<Editorial>

薬物性肝障害の診断基準

滝川 一*

索引用語： 薬物性肝障害 診断基準 E 型肝炎 リンパ球刺激試験 (DLST)
自己免疫性肝炎

薬物性肝障害の診断は、薬物投与と肝障害の出現・消退との時間的關係および除外診断によって行われる。診断には長らく、1978 年の薬物と肝研究会の診断基準案¹⁾が用いられていたが、これはアレルギー機序に基づく肝障害の診断基準であり、近年増加していると考えられる代謝性の特異体質に基づく肝障害の診断は行えなかった。

2002 年に、国際コンセンサス会議の診断基準²⁾をわが国の現状に合うように改訂した診断基準案を提案し³⁾、2004 年にそれをさらに改訂した診断基準案を示し⁴⁾⁵⁾、同時にその使用マニュアルも提示した⁴⁾。この診断基準では、国際コンセンサス会議のものと同様、ALT 値が正常上限の 2 倍、ALP 値が正常上限を超えたものを肝障害と定義している。初診時の ALT と ALP 値とから肝細胞障害型と胆汁うっ滞型 + 混合型に病型を分類し、次いで 8 つの項目についてスコアリングを行い、総スコアが 5 点以上で可能性が高い、3、4 点で可能性あり、2 点以下で可能性が低いと判定するものである⁴⁾⁵⁾。以上の決定までに、DDW-J 2004 のワークショップに向けて、司会者と演者間で頻繁にメールのやり取りが行われた。議論の主なところは、既に報告したが⁴⁾、将来に向けた重要な点であるので、もう 1 度述べてみる。

DLST の偽陽性について、具体的にどの薬が偽陽性になるか、またどのような条件のもとで偽陽性になったかというきちんとしたエビデンスがため、DLST が偽陽性になる薬物があるということをマニュアルに付記することで対応するに留めた。この点も、肝臓専門医であれば、例え DLST が陽性であっても、偽陽性の可能性が高くスコアを加算すべきでない薬物を考慮すべきである。

ある検査会社に依頼して、3 年間の DLST の陽性率のデータを呈示してもらったところ、依頼順位 100 位以内の薬物で DLST 陽性率の高いベスト 3 は、リウマトレックス® (77%)、TS-1® (75%)、ウコン (71%) であった⁶⁾。このうち、リウマトレックス® (メトトレキサート; MTX) では DLST の偽陽性が高率に起こることが報告されている⁷⁾。MTX を服用したことのない関節リウマチ患者 10 例および MTX を服用中であるが何の有害事象も認めない関節リウマチ患者 16 例で、リウマトレックス® の DLST を施行したところ、26 例中 15 例 (58%) で陽性であったとのことである。DLST は、患者リンパ球に薬物を添加して、その芽球化を添加した ³H-チミジンの取り込みから判断する検査であるが、著者らは、MTX がチミジンの de novo 合成を阻害して細胞内のチミジンプールを枯渇させるため、MTX を添加した細胞が外因性の ³H-チミジンを取り込んでしまうために、見かけ上、DLST が陽性になると推定している⁷⁾。フルオロウラシルでも同様の機序で DLST の偽陽性がおこると考えられている。逆に、偽陰性については、これまで DLST がすべて検査会社まかせで正確に施行されていないのではとの意見も多かったので、DLST を行っている検査会社に、施行要項にある方法で検査を施行して欲しいと働きかける必要があるとのことであったが、1 社については会社側から連絡があり、施行の詳細を確認するとともに、報告者に SI 値のみでなく、結果の解釈に必要な事項も記載するよう要請した。

ウイルスマーカーとして何を加えるかについては、様々の意見が存在したが、肝臓の専門家以外を対象とすることから、日常の臨床で測定されることの多い項目のみを採用することに留めた。その代わりに、IgM HBc 抗体、HCV-RNA 定性は肝臓専門家がウイルス肝炎を除外するには必須であるので、この点をマニュアルに加えた。HEV については、保険収載されていないのでこの時点は除いたが、肝臓専門医が鑑別上必要と

考えた場合には調べるべきとした。

過去の肝障害の報告で、近年発売されたほとんどの薬物の説明書に肝障害が記載されており、国際コンセンサス会議の診断基準では、新薬ではほとんどが+2となってしまうという問題が生じた。対応策として、肝障害をしばしば起こす薬物を特定してリストを挙げ、これらのみを+2とする方法も考えられが、常に+2とする薬物を何らかの方法でバージョンアップしなければならない点が実践的でないと考えられた。そこで、説明書に記載があるか報告がある場合を+1とし、それ以外を0とするように改訂した。この点は今でも、肝臓専門家がこれと思った薬物は+2としても良いと思っている。例を挙げると、パナルジン®(塩酸チクロピジン)やラミシール®(塩酸テルビナフィン)の様に、肝障害が起りやすいために投与後の定期的血液検査が義務づけられている薬物や、比較的肝障害を起こしやすい抗菌薬や消炎鎮痛解熱薬などである。

本号の渡辺らの報告は、DDW-J 2004 ワークショップの診断基準の validity study を 2005 年の救命救急センターの入院患者で行った報告である⁸⁾。対象がこれまでの検討と異なる点は、従来、主に薬物性肝障害による入院患者を対象にしていたのに対し、肝障害が主病変でない比較的軽症の薬物性肝障害例も含まれていると想定される点である。その結果、92% の症例で本スコアリングにより薬物性肝障害の診断が可能であり、他に肝障害の原因がある症例は88% が除外されるという良好な結果であった。著者らは、全例で IgM HEV 抗体を測定し、その結果1例がE型肝炎と診断され、項目4の薬物以外の原因の有無が、薬物以外の原因が濃厚ということで-3点となり、無事除外診断されている⁸⁾。この症例からの教訓は、現時点では鑑別診断のため、全例に IgM HEV 抗体を測定する必要はないが、病歴から HEV 感染が疑われる場合は、積極的に抗体検査を行うべきであるということであろう。将来的に抗体測定が保険適応になれば、是非、項目4に加えて運用すべきと考える。

渡辺らの検討⁸⁾では DLST は施行していないが、これは救命救急センターの患者という特殊性から、現在、保険適応になっていない点も含めて、検討項目から除いたと考えられる。上記の様な偽陽性を念頭に置きながらスコアリングに含めれば、陽性であった場合に、より診断が確固たるものになると考える。逆に、DLST が種々の事情で施行できない場合であっても、DDW-J 2004 ワークショップの診断基準により、多くの症例は

きちんと診断可能であることを示していると考える。

本号の渡辺らの検討症例の中には、自己免疫性肝炎との鑑別に困った症例は存在しなかったが、DDW-J 2004 ワークショップでの議論でも、薬物性肝障害と薬物内服歴のある急性肝炎様に発症した自己免疫性肝炎の鑑別は困難との結論であった。このような症例の鑑別は肝臓専門医が行うべきであり、マニュアルにも「自己免疫性肝炎との鑑別が困難な場合は、肝生検所見やステロイドへの反応性から肝臓専門医が鑑別すべきである」と加えた。その後の種々の検討でも、薬物性肝障害と急性発症の自己免疫肝炎の鑑別は困難であり、肝生検所見や副腎皮質ステロイドへの反応性を持っても、専門家ですら頭を悩ませる症例があるのが現状である。

2007 年 4 月に青森で開催された第 93 回日本消化器病学会総会のポストグラジュエートコースで、山本和秀氏が薬物性肝障害の講演をされ、DDW-J 2004 ワークショップの診断基準も紹介頂いた。質疑応答で、司会の小俣政男氏がこの診断基準をいつも使っているかどうか質問されたところ、山本氏は普段は使わないが、鑑別が困難な症例では使うことがあると返答された。これはもっともなことで、私自身も自分で提案しておいて矛盾するが、薬物性肝障害かどうかのコンサルトを受けた時は、通常スコアリングすることなく私自身の考えで薬物性肝障害かどうかの判断をしている。多分、同様の対応をしている肝臓専門医もいらっしゃるし、長年の経験に基づいた判断の方がスコアリングより勝る場合も多いと考える。現に本号の渡辺らも、筆者らが薬物性肝障害と考えた症例に対して、スコアリングの validation を行っている。この診断基準は、その使用マニュアルに記載した通り、あくまで肝臓専門医以外が利用することを目的としたものであるから、当然のことかも知れない。では、いかなる時に肝臓専門医に役立つか？このスコアリングを念頭に置いて診断に役立て頂くのも1つであるが、他に診断の物差しとなる適当なものがない現在、薬物性肝障害を客観的に評価するのに重要と考える。例えば、薬物性肝障害の症例報告では、このスコアリングを行って頂いていることが多いが、単に専門家がそのように診断したというより、よほど説得力があると思う。

以前、Hepatology に掲載された薬物性肝障害の editorial で、国際コンセンサス会議のスコアリングが有用であるとした Kaplowitz もその中で、スコアリングのコピーを財布に入れて置くと、諸因子を体系的に整理

するのに有用であると述べている。これは、自分自身はわざわざスコアリングを行わずに、この内容を参考にして、専門家の立場で薬物性肝障害を診断していることを意味していると考ええる。また、このスコアリングが、ある程度客観的に症例を比較するのに有用であると述べており、DDW-J 2004 ワークショップの診断基準も、この考えのように、わが国における薬物性肝障害の客観的物差しとして、広く利用して頂きたいと考える。

文 献

- 1) 薬剤性肝障害の判定基準案。薬物と肝(第3回薬物と肝研究会記録), 杜稜印刷, 東京, 1978, p96—98
- 2) Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323—1330
- 3) 滝川 一, 高森頼雪, 久持顕子, 他. 新しい薬物性肝障害診断基準の提案—国際コンセンサス会議による診断基準の改定をもとに. *肝臓* 2003; 44: 176—179
- 4) 滝川 一, 恩地森一, 高森頼雪, 他. DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. *肝臓* 2005; 46: 85—90
- 5) Takikawa H, Onji M. A proposal of the diagnostic scale of drug induced liver injury. *Hepatol Res* 2005; 32: 250—251
- 6) 滝川 一. 薬物性肝障害の分類と診断基準. *日本内科学会雑誌* 2007; 96 (9): 印刷中
- 7) Hasegawa K, Sato T, Yamada H, et al. LST for methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Study shows low specificity. *Allergy Clin Immunol Int* 2005; 17: 156—161
- 8) 渡辺真彰, 渋谷明隆, 三浦有紀子, 他. DDW-J2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリングに関する validity study. *肝臓* 2007; 48: 219—226
- 9) Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33: 308—310

Diagnostic criteria of drug-induced liver injury

Hajime Takikawa

Key words: drug-induced liver injury   diagnostic scale   hepatitis E
drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST)   autoimmune hepatitis

Kanzo 2007; 48: 207—209

Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine

*Corresponding author: takikawa@med.teikyo-u.ac.jp