メチルドパにより亜急性型劇症肝炎を 発症した1例

小泉 忠史¹⁾ 古家 乾¹⁾ 馬場 英¹⁾ 定岡 邦昌¹⁾ 関谷 千尋¹⁾
服部 淳夫²⁾ 後藤 了³⁾ 青柳 武史³⁾ 山下 健一郎⁴⁾ 嶋村 剛⁵⁾

要旨

メチルドパは妊娠中や授乳中の安全性が確立されている降圧薬であるが、発売後早くから肝機能障害の副作用が報告されている。患者は40歳、女性で妊娠判明後、降圧薬をメチルドパに変更された。分娩3カ月後、重篤な薬物性肝障害にて当院に入院となった。入院後劇症化を認め、血液浄化療法、脳死肝移植にて救命できた。メチルドパ内服中は定期的な肝機能のモニタリング、並びに肝機能障害出現時には速やかな中止が重要と考えられた。

〔日内会誌 104：586～589, 2015〕

Key words メチルドパ、劇症肝炎、高流量血液濾過透析、肝移植

症例

患者：40歳、女性。主訴：黄疸、倦怠感。既往歴：小学生時に皮膚筋炎に対しステロイド治療。31歳子宮頸癌に対し円錐切除。38歳高血圧症。39歳緑内障。家族歴：特記事項なし。生活歴：妊娠前は機会飲酒程度。妊娠後は禁酒。輸血歴なし。現病歴：2010年から高血圧症に対しカゼルニジピン内服を行っていた。2012年9月、妊娠を契機としてメチルドパ250 mgに変更となった。骨盤位のため2013年3月中旬当院産婦人科に入院となり、入院日よりメチルドパが750 mgに増量となった。入院時血液検査はT-Bil 0.9 mg/dl、D-Bil 0.19 mg/dl、AST 21 U/l、ALT 20 U/l、ALP 311 U/l、 γ -GTP 15 U/lであり、

帝王切開翌日の血液検査はT-Bil 1.0 mg/dl、D-Bil 0.22 mg/dl、AST 20 U/l、ALT 13 U/l、 γ -GTP 11 U/lと肝機能障害は認めなかった。術後は経過良好にて退院となった。同年5月頃より倦怠感を自覚した。同年6月上旬より白色便を認め、6月下旬に家族に黄疸を指摘された。黄疸指摘後9日目に近医を受診し、精査加療目的に同日当科紹介となった。入院時現症：身長158 cm、体重64 kg。意識は清明。眼球結膜、皮膚に黄疸あり。下腹部に手術痕あり。入院時検査所見：WBC 3,800/ μ l、Hb 11.3 g/dl、Plt 24.7 万/ μ l、T-Bil 18.4 mg/dl、D-Bil 13.77 mg/dl (D/T比=0.75)、LDH 746 U/l、AST 2,411 U/l、ALT 1,685 U/l、ALP 833 U/l、 γ -GTP 175 U/l、ChE 134 U/l、ZTT 15.6 U/l、TP 6.0 mg/dl、Alb

〔第270回北海道地方会（2014/02/08）推薦〕〔受稿2014/09/05、採用2014/10/14〕

¹⁾JCHO北海道病院消化器内科、²⁾同 病理、³⁾北海道大学大学院消化器外科学分野I、⁴⁾同 移植外科学、⁵⁾北海道大学病院臓器移植医療部
Case Report：A case of subacute fulminant hepatitis induced by methyldopa.

Tadashi Koizumi¹⁾, Ken Furuya¹⁾, Masaru Baba¹⁾, Kuniaki Sadaoka¹⁾, Chihiro Sekiya¹⁾, Atsuo Hattori²⁾, Ryoichi Goto³⁾, Takeshi Aoyagi³⁾, Kenichirou Yamashita⁴⁾ and Tsuyoshi Shimamura⁵⁾ : ¹⁾Department of Gastroenterology and Hepatology of Japan Community Health Care Organization Hokkaido Hospital, Japan, ²⁾Department of Pathology of Japan Community Health Care Organization Hokkaido Hospital, Japan, ³⁾Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴⁾Department of Organ Transplantation, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan, and ⁵⁾Division of Organ Transplantation, Hokkaido University Hospital, Japan.

図1 A) 第12病日の腹部CT. 肝の萎縮（肝体積700.18 ml）と腹水貯留を認める. B) 第16病日の腹部CT. 肝体積は705.21 mlと第12病日とほぼ同程度であった.

3.1 mg/dl, BUN 6.8 mg/dl, Cre 0.44 mg/dl, NH₃ 82 μ g/dl, IgM 144 mg/dl, IgG 1,809 mg/dl, HBsAg 0.00 U/ml, HCVAb 0.05 S/CO, ANA1,280倍, ASMA 20倍未満, AMA-M2 6.5 U/ml, 血清Cu 99 μ g/ml, 尿中Cu 103 μ g/ml, セルロプラスミン23.9 mg/dl, PT活性28.3% (PT-INR 2.17), DLST: アルドメット®士 (S.I. 1.7). 入院時画像検査所見: 腹部超音波検査では肝萎縮は認めず, 肝S4, S5はやや腫大. Douglas窩に少量の腹水貯留を認めた. 肝硬度は27.1 kPaと上昇していた.

経過

肝炎ウイルスマーカー上昇は認めず, ウイルス性肝炎は否定的であった. 病歴からメチルドパによる薬物性肝障害を第一に考えた. JDDW (Japan Digestive Disease Week)-2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリングでは, 5点以上が薬物性肝障害の可能性が高いとされるが本症例では8点であった. 岩手医大肝炎劇症化予知モデルでは $\lambda = -0.94$, 予測劇症化確率は28.0%であった. メチルドパ休薬, SNMC (強力ネオミノファーゲンシー)®, UDCA (ウルソデオキシコール酸) による肝庇護療法, FFP輸血にて加療を行った.

入院後第2病日に肝生検を施行した. 組織像は肝細胞の広範な脱落壊死を認めた. ロゼット形成や, リンパ球や形質細胞浸潤を伴うinterface hepatitisは認めなかった (AIH (autoimmune hepatitis) scoring 1999は6点).

トランスアミナーゼは低下を認めるも, Bilの上昇が認められ3日間メチルプレドニゾン125 mg点滴静注を施行し, その後はプレドニゾン60 mgから漸減し中止した. 第6病日にII度の肝性脳症が出現した. 厚生労働省劇症肝炎・LOHF (late onset hepatic failure) 肝移植ガイドラインスコアは4点であった. 第8病日には脳症はV度まで悪化し, 肝移植ガイドラインスコアは5点となった. 第10病日より血漿交換 (plasma exchange: PE) を施行し, 第11病日より血液濾過透析 (hemodiafiltration: HDF) を併用した. 第12病日には脳症はIV度と若干の改善が見られたが頭部CTでは脳浮腫は悪化, 腹部CTでは肝の萎縮 (volumetry 700.18 ml) と腹水の貯留を認めた. 北海道大学病院移植外科に肝移植についてコンサルトを行い, 同日より高流量血液濾過透析 (high flow HDF) を施行した. 翌日には脳症はII度まで改善, 翌々日には完全覚醒が得られた. 家族は脳死肝移植を希望された. 第19病日donorが見つかったため北海道大学に転院となり, 脳死肝移植を施行された. 術

第19病日にdonorが見つかり北海道大学病院に転院，第20病日に肝移植を施行された。

後はサイトメガロウイルス感染や薬物性肝機能障害等が認められたが改善し、退院となった(図1・図2).

考察

メチルドパは中枢性交感神経抑制薬であり、妊娠・授乳中の安全性が確立されている降圧薬である。妊娠高血圧症管理ガイドラインにも、妊娠高血圧症候群に対する第一選択の降圧薬として記載されている¹⁾。

メチルドパの肝障害については、発売となった1960年から比較的早い段階の1962年にGillespieらにより報告されている²⁾。メチルドパによる肝障害の出現率は、Hoyumpaらの2,604例の文献的集積では2.8%³⁾、また、井戸らの100例の追跡調査によると3.0%⁴⁾との報告がある。

メチルドパの肝障害については急性型と慢性型があり、どちらも自己免疫学的機序が関係しているといわれ、明らかな肝機能障害が出現してからも内服を継続すると重篤化し、肝不全や死亡に至る⁵⁾。

今回の症例では肝障害が出現してから休業まで恐らく1~2カ月程度の期間が経過しており、肝障害が重篤化した原因の1つに肝障害出現後も内服を継続したこともあると考えられる。メチルドパは時に重篤な薬物性肝障害を起こし得る薬物として認識し、内服中の定期的な肝機能のモニタリング、並びに肝機能障害の出現時の速やかな中止が重要と考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：山下健一郎；寄付講座（医療法人湊和会江別病院，社会医療法人母恋，株式会社ムトウ，株式会社メディカルシステムネットワーク）

文献

- 1) 日本妊娠高血圧学会編：妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン2009. 82-87.
- 2) GILLESPIE L Jr, et al : Clinical and chemical studies with alpha-methyl-dopa in patients with hypertension. Circulation 25 : 281-291, 1962.
- 3) Hoyumpa AM Jr, Connell AM : Methyldopa hepatitis. Report of three cases. Am J Dig Dis 18 : 213-222, 1973.
- 4) 井戸健一, 他 : Methyldopaによる薬剤性肝障害の2例. 肝臓 19 : 564-570, 1978.
- 5) United Status National Library of Medicine : Liver Tox.
<http://livertox.nlm.nih.gov/Methyldopa.htm> (accessed 2014. 8. 10)