

薬剤性肝障害58例の臨床的検討

大元 謙治, 三宅 一郎*, 三井 康裕, 國枝 武美, 柴田 憲邦,
都築 昌之, 武居 道彦, 井口 泰孝, 島原 将精, 久保木 真,
山本晋一郎, 清水香代子

当教室で入院治療を行った薬剤性肝障害58例を1977年から1988年の25例と1989年から1998年の33例とに分け, 比較検討した. 起因薬剤は鎮痛解熱剤, 抗生物質, 循環器用剤の順に多く, 鎮痛解熱剤が最近増加していた. また比較的安全とされている和漢薬やビタミン剤, 健康食品でも肝障害がみられた. 薬剤によるリンパ球幼若化試験(LST)の陽性率や好酸球増多の出現頻度は最近は低下傾向であった. また総ビリルビン値やアルカリフォスファターゼ値については, 最近の症例において低下しており, 病型分類では胆汁うっ滞型症例が減少し肝細胞障害型が増加していた. 治療に関しては起因薬剤の中止が最も重要であるが, 肝庇護剤やコルチコステロイドの投与も行われた. 入院期間については胆汁うっ滞型が有意に長期入院が必要であった. 重症型薬剤性肝障害は7症例あり, このうち4例では複数の薬剤によるLSTが陽性で, 劇症型も2例(うち1例死亡)みられた. 最近の当科で経験した薬剤性肝障害症例はアレルギーを示唆する検査所見が乏しくなっており, 本邦の判定基準による確診例が減少傾向であった. (平成11年5月26日受理)

Clinical Analysis of 58 Cases of Drug-Induced Liver Injury Between 1977 and 1998

Kenji OHMOTO, Ichiro MIYAKE*, Yasuhiro MITSUI, Takemi KUNIEDA,
Norikuni SHIBATA, Masayuki TSUDUKI, Michihiko TAKESUE,
Yasutaka IGUCHI, Masakiyo SHIMABARA, Makoto KUBOKI,
Shinichiro YAMAMOTO and Kayoko SHIMIZU

Of 58 patients admitted to our division with drug-induced liver injury, 25 and 33 were treated between 1977 and 1988 and between 1989 and 1998, respectively. Comparisons were made between these two groups. The types of causative drugs were analgesics-antipyretics, antibiotics and cardiovascular drugs. The incidence of analgesics-antipyretics-induced liver injury has increased in recent years. Furthermore, herbal medicines, vitamins and health foods, which have been considered to be relatively safe, have also caused liver injury. The positive rate on drug lymphocyte stimulation tests and the incidence of drug-induced eosinophilia have tended to decrease in recent years. Total bilirubin and alkaline phosphatase levels have also tended to be lower in recent cases. The number of patients with cholestatic liver involvement has decreased, but

は同じ化学構造式を共有する異なる薬剤によるアレルギーが惹起された可能性もあり、また宿主側のアレルギー体質の関与も指摘されている¹⁵⁾。またアレルギーを示唆する所見の1つである好酸球増多は、薬剤性肝障害の診断基準の項目にも入っており、ウイルス性肝障害との鑑別の上でも診断的意義が大きいとされている¹⁷⁾が、今回の検討では1989年以降の好酸球増多の出現率は有意に低下を示しており、馬越ら⁸⁾も同様の報告を行っている。また前述のように、我々の最近の症例において、薬剤によるLSTの陽性率についても有意差はみられないものの低下しているため、本邦の判定基準の確診例が減少しているものと思われた。このように、我々の最近10年間の薬剤性肝障害例にはアレルギー所見の乏しい症例が増加しており、この傾向は他の施設においても同様の指摘がなされている⁸⁾。近年、宿主側の遺伝的素因に基づく薬物代謝系酵素の異常による薬剤性肝障害の報告^{18), 19)}がみられ、アレルギー以外の機序による肝障害の存在の可能性が示唆されている。今後、こうした症例の存在にも注意する必要があるものと思われた。また本邦の薬剤性肝障害の判定基準は20年以上も前に提案され、現在も判定に用いられているが、疑診例が増加し確診例が減少しており、今後症例を蓄積し判定基準を

見直ししていく必要があるものと思われた。

ま と め

当教室で入院治療を行った薬剤性肝障害58例を1988年以前の症例と1989年以降の症例とに分け、比較検討した。

- 1) 起因薬剤は鎮痛解熱剤、抗生物質、循環器用剤の順に多く、鎮痛解熱剤が最近増加していた。
- 2) 比較的安全とされている和漢薬やビタミン剤、健康食品でも肝障害がみられた。
- 3) 病型分類では最近胆汁うっ滞型が減少し肝細胞障害型が増加していた。
- 4) 治療に関しては起因薬剤の中止が最も重要であるが、肝底護剤やコルチコステロイドの投与も行われた。
- 5) 重症型薬剤性肝障害は7症例あり、このうち劇症型も2例(うち1例死亡)みられた。
- 6) 最近10年間の症例については、薬剤によるLSTの陽性率や好酸球増多などのアレルギー所見が乏しくなっており、本邦の判定基準による確診例が減少傾向であった。

本論文の要旨は第31回日本肝臓学会西部会1997年11月四日市市に於いて発表した。

文 献

- 1) 薬剤性肝障害の判定基準案：薬物と肝（第3回薬物と肝研究会記録）。東京、杜陵印刷。1978, pp 96-98
- 2) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyaura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-364, 1989
- 3) 鮫島美子, 塩崎安子, 水野孝子, 笹川美年子: 日本における薬物性肝障害の実態-過去70年間の薬物性肝障害症例. *日消誌* 81: 37-45, 1984
- 4) 市川尚一, 北見啓之: 薬物アレルギー性肝障害の臨床像. *肝臓* 30: 553-558, 1989
- 5) 申 東垣, 溝口靖紘, 木岡清英, 筒井ひろ子, 阪上吉秀, 関 守一, 小林絢三, 山本裕夫: アレルギー性肝障害における20年の歩み. *肝臓* 30: 122, 1989
- 6) 恩地森一, 菊池 孝, 太田康幸: 薬物性肝障害の診断. *臨床消化器内科* 4: 1801-1811, 1989
- 7) 山本晋一郎, 大元謙治, 井手口清治, 山本亮輔, 高取敬子, 大海庸世, 三井康裕, 島原将精, 近藤佳典, 日野一成, 平野 寛: 薬剤性肝障害33例の臨床的検討. *岡山医誌* 105: 811-812, 1993

- 8) 馬越順子, 舩本俊一, Fazle Akbar SM, 黒瀬清隆, 道堯浩二郎, 堀池典生, 恩地森一：薬物性肝障害の臨床病理学的検討－最近5年間の傾向について. 肝臓 37:368-373, 1996
- 9) Bénichou C: Criteria of drug-induced liver disorders: Report of an International Consensus Meeting. J Hepatol 11: 272-276, 1990
- 10) 溝口靖紘：漢方を含む生薬製剤による薬剤性肝障害. 臨床免疫 22:1061-1067, 1990
- 11) 池田理絵, 金岡光雄, 藤澤友樹, 土居靖子, 熊本いずみ, 恩地森一：漢方薬（金鷄丸）によると考えられる薬物性肝障害の1例. Gastroenterol Endosc 36:1445-1448, 1994
- 12) Jacques EA, Buschmann RJ, Layden TJ: The histopathologic progression of vitamin A-induced hepatic injury. Gastroenterology 76:599-602, 1979
- 13) 阿部真寿美, 原 景子, 森戸いづみ, 大竹晶子, 小林日登美, 勝村登美子, 森下順子, 内田昌宏, 三宅一郎, 大元謙治, 山本晋一郎：薬剤性肝障害の原因薬剤と薬剤師のかかわり. 医薬ジャーナル 33:2232-2236, 1997
- 14) 川崎寛中, 村脇義和：薬物性肝障害の治療と予後に関する諸問題. 日内会誌 84:211-215, 1995
- 15) 北見啓之, 加茂章二郎, 稲田正之, 岩根英治, 佐藤信紘, 浪久利彦：薬物性肝障害の診断基準, 病型分類. 臨床消化器内科 11:1421-1428, 1996
- 16) Maria VA, Pinto L, Victorino RM: Lymphocyte reactivity to ex-vivo drug antigens in drug-induced hepatitis. J Hepatology 21:151-158, 1994
- 17) 宮崎招久, 北見啓之, 山口 泰, 佐藤信紘：薬物性肝障害の臨床像－ウイルス性肝病変との差異をめぐって. 日内会誌 84:206-210, 1995
- 18) Watson RG, Olomu A, Clements D, Waring RH, Mitchell S, Elias E: A proposed mechanism for chlorpromazine jaundice-defective hepatic sulphoxidation combined with rapid hydroxylation. J Hepatol 7:72-78, 1988
- 19) Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity. New Engl J Med 333:1118-1127, 1995