

慢性肝炎合併結核患者の結核化学療法による 肝障害の検討

^{1,2}金子 有吾 ¹長山 直弘 ¹川辺 芳子 ¹島田 昌裕
^{1,2}鈴木 純一 ^{1,3}久能木真喜子 ¹松井 芳憲 ¹川島 正裕
¹鈴木 純子 ¹有賀 晴之 ¹大島 信治 ¹益田 公彦
¹松井 弘稔 ¹永井 英明 ¹田村 厚久 ¹赤川志のぶ
¹豊田恵美子 ¹町田 和子 ¹倉島 篤行 ¹四元 秀毅

要旨：〔目的〕慢性肝炎合併結核患者にINHとRFPにPZAを併用した場合、および併用しなかった場合の薬剤性肝障害の出現率を調査した。〔対象と方法〕1998～2006年に当院に入院した慢性肝炎合併結核患者で治療開始後2カ月以上血液学データを追跡できた107名（男性/女性=96/11名）について検討した。INH, RFP, PZAでの治療が58名（HRZ治療群）、PZAを含まないINH, RFPでの治療が49名（HR治療群）であった。C型肝炎は68名、B型肝炎は23名、アルコール性肝炎は16名であり、肝炎合併例とそれぞれの対照症例を選び出し、非肝炎例としてケースコントロールスタディを行った。肝炎例と非肝炎例のHRZ治療とHR治療した結果の薬剤性肝障害出現率、重症度、肝障害後の経過を調べた。〔結果〕薬剤性肝障害出現率はHR治療が肝炎例、非肝炎例ともに4.1%であったが、HRZ治療した58例の慢性肝炎患者の薬剤性肝障害出現率は22.4%であり、HRZ治療した36例のC型肝炎患者が27.8%で非肝炎例が5.6%であったのに対して有意に高かった。HRZ治療したC型肝炎合併患者のうちアルコール過剰摂取者に薬剤性肝障害の出現率が高かった。〔結論〕HR治療は慢性肝炎全般で可能だが、HRZ治療はC型肝炎合併患者では過度なアルコール摂取患者には慎重投与もしくは避けたほうがよいと思われた。

キーワード：慢性肝炎、C型肝炎、薬剤性肝障害、抗結核薬、結核化学療法、結核

はじめに

American Thoracic Society (ATS)¹⁾は、進行した肝疾患や肝障害を有する患者については、薬剤性肝障害の出現率が高くなる可能性や薬剤性肝障害が出現した場合に肝疾患のない患者に比べてより重篤になりやすい可能性があることなどを理由に、抗結核薬のうち薬剤性肝障害を起こしやすい薬剤を少なくとも1剤を除いた結核化学療法（以下、治療）〔例えばリファンピシン（RFP）、ピラジナミド（PZA）、エタンブトール（EB）やRFP, EB, フルオロキノロン、注射剤など〕にすべきであると述べている。しかし、肝疾患や肝障害の程度に対して、どの治

療を用いるかなどには触れていない。日本結核病学会も肝障害患者に対する治療について肝不全、非代償性肝硬変ではイソニアジド（INH）、PZAを避け、ASTまたはALTが100 IU/L以上の慢性活動性C型肝炎にはPZAを避けるように勧告しており、アルコール性肝炎、HBs抗原陽性患者ではPZAを含む標準治療を推奨している²⁾。この勧告は結核医療に携わる医師へのアンケート調査に基づいて作られたものであり、エビデンスに基づくわけではない。

B型肝炎キャリアをINH, RFP, EBで治療して薬剤性肝障害が起こった場合、症状が重くなりやすいという報告³⁾や、HCV抗体陽性患者をINH, RFP, PZAで治療し

¹独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器科、²東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器内科、³順天堂大学附属病院呼吸器内科

連絡先：金子有吾，東京慈恵会医科大学呼吸器内科，〒201-8601 東京都狛江市和泉本町4-11-1 東京慈恵会医科大学附属第三病院（E-mail: yugo@jikei.ac.jp）

（Received 24 Aug. 2007 / Accepted 17 Oct. 2007）

た場合、陰性患者に比べて5倍薬剤性肝障害が出現しやすいという報告⁹⁾や、HCV抗体陽性患者ではPZAを含まない標準治療でも薬剤性肝障害の出現率は高く、PZAを加えるとさらに高率であったが、統計学的有意差はなかったという報告⁹⁾があるが、いまだ慢性肝炎患者に対する結核化学療法は確立されていないのが現状である。

また、慢性肝炎にはその原因によってC型肝炎、B型肝炎、アルコール性肝炎などがあり、肝臓の炎症が6カ月以上続いた状態を指すが、肝炎ウイルス存在下でALTが正常で無症候性キャリアと思われても肝生検をすると実際に線維化が進んでいる例が多々ある。線維化の程度も今日までいろいろな病理分類が提唱されており、代表的なものとして新ヨーロッパ分類¹⁰⁾のなかに様々な線維化の段階 (F0: no fibrosis, F1: mild fibrosis, F2: moderate fibrosis, F3: severe fibrosis) があるが、実際の臨床の間では肝生検をすべての例でできるわけでもなく、また6カ月以上炎症があったかを結核治療を始める際に判断するのは困難である。そのため、無症候性キャリアか実際に慢性活動性肝炎なのかを区別したり、線引きをしたりすることは難しいと考えられ、肝炎ウイルスの存在が確認できれば肝炎として判断し、抗結核薬を慎重に投与しながら肝障害が出現しないかモニターしているというのが現状である。

そこでわれわれは当院における慢性肝炎患者についてその薬剤性肝障害発症状況について検討した。

対象と方法

1998～2006年に当院に入院した慢性肝炎合併結核患者で肝障害以外での早期死亡、早期転院を除き、少なくともINH, RFPの2剤を投与でき、治療開始後2カ月以上当院で血液学データを追跡できた107名(男性/女性=96/11名)について検討した。結核は喀痰、胃液の抗酸菌塗抹、培養、polymerase chain reaction (PCR) 法、胸水のアデノシンデアミナーゼ (ADA) 値などで診断した。C型およびB型肝炎はHCV-Ab, HBs-Agのどちらかが陽性であること、抗体価が低い場合、HCV-RNAのPCR定性もしくは定量が陽性であることから診断した。肝炎ウイルス陰性で、飲酒量が多く、血清肝酵素〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)] が上昇しているものをアルコール性肝炎と診断した。また、腹水や血小板減少、アルブミンの減少、プロトロンビン時間の延長などなく、腹部超音波検査を施行している場合にはその所見も参考にして、肝硬変を否定できる症例のみとした。

治療前、治療1カ月後、2カ月後の血清肝酵素を検討した。肝障害出現の定義は、治療開始前にすでに肝障害

が認められている場合、治療前値より1.5倍以上の上昇、正常値(当院での基準値; AST 13～33 IU/L, ALT 6～27 IU/L) の場合は正常上限の3倍以上の上昇とした。1カ月後の値は治療後21～35日の間、2カ月後の値は49～63日の間のデータを用い、肝障害が出現した場合、最大値の日が1カ月未満でも1カ月とし、1カ月以上2カ月未満でも2カ月とみなした。

INH, RFP, PZAを含む治療をしている患者をHRZ治療群、INH, RFPを含む治療を受けた患者をHR治療群とした。

なお、INH, RFPで治療開始し、2週間以内にPZAを追加している場合、HRZ治療群としたが、それ以降の追加に関しては対象外とした。また、慢性肝炎例であっても、INH, RFPの2剤が投与できていない患者(内服が困難な場合や耐性菌などで初めからないし途中から内服変更となっている場合など)も対象外とした。

また、ケースコントロールスタディを行うため、肝炎患者と性別と治療内容 (INH, RFP, PZAないしINH, RFP) までは一一致し、年齢が最も近い患者を対照症例として選び出し、非肝炎例として肝炎患者と比較した。なお、EB, レボフロキサシン (LVFX), ストレプトマイシン (SM) なども加わっていることが多いが、肝障害が惹起されやすいINH, RFP, PZAに関して慢性肝炎群と同じであれば、同じ治療をしているとみなした。

これらから以下のことを検討した。

① HRZ治療群、HR治療群それぞれにおける慢性肝炎群と非肝炎群の薬剤性肝障害出現率

② HRZ治療群について慢性肝炎群と非肝炎群の薬剤性肝障害の重症度(血清AST, ALT値での判定)の差

③慢性肝炎群と非肝炎群の薬剤性肝障害出現後の治療経過

④慢性肝炎群におけるHRZ治療群について薬剤性肝障害出現例と非出現例における年齢、治療前血液検査データや飲酒量の比較

飲酒量はアルコール濃度を日本酒は15%, ビールは5%, ウイスキーは43%, 焼酎は35%として計算した。

統計は平均値の差の検定にはt検定、比率の検定は χ^2 検定を行い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。平均値は平均(標準誤差) [M (SE)] で示した。

結 果

慢性肝炎群と非肝炎群を比較すると年齢差はなく、各々男性96名、女性11名の計107名で、両群ともHRZ治療群58名、HR治療群49名であった (Table 1)。

慢性肝炎の内訳はC型肝炎68名、B型肝炎23名、アルコール性肝炎16名とC型肝炎が最も多かった。C型肝炎68名のうちHRZ治療群36名、HR治療群32名で

あった (Table 2)。

また、慢性肝炎群は非肝炎群と比べて治療前の血液検査データでは AST, ALT, γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ GTP) が有意に高く, PLT, コリンエステラーゼ (ChE) で有意に低かった (Table 3)。

(1) HRZ 治療群, HR 治療群それぞれにおける慢性肝炎群と非肝炎群の薬剤性肝障害出現率 (Table 4)

HRZ 治療については慢性肝炎群における薬剤性肝障害出現率は 13/58 (22.4%) で, 非肝炎群 [4/58 (6.9%)] より有意に高かった ($P=0.04$)。特に C 型肝炎において 10/36 (27.8%) と高く, 非肝炎群 [2/36 (5.6%)] と有意差があった ($P=0.03$, Table 4)。B 型肝炎やアルコール性肝炎では有意差はなかった。HR 治療群においては慢性

肝炎群も非肝炎群も薬剤性肝障害出現率は 2/49 (4.1%) と変わらなかった。

慢性肝炎患者において HRZ 治療群と HR 治療群を比較すると薬剤性肝障害出現率は前者 [13/58 (22.4%)] が後者 [2/49 (4.1%)] より有意に高く ($P=0.01$)、その中で C 型肝炎において有意に高かった ($P=0.02$)。

非肝炎群においても前者 [4/58 (6.9%)] が後者 [2/49 (4.1%)] より高かったが有意差はなかった。

(2) HRZ 治療群について慢性肝炎群と非肝炎群の薬剤性肝障害の重症度 (血清 AST, ALT 値での判定) の差

薬剤性肝障害が出現した例における血清 AST, ALT の peak 値は慢性肝炎群と非肝炎群において差はなかつ

Table 1 Characteristics of tuberculosis patients with and without chronic hepatitis (CH) (case control study)

	Patients with CH	Patients without CH (controls)
Number of cases	107	107
Age, yr M (SE)	60.8 (1.4)	60.6 (1.4)
Male/Female	96/11	96/11
Treated with chemotherapy including HRZ	58	58
Treated with chemotherapy including HR	49	49

CH; Chronic hepatitis

M (SE); Mean (standard error)

H; isoniazid, R; rifampicin, Z; pyrazinamide

Table 2 Etiology of chronic hepatitis in patients with tuberculosis and chemotherapy regimen (N = 107)

	C-CH	B-CH	Alcoholic	Total
Number of cases	68	23	16	107
Treated with chemotherapy including HRZ	36	13	9	58
Treated with chemotherapy including HR	32	10	7	49

C-CH; Chronic hepatitis due to hepatitis C virus

B-CH; Chronic hepatitis due to hepatitis B virus

Alcoholic; Chronic hepatitis due to alcohol

Table 3 Comparison of laboratory data before starting anti-tuberculosis chemotherapy between tuberculosis patients with chronic hepatitis and without chronic hepatitis (controls)

	Patients with CH	Patients without CH	P value
Number of cases	107	107	
WBC ($10^3/\mu l$)	75.6 (3.0)	76.6 (3.1)	0.82
Hb (g/dl)	12.4 (0.2)	12.4 (0.2)	0.97
PLT ($10^4/\mu l$)	28.7 (1.3)	32.6 (1.3)	0.03
PT (%)	109.0 (4.1), N = 59	124.3 (16.8), N = 67	0.38
TP (g/dl)	6.9 (0.09)	6.9 (0.08)	0.64
ALB (g/dl)	3.1 (0.07)	3.3 (0.07)	0.13
T-Bil (mg/dl)	0.6 (0.03)	0.6 (0.04)	0.64
ALP (IU/L)	386.1 (18.7)	342.6 (18.8)	0.09
ChE (IU/L)	171.8 (13.4), N = 58	233.0 (14.9), N = 32	0.002
AST (IU/L)	47.0 (3.7)	28.5 (1.7)	<0.001
ALT (IU/L)	36.9 (3.1)	23.7 (1.6)	<0.001
γ GTP (IU/L)	97.1 (10.8), N = 105	61.7 (5.7)	0.003
Cr (mg/dl)	0.7 (0.03)	0.7 (0.04)	0.29
CRP (mg/dl)	5.4 (0.56)	5.7 (0.59)	0.73

M (SE); Mean (standard error)

た (Table 5)。

(3) 慢性肝炎群と非肝炎群の薬剤性肝障害出現後の治療経過

HRZ治療した慢性肝炎群において薬剤性肝障害発症者 (N=13) のうち、治療を継続して自然経過をみた者は3名、PZAのみ中止した者は3名、いったんすべての抗結核剤中止の後 HRE (INH, RFP, EB) を投与できた者は6名、すべての抗結核薬を中止した後 INH, EB, LVFX の3剤使用した者は1名であった。つまり13名中12名は少なくとも HR は使用可能であった。非肝炎群において薬剤性肝障害発症者4名のうち治療継続して自然経過をみた者は1名、すべての抗結核薬を中止した後 HRE が投与できた者は2名、すべての抗結核薬を中止した後 RFP, EB, LVFX の3剤使用した者は1名であった。

(4) 慢性肝炎群における HRZ 治療群について薬剤性肝障害出現例と非出現例における年齢、治療前血液検査データや飲酒量の比較

薬剤性肝障害出現例 (N=13) と非出現例 (N=45) の間に年齢および治療前血液学データに有意差はなかった (Table 6)。しかし、C型肝炎において毎日の飲酒量が多いと薬剤性肝障害の出現が有意に高く、具体的にはアルコール 20 g/day 以上 (具体的には1日ビール 500 ml 以上、

ウイスキーダブル 60 ml 以上、日本酒1合以上、焼酎 70 ml 以上) では薬剤性肝障害出現率が 8/18 (44.4%) にもなった (Table 7)。

考 察

われわれが検討した慢性肝炎群は平均で治療前血清 AST 47.0 (3.7) IU/L, 血清 ALT 36.9 (3.1) IU/L, γ GTP 97.1 (10.8) IU/L であり、血液検査データ上は軽症～中等症の慢性肝炎例が多かったと考えられる。慢性肝炎群で HR 治療を行った場合、非肝炎群と比べて薬剤性肝障害出現率に差はなかった。肝硬変例においてさえ、T-Bil 3.0 mg/dl 以下であれば初期治療として HRE 投与が可能であることも考慮すると、PZA を含まない HR 治療であれば慢性肝炎には使用可能であろうと推察される。INH 予防投与について、B型肝炎キャリアにおいては他の人々と同じように行われること⁸⁾、薬物常用の C 型肝炎患者においても安全に行われるが、治療前 ALT 高値だと薬剤性肝障害が起こりやすいという報告がある⁹⁾。

HRZ 治療を行った場合は、慢性肝炎群の場合、薬剤性肝障害の出現率は非肝炎群に比べて約3倍高くなった (22.4% vs 6.9%)。これは特に C 型肝炎において顕著であった (約5倍, 27.8% vs 5.6%)。しかし、慢性肝炎群

Table 4 The incidence of drug-induced hepatotoxicity (DIH) due to anti-tuberculosis chemotherapy in tuberculosis patients with various types of chronic hepatitis

(A) Chemotherapy including HRZ				
	C-CH	B-CH	Alcoholic	Total
Number of cases	36	13	9	58
Patients with chronic hepatitis	10 (27.8%)**	2 (15.4%)	1 (11.1%)	13 (22.4%)*
Patients without chronic hepatitis (controls)	2 (5.6%)	0 (0%)	2 (22.2%)	4 (6.9%)
P value	0.03	NS	NS	0.04
(B) Chemotherapy including HR				
	C-CH	B-CH	Alcoholic	Total
Number of cases	32	10	7	49
Patients with chronic hepatitis	1 (3.1%)**	1 (10%)	0 (0%)	2 (4.1%)*
Patients without chronic hepatitis (controls)	2 (6.3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (4.1%)
P value	NS	NS	NS	NS

NS; Not significant, *P=0.01, **P=0.02

Table 5 Severity of DIH due to anti-tuberculosis chemotherapy including HRZ in tuberculosis patients with and without chronic hepatitis

	Number of cases	the maximum level of serum AST (IU/L)	the maximum level of serum ALT (IU/L)
Patients with CH	13	176.6 (28.1)	187.8 (19.1)
[Patients with C-CH]	[10]	[164.8 (25.4)]	[193.8 (21.4)]
Patients without CH	4	311.0 (154.5)	277.8 (72.4)

Mean (SE)

Table 6 Comparison of laboratory data before starting anti-tuberculosis chemotherapy including HRZ between patients with and without DIH in chronic hepatitis patients

	Patients with DIH	Patients without DIH	P value
Number of cases	13	45	
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	85.7 (8.7)	79.2 (5.2)	0.53
Hb (g/dl)	12.9 (0.4)	12.7 (0.3)	0.75
PLT ($10^4/\mu\text{l}$)	29.9 (3.6)	33.8 (2.1)	0.36
PT (%)	118.6 (15.4), N=5	102.8 (4.2), N=23	0.32
TP (g/dl)	7.0 (0.2)	6.9 (0.1)	0.53
ALB (g/dl)	3.4 (0.2)	3.3 (0.1)	0.64
T-Bil (mg/dl)	0.6 (0.05)	0.6 (0.04)	0.64
ALP (IU/L)	357.9 (45.6)	388.0 (28.6)	0.58
ChE (IU/L)	202.8 (23.4), N=6	203.4 (26.2), N=22	0.99
AST (IU/L)	40.5 (6.9)	40.8 (4.7)	0.98
ALT (IU/L)	30.4 (6.8)	38.1 (4.6)	0.34
γ GTP (IU/L)	104.5 (37.2)	105.3 (16.5)	0.99
Cr (mg/dl)	0.7 (0.06)	0.7 (0.03)	0.75
CRP (mg/dl)	6.8 (1.8)	5.5 (0.9)	0.51

M (SE)

において重篤な薬剤性肝障害が多いということはなく、また治療を一時中止した7名においても、6名がHREによる治療が可能であったことから、軽症～中等症の慢性肝炎の患者ではHRZ治療を開始しても十分安全と思われる。さらに慢性肝炎群において薬剤性肝障害が出現した群と出現しなかった群とで治療前AST, ALT, γ GTP, PTに全く差がみられなかったが、このことより慢性肝炎患者の結核治療において治療前血液検査データだけでは薬剤性肝障害の出現の予測が不可能であると思われた。

TostらはHRZ治療によって重症薬剤性肝障害が出現した症例を、予後の良かった群と悪かった群に分けて検討したが、C型肝炎、B型肝炎ともに危険因子ではなかったと報告している¹⁰⁾。われわれのデータでは薬剤性肝障害出現率は慢性肝炎患者では明らかに高いが、同様にAST, ALTの最大値から考えると重症化した例はなく、これらのことから慢性肝炎患者の結核治療はPZAを含む標準治療を行う場合、頻回に血液検査を繰り返し、薬剤性肝障害が出現した場合ただちに抗結核薬を中止し、改善後PZAを含まないHR治療を試みるのが妥当と考える。

また、一般に抗結核薬による薬剤性肝障害のリスクファクターとして肝疾患以外には年齢、アルコール多飲、低アルブミン、広範な肺結核、スローアセチレーター、HIV感染症などが挙げられている^{11)~15)}。われわれの研究は年齢と性別を合わせた比較対照研究なので、この2つのファクターについては何も言えない。われわれのデータではC型肝炎例において唯一アルコール摂取量が危険因子であった。それゆえC型肝炎例については定期的なアルコール摂取量が少量または機会飲酒者また

Table 7 Relationship between incidence of DIH due to anti-tuberculosis chemotherapy including HRZ and daily amount of alcohol intake in patients with type C chronic hepatitis

Daily amount of alcohol intake	Incidence of DIH
Moderate or severe	8/18 (44.4%)
Mild or none	0/10 (0%)
P value	0.04

mild; amount of alcohol less than 20 g/day
 moderate; amount of alcohol more than 20 g/day
 severe; amount of alcohol more than 40 g/day

は非飲酒者ではHREZ治療を、中等～多量飲酒者では少なくとも初期治療としてHRE治療を行い、肝機能が安定していればPZA追加を考慮するか、あるいはHRE治療を継続するのが実際的ではないかと考える。

文 献

- 1) Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al.: An Official ATS Statement: Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 935-952.
- 2) 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.
- 3) Wu J-C, Lee S-D, Yeh P-F, et al.: Isoniazid-rifampicin-induced hepatitis in hepatitis B carriers. *Gastroenterology.* 1990; 98: 502-504.
- 4) Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et al.: Antituberculosis Drug-induced Hepatotoxicity, American Thoracic society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1871-1876.
- 5) 和田雅子: 標準治療における肝障害. *結核.* 2005; 80: 607-611.
- 6) Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, et al.: Classification of chronic hepatitis. diagnosis, grading and staging. *Hepatology.* 1994; 19: 1513-1520.

- 7) 齋藤 朗, 長山直弘, 八木理充, 他: 肝硬変に合併した結核症例の検討. 結核. 2006; 81: 457-465.
- 8) McGlynn KA, Lunstbader ED, Sharrar RG, et al.: Isoniazid prophylaxis in hepatitis B carriers. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 134: 666-668.
- 9) Fernandez-Villar A, Sopena B, Vazquez R, et al.: Isoniazid hepatotoxicity among drug users: The role of hepatitis C. *Clinical Infectious Diseases*. 2003; 36: 293-298.
- 10) Tost JR, Vidal R, Cayla J, et al.: Severe hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005; 9: 534-540.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-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.
- 14) Pande JN, Singh SPN, Khilnani GC, et al.: Risk factors for hepatotoxicity from anti-tuberculosis drugs: a case control study. *Thorax*. 1996; 51: 132-136.
- 15) Kopanoff DE, Snider DE JR, Caras GJ: Isoniazid-related hepatitis. A U.S. public health service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis*. 1978; 117: 991-1001.

————— Original Article —————

DRUG-INDUCED HEPATOTOXICITY CAUSED BY ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN TUBERCULOSIS PATIENTS COMPLICATED WITH CHRONIC HEPATITIS

^{1,2}Yugo KANEKO, ¹Naohiro NAGAYAMA, ¹Yoshiko KAWABE, ¹Masahiro SHIMADA,
^{1,2}Junichi SUZUKI, ^{1,3}Makiko KUNOGI, ¹Yoshinori MATSUI, ¹Masahiro KAWASHIMA,
¹Junko SUZUKI, ¹Haruyuki ARIGA, ¹Nobuharu OSHIMA, ¹Kimihiko MASUDA,
¹Hirotohi MATSUI, ¹Hideaki NAGAI, ¹Atsuhisa TAMURA, ¹Shinobu AKAGAWA,
¹Emiko TOYODA, ¹Kazuko MACHIDA, ¹Atsuyuki KURASHIMA, and ¹Hideki YOTSUMOTO

Abstract [Objectives] To investigate retrospectively the incidence of drug-induced hepatitis (DIH) caused by anti-tuberculosis drugs including isoniazid (INH), rifampicin (RFP), with and without pyrazinamide (PZA), and to evaluate risk factors for DIH in tuberculosis patients complicated with chronic hepatitis (CH).

[Materials] One hundred and seven tuberculosis patients with CH (M/F=96/11, mean age±SE, 60.8±1.4 yr) admitted to our hospital during 1998-2006, whose laboratory data had been followed before and at least 2 months after starting anti-tuberculosis chemotherapy, were enrolled in this study. Of these, 58 were being treated with anti-tuberculosis chemotherapy consisting of INH, RFP and PZA (HRZ group) and the remaining 49 with INH and RFP (HR group). For a case-control study, patients admitted to the hospital during the same period and without CH were selected to each CH patient (n=107) of the same gender, the same treatment regimens, and the same age. Clinical diagnosis of CH was based on laboratory data and in some cases pathological findings; etiology of CH was C-CH (CH caused by hepatitis C virus) in 68 patients, B-CH (CH caused by hepatitis B virus) in 23, and alcoholic CH in 16.

[Methods] DIH was defined by elevation of serum aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) at 1 or 2 months after starting anti-tuberculosis chemotherapy. For patients with serum levels of AST or ALT already

abnormally high before starting chemotherapy, an increase of >1.5 times from the initial serum level was defined to indicate DIH, whereas for patients with AST and ALT within the normal range, and increase of >3× the normal upper limit was defined to indicate DIH. The incidence of DIH was calculated separately in the groups HRZ and HR for patients with and patients without CH (control). In the HRZ group, the severity of DIH was defined by the maximum serum levels of AST and ALT, and their mean values were compared between CH patients and the control. Risk factors for DIH were examined by comparing patients with and without CH. The clinical course after development of DIH was also followed.

[Results] The incidence of DIH in the HRZ group was 13/58 (22.4%) for CH patients and 10/36 (27.8%), 2/13 (15.4%) and 1/9 (11.1%) for C-CH, B-CH and alcoholic hepatitis patients, respectively, which was significantly (p<0.05) higher than that in the control [4/58 (6.9%)]. Confining to the C-CH patients, the incidence of DIH was 10/36 (27.8%) compared with the control 2/36 (5.6%) (p<0.05). In contrast, the incidence of DIH in the HR group was not significantly different between CH patients and the control, [2/49 (4.1%) vs 2/49 (4.1%)], respectively.

The severity of DIH in the HRZ group estimated by the maximum level of serum AST and ALT was not significantly different in CH patients and the control (176.6±28.1 vs 311.0±154.5 IU/L for AST and 187.8±19.1 vs 277.8±72.4 IU/L

for ALT).

Of the 13 CH patients suffering from DIH caused by anti-tuberculosis chemotherapy containing INH, RFP and PZA, 3 were continued treatment without altering the regimen, and 9 were continued treatment after changing the regimen to INH and RFP, omitting PZA.

The one remaining patient was re-treated using INH, RFP and ethambutol (EB), but this again resulted in development of DIH, and he was ultimately treated with INH, EB and levofloxacin, with a successful outcome. Thus, at least 12 out of the 13 CH patients who developed DIH in the HRZ group could be treated by an anti-tuberculosis chemotherapy regimen containing INH and RFP excluding PZA.

In C-CH patients who were treated with INH, RFP and PZA, the incidence of DIH was significantly higher when the daily alcohol intake was >20g [8/18 (44.4%)] compared with those <20g [0/10 (0%)] ($p < 0.05$), indicating that alcohol is a risk factor for DIH in C-CH patients treated with INH, RFP and PZA.

[Conclusions] In CH patients, anti-tuberculosis chemo-

therapy containing INH and RFP without PZA can be used safely. The inclusion of PZA in the regimen does substantially increase the incidence of DIH but nonetheless it can be used with caution, especially bearing in mind that daily alcohol intake of >20 g is a significant risk factor for C-CH patients.

Key words: Chronic hepatitis, Hepatitis C virus, Drug-induced hepatotoxicity (DIH), Anti-tuberculosis chemotherapy, Anti-tuberculosis drugs, Tuberculosis

¹Respiratory Department, National Hospital Organization Tokyo National Hospital, ²Department of Pulmonary Medicine, Jikei University School of Medicine, ³Department of Pulmonary Medicine, Juntendo University School of Medicine

Correspondence to: Yugo Kaneko, Department of Pulmonary Medicine, Jikei University School of Medicine, 4-11-1, Izumihoncho, Komae-shi, Tokyo 201-8601 Japan.
(E-mail: yugo@jikei.ac.jp)