

## 薬物性肝障害

### 1. 薬物性肝障害を引き起こす薬剤

すべての薬物が肝障害の原因になりえます。原因不明の肝障害に遭遇したら薬物性肝障害を疑います。薬物性肝障害が疑われた場合、当然、医師から薬剤師に「どの薬剤が肝障害を引き起こす可能性がありますか」と聞かれることになります。肝障害を引き起こす薬剤は「ポケット医薬品集」(2008年版)にもまとめられていないようなので、ここで整理します。

肝障害に限らず、副作用毎にその副作用を起こしやすい薬剤を整理しておくことは、薬剤師にとって必要です。しかし、副作用には腎障害や電解質異常や血糖上昇等いろいろありますし、当院の採用薬は約1800品目と非常に数が多く、それぞれの副作用について機械的に暗記するのは大変効率が悪いです。

そこで、まず“臨床的に応用性が高い”分類方法で整理し、次に薬効群を頭に入れるとザックリ整理できます。

薬物性肝障害を引き起こす薬剤の整理方法には、

- ①中毒性、特異体質性 を基準に分類
- ②肝障害のタイプ(肝細胞障害型 or 胆汁うっ滞型) を基準に分類
- ③病理組織所見 を基準に分類

がありますが、③は薬剤師にとって使用頻度のかかなり低い知識ですので、①②の分類方法で整理していきます。

① 中毒性、特異体質性 を基準に分類することで、次のような情報が付加されてきます。付加された情報は、起因薬剤の同定に役立つと思います。

	中毒性 〔用量依存的に生じる肝障害〕	特異体質性 〔個人の体質により少量の投与でも肝障害をみるもの〕	
		アレルギー性	薬物代謝酵素の変異
頻度	高い	低い	低い
発症時期	積算服用量による	服用後4週間以内	様々(1週~1年)
前駆症状	(-)	アレルギー症状の存在	(-)
起因薬物	起因薬物が限定される ・アセトアミノフェン ・MTX ・ロイナーゼ注 (成分名:L-アスパラギナーゼ) など	アレルギー性は、すべての薬剤で起こりうる(抗生物質が最多)	・イスコチン

② 肝障害のタイプ(肝細胞障害型 or 胆汁うっ滞型) を基準に分類することで、次のような情報が付加されてきます。付加された情報は、起因薬剤の同定に役立つと思います。

	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型
肝細胞の逸脱酵素 (AST,ALT,LDH)	増加著明	増加軽度
胆道系酵素 (ALP,γGTP)	増加軽度	増加著明
黄疸	軽度	中等度~高度 (皮膚掻痒感を伴う)
服用中止後	比較的速やかに肝機能改善	肝機能障害が遷延することがある
	・イスコチン	・コントミン

起因薬物	・デパケン などなど	・トフラニール ・シクロスポリン などなど
治療薬 →詳しくはワンポイント26を参照	強ミノ（グリチロン）をベース に。	ウルソをベースに。

〔注意〕肝細胞障害型が多いといわれている薬剤でもうっ滞型を発症することもあるし、その逆もある。両方を発症することもある（混合型）。

（補足）

薬剤名	補足
アセトアミノフェン	ヒト経口中毒量は7.5g以上、致死量は25g。0.5g/回×20回分=10g>中毒量
MTX 好発時期 中毒性	わが国のリウマチに対するMTX用量設定試験は週2mg、6mg、9mgで行われ、週6mgと9mgの有効性に大きな差は無かったが、トランスアミナーゼ上昇の頻度が週9mgが多かったため、日本では至適用量が週6mgに設定された経緯がある。
ロイナーゼ注 （成分名：L-アスパラギナーゼ）	もっぱら造血器腫瘍（急性白血病、悪性リンパ腫）に用いられる抗がん剤。腫瘍細胞がDNA・RNA・タンパク合成に必要とするアスパラギンを分解し、栄養欠乏状態にすることにより抗腫瘍効果を得る（G1期待異的）。
イスコチン	薬物代謝酵素（NAT）の変異により、通常の人では起こらない量で肝障害を呈することがあるのは有名。

■添付文書上で定期的な肝機能検査を義務付けている薬剤  
過去に緊急安性情報（ドクターレター）が発出されている薬剤

パナルジン	緊急安性情報（平成14年）あり。 添付文書（抜粋） 警告 血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用が主に投与開始後2ヵ月以内に発現し、死亡に至る例も報告されている。〔「重大な副作用」の項参照〕 (1)投与開始後2ヵ月間は、特に上記副作用の初期症状の発現に十分留意し、原則として2週に1回、血球算定（白血球分画を含む）、肝機能検査を行い、上記副作用の発現が認められた場合には、ただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。本剤投与中は、定期的に血液検査を行い、上記副作用の発現に注意すること。 (2)本剤投与中、患者の状態から血栓性血小板減少性紫斑病、顆粒球減少、肝障害の発現等が疑われた場合には、投与を中止し、必要に応じて血液像もしくは肝機能検査を実施し、適切な処置を行うこと。 (3)本剤の投与にあたっては、あらかじめ上記副作用が発生する可能性があることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。 1)投与開始後2ヵ月間は定期的に血液検査を行う必要があるため、原則として2週に1回、来院すること。 2)副作用を示唆する症状があらわれた場合には、ただちに医師等に連絡し、指示に従うこと。 (4)投与開始後2ヵ月間は、原則として1回2週間分を処方すること。
ユリノーム	緊急安性情報（平成12年）あり。 添付文書（抜粋） 警告 1.劇症肝炎等の重篤な肝障害が主に投与開始6ヶ月以内に発現し、死亡等の重篤な転帰に至る例も報告されているので、投与開始後少なくとも6ヶ月間は必ず、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝機能検査値の異常、黄疸が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
ボセンタン	添付文書（抜粋） 警告 本剤投与により肝機能障害が発現するため、肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても、少なくとも1ヵ月に1回実施すること。なお投与開始3ヵ月間は2週に1回の検査が望ましい。肝機能検査値の異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、減量及び投与中止など適切な処置をとること。
チガソン	添付文書（抜粋） 重要な基本的注意 本剤は肝障害を起こすことがあるので肝機能検査は投与前、投与開始1ヵ月後及び投与中は3ヵ月ごとに行うべきであり、肝障害が疑われるときは直ちに投与を中止すること。
オダイン （成分名 フルタミド）	緊急安性情報（平成10年）あり。 添付文書【警告】劇症肝炎等の重篤な肝障害による死亡例が報告されているので、定期的（少なくとも1ヵ月に1回）に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
ブイフェンド錠・注	添付文書（抜粋） 警告 重篤な肝障害（肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等）があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。
グルコバイ（アカルボース）、 ベイスン（ボグリボース）	グルコバイはベイスンより肝障害がより多く報告されており、女性に多いと言われている。

最近では薬物だけではなく、健康食品、サプリメントの服用により肝障害を起こすことが新聞などで報道されているので、薬剤以外にも目を向けましょう。

# 付録：薬物性肝障害の実態

施設単位の報告がいくつかありますが、大規模な集計データはありません。最近のものでは「第43回日本肝臓学会総会のワークショップ」で発表された国内7施設におけるデータが代表的です。

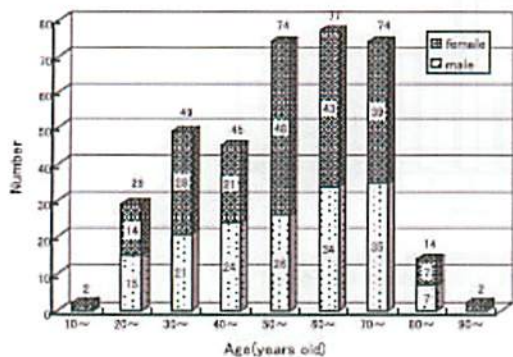


Fig. 1 Age distribution of the patients with drug-induced liver injury

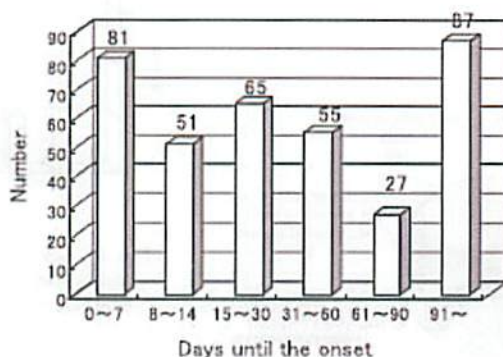


Fig. 3 Durations until the onset of liver injury in patients with drug-induced liver injury

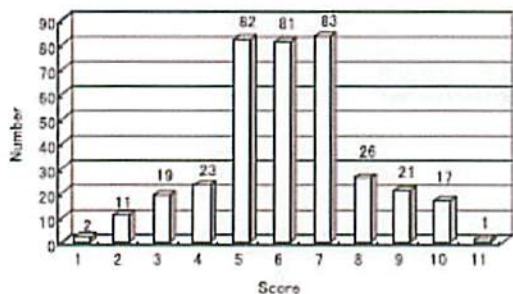


Fig. 2 Scores by the diagnostic criteria of the workshop during Digestive Disease Week-Japan 2004 in patients with drug-induced liver injury

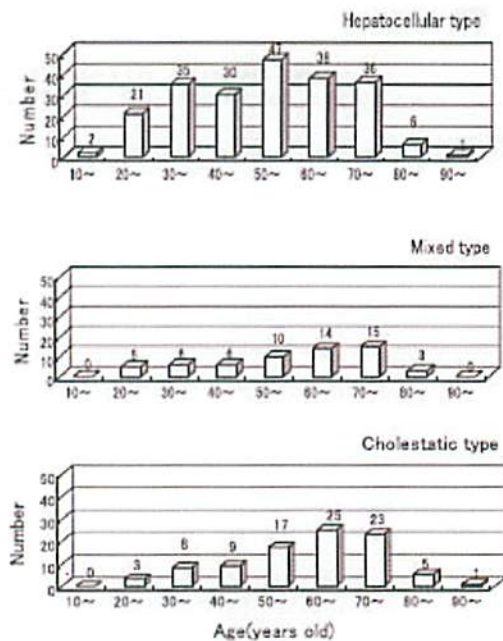
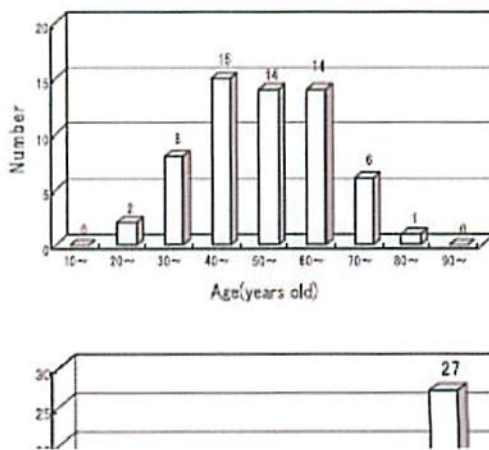
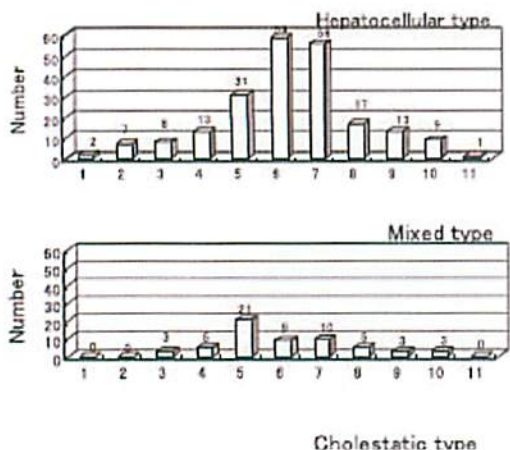


Fig. 4 Age distribution of the patients with different types of drug-induced liver injury



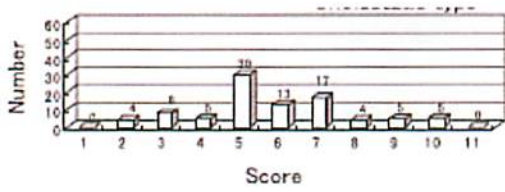


Fig. 5 Scores by the diagnostic criteria of the workshop during Digestive Disease Week-Japan 2004 in patients with different types of drug-induced liver injury

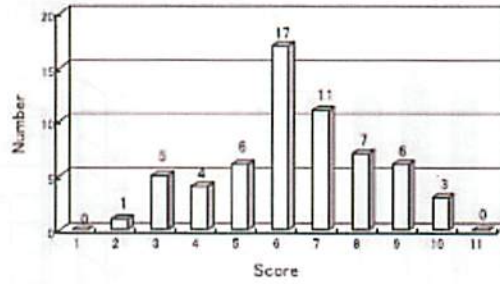
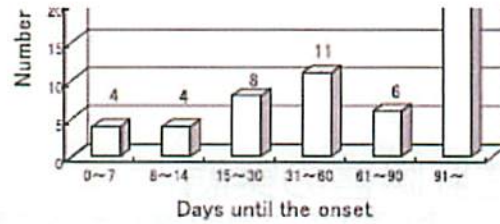


Fig. 7 Age distribution, durations until the onset and scores of patients with health food-induced liver injury

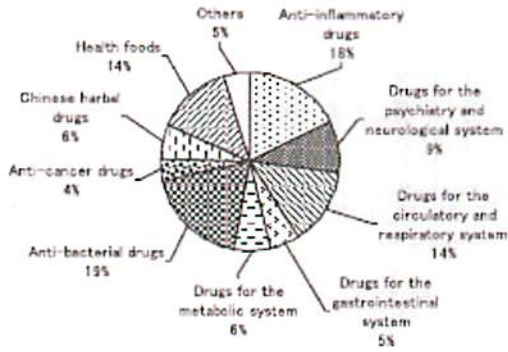


Fig. 6 Incidence of the causal drugs for liver injury between 2002 and 2006

肝臓 48巻10号 517-90 (2005) よりデータを引用  
[http://www.jstage.jst.go.jp/article/kanzo/48/10/517/\\_pdf/-char/ja/](http://www.jstage.jst.go.jp/article/kanzo/48/10/517/_pdf/-char/ja/)

作成日 2009年10月5日