内科学の展望 (第9回)

—肝疾患について—

A 3. 薬 剤

順天堂大学医学部内科

浪久 利彦

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1981—LIVER DISEASES—

A 3. DRUG-INDUCED HEPATIC INJURY

Toshihiko NAMIHISA, MD

Liver Unit, Department of Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo

薬剤による肝障害は、I. 中毒性肝障害と、II. 過敏性反応による肝障害にわけられる。

I. 中毒性肝障害 (表1)

この型の肝障害は主として肝毒性物質によるもので、その代表的な物質としては四塩化炭素があげられる。中毒性肝障害の定義としては表1に示すような項目があるが、これを要約すれば、その原因と帰結が明白なことで、この種の薬剤は服薬により必ず肝障害を来し、服薬量が増加すれば障害も重症となり、全身性薬剤中毒の部分的な障害として肝障害もみられることになる。このような物質は薬剤としては極めて危険であり、適当でない。薬剤のチェックが厳しくなつてから、この種の物質が薬剤として使用されることはなくなり、現在では工業用薬品の中毒などの場合にみられるのみである。ただし、通常の薬剤でも規定された使用量を超えて服薬された場合には中毒作用を示すことがあり、近年欧米で劇症肝炎の原因として

問題となつているアセトアミノフェン肝障害はこれにあたるものである。また、中毒性肝障害に含まれるものとして、薬剤の代謝異常による肝障害があり、薬剤の代謝に特殊な系路をもつ場合や、薬剤代謝酵素が大量に存在する場合には、常用量の薬剤を用いても中毒を起こすことがあり、この種の代表的な例としてはイソニアジッド、あるいは経口避妊薬などがあげられる。しかし同じような状態はフェノバルビタールなどの投与によつてもみられることから、薬剤の併用投与などについては十分注意する必要がある。ある種の薬剤では長期間の投与により体内に蓄積し、肝障害を来すものもあるが、現在ではみることが少なくなつた。中毒性肝障害は実験モデルとして動物を使用することが可能であり、このため薬剤の代謝系路も明らかにされつつあるので、近い将来薬剤による中毒性肝障害はなくなるものと考えられる。

II. 過敏性反応による薬剤性肝障害 (表2)

生体が異物を排除する機構としては、生化学的な代謝機構による場合のほか、免疫機構の作動

表1. 中毒性肝障害の定義

1. 投与量に平行する
2. 投与されたすべての対象に
変化がみられる
3. 変化は一定の組織像を示す
4. 潜伏期が短い
5. 動物実験が可能である
6. 肝のみでなく他の臓器に変
化が起こる

表2. 過敏性反応による薬剤性肝障害の定義

1. 投与量に平行しない、微量
でも起こる
2. 投与されたすべての対象に
は起こらない
3. 種々の組織像を示す
4. 潜伏期は不定である
5. 動物実験は不可能である

による場合がある。この場合に過剰な反応や異常な反応が起こった際には疾患として認められるようになる。薬剤も一種の異物であることから、免疫反応によつて薬剤を除去しようとする機構があり、その全身過敏性反応の一部分現象として肝障害がみられる。過敏性反応による薬剤性肝障害の定義としては表2に示したが、これを要約すれば、薬剤の投与による肝障害の発生は予想しえないものであり、宿主の感作状態によつて多彩な変化を示すことになる。過敏性反応には血清病によつて代表されるような即時型反応と、ツベルクリン反応によつて代表されるような遅延型反応があるが、薬剤性肝障害では、薬剤にたいする抗体を証明することは少なく、主として遅延型反応、すなわち細胞性免疫の応答によつておこる場合が多い。このために宿主の過敏性状態を検出する方法として、リンパ球芽球化試験や、マクロファージ遊走阻止試験、あるいは白血球遊走阻止試験が用いられている。

1. 起因薬剤 (表3)

われわれがこの数年間にリンパ球芽球化試験や、マクロファージあるいは白血球遊走阻止試験によつて起因薬剤を決定しえた肝障害例は400例近いが、その起因薬剤を表3に示した。その内容としては、抗生物質が1/4を占め、下熱鎮痛剤がほぼ1/5を占めていた。この結果から、抗生物質あるいは下熱鎮痛剤によつて肝障害が起こされ易いようにみられるが、抗生物質について年度別に日本における消費量と発症例数とを比較すると、この

両者には必ずしも平行関係がみられなかつた。したがつてさらにこの原因を検索するため、起因薬剤の投与された病態について観察すると、約半数が感染症あるいは炎症性疾患で投薬されており、このために抗生物質、あるいは下熱鎮痛剤により発症頻度が多いものと考えられた。感染症の場合に、細菌細胞壁がアジュバント効果を表わし、細胞性免疫を亢進させることが知らされているが、これら疾患の場合に薬剤に対しての免疫反応も亢進しているものと考えられた。

2. 性と年齢 (図1)

われわれの経験した薬剤過敏性肝障害の性別と年齢分布を図1に示したが、一般的には男女差はみられず、年齢分布は30才を頂点とする一峯性の山型を示した。ここで注目されるのは、20才以下の症例で女性が男性より優位を占めることで、これは免疫学的な成熟度は女性が男性より早期にみられることと一致している。また70才以上の症例が少ないことは、加齢に伴う免疫応答の低下によることと合致している。死亡例は8例経験したが、7例は女性であり、また50才以上の症例が6例を占め、50才以上の女性については重症化する傾向にあると考えられた。

3. 臨床像

(1) 潜伏期間 (図2)

表3. 起因薬物の薬効別分類

起 因 薬 剤	例数 (%)
抗 生 物 質	99 (25)
下熱鎮痛剤	68 (17)
神経系用薬	50 (13)
麻 酔 剤	47 (12)
化学療法剤	35 (9)
循環器用薬	32 (8)
消化器用薬	23 (6)
ホルモン剤	13 (3)
そ の 他	25 (6)
計	392 (100)

図1. 性と年齢分布

図2. 服薬より発症までの期間 (潜伏期間)

図3. 初発症状 (急性B型肝炎との比較)

起因薬剤の服用から発黄,あるいは肝機能の異常がみとめられた時期までを潜伏期間とすると,その平均は60日であるが,半数は2週間以内に,80%の症例は8週間以内に発症していた。この成績は臨床的に起因薬剤を検索する場合,主として2カ月以内に服用した薬剤について検討すればよいことを示している。ただし,薬剤がくりかえし投与された場合には潜伏期間は短縮し,継続投与された場合には延長する症例がみられた。

(2) 初発症状 (図3)

初発症状として消化器症状,黄疸,発熱,発疹,掻痒感について検討すると,前3者は半数以上の症例にみられたが,発疹および掻痒感ほぼ30%の症例にみられるにすぎなかつた。これを急性B型肝炎と比較すると,薬剤性肝障害では発熱と発

図4. 検査成績 (急性B型肝炎との比較)

疹が有意に多く, B型肝炎では消化器症状と黄疸が有意に多くみられた。この差は薬剤性肝障害にはアレルギー反応に由来する症状が優位であり, B型肝炎では肝障害に由来する症状が優位に表われるものと考えられた。

(3) 検査成績 (図4)

一般検査成績で特徴的なことは白血球増加と好酸球増加で,この変化は約半数の症例にみられた。好酸球の増加はその大部分が経過の早期にみられた。これらの成績はB型肝炎と比較しても有意な差を示した。

肝機能検査の中, GOT, ALP, ビリルビン, LAP, γ-GTP, TTT, ZnTT, についての成績を図に示したが, B型肝炎と比較して薬剤性肝障害で有意な上昇を示したものはALPであり,逆にB型肝炎が有意な上昇を示したものはGOTおよび膠質反応であった。この成績からB型肝炎においては肝細胞障害とそれに引続いて惹起した間質反応が著しいのに反して, 薬剤性肝障害においては, 肝内胆汁うつ滞が著明であると考えられた。またこれら検査値の最高を示す時期はB型肝炎が早く, 薬剤性肝障害ではやや遅れる傾向がみられ, 発症機序になんらかの差異があるものと考えられた。

(4) 治癒期間 (図5)

図5. 治療期間（投薬中止例と継続例との比較）

表4. 死亡例

年齢	性別	基礎疾患	起因薬剤	日数	組織像
71才	女	肺病	ハローセン 3回	49	亜広範性肝壊死
63才	女	網膜剥離	ハローセン 2回	11	広範性肝壊死
52才	女	糖尿病	ハローセン、ベントレン	18	"
60才	女	胃潰瘍	ハローセン	90	亜広範性肝壊死
70才	女	肺がん	ニロブチン、サリチル酸	46	"
39才	女	中耳炎	ジメチルシメチン、メタロマイシン	54	"
52才	女	気管支炎	セファロリジン	49	"
52才	男	高血圧症	フロプロピオン、チアセラム	27	"

肝機能検査成績がすべて正常となつた時期を治癒とすると、治癒期間が2カ月以内のものは60%であり、3カ月以内には80%が治癒していた。さらにこの成績について、発症時に服薬を中止していた症例と継続していた症例とにわけて観察すると、前者においては平均治癒期間は51日で、2カ月以内に70%、3カ月以内に90%の症例が治癒していたが、後者においてはそれぞれ137日、30%、53%と治癒の遷延がみられた。また服薬継続例では6カ月以降においても肝機能成績が安定せず、肝生検において持続性肝炎の像を呈したものもあった。

(5) 死亡例（表4）

死亡例はすでに述べたように8例経験されたが、すべて広範性あるいは亜広範性肝壊死によつて死亡した。その起因薬剤としてはハローセンのくりかえし麻酔によるものが3例、2薬以上の起因薬剤を同時に投与されたものが3例で、くりかえし投与あるいは重複投与により免疫応答が著しく亢進し、重篤な状態を示すものと考えられた。8例中7例が40才以上であり、また7例が女性であつたことから、更年期以降の女性で起因薬剤がくりかえし、あるいは重複して投与されると重症

化するものと考えられた。

4. 成立機序

薬剤過敏性障害の特徴は以上に示したごとくであるが、その成立機序は未だ完全に明らかにされたとはいえない。薬剤の分子量が一般に小さいことからすれば、抗原としての認識には担体が必要であり、この担体蛋白が全身免疫反応の標的臓器決定に一つの鍵を有するものと考えられ、われわれはこれを肝細胞膜特異蛋白と想定した。一般に薬剤性肝障害では障害度が軽く、起因薬剤の服用中止により速やかに回復することから、その障害機序としては感作Tリンパ球による細胞障害が考え易く、それ以上の障害の進行については、薬剤による感作のみではなく、担体蛋白にたいする免疫応答の成立が重要となり、抗肝細胞膜抗体の存在により抗体依存性の肝細胞障害や、さらには免疫複合体の生成により重症な肝障害が成立するものと予想され、この意味で自己免疫的な色彩が濃厚となる。以上はわれわれの作業仮説であるが、その詳細はなお研究中である。

おわりに

内科医にとつて薬剤の投与は重要な治療法の一つである。しかしこれによつて肝障害が起こることも事実である。過敏性反応による薬剤性肝障害は投薬前に予知することが困難であるが、以上に述べた成績を考察し、早期に投薬を中止すれば重篤な結果に至ることもなく、また慢性化することも少ない。これにもましてさらに重要なことは、有効な薬剤を有用な期間だけ投薬することが、薬剤性肝障害の発生防止に役立つものである。

文 献

- 浪久利彦：薬剤性肝障害。日内会誌 63：1279, 1974.
- 浪久利彦：薬剤性肝障害。第20回日本医学会総会誌, 1979, p1139.
- 浪久利彦, 山口毅一：薬剤過敏性反応による劇症肝炎の検討とその発生機序に関する考察。第9回犬山シンポジウム記録, 1978, p22.
- 山口毅一, 北見啓之：薬物アレルギー性肝障害。肝と免疫, 浪久利彦, 他編, 中外医学社, 1981, p204.
- 北見啓之, 他：薬剤性肝障害の臨床。肝胆脾 3：25, 1981.