

## 肝硬変に合併した結核症例の検討

\*齋藤 朗 長山 直弘 八木 理充 大島 信治  
 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

**要旨：**〔目的〕肝硬変に合併した結核患者の特徴を調べ治療方針について検討する。〔対象と方法〕1991～2005年に当院に入院した肝硬変合併結核患者44例の臨床的特徴を調査し、当院での治療経過を追えた25例については治療効果や抗結核薬の副作用について検討した。〔結果〕患者は中年男性に多く（平均60±13歳，男性/女性＝39/5例），糖尿病の合併が多かった（14例）。肝硬変の原因としてはHCV感染（17例）だけでなく，アルコール性（13例）の頻度が高かった。死亡率は41%であり，結核死（5例）よりも肝不全死（10例）が多かった。治療経過を追えた25例のうち，治療内容はINH，RFP，EBを含む処方が多く（22例），うち20例で副作用を認めた。内訳は白血球減少症10例，血小板減少症9例，ALT上昇1例，高ビリルビン血症3例であった。治療薬の変更や減感作療法で対応可能であり予後に深刻な影響を与えることはなかった。〔結論〕肝硬変合併結核患者では予後が悪く副作用の頻度も高い。ただしINH，RFP，EBを含む化学療法に耐用可能な場合は，副作用への適切な対応を行うことで治療完遂を期待できる。

**キーワード：**結核，肝硬変，副作用，抗結核薬，薬剤性肝障害，白血球減少

### はじめに

肝硬変患者では栄養状態不良や糖尿病の合併などが相俟って結核発症のリスクが高いと推測される。実際，デンマークにおける22,675例の肝硬変患者の前向きコホート研究では，結核の罹患率は毎年10万人当たり168.6例であり，肝硬変は結核発症の独立した危険因子であると報告されている<sup>1)</sup>。アルコール多飲による肝硬変を有する例では生活環境や栄養状態が劣悪であることも多く，そのため結核発症のリスクが高い<sup>2)</sup>。その要因として，アルコール性肝硬変の患者では細胞性免疫が低下しているという報告もある<sup>3)</sup>。

結核の治療はisoniazid (INH)，rifampicin (RFP)を含む多剤併用療法によってなされるが，治療経過中に肝機能障害，血球減少などの副作用が発生しうる。アルコール，B型肝炎，C型肝炎などによる肝障害を有する患者では抗結核薬による薬剤誘発性肝障害をきたしやすいこ

とが知られている<sup>4)</sup>。肝硬変患者ではその頻度がより高いと推測され，重篤化しやすい可能性もある。肝硬変が進展すると肝臓でのトロンボポエチン産生が低下し血小板減少を示す。また肝硬変では脾機能亢進を伴うことが多く，しばしば汎血球減少症を合併する。したがって肝硬変患者では血球減少の副作用が高頻度に発生する可能性がある。肝障害や肝硬変を有した結核患者の特徴について詳述した報告はほとんどなく，抗結核薬による副作用に関する報告も少数例についてのものに限られる<sup>5)6)</sup>。治療法に関しても明確な基準はなく，化学療法を施行するにあたっての注意点や副作用への対応についても不明な点が多い。

今回，われわれは当病院に入院した肝硬変合併結核患者44例の臨床的特徴を調査し，さらに治療経過を3カ月以上追えた25例については治療内容や副作用の発現状況および副作用への対応について詳細に検討を加えた。

## 対象と方法

1991～2005年に当院に入院した肝硬変合併結核患者44例を対象とした。結核の診断は、喀痰、リンパ節などの検体の抗酸菌塗抹、培養、PCR (polymerase chain reaction) 法などを含めた同定検査に基づいて行った。肝硬変の診断は、臨床症状(食道静脈瘤、腹水、肝性昏睡の存在)、血液検査所見(低アルブミン血症、血小板減少症、プロトロンビン時間延長など)、腹部超音波所見、紹介元や前医での診断および治療歴、などに基づいて総合的に判断した。

肝硬変合併結核患者の臨床的特徴を調べるため、全44例について年齢、性別、合併症の有無(糖尿病、腹水、食道静脈瘤、肝癌、肝性脳症)、肝硬変の病因、結核の既往を後ろ向きに調査した。さらに転帰(治療成功、転院、死亡)、死亡原因を検討した。また入院時の血液検査所見を検討し、生存例と死亡例とで比較を行った。抗結核療法による副作用の出現頻度や程度、副作用への対応とその後の経過は、当院での治療経過を3カ月以上追うことのできた症例25例を対象として解析を行った。

44例のうち、治療経過の解析対象となった25例に含まれなかった19症例の内訳は以下のとおりである。

- ①入院2カ月以内に呼吸不全で死亡した例(5例)
- ②入院3カ月以内に肝不全で死亡した例(7例)
- ③入院1カ月以内に脳梗塞で死亡した例(1例)
- ④当院に転院する1カ月以上前に前医や紹介元で化学療法が開始された例(3例)
- ⑤入院3カ月以内に他院に転院となった例(3例)

3カ月以上治療経過を追えた25例においては、化学療法の内容、抗結核薬の薬剤投与量、副作用の出現頻度、菌陰性化率などを調べた。副作用が出現して治療変更を余儀なくされた例における対応、およびその後の経過についても検討した。25例のうちリンパ節結核1例を除いた24例の菌陰性化曲線を描出した。22例では小川培地を使用しており、2例では液体培地での培養結果を使用した。

副作用のうち、白血球減少症は、①治療前の白血球数(WBC)  $> 4,000/\text{mm}^3$  から  $\text{WBC} < 3,000/\text{mm}^3$  になる、ないし②  $4,000/\text{mm}^3 > \text{WBC}$  から  $1,000/\text{mm}^3$  以上低下する、と定義した。血小板減少症については、①血小板数(Plt)  $< 15$  万/ $\text{mm}^3$  になる、ないし、②治療前  $\text{Plt} < 15$  万/ $\text{mm}^3$  の場合は5万/ $\text{mm}^3$  以上低下する、と定義した。肝障害のうち aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) 上昇については、薬剤による影響を明確に評価するため、治療開始から3カ月以内に、①治療前の値が正常範囲なら正常上限値の2倍以上、②治療前の値が正常上限以上なら治療前値より2倍以上の上昇を

示すもの、と定義した。総ビリルビン(T.Bil)上昇(高ビリルビン血症)は治療開始前から2 mg/dl以上の増加と定義した。

統計学的手法として、平均値の差の検定には Student の t 検定を行い、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

## 結 果

### (1) 肝硬変合併結核患者の臨床的特徴

肝硬変合併結核患者は中年者に多く、平均年齢は60 ± 13歳(平均 ± 標準偏差)であり、男性が39例、女性が5例であった。明らかな結核の既往を有する患者は10例であった。糖尿病合併は14例でみられ、うち8例の患者でインスリン治療を要した。明らかな食道静脈瘤を認めたのは12例、腹水を認めたのは21例であった。ただし全例に腹部超音波検査や上部内視鏡検査を施行したわけではない。肝硬変の病因としては、C型肝炎ウイルス感染によるものは17例、アルコール多飲は13例であった(Table 1 [A])。C型肝炎硬変は30歳以上90歳代まですべての年齢層にみられたが、アルコール性肝硬変、およびアルコール性とC型肝炎硬変の合併例は69歳以下に偏っていた(Table 1 [B])。C型肝炎硬変患者の年齢は65.4 ± 14.4歳、アルコール性肝硬変患者については56.7 ± 7.3歳であり、前者のほうが高かった( $p < 0.05$ )。入院時の身長、体重について記載のある症例(17例)において平均身長は161 cm、平均体重は51.2 kg、平均BMI (body mass index) は19.5であった。

### (2) 肝硬変合併結核患者の予後と転帰

死亡率は41% (18例)であり、結核による呼吸不全死5例よりも肝不全死10例が多かった(Table 2)。結核による呼吸不全死は5例すべてが入院2カ月以内での死亡であった。肝不全死については、入院3カ月以内の死亡例が7例、入院3カ月以降の死亡例が3例であった。入院後3カ月以内に他院に転院したのが3例であり、全例がアルコール性肝硬変患者で、アルコール依存症への対応が困難なため精神科のある病院への転院であった。一方、当院で3カ月以上の化学療法を行って治療が軌道に乗った後に他院に転院となったのは12例であり、当該症例ではすべてが紹介元の医療機関や、他院の消化器内科や肝臓内科への転院であった。当院にて治療成功した者は8例であり、うち4例はその後来院なく、残り4例のみ1～3年後に再発のないことが確認された。

### (3) 入院時の血液検査所見

全44例における入院時血液検査所見の特徴として、血小板減少、低アルブミン血症、肝機能障害(高ビリルビン血症およびAST, ALT上昇)、CRP上昇、プロトロンビン時間の延長が認められた。生存例(26例)と死亡例(18例)の検査所見を比較したところ、後者において

**Table 1** Characteristics of the tuberculous patients with liver cirrhosis admitted to Tokyo National Hospital since 1991 to 2005.**[A] Complications and etiology of LC**

Complications	Ascites	21 (48)
	Diabetes mellitus	14 (32)
	Esophageal varices	12 (27)
	HCC	6 (14)
	Encephalopathy	3 (7)
Etiology of LC	HCV	17 (39)
	Alcoholic	13 (30)
	HCV + alcoholic	4 (9)
	HCV + HBV	2 (5)
	HCV + AIH	1 (2)
	HBV	3 (7)
	PBC	1 (2)
	Unknown	3 (7)

**[B] Age-specific number of tuberculous patients with LC**

Age	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-99	Total
HCV	1	1	5	3	4	2	1	17
Alcoholic	0	2	6	5	0	0	0	13
HCV + alcoholic	1	2	1	0	0	0	0	4
Others	0	2	4	1	2	1	0	10
<b>Total</b>	<b>2 (5)</b>	<b>7 (16)</b>	<b>16 (36)</b>	<b>9 (20)</b>	<b>6 (14)</b>	<b>3 (7)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>44 (100)</b>

Figures in the parentheses show percentages. Abbreviations are as follows. LC: liver cirrhosis, HCC: hepatocellular carcinoma, HCV: hepatitis C virus, HBV: hepatitis B virus, AIH: autoimmune hepatitis, PBC: primary biliary cirrhosis.

**Table 2** Prognosis and clinical outcomes of tuberculous patients with liver cirrhosis

		Total	Within 3 months	After 3 months
Prognosis	Alive	26 (59)		
	Dead	18 (41)	13	5
Cause of death	Respiratory failure	5 (11)	5	0
	Liver failure	10 (23)	7	3
	Varix rupture	1 (2)	0	1
	Renal failure	1 (2)	0	1
	Cerebral infarction	1 (2)	1	0

Figures in the parentheses show percentages.

**Table 3** Laboratory data on admission in the survived or dead cases

	(A) Survived (N=26)	(B) Dead (N=18)	(C) Total (N=44)	P-value (A: B)
WBC ( $\times 10^2/\text{mm}^3$ )	59 $\pm$ 26	58 $\pm$ 29	59 $\pm$ 27	0.84
Hb (g/dl)	11.5 $\pm$ 2.4	11.0 $\pm$ 2.1	11.3 $\pm$ 2.3	0.5
RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	346 $\pm$ 84	336 $\pm$ 59	342 $\pm$ 74	0.66
Plt ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	14.8 $\pm$ 8.6	11.3 $\pm$ 9.1	13.4 $\pm$ 8.9	0.21
TP (g/dl)	7.5 $\pm$ 1.0	6.4 $\pm$ 1.2	7.0 $\pm$ 1.2	<0.05
Alb (g/dl)	3.0 $\pm$ 0.6	2.2 $\pm$ 0.5	2.7 $\pm$ 0.7	<0.01
T. Bil (mg/dl)	1.4 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 1.9	1.8 $\pm$ 1.6	<0.05
ChE (IU/l)	125 $\pm$ 94	78 $\pm$ 76	105 $\pm$ 88	0.093
AST (IU/l)	86 $\pm$ 57	80 $\pm$ 40	83 $\pm$ 50	0.7
ALT (IU/l)	55 $\pm$ 40	38 $\pm$ 24	48 $\pm$ 35	0.091
$\gamma$ GTP (IU/l)	154 $\pm$ 132	112 $\pm$ 138	136 $\pm$ 135	0.33
Cr (mg/dl)	0.81 $\pm$ 0.27	1.13 $\pm$ 0.95	0.94 $\pm$ 0.65	0.17
CRP (mg/dl)	3.7 $\pm$ 3.6	5.2 $\pm$ 4.7	4.3 $\pm$ 4.1	0.31
PT (%)	70.1 $\pm$ 15.6	71.5 $\pm$ 33.5	70.9 $\pm$ 26.4	0.91

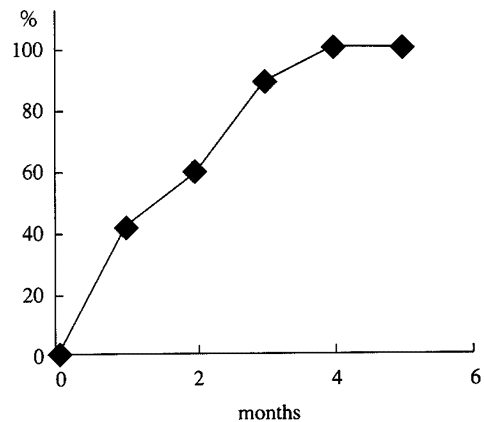
Each value represents mean  $\pm$  SD.

**Table 4** Therapeutic regimen and daily doses for tuberculosis in the selected 25 cases

[A] Therapeutic regimens	
HRE	17
HRES	4
HREL	1
HESL	1
HES	1
RESL	1
Total	25

[B] Daily doses	
	Dose (mean $\pm$ SD)
H (INH: hydrazide)	0.26 $\pm$ 0.06 g
R (RFP: rifampicin)	0.35 $\pm$ 0.09 g
E (EB: ethambutol)	0.70 $\pm$ 0.10 g
L (LVFX: levofloxacin)	0.23 $\pm$ 0.06 g
S (SM: streptomycin)	0.75 $\pm$ 0.14 g (2-3 times per week)

**Fig. 1** Sputum culture negativity curve after initiation of antituberculous treatment in cases with pulmonary tuberculosis and liver cirrhosis (N=24).**Table 5** Side effects of antituberculous drugs in the selected 25 cases

[A] Side effects of antituberculous drugs	
Hyperbilirubinemia	3 (12)
ALT elevation	1 (4)
Leukopenia	10 (40)
Thrombocytopenia	9 (36)
Skin rash	1 (4)
Renal dysfunction	1 (4)
High fever	1 (4)
Visual disturbance	1 (4)
Any side effect	20 (80)

Figures in the parentheses show percentages.

**[B] Cases in which antituberculous chemotherapy was interrupted due to the side effects**

Case	Age	Sex	Side effect	First regimen	Final regimen
1	45	M	Hyperbilirubinemia	HRESL	HESL
2	76	M	Hyperbilirubinemia	HRE	REL*
3	51	M	Leukopenia, thrombocytopenia	HRES	HES
4	66	F	Leukopenia	HRE	HRE*
5	80	F	Visual disturbance	HRE	HRO
6	59	M	Skin eruption	RESL	REL*
7	62	M	Renal dysfunction	HRE	HEL
8	48	M	High fever, thrombocytopenia	HRE	HEL

\*Desensitization of RFP was successfully achieved in case 2, 4 and 6.

O: ofloxacin

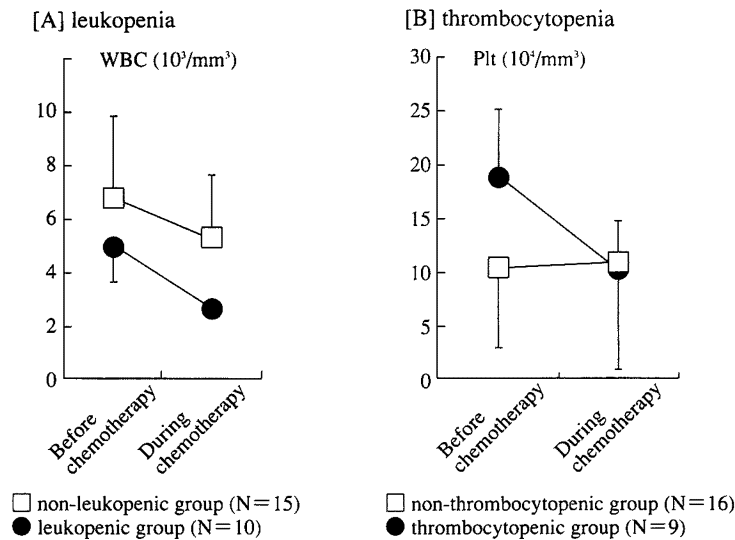
低アルブミン血症や高ビリルビン血症が強くみられた (Table 3)。

(4) 当院で3カ月以上治療経過を追えた25例の臨床経過および副作用の発現状況

化学療法の内容は、INH, RFP, ethambutol (EB) を含む処方最も多く、25例のうち22例であった。これらの薬剤の一日投与量の平均は通常量よりも少なかった (Table 4)。25例のうち3例で何らかの薬剤への耐性が判明した。1例ではINH耐性であり、HRE (INH+RFP

+EB) から RFP+EB+levofloxacin (LVFX) に変更した。他の例ではEB, streptomycin (SM) に耐性であり、HRE から INH+RFP+LVFX に変更した。さらに kanamycin (KM) に耐性を示す例があり、当該症例ではHREによる治療を継続した。

25例のうちリンパ節結核1例を除いた24例において、化学療法開始後2カ月で菌陰性化は59%、3カ月後では89%、4カ月後では全例で培養陰性となった (Fig. 1)。このうち化学療法3カ月後に菌陰性化した1例は肝硬変



**Fig. 2** Leukopenia and thrombocytopenia in the course of antituberculous treatment. Each bar represents +SD or -SD. Decrement in leukocyte counts is larger in leukopenic group than that in non-leukopenic group although statistically not significant.

の進行のため治療を中断したところ5カ月後に再排菌し、6カ月後に肝不全のため死亡した。

治療経過中、20例で副作用がみられ、白血球減少症は10例、血小板減少症は9例であった。AST、ALT上昇は1例でみられ、高ビリルビン血症は3例にみられた (Table 5 [A])。治療中断を余儀なくされたのは8例であり、重複を含め、高ビリルビン血症 (2例)、白血球減少症 (2例)、血小板減少症 (2例)、視力障害、皮疹、腎機能障害、高熱、各1例であった (Table 5 [B])。血球減少、肝障害の副作用ではRFPを中止し、LVFXを代替的に投与することで治療継続が可能であった。視力障害が発現した症例ではEBを中止し、ofloxacin (OFLX) を代替的に投与した。RFPについては3例で減感作療法が奏功し、再投与可能となった。白血球減少症の2例については、治療中の最低値は各々、WBC  $2,500/\text{mm}^3$ 、WBC  $1,700/\text{mm}^3$ 、血小板減少症の2例については最低値が各々、Plt  $8.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Plt  $9.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ であり、いずれも薬剤変更や減感作療法により軽快した。

白血球減少症を示した群は治療前からの白血球数が少なく、かつ白血球の減少量は副作用を示さなかった群に比較して大きかったが、両者において減少量の有意差は認めなかった (Fig. 2 [A])。血小板減少症を示した群では、示さなかった群に比べて治療前の血小板数は多く、むしろ正常範囲内にあった (Fig. 2 [B])。

経過が追えた群 (25例) においてAST値が治療前に正常上限の2倍以上に上昇していた15例では、治療開始3カ月後までには11例が正常上限2倍以下に低下し、3カ月後の段階で治療開始前に比較して高値を示したのは

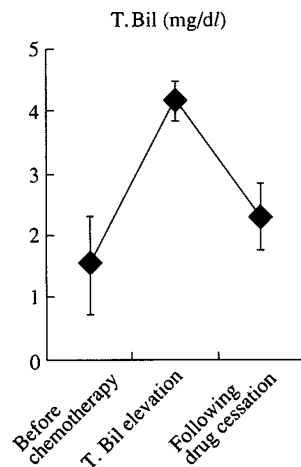
2例であった。この15症例における治療前のAST値の平均は  $110 \pm 44.7 \text{ IU/l}$  であり、治療開始3カ月後には  $68.6 \pm 35.0 \text{ IU/l}$  へ減少した ( $p < 0.01$ )。同様に、ALT値が治療前に正常上限の2倍以上に上昇していた7例において、治療開始3カ月後には6例が正常上限の2倍以下に低下し、治療開始前に比較して高値を示した例はなかった。この7症例における治療前のALT値の平均は  $79.0 \pm 17.3 \text{ IU/l}$  であり、治療開始3カ月後には  $44.1 \pm 19.1 \text{ IU/l}$  へ減少した ( $p < 0.01$ )。

薬剤起因性のAST、ALT上昇を示したのは、1例のみ (ALT上昇) であった。この症例においては、治療前はAST  $44 \text{ IU/l}$ 、ALT  $49 \text{ IU/l}$  であったが、治療1カ月後にAST  $76 \text{ IU/l}$ 、ALT  $105 \text{ IU/l}$  に上昇した。しかし治療継続にもかかわらず2カ月後にはAST  $36 \text{ IU/l}$ 、ALT  $39 \text{ IU/l}$  と自然に低下した。

薬剤起因性の高ビリルビン血症を示したのは3例であり、2例では薬剤の変更を行った。1例では治療継続にもかかわらずT.Bil  $3.7 \text{ mg/dl}$  から  $2.0 \text{ mg/dl}$  に自然に低下した。

(5) 薬剤起因性の高ビリルビン血症の可逆性についての検討

3カ月以上治療経過を追えなかった症例 (19例) においても薬剤起因性の高ビリルビン血症を3例認めており、全44例では計6例に高ビリルビン血症を認めたことになる。これらの全6例でHREを含む治療が行われていた。前述のとおり1例では治療継続にもかかわらず高ビリルビン血症は自然に軽快し、残り5例では薬剤の中止を余儀なくされた。副作用が発現した時点で、RFP



**Fig. 3** Reversibility of T. Bil elevation following antituberculous chemotherapy (N=5). Each bar represents SD.

のみを中止したのが1例, INHとRFPを中止したのが1例, INH, RFP, EBのすべてを中止したのが3例であった。したがって臨床経過から, 5例のうち1例ではRFPが, 1例ではINHあるいはRFP, 残り3例ではINH, RFP, EBのいずれかが高ビリルビン血症の原因薬剤であると疑われた。薬剤中止により上昇した総ビリルビン値が低下するのか, 総ビリルビン値の推移を調査した。検討を加えた5例において, 薬剤開始に伴い上昇した総ビリルビン値は, 薬剤中止後に低下傾向を示し, 13.2±6.2日後には治療開始前の値に近づいた (Fig. 3)。全5例における副作用発現前後での治療内容の変更や対応は以下のとおりであった。なお, ①②は3カ月以上経過を追えた例である。

① HRE+SM+LVFXで治療開始し副作用発現時にRFPを中止。以後はHESL (INH+EB+SM+LVFX)で治療継続。

② HREで治療開始し副作用発現時にすべていったん中止。その後EBを再開, LVFXを開始。RFPの減感作療法が奏効し, 最終的にREL (RFP+EB+LVFX)で治療継続。

③ HREで治療開始し副作用発現時にすべていったん中止。その後RFPを0.3gから0.2gに減量して3剤とも再開。

④ HREで治療開始し副作用発現時にすべていったん中止。まずEBを再開して経過観察中に呼吸不全で死亡。

⑤ HREで治療開始し副作用発現時にすべていったん中止。その後, 経過観察中に脳梗塞で死亡。

## 考 察

### (1) 肝硬変合併結核患者の臨床的特徴

2000年の結核新規登録患者数の男女比は1.8:1 (男性25,400例, 女性13,984例)である<sup>7)</sup>。また, 厚生労働省人口動態統計によれば, 2000年にアルコール性を除く肝硬変で死亡した者の男女比は1.85:1 (男性6,460例, 女性3,500例)である<sup>8)</sup>。今回われわれが検討した全44例において男女比は7.8:1 (男性39例, 女性5例)であり, 肝硬変合併結核患者では男性の比率が著しく高かった。

1991~1999年での当院における新規入院結核患者は3,163例であり, 同時期に死亡した結核患者は340例 (11%)であった。一方, 今回検討した全44例における死亡率は41%であり, 結核患者全体の死亡率と比較して高い。したがって肝硬変合併結核患者の予後判断は厳しく見積もる必要があると思われる。

本邦における肝硬変の病因として, 1998年の全国集計では65%がC型肝炎ウイルス感染, 13%がアルコール性であると報告されている<sup>9)</sup>。今回検討した全44例 (1991~2005年)における肝硬変の病因は, C型肝炎ウイルス感染が39%, アルコール多飲が30%, さらにC型肝炎ウイルス感染とアルコール多飲の両者が病因と考えられた例が9%であった。したがって結核を合併する肝硬変患者においてはアルコール性肝硬変の頻度が相対的に高いと考えられた。アルコール性肝硬変患者はすべて69歳以下で, 一方, C型肝炎患者は30歳以上から90歳代までのすべての年齢層にみられ, 平均年齢はアルコール性肝硬変患者において低かった。これは一般の肝硬変患者の場合と同様の傾向であり, 今回検討した全44例の平均年齢 (60±13歳)も一般の肝硬変患者の平均年齢とほぼ一致した<sup>9)10)</sup>。

入院時の平均BMIは19.5であり, 肝硬変合併結核患者の低栄養状態を反映しているものと考えられた。ただし身長, 体重についての記載を参照できたのは全44例のうち17例であり, 他の27例は立位保持が困難なほど全身状態が不良の患者であったと思われる。

明らかな結核の既往を有する患者は23%であり, 今回調査した肝硬変合併結核患者においても結核再燃例が少なくないと考えられた。しかしこの数値は一般の結核患者における結核既往率とほぼ同様である<sup>11)</sup>。

### (2) 肝硬変合併結核患者の予後と転帰

死亡した18例において最も頻度の高い死亡原因は肝不全であった (10例)。入院後3カ月以上の化学療法が行われていても, 肝不全が進行して死亡する症例が3例あった。一方, 呼吸不全にて死亡したのは5例であり, すべて入院2カ月以内に死亡していた。治療が軌道に乗る前に, アルコール依存症のために他院の精神科に転院せざるをえない例 (3例)や, 化学療法が軌道に乗っても自宅退院できずに他院転院となった例 (12例)が多かった。当初から当院にて治療を開始され, 菌陰性化を

達成して自宅退院可能であったのは8例のみだった。

以上より、肝硬変合併結核患者の予後や転帰については、①死亡率が高い、②精神科病棟での治療が必要な例がある、③結核治療が軌道に乗っても肝硬変が進行して悪化、死亡する例がある、などの特徴が挙げられる。

### (3) 肝硬変合併結核患者の化学療法について

肝硬変合併結核患者の治療薬の選択について米国胸部疾患学会より提唱されたガイドラインでは、①INHを含まない治療、②pyrazinamide (PZA) を含まない治療、③INHとPZAを含まない治療、④INH、RFP、PZAを含まない治療、が選択肢として提示されているが、どのような症例が①～④の各々に適しているかという具体的な勧告は示されていない<sup>12)</sup>。INHの代謝過程においてアセチル化による修飾が重要であるが、白人や黒人に比べ、日本人では遺伝的にrapid acetylatorが多いとされている<sup>13)</sup>。したがってINHの投与量や副作用への留意においては、米国人と日本人とでは事情が異なることも考慮すべきである。肝障害のある患者ではINHやRFPの半減期や血中濃度が高くなりうるとの報告があり<sup>14)</sup>、抗結核薬の副作用がより高率に発生しやすい可能性がある。他方で、肝硬変患者においても完治を目指すならばINH、RFPを含む強力な治療が望ましいとされている<sup>15)</sup>。これらの、肝臓で代謝を受ける抗結核薬の投与量については、場合によっては減量を考慮するなど慎重な対応が必要であろう。

当院での3カ月以上の治療経過を追えた25例において、22例でHREを含む化学療法が施行された。このうち5例ではHREにSMやLVFXを加えた4剤で治療されていた。20例で何らかの副作用が観察されたが、予後に重大な影響を及ぼした事例は認めなかった。したがって肝硬変に合併した結核患者においても、HREを含む化学療法に十分耐えうると考えられた。

今回検討した25例の中にはPZA使用例はなく、肝硬変や肝機能障害を有する結核患者においてはPZAを使用しないレジメンの選択が妥当と考えられた。日本結核病学会治療委員会の見解においても、肝障害が存在する症例ではPZAの投与を避けることが望ましいとされている<sup>16)</sup>。なお、肝硬変合併結核患者においてはINH+PZA+EB+OFLXによる治療のほうが、INH+RFP+EBによる治療より副作用が少なかったという報告もあり、この点に関しては今後さらに検討する余地があると思われる<sup>17)</sup>。

Fig. 1に示したとおり、抗結核薬を継続することにより4カ月後までには菌陰性化が達成可能と思われた。菌陰性化に要する期間が比較的に長いことの原因として、①投与薬剤量が少ないこと、②副作用による治療中断が多いこと、③肝硬変患者では免疫能が低下していること、

などが想定される。

### (4) 副作用発現状況およびその対応1 (血球減少)

一般の結核患者においてはINH、RFPを含む治療により男性の1.2%、女性の5.9%に白血球減少症が起こり<sup>18)</sup>、無顆粒球症に陥る頻度は0.06%である<sup>19)</sup>。当院での治療経過を追えた肝硬変合併結核患者25例においては、白血球減少症が10例、血小板減少症が9例に起こり、一般の結核患者と比較して高頻度であった。また女性患者5例のうち白血球減少症を示したのは4例であり、女性では肝硬変が存在すると白血球減少症の発生頻度はより高まる可能性がある。肝硬変患者では脾機能亢進やトロンボポエチン産生低下により血球減少をきたしやすい。さらに肝硬変患者において骨髓機能が抑制されているという報告がある<sup>20)</sup>。これらの病態を背景として、肝硬変合併結核患者では抗結核薬による白血球減少症や血小板減少症がより高率に発生すると考えられる。

白血球減少症を示した群は、示さなかった群に比べて治療前からの白血球数が少なく、かつ白血球の減少量はより大きかったものの、両者において減少量の有意差は認めなかった。治療前の白血球数が低い場合、白血球減少症の副作用を生じやすい可能性がある。

一方で、血小板減少症を示した群は、示さなかった群に比べて治療前からの血小板数が正常域にあり、血小板の減少量が大きかった。

一般の結核患者では白血球数や血小板数は軽度上昇しており、治療を継続するにしたがって正常化する<sup>18)</sup>。肝硬変患者のように結核発症前から白血球数や血小板数が少ない患者においては、結核発症によって正常域に上昇した白血球数や血小板数が治療を継続するとともに結核発症前のレベルに戻り、そのために一見して白血球減少症や血小板減少症が生じたように見えている可能性もある。

25例のうち白血球減少症や血小板減少症のため治療を中止されたのは各々1例、両者のため治療が中断されたのは1例であった。無顆粒球症に陥ったり、出血傾向を伴う血小板減少を呈した例はなく、予後に影響を与えることはなかった。

### (5) 副作用発現状況およびその対応2 (高ビリルビン血症)

今回検討を加えた全44例のうち、高ビリルビン血症を示したのは6例であり、全例でHREを含む治療が行われていた。このうち5例では、治療により生じたと考えられた総ビリルビン値の上昇は薬剤を中止することによって治療開始前の値に近づいた。すなわち、薬剤起因性の高ビリルビン血症は可逆的に回復可能であり、進行性に総ビリルビン値の上昇をきたすことはなかった。なお1例では薬剤中止を行わなかったが自然に回復した。

前述の5例すべてにおいて総ビリルビン値が3 mg/dlを超えた時点で治療が中断されており、薬剤起因性の高ビリルビン血症では総ビリルビン値3 mg/dlを目安として薬剤を中止し、回復を待つのがよいと思われた。

胆汁うっ滞型の薬剤性肝機能障害はRFPによることが多いとされており<sup>21)</sup>、6例ともRFPを含む処方がなされていた。今回検討した症例の中には、減感作療法でRFPの再投与が可能となる症例もあった。また、RFPが投与できない場合はLVFXなどのニューキノロン剤を代替的に投与することも可能であろう。なお治療前の時点から総ビリルビン値が3 mg/dl以上の例では、化学療法の開始に当たって慎重な対応が必要と思われた。

### 結 論

肝硬変合併結核患者は中年男性に多く、比較的予後が悪い。肝硬変の原因としてアルコール多飲の占める割合が高いことが特徴の一つである。肝硬変合併結核患者では抗結核薬による副作用の頻度が高いが、必要に応じて投与量を減量することによりINH、RFP、EBを含む化学療法が施行可能である。副作用が出現した時点で薬剤の中止や変更を行うことで回復が期待でき、RFPについては減感作療法を行うことも可能である。

### 文 献

- 1) Thulstrup AM, Molle I, Svendsen N, et al.: Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect.* 2000; 124: 221-225.
- 2) Iseman MD: A clinician's guide to tuberculosis. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 123.
- 3) Castano FL, Vierna SE, Polo JL, et al.: Interleukin-1 in alcoholic cirrhosis of the liver: the influence of nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 1992; 46: 527-533.
- 4) 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.
- 5) Yew WW, Lee J, Wong PC, et al.: Tolerance of ofloxacin in the treatment of pulmonary tuberculosis in presence of hepatic dysfunction. *Int J Clin Pharm Res.* 1992; 12: 173-178.
- 6) 塩見哲也: 肝機能障害を伴う肺結核症例の検討. *結核.* 2002; 77: 210.
- 7) 厚生省保健医療局結核感染症課: 「結核の統計2001」, 結核予防会, 東京, 2001, 74.
- 8) 厚生労働省大臣官房統計情報部: 人口動態統計(平成12年), 厚生統計協会, 2002.
- 9) 銭谷幹男, 中島尚登: 消化器系疾患. 肝硬変. *日本臨床.* 2003; 60巻. 増刊号1: 233-241.
- 10) 森山光彦, 荒川泰行, 塩田淳朗: C型肝硬変の頻度と臨床統計学的分析. *日本臨床.* 2004; 62巻. 増刊号7: 574-583.
- 11) 長山直弘, 馬場基男, 堀 彰宏, 他: 1980~83年と1997~99年における結核患者および非結核患者の結核既往率. *結核.* 2002; 77: 503-512.
- 12) American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 603-662.
- 13) 河野晴一: 人種とINH代謝型. 「結核 Up to Date」, 改訂第2版, 四元秀毅, 倉島篤行監修, 南江堂, 東京, 2005, 90-91.
- 14) Acocella G, Bonollo L, Garimoldi M, et al.: Kinetics of rifampicin and isoniazid administered alone and in combination to normal subjects and patients with liver disease. *Gut.* 1972; 13: 47-53.
- 15) Yew WW: Chemotherapy of tuberculosis: present, future and beyond. In: *Clinical tuberculosis.* Ed Davies PDD. 3rd ed., Arnold, London, 2003.
- 16) 日本結核病学会治療委員会報告: 肝, 腎障害時の抗結核薬の使用についての見解. *結核.* 1986; 61: 53.
- 17) Saigal S, Agarwal SR, Nandeesh HP, et al.: Safety of an ofloxacin-based antitubercular regimen for the treatment of tuberculosis in patients with underlying chronic liver disease: A preliminary report. *J Gastroent Hepatol.* 2001; 16: 1028-1032.
- 18) 長山直弘, 宍戸雄一郎, 益田公彦, 他: INH, RFPを含む結核化学療法による白血球減少症の検討. *結核.* 2004; 79: 341-348.
- 19) 宍戸雄一郎, 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.
- 20) Ohki I, Dan K, Kuriya S, et al.: A study on the mechanism of anemia and leukopenia in Liver Cirrhosis. *Jpn J Med.* 1988; 27: 155-159.
- 21) 佐藤紘二: 抗結核薬の主な副作用. 「結核 Up to Date」, 改訂第2版, 四元秀毅, 倉島篤行監修, 南江堂, 東京, 2005, 92-95.



## Original Article

## TUBERCULOSIS COMPLICATED WITH LIVER CIRRHOSIS

Akira SAITO, Naohiro NAGAYAMA, Osamitsu YAGI, Nobuharu OHSHIMA,  
Atsuhisa TAMURA, Hideaki NAGAI, Shinobu AKAGAWA, Yoshiko KAWABE,  
Kazuko MACHIDA, Atsuyuki KURASHIMA and Hideki YOTSUMOTO

**Abstract** [Objectives] The aim of this study is to examine the clinical characteristics of tuberculous patients complicated with liver cirrhosis.

[Materials and Methods] 44 patients (39 males and 5 females) admitted to Tokyo National Hospital since 1991 till 2005 were analysed.

[Results] Eighteen patients died and liver failure was the leading cause of death (N=10). Hepatitis C viral infection (N=17), and excessive alcohol consumption (N=13) were the major causes of liver cirrhosis. Twenty five patients followed-up for more than 3 months were further selected for the detailed analyses. Multi-drug combination chemotherapy including isoniazid, rifampicin and ethambutol was administered in 22 patients. Adverse effects were seen in 20 patients. The numbers of patients with leukopenia, thrombocytopenia and hyperbilirubinemia were 10, 9 and 3, respectively. They recovered following the alteration of chemotherapeutic regi-

men or drug desensitization.

[Conclusion] Tuberculous patients with liver cirrhosis are characterized with higher mortality rate and higher frequency of adverse effects of antituberculous chemotherapy. Multi-drug combination regimen could be tolerable under adequate surveillance of side effects even in the situation of preexisting liver dysfunction.

**Key words:** Tuberculosis, Liver cirrhosis, Side effect, Antituberculous drug, Drug induced liver dysfunction, Leukopenia

Department of Respiratory Disease, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

Correspondence to: Akira Saito, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 Japan. (E-mail: asaitou-ky@umin.ac.jp)