

薬物性肝障害について

肝臓は薬物代謝にとって重要な臓器ですが、副作用として肝機能障害を起こす可能性があります。これを薬物性肝障害 (drug-induced liver injury : DILI) といいます。DILI の原因となる薬物としては抗菌薬、解熱鎮痛薬、精神神経系薬がよく知られていますが、最近では健康志向や予防医学の推進によるセルフメディケーションで漢方製剤・健康食品・サプリメント・薬用ハーブ等が用いられるようになり、DILI の報告が増加しています。

抗菌薬については、起因菌の変化が使用薬剤の変化に繋がることから報告事例にも変化がみられています。また、近年は分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤による報告が多くなっています。今回、薬物性肝障害 (DILI) についてまとめました。

☆発症機序による分類

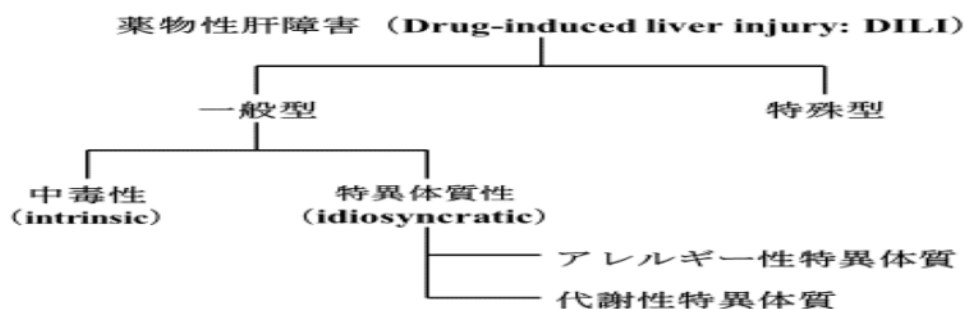


図.1 薬物性肝障害の分類

- ・ **中毒性**：薬物自体又はその代謝物が肝毒性を持つ。用量依存的に肝障害が発生する。
代表的な薬剤 アセトアミノフェンの大量内服
- ・ **アレルギー性特異体質**：アレルギー反応により発生する。薬物性肝障害の多くがこのタイプ。
開始1~8週間で発症するが、以前に投与された事がある場合は再投与直後に生じる場合がある。元々アレルギー体質の方には出やすい傾向。
- ・ **代謝性特異体質**：薬物代謝関連酵素やトランスポーターの個人差 (遺伝的素因) に起因して発生
多くは開始8週以降に発症、1年ないしそれ以上の長期服用後に発生する場合もある。長期投与の間に肝障害を誘発する中間代謝産物の蓄積、軽度の肝障害に対する適切な修復・再生反応が起こらなくなることなどが原因とされる。
代表的な薬剤 イソニアジド, アミオダロン, イトラコナゾール, バルプロ酸 Na, 等
- ・ **特殊型**：薬が直接的な原因ではなく、脂肪化・腫瘍形成・血管病変などがおこる。
エストロゲン受容体拮抗薬→脂肪肝・非アルコール性脂肪肝炎
経口避妊薬, 蛋白同化ホルモン薬等の長期服用→肝腫瘍 (良性、悪性)
免疫チェックポイント阻害剤→自己免疫機序を介する肝障害
抗ガン剤、免疫抑制薬→HBV の再活性化による肝炎
抗ガン剤 (シクロホファミド、アザチオプリン、エボシド、ブズルファン等) →血管病変

☆病態による分類

- ・ 肝細胞障害型：肝臓の細胞自体が障害される。代謝・分解能力が低下する。
- ・ 胆汁うっ滞型：胆汁の流れが妨げられる。
- ・ 混合型：上記の両方の特徴をもつ。

☆薬剤別の DILI の特徴

〈漢方製剤・健康食品〉

- ・ 漢方製剤：防風通聖散での報告が最も多く、次いで柴苓湯である。他、柴胡桂枝乾姜湯・黄連解毒湯・小柴胡湯・大柴胡湯・乙字湯等々。これらは肝障害をおこすとして知られている「黄芩」を含有している漢方であり、重大な副作用に肝機能障害の記載がある。

※漢方は2種類以上の製剤の併用も多く、同じ生薬が重複して過量摂取になることもあるので注意が必要。

- ・ 健康食品：ウコン、アガリクス、プロポリス、クロレラ、ノニ、スクワレン、グルコサミン、青汁等で報告がある。

〈抗ガン剤や免疫抑制剤による HBV 再活性化〉

悪性腫瘍や自己免疫疾患の治療における抗がん剤や免疫抑制薬の使用により、B型肝炎既感染者でのHBVの再活性化による劇症肝炎の発症がおきている。劇症肝炎が出現してから抗HBV療法を開始しても死に至ることが少なくない。肝炎が出現してからではなく、あらかじめハイリスク群を同定し、肝炎が出現する前に抗HBV療法を開始する必要がある。以上より2013年5月、日本肝臓学会は「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」を発表している。その後は改訂版として最新の対策が示されている。

〈生物学的製剤〉

免疫関連肝障害；過剰な免疫反応抑制のために投与された生物学的製剤が、生物学的恒常性のバランスを乱してしまい、結果として自己免疫性肝炎として発症すると考えられているが一過性であることが多い。

直接的肝障害；肝・胆道系酵素の一過性の上昇が認められることがある。

〈免疫チェックポイント阻害薬 (ICH)〉

免疫チェックポイント阻害剤は、近年多種の癌に使用されるようになった薬剤であるがICHによる免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAE)における肝障害の発生頻度は高い。発生機序は一般的なDILIとは異なる。ICHは免疫応答を制御するT細胞に作用して腫瘍細胞に対する免疫応答を再活性化する事で抗腫瘍効果を示すが、正常細胞の活性化に関連した過剰な自己免疫作用により肝障害が発生するものと考えられている。

☆自覚症状

DILIに特徴的な症状はなく、倦怠感や発熱などの全身症状、食欲不振、嘔気・嘔吐、心窩部痛等の消化器症状、皮疹・掻痒感などの皮膚症状、茶褐色尿等が出現する。ただし、自覚症状がなく肝機能検査で発見される事も少なくない。

胆汁うっ滞型では眼球結膜や皮膚の黄染等の黄疸症状を認めるのに対し、肝細胞障害型では肝障害が高度の場合のみ黄疸を伴うようになる。

放っておくと重症化し、肝性脳症や出血傾向、腹水貯留等の肝不全に伴う症状が出現する。

☆診断

まず、詳細な問診を行い、薬物投与歴を確認する。サプリメントや健康食品、漢方製剤等の服用についても確認する。薬物として認識されていないことが多く、服用していることを医療者に伝えていない場合も多いからである。これらは服用開始から発症までの潜伏期間が他の医薬品に比べ長い傾向にあり、肝障害が起こった場合でも原因薬物として疑われにくく、対応が遅れて重症化、慢性化するリスクがある。

DILIの判断基準としては、2004年日本消化器関連学会週間 (DDW-Japan) のワークショップで設定された我が国独自の基準を用いることが多い。この場合、まず診断時のALT値とALP値から肝障害のタイプ分類を行い、次いで①発症までの期間②薬物中止後の経過③危険因子④薬物以外の原因の有無⑤その薬物による肝障害の報告⑥好酸球増多⑦DLST⑧偶然の再投与が行われた時の経過、の8項目をスコア化し、その点数により判定を行うものである。

被疑薬が再投与された患者は重症化リスクと考えられる。肝不全に至った症例では致死率が高いとの報告もあり、DILIの既往歴やその被疑薬は患者自身の認知はもちろん、お薬手帳に記載するなどして、再投与を防止しなければならない。

☆臨床検査所見

〈血算・血球像〉

アレルギー性特異体質による場合は末梢血白血球増多、好酸球増多等アレルギーの所見を認めることが多い。中毒性、代謝性特異体質の場合は特徴的な所見はない。

〈肝機能検査所見〉

- ・肝細胞障害型：AST, ALT値の上昇が主体。
ALP値の上昇は軽度ないし中等度で基準値の2倍を超えることはない。
- ・胆汁うっ滞型：AST, ALT値の上昇は軽度で、基準値の2倍を超えることはない。
ALP値は基準値上限の2倍以上。γ-GTP値, ビリルビン値も上昇
- ・混合型：肝細胞障害型が持続すると、引き続いて胆道系酵素とビリルビン値が上昇するので、発見が遅くなった場合にはこの型に分類される事もある。

〈血液凝固系〉

通常の障害ではPT時間活性 (%), ヘパプラスチンテスト等に異常をきたすことはないが、重症化すれば数値は低下する。PT時間活性 (%) が低下ないしはINRが上昇した場合、重症化、劇症化の可能性がある。

〈自己抗体〉

ある種の薬物では、抗核抗体 (ANA)、抗ミトコンドリア抗体 (AMA)、抗平滑筋抗体 (SMA)、CYPに関連する抗体などの自己抗体が出現することがある。

☆治療

基本は被疑薬の中止である。多くの場合は中止により比較的速やかに軽快し、薬物療法の必要ない。しかし現実的には肝細胞障害型ではグリチルリチン静注やウルソデオキシコール酸内服が行われることが多いが、科学的エビデンスは得られていない。薬物療法が必要となるのは、黄疸の遷延化と劇症肝炎移行が疑われる例である。胆汁うっ滞型で黄疸が長期に遷延する場合、ウルソデオキシコール酸が第一選択薬として広く用いられている。副腎皮質ステロイドやフェノバルビタールが有効な場合もある。また漢方薬の茵陳蒿湯やタウリンが有用との報告もある。タウリンは利胆作用がある上に抗酸化作用が強く肝細胞保護作用も期待できる。高ビリルビン血症に伴う搔痒感に対してコレスチミドやコレスチラミンが使用される。

慢性飲酒者は健常者よりもDILIを起こしやすいと言われており、症状の重症化、遷延化を避けるために禁酒が必要。

重症化し肝不全に至った場合には、他の急性肝不全と同様の治療を行う。劇症化が認められた場合には血液透析と持続的血液ろ過透析を行い、無効の場合は肝移植が唯一の救命法となる。

肝障害が長期にわたって遷延する状態をDILIの慢性化と呼ぶが、定義は確立されていない。慢性化のリスク因子と原因薬剤を以下に示す。これらのリスク因子が存在する症例では、薬剤中止後も肝障害が長期にわたり遷延する可能性がある。

慢性化の患者側リスク因子	慢性化の薬剤側リスク因子
高齢	アジスロマイシン
脂質異常症	アモキシシリン/クラブラン酸
DILI発症時の重症度	スルファメトキサゾール/トリメトプリム
DILI発症時の黄疸	スタチン系薬
DILI発症から30-60日間のT-Bil値、ALP値	ヒスタミンH ₂ 受容体拮抗薬
胆汁うっ滞型DILI	
発症までの長い潜伏期間	

《参考》 医薬品医療機器法に基づく副作用報告件数

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成29年度 (平成31年3月集計)	薬物性肝障害	バゾパニブ塩酸塩	22
		アセトアミノフェン	13
		ニボルマブ(遺伝子組換え)	13
		ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)	10
		モサプリドクエン酸塩水和物	10
		ニンテダニブエタンスルホン酸塩	9
		プレガバリン	8
		イビリムマブ(遺伝子組換え)	7
		トラニラスト	7
		メシル酸ガレノキサシン水和物	7
		レボフロキサシン水和物	7
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	7
		その他	412
		合計	532

(商品名) バゾパニブ塩酸塩; ウォリエント ニボルマブ; オプジーボ; ペムプロリズマブ; キートルダ
 ニンテダニブエタンスルホン酸塩; オフェブ プレガバリン; リカヒピリムマブ; ヤーボイ
 トラニラスト; リザベン メシル酸ガレノキサシン; ジェナック

医薬品副作用被害救済制度報告件数

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類(分類番号)	件数
平成25~29年度 (令和元年6月集計)	肝機能異常	解熱鎮痛消炎剤(114)	212
		漢方製剤(520)	204
		消化性潰瘍用剤(232)	147
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	95
		その他のアレルギー用薬(449)	90
		その他	871
	合計	1,619	

※ ここでは薬物性肝障害を肝機能異常として表示しています。

近年の副作用報告件数をみると、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤など新たに登場した薬剤の報告が多くなっています。

また副作用被害救済制度報告件数では、漢方製剤が上位にみられます。漢方薬や健康食品はOTCや通信販売等で手軽に入手でき、副作用がなく安全とされていますが、決してそうではありません。重大な副作用が起こる可能性があるということを認識しておかなければなりません。

参考資料 厚生労働省ホームページ 重篤副作用疾患別対応マニュアル(令和元年9月改訂)
月刊「薬事」2020年1月 臨時増刊号 日本内科学会雑誌 104巻 (2015) 5号 991-997