

イソニアジドによる潜在性結核治療の肝障害

¹伊藤 邦彦 ¹星野 斉之 ²中園 智昭 ²増山 英則
²杉田 博宣 ³吉山 崇 ¹加藤 誠也

要旨：〔目的〕本邦でのイソニアジド (INH)による予防内服における肝障害副作用の頻度と程度について調査する。〔対象と方法〕都内2施設の外来で、2003年1月1日～2004年12月31日の間にINHによる潜在性結核の治療を開始した日本人の診療記録のreviewによる後ろ向き研究。〔結果〕副作用を理由とした中止や一時中断がない患者が779例、および肝障害副作用を理由とする中止ないし一時中断のあったもの26例であった(計805例)。上記779例中371例ではINH開始後最低1回はASTおよびALTの採血が行われていた。これら397(=371+26)例中14.9%(59/397)で何らかの肝障害副作用が見られた。1.51%(6/397)ではASTおよび/またはALTが400 IU/L以上の肝障害が見られた。症状を伴う臨床的肝障害は0.37%(3/805)に見られた。肝不全を伴う肝炎は0.12%(1/805)であった。肝障害による死亡は観察されなかった。〔考察と結論〕日本人においても、INHによる潜在性結核治療における肝障害は稀ではない。

キーワード：イソニアジド、潜在性結核治療、予防内服、副作用、肝障害

1. 背景と目的

結核の罹患率が減少した現在の日本では、網羅的一律的な結核対策からリスクに応じた重点的な結核対策へと移行する時期にある¹⁾。このような結核対策の中では、既感染未発病者に対する治療すなわち潜在性結核治療(従来予防内服と言われていたもの)の重要性は今後もますます高まっていくものと思われる。

現在日本ではこの潜在性結核治療のほとんどはイソニアジド(以下INH)により行われている。INHによる潜在性結核治療については効果のみならず、その副作用についても海外ではこれまで多くの研究が行われてきた²⁾。しかし、INHには代謝特性の人種差が存在するためその副作用についても人種差がある可能性が示唆されてきた³⁾。このため海外でのINHによる潜在性結核治療の副作用に関する海外データを日本人にそのままあてはめて考えることはできないものと考えられている。

わが国でのINHによる副作用は一般に軽微とされている⁴⁾。肝障害に関しても同様で、昭和51年の書籍⁵⁾に

「INHは最も副作用がすくない……外国では最近肝障害が問題となっており死亡例も報告されているが今のところ日本では問題になっていない」と記載されており、教科書でもINHによる潜在性結核治療における肝障害への注意喚起は高齢者に限定されている⁶⁾。加えて欧米人に比して日本人ではいわゆるrapid inactivatorが多く、それゆえにINHによる肝障害は欧米よりも少ないと考えられていることが多いのではないと思われる。実際にINH+REP(リファンピシン、以下同様)投与ではrapid inactivatorに肝障害が少ないことを示唆する報告がある³⁾。

以上のような背景をもとに、日本ではINHによる潜在性結核治療での肝障害は欧米に比して頻度が少なく、特に若年の日本人ではINHによる潜在性結核治療での肝障害は稀であろうという考え方が一般的ではないかと推測される。こうした考えが、接触者検診などにおいて感染した可能性の低い接触者に対する過剰な潜在性結核治療の施行を助長してしまっている面は否定できないであろう。

¹結核予防会結核研究所、²結核予防会第一健康相談所、³結核予防会横十字病院呼吸器科

連絡先：伊藤邦彦，結核予防会結核研究所，〒204-8533 東京都清瀬市松山3-1-24 (E-mail: ito@jata.or.jp)
(Received 1 May 2006 / Accepted 24 Jul. 2006)

にもかかわらず、日本人でのINHによる潜在性結核治療における肝障害に関する系統的なデータはまったく存在していないようである。医学中央雑誌刊行会(東京)での医中誌WEBで1983~2006年の20年以上にわたる文献から「結核×予防内服×副作用」で検索しても、日本人でのINHによる潜在性結核治療での肝障害発生頻度について調査した文献は見あたらない(2006年4月19日検索)。青木は著書で「(INHの肝障害に関しては)残念ながら我が国での研究がなく、日本人での肝副作用頻度、リスク因子が不明なため、実りのある議論が進んでいない」と述べている⁷⁾。

以上の背景から、本邦でのINHによる潜在性結核治療での肝障害の実態調査を計画施行した。本稿はその結果報告である。

2. 対象と方法

財団法人結核予防会傘下の都23区内2施設〔第一健康相談所(水道橋/以下、第一健と略記)および渋谷診療所(渋谷、現在閉鎖/以下、渋谷と略記)〕の外來で、2003年1月1日~2004年12月31日の2年間にINHによる潜在性結核の治療を開始した日本人の診療記録のreviewによる後ろ向き研究。

どちらの施設でも、INH投与対象者が15歳前後以上の場合には開始前にAST (aspartate aminotransferase) およびALT (alanine aminotransferase) の採血を行っている。渋谷では主治医の判断がないかぎり以降は採血を行わず、第一健では最終処方日ないし終了直前ないし直後に再度AST/ALT採血を行うのが、それぞれの施設での通常の経過観察方法であった。

分析対象はINHによる潜在性結核の治療を指示終了ないし自己中断した患者で、INH開始後最低1回はASTおよびALTの採血がなされているもの、および肝障害によるINHの中止ないし一時的中断の記録されている症例とした。肝障害以外の副作用での一時中断や中止の記録されている症例は除外した。

肝機能の記述には本研究で定義したグレーディングシステムを用いた。Table 1に定義を示す。ASTおよびALTはすべてが同じ検査室で行われているわけではなかったが単位はすべてIU/Lであり、正常上限はAST/ALTとも40~45IU/Lであった。このため検査室の相違は考慮しないこととした。また本調査での「肝障害」の定義は、「INH開始前の肝機能グレードから一段階以上高いグレードの肝機能グレードへと悪化したもの」とした。

また総処方日数と、内服開始から推定内服終了日(最後の処方日と処方日数から計算)までの日数との差を調べ、前者が後者よりも少ない場合この差を「推定途中自

Table 1 Grading system of liver function

Definition*	Grading
AST < 50 and ALT < 50	LD 0
50 ≤ Max (ALT, AST) < 100	LD 1
100 ≤ Max (ALT, AST) < 200	LD 2
200 ≤ Max (ALT, AST) < 500	LD 3
500 ≤ Max (ALT, AST) < 1000	LD 4
1000 ≤ Max (ALT, AST)	LD 5

*Max (ALT, AST) = Higher value between AST and ALT
Unit: IU/L

己中断日数」とし、その他の場合はこれをゼロと定義した。年齢は最初のINHが処方された時点での年齢を用いた。

統計処理はカイ二乗検定およびフィッシャーの正確確率検定を適宜用い、有意差5%で判断した。肝障害副作用発生率の95%信頼区間(以下95%CIと略記)はz-分布を用いて計算した。統計ソフトはSPSS9.0Jを用いた。

3. 結果

3.1. 分析対象

第一健および渋谷を合わせて対象期間中に潜在性結核治療を開始した者は1032例であった。このうち外国人等53例、感染源がINH耐性でRFPに変更21例、感染源が多剤耐性でINH中止2人、転出ないし医療機関変更56人、ツ反等陰性のため途中で中止指示42例、開始後必要性低いと判断され保健所指示で中止8例、妊娠のため中止4例、内服開始後服薬拒否2例(副作用なし)、他医が中止指示(感染した可能性低いとの判断)1例、初回処方後一度も受診なし18例を順に除外して825例が残った。

このうち26例(26/825=3.2%)が副作用(ないしその危惧)を理由としてINHを完全に中止していた。26例の中止例のうち肝障害を理由とするものは18例(18/825=2.2%)であった。また他の20例(20/825=2.4%)は副作用(ないしその危惧)を理由として一時的にINHが中断されていた。20例のうち8例(8/825=0.97%)が肝障害を理由としていた。したがって、何らかの副作用を理由として中止ないし一時中断があったものは総計46例で、うち26例が肝障害を理由とするものであったことになる。残り779例は副作用を理由とした中止や一時中断のないもので、指示終了したか自己中断した患者である。この779例+26例(肝障害を理由とする中止ないし一時中断のあったもの)の計805例の年齢分布を施設別にTable 2に示す。

上記779例中、INH開始後最低3回はASTおよびALTの採血が行われているものは371例であった。したがって本調査の主な分析対象は上記371例+26例(肝障

Table 2 Distribution of persons for analysis of liver damage

Clinic	Age	Total (=A =B+C)	No. of person who stopped INH transi- ently or completely due to liver damage (=B)	No. of defaulters and persons completing treatment without stopping INH due to adverse effect (=C)	No. of person with AST/ALT checked more than once after starting INH among C (=D)	(B+D)/A (%)
Daichiken	0	6		6		
	1-5	25		25		
	6-10	34		34		
	11-15	26		26	3	11.5
	16-20	91	3	88	70	80.2
	21-25	165	6	159	118	75.2
	26-30	159	6	153	129	84.9
	31-40	38	1	37	34	92.1
	41-	1		1		
Total	545	16	529	354	67.9	
Shibuya	0	1		1		
	1-5	4		4		
	6-10	11		11		
	11-15	6		6	1	16.7
	16-20	25		25	1	4.0
	21-25	98		98	7	7.1
	26-30	111	10	101	8	16.2
	31-40	3		3		
	41-	1		1		
Total	260	10	250	17	10.4	

害を理由とする中止ないし一時中断のあったもの) = 397例となった。

施設と年齢別に、INH開始後最低1回はAST/ALTの採血が行われているものの分布とパーセントをTable 2に同時に示した。

3.2. 採血の回数と理由

分析対象397例から肝障害を理由とした中止ないし一時中断のある26例を除いた371例での、INH開始後のASTおよびALT採血回数は、1回のみ346(93.3%)、2回が17例(4.6%)、3回が7例(1.9%)、4回が1例(0.3%)でほとんどが1回のみであった。371例中322例(86.8%)は、最終処方日ないし終了直前ないし直後のASTおよびALT採血のみであった。すなわち大半のASTおよびALT採血はINH開始後5カ月後以降にただ1度行われていたことになる。のこり49例では最低1回は他の理由で採血が行われていた。うち24例では吐き気や食欲不振等の症状から肝障害を疑われてASTおよびALTの採血が行われていたが、肝障害の見られたものはいなかった。のこり25例のほとんどが職場の健康診断ないし人間ドックでの採血結果がカルテに転記されているものであった。

3.3. 肝障害の頻度および程度

分析対象397例における、INH開始後の肝機能グレードの変化(INH開始前の肝機能障害グレードおよびINH

開始後に記録された最も高い肝障害グレード)を年齢別にTable 3に示す。またTable 4に肝障害を理由としてINHが一時的に中断された症例の概要を、Table 5に肝障害を理由としてINH投与が完全に中止された症例の概要を示す。

全年齢で14.9%(59/397, 95%CI: 11.4~18.4%)が肝障害を示し、16~20歳の年齢層では10.8%(8/74, 95%CI: 3.7~17.9%)が肝障害を示していた。INH開始前に比し肝機能グレードにして2段階以上悪化した肝障害(例えばLD0→LD2~5, LD2→LD4等)を示したのは全年齢の6.5±2.5%(26/397, 95%CI: 4.0~9.0%)で、16~20歳の年齢層で6.8%(5/74, 95%CI: 1.0~12.6%)であった。LD0からLD3への悪化を示しながらINHが中止されなかったものが2例あった。うち1例は職場の健康診断でALTが300 IU/L以上であったが、外来での再検(職場での健康診断の約1カ月後)で100 IU/L台まで低下しており、そのまま投与が続行され大過なく完了している。

ASTないしALTが400 IU/L以上を示したものは6例(Table 5のcase B-13~18)で全年齢の1.51%(6/397, 95%CI: 0.31~2.71%)あったが、うち3例は無症状であった。これら6例はすべて20歳以上であった。このうち肝炎による入院は2例(Table 5のB-17と18)で0.50%(2/397, 95%CI: 0~1.20%)であった。

症状を伴う臨床的肝障害は3例 (Table 5のB-13, 16, 18), $0.76 \pm 0.85\%$ (3/397, 95%CI: 0~1.61%)で、採血のない者まで含めた805例 (Table 2に示したもの) 中0.37% (3/805, 95%CI: 0~0.79%)であった。肝不全を伴う肝炎は1例のみ (Table 5のB-18) で0.25% (1/397, 95%CI: 0~0.74%), 採血のない者まで含めた805例 (Table 2に示したもの) 中0.12% (1/805, 95%CI: 0~0.37%)であった。肝障害による死亡は観察されなかった。

Table 3に示すように、0~20歳と21歳以上では、全肝障害の発生頻度は有意に後者に多かった。INH開始前に比しグレードにして2段階以上の悪化を示す肝障害もやはり後者で多いが有意差に達しなかった。しかし、16~20歳の年齢層では、臨床的肝炎や肝酵素400 IU/L以上の著明な上昇はなかったものの、21歳以上とあまり変わらない頻度で起きていた。

年齢以外の、性/アルコール消費/INH開始前の肝機能グレード/INHの総処方日数 (肝機能障害によるINHの一時中断や中止のない371例のみを対象)/推定途中自己中断日数 (肝障害によるINHの一時中断や中止のない371例のみを対象)/服薬状況 (adherence) の良否 (服薬状況良好=総処方日数170~190日かつ推定自己中断日数14日以下と定義)/体重1kgあたりのINH投与量 (体重の記載されている54例のみ) の各因子別に見た肝障害の発生頻度をTable 6に示す。男性やアルコール消費者、INH開始前にLD1以上の肝障害が存在している者、服薬状況良好な者では肝障害が多い傾向にあったがいずれも有意差に達していない。総投与日数では170日以上 of 総処方日数のもので肝障害の発生頻度が高く、全肝障害では有意差に達していた。推定途中自己中断日数と肝障害の頻度の間には一定の傾向が見られなかった。また体重あたりのINH投与量と肝障害の頻度には一定の傾向が見られなかった。

肝障害以外の副作用を理由にINHを一時中断ないし中止した20例では肝障害は1例も見られなかった。

考 察

4.1. 肝酵素の上昇率

海外でのINHによる潜在性結核治療における何らかの肝障害の発生率は、INH投与期間・対象集団・肝障害の定義等が報告によって異なるものの、総説では概ね10~20%とされている²⁾。本調査で定義した肝酵素の上昇という意味での肝障害の発生率は14.9% (59/397, 95%CI: 11.4~18.4%)であった。職場の健康診断などでは肝機能の悪化が見られた場合のみ外来医に報告されている可能性があり、また有症状の肝障害も存在するため、本調査のこれらのパーセントは過大評価である可能性は

Table 3 Change of liver damage grade after starting INH

Age	No change or not conclusive				Lower grade				Higher grade (= with liver damage)					All liver damage		Liver damage (more than 2 grade higher)		p ¹⁾			
	LD0		LD1		LD2		LD0		LD1		LD2		LD3		LD4		LD5		n	%	
	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↑	n				%
11-15	2	1	1	1															4		
16-20	63		1	1	1	1	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	74	10.8	
21-25	106		2	1	1	4	8	4	4	6	6	6	6	6	6	6	6	6	131	13.7	
26-30	109	1	11	1	2	1	13	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	153	18.3	
31-40	24		3	1	2	2	4	1	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	35	5	
Total	304	2	17	1	3	9	1	1	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	397	14.9	

Above "↑": liver damage grade before starting INH
 Below "↓": maximum liver damage grade after starting INH
 ND: not done
¹⁾ age 11-20 vs. 21-40, calculated by Chi-square test

Table 4 Summary of cases who stopped INH transiently due to liver damage

Case No.	Clinic ¹⁾	Sex	Age	BW (kg)	INH dose (mg)	Alcohol habituation ²⁾	Day from starting to transiently stopping INH	Liver function test before starting INH ³⁾				Liver function test when transiently stopping INH ³⁾				Symptom when transiently stopping INH	Cause of the blood test leading to transiently stopping INH ⁴⁾	Duration of transiently stopping of INH (day)	Total INH dose (day)	Liver function test before completing treatment ⁵⁾				Comment
								AST	ALT	γ -GTP	T.Bil	AST	ALT	γ -GTP	T.Bil					AST	ALT	γ -GTP	T.Bil	
A-1	S	M	26	300	AH	6	31	51	369		33	59	268	1.2	No	"	2	180	28	49	184	INH was re-started after confirming no exacerbation of liver damage.		
A-2	S	M	27	300	AH	4	43	86	92		40	81	77	0.3	No	"	2	180				INH was re-started after confirming no exacerbation of liver damage.		
A-3	D	M	34	300		52	52	114	32	0.7	47	102	33		No	"	27	176	44	78	34	INH was re-started after confirming no exacerbation of liver damage.		
A-4	D	M	27	300	AB	1	78	169	153	0.9	45	109	105		No	"	1	208	69	158	178	INH was re-started after confirming no exacerbation of liver damage.		
A-5	S	M	30	300	AH	117	25	28	91		66	104	105		No	W	32	170				Liver damage returned to normal after stopping INH → he re-started INH, but dropped-out later just before completion.		
A-6	D	M	20	300		88	25	20	22	0.6	60	104			No	W	33	199	22	23	19	Liver damage returned to normal after stopping INH → INH was re-started with lower dose (25 mg/day) and increased to 300 mg/day by 5 step (3 days each step) while monitoring liver function test → he completed treatment.		
A-7	D	F	27	300	AH	155	14	20	21	0.6	113	54	40		No	C	43	171				Liver damage returned to normal after stopping INH → she re-started INH and completed soon after.		
A-8	S	M	29	300	AH	116	20	31	55	0.5	117	333	108		No	W	34	178	19	37	63	Liver damage (AST/ALT=107/267) was pointed out in regular health check at work place → after 43 days, he visited to Shibuya clinic and took blood test, and then stopped INH → liver damage returned to normal after stopping INH → he re-started INH and completed treatment (Hepatitis virus B and C were negative).		

Blank: not recorded or not done

¹⁾D=Daichiken S=Shibuya²⁾AH=drinking on 4 days or more per week AB=drinking on 3 days or less per week³⁾In these 4 cases (A-1~4), INH was transiently stopped mainly due to liver damage before starting INH.⁴⁾W=regular health check at work place C=regular blood test before treatment completion⁵⁾AST, ALT, γ -GTP: IU/L T.Bil: mg/dL

Table 5 Summary of cases who stopped INH due to liver damage

Case No.	Clinic ¹⁾	Sex	Age	BW (kg)	INH dose (mg)	Alcohol habituation ²⁾	Day from starting to stopping INH	Liver function test before starting INH ³⁾				Liver function test when transiently stopping INH ³⁾				Symptom when transiently stopping INH	Cause of the blood test leading to transiently stopping INH ⁴⁾	Comment
								AST	ALT	γ -GTP	T.Bil	AST	ALT	γ -GTP	T.Bil			
B-1	S	M	26	100	300	NA	14	47	92	56	1.2	44	53		No	3)		
B-2	S	M	29	76	300	AH	117	60	56	369		112	91	499	No	3)		
B-3	D	F	20		300	AB	21	69	163	64	0.3	60	120	56	No	3)		
B-4	S	M	28	123	300	NA	43	101	171	349	0.4	146	203	359	No	3)		
B-5	D	M	25		300		69	22	29	46	0.5	55	121	31	No	W		
B-6	D	M	29		300	NA	138	24	36	140	0.6	70	170	242	No	C		
B-7	D	F	22		300		167	17	9	14	0.5	117	200	34	No	C		
B-8	D	M	25		300		160	38	45	34	0.6	207	79	27	No	C		
B-9	S	M	27	55	300	AB	93	15	16	17	0.3	73	215	65	No	see comment	The blood test was done at another hospital for unrelated reason (mediastinal benign tumor)	
B-10	D	M	24		300		141	17	15	18	1.8	85	225	27	No	C		
B-11	D	M	25		300		140	32	32	29	0.4	174	297	147	No	C		
B-12	D	F	28		300		129	17	13	19	0.6	248	368	65	No	C		
B-13	D	F	27		300		65	23	19	40	0.4	334	404	307	Yes	nausea		
B-14	D	M	20		300		165	20	14	20	0.8	199	408	47	No	C		
B-15	D	M	21		300		131	14	14	16	1.1	137	413	38	No	C		
B-16	D	M	28		300	AB	48	53	117	109	1.3	275	585	183	Yes	nausea		
B-17	S	M	28		300	AB	141	26	21	37	0.7	548	1158	643	No	W	Hepatitis virus B negative/admission to another hospital for liver damage.	
B-18	S	M	27		300		37	24	20	24		853	2151	7.6	Yes	lethargy	After 4 weeks of INH, he felt ill and noticed yellow-eye and dark color urine. About one week later, he had low grade fever, chill and lethargy. He admitted to another hospital and was evaluated for liver failure. Hepatitis virus A, B and C, EBV were all negative, and auto-immune hepatitis was excluded, and finally diagnosed as INH-induced hepatitis.	

Blank: not recorded or not done

¹⁾D=Daiichiken S=Shibuya²⁾AH=drinking on 4 days or more per week AB=drinking on 3 days or less per week AB=drinking only sometimes NA: not drink³⁾In these 4 cases (B-1~4), INH was transiently stopped mainly due to liver damage before starting INH, or fear of exacerbation of pre-existed liver damage.

Blood tests were done for follow up of pre-existed liver damage.

⁴⁾W=regular health check at work place C=regular blood test before treatment completion⁵⁾AST, ALT, γ -GTP: IU/L T.Bil: mg/dl.

高いが、その影響は大きくないものと推定される。なぜなら一時中断ないし中止のなかった371例中、治療終了前の採血のみが行われた322例(うち35例で肝障害)と、Table 4および5で治療終了前の採血で初めて障害が発見されている9例を加えた場合、肝障害の発生率は13.0%となり、上記数値とあまり変わらない。したがって、本調査の上記数値は海外での報告の範囲内と解釈することができる。

一定以上の肝障害の発生率に関しては、Fountainらの報告⁸⁾では、ASTが正常上限の5倍ないし10倍以上の上昇を示したものはそれぞれ0.56%(19/3377)および0.30%(10/3377)と報告されている。この調査ではINH開始後6カ月投与群では2回、9カ月投与群では3回の採血が行われており、対象は25歳以上で35歳以上が全体の55%を占めている。LoBueの報告⁹⁾ではASTないしALTが正常上限の5倍を超えるか、有症状で正常上限の3倍を超えるものは0.26%(10/3788)であった。この調査ではリスクファクターがないかぎり基本的には採血は行わず、対象のうち15~34歳が全体の51%を占めている。Jasmerの報告¹⁰⁾ではALTが正常上限の5倍以上ないし10倍以上の上昇を示したものはいずれも0.98%(2/204)であった。この調査では採血は治療中2回行われ、対象は全例17歳以上で35歳以上が40%を占めている。

本調査ではASTないしALTが200 IU/L以上(正常上限の4.4~5倍以上)を示したものは4.03%(16/397, 95%CI: 2.10~5.96%), 400 IU/L以上(正常上限の8.9~10倍以上)となる肝障害の発生率は1.51%(6/397, 95%CI: 0.31~2.71%)であった(Table 3~5 参照)。これらの数値はやはり過大評価である可能性が高い。3.1. 項の825例のすべてで採血が行われ上記397例以外のすべての例で肝障害が見られなかったと仮定した場合、ASTないしALTが200 IU/L以上となるものは1.94%(16/825), 400 IU/L以上となるものは0.73%(6/825)となる。肝障害の多くが無症状であることを考えればこれらの数値が逆に過小評価であることは確実であるが(4.7. 項参照)、これらを上記の海外の報告と比較した場合、本邦での肝酵素上昇という意味での肝障害発生率が海外よりも低いとは言えないと思われる。しかも上記海外報告が35歳以上のものを多く含むのに対して本調査の対象のほとんど(91.2%)は30歳以下であること(4.5. 項参照)、上記の1.94%および0.73%という推定値が過小評価であること、本調査ではほとんどの例で採血は1回しか行われておらず加えてTable 4のA-8のcaseや3.3. 項で述べた例のような肝障害の自然軽快例も他にありうることを考慮すれば、むしろ本邦でのほうが肝酵素上昇という意味での肝障害発生率は海外よりも高いとい

う可能性すら考慮しうる。

4.2. 臨床的肝炎の発生率

海外での臨床的肝炎(肝炎を疑うことのできる症状を伴った肝酵素の上昇)は、Garibaldiの報告(Capitol Hill 事件)では0.82%(19/2321, 年齢分布不明)であった¹¹⁾。19人中15人(15/2321=0.65%)はビリルビン2.0 mg/dL以上であった。Kopanoffの報告¹²⁾では1.26%(174/13838, 35歳以上が58.8%を占める)、Baileyの報告¹³⁾では1.17%(5/427, 年齢は19~65歳とされているが分布は不明)、Jasmerの報告¹⁴⁾では1.10%(6/545, 平均年齢52.3歳)、Byrdの報告¹⁵⁾では1.70%(17/1000, 73.1%は30歳以上)、Nolanの報告¹⁶⁾では0.10%(11/11141, 母集団の年齢分布不明)であった。

本調査での症状を伴う臨床的肝障害は0.37%(3/805, 95%CI: 0~0.79%)で、上記報告群の多くに比して低い傾向にあるが、上記海外報告の多くは、Nolanの報告¹⁶⁾を除くと、対象年齢層が本調査よりも大幅に高く(下記4.5. 項参照)、35歳以下が80%を占めるNolanの報告¹⁶⁾での臨床的肝障害発生率は本調査よりも低いことを考えると本邦で有症状肝炎の頻度が低いとは結論できないものと思われる。

4.3. 肝障害での死亡率

海外での肝障害による死亡率は、Garibaldiの報告(Capitol Hill 事件)では総ビリルビン2.0 mg/dL以上の肝障害15人のうち2人(2/15=13.3%)が死亡と報告されている¹¹⁾。Kopanoffの報告では総ビリルビン2.5 mg/dLを示した87例中8人(8/87=9.2%)が死亡している¹²⁾。Nolanの報告¹⁶⁾では総ビリルビン2.0 mg/dL以上を示した肝障害8人中死亡したものはいなかった。単独投与ではないが、PZAの投与なしでINH+RFPの投与を受けて肝不全をきたした患者9人の報告¹⁹⁾での死亡は1人(1/9=11.1%)とされている。

以上のように、海外での報告では肝不全を伴う肝障害のうち約10%程度が死亡するようである。本調査では肝障害による死亡者はなかったが、肝不全を伴う肝炎は0.12%(1/805, 95%CI: 0~0.37%)であった。肝不全を伴う肝障害のうち約10%が死亡すると仮定して単純計算した場合、INHによる潜在性結核治療における肝障害での推定死亡率は日本人では0.012%程度で、8333人に1人の割合で肝障害による死亡者が発生する計算になる。

一般に低年齢層では肝障害は稀とする説が多いが(下記4.5. 項参照)、Sniderが調査したINHによる肝障害での死亡例中9.2%(14/153)は20歳以下であり¹⁷⁾、Mouldingの報告している死亡例20例のうち3例は15歳以下で、最年少の死亡例は5歳とされている¹⁸⁾。若年者であっても肝障害による死亡の可能性はゼロではない。

Table 6 Liver damage and possible risk factor

Factor	Total	All liver damage ^{a)}		p ²⁾	Liver damage (more than 2 grade higher)		p ³⁾
		n	%		n	%	
Sex							
Male	224	40	17.9		18	8.0	
Female	173	20	11.6	0.082	8	4.6	0.173
Total	397	60	15.1		26	6.5	
Alcohol habituation							
Not recorded (adult only)	265	42	15.8		19	7.2	
Not drink (A)	23	2	8.7				
3 days or less per week (B)	26	5	19.2	0.168	3	11.5	0.173 ³⁾
4 days or more per week (C)	24	6	25.0	(A vs. B+C)	2	8.3	(A vs. B+C)
Not adult	59	5	8.5		2	3.4	
Total	397	60	15.1		26	6.5	
Liver damage grade before starting INH							
LD0/No liver damage (A)	357	53	14.8		25	7.0	
LD1 (B)	30	4	13.3				
LD2 (C)	7	2	28.6	0.824	1	14.3	0.493 ³⁾
Not done	3	1	33.3	(A vs. B+C)			(A vs. B+C)
Total	397	60	15.1		26	6.5	
Total INH dose (day) (Only cases without stopping INH)							
61-90	1						
121-150	31	2	6.5				
151-170	52	2	3.8		1	1.9	
171-190	244	31	12.7	0.043	11	4.5	0.313 ³⁾
191-210	41	5	12.2	(61-170 vs. 171-230)	1	2.4	(61-170 vs. 171-230)
211-230	2						
Total	371	40			13		
No. of day without INH during treatment (calculated) (cases without stopping INH)							
0	205	18	8.8		5	2.4	
1-3	53	10	18.9		4	7.5	
4-7	25	2	8.0				
8-14	25	1	4.0				
15-21	18	3	16.7		1	5.6	
22-28	19	3	15.8	0.325			1.000 ³⁾
29-35	12	1	8.3	(0-14 vs. 15-77)			(0-14 vs. 15-77)
36-49	8	1	12.5				
50-63	2						
64-77	4	1	25.0				
Total	371	40	10.8		10	2.7	
Adherence (Only cases without stopping INH)							
Good adherence ¹⁾	223	26	11.7		8	3.6	
Other	148	14	9.5	0.503	2	1.4	0.327
Total	371	40	10.8		10	2.7	
Dose of INH per 1 kg BW (mg/kg)²⁾ (Only cases with record of BW)							
≤3.0	3	2	66.7				
3.1-4.0	3	1	33.3				
4.1-5.0	19	4	21.1		2	10.5	
5.1-6.0	26	2	7.7	0.159 ³⁾	1	3.8	0.591 ³⁾
6.1-7.0	3	1	33.3	(-5.0 vs. 5.1-6.5)		0.0	(-5.0 vs. 5.1-6.5)
Total	54	10	18.5		3	5.6	

¹⁾Total INH dose are 170-190 days, and days without INH during treatment are 14 days or less.

²⁾Value less than 0.1 was neglected.

³⁾ * = by Fisher's exact test, others = by Chi-square test

⁴⁾Including a inconclusive case (ND →LD1 in Table 3)

またこうした若年者での肝障害による死亡が日本では欧米よりも稀であると推測できるような論拠やデータも見あたらない。

4.4. 肝障害の人種差

Fountainの報告¹¹⁾では「東洋人」(229人)で肝障害を示した者はいなかったとされ、Byrdの報告¹⁵⁾でも「東洋人」(70人)で肝障害を示した者はいなかったとされている。LoBueの報告⁹⁾では肝障害の頻度の人種差は認められていないが、Kopanoffの報告¹²⁾では白人や黒人に比べて「東洋人」のほうが肝障害の頻度は高かったとされ、Nolanの報告¹⁶⁾では逆に「アジア人種」での肝障害発生率は白人よりも低かったとされている。すなわち、INHの潜在性結核治療における肝障害発生率の人種差に関するこれまでの海外の報告は一定していない。

しかし、以上の海外の報告からも、また上記4.1.項および4.2.項の考察から考えても、「日本人では(rapid inactivatorが多いゆえに)INHによる潜在性結核治療における肝障害は少ない」という推測を裏付ける確固たるデータは存在しないと結論せざるをえない。

4.5. 年齢の影響

海外では¹³⁾年齢の上昇とともに肝障害副作用の発生率は上昇し20歳以下では稀と報告されている。しかし、逆に肝疾患の既往がない群では年齢が高いほど肝障害発生率は低いとの報告もある²⁰⁾。本調査では16~20歳の年齢層でも、臨床的肝炎や肝酵素400 IU/L以上の著明な上昇はなかったものの、肝酵素の上昇自体は21歳以上とあまり変わらない頻度で起きている。死亡例と年齢の関係については4.3.項で既に述べたとおりである。すなわち、20歳以下であれば肝障害は(採血が一切不要なほど)にきわめて稀であるのか、に関しては少なくとも本邦では未解決の問題と考えざるをえない。

4.6. 年齢以外のリスクファクター

海外では、INHの肝障害副作用は投与前の肝酵素値が高い者やアルコール常習者に多いとする報告が多いが^{21,22)}、本調査ではあまりはっきりせず(Table 6)、INHの総処方日数のみが唯一有意差に達した。INHによる肝障害の多くは開始後2~3カ月の間に起こることが多いとされていることから考えた場合、INH総処方日数の意義や因果関係の有無は不明である。

4.7. 総括

以上から、「日本人ではINHによる潜在性結核治療での肝障害発生率は欧米人種に比して低い」という推測や「日本でもINHによる潜在性結核治療による肝障害は20歳以下であればきわめて稀である」という推測を裏付けるデータは本調査においても、文献上においても、存在していないものと結論せざるをえない。

海外ではINHによる肝障害の多くは無症状であるこ

とが繰り返し報告されている²³⁾。Fountainの報告でもASTが正常上限の5倍以上を示した19人のうち有症状のものは1人のみで、貧血を示した1例ですら無症状であったとしている¹¹⁾。本調査でもほとんどの肝障害副作用は無症状であった点は同様であり、たとえばTable 4, 5の肝障害のうち5例が職場検診で偶然発見されている。Table 5のB-18のcaseに見るように臨床的肝炎の進行も全例が非常に急激というわけでもなく、これら無症状の肝障害の早期発見がどれほど臨床的意義を有するものであるかは不明である。しかし、もし肝不全による死亡を防ぐためには早期発見が大切であるとすれば、有症状時の肝機能検査のみでは不十分であり、定期的な検査を行うことが必要ということになる。

本調査は後ろ向き調査であり、その限界は言うまでもない。しかし以上の調査からは、INHによる潜在性結核治療における肝障害は本邦においてもそれほど稀ではないことは示したと思われる。このことは感染した可能性の低い接触者に対して、「副作用が少ないだろう」という憶測を主な理由として安易に潜在性結核治療開始を決定してはならないことを意味しているものとも解釈しえよう。

今後本邦での潜在性結核治療を安全にしかも強力に推進していくためには、より正確なデータを収集し分析していく必要があると思われる。

〔付記1〕

この研究は平成17年度厚生労働科学研究費補助金研究(厚生労働科学特別研究事業)「潜在性結核感染症に対するisoniazid投与に関する研究/主任研究者:加藤誠也(財団法人結核予防会結核研究所)」の一部として行われた。

〔付記2〕

大量のカルテを短期間で用意していただいた元渋谷診療所および第一健康相談所のスタッフのみなさんに末尾ながら深くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 結核の予防の総合的な推進を図るための基本的な指針。厚生労働省告示第375号(平成16年10月18日)
- 2) Iseman MD: Preventive chemotherapy of tuberculosis. In: A Clinician's Guide to Tuberculosis, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, 355-398.
- 3) 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.
- 4) 島尾忠男編:「結核病学Ⅱ 疫学・管理編」(平成5年一部改訂版), 結核予防会, 東京, 1993, 128-130
- 5) 堂野前維摩郷編:「結核ハンドブック」第3版, 日本レ

- ダリー株式会社、東京、1976、37-41.
- 6) 久世文幸, 泉 孝英編:「結核」第2版, 医学書院, 東京, 1992, 56-57.
 - 7) 青木正和:「医師・看護職のための結核病学 5. 予防」, 結核予防会, 東京, 2003, 55-57.
 - 8) Fountain FF, Tolly E, Chrisman CR, et al.: Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection. *Chest*. 2005; 128: 116-123.
 - 9) LoBue PA, Moser KS: Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 443-447.
 - 10) Jasmer RM, Saakkonen JJ, Blumberg HM, et al.: Short course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: A multi center trial. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 640-647.
 - 11) Garibaldi RA, Drusin RE, Ferebee SH, et al.: Isoniazid Hepatitis-report of outbreak. *Am Rev Respir Dis*. 1972; 106: 357-365.
 - 12) Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ: Isoniazid related hepatitis-a U.S. Public Health Service Cooperative Surveillance Study. *Am Rev Respir Dis*. 1978; 117: 991-1001.
 - 13) Bailey WC, Taylor SL, Dascomb HE, et al.: Disturbed hepatic function during isoniazid chemoprophylaxis. *Am Rev Respir Dis*. 1973; 107: 523-529.
 - 14) Jasmer RM, Snyder DC, Chin DP, et al.: Twelve months of isoniazid compared with four months of isoniazid and rifampin for persons with radiographic evidence of previous tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1648-1652.
 - 15) Byrd CR, Horn BR, Solomon DA, et al.: Toxic effects of isoniazid in tuberculosis chemoprophylaxis. *JAMA*. 1979; 241: 1239-1241.
 - 16) Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7 years survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA*. 1999; 281: 1014-1018.
 - 17) Snider DE, Caras GJ: Isoniazid-associated hepatitis death: A review of available information. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 494-497.
 - 18) Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC: Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis*. 1989; 140: 700-705.
 - 19) Durand F, Bernuau J, Pessayre D, et al.: Deleterious influence of pyrazinamide on the outcome of patients with fulminant or substantial liver failure during antituberculous treatment including isoniazid. *Hepatology*. 1995; 21: 929-932.
 - 20) Riska N: Hepatitis cases in isoniazid treated groups and in a controlled group. *Bull IUAT*. 1976; 51: 203-208.

Original Article

LIVER DAMAGE IN TREATMENT OF LATENT TUBERCULOUS INFECTION BY ISONIAZID

¹Kunihiko ITO, ¹Hitoshi HOSHINO, ²Tomoaki NAKAZONO, ³Hidenori MASUYAMA,
²Hironobu SUGITA, ³Takashi YOSHIYAMA, and ¹Seiya KATO

Abstract [Purpose] To study the frequency and degree of liver damage as adverse effect of isoniazid (INH) preventive therapy in Japanese people.

[Object and Method] Chart review of Japanese persons who started isoniazid preventive chemotherapy in the two clinics in Tokyo, from 2003/1/1 to 2004/12/31.

[Result] There were 779 cases who did not transiently or completely stop INH preventive therapy because of adverse effect, and 26 cases who stopped INH transiently or completely because of liver damage as adverse effect (total 805 cases). In 371 cases, of those 779 cases, AST (aspartate aminotransferase) and ALT (alanine aminotransferase) was measured after starting INH at least once. In 14.9% (59/397) of these 391 cases (= 371 + 26), liver damage as adverse effect was found. In 1.51% (6/397), liver damage with AST and/or ALT higher than 400 IU/L was found. Clinical hepatitis, associated with

clinical symptom of hepatitis, was seen in 0.37% (3/805). Hepatitis with liver failure was seen in 0.12%. There was no death due to liver damage.

[Conclusion] Liver damage as adverse effect of isoniazid (INH) preventive therapy in Japanese people is not rare.

Key words: Isoniazid, Treatment of latent tuberculous infection, Preventive chemotherapy, Adverse effect, Liver damage

¹Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), ²Daiichi Dispensary, JATA, ³Department of Respiratory Medicine, Fukujuji Hospital, JATA

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