

イソニアジドによる潜在性結核治療での肝障害以外の副作用

¹伊藤 邦彦 ¹星野 齊之 ²中園 智昭 ²増山 英則
²杉田 博宜 ³吉山 崇 ¹加藤 誠也

要旨:〔目的〕イソニアジドによる潜在性結核治療における肝障害以外の副作用を調査する。〔対象と方法〕都内2施設の外来で、2003年1月1日～2004年12月31日の2年間にINHによる潜在性結核の治療を開始した日本人の診療記録による後ろ向き研究。〔結果〕指示終了ないし自己中断779例および肝障害以外の副作用を理由とする一時中断ないし中止20例の計799例を分析対象とした。自覚症状副作用を呈したものは153例(153/799=19.1%)、うち20例(20/799=2.5%)が副作用により一時中断(12例)ないし中止(8例)していた。副作用は20歳以下と21歳以上で9.2% vs. 23.2%、男性と女性で16.6% vs. 22.1%でいずれも後者に有意に多かった(p<0.05)。症状別では消化器症状(5.9%)>易疲労感ないし倦怠感(4.6%)>中枢神経症状(4.5%)>皮疹(2.6%)>尋常性瘡癬(2.5%)=アルコール不耐症様症状(2.5%)>末梢神経障害(0.4%)>四肢関節痛(0.3%)の順で多かった。一時中断ないし中止を要するものは皮疹(1.3%)>消化器症状(1.1%)>中枢神経症状(0.6%)>尋常性瘡癬(0.1%)の順で多かった。症状はいずれも軽度で入院例はなかった。〔考察と結論〕日本人においては、INHによる潜在性結核治療における肝障害以外の副作用は稀ではないが、ほとんどの場合は軽度であり、潜在性結核治療を大きく阻害するものではない。

キーワード: イソニアジド, 潜在性結核治療, 予防内服, 副作用

1. 背景と目的

今後の日本の結核対策においては、網羅的一律的結核対策からリスクに応じた重点的な結核対策への移行が求められている¹⁾。従って日本の結核対策における潜在性結核治療(予防内服)の重要性も今後ますます増していくものと思われる。

現在日本では、この潜在性結核治療のほとんどはイソニアジド(以下INH)により行われている。INHによる潜在性結核治療での副作用についてはこれまで海外での研究は数多く存在しているが²⁾、ほとんどは肝障害に重点が置かれている。実際に海外のINHによる潜在性結核治療では、肝障害以外の副作用によって治療の中止を余儀なくされることは稀であるとされている²⁾。日本ではいわゆる rapid inactivatorが多いため³⁾海外での副作用

に関するデータをそのまま日本人にあてはめることはできないであろうが、わが国でのINH導入時期に行われた研究でも副作用は一般に軽微なものと結論されており⁴⁾、最近の教科書でも「日本の研究ではINHを用いる化学予防の副作用は少なく……」といった記載がある⁵⁾。

しかし副作用の出現頻度は一般に調査方法等の周辺状況によっても大きく異なることが報告されている⁶⁾。以前と異なり薬剤副作用に関する関心が高まり、またINHによる副作用に関するデータも集積されてきた現在では、INHを投与された患者の訴えの種類やその頻度も異なってきたことが予想される。

以上のような背景から、現代の日本人におけるINHによる潜在性結核治療の肝障害以外の副作用(自覚症状副作用)に関する調査が施行された。本稿はその結果を

¹結核予防会結核研究所, ²結核予防会第一健康相談所, ³結核予防会複十字病院呼吸器科

連絡先: 伊藤邦彦, 結核予防会結核研究所, 〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: ito@jata.or.jp)
 (Received 1 May 2006/ Accepted 7 Aug. 2006)

報告するものである。

2. 対象と方法

財団法人結核予防会傘下の都23区内2施設(結核予防会第一健康相談所〔千代田区/以下, 第一健と略記〕および結核予防会渋谷診療所〔渋谷区/以下, 渋谷と略記〕の2施設)の外来で, 2003年1月1日~2004年12月31日の2年間にINHによる潜在性結核の治療を開始した日本人の診療記録の後ろ向き研究。

上記施設では同一の外来医が両診療所を兼務している場合もあり, 外来担当医数は時期によっても若干異なるが両施設合わせて常に8~9人の外来医が担当していた。外来医の交代は調査期間中ほとんど見られなかった。予防内服者の診療における定型問診項目はなく, すべて外来の自由裁量によっていた。

ただし, 肝障害を理由とした一時中断や中止の記録されている症例は分析対象から除外した。

副作用は「有害事象(医薬品投与と因果関係が明らかであると否とを問わずあらゆる好ましくない意図しない医療上の出来事)の中で, 医薬品使用後の予期しないかつ好ましくない反応で, 当該医薬品との因果関係を否定できないもの」を意味するものとした。したがってカルテに記載されているINH投与中の諸症状/訴えのなかで, 主治医ないしその他の専門医によりINHと因果関係なしとの判断が記載されているもの(上気道炎/虫刺され等)を除き, すべて副作用として扱った。

肝障害以外のINHの自覚症状副作用は最初カルテ記載を忠実に入力し, 過去の調査⁹⁾を参照して以下の8つのカテゴリーに分類した。①アルコール不耐症様症状(お酒に弱くなった/酔いやすくなった), ②四肢関節痛, ③尋常性痤瘡の出現ないし悪化, ④倦怠感/易疲労感, ⑤末梢神経障害(足がジンジンする等), ⑥皮疹(薬疹の疑い), ⑦消化器症状(食欲不振/腹痛/吐き気/嘔吐等), ⑧中枢神経症状(頭痛/めまい/眠気/不眠等)。アルコール不耐症様症状は通常の意味での副作用とは異なり薬理作用の発現と解釈しうるものと思われるがかなりの頻度で見られたため, あえて副作用として扱った。

INHの一時中断ないし中止時に示した症状が上記の8つのカテゴリーのうち複数にまたがる場合は, どちらの症状も一時中断ないし中止の原因副作用としてカウントした。

また, 総処方日数および, 内服開始から推定内服終了日(自己中断者もふくむ最後の処方日と処方日数から計算)までの日数との差を調べ, 前者が後者よりも少ない場合この差を「推定途中自己中断日数」とし, その他の場合はこれをゼロと定義した。年齢は最初のINHが処方された時点での年齢を用いた。

統計処理はカイ二乗検定を用い, 有意差5%で判断した。統計ソフトはSPSS9.0Jを用いた。

3. 結果

3.1. 分析対象

第一健および渋谷を合わせて対象期間中に潜在結核治療を開始した者は1032例であった。このうち外国人等53例, 感染源がINH耐性でリファンピシン(以下RFP)に変更21例, 感染源が多剤耐性でINH中止2例, 転出ないし医療機関変更56例, ツ反等陰性のため途中で中止指示42例, 開始後必要性が低いと判断され保健所指示で中止8例, 妊娠のため中止4例, 内服開始後(副作用なしにもかかわらず)服薬拒否2例, 他医が中止指示(感染した可能性低いとの判断)1例, 初回処方後一度も受診なし18例を順に除外して825例が残った。

このうち26例(26/825=3.2%)が副作用を理由としてINHを完全に中止していた。この26例の中止例中, 肝障害以外の副作用を理由とするものは8例(8/825=0.97%)であった。また他の20例(20/825=2.4%)は副作用を理由として一時的にINHが中断されていた。20例のうち12例(12/825=1.5%)が肝障害以外の副作用を理由としていた。したがって, 何らかの副作用を理由として中止ないし一時中断があったものは総計46例で, うち20例が肝障害以外の副作用を理由とするものであったことになる。のこり779例は副作用を理由とした中止や一時中断のないもので, 指示終了したか自己中断した患者である。この779例および20例(肝障害以外の副作用を理由とする中止ないし一時中断のあったもの)の計799例が, 本調査の分析対象となった。これら799例の性・年齢分布をTable 1に, 総処方日数と推定途中自己中断日数の分布をTable 2に, 799例中体重の記載されている191例について体重あたりのINH投与量の分布を年齢別にTable 3に示す。なお, INH投与開始時からビタミンB6が投与されている患者はいなかった。

Table 1 Age and sex distribution

Age	M	F	Total
0	4	3	7
1-5	15	15	30
6-10	13	32	45
11-15	16	18	34
16-20	45	68	113
21-25	148	113	261
26-30	161	101	262
31-40	30	15	45
41-	1	1	2
Total	433	366	799

Table 2 Distribution of total dose (day) and No. of day without INH during treatment

Total dose (day)	No. of day without INH during treatment (calculated)					Total
	0	1-14	15-28	29-63	63-105	
-30	2					2
31-60	5	2	3	1		11
61-90	6	9	7			22
91-120	7	4	4	5	1	21
121-150	14	20	17	18	5	74
151-170	32	26	20	4		82
171-190	315	130	36	19	3	503
191-210	55	4	1	1		61
210-230	2				1	3
Total	438	195	88	48	10	779

Table 3 Distribution of INH dose per body weight (mg/kg)*

INH dose per body weight (mg/kg)	Age					Total
	0-5	6-10	11-15	16-20	21-40	
-4.0				1	7	8
4.1-5.0	12	11	6	7	27	63
5.1-6.0	7	10	8	10	33	68
6.1-7.0	9	12	7		6	34
7.1-8.0	2	4	3			9
8.1-9.0	1	2				3
9.1-10.0	4	1				5
10.1-12.0	1					1
Total	36	40	24	18	73	191

*INH dose per body weight (mg/kg) were recorded only in 191 of 799 cases.

3.2. 自覚症状副作用全般の出現頻度と一時中断ないし中止の頻度

概要を Table 4 に示す。何らかの自覚症状副作用を最低1つ以上呈したものは153例 (153/799=19.1%)であった。このうち20例 (20/153=13.1%)、全体の2.5% (20/799) が自覚症状副作用により一時中断 (12例) ないし中止 (8例) を要している (3.1項参照)。自覚症状副作用のためにINH投与を完全に断念したのは全体の1.0% (8/799=1.0%) であった。中止を要しない自覚症状副作用や一時中断を要した自覚症状副作用の症例のほとんどは、経過観察のみ、ないし食後や就寝前への内服変更、または少量からの漸増で症状消失ないし内服可能となっていた。

自覚症状副作用の出現率は20歳以下と21歳以上で比べると前者で9.2% (21/229)、後者で23.2% (132/570) で有意に後者に多い ($p < 0.001$)。男女別では男性で16.6% (72/433)、女性で22.1% (81/366) で有意に女性に多い ($p = 0.049$)。第一健と渋谷では前者で17.6% (96/544)、後者で22.4% (57/255) で有意差はなかった ($p = 0.115$)。INHの一時中断ないし中止の頻度は20歳以下と20歳以

上、男女別、診療所別に見てもいずれも有意差はなかった ($p > 0.171$)。

3.3. 各自覚症状副作用の出現頻度と一時中断ないし中止の頻度

性年齢別にみた各自覚症状副作用の頻度とこれら副作用による一時中断ないし中止の頻度を Table 5 に示す (アルコール不耐症の母集団は21歳以上の成人に限定)。各「副作用」の頻度は、消化器症状 (5.9%) > 易疲労感ないし倦怠感 (4.6%) > 中枢神経症状 (4.5%) > 皮疹 (2.6%) > 尋常性瘡瘡 (2.5%) = アルコール不耐症様症状 (2.5%) > 末梢神経障害 (0.4%) > 四肢関節痛 (0.3%) の順で、一時中断ないし中止を要するような「副作用」は、皮疹 (1.3%) > 消化器症状 (1.1%) > 中枢神経症状 (0.6%) > 尋常性瘡瘡 (0.1%) の順で多かった。各副作用出現時に一時中断ないし中止を要する率は皮疹 (47.6%) > 消化器症状 (19.1%) > 中枢神経系症状 (13.9%) > 尋常性瘡瘡 (5.0%) の順であった。他の副作用では一時中断や中止を要することはなかった。

自覚症状副作用による一時中断を要した例および中止患者の概要を Table 6, 7 に示した。これに見るようにこ

Table 4 Frequency of subjective symptom as adverse effect with or without stopping INH

	Total (=N)	No. of cases who have subjective symptom as adverse effect without stopping INH (=A)	Cases who have subjective symptom as adverse effect leading to stopping INH, transiently or completely		Cases who have subjective symptom as adverse effect		% of case who stopped INH, transiently or completely, due to subjective symptom as adverse effect, among cases who have subjective symptom as adverse effect (=B/(A+B))
			n (=B)	% (=B/N)	n (=A+B)	% (=[A+B]/N)	
	799	133	20	2.5%	153	19.1%	13.1%
Age	0	7					
	1-5	30	4	3.3	5	16.7	20.0
	6-10	45	3		3	6.7	
	11-15	34	2	2.9	3	8.8	33.3
	16-20	113	9	0.9	10	8.8	10.0
	21-25	261	50	4	54	20.7	7.4
	26-30	262	61	8	69	26.3	11.6
	31-40	45	4	5	9	20.0	55.6
	41-	2					
Sex	Male	433	64	8	72	16.6	11.1
	Female	366	69	12	81	22.1	14.8
Clinic	Diichiken	544	81	15	96	17.6	15.6
	Shibuya	255	52	5	57	22.4	8.8

これらの多くの例では自覚症状とINHとの因果関係は不明瞭であることが多く、またこれらの例においても程度の軽いものが多かった。

4. 考察

4.1. INHの肝障害以外の副作用について

INHの副作用と考えられているものには、本調査でカテゴリ化した8種類の自覚症状以外にも多く記載されている⁹⁾。例えば、女性化乳房/性欲減退/月経異常等の内分泌系障害、薬剤性肺炎、視力障害、血球障害、薬剤熱、バラグラ様症状、脱毛、光線過敏症、薬剤性SLE、モノアミン中毒等である。しかし今回の調査ではこれらの副作用を推測しうるような記載は見あたらなかった。薬疹を伴わない発熱に関しては、伝染性単核球症の回復期にINHを再開して一過性の発熱を見た例が1例あったが因果関係不明であった。

本調査における8種類のカテゴリに分類した副作用のうち、四肢関節痛、尋常性瘡癩、倦怠感/易疲労感、末梢神経障害、皮疹(薬疹の疑い)、消化器症状、中枢神経症状の7つについてはこれまで通常の教科書にも採りあげられているものである⁹⁾。アルコール不耐症様症状を副作用として記載する教科書はあまりないが、動物実験での裏付け(INHのアルコール代謝酵素への影響)も存在しており⁹⁾、文献も少数ながら¹⁰⁾存在している(この文献では飲酒運転事故の裁判事例でのINHによるアルコール血中濃度上昇が問題にされている)。また日常臨床でも時に経験する訴えであるため、本調査ではあえ

て副作用として分類して取り上げた。

4.2. 自覚症状副作用全般

副作用は全体の19.1%に見られた。すなわち日本人におけるINHによる潜在性結核治療での肝障害以外の副作用はそれほど稀ではないものと推測される。これらの副作用は20歳以下では頻度が少なく、15歳以下では半分以上(7/11)は皮疹で、他は尋常性瘡癩1例、消化器症状3例があるのみであった。湿疹の多いこれらの年代では記載されている皮疹が薬疹であるのかどうかについては不明なものがほとんどであった。また、女性では男性よりも頻度が高かったが、感受性の違いを反映していると推測された。

しかしINHの一時的な中断を要したのは全体の2.5%、INH投与を完全に断念したものは全体の1%程度にすぎず、一時中断ないし中止を要するような副作用は、例外的な尋常性瘡癩による中止(Table 7のB-8)を除けば皮疹、消化器症状、中枢神経症状の3症状に限られており、しかもTable 6, 7から推測されるように「念のため」の一時中断や中止が多い。また肝障害以外の副作用によって入院を要した例は皆無である。加えてTable 6, 7からも類推されるように因果関係不明のものも少なくない。すなわちこれら自覚症状副作用の頻度は稀ではないとは言え、ほとんどの症状は軽微なものであり、INHによる潜在性結核治療を大きく阻害するものではないと言える。

4.3. 各自覚症状副作用について

アルコール不耐症様症状は2.5%に見られた。飲酒習

Table 5 Frequency of each adverse effect according to age and sex

Category of subjective symptom		Total (=N)	No. of cases who have subjective symptom as adverse effect without stopping INH (=A)	Cases who have subjective symptom as adverse effect leading to stopping INH, transiently or completely		Cases who have subjective symptom as adverse effect		% of case who stopped INH, transiently or completely, due to subjective symptom as adverse effect, among cases who have subjective symptom as adverse effect (=B/(A+B))	
				n (=B)	% (=B/N)	n (=A+B)	% (= (A+B)/N)		
Alcohol intolerance (only >20 years old)	Total	570	14			14	2.5		
	Male	340	7			7	2.1		
	Female	230	7			7	3.0		
Arthralgia/pain of limbs	Total	799	2			2	0.3		
	Sex	Male	433	1			1	0.2	
		Female	366	1			1	0.3	
	Age	0-5	37						
		6-15	79						
		16-20	113						
21-		570	2			2	0.4		
Acne	Total	799	19	1	0.1	20	2.5	5.0	
	Sex	Male	433	2			2	0.5	
		Female	366	17	1	0.3	18	4.9	5.6
	Age	0-5	37						
		6-15	79	1			1	1.3	
		16-20	113	3	1	0.9	4	3.5	25.0
21-		570	15			15	2.6		
Lethargy/easy-fatigability	Total	799	37			37	4.6		
	Sex	Male	433	26			26	6.0	
		Female	366	11			11	3.0	
	Age	0-5	37						
		6-15	79						
16-20		113	1			1	0.9		
21-	570	36			36	6.3			
Peripheral neuropathy	Total	799	3			3	0.4		
	Sex	Male	433	1			1	0.2	
		Female	366	2			2	0.5	
	Age	0-5	37						
		6-15	79						
16-20		113	1			1	0.9		
21-	570	2			2	0.4			
Skin eruption	Total	799	11	10	1.3	21	2.6	47.6	
	Sex	Male	433	5	7	1.6	12	2.8	58.3
		Female	366	6	3	0.8	9	2.5	33.3
	Age	0-5	37	3	1	2.7	4	10.8	25.0
		6-15	79	2	1	1.3	3	3.8	33.3
		16-20	113						
21-		570	6	8	1.4	14	2.5	57.1	
Symptom of digestive system	Total	799	38	9	1.1	47	5.9	19.1	
	Sex	Male	433	16	2	0.5	18	4.2	11.1
		Female	366	22	7	1.9	29	7.9	24.1
	Age	0-5	37	1			1	2.7	
		6-15	79	2			2	2.5	
		16-20	113	2			2	1.8	
21-		570	33	9	1.6	42	7.4	21.4	
Symptom of central nervous system	Total	799	31	5	0.6	36	4.5	13.9	
	Sex	Male	433	12	1	0.2	13	3.0	7.7
		Female	366	19	4	1.1	23	6.3	17.4
	Age	0-5	37						
		6-15	79						
		16-20	113	3			3	2.7	
21-		570	28	5	0.9	33	5.8	15.2	

Table 6 Summary of cases who stopped INH transiently due to subjective symptom as adverse effect

Case No.	Clinic	Sex	Age	BW (kg)	INH dose (mg)	From starting to stopping INH due to adverse effect (day)	Category of subjective symptom*	Detail of subjective symptom	Comment	Duration of stopping INH due to adverse effect (day)	Total INH dose (day)
A-1	Daiichiken	F	22	300	300	1	D	Nausea	After nausea was disappeared, INH was restarted with 100 mg/day and increased to 300 mg/day in 3 days, and at the same time was taken before bed, after that no recurrence of nausea was seen.	2	179
A-2	Daiichiken	F	24	300	300	9	D	Nausea	Liver enzyme was normal when INH was stopped due to nausea. After nausea was disappeared, INH was restarted with 100 mg/day and increased gradually. After that no recurrence of nausea was seen.	2	194
A-3	Daiichiken	M	34	70	300	12	D	Nausea	After nausea was disappeared, INH was restarted with 100 mg/day and increased to 300 mg/day in 9 days, and at the same time was taken before bed. After that, he had slight nausea again without necessary to stop INH.	2	180
A-4	Shibuya	F	28	300	300	13	D	Nausea	Slight liver dysfunction was seen before INH started, but liver enzyme was normal when INH was stopped due to nausea. After restarting INH no recurrence of nausea was seen.	4	180
A-5	Daiichiken	F	37	300	300	18	D	Nausea	After restarting INH, no recurrence of nausea was seen.	4	180
A-6	Daiichiken	F	29	300	300	5	D+CN	Nausea + headache	After symptom was disappeared, INH 100 mg/day was challenged without no recurrence of symptom. After restarting INH at 300 mg/day, no recurrence of symptom was seen.	1	176
A-7	Shibuya	F	27	300	300	6	CN	Headache	After headache was disappeared, INH was restarted with 100 mg/day and increased to 300 mg/day in 2 weeks, without recurrence of symptom.	1	180
A-8	Shibuya	F	26	300	300	7	SE	Exacerbation of atopic dermatitis	Causality was undetermined.	4	180
A-9	Daiichiken	M	1	10	50	2	SE	Suspect of drug induced skin eruption	Causality was undetermined. Challenge test was done, and no induction of skin eruption was seen.	43	179
A-10	Daiichiken	F	25	55	300	13	SE	Suspect of drug induced skin eruption	Causality was undetermined, but desensitization of INH was done successfully.	7	214
A-11	Daiichiken	M	14	300	300	26	SE	Suspect of drug induced skin eruption	Causality was undetermined. After skin eruption was disappeared, INH was restarted with 100 mg/day and increased to 300 mg/day in 9 days, and at the same time was taken before bed. After that no recurrence of skin eruption was seen.	21	179
A-12	Daiichiken	M	28	300	300	122	SE	Suspect of drug induced skin eruption	Causality was undetermined, but desensitization of INH was done successfully.	9	166

*D = Symptom of digestive system CN = Symptom of central nervous system SE = Skin eruption

Table 7 Summary of cases who stopped INH due to subjective symptom as adverse effect

Case No.	Clinic	Sex	Age	BW (kg)	INH dose (mg)	From starting to stopping INH due to adverse effect (day)	Category of subjective symptom*	Detail of subjective symptom	Comment
B-1	Daichiken	F	26		300	5	CN+D	Vertigo and abdominal discomfort	When restarting 12 days after stopping INH, nausea was recurred. Liver dysfunction was not found. After changing to RFP, nausea was continued
B-2	Daichiken	F	24		300	52	CN+D	Vertigo, headache and nausea	When restarting 30 days after stopping INH, vertigo was reappeared.
B-3	Daichiken	M	34		300	33	D+SE	Suspect of drug induced skin eruption, abdominal pain and diarrhea	Causality was undetermined.
B-4	Daichiken	M	36	70	300	31	CN+SE	Vertigo, headache, low grade fever and skin eruption	Causality was undetermined. Virus infection was supposed as possible etiology.
B-5	Shibuya	M	29		300	7	SE	Suspect of drug induced skin eruption (DLST positive)	Causality was undetermined.
B-6	Daichiken	M	38		300	16	SE	Suspect of drug induced skin eruption	Causality was undetermined.
B-7	Daichiken	F	27		300	27	SE	Drug induced skin eruption and fever up	Skin eruption and fever were reappeared by challenge test.
B-8	Shibuya	F	18	44	300	15	AC	Exacerbation of acne on face	She refused to continue INH for cosmetic reason.

*D=Symptom of digestive system CN=Symptom of central nervous system SE=Skin eruption AC=Acne

慣が不明の場合が多いため飲酒習慣のある成人にどれくらいの頻度でこの副作用が見られるのかは不明であるが、それほど稀な訴えではないようである。遺伝的にアルコールに弱いものが多いとされる日本人ではなおさらであるかもしれない。これらの訴えから薬剤性肝炎を疑われた例も散見されたが、これらの症状で中断を要することはなかった。しかし患者によっては adherence 不良の原因となりうる可能性は否定できず、またアルコール血中濃度が上昇するとされていることから⁹⁾、場合によっては軽度飲酒後の不用意な違法運転がより悲劇的な結果をもたらすことになりかねない¹⁰⁾。成人への INH 投与においてはアルコール不耐症様症状が稀ではないことは知っておく必要があるものと思われる。

尋常性痤瘡が出現ないし悪化する頻度は女性で4.9%と比較的高く、うち1例は美容上の理由で服薬を拒否している。以前の日本の調査では副作用としての尋常性痤瘡の記載はないようである⁵⁾⁶⁾。尋常性痤瘡の出現率は渋谷では5.9% (15/255)、第一健では0.9% (5/544)と差が著明であった ($p < 0.001$)。性年齢構成は両診療所ではほぼ同様であったので、おそらく外来医の認識やカルテ記載の習慣に由来するものではないかと推測される。従って実際の発生頻度はもっと高い可能性は否定しがたい。尋常性痤瘡に対してビタミン B6 が処方されているものが多くあったが、著明な効果はないようである。

易疲労感ないし倦怠感の訴えは2番目に多い訴えであった。20歳以上の男性に多く、ほとんどの場合薬剤との因果関係は不明であった。訴えによっては中枢神経症状と区別し難い記載も散見され、これらの症状が中枢神経症状の亜型である可能性もあるものと思われた。以前の日本の調査では報告により頻度にかかなりの差があるようであるが、このことと関係しているのかもしれない⁵⁾⁶⁾。

末梢神経障害と解釈しうる症状は、全例予防的なビタミン B6 の投与がない条件下で0.4%であった。いずれも軽度で中断を要せず、ビタミン B6 の追加で全例が回復し内服の継続が可能であった。いわゆる rapid inactivator の多い日本人³⁾では末梢神経障害の頻度が少ないのは常識に属することであろう。また、めまいとともに「手指の感覚がおかしく箸が持ちにくくなった」とする訴えが1例あったがこれは末梢神経障害に含めず中枢神経症状としてカウントした。以前の日本の調査では中枢神経症状の一つとして筋緊張の変化が記載されており⁵⁾⁶⁾、これに類するものと思われる。

皮疹は出現頻度が2.6%と比較的高くその半数弱が一時的に中断ないし中止を要しているがこれについても因果関係のはっきりしない例が目立った。

消化器症状は最も出現頻度が高いが、ほとんどの場合

薬剤との因果関係は不明瞭であった。以前の日本の調査でも消化器症状は中枢神経症状について2番目に多い⁹⁾。

中枢神経症状ではめまい、頭痛、ふらふら感、不眠や眠気など多彩な訴えが観察され出現頻度も3番目に多かった。以前の日本の調査でも中枢神経症状はINHの副作用の中で一番多いものとされている⁹⁾。本調査では多くの場合就寝前服用に変更することで対処可能となっており、また内服を継続するうちに消失する例も多く見られた。

4.4. まとめ

本調査ではINHによる潜在性結核治療での肝障害以外の自覚症状副作用の頻度は稀ではないが、ほとんどの症状は軽微なものであった。

本調査は後ろ向き調査であり、問診項目が定型化されていたわけではない。また外来担当医数も8~9人と多く、カルテ記載の方針も主治医によって大きく異なっており、本調査での各自覚症状副作用の頻度数値自体にそれほど信頼性があるわけではないのは明らかである⁷⁾。上記した尋常性痤瘡の例に見られるようにおそらくは過小評価に傾いているものと推測される。

以上のような限界はあるものの、顕著な自覚症状が見逃されている可能性は少ないものと推測され、少なくともINHによる潜在性結核治療を大きく阻害するような自覚症状副作用の頻度は少ないと結論してよいものと思われる。

結核の化学療法一般においては副作用への適切な対応が患者の adherence を大きく左右することは、日常診療でよく経験されることである。たとえ肝障害以外では重篤な副作用が少ないとしても、INHによる潜在性結核治療で出現しうるこれらの副作用について十分なデータを得ておくことは、潜在性結核治療におけるインフォームドコンセントを適切なものとし患者の adherence を促進し、予防内服を推するうえで有用なことであると思われる。

〔付記1〕

この研究は平成17年度厚生労働科学研究費補助金研究(厚生労働科学特別研究事業)「潜在性結核感染症に対するイソニアジド投与に関する研究/主任研究者:加藤誠也(財団法人結核予防会結核研究所)」の一部として行われた。

〔付記2〕

大量のカルテを短期間で用意していただいた元渋谷診療所および第一健康相談所のスタッフのみなさんに末尾ながら深くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 結核の予防の総合的な推進を図るための基本的な指針. 厚生労働省告示第375号(平成16年10月18日).
- 2) Iseman MD: Preventive chemotherapy of tuberculosis. In: A clinician's Guide to Tuberculosis, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 355-398.
- 3) Ohno M, Yamaguchi I, Yamamoto I, 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.
- 4) 島尾忠男(編):「結核病学II 疫学・管理編」(平成5年一部改訂版), 結核予防会, 東京, 1993, 128-130.
- 5) 佐藤彦次郎:「最新ヒドラジドの基礎と臨床」. 金原出版, 東京, 1953, 102-108.
- 6) 坂口康蔵, 砂原茂一, 小山善之:「ヒドラジドの臨床」. 中外医学社, 東京, 1952, 108-132.
- 7) Bent S, Padula A, Avins AL: Brief communication: better ways to question patients about adverse medical events. *Ann Intern Med.* 2006; 144: 257-261.
- 8) 堂野前維摩郷(編):「結核ハンドブック」第3版, 日本レダリー株式会社, 東京, 1976, 37-41.
- 9) Vasiliou V, Malamas M, Marselos M: The mechanism of alcohol intolerance by various therapeutic agents. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* 1986; 58: 305-310 (abstract only).
- 10) Sieger CP: Alkoholintoleranz bei Isoniazid-Therapie. *Dtsch Med Wochenschr.* 1977; 102: 629.

Original Article

ADVERSE EFFECT OTHER THAN LIVER DYSFUNCTION IN TREATMENT OF LATENT TUBERCULOUS INFECTION BY ISONIAZID

¹Kunihiko ITO, ¹Hitoshi HOSHINO, ²Tomoaki NAKAZONO, ²Hidenori MASUYAMA, ²Hironobu SUGITA, ³Takashi YOSHIYAMA, and ¹Seiya KATO

Abstract [Purpose] To study the frequency and degree of adverse effect, other than liver dysfunction, of isoniazid (INH) preventive therapy in Japanese people.

[Object and Method] Chart review of Japanese persons who started isoniazid preventive chemotherapy in the two clinics in Tokyo, from 2003/1/1 to 2004/12/31.

[Result] There were 779 cases who did not transiently or completely stop INH preventive therapy because of adverse effect, and 20 cases who stopped INH transiently or completely because of adverse effect other than liver damage (total 799 cases). Of those cases, 153 cases (153/799=19.1%) experienced one or more adverse effect other than liver damage, and 20 cases (20/799=2.5%) of these 153 cases stopped INH transiently (12 cases) or completely (8 cases). For each category of adverse effect, digestive system symptoms were most frequent (5.9%), and then in frequency order, lethargy or easy-fatigability (4.6%), central nervous symptoms (4.5%), skin eruptions (2.6%), acne (2.5%), alcohol intolerance-like symptoms (2.5%), peripheral neuropathy (0.4%), arthralgia or limb pain (0.3%). Adverse effect requir-

ing stopping INH transiently or completely were skin eruption (1.3%), digestive system symptoms (1.1%), central nervous symptoms (0.6%), acne (0.1%). Most of the adverse effect were not serious, and not required hospitalization. In isoniazid (INH) preventive therapy in Japanese people, adverse effect other than liver damage were not infrequent, but most of them are not serious, and do not disturb continuation of preventive therapy in most cases.

Key words: Isoniazid, Treatment of latent tuberculosis infection, Preventive chemotherapy, Adverse effect

¹Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Daiichi Dispensary, JATA, ³Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, JATA

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