

イソニアジド単剤投与における重症肝障害の発生頻度とリスク因子

伊藤 邦彦

要旨：〔目的〕 イソニアジド (INH) による潜在性結核感染症 (LTBI) 治療での重症肝障害の発生頻度とリスク因子について検討する。〔対象と方法〕 単一医療施設でLTBI治療としてINH単独投与を受けた者の後方視的検討。〔結果〕 調査対象の20歳以上70歳未満の845例中, Grade 3の肝障害 (ASTとALTのうちより高い値 [=M] が500 IU/L以上1000 IU/L未満) は1.9% (16/845), Grade 4の肝障害 (M \geq 1000 IU/L) は1.4% (12/845) で観察された。Grade 3~4の肝障害頻度は40歳以上で年齢とともに上昇する傾向を認めた。Grade 3と4の肝障害の頻度は40歳代でそれぞれ2.0% (4/202) と1.0% (2/202), 60歳代では2.4% (3/123) と3.3% (4/123) であった。重症肝障害のリスク因子として, 肝胆道系の異常, INH投与前の週5回以上の飲酒, INH投与前のALPの異常高値が示唆された。〔考察と結論〕 40歳以上では重症肝障害は稀ではなく, INHによるLTBI治療の適用に関しては発病リスクを考慮した慎重な選択が必要である。

キーワード：潜在性結核感染症, イソニアジド, 副作用, 肝障害, リスク因子

1. 背景と目的

わが国では潜在性結核感染症 (LTBI) 治療は2007年から, 年齢にかかわらず (それまでは29歳以下) 公費負担の対象となっており¹⁾, 加えて接触者健診におけるインターフェロン γ 遊離試験 (IGRA) のより高い年齢層への適用が広まるにつれて30歳以上でのLTBI治療が増加した。2014年の集計では全LTBI新規登録者中30歳以上が74.5%を占めている²⁾。この30歳以上へのLTBI治療拡大の理由は, 結核病学会の委員会報告³⁾によれば「日本の結核患者は著しく中・高齢者に偏在し, 結核既感染者も中・高齢者に集中していたことから, 結核の発病をより効果的に防止するために, これら中・高齢者に対しても化学予防をより積極的に実施する必要がある」とする考えに基づくものようであり, 30歳以上の日本人のイソニアジド (INH) による肝炎等の安全性に関する検討についてはその後の課題として残されていたものと思われる⁴⁾。LTBI治療公費負担における年齢制限撤廃から10年近くが経過し, この間, 実際にわが国でもLTBI治療

としてのINH単独投与による肝不全死亡例が報告され⁵⁾, これ以外にも死亡例が伝聞されている。今後, 特に30歳以上の年齢において安全にLTBI治療を推進していくためには, これらの年齢における重症肝障害の頻度およびリスク因子を詳細に評価することが必須であるものと思われる。

本稿で結果を報告する調査は, 特に重篤な肝障害に重点をおいたINH単独投与による肝障害の検討結果である。

2. 対象・方法

2011年7月1日から2013年11月30日までの29カ月間に, 公益財団法人結核予防会第一健康相談所の呼吸器科外来において感染症法に基づきLTBI治療に対する公費負担申請を新規に行った患者のうち, INH単独投与を受けた者を対象とした後方視的検討。

リスク因子の分析はodds ratio (以下OR) を用いて行い, 有意水準を5%とした。統計解析はSTATA (Ver. 12.0, StataCorp, TX, USA) を用いて行った。また以下では次の略号を用いる。

CI=confidence interval, INH=isoniazid, T.Bil=total bilirubin, AST=aspartate transaminase, ALT=alanine transaminase, ALP=alkaline phosphatase, γ -GTP= γ -glutamyltransferase, IGRA=Interferon-Gamma Release Assays

INHによる重症肝障害の一般的な定義はないが、上記した結核病学会の委員会報告³⁾では中園らの報告⁴⁾を引用し、ASTないしALTが1000 IU/L以上の場合を指して「まれには重症化することもある」と述べていることから、薬剤中止決定時のASTないしALTが1000 IU/L以上の場合を重症、この2分の1の値の500 IU/Lの場合を準重症と考え、また第一健康相談所での無症状の場合の薬剤中止基準 (ASTないしALTが150 IU/L以上) を考え合わせて、本調査では以下のように肝障害のgradingを定義した。肝障害によって薬剤中止を決定した際のAST値およびALT値のうちより大きな値をMとして、

Grade 0: 肝障害によるINH中止なし

Grade 1: 肝障害による薬剤中止例で $M < 150$ IU/L

Grade 2: 肝障害による薬剤中止例で $150 \leq M < 500$ IU/L

Grade 3: 肝障害による薬剤中止例で $500 \leq M < 1000$ IU/L

Grade 4: 肝障害による薬剤中止例で $1000 \text{ IU/L} \leq M$

第一健康相談所における調査期間中の肝酵素の正常上限値は、AST: 40 IU/L, ALT: 45 IU/L, ALP: 338 IU/L, γ -GTP: 男性で79 IU/L, 女性で48 IU/Lである。また本稿では、副作用とは薬剤中止 (一時的中断および治療断念の両方を含む) を要した副作用のことをいうものとする。

3. 結果

3.1. 対象と治療中経過観察

調査期間にLTBI治療に対する公費負担申請を新規に行った患者は1024人であった。このうち、実際にはINHの内服を開始しなかった者および開始が確認できなかった者 (初回処方以来受診なし等) 24名, INH耐性で最初からリファンピシン (RFP) で治療を開始した者47

例を除外し、のこりの953例を分析対象とした。

953例のINH開始時平均年齢39.9歳, 男:女比は525:428であった。出生国 (推定を含む) は日本が823例, 日本以外 (国籍不明を含む) が130例 (うち72例は中国) であった。

調査期間中, 第一健康相談所呼吸器科外来の原則として, 初回INH処方後最初の外来は15日後で, その後は副作用がないかぎり30日ごとの外来通院を標準とし, 20歳以上では通院ごとに採血で肝機能検査を実施していた。また, 肝機能障害に関してはASTないしALTの値が150 IU/Lを超えた場合に中止することが原則であった。しかしこれ以下の値であっても主治医の判断により随伴する症状によっては肝機能障害として薬剤中止を行う場合もあった。

3.2. 治療成績

上記953例の年齢別治療成績をTable 1に示す (治療完了は主治医の判断による)。表中の「その他の治療中止 (other termination)」15例の中止理由は, 感染源のINH耐性判明が10例で, その他の理由としては, 副作用への過剰な不安, 頻繁な飲酒 (肝障害なし), INH開始前の肝機能異常 (肝障害の悪化は確認されず), IGRA再検で陰性, 妊娠がそれぞれ1例であった。また副作用でINHの投与を断念しRFPの投与に切り替えた例が6例あり, いずれもRFPで治療を完了しているが, これらの治療成績はTable 1では「副作用による治療断念」に分類してある。治療完了792例でのINH実投与日数 (チャレンジや減感作分の処方を除く) は180日が771例 (97.3%), その他では165~179日が2例, 181~210日が15例, 211~240日が1例, 241~270日が3例であった。

3.3. 副作用発生率と肝障害以外の副作用

薬剤中止 (一時的中止および治療断念の両方を含む) を要した副作用は160エピソード/157患者であった。3人は異なった副作用を2回別個に経験していた。160エピソード中136例 (85.0%) は肝機能障害であり, このほか皮疹が14例 (8.8%), 眠気が4例 (2.5%), その他

Table 1 Treatment outcome according to age

Age	Completed		Drop-out		Termination due to side effect		Other termination		Transfer-out		Total n
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
0 ≤ Age < 10	30	90.9							3	9.1	33
10 ≤ Age < 20	61	87.1	5	7.1			2	2.9	2	2.9	70
20 ≤ Age < 30	151	86.8	16	9.2	4	2.3	1	0.6	2	1.1	174
30 ≤ Age < 40	145	85.8	5	3.0	14	8.3	2	1.2	3	1.8	169
40 ≤ Age < 50	167	82.7	6	3.0	24	11.9	1	0.5	4	2.0	202
50 ≤ Age < 60	137	77.4	7	4.0	25	14.1	4	2.3	4	2.3	177
60 ≤ Age < 70	98	79.7	1	0.8	18	14.6	4	3.3	2	1.6	123
70 ≤ Age < 75	3	60.0			1	20.0	1	20.0			5
Total	792	83.1	40	4.2	86	9.0	15	1.6	20	2.1	953

の副作用が6例(3.8%)であった。「その他の副作用」の内容は、眩暈が2例、既存の頸椎症による痺れの悪化1例、倦怠感と手先の痺れおよび自覚的視力低下(訴え不明瞭)1例、吐き気と倦怠感(肝障害なし)1例、発熱1例(以前より周期的な不明熱があり因果関係不明)であった。全953例で最初からビタミンB₆を投与されている例は1例(処方理由不明/その後副作用なく自己中断)のみであり、その後必要に応じて処方されるのみであった。

3.4. 年齢別およびGrade別の肝障害頻度と発生時期

20歳未満では、83.5%(86/103)の例でINH開始後一度も採血が行われておらず、採血の行われている例でも採血回数は少なく、肝機能障害による薬剤中止も確認されていない。また70歳以上の調査対象者は5例のみ(このうち肝機能障害による薬剤中止は1例で肝障害の程度はGrade 2[薬剤中止時のASTおよびALTはいずれも200 IU/L以下])であった。よって以下では20歳以上70歳未満の845例を分析対象とした。845例中全員がIGRAによる診断で、98.2%(830/845)は接触者健診によって診断されたLTBIであった。この845例でのGrade別にみた年齢層別の肝機能障害発生率と発生時期(肝障害による薬剤中止までの実投与日数)をTable 2に示す。なおGrade 1の肝障害の多くは薬剤中止時の肝炎様症状の有無がはっきり記載されておらず薬剤中止の妥当性が不明

な場合が多いため、以下の肝障害としての分析からは除外した。

3.4.1. Grade 3以上の肝障害発生の様相と年齢別頻度

Grade 3以上の肝障害28例のうち肝機能障害による入院が確認されているのは7例(うち6例はGrade 4)で、他のGrade 4の1例は入院を勧められたが拒否していた。肝障害発生以前直近の採血は薬剤中止の17~38日(平均29.0日)前に行われており(Grade 4に限定した場合は22~38日[平均29.6日])、いずれもINH投与開始後の採血であった。この時点で60.7%(17/28)はASTおよびALTともに正常であり(Grade 4に限定した場合は75.0%[9/12])、ASTないしALTが異常高値の場合でも最大値が90 IU/L以上を示していた例はなかった。Grade 3以上の肝機能障害に伴う新たな症状が記載されているのは10例で(うちGrade 4は7例)、全員が倦怠感を訴えており他に腹部不快や吐き気が観察された。有症状期間の判明している4例での有症状期間は2~3日が2名、11日間が1名、1カ月が1名であった。また7例は薬剤中止時に臨床的黄疸を伴っていたことが記録されており(2例ではT.Bil値の上昇を確認、他ではT.Bilの採血なしなし結果不明)、全員がGrade 4であった。Grade 3以上の肝障害28例のうちINH中止後の情報のある19例では全員回復が確認されているが、うち1名は生命予後の厳しい重症肝不全と診断され肝不全治療専門施設のある病

Table 2 Frequency of liver dysfunction (according to age) and distribution of days to liver dysfunction according to the severity

	Total number of patients	Grade of liver dysfunction*											
		All liver dysfunction requiring to stop treatment		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 4 with jaundice	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Age													
20 ≤ Age < 30	174	9	5.2	1	0.6	5	2.9	2	1.1	1	0.6		
30 ≤ Age < 40	169	20	11.8	5	3.0	13	7.7	1	0.6	1	0.6		
40 ≤ Age < 50	202	37	18.3	10	5.0	21	10.4	4	2.0	2	1.0	1	0.5
50 ≤ Age < 60	177	40	22.6	7	4.0	23	13.0	6	3.4	4	2.3	3	1.7
60 ≤ Age < 70	123	29	23.6	8	6.5	14	11.4	3	2.4	4	3.3	3	2.4
Total	845	135	16.0	31	3.7	76	9.0	16	1.9	12	1.4	7	0.8
Total dose (days) to liver dysfunction													
-15 days													
16-30 days						1	1.3	1	6.3				
31-60 days						32	42.1	9	56.3	12	100	7	100
61-90 days						26	34.2	5	31.3				
91-120 days						10	13.2	1	6.3				
121-150 days						6	7.9						
151-180 days						1	1.3						
Mean						69.6 days		55.5 days		41.3 days		39.9 days	
Median						68 days		48 days		40.5 days		40.0 days	

*Definitions of Grades of liver dysfunction are the following (M=higher value between AST and ALT when stopping drug due to liver dysfunction)

Grade 1: $M < 150$ IU/L, Grade 2: $150 \leq M < 500$ IU/L, Grade 3: $500 \leq M < 1000$ IU/L, Grade 4: $1000 \text{ IU/L} \leq M$

院へ再転院している。

Table 2に示すようにGrade 2の肝障害例は20歳代以降年齢とともに上昇するが、Grade 3やGrade 4の肝障害の頻度が上昇し始めるのは40歳代以降である。またGrade 4でかつ黄疸を伴う肝障害に限定した場合、40歳未満では観察されず、40歳代で0.5%、50歳代と60歳代ではそれぞれ1.7%と2.4%であった。なお、副作用なく治療完了した例での年齢別の治療中採血回数は20歳代で平均5.1回、30歳代～60歳代で5.3～5.5回であった。

3.4.2. 肝障害発生時期

Table 2に示すように、実投与日数15日以下で薬剤中止に至った例はなく、どのGradeの肝障害でも実投与日数31～60日の期間における発生頻度が最も高かった。しかし肝障害のGradeが上がるにつれて薬剤中止までの実投与日数の平均値は短くなる傾向にあった。Grade 4での薬剤中止までの実投与日数は33～60日に分布しており、黄疸出現例に限定すれば33～45日であった。

3.5. 重症度別にみた肝障害のリスク因子

年齢、性、国籍（出身国）、他の常用内服薬の有無（高血圧・高脂血症・糖尿病などの治療薬）、肝胆道系の異常の有無（過去ないし現在の肝胆道系疾患〔胆石を含む〕の有無および健康診断等での肝機能異常や脂肪肝等指摘の有無〔バイアスを防ぐため肝障害発生後の情報は無視した〕）、INH投与前の1週間あたりの飲酒回数、体重あたりのINH投与量、INH投与前のT.Bil異常高値、INH投与前のAST異常高値、INH投与前のALT異常高値、INH投与前のALP異常高値、INH投与前の γ -GTP異常高値の12因子について、肝障害のリスク因子分析を肝機能障害の重症度別（Grade 2-4 vs. Grade 0-1, Grade 3-4 vs. Grade 0-2, Grade 4 vs. Grade 0-3の3比較）に行った結果をTable 3.1～3.3に示す。

UnivariateのOR（crude OR）では、INH投与前のALP異常高値が3比較すべてで有意なリスク因子であり、年齢はGrade 2-4で、肝胆道系の異常の有無はGrade 3-4およびGrade 4で、INH投与前の1週間あたりの飲酒回数5回以上はGrade 2-4およびGrade 4で有意なリスク因子であった。性、国籍、常用内服薬の有無、体重あたりのINH投与量、INH投与前のT.Bil異常高値、INH投与前のAST異常高値、INH投与前のALT異常高値、INH投与前の γ -GTP異常高値の8因子はいずれの分析でも有意なリスク因子ではなかった。

各比較で、crude ORで有意であった因子および影響が強いと思われる年齢で補正したOR（adjusted OR）では、Grade 2-4では年齢とINH投与前の1週間あたりの飲酒回数5回以上が、Grade 3-4ではINH投与前のALP異常高値のみが、Grade 4では肝胆道系の異常の有無のみが有意なリスク因子であった。比較方法をGrade 0のみを

対象として行った場合（Grade 2-4 vs. Grade 0, Grade 3-4 vs. Grade 0, Grade 4 vs. Grade 0）も有意なリスク因子に関する結果は変わらなかった。

いずれかの分析で有意なリスク因子であった4因子のうち、年齢を除く3因子（INH投与前のALP異常高値、肝胆道系の異常の有無、INH投与前の1週間あたりの飲酒回数5回以上）のいずれかをもつ者を20歳以上70歳未満のLTBI治療対象者から除外した場合、22.8%（193/845）がLTBI治療対象者から排除されるかわりにGrade 3の25.0%（4/16）、Grade 4の58.3%（7/12）の発生を防ぐことができた計算となった。上記3因子中少なくとも2因子以上のある者を20歳以上70歳未満のLTBI治療対象者から除外したと仮定した場合、同じく3.8%（32/845）がLTBI治療対象者から排除されるかわりにGrade 3の18.8%（3/16）、Grade 4の50.0%（6/12）の発生を防ぐことができる計算となった。3因子すべてのある者は3人のみでいずれも肝障害が発生しており1人はGrade 3、2人はGrade 4の肝障害であった。

4. 考察

4.1. 重症肝障害の発生頻度

INHは肝障害性の強い薬剤であり、たとえば須藤らの集計⁶⁾では2005～2011年の薬剤性劇症肝炎の報告472例中原因薬剤としてINHはテガフル（抗腫瘍薬）と並んで一番報告例が多い（14例）。よって結核病学会予防委員会のLTBI治療ガイドライン³⁾にも明記されているように、LTBI治療の是非は結核発病リスクと副作用のリスクとの考量の上に決定されるべきものである。本調査では特に40歳代以降、黄疸を伴うような重症肝障害が各年齢層で1～2%前後の割合で発生していた。中園らの報告⁴⁾でも20歳以上70歳未満でGrade 4にあたる肝障害が1.0%（3/294）発生しておりいずれも30歳以上であったと報告されている。

上記のような重症肝障害発生率の実臨床上での意味合いは「LTBI治療なしの場合（以下、議論の簡略化のため接触者健診のIGRA検査で診断されたLTBI治療対象者に限定する）の結核発病率」によって異なる。しかしこれについては不明な点が多い。感染者の発病率としてよく引用されるのは、過去のBCG臨床試験における対象群（BCG接種なし）における発病率を参照した「10%程度」という数値であろうと思われる⁷⁾。しかし「LTBI治療なしの場合の結核発病率」は「感染者からの発病率」と同じではなく、主に以下の2つの理由から「感染者からの発病率」よりもかなり低いものと推測される。

第一に、接触者健診におけるIGRA陽性者には、偽陽性および当該接触によらないより過去の感染が混入しているであろうことが予想される。当該接触によらないよ

Table 3.1 Crude and adjusted odds ratio of various factors about Grade 2–4 liver dysfunction

Factor	Total	Grade 2–4 (vs. Grade 0–1)					
		n	%	Crude OR (95% CI)	P value	Adjusted OR ^{a)} (95% CI)	P value
	845	104	12.3				
Age							
1. 20 ≤ Age < 30	174	8	4.6	Ref			
2. 30 ≤ Age < 40	169	15	8.9	2.0 (0.8–4.9)	0.119	2.0 (0.8–4.9)	0.124
3. 40 ≤ Age < 50	202	27	13.4	3.2 (1.4–7.2)	0.005	2.7 (1.2–6.4)	0.019
4. 50 ≤ Age < 60	177	33	18.6	4.8 (2.1–10.6)	<0.001	4.5 (2.0–10.4)	0.019
5. 60 ≤ Age < 70	123	21	17.1	4.3 (1.8–10.0)	0.001	4.1 (1.7–10)	0.002
Sex							
1. Female	374	47	12.6	Ref			
2. Male	471	57	12.1	1.0 (0.6–1.4)	0.838		
Nationality							
1. Other than Japanese	113	8	7.1	Ref			
2. Japanese	732	96	13.1	2.0 (0.9–4.2)	0.074		
Other medicine							
1. Other drugs regularly taken (–)	695	86	12.4	Ref			
2. Other drugs regularly taken (+)	150	18	12.0	1.0 (0.6–1.7)	0.899		
Hepatobiliary abnormality							
1. Hepatobiliary abnormality (–)	800	97	12.1	Ref			
2. Hepatobiliary abnormality (+) ^{b)}	45	7	15.6	1.3 (0.6–3.1)	0.497		
Alcohol							
1. No alcohol drinking	223	22	9.9	Ref		Ref	
2. Less than 3 times/month	199	23	11.6	1.2 (0.6–2.2)	0.574	1.5 (0.8–2.8)	0.235
3. 1–2 times/week	155	17	11.0	1.1 (0.6–2.2)	0.729	1.4 (0.7–2.7)	0.387
4. 3–4 times/week	108	14	13.0	1.4 (0.7–2.8)	0.397	1.3 (0.6–2.6)	0.526
5. 5 times or more/week	138	27	19.6	2.2 (1.2–4.1)	0.010	2.0 (1.1–3.7)	0.032
6. Unknown drinking habit	22	1	4.5	–		–	
Dose of INH							
1. INH (mg)/body weight (kg) < 4	50	4	8.0	Ref			
2. 4 ≤ INH (mg)/body weight (kg) < 5	166	17	10.2	1.3 (0.4–4.1)	0.640		
3. 5 ≤ INH (mg)/body weight (kg) < 6	252	37	14.7	2.0 (0.7–5.8)	0.215		
4. 6 ≤ INH (mg)/body weight (kg)	39	5	12.8	1.7 (0.4–6.8)	0.458		
5. Unknown INH (mg)/body weight (kg)	338	41	12.1	–			
T.Bil before starting INH							
1. Normal T.Bil before starting INH	813	100	12.3	Ref			
2. Increased T.Bil before starting INH	25	3	12.0	1.0 (0.3–3.3)	0.964		
3. T.Bil not tested before starting INH	7	1	14.3	–			
AST before starting INH							
1. Normal AST before starting INH	811	99	12.2	Ref			
2. Increased AST before starting INH	33	5	15.2	1.3 (0.5–3.4)	0.615		
3. AST not tested before starting INH	1	0	0.0	–			
ALT before starting INH							
1. Normal ALT before starting INH	769	92	12.0	Ref			
2. Increased ALT before starting INH	75	12	16.0	1.4 (0.7–2.7)	0.312		
3. ALT not tested before starting INH	1	0	0.0	–			
ALP before starting INH							
1. Normal ALP before starting INH	796	93	11.7	Ref		Ref	
2. Increased ALP before starting INH	45	10	22.2	2.2 (1.0–4.5)	0.040	1.6 (0.7–3.3)	0.252
3. ALP not tested before starting INH	4	1	25.0	–			
γ-GTP before starting INH							
1. Normal γ-GTP before starting INH	770	91	11.8	Ref			
2. Increased γ-GTP before starting INH	73	13	17.8	1.6 (0.9–3.1)	0.140		
3. γ-GTP not tested before starting INH	2	0	0.0	–			

^{a)}Adjusted for factors which are significant in crude odds ratio.

^{b)}Including past or present history of acute or chronic hepatitis of any etiology, fatty liver, gall-bladder stone, elevated liver enzyme(s) pointed out on health check, etc.

Abbreviations: OR = odds ratio, CI = confidence interval, INH = isoniazid, T.Bil = total bilirubin, AST = aspartate transaminase, ALT = alanine transaminase, ALP = alkaline phosphatase, γ-GTP = γ-glutamyltransferase

Table 3.2 Crude and adjusted odds ratio of various factors about Grade 3–4 liver dysfunction

Factor	Total	Grade 3–4 (vs. Grade 0–2)					
		n	%	Crude OR (95% CI)	P value	Adjusted OR ^{a)} (95% CI)	P value
	845	28	3.3				
Age							
1. 20 ≤ Age < 30	174	3	1.7	Ref		Ref	
2. 30 ≤ Age < 40	169	2	1.2	0.7 (0.1–4.1)	0.678	0.6 (0.1–3.9)	0.635
3. 40 ≤ Age < 50	202	6	3.0	1.7 (0.4–7.1)	0.436	1.6 (0.4–5.5)	0.512
4. 50 ≤ Age < 60	177	10	5.6	3.4 (0.9–12.6)	0.066	2.7 (0.7–10.3)	0.142
5. 60 ≤ Age < 70	123	7	5.7	3.4 (0.9–13.6)	0.078	2.7 (0.7–10.9)	0.167
Sex							
1. Female	374	11	2.9	Ref			
2. Male	471	17	3.6	1.2 (0.6–2.7)	0.591		
Nationality							
1. Other than Japanese	113	1	0.9	Ref			
2. Japanese	732	27	3.7	4.3 (0.6–31.9)	0.155		
Other medicine							
1. Other drugs regularly taken (–)	695	22	3.2	Ref			
2. Other drugs regularly taken (+)	150	6	4.0	1.3 (0.5–3.2)	0.605		
Hepatobiliary abnormality							
1. Hepatobiliary abnormality (–)	800	24	3.0	Ref		Ref	
2. Hepatobiliary abnormality (+) ^{b)}	45	4	8.9	3.2 (1–9.5)	0.041	2.7 (0.9–8.4)	0.085
Alcohol							
1. No alcohol drinking	223	6	2.7	Ref			
2. Less than 3 times/month	199	4	2.0	0.7 (0.2–2.7)	0.648		
3. 1–2 times/week	155	4	2.6	1.0 (0.3–3.5)	0.948		
4. 3–4 times/week	108	5	4.6	1.8 (0.5–5.9)	0.362		
5. 5 times or more/week	138	9	6.5	2.5 (0.9–7.3)	0.086		
6. Unknown drinking habit	22	0	0.0	–			
Dose of INH							
1. INH (mg)/body weight (kg) < 4	50	2	4.0	Ref			
2. 4 ≤ INH (mg)/body weight (kg) < 5	166	5	3.0	0.7 (0.1–4)	0.730		
3. 5 ≤ INH (mg)/body weight (kg) < 6	252	9	3.6	0.9 (0.2–4.2)	0.883		
4. 6 ≤ INH (mg)/body weight (kg)	39	1	2.6	0.6 (0.1–7.2)	0.712		
5. Unknown INH (mg)/body weight (kg)	338	11	3.3	–			
T.Bil before starting INH							
1. Normal T.Bil before starting INH	813	28	3.4	Ref			
2. Increased T.Bil before starting INH	25	0	0.0	–			
3. T.Bil not tested before starting INH	7	0	0.0	–			
AST before starting INH							
1. Normal AST before starting INH	811	28	3.5	Ref			
2. Increased AST before starting INH	33	0	0.0	–			
3. AST not tested before starting INH	1	0	0.0	–			
ALT before starting INH							
1. Normal ALT before starting INH	769	25	3.3	Ref			
2. Increased ALT before starting INH	75	3	4.0	1.2 (0.4–4.2)	0.730		
3. ALT not tested before starting INH	1	0	0.0	–			
ALP before starting INH							
1. Normal ALP before starting INH	796	23	2.9	Ref		Ref	
2. Increased ALP before starting INH	45	5	11.1	4.2 (1.5–11.6)	0.006	3 (1–8.6)	0.043
3. ALP not tested before starting INH	4	0	0.0	–			
γ-GTP before starting INH							
1. Normal γ-GTP before starting INH	770	24	3.1	Ref			
2. Increased γ-GTP before starting INH	73	4	5.5	1.8 (0.6–5.3)	0.288		
3. γ-GTP not tested before starting INH	2	0	0.0	–			

^{a)}Adjusted for age and factors which are significant in crude odds ratio.

^{b)}Including present or past history of acute or chronic hepatitis of any etiology, fatty liver, gall-bladder stone, elevated liver enzyme(s) pointed out on health check, etc.

Abbreviations: see footnotes of Table 3.1

Table 3.3 Crude and adjusted odds ratio of various factors about Grade 4 liver dysfunction

Factor	Total	Grade 4 (vs. Grade 0–3)					
		n	%	Crude OR (95% CI)	P value	Adjusted OR ^{a)} (95% CI)	P value
	845	12	1.4				
Age							
1. 20 ≤ Age < 30	174	1	0.6	Ref		Ref	
2. 30 ≤ Age < 40	169	1	0.6	1 (0.1–16.6)	0.984	0.6 (<0.1–10.8)	0.731
3. 40 ≤ Age < 50	202	2	1.0	1.7 (0.2–19.2)	0.656	0.9 (0.1–10.9)	0.922
4. 50 ≤ Age < 60	177	4	2.3	4 (0.4–36.2)	0.217	1.5 (0.2–16)	0.755
5. 60 ≤ Age < 70	123	4	3.3	5.8 (0.6–52.7)	0.117	2.5 (0.2–27.9)	0.443
Sex							
1. Female	374	6	1.6	Ref			
2. Male	471	6	1.3	0.8 (0.3–2.5)	0.687		
Nationality							
1. Other than Japanese	113	0	0.0	Ref			
2. Japanese	732	12	1.6	—			
Other medicine							
1. Other drugs regularly taken (–)	695	8	1.2	Ref			
2. Other drugs regularly taken (+)	150	4	2.7	2.4 (0.7–7.9)	0.167		
Hepatobiliary abnormality							
1. Hepatobiliary abnormality (–)	800	9	1.1	Ref		Ref	
2. Hepatobiliary abnormality (+) ^{b)}	45	3	6.7	6.3 (1.6–24)	0.007	5.8 (1.4–24.3)	0.015
Alcohol							
1. No alcohol drinking	223	2	0.9	Ref		Ref	
2. Less than 3 times/month	199	1	0.5	0.6 (0.1–6.2)	0.635	0.7 (0.1–8)	0.755
3. 1–2 times/week	155	2	1.3	1.4 (0.2–10.4)	0.715	1.4 (0.2–11.3)	0.749
4. 3–4 times/week	108	1	0.9	1 (0.1–11.5)	0.979	0.9 (0.1–10.7)	0.955
5. 5 times or more/week	138	6	4.3	5 (1–25.2)	0.050	4.7 (0.9–25.2)	0.068
6. Unknown drinking habit	22	0	0.0	—			
Dose of INH							
1. INH (mg)/body weight (kg) < 4	50	1	2.0	Ref			
2. 4 ≤ INH (mg)/body weight (kg) < 5	166	2	1.2	0.6 (0.1–6.7)	0.677		
3. 5 ≤ INH (mg)/body weight (kg) < 6	252	5	2.0	1 (0.1–8.7)	0.994		
4. 6 ≤ INH (mg)/body weight (kg)	39	1	2.6	1.3 (0.1–21.3)	0.859		
5. Unknown INH (mg)/body weight (kg)	338	3	0.9	—			
T.Bil before starting INH							
1. Normal T.Bil before starting INH	813	12	1.5	Ref			
2. Increased T.Bil before starting INH	25	0	0.0	—			
3. T.Bil not tested before starting INH	7	0	0.0	—			
AST before starting INH							
1. Normal AST before starting INH	811	12	1.5	Ref			
2. Increased AST before starting INH	33	0	0.0	—			
3. AST not tested before starting INH	1	0	0.0	—			
ALT before starting INH							
1. Normal ALT before starting INH	769	10	1.3	Ref			
2. Increased ALT before starting INH	75	2	2.7	2.1 (0.4–9.7)	0.351		
3. ALT not tested before starting INH	1	0	0.0	—			
ALP before starting INH							
1. Normal ALP before starting INH	796	9	1.1	Ref		Ref	
2. Increased ALP before starting INH	45	3	6.7	6.2 (1.6–23.9)	0.008	4 (0.9–17.4)	0.068
3. ALP not tested before starting INH	4	0	0.0	—			
γ-GTP before starting INH							
1. Normal γ-GTP before starting INH	770	10	1.3	Ref			
2. Increased γ-GTP before starting INH	73	2	2.7	2.1 (0.5–10)	0.332		
3. γ-GTP not tested before starting INH	2	0	0.0	—			

^{a)}Adjusted for age and factors which are significant in crude odds ratio.

^{b)}Including present or past history of acute or chronic hepatitis of any etiology, fatty liver, gall-bladder stone, elevated liver enzyme(s) pointed out on health check, etc.

Abbreviations: see footnotes of Table 3.1

り過去の感染によるIGRA陽性まで含めて仮に「偽陽性」と呼称する場合、少なくともQFT検査(QuantiFERON-TB Gold In-Tube®/Qiagen group)においては20歳代においても1.9%程度の「偽陽性」を見込まなければならない⁸⁾。さらに、近畿地区保健所の調査⁹⁾では年齢とともに接触者健診でのQFT検査陽性率は上昇しており、たとえば20歳代で6.3%に対し30, 40, 50, 60歳代ではそれぞれ7.3%, 9.4%, 12.1%, 17.3%であったと報告されている(しかし他のIGRA検査ではそれほど顕著ではない)。年齢上昇とともに当該接触による感染リスクが上昇する可能性は少ないものと思われ、また20歳以上で年齢上昇とともに段階的にIGRA検査の適用範囲がより濃厚接触に限定されるようになってきている可能性も低いものと思われる。よってこの近畿地区保健所の調査⁹⁾の結果は、30歳以上が多くを占める現状の接触者健診全体(QFT検査が多く使用されているものと推定される)では「偽陽性」率がさらに上昇する可能性を示唆している。この「偽陽性」率が「LTBI治療なしの場合の結核発病率」の低下に与える影響は、「偽陽性」率が接触者健診におけるIGRA陽性率に近接するほど大きくなる¹⁰⁾。泉らの複数保健所の調査¹¹⁾では接触者健診でのLTBI発見率として7.1%、大角らの全国保健所調査¹²⁾によると15歳以上50歳未満の2012年の保健所接触者健診におけるIGRA陽性率は6.7%、近畿地区保健所のデータ集計⁹⁾ではQFT検査陽性率8.9%とされている。これらを考慮した場合、「偽陽性」が与える「LTBI治療なしの場合の結核発病率」低下の影響は少なくないものと推測される。

第二に「接触者健診のIGRA検査で診断されたLTBI治療対象者」と判断された者からはすでに発病している者(発病率の高い感染後早期の発病者)が除外されており、それゆえ「LTBI治療を行わなかった場合の結核発病率」は全感染者からの発病率よりも低いはずである。この影響は、「全感染者からの発病率」×「接触者健診での『偽陽性』を除いたすべてのIGRA陽性者の割合」と、「IGRA検査の感度」×「初回接触者健診での活動性結核発見率」の値が近接するほど大きくなる(補遺参照)。上記泉らの複数保健所の調査¹¹⁾では接触者健診での活動性結核発見率は0.5%とされている。ただしこの活動性結核発見率のうちには実際は感染源である症例や他の感染源からの感染による発病、over-diagnosisの例が混入している可能性があるため、実際には当該接触による発病率はより低いものと思われるが、様々な想定下であってもやはり影響はかなり大きいものと推測される。

実際、観察期間2年程度ではあるが欧州で実際に観察された「LTBI治療なしの場合の結核発病率」は2.7~3.3%であった¹³⁾。またわが国でも、厚生労働省の全国自治体調査によれば¹⁴⁾、LTBIで治療完了した者のうち肺

結核の発病者はわずか0.13%であった。この数値は肺外結核を考慮しておらず、観察期間も2年程度でかつ保健所の把握漏れ等の可能性もあるにせよ、LTBI治療の発病予防効果をかなり高く見積もったとしても、このLTBI治療完了後発病率から推測される「LTBI治療なしの場合の結核発病率」の上限は、上記欧州の報告値に近いものと推測される。

上記の議論が妥当であれば、少なくとも40歳以降においては「LTBI治療なしの場合の結核発病率」と黄疸を伴うような重症肝障害の発生率とは、従来想像されていたよりも接近した数値である可能性が高く、接触者健診でのLTBI治療対象者選定に当たっては重症肝障害のリスクを考慮し発病リスクが特に高い者のみに対象を限定する必要があるのではないかと思われる。

4.2. 重症肝障害のリスク因子

海外ではINH単独投与時の臨床的肝障害のリスク因子が複数の調査で検討され報告されているが、人種差があると推測されるINH肝障害の日本人におけるリスク因子については妥当しない可能性がある。しかし本調査で見出された、リスク因子のうち3つ(年齢、肝胆道系の異常、頻回の飲酒)は海外の報告でもしばしば指摘されている因子である¹⁵⁾。調べたかぎりINH投与前のALP値の異常をリスク因子として指摘している報告は見当たらなかった。

飲酒に関する因子ではINH投与前の飲酒習慣週5回以上のみが有意であった。第一健康相談所では成人の場合INH投与前には禁酒が指導されているが、INH投与中の飲酒の有無や頻度についてはほとんどの例で記載がなく指導の効果は不明である。したがって、INH投与前の頻回の飲酒習慣そのものがリスク因子なのか、それともINH投与中の飲酒の有無や頻度を介して間接的にリスク因子となっているのか(この場合禁酒を徹底すればリスクの回避が可能)は不明であった。

Grade 3以上の肝障害で肝胆道系異常のある者は4例で、うち胆石既往および健康診断時の肝酵素異常指摘歴あり1例、アルコール性肝障害の既往1例(INH投与開始時アルコール依存症治療中で断酒中)、健康診断時の肝酵素異常指摘歴あり2例であった。これからすると明らかな肝疾患以外にも、健診での肝酵素異常指摘歴が肝障害リスクに関与している可能性があるものと思われる。

国籍に関しては有意ではないものの日本人以外で肝障害の頻度が少ない傾向にあったが、日本人以外では多くの者が20歳代等若年者であることによるものと思われる。また体重あたりのINH投与量も有意なリスク因子ではなく、肝障害の頻度との間に相関傾向もみられなかった。これからすると、肝障害の可能性を考慮してINHの投与量を微調整する意味は乏しいものと推測される。

しかし本調査の後方視的検討からは、有意なリスク因子のあるものを除外することではGrade 4の肝障害の半数程度の症例しか回避できないようであり、できるだけ確実に重症肝障害を回避するためにはやはり年齢への考慮が不可欠ではないかと思われる。

本調査は単一施設における後方視的調査でありこれに伴うあらゆる限界は不可避である。加えて、肝障害の発生の様相は肝酵素採血のスケジュールによって左右されるため、本調査の結果はあくまでも調査当時の採血スケジュール下でのものである。したがって他の採血スケジュール下では本調査の結果よりも頻度が低下する可能性や異なったりリスク因子が見出される可能性は十分に考えられる。本調査後、第一健康相談所ではINH単独投与開始後の採血スケジュールを開始後15日後、45日後、75日後…という系列から15日後、30日後、60日後…という系列に変更している。この変更によって重症肝障害の発生頻度を低下させることができるかどうか、今後さらに検討する予定である。

補遺：IGRAの感度をSe、「特異度」をSp、IGRA検査受検者集団中のIGRA陽性率をa、IGRA陽性者中の「偽陽性」の割合をP(a)とした場合、簡単な計算によって $P(a) = 1 - [Se / \{Se - (1 - Sp)\}] \times \{1 - (1 - Sp) / a\}$ を導くことができる¹⁰⁾。また初回接触者健診時の活動性結核発見率をbとし、全感染者からの発病率をrとした場合、当該接触による感染者でかつすべてのIGRA陽性者からの全発病率は全体の $r \times \{Se \times b + (1 - P(a)) \times a\}$ となる（ここでは当該接触によらない結核発病は無視できるものとする）。このうち $Se \times b$ はすでに発病しているため、IGRA陽性で「LTBI治療対象者」と判断された者からの発病率は以下となる。 $\{r \times (1 - P(a)) \times a - (1 - r) \times Se \times b\} / a$

謝辞：本文中統計解析は公益財団法人結核予防会結核研究所臨床疫学部の泉清彦氏によるものです。また第一健康相談所呼吸器科外来の諸先生方の御協力に感謝いたします。

追記：本調査は「平成27年度 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業・地域における結核対策に関する研究（課題管理番号：H26-新興実用化-一般-001（研究代表者 石川信克）」の補助を受けて行われている。

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) 厚生労働省健康局結核感染症課長：潜在性結核感染症の取扱いについて。健感発第0801001号。平成19年8月1日。
- 2) 結核予防会：「結核の統計2015」。東京、2015。
- 3) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会：潜在性結核感染症治療指針 平成25年3月。結核。2013；88：497-512。
- 4) 中園智昭, 手塚直子, 田川斉之, 他：潜在結核感染症治療中に発生した肝機能障害。結核。2011；86：51-55。
- 5) Miyazawa S, Matsuoka S, Hamana S, et al.: Isoniazid-induced Acute Liver Failure during Preventive Therapy for Latent Tuberculosis Infection. Internal Medicine. 2015；54：591-595。
- 6) 須藤チエ, 前川京子, 瀬川勝智, 他：医薬品副作用症例報告から見る薬物性肝障害の最近の動向。国立医薬品食品衛生研究所報告。2012；130：66-70。
- 7) 厚生労働省インフルエンザ等新興再興感染症研究事業 結核の革新的な診断・治療及び対策の強化に関する研究（研究代表者 加藤誠也）。結核院内（施設内）感染対策の手引き平成26年版。2014。
- 8) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, et al.: Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med. 2004；170：59-64。
- 9) 山田全啓：接触者健康診断におけるIGRAの現状と課題—近畿保健所データ分析。公衆衛生情報。2015；9：28-29。
- 10) 伊藤邦彦：結核とQFT。腎臓内科泌尿器科。2015；2：506-512。
- 11) 泉 清彦, 大角晃弘, 河津里沙, 他：結核接触者健診実施状況調査8B)-指標値を用いた量的評価。日本公衆衛生雑誌。2015；62：P-1602-2。
- 12) 大角晃弘, 加藤誠也：厚生労働科学研究費補助金研究事業「地域における効果的な結核対策の強化に関する研究」（主任研究者 石川信克）平成25年度報告書。2014, 247-294。
- 13) Zellweger JP, Sotgiu G, Blode M, et al.: Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN- γ Release Assays, A Tuberculosis Network European Trials Group Study. Am J Respir Crit Care Med. 2015；191：1176-1184。
- 14) 厚生労働省：結核に関する特定感染症予防指針について—管理検診, 第7回厚生科学審議会結核部会（平成28年1月22日）資料1-4。http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000110066.html（accessed at 2016/4/26）
- 15) U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention: Latent Tuberculosis Infection: A Guide for Primary Health Care Providers, 2013。

Original Article

FREQUENCY AND RISK FACTORS OF SEVERE LIVER DYSFUNCTION
IN ISONIAZID MONO-THERAPY
FOR LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

Kunihiko ITO

Abstract [Purpose] To investigate the frequency and risk factors of severe liver dysfunction in patients receiving isoniazid (INH) mono-therapy for latent tuberculosis infection (LTBI).

[Objectives and Methods] A retrospective study of patients receiving INH mono-therapy for LTBI in the single medical institute in Japan.

[Results] A total of 845 subjects, aged between 20 and 70 years old, were enrolled in this study. Grade 3 liver dysfunction (the highest value between AST and ALT [=M], $500 \text{ IU/L} \leq$ and less than 1000 IU/L) was found in 1.9% (16/845) of cases. Grade 4 liver dysfunction ($M \geq 1000 \text{ IU/L}$) was found in 1.4% (12/845) of cases. The frequency of Grade 3–4 liver dysfunction increased with age, in patients above 40 years of age. The frequency of Grade 3 and Grade 4 liver dysfunction was 2.0% (4/202) and 1.0% (2/202), respectively, in patients aged between 40 and 49 years, and 2.4% (3/123) and 3.3% (4/123), respectively, in patients aged between 60 and 69 years. The following factors were associated with an increased risk of severe liver dysfunction: hepatobiliary

abnormalities, consumption of alcohol 5 times or more per week before commencing INH, and abnormal high values of ALP before commencing INH.

[Conclusion] Severe liver dysfunction is not rare in patients above 40 years of age, and the indication for LTBI treatment in these patients should be evaluated carefully, balancing the risk of severe liver dysfunction and the benefits of preventive effects.

Key words: Latent tuberculosis infection, Isoniazid, Side effect, Liver dysfunction, Risk factor

Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Kunihiko Ito, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: ito@jata.or.jp)