

潜在結核感染症治療中に発生した肝機能障害

中園 智昭 手塚 直子 田川 齊之 高柳喜代子
杉田 博宣 高瀬 昭 山口 智道 島尾 忠男

要旨：〔目的〕平成19年より潜在結核感染症に対する公費負担制度が改正され、年齢制限が廃止された。30歳以上のINHによる肝機能障害の発生が懸念され、29歳までとの差を検討し、対応策を考察する。〔対象〕平成19年8月から20年12月までに当所で潜在結核感染症として治療をした29歳以下99名、30歳以上229名である。〔方法〕治療開始前、開始約1カ月半後、その後終了時までほぼ1カ月ごとにASTとALTを検査し、どちらかが100 IU/L以上になった場合を肝機能障害とした。〔結果〕①肝機能障害出現の頻度：29歳以下7/99名（7.1%）、30歳以上42/229名（18.3%）。カイ二乗検定 $P < 0.01$ 有意差有り。②肝機能障害発生後の対応：同量で服薬継続、減量または減感作をし治療終了35/49名（71%）。中止しXPで経過観察9/49名。自己中止2/49名、不明3/49名であった。〔考察・結語〕30歳以上で肝機能障害発生の頻度が有意に高く、平成21年2月から治療開始2週間後とその後ほぼ毎月肝機能を測定し重症に至らないよう早期発見に努めている。

キーワード：潜在結核感染症, INH, 肝機能障害

はじめに

平成19年より潜在結核感染症に対する公費負担制度が改正され、29歳までの年齢制限が廃止された。35歳以上のイソニコチン酸ヒドラジド（以下INH）服用は肝機能障害を引き起こしやすく、時には死亡に至る症例も報告されている¹⁾。30歳以上で潜在結核感染症治療による肝機能障害がより高頻度に出現するのかどうか確認することと、AST (GOT) またはALT (GPT) が1,000 (IU/L) を超える症例を3例認めたので注意を喚起する目的で報告する。

対象と方法

平成19年8月から20年12月までに当所で潜在結核感染症として治療をした445名中、転院20名、初回受診のみで自己中止9名、中学生以下で肝機能を調べていない者47名、リファンピシン (RFP) で治療した者41名、合計117名を除く、29歳以下99名（男性61, 女性38名）、30歳以上229名（男性142, 女性87名）、合計328名である。

これらの対象者に対し治療開始前、開始約1カ月半後、その後終了時までほぼ1カ月ごとにAST, ALTおよび γ GTを測定し、ASTまたはALTが100 IU/L以上になった場合を肝機能障害ありとし、後ろ向きに検討した。なお受診間隔が一定でないために肝機能障害出現までの期間は検査で異常が発見された時までの日数とした。有意差の検定にはカイ二乗検定を用い、 $P < 0.01$ を有意差有りとした。

結 果

対象の328例の内訳は、男性203例（62%）、女性125例（38%）で、全体の年代別分布をFig. 1に示す。29歳以下が99例、30歳以上が229例である。紹介元は328例中315例（96%）が保健所からであった。診断の根拠は感染源の排菌状況とその接触の度合いを勘案して実施されたQFT検査の結果に基づいており、不明4例を除き陽性が246例（76%）、疑陽性が78例（24%）であった。

年代別肝機能障害の出現頻度をTable 1に示す。全体では49例（15%）が肝機能障害を呈し、異常なし277例（84

%), 不明2例(1%)であった。29歳以下群では7/99例, 7.1%, 30歳以上群では42/229例, 18.3%が肝機能障害を呈し, 両群間のカイ二乗検定で $P < 0.01$ で有意に30歳以上群で高頻度に肝機能障害を認めた。肝機能障害発現までの日数をTable 2に示す。59日以内に13/49例(26.5%), 89日以内に40/49例(81.6%)が異常を発現している。なお, ASTまたはALTが1,000 IU/L以上に上昇した3名はいずれも30歳以上であり, 治療開始後40~49日に発現していた。障害を引き起こした可能性のある要因をFig. 2に, 年代・危険因子別の関係をTable 3に示す。飲酒は29歳以下が1/99例(1.0%), 30歳以上が9/229例(3.9%)であったがカイ二乗検定で有意差を認めず, また飲酒歴は適切に聴取しがたく因果関係は不詳である。特別誘因がないと思える33/49例(67%)に障害が出現しており, 予測困難であることが示唆されている。肝機能障害発現後の対応をTable 4に示す。同量で服薬継続, 中止後減感作にて再開, 減量し継続した例が35例あり, 71.4%は肝機能障害が出現したにもかかわらず治療を完了している。

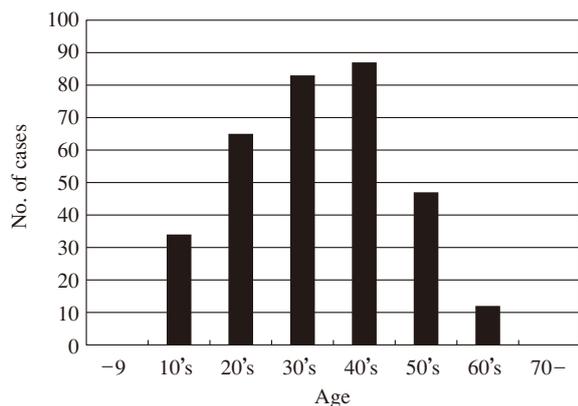


Fig. 1 Distribution of age

Table 1 Frequency of liver function damage by age

	No. of cases	Liver function damage	%
Younger than 29yrs of age	99	7	7.1
Older than 30yrs of age	229	42	18.3
10's male	30	0	0.0
10's female	4	0	0.0
20's male	31	2	6.5
20's female	34	5	14.7
30's male	52	8	15.4
30's female	31	4	12.9
40's male	52	13	25.0
40's female	35	6	17.1
50's male	30	6	20.0
50's female	17	3	17.6
60's male	8	1	12.5
60's female	4	1	25.0

考 察

薬剤性肝障害の頻度は定義により異なる。1990年に行われた国際会議では血清トランスアミナーゼあるいは間接ビリルビン正常上限値の2倍以上を肝障害とすると合意されているが, 各施設が独自の定義に基づいて報告している。和田ら²⁾の複十字病院からの報告ではASTまたはALTが正常上限値の5倍以上となるか, または吐き気, 嘔吐, 食欲不振, 全身倦怠感, 腹痛などの症状があり, かつASTまたはALTが正常上限値の3倍以上となったものとしている。またASTまたはALTが上昇しないで, ビリルビンが前値の2倍以上に上昇した場合, 治療開始時肝機能障害がある例については治療開始後AST, ALTまたはビリルビン値が治療開始前の値より上昇し, かつ自覚症状のある例と定義し, 1991年から2004年12月までに入院治療開始した2,620例中205例(7.8%)に薬

Table 2 The days until development of liver function damage

Shortest days	41 days	
Longest days	168 days	
Average	79 days	
Days until development	No. of cases	%
40-49 days	9	18.4
50-59	4	8.2
60-69	7	14.3
70-79	13	26.5
80-89	7	14.3
90-99	0	0.0
100-109	2	4.1
110-119	0	0.0
120-129	3	6.1
130-139	0	0.0
140-149	1	2.0
150-159	0	0.0
160-169	3	6.1

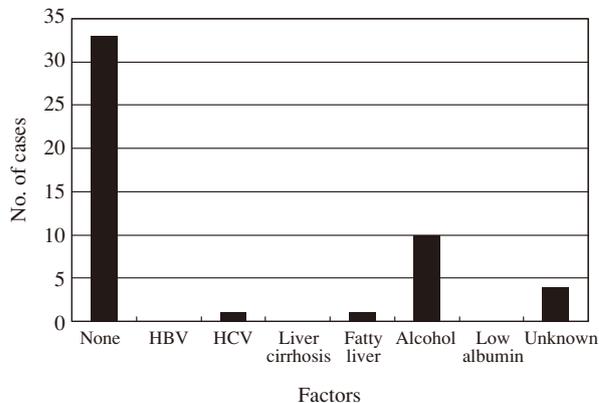


Fig. 2 Risk factors induced liver dysfunction

HBV: Hepatitis B Virus (+)

HCV: Hepatitis C Virus (+)

Table 3 Relation between age and risk factors

Age	10's	20's	30's	40's	50's	60's	Total
No. of pts.	34	65 (100%)	83 (100%)	87 (100%)	47 (100%)	12 (100%)	328
Risk factors							
None	0	6 (9.2)	10 (12.0)	11 (12.6)	5 (10.6)	1 (8.3)	33
HBV (+)	0	0	0	0	0	0	0
HCV (+)	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1
Liver cirrhosis	0	0	0	0	0	0	0
Fatty liver	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1
Alcohol	0	1 (1.5)	1 (1.2)	6 (6.9)	2 (4.3)	0	10
Low albuminemia	0	0	0	0	0	0	0
Unknown	0	0	1 (1.2)	2 (2.3)	0	1 (8.3)	4
Total	0	7 (10.7)	12 (14.4)	19 (21.8)	9 (19.1)	2 (16.6)	49

Table 4 How to take care of liver function damage

	No. of cases	%
Kept with same dosage and completed	7	14.3
Desensitization and then completed	22	44.9
Dosage reduced and completed	6	12.2
Followed with chest X-ray after failure of desensitization	2	4.1
Followed with chest X-ray after discontinuation	7	14.3
Self discontinuation	2	4.1
Unknown	3	6.1
Total	49	100

剤性肝障害が発生し、死亡は1例(0.04%)であったと報告している。また危険因子としてHCV陽性、末梢リンパ球数の低下を挙げている。日本結核病学会治療委員会³⁾では1997年に初期強化短期化学療法施行例の中で主治医が肝機能障害が出現したと判定した患者数は646例中166例25.7%で(治療を中止した時のGOT値は62~927 IU/L, GPT値は57~1,663 U/L), また化学療法中止が8.6%, 死亡者はなかったと報告しているが, 2007年の抗結核薬による重症肝障害アンケート調査結果から⁴⁾では血清ASTまたはALTが1,000 IU/L以上, 総ビリルビン値が2 mg/dlとなった発生頻度は0.1~0.5%, 死亡は0.002~0.01%と推定している。また発生を予測する危険因子は指摘できず, 定期検査を行って早期に異常を発見すること, 特に発症が集中する当初の2カ月間は有用性が高いと指摘している。上記の肝障害の報告は多剤を用いた化学療法中の出現であり, INH単剤での肝機能障害出現とは様相を異にするとと思われる。

1964年Berte⁵⁾らが後ろ向きの検討をし, INHの内服に耐えられなかった1,724例中黄疸を伴う肝炎は2例のみでINH内服の安全性を報告した。1965年にATSは肝機能障害が発生しても回復することと安価であることなどから年齢に関係なく, ツ反応陽性者全員にINHの予防内服を勧めた⁶⁾。1969年にScharerらが病院の職員の接触者検診を行い, ツ反応陽性者90名のうちGOTまたはGPT

の異常を11名(12.2%)が呈し, 症状がないにもかかわらず肝生検で肝細胞壊死を呈した症例があると報告したが, 症例が少なかったために顧みられなかった⁷⁾。1971年Ad hoc Committee⁸⁾が, 1955年以降US Public Health Serviceが行ったINHによる予防的治療の成績をまとめ, 肝臓病の発生の頻度は1,000例中0~10例で少ないことを指摘し, 予防的治療の対象者は, ①家族内接触者, 濃厚接触者, ②年齢にかかわらず最近のツ反応陽転者, ③不活動結核者, ④胸部X線写真上線維化を伴う不活動結核者, ⑤ツ反応陽性で糖尿病, 網内皮系疾患, 塵肺罹患者, 胃切除者や免疫抑制剤使用者, ⑥20歳以下の若年者, ⑦その他のツ反応陽性者などが適切であると報告している。同年にGaribaldiらがCapitol Hill職員2,321名にINHを予防的に投与し, 肝炎を19名に認め, そのうち黄疸が13名, 死亡者が2名発生したことを翌年報告し注意を喚起した⁹⁾。1974年にはATS¹⁰⁾がステートメントを発し, 20歳未満の肝機能障害は稀であること, 対象者は上記の報告とほぼ同じでGOTが正常上限の3倍以内で肝機能障害を示唆する症状や所見がなければ服薬の継続が可能で必ずしも定期的なGOTの検査はいらないこと, また特別な注意をdiphenylhydantoin服用者, 毎日の飲酒者, 慢性肝臓病罹患者, 妊婦にはらうことを指摘している。

当所では中学生以下には肝機能をチェックしておらず高校生以上のデータであるが, 30歳以上と未満の肝機能

障害の発生頻度に有意差を認めている。服薬開始後肝機能障害発生までの期間は59日までに26.5%, 89日までに81.6%を占めている。GOTまたはGPTが1,000 IU/Lを超えた3例の肝機能障害発現の時期は40~49日後であり注意を要する。幸いなことにこれらの患者は入院安静のみで回復しており死亡につながっていない。治療開始前と1カ月半後、その後1カ月ごとに肝機能を検査していたが、治療開始2週間後も検査することに変更し、より早期に異常を発見できるよう努め、異常を認めた場合には電話で直ちに服薬を中止するよう伝えている。飲酒との関係は適切な情報を得がたく関連性の検討は困難であったが、治療継続不可能例に飲酒常習者が含まれていた。

飲酒、肝疾患の既往の他に予測危険因子としてINH acetylator phenotypeの報告がある。Mitchellら¹¹⁾によればINHそのものには肝毒性がなくアセチル化した代謝産物が肝障害を引き起こすことを動物実験で証明し、rapid acetylatorのほうがslow acetylatorより多く代謝されるために肝障害が起こりやすいと推察している。これに対しGurumurthyら¹²⁾は南インドでINHで治療された患者のacetylator phenotypeと肝毒性との関連は認められず、rapid acetylatorでは肝毒性のあるmonoacetylhydrazineが毒性のないdiacetylhydrazineに早く代謝されるためであろうと述べている。またGronhagenら¹³⁾はINHとRFPとの治療でGOTまたはGPT>150 units/literを呈した群のうち73%がslow acetylatorであったと報告している。rapidとslow acetylatorと肝障害との関係については定説がなく予測危険因子として用いることは困難と思われる。定期的に肝機能をチェックし早期に異常を見つけ、重症になる前に迅速に対応することが肝要である。

結 語

30歳以上の潜在結核感染症に対するINHの服用は29歳以下に比較し肝機能障害の出現頻度が高く、また重症になる傾向を認め、定期的に肝機能を検査し、迅速に対応する必要がある。

文 献

1) Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ: Isoniazid-related

hepatitis, a USPHS cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 117: 991-1001.

- 2) 和田雅子: 標準治療における肝障害. *結核.* 2005; 80: 607-611.
- 3) 日本結核病学会治療委員会報告: 医療基準改訂後の肺結核初回標準療法, 特にPZAを含む初期強化短期化学療法の実施状況と副作用の出現頻度に関するアンケート調査成績. *結核.* 1997; 72: 639-642.
- 4) 重藤えり子, 日本結核病学会治療委員会: 抗結核薬による肝障害—アンケート調査結果から. *結核.* 2007; 82: 467-473.
- 5) Berte SJ, Dimase JD, Christianson DF: Isoniazid para-aminosalicylic acid and Streptomycin tolerance in 1744 patients: an analysis of reactions to single drugs and drug groups plus data on multiple reactions, type and time of reactions and desensitization. *Am Rev Respir Dis.* 1964; 90: 598-606.
- 6) American Thoracic Society: Chemoprophylaxis for the prevention of tuberculosis; A statement by an ad-hoc committee. *Am Rev Respir Dis.* 1965; 96: 558-60.
- 7) Scherer L, Smith JP: Serum transaminase elevations and other hepatic abnormality in patients receiving isoniazid. *Ann Inter Med.* 1969; 71: 1113-20.
- 8) American Thoracic Society: Report of the Ad hoc Committee on Isoniazid and Liver Disease, Center for Disease Control, Department of Health, Education, and Welfare, March 17-18, 1971: Isoniazid and Liver Disease. *Am Rev Respir Dis.* 1971; 104: 454-59.
- 9) Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et al.: Isoniazid associated hepatitis: report of an outbreak. *Am Rev Respir Dis.* 1972; 106: 357-65.
- 10) American Thoracic Society: Preventive therapy of tuberculosis infection. *Am Rev Respir Dis.* 1974; 110: 371.
- 11) Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al.: Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology and probable pathogenesis. *Ann Inter Med.* 1976; 84: 181-92.
- 12) Gurumurthy P, Krishnamurthy MS, Nazareth O, et al.: Lack of Relationship between Hepatic Toxicity and Acetylator Phenotype in Three Thousand South Indian Patients during Treatment with Isoniazid for Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1984; 129: 58-61.
- 13) Gronhagen-Risca C, Hellstrom P-E, Froseth B: Predisposing factors in hepatitis induced by isoniazid-rifampicin treatment of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 118: 461-466.

Original Article

LIVER DYSFUNCTION DURING TREATMENT OF
LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

Tomoaki NAKAZONO, Naoko TEZUKA, Hitoshi TAGAWA, Kiyoko TAKAYANAGI,
Hironobu SUGITA, Akira TAKASE, Tomomichi YAMAGUCHI, and Tadao SHIMAO

Abstract [Purpose] The indications for treatment for latent tuberculosis infection were revised in 2007 to reflect that any subject with a higher risk of tuberculosis regardless of age should be treated. We worried about the incidence of liver dysfunction due to isoniazid (INH) in patients older than 30 yrs. of age. We evaluated the frequency of liver dysfunction due to INH according to age and discussed the possibility of its prevention.

[Methods] We reviewed the clinical records of 99 patients younger than 29 yrs. and 229 patients older than 30 yrs. who were treated for latent tuberculosis infection from August 2007 to December 2008 at our clinic. The liver function tests (AST and ALT) were performed before the treatment, one and a half months after the start of the treatment, and almost every month during the treatment. We defined liver dysfunction as an AST and/or ALT greater than 100 IU/L.

[Results] Seven out of the 99 younger patients (7.1%) and 42 out of the 229 (18.3%) older patients developed liver dysfunction. The difference between the two age groups was statistically significant according to the chi-square test ($p < 0.01$). After the occurrence of liver dysfunction, 35 out of 49 patients (71%) completed the treatment by maintaining the

same or a decreased dose of INH, while the medication was discontinued in 9 patients who were then followed up by chest X-ray examination. Two of these 49 patients discontinued the medication by themselves.

[Conclusions] The frequency of liver damage due to INH was higher in persons older than 30 yrs. In this group, 3 persons developed severe liver damage with ALT and/or AST higher than 1,000 IU/L. Early detection is required to avoid serious damage. Thus, we decided to perform liver function tests more often, i.e., at 2 weeks after the onset of treatment and every month thereafter.

Key words: Latent tuberculosis infection, INH, Liver dysfunction

First Dispensary, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Tomoaki Nakazono, First Dispensary, Japan Anti-Tuberculosis Association, 1-3-12, Misakicho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0061 Japan.
(E-mail: tomoaki@fa2.so-net.ne.jp)