<症例報告>

Silodosin により重篤な薬物性肝障害を惹起した 1 例

野村 憲弘^{1)*} 伊藤 敬義¹⁾ 金田 祥明¹⁾ 司馬 信一¹⁾ 保母 貴宏¹⁾
林 隆広¹⁾ 佐藤 雅¹⁾ 佐久間 大¹⁾ 江口 潤一¹⁾ 三田村圭太郎¹⁾
出口 義雄¹⁾ 松川 正明¹⁾ 斎藤 光次²⁾ 井上 晴洋¹⁾

要旨：63 歳男性。前立腺肥大症に対して選択的 $\alpha 1a$ 遮断薬 (Silodosin 8 mg) 及び漢方薬 (ツムラ八味地黄丸[®]7.5 g) を前医から処方され服用していた。服用開始 14 日後より褐色尿を自覚し、同 27 日後の血液検査にて T.Bil 10.6 mg/dl, AST 2,707 IU/L, ALT 3,035 IU/L と肝障害を認め、当院へ紹介され入院となった。肝炎ウィルス、自己免疫疾患関連マーカーは陰性、過度の飲酒歴はなく、薬物性肝障害を疑った。入院後 I 度肝性脳症出現し、プロトロンビン時間は 40% 以下に低下、トランスアミナーゼも遷延・増悪したため、重症急性肝炎と診断し、プレドニゾロン 40 mg/日を開始した。その後肝障害は軽快し、プレドニゾロンを漸減し中止した。薬物リンパ球刺激試験では Silodosin が陽性、薬物性肝障害のスコアリングで肝細胞障害型の 8 点であり薬物性肝障害と診断した。Silodosin による薬物性肝障害の稀な 1 例を報告した。

索引用語： Silodosin $\alpha 1$ 遮断薬 薬物性肝障害
薬物リンパ球刺激試験 (DLST) 前立腺肥大症 (BPH)

はじめに

高齢者男性における排尿障害を来す代表的疾患として前立腺肥大症 (BPH) が挙げられる。本邦では高齢化が進み 2013 年の総務省統計局の統計によると 65 歳以上の人口は 3186 万人で、総人口の 25.0% に至り、BPH 対策が急務となっている。BPH に対する薬物治療として、 $\alpha 1$ 遮断薬や抗アンドロゲン剤が標準治療である¹⁾。今回、 $\alpha 1$ 遮断薬である Silodosin による重症薬物性肝障害の一例を経験したので報告する。

症 例

患者：63 歳。男性。

主訴：黄疸、褐色尿。

既往歴：アルコール性肝障害。輸血歴なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴 1 日 20 本 43 年、飲酒歴 1 日 2 合 43 年。健康食品の摂取歴なし。

現病歴：2008 年 5 月前医にて前立腺肥大症と診断され、 $\alpha 1$ blocker (Silodosin 8 mg) 及び漢方薬 (ツムラ八味地黄丸[®]7.5 g) を処方された。治療開始後 2 週間より褐色尿を自覚し、同 27 日後に当院を紹介され受診した。来院時、眼球結膜の黄染、皮膚黄染著明だった。血液検査にて T.Bil 10.6 mg/dl, AST 2,707 IU/L, ALT 3,035 IU/L と黄疸及び肝障害を認めたため、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 160.2 cm、体重 65 kg (BMI 25.4)、血圧 116/67 mmHg、心拍数 62/分・整、体温 36.4℃。意識清明、羽ばたき振戦を認めない。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染あり、表在リンパ節触知せず。心音、呼吸音は正常。腹部は平坦軟、心窩部に不快感あり、圧痛なし。肝脾は触知しない。全身皮膚の黄染を認めた。下腿浮腫なし。神経学的に異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血液生化学検査では AST、ALT の上昇、T.Bil の上昇を認めた。また、血清アンモニア値は基準値内だったが、プロトロンビン時間は 30% と延長し、重症肝炎と診断した。血清の肝炎ウィルスマーカーでは IgM-HA 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体すべて陰性で、急性ウィルス性肝炎は否定され、IgM EB VCA 抗体、IgM CMV 抗体も陰性だった。抗核抗体・

1) 昭和大学江東豊洲病院消化器センター

2) 昭和大学医学部病理学講座病理学部門

*Corresponding author: n.nomura@med.showa-u.ac.jp

<受付日 2014 年 4 月 25 日><採択日 2014 年 8 月 14 日>

Table 1 Laboratory data on admission.

Hematology		Blood chemistry	
WBC	7,300 / μ l	TP	6.6 g/dl
Seg	72.5 %	Alb	3.4 g/dl
Ly	17.2 %	T.Bil	12.3 mg/dl
Mono	8 %	AST	2,155 IU/l
Eosi	1.2 %	ALT	1,969 IU/l
RBC	509 $\times 10^4$ / μ l	LDH	693 IU/l
Hb	14.7 g/dl	ALP	399 IU/l
Ht	44.9 %	γ GTP	130 IU/l
Plt	18.8 / μ l	Tchol	108 mg/dl
		Glu	83 mg/dl
Coagulation		BUN	11.6 mg/dl
PT (%)	30 %	Cre	0.7 mg/dl
PT-INR	2.69	CRP	2.3 mg/dl
Urinalysis		NH3	18 μ mol/l
Protein	(-)	IgG	1,409 mg/dl
Sugar	(-)	IgA	329 mg/dl
Keton	(-)	IgM	202 mg/dl
Bilirubin	(3+)	IgE	380 IU/ml
Virus makers		HGF	1.13 ng/mL
EBV VCA-IgM	(-)	Autoantibody	
EBV VCA-IgG	(-)	ANA	(-)
EBNA	(-)	AMA	(-)
CMV-IgM	(-)	Anti-LKM1Ab	(-)
CMV-IgG	(-)		
HSV-IgM	(-)	Drug-Lymphocyte Stimulation Test (day 3)	
HSV-IgG	(-)		S.I.
HA-IgM	(-)	Control	182
HBsAg	(-)	Silodosin	338 (185%)
HBcAb	(-)	Hachimijiougan	200 (109%)
HCVAb	(-)		
HCV-RNA	(-)		
HEV-RNA	(-)		

抗平滑筋抗体陰性から自己免疫性肝疾患も否定的だった。薬物性肝障害の可能性について末梢血液像で白血球好酸球分画の上昇はなかったが、非特異的 IgE が 380 IU/L と高値だったため DLST 検査を第 3 病日目に施行した。

入院時画像所見：腹部超音波検査 (Fig. 1) 及び腹部 MRI 検査 (Fig. 2) では、軽度の肝脾腫、胆嚢壁肥厚、門脈域の拡大、末梢脈管の描出を認め、腫瘍性病変等

を疑う所見は認めなかった。また、MRI diffusion image では肝はびまん性に高信号を認め、両検査共に急性肝炎像を示唆した。

臨床経過 (Fig. 3)：現病歴、内服歴、入院時検査結果より薬物性肝障害を疑い、silodosin、八味地黄丸®共に入院時より内服中止とした。入院時の血液検査結果より PT 30% (PT-INR 2.69) と著明な凝固能低下を認め重症肝炎と診断したが、肝性脳症は認めず、劇症化

Fig. 1 Finding of abdominal ultrasonography. Thickened wall of gallbladder (a), mild hepatomegaly (b), dilatation of portal vein area and peripheral vessel (c) and mild splenomegaly (d) are observed, indicating acute liver injury.

Fig. 2 Finding of abdominal MRI. In the T2-weighted image, mild hepatomegaly and dilatation of portal vein area was observed (a). In the diffusion image, the high signal is detected in whole liver (b).

は否定的だった。新鮮凍結血漿による凝固因子補充療法以外の特殊治療は行わず入院管理で経過観察した。第3病日には T.Bil 13.8 mg/dl, AST 1,091 IU/L, ALT 529 IU/L と肝障害が軽快したが、第4病日に AST 513 IU/L, ALT 858 IU/L と ALT 再上昇認めたため、SNMC 60 ml/日による肝庇護療法を開始した。第6病日、AST 198 IU/L, ALT 546 IU/L とトランスアミラーゼは改善したが、T.Bil 値は 18.3 mg/dl と増悪した。血清中 NH₃ 値は 61 μ mol/l (基準値 9–33 μ mol/l) と軽度上昇し、昼

夜逆転症状も出現したことから、I 度肝性脳症と診断した。補液・アミノ配糖体系抗生物質内服を併用し、重症肝炎に対しプレドニゾロン (PSL) 40 mg/日による免疫抑制療法を開始した。その後、肝性脳症は早期に改善し NH₃ は基準値範囲内で推移し、T.Bil, AST, ALT いずれも軽快傾向となった。血小板数は経過中、基準値内を維持した。PSL 減量後も経過良好で、第22病日に AST, ALT は正常化した。第32病日には PSL 中止した。その後、DLST 検査から silodosin 陽性が確認さ

Fig. 3 Clinical course.

Fig. 4 Histological findings of the liver biopsy specimen. Neutrophils and lymphocytes are accumulated mainly in the portal tracts, and hepatocyte ballooning (marked by the arrow) is detected, indicating the interface hepatitis [H.E. stain ×10 (a), ×20 (b)]. The Spotty necrosis [H.E. stain, ×40 (c)], pericellular fibrosis, portal-central bridging fibrosis [silver stain, ×20 (d)] are also observed.

れ、今回の肝障害の原因薬物として強く疑った。

肝病理組織検査結果 (Fig. 4) : 第 20 病日にエコーガ

イド下に経皮的肝生検を施行した。肝組織所見では門脈域には好酸球、好中球を混じたリンパ球主体の炎症

細胞浸潤が軽度～中等度見られ、部分的にinterface hepatitisを伴っていた。小葉間胆管は保たれていた。また、門脈域は軽度の偽胆管増生を伴って線維性拡大し、部分的に架橋形成も見られるが、偽小葉形成は見られず、門脈周囲性にpericellular fibrosisを伴い、一部で中心静脈周囲性に軽度の線維化を伴う部分も見られた。小葉内には巣状壊死が比較的多数見られ、虚脱も散見される。門脈域辺縁部や虚脱部周囲には肝細胞に軽度の水腫様変性加わり、Kupffer細胞の出現が見られた。一部では軽度の出血が見られ、肝細胞内胆汁うっ滞や胆汁栓も散見される。また、一部に多核巨細胞化した肝細胞も見られた。肝細胞障害型の薬物性肝障害として矛盾しないものと考えた。また、pericellular fibrosisや一部で中心静脈周囲性の線維化が見られ、新犬山分類のF2/A2-3相当の所見であり、常習飲酒によるアルコール性肝線維症として矛盾しなかった。以上よりdrug induced liver injury with alcoholic fibrosisと診断した。

考 察

前立腺肥大症(BPH)は、高齢男性に罹患率の高い排尿障害の原因疾患で、前立腺良性腫瘍であり、前立腺癌との鑑別が必要でもあり重要疾患である。BPHは組織学的には60歳の男性では50%以上に、85歳までに約90%に認められ、その1/4に臨床症状が出現する²⁾。BPHに対する治療としては、薬物治療、低侵襲治療(手術)、外科治療および尿道留置カテーテルなどがある。薬物治療としては、 α 遮断薬や抗アンドロゲン剤が近年用いられている。前立腺、膀胱頸部、外尿道括約筋には交感神経 $\alpha 1$ 受容体が多量に存在し、この交感神経の刺激で尿道は閉塞される。1976年、Caineらはphenoxibenzamine(POB)を用い、BPHの排尿障害に α 遮断剤が有効であることを示した³⁾。 α 遮断薬は膀胱頸部および前立腺の平滑筋を弛緩させ、尿道抵抗を低下させ、排尿障害を改善させる。下部尿路における $\alpha 1$ 受容体は、 $\alpha 1a$ 、 $\alpha 1b$ 、 $\alpha 1d$ の3つのサブタイプに分類されている。前立腺にはアドレナリン作動性神経が豊富に分布し、ヒト正常前立腺に主に発現しているのは、 $\alpha 1a$ と $\alpha 1d$ である。また血管では $\alpha 1a$ 、 $\alpha 1b$ サブタイプが同程度に存在し、 $\alpha 1b$ は血管平滑筋の収縮に関与していると考えられ、排尿障害にはあまり関与しない。以上よりBPH治療には、 $\alpha 1a$ サブタイプへの親和性が高く、 $\alpha 1b$ サブタイプへの親和性が低いものが望ましい。近年 $\alpha 1b$ 由来の副作用である起立性低血圧やめまいなどが少ない $\alpha 1a$ 、 $\alpha 1d$ を選択的に遮断する薬剤が開発さ

れている¹⁾。現在、本邦では、tamsulosin(ハルナール[®])、silodosin(ユリーフ[®])が $\alpha 1a$ 選択的遮断薬として、naftopidil(フリパス[®])が $\alpha 1d$ 選択的遮断薬として保険収載されている。他に主に高血圧症に対して、非選択的 $\alpha 1$ 遮断薬であるdoxazosin mesilate(カルデナリン[®])、prazosin hydrochloride(ミニプレス[®])などが用いられている。これら $\alpha 1$ 遮断薬では薬物性肝障害の報告が散見している^{4)~6)}。

我が国の薬物性肝障害の傾向としては、年齢は50～70歳代が多く、男女差を認めない。起因薬としては、解熱・鎮痛薬、抗菌薬が以前より頻度が高く、最近では健康食品、漢方薬による肝障害の報告が増加してきている⁷⁾。

Silodosinについて医学中央雑誌、PubMedを用いて文献検索するも、薬物性肝障害の報告はなかった。2010年に報告となった日本人における同薬剤の製造販売後調査で、有害事象は全体で11.19%(4298件中481例)、高頻度のものは射精障害(逆行性射精障害含む)3.56%、下痢2.58%、浮動性めまい1.05%、鼻閉1.02%、体位性めまい0.70%、口渇0.67%だった。肝機能障害(肝機能異常、黄疸、肝障害、ALT増加、AST増加、血中乳酸脱水素酵素増加、 γ GTP増加)の発現率は0.33%(14例)であり、そのうち1例が重篤だった⁸⁾。この1例は、85歳男性で本薬剤を内服中、亜急性劇症肝炎に至った症例だった。胃癌手術後に2週間本薬剤を内服し発症しているため原因薬剤と疑われているが、手術3カ月前から手術直前までの同薬剤の内服歴もあり、再投与後の症例である。DLSTは陰性で、薬物性肝障害の原因薬剤として確定診断には至っていない⁹⁾。

本症例は、当院受診の約30日前よりBPHに対する初回治療としてsilodosinと八味地黄丸[®]を内服開始し、服用後約20日前後に黄疸症状で発症している。入院時(服薬後30日)より同薬剤中止とし、PSL投与で軽快している。ALT値は薬剤中止後30日以内にピーク時の50%以下に改善した。常習飲酒歴があるが、DLST検査でsilodosinが陽性となり、DDW-J 2004薬物性肝障害ワークショップのスコアリング¹⁰⁾¹¹⁾で肝細胞障害型の8点であり、「可能性高い」だった。肝組織検査でも薬物性肝障害を示唆する所見だった。

本薬剤の代謝経路は主として、CYP3A4、UDP-グルクロン酸転移酵素、アルコール性脱水素酵素及びアルデヒド分解酵素である。本症例は常習飲酒家で、肝組織でもF2のアルコール性肝障害を認めた。アルコールの代謝経路と本薬剤の経路は一部重なっており、アル

コール代謝負荷がかかることで本薬剤の代謝に障害が生じ、有害事象を誘発しやすくなっている可能性はある。製造販売後調査では肝疾患合併患者と非合併患者における副作用発現率を比較している。前者が12.08% (18例/149例)、後者が11.16% (463例/4148例)であり有意な差は認めていない。しかし、本症例のようなアルコール性肝障害に限らず、背景肝にウィルス性疾患や自己免疫異常などの慢性炎症がある患者に薬物性肝障害を併発した場合は、正常肝に薬物性肝障害を発症した場合に比べ重症化のリスクが高いと考えられている¹²⁾。

薬物性肝障害は、多彩な因子が重なり発生する有害事象であるが、肝臓専門医として重症化する前に未然に防げるような検査法や重症化の予測因子などが開発されることを期待する。

結 語

前立腺肥大症に対する治療薬である選択的 α_1 a遮断薬 Silodosin により重篤な薬物性肝障害を惹起した1例を経験した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会.「前立腺肥大症診療ガイドライン」2011
- 2) Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, et al. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. J Urol 1984; 132: 474—479
- 3) Caine M, Pfau A, Perlberg S. The benign prostatic obstruction. Br J Urol 1976; 48: 255—263
- 4) Kim SY, Kim BH, Dong SH, et al. Alfuzosin-induced acute liver injury. Korean J Hepatol 2007; 13 (3): 414—418
- 5) Fremond L, Diebold MD, Thieffin G. Acute pseudoangiocholitic hepatitis probably induced by tamsulosin. Gastroenterol Clin Biol 2006; 30 (10): 1224—1225
- 6) Fernández Salazar L, Palencia García A. Hepatotoxicity induced by terazosin. Med Clin (Barc) 2003; 120 (3): 118
- 7) 滝川 一, 向坂彰太郎, 相磯光彦, 他. 薬物性肝障害の最近の動向 2002~2006年の366例の検討. 肝臓 2007; 48: 517—521
- 8) 岩佐康弘, 遠藤宏明, 塩澤友男, 他. ユリーフ®カプセル (一般名: シロドシン) の製造販売後調査—使用成績調査. 診療と新薬 2010; 47: 304—317
- 9) 石田素子, 松本修一, 筋浦立成. シロドシンによる薬物性肝障害からの劇症肝炎が疑われた1症例. 第91回日本消化器病学会九州支部例会, 2008
- 10) 滝川 一, 恩地森一, 高森頼雪, 他. DDW-J2004 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
- 11) Takikawa H, Onji M. A proposal of the diagnostic scale of drug induced liver injury. Hepatol Res 2005; 32: 250—251
- 12) 今関文夫. 2004年JDDWの基準とInternationalな視点からの解説. 肝胆膵 2014; 68 (2): 141—147

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

A case of severe liver injury induced by silodosin

Norihiro Nomura^{1)*}, Takayoshi Ito¹⁾, Yasuaki Kanada¹⁾, Shinichi Shima¹⁾, Takahiro Hobo¹⁾, Takahiro Hayashi¹⁾, Masashi Satou¹⁾, Dai Sakuma¹⁾, Junichi Eguchi¹⁾, Keitarou Mitamura¹⁾, Yoshio Deguchi¹⁾, Masaaki Matukawa¹⁾, Koji Saitou²⁾, Haruhiro Inoue¹⁾

The patient was a 63-year-old male, who was treated with the α 1a selective blocker (Silodosin 8 mg) and the herbal medicine (Tsumura Hachimijiogan[®] 7.5 g) for benign prostatic hyperplasia at clinic of the previous doctor. He was aware of the brown urine on the 14-day after beginning of the treatment. Laboratory data on the 27-day showed severe liver injury (T.Bil 10.6 mg/dl, AST 2,707 IU/L, and ALT 3,035 IU/L), then the patient was admitted in our hospital. Negative for markers of hepatitis virus, autoimmune liver diseases, no history of heavy drinking strongly speculated the drug-induced liver injury. Even after cessation of the two drugs for one week, the patient was diagnosed as the severe acute hepatitis because of appearance for hepatic encephalopathy, prolongation of prothrombin time (40%), and persistence of high levels of transaminase. Then the immune suppressive treatment with 40 mg/day of prednisolone was started. The liver injury was gradually recovered after the treatment, the prednisolone was reduced and finally withdrawn. The DLST showed silodosin was positive, and the JDDW score of drug-induced liver injury showed 8 points. These results together indicated that this patient was diagnosed as having the drug-induced liver injury. Here we reported a rare case of drug-induced liver injury caused by silodosin.

Key words: Silodosin α 1a selective blocker drug-induced liver injury
drug-lymphocyte stimulation test benign prostatic hyperplasia (BPH)

Kanzo 2014; 55: 670—676

1) Digestive Disease Center, Showa University Koto Toyosu Hospital, Tokyo, Japan

2) Department of Pathology, Showa University School of Medicine

*Corresponding author: n.nomura@med.showa-u.ac.jp