

リファンピシンによる潜在性結核感染症 治療における肝障害

伊藤 邦彦

要旨：〔目的〕RFP（リファンピシン）単独投与による潜在性結核感染症（LTBI）治療の成績と肝障害について調査する。〔対象と方法〕第一健康相談所におけるLTBI治療としてRFP単独投与を受けた者の後方視的カルテ調査。〔結果〕対象は61例で、治療完了率は88.5%、自己中断は3.3%、副作用による治療断念は5例8.2%（3例は皮疹，2例は肝障害）。肝障害の2例中1例はALP/ γ GTPの異常値を伴っていなかった。薬剤中止に至らない肝障害時においても著明なALP/ γ GTPの異常は観察されなかった。〔考察と結論〕RFPの肝毒性はイソニアジドよりも少なく、またRFPによる肝障害は必ずしもALP/ γ GTPの異常を伴わないものと推測される。

キーワード：リファンピシン，イソニアジド，肝障害，潜在性結核感染症治療

1. 目的

リファンピシン（RFP）はその登場以来、ほとんどの場合にイソニアジド（INH）と共に用いられてきており、症例を集積した単剤投与の経験はわが国ではほとんど報告されていない。そのため、わが国におけるRFPそのものの副作用プロフィールには判然としないことが多く、特にその肝障害に関する見解については若干混乱した状況があるように思われる。

本報告は、わが国における潜在性結核感染症（LTBI）治療として用いられたRFP単独投与例の単一施設での経験と治療成績を報告するとともに、特にその肝障害についての詳細なデータを提供することを主目的とする。

2. 対象と方法

2011年7月1日から2013年11月30日までの29カ月間に、公益財団法人結核予防会第一健康相談所の呼吸器科外来において感染症法に基づきLTBI治療に対する公費負担申請を新規に行った患者のうち、RFP単独投与を受けた者を対象とした、後方視的なカルテ調査。

調査期間中、副作用チェックのために採血が行われている例での通常の採血項目はAST, ALT, ALP, γ GTP

の肝酵素が主で、ビリルビン値・腎機能・血算などはルーティンでは行われていない。第一健康相談所におけるAST (IU/L)/ALT (IU/L)/ALP (U/L) および γ GTP (U/L)の正常上限値はそれぞれ40/45/338および79（男性）・48（女性）である（以降これら検査値の単位は省略）。

3. 結果

3.1. 調査対象

調査期間にLTBI治療に対する公費負担申請を新規に行った患者1024人中、RFP単独投与を受けた者は61例であった。上記61例の性・年齢・国籍別分布をTable 1に示す。

61人中、感染源INH耐性を理由としたRFP投与は55例、INHによる肝障害を理由としたRFPへの変更が3例、INHによる皮疹を理由としたRFPへの変更が3例であった。

INH耐性を理由としたRFP投与55例中、8例はINHでLTBI治療を開始し途中でRFPに変更していた。このうち1例はINHで開始したが肝障害のため治療一時中止中にINH耐性が判明しRFPに変更されていた。耐性を理由とするINHからRFPへの変更例ではINH初回投与か

らRFP初回投与までの期間は4例で14日以下, 3例で50~100日以内, 1例で111日であった(平均49日/中央値35日)。他の47例は最初からRFPで治療開始されている。

INHによる肝障害のためRFPに変更した3例では, INH初回投与からRFP初回投与までの期間は134, 141, 184日で, いずれの例でもINHの再投与は試みられておらず直接RFP投与に変更されている。

INHによる皮疹のためRFPに変更した3例では, INH初回投与からRFP初回投与までの期間は37, 42, 45日であった。2例ではINH再投与の失敗後にRFPに変更され, 1例ではINH再投与の試みのないまま直接RFP投与に変

更されている。

3.2. 治療成績

3.2.1. 全体の治療成績

61例の治療成績をTable 2に示す。治療完了の判断は原則的に主治医の判断によった。

治療完了率は88.5% (=54/61)で, このうち1例はRFPの副作用による一時的中断の後, 再投与して完了した例で, 他の53例ではRFPの副作用による中断なく治療完了している。治療完了54例中1例のRFP処方日数は60日(下記3.2.2.項参照), 47例で120日, 6例では125~180日であった。

自己中断は3.3% (=2/61)で, RFP処方日数はそれぞれ75日, および105日であった。

副作用による治療断念は8.2% (=5/61)であった。

3.2.2. INHからRFPへの変更例での治療成績

INH耐性判明により途中でRFPに変更した8例中, 1例は自己中断, 1例はRFPによる皮疹で治療断念, 他の6例は治療完了していた。

肝障害によってINHが中止された4例, 皮疹によってINHが中止された3例はいずれもその後RFPによる副作用なく治療を完了していた。肝障害を理由にRFPに変更になった1例ではINH投与117日+RFP投与60日で主治医により治療完了と判断されている。他の6例ではいずれもRFPが120日以上投与されていた。

3.3. 薬剤中止を要したRFPによる副作用

副作用による治療中断は9.8% (=6/61)で, 皮疹によるものが6.6% (=4/61), 肝障害によるものが3.3% (=2/61)であった。このうち治療を完了しえたのは皮疹の1例のみであった。

Table 1 Distribution of sex, age and nationality

	Male		Female		Total
	Japan	Others	Japan	Others	
0 ≤ Age < 10	1				1
10 ≤ Age < 20	4	1 ^{a)}	5		10
20 ≤ Age < 30		4 ^{c)}	1	1 ^{b)}	6
30 ≤ Age < 40	9	1 ^{d)}	3		13
40 ≤ Age < 50	6		0	3 ^{e)}	9
50 ≤ Age < 60	9		5	1 ^{f)}	15
60 ≤ Age < 70	4		2		6
70 ≤ Age < 75	1				1
Total	34	6	16	5	61
Mean age	40.5		38.1		39.7
Median age	40		40		40

a) Nationality was unknown

b) China

c) 1: China, 3: Nepal

d) Nepal

e) 1: Unknown nationality, 2: China

f) Philippine

Table 2 Treatment outcome according to age

	Treatment outcome				Total
	Completion without interruption due to side effects	Completion with transient interruption due to side effects	Stopping treatment due to side effects	Drop-out (self-termination)	
0 ≤ Age < 10	1				1
10 ≤ Age < 20	9			1 ^{a)}	10
20 ≤ Age < 30	4		1 ^{c)}	1 ^{b)}	6
30 ≤ Age < 40	12		1 ^{d)}		13
40 ≤ Age < 50	8		1 ^{e)}		9
50 ≤ Age < 60	12	1 ^{f)}	2 ^{g)}		15
60 ≤ Age < 70	6				6
70 ≤ Age < 75	1				1
Total	53	1	5	2	61

a) Japanese male patient

b) Nepalese male patient

c) Japanese female patient. The side effect was liver dysfunction, and trial of re-administration was not done.

d) Japanese male patient. The side effect was skin eruption, and trial of re-administration was not done.

e) Japanese male patient. The side effect was skin eruption with hair-loss, and trial of re-administration was not done.

f) Japanese female patient. The side effect was skin eruption.

g) One was Japanese female patient. The side effect was liver dysfunction. Re-administration was tried, but reappearance of liver dysfunction was seen, and treatment was stopped. The other patient was Japanese male. The side effect was skin eruption, and trial of re-administration was not done.

3.3.1. 皮疹による薬剤中止を要した4例

薬剤中止までのRFP投与日数はそれぞれ、19, 23, 43, 90日であった。再投与を行った1例では、RFP投与開始から薬剤中止まで19日、RFP休薬期間は14日、チャレンジないし減感作の方式はRFPを25 mg/50 mg/150 mg/300 mgをそれぞれ3日ずつ計12日間投与後に治療量の450 mgに移行しその後治療完了していた。他の3例では再投与の試みなしに治療が断念されていた。

3.3.2. 薬剤中止を要した肝障害の2例

2例の肝機能検査の概要をTable 3に示す (case 1~2)。

Case 1は20歳代女性日本人で合併症・常用薬・肝機能異常の指摘歴等はない。体重46 kg/RFP投与量は450 mg, RFP投与前の肝機能は正常範囲内であった。最初の肝機能異常はRFP投与開始83日目 (うち11日間の処方切れあり/以下同様) で、111日目にTable 3に示す異常値を示しRFPが中止されているが、この時のALP/ γ GTPは両方とも正常範囲内であった。全経過を通じて無症状であった。再投与は試みられておらず治療が断念されている。

Case 2は50歳代女性日本人で合併症・常用薬・肝機能

能異常の指摘歴等はない。体重69 kg/RFP投与量は450 mg, RFP投与前の肝機能は γ GTPのみ軽度異常であった。32日目の肝機能はすべて正常、56日目にTable 3に示す異常値を示しRFPが中止されている。この時のALPは正常範囲内であったが、投与前より軽度異常値であった γ GTPはより上昇し異常値を示した。なお、この例では81日目よりRFPのチャレンジテスト (25 mg/50 mg/150 mg/300 mgをそれぞれ3日ずつ計12日間) 開始され、この後に450 mgに移行した。しかし95日目にAST/ALT/ALP/ γ GTP = 94/229/556/298となり治療断念されている。全経過を通じて無症状であった。

3.4. 薬剤中止を要しない肝機能検査値異常

61例中、9例はRFP投与後一度も採血が行われていない (8例は20歳未満、1例は初回採血前に皮疹で治療断念)。またRFP処方が120日未満である、自己中断1例 (処方日数105日/RFP開始後採血3回)、皮疹による治療断念2例 (それぞれ内服日数43, 90日/RFP開始後採血2, 3回)、RFP 60日処方後INHと合わせて治療完了の1例 (RFP開始後採血2回) の計4例をさらに除外した。このうち皮疹で治療断念した1例では投与開始後 γ

Table 3 Value of each liver function tests in patients showing abnormal results of liver function test after starting rifampicin (RFP).

Case No.	Value of liver function tests before starting RFP				Value of liver function tests when RFP was stopped (case 1 & 2) or highest value of each liver function tests after starting RFP (case 3-27)			
	AST	ALT	ALP	γ GTP	AST	ALT	ALP	γ GTP
1	15	18	235	10	116	233	242	48
2	21	18	138	51	103	190	281	221
3	32	61	231	47	32	70	224	41
4	39	56	344	45	35	54	414	106
5	73	150	324	178	39	94	376	241
6	28	51	228	143	36	59	229	308
7	17	17	199	30	25	53	225	53
8	33	45	131	18	29	53	152	33
9	15	26	292	24	28	68	304	60
10	26	38	162	17	30	50	164	31
11	20	21	213	10	45	62	316	26
12	21	14	226	13	49	30	260	57
13	17	40	408	51	16	33	468	50
14	21	22	692	17	35	33	732	24
15	15	24	370	60	13	33	523	68
16	39	63	408	26	21	27	429	24
17	19	20	261	29	19	20	389	35
18	14	21	331	45	14	14	383	60
19	16	23	311	10	17	27	342	18
20	19	26	332	26	15	26	363	40
21	64	24	296	108	32	28	450	118
22	35	42	345	99	24	37	301	108
23	15	19	178	82	30	45	186	150
24	18	20	220	116	18	21	242	140
25	22	22	212	46	26	32	267	49
26	22	21	203	54	26	41	262	173
27	27	27	208	43	23	31	203	117

※ Abnormal values are shown in bold.

GTPのみ異常値(最大値139)を示したが、投与前の γ GTP(197)より改善していた。他の3例では一度も肝機能障害は観察されていない。さらに肝障害により治療断念した2例(3.3.2.項)を除外し残り46例で、薬剤中止に至らない肝機能異常の状況を調査した。これら46例ではいずれもRFPが120日以上処方されており、副作用による中断なく治療を完了している。RFP開始後の採血回数は1回が3例、3回が9例、4回が30例、5回が3例、6回が1例であった。またRFP内服開始から最後のRFP内服中採血までの期間(中断や処方切れ期間を含む)は平均102.7日で、90日以下が11例(いずれも70日以上)、91~120日以下が31例、121~150日以下が3例、164日が1例であった。

46例中21例(45.7%)はRFP開始後の採血すべてで肝機能正常で、うち20例はRFP開始前の肝機能もすべて正常であった(ただし1例では開始前にALPのみ測定されていない)。1例はRFP開始前の γ GTPのみ151と上昇していたが開始後正常値のみを示した。

3.4.1. 薬剤中止を要しないAST/ALTの異常

10例(10/46=21.7%)ではRFP開始後、ASTないしALTの異常値が確認されている。これら10例のRFP開始前の肝機能および、投与前開始後のAST/ALT/ALP/ γ GTPのそれぞれの最大値をTable 3に示す(Case 3~12)。表に示すようにRFP投与後にALP/ γ GTP両方の異常値を示した者は2例のみで、2例ともRFP開始前よりALPないし γ GTPの異常値を示している。ALPの異常値を示した2例ともALPの上昇は軽度であった。

3.4.2. 薬剤中止を要しないALP/ γ GTPの異常

15例ではRFP開始後、ASTおよびALT値の異常は観察されていないがALPないし γ GTPのみ異常値を示した。これら15例のRFP開始前の肝機能および、投与前開始後のAST/ALT/ALP/ γ GTPのそれぞれの最大値をTable 3に示す(Case 13~25)。表に示すようにRFP投与後ALP/ γ GTPの両方で異常値を示した者は1例のみで、RFP投与前から γ GTPの異常値を示していた。ALPの異常値を示した9例中4例はRFP投与前からALPの異常値を示していた。全般的にALPの異常値を示した例でもALPの上昇は軽度であった。

4. 考 察

RFP単独投与による副作用は皮疹と肝障害が主で、他のインフルエンザ様症状などの副作用は1例も確認されなかった。今回検討対象の症例では血算や腎機能などに関する採血を行っていないため、これらの採血を行った場合にはさらに副作用による投与断念率が上昇する可能性もあるが、腎不全や無顆粒球症のような重篤な副作用は観察されなかった。

皮疹による薬剤中止は6.6%(95%信頼区間[Z-distribution/以下95%CI]:0.3~12.7%)で、同時期同施設でINHによるLTBI治療を行った953例(平均40.3歳)での皮疹による薬剤中止率1.5%(95%CI:0.7~2.3%/未発表データ)の4倍程度高かった。

また肝障害による投与中止率はRFPで3.3%(95%CI:0~7.8%)であった。上記INH投与953例での肝障害による投与中止のうち102日以内(中断や処方切れ期間を含む)の中止は12.0%(95%CI:9.9~14.0%)であった(未発表データ)。有意水準を5%とした場合、これらから推測すると少なくとも単剤投与の場合、RFPの肝毒性はINHよりも低いと推定される。

結核病学会の結核診療ガイドライン¹⁾は「抗結核薬による肝障害の多くは肝細胞型である」とし、重藤は「INH, RFP, PZAはいずれも肝細胞障害型の薬剤に分類されている」が、しかしまれに「RFPについては胆汁うっ滞型の報告もある」としている²⁾。一方で上記ガイドラインは「(肝機能悪化で薬剤中止後に治療を再開する場合)RFPとINHのいずれを優先して開始するかは肝障害の発生機序による。総ビリルビン値やALP値の上昇が主でASTまたはALTが軽度上昇にとどまる場合は、RFPによる胆汁うっ滞型肝障害と考えられる…(中略)…総ビリルビン値やALP値の上昇がみられなかった場合には肝細胞障害型と考え、RFPを優先して使用する」とある。また同じく結核病学会による非結核性抗酸菌症診療マニュアル³⁾には「(RFPによる)薬剤の中止を要する重篤な肝炎は典型的には胆汁うっ滞型の肝機能障害を示す」とある。上記文書において胆汁うっ滞型肝障害が厳密に何を意味するかは不明であるが、厚生労働省の『重篤副作用疾患別対応マニュアル/薬物性肝障害』⁴⁾には胆汁うっ滞型肝障害一般について「胆汁うっ滞の指標であるALPは基準値上限の2倍以上であり、 γ GTPも著明な上昇を示す」とある。

本調査の結果では「薬剤中止を要するRFPによる肝障害」でALP/ γ GTP同時の異常を見た例はなく、肝細胞障害型に属するものと判断される。本調査では「薬剤中止を要するRFPによる肝障害」は2例が観察されたのみでこの結果から断定することは困難ではあるが、軽度の肝機能異常においても胆汁うっ滞型肝障害の傾向は見られず、RFPが「胆汁うっ滞型肝障害」を起こすとしても重藤の記載するようにその頻度は稀であろうと推測される。また逆に、同施設でのINH単独投与の経験ではINHによる肝機能障害においてもALPおよび γ GTPの異常を同時に伴うことも多く、INHによる肝障害であってもALPないし γ GTPの異常を伴わないわけではないようである。RFPによる肝障害がINHよりも低頻度であり、RFPによる「胆汁うっ滞型肝障害」が稀で、かつ「胆汁

うっ滞型肝障害」以外の肝障害であってもALPないし γ GTPの動きによって原因薬剤を推定することが困難なのであれば、多剤併用の肝障害出現後の再投与においても、典型的「胆汁うっ滞型肝障害」以外の肝障害のほとんどの場合にはRFPによる再投与をINHよりも優先することになるものと思われる。なお本調査ではビリルビン値の測定を行っていないため、ビリルビン値上昇の有無については不明であるが、ビリルビン値上昇はRFP薬理作用の一部であり³⁾、上昇が観察された場合でもその解釈は困難であろうと思われる。

謝辞：第一健康相談所呼吸器内科外来の諸先生方の御協力に感謝いたします。

追記：本調査は「平成27年度 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・地域における結核対策に関する研究（課題管理番号：H26-新興実用化-

一般-001（研究代表者 石川信克）」の補助を受けて行われている。

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) 日本結核病学会編：「結核診療ガイドライン」改訂第3版. 南江堂, 東京, 2015, 85-89.
- 2) 重藤えり子：抗結核薬による重症肝障害. 結核. 2007; 82: 467-473.
- 3) 日本結核病学会編：「非結核性抗酸菌症診療マニュアル」. 医学書院, 東京, 2015, 110-111.
- 4) 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. 平成20年4月.

Original Article

LIVER TOXICITY DUE TO RIFAMPICIN MONOTHERAPY IN LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

Kunihiko ITO

Abstract [Purpose] To investigate the outcome of rifampicin (RFP) monotherapy for latent tuberculosis infection (LTBI) and the incidence of RFP-induced liver toxicity.

[Method] We conducted a retrospective chart review of patients who received RFP monotherapy as LTBI treatment at the Daiichi Dispensary Clinic.

[Result] Of 61 patients who received RFP monotherapy, the treatment completion rate was 88.5%, self-termination rate was 3.3%, abandonment rate due to adverse drug effects was 8.2% (5 cases: 3 cases of skin eruption and 2 cases of liver dysfunction). Among the 2 cases of liver dysfunction, 1 was not associated with abnormal alkaline phosphatase (ALP) or gamma-glutamyl transferase (γ GTP) levels. Among patients with liver dysfunction who did not discontinue RFP monotherapy, no cases of severely abnormal ALP and/or γ GTP levels were reported.

[Conclusion] The incidence of liver toxicity due to RFP is lower than that observed with isoniazid, and liver dysfunction due to RFP was not always associated with abnormal of ALP and/or γ GTP levels.

Key words : Rifampicin, Isoniazid, Liver toxicity, Latent tuberculosis infection

Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association

Correspondence to: Kunihiko Ito, Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 204-8533 Japan.
(E-mail: ito@jata.or.jp)