

薬物性肝障害

3. 薬物性肝障害の対処方法

□薬物性肝障害が疑われたときの対処方法

- ・ 一過性に臨床検査値が上昇するが、投与を継続しても自然ともとに戻ってしまう
- ・ 軽度上昇で、そのまま重症化しない
- ・ 副作用に対する薬剤を追加することで、コントロール可能(原因薬剤の投与は継続)
- ・ 薬剤の中止、代替薬へのスイッチが必要

□軽度の肝障害の場合、投与中止で速やかに改善が見られることが多く、入院の必要はない。**中等度以上の肝障害 (ALTが200-300IU/L以上、総ビリルビンが3mg/dL以上)**の場合は、入院の上、慎重に経過観察し必要に応じ治療を開始する。

□肝細胞型肝障害の場合には、通常原因薬剤の中止により速やかに治癒する。
胆汁う滞型肝障害の場合には遷延化しやすい。このタイプの肝障害では、脂肪制限 (30~40g/day) も考慮する。

それでは“薬物性肝障害の治療”について、具体的に薬剤を挙げて見ていきます。薬物性肝障害に対する薬物療法に、ガイドラインはありません。しかし使用できる薬剤は限られています。肝障害のタイプを肝障害型、胆汁う滞型に大別してスタートです。

■肝障害型 (主としてALTなどのトランスアミナーゼが上昇する場合)

強カネオミノファーゲンC注 1回40-100mL 1日1回 静注
ウルソ300~600 mg/日 肝細胞保護作用を期待して

PT時間が40%を下回る重症化の場合には、劇症肝炎の治療に準じ、血漿交換などの治療を考えるらしい。

【グリチルリチン製剤について】

□グリチルリチンは漢方生薬の「甘草」(かんそう)から抽出されるものです。経口ではグリチロン錠、注射で強ミノがあります。

□作用機序は今ひとつはっきりしません。しかし、効果は確実にあります。

□強ミノは抗炎症作用、免疫調節作用、肝細胞保護作用などの作用があります。ウルソの作用点である胆汁には作用しません。

【ウルソの肝細胞保護作用とは】

□胆汁は、肝臓で合成され、胆のう、胆管を介して、十二指腸に分泌されます。胆汁は、主に脂肪分を消化するために使われており、胆汁の中の胆汁酸が脂肪分を溶かす作用を持っています。胆汁酸は、脂脂肪を溶かす作用があるのですが、これは細胞にとっては都合が悪い性質でもあります。細胞の表面は脂脂肪でできた細胞膜に覆われているので、細胞が胆汁酸にさらされると、細胞膜が傷つきダメージを受けてしまうのです。肝臓が傷害され肝機能が低下すると、胆汁の流れが悪くなります。これを「胆汁う滞」と言います。肝臓から胆汁が流れにくくなる状態では、胆汁酸が肝臓にたまり、肝臓の細胞に傷害を与え、肝臓の機能が悪くなってしまいます。

□ウルソには細胞膜の安定化作用があり、胆汁酸の膜障害に対して防御効果を示すことが知られています。また、胆汁を流れやすくする作用(=利胆作用)があるので、これも間接的な保護作用ともいえます。

(ウルソに関するおまけ)

□ウルソには強力な作用があるとはいえませんが、下痢以外の副作用がほとんど認められなく、安全性が高い薬剤です。発売から50年以上が経ち確固とした地位も確立しています、野球で言えばベテラン2番打者、のような感じですよ。

□グリチルリチン製剤と違いウルソは肝細胞に直接作用するのではなく、胆汁に溶け込んで胆汁酸の毒性を低くするクサリと言えます。

□ウルソの入った胆汁は消化管では脂肪の溶解・吸収に、胆道では「外殻石灰化を認めないコレステロール系結石」の溶解作用を示します。胆石は、胆汁が濃くなる夜間に大きくなるといわれます。そのため、胆石症では夕食後や寝る前に飲むように指示されることがあるそうです。

□2007年3月、ウルソ錠に「C型慢性肝疾患における肝機能の改善」の適応が追加承認された。用量は「通常、成人1日600mgを3回に分割経口投与」である。肝炎ウイルスそのものには無効です。

□トボテシンの下痢の予防に使われるのはグリチロンではなくウルソである（→**グルクロン酸抱合の維持促進**）

□二日酔いに抜群に効く。「なんだかわからないけどよく効くんだよね」と言って開業医の先生に打ってもらったことがあります。それ以来、私は強ミノ信者です。

■胆汁うっ滞型（主として胆道系酵素のALTやγ-GTPが上昇）

1. 第一選択として、ウルソを300～600 mg/日で経口投与する。グリチルリチン製剤を併用することもある。
2. 掻痒感が強い場合には、コレバインミニを投与する。**ウルソと同時服用しない！**
3. ウルソ、グリチルリチン製剤の投与が行われ、それでも改善しないときにはプレドニンを投与する。30～40 mg/日から始めて、3～5日おきに5mgづつ減量し、1ヶ月で中止する。効果が不十分な場合には10 mg/日で維持する。
4. これらの治療が無効の場合には、**胆汁排泄を促進する目的でフェノバル60-200mg/日**を使用する。

□胆汁うっ滞が長期に持続する場合は、脂溶性ビタミンの吸収障害が起こるため、ビタミンKの投与も考慮することもあるそうです。

【フェノバルの適応外使用】

□胆汁排泄促進薬として、フェノバルを適応外使用することも、この機会にぜひ知っておくとよいでしょう。

消化器外科	胆道閉塞症（術後）	生後121日
フェノバル散（100mg）		0.24g
3x毎食後	7日分	

のような処方も出たことがあります。投与量は5～8mg/kg/日らしい・・・。

■混合型・・・胆汁う滞型障害に準ずる。

さいごに・・・

以前も紹介しましたが、厚労省からでている「重篤副作用疾患別対応マニュアル」の「薬物性肝障害」も一度目を通しておくとよいでしょう。

<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0804002.pdf>