

INH, RFP を含む結核化学療法における薬剤性 肝炎出現率の経年上昇

長山 直弘 益田 公彦 馬場 基男 田村 厚久
永井 英明 赤川志のぶ 川辺 芳子 町田 和子
倉島 篤行 四元 秀毅 毛利 昌史

要旨：INHとRFPを含み、PZAを含まない結核化学療法による薬剤性肝炎(DIH)出現率の経年変化を後ろ向きに調べた。4つの期間、1980～83, 87～88, 91～92, 1998～2000年の入院患者で、血清ASTおよびALTが化療前に正常であった者を対象とし、化療開始1カ月(20～40日)および2カ月(45～75日)後の血清ASTおよびALT値のいずれかがAST \geq 40 K-AまたはALT \geq 35 K-A(1980～83年),あるいはAST \geq 40 IU/lまたはALT \geq 40 IU/l(1987～2000年)となっていればDIHと診断した。各期間の対象患者はそれぞれ113, 135, 128, 154名であった。DIHの種々の危険因子の寄与を調べたが、80歳以上の高齢という因子以外は危険因子を認めなかった。80歳未満の患者の検査期間ごとのDIH出現率を調べると各期間それぞれ10/111(9.0%), 23/131(17.6%), 26/123(21.1%), 32/117(27.4%)であり、有意に(p=0.01)経年上昇していた。環境の悪化が原因と推測される。

キーワード：抗結核薬, 薬剤性肝炎, 経年変化, 環境, リファンピシン, ヒドラジド

はじめに

抗結核薬による薬剤性肝炎の頻度は高く、これについては実に多くの報告がある。結核化学療法(以下、化療)の新たな方式の有効性を検討する際には必ず検討される事柄でもある。ヒドラジド(INH), リファンピシン(RFP)による薬剤性肝炎の機序についてはかなり知られている¹⁾。しかし抗結核薬の薬剤性肝炎の出現頻度の経年変化については未だ検討されたことがないと思われる。著者の知るかぎりでは唯一Isemanが彼の著書の中で、文献上の考察から、INHによる薬剤性肝炎の頻度が経年上昇してきたのではないかと推察している²⁾のみである。そこでわれわれはINH, RFPを含む化療による薬剤性肝炎の出現頻度について経年変化がないかどうかを検討した。

INH, RFPによる薬剤性肝炎の発生には種々の危険因子も関係している³⁾。危険因子としては年齢⁴⁾, 性⁵⁾, HB抗原陽性⁶⁾, 抗HCV抗体陽性⁷⁾, 肝疾患の既往⁸⁾⁹⁾, 飲

酒^{8)~10)}, 低アルブミン血症⁴⁾などが挙げられている。INH, RFPによる薬剤性肝炎の経年変化を論じる際には前もってこれら危険因子に対する考慮が大切である。

対象と方法

[対象]

I. 1980～83, 87～88, 91～92, 98～2000年に当院に結核症のために入院し、INH, RFPを含む化療を受けた者で以下の条件を満たす者。

1. 化療開始前, 開始後1カ月および2カ月後の生化学データが存する
2. 化療開始前のアスパルテート-アミノトランスフェラーゼ(AST)値およびアラニン-アミノトランスフェラーゼ(ALT)値が正常である
3. 慢性肝炎および肝硬変患者と診断されている者は除く
4. 生存例

その数はTable 1(A)に示す。INH, RFPを含む化療と

Table 1 Numbers of subjects

(A) Subjects treated with chemotherapy containing INH and RFP

Year	M	W	Total
1980-83	82	31	113
1987-88	86	49	135
1991-92	84	44	128
1998-2000	100	54	154
Total	352	178	530

(B) Subjects treated with chemotherapy containing INH, RFP and PZA

	M	F	Total
1980-83	27	15	42
1998-99	101	38	139
Total	128	53	181

M: Men W: Women

は具体的にはこれら2剤のみ、あるいはこれら2剤の他にストレプトマイシン(SM)ないし/およびエタンブトール(EB)を含む化療のことである。この群をHRE/S群と呼ぶ。

II. 1980～83年および1998～99年においてはピラジナミド(PZA), INH, RFPを含む化療を受けていた者も相当数いたので、上記4つの条件を満たし、80歳未満の患者も対象とした。この群をZHRE/S群と呼び、その数はTable 1 (B)に示す。

[方法]

薬剤性肝炎の有無は血清AST, ALT値のみで判定した。当院におけるASTおよびALTの正常値は1984年以前はそれぞれ40 K-A以下および35 K-A以下であり、1984年以降はそれぞれ31 IU/l以下および34 IU/l以下である。1984年5月に測定単位の変更が行われた。薬剤性肝炎の発生は血清AST 40 K-A以上、またはALT 35 K-A以上(1984年以前)、または血清AST, ALTのどちらかが40 IU/l以上(1984年以降)になることで判定した。K-A単位とIU/l単位の間には非常に高い相関がある¹¹⁾¹²⁾が、その相関関係は測定者によって幾分異なるので、ここではK-A単位をIU/l単位に換算することにはせず、正常上限値と薬剤性肝炎の定義値との差の関係から、1984年以前のほうがより容易に薬剤性肝炎を検出できるようにした。

本研究は後ろ向き研究であるが、化療開始1カ月後および2カ月後の測定値とはそれぞれ化療開始20～40日後および45～75日後に測定された値を示す。この期間に複数回測定されている場合にはそれぞれ30日後および60日後に最も近い日に測定された値を採用することにした。従って例えば化療開始後15日目や20日目にASTないしALTが異常値を示していたとしても化療の

継続により30日目にASTおよびALTが正常値を示していれば薬剤性肝炎は存しなかったと見なした。こうすることにより検査回数の寡多による薬剤性肝炎検出率の変動をなくした。1カ月ないし2カ月以内に抗結核薬による薬剤性肝炎のために服薬中止になった場合はその時点での血清AST, ALT値を1カ月後ないし2カ月後のどちらか近いほうに振り分けた。

(A) HRE/S群

薬剤性肝炎出現率を4つの測定年代ごとに、かつ10歳年齢階層ごと(10～19, 20～29, 30～39, 40～49, 50～59, 60～69, 70～79, 80歳以上)に調べた。ただし90歳代はわずか7名であったので80歳以上に含めた。ASTないしALT ≥ 100 IU/l(または ≥ 70 K-A)となる薬剤性肝炎出現率についても検討した。

薬剤性肝炎発生の危険因子を探るために、薬剤性肝炎出現群と非出現群に分けて、年齢、飲酒歴、肝疾患既往の有無、HBs抗原の有無、抗HCV抗体の有無、男女比、血清アルブミン値、体重、使用薬剤量の差を検討した。これら危険因子とされているものの薬剤性肝炎への寄与を除外したうえで、薬剤性肝炎出現率の経年変化を調べた。

(B) ZHRE/S群

測定年代と症例数が少ないので、2つの期間(1980～83年と1998～99年)における薬剤性肝炎出現率の比較と同時期のHRE/S群との比較のみを検討した。

[統計]

平均値の差の検定にはt検定を、比率の差の検定には χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結 果

(A) HRE/S群における薬剤性肝炎出現率

4つの時期(1980～83, 87～88, 91～92, 98～2000年)における年齢階層別の薬剤性肝炎出現率をTable 2に示した。合計530名中106名(20.0%)に薬剤性肝炎を認めた。薬剤性肝炎出現群と非出現群において平均年齢、男女比、飲酒(毎週飲酒する者)歴、肝疾患既往の有無、HBs抗原の有無、抗HCV抗体有無の割合、化療前血清 γ -GTP高値例の割合に差を認めなかった(Table 3)。

10～79歳における薬剤性肝炎出現率は年齢に依存しなかったが、80歳以上では高くなり、最も薬剤性肝炎出現率の低い40歳代[8/76 (10.5%)]に比べて80歳以上[14/48 (29.2%)]では有意に高くなった($p < 0.05$)。しかし10～79歳の平均値[92/482 (19.1%)]に比べると有意差はなかった(Table 2)。

80歳以上の年齢層で薬剤性肝炎出現率が高くなる理由を探るために年齢階層別に薬剤性肝炎出現群と非出現群における血清アルブミン値と体重を検討したが、80

Table 2 Frequency rate of antituberculosis drug-induced hepatitis (DIH) classified by age, sex and year of treatment

Age (yo)	10-19		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		80-		Total
	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	
1980-83	0/2	0/0	1/11	3/10	3/9	0/6	1/22	0/3	0/18	0/5	1/13	1/3	0/5	0/4	0/2	0/0	10/113
1987-88	1/4	1/5	3/16	3/18	3/13	0/5	3/15	0/4	5/24	1/7	1/5	2/5	1/6	0/4	2/3	1/1	27/135
1991-92	0/0	0/0	3/18	4/13	5/13	0/3	1/17	0/5	4/15	2/8	1/10	2/8	4/8	0/5	1/3	2/2	29/128
1998-2000	0/1	0/2	2/6	0/5	4/7	0/3	1/7	2/3	5/16	1/7	3/18	3/7	7/22	4/13	5/23	3/14	40/154
Total	2/14 (14.3)		19/97 (19.6)		15/59 (25.4)		8/76* (10.5)		18/100 (18.0)		14/69 (20.3)		16/67 (23.9)		14/48* (29.2)		106/530 (20.0)

*40-49 yo vs 80-yo: p < 0.05

(%)

Table 3 Comparison between two groups with and without DIH

	Without DIH	With DIH	p-value
N	424	106	
Age (yo)	50.2 ± 19.6	52.1 ± 21.5	NS
M/W	281/143 (1.97)	71/35 (2.03)	NS
Alcoholics/Non-alcoholics	213/202	52/45	NS
Previous history of hepatic dis. + / -	13/285	1/72	NS
HBs ag + / -	11/359	0/86	NS
HCV ab. + / -	3/143	0/51	NS
Serum γ -GTP elevation before chemotherapy	103/403 (25.5%)	17/101 (16.8%)	NS

Table 4 No differences of serum albumin and body weight [Mean (SD), N] between patients classified by age with and without DIH

Age (yo)	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-
Albumin (g/dl)								
DIH (+)	3.85	4.18 (0.61)	4.02 (0.61)	4.15 (0.57)	3.93 (0.42)	3.60 (0.52)	3.44 (0.58)	3.08 (0.55)
	2	19	15	8	18	14	16	14
DIH (-)	4.10 (0.54)	4.13 (0.56)	3.89 (0.55)	3.94 (0.52)	3.71 (0.62)	3.45 (0.71)	3.41 (0.54)	3.12 (0.42)
	12	78	44	68	82	55	51	34
Body weight (kg)								
DIH (+)	53.5	52.7 (10.4)	58.7 (10.0)	55.9 (9.9)	51.1 (9.7)	44.0 (9.0)	49.6 (10.1)	44.8 (10.8)
	2	19	13	7	16	13	15	12
DIH (-)	52.7 (10.6)	53.5 (7.3)	53.1 (8.8)	55.4 (9.0)	49.9 (7.7)	46.6 (9.2)	45.7 (9.1)	43.2 (10.2)
	10	76	42	67	79	53	50	29

歳以上層を含め、どの年齢層でも両者間に差はなかった (Table 4)。しかし投与薬剤量は薬剤性肝炎出現群は非出現群に比べて70~79歳代ではEB量が多く、80歳以上ではINH, RFP, EB量ともに多かった (p < 0.001, Table 5)。

薬剤性肝炎出現群 (106名) のうち化療継続した者 (N=80名, うちASTまたはALT \geq 100 IU/lとなった者7名) と非出現群 (424名) におけるALTの経時変化を Fig. 1に示した (1K-A = 1 IU/lとした)。

80歳以上を除いて、79歳までの者に対して薬剤性肝炎出現の有無別に平均年齢を求めると薬剤性肝炎出現群 (92名), 非出現群 (390名) においてそれぞれ47.8 ± 19.4歳および47.1 ± 19.4歳で、ますます両者間に差はなくなった。70歳代までは年齢階層別薬剤性肝炎出現率はほぼ一定と考えられる (Table 2) ので、これらの年齢層を合計して (つまり10~79歳について) 測定時期別に薬剤性肝炎出現率 [Table 2から計算されるように、1980~83, 87~88, 91~92, 98~2000年に対してそれぞれ

Table 5 Comparison of anti-tuberculosis drugs doses [g/day, Mean (SD), N] between patients classified by age with and without DIH

Age (yo)	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-
INH								
DIH (+)	0.300 (0.000) 2	0.323 (0.043) 19	0.300 (0.000) 15	0.300 (0.000) 8	0.300 (0.000) 18	0.300 (0.000) 14	0.300 (0.000) 16	0.300* (0.000) 14
DIH (-)	0.309 (0.030) 11	0.308 (0.028) 78	0.302 (0.026) 44	0.321 (0.041) 68	0.304 (0.026) 82	0.305 (0.023) 55	0.298 (0.023) 51	0.274* (0.009) 34
RFP								
DIH (+)	0.450 (0.000) 2	0.450 (0.000) 19	0.450 (0.000) 15	0.450 (0.000) 8	0.450 (0.000) 18	0.440 (0.010) 14	0.406 (0.017) 16	0.388* (0.022) 14
DIH (-)	0.450 (0.000) 11	0.450 (0.000) 78	0.450 (0.000) 44	0.450 (0.000) 68	0.450 (0.000) 82	0.440 (0.008) 55	0.418 (0.017) 51	0.351* (0.022) 34
EB								
DIH (+)	0.750 (0.000) 2	0.783 (0.088) 15	0.771 (0.072) 12	0.750 (0.000) 7	0.750 (0.000) 15	0.750 (0.000) 10	0.750* (0.000) 16	0.750* (0.000) 10
DIH (-)	0.750 (0.000) 7	0.750 (0.002) 49	0.732 (0.065) 28	0.745 (0.083) 46	0.757 (0.060) 70	0.733 (0.014) 45	0.686* (0.017) 49	0.603* (0.029) 32

* DIH (+) vs DIH (-) : p < 0.001

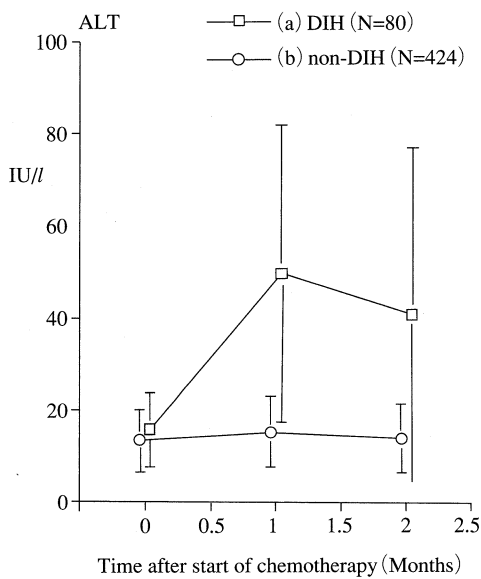


Fig. 1 Serum ALT change (M ± SD) according to HRE/S chemotherapy in subjects with DIH (a) and with non-DIH (b) who continued chemotherapy throughout the interval.

10/111 (9.0%), 23/131 (17.6%), 26/123 (21.1%), 32/117 (27.4%)] の変化をみると (Fig 2), 経年的にほぼ直線的に上昇した (p = 0.01)。ただし薬剤性肝炎を発症した者のうち, AST および/または ALT ≥ 100 IU/l (または ≥ 70K-A) となった者の割合については, 経年上昇

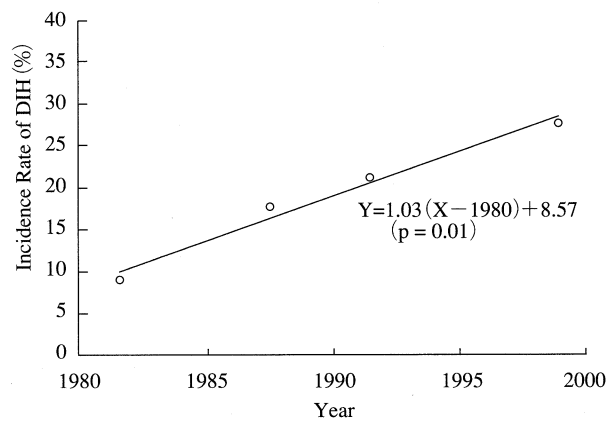


Fig. 2 Secular increase in incidence rate of drug-induced hepatitis (DIH) defined by AST or ALT ≥ 40 IU/l (or AST ≥ 40 K-A or ALT ≥ 35 K-A) due to chemotherapy with HRE/S in subjects less than 80 years old.

の傾向は認めしたが有意ではなかった (Table 6)。HRE による化療と HRS による化療の割合も経年的に変化したので各期間ごとにそれぞれの化療下の薬剤性肝炎出現率を比較したが差を認めなかった (Table 7)。

(B) ZHRE/S 群における薬剤性肝炎出現率

Table 6 Frequency rate of DIH defined by AST and/or ALT ≥ 100 IU/l (or ≥ 70 K-A) due to chemotherapy containing RFP and INH

Year	Frequency rate
1980-83	3/112 (2.7%)
1987-88	8/134 (6.0)
1991-92	8/127 (6.3)
1998-2000	10/106 (9.4)

Table 7 Comparison of the two groups treated with HRE and HRS

Year	Chemotherapy	DIH +/-	p-value
1980-83	HRE	3/46	NS
	HRS	7/54	
1987-88	HRE	14/79	NS
	HRS	10/25	
1991-92	HRE	24/81	NS
	HRS	2/11	
1998-2000	HRE	42/109	NS
	HRS	0/2	

Table 8 Frequency rate of DIH due to chemotherapy containing RFP, INH and PZA

1980-83 (AST ≥ 40 K-A and/or ALT ≥ 35 K-A)	13/42 (31.0%)
(AST and/or ALT ≥ 70 K-A)	5/42 (11.9)
1998-99 (AST and/or ALT ≥ 40 IU/l)	45/139 (38.8)
(AST and/or ALT ≥ 100 IU/l)	15/139 (10.8)

1980～83年に比べて1998～99年には薬剤性肝炎出現率は上昇していたが、症例数が少ないために有意差は認めなかった (Table 8)。また、HRE/Sに比べて薬剤性肝炎出現率は高かったが、有意差はなかった (Table 2, 6 vs Table 8)。

考 察

HRやHRZを含む化療で薬剤性肝炎の発生頻度が高いことはよく知られている³⁾。その危険因子として年齢⁴⁾、性⁵⁾、HBs抗原陽性⁶⁾、抗HCV抗体陽性⁷⁾、肝疾患の既往⁸⁾⁹⁾、飲酒^{8)~10)}、低アルブミン血症⁴⁾などが挙げられている。しかしわれわれの検討においては、少なくともHRE/S群において、80歳以上の高齢という因子以外はいずれも危険因子となっていなかった。このことはこれらの因子が危険因子でないということの意味するのではなく、対象の項で述べた4つの患者選択基準がこれらの因子の多くを除いたことを意味する。つまり化療前血清AST、ALT値を正常に限定したのでアルコール性肝炎患者や未診断の活動性慢性肝炎患者のほとんどは除かれた。生存例を対象にしたので極端な重症例や衰弱例、低アルブミン血症の患者の大部分が除外された。それゆえわれわれが対象とした症例の中にはこれらの因子が危険因子としてはほとんど残らなかったと考えられる。こういった対象例の中で、80歳以上の高齢者において薬剤性肝炎出現頻度が高くなる傾向を認めた。この理由として薬剤性肝炎出現例において投与薬剤量が非出現例より多く、他の年齢層と同量投与されており、減量されていなかったことが考えられたが、しかしこのことから直ち

に80歳以上においては投与薬剤量を減量すべきであるとはいえない。症例数が少ないために、どの程度重症の肝炎であったかを検討しなかったからである。しかし、血清アルブミン値が比較的保たれているわれわれの対象群〔平均値3.08、および3.12 g/dl (Table 4)〕で、かつ生存例においてさえ、投与薬剤量が影響を与えたのであるから、衰弱が強かったり、高度の低アルブミン血症 (2.5 g/dl以下) を伴っていたり、重症結核であるような80歳以上に対してはHRE/S量を減量させなければならぬのは当然であろう。EBやSMは肝毒性がほとんどないといわれているが、われわれの検討でもHREとHRSとの間には薬剤性肝炎出現率に差を認めなかった (Table 7)。

また薬剤性肝炎出現群は非出現群に比べて、化療前血清 γ -GTP高値例の割合に差はなかった (Table 3)。血清 γ -GTP値は脂肪肝の指標の1つであるが、飲酒者の割合も両群間で差がなかった (Table 3) ことと併せて考えると、血清AST値やALT値が正常であるような脂肪肝は薬剤性肝炎の危険因子にならないと推測される。

上述の種々の危険因子が危険因子とならないわれわれの対象群において、薬剤性肝炎出現率が経年的に上昇していた (Fig. 2)。Isemanは、文献的考察から、INHによる薬剤性肝炎出現率について、時代が進むにつれ上昇してきた可能性とその原因としてわれわれの周りの環境中の化学物質、薬剤、ウイルスなどが、INHの肝毒性を増強している可能性に言及している²⁾。中でもC型肝炎ウイルスと鎮痛剤アセトアミノフェンの影響を疑っている²⁾。

本論文の結果も環境の経年悪化を反映していると推測される。肝臓は解毒作用を担っている器官であるが、環境汚染物質により常時負担を強いられているうえに、INHやRFPの内服が加わって、薬剤性肝炎が惹起されやすくなっているのであろう。チトクローム P-450が誘導されている個体においてはINHによる薬剤性肝炎発生の危険は高くなる¹⁾が、その役割を環境汚染物質が果たしている可能性はある。われわれの対象例においては抗HCV抗体は危険因子でなかったし、鎮痛剤の常時服薬者もほとんどいなかったが、顕著な経年変化を考えると広く環境中に行き渡っている物質群が原因であろう。

最近ではHRE/SよりもZHRE/Sが好んで使用されている。それゆえZHRE/S症例の薬剤性肝炎出現率も調べたが、症例数が少なく、経年変化を論ずることはできなかった。しかし、ZHRE/Sのほうが、HRE/Sよりも薬剤性肝炎を起こしやすいと思われた。HRE/Sによる薬剤性肝炎出現率が経年上昇しているのなら、ZHRE/Sによる薬剤性肝炎も経年上昇すると考えるのが自然であろう。諸外国においてZHRE/Sが使用され始めた頃にはZHRE/SでもHRE/Sでも薬剤性肝炎の出現頻度は変わらないと報告された^{13)~15)}。しかしその後ZHRE/Sによる致死的薬剤性肝炎が症例報告されるようになり^{16)~18)}、また同じく劇症肝炎になった場合でも、ZHRE/S例のほうがHRE/S例よりもより重症である¹⁹⁾といわれるようになった。最近CDCは2001年2月から同年8月の間に初感染結核(Latent tuberculosis infection)に対しRFP-PZAを使用した者のうち21名(そのうち5名が肝不全で死亡)に臨床的肝炎が起こった(母数不明)と注意を呼びかけた²⁰⁾。ZHRE/S例が増加するにつれ、この化療の持っている肝障害性がより明らかになってきたということであろうが、この化療による薬剤性肝炎出現頻度が経年上昇してきた可能性も考えられるであろう。

薬剤性肝炎を発症した者のうち血清ASTまたはALT ≥ 100 IU/l(あるいは ≥ 70 K-A)となった者の割合についても経年上昇の傾向は認められたが、有意ではなかった(Table 6)。その理由として例数が少なかったこと、AST、ALT値の最高値を採用した訳ではないこと、などが挙げられる。今回、われわれの検討は軽度の薬剤性肝炎が主体となったが、軽度の薬剤性肝炎の出現頻度が上昇すれば、重篤な薬剤性肝炎もそれに比例して増加すると考えるのが自然であろう。HRE/Sによる薬剤性肝炎では肝硬変患者、衰弱者、超高齢者でなければ死に至ることは少ないが、ZHRE/Sでは早期に気づかないと少なからず死に至る。ZHRE/Sが結核治療の主体である今日において薬剤性肝炎の出現には今後より一層の注意が必要であろう。今回の後ろ向き研究では、長期間にわたるデータをより多く集めるために、1カ月後および2カ月

後の生化学データを検討したが、1カ月後よりも2週間後のほうが肝酵素が上昇しやすい場合も多いと思われる。今後は少なくとも化療前、加療後2週間ごと2カ月間の生化学チェックは必要であろう。環境悪化が薬剤性肝炎出現率の経年上昇の原因と証明することは難しいが、そのことを念頭において経年変化を追究することは、単に肝副作用のチェックという枠を超えて大切なことと思われる。

文 献

- 1) Stork CM, Hoffman RS: Toxicology of antituberculosis drugs. In: Tuberculosis, Rom WN, ed., Little, Brown and Company, Boston, 1996, 829-836.
- 2) Iseman MD: A clinician's guide to tuberculosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 280.
- 3) 青木正和: 結核化学療法による肝障害. 資料と展望. 1997; 23: 1-12.
- 4) Pande JN, Singh SPN, Khilnani S, et al.: Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. Thorax. 1996; 51: 132-136.
- 5) Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC: Twenty isoniazid-associated deaths in one state. Am Rev Respir Dis. 1989; 140: 700-705.
- 6) Chen GQ: The impact of anti-tuberculosis drugs upon liver function on patients with positive HBVM. Chung-Hua Chieh Ho Ho Tsa Chih. 1989; 12: 89-90.
- 7) Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et al.: Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1871-1876.
- 8) Gronhagen-Riska C, Hellstrom P-E, Froseth B: Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1978; 118: 461-466.
- 9) 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.
- 10) Yew WW, Chau CH, Leung S: Anti-tuberculosis drugs and liver toxicity. Eur Respir J. 1996; 9: 389-390.
- 11) 小谷一夫, 前川真人, 菅野剛史: 日本臨床化学会(JSCC)常用基準法に基づいた aspartate aminotransferase (AST) / alanine aminotransferase (ALT) 比の再設定—Karmen法からJSCC常用基準法への変更に伴う肝疾患評価基準の変化—. 日消誌. 1994; 91: 154-161.
- 12) 大久保昭行: 血清トランスアミナーゼ (AST (GOT), ALT (GPT)) 「臨床検査ガイド '97」第1版, Medical Practice 編集委員会編, 文光堂, 東京, 1997, 117-121.
- 13) Snider DE, Graczyk J, Bek E, et al.: Supervised six-months treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin, and pyrazinamide with and without streptomycin. Am Rev Respir Dis. 1984; 130: 1091-1094.
- 14) Parthasarathy R, Sarma GR, Janardhanam B, et al.: Hepatic toxicity in south Indian patients during treatment of tubercu-

- losis with short-course regimens containing isoniazid, rifampicin and pyrazinamide. *Tubercle*. 1986 ; 67 : 99-108.
- 15) Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ: USPHS tuberculosis short-course chemotherapy trial 21: Effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of the final results. *Ann Int Med*. 1990 ; 112 : 397-406.
- 16) Whittington RM: Fatal hepatotoxicity of anti-tubercular chemotherapy. *The Lancet*. 1991 ; 338 : 1083-1084.
- 17) 杉田博宣: PZAを含む化学療法で, 劇症肝障害を起こしたと思われる死亡の1例. *資料と展望*. 1997 ; 21 : 12-14.
- 18) Mitchell I, Wendon J, Fitt S, et al.: Anti-tuberculosis therapy and acute liver failure. *The Lancet*. 1995 ; 345 : 555-556.
- 19) Durand F, Bernuau J, Pessayre D, et al.: Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculosis treatment including isoniazid. *Hepatology*. 1995 ; 21 : 929-932.
- 20) CDC: Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC recommendations—United States. 2001. *MMWR*. 2001 ; 50 : 733-735.

Original Article

SECULAR INCREASE IN THE INCIDENCE RATE OF
DRUG-INDUCED HEPATITIS DUE TO ANTI-TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY
INCLUDING ISONIAZID AND RIFAMPICIN

Naohiro NAGAYAMA, Kimihiko MASUDA, Motoo BABA, Atsuhisa TAMURA,
Hideaki NAGAI, Shinobu AKAGAWA, Yoshiko KAWABE, Kazuko MACHIDA,
Atsuyuki KURASHIMA, Hideki YOTSUMOTO, and Masashi MOHRI

Abstract To investigate the secular change in the incidence rate of drug-induced hepatitis (DIH) due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid (INH) and rifampicin (RFP), but not including pyrazinamide (PZA), we retrospectively studied the incidence rates of DIH in patients treated with chemotherapy including INH and RFP in four periods 1980–83, 87–88, 91–92, and 1998–2000. The criteria for selection of the patients were as follows.

1. The serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were measured before, and one month (20–40 days) and 2 months (45–75 days) after starting anti-tuberculosis chemotherapy. When the serum AST and ALT were measured twice or more during period 20–40 days or 45–75 days after starting anti-tuberculosis chemotherapy, the data obtained nearest to 30 or 60 days after were chosen as those of one or two months after starting chemotherapy, respectively.

2. The serum AST and ALT were within normal range before starting anti-tuberculosis chemotherapy. The normal range of serum AST and ALT were ≤ 40 K-A and ≤ 35 K-A (in 1980–83) or ≤ 31 IU/l and 34 IU/l (in 1987–2000), respectively.

3. Chronic active hepatitis and cirrhosis patients were excluded.

4. All alive after completion of anti-tuberculosis chemotherapy.

The numbers of the subjects who fulfilled the above criteria were 113, 135, 128 and 154 in 1980–83, 1987–88, 1991–92 and 1998–2000, respectively.

DIH was defined serologically by serum AST ≥ 40 K-A and/or ALT ≥ 35 K-A (in 1980–83), or AST ≥ 40 IU/l and/or ALT ≥ 40 IU/l (1987–2000). The DIH incidence rate of the subjects classified by the year of treatment and age were examined, and the contributions of the risk factors for DIH, such as age, sex, alcoholics, previous liver disease

history, HBs ag positivity, anti-HCV ab positivity, and hypoalbuminemia were studied, and none except the age over 80 y.o. was found to be a risk factor to DIH, in our subjects. In patients with the age over 80 y.o., daily doses of antituberculosis drugs RFP, INH and ethambutol (EB) were significantly higher in patients with DIH than those without DIH, but body weight and serum albumin level were not significantly different between these two groups. There was no risk factor to DIH in our patients less than 80 y.o. and this could be explained by the above-mentioned criteria of study patients selection.

To exclude the age dependence of the incidence rate of DIH in our subjects, the incidence rates of DIH were calculated in patients less than 80 y.o. by the period of treatment, and they were 10/111 (9.0%), 23/131 (17.6%), 26/123 (21.1%) and 32/117 (27.4%) in 1980–83, 87–88, 91–92, and 1998–2000, respectively. The secular increase of the incidence rate of DIH was statistically significant ($p=0.01$). It is quite clear that this secular increase was not at all attributable to the above-mentioned risk factors. It is suspected that human liver has become more easily affected with INH and RFP in recent years. It is suggested that the new chemical compounds present in our increasingly complicated human milieu give heavier burdens on human liver, weaken the liver function, and enhance the capacity of INH and RFP to cause DIH.

Key words: Anti-tuberculosis drugs, Drug-induced hepatitis, Secular change, Environment, Rifampicin, Isoniazid

Department of Respiratory Medicine, Tokyo National Hospital

Correspondence to: Naohiro Nagayama, Department of Respiratory Medicine, Tokyo National Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan. (E-mail: nagayama@tokyo.hosp.go.jp)