

抗結核薬の副作用発生と危険因子に関する 後ろ向きコホート研究

¹山本 吉章 ²長谷川洋一 ³小川 賢二

要旨：〔目的〕 国立病院機構東名古屋病院で抗結核薬を服用開始した患者861例を対象とし、副作用発生率とその危険因子を調査した。〔方法〕 単変量解析で危険因子を抽出し、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を用いて調整ハザード比（HR）を求めた。〔結果〕 247例（28.7%）の患者に副作用が認められ、肝機能障害12.9%、薬疹6.7%、消化器障害4.1%、その他5.0%であった。肝機能障害の発生の危険因子はHCV抗体陽性〔HR 2.86；95%信頼区間（95%CI）1.59-5.15〕、抗結核薬服用前の肝機能異常〔HR 2.06；95%CI 1.25-3.39〕およびイソニアジド投与量（mg/kg）〔HR 1.36；95%CI 1.18-1.56〕であった。薬疹の危険因子は膠原病の合併〔HR 6.06；95%CI 2.81-13.1〕と示された。消化器障害の危険因子は年齢〔HR 1.03；95%CI 1.01-1.06〕とBody Mass Index〔HR 0.80；95%CI 0.71-0.91〕であった。〔結論〕 本研究は抗結核薬の副作用発生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：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

日本の結核治療は、1996年よりイソニアジド（INH）、リファンピシン（RFP）およびストレプトマイシン（SM）またはエタンブトール（EB）の3剤にピラジナミド（PZA）を2カ月間加える6カ月間の短期化学療法が標準治療として採用されている¹⁾。一方、結核患者の入院期間は喀痰の細菌学的な退院基準の変更などを背景に年々短縮傾向になっている²⁾が、治療の失敗が耐性菌の獲得につながり、難治化することが大きな問題でもある。

抗結核薬による多剤併用療法は、一般的に副作用の発生頻度が高く、服用にあたっては十分な注意が必要であることから、入院期間の短縮とともに退院後の治療継続が重要であり、同時に副作用の発生時期の把握が必要となっている。また、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³⁾⁴⁾、危険因子の検索や副作用の発生時期を把握することがきわめて重要である。

これまでに報告された抗結核薬多剤併用療法による肝

機能障害発生に関与する危険因子は、海外では年齢⁴⁾⁵⁾、肝炎の既往⁴⁾、HIV感染⁶⁾、HCV抗体陽性⁶⁾、抗結核薬服用前の肝機能異常⁷⁾、および遺伝子多型、飲酒、低栄養、広範囲に及ぶ肺結核⁸⁾など様々な報告がなされている。しかしながら、日本人の場合、海外と比較すると感染症患者の割合、人種構成、経済環境等が異なるため、必ずしもこれらの危険因子があてはまるとは限らない。

このような中、日本では、和田ら⁹⁾¹⁰⁾が肝機能障害の危険因子を単変量解析で調査し、年齢、血清アルブミン値、HCV抗体陽性、胃切除の既往歴、PZA、INH投与量、末梢リンパ球数などが危険因子であると述べている。また、国立病院機構東名古屋病院（以下、当院）の高齢結核患者229名を対象とした副作用調査によると、副作用で治療を中断した患者は77名（うち、肝機能障害36名）であり、肝機能障害以外の副作用が約半数を占めた¹¹⁾。したがって、抗結核薬多剤併用療法の副作用を確認するうえで薬疹や消化器障害などの発生頻度や危険因子の把握も重要である。しかしながら、現在、肝機能障害以外の副作用に関しては報告が少ない。海外ではYeeら⁵⁾の

¹国立病院機構東名古屋病院臨床研究部/薬剤科（現：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター薬剤科）²名城大学薬学部薬学教育開発センター実務実習部門、³国立病院機構東名古屋病院臨床研究部/呼吸器科

連絡先：山本吉章，国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター薬剤科，〒420-8688 静岡県静岡市葵区漆山886
(E-mail: yamamotoy@szec.hosp.go.jp)
(Received 17 Oct. 2010/Accepted 1 Feb. 2011)

消化器障害と薬疹, 国内では関谷ら¹²⁾の薬疹の検討がある。さらに, 抗結核薬による多剤併用療法は少なくとも6カ月以上の治療期間を要するため, 治療日数と副作用発生を関連づけた解析が必要であるものの, 日本人を対象とした検討は十分とは言い難い。

そこで, 当院で抗結核薬が服薬開始となった861名の副作用発生状況を調査し, 薬剤疫学のコホート研究の手法により服薬日数を生存時間にしたCox比例ハザードモデルを用いた危険因子の解析を行った。

方 法

(1) 対象患者と研究デザイン

2004年4月から2007年3月までに結核の治療目的で当院に入院した患者を対象とした。治療中に非定型抗酸菌症, 薬剤耐性結核が判明し治療方針が変更された68例を除外し, 861例を対象とした後ろ向きコホート分析を行った。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うえで実施した。また, 患者のプライバシー保護についても十分配慮し, 患者氏名などの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

調査項目としては, 対象患者の年齢, 性別, 身長, 体重, 服用薬剤, ならびに糖尿病, 自己免疫疾患, 心血管・脳血管障害など合併症の有無, HCV抗体等感染症の有無, 臨床検査値, 胃切除の既往歴, 喫煙・飲酒の嗜好, 副作用発生状況をカルテより調査した。なお, 観察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) 抗結核薬の投与量

抗結核薬の一日投与量は, INH 5 mg/kg (最大300 mg/body), RFP 10 mg/kg (最大600 mg/body), EB 15 mg/kg (最大750 mg/body) にPZA 25 mg/kg (最大1500 mg/body) を2カ月間投与するものを標準とした。ただし, 当院では通常, 80歳以上の高齢者, HCV抗体陽性, 肝機能障害を有する患者は, INH, RFP, EBをそれぞれ200 mg, 300 mg, 500 mg/bodyに減量し, PZAの併用を控える場合を含めた。また, 糖尿病性網膜症など眼疾患を合併している患者は, EB使用を避けSM, レボフロキサシンなどで代用する場合を含めた。以下, INH, RFP, EBにPZAを加えた治療をHREZ療法, INH, RFP, EBによる治療をHRE療法と称す。

(4) 副作用の発生の判断基準

Naranjo有害事象因果関係判定スケール¹³⁾が5点以上であった事象名を「副作用」と定義した。そして, 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・中断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。

(5) 統計解析および判定方法

副作用発生群と非発生群の比較を単変量解析で行った。名義変数の比較は χ^2 検定またはフィッシャーの直接確率計算法, 連続変数の表記は平均±標準偏差を示し, Kolmogorov-Smirnov検定でデータの正規性を調査した後, Mann-WhitneyのU検定または対応のないt検定を用い危険因子の検索を行った。

多変量解析は, 目的変数として副作用の発生を, 説明変数として年齢および単変量解析において $P < 0.1$ の危険因子を強制投入法で組み込んだCox比例ハザードモデルを用いた。

なお, 多変量解析に組み込む前に説明変数同士の交互作用を検討した。連続変数はPearsonまたはSpearmanの相関係数を用い, 相関係数の絶対値が0.6以上の因子はどちらか一方をモデルから削除した。解析はSPSS 16.0J for Windowsを用い, $P < 0.05$ を有意と判定した。

結 果

(1) 対象患者と副作用の発生状況

対象患者861名の患者背景と薬物治療をTable 1に示す。対象患者の平均年齢は 63.1 ± 18.6 歳で, 65歳以上の高齢者が460名と全体の53.4%を占めた。なお, HB抗体陽性患者は13名, HIV抗体陽性患者は2名と例数が少なかったため, 危険因子の検索には含めなかった。また, アルコール・喫煙の習慣がある患者はそれぞれ327名, 440名であったが, 両者とも約100名の欠損値を生じたため, 危険因子の検索には用いなかった。対象患者の平均観察期間は86.3日で, 中央値は72日であった。治療期間中に発生した副作用をTable 2に示す。調査期間中, 副作用により抗結核薬が中止・中断となった患者は247名であった。肝機能障害により抗結核薬を中断した患者は247名中111名(44.9%)で, うち副作用重篤度分類グレード2の患者が92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薬疹などの副作用を合併し, 抗結核薬が中止となった。薬疹により服薬中断となった患者は58名で, その治療のため, ステロイド剤および抗アレルギー剤が処方されていた。また, 消化器障害により抗結核薬が中止になった患者は35名で, その大半は補液, 経腸栄養剤, 消化器用剤などによる治療を受けていた。

抗結核薬服薬開始から副作用発生までの累積発生数をFig.に示す。肝機能障害発生の中央値(範囲)は14(2~125)日, 薬疹は24(1~108)日, 消化器障害は15(1~89)日であった。一方, 副作用が発生しなかった患者の平均在院日数は85日であったのに対し, 肝機能障害を

生じた患者の在院日数は132.9日、薬疹は130.4日、消化器障害は125.1日と副作用の発生により入院期間が大幅に延長された。

(2) 副作用の発生と危険因子の検索

肝機能障害発生群と非発生群の患者背景の比較をTable 3に示す。単変量解析の結果、年齢、血清アルブミン値、BMI、HCV抗体陽性、抗結核薬服用前の肝機能異常、INH・RFP投与量およびPZA併用のP値が0.1未満を示した。なお、抗結核薬服用前に肝機能異常を示した患者78名のうち、飲酒習慣があった患者は44名(51.4%, $p=0.024$)で抗結核薬服用前の肝機能異常と飲酒習慣の関連性が示唆された。INHの投与量とBMIおよびINHとRFP投与量は、それぞれ強い相関($r=0.67, 0.89$)が認められた

Table 1 Baseline characteristics of the patients

Characteristic	Mean \pm SD or number of patients
Total number of patients	861
Male/Female	621/240
Age (years)	63.1 \pm 18.6
\geq 65 years	460
Body mass index (kg/m ²)	19.3 \pm 3.2
Serum albumin (mg/dl)	3.4 \pm 0.7
Serum creatinine (mg/dl)	0.71 \pm 0.24
Renal dysfunction at admission ¹	13
AST (U/L)	28.6 \pm 19.7
ALT (U/L)	23.4 \pm 19.1
Hepatocellular damage at admission ²	95
Non-Japanese	25
Homeless	38
Diabetes mellitus	176
History of gastrectomy	42
HCV positive	41
HBV positive	13
HIV infection	2
Cardiac disease	70
Cerebrovascular disease	67
Cancer	52
Collagen vascular disease	24
Antituberculous drugs (Dose, mg/kg)	
Isoniazid	861 (5.9 \pm 1.2)
Rifampicin	858 (8.7 \pm 1.8)
Ethambutol	830 (14.6 \pm 3.1)
Pyrazinamide	541 (22.8 \pm 3.9)
Concomitant drugs	
Antiplatelet agents	84
H ₂ blockers	89
Proton pump inhibitors	33
Digoxin	26
Antipsychotics	16
Immunosuppressants	34
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	28

¹Men: Serum creatinine $>$ 1.5 mg/dl, Women: Serum creatinine $>$ 1.2 mg/dl. ²Serum aspartate aminotransferase (AST) $>$ 50 U/L or alanine aminotransferase (ALT) $>$ 50 U/L.

ため、BMIとRFP投与量は多変量解析の説明変数として同時に使用しなかった。Tableには示してないが、肝機能障害発生群のPZA平均投与量は24.7 mg/kgに対し非発生群は22.6 mg/kgであった。和田⁹⁾の報告で副作用の危険因子とされていた胃切除の既往については統計学的に有意な差は認められなかった。また、薬疹の発生に関しては年齢、血清アルブミン値および脳血管障害と膠原病の合併のP値が0.1未満を示した (Table 4)。

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年齢、BMI、血清アルブミン値、心血管障害・脳血管障害の合併、INH・RFP投与量およびPZA併用がP値0.1未満を示した。また、消化器障害を発生した患者の平均年齢は76.1歳と高いため、PZAの併用率が低く、これが有意差を認めた要因と考えられた。このため、PZAの併用は多変量解析には組み込まなかった。

(3) Cox比例ハザードモデルによる危険因子の解析

①肝機能障害の危険因子

年齢に加え、単変量解析の結果からP値が0.1未満であった因子として血清アルブミン値、HCV抗体陽性、抗結核薬服用前の肝機能異常、INHの投与量、PZAの併用を説明変数にしたCox比例ハザードモデルの解析結果をTable 6Aに示す。多変量解析の結果、年齢、血清アルブミン値およびPZAの併用は、肝機能障害発生に寄与する

Table 2 Adverse effects of antituberculous therapy

Events	Number of patients (%)
Total number of patients	247
Hepatic dysfunction	111 (44.9)
Grade 1	3
Grade 2	92
Grade 3	16
Skin rash	58 (23.5)
Gastrointestinal dysfunction	35 (14.2)
Drug fever	14 (5.7)
Hematological effect	12 (4.9)
Leukopenia	4
Thrombocytopenia	4
Pancytopenia	3
Neutropenia	1
Visual disturbance	4 (1.6)
Others	13 (5.3)
Nephropathy	6
Arthralgia	2
Edema	2
Hearing impairment	1
Drug-induced pneumonia	2

Hepatic dysfunction was graded from 1 to 3 according to the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare criteria: Grade 1, AST or ALT $<$ 100 U/L and \geq 50 U/L; Grade 2, AST or ALT $<$ 500 U/L but more than 100 U/L; and Grade 3, AST or ALT \geq 500 U/L

危険因子として有意差は認められなかった。HCV抗体陽性、抗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 (HR) とその95%信頼区間 (CI: confidence interval) は、それぞれ2.86 [95% CI 1.59–5.15], 2.06 [1.25–3.39], 1.36 [1.18–1.56] と示された。これら3要因間において明らかな相関は認めず、それぞれ独立した危険因子であった。

②薬疹の危険因子

説明変数として年齢、血清アルブミン値、脳血管障害および膠原病の合併を組み込んだCox比例ハザードモデ

ルの解析結果をTable 6Bに示す。この中で膠原病の合併がHR 6.06 [95%CI: 2.81–13.05] と有意な危険因子であった。

③消化器障害の危険因子

年齢に血清アルブミン値、BMI、脳血管障害および心臓血管障害の合併を説明変数に組み込んだ解析結果をTable 6Cに示す。血清アルブミン値および心・脳血管障害の合併は副作用発生に關与する危険因子として有意差は認められなかった。年齢とBMIの消化器障害発生に与えるHRは、それぞれ1.03 [1.01–1.06], 0.80 [0.71–0.91]

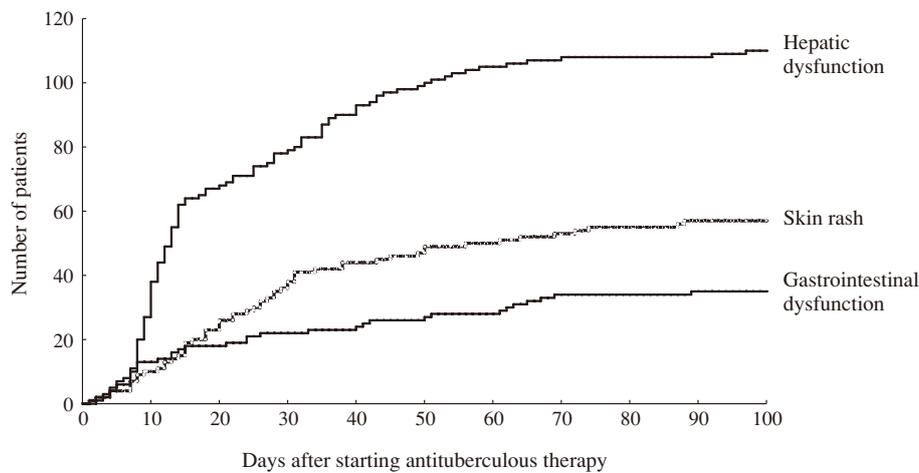


Fig. Timing of onset and number of patients with major adverse effects from the start until the suspension of antituberculous therapy

The median total observation period was 72 days (average of 86.3 days). Hepatic dysfunction [median 14 days, (range 2–125)], skin rash [24 days, (1–108)], gastrointestinal dysfunction [15 days, (range 1–89)] were observed after initiation of antituberculous therapy.

Table 3 Risk factors for hepatic dysfunction

	No hepatic dysfunction N=750	Hepatic dysfunction N=111	p value
	Mean ± SD or number of patients (%)	Mean ± SD or number of patients (%)	
Male/Female	534/216	87/24	0.115
Age	62.5 ± 19.2	67.0 ± 13.1	0.018*
Body mass index	19.4 ± 3.2	18.4 ± 3.3	0.002
Serum albumin	3.5 ± 0.7	3.2 ± 0.8	0.001*
Serum creatinine	0.71 ± 0.25	0.68 ± 0.21	0.56
Complications			
Hepatocellular damage at admission	72 (9.6)	23 (20.7)	<0.001*
Diabetes mellitus	148 (19.7)	28 (25.2)	0.181
History of gastrectomy	38 (5.1)	4 (3.6)	0.504
HCV positive	27 (3.6)	14 (12.6)	<0.001*
Cardiac disease	76 (10.1)	9 (8.1)	0.641
Cerebrovascular disease	57 (7.6)	8 (7.2)	0.884
Cancer	42 (5.6)	20 (18.0)	0.159
Collagen vascular disease	23 (3.1)	1 (0.9)	0.349
Isoniazid (Dose, mg/kg)	5.8 ± 1.2	6.4 ± 1.3	<0.001*
Rifampicin (Dose, mg/kg)	8.6 ± 1.8	9.2 ± 1.9	0.002
Treatment with pyrazinamide	480 (64.0)	61 (55.0)	0.066*

*Included in multivariate analysis

と示され、有意な危険因子であった。この2要因間において明らかな相関は認めず、それぞれ独立した危険因子であった。

考 察

当院で抗結核薬を服薬した患者861名のコホートデータをを用い、副作用発生状況を調査したところ、肝機能障害が111名と副作用全体の44.9%を占め、薬疹23.5%、消

化器障害14.2%であった。これらの患者は抗結核薬の服薬中断を余儀なくされ、副作用の治療、減感作療法による再投与や治療薬変更により入院日数は大幅に延長された。また、肝機能障害・薬疹・消化器障害を生じた患者の平均在院日数は130日前後であり、副作用重篤度は同等と考えられた。これらの副作用が発生することによる医療コストの増大、耐性菌の獲得を抑制するためには、危険因子の把握は重要である。

Table 4 Risk factors for skin rash

	No rash N=803	Rash N=58	p value
	Mean±SD or number of patients (%)	Mean±SD or number of patients (%)	
Male/Female	577/226	44/14	0.511
Age	62.7±18.8	68.3±14.5	0.026*
Body mass index	19.3±3.2	19.0±3.0	0.454
Serum albumin	3.4±0.7	3.2±0.8	0.034*
Serum creatinine	0.71±0.25	0.68±0.18	0.458
Complications			
Hepatocellular damage at admission	87 (10.8)	8 (13.8)	0.487
Diabetes mellitus	168 (20.9)	8 (13.8)	0.194
History of gastrectomy	40 (5.0)	2 (3.4)	0.601
HCV positive	38 (4.7)	3 (5.2)	0.879
Cardiac disease	77 (9.6)	8 (13.8)	0.3
Cerebrovascular disease	57 (7.1)	8 (13.8)	0.062*
Cancer	50 (6.2)	2 (3.4)	0.57
Collagen vascular diseases	16 (2.0)	8 (13.8)	<0.001*
Isoniazid (Dose, mg/kg)	5.9±1.2	6.1±1.0	0.251
Rifampicin (Dose, mg/kg)	8.7±1.8	9.0±1.5	0.25
Treatment with pyrazinamide	502 (62.5)	39 (67.2)	0.472

*Included in multivariate analysis

Table 5 Risk factors for gastrointestinal dysfunction

	No GI dysfunction N=826	GI dysfunction N=35	p value
	Mean±SD or number of patients (%)	Mean±SD or number of patients (%)	
Male/Female	600/226	21/14	0.102
Age	62.5±18.6	76.1±13.1	<0.001*
Body mass index	19.4±3.2	16.9±2.7	<0.001*
Serum albumin	3.4±0.7	3.0±0.7	0.001*
Serum creatinine	0.71±0.24	0.70±0.27	0.836
Complications			
Hepatocellular damage at admission	93 (11.3)	2 (5.7)	0.415
Diabetes mellitus	172 (20.8)	4 (11.4)	0.205
History of gastrectomy	41 (5.0)	1 (2.9)	1
HCV positive	41 (5.0)	0	—
Cardiac disease	76 (9.2)	9 (25.7)	0.001*
Cerebrovascular disease	59 (7.1)	6 (17.1)	0.028*
Cancer	51 (6.2)	1 (2.9)	0.717
Collagen vascular disease	23 (2.8)	1 (2.9)	0.981
Isoniazid (Dose, mg/kg)	5.9±1.2	6.6±1.3	0.004
Rifampicin (Dose, mg/kg)	8.7±1.8	9.4±2.1	0.062
Treatment with pyrazinamide	530 (64.2)	11 (31.4)	<0.001

*Included in multivariate analysis GI: gastrointestinal

Table 6A Cox proportional hazards analysis of risk factors for hepatic dysfunction

	Regression coefficient	Adjusted HR	95% CI	p value
Age (increase per year)	0.01	1.01	1.00–1.02	0.196
Serum albumin (increase per mg/dl)	–0.24	0.78	0.58–1.06	0.110
Hepatocellular damage at admission	0.72	2.06	1.25–3.39	0.005
HCV positive	1.05	2.86	1.59–5.15	<0.001
Isoniazid (increase per mg/kg)	0.31	1.36	1.18–1.56	<0.001
Treatment with pyrazinamide	0.11	1.12	0.71–1.76	0.634

*HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Table 6B Cox proportional hazards analysis of risk factors for skin rash

	Regression coefficient	Adjusted HR	95% CI	p value
Age (increase per year)	0.01	1.01	0.99–1.03	0.17
Serum albumin (increase per mg/dl)	–0.27	0.76	0.52–1.12	0.17
Cerebrovascular disease	0.69	1.99	0.91–4.36	0.09
Collagen vascular disease	1.80	6.06	2.81–13.05	<0.001

Table 6C Cox proportional hazards analysis of risk factors for gastrointestinal dysfunction

	Regression coefficient	Adjusted HR	95% CI	p value
Age (increase per year)	0.03	1.03	1.01–1.06	0.018
Body mass index (increase per kg/m ²)	–0.22	0.80	0.71–0.91	<0.001
Serum albumin (increase per mg/dl)	–0.23	0.79	0.46–1.36	0.40
Cardiac disease	0.75	2.12	0.95–4.72	0.066
Cerebrovascular disease	0.49	1.64	0.66–4.04	0.283

これまでに抗結核薬の肝機能障害発生に関与する危険因子については様々な報告がある^{4)–11)}。国内報告によると和田⁹⁾は726名の患者を対象とし、年齢、血清アルブミン値、HCV抗体陽性、胃切除の既往歴、PZA、INH投与量が危険因子であると述べている。今回、861名の結核患者を対象としたわれわれの解析結果では、胃切除の既往歴で有意差はなく、抗結核薬服用前の肝機能異常に有意差が認められた。さらにこの結果を基に、服薬日数を考慮した多変量解析で検討したところ、HCV抗体陽性、抗結核薬服用前の肝機能異常、INHの投与量が有意な危険因子であった。

海外では、Ungoら⁶⁾は肝機能障害の発生リスクはHCV抗体陽性で5倍、Schabergら⁴⁾はB型、アルコール性肝炎の患者を含めて3.4倍と報告している。本解析結果によるとHCV抗体陽性で肝機能障害の発生リスクは2.9倍と示され、海外報告と同様の結果を示した。HCV抗体陽性患者の肝機能障害は抗結核薬服用1～8週に生じており、臨床検査値を慎重に確認しながら治療してゆく必要があると考えられた。

肝機能障害発生に関する抗結核薬服用前の肝機能異常は、HRが2.06と示されたことから有意な危険因子と考えられた。また、抗結核薬服用前の肝機能異常と飲酒習

慣については関連性が示唆されるが、後ろ向き研究の特色上、対象症例すべての厳密なアルコール換算量までを特定できず、全体で124名の欠損データを生じたため、飲酒習慣と肝機能障害の因果関係を明確にはできなかった。Pandeら⁸⁾によると大酒家の肝機能障害発生のオッズ比は4.8倍と報告されていることから、今後詳細な検討が必要と考えられた。

単変量解析の結果から、INHおよびRFP投与量は肝機能障害発生の有意な危険因子であることが示された。RFPは薬物代謝酵素を誘導しINHの代謝物を増加させ、肝毒性のリスクを高めるとされている¹⁴⁾。したがって、肝機能障害発生はRFPよりINHの関与が高いと考え、説明変数に選択したところ、投与量が1 mg/kg増加するごとに発生リスクは1.4倍高まることが示された。INHの代謝は主にN-acetyltransferase (以下、NAT-2) が関与し、この代謝酵素のslow-typeはrapid-typeに比べ肝機能障害の発生リスクが高いことが示されている¹⁵⁾。INH投与量に対し、NAT-2の表現型が肝機能障害発生にどの程度関与しているかは、遺伝子多型の調査を含め今後の研究課題と考える。一方、単変量解析で年齢とBMIで有意差が認められていることから、高齢、低体重の患者に対してはINHの投与量を慎重に検討する必要があると考えら

れた。

PZAの併用は肝機能障害発生の危険因子ではなかった。和田⁹⁾の報告によると、HREとHREZ療法の肝機能障害発生頻度はそれぞれ23.4, 21.3%で有意差は認められなかった。今回の検討において、肝機能障害を起こした患者のPZA平均投与量は24.7 mg/kg、副作用を生じなかった患者の投与量は22.6 mg/kgであり、PZAは併用よりむしろ投与量に依存するのではないかと考えられた。

多変量解析により、薬疹の危険因子として考えられる膠原病の合併のHRは6.06と示された。関谷ら¹²⁾によると単変量解析の結果、HREZ療法では65歳以上、HRE療法ではHCV抗体陽性患者が薬疹の危険因子と報告しているが、膠原病の合併に関して言及していない。一方、Yeeら⁵⁾はアジア系およびHIV合併のHRはそれぞれ2.8, 5.1で有意な危険因子と報告しているが、われわれの対象患者861名のうち836名(97%)が日本人であり、HIV感染者もわずか2名と観察集団が大きく異なる。Roujeauら¹⁶⁾によると重症薬疹の危険因子として全身性エリテマトーデスなど膠原病の合併をあげ、さらに膠原病患者のサイトカインの異常が薬疹に関与していると述べている。今回の結果を踏まえると抗結核薬による薬疹は重症薬疹と同様で、膠原病の合併によりその発生リスクは高まると考える。

抗結核薬の副作用は肝機能障害と薬疹で半数以上(68.4%)を占めるが、続いて頻度が高いのが消化器障害(14.2%)であった。消化器障害の危険因子に関する検討は少ないが、肝機能障害や薬疹と同様に在院日数を大きく延長させるため、その解析は重要である。

また、消化器障害発生に関しては、多変量解析の結果、年齢1歳ごとのHRは1.03, 10歳上昇で1.3倍と示された。Yeeら⁵⁾は35歳未満の患者に対する60歳以上の患者のHRは6.4倍と報告しており、このことは人種に関係なく、加齢は消化器障害の危険因子と考えられる。

心・脳血管障害の合併は単変量解析の段階でそれぞれ有意差が認められた。一般的にこれらの合併症は加齢により発生しやすいが、活動量や基礎代謝に影響する因子と考え、心・脳血管障害の合併を多変量解析に組み込み調整HRを算出した。

一方、BMIの消化器障害発生に与えるHRは0.8, 偏回帰係数は-0.22と示され、痩せ型の患者ほどその発生リスクが高いことが示唆された。単変量解析にてBMIおよびINH投与量は肝機能障害と同様に有意差が認められた。平塚¹⁷⁾は、抗結核薬服用直後に消化器症状を呈したNAT-2 slow-typeの一例をあげており、INHの過量投与も消化器障害発生に関与している可能性が考えられる。しかしながら、INH投与量とBMIを同時にステップワイズ法で組み込んだ場合、INH投与量が除去される点と高齢

者を対象としたわれわれの検討¹¹⁾でBMIが独立した危険因子であった点を考慮し、861名の観察集団ではBMIが影響因子と考え、説明変数に採用した。NAT-2が消化器障害の発生にどの程度関与しているかは明らかでないが、今後の検討課題と考える。

高齢者は、一般に生理機能の低下から食事摂取量が減退するが、結核に罹患すると食欲不振や体重減少を伴う場合がある。抗結核薬による治療を開始するうえでこうした患者背景を把握するとともに高齢者に対しては食事摂取量を注意深く観察する必要があると考える。

血清アルブミン値は、単変量解析でいずれの副作用でも有意差が認められたが、多変量解析では有意な危険因子でなかった。アルブミン値は一般に時間の経過とともに変動する値であり、低栄養状態の患者は全身状態の悪化、死亡などの転帰をたどり、抗結核薬の治療を脱落する頻度も高い。したがって、服薬日数を考慮した今回の検討において抗結核薬開始時のアルブミン値は副作用発生の独立した危険因子には成りえないと考える。

本研究は単一施設のみの検討であり、施設バイアスが問題となる¹⁸⁾。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結核患者の臨床像を重ねあわせても、大きな差はなく⁹⁾、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が異なる可能性があった。しかし、対象患者は10名の医師により治療を受けているものの、それぞれの副作用についての判定基準が異なる傾向は認められなかった。

抗結核薬は通常の抗菌剤と異なり長期間の服薬を基本とする。単変量解析の結果から、副作用は単独の危険因子により生じるものとは考えにくい。副作用発生の危険因子を薬剤疫学的手法によって解析することは医薬品の適正使用に関するエビデンスを構築するうえで重要な意味をもつと考える。本研究は国内で最大規模の結核患者のコホートデータを用い、抗結核薬服薬開始から副作用発生までの時間を生存日数と考えた多変量解析にて調整HRを算出した結果、肝機能障害、薬疹、消化器障害それぞれに独立した危険因子が存在することが判明し、その発生リスクが明らかとなった。すなわち、これら副作用の発生時期および頻度を把握することは抗結核薬による副作用の回避、ひいては服薬継続率の上昇につながるものとする。

文 献

- 1) 厚生労働省：結核医療の基準，厚生労働省告示第238号，別紙3，2004.
- 2) 三上礼子，豊田恵美子，石塚直樹，他：結核病棟退院

- 基準の変更が入院期間に及ぼす影響. 結核. 2005 ; 80 : 631-636.
- 3) 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.
 - 4) 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.
 - 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) 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.
 - 7) Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J, et al.: The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004 ; 12 : 1499-1505.
 - 8) Pande JN, Singh SP, Khilnani GC, et al.: Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax*. 1996 ; 51 : 132-136.
 - 9) 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用性に関する研究. 結核. 2000 ; 75 : 665-673.
 - 10) 和田雅子: 標準治療における肝障害. 結核. 2005 ; 80 : 607-611.
 - 11) 山本吉章, 林 誠, 宮川慶子, 他: 高齢者を対象とした抗結核薬の副作用発生に関与する危険因子の検討. 結核. 2008 ; 83 : 457-463.
 - 12) 関谷律子, 西村富啓, 三上二郎, 他: 抗結核薬投与患者における皮疹発現に関する研究. 医療薬学. 2009 ; 35 : 534-541.
 - 13) Naranjo CA, Busto U, Selles EM, et al.: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981 ; 30 : 239-245.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) Roujeau JC: Immune Mechanisms in Drug Allergy. *Allergology International*. 2006 ; 55 : 27-33.
 - 17) 平塚真弘: 薬剤反応性に影響を及ぼす遺伝子多型の簡易迅速検出法の開発とその臨床応用. *YAKUGAKU ZASSHI*. 2002 ; 122 : 451-463.
 - 18) Sacket DL: Bias in analytic research. *J Chron Dis*. 1979 ; 32 : 51-63.

Original Article

RETROSPECTIVE COHORT STUDY OF RISK FACTORS FOR ADVERSE EFFECTS OF ANTITUBERCULOUS THERAPY

¹Yoshiaki YAMAMOTO, ²Yoichi HASEGAWA, and ¹Kenji OGAWA

Abstract [Purpose] This study was designed to identify clinical risk factors for adverse effects of antituberculous therapy and their frequency.

[Methods] A retrospective study of cohorts was undertaken from April 2004 to March 2007. We analyzed the clinical records of 861 patients with tuberculosis treated at Higashi Nagoya Hospital. The factors that were associated with adverse effects in univariate analysis ($P < 0.1$) were then subjected to multivariate Cox regression analysis for calculation of the hazard ratios (HRs) and their 95% confidence intervals (95% CIs).

[Results] Suspension of antituberculous therapy was necessary because of adverse effects in 247 patients (28.7%). The chief adverse effects leading to discontinuation of treatment were liver dysfunction (12.9%), skin rash (6.7%), and gastrointestinal dysfunction (4.1%), while other effects accounted for less than 5.0% of discontinuations. Risk factors for liver dysfunction according to Cox proportional hazards analysis were HCV infection (HR 2.86 ; 95% CI 1.59 to 5.15 ; $p < 0.001$) ; hepatocellular damage at admission (HR 2.06 ; 95% CI 1.25 to 3.39 ; $p = 0.005$) and high-dose isoniazid (increase per mg/kg: HR 1.36 ; 95% CI 1.18 to 1.56 ; $p < 0.001$). Collagen disease was a risk factor for skin rash (HR 6.06 ; 95% CI 2.81 to 13.05 ; $p < 0.001$). Risk factors for gastrointestinal

dysfunction were a high body mass index (increase per kg/m²: HR 0.80 ; 95% CI 0.71 to 0.91 ; $p < 0.001$) and advanced age (increase per year: HR 1.03 ; 95% CI 1.01 to 1.06 ; $p = 0.018$).

[Conclusion] Adverse effects may lead to substantial additional medical costs because of the need for more medications and tests, as well as a longer hospital stay. Identification of the risk factors for adverse effects of antituberculous therapy should help to minimize such events in tuberculosis patients.

Key words: Tuberculosis, Antituberculosis drugs, Adverse effects, Multivariate analysis, Retrospective cohort study

¹Department of Clinical Research and Pharmacy, National Hospital Organization Higashi Nagoya Hospital, ²Pharmacy Practice, Research Center for Pharmaceutical Education, Faculty of Pharmacy, Meijo University

Correspondence to : Yoshiaki Yamamoto, Department of Pharmacy, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, 886, Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka-shi, Shizuoka 420-8688 Japan.
(E-mail: yamamotoy@szec.hosp.go.jp)