<症例報告>

中国製ダイエット食品による劇症肝炎・亜急性型の1救命例

古賀 裕之 田口 順 石井 邦英 井上 欣哉
佐藤 公昭 實藤 俊昭 梶原 雅彦 安倍 弘彦¹⁾
神代 龍吉 佐田 通夫²⁾

要 旨：患者は19歳女性。中国製ダイエット食品「商品名；センノモトコウノウ」を服用開始3ヵ月後、全身倦怠感、食欲低下、および眼球黄染を自覚し、平成13年8月14日当院受診。血液生化学検査で、T. Bil 8.7 mg/dl, AST 1647 U/l, ALT 1583 U/l, PT 60.5%を示し、急性肝炎の疑いで入院。肝庇護治療にもかかわらず、入院15日目(発症後22日目)にT. Bil 19.8 mg/dl と上昇、PT 35%と低下、肝性脳症 II 度を呈し、劇症肝炎亜急性型と診断し、ステロイドパルス療法を開始。その後、肝機能は徐々に改善を認めた。本症例は入院4日目に施行した肝生検の組織像で、高度の薬物性肝障害の所見を呈していた。また、各種肝炎ウイルスマーカーは陰性で、センノモトコウノウに対してのリンパ球幼若化刺激試験が陽性であったことより、薬物性の劇症肝炎亜急性型と診断した。

索引用語： 劇症肝炎亜急性型 中国製ダイエット食品 N-ニトロソ-フェンフルラミン

はじめに

中国製ダイエット食品が原因と考えられる肝機能障害や甲状腺機能異常などの健康被害が広がっており、現在社会問題となっている。平成14年9月現在、厚生労働省の発表では被害者数は800名以上で、うち肝障害による死者の報告が4名ある。市販されている中国製ダイエット食品の中でも、センノモトコウノウによる多くの被害例の報告があり、それらは主に肝障害を来している。また、同商品は2種類のカプセル(青色と黄色)から構成され、それぞれ2カプセルずつを朝、昼、夜とに分けて内服する服薬方法であった。同省によれば同商品にはフェンフルラミンの誘導体である「N-ニトロソ-フェンフルラミン」が含まれており、肝障害の原因物質ではないかと想定されている。フェンフルラミンは食欲抑制作用があり¹⁾、その誘導体であるN-ニトロソ-フェンフルラミンにも類似の作用効

果の可能性があり、また同商品には甲状腺末も含まれている点などが体重減少に関与し、使用されていると思われる。今回私共は中国製ダイエット食品、センノモトコウノウが原因と考えられた薬物性の劇症肝炎亜急性型の1例を経験し、内科的治療により救命し得たので報告する。

症 例

患者：19歳、女性。

主訴：全身倦怠感、黄疸。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特になし。

生活歴：飲酒(ー)、喫煙(ー)、輸血歴(ー)。

海外渡航歴：なし。

現病歴：美容上の減量目的で、平成13年5月初旬より、中国製ダイエット食品「商品名；センノモトコウノウ」を友人より購入し、服用を開始した。服用開

A Survival Case of Fulminant Hepatic Failure Caused by Chinese Diet Medicine (Sennomotokounou)
Hiroyuki KOGA, Jun TAGUCHI, Kunihide ISHII, Kinya INOUE, Kimiaki SATOU, Toshiaki SANEFUJI, Masahiko KAJIWARA, Hirohiko ABE¹⁾, Ryukichi KUMASHIRO, Michio SATA²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Fukuoka Prefectural Hepato-gastroenterological center

²⁾Second Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine

¹⁾福岡県立消化器医療センター朝倉病院

²⁾久留米大学第2内科

<受付日 2002年10月21日>

始前は便秘傾向であったのが、服用開始後、排便回数が1日3～4回と増加した。その後、体重は服用前に比べ約3 kg 減少した。同年8月7日頃より、全身倦怠感、食欲低下、および眼球黄染を自覚し、症状の増悪を認めたため、8月14日当科受診。血液生化学検査で肝機能異常を認め同日入院となった。なお、センノモトコウノウは入院前日まで服用していた。

入院時現症：身長 162 cm、体重 55 kg、意識清明、体温 36.6°C、脈拍 66/min、血圧 96/56 mmHg、眼球結膜黄染(+)、眼瞼結膜貧血(-)、心音：純、呼吸音：清、腹部は右肋弓下に肝臓を2横指触知し、圧痛(-)、叩打痛(+)、神経学的異常所見なし。その他、皮膚所見等に異常は認めなかった。

入院時検査成績(Table 1)：血液生化学検査ではAST 1647 U/l、ALT 1583 U/l、T. Bil 8.7 mg/dl、D. Bil 5.8 mg/dl、LDH 997 U/l、ALP 381 U/l、 γ GTP 63 U/l と高度の肝機能異常を認め、PT は60.5%と低下を認めた。また、A 型、B 型およびC 型肝炎ウイルスマーカーは全て陰性であり、肝炎ウイルスの関与は否定的であった。その他EB ウイルス、サイトメガロウイルスは、いずれも既感染の状態であった。また、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体も陰性であった。なお、末梢血液像において好酸球の増加は認めなかった。

リンパ球幼若化刺激試験(drug-induced lymphocyte stimulation test; DLST)：発症後14日目に施行したセンノモトコウノウのDLSTは、黄色のカプセルの方が259%と陽性であったが、青色のカプセルは陰性であった(Table 2)。

画像診断：発症後22日目に施行した腹部CTでは、軽度の肝脾腫を認めた。また、スズコロイド肝シンチグラムでは、肝臓のRIの取り込みの低下を認め、脾臓への集積を認めた。

肝生検組織像：発症後11日目に施行した肝生検組織像では、肝細胞は著しい変性、壊死を呈し、好酸体の出現もみられた。中心静脈周囲には带状壊死が認められた。多くの肝細胞内に細胞脂肪滴を認め、類洞にリンパ球、好酸球などのびまん性の炎症細胞浸潤がみられた(Fig. 1)。

入院後経過：入院後、プロトロンビン値(PT)の著明な低下がみられたため、重症肝炎と考え、グルカゴン・インスリン療法、プロスタグランジン製剤、メシル酸ガベキサート、グリチルリチン製剤の投与および高カロリー輸液を開始した。グルカゴン・インスリン

Table 1 入院時検査成績

Peripheral blood		Serological study	
WBC	5580/ μ l	CRP	0.1 mg/dl
eosino	1.0%	IgG	1280 mg/dl
RBC	443 $\times 10^4$ / μ l	IgA	187 mg/dl
Hb	13.9/dl	IgM	59 mg/dl
Ht	40.8%		
Plt	37.1 $\times 10^4$ / μ l	ANA	(-)
Blood chemistry		AMA	(-)
TP	6.8 g/dl	AMA (M 2)	(-)
Alb	4.3 g/dl	RF	(-)
T. bil	8.7 mg/dl	Virus markers	
D. bil	5.8 mg/dl	IgM-HAAb	(-)
AST	1647 U/l	HBs Ag	(-)
ALT	1583 U/l	HBc Ab	(-)
LDH	997 U/l	IgM-HBc	(-)
ALP	381 U/l	HBV-DNA	(-)
γ GTP	63 U/l	HCVAb	(-)
T. cho	143 mg/dl	HCV-RNA	(-)
BUN	7 mg/dl		
Cr	0.5 mg/dl	EB-VCA IgG	40 倍
TTT	1.8 単位	EB-VCA IgM	10 未満
ZTT	6.3 単位	EB-EBNA	20 倍
ChE	118 U/l		
NH ₃	40.0 μ g/dl	CMV-IgM	(-)
Ferritin	921.4 ng/mg	CMV-IgG	(+)
Coagulation study			
PT	60.5%	TSH	0.457 μ IU/ml
		FT ₄	0.96 ng/dl

Table 2 DLST 検査結果

薬 剤 名	測定値(cpm)	S.I.(%)	判定
黄色カプセル	702	259	(+)
青色カプセル	454	167	(-)
コントロール	271		

drug-induced lymphocyte stimulation test ; DLST
Stimulation. Index. ; S.I.

療法中に低血糖を繰り返したため、8月19日にはグルカゴン・インスリン療法は一時中止した。しかし、その後も、全身倦怠感は続き、食欲低下もみられ、PTは35%とさらに低下し、T. Bilは19.8 mg/dlまで上昇した(Fig. 2)。さらにNH₃は110 μ g/dlまで上昇し、ときに傾眠傾向もみられ、脳波でも一部徐波も認めたため、発症後22日目に劇症肝炎亜急性型と診断し、同日よりステロイドパルス療法(メチルプレド

Fig. 1 発症後11日目の肝組織像(HE染色×50(a), ×100(b))：発症後11日目に施行した肝生検組織像では、肝細胞は著しい変性、壊死を呈し、好酸体の出現もみられた。中心静脈周囲には帯状壊死が認められた。多くの肝細胞内に細脂肪滴を認め、類洞にリンパ球、好酸球などのびまん性の炎症細胞浸潤がみられた。

Fig. 2 経過表

ニン 1000 mg/口を 3 日間投与)を開始し、脳浮腫対策として D-マンニトールの投与および高アンモニア血症に対して洗腸を開始した。その後プレドニン内服(プレドニン 20 mg/日)に変更、肝機能の改善傾向が

続いたため、以後投与量を漸減中止した。その結果、入院 21 日目には PT は正常域まで上昇し、T. Bil も低下し、全身状態も徐々に改善し、同年 10 月 10 日(発症後 65 日目)退院となった(Fig. 2)。

Fig. 3 発症約4ヵ月後の肝組織像(HE染色×100)
：発症約4ヵ月後の同年12月4日に施行した肝生検組織像では、門脈域には軽度リンパ球浸潤を認めるのみで、肝細胞の変性・壊死は改善していた。

発症約4ヵ月後の同年12月4日に施行した肝生検組織像では、門脈域には軽度リンパ球浸潤を認めるのみで、肝細胞の変性・壊死は改善していた(Fig. 3)。

考 案

2001年以降、中国製ダイエット食品の服用が原因と考えられる高度の肝機能障害や死亡例の発生など、深刻な健康被害の増加が報告されている。これまで、健康食品での肝障害としてクロレラやプロポリスなどによる薬物性肝障害が報告されている^{2~6)}。しかし、健康食品で死亡例を含め、重篤な肝障害が相次いで発生した報告はない。また、ダイエット食品も無認可品やコピー商品が市場に流通し、近年はインターネットでの販売も多くみられ、容易に購入できるようになった。本症例は「センノモトコウノウ」を友人から購入し、入手元は個人輸入の可能性が考えられた。同商品(センノモトコウノウ)の成分表によると漢方薬の生薬でもある「葛根」やその他「昆布」「菊花」などの記載がある。厚生労働省の発表によれば、同商品にはフェンフルラミンの誘導体であるN-ニトロソ-フェンフルラミンが含まれており、これが肝障害の原因物質として有力視されている。また、本商品における体重減少の機序は不明であるが、その可能性の一つにN-ニトロソ-フェンフルラミンによる食欲抑制作用が考えられている。しかし、フェンフルラミンはシナプスでのセロトニンの放出刺激と再取り込みの抑制を行う薬物であり、食欲抑制作用を有することは知られているが⁸⁾、N-ニトロソ-フェンフルラミンによる食欲抑制作用があるかどうかは不明である。

薬物性肝障害の成因は、投与した薬物そのものか、または生体内で産生された代謝産物による直接肝臓毒性に起因する中毒性の肝障害と、特定の人に特異体質的に生じるいわゆるアレルギー性の肝障害に大別される⁶⁾。本邦における薬物性肝障害は大部分の症例が後者の薬物特異体質、特に薬物過敏による肝障害である⁷⁾。薬物過敏性肝障害の診断には、薬物によるリンパ球幼若化刺激試験(DLST)が汎用されており、特異度が高く、薬物性肝障害において有用な検査である^{7~9)}。本症例ではアレルギー性の皮疹や血液検査にて好酸球の上昇は認められなかったが、患者に中国製ダイエット食品以外の薬物服用歴がなく、同商品のDLSTが陽性であったこと、また、肝炎ウイルスの感染や、自己免疫性疾患が否定的であり、加えて治療として、ステロイドが奏効したことより、アレルギー性の薬物性肝障害であった可能性が強く示唆された。

近年、漢方薬による薬物アレルギー性肝障害の報告が多数みられる。漢方薬は合剤であり、その場合、漢方薬に対しDLSTが陽性であっても、個々の生薬成分は陰性であったという報告もあり¹⁰⁾、生薬同士の相互作用あるいは不明確な成分の混入などが原因となっている可能性もあり得る¹¹⁾。同商品も不明確な合剤であり、DLSTも合剤で陽性という結果であった。しかし、同商品は2種類のカプセル(青色と黄色)から構成されており、黄色のカプセルでDLSTが陽性であり、青色のカプセルはDLST陰性であった。両カプセルの成分の違いは不明確であるため、本症例の病態とN-ニトロソ-フェンフルラミンとの関係は不明である。今後、N-ニトロソ-フェンフルラミンとのDLSTも調べる必要がある。他方、N-ニトロソ化合物は脂溶性が高く、体内に蓄積される可能性が高い¹²⁾。N-ニトロソ化合物による肝障害としての検討も必要かもしれない。

本症例の肝生検組織像は中心静脈周囲に著しい肝細胞の変性・壊死を認めており、重篤な肝障害が惹起されたことが示唆された。中心静脈周囲の肝細胞壊死、著明なリンパ球、好酸球等の炎症細胞浸潤、および肝細胞に細脂肪滴がみられたことより、肝組織像は薬物性肝障害の肝細胞障害型と考えられた。

入院後は重症肝炎として治療を開始したが、経過中PTが35%まで低下し、 NH_3 が $110 \mu\text{g/dl}$ まで上昇し、脳波上一部徐波を認めたため、劇症肝炎亜急性型と診断した。肝性脳症II度出現時、総ビリルビン濃度が 18 mg/dl 以上であり、肝移植適応ガイドライン

(日本急性肝不全研究会:1996年)では死亡予測例となった¹³⁾。Kumashiroら¹⁴⁾の予後予測式では入院時死亡率は0.12%であったが、経過中死亡率は上昇し、肝性脳症出現時、82.1%となった。このため、ステロイドパルス治療を選択した。その5日後には、肝性脳症、プロトロンビン時間とも改善し、同ガイドラインの再評価では生存予測例となり、Kumashiroらの予後予測式でも、死亡率は0.47%と低下した¹⁴⁾。劇症肝炎亜急性型では肝性脳症と出血傾向が発現してからでは、すでに不可逆的に肝細胞破壊が進行している例も少なくない¹⁵⁾。本症例に関しては、重篤化することを予測し、入院早期に肝生検を行い確定診断をしたこと、劇症化および予後予測を頻回に行いながら肝不全の治療を続けたことが^{13,14,16)}、劇症肝炎亜急性型と診断されても、救命し得た理由と考えられた。

近年、健康面や美容面から、ダイエット食品を安易に服用するという感覚が一般化している。成分が不明確な健康食品は、本症例のように、致命的な臓器障害を起こす危険性があり、服用中に体調不良を自覚した場合は、早期に医療機関での検査が必要である。医療側は、肝機能障害の患者を診る際、健康食品も含めた詳細な服薬歴聴取が重要であり、その服用には適切な指導を行う必要がある²⁾。本症例は、19歳と年齢が若く、発症までの服用期間が3カ月と長いことも特徴であるが、健康食品の服用が原因とみられる劇症肝炎亜急性型の診断確定前に肝生検を施行し、改善後の組織と比較し得た貴重な症例であった。本症例を含め、中国製ダイエット食品によるとされる肝障害の報告が増加しているが、その原因究明に関して今後さらなる検討が必要であり、また、今後は認可制度の改善や、無認可、粗悪品、偽物などの健康食品自体を厳しく取り締まる機構も必要であると考えられた。

結 語

今回私共は、中国製ダイエット食品が原因と考えられた劇症肝炎の1例を経験し、救命し得たので報告した。

本症例は平成14年5月31日、第79回日本消化器病学会九州支部例会で発表した。

文 献

- 1) 西田 誠(大阪大学大学院医学系研究科):食欲調節異常症 食欲調節障害および摂食行動異常に関する最新の研究動向 食欲調節障害の臨床 肥満治療薬 食欲抑制薬の作用機序と適応症を中心に。

- 日本臨床 59:620-624, 2001
- 2) 内田 靖, 雫 稔弘, 山本 俊, 他:発熱を主訴としたクロレラ製剤による薬物性肝障害の1例. 肝臓 40:322-326, 1999
- 3) 藤沢知雄, 堀内勝行, 乾あやの, 他:クロレラによるリンパ球刺激試験の反応 クロレラが起因薬剤として疑われた急性肝不全の1例の経験から. 医学のあゆみ 183:295-296, 1997
- 4) 沢城大吾, 鈴木 淳, 筆宝義隆, 他:健康食品によると考えられる遷延した高度の肝障害を呈した1例. 日消誌 97:122, 2000
- 5) Takeshita A, Shinjo K, Ohnishi K, et al: Allergic Reaction Involving Liver Dysfunction and Disseminated Intravascular Coagulation Caused by a Health Food, Propolis. Intern Med 34:1207-1209, 1995
- 6) 石井禎暢, 植村正人, 小嶋秀之, 他:漢方薬(片仔廣)の蛇胆が原因と思われた薬剤性肝障害の1例. 肝臓 42:455-459, 2001
- 7) 静間 徹, 小幡 裕, 橋本悦子, 他:薬物性肝障害の臨床的検討. 肝臓 43:309-315, 2002
- 8) 北見啓之, 加茂章二郎, 稲田正之, 他:薬物性肝障害の診断基準, 病型分類. 臨消内 11:1421-1428, 1996
- 9) 渡辺真彰, 渋谷明隆, 里道哲彦, 他:薬物性肝障害におけるリンパ球刺激試験の診断的価値と診断指針の評価. 肝臓 42:448-452, 2001
- 10) 佐竹以久子, 前田正人, 小山 恒, 他:市販和漢薬による薬剤性肝障害の一例. 肝臓 27:238-241, 1986
- 11) 山崎 潔, 鈴木一幸, 佐藤公彦, 他:漢方薬が原因と考えられた劇症肝炎の一症例. 肝臓 32:724-729, 1991
- 12) 福本真理子:健康食品による健康被害. 月刊薬事 44:1955-1960, 2002
- 13) 杉原潤一, 内藤智雄, 石木佳英, 他:わが国における劇症肝炎の予後予測と肝移植の適応に関する多施設研究 日本急性肝不全研究会1996年肝移植適応ガイドライン策定の経緯調査結果. 肝臓 42:543-557, 2001
- 14) Kumashiro R, Sata M, Koga Y, et al: Selection of Prognostic Factors of Acute Hepatitis Type Non-A, Non-B for Patient Listing for Liver Transplantation 64:418-421, 1997
- 15) 井上和明, 山田雅哉, 与芝 真:劇症肝炎診療の進歩 治療 劇症肝炎の内科治療. 肝・胆・膵

42 : 475-481, 2001

における予後因子と cost-benefit-analysis から

16) 石井邦英, 神代龍吉, 古賀郁利子, 他 : 劇症肝炎

みた集中治療の限界. 肝臓 39 : 68-72, 1998