

結核患者に対するピラジナミド投与と薬剤性肝障害

^{1,2}堀田 信之 ^{1,2}宮沢 直幹

要旨：〔背景〕ピラジナミド（PZA）は1950年代には40～70 mg/kg/dayという高用量で投与され、肝障害を高率に発症した。現在は20～25 mg/kg/dayの低用量が推奨されている。低用量のPZAを他の抗結核薬に加えることで薬剤性肝障害の発生率が増加するかは不明である。〔方法〕横浜市立大学附属病院の結核病棟に2008年1月から2012年9月に塗抹陽性肺結核の診断で入院し、HRZEまたはHREレジメで治療をされた20歳以上の患者を後方視的に解析した。治療開始後2カ月間の薬剤性肝障害のリスクをCoxモデルを用いて評価した。〔結果〕195人の患者（男性123人，63%/女性72人，37%），平均年齢は65±19歳，HRE 65人（33%），HRZE 130人（67%）を解析した。治療開始後2カ月以内に薬剤性肝障害を発症した患者は29人（15%）であった。PZAを含むHRZEレジメは薬剤性肝障害との関連が見られなかった（hazard ratio=0.55, P=0.263）。〔結語〕低用量（20～25 mg/kg/day）のPZAはHREレジメに加えても薬剤性肝障害を増加させない可能性がある。

キーワード：高齢者，副作用，後方視的コホート研究，観察研究，ガイドライン

緒 言

ピラジナミド（PZA）は現在最も頻用される4つの抗結核薬のうちの1つであり，しばしば薬剤性肝障害を引き起こす¹⁾。現在の推奨投与量は20～25 mg/kg/dayであるが，1950年代には40～70 mg/kg/dayという高用量で投与され，許容できない高い確率で肝障害を発症すると報告されていた²⁾。1970年代以後は薬剤性肝障害を避けるために，以前と比較すると低用量のPZAが投与されるようになった。この比較的低用量のPZAを用いる戦略は効を奏し，薬剤性肝障害の発生率を下げる事ができたと同時に，十分な抗結核菌作用があることが示された^{3)～6)}。それ以後，低用量のPZAを他の抗結核薬に乗せすることで薬剤性肝障害の発生率が増加するかどうかは十分に検証されていない。イソニアジド+リファンピシン+ピラジナミド+エタンブトールによる4剤併用（HRZE）レジメはイソニアジド+リファンピシン+エタンブトールによる3剤併用（HRE）レジメよりも結核菌の殺菌作用に優れている¹⁾⁴⁾⁵⁾。しかし，薬剤性肝障害のリスクが高い患者においては，治療開始後の2カ月に

HRZEレジメよりもHREレジメが好まれる¹⁾⁷⁾⁸⁾。

各結核薬には臨床上特徴的な薬剤性肝障害の発症様式がある。イソニアジドは肝細胞障害型，リファンピシンは胆汁鬱滞型が多く，PZAはしばしばトランスアミナーゼの高度上昇を伴う肝障害を生じるとされる⁷⁾⁸⁾。しかし，真の原因薬剤を突き詰めることは通常困難であり，仮にPZAを含むレジメ投与中に肝障害が生じてても，ピラジナミドが薬剤性肝障害の原因薬剤であるかどうかは断定しにくい。また，現在使用されている低用量のPZAを加えることで薬剤性肝障害のリスクが増加していると判断する根拠は未だ存在しない。本邦のガイドラインでは80歳以上の高齢者にPZAを避けるべきであるという推奨があるが，これは諸外国のガイドラインにないわが国独自の推奨である¹⁾⁸⁾⁹⁾。

この研究は，結核治療の初めの2カ月において，HRZEレジメがHREレジメに比べて薬剤性肝障害のリスクが高いかどうかを評価するために行われた。

方 法

本研究は横浜市立大学附属病院における倫理委員会に

¹公立大学法人横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学，²恩賜財団済生会横浜市南部病院呼吸器内科

連絡先：堀田信之，公立大学法人横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学，〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9
(E-mail: nobuyuki_horita@yahoo.co.jp)
(Received 4 Sep. 2014/Accepted 20 Oct. 2014)

て承認を得て行われた。

〔患者〕

横浜市立大学附属病院の結核隔離病棟に肺結核の診断で入院した患者を後方視的に解析した。2008年1月から2012年9月に入院した全患者のうち、下記の組み入れ基準を全て満たした患者を解析した。(i) 喀痰塗抹検査陽性の活動性肺結核患者、(ii) 当院入院時に治療開始となる患者（他の結核病院入院中に併存症を併発したために転院となった症例は除外）、(iii) 年齢20歳以上、(iv) HREレジメまたはHRZEレジメにて治療された患者、(v) イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、エタンブトールのいずれにも耐性を示さない、(vi) ヒト免疫不全ウイルスに感染していない。

〔治療〕

結核隔離病棟に入院のうえ、直接服薬確認療法が行われた。初めの2カ月間は以下の2つのレジメのいずれかが主治医の判断で選択された。(i) HRZEレジメ：イソニアジド（5 mg/kg/day, 7 days/week, 最大投与量300 mg/day）、リファンピシン（10 mg/kg/day, 7 days/week, 最大投与量600 mg/day）、ピラジナミド（25 mg/kg/day, 7 days/week, 最大投与量1500 mg/day）、エタンブトール（15～20 mg/kg/day, 7 days/week, 最大投与量1000 mg/day）。(ii) HREレジメ：イソニアジド（5 mg/kg/day, 7 days/week, 最大投与量300 mg/day）、リファンピシン（10 mg/kg/day, 7 days/week, 最大投与量600 mg/day）、エタンブトール（15～20 mg/kg/day, 7 days/week, 最大投与量1000 mg/day）¹⁾⁸⁾。

〔薬剤性肝障害の定義〕

薬剤性肝障害は、American Thoracic Societyおよび日本結核病学会の推奨に従い主治医が抗結核薬の投与中止をした場合、として定義した¹⁾⁸⁾。これらの学会基準では(i) aspartate transaminase (AST), Alanine transaminase (ALT)が正常上限の3倍(120 IU/L)を超え、かつ黄疸や肝炎症状を認める、または(ii) AST, ALTが正常上限の5倍(200 IU/L)を超える場合、等に抗結核薬の中止を推奨している。

ASTやALTが軽度の上昇をするが、上記基準を満たさない場合は薬剤性肝障害と見なさなかった。すべての患者は週に1回ないし2回の採血を行い、薬剤性肝障害の監視を行った。

今研究では治療開始後2カ月間のみを観察対象とした。3カ月目以後はピラジナミドの投与が行われないこと、3カ月目以後は薬剤性肝障害のリスクが下がることが理由である。

〔統計解析〕

HREレジメ治療群とHRZEレジメ治療群の比較、および薬剤性肝障害発症患者と非発症患者の比較をするため

にFisherの正確検定、Wilcoxonの順位和検定(Mann-WhitneyのU検定)を行った。薬剤性肝障害のリスクをレジメ以外のリスクファクターで補正するためにCoxの比例ハザードモデルを用いた。Coxの比例ハザードモデルに先行して、ASTは非正規分布と判断されたため正常上限(40 IU/dL)をカットオフとして2値関数に変換された。ALTはASTとの多重共線性が否定できないため、Coxの比例ハザードモデルの説明変数から除外された。検定の棄却水準として $P=0.05$ を採用した。結果の記載における“±”は標準偏差を示すものとする。全ての解析はエクセル統計2012(SSRI, 東京, 日本)にて行った。

結 果

〔患者背景〕

195人の患者(男性123人, 63%/女性72人, 37%)を解析した。平均年齢は 65 ± 19 歳と高齢に偏っており、心疾患(26人, 13%), 呼吸器疾患(15人, 8%), 腎疾患(23人, 12%), 糖尿病(59人, 30%), 肝疾患(21人, 11%)などの併存症が見られた。日常生活動作の指標であるBarthel index(100点満点で100点がADL正常)が 63 ± 44 と日常生活動作の低下が見られ、栄養状態の指標である血清アルブミン値も 2.9 ± 0.9 g/dLと低下していた(Table 1)。

〔治療レジメ〕

195人の患者のうち、65人(33%)がHREレジメで治療され、130人(67%)がHRZEレジメで治療された。両レジメの治療患者の背景を比較すると、高齢($P<0.001$), 低血清アルブミン($P<0.001$), 低ヘモグロビン($P<0.001$), AST高値($P=0.001$), 乳酸脱水素酵素高値($P<0.001$), 非常飲酒者($P<0.001$), 日常生活動作不良(P

Table 1 Patient baseline characteristics

	N=195
Age (year)	65 ± 19
Sex (female)	72 (37%)
Albumin (g/dL)	2.9 ± 0.9
Hemoglobin (g/dL)	11.3 ± 2.4
Aspartate transaminase (IU/L)	39 ± 39
Aspartate transaminase ≥ 40 (IU/L)	56 (29%)
Alanine transaminase (IU/L)	29 ± 30
Total bilirubin (mg/dL)	0.8 ± 1.0
Lactate dehydrogenase (IU/L)	247 ± 120
Creatinine (mg/dL)	0.9 ± 1.0
Habitual drinker (≥ 3 days/week)	44 (23%)
Barthel index	63 ± 44
Hepatitis C virus infection	15 (8%)
Coronary disease	26 (13%)
Respiratory disease	15 (8%)
Renal disease	23 (12%)
Diabetes	59 (30%)
Liver disease	21 (11%)

<0.001), 心疾患併存 (P<0.001) などの因子がHRE レジメ選択と関わっていた (Table 2)。

〔薬剤性肝障害の発症〕

治療開始後2カ月以内に薬剤性肝障害を発症した患者は29人 (15%) であった。単変量解析では以下の因子が薬剤性肝障害の発症と関わっていた。低血清アルブミン (P=0.003), 低ヘモグロビン (P=0.012), AST高値 (P<0.001), ALT高値 (P=0.002), 血清ビリルビン高値 (P=0.028), 乳酸脱水素酵素高値 (P<0.001), 非常飲酒者 (P=0.030), 日常生活動作不良 (P<0.001), 心疾

患併存 (P=0.077) (Table 3)。PZAを含むHRZEレジメで治療された患者は有意に薬剤性肝障害の発症が少なかった (P=0.001) (Table 3)。これは, 薬剤性肝障害のリスクの高い患者にはPZAの投与が避けられていたからだと判断される (Table 2)。

Cox 比例モデルでは血清アルブミン (P=0.021), ヘモグロビン値 (P=0.041), 乳酸脱水素酵素 (P=0.008) が有意に薬剤性肝障害と関わっており, PZAを含むHRZEレジメは薬剤性肝障害との関連が見られなかった (hazard ratio=0.55, 95%信頼区間0.19~1.58, P=0.263) (Table 4)。

Table 2 Comparison of patient characteristics between HRE- and HRZE-treated patients

	HRE N=65	HRZE N=130	P
Age (year)	77±14	59±19	<0.001
Sex (female)	29 (45%)	43 (33%)	0.119
Albumin (g/dL)	2.5±0.7	3.1±0.9	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	10.0±1.8	12.0±2.5	<0.001
Aspartate transaminase (IU/L)	49±55	34±27	0.001
Aspartate transaminase ≥ 40 (IU/L)	26 (40%)	30 (23%)	0.019
Alanine transaminase (IU/L)	29±22	29±33	0.161
Total bilirubin (mg/dL)	1.0±1.5	0.7±0.7	0.051
Lactate dehydrogenase (IU/L)	273±119	234±119	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.1±1.5	0.8±0.7	0.459
Habitual drinker (≥ 3 days/week)	5 (8%)	39 (30%)	<0.001
Barthel index	38±42	75±40	<0.001
Hepatitis C virus infection	7 (11%)	8 (6%)	0.266
Coronary disease	17 (26%)	9 (7%)	<0.001
Respiratory disease	8 (12%)	7 (5%)	0.080
Renal disease	12 (18%)	11 (8%)	0.058
Diabetes	20 (31%)	39 (30%)	1.000
Liver disease	11 (17%)	10 (8%)	0.084

Table 3 Comparison of patient characteristics between patients with and without drug-induced liver injury

	Drug-induced liver injury		P
	(+) N=29	(-) N=166	
Age (year)	71±17	64±19	0.067
Sex (female)	14 (48%)	58 (35%)	0.211
Albumin (g/dL)	2.5±0.8	3.0±0.9	0.003
Hemoglobin (g/dL)	10.2±2.8	11.5±2.3	0.012
Aspartate transaminase (IU/L)	55±38	36±39	<0.001
Aspartate transaminase ≥ 40 (IU/L)	15 (52%)	41 (25%)	0.007
Alanine transaminase (IU/L)	41±29	27±29	0.002
Total bilirubin (mg/dL)	0.9±0.5	0.8±1.1	0.028
Lactate dehydrogenase (IU/L)	347±149	229±105	<0.001
Creatinine (mg/dL)	0.8±0.5	1.0±1.1	0.312
Habitual drinker (≥ 3 days/week)	2 (7%)	42 (25%)	0.030
Barthel index	37±41	67±43	<0.001
Hepatitis C virus infection	3 (10%)	12 (7%)	0.472
Coronary disease	7 (24%)	19 (11%)	0.077
Respiratory disease	3 (10%)	8 (5%)	0.213
Renal disease	3 (10%)	20 (12%)	1.000
Diabetes	7 (24%)	52 (31%)	0.516
Liver disease	4 (14%)	17 (10%)	0.525
Treated with PZA (HRZE)	11 (38%)	119 (72%)	0.001

Table 4 Result from Cox proportional hazard model for drug-induced liver injury

	HR	(95%CI)	P
Age (year)	0.99	(0.96–1.03)	0.699
Sex (female)	1.22	(0.46–3.21)	0.688
Albumin (g/dL)	2.48	(1.15–5.35)	0.021
Hemoglobin (g/dL)	0.82	(0.68–0.99)	0.041
Aspartate transaminase $\geq$ 40 (IU/L)	1.08	(0.33–3.54)	0.896
Total bilirubin (mg/dL)	0.74	(0.38–1.44)	0.375
Lactate dehydrogenase (IU/L)	1.01	(1.00–1.01)	0.008
Creatinine (mg/dL)	0.83	(0.32–2.12)	0.690
Habitual drinker ($\geq$ 3 days/week)	0.22	(0.03–1.77)	0.156
Barthel index	0.99	(0.98–1.01)	0.311
Hepatitis C virus infection	0.59	(0.04–8.73)	0.698
Coronary disease	1.71	(0.56–5.21)	0.342
Respiratory disease	0.76	(0.13–4.39)	0.762
Renal disease	1.05	(0.14–7.84)	0.965
Diabetes	0.90	(0.31–2.58)	0.843
Liver disease	2.85	(0.28–29.1)	0.378
Treated with PZA (HRZE)	0.55	(0.19–1.58)	0.263

HR: hazard ratio 95%CI: 95% confidence interval

考 察

われわれはHREレジメとHRZEレジメの選択が薬剤性肝障害の発症に関連するかを評価するために後方視的コホート研究を行った。16の因子を調整したCoxの比例ハザードモデルにて投与開始後2カ月以内の薬剤性肝障害の発症リスクを評価したところ、レジメ選択は薬剤性肝障害のリスクとなっていないことが示された。高用量(40~70 mg/kg/day)のPZAは薬剤性肝障害と関連が明らかにされているが、現在ガイドラインで推奨されている低用量(20~25 mg/kg/day)のPZAはHREレジメに上乗せされても薬剤性肝障害を増加させないことを示している。

HREレジメとHRZEレジメを比較した過去の無作為化比較試験を検証する。1980年以後に少なくとも4つの無作為化比較試験が行われており、使われているPZAの投与量はおよそ30 mg/kg/day連日投与または40 mg/kg/day週3回投与である。これらの研究は薬剤性肝障害の発症に焦点を合わせた研究ではないものの、薬剤性肝障害に関しても示唆に富んだデータを提供している。1981年のBritish Thoracic Associationによる報告では、2HRZE+4HRにて3/164 (1.8%), 2HRE+7HRにて6/177 (3.4%)と、HRZEレジメにて薬剤性肝障害が減少する傾向が見られる³⁾。1982年のHong Kong Chest Service/British Medical Research Councilによる報告では、6HRSZE3 (S: ストレプトマイシン)にて3/244 (1.2%), 6HRSE3にて0/234 (0.0%)と、PZAを加えたレジメでやや薬剤性肝障害が多いが、その差は有意ではない⁴⁾。1988年のHongの報告では、3REZ3+9RE3にて0/152 (0.0%), 12RE3にて3/155 (1.9%)と、PZAを上乗せしたレジメにて薬剤の中

止・変更が必要な薬剤性肝障害が減少する傾向が見られる⁵⁾。1990年のCombsらの報告でも2HRZ+4HRにて15/617 (2.4%), 9HRにて16/445 (3.6%)と、やはりPZA投与群で有症状・無症状合わせた薬剤性肝障害が減少する傾向が確認されている⁶⁾。今回のわれわれの報告と、上記4つの無作為化比較試験のうち3つは、PZAの上乗せが有意ではないものの薬剤性肝障害の減少する傾向を示している。残りの1つの無作為化比較試験では、薬剤性肝障害が軽度増加するものの、その差は有意ではない。20~25 mg/kg/dayの低用量PZAの上乗せが肝障害を増加させると判断する根拠は乏しいと思われる。

日本結核病学会のガイドラインでは、80歳以上の高齢者にPZA投与を避けるように推奨している⁸⁾。これは、諸外国のガイドラインでは見られない本邦独自の推奨である¹⁾。80歳以上の高齢者に20~25 mg/kg/dayの低用量PZAを投与することにより薬剤性肝障害が増加するという明確な根拠はない一方、HRZEレジメはHREに比較して結核菌の抗菌活性の点で有利である。当研究ではCoxモデルにて背景因子の調整を行っているものの、両群の背景因子に顕著な差があり断定的な結論を導くことは難しい。今後、諸外国と同様80歳以上の高齢者に対してもHRZEレジメ投与の可能性が引き続き検討されるべきである。

今研究の限界は、無作為化比較試験でないことであるが、上述のように過去の無作為化試験も今研究と同様の傾向を示している。

結 語

現在ガイドラインで推奨されている低用量(20~25 mg/kg/day)のPZAはHREレジメに上乗せされても薬剤

性肝障害を増加させない可能性が高い。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al.: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ; 167 : 603–662.
- 2) Steele MA, Des Prez RM: The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. *Chest.* 1988 ; 94 : 845–850.
- 3) British Thoracic Association : A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First Report: results during chemotherapy. *Br J Dis Chest.* 1981 ; 75 : 141–153.
- 4) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council: Controlled trial of 4 three-times-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. Second report : the results up to 24 months. *Tubercle.* 1982 ; 63 : 89–98.
- 5) Hong YP, Kim SC, Chang SC, et al.: Comparison of a daily and three intermittent retreatment regimens for pulmonary tuberculosis administered under programme conditions. *Tubercle.* 1988 ; 69 : 241–253.
- 6) Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ: USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med.* 1990 ; 112 : 397–406.
- 7) 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.
- 8) 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」改訂第2版, 南江堂, 東京, 2012.
- 9) 宮沢直幹, 堀田信之, 都丸公二, 他：80歳以上の高齢者肺結核におけるPZA併用治療の検討. *結核.* 2013 ; 88 : 297–300.

Original Article

DRUG-INDUCED LIVER INJURY AND PYRAZINAMIDE USE

^{1,2}Nobuyuki HORITA and ^{1,2}Naoki MIYAZAWA

Abstract [Background] In the 1950s, high doses (40–70 mg/kg/day) of pyrazinamide were reported to cause drug-induced liver injury (DILI). It remains unclear whether adding pyrazinamide (Z) at the currently accepted low dose (20–25 mg/kg/day) to a regimen of isoniazid (H), rifampicin (R), and ethambutol (E) increases the risk of DILI.

[Method] We reviewed adult patients admitted for smear-positive tuberculosis who were treated with a daily HRE or HRZE regimen. A Cox model was used to analyze the impact of pyrazinamide on the occurrence of DILI.

[Results] We reviewed 195 patients (123 men [63%], 72 women [37%], average age 65 ± 19 years, 65 HRE patients [33%], 130 HRZE patients [67%]). The incidence of DILI in the first two months was 15% (29/195). The HRZE regimen was not associated with DILI (hazard ratio 0.55, $P=0.263$).

[Conclusion] Addition of low-dose (20–25 mg/kg/day)

pyrazinamide to the HRE regimen does not appear to be associated with increased DILI incidence during the first two months of treatment.

Key words: Elderly, Adverse reaction, Retrospective cohort study, Observational study, Guideline

¹Department of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, ²Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital

Correspondence to: Nobuyuki Horita, Department of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine, 3–9, Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236–0004 Japan.

(E-mail: nobuyuki_horita@yahoo.co.jp)