<症例報告>

メキタジンによると考えられる薬剤アレルギー性肝障害の1例

笹田 徹	小泉 雅紀	松本 昌美	竹川 隆
菊川 政次	奥 和美	北澤 利幸	西村かおり
小畠 秀之	植村 正人	福井 博	

要 旨：症例は67歳，女性。主訴は黄疸。熱傷のため植皮術を受け，その後の皮膚搔痒感に対し，メキタジンを投与されたところ，約1カ月後に黄疸が出現。血液検査では混合型の肝障害(T.Bil 6.0 mg/dl, ALP 593 IU/l, AST216 IU/l, ALT169 IU/l)が認められた。薬剤性肝障害を疑い，メキタジンを含む全ての薬剤を中止したところ，肝機能検査値は速やかに改善し，第44病日には全て正常に復した。

第37病日に腹腔鏡下肝生検を施行。浅い小陥凹を散見する滞緑赤褐色肝であり，肝組織では主として zone3 に肝細胞の変性・壊死，胆汁うっ滞がみられ，胆汁うっ滞性肝炎の所見であった。メキタジンに対するリンパ球幼若化試験は陽性(S.I. 235%)であり，本例はメキタジンによる薬剤アレルギー性肝障害と考えられた。抗ヒスタミン剤による肝障害，特に胆汁うっ滞性肝炎の像を呈する肝障害は極めてまれであり，興味ある症例と考え報告する。

索引用語： 肝内胆汁うっ滞 薬剤性肝障害 抗ヒスタミン剤 メキタジン

はじめに

薬剤性肝障害は，日常診療において比較的良好に経験される疾患である。本邦において1981年～1990年の10年間に経験された薬物性肝障害のうち，起因薬剤としては抗生物質，腫瘍用薬，中枢神経系用剤，循環器官用薬，化学療法剤の上位5位が大部分を占めており，アレルギー用薬による肝障害はまれである¹⁾。薬剤性肝障害5626例中アレルギー用薬による肝障害は40例(0.7%)をみるにすぎないとの報告¹⁾があり，なかでも抗ヒスタミン剤による肝障害の報告は非常に少ない。

今回，われわれは抗ヒスタミン剤であるメキタジン投与により，顕著な黄疸を伴う肝障害を来したと考えられるまれな1症例を経験したので報告する。

症 例

患者：67歳，女性。

主訴：黄疸。

生活歴：飲酒歴なし。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1995年10月5日，背部のII度の熱傷のため当院皮膚科に入院し，植皮術を受けた。植皮術後の皮膚搔痒感に対し，抗アレルギー剤のトラニラスト(リザベン[®]) (300mg/日)および抗ヒスタミン剤のメキタジン(ニボラジン[®]) (6mg/日)を37日間投与され，経過順調にて同年11月26日退院となった。同年12月9日，近医にて膀胱炎のため塩酸シプロフロキサシン(シプロキサン[®]，600mg/日3日間)の投与を受けた。その後，軽度の皮膚搔痒感は持続していたものの，発熱，全身倦怠感などの自覚症状は認めなかった。12月14日，家人に皮膚黄染を指摘され，同医院の血液検査にて肝障害(T.Bil 6.0 mg/dl, AST 115 IU/l, ALT 97 IU/l, γ -GTP 89 IU/l)が認められたため，精査加療目的にて当科入院となった。なお，トラニラストおよびメキタジン投与前の肝

A case of drug-induced liver injury caused by mequitazine

Tooru SASADA, Masaki KOIZUMI, Masami MATSUMOTO, Takashi TAKEGAWA, Masaji KIKUKAWA, Kazumi OKU, Toshiyuki KITAZAWA, Kaori NISHIMURA, Hideyuki KOJIMA, Masahito UEMURA, Hiroshi FUKUI

Third Department of Internal Medicine, Nara Medical University

奈良県立医科大学第3内科

<受付日1998年11月19日>

機能検査値は正常であった(T.Bil 0.7 mg/dl, AST 29 IU/l, ALT 24 IU/l, γ -GTP 23 IU/l).

入院時現症:身長 152.5 cm, 体重 50 kg, 体温 36.8°C, 脈拍 80回/分, 血圧 150/80 mmHg. 皮膚・眼球結膜に黄染あり. 眼瞼結膜に貧血なし. 胸部異常なし. 腹部は平坦, 軟で圧痛なし. 肝, 脾, 腎は触知せず. 下腿浮腫なし. 神経学的所見異常なし.

入院時検査成績(表 1):尿中ビリルビン陽性,尿中ウロビリノーゲン陰性. 末梢血液では軽度の正球性正色素性貧血を認めた. 血液凝固系には異常を認めなかった. 血液生化学検査では T.Bil 7.6 mg/dl, ALP 593 IU/l, AST 216 IU/l, ALT 169 IU/l, γ -GTP 128 IU

/l と中等度の肝細胞障害と胆汁うっ滞の所見が認められた. 肝炎ウイルスマーカーは, 血清 IgM-HA 抗体, HBs 抗原, HBs 抗体, IgM-HBc 抗体, HCV(第 2 世代)抗体, HCV-RNA は全て陰性であった. また, 肝炎を起こし得る Epstein-Barr ウイルス, サイトメガロウイルスについては既往感染を示唆する成績であった. γ グロブリンは 15.4% (1.1 g/dl) と正常であったが, 抗核抗体は 10240 倍 (speckled pattern) と高抗体価を示した. 一方, 抗肝腎マイクロゾーム(抗 LKM)抗体は陰性であった. 腹部超音波検査では, 異常所見は認められなかった.

入院後経過(図 1):薬剤性肝障害が疑われたため,ト

表 1 Laboratory data on admission

Urinalysis		Glb	α_1	3.6 %
protein	(-)		α_2	3.8 %
glucose	(-)		β	10.7 %
bilirubin	(+)		γ	15.4 %
urobilinogen	(-)	Virus marker		
Hematology		IgM-HA Ab	(-)	
RBC	$335 \times 10^4 / \mu l$	HBsAg	(-)	
Hb	11.1 g/dl	HBsAb	(-)	
Ht	32.4 %	IgM-HBcAb	(-)	
WBC	$7300 / \mu l$	HCV-Ab(II nd)	(-)	
stab	7.0 %	HCV-RNA	(-)	
seg	58.0 %	Epstein-Barr virus		
eosino	2.0 %	VCA-IgM	(-)	
baso	2.0 %	VCA-IgG	$\times 80$	
lymph	29.0 %	Cytomegalo virus		
mono	2.0 %	IgM	(-)	
Plat	$36.8 \times 10^4 / \mu l$	IgG	89.2 EIA 価	
Hemostasis		Srology		
PT	10.6 秒	CRP	0.1 mg/dl	
APTT	28.8 秒	RF	19 IU/ml	
TT	146 %	RAHA	$\times 40$	
HPT	194 %	anti-DNA	$< \times 80$	
Biochemistry		ANA	$\times 10240$	
T.Bil	7.6 mg/dl		(speckled)	
D.Bil	5.0 mg/dl	AMA	(-)	
TTT	3.7 MU	ASMA	(-)	
ZTT	6.4 KU	Anti LKM Ab	(-)	
ALP	593 IU/l	IgG	1206 mg/dl	
AST	216 IU/l	IgA	240 mg/dl	
ALT	169 IU/l	IgM	172 mg/dl	
LDH	532 IU/l	C ₃	181.5 mg/dl	
ChE	398 IU/l	C ₄	23.6 mg/dl	
LAP	86 IU/l	CH ₅₀	43 U/ml	
γ -GTP	128 IU/l			
T.P	7.1 g/dl			
Alb	4.1 g/dl			

ラニラスト、メキタジン、塩酸シプロフロキサシンなど使用中の薬剤を全て中止し経過を観察したところ、T.Bil は漸減し、トランスアミナーゼは一時的に再上昇を認めたものの第20病日から低下傾向を示した。胆道系酵素も徐々に低下傾向を示し、第44病日には全ての肝機能検査値は正常値に復した。第37病日に施行した腹腔鏡下肝生検では、肝の色調は滞緑赤褐色であり、

胆汁うっ滞の存在が窺われた。肝表面には浅い小陥凹が散見され、軽度の被膜混濁がみられた(図2)。肝組織 HE 染色弱拡大像では、小葉構造はほぼ保たれ、門脈域の拡大はみられず、小葉中心部には軽度の肝細胞の変性、壊死および若干の脂肪変性が認められた(図3)。強拡大像では中心静脈周囲に single cell necrosis および focal necrosis がみられ、軽度の Kupffer 細胞の増

図1 Clinical course

図2 腹腔鏡肝右葉中景像。肝の色調は滞緑赤褐色であり、胆汁うっ滞の存在が窺われる。肝表面には浅い小陥凹が散見され、軽度の被膜混濁が認められる。

図3 肝組織 HE 染色弱拡大像。小葉構造はほぼ保たれ、門脈域の拡大はみられず、小葉中心部には軽度の肝細胞の変性、壊死および若干の脂肪変性が観察される。

図4 肝組織 HE 染色強拡大像。中心静脈周囲に single cell necrosis および focal necrosis がみられ、軽度の Kupffer 細胞の増生ならびに肝細胞内に胆汁色素の沈着がみられる。

表2 Drug Lymphocyte Stimulating Test

	cpm	Stimulation index (%)
Ciproflo xacin Hydrochloride	246	114
Tranilast	176	112
Mequitazine	367	235

生ならびに肝細胞内に胆汁色素の沈着がみられ、胆汁うっ滞性肝炎回復期の像に相当する所見であった(図4)。後日施行したリンパ球幼弱化試験(DLST)では、塩酸シプロフロキサシン、トラニラストは陰性であったが、メキタジンは stimulation index 235% と陽性であった(表2)。以上より、本症例はメキタジンによる薬剤アレルギー性肝障害と考えられた。本症例はその後2年間外来通院を続けているが、肝障害の再燃はみられていない。

考 案

本例は各種肝炎ウイルスマーカーが陰性でアルコール歴がなく、DLSTの結果メキタジンが陽性であったことから、メキタジンにより急性肝内胆汁うっ滞を来した混合型の薬剤性肝障害と考えられる症例である。

薬剤性肝障害は、その作用機序から中毒性肝障害とアレルギー性肝障害に大別されるが、日常診療において経験される大部分はアレルギー性肝障害である。薬剤アレルギー性肝障害の起因薬剤としては、抗生物質、消炎鎮痛剤、中枢神経系用剤などが高率であるが、アレルギー用薬、なかでも抗ヒスタミン剤による肝障害

の報告は極めて少ない。本例は、抗ヒスタミン剤であるメキタジンによる肝障害例であるが、メキタジンの臨床投与試験1256例のうち、肝障害出現例は25例(1.9%)と低率であり、この際の肝障害は全例トランスアミナーゼが50~60 IU/l と軽度の上昇に留まっており、本例のように高度の黄疸を伴って発症した混合型肝障害の報告例は、われわれが渉猟し得た限り現在まで報告されていない。

メキタジンはフェノチアジン誘導体であり、フェノチアジン骨格にキヌクリジン環を導入することにより抗アレルギー作用を持続性にした薬剤である。副作用としては光線過敏型薬疹などが知られている^{2~4)}。同じくフェノチアジン骨格を有するクロルプロマジンは光線過敏型薬疹の他に胆汁うっ滞を引き起こすことで知られているが、その成因としては、クロルプロマジンおよびその中間代謝物が肝細胞膜のATPaseを抑制し、胆汁排泄を抑制するためと考えられている⁵⁾。メキタジンはクロルプロマジンと類似の骨格を有するにもかかわらず、現在まで胆汁うっ滞の報告例がみられない点は興味深い。

ところで、本例は抗核抗体10240倍と高抗体価であり、自己免疫性肝炎の国際診断基準⁷⁾では12点と疑診例に相当した。薬剤性肝障害において、抗核抗体で16%、抗平滑筋抗体で18%、抗ミトコンドリア抗体で10%と各種自己抗体が検出されることがある⁶⁾が、いずれも低抗体価で一過性であり、本例のように抗核抗体が高抗体価であった例は検索し得た限り見当たらない。腹腔鏡像では浅い小陥凹を散見する滞緑赤褐色肝であり、自己免疫性肝炎に特徴的とされる非定型性赤色紋理を伴う粗大な陥凹はみられなかった。また、肝生検組織像では胆汁うっ滞性肝炎回復期の所見であり、自己免疫性肝炎に特徴とされる著明な炎症性細胞浸潤、特に形質細胞浸潤を伴う帯状壊死は認められなかった。以上より、本例は現在のところメキタジンにより急性肝内胆汁うっ滞を来した混合型の薬剤性肝障害例と考えられる。しかし、最近では薬剤アレルギー性肝障害を契機に自己免疫性肝炎を発症した症例が報告されている⁶⁾。このような症例においては、P450の subgroup に対する自己抗体、抗LKM抗体が診断に有用であると報告^{6,9)}されているが、本症例では陰性であった。また、自己免疫性肝炎の肝細胞障害を規定するとされる肝由来の糖蛋白 gp200 が、薬剤アレルギー性肝障害から自己免疫性肝炎に移行する症例において重要な働きを担っているとの報告¹⁰⁾もある。本例の抗核抗体価が、肝障害

発症以前より高値であったのか、薬剤性肝障害の発症を契機に上昇したのか、あるいは熱傷の植皮術に伴う自己感作の成立により上昇したのかは明らかではないが、本症の発症になんらかの自己免疫機序が関与していた可能性は否定し得ない。本例はその後2年間肝炎の再燃を来していないが、今後なお自己免疫性肝炎に移行しないか否か十分に経過観察する必要がある。

薬剤アレルギー性肝障害の診断に関しては、詳細な薬剤使用歴の聴取が重要である。本症例においては、複数の薬剤が投与されており、当初、発症直前に投与された塩酸シプロフロキサシンが原因薬剤として疑われたが、DLSTの結果メキタジンが陽性となった。原因薬剤を同定するためには、薬剤の投与時期、投与期間に惑わされないことが肝要であり、日常診療においてはあらゆる薬剤が肝障害の原因となり得ることを念頭に置く必要がある。また、アレルギー性疾患が増加している昨今、抗ヒスタミン剤を投与する機会も増える傾向にあるが、投与に際しては慎重な経過観察が望まれる。

結 語

抗ヒスタミン剤であるメキタジンによると考えられる、まれな混合型の薬剤アレルギー性肝障害の1例を報告した。

文 献

- 1) 塩崎安子, 鮫島美子: 薬剤性肝障害—日本における過去80年の薬剤性肝障害例—. 日本臨牀 50: 624—633, 1992

- 2) 加藤直子: メキタジンによる光線過敏型薬疹. 西日皮膚 54: 37—41, 1992
- 3) 堀江康治, 村川世津子, 西川律子, 他: メキタジンによる光線過敏症. 皮膚病診療 14: 1061—1064, 1992
- 4) 東 順子, 西村義明: インダバミドとメキタジンによる薬剤性 Stevens-Johnson 症候群の1例. 皮膚 34: 451—456, 1992
- 5) Samuels AM and Carey MC: Effects of chlorpromazine hydrochloride and its metabolites on Mg^{2+} - and Na^+ , K^+ -ATPase activities of canalicular-enriched rat liver plasma membranes. Gastroenterology 74: 1183—1190, 1978
- 6) 筒井ひろ子, 長谷川格, 井上正康: 薬剤アレルギー性肝障害における薬物特異的T細胞について. 薬理と治療 22: 149—153, 1994
- 7) 厚生省難治性の肝疾患調査研究班—自己免疫性肝疾患分科会(会長 戸田剛太郎): Meeting Report: 自己免疫性肝炎診断指針1996. 肝臓 37: 298—300, 1996
- 8) 宮村拓郎, 浪久利彦, 内田重行, 他: 薬剤性肝炎—鑑別診断. Medicina 25: 806—809, 1988
- 9) Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, et al: Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1. J Clin Invest 83: 1066—1072, 1989
- 10) 筒井ひろ子: 薬物アレルギー性肝障害に関するトピックス. 日内会誌 84: 194—199, 1995