

学位授与番号：乙3123号

氏名：金子 有吾

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成27年7月8日

学位論文名：

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

主論文名：

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

学位審査委員長：教授 堀誠治

学位審査委員：教授 水之江義充 教授 松浦知和

# 論 文 要 旨

論文提出者名 金子 有吾 指導教授名 桑野 和善

## 主論文題名

「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」

金子 有吾、長山 直弘、川辺 芳子、島田 昌裕、鈴木 純一、久能木 真喜子、松井 芳憲、川島 正裕、鈴木 純子、有賀 晴之、大島 信治、益田 公彦、松井 弘稔、永井 英明、田村 厚久、赤川 志のぶ、豊田 恵美子、町田 和子、倉島 篤行、四元 秀毅； 結核. 2008 ; 83 : 13-19

結核化学療法によって治療の障害となる有害事象の一つとして肝障害が挙げられる。本研究では慢性肝炎合併結核患者に薬剤性肝障害を惹起しやすい抗結核薬であるイソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) にピラジナマイド (PZA) を併用した場合、および PZA を併用しなかった場合の薬剤性肝障害の出現率を調査した。対象としては 1998～2006 年で国立病院機構東京病院に入院した B 型、C 型肝炎ウイルス持続感染結核患者で、結核治療終了後少なくとも 6 か月以上肝障害が持続している患者とアルコール性肝炎を認めた患者をあわせた 107 名 (男性/女性=96/11 名) について後ろ向きに検討した。INH、RFP、PZA での治療が 58 名 (HRZ 治療群)、PZA を含まない INH、RFP での治療が 49 名 (HR 治療群) であった。C 型肝炎は 68 名、B 型肝炎は 23 名、アルコール性肝炎は 16 名であり、肝炎合併例とそれぞれの対照症例を選び出し、非肝炎例としてケースコントロールスタディを行った。肝炎例と非肝炎例の HRZ 治療と HR 治療した結果の薬剤性肝障害出現率、重症度、薬剤性肝障害出現後の経過を調べた。結果として、薬剤性肝障害出現率は HR 治療が肝炎例、非肝炎例ともに 4.1% であったが、HRZ 治療した 58 例の慢性肝炎患者の薬剤性肝障害出現率は 22.4% であり、HRZ 治療した 36 例の C 型肝炎患者が 27.8% で非肝炎例が 5.6% であったのに対して有意に高かった。HRZ 治療した C 型肝炎合併患者のうち中等量以上のアルコール摂取者に薬剤性肝障害の出現率が高かった。

結論として、HR 治療は慢性肝炎全般で可能だが、HRZ 治療は C 型肝炎合併患者では中等量以上のアルコール摂取患者には慎重投与もしくは避けたほうが良いと思われた。

## 論文審査の結果の要旨

金子有吾氏（内科学講座・呼吸器内科）提出の学位申請論文は、主論文1篇1冊、副論文2篇2冊よりなり、題名は“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”であり、2008年“結核”に発表されたものを基礎に作成されている。副論文には、2015年発表されたIGRAに関するものが含まれている。本研究は、呼吸器内科・桑野和善教授のご指導によるものである。

金子氏の学位審査は、審査委員として水之江義充教授、松浦知和教授ご臨席のもと、2015年6月30日に公開で行われた。なお、この公開学位審査には、御指導を頂いた桑野和善教授をはじめ、多くの参加者をえた。審査は、学位論文内容のプレゼンテーションに引き続き、口頭試問で行われた。

結核化学療法により肝障害を生ずることはよく知られているが、肝障害のある患者に結核化学療法を実施した際の肝障害発現（増悪）の背景を検討したものは極めて少ない。そこで、著者は、1998～2006年に国立病院機構東京病院に入院したB型、C型肝炎ウイルス持続感染を有する結核患者で、少なくともINHとRFPの2剤を投与できた患者（107名、男性：女性＝96：11）について、後ろ向きに検討した。対照としては、性別・結核治療内容をマッチさせ、年齢が最も近い患者107名を選択した。

薬物性肝障害の出現率は、Isoniazid-Rifampicin-Pyrazinamide (HRZ) 治療では、慢性肝炎群（出現率22.4%）の方が対照群（出現率6.9%）に比べ高く、C型肝炎患者において高かった（27.8%）。Isoniazide-Rifampicin (HR) 療法による薬剤性肝障害の発現頻度は、慢性肝炎群・非肝炎群ともに同じであった（4.1%）。非肝炎患者におけるHRZ治療およびHR治療群の薬剤性肝障害発現率に差は認めなかった。C型肝炎患者のなかでも、アルコール摂取者（20g/day以上）においてHRZ治療による薬剤性肝障害の発現率が高くなった（44.4%）。

以上のことより、慢性肝炎患者全般においてHR治療は可能だが、HRZ治療はC型肝炎合併者、とくに中等量以上のアルコール摂取者では慎重投与もしくは避けた方が良いと結論した。

発表後、質疑がなされた。肝炎の有無により結核罹患にさがあるか、肝炎の治療にはどのようなものがなされているか、Pyrazinamideの肝障害発現機序は解明されているのか、HCV患者でHRZ治療をすると肝障害の頻度が増加しているがその理由はなにか など多くの質問があった。金子氏は、自身の成績・文献的考察をふまえ、自身の論理を展開した。

その後、水之江・松浦両教授と慎重に審議した結果、本研究は、肝炎患者における結核治療を安全に行うための重要な情報を提供していること、その情報

は 100 例を超える症例から得られていること，さらに，同様の研究が最近でもきわめて少ない（無い）ことを鑑み，学位請求論文として価値あるものと認めた．