

INH, RFP を含む結核化学療法による白血球減少症の検討

¹長山 直弘 ²穴戸雄一郎 ¹益田 公彦 ¹馬場 基男
¹田村 厚久 ¹永井 英明 ¹赤川志のぶ ¹川辺 芳子
¹町田 和子 ¹倉島 篤行 ¹小松彦太郎 ¹四元 秀毅

要旨：〔目的〕結核化学療法による白血球減少症の頻度や特徴について調べる。〔対象〕RFP, INH を含む結核化学療法（以下、化療）を受けた1,525名（男性1,153名、女性372名）。〔方法〕性別、年齢階層別および化療内容別に白血球減少症の頻度を調べ、また白血球減少症を呈さなかったコントロール群と比較対照することによって白血球減少症を呈した者の特徴を検討する。〔結果〕白血球減少症を呈した患者は36名（男性14名、女性22名）で、発症率は男性1.2%、女性5.9%で、20～79歳において女性のほうが高かった。白血球減少症群ではコントロール群に比べて化療前白血球、顆粒球、リンパ球数が低かった。前者は後者より化療による白血球および顆粒球数の減少度は大きかった。両群ともリンパ球数に変化はなかった。また白血球減少症群では血小板減少症や軽度肝障害も多く出現した。〔考察〕白血球減少症群においてはコントロール群に比べて、結核罹患に対し、自然（非特異的）免疫反応および適応（細胞性）免疫反応が弱い可能性がある。また前者は後者に比べて抗結核剤に対し、骨髄細胞だけでなく肝細胞も障害されやすいと思われる。

キーワード：白血球減少症、リファンピシン、血小板減少症、結核、免疫、肝障害

はじめに

リファンピシン (RFP)、イソニアジド (INH) を含む結核化学療法（以下、化療）によって肝障害が発生することはよく知られているが、血液学的副作用も時々発生する。血液学的副作用としては赤芽球癆¹⁾、溶血性貧血²⁾³⁾、血小板減少症⁴⁾、無顆粒球症⁵⁾、白血球減少症^{6)~9)}などが知られている。この中では白血球減少症は比較的頻度の高いものである。しかしその正確な頻度については十分知られていないし、またどのような人に起こりやすいかといった危険因子、化療による他の血液学的副作用、肝障害との関係などについて検討されたことはなかった。

白血球減少症は白血球減少症のまま留まっているなら大きな危険はないが、無顆粒球症にまで進行するようだと生命にかかわるので、抗結核剤による白血球減少症の特色を理解しておくことは大切なことである。そこで

私達は後ろ向き研究ではあるが、RFP, INH を含む化療による白血球減少症の特徴について調べ、上述の問題点について検討した。

対象と方法

〔対象〕

1987～88, 1991～92, 1996～2000年に結核症のため当院に入院し、RFP, INHを含む化療を受けた者のうち、化療前白血球 (WBC) $\geq 3,000/\text{mm}^3$ であり、化療前および化療開始3カ月以内に少なくとも2回血液検査をしている1,525名を対象とした。性別年齢構成は Table 1 (A) に示した。抗結核薬による白血球減少症 (Leukopenia) の定義は、

1. 化療前 WBC $\geq 4,000/\text{mm}^3$ から WBC $< 3,000/\text{mm}^3$ になる、ないし
2. 化療前 $4,000 > \text{WBC} \geq 3,000/\text{mm}^3$ から WBC が $1,000/\text{mm}^3$ 以上低下する

¹国立療養所東京病院 (現 独立行政法人国立病院機構東京病院) 呼吸器科, ²東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染病態学分野

連絡先: 長山直弘, 独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科, 〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1
(E-mail: nagayama@tokyo.hosp.go.jp)

(Received 6 Jan. 2004/Accepted 15 Mar. 2004)

Table 1 The distribution by age and gender of the studied subjects (A) and that of the subjects suffered from leukopenia due to anti-tuberculosis drugs including rifampicin (RFP) and isoniazid (INH)

(A) The studied subjects

Age (y.o.)	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-	Total
Men	17	147	133	169	259	188	144	96	1,153
Women	11	91	46	27	66	44	48	39	372
Total	28	238	179	196	325	232	192	135	1,525

(B) The subjects suffered from leukopenia due to anti-tuberculosis drugs including rifampicin (RFP) and isoniazid (INH)

Age (y.o.)	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-	Total
Men	0	0	0	1	3	4	1	5	14
Women	0	2	4	1	5	4	4	2	22
Total	0	2	4	2	8	8	5	7	36

とした。

〔方法〕

性別、年齢別に白血球減少症の頻度を求め、また治療別にもその頻度を求めた。無顆粒球症まで進行した者を除外したうえで、白血球減少症をきたした者の血液生化学上の特徴を調べるために、白血球減少症をきたさなかった者(コントロール群)との間の比較対照研究を行った。その際、白血球減少症をきたした患者と同一年に入院し、同性、同一治療を受けた者のうち、最も生年月日の近い者をコントロール患者として選んだ。無顆粒球症の患者を除外したのは、無顆粒球症の患者は少ないこと、単なる白血球減少症に比べて顆粒球数が極端に少なく、同じ群として統計をとるにはデータが離れすぎていること、による。

2群間において治療による白血球数、顆粒球数、リンパ球数、ヘモグロビン値、血小板(Plt)数、肝酵素〔アスパルテート・アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)、 γ -グルタミル・トランスフェラーゼ(γ -GTP)]の変化を調べた。血小板減少症や肝障害の発生頻度を調べたが、その際血小板減少症は $\text{Plt} < 15 \times 10^4/\text{mm}^3$ で定義し、肝障害は $\text{AST} \geq 32 \text{ IU/l}$ または $\text{ALT} \geq 35 \text{ IU/l}$ で定義した。

〔統計〕

2群間の平均値の差の検定には場合に応じて対応のある場合や対応のない場合のt検定を、比率の差の検定には χ^2 検定(2×2分割表)を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

(1) 抗結核剤による白血球減少症の頻度と経過

白血球減少症を呈した患者は36名(男性14名、女性

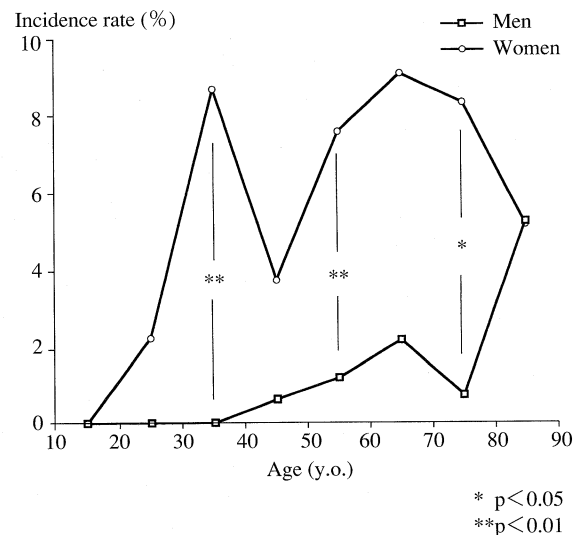


Fig. 1 Incidence rate of leukopenia by age and gender owing to chemotherapy containing RFP and INH

22名)で、発症率は2.4%(36/1,525)であった。男女別発症率は男性1.2%(14/1,153)、女性5.9%(22/372)であった。その10歳年齢階層別内訳はTable 1(B)に示した。これより性別、年齢階層別に白血球減少症出現率を求めると20~79歳において、どの年齢層においても男性より女性のほうが高くなった(Fig. 1)。しかし80歳以上では男女差はなかった。20~79歳において男性9/1,057名(0.85%)、女性20/333名(6.01%)で、男性より女性が7.1倍高かった($p < 0.0001$)。治療別に白血球減少症の出現頻度を比較したが、男女ともHRE群、HRS群、HREZ群間において出現率に差を認めなかった(Table 2)。

36名のうち白血球減少症出現後も治療を継続された者は30名で、そのうち19名は自然に回復、11名は治療

Table 2 The incidence rates of leukopenia by regimen of chemotherapy

Regimens	Men	p	Women	p
HRE	11/642 (1.71%)	NS	16/232 (6.90%)	NS
HRS	1/92 (1.09%)		1/18 (5.56%)	
HREZ	1/262 (0.38%)		4/81 (4.94%)	
HRESZ	1/2			
HRZ			1/3	

Table 3 Characteristics of the control and leukopenia groups (case-control study)

	Control group	Leukopenia group	p
N	34	34	
Men/Women	13/21	13/21	
Age [y.o., M (SD)]	61.1 (19.3)	61.7 (20.2)	NS
Days after start of chemotherapy*	41.7 (21.0)	47.6 (29.5)	NS

*This means the time when the white blood cell count became minimum within 3 months after start of chemotherapy for the control group, and the time when leukopenia appeared after start of chemotherapy for the leukopenia group, respectively.

Table 4 Daily doses of anti-tuberculosis drugs in two groups [M (SD)]

	N	Control group	Leukopenia group	p
RFP (g/day)	34	0.41 (0.06)	0.42 (0.07)	NS
INH	34	0.30 (0.02)	0.30 (0.12)	NS
EB	32	0.66 (0.12)	0.69 (0.12)	NS
PZA	7	1.11 (0.16)	1.13 (0.13)	NS

Table 5 Comparison of severity of tuberculosis between control and leukopenia groups

	Control group	Leukopenia group	p-value
N	34	34	
Sputum			
Gaffky No. M (SD)	4.7 (0.7)	4.2 (0.7)	NS
Culture positivity	31	31	NS
Chest X-ray			
Extention			
Far advanced	7	5	NS
Moderate	23	22	NS
Minimal	2	6	NS
Pleurisy	2	1	NS
Cavitation (+)	19	16	NS

中ずっと白血球減少状態が続いた。4名は一時的に1～全剤中止された。2名は無顆粒球症となって全剤中止された。

無顆粒球症となった2名のうち、1名は51歳女性で、HREZにて化療し、1カ月後にWBC 1,300 (Neut 1%)となり、他の1名は66歳男性でHREにて化療し、2カ月後にWBC 2,300 (Neut 2%)となった。この2名については本学会誌に報告した⁵⁾。

(2) コントロール群と白血球減少症群との比較対照研究

無顆粒球症を呈した2名を除いた34名について各患者それぞれに、方法の項で述べたように対応するコン

ロール患者を求め、34名から成るコントロール群と白血球減少症群を比較した。

2群間において年齢に差はなかった (Table 3)。また抗結核剤の1日使用量にも差はなかった (Table 4)。白血球減少群における化療開始から白血球減少症出現までの期間と、コントロール群における化療開始から3カ月以内で白血球が最も低値となった時までの期間との間に差はなかった (Table 3)。また入院時喀痰塗抹 Gaffky 号数、培養陽性率、胸部レントゲン上の陰影の拡がりや有空洞率に差を認めなかった (Table 5)。

2群間の化療前血液生化学データを比較すると、コントロール群に比べて白血球減少症群では白血球数、顆粒

Table 6 Laboratory data of two groups before chemotherapy (A) and those of two groups after start of chemotherapy at the time when WBC was minimum for the control group and when leukopenia appeared for the leukopenia group, respectively (B)

(A) Data before chemotherapy

	Control group (N=34)	Leukopenia group (N=34)	p-value
TP (g/dl), M (SD)	7.14 (0.69)	6.92 (0.63)	NS
Alb (g/dl)	3.43 (0.66)	3.56 (0.67)	NS
Glob (g/dl)	3.71 (0.61)	3.35 (0.61)	p < 0.05
Ch-E (IU/l)	333.1 (166.6) N=24	289.0 (11.9) N=26	NS
AST (IU/l)	34.0 (37.2)	27.0 (21.3)	NS
ALT (IU/l)	25.8 (25.4)	18.6 (14.5)	NS
γ GTP (IU/l)	43.8 (55.8)	35.6 (41.5)	NS
WBC ($10^2/\text{mm}^3$)	72.3 (15.3)	55.0 (15.1)	p < 0.001
Neut (%)	72.2 (11.5)	76.7 (10.9)	NS
Lymph (%)	20.2 (10.3)	16.5 (9.1)	NS
Mon (%)	5.7 (2.9)	5.0 (5.2)	NS
Eos (%)	1.5 (1.5)	1.3 (1.7)	NS
Bas (%)	0.3 (0.5)	0.4 (0.6)	NS
Neut ($10^2/\text{mm}^3$)	52.3 (14.5)	43.2 (16.2)	p < 0.05
Lymph ($10^2/\text{mm}^3$)	14.4 (8.3)	8.3 (4.4)	p < 0.001
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	413.6 (51.5)	408.9 (51.0)	NS
Hb (g/dl)	13.0 (5.6)	12.1 (1.8)	NS
Plt ($10^4/\text{mm}^3$)	34.9 (12.2)	24.1 (6.4)	p < 0.001

(B) Data after start of chemotherapy

	Control group (N=34)	Leukopenia group (N=34)	p
Days after start of chemotherapy	41.7 (21.0)	47.6 (29.5)	NS
TP (g/dl)	6.94 (0.64)	6.42 (0.59)	NS
Alb (g/dl)	3.55 (0.72)	3.40 (0.65)	NS
Glob (g/dl)	3.38 (0.61)	3.02 (0.49)	p < 0.005
Ch-E (IU/l)	559.5 (133.9) N=15	367.5 (178.6) N=18	NS
AST (IU/l)	23.0 (9.0)	37.9 (43.8)	NS
ALT (IU/l)	18.0 (11.0)	27.8 (36.3)	NS
γ GTP (IU/l)	24.8 (14.3)	44.9 (68.9)	NS
WBC ($10^2/\text{mm}^3$)	53.2 (14.4)	26.2 (3.5)	p < 0.001
Neut (%)	61.9 (11.6)	55.9 (11.3)	NS
Lymph (%)	28.0 (10.9)	32.6 (11.6)	NS
Mon (%)	5.6 (3.1)	5.9 (2.8)	NS
Eos (%)	3.9 (3.1)	3.6 (1.9)	NS
Bas (%)	0.6 (0.6)	1.0 (0.8)	NS
Neut ($10^2/\text{mm}^3$)	33.8 (14.0)	14.7 (4.0)	p < 0.001
Lymph ($10^2/\text{mm}^3$)	14.2 (4.8)	8.5 (3.1)	p < 0.001
RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	405.1 (49.6)	386.9 (53.7)	NS
Hb (g/dl)	12.1 (1.7)	11.7 (1.6)	NS
Plt ($10^4/\text{mm}^3$)	27.2 (9.7)	18.3 (6.0)	p < 0.001

球数, リンパ球数のほかに血小板数と血清グロブリン濃度が有意に低かった (Table 6 (A))。白血球数, 血小板数, 血清グロブリン濃度ともコントロール群では正常上限値に近く, 白血球減少群では正常中央値に近かった〔正常範囲は白血球数 $4,000 \sim 8,500/\text{mm}^3$, 血小板数 $(15 \sim 30) \times 10^4/\text{mm}^3$, 血清グロブリン $2.0 \sim 4.0 \text{ g/dl}$ 〕。またツベルクリン反応陰性 (硬結 $5 \times 5 \text{ mm}$ 以下と定義) 率は前者において 1/10 名 (10%), 後者において 7/14 名 (50%) であったが, 例数が少ないために有意差はなかった。

化療開始から 3 カ月以内で白血球が最低になった時 (コントロール群) および白血球減少症が出現した時 (白血球減少症群) の血液生化学データは Table 6 (B) に示した。2 つの時期における白血球数および顆粒球数の減少度

$$\Delta \text{WBC} = \text{WBC (化療前)} - \text{WBC (化療中)}$$

$$\Delta \text{Neut} = \text{Neut (化療前)} - \text{Neut (化療中)}$$

は前者よりも後者のほうが有意に大きかった (ΔWBC : $1,910 \pm 1,520$ vs $2,880 \pm 1,530/\text{mm}^3$, ΔNeut : $1,820 \pm 1,380$)

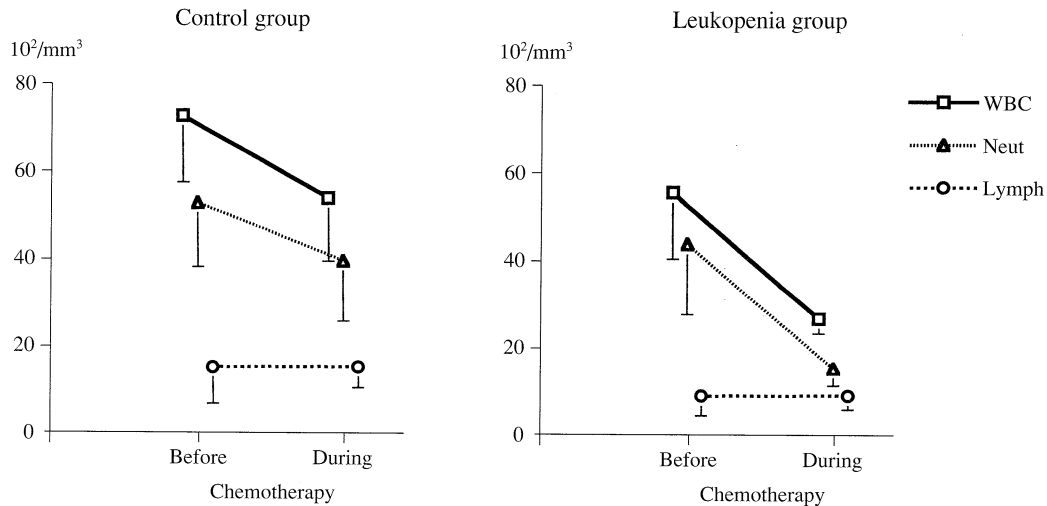


Fig. 2 Change of peripheral blood cell counts according to chemotherapy including RFP and INH in control and leukopenia groups

Table 7 Case-control study of the frequency of thrombocytopenia ($Plt < 15 \times 10^4/mm^3$) and of hepatic dysfunction ($AST \geq 32 IU/l$ or $ALT \geq 35 IU/l$) between the control ($N=34$) and the leukopenia ($N=34$) groups.

	Before chemotherapy	During chemotherapy
Frequency of thrombocytopenia		
Control group	0	0
Leukopenia group	2	15
Frequency of hepatic dysfunction		
Control group	11	8
Leukopenia group	7	13

vs $2,840 \pm 1,510/mm^3$, それぞれ $p = 0.01$, Fig. 2)。両群において白血球が減少したのは顆粒球が減少したからであり、リンパ球は全く変化しなかった (Fig. 2)。血小板数も両群において減少した (Table 6) が、コントロール群においては化療後正常中央値に復したにすぎないのに対し、白血球減少症群では化療後正常下限以下に減少した例が 15/34 名あった (Table 7)。

肝酵素 (AST, ALT) に関しては、コントロール群においては、肝障害を有した者の人数は化療前に比べて化療後に減少し、白血球減少症群では増加した (Table 7)。その結果肝酵素は平均値においても前者においては減少、後者においては増加し (Fig. 3), 各肝酵素はすべて統計学的に有意 ($p < 0.001$) に変化した。つまり白血球減少症群においては軽度肝障害が発生した。

考 察

(1) 抗結核剤による白血球減少症の頻度と経過

抗結核剤投与中の白血球減少症の出現頻度について、 $WBC < 3,000/mm^3$ となった例が、Mattson⁴⁾ は RFP を含

む化療において 20/547 例 (3.6%), Newman ら⁶⁾ は HR 群 1/80 例, HRE 群 5/77 例, SHE 群 2/77 例, 合計 8/234 例 (3.4%), van Assendelft⁷⁾ は HRZ による化療で 3/124 例 (2.4%), うち 1 例に血小板減少症出現, と述べている。一方 Umeki⁹⁾ は, RFP, INH, EB (または SM) による化療で $WBC < 1,500/mm^3$ となった例を 11/101 例 (10.9%) と高率に認めた。今回私達の求めた発症率は 36/1426 例 (2.5%) であり, Umeki の報告を除いた従来の報告とほぼ同じ値であった。発症率は白血球減少症の定義や, 副作用チェックの頻度, 薬剤投与方法に依存するので, 論文相互間の差異を論じるのは難しいが, ほぼ 2~3% と考えてよいのではないだろうか。

RFP, INH を含む抗結核剤による白血球減少症は男性より女性に多いことは既に知られている⁹⁾。私たちの症例では男性:女性 = 14:22 であった。今回新たに判明した点は 20~79 歳ではどの年齢層においても男性より女性に多いこと (発症率は前者より後者が 7.1 倍高い), 80 歳以上では女性と同じように男性でも発症率が高くなることである。抗結核剤による無顆粒球症は, 白血球

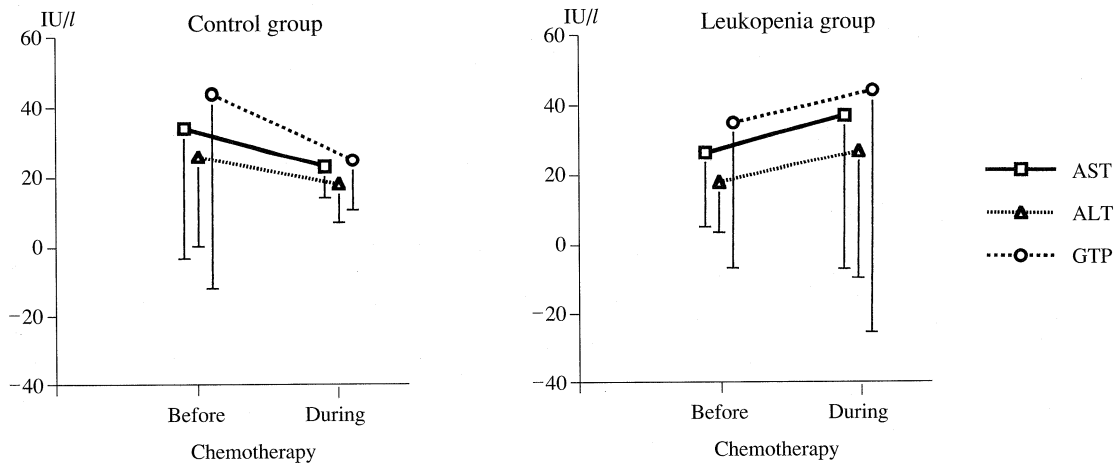


Fig. 3 Change of hepatic enzymes according to chemotherapy including RFP and INH in control and leukopenia groups

減少症よりさらに稀な副作用であるが⁸, 世界中の文献を検索して得た14症例の性別は男性5例, 女性8例, 不明1例とやはり女性に多く⁹, 白血球減少症の性比とはほぼ同じであった。

男女どちらにおいてもHRE群, HRS群, HREZ群において白血球減少症出現率に差がなかった (Table 2) ので, 白血球減少症の原因となった主な薬剤はRFPないしINHであろう。白血球減少症が現れても薬剤を中止することはほとんどないので, この2剤のうちどちらが原因となることが多いかは不明である。

白血球減少症を呈した患者の多く (30例/36例) は化療継続によっても白血球減少症は進行しなかったか, あるいは回復した。従って抗結核剤による白血球減少症の場合, 化療継続しても, 白血球減少症が進行して無顆粒球症になることは少ないことが明らかである。当院における無顆粒球症の頻度は0.06% (4例/6,400例) であった⁵ ことと, 白血球減少症の頻度は2.4% (36例/1,525例) であったことより, 白血球減少症のうち無顆粒球症に進行する者は約2.5%であると思われる。

化療開始から白血球減少症出現までの期間 (平均±標準偏差) は47.6±29.5日 (Table 3) であったが, 無顆粒球症は平均約1カ月で起きており⁵, 後者の発症時期は前者とほぼ同じか, やや早い。このことは無顆粒球症になる例は白血球減少症になると急速に無顆粒球症に進むということを示唆している。抗結核剤によって白血球減少症が起こった場合, 無顆粒球症に進行するかどうか頻回 (例えば1週間ごと) に血液検査を施行し, 1~2カ月経っても白血球減少症の進行を認めなければ無顆粒球症に進展する可能性は少ないと判断してよいと考えられる。

(2) コントロール群と白血球減少症群との比較対照研究

コントロール群は方法の項で述べた制約のもとではあるが, 任意に選ばれた。それゆえ一般の結核症患者の代表と見なして差し支えないと考える。コントロール群において化療前末梢血 WBC $7,230 \pm 1,530/\text{mm}^3$, 血清Glob $3.71 \pm 0.61 \text{ g/dl}$, Plt $34.9 \pm 12.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ とそれぞれ正常上限付近の値であった (Table 6 (A))。一般に, 特定の抗原に対する適応免疫 (細胞性免疫はこの中に入る) は自然 (非特異的) 免疫を活性化して (これによって白血球増多や血小板増多が生じる), 急性あるいは慢性の炎症を惹起し, それによって適応免疫をさらに強めるという具合に, 適応免疫と自然免疫の間には相互作用がある¹⁰。結核菌に対して, 生体は主として適応 (細胞性) 免疫で対抗するのは勿論であるが, 上述の結果は結核症において自然免疫もまた惹起されていることを示唆している。それが細胞性免疫を強めるのに有効なのであろう。

白血球が最低になった時 (化療開始から平均41.8±21.0日後) にはWBC, Glob, Pltはそれぞれ幾分減少し, 共に正常範囲の中央値近くになった (Table 6 (B), Fig. 2)。このことはコントロール群において, 結核罹患により惹起された自然 (非特異的) 免疫反応は, 化療と共におさまっていくことを示唆している。

一方, 白血球減少症群においては化療前にはWBC $5,500 \pm 1,510/\text{mm}^3$, Glob $3.35 \pm 0.61 \text{ g/dl}$, Plt $24.1 \pm 6.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ とそれぞれ正常範囲の中央値に近い値であった (Table 6 (A)) が, 白血球減少症が出現した時にはWBCの低下のほかに血清Glob, Pltとも正常下限近くに低下した (Table 6 (B))。白血球減少症群においては結核罹患によって自然免疫反応がほとんど起こっていないだけでなく, 化療により骨髄は障害を受け, 顆粒球系のほかに巨核球系も減少した。つまり白血球減少症群は結核罹患に際して骨髄における自然免疫反応が弱く, かつ抗結

核剤に対して骨髄は障害を受けやすいことを示唆している。白血球減少症群においては、コントロール群に比べて末梢血リンパ球も有意に少なく、またツベルクリン反応陰性率が高かったということはこの群において結核に対する細胞性免疫も減弱していたと考えられる。粟粒結核症のように結核が重症であると、かえって末梢血リンパ球数は減少し、ツベルクリン・アネルギーの状態になることがある。しかし私達の検討した2群においては胸部レントゲン学会分類および排菌量において何ら差を認めなかった (Table 5) から、結核症の重症度の差によって末梢血リンパ球数やツベルクリン反応陽性率が異なった可能性はないと考えられる。末梢血リンパ球数のみで細胞性免疫能を評価することはできないが、2群間の病状に差がない場合には指標の1つになり得ると思われる。

治療によってコントロール群においても白血球減少症群においてもリンパ球数は変化しなかった (Fig. 2)。抗結核剤による無顆粒球症の場合でさえ、リンパ球数は減少しない⁵⁾から、この結果は自然である。抗結核剤によって骨髄における顆粒球系や巨核球系の細胞が障害されても、末梢リンパ球数に反映されるほどにはリンパ球系の細胞は障害されないということであり、このことは結核免疫の持続にとって有利なことである。白血球減少症群もすべて結核は治療しているから、コントロール群との間に上述のような差はあっても結核治療上何ら心配はない。

コントロール群に比べて白血球減少症群においては抗結核剤による肝障害の出現率も高かった (Fig. 3)。この肝障害は軽度ではあったが、白血球減少症群においては、抗結核剤に対して骨髄細胞が弱いだけでなく、肝細胞も障害されやすいことを示している。抗結核剤に対する弱

さが骨髄細胞と肝細胞に共通して認められるということは興味深いことであるが、その機序は今のところ不明である。胎児期には造血細胞は肝臓に存することと関係するのであろうか。

文 献

- 1) Richard AC, Asim KD : Isoniazid-induced pure red cell aplasia. *Am Rev Respir Dis.* 1985 ; 131 : 947-949.
- 2) 宮地純樹, 小須田達夫, 久富達夫, 他 : リファンピシンによる重篤な溶血性貧血と急性腎不全の1例. *結核.* 1982 ; 57 : 263-267.
- 3) Covic A, Goldsmith DJA, Segall L, et al. : Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 ; 13 : 924-929.
- 4) Mattson K : Side effect of rifampicin: a clinical study. *Scand J Resp Dis.* 1993 ; suppl : 1-52.
- 5) 穴戸雄一郎, 長山直弘, 益田公彦, 他 : 抗結核薬による無顆粒球症の検討—4症例の提示と文献的考察—. *結核.* 2003 ; 78 : 683-689.
- 6) Newman R, Doster B, Murray FJ, et al. : Rifampin in initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1971 ; 103 : 461-476.
- 7) van Assendelft AHW : Leucopenia in rifampicin chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 1985 ; 16 : 407-408.
- 8) Jenkins PF, Williams TDM, Campbell IA : Neutropenia with each standard antituberculosis drug in the same patient. *Brit Med J.* 1980 ; 280 : 1069-1070.
- 9) Umeki S : Adverse effects of antitubercular drugs and significance of the drug-stimulating lymphocyte transformation rate. *Jpn J Med.* 1989 ; 28 : 335-340.
- 10) プレイフェア, チェイン : 「目でわかる免疫学. 臨床医学の基礎知識」, 第3版. 麻生芳郎訳. 2002, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 4-5.

Original Article

LEUKOPENIA DUE TO ANTI-TUBERCULOUS CHEMOTHERAPY INCLUDING RIFAMPICIN AND ISONIAZID

¹Naohiro NAGAYAMA, ²Yuichiro SHISHIDO, ¹Kimihiko MASUDA, ¹Motoo BABA, ¹Atsuhisa TAMURA, ¹Hideaki NAGAI, ¹Shinobu AKAGAWA, ¹Yoshiko KAWABE, ¹Kazuko MACHIDA, ¹Atsuyuki KURASHIMA, ¹Hikotaro KOMATSU, and ¹Hideki YOTSUMOTO

Abstract [Objectives] To examine the incidence rate by age and gender of leukopenia caused by chemotherapy including rifampicin (RFP) and isoniazid (INH), and to study the relationships between the leukopenia and the hepatic side effect or other haematological disorders such as thrombocytopenia.

[Subjects] Out of the tuberculosis patients who were admitted to our hospital in 1987-88, 1991-92, and 1996-2000,

1,525 patients (1,153 men, 372 women) were chosen for our study who had the white blood cell counts (WBC) in the peripheral blood more than 3,000/mm³ before chemotherapy, and underwent haematologic examination at least twice within 3 months after starting chemotherapy.

[Methods] The definition of leukopenia was as follows :

- 1) WBC became less than 3,000/mm³ during chemotherapy

for patients with pre-treatment WBC more than $4,000/\text{mm}^3$, or
 2) WBC decreased more than $1,000/\text{mm}^3$ in patients with pre-treatment WBC between $3,000$ and $4,000/\text{mm}^3$.

The incidence rates of leukopenia by age, gender, and regimens of chemotherapy were calculated.

The case-control study was done between the control and the leukopenia groups excluding patients suffered from agranulocytosis to clarify the hematological and biochemical characteristics of the leukopenia group. The control patients were chosen in the following way. For each patient with leukopenia, a patient with the same admission year, same gender, same regimen of chemotherapy, and the nearest age was chosen as a control patient. The changes in counts of white blood cell, granulocyte, and platelet, in hemoglobin concentration, and in hepatic enzyme levels before and during chemotherapy were compared between the leukopenia and the control groups. Thrombocytopenia was defined as platelet count less than $15 \times 10^4/\text{mm}^3$ and hepatic dysfunction as either aspartate aminotransferase (AST) higher than 31 IU// or alanine aminotransferase (ALT) higher than 34 IU//.

[Results]

(1) Incidence rate of leukopenia

The leukopenia appeared in 36 patients (14 men, 22 women), two (one man, one woman) of whom showed agranulocytosis. The incidence rate was 1.2% (14/1,153) for men and 5.9% (22/372) for women. The incidence rate of women was higher than that of men in the age groups between 20 to 79 y.o., but no difference was seen in the age groups elder than 80 y.o. There were no differences in the incidence rate among groups treated with HRE (E: ethambutol), HRS (S: streptomycin), and HREZ (Z: pyrazinamide). The chemotherapy was continued in 30 patients after the appearance of leukopenia, and the natural recovery from leukopenia was seen in 19 patients, while the leukopenic state lasted during the chemotherapy in the remaining 11 patients. In two patients who exhibited agranulocytosis all drugs were discontinued. In the remaining 4 patients one or more drugs were discontinued.

(2) Case-control study between leukopenia (N=34) and the control (N=34) groups

There were no differences in age, sputum culture positivity on admission, degree of roentgenographic extent of the disease, ratio of cavity formation, and quantity of daily doses between the two groups. There was also no difference between the days until leukopenia appeared after starting chemotherapy (47.6 ± 29.5 days) in the leukopenia group, and the days until WBC count became minimum within 3 months after starting chemotherapy (41.7 ± 21.0 days) in the control group. The negativity of tuberculin skin testing was higher in the leukopenia group [7/14 (50%)] than in the control group [1/10 (10%)], however, the difference was statistically not

significant due to rather small size of cases. Before the starting chemotherapy, the counts of WBC ($7,230 \pm 1,530$ vs $5,500 \pm 1,510/\text{mm}^3$, $p < 0.001$), neutrophil ($5,230 \pm 1,450$ vs $4,320 \pm 1,620/\text{mm}^3$, $p < 0.05$), lymphocyte ($1,440 \pm 830$ vs $830 \pm 440/\text{mm}^3$, $p < 0.001$) and platelet (34.9 ± 12.2 vs $24.1 \pm 6.4 \times 10^4/\text{mm}^3$, $p < 0.001$) in the peripheral blood and the globulin level (3.71 ± 0.61 vs 3.35 ± 0.61 g/dl, $p < 0.05$) in the serum were significantly higher in the control group than in the leukopenia group. The decrements in the counts of WBC and granulocyte during chemotherapy were larger in the leukopenia group than in the control group (Δ WBC: $2,880 \pm 1,530$ vs $1,910 \pm 1,520/\text{mm}^3$, and Δ Neut: $2,840 \pm 1,510$ vs $1,820 \pm 1,380/\text{mm}^3$, $p = 0.01$, respectively), but the counts of lymphocyte were similar in both groups. The platelet counts also decreased in both groups, but to the mid-normal level in the control group, and to the lowerest normal level in the leukopenia group, in which 15 out of 34 patients (44%) showed thrombocytopenia. The levels in the serum of hepatic enzymes such as AST, ALT, and γ -GTP (γ -glutamyl aminotransferase) increased during chemotherapy in the leukopenia group, while decreased in the control group, and the facts indicate that in the former not only bone marrow cells but also hepatic cells were impaired by anti-tuberculosis drugs.

[Considerations] Leukopenia may occur in the course of treatment with anti-tuberculosis drugs, but it is not necessary to stop the chemotherapy immediately, because the WBC count recovers spontaneously or remains under stable leukopenic state during chemotherapy in most cases. But when leukopenia appears, the peripheral blood counts must be checked cautiously, and the chemotherapy should be stopped if the WBC count progressively decreases. The patients who showed leukopenia due to anti-tuberculosis drugs may have had weaker natural and acquired (cell-mediated) immunologic response to tuberculosis infection, and more vulnerable bone marrow cells and hepatic cells to anti-tuberculosis drugs than the control.

Key words : Leukopenia, Rifampicin, Thrombocytopenia, Tuberculosis, Immunity, Hepatic dysfunction

¹Division of Respiratory Disease, National Organizaion Tokyo Hospital, ²Division of Allergy and Infectious Diseases, Internal Medicine Graduate School of Medicine, Tohoku University

Correspondence to: Naohiro Nagayama, Division of Respiratory Disease, National Organizaion Tokyo Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan.

(E-mail: nagayama@tokyo.hosp.go.jp)