症例報告

recombinant human erythropoietin (ヒトエリスロポエチン製剤) による薬剤性肝障害を合併した慢性腎不全の1例

今村 吉彦 石川 裕泰 手塚 尚紀 石川 道郎
西沢 茂樹 山本 田力也 中村 良一* 長谷 弘記**
日産厚生会玉川病院内科 駒沢腎クリニック* 東邦大学大橋病院第3内科**

key words : ヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO), 薬剤性肝障害, 副作用, 慢性腎不全, 血液透析
<要旨>

ヒトエリスロポエチン製剤 (recombinant human erythropoietin ; rHuEPO) は、腎性貧血の治療に極めて高い有効性を示しているが、その副作用は血圧の上昇や頭痛などが多く、肝機能障害は稀である。今回我々は、rHuEPO による薬剤性肝障害をきたした慢性腎不全例を経験したので報告する。

症例は72歳女性。約15年前から糖尿病の既往あり。1994年12月糖尿病性腎症による尿毒症症状で本院入院となった。入院時肝機能検査は正常で、アレルギー性疾患や輸血歴はなかった。入院後腎機能が徐々に悪化し、尿量の減少も認めため、1995年2月1日に血液透析を導入した。腎性貧血に対して epoetin alfa (エスポー®) を1,500単位×3回/週の用量で導入時より開始したところ、2月6日ごろより熱発、全身倦怠感が出現し、白血球数の上昇や肝機能障害 (T-Bil 2.0 mg/dL, GOT 560 U, GPT 637 U, ALP 11.8 U, LDH 1,550 U) が出現した。各ウイルス性肝炎、伝染性単核球症は否定的で薬剤性肝障害を疑い、投与薬剤を全て中止し肝臓保護剤を投与したところ、肝機能は速やかに改善した。その後も腎性貧血が持続していたため、最も原因薬剤としての可能性が低いと考えた epoetin alfa のみを、2月22日から再投与したところ、再度肝障害が認められたため直ちに中止した。中止後肝機能は正常化し、症状も消失した。リンパ球刺激試験と抗エリスロポエチン抗体は陰性であった。腎性貧血に対し輸血を行ったが、効果が不十分ため、3月17日から epoetin beta (エボジン®) を開始したところ、副作用もなく腎性貧血も改善し現在も継続中である。

本例は、epoetin alfa の非意図的な再投与により薬剤性肝障害が再現し起因薬剤と考えられた。透析患者に合併した薬剤性肝障害の原因薬剤として rHuEPO も考慮する必要がある、その投薬には十分な注意を要すると考えられた。

A case of chronic renal failure with drug-induced liver injury due to recombinant human erythropoietin

Yoshihiko Imamura, Hiroyasu Ishikawa, Naoki Tezuka, Michiro Ishikawa, Shigeki Nishizawa, Takaya Yamamoto, Ryoichi Nakamura*, Hiroki Hase**

Department of Internal Medicine, Nissan Tamagawa Hospital ; Komazawa Jin Clinic* ; Third Department of Internal Medicine, Toho University, Ohashi Hospital**

We experienced a case of chronic renal failure with drug-induced liver injury, and recombinant human erythropoietin (rHuEPO) was considered to be the pathogenic agent.

The patient was a 72-year-old female who had a 15 year history of diabetes mellitus. On December 1994, this patient was admitted to our hospital because uremia due to diabetic nephropathy had developed. Normal liver

function was found by clinical test on admission, and allergic diathesis or a history of the blood transfusion were not detected. On February 1, 1995, hemodialysis was initiated due to a gradual deterioration of renal function and a reduction in urinary output in spite of hospitalization. When 1,500 units of epoetin alfa (Espo®) per hemodialysis was administered to this patient for the correction of renal anemia, she complained of fever and general fatigue, and developed leukocytosis and liver dysfunction (T-Bil; 2.0 mg/dL, GOT; 560 U, GPT; 637 U, ALP; 11.8 U, LDH; 1,550 U) on February 6. After the cessation of all medication abnormal liver function returned to normal.

After the re-administration of epoetin alfa abnormal liver function was found again, and treatment with epoetin alfa was stopped immediately. Subsequently, liver function was normalized, and symptoms disappeared. Both the lymphocyte stimulation test and an assay for anti-erythropoietin antibodies were negative. Since the maintenance of hematocrit level without rHuEPO was difficult in this patient irrespective of blood transfusion, epoetin beta (Epogin®) was administered to this patient. The effect of epoetin beta was sufficient without any adverse effects.

These results indicate that epoetin alfa was the etiological drug. Though the incidence of adverse effect of rHuEPO is low, we should pay attention to the possibility of drug-induced liver injury.

はじめに

ヒトエリスロポエチン製剤 (recombinant human erythropoietin; rHuEPO) は臨床応用されて以来、腎性貧血の治療に極めて高い有効性を示しているが、その副作用については血圧の上昇や頭痛などが多く、肝機能障害は軽度で頻度も少ない^{1,2)}。今回我々は、rHuEPO による薬剤性肝障害をきたした慢性腎不全例を経験したので、若干の文献的考察を含め報告する。

症例

患者：72 歳，女性。

主訴：動悸，息切れ。

既往歴：約 15 年前から糖尿病を指摘され食事療法のみを行っていた。アレルギー性疾患や輸血歴はなかった。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1994 年 8 月ごろより労作時に動悸，息切れを自覚するようになり近医受診。糖尿病性腎症による慢性腎不全と診断され加療中であったが，徐々に腎機能の悪化が認められ，精査加療目的で同年 12 月に本院転院となった。

入院時現症：意識清明，血圧 158/78 mmHg，脈拍 78/分整，眼瞼結膜に軽度貧血あり，眼球結膜に黄疸認めず，呼吸音清，肺雑音なし，心音純，心尖部に Levine II/VI 度の汎収縮期雑音を聴取，腹部平坦かつ軟，肝脾腎触知せず，下肢浮腫なし，

神経学的所見なし。

入院時検査所見 (表 1)：血液検査で腎性貧血，代謝性アシドーシスを認め，クレアチニン・クリアランス (Ccr) 値は，4.8 ml/min と著明に低下していた。また B 型 C 型肝炎ウイルス抗体は，いずれも陰性であった。

入院後経過 (図 1，2)：1995 年 1 月 13 日，左肘関節部に内シャントを造設。食事療法を行うも血中尿素窒素やクレアチニン値が徐々に上昇し，食欲や活動性の低下，尿量の減少を認めた。長期透析適応基準³⁾より透析導入の時期と考え，2 月 1 日血液透析を導入した。血液透析は導入時 3 日間連続で施行し，その後は週 3 回 (各 3 時間) で維持透析とした。腎性貧血に対し，epoetin alfa (エスポー®) を 1,500 単位 × 3 回/週の用量で導入時より開始した。2 月 6 日ごろより熱発，全身倦怠感，嘔気，食欲不振が出現し，2 月 8 日には白血球数の上昇とともに肝機能障害が認められた (表 2)。各ウイルス性肝炎，伝染性単核球症の罹患は否定的であり，腹部エコーでは胆嚢に数 mm の胆石を認めたが，肝臓には特に異常所見を認めなかった。

薬剤性肝障害を疑い，投与薬剤を全て中止 (表 3) し，肝底護剤 SNMC (強力ネオミノファーゲン C®) 40 ml を透析時に投与したところ肝機能は速やかに改善した (表 2)。原因薬剤の同定はで

表 1 Laboratory findings on admission

(Peripheral blood)		(Blood chemistry)			
WBC	7,400/mm ³	TP	5.6 g/dl	Na	143 mEq/l
RBC	258×10 ⁴ /mm ³	Alb	3.8 g/dl	K	4.6 mEq/l
Hb	8.2 g/dl	T-Bil	0.6 mg/dl	Cl	119 mEq/l
Ht	24.4%	D-Bil	0.2 mg/dl	Ca	4.0 mEq/l
Plt	18.2×10 ⁴ /mm ³	GOT	27 U	P	4.0 mg/dl
		GPT	21 U		
(A. B. G)		ALP	14.3 U	Ccr	4.8 ml/min
pH	7.417	LDH	392 U	HBs-Ag	(-)
PO ₂	73.8 mmHg	LAP	186 U	HBs-Ab	(-)
PCO ₂	25.7 mmHg	AMY	93 U	HCV	(-)
HCO ₃	16.5 mmol/l	T-Chol	167 mg/dl		
BE	-5.4 mmol/l	TG	120 mg/dl	(Urine)	
		BUN	79.4 mg/dl	Protein	(++)
		Cr	5.8 mg/dl	Sugar	(-)
		UA	4.2 mg/dl	Occult blood	(+)
		Ch-E	0.55

図 1 Serial changes in liver function tests

図 2 Serial changes in hematological values

きなかったが、腎性貧血が持続していたため、肝障害の原因薬剤としての可能性が最も低いと考えていた epoetin alfa (1,500 単位) のみを 2 月 22 日から再投与した。2 回使用したところ、27 日には再度全身倦怠感が出現し、白血球数の再上昇をはじめ肝機能障害が認められたため直ちに中止した。中止後肝機能は正常化し症状も消失した (表 2)。なお透析器や抗凝固剤は経過中変更しなかった。

腎性貧血は徐々に進行し、活動性も低下したため、濃厚赤血球を 400 ml 輸血したが効果は不十分であった。ヘマトクリット (Ht) 値も 20% 以下にまで低下したため、3 月 17 日から epoetin beta (エポジン®) を 1,500 単位×3 回/週の用量にて

開始したところ、肝機能障害やその他の副作用の発現もなく、腎性貧血の改善が認められ、Ht 値は 30% 前後で維持が可能となった。

3 月 10 日および 5 月 24 日に epoetin alfa に対してリンパ球刺激試験を行ったが、stimulation index はそれぞれ 123%, 100% と陰性であった。また抗エリスロポエチン抗体も陰性であった。なお当院における rHuEPO の初回投与時には、epoetin alfa は原液を、epoetin beta は溶解液に溶かし、それぞれ生食 10 ml に希釈した後その 2 ml を静注し、約 15 分間に異常反応の有無を確認した後、透析終了時に全量を静注している。今まで異常反応で中止した症例はなかった。

表 2 Changes in clinical data after liver injury

	'95.2.8	2.20	2.27	3.13	7.10
WBC (/mm ³)	9,300	5,900	11,700	5,500	6,300
Eosino (%)	4.0	5.8	6.0	8.0	4.7
Hb (g/dl)	8.0	7.2	8.6	6.7	12.3
Ht (%)	24.2	21.3	25.9	20.3	37.8
T-Bil (mg/dl)	2.0	0.8	2.7	0.5	0.9
D-Bil (mg/dl)	1.0	0.2	1.7	0.3	0.3
GOT (U)	560	13	474	17	6
GPT (U)	637	38	248	21	3
ALP (U)	11.8	8	15.9	16.4	10.1
LDH (U)	1,550	322	1,519	394	243
BUN (mg/dl)	79.8	92.8	92.9	88.8	103.1
Cr (mg/dl)	5.8	5.0	7.1	7.1	10.2
IgM-HA Ab	(-)				
HBs-Ag	(-)			(-)	
HBs-Ab	(-)			(-)	
HCV	(-)			(-)	
EBV VCA-IgM	(-)				

考案

慢性血液透析患者は薬剤性肝障害を生じやすく、その原因として透析患者は多くの合併症を有し、感染症に罹患しやすいことから薬剤を服用する機会、服用する薬剤の種類が多く、服用期間も長いこと⁴⁾、また腎不全に伴う薬剤の代謝能力の低下から血中濃度が上昇し、肝における薬物の解毒や不活化作用に影響を及ぼすことなどが報告されている⁵⁾。

本症例は入院時の肝機能は正常であったが、約1か月後に血液透析を導入したところ全身倦怠感や熱発とともに肝機能障害が出現した。ウイルス性肝炎や伝染性単核球症は各種抗原抗体検査より否定的であり、薬剤性肝障害を疑い同時期に投与中であった薬剤をすべて中止したところ、肝機能は速やかに回復した。

透析患者において使用頻度が高く、肝障害をきたしうる薬剤は多種⁴⁾に及ぶが、薬効別起因薬物としては抗生物質、循環器官用薬、中枢神経用薬の頻度が高いとの報告がある⁶⁾。本症例では透析導入後も腎性貧血が徐々に進行していたため、被疑薬として最も可能性が低いと考えて epoetin alfa を再開したところ、再度肝機能障害の発現を認めた。薬剤性肝障害は大きく中毒型肝炎と薬剤アレルギー性肝障害とに分けられるが、臨床的

表 3 List of drugs responsible for the liver injury

Drugs	Dose	Onset of administration	Cessation of administration
doxazosin mesilate	2 mg/1×	'95.1. 9.	'95.2. 5.
nicorandil	15 mg/3×	'95.1. 9.	'95.2. 9.
azosemide	120 mg/2×	'95.1. 9.	'95.2. 9.
alfacalcidol	0.5 μg/1×	'95.1. 9.	'95.2. 9.
plaunotol	240 mg/3×	'95.1. 9.	'95.2. 9.
epoetin alfa	4,500 IU/week	'95.2. 1.	'95.2. 8.
		'95.2. 22.	'95.2. 24.

表 4 Criteria of drug-induced allergic liver injury (「薬物と肝」研究会, 1978)

- 1) 薬剤の服用開始後(1～4週*)に肝機能障害を認める。
 - 2) 初発症状として発熱、発疹、皮膚掻痒、黄疸などを認める。
 - 3) 末梢血液像に好酸球増加(6%以上)、または白血球増加を認める*2。
 - 4) 薬剤感受性試験(リンパ球培養試験、皮膚試験)が陽性である。
 - 5) 偶発の再投与により、肝障害の発現を認める。
- 確定：1), 4) または 1), 5) を満たすもの
疑診：1), 2) または 1), 3) を満たすもの

*1)期間についてはとくに限定しない。
*2)末梢血液像については、初期における検索が望ましい。

にはアレルギー性が多いとされている⁷⁾。本症例は「薬物と肝」研究会の定めた診断基準(表4)によると、1), 2), 3), 5) の項目を満たし epoetin alfa による薬剤性肝障害と確定診断した。起因薬剤の確定にはリンパ球刺激試験が有用であるとされ⁷⁾、本例においても2度施行したがいずれも陰性であった。恩地ら⁸⁾は自験例42例においてリンパ球刺激試験の陽性率は60%であったと報告しており、陰性であっても起因薬剤として否定はできないであろうと考えられた。また再投与試験(challenge test)は陽性率が高く⁸⁾、その必要性を肯定する報告もあるが⁹⁾、安全性に問題があり安易に行うべきではないと考えられている。本例では epoetin alfa の非意図的な再投与により、再度肝障害が生じたため起因薬剤と考えられた。

腎性貧血の治療薬として rHuEPO が慢性腎不全患者に使用され、腎性貧血の改善¹⁰⁾とそれに伴う心機能や運動耐容能の向上に、非常に高い有効

性が示されている^{11,12)}。一方その副作用については血圧上昇やそれに伴う頭痛が多く、海外では高血圧性脳症も報告されている¹³⁾。肝機能障害は頻度も少なく、特に rHuEPO との関連は不明な例が多い。本症例のごとく rHuEPO が起因薬剤と考えられ、血清トランスアミナーゼ値が500単位前後にまで上昇した報告例はない。International Consensus Meeting では、薬剤性肝障害を生化学検査所見から、ALT (=GPT) が正常値の2倍以上か ALT/ALP 比が5以上を肝細胞型、ALT/ALP 比が2未満を胆汁うっ滞型、ALT/ALP 比が2から5の間を混合型に分類している¹⁴⁾が、肝細胞型は原因薬剤の中止により速やかに治癒することが多く、胆汁うっ滞型は経過が遷延化しやすく慢性に移行する例もあるとされている⁴⁾。本例は肝機能検査所見から肝細胞型と考えられ、起因薬剤の中止により経過は良好であったが、さらに重症遷延化した可能性もあり、慢性腎不全における薬剤性肝障害の原因として rHuEPO も考慮し早期に対応する必要があると考えられた。

また本症例では、腎性貧血の進行に伴い日常生活の活動性も低下し、易疲労感や息切れなどの症状も持続していたことから輸血を施行したが効果は一時的であった。そのため副作用の発現に十分注意観察しつつ、epoetin beta を1,500単位×3/週より開始し、Ht 値を指標に6,000単位×3/週まで増量したが肝障害は発現せず、現在も適宜増減しながら使用中である。2種類の rHuEPO については、生物学的活性や臨床効果は同等と考えられているが、糖鎖の構造や安定化剤として使用されているヒト血清アルブミン (HSA) の量に違いがある¹⁵⁾ (表5)。HSA 投与例の0.011%にアナフィラキシー反応が出現したとの報告¹⁶⁾もあり、本例においても使用した epoetin alfa の安定化剤である HSA が、肝障害を引き起こした可能性も否定できないと考えられる。また rHuEPO によるアレルギー反応に抗エリスロポエチン抗体の関与を示唆する報告もある¹⁷⁾が、本例では抗エリスロポエチン抗体は陰性であった。本例におけるアレルゲンの同定は困難であったが、同様の症例の蓄積により解明されていくものと思われる。

表5 Characteristics of recombinant human erythropoietin

	epoetin alfa	epoetin beta
含量	1,500 IU, 3,000 IU	1,500 IU, 3,000 IU
安定化剤	HSA 5 mg	HSA 1 mg D-mannitol 25 mg
pH	6.4~7.4	6.0~8.0
浸透圧比	約0.9	約1
剤型	液剤 (2.0 ml)	凍結乾燥製剤 (2.0 ml 添付溶解液)

HSA : human serum albumin

なお HSA の適正使用を考慮して、epoetin alfa の安定化剤は'95年4月頃よりゼラチン加水分解物となったが¹⁸⁾、ゼラチンによるアナフィラキシー反応も報告されており¹⁹⁾、その使用には引き続き十分な注意が必要であると考えられた。

結語

慢性腎不全患者の血液透析導入時に薬剤性肝機能障害が発現し、非意図的な再投与の結果、rHuEPO が起因薬剤と考えられた症例を経験した。透析患者に合併した薬剤性肝障害の原因薬剤として rHuEPO も考慮する必要がある、その投薬には十分な注意を要すると考えられた。

文献

- 1) 高久史麿, 三村信英, 前田貞亮, 清水直容, 越川昭三, 秋山暢夫, 太田和夫, 溝口秀昭, 大平修, 二瓶 宏, 丸茂文昭, 浦部晶夫, 川口良人, 秋沢忠男, 鈴木好夫, 久保和雄, 大坪公子, 赤羽清彬, 関口 孝, 小路 良: 腎性貧血に対する recombinant human erythropoietin 製剤 KRN5702 の効果—多施設共同臨床試験—。腎と透析 24: 1009-1025, 1988
- 2) 前田貞亮, 瀬在義則, 高久史麿, 三村信英, 清水直容, 宮崎 容, 片岡是充, 山本 實, 三浦亮, 浦部晶夫, 黒川 清, 秋山暢夫, 大坪 修, 丸茂文昭, 鈴木好夫, 太田和夫, 久保和雄, 溝口秀昭, 川口良人, 越川昭三, 秋沢忠男, 柴田昭, 荒川正昭, 斉藤英彦, 柴田昌雄, 内野治人, 澤西謙次, 前川正信, 森井浩世, 永井清保, 木村郁郎, 千葉省三, 仁保喜之, 藤見 惺, 大澤炯: リコンビナント・ヒト・エリスロポエチン (KRN5702) の透析患者の腎性貧血に対する臨

- 床的有用性の検討. 腎と透析 26 : 1115-1136, 1989
- 3) 川口良人, 和田孝雄, 二瓶 宏, 杉野信博, 繁田幸雄, 黒川 清, 三村信英, 酒井 紀 : 血液透析—透析導入基準の見直しと最近の考え方. 内科 72 : 301-307, 1993
- 4) 小口寿夫, 小林 衛, 長沢正樹 : 薬剤性肝障害. 臨牀透析 11 : 1537-1543, 1995
- 5) 二瓶 宏 : 肝障害. 臨牀透析 4 : 1827-1833, 1988
- 6) 恩地森一, 菊池 孝, 太田康幸 : 薬剤性肝障害の診断. 臨牀消化器内科 4 : 1801-1811, 1989
- 7) 北見啓之, 浪久利彦 : 薬剤性肝障害. 治療 67 : 431-432, 1985
- 8) 北見啓之 : 薬剤過敏性肝障害の診断とその臨床的観察. 日消誌 76 : 1815-1825, 1979
- 9) Rieder MJ, Uetrecht J, Shear NH, Cannon M, Miller M, Spielberg SP : Diagnosis of sulfonamide hypersensitivity reactions by in-vitro "rechallenge" with hydroxylamine metabolites. Ann Intern Med 110 : 286-289, 1989
- 10) Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW : Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. N Engl J Med 316 : 73-78, 1987
- 11) Mayer G, Thum J, Cada EM, Stummvoll HK, Graf H : Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. Kidney Int 34 : 525-528, 1988
- 12) 今村吉彦, 長谷弘記 : 狭心症を伴う慢性血液透析患者に対する recombinant human erythropoietin (rEPO) の影響. 日腎会誌 33 : 403-408, 1991
- 13) 前田貞亮 : rHuEPO の副作用. 臨牀透析 5 : 907-917, 1989
- 14) Benichou C : Criteria of drug-induced liver disorders—Report of an International Consensus Meeting-. J Hepatol 11 : 272-276, 1990
- 15) 寺尾一昭, 小出桂三 : エリスロポエチン製剤の種類と特性. 日本臨牀 49 : 663-669, 1991
- 16) Gales BJ, Erstad BL : Adverse reactions to human serum albumin. Ann Pharmacotherapy 27 : 87-94, 1993
- 17) Gracia JE, Senent C, Pascual C, Fernandez G, Perez-Carral C, Diaz-Tejeiro R, Gomez E, Sierra T : Anaphylactic reaction to recombinant human erythropoietin. Nephron 65 : 636-637, 1993
- 18) 前田貞亮, 三村信英, 越川昭三, 秋澤忠男, 片岡是充, 上田峻弘, 関野 宏, 弓田 滋, 平澤由平, 甲田 豊, 前田憲志, 新里高弘, 岡島英五郎, 吉田克法, 太田善介, 槇野博史, 藤見 惺, 保利 敬 : ヒト血清アルブミン (HSA) を含有しない遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) 製剤の薬効の検討. 腎と透析 39 : 115-121, 1995
- 19) Kelso JM, Jones RT, Yunginger JW : Anaphylaxis to measles, mumps, and rubella vaccine mediated by IgE to gelatin. J Allergy Clin Immunol 91 : 867-872, 1993