

第80回総会教育講演

標準治療における肝障害

和田 雅子

要旨：1996年4月に標準治療として医療基準に掲載されたが、6カ月短期化学療法の使用頻度はあまり改善していない。耐性結核であっても、新たな耐性菌を作らないためにも、pirazinamide (PZA)を加えた標準治療を行うように勧められている。日本でPZAを加えた標準治療が広まらない理由に、高齢者が多いこと、他の原因としてはPZAによる肝機能障害がある。肝障害についての文献学的考察と複十字病院での14年間の経験から、肝機能障害について述べた。複十字病院の肝障害の頻度は7.8%、治療開始前肝障害がなかった例では7.2%、治療開始時肝障害のあった例では11.8%であった。死亡率は治療開始した例の0.04%、致命率は肝障害を起こした例では0.49%であった。肝炎の危険因子として、HCV陽性、末梢リンパ球数の低下が挙げられた。肝機能障害への対処方法として、治療開始前に肝機能検査を行い、最初の2カ月間は2週ごとに肝機能検査を行う。肝炎に合致する症状が出現した場合には、全薬剤を中止しその後1週間ごとに肝機能検査を行う。自覚症状がなくても、ASTまたはALTが正常上限値の5倍以上、総ビリルビンが2倍以上になった場合には全剤中止する。肝障害が改善されたら、rifampicin (RFP), isoniazid (INH), PZAの順に再投与する。高度の肝障害の場合にはPZAの再投与は避けたほうが安全である。

キーワード：結核標準化学療法、肝障害、危険因子、死亡率、致命率

はじめに

抗結核薬治療における肝障害は古くはINHの予防投薬中の肝機能障害が挙げられる。INHが結核化学療法に使用されるようになったと同時に発病予防として、米国でINHの有用性について精力的な治験が1960年代から始められ、数百万人以上を対象とする膨大な研究が行われた。その結果30歳以上ではそれ以下に比較して有意に高い頻度で肝機能障害が出現することがわかり、若年齢層を対象とするように勧告された¹⁾。しかしヨーロッパで行われたIUATによる研究では年齢による肝障害の頻度に差はみられないと報告されてきた²⁾。わが国では29歳未満を予防投薬の対象としてきたが、そのような副作用への対応の一環と考えられている。またその後RFPの開発と1952年に臨床応用されたが肝毒性のために高い評価が得られなかったPZAは1970年代にGrossetの動物実験の結果、初期2カ月間のみINH+RFPにPZA

を加えることにより、殺菌力が増し、治療期間も6カ月で再発も抑制させることが判明し、世界的に短期化学療法の研究が開始された。同時に肝機能障害についても検討されてきた。現在使用できる治療法では薬剤感受性結核はほぼ100%菌陰性化が得られるので、臨床上問題となることは、いかに副作用に対処するかということである。

ここでは今までの標準化学療法下の肝機能障害についての報告と複十字病院での1991年から2004年までの標準化学療法下の肝障害について述べる。

1. 文献学的考察

化学療法の研究は多々あり、ここでは網羅的に述べることは避け、初期強化期間にINH・RFP±PZAを含み維持期にINH・RFPを含んだ代表的な研究について述べる。肝炎の頻度は報告者によって薬剤惹起性肝炎の定義が異なるために必ずしも比較は容易ではない。1970年代後

半から1980年代までの報告では、治療中黄疸が出現した場合、または自覚症状の有無にかかわらず、一時的にでも治療中断または変更を要する肝障害が出現した場合と定義している。これらの研究では肝炎の頻度は0.4%から7.0%と報告されている^{3)~8)}。1990年以降の報告では肝酵素の上昇と総ビリルビン値の上昇、自覚症状の有無による薬剤惹起性肝炎の定義がなされ、おのおのの頻度が報告された。AST値が100 U/ML以上または総ビリルビン値が2.5 mg/dl以上と定義した場合には2HRZ/4HRでは2.4%、9HREでは3.6%と報告され、PZA使用例と非使用例では肝炎の頻度に差がないと報告された⁹⁾。また全期間62回で終了するDenver方式ではATS値が2倍以上となる例は17%あり、5倍以上は5.6%と報告された¹⁰⁾。また2HRZE/4H₃R₃の治療で、ALTが正常上界値の3倍以上となる例はHIV感染者12%、非感染者では9%と報告し、HIV感染による薬剤惹起性肝炎の頻度は非感染者に比較して差はみられないとした¹¹⁾。

薬剤惹起性肝炎の危険因子に関する研究ではSinghらは栄養失調が危険因子であり、PZAをINHとRFPへ追加することにより、肝炎の頻度が増すことを報告した¹²⁾。Telemanらは治療開始前肝機能障害、60歳より高齢、女性を危険因子として挙げた¹³⁾。Yeeらは女性、60歳以上、アジア生まれ、HIV感染が薬剤惹起性肝炎の危険因子であると報告した¹⁴⁾。

また遺伝子学的な要素と肝障害について検討したOhnoらの研究によるとINHの肝内でのアセチル化に関与するN-acetyltransferase 2遺伝子の多型性を調べ、slow acetylatorはrapid acetylatorに比較して薬剤惹起性肝炎を起こしやすいと報告¹⁵⁾、またHLAの研究からHLADQA1*0102の欠如とHLADQB1*201の保持は薬剤惹起性肝炎の頻度が高いことを報告した¹⁶⁾。

致命率と肝不全の予後因子に関する研究ではO'Gradyらは肝不全の患者の予後を調査し、致命率は肝不全の原因、年齢による、また薬剤惹起性肝炎の場合には11歳未満、40歳以上、黄疸が出現してから脳炎になるまでの期間が7日より長い、血清ビリルビン値が300 μl/ML、プロトロンビン時間が50秒以上の場合には予後不良であると報告した¹⁷⁾。Durandらは抗結核薬使用から黄疸出現まで15日以上、Ⅲ度の脳炎、凝固因子Vが20%未満は肝移植しなければ救命が困難である、またPZA使用例は非使用例に比較して予後不良であると報告し、PZAの肝毒性を強調した¹⁸⁾。

2. 複十字病院の初回治療患者での肝障害

2.1. 肝機能障害の頻度

肝機能障害を抗結核薬使用後、ASTまたはALTが正常上界値の5倍以上となるか、または吐き気、嘔吐、食

思不振、全身倦怠感、腹痛などの肝炎の症状があり、かつASTまたはALTが正常上界値の3倍以上となったものとした。AST値またはALT値が上昇しないで、ビリルビンは前値の2倍以上に上昇した場合、また治療開始時肝機能障害がある例については治療開始後AST、ALTまたはビリルビン値が治療開始前の値より上昇し、かつ自覚症状のある例と定義した。1991年から2004年12月31日までに入院治療開始した2,620例中、上記定義に合致する薬剤惹起性肝炎を起こした例は205例(7.8%)であった。治療開始前肝機能障害のなかった2,256例中、肝機能障害を起こした例は7.2%で、治療開始時肝機能障害があった例(ASTまたはALT値が50 U/ML以上)364例中43例(11.8%)であった。治療開始時肝機能障害がある例はなかった例よりも薬剤惹起性肝機能障害の頻度は統計学的に有意に高かった(RR, 1.65; 95%CI, 0.20-2.26; P<0.01)。治療法別に肝炎の頻度をみると、2HRZE/4HRの6カ月治療を開始した1,796例中157例(8.7%)が、6HRE/3HRの9カ月治療を開始した824例中48例(5.8%)が肝機能障害を起こした。

2.2. 薬剤惹起性肝炎の危険因子

薬剤惹起性肝炎の危険因子について、治療開始時AST、ALT値ともに50 U/ML未満例について分析した。まず単変量解析では有意差のあった因子は65歳以上、既往肝疾患、糖尿病以外の合併症、PZAの使用、体重45 kg未満、血清アルブミン値3.5 g/dl未満、BMI 19未満、末梢血リンパ球数1,000/μL未満、HCV陽性が薬剤惹起性肝炎の危険因子であることがわかった。多変量解析では末梢血リンパ球数1,000/μL未満、HCV陽性だけであった。

2.3. 薬剤惹起性肝炎の死亡への影響

薬剤惹起性肝炎で死亡したと思われる例は1例で、死亡率は2,620例中1例(0.04%)で、致命率は0.49%(1/205)であった。

薬剤惹起性肝炎で死亡した1例は61歳男性、胸部X線学会病型bⅡ2、喀痰塗抹G8、体重37.6 kg、INH 0.3g/日、RFP 0.3g/日、PZA 1.2g/日、Ethambutol (EB) 1.0g/日で治療開始された。治療開始時AST 77 U/ML、ALT 60 U/ML、総ビリルビン0.3 mg/dlだった。治療開始1.5カ月に食思不振を訴えたため、肝機能検査を行ったところ、AST 2,205 U/ML、ALT 1,602 U/ML、総ビリルビン5.5 mg/dlであった。薬剤惹起性肝炎を疑い、直ちに全薬剤中止し、プレドニゾン30 mg、肝庇護剤の投与を行ったが肝機能改善せず、血液交換のために転医したが、肝不全のために死亡した。

2.4. 80歳以上の患者における薬剤惹起性肝炎

80歳以上で標準治療を開始した例は252例であった。そのうち23例はPZAを加えた治療が行われた。23例中

6例(26.1%)が薬剤惹起性肝炎を起こした。一方INH, RFPを加えPZAを含まない3剤以上の治療が開始された229例中肝炎を起こした例は11例(4.8%)に過ぎなかった。PZAを使用した86歳男性は服用後7日目に吐き気出現し、肝機能検査の結果AST 1,414 IU/L, ALT 688 IU/Lとなり、全剤中止し19日後に正常化した。また84歳男性は服用9日目に吐き気が出現、肝機能検査でAST 2,832 IU/L, ALT 1,059 IU/Lとなり、全剤中止し46日後に肝機能正常となった。

2.5. HCV抗体陽性者の薬剤惹起性肝炎

HCV陽性例は2,620例中117例(4.5%)であった。このうち63例はPZAを加えた治療が行われ、14例(22.2%)が薬剤惹起性肝炎を起こした。これに対し、INH・RFP3剤以上を開始した54例中7例(13.0%)に肝炎がみられた。全体の頻度より高く、特にPZAを加えた例では頻度が高かったが統計学的に有意差ではなかった。

3. 抗結核薬使用中肝障害を起こした者についての対応

3.1. 文献に見る推奨

英国で1990年に発表された推奨では、治療開始前に全例に肝機能検査を行い、アルコール中毒患者または既往に肝疾患がある者以外は定期的に肝機能検査をする必要がない、もし肝炎の症状や黄疸が出現した場合には全剤中止し、肝機能が正常化したら、再投与を行う。再び肝炎の症状が出現した場合には、肝機能障害が改善した後に、他の肝機能障害を起こさない薬剤、たとえばEBまたはSMなどとともに、少量から開始することを勧めている¹⁹⁾。しかし1995年にThompsonらは、抗結核薬使用中の肝機能障害の対応として、治療開始後8週間までには2週に一度肝機能検査を行い、肝炎の症状が出現したらすべての薬剤を中止する。またALT値が正常上界値の2倍以上とビリルビン値の上昇がみられた場合には、INHを中止し、肝機能障害が改善したら、INHを投与し、肝機能検査を1週間ごとに行い、ALTが3倍以上となったら、全剤中止するように勧めている。またビリルビンのみの上昇では毎週肝機能検査を行い、ビリルビン値が高いままであったら、RFPを中止し代わりにEB, ciprofloxacin (CPLX) または streptomycin sulfate (SM) を使用するように勧めた²⁰⁾。上記のような慎重に肝機能検査を行うように勧めている一方では、Døssingらは11年間の経験から、治療開始前にAST, プロトロンビン, ALP, ビリルビンを測定し、肝障害が疑われた時には、2週間ごとに肝機能検査を正常化または落ち着くまで行う。ASTが正常上界値の6倍以上となり、症状がなく、ビリルビンが正常上界値の2倍未満であればそのまま継続する。症状が出現し、ビリルビン値が正常上界値の2

倍以上であれば、INHとPZAを中止する。肝機能検査を2週間後ごとに行い、INH 100 mgから漸増する。INHが300 mg投与可能となったら、PZAを500 mgから開始し2 gまで漸増する。この間2週間ごとに検査を行い、ASTが6倍以上、ビリルビンが2倍以上となった場合には最後に追加した薬剤を中止するようにすすめた²¹⁾。Mitchelらが提唱した²²⁾ASTが正常上界値の3倍以上となったらINH・RFPを中止することに反対した。2003年に発表されたATS, CDC, IDSAの見解では、ASTが正常上界値の5倍以上に上昇した場合、また肝炎の症状があった場合にはAST値が3倍以上になった場合、肝毒性のある薬剤は中止し、肝機能検査を繰り返し行い、正常上界値の2倍以下になったら、抗結核薬を1剤ずつ開始する。この場合、RFPはINH, PZAに比較すると肝炎の原因となりにくいことと、RFPはもっとも有効な薬剤であるのでRFPを最初に開始し、ついでINHを開始する。その後PZAを開始する。しかし、肝機能障害が高度の場合にはINH, RFPに耐えられれば、PZAを中止してもよいとした²³⁾。ニューヨーク健康局から肝機能異常のパターンによって詳細な対処法が出版されている。それによると抗結核薬使用中に肝炎に合致する症状、吐き気、嘔吐、腹痛、食思不振などが出現した場合には、抗結核薬を中止し、肝機能検査を行い、異常でかつ結核治療を中止できない場合には、EB, SM, Fluoroquinolon (FQ) で治療を継続し、肝機能検査を続ける。抗結核薬を中止できる場合には全剤中止し、肝機能検査を繰り返す。肝機能が正常化または前値にもどった場合には、肝細胞障害型の肝機能異常であれば、EBを開始し、1週間後に肝機能検査を行い、正常であれば、RFPを追加し、1週間後に肝機能正常であれば、PZAを追加する。さらに1週間後に肝機能正常であればINHによる薬剤惹起性肝炎と診断する。以後月1回肝機能検査を繰り返す。また初期の異常が胆汁うっ滞型の異常であれば、INHとEBを開始し、1週間後に肝機能正常であれば、PZAを開始する。肝機能正常であれば、RFPによる肝機能障害と診断する。肝機能異常により、INH, RFPのいずれかが中止された場合には再治療の治療方式で治療を行うべきであるとしている²⁴⁾。

複十字病院での対処方法は治療開始前に肝機能検査、HBV抗原, HCV抗体, HIV抗体の検査を行う。肝炎の症状が出現した場合には全剤中止し、その後1週ごとに肝機能検査を行う。正常化または前値にもどった場合には1剤ずつ開始し、1週間後に肝機能検査を行い、RFP, INH, PZAの順で再開する。再開する場合の薬剤投与量は少量からはじめたり、常用量を投与したりする。上述したように文献的にも少量から開始するのを勧めているものと、常用量から開始することを勧めているものがあ

る。またPZAを開始するかどうかは文献的にも賛否両論であるが、高度の肝障害を起こした場合にはPZAの再投与は避けたほうが安全であると思われる。

おわりに

結核を撲滅するために、標準化された化学療法を行い、治療成績を報告し記録することは必須である。標準化学療法の完了を困難にさせている要因のひとつとしての肝障害について、文献学的考察と複十字病院での経験をまとめ報告した。結核医療に携わる臨床医が、軽度の肝機能障害で薬剤を変更することなく、また重篤な肝障害を見落として、肝不全で患者さんを死亡させることなく、標準化学療法を強力に推し進めることを期待する。

謝 辞

講演の機会をお与え下さった第80回日本結核病学会会長 川城丈夫先生と、講演をまとめるに当たりご指導頂き、座長の労をとって頂いた結核予防会大阪府支部 亀田和彦先生に深謝致します。また、統計学的検定をしていただいた結核研究所 内村和広先生に深謝致します。

文 献

- 1) Ferbee SH: Controlled Chemoprophylaxis trials in tuberculosis—A general review. *Adv Tuberc Res.* 1970; 18: 28–106.
- 2) Vadasz I: IUAT trial on duration of preventive treatment in persons with fibrotic lesions—First results. *Bull IUAT.* 1974; 49: 280–305.
- 3) East African and British Medical Research Councils: Controlled trials of five short-course (4-month) chemotherapy regimens in pulmonary tuberculosis. *Lancet.* 1978; 12: 334–338.
- 4) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Councils: Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 119: 579–585.
- 5) Zierski M, Bek E, Long MW, et al.: Short-course (6 month) cooperative tuberculosis study in Poland: Results 18 months after completion of treatment. *Am Rev Respir Dis.* 1980; 122: 879–889.
- 6) British Thoracic Association: A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis—First report; Results during chemotherapy. *Brit J Dis Chest.* 1981; 75: 141–153.
- 7) Tuberculosis Research Center, Madras, and National Tuberculosis Institute, Bangalore: A controlled clinical trial of 3- and 5-month regimens in the treatment of sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 27–33.
- 8) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council: Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 143: 707–712.
- 9) USPHS Tuberculosis Short-course Chemotherapy Trial 21: Effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med.* 1990; 112: 397–406.
- 10) Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, et al.: A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. A twice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med.* 1990; 112: 407–415.
- 11) Chaisson RE, Clermont HC, Holt EA, et al.: Six-month supervised intermittent tuberculosis therapy in Haitian patients with and without HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 1034–1038.
- 12) Singh J, Arora A, Thakur VS, et al.: Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. *Postgrad Med J.* 1995; 71: 359–362.
- 13) Teleman MD, Chee BE, Earnest A, et al.: Hepatotoxicity of tuberculosis chemotherapy under general programme condition in Singapore. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2002; 6: 699–705.
- 14) Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al.: Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 1472–1477.
- 15) Ohno M, Yamaguchi I, Fukuda T, et al.: Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 4: 256–261.
- 16) Fernández-Villar A, Sopeña B, Fernández-Villar J, et al.: The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8: 1499–1505.
- 17) O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, et al.: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure.
- 18) Durand F, Bernuau J, Pessayre D, et al.: Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant of subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology.* 1995; 21: 929–932.
- 19) Citron KM, Darbyshire JH, Ormerod LP, et al.: Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendation of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax.* 1990; 45: 403–408.
- 20) Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, et al.: Anti-tuberculosis medication and liver: danger and recommendations in management. *Eur Respir J.* 1995; 8: 1384–1388.
- 21) Døssing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, et al.: Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuberc Lung Dis.* 1996; 77: 335–340.
- 22) Mitchell I, Wendon J, Fitt Sarah, et al.: Anti-tuberculosis therapy and acute liver failure. *Lancet.* 1995; 345: 555–556.
- 23) American Thoracic Society/Center for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;

167 : 603-662.

24) Bureau of Tuberculosis Control New York City Department

of Health: Clinical Policies and Protocols. New York Department Health. 1999 : 76-79.

————— The 80th Annual Meeting Educational Lecture —————

ANTI-TUBERCULOSIS DRUG-INDUCED HEPATITIS

Masako WADA

Abstract In 1996 a six-month short-course chemotherapy was adopted as a standard chemotherapy for pulmonary tuberculosis in Japan. The frequency of implementation of short course chemotherapy for smear positive new case was only sixty percent in 2003, although a short course chemotherapy was recommended all over the world for avoidance of acquiring a new resistance among new drug resistant tuberculosis. The reasons for the low adaptation of short course chemotherapy were speculated that high rate of elderly patients, and high frequency of drug-induced hepatitis. From our 14-year experience, the frequency of drug-induced hepatitis was 7.8% for all patients with standard 6-month or 9-month regimen, 7.2% in the patients with normal liver function tests at the start of chemotherapy, and 11.8% in the patients with any kinds of abnormality. The death rate was 0.04% among treated patients, and fatality was 0.49% among the patients

with drug-induced hepatitis. Positive HCV antibody and less than 1,000 cells/ μ L of peripheral lymphocyte count at the beginning of treatment were independent risk factors for drug-induced hepatitis. The management of hepatitis during antituberculosis treatment was also referred.

Key words: Standard anti-tuberculosis chemotherapy, Anti-tuberculosis drug-induced hepatitis, Risk factors, Death rate, Fatality

Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA)

Correspondence to: Masako Wada, Research Institute of Tuberculosis, JATA, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan. (E-mail: wada@jata.or.jp)