

原 著

当科症例における抗結核薬の副作用の検討

—肝障害を中心に—

萩原照久・森田祐二・山口文夫
石川 齊・上田真太郎・堀江孝至
岡安大仁

日本大学第一内科
受付 昭和63年6月15日

ADVERSE REACTIONS OF ANTITUBERCULOUS DRUGS

Teruhisa HAGIWARA *, Yuji MORITA, Humio YAMAGUCHI,
Hitoshi ISHIKAWA, Shintaro UEDA, Takashi HORIE
and Masahito OKAYASU

(Received for publication June 15, 1988)

The duration of the treatment for tuberculosis has become shorter than before, because of the extensive use of Rifampicin (RFP) and Isoniazid (INH) together with Streptomycin or Ethambutol in advanced cases.

However, many adverse reactions of these drugs were often experienced. We analyzed the side effects by serological and hematological examinations.

One hundred and sixty male and eighty six female patients treated for tuberculosis and nontuberculous pulmonary mycobacteriosis were subjected to the present study.

Fifty five patients (22.4%) developed the elevation of transaminase levels more than 50 mIU/ml. Among these patients, 11, 6 and 4 patients revealed abnormal values of ALP, LDH, gamma-GTP, respectively. High transaminase levels were often shown in men, but the patients with particularly high transaminase levels (more than 200 mIU/ml) were often seen in women. Forty patients (16.3%) showed eosinophilia over 10% in hemogram. Leucocytosis over 10,000/mm³ were seen in 11 patients (4.5%), and leucopenia under 3,000/mm³ in 10 patients (4.1%). High uric acid level was seen in 11 patients (4.5%), and urea nitrogen and/or creatinine increased in 8 patients (3.3%).

We experienced one lethal case due to hepatotoxicity during treatment.

These results suggested that we need careful observations for adverse reactions in antituberculous treatment.

Key words : Antituberculous treatment,
Antituberculous drugs, Adverse reactions,
Hepatotoxicity

キーワードズ : 抗結核療法, 抗結核薬, 副作用, 肝障害

* From the 1st Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, Oyaguchi Itabashi-ku, Tokyo 173 Japan.

はじめに

リファンピシン (RFP) の使用により結核の治療期間は著しく短縮され、また日常生活を営みながらの治療が可能な時代になってきている。しかし、抗結核薬には肝障害をはじめ種々の副作用があり、この副作用が身体に重大な障害をもたらすことになれば、結核死亡率の高かった以前とは別な意味において、より大きな社会的問題となる可能性もあろう。

最近われわれは、薬剤性肝障害で死亡した1例を経験したので、当科症例における抗結核薬の副作用の種類、発現頻度等について検討を加え、若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

昭和52年1月から58年12月までの7年間に1カ月上入院し抗結核療法を行った男性160例、女性86例の計246例を対象とした。大多数が肺結核症例であるが、一部に肺外結核例もあり、また抗結核剤で加療した肺非定型抗酸菌症7例を含めている。これらの症例の基礎疾患あるいは併発疾患として糖尿病25例、入院時に肝機能障害があり、アルコール性肝障害や慢性肝炎、あるいは肝硬変と考えられる例が18例、肺癌4例、肺炎腫3例などがある。また前医ですでに治療を開始されていた例が4例、治療歴を有する例すなわち再治療例が11例である。なお、全症例の性・年齢別分布を表1に示した。

結核症の治療は、現在では標準化学療法としてRFP・INHにSMまたはEBを加えた2剤ないし3剤の併用療法が行われることが多いが、今回の報告にはこれ以外の薬剤を使用した例も含めているので、各症例における使用薬剤の組み合わせについても検討した。なお治療経過で薬剤を変更した例もあるが、ここでは治療開始時の薬剤の組み合わせを示した(表2)。なお、RFP・INH非併用例とした21例中8例では、胃腸障害などの副作用

表1 性・年齢別症例数

年 齢	男 性	女 性
～ 19	4	5
20 ～ 29	25	25
30 ～ 39	35	16
40 ～ 49	22	10
50 ～ 59	39	11
60 ～ 69	20	10
70 ～ 79	12	9
80 ～ 89	2	0
90 ～	1	0
	160	86

表2 治療開始薬剤の組み合わせと使用症例数

使用薬剤の組み合わせ	症 例 数
RFP INH SM	147
RFP INH SM EB	39
RFP INH EB	13
RFP INH	10
RFP INH KM EB	5
RFP INH SM PAS	5
RFP INH KM	3
RFP INH 他	3
RFP, INH 非併用例	21

用や、耐性検査の結果で薬剤が変更され、その後、この2剤が併用されており、最終的に233例94.7%にRFP・INHの併用が行われている。

薬剤の投与量、投与方法については、体格や栄養が著しく不良でなければ、経口薬剤の場合、RFP 0.45g分1朝食前、INH 0.3g分3食後、EB 1.0g分2朝夕食後、PAS 10.0g分3食後、TH 0.3g分3食後、PZA 1.5g分2食後として2～3剤を併用して連日使用し、注射用薬剤としてSMは1.0gを治療開始後1カ月間は連日、その後週2回とし、KMの場合は1.0gを週3回継続して筋肉内投与することを原則とした。

薬剤使用開始後に異常な自覚的および他覚的症候・所見の出現、検査値の異常を示すなどの変化が認められた場合、その時点での結核性病変の病状、異常症候・所見の発生時期、持続期間、対処後の変化などを検討し、薬剤起因性の副作用を推定した。このうち、今回は臨床検査上の異常に限定して報告することとした。なお対象例の臨床検査は白血球分画を除き、ほぼ週1回の割合で行っている。

各検査項目の異常値として、トランスアミナーゼ(GOTまたはGPT) 50 mIU/ml以上(正常値: GOT 11～35, GPT 14～30), LDH 500 mIU/ml以上(正常値: 220～440), ALP 290 mIU/ml以上(正常値: 80～250), γ -GTP 90 mIU/ml以上(正常値 4～62), T. Bili. 2 mg/dl以上(正常値 0.3～1.20), 好酸球比6%以上(厳密には10%以上を異常高値とした), 白血球数 10,000/mm³以上または3,000/mm³以下(正常値 3,500～9,000), 尿素窒素(BUN) 20 mg/dl以上(正常値: 8～19), クレアチニン 1.5 mg/dl以上(正常値: 0.8～1.3), 尿酸 8.0 mg/dl以上(正常値 2.6～7.8)を設定して判断した。

肝障害例を解析するにあたっては、「薬物と肝」研究会の薬剤起因性肝障害の判定基準案¹⁾をも参照した。なお、ここでは同基準を改変し、第1項の異常値の出現期間を限定せず、また第2項の各種症状のうち、1つ以上

が認められれば陽性とした。また第3項の血液一般検査の異常所見に関しては、種々の薬剤による肝障害発症例の数%に白血球減少が出現することが知られているので²⁾、3,000/mm³以下を所見の一つとして取り上げた。なお、リンパ球培養試験等の薬物感受性試験を行った症例は少ないので、この第4項を省略した。

すなわち判定項目を、1) 抗結核療法開始後に初めてトランスアミナーゼ50 mIU/ml以上を呈している、2) 発熱、皮疹、皮膚掻痒感、黄疸 (T. Bili. 2 mg/dl以上) のいずれかの出現、3) 使用前と比較し、好酸球比6%以上への増加、白血球数10,000以上、白血球数3,000以下などの所見がある、4) 再投与で肝障害が発生する、とした。

これに基づき薬剤性肝障害の暫定診断基準を、1) を含み、2)~4) のいずれかが認められるものとし、本報告ではこの改変診断基準にそって検討した。ただし通常は多剤併用療法を行うので、各症例における肝障害と好酸球増多その他の異常が単一の薬剤によるものか、特定の薬剤の組み合わせによるものか、あるいは別種の薬剤によるものかの判断は困難であるが、RFPとINHとの併用療法ではそれぞれ単独で用いるよりも高率に肝障害を発生することが知られているので、ここでは薬剤併用状態における肝障害の発症例を対象として検討することとした。

結 果

I. 血液・生化学的検査の異常

1) 血清酵素・ビリルビン値の異常

全経過中に GOT, GPT のいずれか一方または両方が 50 mIU/ml 以上を示したのは、男性 48 例、女性 18 例の計 66 例であるが、治療開始後に上昇を示した例は 55 例で、246 例中の 22.4% であった。全経過を通じて ALP 22 例、 γ -GTP 10 例、LDH 9 例に異常高値が認められているが、入院時からの異常例を除くとそれぞれ 11 例、4 例、6 例となる (表 3)。さらに GOT・GPT の上昇と同じ時期の異常例、悪性腫瘍併発例を除くと、5 例 (2.0%) の ALP 単独上昇例が認められるのみであった。 γ -GTP、LDH が単独で上昇している例は認められなかった。治療開始後に T. Bili. が上昇した例は男性 5 例女性 2 例計 7 例で、いずれもトランスアミナーゼの上昇を伴っていた。肝機能検査値については後に II および III として別項目を設けて詳述する。

2) 血液一般検査の異常

全経過中に好酸球比 6% 以上を呈した例は 105 例あり、約半数を占めているが、10% 以上の異常高値例は 47 例であった。さらに治療開始前から 10% 以上を示していた例を除外すると 40 例、全症例の 16.3% において治療開始後に好酸球比の異常高値が認められた。また白血球

表 3 全経過中に異常値を示した検査項目と症例数

検 査 項 目	症例数
GOT・GPT (50mIU/ml 以上)	66 (55)
ALP (290mIU/ml 以上)	22 (11)
γ -GTP (90 mIU/ml 以上)	10 (4)
LDH (500 mIU/ml 以上)	9 (6)
T. Bili. (2.0 mg/dl 以上)	7 (7)
好酸球比 (10% 以上)	47 (40)
白血球増多 (10,000/mm ³ 以上)	21 (11)
白血球減少 (3,000/mm ³ 以下)	10 (10)
BUN・Creatinine (BUN 20mg/dl, Creat. 1.5mg/dl 以上)	10 (8)
尿酸 (8.0 mg/dl 以上)	12 (11)

症例数の () 内には治療開始後に異常値を呈した例数を示した。

数 10,000 以上の増多は、全経過中で 21 例に認められており、このうち治療開始後に白血球増多を示したのは 11 例、4.5% であった。白血球数 3,000 以下の減少は 10 例、4.1% に認められ、これはいずれも薬剤使用開始後に減少したものである (表 3)。

3) 腎機能・尿酸値の異常

BUN、クレアチニンのいずれかまたは両者が高値を示した例で、腎結核、明らかな消化管出血などを除外すると、10 例が高値を示しており、うち治療開始後に上昇したものは 246 例中 8 例、3.3% であった。なお、腎機能障害を比較的惹起しやすいと考えられる SM の使用例が 207 例、KM の使用例が 10 例で、腎障害 8 例中 7 例で SM か KM のいずれかが用いられていた。また尿酸値の上昇を 12 例に認めているが、治療開始後に上昇した例は 11 例、4.5% であった。計 246 例のうち PZA を使用した 2 例中 2 例に、EB を使用した 69 例中 3 例に尿酸値の上昇を認めた (表 3)。

II. 基礎疾患、併発疾患のない症例におけるトランスアミナーゼ値の異常

ここでは、前項で示した各種検査値の異常のうち、症例数の多いトランスアミナーゼ高値例に限って検討を行った。その発生率を検討するにあたり、血清酵素値の変動を来しうる基礎疾患や併発疾患、すなわち糖尿病、既存の肝疾患、悪性腫瘍の合併例や、粟粒結核、あるいは結核既治療例等を除外した。その結果母集団は、男性 112 例、女性 66 例となり、この集団におけるトランスアミナーゼ高値例は男性 24 例 (21.4%)、女性 9 例 (13.6%) で、上昇程度による性・年齢別発生頻度は表 4 のようである。このように、比較的純粋に薬剤による肝障害を発生したと考えられるのは、男女計 178 例中 33 例 (18.5%) であった。

これら 33 例における使用薬剤の組み合わせをみると、

表4 トランスアミナーゼ上昇の程度と性・年齢別症例数

男性 24 例			年 齢	女性 9 例		
GOT・GPT (mIU/ml)				GOT・GPT (mIU/ml)		
50~99	100~199	200~		50~99	100~199	200~
0	0	0	~ 19	0	0	0
3 (3)	1 (1)	0	20 ~ 29	0	1 (1)	2 (0)
6 (6)	2 (1)	0	30 ~ 39	0	1 (1)	0
3 (1)	2 (1)	0	40 ~ 49	0	0	0
3 (2)	0	0	50 ~ 59	2 (1)	0	0
1 (1)	0	0	60 ~ 69	0	1 (1)	1 (0)
2 (1)	1 (0)	0	70 ~	0	0	1 (1)

基礎疾患・併発疾患のない症例（男性112例，女性66例）におけるトランスアミナーゼの上昇程度別に症例数を示した。

() 内は薬剤性肝障害の改変診断基準の適合例数である。

RFP・INH・SM 23例，RFP・INH・SM・EB 4例，RFP・INHにEB併用2例，KM併用1例，PAS併用1例とRFP・INHの併用例が31例であり，大多数を占めていた。またSM・INH・EB併用1例，SM・INH・PAS併用1例でトランスアミナーゼ値の上昇を認めているが，最高値はいずれも200以下であった。また今回検索した範囲内ではTHやPZA使用例でのトランスアミナーゼ高値例は認められなかった。

また，肝障害におけるGOT・GPTの最高値に達するまでの期間を検討した。経過中に薬剤を変更した例もあるが，RFP・INHの併用例では，この両者が併用され始めた時点からの期間を取り上げた（表5）。ここで示されるように，33例中8例（24.2%）は3週間目に最高値に達しており，33例中22例（66.7%）は4週間以内に最高値を示していた。

表5 基礎疾患・併発疾患のない症例におけるトランスアミナーゼ最高値到達までの期間

投薬期間（週単位）	男性	女性	計
1	3	1	4
2	3	3	6
3	8	0	8
4	3	1	4
5	1	0	1
6	0	1	1
7	2	0	2
11	1	0	1
17	0	2	2
18	1	0	1
20	1	0	1
24	1	1	2
	24	9	33

トランスアミナーゼ最高値のGOTとGPTの優位性について検討したが，GOT優位のもの11例，GPT優位のもの22例で，GPT優位例が66.7%を占めていた。

また上記33例について，前述の薬剤性肝障害の改変診断基準と対比させて検討した。判定項目2)のうち発熱が男女各3例，皮疹が男性3例，女性1例，黄疸が女性1例に認められ，3)のうち好酸球比6%以上への増加を認めたのが男性24例中12例，女性9例中2例で，また10%以上の好酸球増多を認めたのは男性6例のみであった。白血球増多は男女各2例，白血球減少は各1例に認められた。すなわち薬剤性肝障害の改変診断基準適合例は，男性は24例中17例（70.8%），女性は9例中5例（55.6%）となり，これを性別，肝障害の程度別にし，表4の症例数の後方の()内に示した。

以上をまとめると，基礎疾患・併発疾患の無い例での肝障害の発生は男性に多いが，障害程度の強い例は女性に多い傾向が認められた。また一部改変した診断基準との対比では，男性例でその基準を満たす例が多かった。なお最高値到達までの期間は4週間以内の例が約70%を占めていた。

Ⅲ. トランスアミナーゼ異常高値例の検討

基礎疾患，併発疾患の有無にかかわらず，全症例を対象とし，入院治療期間中に比較的重症な肝障害を示した例を検討した。治療の継続，中止を判断する一つの基準としてトランスアミナーゼ値200 mIU/mlを設定し，これ以上を示した例を異常高値例として取り上げた（表6）。なお，この中には表4で取り上げた女性4例が含まれている。総数は14例，男女いずれも7例ずつで，男性160例中の4.4%，女性86例中の8.1%であり，いずれもRFP・INHを主軸とした化学療法施行例である。計14例中，男性3例女性2例が再治療例で，8例に何らかの基礎疾患・併発疾患が存在していた。また男性1

表6 トランスアミナーゼ200 mIU/ml以上の全症例

症例	年齢	性	治療歴	基礎併発疾患	薬剤性障害判定項目
1	29	F	有	肝障害	
2	47	F	有		発熱・再増悪
3	54	M	有	肝障害	黄疸
4	78	F			黄疸
5	51	M		肝障害	好酸球11%
6	24	M		肝障害・てんかん	発熱・黄疸
7	60	F			
8	57	M	有		発熱・好酸球40%
9	22	F			
10	24	F			
11	33	M		肝障害・糖尿病	発熱・黄疸・白血球増多 再増悪
12	33	F		ベーチェット病	
13	64	M		糖尿病	
14	71	M	有	肺癌・ALP 高値	黄疸

表7 トランスアミナーゼ異常高値例の最高値到達までの期間

投薬期間(週単位)	男性	女性	計
1	1	2	3
2	3	3	6
3	2	0	2
4	0	1	1
14	1	0	1
17	0	1	1
	7	7	14

例の死亡例(症例14)については後述する。最高値に達するまでの期間を見ると、14例中11例78.6%が3週間以内に最高値に達していた(表7)。

またトランスアミナーゼ高値の遷延性については、最高値出現時期から8週間以内に正常値に復した例が14例中10例(71.4%)で、1例のみが3カ月以上にわたって高値を示した。

トランスアミナーゼ異常高値例のうち、薬剤性肝障害の改変診断基準に合致する例は、表6の薬剤性障害判定項目の欄に異常所見を記載して示した。すなわち男性7例中6例(85.7%)が基準を満たしているのに対し、女性では7例中2例(28.6%)のみが基準を満たしており、男性に比し女性では極めて少数であった。GOT・GPTの最高値の優位性を検討したが、GOT優位6例、GPT優位8例と著差は認められていない。

すなわち、トランスアミナーゼ値200 mIU/ml以上を示す例は女性に多いが、改変診断基準を満足する例は

女性では少なく、わずか1/4の症例が基準を満たすのみであった。なお、最高値に到達するまでの期間は3週間以内の例が約80%を占めていた。

IV. 薬剤性肝障害による死亡例について

次に、不幸な転機をとった症例について略述する。

症例：71歳、男性。

既往歴：33時に肺浸潤(治療内容不明)、アルコール多飲歴あり。

現病歴：数年来食欲の低下、体重減少傾向を認めていたが、特記すべき自覚症は認めていない。昭和58年5月上旬から疲労感が非常に強くなったため近医を受診、呼吸器症状は認められなかったが、胸部X線上の異常と検痰Gaffky 3号で、昭和58年5月30日、当院紹介入院となった。

入院時現症：身長160 cm、体重40 kg、体格栄養不良、血圧118/70、脈拍96/分整、体温37°C、胸腹部に理学的異常を認めない。両側ソ径部に小指頭大のリンパ節を触知した。神経学的な異常は認められていない。

入院時検査所見：Hb 7.9 g/dl, WBC 5,700/mm³, Plat. 15.7×10⁴/mm³, GOT 18 mIU, GPT 18 mIU, LDH 261 mIU, γ-GTP 44 mIU, ALP 308 mIU, ChE 116 mIU, T. Bili. 0.42 mg/dl, D. Bili. 0.5 mg/dl, T. P. 6.4 g/dl, alb 2.37 g/dl, γ-gl 2.07 g/dl, BUN 20.4 mg/dl, Creat. 1.3 mg/dl, uric acid 5.0 mg/dl, Na 135 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 97 mEq/l, ESR 124 mm/lh, CRP 6 (+), CEA 27.1 ng/dl, stool occult 3 (+)

入院後経過：入院時の胸部X線で左上区空洞性病変とともに右上葉の腫瘤状陰影を認めたがGaffky陽性

であり、入院時から RFP・INH・SM で治療を開始した。同時に頻回の喀痰細胞診を行い、class V の結果も得ている。鉄欠乏性貧血があったが、消化管出血も否定できておらず、全身状態改善の目的も兼ねて計 8 単位の保存血輸血を行った。入院 10 日目頃から食欲の低下、運動量の減少、体重減少等が認められるようになり、さらに 6 月 17 日になり黄疸の出現を認め、血沈 1 時間値 124 mm から 6 mm への著明な改善、血小板 2.4 万、GOT 443, GPT 84, LDH 1347, T. Bili. 9.74, D. Bili. 6.99 等の異常を認め、肝障害と DIC の合併が疑われた。また 37~39°C 代の発熱も認めた。薬剤起因性の肝障害が疑われたため抗結核剤の投与を中止し、肝庇護剤の使用、DIC に対する加療を行った。その後も肝障害は増悪、経口摂取不能となり、見当識障害も出現したため、ステロイド等を含めた各種加療を行ったが、7 月 15 日に永眠した。

剖検所見：肺では右上葉に poorly differentiated adenocarcinoma を認め、右肺門リンパ節の結核性病変、左肺尖部の空洞を伴う結核性病変を認めた。肝には著明なびまん性肝内胆汁うっ滞を認め、弾性軟で腫脹し 1,480 g であった。肝の顕微鏡的検索で、小葉中心部を主体として、肝細胞、細胆管内に著しい胆汁沈着を認めた。また核および核小体の腫大を伴う肝細胞のびまん性腫脹、胆栓を伴う細胆管の増生、門脈領域のわずかな拡大、肝細胞索の消失があり、肝細胞は敷石状配列を呈していた。しかしクッパー細胞の増生や著明な線維化は認められておらず、薬剤性肝障害と診断された。また胃潰瘍、急性尿細管壊死や動脈硬化性腎硬化症も認められた。

考 案

標準化学療法と称される RFP・INH を主軸とした強力化学療法が導入されて以来、肺結核症の治療期間は著しく短縮されているが、それでも通常は数カ月にわたる治療が必要である。したがってその治療期間中は原疾患の病態の監視は当然のことながら、薬剤による副作用にも十分な配慮を行う必要がある。

薬剤の副作用には、自覚的徴候として把握できるものと、検査所見として数値で判断するべきものがある。今回は血液、血清学的検査で客観的にとらえられるものに限って検討を加えた。

なお、当科入院加療症例の男女比は 2:1 であるが、年齢分布は本邦の全国集計と多少異なり、比較的年齢の若い例が多い(表 1)。したがってこれが各種副作用の発生率等に影響を与えている可能性は否定できない。またわれわれの施設は教育機関という関係もあり、病態把握のための臨床検査がほぼ週 1 回程度行われたため、検査値の詳細な動きを観察していることになり、結果的に副作用の発生を容易に捕え得た可能性もあろう。

多用される抗結核剤のうち RFP は極めて多彩な副作用を持っており、伊藤ら³⁾は RFP を連日使用した 348 例中、胃腸症状 10%、トランスアミナーゼ上昇 7.8%、発疹 3.1%、白血球減少 1.4% を認めたとし、RFP 使用全 418 例中 96 例 23% に何らかの副作用があったとしている。また Girling ら⁴⁾は皮膚症状が 5% 以下、肝障害が 1% 以下、その他消化器症状などがあるとし、特に間歇的使用で、flu 症状、ショック、溶血性貧血、腎障害が起ることを報告している。鈴山ら⁵⁾は、RFP・INH・EB・SM の併用療法 146 例中 26 例が副作用で脱落したと報告している。また INH の副作用として、発疹 2%、発熱 1.2%、黄疸 0.6%、末梢神経炎 0.2% などが知られている⁶⁾。他の汎用薬剤のうち、SM の第 8 脳神経症状、EB の視神経症状などは周知の副作用である。

当科症例で使用した治療薬剤は、RFP・INH・SM の 3 剤併用 147 例を初め、RFP・INH を主軸とした 2~4 剤使用例が 233 例 94.7% と対象患者の大部分で RFP・INH が使用されており、本報告の副作用は、この 2 剤と密接な関係のあることが推測される。

ここではトランスアミナーゼ 50 mIU 以上を異常値としたが、実際には正常範囲内に留まりながらも経時的に数値の上昇を認めている例もあり、厳密にとらえるならば、その異常例はさらに増加することになる。すなわち従来の見解⁷⁾に比し、たとえ一過性であるにせよ、かなり高率に肝臓に負担を与えていることが推察される。肝障害については後に詳しく論じることとする。

さて、血液一般検査の異常を、薬剤性肝障害の判定基準との関連も含めて検討し、好酸球比 10% 以上の例が全症例の 16.3% であったが、山崎ら⁸⁾は、RFP の併用例 218 例中 11 例 5.0%、また前川ら⁹⁾は 30% 以上の例に認められたとしており、報告により一定していない。今回報告した頻度は比較的高いほうに属しているが、これも当科症例では、臨床検査の施行回数比較的多いことと関係している可能性がある。多くの場合は 3 カ月以内に正常化し、その意義は明確でない⁹⁾とされるが、われわれは好酸球増多とともに気道過敏性の亢進を認めた 1 例を経験しており、好酸球増多が何らかの潜在性病変を起こしうる可能性のあることも考慮しておく必要がある。

白血球総数に関しては、10 例は治療開始前から増多を示しており、これらは結核性病変そのものを反映している例、併発感染を伴っている例、あるいは元来正常値を逸脱している例などもありうるわけで、増多の原因の解析は容易ではない。このためあろうが、薬剤性肝障害の診断基準¹⁾に取り上げられているほどであるが、抗結核薬使用時の白血球増多について言及している報告は少ない。しかし、われわれの経験例のうち 11 例 (4.5

%)は明らかに治療開始後に白血球増多を認めており、X線写真、炎症反応等からみて原疾患の増悪、併発感染の発症を除外できる例であり、薬剤の影響が相当に推定されるものである。白血球減少はRFP、INH、EBすべての副作用として知られているが、今回の検討では10例(4.1%)に認められた。いずれも薬剤使用開始後に低下した例で、赤血球・血小板との関係からみて白血球の単独の低下であり、また白血球分画は使用前と変動のない例が大部分で、ウイルス感染等の併発感染の影響は極めて少ないものと判断している。また血小板数の減少を認めた例もあるが、正常値にかなりの幅があって判断が容易でなく、今回は取り上げなかった。

BUN・クレアチニンが異常値を示した例のうち、治療開始後に増加したのは8例であるが、腎機能のみの異常を呈した例は無く、いずれも肝障害、好酸球増多など他の異常を伴っていた。またアミノ配糖体の中ではSM、KMの腎障害性は比較的弱いとされており¹⁰⁾、上記8例の腎障害は他の要因によるものの可能性もあろう。また本邦でもRFPの間歇投与により急性腎不全を起こしたとの報告もあり¹¹⁾¹²⁾、RFP抗体の関与が示唆されているが、いずれにせよRFPの再投与時には注意が必要である。

PZA使用例で90%¹³⁾、EB使用例で50%¹⁴⁾に高尿酸血症を起こすとの報告があるが、他の薬剤による発生の報告は少ない。われわれの経験では、治療開始後に尿酸高値を示したのは11例で、PZAを使用した2例中2例100%であるのに比し、EB使用69例ではわずか3例(3.6%)に尿酸値の上昇を認めたのみである。本邦ではEBの尿酸値上昇に関する報告は多くはなく、人種差等があることも考慮しておくべきであろう。11例中5例はRFP・INH・SMの併用で治療されており、単一の薬剤との結びつきを明らかにすることはできていない。また尿酸値が単独で高値を示したのはわずか2例で、他の9例は肝障害、白血球増多、好酸球増多等何らかの他の検査上の異常を伴っており、尿酸値の上昇も全身性の反応の一つである可能性もあろう。

以上のように、文献上でもまた今回の調査でも臨床検査上では、トランスアミナーゼ高値を主体とした肝障害が最も重要と考えられる。肝障害を論じる場合には、肝疾患として頻度の高いウイルス感染を考慮しておくべきであるが、当科症例では入院時にHB抗原、HB抗体を全例で検索し、いずれも抗原陰性であることが確認されており、肝機能検査で異常を認めた場合には再検され、またHA抗体の検索を行った例もあり、B型およびA型肝炎はいずれも否定されている。しかし非A非B肝炎に関しては、入院前の既感染の可能性、潜伏期間の問題等もあり、ウイルス感染による肝障害の発症を否定することは現状では不可能といえる。また全身性結核性疾

患、悪性腫瘍、糖尿病等の代謝性疾患などを有する例、あるいは何らかの薬剤を使用している例などでは、肝機能検査値に異常があっても、抗結核薬によるものと判断するのは極めて困難と思われる、できるだけこれらの症例を除外した集団での肝障害の出現頻度を検討したが、これのみでは実際的とは思われず、全症例における肝障害発生率をも検討したわけである。

一般に薬剤性肝障害では性差はないとされているが、今回の肝障害例の検討では基礎疾患・併発疾患の無い例での発生率は男性で高いが、障害程度の強いのは女性例という結果を得ている。薬剤性の慢性肝障害例や重症例、特に死亡例は女性で多いとされており²⁾、この点はRFP・INHを主軸とする抗結核療法でも同様の傾向が認められた。一部改変した診断基準との対比では、特にトランスアミナーゼ200 mIU以上の異常高値を示す女性例で基準を満足しない例が多く、男女差を認めており、男女間で肝障害の発生機序に差のあることが推測されるが、対象例数が少ないので今後症例の集積を待ってさらに検討したい。

一般に、薬剤性肝障害は使用開始後8週間以内に発症することが多いとされており²⁾、われわれの症例でもほぼ同様の傾向を示していた。しかし長期加療中に出現する肝障害は、前述したようなウイルス肝炎の罹患、特に抗原・抗体の検索の困難な非A非B肝炎との鑑別には注意を要する。トランスアミナーゼ異常高値例では最高値に達するまでの時間は比較的短期間であり、この点からすれば、肝障害の程度の強いものは早期に発見可能ということも言えよう。

肝障害の予後に関しては、8週間以内に正常値に復したものが70%であり、沓掛らの報告¹⁵⁾と同様、決して悪いものではないが、その後の再開、使用量の漸増で、症例2と症例11で再増悪しており、薬剤の変更を余儀なくされた。

RFP単独の肝障害発生頻度はまれと推定され、INH単独でも0.3~1.1%¹⁶⁾と推定されており、特にINHによる肝障害の発生は本邦では少ないとされている。日本人の薬剤代謝機序として、アセチル化機構の迅速型が多いということと関連付けて後者の事実が説明されることが多かったが、最近ではINHによる肝障害の発生とアセチル化速度とは関係無いとする報告もある¹⁷⁾。しかしRFP・INHの併用で肝障害の発生率が高まるのは周知の事実であり、その機序については従来からRFPによりミトコンドリアの薬剤代謝酵素が誘導・賦活化され、肝障害性のあるINHの代謝産物が増加するものと考えられているわけである¹⁸⁾。しかしRFPの代謝機構は極めて複雑であることが判明してきており¹⁹⁾、また薬剤性肝障害時に高率に認められる胆汁うっ滞にリンホカインが関与していることも指摘され²⁰⁾、さらに最近

では、RFP・INHによって障害された結核菌の菌体成分が肝障害の発生に影響していると推定している報告²¹⁾もある。またわれわれの検討では男女間で発生機序に差があるようにも思われ、RFP・INHを主軸とした併用療法における肝障害の発生原因は単純ではないようである。

しかし、いずれにしろ現在の標準化学療法の導入で結核の治癒率が格段にたかまったことは事実であり、その併用療法による副作用の発現も、早期にとらえて対処すれば特に問題なく効率の良い治療ができるわけである。

われわれは、薬剤性肝障害による死亡例を経験したが、本症例は肺癌合併例であり、当初は悪性腫瘍そのものと肝障害との関係も考慮する必要のあった症例である。もちろん薬剤性肝障害を疑って薬剤は中止したが、その障害は増悪し、最終的に死に至っている。入院時の状態を解析すると、るいそう、非常に強い貧血、ALP高値、 γ -グロブリン高値があったことに注目すべきものと思われる。剖検で著明な肝臓の線維化は無いことが判明しているが、以前には相当の飲酒歴があったようであり、入院時の検査結果からは薬剤性変化が加わる前に何らかの潜在性肝障害があったことも否定はできない。また最近では、アルコール摂取とRFP・INHの肝障害との間には明らかな関係はないとする報告もあるが²²⁾、本例の経験からすれば、やはりアルコール多飲は薬剤性肝障害の発生に何らかの影響を及ぼしうものと思われ、このような症例で治療を行う場合は十分な注意が必要であろう。本例では入院時検査等から判断して、薬剤も少量から開始し、頻回の肝機能検査を行っておくべきであったものと思われる。また評価は分かれるが、ステロイド剤の併用²³⁾を早期から行うべきであったとも考えている。

薬剤性肝障害が疑われた場合は早期に原因薬剤を確定して中止するべきであるが、RFP・INHによるものは経過を観察するうちに自然に軽快する例が少なくない。しかし安易に過ぎれば異常の発見が遅れることもありうるので、治療開始早期には検査所見、全身状態に十分注意を払っていく必要がある。

結 語

当科で入院加療した男性160例、女性86例、計246例の結核症例（一部非定型抗酸菌症例を含む）におけるRFP・INHの併用を主体とした抗結核療法の副作用について検討し、次の結果を得た。

1) トランスアミナーゼ50 mIU/ml以上の例が55例22.4%と肝障害を示す例が最も多く、つづいて好酸球比10%以上の例が40例16.3%、白血球増加11例4.5%、尿酸値上昇11例4.5%、白血球減少10例4.1%、BUN・クレアチニン増加8例3.3%の順に副作用

の発生を認めた。またALP単独上昇例5例2.0%のほか、トランスアミナーゼ値上昇に伴い γ -GTP、LDH、ALPの上昇を認めた例がある。

2) 純粋な薬剤性肝障害を発生したと考えられるのは、男性112例中24例21.4%、女性66例中9例13.6%で、2/3の症例は4週間以内に最高値を示した。また男性例の70.8%、女性例の55.6%が薬剤性肝機能障害の判定基準（一部改変）を満足していた。

3) 246例中トランスアミナーゼ200 mIU/ml以上を示した例は男女いずれも7例で、男性例の4.4%、女性例の8.1%であった。計14例中11例78.6%は3週間以内に最高値に達していた。また男性例中6例85.7%が薬剤性肝障害の診断基準を満たしているのに対し、女性例で基準を満たしているのは2例28.6%のみであった。

4) 治療開始早期に肝障害を惹起し、早々の中止にもかかわらず増悪し、DICを併発して死亡した男性例について報告した。

文 献

- 1) 薬剤性肝障害の判定基準案、薬物と肝（第3回薬物と肝研究会記録）、杜陵印刷、東京、p.96、1978。
- 2) 北見啓之他：薬剤性肝障害の臨床、肝胆膵、3：25、1981。
- 3) 伊藤文雄他：肺結核のrifampicin治療に関する臨床的研究—再治療例に対する長期投与の臨床成績—、日胸、33：703、1974。
- 4) Girling, D. J. and Hitze, K. L. : Adverse reactions to rifampicin, Bull WHO, 57 : 45, 1979.
- 5) 鈴山洋司他：未治療肺結核患者に対するRFP・EB・INH9カ月に早期にSMを加えた組合わせの治療成績、結核、59：277、1984。
- 6) Pitts, F. W. : Tuberculosis : prevention and therapy, In, Current Concepts of Infectious Diseases. (Hook, E. W. et al. ed) John Wiley & Sons, Inc., New York, p.181, 1977.
- 7) 治療委員会報告：肝、腎障害時の抗結核薬の使用についての見解、結核、61：53、1986。
- 8) 山崎正保他：Rifampicinの耐性と副作用に関する臨床的研究—Rifampicin 450 mg/日毎日法について—日胸、32：189、1973。
- 9) 前川暢夫他：未治療肺結核に対する強化化学療法に関する研究—SM・INH・RFP併用術式とSM・INH・EB併用術式との比較検討—、結核、52：299、1977。
- 10) 齊藤 篤：Amino配糖体系薬剤、6. 副作用、臨床医、7：82、1981。

- 11) 土肥和紘他 : Rifampicin によると考えられる急性尿細管壊死の1例, 内科, 39 : 530, 1977.
- 12) 飯田博行他 : Rifampicin 再投与による溶血を伴った急性腎不全の1例, 日内会誌, 70 : 55, 1981.
- 13) 石黒早苗 : PZA による関節痛と高尿酸血症, 結核, 57 : 483, 1982.
- 14) Postlethwaite, A. E. et al. : Hyperuricemia due to ethambutol, N Eng J Med, 286 : 761, 1972.
- 15) 沓掛文子他 : RFP による肝障害, 結核, 57 : 257, 1982.
- 16) Taylor, W. C. et al. : Should young adults with a positive tuberculin test take isoniazid? Ann Int Med, 94 : 808, 1981.
- 17) Gurumurthy, P. et al. : Lack of relationship between hepatic toxicity and acetylator phenotype in three thousand South Indian patients during treatment with isoniazid for tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 129 : 58, 1984.
- 18) Pessayre, D. et al. : Isoniazid-rifampin fluminant hepatitis, A possible consequence of the enhancement of isoniazid hepatotoxicity by enzyme induction, Gastroenterol, 72 : 284, 1977.
- 19) 中川英雄 : Rifampicin の人体内代謝 (第二報), Rifampicin 代謝の初期変化, glucuronidation 及び胃液内酵素的変化, 結核, 62 : 527, 1987.
- 20) 溝口靖紘他 : 薬物アレルギー性胆汁うっ滞患者の血清中に認められた催胆汁うっ滞因子について, 肝臓, 22 : 38, 1981.
- 21) Tsagaropoulou-Stinga, H. et al. : Hepatotoxic reactions in children with severe tuberculosis treated with isoniazid-rifampin, Pediatr Infect Dis, 4 : 270, 1985.
- 22) Gross, F. S. et al. : Rifampin-isoniazid therapy of alcoholic and nonalcoholic tuberculous patients in a U. S. Public Health Service Cooperative Therapy Trial, Am Rev Respir Dis, 122 : 349, 1980.
- 23) 北見啓之他 : 薬物療法の実際, 薬物性肝障害, 診断と治療, 76 : 63, 1988.