

肺外病変を伴う肺結核に対してイソニアジドを使用し、酪酐感が出現した慢性腎不全の1例

¹齊木 雅史 ¹本多 隆行 ¹曾我美佑介 ¹深澤 一裕
¹宮下 義啓 ²佐野 和美

要旨：症例は5年前より糖尿病性腎症で血液透析中の55歳男性。3年前より不明熱を認めていた。精査にて臨床的に肺結核と結核性リンパ節炎が疑われ、診断的治療としてINH, RFPおよびEBが開始された。治療開始後は速やかに解熱傾向となり、抗結核薬は有効と考えられたが、内服開始3日目より酪酐感が出現した。頭部CT検査や髄液検査では明らかな異常を認めず、抗結核薬による副作用が疑われたため、抗結核薬を中止した。内服中止により症状は改善したが、INHの再投与により酪酐感が出現した。INH再投与時の血中トラフ濃度測定を行ったところ、INHとAcINHは健常人のピーク濃度に近い値で蓄積しており、本症例でのピーク値はさらに高値であったと推測された。既報ではINHにおける酪酐感の報告は少なく、本症例ではINHが高濃度に蓄積されたため酪酐感を呈したと考えられた。

キーワード：イソニアジド、酪酐感、肺結核、慢性腎不全

緒 言

2011年に発生した本邦の新規登録結核患者は2万人を超え、そのうち約13%が糖尿病を合併している¹⁾。糖尿病患者では結核発病の相対危険度が5倍程度と高く、結核発病のハイリスク集団であることが示されている²⁾。本邦においては糖尿病が透析導入の最も多い原因であり、糖尿病合併結核患者では腎機能低下を認めることが多々ある。慢性腎不全患者では細胞性免疫能が低下しており結核の発症頻度が高くなっているが、血液透析患者では結核性リンパ節炎などの肺外結核が多いとされ、確定診断は困難なことがある³⁾⁴⁾。

イソニアジド (INH) は主に肝臓で代謝されることから、腎機能障害を有する患者においてINHは健常人と同じ用量でよいとされる⁵⁾。しかし、INHの代謝については個体差・人種差があるとされ、腎機能低下時の減量が必要とする報告もある⁶⁾⁷⁾。今回われわれはINHの投与により酪酐感を呈した慢性腎不全の症例を経験した。INHによって酪酐感をきたした報告はまれであり、副作用出

現直後および再投与時にINHの血中濃度を測定し検討したので報告する。

症 例

症 例：55歳，男性。

初診時主訴：発熱，全身倦怠感。

既往歴：虫垂炎（幼少期），2型糖尿病，慢性腎不全（2006年血液透析導入），高血圧症，脂質異常症。

生活歴：喫煙歴10本/日（2年間），飲酒歴なし。

アレルギー歴：メバロチン，ジビリダモール。

現病歴：2009年7月，前医で不明熱の精査をされたが，確定診断には至らなかった。3年間症状は持続し，2012年2月に再び不明熱と体重減少の精査目的に前医に入院した。胸部造影CT検査で左上肺野にわずかな散布性陰影と縦隔リンパ節腫脹を認めた。またクオンティフェロン検査陽性であり，肺結核と結核性リンパ節炎が疑われたため精査加療目的に当院紹介となった。

初診時身体所見：血圧140/60 mmHg，脈拍100/分，体温37.8度，表在リンパ節は触知せず，胸部聴診所見を含

¹山梨県立中央病院呼吸器内科，²明治薬科大学薬学部体内動態学教室

連絡先：齊木雅史，山梨県立中央病院呼吸器内科，〒400-8506 山梨県甲府市富士見1-1-1

(E-mail: m-saiki1202@ych.pref.yamanashi.jp)

(Received 5 Feb. 2013/Accepted 11 Jul. 2013)

め明らかな異常所見は認めなかった。

初診時画像所見 (Fig. 1)：胸部X線では明らかな異常所見は認めず、胸腹部造影CT検査では左肺上葉S³c末梢に集簇する小結節影を認めた。また、縦隔には内部に低濃度域を含む軽度腫大したリンパ節を複数認め、脾臓にも多発する低濃度結節を認めた。

受診後経過：肺野病変は気管支内視鏡検査では確定診断に至らないと予想された。また血液透析患者であるため外科的生検は手術リスクが高いと判断した。画像所見からは肺結核と結核性リンパ節炎が否定できなかったため、診断的治療として標準療法〔INH 300 mg/日、リファンピシン (RFP) 450 mg/日、エタンブトール (EB) 500 mg/透析日〕とピリドキシシン 30 mg/日で治療開始した。治療開始後は速やかに解熱傾向となり抗結核薬は有効であると判断したが、第3病日から酪酊感・嘔気が出現し入院となった。

入院時身体所見：血圧 160/90 mmHg, 脈拍 104/分, 整,

体温 36.6 度。意識レベルは Japan Coma Scale I-3 と軽度意識障害を認めたものの、明らかな神経学的異常・麻痺は認めなかった。その他身体所見も胸部聴診を含め異常所見は認めなかった。

入院時検査成績 (Table)：血液検査では腎機能低下および軽度の炎症所見を認めた。また、頭部CT検査および髄液検査では異常所見は認めなかった。喀痰・血液・髄液抗酸菌検査は塗抹・培養は陰性であった。

入院後経過 (Fig. 2)：酪酊感および意識障害の原因として抗結核薬の副作用を疑い、抗結核薬を休薬して経過観察したところ症状は速やかに改善した。被疑薬検索のため症状が消失した第9病日より抗結核薬をRFP, EBと1剤ずつ順に再開したが、これらの再投与では症状の再燃を認めなかった。RFP, EBに加えて第21病日よりINH 100 mgから追加し、第23病日より200 mg, 第25病日より300 mgと漸増したところ第28病日から症状が再燃したため、酪酊感はINHの副作用と診断して同日より

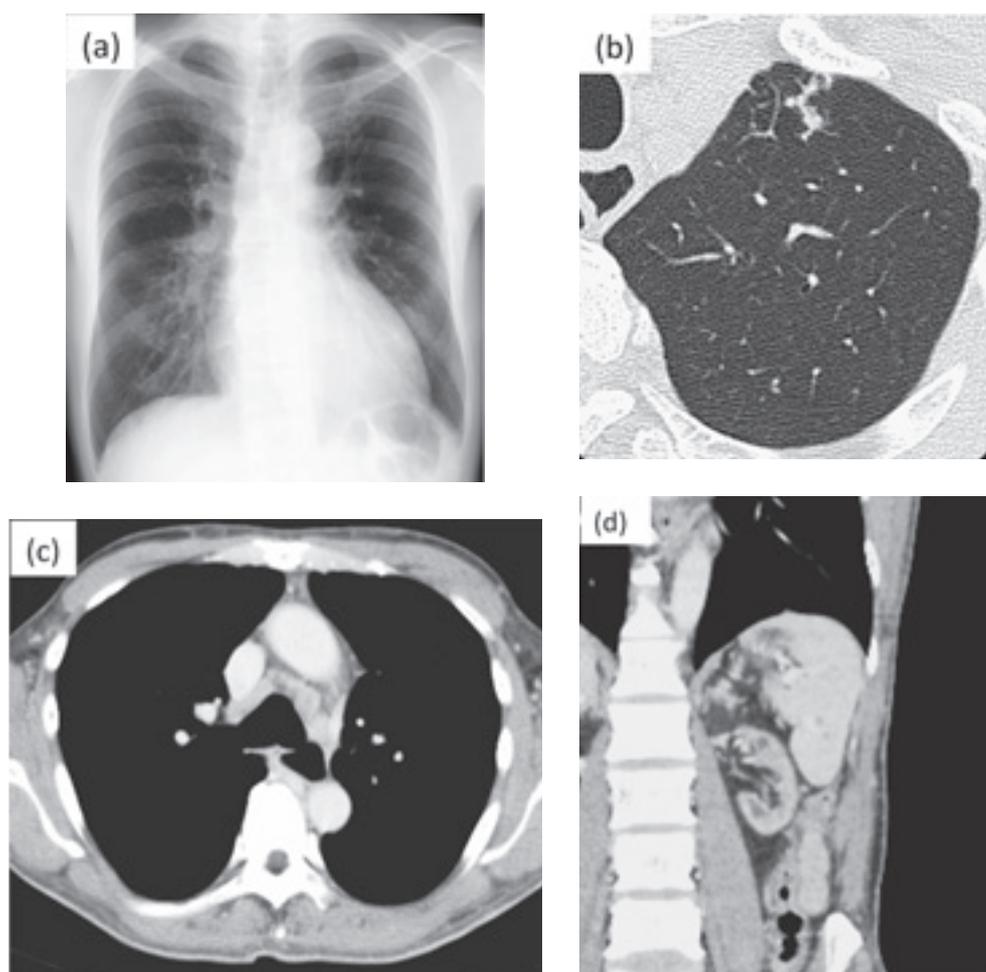


Fig. 1 (a) Chest X-ray at admission is normal. (b) Chest computed tomography (CT) at admission shows multiple small nodules in the left upper lobe, and (c) mediastinal lymphadenopathies. (d) A coronal view of the abdominal CT at admission shows multiple low-density areas in the spleen.

Table Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Sputum (acid fast bacilli)	
WBC	6100 / μ l	TP	6.7 g/dl	Smear (-), Culture (-)	
Bas	0.6 %	Alb	3.4 g/dl	Spinal fluid	
Eos	2.6 %	T-Bil	0.41 mg/dl	Mononuclear cell 5/ μ l	
Seg	69.3 %	BUN	42.8 mg/dl	Segmented leukocyte 0/ μ l	
Lym	20.3 %	UA	6.1 mg/dl	Acid fast bacilli smear (-)	
Mon	7.2 %	Cre	9.25 mg/dl	Acid fast bacilli culture (-)	
RBC	394 \times 10 ⁴ / μ l	CK	51 IU/l	Blood (acid fast bacilli)	
Hb	11.5 g/dl	AST	9 IU/l	Culture (-)	
Ht	34.6 %	ALT	< 2 IU/l		
Plt	27.2 \times 10 ⁴ / μ l	LDH	124 IU/l		
Serology		ALP	412 IU/l		
CRP	6.385 mg/dl	γ -GTP	23 IU/l		
sIL-2R	1820 U/ml	Na	135.6 mEq/l		
		K	4.9 mEq/l		
		Cl	99.2 mEq/l		
		Glu	232 mg/dl		

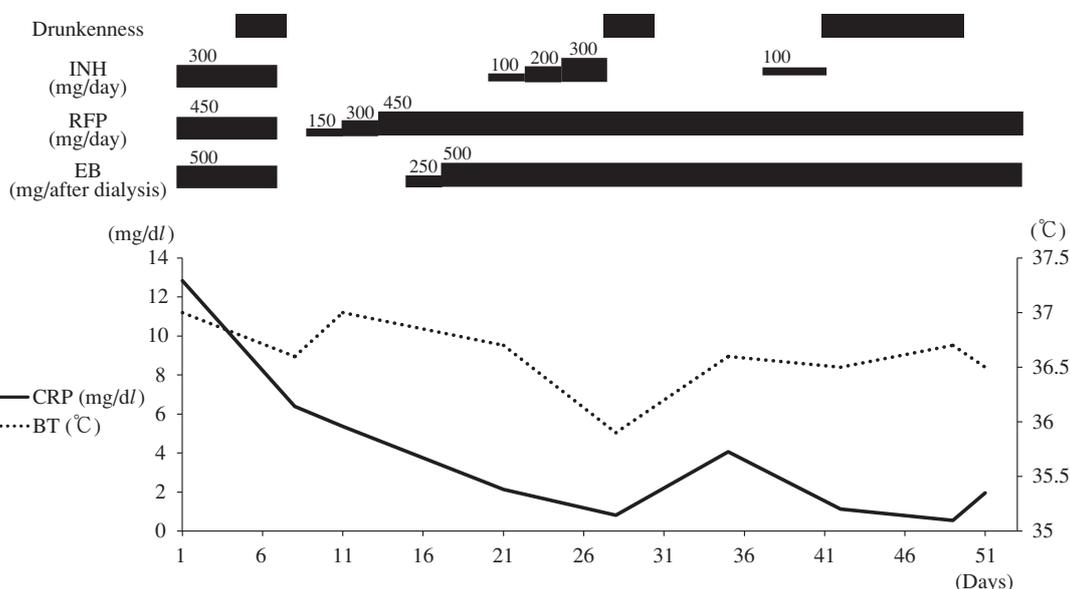


Fig. 2 Clinical course of patient after the hospitalization
 Abbreviations INH: isoniazid RFP: rifampicin EB: ethambutol

INHを中止とした。INH中止後から再投与までの間、週3回の血液透析前に血清を保存し、INHおよびINHの主な代謝産物であるacetyl isoniazid (AcINH)の血中濃度測定を行った。再現性確認のためにINHの再投与を第37病日から100 mg/日で開始した (Fig. 3)。INHは透析後投与のため、透析前のINH濃度はトラフ値と考えられる。今回測定した血中濃度は1.0 μ g/ml程度で、これは健康人のピーク値に近い値であり、本症例でのピーク値はさらに高値と予測された。さらに、INH休薬後もトラフ値は投与中と同程度で推移し、INH 100 mg/日の投与でも酩酊感が強いいためINHを含む治療は断念した。

経過：INHを除いたRFP, EB, サイクロセリン, レボフロキサシンの4剤で治療を継続する方針とした。そ

の後は大きな副作用を認めず経過した。治療開始4カ月後に治療効果評価目的に胸腹部造影CT検査を再撮影したが、肺野病変および縦隔リンパ節腫大は改善した (Fig. 4)。また脾臓の多発低濃度結節も消失した。

考 察

INHの主な代謝経路は2つに分かれる。INH代謝の50~90%は肝臓でN-acetyltransferase 2 (NAT2)によりアセチル化されてAcINHとなり、さらにamidaseにより加水分解されてacetyl hydrazine (AcHz)となる。再びNAT2によりアセチル化されてdiacetyl hydrazineとなり最終的に尿中へ排泄される。もう一方は副経路でありINHがamidaseにより直接加水分解されhydrazine (Hz)を生成

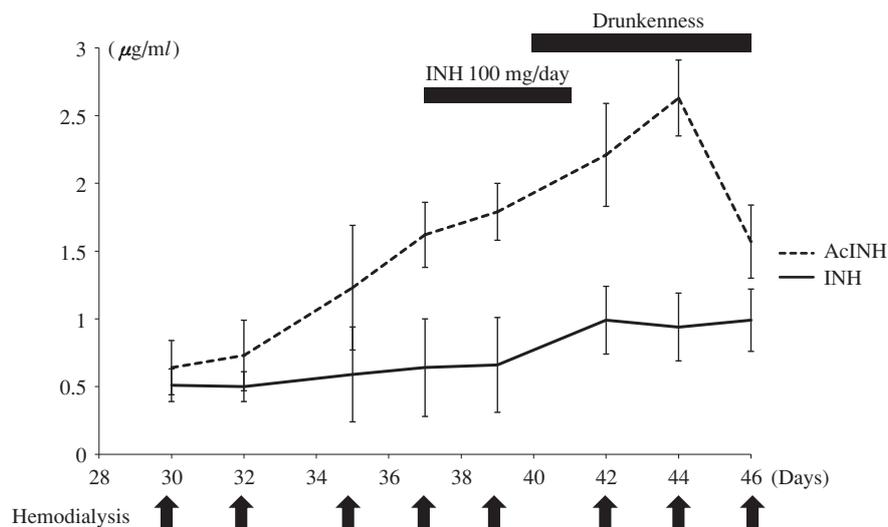


Fig. 3 Blood trough concentration of INH and AcINH

Abbreviations INH: isoniazid AcINH: acetyl isoniazid

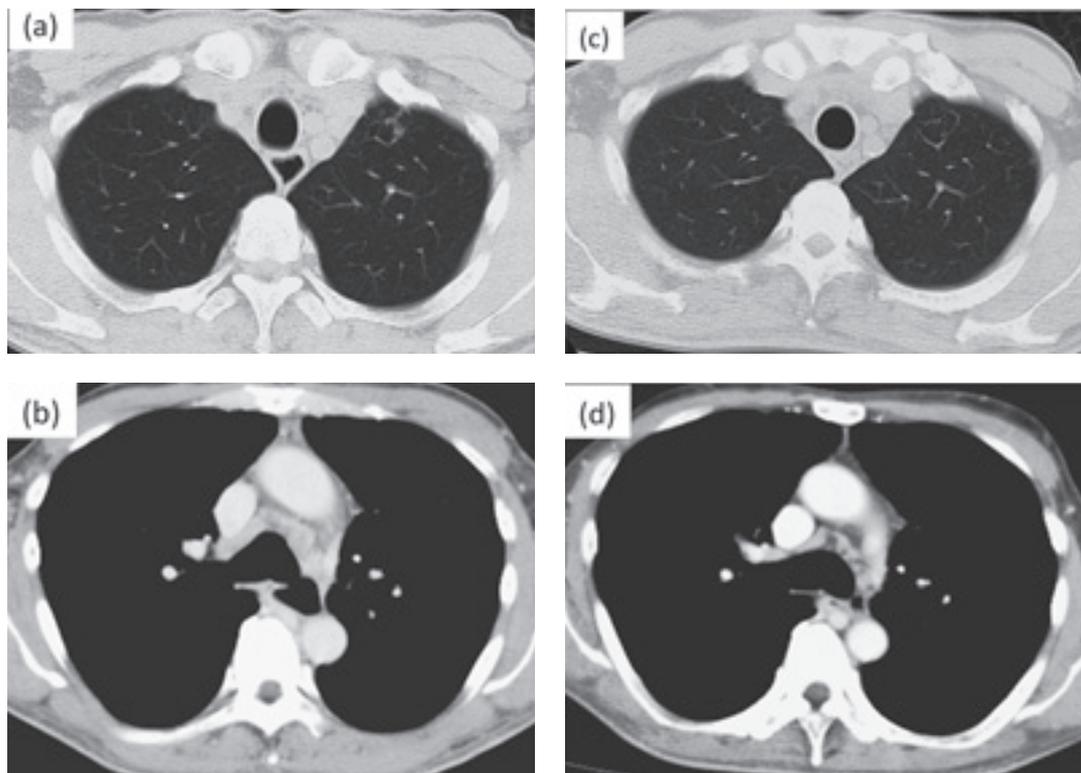


Fig. 4 (a) Chest CT of the lung window at admission and (b) mediastinal window. (c) Follow up chest CT taken 4 months after the initiation of the antituberculosis therapy shows improvement of multiple small nodules and (d) mediastinal lymphadenopathies.

する。2つの代謝産物であるHzとAcHzは肝臓でcytochrome P450 2E1 (CYP2E1) に代謝されて毒性代謝物となるが, glutathione-S-transferase (GST) により解毒される⁸⁾⁹⁾。INHはこのように肝代謝であるため腎機能低下を認める患者や血液透析中の患者であっても健常人と同用

量の投与が可能とされる⁵⁾。慢性腎不全がある患者ではINHの半減期が延長するが, 半減期と腎障害の程度には相関がないとされている¹⁰⁾。また, 5時間の血液透析で約73%のINHが除去され, 血液透析症例でも通常用量を勧める報告があり¹¹⁾, 本症例でもINH 300 mg/日と健常

人と同用量で治療を開始した。

INHの主な副作用としては肝機能障害、末梢神経障害、中枢神経障害、造血系異常、消化器障害などがある。近年の報告ではINHの代謝産物であるHzや代謝されたHzから産生されるフリーラジカルなどが肝障害に寄与していると考えられている。INH代謝で重要なNAT2には変異型遺伝子の存在が知られており、変異型遺伝子を有さずアセチル化の速いrapid acetylator (RA)、変異型遺伝子をホモで有してアセチル化の遅いslow acetylator (SA)、ヘテロ接合体であるintermediate acetylator (IA)に分類される。SAではRAに比べてINH代謝が遅く、相対的に副経路でINHが多く代謝されてHzが多数産生されるため、SAで副作用が多いという報告もあるが一定の見解は得られていない。CYP2E1やGSTにも遺伝子多型が存在してこれらが複雑に絡み合い副作用の出現に影響している可能性が考えられている⁸⁾⁹⁾。

中枢神経障害についてはINH投与により相対的なピリドキシン欠乏の状態となり中枢神経系の抑制性神経伝達物質であるgamma-aminobutyric acid (GABA)の合成が減少することが原因とされ¹²⁾、神経障害のリスクとしては糖尿病、腎障害、SA、栄養不良、アルコール依存症、AIDSの患者などが挙げられる¹³⁾。INHの過量投与ではGABAの合成に必要なグルタミン酸脱炭素酵素やGABAトランスアミナーゼの補酵素であるpyridoxal-5-phosphateが減少し、中枢神経系の興奮性が増加して意識障害やけいれん発作などを引き起こすとされる。その機序としてはINHが直接pyridoxal-5-phosphateに結合しGABA合成を阻害することや、HzのようなINHの代謝産物がpyridoxine phosphokinaseを阻害して、ピリドキシンを活性化体であるpyridoxal-5-phosphateへの変換を抑制する機序が考えられている¹²⁾。酩酊感は中枢神経症状の一種と考えられるが、過量投与以外の中枢神経障害の副作用は報告が少なく、比較的小さい副作用である。

健常人ではINH 100mg/日を経口投与すると、1～2時間で血中濃度ピーク値は1.6～6.2 $\mu\text{g/ml}$ に達し、24時間後で測定不能となる¹⁴⁾。また慢性腎不全患者におけるINHの半減期は4～17時間程度とされている¹¹⁾¹⁵⁾。本症例では十分な休薬期間があったにもかかわらず、INHの濃度が0にならずに推移し、INH 100mg/日でのトラフ値は1.0 $\mu\text{g/ml}$ 程度と健常人のピーク値に近い濃度となっていた。一方でHzの血中濃度測定も行ったが経過中は6～10 ng/ml程度で推移し、臨床症状との相関は認めなかった。文献上、Hzの血中トラフ値はINH投与と継続期間により幅はあるものの0～10 ng/ml程度とされており¹⁶⁾、本症例でも同程度であった。

INHが休薬期間中も濃度が0にならなかった原因としては、透析によるINH除去率が既報と異なりINHが蓄積

していた可能性、NAT2や他の代謝酵素に変異を有して代謝遅延をきたした可能性、また技術的側面としてINHと物性が類似した薬物が検出された可能性などが考えられる。今回の血中濃度測定は高速液体クロマトグラフィーを用いて濃度測定を行った。クロマトグラフィーは物質量、吸着力、電荷などを利用して物質を分離するものである。本症例は多数の合併症のため多くの内服を行っており、INHと似た物性の薬物を検出した可能性は否定できない。しかしINHの内服を再開した後、緩やかではあるがトラフ値が上昇しており、この間の薬剤変更がないためいずれの原因にせよINH内服後のピーク値が高く推移したと推定される。またINH休薬後にもAcINH血中濃度が徐々に上昇傾向となっている。この原因を説明する仮説の一つとしては、INHが緩やかに代謝されることで遷延性にAcINH濃度が上昇した可能性が考えられた。本症例では遺伝子検査は未施行であるが、INHの代謝遅延の可能性もあり、SAなどの代謝酵素の遺伝子多型の影響の検討も今後は必要と考えられる。

本症例は基礎疾患に腎障害、糖尿病など神経障害のリスクに加えて、INHの透析による除去率が低く、高濃度に蓄積したINHが副作用の発現に寄与したと考えられた。

結 語

INHで酩酊感を呈した症例を経験した。本症例はINHの血中濃度が高濃度で推移し、副作用の出現に関与している可能性が考えられた。従来報告では血液透析患者に対してINHの減量は不必要とされるが、症例により注意が必要と考えられた。

本論文の要旨は第162回日本結核病学会関東支部学会、第201回日本呼吸器学会関東地方会合同学会で発表した。

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) 厚生労働省：平成23年結核登録者情報調査年報集計結果(概況) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou/03/11.html> (2013年1月2日アクセス)
- 2) 山岸文雄：免疫抑制宿主における結核の臨床像とその対策. 結核. 2006; 81: 631-638.
- 3) 原田孝司, 坂田英雄, 安森亮吉, 他：人工透析患者からの結核発症. 結核. 1989; 64: 641-648.
- 4) 佐藤啓太郎, 大坪 茂, 杉 織江, 他：当院における原因不明の発熱で入院した慢性腎臓病患者の特徴. 透析会誌. 2008; 41: 317-322.
- 5) 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, 90.
- 6) 薄田芳丸：腎障害並びに人工透析. 結核. 1987; 62:

- 664-667.
- 7) 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 他監修: 「グッドマン・ギルマン薬理書」下巻, 第11版, 廣川書店, 東京, 2007, 1523-1528.
 - 8) 佐々木結花, 山岸文雄, 川崎 剛, 他: 肺結核治療における肝障害とINH代謝. 医療. 2009; 63: 312-321.
 - 9) Fukino K, Sasaki Y, Hirai S, et al.: Effects of N-acetyltransferase 2 (NAT2), CYP2E1 and Glutathione-s-transferase (GST) genotypes on the serum concentrations of isoniazid and metabolites in tuberculosis patient. J Toxicol Sci. 2008; 33: 187-195.
 - 10) Bowersox DW, Winterbauer RH, Stewart CL, et al.: Isoniazid dosage in patients with renal failure. New Engl J Med. 1974; 289: 84-87.
 - 11) Gold CH, Buchanan N, Tringham V, et al.: Isoniazid pharmacokinetics in patients in chronic renal failure. Clinical Nephrology. 1976; 6: 365-369.
 - 12) Medscape reference Drugs, Diseases & Procedures: Isoniazid Toxicity. 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/180554-overview> (2013年1月2日アクセス)
 - 13) 柳澤輝行, 飯野正光, 丸山 敬, 他監訳: 「カッツング・薬理学原書」9版, 丸善株式会社, 東京, 2005, 868-870.
 - 14) 財団法人日本薬剤師研修センター編: 「日本薬局方医薬品情報2001」. じほう, 東京, 2001, 124-128.
 - 15) 日本結核病学会治療委員会報告: 肝, 腎障害時の抗結核薬の使用についての見解. 結核. 1985; 60: 53-54.
 - 16) Gent WL, Seifart HI, Parkin DP, et al.: Factors in hydrazine formation from isoniazid by paediatric and adult tuberculosis patients. Eur J Clin Pharmacol. 1992; 43: 131-136.

————— Case Report —————

DRUNKENNESS CAUSED BY ISONIAZID IN A TUBERCULOSIS PATIENT WITH
EXTRAPULMONARY LESIONS ON HEMODIALYSIS: A CASE REPORT

¹Masafumi SAIKI, ¹Takayuki HONDA, ¹Yusuke SOGAMI, ¹Kazuhiro FUKASAWA,
¹Yoshihiro MIYASHITA, and ²Kazumi SANO

Abstract The patient was a 55-year-old man who had been on hemodialysis for 6 years for diabetic nephropathy. He was clinically diagnosed with pulmonary tuberculosis with extrapulmonary lesion after 3 years of chronic fever. His fever subsided immediately after the beginning of antituberculosis drug therapy and the antituberculosis drugs were discontinued 3 days after the initiation of the therapy. He experienced a sense of drunkenness when he received isoniazid, apparently not in association with any of the other antituberculosis drugs given. His blood trough concentration of isoniazid was nearly equal to the usual peak levels measured in patients with normal renal function. Isoniazid is often prescribed for patients with chronic renal failure without dose-reduction, because of its hepatic metabolism. But blood level of INH was found to accumulate at high levels in this patient. The high blood

concentration of isoniazid in this patient with chronic renal failure may have elicited his neurological side effect.

Key words: Isoniazid, Drunkenness, Tuberculosis, Chronic renal failure

¹Department of Respiratory Medicine, Yamanashi Prefectural Central Hospital, ²Department of Drug Metabolism and Disposition, Meiji Pharmaceutical University

Correspondence to: Masafumi Saiki, Department of Respiratory Medicine, Yamanashi Prefectural Central Hospital, 1-1-1, Fujimi, Kofu-shi, Yamanashi 400-8506 Japan.
(E-mail: m-saiki1202@ych.pref.yamanashi.jp)