群
例	数	129	27
GOT GPT の上昇	あり	40 (31.0)	1 (3.7)
	なし	89 (69.0)	26 (96.3)

表3 INH 併用群の血清トランスアミナーゼ値の上昇程度

上 昇 な し	上 昇 あ り	上 昇 値 (単位)			
		36~49	50~69	70~99	100~200
89 (69.0)	40 (31.0)	10	15	8	7
129 (100)		(7.8)	(11.6)	(6.2)	(5.4)

2例を除きすべて GPT>GOT であるので GPT の最高値で集計。

我々もこの点に注目し、入院患者のうち、治療当初から RFP が使用されており、(TH, PZA の併用例は除く)、治療前 GOT<40, GPT<35 が確認されており、治療開始より3カ月間に最低月1回以上の肝機能検査が実施されていた156例を検討した。

結果は、表2のごとく RFP と INH 併用群129中40(31.0%)に血清トランスアミナーゼ値の上昇をみたが、INH 非併用群(KM, EB, RFP など)では、27中1(3.7%)のみであつた。INH 非併用群の例数が少ないが両群には明らかな差があると思われる。GOT, GPT 値の上昇程度は、表3のごとく GPT 値 100~200 単位に及ぶ上昇例は7(5.4%)であり、他はそれ以下の上昇であつた。この100単位を越えたもののうち2例のみ主治医が RFP 投与を中止しているが、他は特記すべき症状もなく、処方を変更することもなく回復していた。

INH と RFP の併用によりみられる血清トランスアミナーゼ値の上昇頻度は10~44%と報告者^{12)5)~7)9)13)18)}によつて異なるが、共通点はほとんどが治療開始後2~3週間に起こる一過性的のもので、患者は無症状で、処方の変更もなく回復するということである。黄疸が出現し、薬剤を中止せねばならぬものは1~3%であり、今回の報告例のごとき重症は更に低率のようである。Pessayre⁴⁾は急激に食思不振、悪心、嘔吐を来し、更に肝肥大、肝性脳症をみる場合を劇症肝炎とし、そのようなことは女性に多く、INH の high dosis、ハローセン、バルビトール剤による全麻の処置を受けたもの、RFP のごとき microsomal enzyme inducing Drug の併用を主な因子としている。また Mattson⁵⁾、Keeling¹⁰⁾はアルコール中毒者、既往に肝疾患のあるもの、Elis⁷⁾は高齢者に

多いとしている。INH の acetylator Phenotype では遅延型に多いとするものが多いが必ずしも意見は一致しておらず⁶⁾¹⁰⁾¹⁴⁾、最近ではむしろ迅速型に多いとの報告が多い¹⁹⁾。

肝における変化は、八坂ら¹²⁾の剖検例、および Lees ら²⁾の生検による組織像では、肝細胞の異型と脂肪変性、一部実質内の小円形細胞浸潤が共通した所見である。

これら INH・RFP 併用時にみられる肝機能異常の発生機序についての諸家⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁻¹¹⁾の意見を総括すると、RFP が肝において microsomal enzyme を誘導し、それが INH の代謝産物である肝毒性物質の産出を助長する、つまり酵素誘導の過程でもって RFP が引き金となり INH の肝障害を増強するという薬剤間の metabolic な interaction によると考えられている。本邦では、山口¹⁵⁾が抗結核薬による肝障害の報告は、併用薬剤の起因性を除外して確実にある薬剤を肝障害の起因薬剤と診断している例は少ないことを指摘したうえで、一般に薬剤による肝障害は、その発生機序から薬剤の肝毒性因子による中毒性肝炎と、過敏性反応によるアレルギー性肝障害のあることを述べ、RFP は単独で肝障害を起こすことは少なく、RFP が肝の薬物代謝酵素誘導作用を有するので、肝障害がみられた場合は併用薬剤との関連を考慮する必要があるとしている。

大阪府医薬品等副作用研究会の昭和53年度の調査¹⁶⁾でも、報告された INH の副作用例10例のうち1例が肝機能障害であるに対し、RFP の副作用例15例のうち8例が肝機能障害とされているが、上述の点を考慮されるべきかも知れない。我々は従来、INH・RFP 併用時に肝機能の異常がみられた場合、特に今回の報告例のごとく、すでに INH を使用していた症例に RFP を追加することによつて肝障害がみられた場合、その原因を RFP そのものに求めて、RFP の投与を中止するという処置を講じていたが、本報告例の後日の経過が示すごとく、RFP が引き金となつた INH による肝障害と考えるのが妥当な症例も多いと思われる。肝障害の根源をなしている INH の投与を中止すべきか、引き金となる RFP を中止すべきかの判断は難しいとは Davies⁹⁾も述べているが、その場合は一たん両剤の投与を中止し、後日 RFP 75 mg より再開して次第に増量していくのが安全であるという。副作用後の RFP の challenge については Girling¹⁷⁾も同様の意見であり、我々もその方法で成功した。

いずれにせよ、本例のごとき危険な肝障害の発生は、定期的な肝機能検査結果に頼るよりも、患者の急激に起こる極端な食思消失、嘔吐、頭痛、更には肝肥大、黄疸、髄膜炎を疑わしめる意識障害などの臨床症状の出現にこそ注意すべきであり、本例も RFP 投与後2日目からの尋常でない顔貌から直ちに投薬を中止すべきであつたと

反省させられる。特に症状がない場合は、たとえ血清トランスアミナーゼ値が上昇しても、その値が200単位までならば、薬剤を中止することなく慎重に肝機能検査を反復しつつ継続投与して差し支えないものようである。結核治療の鍵ともいえる強化処方が必要な初期において、軽度の肝機能値の異常に神経質になりすぎて INH あるいは RFP の投与を断念してしまうことは患者にとつて大きなマイナスを与えることになると思われる。薬剤投与を継続して差し支えない限界についても今後検討を重ねていきたい。Tillement¹¹⁾も、結核治療の研究の次のステップは、各薬剤投与の時間的間隔および量、薬剤の血中濃度および患者の代謝と関連させたうえで観察を重ね、個々の症例に適した治療コースをあみ出すことであると各論的研究の必要性を指摘している。

あとがき

入院前2週間、INH・EB を服用し、その間異常なく経過していたが、入院後 RFP を加えたことにより急激な肝障害の発生をみたことから、その原因を RFP そのものに求めたが、後日の経過より RFP が引き金となつた INH の肝障害の発生と考えるのが妥当と思われる症例を経験したことから、併用薬剤の薬物代謝酵素誘導あるいは阻害、薬物間の干渉作用などと関連して、結核治療を進めていくうえでのきめの細かい研究の必要性について述べた。

(稿を終るにあたりご指導ご校閲を賜つた大阪府立羽曳野病院山本和男院長に深謝します。)

参考文献

- 1) Mulder De Jong, M.T. et al.: Side Effects of Drugs, 8: 676, Excerpta Med. Amsterdam, 1975.
- 2) Lees, A.M. et al.: Tubercle, 52: 182, 1971.
- 3) Llorens, J. et al.: Chemotherapy, 24: 97, 1978.
- 4) Pessayre, D. et al.: Gastroenterology, 72: 284, 1977.
- 5) Mattson, K.: Side Effects of Rifampisin, Helsinki, 1973.
- 6) Vaughan, P.B.: Side Effects of Drugs, Annual 1: 229, Excerpta Med. Amsterdam, 1978.
- 7) Elis, J.: Side Effects of Drugs, Annual 2: 256, Excerpta Med. Amsterdam, 1979.
- 8) Hanston, P.D.: Drug Interactions, 4th Edition: 148, LEA & FEBIGER, Philadelphia, 1979.
- 9) Davies, D.M.: Textbook of Adverse Reactions: 146, OXFORD, Univ. Press, New York, 1979.
- 10) Keeling, P.W. et al.: Brit. Med. Jour. Apr. 14: 990, 1979.
- 11) Tillement, J.P.: Act. Phar. 132: 54, 1977.
- 12) 八坂達臣他: 最新医学, 31: 1022, 1976.
- 13) 周防武昭他: 消化器病学会誌, 76臨増: 543, 1979.
- 14) 麻生芳郎: 第20回日本医学会総会誌: 1928, 1979.
- 15) 山口毅一: 日本医事新報, No. 2904: 126, 1979.

- 16) 大阪府医薬品等副作用研究会: 医薬品等の副作用に関する調査研究報告書: 150, 大阪府衛生部, 1978.
- 17) Girling, D.J. et al.: Bull. WHO, 57(1) : 45, 1979.
- 18) Long, M.W. et al.: Am. Rev. Resp. Dis., 119 : 879, 1979.
- 19) Elis, J.: Side Effects of Drugs, Annual 3: 251, Excerpta Med. Amsterdam, 1979.