

抗結核薬による致死性肝障害をきたした1例

¹原田 義高 ¹川上 健司 ¹小山 和彦 ¹山領 豪
²木村由美子

要旨：症例は66歳女性。2004年12月29日から肺結核に対して、PZA, INH, RFP, EBの4剤で治療を開始した。治療開始後33日目にAST 301 IU/L, ALT 141 IU/Lと肝機能障害を認めたため抗結核薬を含む内服薬をすべて中止した。42日目に黄疸が出現し、AST 1432 IU/L, ALT 908 IU/Lと肝機能障害が増悪し、肝庇護剤を投与開始し、48日目にはステロイド剤を投与開始した。第55病日には肝性脳症が出現し、肝不全となり64日目に死亡した。抗結核薬による肝機能障害は比較的高頻度に認められるが、本症例のように致死的な経過をとることは稀であるので報告する。

キーワード：抗結核薬, 肺結核, 標準治療, 副作用, 薬剤性肝機能障害

はじめに

肺結核の化学療法は2HRZS(またはE)/4HR(E)が標準治療である。一方、抗結核薬の副作用出現頻度は高く、結核の治療中は肝機能などのモニタリングが必要とされている。今回われわれは、基礎疾患として肝機能障害がない症例にpyrazinamide(PZA)を含む4剤標準治療を施行した結果、肝障害による死亡例を経験したので報告する。

症 例

症 例：66歳, 女性。

主 訴：胸部異常陰影。

既往歴：肝疾患なし。飲酒歴なし。

現病歴：2004年7月腰痛にて近医へ入院し、化膿性脊椎炎の診断で、切開排膿およびプレート固定術を施行された。この際、菌の培養検査は行われていなかったため結核性であるかどうかは不明であった。手術の2カ月後に胸部エックス線写真をとった際に、異常陰影を指摘され、同院呼吸器内科に紹介された。気管支鏡検査を施行され、気管内採痰の培養で抗酸菌が陽性となり、迅速同定キット(キャピリア®TB)にて結核菌と判明した。肺結核の治療目的にて2004年12月28日当院へ紹介され

転入院となった。

入院時現症：身長155 cm, 体重62 kg, 血圧130/75 mmHg, 脈拍72/分整, 体温37.2℃。結膜に貧血, 黄疸なし。表在リンパ節は触知せず。心音は整で正常心音。呼吸音は正常呼吸音であった。四肢に浮腫なし。腰部に手術痕あり。

検査所見：入院時の検査所見(Table)ではWBC 9600/ μ l, 好中球分画76.0%と好中球増多を認めた。他に特記する異常値はなく, HBs抗原陰性, HCV抗体陰性であった。入院時以降の検査所見の経過と治療経過をFig. 1に示す。

画像所見：入院時の胸部エックス線写真, および胸部CT写真: 右S²領域にsatellite lesionを伴う径2 cm大の結節影を認めた(Fig. 2)。

入院後経過：12月29日よりPZA 1200 mg/日, isoniazide (INH) 300 mg/日, rifampicin (RFP) 450 mg/日, ethambutol (EB) 750 mg/日の4剤で治療を開始した。治療開始後2週間は特に副作用と思われる症状や血液検査での異常は認めなかった。治療開始後20日目の血液検査で好酸球546/ μ l (7.8%)と軽度上昇を認めたが, 自覚症状がなかったため治療は継続した。33日目に両下腿と腰部に淡赤色の皮疹を認めた。血液検査で好酸球1745/ μ l (27.7%)とさらに増加しており, AST 301 IU/L, ALT 141

IU/Lと肝機能の上昇を認めた。皮疹と肝機能障害は薬剤の副作用であると判断して、抗結核薬4剤を含む内服薬すべてを投与中止した。薬剤中止後も肝機能障害は増悪し、42日目にAST 1432 IU/L、ALT 908 IU/Lと最も高い数値を示した。さらに、胆道系酵素の上昇も認め、強力ネオミノファーゲンシー®の投与を開始した。AST、ALTの値は低下していったが、胆道系酵素は上昇し、48日目に黄疸が出現し、プロトロンビン時間が延長してプレドニゾロン40 mg/日の内服を開始した。55日目

には肝性脳症を呈し、腹部CT (Fig. 3) では肝萎縮像、腹水を認めた。その後も血液検査ではプロトロンビン時間の延長、コリンエステラーゼの低下、血中アンモニアおよび総ビリルビン値の上昇を認め、肝不全を呈して64日目に死亡した。

考 案

PZAを加えた6カ月治療は1991年にWHOの勧告で肺結核に対する標準化学療法の一つとして推奨されており、本邦でも1996年に標準治療とされた。現在、わが国での肺結核の標準化学療法は、①2HRZS (またはE)/4HR (E)、②6HRS (またはE)/3HR (E) が推奨されている。また、薬剤の投与量についてはRFP 10 mg/kg/日、INH 5 mg/kg/日、EB 15 mg/kg/日、PZA 25 mg/kg/日と1日当たりの標準投与量が定められている。耐性菌発現の防止と治療中断率の改善のために、海外では4剤治療が標準化学療法となっているが、本邦ではPZAを加えた治療は頻度は不明ながら重篤な肝障害の可能性もあり、塗抹陽性例の約半数にしか行われていないのが現状である。

海外の報告ではPZAとRFPの併用予防内服による53歳男性と59歳女性の肝機能障害での死亡例¹⁾などの症例報告がある。米国でPZAとRFPを週1回、あるいは毎日予防内服した結果では、7737人中確認された肝機能障害による死亡が7例であり、推定死亡率は1000人中0.9人という報告²⁾がある。別に、8087人を対象とした

Table Laboratory data on admission

| | | | |
|-------|---|--------------|------------|
| WBC | 9600 / μ l | TP | 7.4 g/dl |
| Neu | 76.0 % | Alb | 3.6 g/dl |
| Ly | 13.4 % | GOT | 12 IU/L |
| Mon | 7.5 % | GPT | 5 IU/L |
| Eo | 2.8 % | ALP | 327 IU/L |
| Ba | 0.3 % | γ GTP | 15 IU/L |
| RBC | 329 \times 10 ⁴ / μ l | ALP | 327 IU/L |
| Hb | 0.8 g/dl | ChE | 313 IU/L |
| PLT | 39.4 \times 10 ⁴ / μ l | CPK | 27 IU/L |
| | | TBil | 0.3 mg/dl |
| ESR | 86/103 mm | TC | 196 mg/dl |
| CRP | 2.29 mg/dl | Amylase | 59 mg/dl |
| HBsAg | (-) | Na | 136 mEq/L |
| HCVAb | (-) | K | 4.3 mEq/L |
| | | Cl | 96 mEq/L |
| BS | 103 mg/dl | Ca | 10.0 mg/dl |
| HbA1c | 4.8 % | P | 2.2 mg/dl |
| | | BUN | 12.1 mg/dl |
| | | Cr | 0.89 mg/dl |
| | | UA | 6.1 mg/dl |

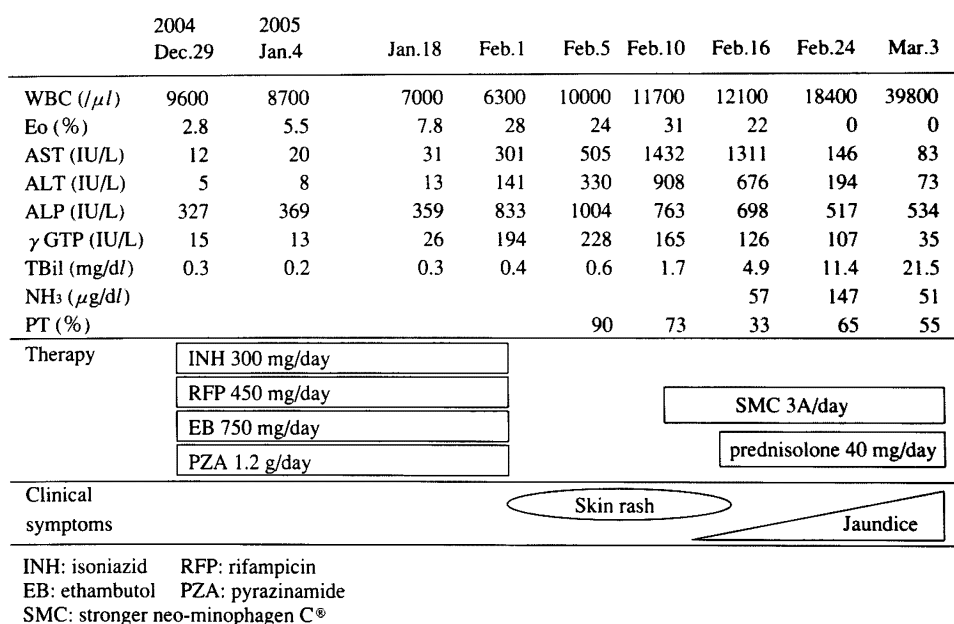


Fig. 1 Clinical course and laboratory data

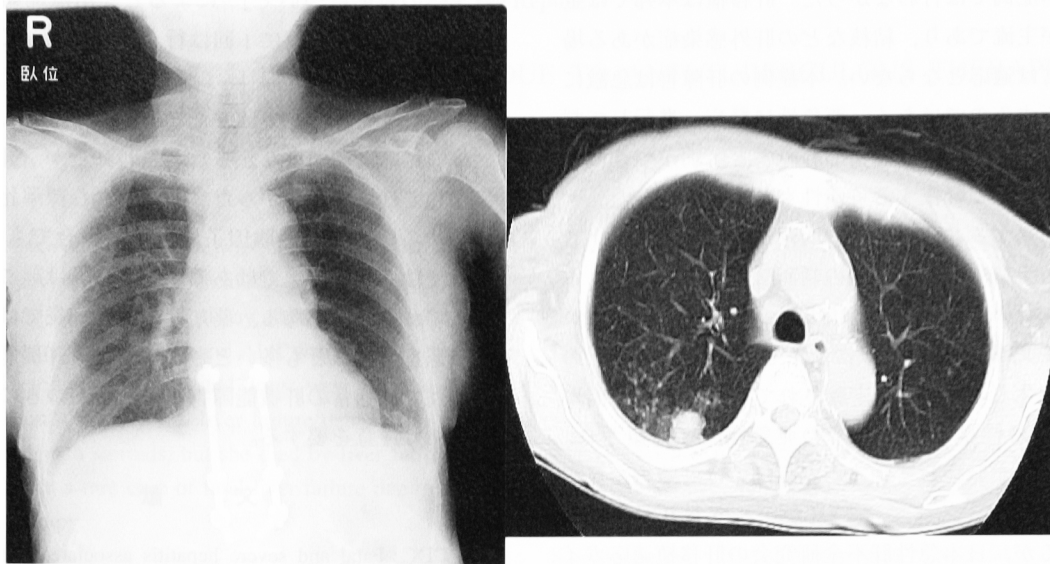
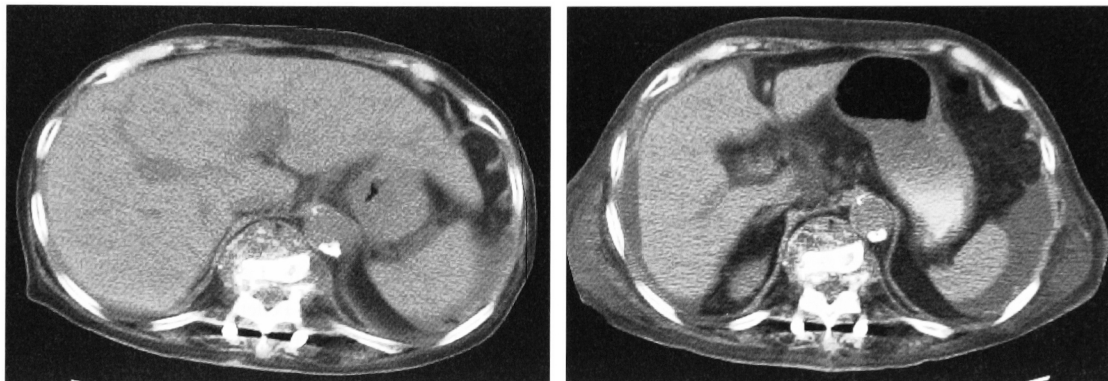


Fig. 2 A nodule with satellite lesions in Rt-S² area was shown in a-chest X-ray and chest CT on admission.



Feb. 4

Feb. 23

Fig. 3 Liver atrophy and ascites were shown in an abdominal CT on February 23.

PZAとRFPの併用予防投与で推定死亡率は1000人中0.9人とされており、INH単独での死亡率である1000人中0.0~0.3人より高かったという報告³⁾がある。これらの報告は予防投与における成績である。結核治療中の激症型肝障害としてはイギリスでINH、RFP、EBを含む結核治療での4例の報告⁴⁾があり、1例は肝移植で救命され、2例は死亡、1例は対症療法で軽快した。薬剤別の副作用発現率については、米国での結核治療430例中の薬剤別の副作用発現割合はPZA(1.48%)>INH(0.49%)>RFP(0.43%)>EB(0.07%)との報告⁵⁾がある。本邦ではPZAを含む化学療法による肝機能障害で死亡に至った症例の報告は少ない。1997年杉田により報告された61歳男性の1例報告⁶⁾では、抗結核薬の内服開始後約2カ月目に、全身倦怠感を初発症状とし、その後高度の肝

機能障害を認め、内服を中止してステロイドやグルカゴンインスリン療法を行ったが効果なく、2週間の経過で死亡した。本邦でのPZAを含む結核治療による副作用情報の蓄積はないため、平成17年11月に抗結核薬による薬剤性肝障害アンケート調査⁷⁾が施行された。その報告では68施設中24施設において肝機能障害70症例が確認できたが、詳しい情報まで得られたのは33症例であった。そのうち8例が死亡例であり、5例は血漿交換、ステロイド、グルカゴンインスリン療法のいずれか1つ以上の組み合わせで治療され、残る3例は対症療法のみが行われていた。現在では、グルカゴンインスリン療法は激症肝炎の治療として有効性が期待できなくなっており、適応が減っている。血漿交換の適応は、黄疸を軽減するなどの対症療法であり、自覚症状が強い場合には行

われるが本症例では行わなかった。肝移植は本邦では生体肝移植が主流であり、結核などの肝外感染症がある場合には通常は適応とならない。本症例の肝障害は急激に発症し進行するのではなく、亜急性性に発症、進行して劇症肝炎となった。当初は通常の肝障害と区別がつきにくく、薬剤の中止で軽快する可能性も高いと判断した。薬剤性肝炎に対するステロイドの明確な投与基準はないことから、ステロイド投与開始の判断は困難であった。本邦では、劇症肝炎は「初発症状出現から8週以内にプロトロンビン時間が40%以下に低下し、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じる肝炎」と定義されており、この期間が10日以内の急性型と11日以降の亜急性型に分類され、各々ほぼ同数が発症している。本症例では肝障害を発症して肝性脳症がでるまでに22日かかっており亜急性型に相当するが、日本急性肝不全研究会の肝移植適応ガイドラインによる予後予測では、亜急性型の移植を行わない場合の生存率は20%以下とされており、予後不良の病態であった。

本症例では病理解剖は得られなかったが、経過、画像、血液検査を含め総合的に、抗結核薬の内服で約1カ月後から肝障害を発症し劇症肝炎となり死亡に至ったと考えられる。薬剤によるリンパ球幼若化試験ではPZA, INH, EBで陽性、RFPは陰性と判明したが、致死的な肝障害をきたした原因薬剤は特定できなかった。PZAを加えることでこうした肝機能障害による死亡症例が増えるのかどうかは、エビデンスがなく、今後の課題である。抗結核薬による高度な肝障害を発症する危険因子としては、65歳以上の高齢者、胃切除の既往、HCV抗体陽性、低アルブミン血症などが知られている⁹⁾。本症例は薬剤の投与量は標準投与量の基準内であり、66歳とやや高齢ではあったが、その他の危険因子を認めなかった。死亡後に検索したHBs抗体、HBe抗体、HBc抗体が陽性でB型肝炎に既感染であった。また、肝機能障害を発症した後に測定した抗核抗体は1280倍以上と高値であったが、自己免疫性肝炎に関連する抗ミトコンドリア抗体や抗平滑筋抗体は陰性であった。これらの結果は今回の薬剤性肝機能障害との関連は少ないと考えられた。日本結核病学会治療委員会の「抗結核薬使用中の肝

障害への対応について」⁹⁾によると、治療開始後の対応として採血は2週間に1回は行うこととされており、本症例では1から2週間隔で血液検査がなされていた。AST, ALT値の上昇後はすぐに内服薬を中止し、内服開始後の対応に問題はなかったと思われるが、肝障害は劇症化して救命できなかった。PZAを含む標準化学療法を施行する際には、危険因子が少ない場合でも特に65歳以上では、低い確率ではあるが劇症肝炎は起こりうると考えておく必要がある。薬剤性の劇症肝炎では亜急性型の経過をとることも多いとされており、肝機能障害の発症時点では通常の肝機能障害との区別がつきにくい可能性があり注意を要する。

文 献

- 1) CDC: Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection. United States, 2000. MMWR. 2001; 50: 289-291.
- 2) CDC: Update: Adverse Event Data and Revised American Society/CDC Recommendation Against the Use of Rifampin and Pyrazinamide for Treatment of Latent Tuberculosis Infection. United States. MMWR. 2003; 52: 735-739.
- 3) McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, et al.: National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. Clin Infect Dis. 2005; 41: 1125-1133.
- 4) Mitchell I, Wendon J, Fitt S, et al.: Anti-tuberculosis therapy and acute liver failure. Lancet. 1995; 345: 555-556.
- 5) Yee D, Valiquett C, Pelletier M, et al.: Incidence of serious side effect from first-line antituberculosis drug among patients treated for active tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 1472-1477.
- 6) 杉田博宣: PZAを含む化学療法で劇症肝障害を起こしたと思われる死亡の1例. 資料と展望. 1997; 21: 12-14.
- 7) 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.
- 8) 和田雅子: ピラジナミドを加えた6カ月短期化学療法の有用性に関する研究. 結核. 2000; 75: 665-673.
- 9) 日本結核病学会治療委員会: 抗結核薬使用中の肝障害への対応について. 結核. 2007; 82: 115-118.

————— Case Report —————

A CASE OF FATAL LIVER FAILURE DUE TO ANTI-TUBERCULOUS THERAPY

¹Yoshitaka HARADA, ¹Kenji KAWAKAMI, ¹Kazuhiko KOYAMA, ¹Takeshi YAMARYO,
and ²Yumiko KIMURA

Abstract A 65-year-old female was started anti-tuberculous therapy for her pulmonary tuberculosis on admission. Liver dysfunction had occurred on 33rd day after starting treatment. AST was elevated to 301 IU/L, and ALT was also elevated to 141 IU/L. Therefore, all medicated drugs were stopped. She had jaundice on 42nd day and liver failure deteriorated. She was medicated with steroids, but she died by liver failure on 64th day. This is a rare case of fatal liver failure due to anti-tuberculous therapy.

Key words: Anti-tuberculous drug, Pulmonary tuberculosis,

Standard therapy, Side effect, Drug induced liver dysfunction

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center of Neurology

Correspondence to: Kenji Kawakami, Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nagasaki Medical Center of Neurology, 2005-1, Shimogumigou, Kawatana-cho, Higashisonogi-gun, Nagasaki 859-3615 Japan. (E-mail: kkawakam@nmcn.ne.jp)