

原 著

治療開始前に肝機能障害を合併する肺結核症の
抗結核療法の臨床的検討と対策

志 知 泉 ・ 佐 藤 篤 彦
千 田 金 吾 ・ 安 田 和 雅

浜松医科大学第2内科

立 田 良 廣 ・ 本 多 淳 郎

静岡県立総合病院呼吸器科

和 田 龍 蔵

国立療養所天竜病院内科

山 崎 晃

藤枝市立志太総合病院呼吸器科

受付 平成2年7月9日

CHEMOTHERAPIC EVALUATION OF PULMONARY TUBERCULOSIS
PATIENTS WITH A COMPLICATION OF HEPATIC DYSFUNCTION

Izumi SHICHI^{*}, Atsuhiko SATO, Kingo CHIDA,
Kazumasa YASUDA, Yoshihiro TATSUTA, Atsuro HONDA,
Ryuzo WADA and Akira YAMAZAKI

(Received for publication July 9, 1990)

A retrospective study on the evaluation of antituberculous drugs for patients with hepatic dysfunction was undertaken to clarify treatment regimens. The values of GOT, GPT and T. Bil were used as indicators of liver function, and the "deterioration" in the liver function was defined as a level greater than 1.5 times the initial value.

Of total 538 cases of active pulmonary tuberculosis, 103 cases (19.1%) had abnormalities in liver functions before chemotherapy, and 21 of 103 cases showed the deterioration in their liver functions during chemotherapy. There was little relationship between the initial status of liver functions and the incidence of their deteriorations after chemotherapy.

Nine of 21 cases did not exceed the 3 times of normal ranges of liver functions. These nine cases could tolerate the same regimens of chemotherapy, and showed satisfactory

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

clinical responses to chemotherapy with two exceptions: one died of tuberculosis and the other cerebrovascular disease. On the other hand, of 12 cases with elevated values of hepatic function greater than 3 times the normal limits, 6 cases discontinued chemotherapy. One case, however, died of hepatic failure related to chronic active hepatitis. Eight of 12 cases showed the rapid improvement of liver dysfunctions.

These results suggest that antituberculous drugs are acceptable to patients with hepatic dysfunction as long as the elevations of GOT, GPT and T. Bil stay within 3 times of normal limits. Further chemotherapy could be continued under careful monitoring of liver functions even if the cases exhibit elevated levels of liver functions greater than 3 times the normal ranges.

Key words : antituberculous chemotherapy, hepatic dysfunction, drug hepatitis, INH, Rifampicin

キーワード : 抗結核化学療法, 肝機能障害, 薬剤性肝炎, INH, RFP

はじめに

肺結核の治療として、INH・RFPを主軸とする短期化学療法が主流となっている^{1)~4)}。現今、INH・RFPをはじめとする抗結核剤の副作用の出現の頻度は比較的高く^{5)~7)}、とりわけ、抗結核剤による肝機能障害の報告は数多くみられる^{8)~21)}。しかし、肝機能障害例に対する抗結核剤治療については、日本結核病学会治療委員会より肝、腎障害時の抗結核剤の使用についての見解²²⁾が示されているが、障害肝のある肺結核症の治療対策の報告は少ない²³⁾²⁴⁾。今回、初診時、肝機能障害を合併する肺結核症例に対する抗結核化学療法の対応について検討したので報告する。

対象と方法

昭和58年から62年の4年間に静岡県立総合病院・国立療養所天竜病院・藤枝市立志太総合病院に入院し抗結核剤治療を行った排菌陽性の活動性肺結核患者538例(男性368例、女性170例、初回治療例)を対象とし、retrospectiveに検討した。肝機能の指標としてはGOT

(正常値40KU以下)・GPT(正常値35KU以下)およびT. Bil(正常値1.0mg/dl以下)を用い、抗結核化学療法開始前の検査所見で各指標のいずれかが正常値を超えていた症例を肝機能異常例とした。治療内容・治療効果・肝機能の経過について検討を加えた。

成 績

1. 肝機能異常の頻度

肝機能異常例(抗結核化学療法開始前)は538例中103例(19.1%)であった。男性は368例中85例(23.1%)で女性170例中18例(10.6%)の約2倍の頻度であった。その内訳はGOT・GPTの異常が63例(11.7%)を占め、T. Bilの異常20例(3.7%)、GOT・GPTとT. Bilの両者の異常20例(3.7%)であった。また、各指標が正常値の3倍を超える重症例は20例(3.7%)であった(表1)。

2. 年 齢

症例の年齢分布を図1に示す。肺結核症例全体の平均年齢は、59.7±17.9(±SD)歳であり、男性52.5±16.9歳、女性62.9±19.4歳であった。肝機能異常例の頻度

表1 抗結核化学療法前に肝機能異常を合併する頻度

	男 性	女 性	合 計
GOT・GPTの異常	52例(14.1%)	11例(6.5%)	63例(11.7%)
T. Bilの異常	17 (4.6)	3 (1.8)	20 (3.7)
GOT・GPT・T. Bilの異常	16 (4.3)	4 (2.4)	20 (3.7)
正常値の3倍以内の異常	70 (19.0)	13 (7.6)	83 (15.4)
正常値の3倍以上の異常	15 (4.1)	5 (2.9)	20 (3.7)
肝機能異常例合計	85 (23.1)	18 (10.6)	103 (19.1)
肺結核症全症例	368 (100.0)	170 (100.0)	538 (100.0)

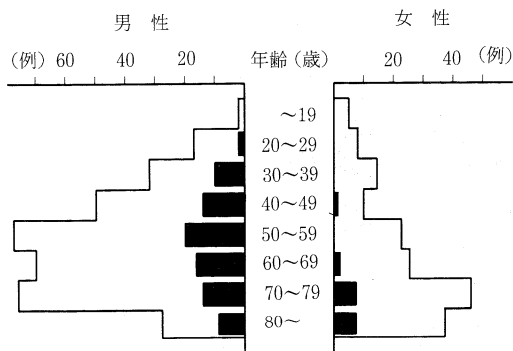


図1 肺結核症例の年齢分布
 □ : 肺結核症例, ■ : 肝機能異常合併例

において男性は年齢による差異は明らかでなかったが、女性は69歳以下3例/82例(3.7%), 70歳以上14例/69例(20.3%)と高齢者で肝機能障害例の頻度が高率であった。肝機能異常例の平均年齢は男性57.9±15.7歳, 女性75.2±10.6歳であった。

3. 血清アルブミン値と飲酒状況

抗結核化学療法開始前の血清アルブミン値は、肝機能異常例で3.3±0.7g/dlと肝機能正常例3.6±0.6g/dlに比して低値であった。

肝機能異常例における入院前の飲酒状況は、非飲酒者が40例、日本酒換算3合/日以上で常習飲酒者が24例であった。

4. 抗結核化学療法の内容(図2)

肝機能異常例および正常例ともINH・RFPにEBまたはSMを加えた2~4剤併用が中心であり、一部の症例ではKM, EVM, PZAが併用された。肝機能異常

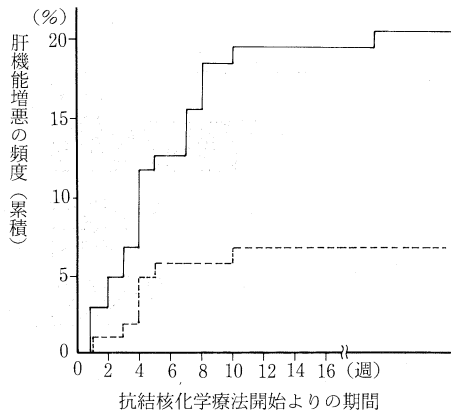


図3 抗結核化学療法開始前に肝機能異常を合併する症例の肝機能増悪の発現時期と頻度

—— : GOT, GPT の増悪
 - - - - : T. Bil の増悪

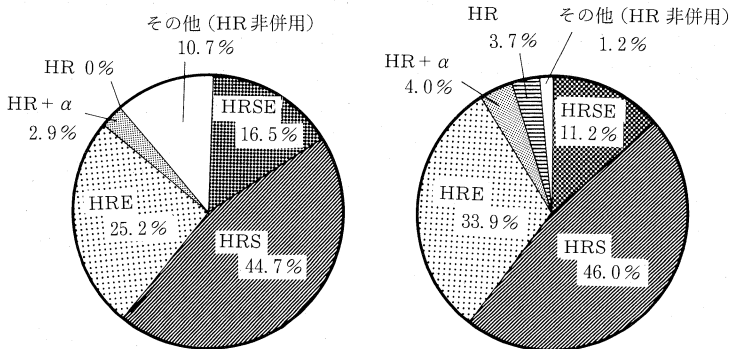
例では正常例に比してINH・RFP・SM・EBの4剤併用例が17例(16.5%)とやや多くみられた。一方、INH・RFPの非併用例が11例(10.7%), INH・RFP少量使用例・漸増例が7例(6.8%)のみみられた。これらは肝機能異常重症例に多くみられ、各々4例(20.0%), 2例(10.0%)であった。

5. GOT・GPT・T. Bil の経過

GOT・GPT・T. Bil のいずれかが抗結核化学療法前の値の1.5倍より高値となった場合を増悪とした。また、すべてが正常値となった場合を正常化した。

(1) 肝機能増悪の頻度・時期

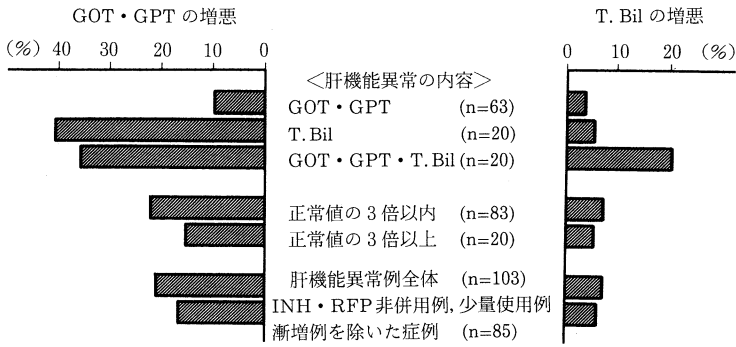
図3に増悪症例の頻度とその時期を示す。GOT・GPTの増悪をみた症例は21例/103例(20.4%)であり、T. Bilの増悪をみたのは7例/103例(6.8%)であった。



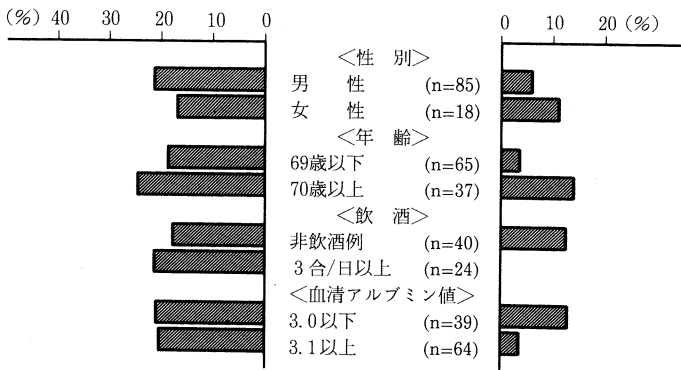
(1) 肝機能異常例 (n=103) (2) 肝機能正常例 (n=435)

図2 抗結核化学療法の内容

H : INH, R : RFP, S : SM, E : EB,
 α : INH, RFP, SM, EB 以外の抗結核剤



(1) 抗結核化学療法開始前の肝機能異常の内容からみた肝機能増悪の頻度



(2) 各種因子からみた肝機能増悪の頻度 (肝機能異常例)

図4 肝機能増悪の頻度

T. Bil のみの増悪例はなく、全例が GOT または GPT の増悪を伴っていた。増悪は 12 例 (増悪例の 57.1%) が 4 週間以内に発生し、19 例 (90.5%) が 8 週間以内に出現していた。82 例では肝機能の増悪はなく、肝機能異常が抗結核化学療法の障害とはならなかった。

(2) 治療前の肝機能障害の内容からみた肝機能増悪の頻度 (図4-(1))

抗結核化学療法前の異常が GOT・GPT のみの症例では、GOT・GPT の増悪は 6 例/63 例 (9.5%)、T. Bil の増悪 2 例/63 例 (3.2%) であるのに対して、T. Bil のみの症例ではそれぞれ 8 例/20 例 (40.0%)、1 例/20 例 (5.0%) であり、GOT・GPT と T. Bil に異常をみる症例では、7 例/20 例 (35.0%)、4 例/20 例 (20.0%) と T. Bil に異常をみる症例で高頻度に増悪を認めた。

また、抗結核化学療法前の異常が正常値の 3 倍以内の軽症例と 3 倍以上の重症例との比較では、GOT・GPT の増悪および T. Bil の増悪は軽症例でそれぞれ 21.7%、7.2%、重症例で 15.0%、5.0% とむしろ軽症例で増悪

の頻度がやや高く、重症例で増悪の頻度が高いという傾向はみられなかった。

以上の検討はすべての投薬内容を含むものであるが、INH・RFP 非併用例、少量使用例、漸増例の 18 例を除いた 85 例に限っての検討においても、GOT・GPT の増悪は 14 例/85 例 (16.5%)、T. Bil の増悪は 5 例/85 例 (5.9%) と 103 例での検討と比べ明らかな差異は認めなかった。

(3) 各種因子からみた増悪の頻度 (図4-(2))

性別・年齢・飲酒状況・血清アルブミン値

性別では、女性は GOT・GPT の増悪の頻度は男性より低かったが、T. Bil の増悪を伴う頻度はむしろ高い傾向にあった。

年齢では、70 歳以上の症例では、69 歳以下と比較して GOT・GPT、T. Bil の増悪の頻度が高い傾向にあった。

飲酒状況による比較では、日本酒換算で 3 合/日以上の常習飲酒者では非飲酒者に比べ、GOT・GPT の増悪の頻度が高い傾向にあったが、T. Bil の増悪例はみら

表2 肝機能増悪例の経過・予後—正常値の3倍以上を呈した症例

No.	年齢性別	結核治療の内容	肝疾患・ その他の身体状況	化学療法開始前			増悪時			増悪時の 処置	その後の肝機能の経過 (予後)	
				GOT	GPT	T. Bil	GOT	GPT	T. Bil			時期
1	38 M	H SE *1		59	32	1.2	340 *2	306 *2	(0.8) *2	1w *3	(-)	速やかに改善・正常化
2	44 F	HRSE	結腸癌肝転移	274	197	1.1	586	364	1.9	1w	(-)	速やかに改善・正常化
3	39 M	HRS	肝硬変	99	63	0.8	122	150	(0.8)	10m	(-)	慢性に経過
4	46 M	HRSE	慢性肝炎	42	53	1.1	106	161	(0.3)	4w	(-)	速やかに改善
5	85 F	HR E		41	14	1.3	142	95	3.4	4w	R中止	速やかに改善・正常化
6	62 M	HRSE		64	107	1.4	120	165	(1.0)	1w	一時休業	速やかに改善・正常化
7	56 M	H S	肝硬変	44	27	1.0	219	192	1.2	4w	一時休業	速やかに改善
8	54 M	HRS	肝硬変	75	62	0.9	202	225	(0.9)	8w	一時休業	速やかに改善
9	50 M	HRS		43	27	0.8	131	114	(0.6)	6w	一時休業	速やかに改善
10	78 M	HRS	特発性間質性肺炎	22	23	2.0	82	26	4.1	3w		(3wIIPによる呼吸不全で死亡)
11	86 M	HR E	高度な低栄養状態	36	38	3.5	97	84	5.9	10w		(10w肺結核で死亡)
12	79 M	HRS	慢性活動性肝炎	53	49	0.4	642	592	4.5	4w	一時休業	一時改善するもその後改善・増悪を繰り返す(16m肝不全で死亡)

* 1 H:INH, R:RFP, S:SM, E:EB
 * 2 経過中の最高値
 * 3 抗結核化学療法開始時よりの期間 (w:週, m:月)

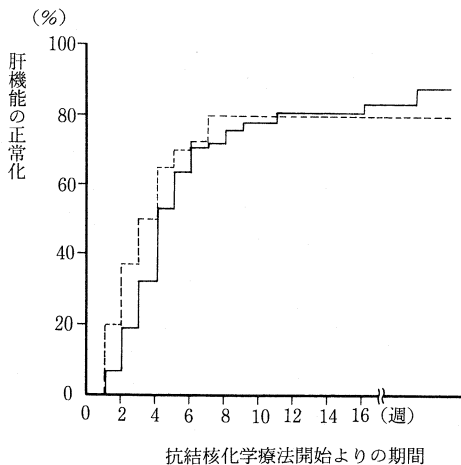


図5 抗結核化学療法開始前に肝機能異常を合併する症例の肝機能正常化の時期と頻度
 ——— : GOT, GPT の異常例 (n=83)
 - - - - - : T. Bil の異常例 (n=40)

れなかった。

血清アルブミン値による比較では、3.0g/dl 以下の低アルブミン血症症例で T. Bil の増悪例が多かった。

(4) 肝機能増悪の程度および経過

表2に抗結核剤投与後肝機能が正常値の3倍以上を呈した12例を示した。その他の9例では増悪は正常値の3倍以内にとどまった。

増悪が正常値の3倍以内にとどまった9例では、全例

で抗結核剤が継続された。肝障害以外の原因(脳血管障害, 肺結核)で死亡した2例を除き、肝機能は速やかに改善傾向を示した。

正常値の3倍以上を呈した症例では、肺結核またはIIPで早期に死亡した2例を除き、4例では抗結核剤が継続され、6例では抗結核剤の一時休業またはRFPの中止がなされた。抗結核剤を継続使用した4例中1例が慢性に経過し、休業の1例が慢性活動性肝炎による肝不全で死亡した。他の8例では肝機能は速やかに改善した。

(5) 肝機能の正常化

図5に示すとおり、抗結核化学療法前の肝機能異常は抗結核剤投与にもかかわらず、一時増悪をみた症例も含め4週の間には60%の症例において自然に正常化し、最終的に入院中に80%以上の症例で肝機能は正常値に復した。

6. 治療効果と予後

(1) 排菌陰性化

排菌陰性化の時期を図6に示す。肝機能異常例と正常例との比較では、肝機能軽度異常例(正常値の3倍以内)では排菌陰性化の時期には明らかな差異はみられなかった。正常値の3倍以上の重症例では、9カ月以降の陰性化率には差はないものの6カ月以内の陰性化率は低下し、排菌陰性化が遅延する傾向にあった。

肝機能異常症例において70歳で分類し比較したが、年齢による差異は明らかでなかった。

血清アルブミン値による比較では、3.0g/dl以下の症例は、排菌陰性化は3カ月の時点で55.4%、6カ月で

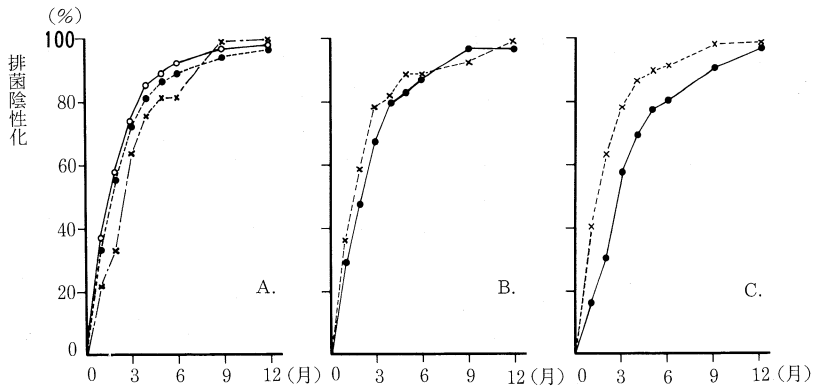


図6 抗結核剤の治療効果——排菌陰性化の時期

A. 抗結核化学療法開始前の肝機能による比較

- : 肝機能正常例 (n=435)
- : 肝機能異常例 (軽症=正常値の3倍以内) (n=83)
- ×---×: 肝機能異常例 (重症=正常値の3倍以上) (n=20)

B. 年齢による比較 (肝機能異常例)

- : 69歳以下 (n=65)
- ×---×: 70歳以上 (n=37)

C. 血清アルブミン値による比較 (肝機能異常例)

- : 血清アルブミン 3.0 g/dl 以下 (n=39)
- ×---×: 血清アルブミン 3.1 g/dl 以上 (n=64)

83.6%であるのに対し 3.1 g/dl 以上の症例は3カ月78.5%, 6カ月94.3%であった。低アルブミン値の症例は、明らかに排菌陰性化が遅延する傾向がみられた。

性別・飲酒状況による比較においては明らかな差異はみられなかった。

(2) 死亡例の検討

肝機能異常例では103例中10例(9.7%)が死亡した。肝機能正常例435例中26例(6.0%)に比しやや高値であった。肝機能異常例の死亡10例はすべて70歳以上(平均80.5歳)で、低栄養・全身状態の不良な患者であった。1例が肝不全により抗結核剤治療開始後16カ月で死亡したが、抗結核剤による薬剤性肝炎ではなく原疾患(慢性活動性肝炎)の増悪によると考えられた。抗結核剤治療による肝障害が原因と考えられる症例はみられなかった。

考 案

肺結核症の化学療法は、INH・RFPを中心とする併用療法が主流となっており、今回の検討においてもほとんどの症例はINH・RFPを含む2~4剤の併用療法が行われ、治療期間の短縮と治療効果の向上を認めている。しかし、RFPをはじめとする抗結核剤は比較的高頻度に副作用が発現し、INH、RFPの併用時には肝障害の

発生率が高まるとされる^{8)~10)}。諸家の報告^{1)8)~21)}による肝機能正常例における抗結核剤による肝機能障害の発現率は5~40%である。肝障害の発現率に幅が生じているのは人種差、薬剤の使用量の差とともに異常値の設定が異なるためと推察される。

抗結核剤による肝機能障害は、結核治療に重大な影響を及ぼすにもかかわらず、肝機能障害を有する症例に対する抗結核剤治療についての報告は極めて少ない²³⁾²⁴⁾。結核病学会治療委員会から肝・腎障害時の抗結核薬の使用についての見解²²⁾が示されているが、肝機能異常時の抗結核剤の使用については結論がでていないのが現状である。

今回、肝機能の指標としてGOT、GPT、T. Bilを用い、抗結核治療前の検査値で正常値を超えた症例を肝機能異常例とし、治療開始後に前値の1.5倍以上の上昇をみたときをもって増悪とした。肝機能異常例としてどのマーカーを用い、いかなる数値をもって増悪とするかは問題であるが、現在までこのような報告は限られており、一般診療の場において頻用されるGOT、GPT、T. Bilを用いることによって検討を加えることにした。

薬剤性肝障害^{25)~27)}は発生機序により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があり、肝機能異常例では肝での代謝が低下するこ

とにより中毒性肝障害の頻度が高くなると予想される。しかし、今回の結果では、肝機能異常者における抗結核剤による肝障害の出現（肝機能の増悪）の頻度は21例/103例（20.4%）であり、諸家の報告による肝機能正常者における出現率5～40%と比べてもとくに高率ではなかった。ただし、治療開始時の肝機能異常がGOT・GPTのみの症例の肝機能の増悪は9.5%であるのに対し、T. Bilに異常を持つ（T. Bilのみ、あるいは、GOT・GPTとT. Bilの両者に異常）症例では37.5%と、T. Bilの異常例では肝障害が出現しやすいという結果が得られた。

また、化学療法開始時の肝機能異常が正常値の3倍以上の重症例ではINH・RFP非併用例、少量使用例、漸増例の割合が比較的高かった点には留意しなければならないが、異常が正常値の3倍以内の軽症例と3倍以上の重症例で肝機能の増悪の頻度に明らかな差異はみられず、抗結核剤の内容による差異も明らかではなかった。肝機能異常例においても、肝機能の増悪の頻度は、想像するほどは上昇しないのではないかと推察される。

また、T. Bil異常例で肝機能増悪の頻度が高く、一方、肝機能の増悪はGOT・GPTの上昇が20.4%、T. Bilの上昇が6.8%であり、T. Bilの上昇例は全例GOT・GPTの上昇を伴っていた。この結果から、抗結核化学療法開始前の指標としてはT. Bilが重要であり、化学療法開始後の肝機能障害出現の指標としては、GOT・GPTが鋭敏であることを示している。

薬剤性肝障害の出現時期は使用開始後8週間以内に発症することが多い¹¹⁾²⁵⁾とされており、今回の解析においても肝機能の増悪はその90%以上の症例で化学療法開始後8週間以内に出現した。一方、肝機能の増悪例も含め、退院までに80%以上（8週間の時点では約75%）の症例において、抗結核剤の投与に関わらず肝機能は正常化した。これは入院による安静・栄養・禁酒などが治療効果をもたらしたと推察される。事実、肝機能異常例では低栄養状態の症例が多く含まれていた。肝機能増悪、正常化とも8週間以内に発現することが多く、化学療法開始8週間はとくに経過観察が必要な期間であろう。

肝障害の発生率に影響を与える因子を検討するため性別・年齢・飲酒歴・血清アルブミン値について調査した。

一般に、薬剤性肝障害では発現率に性差はなく、慢性肝障害例や重症例・死亡例は女性に多いとされている²⁵⁾が、今回の成績では、肝障害の出現の頻度は男性に高く、T. Bilの増悪を伴う肝障害は女性に出やすいという結果であった。男性では飲酒者の比率が高かったが、飲酒の影響については明らかな関係は見いだせず、男女差の原因は不明である。

年齢では、70歳以上の症例で薬剤性肝障害の出現の頻度が高くなっており、Elisの報告¹⁰⁾と同様であった。

血清アルブミン値による比較ではGOT・GPT上昇の頻度に差はみられなかったが、T. Bilの上昇、高度異常例はアルブミン低値例に多く、高齢者でアルブミン低値の症例が多いことも関係していると推定される。高齢者・低アルブミン症例では十分な臨床的観察が必要であると考えられる。

飲酒については、日本酒換算で3合（アルコール約30gに相当）/日以上の上昇の常習飲酒例では肝障害（慢性肝炎・肝硬変）の頻度が上昇する^{28)~30)}といわれており、3合/日以上の上昇の飲酒例と、非飲酒例と比較した。飲酒と抗結核剤による薬剤性肝障害については、常習飲酒例で肝障害が出現しやすいという報告¹¹⁾¹²⁾と、関係ないとの報告¹³⁾がみられるが、今回の肝機能異常例の中での比較においては、常習飲酒例では非飲酒例と比べGOT・GPTの上昇例は多いものの、T. Bilの上昇はむしろ少なく、飲酒とGOT・GPTおよびT. Bilの間の因果関係は明らかでなかった。

肝機能増悪をみた21例の検討において、肝機能障害以外の原因での早期死亡例、慢性活動性肝炎の増悪により抗結核治療開始後16カ月で死亡した症例、抗結核剤を継続投与され慢性に経過した1例以外は肝機能は速やかに改善を認めた。とくに、肝機能の増悪の程度が正常値の3倍以内にとどまる症例では、肝障害以外の原因で死亡した2例を除き全例抗結核剤の継続にもかかわらず肝機能は速やかに改善を示した。すなわち、肝機能の増悪が発生しても一過性の徴候であることが多く、直ちに薬剤の中止、減量を要するものではないと考えられる。とくに正常値の3倍以内の増悪においては注意深い観察のもと継続使用が可能と思われ、山崎の見解²³⁾と一致する。しかし、抗結核剤による肝障害による死亡例の報告¹¹⁾¹⁴⁾もあることから慎重な配慮は必要である。

以上の結果より、十分な経過観察を行えば、肝機能異常合併例においても、通常の抗結核化学療法を選択可能であり、化学療法開始後、肝機能の増悪をみても正常値の3倍以内であれば化学療法を継続しようと思われた。3倍以上を呈した症例においても結核の病勢、肝機能の経過を慎重に検討した上で薬剤継続投与も考慮されうると考えられた。

肝不全による死亡は1例のみであり、これも抗結核剤による肝障害ではなく、原病の活動性によると考えられたが、肝機能異常例には、高齢者・全身状態不良者が多く含まれ、死亡例は正常例よりも高率である点に考慮しておかねばならない。注意すべき症例は、治療開始前のT. Bil上昇例、低栄養症例、高齢者であり、治療開始後はGOT・GPTを中心とする8週間の経過観察によって適切な抗結核化学療法を行わなければならないと考えられた。

ま と め

1. 入院治療を行った排菌陽性の活動性肺結核症 538 例について、肝機能の指標として GOT・GPT, T. Bil を用いて retrospective に検討した。

2. 抗結核化学療法開始前の検査所見で、肝機能異常合併例は 103 例 (19.1%) であった。

3. 肝機能異常合併例 103 例中、21 例 (20.4%) に抗結核化学療法開始後、肝機能の増悪をみた。肝機能の増悪はその 90% 以上が化学療法開始後 8 週間以内に発現した。

4. 肝機能の増悪は一過性のことが多く、早期結核死亡例、慢性活動性肝炎による肝不全で死亡した症例を除けば、抗結核化学療法が可能であった。とくに増悪が正常値の 3 倍以内にとどまる症例では抗結核剤の継続にもかかわらず肝機能は速やかに改善した。

5. 肝機能は一時増悪例も含め、入院中に 80% 以上の症例で、抗結核剤投与にもかかわらず正常化した。

6. 慎重な経過観察を行えば、肝機能異常合併例においても、通常の抗結核化学療法を選択可能であり、化学療法開始後、肝機能の増悪をみても正常値の 3 倍以内であれば化学療法を継続しうると考えられた。

7. 正常値の 3 倍以上の肝機能異常を呈した症例においても結核の病勢、肝機能の経過を慎重に検討した上で薬剤継続投与も考慮されうると考えられた。

調査にご協力いただいた諸先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 日本結核病学会教育委員会：結核病の基礎知識，結核，63：517～533，1988。
- 2) 青木正和：薬物療法の実際，肺結核，診断と治療，76：108～110，1988。
- 3) 青柳昭雄：結核の化学療法（臨床面より），結核，58：53～60，1983。
- 4) 砂原茂一：結核の短期化学療法の現段階一わかっていないこと一，日胸，39：631～637，1980。
- 5) 相沢春海，堺 一久，岸田賢一郎：抗結核剤の副作用について一治療方式別にみた副作用の比較一，結核，52：229～234，1977。
- 6) 原 耕平，山口恵三，重野芳輝他：抗結核剤と副作用，臨床と研究，59：2140～2146，1982。
- 7) 萱場圭一：抗結核剤の副作用とその対策，日胸，34：652～658，1975。
- 8) 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，55：247～251，1980。
- 9) Pessayre, D., Bentata, M., Degott, C. et al. : Isoniazid-rifampin fulminant hepatitis, Gastroenter, 72 : 284-289, 1977.
- 10) Elis, J. : Side effect of drugs, Annual 2 : 256, Excepta Med Amsterdam, 1979.
- 11) 荻原照久，森田祐二，山口文夫他：当科症例における抗結核剤の副作用の検討一肝障害を中心に一，結核，63：763～771，1988。
- 12) Dickinson, D. S., Bailey, W. C., Hirschowitz B. I. et al. : Risk factors for isoniazid (INH)-induced liver dysfunction, J Clin Gastroenterol, 3 : 271-279, 1981.
- 13) Cross, F. S., Long, M. W., Banner, A. 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 : 349-353, 1980.
- 14) 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一過去 70 年間の薬物性肝障害症例一，日消誌，81：37～45，1984。
- 15) 安田和雅，佐藤篤彦，千田金吾他：結核化学療法中に発生した肝機能障害例の検討，結核，65：407～413，1990。
- 16) 沓掛文子，村上 妙，佐々木ヨリ子他：RFP による肝障害，結核，57：257～261，1982。
- 17) 国井乙彦：薬剤性肝障害一1. 抗生物質（化学療法剤）による肝障害，日本臨床，43，1155～1160，1985。
- 18) 山崎正保：結核治療における INH・RFP 治療と肝機能障害について，総合臨床，34：1385～1390，1985。
- 19) Dutt, A. K., Moers, D., Stead, W. W. et al. : Undersirable side effects of isoniazid and rifampin in largery twice-weekly short-course chemotherapy for tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 128 : 419-424, 1983.
- 20) Burke, M., Logan, J. : Hepatic Dysfunction in tuberculous patients treated with rifampicin and isoniazid, Ir Med J, 72 : 430-434, 1979.
- 21) Grönhagen-Risk, C., Hellstrom, P.-E. and Fröseth, B. : Predispoing factor in hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis, Am Rev Respir Dis, 118 : 461-466, 1978.
- 22) 日本結核病学会治療委員会：肝，腎障害時の抗結核剤の使用についての見解，結核，61：53，1986。
- 23) 山崎正保：第 62 回総会シンポジウム。基礎疾患を

- 有する患者への抗結核薬の投与 2. 障害肝を持つ肺結核患者の化学療法, 結核, 62:667~671, 1987.
- 24) Pillans, P. I. : Should the dose of antituberculosis drugs be reduced in patients with liver disease? *Samt Deel*, 67:527, 1985.
- 25) 北見啓之, 高畑賢司, 小町谷恭平: 薬剤性肝障害の臨床, 肝胆臓, 3:25~33, 1981.
- 26) 北見啓之, 浪久利彦, 駒田敏之他: 薬物療法の実際, 薬物性肝障害, 診断と治療, 76:63~64, 1988.
- 27) 吉益 均: 薬剤性肝障害の臨床的研究—自験例 211例からの解析—, 肝臓, 26:189~199, 1985.
- 28) 蓮村 靖, 武内重五郎: アルコールと肝, 診断と治療, 69:927~931, 1981.
- 29) 石井邦英: 常習飲酒家における肝障害の検討, 肝臓, 28:44~52, 1987.
- 30) 武内重五郎: 内科学の展望(第9回)—肝疾患について—A2. アルコール性肝障害の特徴と成因, 日内会誌, 71:562~567, 1982.