

薬物性肝障害

2. 薬物性肝障害の診断基準

通常、日常診療は

診断→治療方法の選択→治療 →有効性・安全性の評価
→治療の継続、見直し →治癒

という流れで進んでいきます。診断までは本来医師の業務です。しかし、診断に関する知識の中には、薬剤師も知っておくと業務に厚みを持たせることができることがあります。「DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害の診断基準」です。完全にバリテートされた基準とは言えませんが、極めて有用とされ、一定以上のコンセンサスを得ています。

肝臓 46巻2号 85-90 (2005)

<http://www.jsh.or.jp/medical/date/dil05.pdf>

表1 DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリング

	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		スコア
	初回投与	再投与	初回投与	再投与	
1. 発症までの期間 ¹⁾					
a. 投与中の発症の場合					
投与開始からの日数	5~90日	1~15日	5~90日	1~90日	+2
	<5日, >90日	>15日	<5日, >90日	>90日	+1
b. 投与中止後の発症の場合					
投与中止後の日数	15日以内	15日以内	30日以内	30日以内	+1
	>15日	>15日	>30日	>30日	0
2. 経過	ALTのピーク値と正常上限との差		ALPのピーク値と正常上限との差		
投与中止後のデータ	8日以内に50%以上の減少		(該当なし)		+3
	30日以内に50%以上の減少		180日以内に50%以上の減少		+2
	(該当なし)		180日以内に50%未満の減少		+1
	不明または30日以内に50%未満の減少		不変, 上昇, 不明		0
	30日後も50%未満の減少か再上昇		(該当なし)		-2
投与続行および不明					0
3. 危険因子	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		
	飲酒あり		飲酒または妊娠あり		+1
	飲酒なし		飲酒, 妊娠なし		0
4. 薬物以外の原因の有無 ²⁾	カテゴリー1, 2がすべて除外				+2
	カテゴリー1で6項目すべて除外				+1
	カテゴリー1で4つか5つか除外				0
	カテゴリー1の除外が3つ以下				-2
	薬物以外の原因が濃厚				-3
5. 過去の肝障害の報告					
過去の報告あり, もしくは添付文書に記載あり					+1
なし					0
6. 好酸球増多(6%以上)					
あり					+1
なし					0
7. DLST					
陽性					+2
疑陽性					+1
陰性および未施行					0
8. 偶発的再投与が行われた時の反応	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		
単独再投与	ALT 倍増		ALP(T, Bil)倍増		+3
初回肝障害時の併用薬と共に再投与	ALT 倍増		ALP(T, Bil)倍増		+1
初回肝障害時と同じ条件で再投与	ALT 増加するも正常域		ALP(T, Bil)増加するも正常域		-2
偶発的再投与なし, または判断不能					0
	総スコア				

1) 薬物投与前に発症した場合は「関係なし」、発症までの経過が不明の場合は「記載不十分」と判断して、スコアリングの対象としない。

投与中の発症か、投与中止後の発症化により、a または b どちらかのスコアを使用する。

2) カテゴリー1: HAV, HBV, HCV, 非道灰患(US), アルコール, ショック肝, カテゴリー2: CMV, EBV,

ウイルスは IgM HBe 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、IgM CMV 抗体、IgM EBV VCA 抗体 4 項目のうち、
 太字は、DDW-J 2002 シンポジウム案の改定部分を示す。
 判定基準：総スコア 2 点以下：可能性が低い、3、4 点：可能性あり、5 点以上：可能性が高い。

スコアリングが適切に活用されるようにと、表2のような使用マニュアルも同時に作成されています。

表 2 薬物性肝障害診断基準の使用マニュアル

- 1) 肝障害をみた場合は薬物性肝障害の可能性を念頭に置き、民間薬や健康食品を含めたあらゆる薬物服用歴を問診すべきである。
- 2) この診断基準は、あくまで肝臓専門医以外の利用を目的としたものであり、箇々の症例での判断には、肝臓専門医の判断が優先するものである。
- 3) この基準で扱う薬物性肝障害は肝細胞障害型、胆汁うっ滞型もしくは混合型の肝障害であり、ALT が正常上限の 2 倍、もしくは ALP が正常上限を超える症例と定義する。
 ALT および ALP 値から次のタイプ分類を行い、これに基づきスコアリングする。

肝細胞障害型	ALT > 2N + ALP ≤ N または ALT 比/ALP 比 ≥ 5
胆汁うっ滞型	ALT ≤ N + ALP > 2N または ALT 比/ALP 比 ≤ 2
混合型	ALT > 2N + ALP > Nかつ 2 < ALT 比/ALP 比 < 5

 N：正常上限、ALT 比=ALT 値/N、ALP 比=ALP 値/N
- 4) 重症例では早急に専門医に相談すること(スコアが低くなる場合がある)。
- 5) 自己免疫性肝炎との鑑別が困難な場合(抗核抗体陽性の場合など)は、肝生検所見や泌尿器皮膚スアロイド薬への反応性から肝臓専門医が鑑別すべきである。
- 6) 併用薬がある場合は、その中で最も疑わしい薬を選んでスコアリングを行う。薬物性肝障害の診断を行った後、併用薬の中でどれが疑わしいかは、1. 発症までの期間、2. 経過、5. 過去の肝障害の報告、7. DLST の項目から推定する。
- 7) 項目 4. 薬物以外の原因の有無で、経過からウイルス肝炎が疑わしい場合は、鑑別診断のためには IgM HBe 抗体、HCV-RNA 定性の測定が必要である。
- 8) DLST が偽陽性になる薬物がある(肝臓専門医の判断)。DLST は別記の施行要領に基づいて行うことが望ましい。アレルギー症状として、皮疹の存在も参考になる。
- 9) 項目 8. 偶発の再投与が行われた時の反応は、あくまで偶発、再投与された場合にスコアを加えるためのものであり、診断目的に行ってはならない。倫理的観点から原則、禁忌である。なお、代謝物の特異体質による薬物性肝障害では、再投与によりすぐに肝障害が起こらないことがあり、このような薬物ではスコアを減点しないように考慮する。
- 10) 急性期(発症より 7 日目まで)における診断では、薬物中止後の経過が不明のため、2. の経過を除いたスコアリングを行い、1 点以下を可能性が少ない、2 点以上を可能性ありと判断する。その後のデータ集積により、通常のスコアリングを行う。

付録：DLST; drug lymphocyte stimulation test

- DLSTとは、薬剤による「リンパ球刺激試験」のことです。「リンパ球幼若化試験」とも言います。
- 薬剤によるアレルギー反応、特にIV型アレルギー(遅延型アレルギー)の有無を調べる検査です。理論上はT細胞を介する免疫反応を見るための検査なのでI型など他のアレルギー反応型にも使用できるようです。
 - 1年に1、2回くらいコンスタントにDLSTの処方を目にします。各薬剤が1錠ずつ処方されています。アレルギーの起因薬物を同定するための他の検査としてはパッチテストも有名ですね。
 - DLSTの臨床での実施目的を具体的に言うと、**薬物性肝障害の判定**に使われたりします。**薬疹**や薬物が原因と考えられる**造血障害**など、アレルギー反応全般の起因薬物の同定を目的にも広く利用されています。
 - アレルギー反応を起こしている患者のリンパ球に、起因薬物を添加して培養すると、リンパ球が刺激され幼若化が起こることを利用した検査です。
 - 検査結果は Stimulation Index (SI) で表記されます。
 $SI(\%) = \text{起因薬物添加検体 (cpm)} / \text{起因薬物無添加検体 (cpm)} \times 100$
 SIが179%以下を陰性、180-199%は判定保留、200%以上を陽性とします。
 - 体外テスト (in vitro) なので、チャレンジテストのような患者自身に対する危険性がないことがメリットです。しかし、代謝物が原因となっているときは偽陽性となることがあります。
 - DLSTが陽性⇒アレルギーであると判定できるが、DLSTが陰性⇒アレルギーがないとは言い切れない
- EBMの教科書的には、「**特異度が高く、感度が低い**」と表現します。
- 陽性率(アレルギーがある患者がDLST陽性となる確率)は10-20%程度とされていますが、アレルギー反応が否かの判定はその後の治療方針に貴重な情報となる上、他のより簡便で感度の高いin vitro検査がないため、**地味に存在し続けています**。
 - DLSTの判定や解釈は難しいので、専門医のもとで行うべきとされています。
 - DLSTに用いる薬剤も検査自体も、保険適応ではありません。1種類の薬剤を調べるのに約1万円(自費)かかるといわれています。