

原 著

RFP による肝障害

沓掛文子・村上 妙・佐々木 ヨリ子
 三谷良夫・鎌田 達・重藤紀和
 吉岡弘子・瀬分典雄・福原典昭
 柴田好彦・重藤えり子・田中邦子
 門沢克俊・黄 英 博・望月孝二

国立療養所広島病院

受付 昭和 56 年 11 月 9 日

LIVER DYSFUNCTION INDUCED BY RIFAMPICIN

Fumiko KUTSUKAKE*, Tae MURAKAMI, Yoriko SASAKI, Yoshio MITANI, Tohru KAMADA, Norikazu SHIGETO, Hiroko YOSHIOKA, Norio SEWAKE, Noriaki FUKUHARA, Yoshihiko SHIBATA, Eriko SHIGETO, Kuniko TANAKA, Katsutoshi, KADOSAWA, Eihaku KOU and Koji MOCHIZUKI

(Received for publication November 9, 1981)

Rifampicin (RFP)-induced liver dysfunction during the treatment for tuberculosis was discussed.

Incidence of RFP-induced liver dysfunction was 11.1% (151 cases) among 1,359 cases treated with RFP-containing regimens.

Many of the RFP-induced liver dysfunction were observed in the early stage of chemotherapy, and the elevation of serum transaminases (s-GOT and s-GPT) was mild in the majority of cases. As the recovery was retarded among cases with s-transaminases above 100 K-U than cases below 100, the former RFP should be discontinued in the former until the restoration of liver dysfunction.

Attention should be payed to the cases with elevated s-transaminases combined with abnormalities of other laboratory data such as ZnTT, history of other liver dysfunction, diabetes mellitus or habitual drinkings, as the recovery of liver dysfunction is retarded in such cases.

The liver dysfunction as one of the side-effects should be given proper attention in the treatment for tuberculosis, considering long-term benefit of patients.

はじめに

肺結核治療の場に RFP が登場して以来, INH, RFP を主軸とする初期強化短期化学療法 of 優秀性が認められ, いまやこの治療方式は結核化学療法 of 一般的方式として定着した感がある。しかしこの治療法の優れた効果をあげるうえに最も妨げとなるのは, 言うまでもなく, 抗結

核剤による副作用であり, 肺結核は治る疾患となつた現在では, 副作用についての配慮は大切な課題となつた。

INH の副作用としては, 末梢神経炎, 肝障害などがあるが, その頻度は必ずしも多くはない。RFP の副作用として胃腸障害, 肝機能障害, 血小板減少, アレルギー一症状, ショック等が報告されている。

今回我々は RFP の副作用としての肝障害の実態を追

* From the National Hiroshima Chest Hospital, 513 Jike, Saijo-cho, Higashihiroshima city 724 Japan.

究し、とくにどの程度の肝機能障害を示せば RFP を中止しなければならないか、あるいは継続してもよい限界はどのあたりにあるかについて、自験例を中心に調査、検討を加えた。

方 法

当院での昭和51年1月より昭和55年7月までに入院した患者のうち、RFP 投与例は、1,359例であり、この1,359例について検討した。

肝障害の指標としては、肝機能検査で GOT, GPT 値50単位以上を主な指標とし、その他、アルカリフォスファターゼ、ビリルビン値など、中毒性肝障害の際の異常値をも参考とした。

なお肝障害の発生の多い PZA, 1314TH 併用例は RFP による肝障害と判定しにくいため除外し、INH, EB, SM などの併用例のうち、薬剤中止、あるいは薬剤再投与などによる臨床経過から肝障害の原因が明らか

表 1 男女別肝障害発生率

	総 数	肝障害例数	%
男	986	119	12.1
女	373	32	8.6
計	1,359	151	11.1

表 2 年齢別肝障害発生率

年 齢	総 数	肝障害例数	%
～19歳	69	0	0
20～29	167	18	10.8
30～39	213	40	18.8
40～49	189	26	13.8
50～59	278	30	10.8
60～69	261	22	8.4
70～	182	15	8.2
計	1,359	151	11.1

表 5 肝障害発現時期

RFP 投与日数	例 数	GOT・GPT 値 (Ku)					
		50～79	80～99	100～149	150～199	200～299	300～
～2 週	35 } (56.3%)	20	5	4	1	1	4
～1 カ月		29	6	9	2	2	2
～2 カ月		17	3	4	3	2	0
～3 カ月		7	1	3	1	0	0
～4 カ月		5	2	0	1	0	0
～5 カ月		0	0	0	0	0	0
5カ月以上		11	1	4	0	0	1
計	151	89	18	24	8	5	7
		(70.9%)					

に RFP によると考えられるもののみをとつた。

成 績

まず発生頻度を性別、年齢別、初回再治療別、病型別、肝障害発現時の喀痰中結核菌の有無別に見てみた。

表 1, 2 に示すように RFP による肝障害の発生頻度は 1,359 例中 151 例 (11.1%) であった。性別では男にやや多く、年齢別では若年層や老人層に比べ壮年にやが多い。表 3, 4 にみられるように病型、排菌状態別では特別の傾向はみられなかった。

肝障害の発生時期と GOT・GPT 値上昇の程度を表 5 に示した。

151 例中 85 例 (56.3%) が 1 カ月以内の発生であり、

表 3 結核病型別肝障害発生率

	学会病型	総 数	肝障害例数	%
初回治療	I	41	5	12.2
	II	329	42	12.8
	III	320	38	11.9
	P!	36	5	13.9
再治療	I	64	10	15.6
	II	266	21	7.9
	III	275	27	9.8
	P!	28	3	10.7
計		1,359	151	11.1

表 4 結核菌有無別肝障害発生率

		総 数	肝障害例数	%
初回治療	菌(+)	522	61	11.7
	菌(-)	204	29	14.2
再治療	菌(+)	341	35	10.3
	菌(-)	292	26	8.9
計		1,359	151	11.1

GOT・GPT 値上昇の程度は99単位以下の上昇例が70.9%と圧倒的に多くみられた。すなわち RFP による肝障害は投与後比較的早期に発生し、しかも GOT・GPT 値は軽度上昇するものが多い傾向がみられた。

なお GOT・GPT 値200単位以上の高い値を示す症例も投与後早期に発生し、200単位以上を示した12例中5例は発熱、発疹などを伴って発生した症例で、RFP アレルギーによる肝障害と考えられた。

肝障害発生後の治療経過を表6に示した。151例について、肝障害発生後も RFP を中止することなく継続投与した継続例と、中止し再投与しなかつた中止例、および中止して肝機能正常化後再び投与した再投与例の3群に分けて、GOT・GPT 値の改善程度をみた。

継続例77例、中止例47例、再投与例27例である。

肝障害発生後 GOT・GPT 値が正常値に改善されたものを経過良好例とし、6ヵ月以上経っても正常化しないものを肝障害遷延例とした。

遷延例は151例中31例(20.5%)にみられた。継続例では14.3%、再投与例では18.5%、中止後再投与しなかつた例では31.9%が遷延した。中止後再投与しなかつた群に高率なのは、逆に言えば GOT・GPT 値が正常に復さないため再投与できなかつたものが多いといえる。

GOT・GPT 値上昇後正常に復するまでの期間を表7に示した。151例中67例(44.4%)が1ヵ月以内に、94例(62.3%)が2ヵ月以内に正常化した。

この改善率を3群で比較したが、継続例は39例(50.6%)、再投与例は12例(44.4%)、中止例は16例(34.0%)

表6 肝障害発生後の経過

	例数	経過		
		良好	不明	遷延
継続	77	58(24)	8	11(14.3%)
中止再投与	27	22	0	5(18.5%)
中止再投与せず	47	30	2	15(31.9%)
計	151	110	10	31(20.5%)

(24) 一過性上昇

が1ヵ月以内に改善され、継続した症例においても早期に改善がみられた。この継続例中には GOT・GPT 値の一過性上昇が24例にみられ、これらの GOT・GPT 値は56ないし92単位、すなわちすべて99単位以下の軽度上昇例である。

GOT・GPT 値上昇度と遷延との関係を表8に示した。遷延例の発生率をみると、GOT・GPT 値79単位以下では11.2%であるが、GOT・GPT 値の上昇に従って高率となり、150~299単位の症例では40~50%に肝障害の遷延がみられた。すなわち GOT・GPT 値が高値を示すものほど遷延するものが多いようである。

これを3群別にみると、表9のように継続例の遷延率は100単位以上では40%とかなり高い率に遷延し、中止

表8 GOT・GPT 値と遷延例

GOT・GPT 値	例数	遷延例
50~79	89	10 (11.2%)
80~99	18	5 (27.8%)
100~149	24	9 (37.5%)
150~199	8	4 (50.0%)
200~299	5	2 (40.0%)
300~	7	1 (14.3%)
計	151	31 (20.5%)

表9 GOT・GPT 値と遷延(3群別)

	GOT・GPT 値	総数	遷延
継続	~99	67	7 (10.4%)
	100~	10	4 (40.0%)
	小計	77	11 (14.3%)
再投与	~99	16	5 (31.3%)
	100~	11	0 (0)
	小計	27	5 (18.5%)
中止	~99	24	3 (12.5%)
	100~	23	12 (52.2%)
	小計	47	15 (31.9%)
総計		151	31 (20.5%)

表7 GOT・GPT 値改善までの期間

	継続	再投与	中止	計
2週以内	9	4	6	19
1ヵ月以内	30	8	10	48
2ヵ月以内	13	4	10	27
3ヵ月以内	2	4	3	9
4ヵ月以内	3	1	1	5
5ヵ月以内	1	1	0	2
遷延および不明	19	5	17	41
計	77	27	47	151

(50.6%) (44.4%) (34.0%) (44.4%) (62.3%)

表10 肝障害の型と遷延 (1)

	経過			
	良好	不明	遷延	計
GOT>GPT	32	4	8 (18.2%)	44 (100%)
GOT<GPT	78	6	23 (21.5%)	107 (100%)

表11 肝障害の型と遷延 (2)

	経過			
	良好	不明	遷延	計
ZTT 13 Ku ↑ γ-GPT 80 mu/ml ↑ Ch E 0.6 ΔPH ↓	20	3	16 (41.0%)	39 (100%)
上記正常	90	7	15 (13.4%)	112 (100%)

表12 遷延との関連事項

症 例 数	遷延		
	良好	計	
既往肝障害	9	7	16
糖尿病	6	6	12
アルコール常用 3合以上/日	6	4	10
手術	4	7	11
10年以上長期治療	1	0	1
抗精神薬	1	1	2
高血圧	0	3	3
関節リウマチ	0	1	1
化 療	初回治療	13	77
	再治療	18	43
		90	61

例でも100単位以上の遷延は52.2%と高率である。これに反して、中止後再投与例では100単位以上の症例での遷延化はみられない。このことから GOT・GPT 100単位以上を示す例では一応投与を中止し、肝機能の正常化を待つのが無難と思われる。

肝障害の型と遷延の関係を示したのが表10である。すなわち GOT 値が GPT 値より高い例と、反対に GPT が GOT より高い例の2群において遷延率を比べてが明らかな差はない。

GOT・GPT 値上昇の上にさらに ZTT, γ-GPT, Ch-E のいずれか1つないし2つ以上が異常を示す群と、それらが正常の群に分けて遷延化率を比べてみると表11のように ZTT 等に異常値を示す群には遷延するものが明らかに多い。

既往肝障害その他の合併症と遷延との関係をみたのが表12である。既往に肝障害のあつたものには遷延例が多く、また糖尿病、アルコール常用者に遷延するものが多いようである。また初回治療例より再治療例に遷延する

表13 アレルギー-症状発現日数と GOT・GPT 値

症状発現日数	GOT・GPT 値					計
	50~79	80~149	150~199	200~299	300~500	
1 週 以 内	1			1	2	4
2 週 以 内	2					2
3 週 以 内				1	1	2
2 カ月 以 内	3		1			4
計	6		1	2	3	12

表14 アレルギー-症状と GOT・GPT 値

症 状	GOT・GPT 値					計
	50~79	80~149	150~199	200~299	300~500	
発 疹	4		1			5
発 熱・発 疹	2			1		3
発疹・発熱・黄疸				1	3	4
計	6		1	2	3	12

ものが多いようである。

アレルギー-症状を伴う症例を表13, 14に示した。アレルギー-症状とともに肝障害を発生した症例は151例中12例であつた。

症状発現は投与開始2~3日より、遅いものでも2カ月以内に発生した。症状としては発疹、痒感のみの軽度のもの5例、その上に発熱を伴つたもの3例、さらに加えて黄疸を生じたもの4例である。これら症例のうち、GOT・GPT 値が400単位以上の高値を示した症例は3例あり、その発現は2~3日ないし3週以内であつた。

アレルギー-症状を発現した12例のうち、遷延例は2例みられたが、共に GOT・GPT 値は79単位以下の軽度上昇例であつた。そのため1例は継続投与され、他の1例は中止後再投与された。

考 察

GOT・GPT 値を指標とした今回の私共の成績では、RFP による肝障害の発生は1,359例中151例(11.1%)で必ずしも高率とは言えない。また1カ月以内が56%、3カ月以内83%と RFP 投与開始後早期に発生するものが多い。また GOT・GPT 値上昇の程度はその70.9%が99単位以下の軽度上昇で、200単位以上の症例は151例中12例(7.9%)にすぎない。

また肝障害が改善されるまでの期間は、投与を止めず継続した症例を含めて、1カ月以内に44.4%、2カ月以内に62.3%が正常値に回復した。

すなわち RFP 肝障害は70.9%が軽症であり、中止しないで継続投与した症例を含めても、その半数は1~2

カ月で正常値に復する。

RFPは腸肝循環をする性質を有するため、早くより肝障害が気づかれたが、その後、BSPの異常値は排泄の際にRFPと競合する結果であると考えられるようになり^{1)~3)}、現在では以前より肝障害を怖れず投与されるようになった。

組織学的所見はScheuerらによれば、肝障害は軽度で、好酸体は存するが炎症反応に乏しく、一部にウィルス肝炎類似部分を認めるびまん性の肝細胞障害と述べている²⁾⁴⁾。また副島らは、経時的に採取した肝生検から、小葉中間帯を主とする脂肪変性が認められたが、著明な肝炎像は認められなかつた、と報告している³⁾。これらの事実は我々の臨床的所見をよく裏付けるものと言えよう。

また一般に薬剤起因性肝障害は過敏反応によるといわれ、肝障害の発生は大部分が1カ月以内に起こり、3カ月過ぎると少なくなる。したがってこの期間内に嚴重に注意していれば重症肝障害の発生は予防可能であるという^{5)~7)}。

しかし、本報告の成績では少数ではあるが遷延例がみられ、151例中31例(20.5%)に6カ月以上経つても改善しない症例がみられた。

遷延する条件としては、GOT・GPT値上昇の高いものほど遷延が多いという成績が得られ、また肝障害中等度以上の症例では、一旦中止して正常値になつた症例に再投与した場合の方が、継続投与した場合より遷延は少ないという結果を得た。すなわち肝障害が中等度以上の場合、すなわちGOT・GPT値が100単位以上を示すような症例ではRFPの投与を中止して回復を待つてから再投与することが良策と思われる。

また肝障害発現時期の遅い症例、すなわちRFP投与5カ月以上経つてから肝障害が発現した症例の多くは軽症で(表5)、17例中11例がGOT・GPT値79単位以下であつたが、これら17例中には、既往に肝障害を有したものの2例、既往に手術を行つたもの4例、糖尿病合併2例、既往抗精神薬投与1例等が含まれ、また17例中10例は再治療例であつた。またこの17例中、肝障害の遷延したものは6例にみられた。

すなわち、既往に軽度の肝障害を持つと考えられる症例に対しては投与を継続する間は肝障害への考慮をさら

に嚴重にする必要があると思われた。

アレルギー症状を伴つた症例のうち、GOT・GPT値高度のものには遷延例はみられない。これはRFPの投与を早期に中止し、以後も再投与しないため遷延がないと考えられる。

むすび

RFPの副作用としての肝障害について、当院入院患者を対象として検討した。

RFP投与患者1,359例中、RFPによる肝障害は151例(11.1%)である。

RFPによる肝障害は、治療開始後比較的早期に発生するものが多く、GOT・GPT値軽度上昇例が多い。

GOT・GPT値が100単位以上を示す症例では、肝障害が遷延するものが多いので、一応RFPを中止し、肝障害の改善を待つて再投与するのが無難と思われる。

GOT・GPT値異常にさらにZTTなど他の検査値が異常を示す例では遷延するものが多く、既往に肝障害のあつたもの、糖尿病、アルコール常用者にも遷延するものが多いので注意を要する。

結核治療とともに副作用としての肝障害に対しても将来を配慮したきめ細かい治療が望まれる。

文 献

- 1) 北本 治: 内科疾患最新の治療, 感染症, 結核, 内科, 29: 1177, 1972.
- 2) 島野毅八郎他: 抗結核薬と肝障害, 臨床成人病, 9: 579, 1979.
- 3) 副島林造他: RFPによる肝障害についての検討, 結核, 46: 1, 1971.
- 4) 佐々木博他: 薬物性肝障害の形態, 薬物性肝障害の臨床, p. 145, 金原出版, 1976.
- 5) 浪久利彦他: 薬剤起因性肝障害, 消化器疾患最近の進歩, p. 186, 金原出版, 1979.
- 6) 兼高達貳: 薬剤による肝障害の病態とその対策, 最新医学, 35: 1997, 1980.
- 7) 浪久利彦: 薬剤性肝障害の診断, 内科, 39: 395, 1977.
- 8) 相沢春海: 抗結核剤 TH, PZA, RFPの副作用について, 日胸, 35: 314, 1976.
- 9) 前川暢夫他: 再治療重症肺結核に対するRFPの使用経験, 臨床と研究, 50: 1795, 1973.