

3) 薬 剤 性 肝 障 害

新潟大学医療技術短期大学部 石原 清
 新潟大学医学部第3内科 太田 宏信・吉田 俊明
 市田 文弘

Clinical Study of Drug-induced Hepatic Injury

Kiyoshi ISHIHARA

College of Biomedical Technology, Niigata University

Hironobu OHTA, Toshiaki YOSHIDA and Fumihiko ICHIDA

*The Third Department of Internal Medicine, Niigata
 University School of Medicine*

Clinical and histological features, treatment and prognosis were studied in 206 patients who met the criteria of drug-induced hepatic injury.

The results were as follows: Of all causative drugs, cardiovascular agents were the most frequent, followed by CNS acting drugs secondly and antibiotics thirdly. The following individual drugs was arranged in order of frequency: ajmalin, halothane, cefems, and methyldopa. Characteristic clinical and histological findings were observed in each drugs. They could be generally divided into two groups of intrahepatic cholestasis and hepatocellular damage. The clinical course of the former type tended to be prolonged, and steroid was not effective to this type. In nine cases, the duration of illness was more than six months. The disturbance of consciousness was observed in 10 cases and eight patients in these were dead due to hepatic coma, acute renal failure, or gastrointestinal bleeding.

Key words: Drug-induced hepatic injury, Intrahepatic cholestasis, Steroid Therapy
 薬剤性肝障害, 肝内胆汁うっ滞, ステロイド療法

薬剤性肝障害の多くは、軽度の肝機能異常を示し自他覚所見も乏しく、起因薬剤の投与中止により速やかに改善される予後の良い疾患である。しかし一部には経過が遷延し、胆汁うっ滞や肝炎様の臨床的ならびに組織学的所見を示す症例が存在し、臨床上問題となる。新潟大学第3内科および関連病院で経験したかかる症例206例について、その臨床像を中心に検討したので報告する。

対象ならびに診断根拠

薬剤投与後 transaminase が一過性に軽度上昇した症例および DH 剤による肝障害例を除外した薬剤性肝障害326例より、既往歴・自他覚所見・検査成績・臨床経過・組織像・薬剤確認試験等から総合的に判断し、確診と見なした症例206例(男109例, 女97例)を対

Reprint requests to: Kiyoshi Ishihara,
 College of Biomedical Technology, Niigata
 University Niigata 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通2番町
 新潟大学医療技術短期大学部 石原 清

象とした。これらは「薬物と肝」研究会¹⁾の診断基準に照らし合すると、「確診」例121例と「疑診」例85例で構成されるが、後者には確認試験未施行例54例、同陰性例31例が含まれる。「確診」例における薬剤確認試験の内訳は、MIT (macrophage migration inhibitory factor test) 39例、LMT (leucocyte migration inhibition test) 45例、LTT (lymphocyte transformation test) 5例、challenge test 30例、skin test 2例である。なお challenge test 陽性例中 MIT または LMT を同時に施行した症例が22例あり、陽性一致率は 68.2% (15/22) であった。一方「疑診」例は肝炎ウイルスまたはアルコールの関与が否定され、推定薬剤の投与中止により肝機能の改善を見たもので、a) 発熱・発疹・好酸球増多等のアレルギー症状を伴うこと、b) 肝内胆汁うっ滞の組織像を示すこと、c) 高頻度に肝障害を起す薬剤の被投与歴のあること、以上3条件のうち1つ以上を満たすものである。

起因薬剤の薬効別分類とその症例数

表1に起因薬剤の薬効別分類と症例数を列記したが、循環器作用薬が最も多く66例で、中枢神経作用薬59例、抗生物質38例がこれについている。これらを発生年次別にみると循環器作用薬は1974年以前は18例、1975～1979年は18例、1980～1983年は24例、中枢神経作用薬は各々21例、19例、25例、抗生物質は各々8例、11例、20例であり後者の急増傾向が注目される。一方これらの薬剤について発症年齢をみると、各々 57.5 ± 12.9 才、 46.0 ± 17.8 才、 45.4 ± 16.0 才であり、循環器作用薬が他剤に比し高年齢層に集中する傾向を認めたが、これは投与対象者の年齢の反映にすぎないと推測された。

次に DH 剤を除く単独ないし単系薬剤についてその発生例数をみると、ajmaline 28例と最も多く、halothane 19例、cefems 16例、methyldopa 10例、Pyri-thioxin HCl 9例等がこれについている(表2)。

臨床所見

1) 潜伏期間

薬剤の投与開始より黄疸もしくは肝機能異常出現までの日数が明らかな153例についてその期間をみると、14日以内67例(43.8%)、15～30日60例(39.2%)、1～3ヶ月20例(13.1%)、3ヶ月以上6例(3.9%)であり、大多数の症例が薬剤服用後1ヶ月以内に発症した。なお3ヶ月以上の潜伏期間を示した6例は anabolic steroid 2例、漢方薬2例、methyldopa 1例、valproate sodium 1

表1 起因薬剤の薬効別分類とその症例数

循環器作用薬……………66	化学療法剤……………14
不整脈治療剤 29	サルファ剤 8
降圧利尿剤 16	抗結核剤 4
血管拡張剤 11	その他 2
抗動脈硬化剤 7	代謝性医薬品……………13
強心剤 2	肝疾患治療剤 8
その他 1	抗糖尿病剤 3
中枢神経作用薬……………59	血液用剤 2
解熱鎮痛消炎剤 22	ホルモン剤……………5
全身麻酔剤 19	漢方薬……………4
脳代謝改善剤 9	消化器用薬……………2
鎮静催眠剤 4	その他……………5
抗抑うつ剤 3	末梢神経作用薬 1
抗てんかん剤 2	呼吸器用薬 1
抗生物質……………38	抗悪性腫瘍薬 1
セフェム系 16	診断用薬剤 1
テトラサイク	滋養強壯剤 1
リン系 8	
ペニシリン系 7	
マクロライド系 3	
クロラムフェニ	
コール系 2	
アミノグリ	
コシド系 2	
	計 206

例であった。単独薬剤別は halothane 2回投与後が最も短かく、次いで PC 系、TC 系抗生物質であった(表2)。

2) アレルギー症状の出現

本症にしばしば随伴するアレルギー症状、発熱・発疹・好酸球増多(6%以上)の出現率をみると、各44.8%、30.6%、46.3%であり、黄疸は73.3%に認められた。表2の最下段に示した輸血後肝炎(非A非B型)に比較すると明らかに高頻度である。単独薬剤別にみると、発熱は halothane 84.2%で最も多く、逆に tiopronin では0%であった。発疹は tetracycline が75.0%を最も多く、halothane が5.3%と最も低頻度であった。好酸球増多は pyri-thioxine HCl 66.7%、tetracycline 62.5%、tiopronin 62.5%が多く、pyridinol carbamate が20.0%で最も少かった。

3) 生化学検査

T. Bil, GPT, Al.P および T. Chol. は胆汁うっ滞型と肝細胞障害型とで全く異なる pattern を示すことか

表 2 頻度の高かった薬剤とそれによる肝障害の臨床ならびに組織学的特徴

DRUG (No. of Cases)	AGE	Sign or Symptom (%)				MIT or LMT Posi- tive	Latent time	Duration	Laboratory Data			Histology		
		fever	rash	eosino	icterus				T. Bil mg/dl	GPT KU	AI-P KA	IHC	AVH	NSRH
Ajmaline (28)	57.8 ±15.0	70.4	19.2	50.0	89.3	% 65.0	18.3 ±10.0	59.8 ±39.7	13.7 ±12.5	152.8 ±104.0	31.2 ±25.5	16 (94.1%) (0%)	0 (0%)	1 (5.9%) (50.0%)
Halothane (19)	40.8 ±11.5	84.2	5.3	58.8	66.7	% 60.0	1st 14.5±8.9 2nd 4.3±1.8	1st 44.7±23.8 2nd 37.2±15.3	4.8 ±5.3	664.5 ±531.4	12.4 ±7.7	0 (0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)
Cefems (16)	46.1 ±18.0	50.0	43.8	43.8	56.3	% 66.7	17.7 ±17.6	47.4 ±37.2	7.4 ±8.2	580.9 ±1055.2	27.0 ±32.3	2 (33.3%)	0 (0%)	4 (66.6%)
Methyldopa (10)	58.7 ±8.6	40.0	30.0	50.0	80.0	% 50.0	91.9 ±123.9	40.5 ±20.1	9.8 ±8.6	461.6 ±447.4	20.1 ±17.1	2 (25.0%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)
Pyrrithioxin HCl (9)	52.7 ±20.0	55.6	25.0	66.7	88.9	% 75.0	17.9 ±6.1	137.5 ±102.4	18.2 ±8.6	208.4 ±154.4	36.5 ±28.5	5 (71.4%)	2 (28.6%)	0 (0%)
Tetracyclines (8)	44.9 ±13.3	62.5	75.0	62.5	87.5	% 83.3	8.9 ±5.3	53.3 ±25.4	7.3 ±4.0	477.6 ±588.4	20.9 ±10.1	3 (60.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)
Sulfonamides (8)	41.5 ±14.7	37.5	12.5	37.5	87.5	% 66.7	20.4 ±19.9	403.1 ±455.6	27.7 ±22.4	288.4 ±382.9	49.0 ±36.9	6 (85.7%)	1 (14.3%)	0 (0%)
Tiopronin (8)	49.5 ±12.9	0.0	50.0	62.5	75.0	% 57.1	30.9 ±13.0	84.4 ±40.8	10.5 ±9.9	272.9 ±241.9	25.1 ±14.0	3 (60.0%)	0 (0%)	2 (40.0%)
Penicillins (7)	50.4 ±15.9	40.0	40.0	60.0	85.7	% 66.7	8.7 ±6.8	62.3 ±40.4	10.0 ±9.1	251.3 ±289.3	19.7 ±7.0	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Pyridinol carbamate (5)	48.4 ±10.2	40.0	40.0	20.0	60.0	% 100	45.2 ±5.7	54.0 ±22.7	8.3 ±8.2	765.5 ±752.0	13.2 ±4.4	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
PTH(NANB) (21)	42.6 ±15.0	5.9	0.0	5.9	55.0	—	52.0 ±37.2	116.5 ±46.9	5.7 ±6.3	518.8 ±265.5	15.1 ±8.2	0 (0%)	21 (100%)	0 (0%)

IHC: intrahepatic cholestasis

AVH: acute viral hepatitis

NSRH: nonspecific reactive hepatitis

ら、本症の生化学検査を総じて論ずることには意味がない。むしろこれらの成績から本症を両型何れかに臨床分類することが重要である。そこで AI-P に対する GPT の比を各薬剤別にみると、ajmaline, pyrrithioxine HCl, tiopronine, サルファ剤, PC および TC 系抗生剤でその比が低く、主として胆汁うっ滞であることが、一方 halothane, methyldopa, pyridinol carbamate ではその比が高く、肝細胞障害型であることが示された。

4) 組織像

対象症例中 116 例に生検もしくは剖検により組織学的検査が行われているが、その診断は intrahepatic cho-

lestasis, pure type (IHC-P) 30 例, intrahepatic cholestasis, combined type (IHC-C) 32 例, acute viral hepatitis, diagnostic (AVH-D) 15 例, acute viral hepatitis, suggestive (AVH-S) 9 例, non-specific reactive hepatitis (NSRH) 17 例, non-specific reaction (NSR) 5 例, massive hepatic necrosis 5 例, submassive hepatic necrosis 3 例であった。NSRH または NSR と診断されたものの多くは、回復期に行った生検であることから、これらを除外すると、94 例中胆汁うっ滞型 62 例 (66.0%)、肝細胞障害型 32 例 (34.0%) であった。前者の組織型を示す薬剤には aj-

maline が最も多く16例中16例(100%)、つぎにサルファ剤で7例中6例(85.7%)、逆に後者を示すものはhalothane が7例中7例(100%)、methyldopa が5例中4例(80.0%)であり前述した臨床分類とほぼ一致した。

5) 病 悩 期 間

発症から T. Bil, transaminase 両者が正常化するまでの期間が明らかな症例153例についてその病悩期間をみると、14日以内4例(2.6%)、15~30日24例(15.7%)、31~90日85例(55.6%)、91~180日31例(20.3%)、6ヶ月以上9例(5.9%)であり、約3/4の症例が3ヶ月以内に治癒した。組織像との関係では IHC-C で最も長く 175 ± 280.1 日、つづいて IHC-P 88.7 ± 97.6 日、AVH-D 58.9 ± 17.1 日、AVH-S 49.9 ± 22.9 日の順で、胆汁うっ滞型に遷延化傾向がみられた。薬剤別にみると、サルファ

剤が 403.1 ± 455.6 日と最も長く、ついで pyriothioxine HCl 137.5 ± 102.4 日、tiopronin 84.4 ± 40.4 日であり、他の薬剤はほぼ同期間で1.5~2ヶ月の経過で治癒する例が多かった(表2)。

6) ステロイド剤の治療効果

肝内胆汁うっ滞症に対するステロイド剤の治療効果については、controlled trial が困難であることから、一定の見解はえられていない。肝内胆汁うっ滞型の組織像を示した62症例中29例にステロイド療法がなされているが、ステロイド剤投与群(ス群)と非投与群(非ス群)との病悩期間の単なる比較によってその有効性を論ずることには意味がない。なぜならば、予後決定をる因子として、起因薬剤の種類や疾病最盛期の黄疸の程度があり、ステロイド剤が遷延化ゆえに使用されたり、高度黄疸例にやむなく投与される例が多いからである。

表3 慢性化および重症化症例

慢性化症例

		年齢	薬 剤	治癒月数	r-gl. g/dl
1	K.T.	46 ♂	Sulfisomidinum	47ヵ月	1.33
2	H.K.	52 ♀	Sulfamethopyrazine	18ヵ月	0.85
3	T.Y.	19 ♂	Sulfamethopyrazine	15ヵ月	0.15
4	Y.S.	40 ♀	Sulfamethopyrazine	14ヵ月	0.24
5	N.T.	23 ♂	Sulfamethopyrazine	10ヵ月	0.49
6	Z.W.	64 ♂	Pyriothioxine HCl	11ヵ月	0.81
7	K.K.	39 ♀	Ajmaline	6.5ヵ月	1.18
8	S.H.	38 ♂	"Tonics"	24ヵ月↑	0.79
9	S.I.	66 ♂	Cefmetazole Na	6ヵ月↑	1.35

重症化症例

		年齢	薬 剤	病悩期間 転 帰	病 理 組 織
1	T.T.	35 ♂	Halothane (2nd)	8日死亡	MHN
2	F.O.	57 ♀	Halothane (2nd)	9日死亡	MHN
3	Y.F.	45 ♂	Halothane (2nd)	7日死亡	MHN
4	H.K.	49 ♀	Halothane (2nd)	生存	AVH
5	T.S.	23 ♀	Halothane (2nd)	生存	NSRH
6	R.A.	64 ♂	Pyriothioxine HCl	83日死亡	MHN
7	H.T.	44 ♂	Pyriothioxine HCl	38日死亡	IHC
8	T.K.	67 ♂	Ajmaline	90日死亡	IHC
9	K.S.	38 ♀	Oxyahenbutazone	15日死亡	MHN
10	T.Y.	38 ♂	Ethionamide	30日死亡	SMHN

MHN: massive hepatic necrosis

SMHN: submassive hepatic necrosis

すなわちステロイド剤の治療効果を検討するためには、同一薬剤で同程度の黄疸を示す症例を対象としたス群、非ス群との比較が最低限必要である。そこで最も多かった ajmaline 症例を対象としかつ T. Bil 6mg/dl 以上の例に限定し両群の病愾期間を比較した。ス群 12 例 (T. Bil 14.2 ± 7.0 mg/dl)、非ス群 8 例 (T. Bil 15.5 ± 8.4 mg/dl) の黄疸は同程度であったが、病愾期間は各々 81.2 ± 46.3 日、 50.0 ± 8.1 日であり、ス群にむしろ遷延化する傾向が認められた。すなわち少くとも薬剤による肝内胆汁うっ滞症にはステロイド剤は無効であり、経過を長期化させることすらあると考えられた。また AVH の組織像を示した肝細胞障害型 24 例では 3 例にステロイド剤が投与されたにすぎず、その効果は検討できないが、前述のごとく、比較的短期間で治癒することから、適応とは考えがたかった。

7) 慢性化、重症化症例について (表 3)

6ヶ月以上肝機能異常の持続した症例は 9 例で、そのうち 4 例がサルファ剤によるものであった。全例にステロイド剤が投与されており、6 例に hypogamma globulinemia を伴っていることが注目された。後者に関しては従来より指摘されているが²⁾³⁾、肝障害遷延化との因果関係は不明である。

意識障害が出現した重症化例は 10 例で、うち halothane によるものが 5 例を占めていた。これらはいずれも 2 回目麻酔後に重症化しており、初回麻酔後には全例に発熱が、3 例に transaminase の一過性上昇が認められている。生存例 2 例の回復期生検像は何れも比較

的軽微の肝細胞壊死を見るにすぎなかった。死亡例 8 例中 6 例は広範な肝細胞壊死に基く肝不全死であり、他 2 例は胆汁うっ滞型で各々消化管出血、急性腎不全が直接死因であった。

おわりに

画像診断法の進歩、A 型・B 型肝炎ウィルスの解明は、薬剤性肝障害と肝外閉塞性黄疸や A 型・B 型急性ウィルス肝炎との鑑別を容易にした。しかし非 A 非 B 型肝炎との鑑別や、起因薬剤の同定は必ずしも容易ではない。challenge test が倫理面から安易に行えるものではなく、LMT・MIT・LTT の信頼性に問題点がある現状では、各薬剤による肝障害の特徴的臨床像を把握し、薬剤性肝障害の診断に役立てることが重要と考えられた。

症例の集積に際し御協力いただいた各病院の先生方に深謝いたします。

なお本文の要旨は第 21 回日本医学会総会において発表した。

参 考 文 献

- 1) 薬物と肝、第 3 回薬物と肝研究会記録, p. 96, 杜陵印刷社 (東京), 1978.
- 2) 大田康行: 薬物性肝障害, 薬物性肝障害の集い, p. 62 (大阪), 1971.
- 3) 市田文弘, 他: 日本臨床, 30: 1875, 1972.