

日本における潜在性結核感染症治療の状況，続報

—— イソニコチン酸ヒドラジド潜在結核感染治療に伴う重篤な肝障害 ——

結核療法研究協議会内科会

要旨：〔目的〕日本における潜在性結核感染症（LTBI）の治療として行ったイソニコチン酸ヒドラジド（INH）投与中の重篤な肝障害に関して検討する。〔方法〕療研内科会参加施設で2014～15年にINHによるLTBI治療を開始した症例のうちASTまたはALTが500 IU/l以上となった47例に対して追加調査を行った。〔結果〕INHによるLTBI治療1494例中のASTまたはALT 500 IU/l以上の肝障害は47例（3%）であったが、50～69歳で538例中33例（6%）、40歳代で203例中8例（4%）と多く、30歳代で213例中2例、と70歳以上で259例中4例と1%程度、29歳以下281例中では見られなかった。ASTまたはALT 1000 IU/l以上かつ総ビリルビン3 mg/dl以上の肝障害も50～69歳で7例（1.3%）、女性で794例中8例（1%）と多かった。総ビリルビン17 mg/dlまで上昇例が見られた。1例転院のため情報がなかったが、それ以外全員保存的治療で軽快していた。〔議論〕40～69歳のASTまたはALT 500 IU/l以上の肝障害はINH投与例の4～6%に起こっており、薬の選択において考慮すべきである。

キーワード：潜在性結核感染，イソニコチン酸ヒドラジド，肝障害

目 的

日本における潜在性結核感染症治療（LTBI）は、6カ月または9カ月のイソニコチン酸ヒドラジド（INH）もしくは4または6カ月のリファンピシン（RFP）とされており、今回、結核療法研究協議会（療研）ではその実態の調査を行った²⁾が、その際に重篤な肝障害の症例が見られた。一施設からの重篤な肝障害の報告は既報¹⁾では、重症な肝障害がまれではないことが示されているが、今回療研参加施設の重篤な肝障害症例について分析を行ったので報告する。

対象と方法

療研内科会参加施設の多施設共同研究である。研究の対象と方法は既述²⁾のとおりで、2014～15年にLTBI治療を開始した症例である。日本結核病学会治療委員会の情報収集協力のもと行った。今回は、INHによってLTBI治療を行った者を対象とした。重症肝障害として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）またはア

ラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）500 IU/l以上の肝障害を起こした者について、追加の質問票を送り検討を行った。収集した情報は、全症例の情報としては、性、年齢群、LTBI治療の原因となった背景、重症肝障害対象症例については、B型肝炎、C型肝炎、その他の背景となる肝障害の有無、ASTおよびALT、総ビリルビン（T-bil）、PT（プロトロンビン時間、%もしくはINR）、肝障害の治療、入院の有無である。2群間の比較のセルの値が2以上の場合はYatesの補正を行った χ^2 検定を行い、最小のセルの値が0～1の場合はFisherの直接確率法で計算し、p値0.05以下を有意とした。倫理審査については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、療研事務局の所属する結核研究所の倫理審査（RIT/IRB29-9）の承認を得て行った。

結 果

対象症例および有害事象の性・年齢構成をTable 1に示す。性別では、肝機能障害による薬の中止例、および、AST/ALTいずれか500 IU/l以上の重症肝障害例は、いず

れも女性に多く有意差はなかったが、AST/ALTいずれか1000 IU/l以上かつT-bil 3 mg/dl以上の重篤な肝障害は女性(1%)は男性(0.1%)より有意($p=0.03$)に多かった。年齢別では、AST/ALTいずれか500 IU/l以上の重症肝障害は30歳未満にみられず、0~29歳(0%)に比して40歳代(3.9%)、50歳代(6.5%)、60歳代(5.9%)に有意に多く、30歳代(0.9%)、70歳以上(1.5%)の頻度はその中間で0~29歳と有意差はなかった。また、AST/ALTいずれか1000 IU/l以上かつT-bil 3 mg/dl以上の肝障害は、30歳代と40歳代は0.5%、50歳代は0.9%、60歳代は1.6%にみられ、29歳以下と70歳以上ではみられなかったが、0~29歳に比して有意に多かったのは60歳代のみであった。女性での年齢別AST/ALT 1000 IU/l以上かつT-bil 3 mg/dl以上の肝障害の発生は30歳代114名中1名(0.9%)、40歳代116名中1名(0.9%)、50歳代137名中2名(1.5%)、60歳代148名中4名(2.7%)であった。

INH治療開始前の肝機能、アルコール摂取の有無については、ASTまたはALTが500以上と重篤な有害事象があった者のみに情報を収集したため(Table 2)、重篤な有害事象がなかった者との比較はできていないが、基礎疾患に肝障害としてB型肝炎HBsAg陽性は17名中0名、C型肝炎ウイルス陽性は23名中2名、AST/ALTが正常上限以上は42名中7名、T-bilが1.2 mg/dl以上は39名中2名であった。アルコール摂取は33名中21名では無、3名が週1~2回飲酒、9名が毎日飲酒と答えていた。体重当たりINH投与量は4~6 mg/kgの範囲が29名

中26名、6 mg/kg以上は1名であり、投与量が過剰なためとは判断できなかった。これらの因子が重篤な肝障害と関連しているかどうかは、重篤な肝障害をもたない者での情報がないため明確なことはわからない。性、年齢と独立して、肝炎ウイルス、アルコール毎日摂取が重篤な肝障害と関連があるかどうかを比較したが、B型肝炎、C型肝炎はいずれも数が少なく、また、アルコールについては、男女ともまたどの年齢層も重篤な肝障害を発症した者のうち2割程度でアルコール摂取が毎日みられており、肝炎ウイルス、アルコールが重篤な肝障害発生と関係があるかどうか判断は困難であった。治療開始から肝障害による中止までの期間の中央値は49日で、最小19日、最大91日であった。AST/ALT 1000 IU/l以上かつ総ビリルビン3 mg/dlの重篤な肝障害の場合も、中央値45日で、最小38日、最大85日で、より重篤な肝障害であっても肝障害までの日数には違いはなかった。また、1494例中軽度の場合も含め肝障害で薬を中止した全症例での中央値は63日でむしろ長かった。総ビリルビンはAST/ALTが500 IU/l以下の症例ではいずれも3.0 mg/dl以下であったが、5 mg/dl以上となった8例はいずれもAST/ALTが1000 IU/l以上の例であり、最大値は17 mg/dlであった。悪化時のプロトロンビン時間は11名で測定されていたが、いずれも、PT(INR) 1.15以下、プロトロンビン時間%が70%以上と正常範囲であった。肝障害による入院は44名中17名にみられており、治療は肝庇護食、グリチルリチン酸製剤、ウルソデオキシコール酸、

Table 1 Number and proportion of liver dysfunction and severe liver dysfunction

	All cases with INH	Cases that stopped INH due to liver dysfunction	AST or ALT ≥ 500 IU/l	p value	AST or ALT ≥ 1000 IU/l and T-bil ≥ 3 mg/dl	p value	Admission due to liver dysfunction	p value
Total	1494	185 (12%)	47 (3.1%)		9 (0.6%)		14 (0.9%)	
Male	700	78 (11)	18 (2.6)	ref.	1 (0.1)	ref.	4 (0.6)	ref.
Female	794	107 (13)	29 (3.7)	0.30	8 (1.0)	0.03	10 (1.3)	0.08
Age distribution								
< 15	94	1 (1)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
15-19	29	1 (3)	0 (0.0)	ref. (0-29 y.o.)	0 (0.0)	ref. (0-29 y.o.)	0 (0.0)	ref. (0-29 y.o.)
20-29	158	4 (3)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
30-39	213	17 (8)	2 (0.9)	0.19	1 (0.5)	0.43	2 (0.9)	0.19
40-49	203	39 (19)	8 (3.9)	0.001	1 (0.5)	0.42	2 (1.0)	0.18
50-59	231	48 (21)	15 (6.5)	0.000	2 (0.9)	0.20	4 (1.7)	0.04
60-69	307	57 (19)	18 (5.9)	0.000	5 (1.6)	0.04	6 (2.0)	0.02
≥ 70	259	18 (7)	4 (1.5)	0.05	0 (0.0)		0 (0.0)	
Reason of INH								
Contact of TB cases	1130	153 (14)	40 (3.5)	ref.	8 (0.7)	ref.	12 (1.1)	ref.
Immunosuppression	111	8 (7)	1 (0.9)	0.1	0 (0.0)	0.47	0 (0.0)	0.32
Immunosuppression therapy	243	19 (8)	5 (2.1)	0.33	0 (0.0)	0.21	1 (0.4)	0.3
Contact at household	355	51 (14)	15 (4.2)	ref.	3 (0.8)	ref.	5 (1.4)	ref.
Contact at workplace	329	47 (14)	13 (4.0)	0.99	3 (0.9)	0.99	2 (0.6)	0.51
Contact at hospital	139	16 (12)	2 (1.4)	0.21	0 (0.0)	0.37	0 (0.0)	0.19

TB; tuberculosis, INH; isoniazid, AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, T-bil; total bilirubin. ref: reference p value: in comparison to the reference

グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤注射，点滴などの治療であり，血液透析・持続的血液濾過透析，肝移植にまで至った例はなかった。INH中止後9日から91日の経過で，転院のためその後の情報のなかった1例を除く全員が回復していた。なお，回復したかどうかの

情報のなかった症例は，悪化時のAST/ALTは1000 IU/l以下，総ビリルビンは1 mg/dl以下であった。

その後のLTBI治療は，INH再投与2名で問題なく完了，リファンピシン（RFP）投与16名中1名白血球減少，1名肝障害（ALT 149）のため計2名が治療中止してい

Table 2 Details of cases with AST or ALT \geq 500

	AST or ALT \geq 500		AST or ALT \geq 1000 and T-bil \geq 3	
	Number or Median	(% for number) [min and max for median]	Number or Median	(% for number) [min and max for median]
Total	47		9	
Baseline AST and ALT (larger)				
Normal	35	(83%)	7	(88%)
Beyond normal but below 100	6	(14%)	1	(13%)
Beyond 100	1	(2%)	0	(0%)
Total bilirubin				
Normal < 1.2 mg/dl	37	(95%)	8	(100%)
Beyond 1.2	2	(5%)	0	(0%)
HBsAg				
Positive	0	(0%)	0	(0%)
Negative	17	(100%)	5	(100%)
Unknown	30		4	
HCV				
Positive	2		1	(17%)
Negative	21		5	(83%)
Unknown	24		3	
Dosage INH/BW				
< 4 mg/kg	2	(7%)	0	(0%)
4–6	26	(90%)	7	(100%)
> 6	1	(3%)	0	(0%)
Alcohol				
Every day	9	(27%)	4	(67%)
No	21	(64%)	2	(33%)
Less frequently	3	(9%)	0	(0%)
Maximum total bilirubin				
< 3	34	(76%)	0	
3–5	3	(7%)	1	(11%)
5–10	5	(11%)	5	(56%)
10–20	3	(7%)	3	(33%)
> 20	0	(0%)	0	(0%)
Duration from INH start to liver dysfunction (days)	49	[19–91]	45	[38–85]
Duration from INH stop to recovery (days)	28.5	[9–91]	27.5	[22–42]
Admission				
Yes	17	(39%)	7	(88%)
No	27	(61%)	1	(13%)
Treatment of liver dysfunction				
Only stopping INH	12	(26%)	0	(0%)
Intravenous and oral medicine	35	(74%)	9	(100%)
Plasma exchange/transplant	0	(0%)	0	(0%)
Treatment of LTBI after recovery				
No	28	(61%)	6	(67%)
INH again	2	(4%)	0	(0%)
RFP	16	(35%)	3	(33%)
Treatment result of INH restart				
Completion of INH restart	2	(100%)	0	(0%)
Treatment result of RFP change				
Completion of RFP	14	(88%)	2	(67%)
Stopping RFP	2	(13%)	1	(33%)

HCV; hepatitis C virus antibody, INH; isoniazid, BW; body weight, LTBI; latent tuberculosis infection, RFP; rifampicin min; minimum, max; maximum

たが、その他14名は治療終了できていた。対象症例のあった23病院中9病院でRFP投与、2病院でINH再開が行われていた。

議 論

INHの有害事象としては、肝機能障害が問題^{1)~4)}であり、米国では死亡例もあり³⁾、性差については記載がないが、中年層に多い¹⁾³⁾⁴⁾と報告されている。今回の報告では、肝障害による薬の中止割合は、男女差はみられず、年齢は40~60歳代に多くみられていたが、重篤な肝障害は女性に多く、年齢層は40~60歳代に多くみられていた。肝障害の頻度の男女差ときわめて重篤な肝障害の頻度の男女差の違いから判断すると、軽度の肝障害と重度の肝障害との間には質的な違いがあるかもしれないが、今回の観察からは質的な違い自体を把握することはできなかった。年齢については今回の報告でも既報と同様であり、AST/ALT 500以上の肝障害は40歳代で4%、50~69歳の6%みられており、50~69歳では5%という日本の既報¹⁾とほぼ同じ割合であり、投与については慎重であるべきであると考えられた。INH, RFP両剤を含みPZAを含まない肝障害は年齢による肝障害の頻度の違いに一定の報告はなく、若年者に多い⁵⁾、高齢者が多い⁶⁾と議論が分かれるが、INH単剤治療については、50~69歳に多い¹⁾、50~64歳で最も多くそれより高齢では頻度が減るとの報告⁴⁾があり、本報告でも50~69歳で重篤な肝障害は最も多く70歳以上では40~69歳に比して減少しておりINH単剤治療については70歳以上は比較的安全かもしれない。また、今回の検討でも女性により重篤な障害が起りやすいという結果になっており、LTBI治療でINHを使うかどうかの判断において考慮すべきである。本検討症例の既報²⁾、その他の報告⁸⁾のとおり、感染源の耐性などによりRFPを投与した例では、INHに比して有意に有害事象は少ない。LTBI治療自体についてその発病予防の効果に比較して積極的に行うことへの疑義¹⁾を呈する意見もある。この議論は、LTBI治療を検討した段階で、発病の危険がさほど高くない集団の場合は、LTBI治療そのものの意義が低いいため、肝障害のデメリットがメリットを超えるのではないかと、という考察に基づく。一方、接触者の中ですでに発病者が見ついているような集団あるいはIGRA陽性率がきわめて高い集団など、その後の発病の危険がそれほど低くない状況においては、発病予防に意味があると考えられ、40~69歳の年齢層においては、INHではなくRFPを第一選択とすることも考慮してよいのではないかと考えられた。ただし、40~69歳での4~6%というAST/ALT 500 IU/l以上の割合は、結核治療における場合（例としては80歳以上の報告⁹⁾より頻度が高く、これは、結核

治療の場合よりも肝機能検査の頻度が低いいため、悪化するまで見つかっていない状況を反映しており、より頻繁に肝機能検査を行っていけば、防ぐことができる可能性もあると思われた。結核治療の場合は、結核病学会の勧告¹⁰⁾では、治療開始後2カ月間はPZAを含まない場合も2週に1回以上の肝機能検査を推奨しているが、LTBI治療での現在の検査頻度はより低いものと想定される。よって、40歳未満および70歳以上の場合は、現在の肝障害に対する対応でよいが、40~69歳の場合は、RFPを使用するという選択肢と、INHを使用する場合は治療開始後3カ月までは2週間に1回以上の肝機能検査、という選択肢が望ましいかもしれない。なお、肝障害発生時期は91日までであり既報¹⁾と同じく比較的早期が多かった。WHOの推奨するLTBI治療⁷⁾には、RFP単剤およびINH+RFP 2剤投与および日本では医薬品として認められていないリファペンチンを含む治療があるが、INH+RFP 2剤治療は3~4カ月の治療が必要であり、治療期間の短縮による重篤な有害事象の予防は困難である可能性が高い。

INHによる肝障害については遺伝子変異が指摘されている¹¹⁾が、本検討ではレトロスペクティブな検討で調べられていない。

本報告では死亡例はなく、転院した1例を除いていずれも保存的治療で軽快していた。しかしながら、米国においては肝障害に伴う死亡例の報告²⁾があり、日本の報告でも肝不全への専門的医療機関への転院例の報告がある¹⁾が、その頻度については、頻度の少なさから考えると、今回のような調査は妥当ではなく、医薬品医療機器法に基づく副作用・感染症・不具合報告制度による情報の収集が必要であろう。

本報告の限界を述べる。本報告は、特に対象症例の背景情報がきわめて限られており、重篤な肝障害の要因を探ることはできていない。また、プロスペクティブではなくレトロスペクティブな検討であるという限界はあるが、執筆者の単一施設ではなく、選択バイアスの危険は低いと考えられる。

結 論

女性および40~69歳の年齢層では、INH潜在性結核感染症治療による重篤な肝機能障害の頻度が高い。重篤な肝障害の頻度の高い群では、RFPによる代替、もしくは治療開始後3カ月は2週間ごとの肝機能検査が望ましい。

本研究に参加した病院は既報²⁾と同じである。本研究は、AMED、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、結核の診断及び治療の強化等に関する革新的な手法の開発に関する研究（研究開発担当者

御手洗聡, 分担研究者 永井英明) のもとで行われた。

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) 伊藤邦彦: 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. 結核. 2016; 91: 607-616.
- 2) 結核療法研究協議会内科会: 日本における潜在性結核感染症治療の状況. 結核. 2018; 93: 447-457.
- 3) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Severe isoniazid-associated liver injuries among persons being treated for latent tuberculosis infection—United States, 2004–2008. MMWR. 2010 Mar 5; 59 (8): 224–9.
- 4) The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. American Review of Respiratory Diseases. 1975; 111: 573–577.
- 5) 安田和雅, 佐藤篤彦, 千田金吾, 他: 結核化学療法中に発生した肝機能障害例の検討. 結核. 1990; 65: 407–413.
- 6) 長山直弘, 益田公彦, 馬場基男, 他: INH, RFPを含む結核化学療法における薬剤性肝炎出現率の経年上昇. 結核. 2003; 78: 339–346.
- 7) Guidelines on the management of latent tuberculosis infection WHO. WHO/HTM/TB/ 2015.01 ISBN 978 92 4 154890 8 Geneva 2015.
- 8) Ziakas PD, Mylonakis E: 4 Months of Rifampin Compared with 9 Months of Isoniazid for the Management of Latent Tuberculosis Infection: A Meta-analysis and Cost-Effectiveness Study That Focuses on Compliance and Liver Toxicity. Clinical Infectious Diseases. 2009; 49: 1883–1889.
- 9) 結核療法研究協議会内科会: 80歳以上の結核標準治療の検討. 結核. 2017; 92: 485-491.
- 10) 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.
- 11) Azuma J, Ohno M, Kubota R, et al.: Pharmacogenetics-based tuberculosis therapy research group. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: A randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. Eur J Clin Pharmacol. 2013; 69: 1091–1101.

Original Article

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF TREATMENT OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN JAPAN, SEVERE LIVER DYSFUNCTION DURING ISONIAZID TREATMENT

Internal Medicine Group of Ryoken

Abstract [Objective] Multi central retrospective analysis was done for the treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) in Japan. Severe liver dysfunction during Isoniazid treatment of LTBI was analyzed.

[Target] Those who started isoniazid (INH) in 2014 and 2015 in the hospital belonging to Internal Medical Group of Ryoken was analyzed.

[Result] The frequency of severe liver dysfunction with AST or ALT more than 500 IU/L was observed among 6% of persons aged 50–69 years old, among 4% of those aged 40–49 years old, and around 1% of those older than 70 years and those 30–39 years old, and no persons among younger than 30 years old. The frequency of severer liver dysfunction

with AST or ALT more than 1000 IU/L and total bilirubin more than 3 mg/dl was observed among 1.3% of persons aged 50–69 and more among females (1%) than males (0.1%). All cases recovered with conservative treatment although the maximum of total bilirubin was 17 mg/dl.

Key words: Latent tuberculosis infection, Isoniazid, Severe liver dysfunction

Correspondence to: Takashi Yoshiyama, Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8522 Japan.
(E-mail: yoshiyama1962@yahoo.co.jp)