

抗結核薬による混合型肝障害 7 例の臨床的検討

¹能美夫彌子 ²保坂 公德 ²黒澤 隆行

要旨：〔目的〕INHに特徴とされる混合型肝障害を臨床的に検討する。〔対象〕過去5年間に入院加療を行った肺結核患者321名のうち、抗結核薬により混合型肝障害をきたした7例(2.1%)を対象とした。〔結果〕男性4例、女性3例、平均年齢66.7(59~85)歳であった。平均body mass index, 血清アルブミン値, 末梢リンパ球数のいずれかが低下傾向を示す低栄養状態が5例(71.4%)にみられた。4例(57.1%)でBarthel Index低下していた。結核の治療はPZA使用が5例(71.4%), INH使用量が規定の量を上回っていた例が6例(85.7%)あった。抗結核薬内服開始から混合型肝障害発症までの平均期間は28.5日で、2例は15日以内に発症した。2例で総ビリルビン値5 mg/dl以上, 4例でALTが正常値の3倍以上, かつ総ビリルビン値2 mg/dl以上であった。抗結核薬中止後, 6例は肝障害が改善したが, 1例は肝障害の進行により死亡した。肝機能障害改善例には減感作療法を行い, 4例でINH, RFP, 1例でINH, RFP, PZAの再投与が可能となった。〔考察〕混合型肝障害のリスクファクターとして, ハイリスク患者に対するPZAおよび, INH投与量や, RFPによるINHの肝毒性増強作用の関与が示唆された。〔結論〕混合型肝障害は時として致死的な経過をたどり, 十分な注意が必要である。

キーワード：肺結核, 抗結核薬, 副作用, 薬剤性肝障害, 混合型肝障害

はじめに

肝障害は抗結核薬の副作用の中で最も頻繁にみられ, 重症化して死に至る場合もある。抗結核薬のうちisoniazid (INH)は肝細胞障害型と混合型肝障害, pyrazinamide (PZA)は肝細胞障害型, rifampicin (RFP)は胆汁うっ滞型肝障害をきたす¹⁾。薬剤性肝障害で重症化するの, 肝細胞障害型であり, 胆汁うっ滞型は肝障害の長期化により搔痒感に苦しむことがあっても, 重症化は稀とされている²⁾。日本結核病学会は抗結核薬による薬剤性肝障害のうち, ASTまたはALTが1,000 IU/l以上, もしくは総ビリルビンが2 mg/dl以上となる重症肝障害の発症率が0.1~0.5%, 死亡率が0.002~0.01%で, 死亡例の大半が肝細胞障害型であったと報告している³⁾。一方, Einar Björnssonらは薬剤性肝障害型による死亡率は, 胆汁うっ滞型7.8%, 混合型2.4%, 肝細胞障害型は薬物によって異なるが, 総計では12.7%と報告し, 胆汁うっ滞型, 混合型も時として致死的な経過をとることを示している⁴⁾。

抗結核薬による混合型肝障害はINHに特徴的とされるが, 十分な検討は行われていない。そこで, 混合型肝障害を臨床的に検討した。

対象と方法

2007年1月から2011年12月までの5年間に済生会川口総合病院で入院加療を行った肺結核患者321名を対象とし, 診療録をもとに検討した。肝障害出現時は, 抗結核薬使用中の肝障害への対応についての指針⁵⁾に準じて対応した。すなわち, 自覚症状がない場合は, AST, ALT値が基準値上限の5倍, 自覚症状がある場合は, AST, ALT値が基準値上限の3倍に上昇したときに抗結核薬内服を中止した。AST, ALTの値にかかわらず, 総ビリルビン値が2 mg/dl以上の場合も内服を中止した。薬剤性肝障害の診断は, DDW-J 2004 ワークショップのスコアリング⁶⁾を用いて行い, 最終的に消化器内科医と協議のうえ判断した。混合型肝障害の診断は, 薬物性肝障害診断基準の使用マニュアル⁶⁾に準じて, ALT > 2N +

¹三郷中央総合病院, ²埼玉県済生会川口総合病院

連絡先：能美夫彌子, 三郷中央総合病院, 〒341-8526 埼玉県三郷市幸房745 (E-mail: fnoumi@gmail.com)
(Received 20 Dec. 2012/Accepted 5 Jun. 2013)

ALP>Nかつ2<ALT比+ALP比<5 (N:正常上限, ALT比=ALT値/N, ALP比=ALP値/N)を満たす場合とした。

薬剤性肝障害の危険因子^{8)~10)}である年齢, 性別, body mass index (BMI), 日本結核病学会病型分類, 飲酒歴, 肝疾患の有無, 既往歴, 合併症, 血清アルブミン値, 末梢リンパ球数および治療内容を検討した。また, 日常生活活動の指標である Barthel Index (BI), 血液生化学的所見の推移, 肝障害出現までの期間, 肝障害への対応についても検討した。

結 果

肺結核入院患者321名中, 肝障害により抗結核薬を内服中止したのは20例であった。混合型肝障害が7例(35%), 肝細胞障害型が13例(65%)で, 胆汁うっ滞型はなかった。混合型肝障害7例のうち6例は薬剤中止後肝障害が改善したが, 1例は肝障害が悪化して死亡した。肝細胞障害型の重症化はなかった。

以下, 混合型肝障害に限定して解析した。

(1) 患者背景 (Table 1)

男性4例, 女性3例, 平均年齢66.7 (59~85)歳。平均BMI 18.9 (14.5~27) kg/m²。平均BI 57.8 (0~100), 介助を要するものが4例(57.1%), 内訳は, 部分介助2例, 全介助2例であった。平均血清アルブミン値2.81 (1.9~3.7) g/dl, 平均末梢リンパ球数719.8 (146~776) /mm²であった。平均BMI, 血清アルブミン値, 末梢リンパ球数のいずれかが低下傾向を示す低栄養状態を5例(71.4%)認めた。4例(57.1%)でBarthel Indexの低下があり, 日常生活において何らかの介助を要した。飲酒習慣を3例(42.8%)で認めた。肝疾患の合併は2例(28.5%)あり, アルコール性肝硬変, 肝細胞癌がそれぞれ1例であった。肝疾患以外の合併症を5例で認め, 脳梗塞, 糖尿病が各2例, 高血圧, 慢性腎機能障害が各1例であった。肺結核病型は, 両側性が4例, 片側性が3例。1例肺以上の拡がりをもつものが3例, 空洞を有するものが6例

であった。

(2) 肝障害の発症時期および経過 (Table 2)

全例でRFP, INH, EBを使用し, 5例(71.4%)でPZAを使用した。6例(85.7%)で6 mg/kg以上または300 mg/body以上のINHが使用されていた。入院時より4例で肝逸脱酵素の上昇がみられた。抗結核薬内服開始から混合型肝障害発症までの平均期間は28.5日。1カ月以内の発症は6例(85.7%), そのうち15日以内の発症は2例(28.5%)であった。2例で総ビリルビン値5 mg/dl以上, 4例でALTが正常値の3倍以上, かつ総ビリルビン値2 mg/dl以上の上昇を認めた。6例は内服開始から肝障害発症までの間に自覚症状が出現し, 全身倦怠感4例, 食欲不振2例, 掻痒感1例であった。

肝障害出現時の対応は, 6例で抗結核薬をすべて中止し, 1例(症例2)はRFPのみ中止した。強力ミノファージェンC静注を4例で, ウルソ内服を2例で, グリチルリチン内服とアミノレバン点滴を各1例で行った。抗結核薬中止後, 6例で肝障害が改善したが, 症例1は中止後も数日間にわたり総ビリルビン値の上昇が続いた。症例4は抗結核薬中止後も肝障害が進行し, 亜急性劇症肝炎の経過をたどり肝障害出現後55日目に死亡した。

抗結核薬再開後, PZAを含んだ4剤で治療を遂行できたのが1例(症例5), PZAを除いた3剤で治療を遂行できたのが3例(症例1, 2, 3)。症例7はINH, RFPを再投与したが, 誤嚥性肺炎を発症して死亡した。症例6はINHで混合型肝障害, PZA, EBで薬疹, 消化器症状, 抗酸球増多などのアレルギー症状を認めたため, RFP, LVFX, SMで治療を遂行した。症例6ではDLSTが施行され, INHが陽性であったが, PZA, EBは陰性であった。

考 察

本邦における薬剤性肝障害の病型ごとの出現頻度は, AST, ALTが優位な上昇を示す肝細胞障害型が59%, ALPやビリルビンが優位に上昇する胆汁うっ滞型が

Table 1 Clinical characteristics of patients

| Case | Gender | Age | BMI (kg/m ²) | BI | Alb (g/dl) | Lym (/mm ³) | Classification* | Drinking history | Liver disease | Other complication |
|------|--------|-----|--------------------------|-----|------------|-------------------------|-----------------|------------------|---------------------|----------------------|
| 1 | M | 59 | 18.3 | 55 | 1.9 | 268 | b II 3 | 108 g/day | None | CI, Post gastrectomy |
| 2 | F | 63 | 15.6 | 0 | 2.5 | 146 | b II 3 | Social | None | None |
| 3 | M | 62 | 16.7 | 5 | 1.9 | 640 | b II 3 | Social | None | DM, CI |
| 4 | M | 74 | 25 | 100 | 3.3 | 1776 | l II 2 | Social | HCC | CKD |
| 5 | M | 61 | 27 | 100 | 3.6 | 992 | l III 2 | 94 g/day | Alcoholic cirrhosis | DM |
| 6 | F | 63 | 15.8 | 100 | 3.7 | 882 | b II 2 | Social | None | None |
| 7 | F | 85 | 14.5 | 45 | 2.8 | 335 | r II 2 | 14 g/day | None | HT |

BMI: body mass index, BI: Barthel index, Alb: serum albumin, Lym: lymphocyte counts in peripheral blood, Classification*: Classification of pulmonary TB designated by the Japanese Society for Tuberculosis
CI: cerebral infarction, DM: diabetes mellitus, HCC: hepatocellular carcinoma, CKD chronic kidney disease, HT: hypertension

Table 2 Laboratory findings and outcomes

| Case | Anti-TB drugs | T-bil (mg/dl) | AST (IU/l) | ALT (IU/l) | T-bil (mg/dl) | AST (IU/l) | ALT (IU/l) | Period* (days) | Symptoms* | Treatment | Outcomes* |
|------|---------------|---------------|------------|------------|---------------|------------|------------|----------------|--------------------------|---|-----------|
| | | On admission | | | Peak value | | | | | | |
| 1 | HREZ | 0.83 | 47 | 32 | 4.23 | 765 | 332 | 15 | Appetite loss | Discontinuation of anti-TB drugs, SNMC | Improved |
| 2 | HRE | 0.98 | 18 | 5 | 2.22 | 199 | 74 | 25 | None | Discontinuation of RFP | Improved |
| 3 | HREZ | 0.57 | 48 | 17 | 2.42 | 374 | 176 | 17 | General fatigue | Discontinuation of anti-TB drugs, SNMC | Improved |
| 4 | HREZ | 1.19 | 66 | 35 | 36.92 | 682 | 323 | 24 | Itching, General fatigue | Discontinuation of anti-TB drugs, SNMC, UDCA, Aminoleban | Dead |
| 5 | HREZ | 0.64 | 49 | 27 | 7.31 | 165 | 92 | 10 | Appetite loss | Discontinuation of anti-TB drugs, SNMC, UDCA, glycyrrhizate | Improved |
| 6 | HREZ | 0.22 | 14 | 9 | 3.09 | 268 | 216 | 79 | General fatigue | Discontinuation of anti-TB drugs | Improved |
| 7 | HRE | 0.70 | 31 | 14 | 2.21 | 256 | 104 | 30 | General fatigue | Discontinuation of anti-TB drugs | Improved |

TB: tuberculosis, T-bil: total bilirubin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase

Period*: Period from start of therapy to mixed liver injury appear

Symptoms*: The subjective symptoms that were seen before the liver injury appear

HRE: isoniazid, rifampicin, ethambutol, HREZ: isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide

SNMC: stronger neo-minophagen C, UDCA: ursodeoxycholic acid

Outcomes*: outcome of mixed liver injury

21%, 両者の特徴を合わせもつ混合型が20%と報告されている¹¹⁾。抗結核薬による肝障害はINHによる肝細胞障害型と混合型, PZAによる肝細胞障害型, RFPによる胆汁うっ滞型が報告されているが, 混合型肝障害の臨床検討はわれわれが知るかぎり報告がない。今回対象となった薬剤性肝障害20例のうち, 肝細胞障害型は13例(65%), 胆汁うっ滞型はなく, 混合型は7例(35%)であった。混合型肝障害7例中6例は薬剤中止後肝障害が改善したが, 1例は肝障害悪化のため死亡した。一方, 肝細胞障害型の重症化はなかった。なお, 死亡例(症例4)は肝細胞癌を合併していたが, 入院後にたまたま発見されたもので, 死に至るような進行癌ではなかった。

われわれの混合型肝障害は7例と少なく, 統計学的検討は行っていないが, 臨床像は, 平均BMI, 血清アルブミン値, 末梢リンパ球数のいずれかが低下傾向を示す低栄養状態が5例(71.4%)であった。4例(57.1%)で, 日常生活において何らかの介助を要するBIの低下があり, 低栄養と日常生活動作の低下はともに混合型肝障害のリスクファクターと考えられた。結核の治療は, PZA使用が5例(71.4%), INH使用量が規定の投与量を上回っていた例が6例(85.7%)であった。

PZAが慢性肝炎患者の肝障害出現率を高め¹²⁾, INH投与量が肝障害発現の危険因子⁹⁾であることを考慮すると, ハイリスク患者に対するPZAの投与および, INH投与量に関して注意すべきであった。

薬剤性肝障害の早期発見のために, PZA使用中は2週に1度の肝胆系酵素測定が推奨されている⁵⁾¹¹⁾。また

INHとRFP併用療法時の肝障害発症は15日目までが多いとされている¹⁾。今回検討を行った混合型肝障害7例中2例が抗結核薬内服開始から15日以内に肝障害を発症した。いずれの症例も肝障害出現前に全身倦怠感や食欲不振などの自覚症状が出現していたことから, 自覚症状は肝障害をより早期に認識するための重要な臨床所見と考えられた。肝障害への対応は, 抗結核薬内服中止基準に準じ, 7例中6例で, すべての抗結核薬の内服を中止した。1例(症例2)はRFPのみの中止であったが, 速やかに肝障害が改善した。RFPはチトクロームP450の誘導を促進し, INHの代謝を促進してその肝毒性を高めることが知られている¹³⁾。RFP中止後に肝障害が改善した機序として, RFP自体による肝障害の消失とともに, RFPによるINHの肝毒性増強作用の解除が考えられた。さらに7例中, 症例2を含めた6例でINHの使用量が規定を上回っていたことを考慮すると, 症例2以外の症例も, 同様にRFPによるINHの肝毒性増強作用が混合型肝障害の発症に関与している可能性が示唆された。

日本結核病学会は, 薬剤性肝障害により総ビリルビン値が5 mg/dl以上となった場合, 重症化による肝不全に注意するよう勧告している¹⁴⁾。また, 混合型肝障害の予後に関するHyの法則では, ALTが正常値の3倍以上, かつ総ビリルビン値2 mg/dl以上の薬剤性肝障害の予後は不良であり, 薬剤により異なるが, 致死率は10~50%と予測されている¹⁵⁾¹⁶⁾。重症薬剤性肝障害の転帰と予後予測因子を検討した報告によれば, 肝細胞障害型では, 年齢, AST値, 総ビリルビン値が死亡や肝移植の独立し

た因子であり、胆汁うっ滞型や混合型肝障害では、総ビリルビン値だけが独立した因子とされている⁴⁾。われわれの混合型肝障害7例のうち、総ビリルビン値が5 mg/dl以上は2例、ALTが正常値の3倍以上、かつ総ビリルビン値が2 mg/dl以上は4例であった。症例4は、これらの重症化基準を満たし、肝障害が進行して死亡しており、混合型肝障害に予後不良例があることが明らかとなった。日本結核病学会治療委員会より、肝障害出現時の投与中止基準が示されているが⁵⁾、これに従うと軽微な肝障害でも抗結核薬を中止することになると危惧されている¹⁷⁾。しかしながら、われわれの検討では、ALTが正常値の3倍以上、かつ総ビリルビン値が2 mg/dl以上となる混合型肝障害で、死亡例があったことから、現在の基準を遵守すべきであると考えた。

現在、抗結核薬による薬剤性肝障害の対応について肝細胞障害型、胆汁うっ滞型については明確な指針が示されているが³⁾、混合型肝障害の対応についての指針は示されていない。今回の検討で混合型肝障害例に予後不良例があることが明らかとなったことから、さらなる症例の蓄積、肝障害出現時の対応指針の確立が望まれる。

謝辞：本論文において、貴重なご助言をいただきました三郷中央総合病院内科 内田耕先生、済生会川口総合病院消化器内科 松井茂先生に深謝いたします。

文 献

- 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害。2008, 41-44.
- 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬による薬剤性肝障害アンケート調査結果。結核。2005; 80: 751-752.
- 重藤えり子, 日本結核病学会治療委員会：抗結核薬による重症肝障害—アンケート調査結果から。結核。2007; 82: 467-473.
- Einar Björnsson, Rolf Olsson: Outcome and Prognostic Markers in Severe Drug-Induced Liver Disease. *Hepatology*. 2005; 42: 481-489.
- 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.
- 滝川 一, 恩地森一, 高森頼雪, 他：DDW-J 2004ワークショップ薬剤性肝障害診断基準の提案。肝臓。2005; 46: 85-90.
- Takikawa H, Onji M: A proposal of the diagnostic scale of drug-induced liver injury. *Hepatol Res*. 2005; 32: 250-251.
- 和田雅子：標準治療における肝障害。結核。2005; 80: 607-611.
- 和田雅子：ピラジナミドを加えた6カ月間短期化学療法の有効性に関する研究。結核。2000; 75: 665-673.
- 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.
- 堀池典生, 村田洋介, 滝川 一, 他：薬物性肝障害の実態—全国集計。「薬物性肝障害の実態」。恩地森一監修, 中外医学社, 東京, 2008, 1-10.
- 金子有吾, 長山直弘, 川辺芳子, 他：慢性肝炎合併結核患者の結核化学療法による肝障害の検討。結核。2008; 83: 13-19.
- Kimmoun E, Samuel D: Antituberculous drugs in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17 Suppl 3: S408-12.
- 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」。南江堂, 東京, 2009, 81-84.
- Zimmerman HJ: Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis*. 2000; 4: 73-96.
- Senior JR, Kaplowitz N, DeLeve LD, et al.: Regulatory perspectives. In: *Drug-Induced Liver Disease*. Marcel Dekker, New York, 2003, 739-754.
- 露口一成, 和田雅子：第85回総会ミニシンポジウム「抗結核薬の副作用対策」。2011; 86: 87-92.

Original Article

A CLINICAL INVESTIGATION OF SEVEN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS WHO DEVELOPED MIXED LIVER INJURY DURING ORAL ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

¹Fumiko NOMI, ²Kiminori HOSAKA, and ²Takayuki KUROSAWA

Abstract [Background] Liver injury is the most common and clinically significant adverse reaction to anti-tuberculosis drugs, sometimes resulting in a fatal outcome. It has been reported that liver injury induced by isoniazid and pyrazinamide, which has the potential to cause hepatocellular injury, has a risk of becoming severe; while an injury induced by rifampicin, which has the potential to cause cholestatic injury, rarely becomes severe. However, mixed liver injury has not been studied thoroughly.

[Methods] Of 321 tuberculosis patients who were admitted and treated in our hospital over the past 5 years, 7 patients (2.1%) who developed mixed liver injury due to the use of anti-tuberculosis drugs were clinically investigated through their medical records.

[Results] There were 4 male patients and 3 female patients, with a mean age of 66.7 (59–85) years. The mean duration from the start of oral anti-tuberculosis drugs to the onset of mixed liver injury was 28.5 days. In 2 of the patients, the event occurred within 2 weeks. Two of them had a total bili-

rubin level of >5 mg/dl at the time of diagnosis. In 6 of the 7 patients, the liver injury improved on discontinuation of the anti-tuberculosis drugs. In the remaining 1 patient, the liver injury progressed even after discontinuation of the oral treatment, leading to death.

[Conclusion] Since mixed liver injury sometimes results in a fatal outcome, it is necessary to take adequate precautions.

Key words: Pulmonary tuberculosis, Anti-tuberculosis agents, Adverse reactions, Drug-induced liver injury, Mixed liver injury

¹Misato Central General Hospital, ²Saiseikai Kawaguchi General Hospital

Correspondence to: Fumiko Nomi, Misato Central General Hospital, 745 Koubou, Misato-shi, Saitama 341–8526 Japan. (E-mail: fnoumi@gmail.com)

