

抗結核薬による重症肝障害

— アンケート調査結果から —

*重藤えり子 日本結核病学会治療委員会

要旨:〔目的〕結核の化学療法時の薬剤性肝障害のうち結核治療中断を必要とし、生命に危険を伴う重症例の発生状況を知る。〔対象・方法〕血清ASTまたはALTが1,000 IU/l以上、総ビリルビン値が2 mg/dl以上となった例の経験数、症例の背景・経過について、結核治療に当たる主要な施設に郵送でアンケート調査を行った。〔結果・考察〕1994年から2003年の70例が報告され、うち33例について背景、経過を検討できた。発生頻度は0.1～0.5%、死亡は0.002～0.01%と推定された。33例中、HB抗原陽性1、HCV陽性肝硬変1、その他の肝疾患2、その他の合併症あり17であり、死亡8例中7例はこれらいずれかをもっていた。肝障害発生時期は32例中28例が2カ月以内であり、大半が肝細胞障害型と考えられた。死亡8例中6例は発見時に総ビリルビン値が5 mg/dl以上であった。〔結論〕結核化学療法時の重症薬剤性肝障害は10万対100～500の頻度で発生していると推定された。発症は治療開始2カ月以内に集中し、合併症があると重症化しやすい。肝細胞障害型が大半であり血清ビリルビン値上昇は重症化の兆候である。

キーワード: 抗結核薬, 結核標準治療, 薬剤性肝障害, 肝不全, 発生頻度

はじめに

結核の化学療法による薬剤性肝障害は比較的高頻度に認められ、肝不全に至ることもある重要な副作用である。イソニコチン酸ヒドラジド (INH)、リファンピシン (RFP) にピラジナミド (PZA) を含む標準治療を確実に、かつ安全に実施するためには薬剤性肝障害に対する適切な対応が必要である。日本結核病学会治療委員会では平成9年にPZAを含む初回標準治療における副作用出現頻度に関するアンケート調査を行い、PZAを使用した681例について肝障害の頻度は25.7%、そのための化学療法中止が8.6%あったが、死亡者はなかったことを報告している¹⁾。しかし、その後数年を経過し、肝障害の重症化例、死亡例も散見する。治療委員会では肝障害への対応指針を作成するに当たり、抗結核剤による重症肝障害の経験、および各施設における経験例についてアンケート調査を行った。結果の概要は既に委員会報告²⁾として発表したが、本稿ではその詳細を報告する。

対象と方法

結核病床をもつ、あるいは最近までもっていた国立病院機構の60施設および結核療法研究会2002年度研究に参加した医療機関のうち国立病院機構を除く54施設、計114施設に、2004年6月から7月の間に郵送でアンケート調査を行った。

調査は次の事項について行った。

①各施設における年間結核患者数

調査前年(2003年)1年間に当該施設で新たに入院治療を行った結核患者の概数を求めた。

②重症肝障害について、過去10年間における経験の有無と把握症例数

対象症例は、抗結核薬開始後から治療中に肝障害を起こし、血液生化学検査のうち血清 aspartate aminotransferase (AST) または alanine aminotransferase (ALT) の値が1,000 IU/l以上、総ビリルビン値が2.0 mg/dl以上、死亡、血漿交換を実施したという条件のうちいずれかを満足する例

*独立行政法人国立病院機構東広島医療センター

連絡先: 重藤えり子, 独立行政法人国立病院機構東広島医療センター, 〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家513
(E-mail: shigetou_eriko@hiro-hosp.jp)
(Received 11 Dec. 2006/Accepted 8 Feb. 2007)

とした。抗結核薬による肝障害であるかどうかは主治医の判断とした。全数把握は困難であると考え記入担当者が把握できた症例のみを対象とし、治療開始時の入院、通院の別、治療方式の別は問わなかった。

③重症肝障害を起こした症例の個別調査

背景として、年齢、性別、飲酒歴、肝炎ウイルスマーカー、肝疾患の有無、合併症、結核治療歴、および肝障害発生時の状況、抗結核薬の使用状況、肝障害による自覚症状とその出現時期、検査値の経過、治療方法、経過、およびその後の結核の治療と経過について質問した。

調査票を送付した114施設のうち68施設から回答があり、回収率は60%であった。

結 果

(1) 重症肝障害の発生状況

重症肝障害は、68施設中24施設から70例が報告された。年間入院治療患者数がわかっている63施設において10年間に経験した65例を年間治療開始患者数8,095の10倍で除すると、発生頻度は0.08%である (Table 1)。そのなかで、症例をほぼすべて把握している3施設における概算発生率は、0.50~0.59%であった (Table 2)。

(2) 重症薬剤性肝障害を起こした患者33名についての検討

報告された70例のうち33例について臨床的な情報を得ることができた。年齢は26歳から89歳 (20歳代2, 40歳代3, 50歳代9, 60歳代10, 70歳代5, 80歳以上4)、性別では男性26, 女性7であった。2合以上の常習飲酒歴は32例中5例, HB抗原陽性は30例中1例, HCV抗体陽性が25例中1例であった。肝疾患としては原発性胆汁性肝硬変1例, HCV抗体陽性肝硬変1例, アルコール性肝炎の既往1例であった。肝疾患以外の合併症は、糖尿病3例, 胃潰瘍2例, 血液疾患2例, 脳梗塞, 老年

痴呆, 統合失調症, 筋萎縮性側索硬化症, 肺気腫, 塵肺, 心不全, 敗血症, 消化管ポリポーシス, 消化管出血, イレウス, 前立腺肥大症各1例 (重複あり) で計17例に認められた。薬剤性肝障害発生時の結核治療は, INH, RFP, PZAを含む3~4剤処方が23例, PZAを含まずINH, RFPを含む2~3剤処方が8例, 多剤耐性結核に対するPZAとエチオナミド (TH) を含む4剤処方1例, 不明1例であった。

化学療法開始から肝障害による自覚症状または検査値異常出現までの期間は, 2日から80日で, 7日以内6例を含め1カ月以内が17例, 1カ月以上2カ月以内11例, 2カ月以上4例, 不明1例であった (Fig. 1)。自覚症状は, 28例で食欲不振などの消化器症状であったが, 5例では消化器症状はなく全身倦怠感や掻痒を訴えていた。5例は検査値の異常発見時には自覚症状がなく, うち1例は肝障害のため死亡していた。12例は自覚症状出現当日または翌日検査を行い, 既に高度の検査値異常をきたしていた。この12例中3例は死亡していた。検査が2~6日後であった11例中死亡3例, 7日以上であった3例中死亡1例であった。

血清AST, ALTのいずれか高い値とその時の総ビリルビン値が判明している28例について, 2つの検査値の関係および予後を Fig. 2に示した。肝障害発見時の総ビリルビン値は14例で2 mg/dl以上, うち10例で5 mg/dl以上であり, 10例中6例が肝不全のため死亡していた。死亡のうち, 発見時の総ビリルビン値が0.6 mg/dlであった例 (Table 3 No.1) はAST, ALTが500 IU/l以上であった後も9日間服薬を続け, 化学療法中止時の総ビリルビン値8.9 mg/dl, 最終的には35 mg/dlまで上昇したものであった。発見時総ビリルビン値0.5 mg/dlであった例 (Table 3 No.8) は, 87歳と高齢であり肝障害出現後に出血性胃潰瘍を合併していた。死亡者8名の総ビリルビ

Table 1 Number of patients and estimated incidence of severe liver injury by antituberculous chemotherapy

	Number of hospitals	Number of hospitals experienced severe liver damage case	Reported number of cases in last 10 years	Approximate number of tuberculosis patients treated in 2003	Estimated rate of cases reported in 10 years
	63	22	65	8095	0.08%
	5	2	5	Not reported	—
Total	68	24	70	—	—

Table 2 Incidence of severe liver injury in 3 hospitals with good surveillance

No.	Number of patients newly treated in 2003	Number of cases of severe liver injury reported in 1994-2003	Rate of severe liver injury
1	337	20	0.59%
2	173	9	0.52
3	140	7	0.50

ン最高値は、不明の1例を除いた7例すべてにおいて7 mg/dl以上であり、7 mg/dl以上となった13名中7名が死亡していた。

薬剤性肝障害が主因となり死亡したと考えられる8例のうち、肝障害の既往または肝炎ウイルスマーカー陽性が3例、全身性の合併症あり6例（重複あり）であり、基礎疾患がなかったのは1例のみであった。

肝障害に対する治療としては、薬剤中止と対症療法もしくは肝庇護剤使用が25例（うち死亡3）、血漿交換1（死亡）、血漿交換とステロイド剤4（うち死亡3）、血漿交換とグルカゴンインスリン療法1、ステロイド剤2（うち死亡1）であった。33例の調査時の肝障害の転帰は、死亡8例、治癒20例、その他（治療中など）5例であった。

結核治療に関しては、生存25例中17例は再び化学療

法を行い、うち15例は菌陰性化していた。治療は、INHとRFP双方を含む処方9、INHは含まないがRFPを含む処方2、INHを含むがRFPを含まない処方3であった。2例は治療を試みたが副作用のため継続できず、うち1例は結核死であった。5例は調査時には結核の悪化はなく、治療を行わず観察中であった。

全体の転帰は、薬剤性肝障害のため死亡8、結核死1、他病死1、結核治療完了15、治療不完全なまま観察6、不明2であった。

考 案

肝障害は、薬剤の副作用のうちでも最も頻度が高いもののひとつである。Leeの報告³⁾によると、米国における薬剤性肝障害は肝移植のために紹介される急性肝不全の原因の60%以上を占めている。米国ではその重要性を認識し、対策のためのネットワーク the Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN)⁴⁾もつくられ、検討されている。日本においてはこのような調査は行われておらず、薬剤による重症肝障害の発生の状況は不明であった。抗結核剤についての今回の調査も、郵送によるアンケート調査であり全体像を示せるものではないが、死亡例を含む重症例の存在を確認し、発生の状況の一部を知ることができた。

2003年の結核統計⁵⁾による新発生結核患者数は31,638、また大半が入院する喀痰塗抹陽性肺結核は11,857名であった。このような中で、今回調査に協力が得られた68施設の年間の入院数は8,095名以上であり、日本における結核診療における対応の概要を知るには十分であると考えられる。しかし、担当者が把握できたもののみを対象としているため、発生率については「少なくともこ

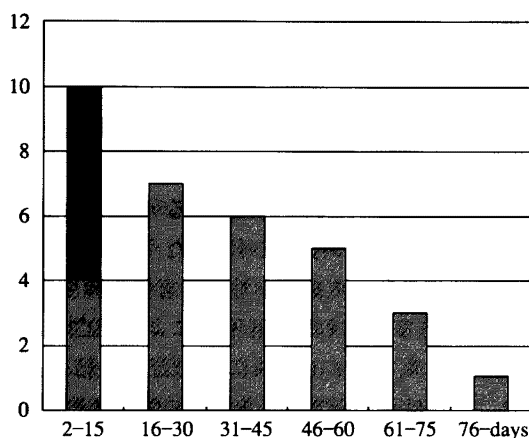


Fig. 1 Days of onset of liver injury from starting antituberculous chemotherapy
■ 2-7 days

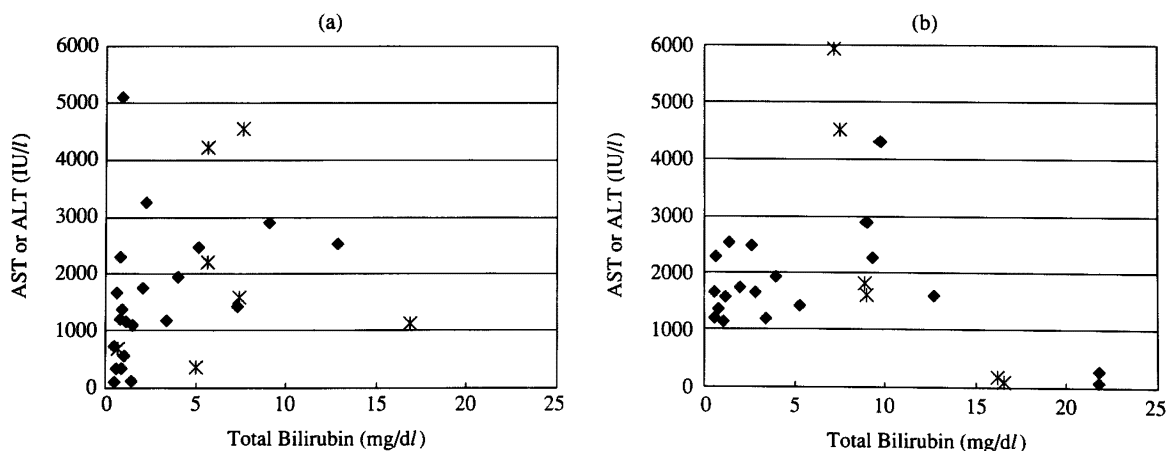


Fig. 2 Serum AST or ALT and total bilirubin level in 28 cases
(a) at the onset (b) highest value
◆ alive * dead by liver failure

Table 3 Background of patients dead due to liver injury

No.	Sex	Age	Liver disease	Complication	Anti-tuberculosis regimen*	Treatment for liver injury
1	M	47	None	Schizophrenia	HREZ	Steroid Plasmapheresis
2	M	48	Alcoholic hepatitis	None	HREZ	Plasmapheresis
3	M	51	None	None	HREZ	Steroid Plasmapheresis
4	M	61	None	Gastric ulcer	HREZ	Steroid Plasmapheresis
5	M	68	HB antigen positive	Amyotrophic lateral sclerosis	HREZ	Steroid
6	M	68	HCV positive liver cirrhosis	Multiple myeloma	HRE	Conservative
7	F	84	None	Senile dementia and gastric ulcer	HRE	Conservative
8	M	87	None	Pulmonary emphysema	HRE	Conservative

*HREZ: isoniazid + rifampicin + ethambutol + pyrazinamide
HRE: isoniazid + rifampicin + ethambutol

れだけあった」という最小の値であると考えなければならない。また、症例については、臨床的な情報が得られたのは70例のうち33例であってその背景には偏りが大きい可能性がある。

薬剤性肝障害の発生頻度は、報告率の他にもその定義するところにより大きく変わる。1990年に国際的な会議において、血清トランスアミナーゼ（以後TA）、あるいは間接ビリルビン値正常上限の2倍以上を肝障害と定義することで合意されている⁶⁾。また、2001年に米国FDAではTAの正常上限の3倍以上または総ビリルビン値正常上限の2倍以上としている。このうち問題とすべきは重症化して肝機能低下による症状を伴うもの、生命に危険が及ぶものである。本調査においては、ASTまたはALTが1,000 IU/lを超えた例または総ビリルビン値2 mg/dl以上または死亡例、血漿交換を必要とした例と設定した。一般的に合意された基準ではないが、できるだけ調査に協力を得やすいよう、また症例の把握がしやすいことも考えたものである。

以上の条件下で日本における抗結核薬による重症肝障害の現状を検討する。調査施設における年間入院治療数は10年間著変ないものと仮定すると、今回把握できた数から算出すると重症薬剤性肝障害の発生頻度は0.08%である。しかし、現委員、前委員が調査対象期間中勤務し全症例を把握していると考えられる3施設では0.50～0.59%とほぼ一致しており、これが実際の発生頻度に近いと考えられる。ただし、他医で抗結核剤投与中に肝障害が出現した場合には結核専門施設に紹介入院になることがあり、また外来治療中に重症肝障害が起これば入院となるが、このような例は本調査例中にも少なくとも5

例含まれる。前述の3施設、また本調査に協力が得られた施設の多くは結核治療専門施設であり、今回調査には肝障害のために入院した例が含まれており、入院治療数を母数に算出した発生率は過大になる可能性がある。以上のような変動要因の存在を考慮したうえで、今回の定義による結核患者の重症薬剤性肝障害発生頻度は0.1～0.5%の間にあると考える。肝不全による死亡は、今回調査では0.01%、また10年間に約40万人に結核治療が行われ、死亡は本調査で報告された8例のみとすると結核患者10万対2.0であるが、実際には報告されていない、もしくは診断されていない例もあると推定される。

重症薬剤性肝障害の頻度は、多くの薬剤において患者1万～10万人に1人と報告されている⁷⁾。しかし、Navarroらの総論⁸⁾等にも述べられているように、診断もれや報告されない例の存在を考えれば、この数字は実際よりも低く見積もられている可能性が高い。今回の調査における重症薬剤性肝障害の頻度は患者10万対100～500、死亡率は10万対2～10と推定された。和田の報告⁹⁾では、複十字病院における結核治療2,620例中、死亡は1例(0.04%)であった。INH, RFP, PZAはいずれも肝障害を起こしやすい薬剤であり、さらにはそれぞれ単剤では肝障害が起これなくても、併用により肝障害を起こすこと、重症化することがあるので、これら3剤を併用する場合に肝障害の頻度が相乗的に高くなることは予想されることである。

薬剤性肝障害の出現、発見時期は薬剤により様々であるとされる。今回の調査では32例中28例(87.5%)が2カ月以内に発症しており、3カ月目以降に抗結核剤による肝障害が出現することは比較的稀であると考えられ

る。食欲不振などの自覚症状は、重症化しやすい肝障害を早期に発見するために重視すべきである。今回も大半の例で自覚症状を伴っていたが、肝障害による自覚症状は当初軽微、または自覚症状がなかった例もあり、自覚症状だけに頼ることで診断が遅れる可能性がある。また、自覚症状が出現して2日以内に検査を行って重症化していた例も多く、重症例でも自覚症状がない可能性があることが示された。より軽度の肝障害の状態から対応できれば重症化を防げる場合が多いと考えられるので、定期的な検査は有用であろう。米国のATS/CDC/IDSAによる結核治療指針¹⁰⁾においては、HBVやHCV感染、アルコール性肝障害などの危険因子が認められず、治療前の検査で肝障害が認められなければその後の定期検査は不要、自覚症状がある時に検査を行うとしているが、高齢者や合併症をもつ患者の比率が高い日本においてはすべての患者に定期検査を行うことが望ましい。特に肝障害の発生が集中する治療初期2カ月以内には有用性が高い。

肝障害出現時の対応としては、薬剤中止が原則であり、肝庇護剤の使用や対症治療で過半数は治癒にむかっていた。しかし、8例は肝障害が主因となり死亡している。今回調査対象症例中では、死亡例は基礎疾患をもつ比率が高く、1例は薬剤中止が遅れたという対応の問題があった。いったん重症化した場合には、基礎疾患の存在、全身状態不良、薬剤中止の遅れは死亡につながることも多いことは予想されることである。また、死亡例はすべて血清総ビリルビン値上昇例である (Fig. 2)。

薬剤性肝障害はトランスアミナーゼ (TA) 上昇が強い肝細胞障害型、アルカリフォスファターゼ、ビリルビンの上昇が先行する胆汁うっ滞型、および混合型に分類されるが、INH, RFP, PZAはいずれも肝細胞障害型の薬剤に分類されている^{8) 11)}。RFPについては胆汁うっ滞型の報告もある¹²⁾。今回の症例では、発見時の総ビリルビン値が5 mg/dl以上であってTA値が比較的低かったのは2例のみであり、大半がTA値の上昇が大きい肝細胞障害型と考えられた。その中で、死亡者の総ビリルビン値は発見時から比較的高い例が大半であり、最高値は全員7 mg/dl以上であった。肝細胞障害型において黄疸の出現は重症で致命的な肝障害を示唆するので直ちに肝疾患の専門家に相談すべきである^{8) 11)}。

通常用量内の薬剤投与下で起こる薬剤性肝障害の大半は、投与前に肝疾患等の基礎疾患がなく、その発生を予測すること、またいったん発生した場合にその重症化、不可逆化を予測することも困難であるとされている^{7) 8) 13)}。今回調査における患者の背景と臨床経過からも、適切に標準治療を行い副作用に関して注意を払っていても重症の薬剤性肝障害の発生を完璧に防止することは困難であ

ると言わざるをえない。

一定の頻度で肝障害が予想されるとしても、結核に対する十分な治療は必須である。重症薬剤性肝障害軽快後の結核の治療に関しては、生存例の過半数はINHとRFPのいずれか1つ以上を含む化学療法を再度開始し、継続することが可能であった。9例ではINH, RFPの双方が使用可能であり、肝障害へのPZAの関与が強く疑われる。しかし、結核治療においてPZAは短期化と治療成功率向上に大きく寄与しており、このことより使用を控えるべきではない。また、死亡例にはPZA不使用例もある。

今回の「重症」例の背後には多数の軽症～中等症の肝障害例が存在しており、薬剤中止などの適切な対応により重症化が防止できている例が多いと考えられる。一方、死亡例の分析からは、早期に発見の努力をしても重症化を防げない例も存在すると考えられる。薬剤性肝障害を起こす可能性が高い状態、重症化の危険性が高い状態を認識し、薬剤を選択することが重要である。また、治療中の定期検査を毎週行うなど、状況に応じた注意が必要である。和田は肝炎の危険因子としてHCV陽性、末梢リンパ球数の低下を挙げている⁹⁾。また、INHによる肝障害のリスクはN-acetyltransferase 2 (NAT2) 遺伝子の変異がある場合には代謝が遅延し、肝障害のリスクは28.0倍にもなることが報告されている¹⁴⁾。日常診療においてNAT2遺伝子検査が可能になれば、INHによる肝障害はかなり防止できると期待される。

結 語

結核の標準治療においては、肝障害を起こしえるINH, RFP, PZAの3剤、もしくはINHとRFPの2剤は必須である。結核治療の副作用として肝障害は最も重要なものであり、その中から重症薬剤性肝障害は、年間約3万人の新規結核治療対象者の中から毎年数十人、死亡も数人のレベルで起きると考えなければならない。結核の治療に際しては重症薬剤性肝障害を引き起こす可能性があることを念頭に置いて、患者の背景因子を把握したうえでの薬剤の選択、自覚症状、定期検査による肝障害の早期発見とその後の適切な対応により、肝不全に至る重症化を最小限に止めなければならない。また、今後も診療にNAT2遺伝子検査等新たな技術を取り入れる努力をする必要がある。

謝 辞

本調査にあたり、以下の調査施設、担当者の方々に多大なご協力をいただきました。誌上にて深謝致します。
アンケート調査協力施設 (担当者) (順不同)
国立病院機構道北病院 (山崎泰弘)、国立病院機構青森

病院 (町田和幸), 国立病院機構盛岡病院 (佐藤正男), 国立病院機構宮城病院 (座安 清), 国立病院機構秋田病院 (間宮繁夫), 国立病院機構山形病院 (藤井俊司), 国立病院機構宇都宮病院 (本島新司), 国立病院機構東埼玉病院 (塩見哲也, 米丸 亮), 国立病院機構千葉東病院 (佐々木結花), 国立病院機構東京病院 (町田和子), 国立病院機構神奈川病院 (大久保泰之), 国立病院機構西新潟病院 (桑原克弘), 国立病院機構西甲府病院 (高原 誠), 国立病院機構七尾病院 (堂下 隆), 国立病院機構岐阜病院 (加藤達男), 国立病院機構東名古屋病院 (須藤幸雄), 国立病院機構鈴鹿病院 (安間文彦), 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター (鈴木克洋), 国立病院機構刀根山病院 (大塚奈良), 国立病院機構兵庫中央病院 (黒須 功), 国立病院機構西奈良病院 (塚口勝彦), 国立病院機構和歌山病院 (駿田直俊), 国立病院機構松江病院 (矢野修一, 小林賀奈子), 国立病院機構南岡山医療センター (多田敦彦), 国立病院機構東広島医療センター (重藤えり子), 国立病院機構西鳥取病院 (池田 貢), 国立病院機構山陽病院 (村上一生), 国立病院機構東徳島病院 (森 健一), 国立病院機構高松東病院 (大西隆行), 国立病院機構愛媛病院 (阿部聖裕), 国立病院機構高知病院 (元木徳治), 国立病院機構福岡東医療センター (田尾義昭), 国立病院機構福岡病院 (野上裕子), 国立病院機構東佐賀病院 (小江俊行), 国立病院機構長崎神経医療センター (川上健司), 国立病院機構熊本再春荘病院 (本田 泉), 国立病院機構熊本南病院 (東 賢次), 国立病院機構西別府病院 (杉崎勝教), 国立病院機構宮崎東病院 (伊井敏彦), 国立病院機構沖縄病院 (久場睦夫), 国立国際医療センター (豊田恵美子), 北海道社会保険病院 (秋山也寸史), 織本病院 (織本正慶), 岩手県立中央病院 (武内健一), 太田西の内病院 (松浦圭文), 鹿島病院 (神尾政彦), 足利赤十字病院 (谷 源一), 結核予防会複十字病院 (和田雅子), 東京都立府中病院 (藤田 明), 横須賀共済病院 (大河内稔), 神奈川県立循環器呼吸器病センター (綿貫祐司), 県立愛知病院 (奥野元保), 済生会明和病院 (柏木秀雄), 愛北病院 (現四日市青州病院・豊田国彦), 大阪府呼吸器アレルギー医療センター (高嶋哲也), 結核予防会大阪病院 (小倉 剛), 西神戸医療センター (岩崎博信), 川崎医科大学呼吸器内科 (小橋吉博), 川崎医科大学川崎病院 (沖本二郎), 呉共済病院 (塩田雄太

郎), 高知県立安芸病院 (金澤 聡), 北九州市立門司病院 (安藤恒二), 九州大学 (藤田昌樹), 福岡県立嘉穂病院 (高木陽一), 西福岡病院 (原田泰子), 国民健康保険八代市立病院 (永利憲一), 長崎市立病院成人病センター (須山尚志), 聖心会高岡病院 (高岡 真) (敬称略)

文 献

- 1) 日本結核病学会治療委員会報告: 医療基準改定後の肺結核初回標準療法, 特にPZAを含む初期強化短期化学療法の実施状況と副作用の出現頻度に関するアンケート調査成績. 結核. 1997; 72: 639-642.
- 2) 日本結核病学会治療委員会: 抗結核薬による薬剤性肝障害アンケート調査結果. 結核. 2005; 80: 751-752.
- 3) Lee WM: Drug-induced acute liver failure in the United States 2005: results from the U.S. Acute Liver Failure Study Group. Hepatotoxicity Steering Committee meeting 28 January 2005, at http://www.fda.gov/cder/livertox/presentations2005/William_Lee.ppt.
- 4) DILIN: <http://diln.dcri.duke.edu/>
- 5) 厚生労働省健康局結核感染症課監修: 「結核の統計2004」, 結核予防会, 東京, 2004, 42.
- 6) Benichou C: Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990; 11: 272-276.
- 7) Larrey D: Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. Semin Liver Dis. 2002; 22: 145-155.
- 8) Navarro VJ, Senior JR: Drug-Related Hepatotoxicity. N Eng J Med. 2006; 354: 731-739.
- 9) 和田雅子: 標準治療における肝障害. 結核. 2005; 80: 607-611.
- 10) American Thoracic Society/CDC/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. MMWR, 2003; 52 (RR11); 1-77.
- 11) Steele MA, Burk RF, DesPrez RM: Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. Chest. 1991; 99: 465-471.
- 12) Taillan B, Chichmanian RM, Fuzibets JG, et al.: Jaundice caused by rifampicin: 3 cases. Rev Med Interne. 1989; 10: 409-411.
- 13) Kaplowitz N: Drug-induced liver injury. Clin Infect Dis. 2004; 38: Suppl 2: S44-S48.
- 14) 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.

Original Article

A SURVEY OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUG-INDUCED SEVERE LIVER INJURY IN JAPAN

*Eriko SHIGETO, Committee for Treatment, Japanese Society for Tuberculosis

Abstract [Purpose] To clarify the incidence and clinical significance of anti-tuberculosis drug-induced liver injury.

[Subjects and Methods] Questionnaire was sent out by mail to 114 hospitals, to ask whether there were patient(s) from 1994 to 2003 with liver injury induced by anti-tuberculosis drugs with alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) level of more than 1,000 IU/l and/or total bilirubin level of more than 2 mg/dl. As for the cases of severe hepatic injury, their backgrounds and clinical courses were investigated.

[Results] Seventy cases were reported from 24 out of 68 hospitals which treated at least 8,095 tuberculosis patients in 2003. Incidence rate of severe liver injury by anti-tuberculosis drugs was 0.50 to 0.59 percent in three hospitals with good surveillance system, and overall incidence was estimated to be between 0.1 to 0.5 percent. We could analyze 33 cases; one was HB antigen positive, one had HCV positive liver cirrhosis, 2 had other hepatic disease, and 17 had other underlying disease including diabetes mellitus. Twenty-three were treated by regimens with isoniazid (INH), rifampicin (RFP) and pyrazinamide (PZA), and 8 by regimens without PZA but with INH and RFP and one was a multidrug-resistant case and was treated by regimen with ethionamide and PZA. The onset of liver injury was within 2 months after starting anti-tuberculosis chemotherapy in 28 (85%) cases. In twenty-eight cases which both ALT and total bilirubin level are known, total bilirubin level at the onset of liver injury was more than 2 mg/dl in 14 cases and most of the cases were

hepatocellular type of liver injury. Six out of 10 cases with total bilirubin level more than 5 mg/dl died by liver failure. Total bilirubin was less than 2 mg/dl in two of the dead cases; in one case antituberculosis drug were continued despite elevated level of ALT and another case complicated with gastric bleeding. Treatment for liver injury was conservative in most cases, 6 were treated by plasmapheresis and no liver transplantation was carried out. Eight cases died of liver failure, one died of tuberculosis and only 15 were treated successfully for tuberculosis.

[Conclusion] Incidence rate was high compared with that by other drugs reported previously. The risk factor of liver injury by antituberculosis drugs was not detected, but elevated total bilirubin level more than 5 mg/dl was an alarming sign for poor prognosis.

Key words: Anti-tuberculosis drugs, Standard regimen, Drug-induced liver injury, Hepatic failure, Incidence

*Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center

Correspondence to: Eriko Shigeto, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center, 513 Jike, Saijo-cho, Higashihiroshima-shi, Hiroshima 739-0041 Japan.

(E-mail: shigetou_eriko@hiro-hosp.jp)