

でのイソニアジド予防内服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思われてきた。にもかかわらず、日本人における検討はこれまで殆どなされておらず、漫然と「イソニアジドは副作用が少ない薬剤であり、これによる結核の予防内服は効果が高くしかも安全性が高い」との認識で受け止められているのが現状であろうと思われる。

この研究の目的は、今後ますます重要性を増すであろう本邦でのイソニアジドによる予防内服の副作用の実態について調査し、今後日本人での安全性を日本人での実地データに基づいて調査し、安全性と安全な使用方法について検討することが本研究の目的である。

B. 研究方法

結核予防会傘下の都 23 区内 2 施設（結核予防会第一健康相談所〔水道橋/以下第一健と略記〕および結核予防回渋谷診療所〔渋谷/以下渋谷と略記〕の 2 施設）の外来で、2003 年 1 月 1 日～2004 年 12 月 31 日の 2 年間にイソニアジドによる予防内服を開始した日本人の診療記録の review による後ろ向き研究を行った。

肝機能障害の分析には、「〔完了+自己中断〕and 開始後採血あり」および肝障害による中止ないし一時的中断の記録されている症例を用いた。Table 1. に、本研究で定義し用いた肝機能の grading システムを示す。

自覚症状副作用の分析には、「(完了+自己中断)」およびに自覚症状副作用による中止ないし一時的中断の記録されていた症例を用いた。INH の肝機能障害以外の自覚症

状副作用については 1) お酒に弱くなった/酔い易くなった、2) 関節痛四肢痛、3) にきび、4) 倦怠感/易疲労感、5) 末梢神経障害（足がジンジンする等）、6) 皮疹（薬疹の疑い）、7) 消化器症状（食欲不振/腹痛/吐き気/嘔吐等）、8) 中枢神経症状（頭痛/めまい/眠気/不眠等）の 8 種類について分析した。

総処方日数と内服開始から推定内服終了日（自己中断者もふくむ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「推定途中自己中断日数」とした。

倫理面に対する配慮：データを採取する際には、連結可能匿名化を行い当該患者の通院診療所外へ個人情報型の型でデータを持ち出すことは一切行わなかったため、個人情報保護は十分に保護されているものと思われる。また、完全に後ろ向き研究であり患者への問い合わせも一切行わなかったため、本研究による患者の潜在的不利益は皆無と思われる。

C. 研究結果

症例数の概要を Table 2. に示す。

肝機能障害の分析対象数は「〔完了+自己中断〕で「開始後採血あり」症例は 371 例、及び肝障害による中止ないし一時的中断の記録されていた 26 例 (18+8)、合計 397 例であった。

自覚症状副作用の分析対象数は、「(完了+自己中断)」の 779 例、およびに自覚症状副作用による中止ないし一時的中断の記録されている 20 例 (8+12) の計 799 例であった。

C.1. 肝機能障害

Table 3. に各施設の年代別に見た INH 開始後採血あり症例の割合を示す。「小児」以外の場合、基本的に渋谷では INH 開始前に肝機能を評価し異常がなければその後定期的な採血はおこなわれていなかった。渋谷での INH 開始後採血の多くは、INH 開始前の採血で肝機能障害が見られた場合の経過観察か、有症状時の採血か、もしくは職場検診の場合に行われ記録されている。第一健ではこれに加えて、指示終了する際の最後の処方日（時に終了直後に）にのみ定期採血がおこなわれていた。Table.3 に示すように第一健では 16-40 歳の約 79% に INH 開始後採血が行われており、同施設の 16-40 歳までの年齢層では採血の有無による選択バイアスはあっても低いだろうことが予想される。

一時中断ないし中止例を含めた全 397 例の年齢別結果の概略を Table 4. に、年齢以外の因子（性別/アルコール習慣/開始前採血結果/総処方日数および推定途中自己中断日数〔総処方日数/推定途中自己中断日数の影響の影響に関しては一時中断や中止のない例のみを対象〕/adherence/体重あたり INH mg per kg〔体重が記録されている者のみを対象とした〕) に関する肝機能障害の有無の概略を Table 5. に、肝機能障害を理由とした一時中断ないし中止例の一欄を Table 6-7 に示した。16-30 歳までの年代で 10.8~18.3% の患者が肝機能の悪化を示し、2grade 以上肝機能の悪化を示した者は 6.8~7.6% 存在していた。この数値は患者の多くが採血を行っている第一健のみで分析しても 11.0~15.6% および 5.9~7.3% とあまり変わらない。15 歳以下で肝機能の悪化

が観察された者はなかった。30 歳以上の症例は少なく、これらの年代における肝機能障害リスクの増加は明らかではなかった。LD4 以上 (AST ないし ALT が 500IU/L 以上) の症例は 3 例 (397 例中 0,76%)、LD5 以上 (AST ないし ALT が 1000IU/L 以上) のものは 2 例観察されこの 2 例は入院を要している。したがって肝機能障害による要入院率は 397 例中 0.50%。肝不全を伴う臨床的薬剤性肝炎は 1 例のみで 397 例中 0.25%、総分析対象 825 例中 0.12% であった。肝機能障害を理由とした一時中断ないし中止例計 26 例中、肝炎を疑うことの出来る症状を有したものは 3 例で、AST ないし ALT が 400IU/L 以上を示した 6 例中 3 例は無症状であった。一時中断や中止のなかった 371 例中 24 例で様々な症状を理由に肝炎を疑われて採血が行われているが、肝機能の悪化を示したものはいなかった。

性とアルコール習慣では、男性および飲酒者に肝機能障害が多い傾向にあった (Chi-square test/p=0.07~0.82)。開始前の肝機能や体重あたりの INH 投与量等に関しては明らかな傾向は見られなかった。

C.2. 自覚症状副作用

自覚症状副作用分析の対象となった 799 例の性年齢分布を Table 8. に、総処方日数と推定途中自己中断日数の分布を Table 9. に、体重あたりの INH 投与量を Table 10. に示した。なお、INH 投与開始時からピタミン B6 が投与されている患者はいなかった。

これらの患者での性/年齢別の自覚症状副作用 (any) の出現頻度を Table 11. に示す。全症例の 19.1% になんらかの自覚症状

副作用（または副作用と解釈可能な症状）が観察され、このうち 13.1%＝全体の 2.5%が自覚症状副作用（または副作用と解釈可能な症状）により一時中断（12例）ないし中止（8例）を要している。中止を要しない自覚症状副作用や一時中断を要した自覚症状副作用の症例では、就寝前への内服変更や少量からの漸増で内服可能ないし症状消失している例が多い。

各自覚症状副作用別に見た出現頻度を男女に分けて Table 12. に示す。各副作用の頻度は、易疲労感/倦怠感>中枢神経症状>皮疹>にきび=お酒に弱くなった>消化器症状>末梢神経障害>四肢痛/関節痛の順で、一時中断ないし中止を要するような副作用は、皮疹>中枢神経症状>消化器症状>にきびの順で多かった。

お酒に弱くなったとする訴えは 2.5%に見られたが中断を要することはなかった。にきびが出現ないし悪化する頻度は女性で 4.9%と比較的高く、うち 1例は美容上の理由で服薬を拒否している。易疲労感/倦怠感の訴えも比較的多い訴えであったが、多くの場合薬剤との因果関係は不明であった。末梢神経障害と解釈し得る症状は、ビタミン B6 の投与がないにもかかわらず 0.4%と低頻度でいずれも軽度で中断を要せず、ビタミン B6 の追加で全例が回復し内服の継続が可能であった。皮疹は出現頻度が 2.6%と比較的高くその半数弱が一時中断ないし中止を要しているが、これについても因果関係のはっきりしない例が目立った。消化器症状も比較的出现頻度が高いが殆どの場合薬剤との因果関係は不明瞭であった。中枢神経障害ではめまい/頭痛/ふらふら感などの訴えが多く出現頻度も 2 番目に多かつ

たが、多くの場合就寝前服用に変更することで対処可能であり、また内服を継続するうちに消失する例も多く見られた。

自覚症状副作用による一時中断を要した例および中止患者の一欄を Table 13-14. に示した。これに見るようにこれらの多くの症例では自覚症状と INH との因果関係は不明瞭であることが多く、またこれらの症例においても程度も軽いものが多い。

D. 考察

この研究は本邦で初めての、大規模なイソニアジド予防内服副作用調査である。

採血が最低一回はなされている症例では、肝機能障害の悪化は 15.1%に見られ、grade 2 以上の肝機能悪化も 6.5%に観察された。また入院を要した薬剤性肝炎も 0.5%存在した。しかも、多くの例では内服終了前にしか採血されておらず INH の肝障害は自然に回復し得ること、多くの肝障害が職場の検診で偶然に発見されていること、また AST/ALT が 400 以上を示した例でも半数は無症状であることを考えると上記の数字は過小評価である可能性が高い。これらは「日本人ではイソニアジドによる肝障害は欧米に比して少ないのではないか」という一般的な印象とは異なる結果である。しかし本調査対象では、定期的な肝機能のチェックを行っていないにもかかわらず、肝不全を伴う肝炎は 1例のみで全体の 0.12%にすぎず、Table 6-7. に見るように、多くの肝障害の発症や進行はそれほど急激ではないため自覚症状に対する教育と定期的な肝機能のチェックで早期発見が可能と思われる。

自覚症状副作用の出現頻度は 19.1%、このうち 13.1%＝全体の 2.5%が自覚症状副

作用（または副作用と解釈可能な症状）により一時中断（12例）ないし中止（8例）を要していた。これについても従来考えられていたよりも副作用頻度は高い印象を与える。特にこれまであまり注意されてこなかった感のある中枢神経障害の出現頻度は4.5%と比較的高い数値を示した。しかしいずれの副作用も軽度のものが多く、入院を要するような重篤な副作用は見られなかった。

Ⅱ. 結論

本調査から日本人でのINH予防投薬による肝機能障害や自覚症状副作用の出現頻度自体は従来考えられていたよりも高いことが推測された。しかしこれらの副作用はいずれも軽度であり、本調査で見られた肝不全を伴う薬剤性肝炎に対しても定期的な肝機能のチェックで十分に早期発見と対処が可能ではないかと推測された。

Table 1.肝機能のgradeカテゴリー

定義★	肝機能障害のgrading
AST and ALT < 50	LD0
50 ≤ AST or ALTの高いほう < 100	LD1
100 ≤ AST or ALTの高いほう < 200	LD2
200 ≤ AST or ALTの高いほう < 500	LD3
500 ≤ AST or ALTの高いほう < 1000	LD4
1000 ≤ AST or ALTの高いほう	LD5

★:単位 IU/L

Table 2. 症例数の概要

症例数	N
予防内服開始者	1032
除外症例	
外国人	50
ハーフ(疑い含む)	3
INH耐性でRFPによる予防内服に変更	21
感染源が多剤耐性結核で予防内服中止	2
転出/医療機関変更	56
ツ反陰性のため途中で中止指示	38
QFT陰性のため途中で中止指示	4
開始後感染性低いと判断/保健所指示で	8
妊娠(の可能性のため)	4
開始後服薬拒否(副作用無し)	2
他医が中止指示(副作用無し)	1
初回処方後一度も受診なし	18
以上除外総計	207
残り	825
副作用による中止(RFPへの変更1例含む)	26
肝障害による中止	18
自覚症状副作用による中止	8
残り	799
副作用による治療一時中断変更あり	20
肝障害による一時中断	8
自覚症状副作用による一時中断	12
残り(完了+自己中断)	779
INH開始後採血なし	408
残り([完了+自己中断]and 開始後採血有り)	371

Table 3.各施設の年代別に見た、INH開始後採血あり症例の割合

施設名	年齢	肝障害による 一時中断ない し中止あり	自覚症状によ る一時中断な いし中止あり	完了+自己 中断	左記合計 (A)	一時中断中止 なしかつ開始 後採血あり(B)	肝障害による 一時中断ない し中止あり(C)	開始後採決 あり割合% [(B+C)/A]
第一健	0			6	6			
	1-5		1	25	26			
	6-10			34	34			
	11-15		1	26	27	3		11.1%
	16-20	3		88	91	70	3	80.2%
	21-25	6	4	159	169	118	6	73.4%
	26-30	6	4	153	163	129	6	82.8%
	31-40	1	5	37	43	34	1	81.4%
	41-			1	1			
	Total	16	15	529	560	354	16	66.1%
渋谷	0			1	1			
	1-5			4	4			
	6-10			11	11			
	11-15		1	6	7	1		14.3%
	16-20			25	25	1		4.0%
	21-25			98	98	7		7.1%
	26-30	10	4	101	115	8	10	15.7%
	31-40			3	3			
	41-			1	1			
	Total	10	5	250	265	17	10	10.2%

Table 4. INH開始前後の肝機能のグレード変化

age	改善														総計	悪化悪化%	2 grade以上悪化	悪化%			
	LD0	?	LD1	LD2	LD1	LD2	LD2	LD2	LD1	LD1	LD2	LD2	LD3	LD3					LD4	LD4	LD5
11-15	2	1	1														74	0	0.0%	0	0.0%
16-20	63		1	1	1	1			3	3			2				74	8	10.8%	5	6.8%
21-25	106		2	1	4				8	4			6				131	18	13.7%	10	7.6%
26-30	109		11	1	2	1			13	3	1	4	4	2			153	28	18.3%	11	7.2%
31-40	24		3		2				4	1							35	6	17.1%	0	0.0%
総計	304	2	17	3	9	1	1	1	28	4	1	11	1	12	2		397	60	15.1%	26	6.5%

矢印(⇒)の左は開始前の採血結果、右は開始後採血結果のうちともともグレードの高い肝機能を示す。?は開始前の採血結果が得られないことを示す。

Table 5. 年齢以外の因子による肝機能異常頻度の差

因子	Total	悪化		2 grade以上		
		n	%	n	%	
性別	男性	224	40	17.9%	18	6.7%
	女性	173	20	11.6%	8	4.6%
	Total	397	60	15.1%	26	6.5%
アルコール習慣	記載なし	265	42	15.8%	19	7.2%
	飲まない	23	2	8.7%		
	時々～週3回以内	26	5	19.2%	3	11.5%
	週4回～毎日	24	6	25.0%	2	8.3%
	未成年	59	5	8.5%	2	3.4%
	Total	397	60	15.1%	26	6.5%
開始前採血結果	LD0	357	53	14.8%	25	7.0%
	LD1	30	4	13.3%		
	LD2	7	2	28.6%	1	14.3%
	?	3	1	33.3%		
	Total	397	60	15.1%	26	6.5%
総処方日数 (一時中断中止なしのみ)	61-90	1				
	121-150	31	2	6.5%		
	151-170	52	2	3.8%	1	1.9%
	171-190	244	31	12.7%	11	4.5%
	191-210	41	5	12.2%	1	2.4%
	210-230	2				
Total	371	40		13		
推定途中自己中断日数☆ (一時中断中止なしのみ)	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%		
	29-35	12	1	8.3%		
	36-49	8	1	12.5%		
	50-63	2				
	64-77	4	1	25.0%		
	Total	371	40	10.8%	10	2.7%
Adherence	Good adherence #	223	26	11.7%	8	3.6%
	上記以外	148	14	9.5%	2	1.4%
	Total	371	40	10.8%	10	2.7%
体重あたりINHmg/kg (記載のあるもののみ)	3.0未満	3	2	66.7%		
	3.1-4.0	3	1	33.3%		
	4.1-4.5	5	2	40.0%	1	20.0%
	4.6-5.0	14	2	14.3%	1	7.1%
	5.1-5.5	13	2	15.4%	1	7.7%
	5.6-6.0	13				0.0%
	6.1-6.5	3	1	33.3%		0.0%
	Total	54	10	18.5%	3	5.6%

☆: (記載無し+飲まない) vs. (時々～週4日以上)

†: 開始前LD0 vs. (LD1+LD2)

#: 総処方日数170-190かつ推定自己中断日数14日以下

Table 6. 肝機能障害を理由とした一時中断のある症例一覧

Case No.	Clinic	sex	age	BW(kg)	INH dose (mg)	7ルコール★	開始～一時中止まで				中止時採血結果				中止後採血結果				コメント	中止期間(day)	発見日(発)	INH終了前採血結果				
							AST	ALT	γ-GTP	TBI	AST	ALT	γ-GTP	TBI	AST	ALT	γ-GTP	TBI				AST	ALT	γ-GTP	TBI	
1	渋谷	M	##	300	AH	6	31	51	369	33	59	##	1	なし	開始前の肝機能障害の経過観察	2	180	28	49	184	前酒を指示して後再開。後指示終了。	2	180	28	49	184
2	渋谷	M	##	300	AH	4	43	86	92	40	81	77	0	なし	開始前の肝機能障害の経過観察	2	180				肝機能悪化傾向ないため再開。後指示終了。	2	180			
3	第1健	M	##	300		52	52	114	32	0.7	47	##	33	なし	開始前の肝機能障害の経過観察	27	176	44	78	34	中止後も肝機能改善しないため再開。後指示終了	27	176	44	78	34
4	渋谷	M	##	300	AH	117	25	28	91	66	##	##	##	なし	会社の検診	32	170				禁酒指示後正常に戻る。後再開するがその後中断	32	170			
5	第1健	M	##	300		88	25	20	22	0.6	60	##	##	なし	会社の検診	33	199	22	23	19	中止後正常化し、再開(INH25mg～300まで5step(各3日間)で増量。その後指示終了。	33	199	22	23	19
6	第1健	F	27	300	AH	155	14	20	21	0.6	##	54	40	なし	終了前採血	43	171				中止にて正常に戻る。再開してそのまま飲みきり終了。	43	171			
7	第1健	M	##	300	AB	1	78	169	153	0.9	45	##	##	なし	開始前の肝機能障害の経過観察	1	208	69	158	178	肝機能改善傾向のため再開。後指示終了	1	208	69	158	178
8	渋谷	M	##	300	AH	116	20	31	55	0.5	##	##	##	なし	会社の検診	34	178	19	37	63	中止43日前の会社検診でAST/ALT=107/267。受診時再検査して中止。中止後改善したため禁酒指示して再開。後指示終了。B・C型肝炎ウイルス陰性	34	178	19	37	63

★;AH;週4回以上飲酒 AB:時々～週3回以下飲酒 NA:殆ど飲まない

Table 7. 肝機能障害を理由とした中止症例一覧

Case No.	Clinic	sex	age	BW (kg)	INH dose (mg)	アール★	開始～中止 (day)	INH開始前採血結果				中止時採血結果				コメント
								AST	ALT	γ-GTP	T-Bil	AST	ALT	γ-GTP	T-Bil	
1	渋谷	M	#	100	300	NA	14	47	92	56	1.2	44	53			開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。抑鬱内服中。以前より高度脂肪肝でAST/ALT50前後と指摘されている。B・C型肝炎ウイルス陰性。
2	渋谷	M	#	76	300	AH	117	60	56	369		112	91	499		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
3	第一健	F	#		300	AB	21	69	163	64	0.3	60	120	56		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
4	第一健	M	#		300		69	22	29	46	0.5	55	121	31		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
5	第一健	M	#		300	NA	138	24	36	140	0.6	70	170	242		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
6	第一健	F	#		300		167	17	9	14	0.5	117	200	34		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
7	渋谷	M	#	123	300	NA	43	101	171	349	0.4	146	203	359		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。高度肥満あり、以前よりγ-GTP 500～1000と指摘されている。
8	第一健	M	#		300		160	38	45	34	0.6	207	79	27		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
9	渋谷	M	#	55	300	AB	93	15	16	17	0.3	73	215	65		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。他疾患精査のため他院で甲状腺腫および縦隔腫瘍発見され、その精査中に肝機能異常指摘される。
10	第一健	M	#		300		141	17	15	18	1.8	85	225	27		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
11	第一健	M	#		300		140	32	32	29	0.4	174	297	147		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
12	第一健	F	#		300		129	17	13	19	0.6	248	368	65		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
13	第一健	F	#		300		65	23	19	40	0.4	334	404	307		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
14	第一健	M	#		300		165	20	14	20	0.8	199	408	47		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
15	第一健	M	#		300		131	14	14	16	1.1	137	413	38		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
16	第一健	M	#		300	AB	48	53	117	109	1.3	275	585	183		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。
17	渋谷	M	#		300	AB	141	26	21	37	0.7	548	1158	643		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。B型肝炎ウイルス陰性。薬剤性肝炎疑いで他院入院するが詳細不明事故で輸血歴あるがB・C型肝炎ウイルス陰性。開始後1ヶ月前後から白色便・褐色尿・眼球結膜黄染出現。その1週間より微熱・悪寒・倦怠感出現。他院に約2ヶ月入院。EBVやA型肝炎ウイルス以外の肝炎は否定的と。
18	渋谷	M	#		300		37	24	20	24		853	2151	7.6		開始前の肝機能障害 肝機能の改善ないため中止。

Table 8. 自覚症状副作用分析対象 性/年齢

age	M	F	総計
0	4	3	7
1-5	14	15	29
6-10	13	32	45
11-15	15	17	32
16-20	45	68	113
21-25	148	109	257
26-30	159	95	254
31-40	26	14	40
41-	1	1	2
総計	425	354	779

Table 9. 自覚症状副作用分析対象—総処方および推定自己中断日数の分布

総処方日数(days)	推定途中自己中断日数(days) #														Total
	0	1-3	4-7	8-14	15-21	22-28	29-35	36-49	50-63	64-77	78-91	92-105			
-30	2													2	
31-60	5	1	1		2	1	1							11	
61-90	6	5	3	1	3	4								22	
91-120	7	1		3	3	1	2	2	1		1			21	
121-150	14	5	5	10	7	10	12	4	2	4		1		74	
151-170	32	7	8	11	12	8	2	2						82	
171-190	315	64	40	26	21	15	11	7	1	2		1		503	
191-210	55	2		2	1									61	
210-230	2									1				3	
総計	438	85	57	53	49	39	28	16	4	7	1	2		779	

#: 総処方日数と内服開始から内服終了日(自己中断者も含む)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「推定自己中断日数」とする。これ以外ではゼロとした。

Table 10. 自覚症状副作用分析対象一年齢と体重あたりINH量(体重の記載されている191例のみ)

体重あたり投与量(INH mg/kg)	Age											総計			
	0	1-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-40							
3.0-4.0					1					1	6				8
4.1-4.5			2	3						6	3				14
4.6-5.0	2	10	9	3	7	6				6	9	3			49
5.1-5.5		4	4	2	3	8				8	4	3			28
5.6-6.0	2	1	6	6	7	10				10	6	2			40
6.1-6.5		3	8	3		2				2	2				18
6.6-7.0	2	4	4	4	4	1				1	1				16
7.1-7.5		1	3	2											6
7.5-8.0	1		1	1											3
8.1-9.0		1	2												3
9.1-10.0		4	1												5
10.0-20.0		1													1
Total	7	29	40	24	18	34	31	8							191

Table 11. 自覚症状副作用の出現とこれによる一時的な中断中止頻度

age	N	一時中断や 中止に至らな い自覚症状副 作用の観察さ れた症例(A)	自覚症状副 作用のため一 時中断や中 止に至った症 例(B)	自覚症状副 作用出現症 例の総数 (A+B)	自覚症状副 作用出現率 ([A+B]/N)	自覚症状副 作による中断 中止率(B/N)	自覚症状副 作用出現時 の一時中断な いし中止率 (B/[A+B])
0	7						
1-5	30	4	1	5	16.7%	3.3%	20.0%
6-10	45	3		3	6.7%		
11-15	34	2	2	4	11.8%	5.9%	50.0%
16-20	113	9		9	8.0%		
21-25	261	50	4	54	20.7%	1.5%	7.4%
26-30	262	61	8	69	26.3%	3.1%	11.6%
31-40	45	4	5	9	20.0%	11.1%	55.6%
41-	2						
Male	433	64	8	72	16.6%	1.8%	11.1%
Female	366	69	12	81	22.1%	3.3%	14.8%
第一健 渋谷	544	81	15	96	17.6%	2.8%	15.6%
渋谷	255	52	5	57	22.4%	2.0%	8.8%
Total	799	133	20	153	19.1%	2.5%	13.1%

Table 12.各自覚症状副作用の性別出現頻度

自覚症状副作用カテゴリー		N	一時中断や 中止に至ら ない当該自 覚症状副作 用の観察さ れた症例(A)	当該自覚症 状副作用の ため一時中 断や中止に 至った症例 (B)	当該自覚症 状副作用出 現症例の総 数(A+B)	当該自覚症 状副作用出 現率 ([A+B]/N)	当該自覚症 状副作用に よる中断中 止率(B/N)	当該自覚症 状副作用出 現時の一時 中断ないし中 止率(B/ [A+B])
お酒に弱くなった (成人のみ)	Male	340	7		7	2.1%		
	Female	230	7		7	3.0%		
	Total	570	14		14	2.5%		
関節痛/四肢痛	Male	433	1		1	0.2%		
	Female	366	1		1	0.3%		
	Total	799	2		2	0.3%		
にきび	Male	433	2		2	0.5%		
	Female	366	17	1	18	4.9%	0.3%	5.6%
	Total	799	19	1	20	2.5%	0.1%	5.0%
倦怠感/易疲労感	Male	433	26		26	6.0%		
	Female	366	11		11	3.0%		
	Total	799	37		37	4.6%		
末梢神経障害	Male	433	1		1	0.2%		
	Female	366	2		2	0.5%		
	Total	799	3		3	0.4%		
皮疹	Male	433	5	7	12	2.8%	1.6%	58.3%
	Female	366	6	3	9	2.5%	0.8%	33.3%
	Total	799	11	10	21	2.6%	1.3%	47.6%
消化器症状	Male	433	7	1	8	1.8%	0.2%	12.5%
	Female	366	7	1	8	2.2%	0.3%	12.5%
	Total	799	14	2	16	2.0%	0.3%	12.5%
中枢神経症状	Male	433	12	1	13	3.0%	0.2%	7.7%
	Female	366	19	4	23	6.3%	1.1%	17.4%
	Total	799	31	5	36	4.5%	0.6%	13.9%

Table 13. 自覚症状副作用(疑い)を理由とした一時中断のある症例一覧

Case No.	clinic	sex	age	BW (kg)	INH dose (mg)	アルコール☆	薬疹(中止) 発症(day)	中止の理由	コメント	中止期間 (days)	総処方日数
1	一健	F	22		300	AB	1	吐き気	再開時より夜服用とし100mg⇒200mg⇒300mgと1日づつ漸増して吐き気の再出現なし。開始前肝機能障害なし。終了前後でAST/ALT=63/108となるがそのまま内服継続し終了。	2	179
2	一健	M	1	10	50	CH	2	薬疹(疑い)	チャレンジテストで皮疹再出現なし。その後指示終了。INH開始後採血なし。	43	179
3	一健	F	29		300		5	頭痛/吐き気	中止後100mg内服ナレジンし頭痛なし。翌日より300mgに戻すが頭痛無し。	1	176
4	渋谷	F	27		300		6	頭痛	INH/100mg×1週⇒200mg1週⇒300mgの漸増投与で頭痛の再出現なし。その後指示終了。INH開始後の採血なし	1	180
5	渋谷	F	26		300		1回一時中断	7ピロ-性皮膚炎悪化	因果関係不明。再開後指示終了。INH開始後の採血なし。	4 & 14	180
6	一健	F	24		300		9	吐き気	INH100mgから漸増し再開(詳細不明)。その後指示終了。INH開始前・終了前採血とも肝機能悪化なし	2	194
7	一健	M	34	70	300		12	吐き気	初日より、内服後吐き気あり。INH就寝前服用としかつ100mg⇒300mgまで3step(各3日づつ)で漸増し、吐き気再出現なし。その後胃部不快感が一時的に出現するも採血にて肝機能異常なし。INH開始前/終了前後採血とも肝機能異常なし。	2	180
8	一健	F	25	55	300		13	薬疹(疑い)	減感作にて再投与開始。その後指示終了。INH開始前・終了前とも肝機能異常なし。	7	214
9	渋谷	F	28		300	AB	13	吐き気	INH開始前AST/ALT=67/83。開始後吐き気あるため一時中止するが採血でAST/ALT=21/26であったため再開。その後の採血せず指示終了する。	4	180
10	一健	F	37		300		18	吐き気	改善後再開。その後指示終了。INH開始前・終了前とも肝機能異常なし。	4	180
11	一健	M	14		300	CH	26	薬疹(疑い)	発疹改善後、INH就寝前服用としかつ100mg⇒300mgまで3step(各3日づつ)で漸増し再開、再出現無し。その後指示終了。INH開始後採血なし。	21	179
12	一健	M	28		300		122	薬疹(疑い)	INH減感作にて投与再開(詳細不明)、そのまま飲みきり終了。INH開始前AST/ALT=35/61、再開時の採血でAST/ALT=22/36。	9	166

☆: AH: 週4回以上飲酒 AB: 時々～週3回以下飲酒 CH: 20歳未満で記載なし NA: 殆ど飲まない

Table 14. 自覚症状・副作用(疑い)を理由とした中止症例一覧

Case No.	clinic	sex	age	BW (kg)	INH dose (mg)	アルコール☆	中止日 (day)	中止の理由	コメント
1	一健	F	26	300	300		5	めまい/胃不快感	中止後12日に再開試みるもめまい吐き気等再出現しRFPへ変更(肝機能の悪化なし)。RFP変更後も吐き気等持続
2	渋谷	M	29	300	300		7	薬疹(DLST陽性)	薬剤中止後消失
3	渋谷	F	18	44	300	CH	15	にきび出現悪化のため内服拒否	
4	一健	M	38	300	300		16	薬疹(疑い)	
5	一健	F	27	300	300		27	薬疹/発熱	中止後改善し、その後減感作を試みるも再び発熱発疹出現し中止
6	一健	M	36	70	300		31	めまい/頭痛/微熱/湿疹	ウイルス感染かもしれないが、念のため中止
7	一健	M	34	300	300		33	薬疹(疑い)/腹痛/下痢	
8	一健	F	24	300	300		52	めまい/頭痛/吐き気	中止30日目に再開を試みるもめまい再出現し断念。

☆: CH:20歳未満で記載なし