

抗結核薬による薬剤性肝炎に対するグリチルリチン製剤の効果

宮沢 直幹 高橋 宏 吉池 保博 小倉 高志
 綿貫 祐司 佐藤 雅訓 掛水 信将 山川 泰
 禹 哲漢 後藤 秀人 小田切繁樹

要旨：抗結核薬の副作用として薬剤性肝炎は最も高頻度であり、その速やかな改善は初回標準治療の遂行に不可欠なものである。一方、グリチルリチン製剤は薬疹・中毒疹、慢性肝疾患における肝機能異常の改善等、広く一般に用いられているが、抗結核薬による薬剤性肝炎の治療薬剤としてはまだ確立されていない。グリチルリチン製剤の薬剤性肝炎に対する効果を検討するために、抗結核薬投与後ASTまたはALTが100 IU//以上に上昇した肺結核患者24名を対象とし調査した。抗結核薬投与を中止し、肝逸脱酵素が低下するまでグリチルリチン製剤（強力ネオミノファーゲンシー 40 ml/日）を連日静注した群、しなかった群に分け、ASTおよびALTが50 IU//以下となるまでの期間を比較検討した。グリチルリチン製剤を使用しなかった群（13名）では肝酵素の改善まで15.2±5.2日を要したのに対し、連日静注した群（11名）は15.1±4.5日で改善した。グリチルリチン製剤の使用は肝逸脱酵素低下までの期間を有意に短縮させることはできず、今回の結果からは抗結核薬による薬剤性肝炎の治療薬剤としてグリチルリチン製剤の有効性は示せなかった。

キーワード：抗結核薬、肝機能障害、薬剤性肝炎、グリチルリチン、肝庇護剤

緒 言

抗結核薬の副作用として薬剤性肝炎は最も高頻度であり、合併した場合その速やかな改善は初回標準治療の遂行に不可欠なものである。一方、グリチルリチン製剤（強力ネオミノファーゲンシー® [Stronger Neo-Minophagen C: SNMC]）は薬疹・中毒疹、慢性肝疾患における肝機能異常の改善等、広く一般に用いられており、抗結核薬を含む薬剤性肝炎の治療として用いられることも多い。抗結核薬により、ある程度以上の薬剤性肝炎を合併した際は肝障害改善まで抗結核薬投与を中止することを基本とするが、この中止期間をグリチルリチン製剤により短縮しえる可能性について自験例を対象に検討した。

対象と方法

1993年12月より2002年2月の間に神奈川県立循環器

呼吸器病センター結核病棟に入院した肺結核患者で、抗結核薬による治療開始後血清 aspartate transaminase (AST) 値または alanin transaminase (ALT) 値が100 IU//以上に上昇し、抗結核薬投与中止により改善した肺結核患者24名を対象とし調査した。重篤な合併症を持つもの、治療前の肝機能異常または肝障害の既往のあるもの、肝障害が遷延化しASTおよびALTが正常に復さなかったものは除外した。原因と考えられる抗結核薬が中止され、およそ2回/週の頻度で血液検査が施行されていた。肝逸脱酵素が低下するまでグリチルリチン製剤（SNMC 40 ml/日）を連日静注した群、していない群に分け、ASTおよびALTが50 IU//以下となるまでの期間を比較検討した。また、肝障害発生時の肝逸脱酵素値と回復までの期間も検討した。

データは平均±標準偏差で示した。2群間での平均値の比較は Student's t-test を用い、危険率5%未満を有意差

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

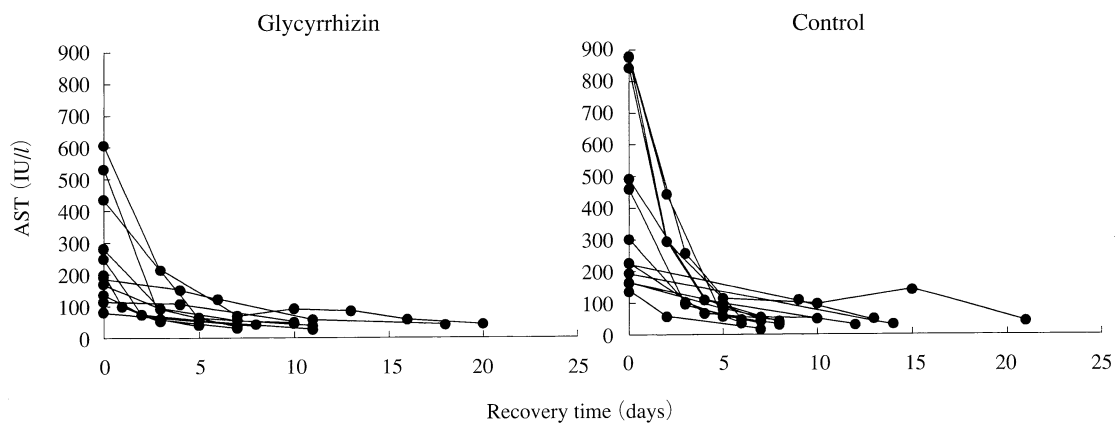
連絡先：宮沢直幹，神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科，〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東6-16-1 (E-mail: nmiyazawa@dream.com)

(Received 5 Aug. 2002/Accepted 7 Oct. 2002)

Table Characteristics of patients in glycyrrhizin (Stronger Neo-Minophagen C) and control (non-glycyrrhizin) groups

	Glycyrrhizin (n = 11; M 4, F 7)	Control (n = 13; M 5, F 8)
Age (years)	56.6 ± 16.9	66.8 ± 17.4
Anti-tuberculosis therapy including PZA	36.4%	38.5%
Onset AST (IU/l)	271 ± 176	452 ± 317
Onset ALT (IU/l)	228 ± 173	340 ± 302

Mean ± SD

**Fig. 1** Serum AST levels rapidly reduced after the withdrawal of anti-tuberculosis drugs in both treatment groups. AST values returned to ones under 50 IU/l within 10.0 ± 5.1 days in the glycyrrhizin group and within 9.5 ± 4.2 days in the control (non-glycyrrhizin) group. The difference between the two groups was not significant.

ありと判定した。肝障害発生時の血清 AST 値と回復に要した日数の関係は線形回帰分析を行い、危険率 5% 未満を有意差ありとした。

結 果

対象患者背景を Table に示す。抗結核薬の組み合わせとしてはイソニアジド (INH) を H, リファンピシン (RFP) を R, ピラジナミド (PZA) を Z, ストレプトマイシン (SM) を S, エタンブトール (EB) を E, エチオナミド (TH) を T と略すと HRZS 5 例, HRZE 3 例, HRS 4 例, HRE 5 例, HR 5 例, HRZ 1 例, HRT 1 例であった。すべての症例で INH および RFP が含まれており、肝障害発生時の血清 AST 値は PZA を使用しなかった群では 290 ± 220 IU/l であったのに対し、PZA を使用した群では 500 ± 313 IU/l と有意に高かった。グリチルリチン製剤を投与した群では 11 例中 4 例 (36.4%) に、投与しなかった群では 13 例中 5 例 (38.5%) で PZA が含まれていた。グリチルリチン製剤を投与しなかった群で高年

齢、肝障害発生時の肝逸脱酵素値が高値の傾向があったが有意差はなかった。

肝障害発生後、抗結核薬の投与を中止することによりグリチルリチン製剤投与群、非投与群ともに血清 AST 値は速やかに改善した (Fig. 1)。AST が 50 IU/l 以下に回復するのに要した日数は、グリチルリチン製剤投与群で 10.0 ± 5.1 日、非投与群で 9.5 ± 4.2 日であり、有意差は認められなかった。また、血清 ALT 値は抗結核薬中止後 AST に遅れて更に上昇する症例もあったが、AST と同様にグリチルリチン製剤投与群、非投与群ともに速やかに改善した (Fig. 2)。ALT が 50 IU/l 以下に回復するのに要した日数は AST より長く、グリチルリチン製剤投与群で 15.1 ± 4.5 日、非投与群で 15.2 ± 5.2 日であり、AST 同様有意差は認められなかった。

肝障害発生時の血清 AST 値と 50 IU/l 以下に回復するまでの期間を Fig. 3 に示す。グリチルリチン製剤投与群、非投与群の相関係数はそれぞれ 0.08 ($p = 0.81$), 0.23 ($p = 0.45$) であり、相関関係は認められなかった。

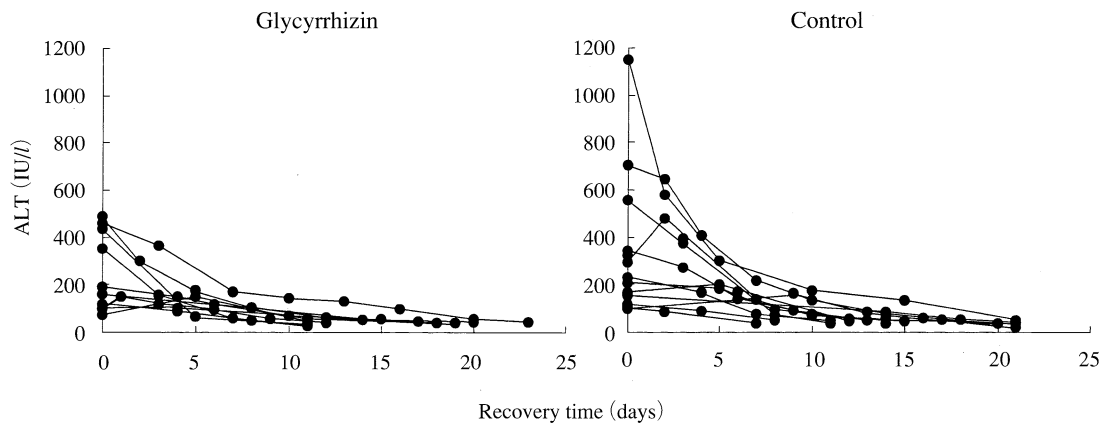


Fig. 2 Serum ALT level rapidly reduced after the withdrawal of anti-tuberculosis drugs in both treatment groups. ALT values returned to ones under 50 IU// within 15.1 ± 4.5 days in the glycyrrhizin group and within 15.2 ± 5.2 days in the control (non-glycyrrhizin) group. The difference between the two groups was not significant.

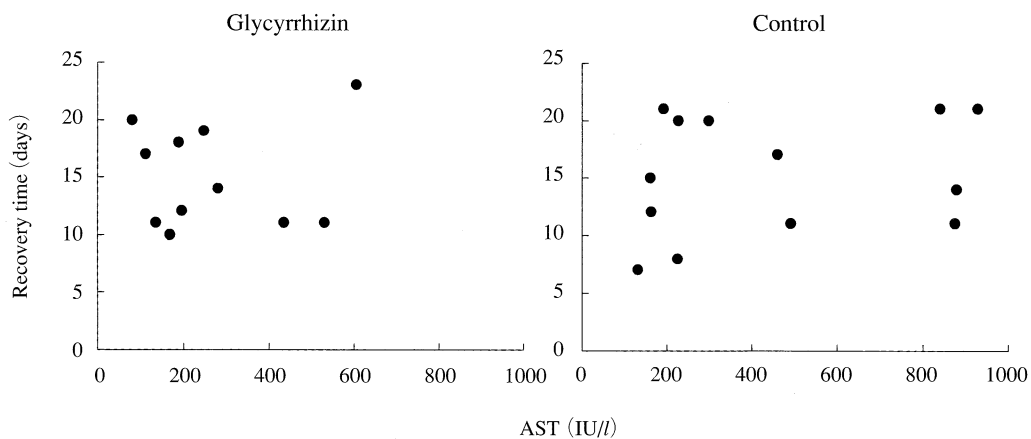


Fig. 3 Relationship between the serum AST level at the onset of liver dysfunction and the recovery time. No relation between the onset AST level and the recovery time was observed in either group.

今回の検討で対象から除外したグリチルリチン製剤投与の1例は2カ月以上肝障害が遷延し、トランスアミナーゼが50 IU//以下となる前に抗結核薬が再投与されていた。対象の24症例は肝機能回復後、PZAの再投与は行わず他の薬剤は漸増法により再投与を行った。21例は再投与可能であったが、3例はRFP再開後、再増悪したためRFPより他剤へ変更した。

考 察

抗結核化学療法としてINH, RFP, PZA, SMまたはEBの4剤を組み合わせた初期強化短期化学療法が標準療法と定められ¹⁾、治療期間の短縮が図られているが、それでもなお少なくとも6カ月間の長期治療が必要であ

る。治療の中断あるいは不完全な治療は治療の遷延化、抗結核薬の耐性化を招く結果となることから患者に対する規則的服薬の十分な指導が必要不可欠であり、さらに近年では当センターを含めDOTS (Directly Observed Treatment, Short Course) を導入する医療機関も多い²⁾。治療中断例の中に抗結核薬の副作用により本意ながらもその投与を中断しなければならない例が少なからず存在し、肝機能異常は治療を中止せざるを得ない副作用のうちで最も多い事象である。肝機能異常の早期改善は治療の遷延化、抗結核薬の耐性化を防止するために非常に重要な要因であり、患者の予後に大きな影響を与えるものである³⁾。

甘草より抽出されたグリチルリチンを主成分とする

SNMCはグリチルリチン0.2%, アミノ酢酸2%, システイン0.1%の合剤であり, グリチルリチンは抗アレルギー作用および抗炎症作用を有するとともに炎症による組織障害の抑制・軽減および修復促進作用を有する。その他, 解毒作用を有し, アミノ酢酸およびシステインも各々解毒作用を有する。当初は抗アレルギー剤として蕁麻疹などの皮膚科疾患で使用されていたが, 鈴木らによりAST, ALT値を有意に低下させる薬剤として報告⁴⁾されて以来, 慢性肝炎の治療薬としても用いられている。その他, 薬剤性肝障害に対し投与^{5)~7)}されるなど本邦では肝機能異常の改善を目的として広く用いられており, 呼吸器科領域でも抗結核薬による薬剤性肝炎に対して使用するケースがある。しかし, この治療が患者にとって有益であるというevidenceはまだなく, 今回われわれは当センターで過去にグリチルリチン製剤が投与された症例で, 抗結核薬による肝機能異常の早期改善が認められたか否かを明らかにする目的で検討した。

抗結核薬の中では, INH, RFP, PZA, TH等が肝毒性を持つ⁸⁾⁹⁾。肝機能異常発生前, 対象症例はすべてINH, RFPを含む多剤併用療法で治療されており, INHとRFPの同時併用が相加相乗効果により肝障害を惹起しているとの報告¹⁰⁾¹¹⁾もあり, 原因薬剤の同定は困難であった。今回の検討でPZAを含んだ治療の場合, 肝障害発生時の肝逸脱酵素値は有意に高値であったが, グリチルリチン製剤投与群, 非投与群におけるPZA使用例の割合は同程度であった。

抗結核薬投与中止により血清AST値およびALT値は速やかに改善し, 50IU/l以下となるまでは平均15.2日を要した。これは40IU/lとなるまでに平均18.7日を要したTahaogluらの報告¹²⁾とほぼ一致する。Fig. 1, Fig. 2に示すとおり, グリチルリチン製剤の投与は肝逸脱酵素の改善を早めることはできず, 血清AST値およびALT値が50IU/l以下となるまでに平均15.1日を要し, コントロール群との間に有意差は認められなかった。

肝障害発生時に血清AST値は最高であり, この値は肝障害の重症度を表すと考えられる。肝障害が高度なほど回復までに時間がかかると考えがちなが, 安田らの報告¹¹⁾と同様に肝逸脱酵素の絶対値と回復期間には相関関係はなく, また, グリチルリチン製剤による影響も認められなかった。

薬剤起因性肝障害は薬剤中毒性肝障害(個体差がほとんどない, 潜伏期間はほぼ一定し, 短い)と薬剤アレルギー性肝障害(発熱, 発疹, 好酸球増多を伴う)に大別される⁵⁾⁶⁾。日常診療で遭遇する抗結核薬以外の薬剤性肝障害の多くは後者だが, 今回調査対象となった症例は発熱, 発疹, 好酸球増多は伴わず, アレルギー反応の要

素は少ないと考えられる。グリチルリチン製剤投与はその作用機序から抗アレルギー作用による効果が期待されることから, 抗結核薬の副作用として一般的なトランスアミナーゼ上昇を主体とする肝機能異常自体にはあまり効果がなかったと推測される。

現在日本で使用可能な肝庇護剤はグリチルリチン製剤をはじめ肝水解物・抽出液, SH化合物, 胆汁酸製剤, プロトポルフィリン製剤, Polyene phosphatidyl choline製剤, 漢方薬, ゲルマニウム製剤などがあるが日本以外では評価されておらず, その有用性を疑問視する意見¹³⁾もあり, 日常臨床に多用されている肝庇護剤の効果は不明である。今回の検討からは抗結核薬による薬剤性肝炎の治療としてグリチルリチン製剤投与は有用ではないと考えられるが, ときにみられるアレルギー機序による肝障害への有用性については別に検討する必要がある。

文 献

- 1) 日本結核病学会治療委員会:「結核医療の基準」の見直し. 結核. 2002; 77: 537-538.
- 2) 和田雅子: 結核へのアプローチ 結核治療の基本 初期強化短期化学療法の実際・DOTSの意義. Medical Practice. 2000; 17: 920-926.
- 3) Ormerod LP, Skinner C, Wales J: Hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs. Thorax. 1996; 51: 111-113.
- 4) 鈴木 宏, 太田康幸, 滝野辰郎, 他: 強力ネオミノファーゲンCの慢性肝炎に対する治療効果について—二重盲検法による検討—. 医学の歩み. 1977; 102: 562-578.
- 5) 米山啓一郎, 三田村圭二: 薬剤起因性肝障害. 治療. 1996; 78: 839-841.
- 6) 石橋大海: 薬剤性肝障害の見つけかた. medicina. 1999; 36: 273-275.
- 7) 周防武昭: 薬物性肝障害. 今月の治療. 2001; 9: S172-S173.
- 8) Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, et al.: Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. Eur Respir J. 1995; 8: 1384-1388.
- 9) Patel AM, McKeon J: Avoidance and management of adverse reactions to antituberculosis drugs. Drug Saf. 1995; 12: 1-25.
- 10) Steele MA, Burk RF, DesPrez RM: Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. Chest. 1991; 99: 465-471.
- 11) 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. 1990; 65: 407-413.
- 12) Tahaoglu K, Atac G, Sevim T, et al.: The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int J Tuberc Lung Dis. 2001; 5: 65-69.
- 13) 柴田 実: 肝庇護薬は肝炎の治療に有用か. medicina. 1998; 35: 2115-2118.

Original Article

EFFECT OF GLYCYRRHIZIN ON ANTI-TUBERCULOSIS
DRUG-INDUCED HEPATITIS

Naoki MIYAZAWA, Hiroshi TAKAHASHI, Yasuhiro YOSHIKE, Takashi OGURA,
Yuji WATANUKI, Masamichi SATO, Nobumasa KAKEMIZU, Yasushi YAMAKAWA,
Chol-han U, Hideto GOTO, and Shigeki ODAGIRI

Abstract In cases in which hepatotoxicity developed during anti-tuberculosis chemotherapy, the rapid recovery of liver function is essential for the completion of the anti-tuberculosis chemotherapy protocol. Glycyrrhizin (Stronger Neo-Minophagen C: SNMC) is widely used in Japan for the treatment of patients with drug eruption or chronic hepatitis. However, a consensus on the clinical effects of glycyrrhizin for the treatment of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis has not yet been reached. We studied 24 cases who showed abnormal liver function test results while undergoing anti-tuberculosis chemotherapy and who were treated with or without glycyrrhizin. We then compared recovery periods of liver function among both groups. The time required for liver function normalization in the patients who received glycyrrhizin (SNMC, 40 ml daily, intravenously) was 15.1 ± 4.5 days and the time required for normalization in the non-glycyrrhizin group was

15.2 ± 5.2 days. The difference was not significant and the fact indicated that glycyrrhizin is not useful for the treatment of anti-tuberculosis drug-induced hepatitis.

Key words: Anti-tuberculosis drug, Liver dysfunction, Drug-induced hepatitis, Glycyrrhizin, Hepatoprotective agent

Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

Correspondence to: Naoki Miyazawa, Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, 6-16-1 Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236-0051, Japan. (E-mail: nmiyazawa@dream.com)