

高齢者を対象とした抗結核薬の副作用発生に関する危険因子の検討

¹山本 吉章 ³林 誠 ³宮川 慶子 ²小川 賢二

要旨:〔目的〕70歳以上の高齢者を対象として、抗結核薬の副作用発現率とその危険因子を検討した。〔対象と方法〕2004年から2007年までに当院で結核の治療を受けた70歳以上の高齢者229例を対象とし、カルテより抗結核薬の副作用発現率とその危険因子を後ろ向きに検討した。〔結果〕77例(33.6%)の患者に副作用が認められ、肝機能障害36例、消化器障害16例、薬疹13例、その他(視力障害、血液検査値異常、腎機能障害、浮腫、薬剤性肺炎)12例であった。肝機能障害の発生を目的変数とし、単変量解析において $P < 0.1$ の危険因子を説明変数に組み込んだCox比例ハザードモデル解析を行ったところ、HCV抗体陽性〔ハザード比(以下HR)2.97; 95%信頼区間(以下95%CI)1.20~7.38; $p = 0.019$ 〕、抗結核薬服用前の肝機能異常〔HR3.37; 95%CI1.56~7.29; $p = 0.002$ 〕およびイソニアジド投与量(mg/kg)〔HR1.40; 95%CI1.05~1.85; $p = 0.02$ 〕が独立した危険因子であった。消化器障害の発生についても同様に解析したところBody Mass Index(kg/m²)〔HR0.83; 95%CI0.70~0.98; $p = 0.026$ 〕が危険因子であった。〔結論〕本研究結果は高齢者の抗結核薬による肝機能障害と消化器障害の危険因子を明らかにし、副作用回避に貢献できうと考えられた。

キーワード: 高齢者結核, 抗結核薬, 副作用, 多変量解析, 後ろ向きコホート研究

緒 言

高齢化が急速に進行する本邦において、高齢結核患者の増加は大きな問題である。2004年度の統計によると、70歳以上の結核患者は43%を占め、前年に比べ1.5%増加している¹⁾。一般的に抗結核薬の多剤併用療法は副作用の発現頻度が高く、特に高齢結核患者は十分な注意が必要である。抗結核薬の副作用は治療日数の延長、治療・検査費用の増加につながる事が報告されており²⁾³⁾、危険因子の検索は重要である。

これまでに行われた抗結核薬多剤併用療法の薬剤性肝障害を主とした副作用の危険因子は報告により様々であり、海外では、ピラジナミド(PZA)の併用⁴⁾、体格指数(Body Mass Index; BMI)⁴⁾、人種差⁵⁾、HIV感染⁵⁾、性別⁶⁾、HCV抗体陽性⁷⁾、肝炎の既往⁸⁾、飲酒⁸⁾⁹⁾、低アルブミン値⁹⁾、広範囲に及ぶ肺結核⁹⁾などが報告されている。本邦における肝炎発症の危険因子としては年齢、血清アル

ブミン値、HCV抗体陽性、胃切除の既往歴、PZA、イソニアジド(INH)投与量¹⁰⁾、末梢リンパ球数¹¹⁾などが報告されているが、高齢者を観察集団とした検討は十分であるとは言い難い。本邦において、高齢者結核患者を観察集団とした副作用の検討は行われているが¹²⁾¹³⁾、副作用の危険因子を検討するには至っていない。したがって、今後も増加すると予測される高齢者結核患者の副作用の危険因子を調査することは重要である。高齢者を観察集団とした場合、問題となるのは死亡や副作用の発生による脱落例である。高齢者結核の死亡率は30%前後ときわめて高率であり、結核以外の死因としては心不全や肺炎などが多い¹²⁾¹⁴⁾。

そこで今回われわれは70歳以上の高齢結核者を観察集団とし、抗結核薬多剤併用療法における副作用出現状況を調査し、Cox比例ハザードモデルを用いて危険因子の検討を行ったのでここに報告する。

¹国立病院機構東名古屋病院薬剤科, ²同臨床研究部, ³国立病院機構金沢医療センター薬剤科

連絡先: 山本吉章, 国立病院機構東名古屋病院薬剤科, 〒465-8620 愛知県名古屋市長区梅森坂5-101
(E-mail: yamamoty@toumei.hosp.go.jp)

(Received 14 Dec. 2007/Accepted 29 Feb. 2008)

方 法

(1) 対象患者

2004年4月から2007年3月まで国立病院機構東名古屋病院（以下、当院）に結核の初回治療目的で入院した70歳以上の患者229例を対象とした。なお、治療中に薬剤耐性が判明し、処方変更となった患者は除外した。本研究は疫学研究に関する倫理指針を遵守し、当院の倫理委員会で承認を受けた後に実施した。また、患者のプライバシー保護についても十分配慮し、患者氏名など個人情報についても特定できない条件下で行った。

(2) 調査方法

対象患者の年齢、性別、身長、体重、服用薬剤、ならびに糖尿病、心疾患等の合併症の有無、HCV抗体、臨

床検査値、胃切除の既往歴、副作用発現状況をカルテより調査した。なお、調査期間は抗結核薬が開始されてから、当院での治療が終了するまでとした。

(3) 副作用の発生

抗結核薬を服用中に副作用と考えられる症状が出現し、医師の判断にて服用中止・減量などの対処がなされた患者を副作用発生群と定義した。なお、肝機能障害は厚生労働省副作用グレード分類にて重症度を判定した。

(4) 統計解析

副作用発生群と非発生群の比較はLog Rank検定を用いた。多変量解析は副作用の発生を目的変数としたCox比例ハザードモデルにより行い、説明変数は年齢、性別、およびLog Rank検定でP値が0.1未満の因子を採用した。なお、多変量解析は年齢、INH投与量、BMIは名義変数から連続変数に変換し、検定を行った。統計解析はSPSS 15.0J for Windowsを用い、 $P < 0.05$ を有意と判定した。

Table 1 Baseline characteristics of patients studied

Patient characteristics	Mean \pm SD or number of patients
Total number of patients	229
Male/female	151/78
Age (years)	79.9 \pm 6.3
≥ 80	117
< 80	112
Body Mass Index (kg/m ²)	19.4 \pm 3.5
≥ 18.5	135
< 18.5	94
Serum albumin (mg/dl)	3.3 \pm 0.7
≥ 3.5	111
< 3.5	118
Diabetes mellitus	41
HCV positive	12
Hepatocellular injury present*	21
Cardiac disease	41
Cerebrovascular disease	34
Cancer	21

*Serum aspartateaminotransferase (AST) above 50 U/L or alanineaminotransferase (ALT) above 50

Table 2 Drug therapy given to patients

Therapy	Mean \pm SD or number of patients
Antituberculous drugs (number of patients; dose, mg/kg)	
Isoniazid	229 5.8 \pm 1.2
Rifampicin	229 8.5 \pm 1.8
Ethambutol	222 14.3 \pm 3.1
Pyrazinamide	90 22.5 \pm 4.8
Administration interval of antituberculous drugs	
Once daily	201
Concomitant drugs	
Antiplatelet drugs	37
H ₂ blockers	36
Digoxin	13
Immunosuppressants	8
NSAIDs	10

NSAIDs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

結 果

(1) 抗結核薬の副作用

対象患者229名の患者背景と薬物治療をTable 1, 2に示す。対象患者の平均年齢は79.9 \pm 6.3歳で最高年齢は101歳であった。HCV抗体陽性患者は12名、HB抗体陽性患者は2名、ASTまたはALTが抗結核薬開始時に50 U/L以上（以下、結核薬服用前の肝機能異常）であっ

Table 3 Side effects from antituberculous therapy

Side effect	number of patients (%)
Hepatic dysfunction*	36 (46.8)
Grade 1	7
Grade 2	26
Grade 3	3
Gastrointestinal dysfunction	16 (20.8)
Anorexia	11
Vomiting, nausea	4
Diarrhea	1
Rash	13 (16.9)
Hematologic disorders	4 (5.2)
Leukopenia	2
Neutropenia	1
Pancytopenia	1
Visual disturbance	3 (3.9)
Others	5 (6.5)
Fever	2
Edema	1
Nephropathy	1
Drug-induced pneumonia	1

*Hepatic dysfunction was graded from 1 to 3 according to the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare.
Grade 1: AST or ALT below 100 U/L but more than 50 U/L
Grade 2: AST or ALT below 500 U/L but more than 100 U/L
Grade 3: AST or ALT exceeding 500 U/L

た患者は21名であった。対象患者の平均観察期間は95.7日で、調査期間中に発生した副作用をTable 3に示す。肝機能障害の頻度が最も高く、副作用重篤度分類グレード2の患者が26名と最も多かった。グレード1の患者は検査値異常の他に食欲不振や皮疹などの副作用を合併し、抗結核薬が中止となった。消化器障害により抗結核薬が中止になった患者は16名であった。

副作用が発生した患者の抗結核薬平均服薬日数は25.7日であり、最短1日、最長92日であった。副作用が発生しなかった患者の平均在院日数は82.1日であったのに対し、肝機能障害を生じた患者は116.9日、消化器障害を生じた患者は121.7日と副作用の発生により入院期間は大きく延長された。

(2) 副作用の危険因子

肝機能障害発生群と非発生群の患者背景の比較をTable 4に示す。Log Rank検定において性別、BMI 18.5未満、HCV抗体陽性、抗結核薬服用前の肝機能異常およびINH投与量6 mg以上のP値が0.1未満を示した。80歳未満とそれ以上の患者を比較したが、有意な差は認められなかった。また、これまでの研究で副作用の危険因子とされていた血清アルブミン値、PZAの併用については統計学的に有意な差は認められなかった。結果には示していないが胃切除の既往、喫煙歴、飲酒歴、抗結核薬の服用回数、合併症、併用薬剤についても検討したが、有意な差は見られなかった。

次に消化器障害発生群と非発生群の患者背景の比較をTable 5に示す。消化器障害発生群は非発生群と比較してBMI 18.5未満、PZAの併用がP値0.1未満を示した。

(3) Cox比例ハザードモデルによる危険因子の検討

肝機能障害の危険因子：年齢、性別に加え、Log Rank検定の結果からP値が0.1未満であった因子としてHCV抗体陽性、結核薬服用前の肝機能異常、INHの投与量を説明変数にしたCox比例ハザードモデルの解析結果をTable 6に示す。INHの投与量とBMIについては負の相関が認められたため、BMIは説明変数として同時に使用しなかった。年齢、および性別の副作用発生リスクに寄与する有意な危険因子でなかった。HCV抗体陽性、結核薬服用前の肝機能異常、INHの投与量の副作用発生リスクに与えるハザード比とその95%信頼区間(CI; confidence interval)はそれぞれ2.97 [95%CI: 1.20~7.38], 3.37 [95%CI: 1.56~7.29], 1.40 [95%CI: 1.05~1.85]と示され、有意な危険因子であった。3要因間において明らかな相関は認めず、独立した危険因子であった。

消化器障害の危険因子：年齢、性別に加え、Log Rank検定の結果からP値が0.1未満であった因子としてBMI、PZAの併用を説明変数に組み込んだ解析結果をTable 7に示す。年齢、性別およびPZAの併用は副作用発生に関与する有意な危険因子でなかった。BMIの消化器障害発生リスクに与えるハザード比とその95%信頼区間は0.83 [95%CI: 0.70~0.98]と示され、有意な危険因子であった。

考 察

これまでに抗結核薬の薬剤性肝障害を中心とした副作用発生に寄与する危険因子については様々な報告がある²¹⁾。われわれはこれらの報告をもとに70歳以上の高

Table 4 Risk factors for hepatic dysfunction

	No hepatic dysfunction n=193	Hepatic dysfunction n=36	p value
	Number of patients	Number of patients	
Gender			
Female	71	7	0.048
Age			
≥80	96	16	0.61
Body mass index			
<18.5	72	22	0.004
Serum albumin			
<3.5 mg/dl	99	19	0.91
Diabetes mellitus	33	8	0.49
HCV positive	6	6	0.002
Hepatocellular injury present	12	9	<0.001
Cardiac disease	38	3	0.21
Cerebrovascular	29	5	0.95
Cancer	17	4	0.72
Isoniazid			
≥6 mg/kg	79	22	0.016
Treatment with pyrazinamide	78	14	0.75

Table 5 Risk factors for gastrointestinal dysfunction

	No GI dysfunction n=213	GI dysfunction n=16	p value
	Number of patients	Number of patients	
Gender			
Female	78	7	0.46
Age			
≥ 80	104	8	0.91
Body mass index			
< 18.5	84	10	0.059
Serum albumin			
< 3.5 mg/dl	108	10	0.41
Diabetes mellitus	39	2	0.55
HCV positive	12	0	—
Hepatocellular injury present	20	1	0.76
Cardiac disease	35	6	0.11
Cerebrovascular	30	4	0.22
Malignancy	20	1	0.65
Isoniazid			
≥ 6 mg/kg	92	9	0.27
Treatment with pyrazinamide	89	3	0.066

GI: Gastrointestinal

Table 6 Cox proportional hazard regression analysis of risk factors for hepatic dysfunction

	Regression coefficient	Adjusted HR	95%CI	p value
Female gender	-0.79	0.45	0.20-1.05	0.07
Age (per year)	-0.01	0.99	0.94-1.05	0.74
Hepatocellular injury present	1.22	3.37	1.56-7.29	0.002
HCV positive	1.09	2.97	1.20-7.38	0.019
Isoniazid (per mg/kg)	0.33	1.40	1.05-1.85	0.02

HR: hazard ratio CI: confidence interval

Table 7 Cox proportional hazard regression analysis of risk factors for gastrointestinal dysfunction

	Regression coefficient	Adjusted HR	95%CI	p value
Female gender	0.23	1.26	0.46-3.42	0.66
Age (per year)	-0.03	0.97	0.89-1.06	0.49
Body mass index (per kg/m ²)	-0.19	0.83	0.70-0.98	0.026
Treatment with pyrazinamide	-1.02	0.36	0.09-1.48	0.16

HR: hazard ratio CI: confidence interval

齢者を観察集団として抗結核薬多剤併用療法における副作用発生の危険因子を検索した。多変量解析の結果、HCV抗体陽性、抗結核薬服用前の肝機能異常、INHの投与量が肝機能障害発生の独立した危険因子であった。

当院の高齢者に対する抗結核薬の投与量はINH 200~300 mg/body, リファンピシン (RFP) 300~450 mg/body, エタンブトール (EB) 500~750 mg/body またはストレプトマイシンとし、PZAは1~1.2 g/bodyとしている。80歳以上の患者はINH, RFPをそれぞれ200 mg, 300 mgに減量し、PZAの併用を控える場合が多い。観察集団のINH平均投与量は 5.8 ± 1.2 mg/kgであったため、Log Rank検定は6 mg/kgを境界にして行った。多変量解析の

結果、肝機能障害はINHの投与量が1 mg/kg増加するごとに平均的に1.4高まることが示された。また、INH投与量を連続変数から6 mg/kg以上に組み替えたところ、ハザード比は2.3 [95%CI: 1.17~4.53] と示された。高齢者における副作用の主要な原因は過量投与である¹⁵⁾¹⁶⁾。体重あたりのINH投与量は肝機能障害を生じる危険因子であり、BMIと負の相関を示すことから、低体重の患者に対する投与量の設計を再考する必要があると考えられた。

Ungoらは全年齢層を対象とした肝機能障害の発生リスクを検討しHCV抗体陽性で5倍⁷⁾、SchabergらによるとB型、アルコール性肝炎の患者を含めて3.4倍と報告

されている³⁾。本研究結果によると HCV 抗体陽性で肝機能障害の発生頻度は3倍と示され、ほぼ同様の結果を示した。われわれの知るかぎり、抗結核薬服用前の肝機能異常は肝機能障害発生の危険因子であるとの報告はなかったが、高齢者を対象とした場合、発生リスクは3.4倍と示された。なお、これら危険因子をもった患者の肝機能障害は全例投与1～8週に生じており、約半数が投与1～3週であった。当院の HCV 抗体陽性患者に対する抗結核薬の治療指針は INH・RFP・EB を前述した投与量とし、PZA は原則的に併用しない。抗結核薬服用前に肝機能異常を生じている患者も同様の投与量で、PZA を併用する場合は検査値を確認しながら投与する。近年、社会の高齢化に伴い、全年齢層に占める高齢 C 型肝炎患者の割合が年々増加している¹⁷⁾。これらの疾患を合併している患者や、原因が定かでない肝機能障害を有する高齢者に抗結核薬を投与せざるをえない場合は、薬剤の投与量を調節し、投与1週から8週までは臨床検査値を慎重に確認して治療してゆく必要があると考えられた。

抗結核薬の肝機能障害の要因としては INH と RFP の関与が大きいとされている。INH は *N*-acetyltransferase (NAT-2) で代謝される。この代謝物は最終的にチトクローム P450 (CYP) 2E1 で加水分解され肝毒性を生じる代謝物となる。INH の未変化体と RFP の併用は CYP2E1 代謝酵素を誘導し、肝毒性のリスクを高めるとされている¹⁸⁾。これら文献的考察より抗結核薬の中で肝機能障害発生には INH の寄与が最も高いと考え、説明変数に組み込んだ。なお、後ろ向き研究のため、NAT-2 の遺伝多型を測定するには至らなかった。Ohno らは NAT-2 の rapid-type に比べ slow-type の肝機能障害発生の相対危険度は28と報告している¹⁹⁾。高齢者を観察集団とした場合、遺伝多型が肝機能障害発生にどの程度関与しているかは明らかでないが、今後詳細に検討する必要があると考えられた。

Schaberg は肝毒性のある薬剤の併用は肝機能障害発生の有意な危険因子でなかったと報告している³⁾。本研究も抗血小板剤、ジゴキシン、免疫抑制剤など各種薬剤と抗結核薬の併用が副作用発生に関連するか調査したが、症例数が少ない影響もあり危険因子となる薬剤は見つからなかった。一般的に高齢者は合併症も多く、複数の薬剤を服用している。これまでに抗結核薬には数多くの相互作用が報告されており、特に RFP は P 糖タンパクや CYP を強力に誘導する薬剤である。INH のように代謝物が肝毒性をもつ薬剤もあるため、症例ごとに併用薬を注意深く確認する必要があると思われた。

抗結核薬の副作用は肝機能障害、皮疹が大部分を占めるが、本研究は肝機能障害を伴わない消化器障害の頻度が16例 (20.8%) と高く、BMI が高い患者ほどその発生

頻度が低下することが明らかとなった。Yee らは消化器障害の発生に関して、60歳以上の患者 (35歳未満に対し) のハザード比は6.4倍と報告しており、加齢は消化器障害のリスクを高める⁵⁾。一般的に高齢者は生理機能の低下から食事摂取量は減退する。高齢者結核の特徴は発熱を伴わず、食欲不振や体重減少を伴うものが多い。結核の発症で BMI が減少したのか、もともと食事摂取量が少なく BMI が低値であったのか判定できないが、BMI 18.5未満である痩せ型の高齢者には消化器障害に注意して抗結核薬の治療をする必要がある。消化器障害を起こした患者のうち8例は入院前より H₂ 受容体拮抗薬もしくはプロトンポンプ阻害薬を服用していた。うち、消化性潰瘍の既往が確認できたのは3例であり、5例は処方意図が不明であった。したがって、これら患者群の半数は結核発症前に何らかの消化器障害を訴え、抗潰瘍薬が処方されたと推測された。消化器障害の既往を聴取することは副作用回避のために重要であると思われ、今後、薬剤管理指導を行うことにより検証していきたいと考える。われわれの施設は通常、抗結核薬は1日1回投与であるが、消化器障害を起こした患者のうち6例は分割服用することにより継続服用が可能となった。藤山らも同様な症例を報告しており²⁰⁾、消化器症状を軽減する目的として有効な手段かもしれない。

本研究は自施設の患者のみを対象としたため、施設バイアスが問題となる²¹⁾。われわれが対象とした観察集団の X 線病型分類とこれまでに報告されている高齢者結核の臨床像を重ねあわせても、大きな差はなく¹¹⁾、観察集団のバイアスは少ないものと考えられた。また、医師の判断による抗結核薬の服薬中止・減量を副作用発生と定義したため、各医師によって服薬中止を決定する判定基準の差が異なる可能性がある。しかし、副作用が発生しなかった患者の平均在院日数は81.7日であったのに対し、肝機能障害を生じた患者は116.9日、消化器障害を生じた患者は121.7日と入院期間の延長を認め、両副作用の重篤度は同等かつ高いものと考えられた。高齢結核患者の副作用の特徴を明らかにするためには非高齢者と対比する必要があるが、本研究は70歳以上の高齢者を対象とした危険因子の検索にとどまった。前述した和田の肝機能障害の危険因子に関する検討によると726例中、70歳以上の患者が63例と少ない¹⁰⁾。解析方法が異なるものの、高齢者を対象としたわれわれの結果と比較すると、HCV 抗体陽性と INH 投与量が共通した危険因子であり、PZA の併用が危険因子でない点も一致している。また、高齢者の治療成績を調査した佐々木らの報告の中でも PZA の併用の有無で肝機能障害発生率は変化しないと述べられている¹³⁾。和田は INH 投与量 7.5 mg/kg 以上が有意な危険因子と述べているが¹⁰⁾、高齢者の場合

6 mg/kg 以上でも危険因子になりうる。

高齢者は臓器機能の低下や認知機能の低下、複数の疾患を伴う多剤併用、過量投与から副作用のリスクが高まることが知られている^{15) 16)}。成人のINH標準量は5 mg/kg、最大量は300 mg/bodyとされている²²⁾。低体重の高齢者は過量投与を生じやすいため、INH投与量は5 mg/kg 目安とし、6 mg/kg を超えないように設定する必要があると考える。さらに、BMIが低値である虚弱結核患者は食欲不振などの消化器障害が発生するリスクが高くなるため注意が必要である。HCV抗体陽性患者、肝機能異常が見られる患者は抗結核薬投与1～8週の臨床検査値を注意深く観察する必要があると考える。

文 献

- 1) 厚生労働省監修：「結核の統計2004」. 結核予防会，東京，2004.
- 2) Durand F, Bernuau J, Pessayre D, et al.: Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or subfulminant liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology*. 1995; 21: 929-932.
- 3) Schaberg T, Rebhan K, Lode H: Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J*. 1996; 9: 2026-2030.
- 4) Singh J, Arora A, Garg PK, et al.: Antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity: role of predictive factors. *Postgrad Med J*. 1995; 71: 359-362.
- 5) 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.
- 6) Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC: Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140: 700-705.
- 7) 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.
- 8) Gronhagen-Riska C, Hellstrom PE, Froseth B: Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1978; 118: 461-466.
- 9) Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, et al.: Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax*. 1996; 51: 132-136
- 10) 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効性に関する研究. *結核*. 2000; 75: 665-673.
- 11) 和田雅子：標準治療における肝障害. *結核*. 2005; 80: 607-611.
- 12) 矢野修一，小林賀奈子，加藤和宏，他：当院における超高齢者結核の特徴. *結核*. 2004; 79: 297-300.
- 13) 佐々木結花，山岸文雄，八木毅典，他：高齢者肺結核症例の問題. *結核*. 2007; 82: 733-739.
- 14) 毛利昌史，町田和子，川辺芳子，他：国立療養所における高齢者結核の現状. *結核*. 2001; 76: 533-543.
- 15) 新山豪一，西野 謙，泉 明佳，他：高齢化時代を迎えた肝臓病—高齢化の実態と対策—肝疾患の変遷 高齢者の頻度. *肝・胆・膵*. 2006; 53: 7-12.
- 16) Rothschild JM, Bates DW, Leape LL: Preventable medical injuries in older patients. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 2717-2728.
- 17) Lesar TS, Briceland L, Stein DS: Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*. 1997; 277: 312-317.
- 18) Gronhagen-Riska C, Hellstrom PE, Froseth B: Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampin treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1978; 118: 461-466.
- 19) 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.
- 20) 藤山理世，納谷玲子：院内DOTS (Directly Observed Treatment, Short course) 導入前後での抗結核薬の副作用発生頻度の比較. *神戸市立病院紀要*. 2003; 41: 35-38.
- 21) Sackett DL: Bias in analytic research. *J Chron Dis*. 1979; 32: 51-63.
- 22) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し. *結核*. 2003; 78: 497-499.

Original Article

RISK FACTORS FOR SIDE EFFECTS DUE TO THE USE OF ANTITUBERCULOUS DRUGS IN ELDERLY PATIENTS

¹Yoshiaki YAMAMOTO, ³Makoto HAYASHI, ³Keiko MIYAKAWA, and ²Kenji OGAWA

Abstract [Purpose] This study was designed to evaluate incidence of clinical risk factors for side effects due to the use of antituberculous drugs.

[Method] We retrospectively analyzed clinical records of 229 elderly patients with tuberculosis treated at our hospital.

[Results] Temporary stop of antituberculous therapy proved to be needed because of side effects in 77 patients (33.6%). Adverse effects leading to drug discontinuation were liver dysfunction (15.7%), gastrointestinal dysfunction (7.0%), and skin rash (5.7%); other effects accounted for discontinuation in 5.2%. Risk factors for liver dysfunction according to Cox proportional hazards regression analysis were complications of HCV infection (hazard ratio or HR, 2.97; 95% confidence interval or CI, 1.20 to 7.38; $p=0.019$); hepocellular injury present at admission (HR, 3.37; 95% CI, 1.56 to 7.29; $p=0.002$); and dose of isoniazid (per mg/kg, HR, 1.40; 95% CI, 1.05 to 1.85; $p=0.02$). Body mass index was a risk factor for gastrointestinal dysfunction (per kg/m^2 ,

HR, 0.83; 95% CI, 0.70 to 0.98; $p=0.026$).

[Conclusion] Such identification of risk factors for side effects from antituberculous therapy in elderly tuberculosis patients would minimize adverse effects.

Key words: Elderly tuberculosis, Antituberculous drugs, Side effects, Multivariate analysis, Retrospective cohort study

Department of ¹Pharmacy, and ²Clinical Research, National Hospital Organization (NHO) Higashi Nagoya National Hospital, ³Department of Pharmacy, NHO Kanazawa Medical Center

Correspondence to: Yoshiaki Yamamoto, Department of Pharmacy, NHO Higashi Nagoya National Hospital, 5-101, Umemorizaka, Meito-ku, Nagoya-shi, Aichi 465-8620 Japan. (E-mail: yamamoty@toumei.hosp.go.jp)