

原 著

結核化学療法中に発生した肝機能障害例の検討

安田 和雅・佐藤 篤彦
千田 金吾・志知 泉

浜松医科大学第2内科

岸本 肇・和田 龍藏

国立療養所天竜病院内科

立田 良広・本田 淳郎

静岡県立総合病院呼吸器科

山崎 晃

藤枝市立志太総合病院呼吸器科

受付 平成元年10月30日

PULMONARY TUBERCULOSIS WITH CHEMOTHERAPY
RELATED LIVER DYSFUNCTION

Kazumasa YASUDA*, Atsuhiko SATO, Kingo CHIDA,
Izumi SHICHI, Hajime KISHIMOTO, Ryuzo WADA,
Yoshihiro TATSUTA, Atsuro HONDA
and Akira YAMAZAKI

(Received for publication October 30, 1989)

A retrospective study of the hepatotoxicity of antituberculous drugs was undertaken to establish preventive measures for elevated transaminases by analyzing its clinical courses. Four hundred and forty six patients with normal liver function on admission were enrolled in this study. More than 50% of total 113 cases who showed abnormalities of transaminases were aggravated up to 4th week after administration of drugs, and 80% up to 8th week. The initial values of elevated transaminases did not relate to recovery rate, and could tolerate the additional administration of drugs. However, cases with higher peak values and exacerbation in transaminases showed a tendency of delayed normalization.

These results indicate that the chronological observation of transaminases is useful to determine whether or not the antituberculous drugs should be discontinued when hepatic

* From the Second Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, 3600 Handa-cho, Hamamatsu, Shizuoka 431-31 Japan.

dysfunction occurs. Moreover, they suggest that patients with severe pulmonary tuberculosis may continue chemotherapy with the same regimen under careful observation of liver function even when their transaminase values exceed 100.

Key words : Chemotherapy for pulmonary tuberculosis, Liver dysfunction, INH, RFP

キーワード : 結核化学療法, 肝機能障害, INH, RFP

緒言

抗結核薬投与中に肝機能異常が出現することは日常診療においてしばしば経験される。この場合、肝機能の面からは可及的速やかに投与薬剤の中止が望ましいが、結核の初回治療時のRFPを中心とした短期化学療法が普遍化してきた現今において、治療中の薬剤投与中止は、結核の病勢に応じて必要最小限に止めなければならない。肝機能異常の出現という問題に直面した時に、結核治療を継続か中断かという決定のための指標が必要となってくる。

今回、肝機能異常を呈した症例において抗結核薬治療内容と肝機能異常の出現時期、程度ならびに抗結核薬治療の変更と肝機能の回復状況につき検討し、若干の考察を加えたので報告する。

対象と方法

対象は、昭和58~61年の4年間に、国立療養所天竜病院、静岡県立総合病院、藤枝市立志太総合病院へ喀痰中に結核菌を認めて(塗抹あるいは培養)入院した患者のうち、入院時肝機能検査が正常の446例(男287例、女159例)である。平均年齢は60.5±17.5歳。調査方法は、肝機能の指標としてGOT、GPTを用い、いずれか一方が正常値上限(GOT>40 KU, GPT>35 KU)を超えた時に異常値としてretrospectiveに経過を調べた。

結果

1) 肝機能異常発生率

肝機能異常は男性84/287例(29.3%)、女性29/159例(18.2%)の計113例(25.3%)に認められ、これまでの報告(18~25%)⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾に比べてやや高い。肝機能障害の発生率を性、年代別にみると(図1)、男性では30代の12/25例(48%)が最高で、女性では60代の9/30(30%)であり、40歳未満の若年男子において高い発生率21/45例(46.7%)を示す傾向を認めた。

抗結核薬の組合せ別では、SHR(SM, INH, RFP)ならびにEHR(EB, INH, RFP)おのおのの発生率

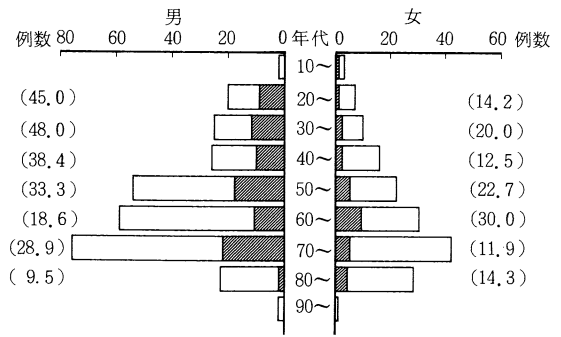


図1 肝機能障害発生率

■ 肝機能障害 有 (%)
□ 肝機能障害 無

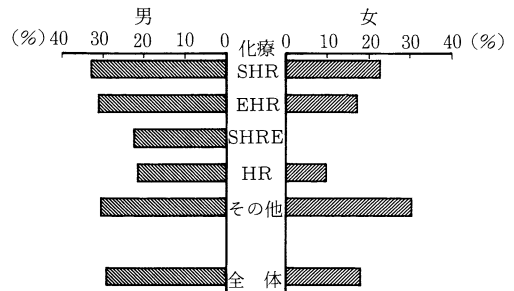


図2 化学療法別にみた肝機能障害発生率

は29.6% (男37/111例, 33%, 女13/58例, 22%), 23.9% (男18/57例, 32%, 女10/60例, 17%)で、SHRE,あるいはHR2剤においてもほぼ同様の程度(11~22%)であった(図2)。これは、抗結核薬の肝機能に与える影響はINH, RFPが主体であるというこれまでの報告⁷⁾¹¹⁾¹²⁾と同様の結果であった。

2) 肝機能異常発現時期

肝機能異常の発現を早期に把握することは、薬剤の取捨選択ならびに疾病に対する治療継続の判定に重要である。このためGOTもしくはGPTの経過中の最高値が正常上限の2倍までの群(a群, 63例), 2~3倍までの群(b群, 16例), 3倍以上の群(c群, 34例)の3群

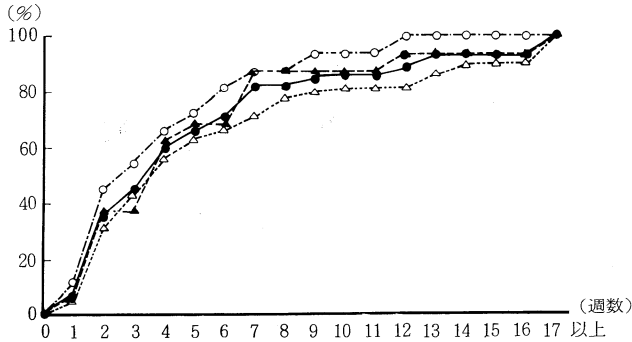


図3 肝機能障害発現時期

- △…; GOTあるいはGPTの最高値が正常上限の2倍までの群 (a; n = 63)
- ▲…; GOTあるいはGPTの最高値が正常上限の2倍～3倍までの群 (b; n = 16)
- …; GOTあるいはGPTの最高値が正常上限の3倍以上の群 (c; n = 34)
- ; 全体

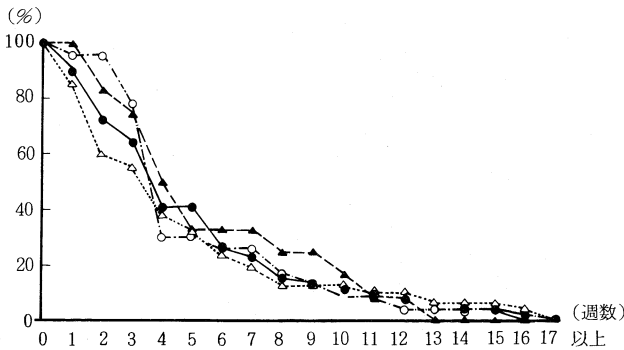


図4 肝機能回復時期

- △…; GOTあるいはGPTの最高値が正常上限の2倍までの群 (a; n = 51)
- ▲…; GOTあるいはGPTの最高値が正常上限の2倍～3倍までの群 (b; n = 11)
- …; GOTあるいはGPTの最高値が正常上限の3倍までの群 (c; n = 24)
- ; 全体

に分類し、肝機能異常の発現時期を検討した。図3に示すごとくc群、b群、a群の順に肝機能異常発現が早い傾向にあったが有意差はなかった。全体として発生率の累積は第2週に38%、第4週で50%以上、さらに第8週においては約80%が既に肝機能異常を呈していた。したがって、肝機能障害は抗結核薬投与後比較的早期に出現することが認められた。

3) 肝機能の回復時期

肝機能異常が発生してから回復するまでに要した期間について、正常化が確認できた86例を対象として、治療方法の変更の有無に関わらず検討した(図4)。60%

(52/86例)は第4週に速やかに正常上限以下に復し、86%(74/86例)は第10週までに回復していた。なお、a群(51例)、b群(11例)、c群(24例)の各群間の差は第4週まではa群がやや良好に回復したが全体としては各群間に大差はなかった。

4) 治療方法の変更と肝機能の回復

肝機能異常が最初に発見された時に直面するのが「患者に対して薬剤を継続すべきか?」という臨床的問題である。このため肝機能異常出現から正常化が確認できた例、あるいは10週以上経過を観察できた例の93例について、肝機能異常検出時のGOTあるいはGPTの値と

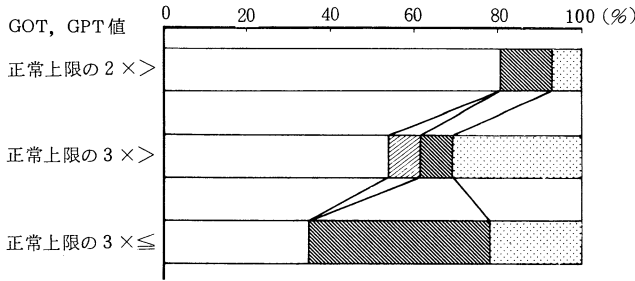


図5 肝機能障害発現時における治療法の選択

2x> ; はじめて異常を認めた時のGOT, GPT値が正常上限の2倍までの群
 3x> ; はじめて異常を認めた時のGOT, GPT値が正常上限の3倍までの群
 3x≤ ; はじめて異常を認めた時のGOT, GPT値が正常上限の3倍以上の群
 □ ; 薬剤継続群
 ▨ ; 薬剤減量群
 ▩ ; 薬剤一時中止群
 ■ ; 薬剤中止群

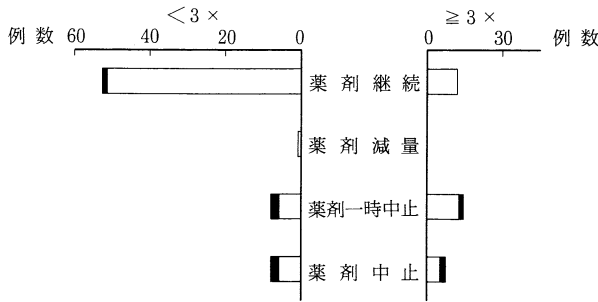


図6 肝機能障害検出時のGOT, GPT異常値と治療内容からみたその回復の状況

<math>< 3\times</math> ; はじめて異常を認めた時のGOT, GPT値が正常上限の3倍までの群
 $\ge 3\times$; はじめて異常を認めた時のGOT, GPT値が正常上限の3倍以上の群
 □ ; 肝機能正常化群
 ■ ; 肝機能非正常化群

治療方法の変更, そして肝機能の回復の関係に検討を加えた(図5~7)。

肝機能異常が認められた時に一時的, または部分的にしても, 治療方法を変更していたものは比較的少なかった。GOTもしくはGPTの値が正常上限の2倍までの群では, 80%, 2~3倍までの群で57%がそれまでの治療法を継続していた。しかし, 3倍以上の群では継続が34%, RFPを中止した例が38%と他の2群に比して治療方法の変更例が多い傾向にあった(図5)。これは日本結核病学会治療委員会報告¹⁾「GOT, GPT値が100を超えるか否か」が治療方法の変更の基準として一般的になっていることが一因と考えられる。

これらの薬剤継続投与群とその他の群において, 肝機能の回復状況に差があるのか否かについて検討を加えた。

図6に示すごとく肝機能異常検出時のGOT, GPT値と肝機能の回復状況の間にはほとんど差が認められず, 確認された異常値の程度から回復状況を予測することはできないと考えられた。

図7は, 肝機能異常が明らかとなった時, およびその次の検査時(1~4週後)のGOT, GPT値, 治療方法の選択と肝機能の回復の関係を検討したものである。次回検査時においてGOT, あるいはGPTが減少傾向を示していない群と減少傾向を示した群の比較では, 薬剤投与の継続, 減量, 一時中止, 中止のいずれの場合にも, 最終的なGOT, GPTの正常化は前者において低率であった。また, 臨床経過を観察し得た例において, 肝機能の正常化率を肝機能のピーク値別にみると, ピークが正常上限の2倍までの群では51/52例(98%), 2~3倍

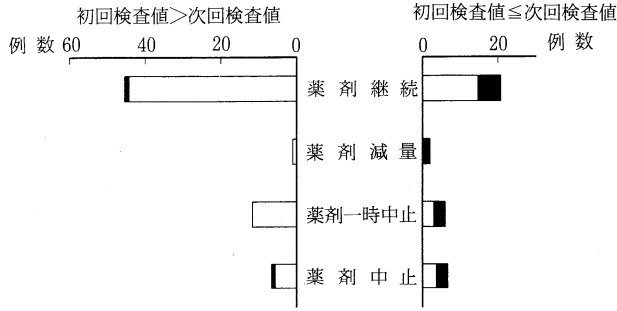


図7 GOT, GPT値の推移と肝機能の回復状況

初回検査値>次回検査値; 初めに肝機能異常を発見した次の検査においてGOTあるいはGPTが減少傾向を示した群

初回検査値≦次回検査値; 初めに肝機能異常を発見した次の検査においてGOTあるいはGPTが減少傾向を示さなかった群

□; 肝機能正常化群
■; 肝機能非正常化群

までの群では 11/12 例 (92%), 3 倍以上の群では 24/29 例 (83%) とピーク値が高くなるにしたがって正常化率が減少していた。

考 案

Fox らが抗結核短期化学療法の効果を報告²⁾³⁾して以来、本邦でも治療期間短縮の問題がとりあげられ、多くの臨床研究が蓄積されてきた^{4)~7)}。現在、初回治療例における標準的な化学療法はINH, RFPを中心とした2~3剤を使用し、6~9カ月間治療する⁸⁾⁹⁾。

一方、強力な化学療法が普遍化した現今であっても、化学療法の効果不十分例は少なからず存在する。化学療法の効果不十分の原因は、治療の中断、あるいは不完全な治療であるため、当然、患者に対する規則的服薬の十分な指導が必要であるが⁸⁾、抗結核薬の副作用によりやむを得ず薬剤を中止しなければならない例も存在し、結果としては治療期間の遷延化を招く。ことにINH, RFPを使用した場合には、肝機能障害が治療の中断に重要な要因となることが多い。

このように、短期化学療法が標準化した現況において、投薬の中止は患者の予後に大きな影響を与えるものと考えられ、化学療法中の肝機能障害のprofileを明らかにし、化学療法中の中断か継続かの指標を探ることを目的として今回の検討を行った。

抗結核薬の肝機能異常出現率は他の薬剤に比して高く¹⁰⁾、使用に際して肝機能の観察が重要なポイントとなる。今回の検討において肝機能異常発生率は、25.3%でこれまでの諸家の報告⁷⁾¹¹⁾¹²⁾に比し高かったが、

このことはGOTまたはGPTのいずれか一方の異常と定義し、正常上限を低く設定したことによると考えられる。

年齢、性別にみた肝機能障害の発生頻度では、青壮年男子に肝機能異常発生率が高かった。RFPによる肝機能障害は、既往に肝機能障害のある例、高齢者などに認められやすいことが指摘されている¹³⁾が、われわれの検討では、高齢者においては発生率が低い傾向にあった。

この理由としては、主治医が年齢因子を考慮して予め投与量を減量していること他に、一般に青壮年ではアレルギー反応が強く現れ、免疫学的に未熟な20歳未満の若年層および加齢に伴う免疫能の低下がみられる60歳以降の老年層には、薬剤性肝機能障害の発病は少ないと報告されている¹⁴⁾ことから、肝障害発生機序と免疫の関連が推定される。

しかしながら、肝機能異常の発生率に男女差が認められた(男>女)理由については、アレルギーによる機序のみで説明がつかず、他の要因として飲酒歴⁹⁾等が関与している可能性も考慮せねばならないであろう。

使用された薬剤の組合せ別に肝機能障害の発生頻度を検討すると、主たる組合せであるSHR, EHRの2群間には差は認められなかった。したがって、肝機能障害の発生にはINH, RFPの関与が大きいと考えられる。

INHによる肝機能障害は既に周知の事実であるが、その成因については必ずしも解明されていない。INHによる肝炎では好酸球増多を来すのは4%以下であるため非感受性肝障害である¹⁵⁾とする報告もあれば、またリンパ球幼弱性試験が95%例で陽性であったとする報

告もある¹⁶⁾。

RFPは薬物代謝を変動させ、薬剤の肝毒性を増強する¹¹⁾¹⁵⁾ことが知られているが、RFPの体内動態については未だ詳細は不明であり¹⁷⁾、アレルギー反応による副作用も種々報告されている^{18)~20)}。

以上から、INH、RFP両者が単独あるいは相加相乗して、結核治療中の肝機能障害を惹起していると推察される。いずれにしてもこれら2剤は現在の短期化学療法の主軸をなす薬剤であることから、結核化学療法中には肝機能の十二分な観察が必要である。

肝機能障害の発生時期、ならびに正常化に要した期間は今回の検討にて2週目で既に38%の異常が認められ、これまでの諸家の報告⁷⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾と同様に大多数が抗結核薬投与後10週以内に異常が認められていた。したがって、肝機能異常の早期発見のためには、抗結核薬投与開始後3カ月以内は最低2週に1回、可能ならば週1回の肝機能検査を行うことが望ましいと考えられた。

初めて肝機能異常を認めたときのGOTあるいはGPTの絶対値の多寡は必ずしも肝機能回復の指標にならず(図6)、むしろそれらを経過観察したときにピーク値が高い場合や減少傾向が認められない場合には肝機能の正常化率が低下していた(図7)という今回の結果からは、GOTあるいはGPTの絶対値のみならず、それらの変動のしかたも治療法の選択の際に考慮に入れるべきであることが明らかとなった。

以上の成績は、たとえGOT、GPTが100を超えた場合であっても、減少傾向を認めた場合には、薬剤継続投与を考慮する余地があることをも示している。

INH、RFP併用例で劇症化あるいは死亡例の報告¹⁰⁾²¹⁾²²⁾もあり、一般的には「抗結核剤投与中に肝機能異常を認めた場合、薬剤をいったん中止して軽快を待った後、改めて薬剤投与を開始する⁸⁾¹³⁾」ことが望ましいが、多量排菌者や結核そのものの病勢が強い症例、そして、臨床上強力な治療が不可欠である症例では、注意深い肝機能検査の経過観察のもとで薬剤を継続投与することによって結核患者の治療効果を十分に果たし、予後を良好にならしめるものと思われた。

ま と め

1. 入院時肝機能検査が正常であった446名の結核患者初回治療例について抗結核薬による肝機能障害の発生頻度、経過を検討した。
2. 肝機能障害が認められた者は113名(25.3%)で、青壮年男子において高い発生率を示す傾向があった。
3. 抗結核薬の組合せによる肝機能異常の発生頻度では、HRが入っている限りはその発生率に差はなかった。
4. 肝機能異常は投薬開始後4週以内に認められやすく、

その回復に要する期間は10週以内であることが多かった。

5. 最初に肝機能異常が明らかとなった時のGOT、あるいはGPTの値と肝機能の正常化率との間には関連性を認めなかった。
6. 経過中の肝機能異常値のピークが高くなるにしたがって肝機能の正常化率が低下していた。
7. 肝機能異常を認めた次の肝機能検査(1~4週後)で減少傾向を示した例では、薬剤を継続投与しても肝機能が正常化することが多く、トランスアミナーゼ値が100を超えても、重症の結核症例などでは、慎重な経過観察のもとでの化学療法継続を考慮しうると考えられた。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療委員会：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.
- 2) East African/British Medical Research Councils : Controlled Clinical Trial of Four Short-Course Regimens of Chemotherapy for Treatment of Pulmonary Tuberculosis, Lancet, I : 1331, 1973.
- 3) Second East African/British Medical Research Council Study : Controlled Clinical Trial of Four Short-Course Regimens of Chemotherapy for Treatment of Pulmonary Tuberculosis, Lancet, II : 1100, 1974.
- 4) 馬場賢治, 新海明彦, 井植六郎他：肺結核の短期療法の間隔成績, 結核, 61 : 371, 1986.
- 5) 亀田和彦：結核短期化学療法をめぐって(第62回総会シンポジウム), 結核, 62 : 603, 1987.
- 6) 伊藤文雄：肺結核, 内科学書 6 呼吸器疾患, 中山書店, 475, 1983.
- 7) 相沢春海, 堺 一久, 岸田賢一郎：抗結核薬の副作用について, 結核, 52 : 229, 1977.
- 8) 日本結核病学会教育委員会：結核症の基礎知識, 結核, 63 : 517, 1988.
- 9) 結核医療の基準, 結核, 61 : 623, 1986.
- 10) 鮫島美子, 塩崎安子, 水野孝子他：日本における薬物性肝障害の実態, 日消誌, 81 : 37, 1984.
- 11) 周防武昭, 乗本直子, 平山千里他：抗結核薬による肝障害, 山本祐夫編：薬物性肝障害, 中外医薬社, 99, 1980.
- 12) Margaret Burke : Hepatic Dysfunction in Tuberculous Patients Treated With Rifampicin and Isoniazid, J. Irish Medical Association, 72 : 430, 1979.
- 13) 宮地純樹：抗結核剤の副作用, 泉 孝英編：結核,

- 医学書院, 109, 1985.
- 14) 北見啓之, 高畑賢司, 小町谷恭平: 薬剤性肝障害の臨床, 肝胆膵, 3: 25, 1981.
 - 15) 平山千里, 周防武昭, 大竹啓夫: 薬剤の代謝と肝障害, 肝胆膵, 3: 69, 1981.
 - 16) R. J. Warrington, K. S. Tse, B. A. Gorski et al.: Evaluation of Isoniazid-associate Hepatitis by Immunological Test, CLIN EXP IMMUNOL, 32: 97, 1978.
 - 17) 中川英雄: Rifampicin の人体内代謝 (第二報), 結核, 62: 527, 1987.
 - 18) 橋本雅能, 横山繁樹, 谷口博之他: Rifampicin 再投与による薬剤性ショックの1例, 結核, 62: 25, 1987.
 - 19) 原 耕平, 山口恵三, 重野芳輝他: 臨床と研究, 59: 26, 1982.
 - 20) 青柳昭雄: 結核治療薬, 診断と治療, 71: 58, 1983.
 - 21) 亀田和彦, 川幡誠一, 白井誠一: INH・RFP 併用治療中にみられた急性肝障害の1例, 結核, 55: 247, 1980.
 - 22) 小島国次: 剖検例よりみた肺結核の死因, 殊に黄色肝萎縮並びに壊死後性肝硬変について, 最新医学, 19: 3352, 1964.