

## ●原 著

## イソニアジドを用いた肺結核治療における血中ビタミン B6 濃度の推移

松本 正孝<sup>a,b</sup> 井手口周平<sup>b</sup> 濱川 正光<sup>c</sup> 萩野 浩嗣<sup>b</sup>  
 瀬瀬 力也<sup>b</sup> 桜井 稔泰<sup>b</sup> 多田 公英<sup>b</sup> 池田 顕彦<sup>b</sup>

要旨：イソニアジド (isoniazid : INH) 投与にて血中ビタミン B6 (VB6) 濃度が低下することが知られているが、実臨床における検討は十分ではない。西神戸医療センターに肺結核治療目的で入院した患者に対して、INH 服用前、2, 4 週後の血中 VB6 濃度を測定し、末梢神経障害の有無についても調査した。VB6 血中濃度は、入院時には 14 例中 10 例で正常値以下であり、INH 服用 2, 4 週間ともに、必要栄養量を満たす食事摂取下においてもさらに低下する傾向が確認された。観察期間中に末梢神経障害の発生は認めなかった。今後、INH 投与時における VB6 補充療法の必要性について、多施設でのランダム化比較試験が望まれる。  
 キーワード：イソニアジド、ビタミン B6、ピリドキサル、末梢神経障害、結核

Isoniazid, Vitamin B6, Pyridoxal, Peripheral neuropathy, Tuberculosis

## 緒 言

イソニアジド (isoniazid : INH) の副作用である末梢神経障害に関して、米国疾病管理予防センター (CDC) の勧告では、「栄養障害、糖尿病、HIV 感染、腎不全、アルコール依存患者と妊婦・授乳婦のような神経障害を起こしやすい患者に対しては、25 mg/日のピリドキシン投与を推奨する」としている<sup>1)</sup>。一方、我が国の結核診療ガイドラインでは、「症状が出た場合にはピリドキシンを 100~200 mg/日投与することで改善する。すべての場合に予防的にピリドキシンを投与することは推奨しない」と記載されている<sup>2)</sup>。

CDC 勧告のピリドキシン (pyridoxine) 投与の必要性については、1960 年代のインドでの報告<sup>3,4)</sup>に基づくものであり、我が国では、ピリドキシン投与の必要性の検証を目的として INH 服用前後の血中ピリドキシン値を具体的に示した報告は、これまでにない。

そこで、西神戸医療センターに入院となった肺結核患者を対象として、INH 服用に伴う血中ピリドキシン濃度の推移を調査した。

## 方 法

2012 年 10 月 15 日から 2013 年 2 月 15 日までに、西神戸医療センター結核病棟に肺結核治療目的で入院した患者を対象とした。除外基準として、①すでに INH を服用していた患者、②ビタミン B6 (VB6) を含む、あるいは VB6 を含む可能性のあるサプリメントを服用していた患者、③認知症・精神障害・外国人・重症で研究の同意が得られない患者、④糖尿病性神経障害を呈する患者、⑤妊婦とした。

偏食の有無、アルコール摂取量についても入院時に聴取した。

INH の投与量は、全例において 5 mg/kg とし、入院時 INH 服用前、入院 2 週間後、4 週間後に、血中 VB6 濃度を測定した。

また、同日の食事摂取量と末梢神経障害症状の自覚の有無も聴取するとともに、補助的に検者の指を用いて四肢末梢の触覚の低下を調べた<sup>5)</sup>。

患者の食事量は、身長から body mass index 22 kg/m<sup>2</sup> となるように標準体重を算出し、その標準体重にストレス度別エネルギー必要量 30 kcal/kg をかけたものを 1 日の必要エネルギー量とし、それに準じた病院食を提供した<sup>6)</sup>。統計学的有意水準は両側 p<0.05 と設定した。統計解析は、SPSS® statistics version 19 を用い、Wilcoxon signed-ranks test にて行った。血中 VB6 濃度が感度以下であった場合は 0 として解析を行った。

なお、本研究は西神戸医療センター倫理委員会の承認のもとに行った。

連絡先：松本 正孝

〒675-1392 兵庫県小野市市場町 926-250

<sup>a</sup>北播磨総合医療センター呼吸器内科

<sup>b</sup>西神戸医療センター呼吸器内科

<sup>c</sup>市立堺病院呼吸器内科

(E-mail: masataka\_matsumoto@kitahari-mc.jp)

(Received 14 Aug 2013/Accepted 16 Oct 2013)

## 結 果

調査期間に入院した62例のうち、除外基準に抵触した44例、入院後にVB6を含有した栄養補助食品を摂取した2例、Day 1の採血ができなかった2例を除外し、14例を対象とした(Fig. 1)。65歳以上の高齢者が10例、男性の患者が10例と多く、栄養障害の指標である%IBW(実測体重/理想体重×100)が90以下の患者が9例であった<sup>6)</sup>。14例のうち3例で偏食があると答え、2例が1日あたりエタノール20 ml(ビール500 ml, 日本酒1合)以上の常飲歴があると回答があった。今回の調査でINH内服を途中で増量/減量あるいは中止した患者はいなかった。吸収障害を疑う慢性下痢を呈する患者はいなかった。

Table 1に患者背景、VB6血中濃度、入院時の食事摂取量等を示す。ピリドキサミン、ピリドキシンの正常値は感度以下であり、測定値のいずれも感度以下であったため、ピリドキサール値のみをVB6血中濃度として検討した。食事摂取量については、Day 1とDay 15では、79±29% (mean±SD)から95±9%と有意に増加していた(p=0.036)。Day 15とDay 29については、95±9%

から89±13%と有意差を認めなかった(p=0.075)。なお、No. 2の患者では慢性腎臓病の併存により蛋白制限食を供与したため、食事中のVB6の含有量は0.92 mg/日と厚生労働省が定める必要量<sup>7)</sup>(成人男性1.1 mg/日, 成人女性1.0 mg/日)をやや下回ったが、その他の患者では必要量以上のVB6を供与していた。

Fig. 2に血清ピリドキサール濃度の推移を示す。入院時に正常値未満であった症例は、14例中10例と多くみられた。Day 15のピリドキサール血中濃度は、Day 1に比べて有意差には至らないものの、低下傾向が認められた(p=0.059)。調査を行った14例のうち2例の患者(Table 1, Fig. 2の§)については、1例が2日に1回程度、餃子1人前を摂取、もう1例が他患者の残飯を1日1回以上食べていたと看護職員より報告があり、それらの食事にもVB6が含まれていることが考えられることから、その2名を除外して統計解析をしたところ、Day 15に平均5.2 ng/mlより2.4 ng/mlと有意な血中ピリドキサールの低下が認められた(p=0.007)。末梢神経障害については、脊柱管狭窄症の患者1例で服用開始前より両上下肢末梢のしびれの自覚があったが、全例において、両上下肢末梢の触覚低下は認められなかった。その

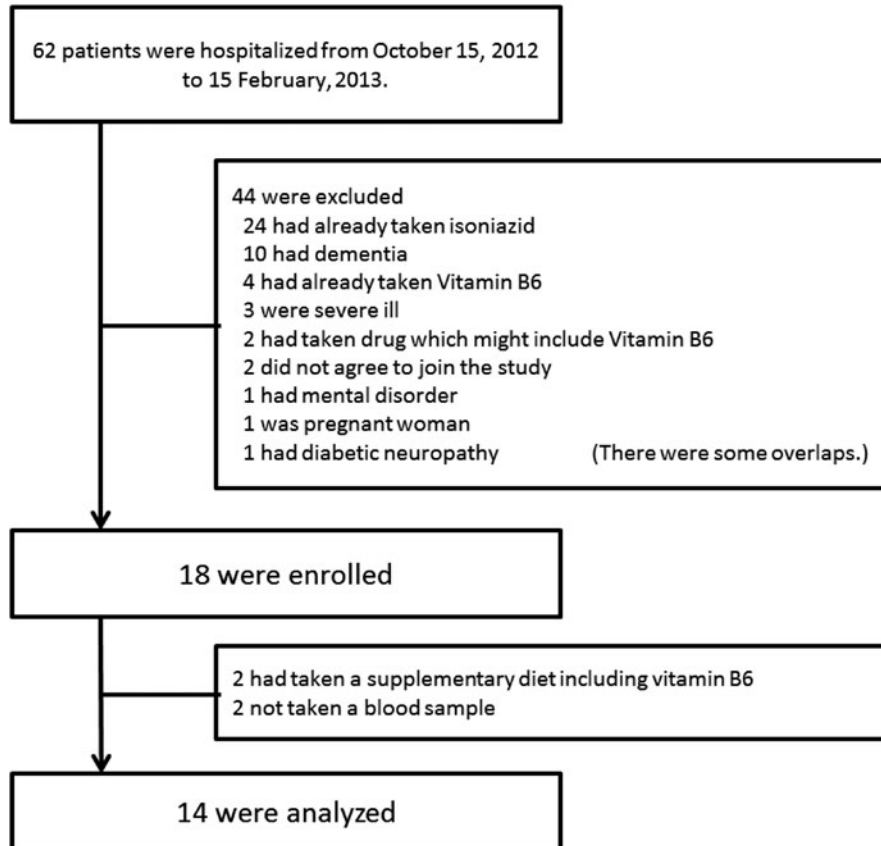


Fig. 1 Follow-up of studied patients.

Table 1 Plasma pyridoxal level [Day 1 (before initial dose), Day 15, Day 29] and hospital dietary intake

No.	Age (years)	Sex	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	%IBW*	Plasma pyridoxal (ng/ml)			Hospital dietary intake (%)			Hospital diet calories (kcal/day)	Ideal hospital diet/calories (kcal/day)	Vitamin B6 intake (mg/day) <sup>†</sup>
					Day 1	Day 15	Day 29	Day 1	Day 15	Day 29			
1	28	M	16.8	76.2	<u>5.5</u>	<u>2.5</u>	<2.0	30	96	80	2,000	2,043	1.32
2	82	M	19.1	86.9	<u>2.5</u>	<u>2.4</u>	<u>2.9</u>	68	90	70	1,800 <sup>‡</sup>	1,638	0.92
3	79	M	21.1	95.9	<u>7.2</u>	<u>2.6</u>	— <sup>†</sup>	100	100	— <sup>†</sup>	1,800	1,850	1.32
4	75	M	16.8	76.3	<u>3.5</u>	<u>2.4</u>	<u>2.1</u>	100	100	100	1,800	1,863	1.26
5	77	M	19.7	89.4	<u>4.0</u>	<u>3.8</u>	<u>3.4</u>	100	100	100	1,800	1,668	1.24
6	79	M	17.6	80.0	<u>2.3</u>	<2.0	<u>2.2</u>	20	98	100	1,300	1,500	1.25
7	57	F	23.6	107.3	5.3	4.5	4.3	100	100	100	1,600	1,626	1.25
8	88	F	16.5	75.2	<u>2.5</u>	<u>2.2</u>	<u>2.3</u>	42	70	68	1,300→1,200	1,200	1.34
9 <sup>§</sup>	27	M	24.3	110.4	<u>4.4</u>	<u>5.9</u>	<u>4.8</u>	95	98	90	2,000	2,163	1.37
10	81	M	19.7	89.7	20.0	<u>2.8</u>	<u>2.2</u>	68	100	77	1,800	1,440	1.22
11 <sup>§</sup>	59	M	17.3	78.6	<2.0	<u>2.9</u>	<u>3.8</u>	100	100	100	1,600→1,800	1,779	1.35
12	79	F	20.4	92.7	<u>2.2</u>	<u>2.4</u>	<u>2.3</u>	80	83	80	1,500→1,600	1,506	1.16
13	79	M	22.6	102.7	6.9	<u>3.6</u>	— <sup>†</sup>	100	88	100	1,800	1,842	1.30
14	66	F	15.4	70.0	<2.0	<2.0	— <sup>†</sup>	100	100	97	1,600	1,200	1.30
Median	78		19.4	88.1	4.2	2.7	2.6	97.5	99	97			
Minimum	27		15.4	70.0	<2.0	<2.0	<2.0	20	70	68			
Maximum	88		24.3	110.4	20	5.9	4.8	100	100	100			

\*%IBW = actual body weight/ideal body weight × 100. <sup>†</sup>Unable to measure because of discharge or failure to collect blood; <sup>‡</sup>protein-restricted diet; <sup>§</sup>patients who had excessive food intake, <sup>¶</sup>per gross quantity of hospital diet. BMI, body mass index; IBW, ideal body weight. Underline: below the normal range (male: 6–40 ng/ml; female: 4–19 ng/ml) of plasma pyridoxal.

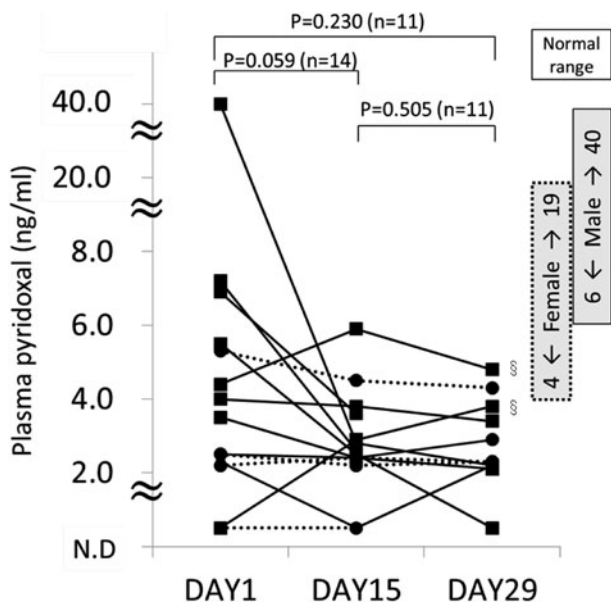


Fig. 2 Changes of plasma pyridoxal.

N.D., not detected. <sup>§</sup>Patients who had excessive food intake. ■, male; ●, female.

他のVB6欠乏によると思われる症状は認められなかった。

## 考 察

今回の調査で、肺結核患者でのピリドキサル血中濃

度は、入院時より正常値以下である症例が多かった。結核患者と栄養障害には関連があるとされ<sup>8)</sup>、今回の14例のうち9例が栄養障害を呈しており、入院前よりビタミン摂取不足があったものと考えられる。また、偏食やアルコールの摂取によるVB6の欠乏<sup>9)</sup>も考えられた。

入院後、食事摂取量が有意に増加しているにもかかわらず、INH内服により、血中ピリドキサル値がさらに低下する傾向が確認された。INHを内服した直後から、用量依存的にVB6の尿中排泄が増加することが判明している<sup>10)</sup>。INHはピリドキサールのリン酸化を競合的に阻害し<sup>11)</sup>、isoniazid-pyridoxal hydrazoneを生成する<sup>9)</sup>ことが知られており、尿中にその排泄が増加した結果、VB6の血中濃度が低下すると考えられる (Fig. 3)。肺結核症では栄養障害の患者が多く、VB6の血中濃度が低値であり、INH投与によりさらに血中濃度が低くなるという結果は、2000年に南アフリカで行われた調査と同様であった<sup>12)</sup>。

一方、今回、INH内服開始後、末梢神経障害症状の出現は明らかではなかった。実際、成人でのINH 300 mg/日の投与では、末梢神経炎は0.15%の発症とされており、まれな副作用である<sup>13)</sup>。しかし、VB6の不足は、1型糖尿病の発症<sup>14)</sup>、静脈血栓塞栓症の発症や再発<sup>15)</sup>、冠動脈疾患のリスクの増加<sup>16)</sup>、うつ病症状の悪化<sup>17)</sup>、アルツハイマー病のリスク増加<sup>18)</sup>などに関係することが近年相次いで報告されており、末梢神経障害以外の副作用

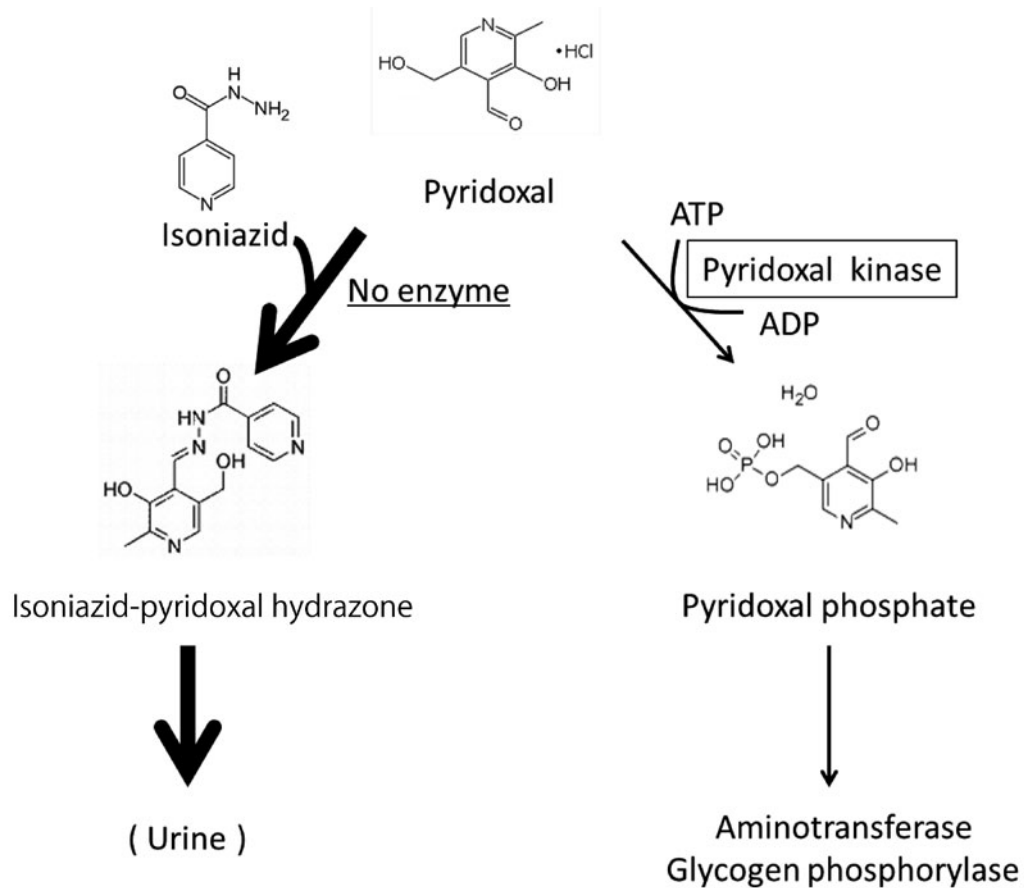


Fig. 3 Assumable metabolism of pyridoxal.

を生じる可能性についても考慮すべきと思われる。

今回の調査は、西神戸医療センターのみでの実施であり、症例も少なく、正常コントロールとの比較や、VB6製剤の補充例におけるVB6血中濃度測定も行っていない。今後、INH投与時における末梢神経障害を含む種々の副作用の集積とともに、それらに対するVB6補充療法の必要性について、多施設でのランダム化比較試験が望まれる。

本報告の要旨は第53回日本呼吸器学会総会（2013年4月、東京）にて発表した。

謝辞：本論文の作成にあたり、研究に協力いただきました西神戸医療センター10階西病棟職員および栄養課の皆様に感謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

#### 引用文献

- 1) Centers for Disease and Prevention (CDC). Treatment Tuberculosis. Morbidity and Mortality Week-

ly Report (MMWR). American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. 2003 (No. RR-11); 20.

- 2) 日本結核病学会. 結核診療ガイドライン(改訂第2版). 2009; 77.
- 3) ZILBER LA et al. THE PREVENTION AND TREATMENT OF ISONIAZID TOXICITY IN THE THERAPY OF PULMONARY TUBERCULOSIS. Bull World Health Organ 1963; 29: 457-81.
- 4) Krishnamurthy DV, et al. Effect of pyridoxine on vitamin B6 concentrations and glutamic-oxaloacetic transaminase activity in whole blood of tuberculous patients receiving high-dosage isoniazid. Bull World Health Organ 1967; 36: 853-70.
- 5) 渥美哲至, 他. 感覚系の診かた. 水野美邦編. 神経内科ハンドブック第3版. 東京: 医学書院. 2003; 76.
- 6) 田中弥生. 栄養アセスメント②身体計測. 東口高志編. NST 完全ガイド改訂版. 東京: 照林社. 2009; 9-42.
- 7) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会. 日本人の食事摂取基準 [2010年度版]. 2010; 付録 XLVII.
- 8) Sinclair D, et al. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. Cochrane Da-

- tabase Syst Rev 2011; 9.
- 9) Robert K, et al. ハーパー・生化学原著 25 版 (上代淑人監訳). 東京: 丸善. 2001; 679-82.
  - 10) Biehl JP, et al. Effects of isoniazid on pyridoxine metabolism. *J Am Med Assoc* 1954; 156: 1549-52.
  - 11) Ishiwata Y, et al. Effect of isoniazid on the pharmacodynamics of cefazolin-induced seizures in rats. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 117-20.
  - 12) Visser ME, et al. The short-term effects of anti-tuberculosis therapy on plasma pyridoxine levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 260-2.
  - 13) Ormerod LP, et al. Frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996; 77: 37-42.
  - 14) Rubi B. Pyridoxal 5'-phosphate (PLP) deficiency might contribute to the onset of type I diabetes. *Med Hypotheses* 2012; 78: 179-82.
  - 15) Hron G, et al. Low vitamin B6 levels and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Haematologica* 2007; 92: 1250-3.
  - 16) Lin PT, et al. Low pyridoxal 5'-phosphate is associated with increased risk of coronary artery disease. *Nutrition* 2006; 22: 1146-51.
  - 17) Hvas AM, et al. Vitamin B6 level is associated with symptoms of depression. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 340-3.
  - 18) Mulder C, et al. Low vitamin B6 levels are associated with white matter lesions in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1073-4.

### Abstract

#### Changes in plasma pyridoxal levels during standard treatment tuberculosis

Masataka Matsumoto<sup>a,b</sup>, Shuhei Ideguchi<sup>b</sup>, Masamitsu Hamakawa<sup>c</sup>, Hiroshi Ogino<sup>b</sup>, Rikiya Koketsu<sup>b</sup>, Toshiyasu Sakurai<sup>b</sup>, Kimihide Tada<sup>b</sup> and Akihiko Ikeda<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Kita-Harima Medical Center

<sup>b</sup>Department of Respiratory Disease, Nishi-Kobe Medical Center

<sup>c</sup>Department of Respiratory Medicine, Sakai Municipal Hospital

Isoniazid (INH), used in the standard treatment of tuberculosis, competes against vitamin B6 (VB6) and decreases its plasma levels. The present study aims to analyze changes in plasma VB6 (pyridoxal) levels during tuberculosis treatment because of limited availability of such data. Among 66 patients with active pulmonary tuberculosis, 14 were eligible for this study. All patients consumed a standard hospital diet during the study period. Of the 10 patients aged >65 years, 9 were malnourished and 1 suffered from chronic kidney disease. Plasma VB6 levels were below normal in 12 patients before INH administration, and these levels decreased further at 2 and 4 weeks after INH administration. However, no signs or symptoms of peripheral neuropathy were observed in any patient. Chronic VB6 deficiency may thus induce several adverse effects, except for peripheral neuropathy. Further randomized control studies should be conducted to clarify the need for supplemental VB6 during tuberculosis treatment using INH.