

の場合は特徴的なものを挙げることは困難である。

○ 肝障害のタイプからみた所見の特徴

肝細胞障害型、胆汁うっ滞型・混合型に特徴的な所見を挙げることは困難である。なお肝不全に至った場合、播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発すれば血小板減少、出血傾向に伴う貧血を認め、感染を併発すれば白血球増多や血液像で核の左方移動をみとめるなど多彩な所見を呈する。

<肝 機 能>

○ 肝障害のタイプからみた所見の特徴

肝細胞障害型では血清 AST (GOT)、ALT (GPT) 値の上昇が主体で血清 LDH の上昇は顕著でない。高度肝障害が持続した場合には総ビリルビン値、直接ビリルビン値の上昇をきたす。

胆汁うっ滞型では型鑑別式のように血清 ALP 値の上昇が優位で、混合型では型鑑別式の値のように肝細胞障害型と胆汁うっ滞型の中間型となる。なお血清 γ -GTP 値も上昇するが薬物性肝障害の診断基準やスコアリング表には γ -GTP 値は含まれていない。

<凝 固 系>

通常の急性肝炎では、プロトロンビン時間やヘパプラスチンテストなどの凝固系が異常低値を呈することはないが、重症化すればこれらは低下しプロトロンビン時間が 40%未満になれば肝炎の重症化と診断する。なお、抗凝固剤の服用下では肝予備能の低下を伴わなくても低下するため注意が必要である。

<自己抗体>

ある種の薬物では抗核抗体 (ANA) や抗ミトコンドリア抗体 (AMA) や抗平滑筋抗体 (SMA) などの自己抗体が出現することが知られている。ニトロフラントインやメチルドパなどによる肝障害では抗核抗体 (ANA)、抗平滑筋抗体 (SMA) が、塩酸ミノサイクリンによる肝障害では ANA や抗アクチン抗体の出現をみることがある。抗痙攣薬のフェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピンでは抗痙攣薬過敏症症候群 (antiepileptic drug

hypersensitivity syndrome; AHS) と名付けられた症候を示し (頻度は1万人に3人と低い)、チトクローム P450 (CYP) に関連する自己抗体が出現する。繁用されるジクロフェナクナトリウムもそれを代謝する CYP や UGT と付加体 (adduct) を形成し、自己抗体を出現させる可能性がある。これらの薬物以外でも ANA 陽性で高 γ グロブリン血症や血清 IgG 高値を認めたり、全身性エリテマトーデスの症候を起こす 80 以上の薬物が知られている。autoimmune polyglandular syndrome type 1 (APS-1) という病気は autoimmune regulator gene の欠損で薬物性肝炎をはじめ、全身的に多様な症状 (副腎不全や卵巣機能不全など) を引き起こすが、CYP1A2 を標的にした自己抗体が現れる。

<薬物によるリンパ球刺激テスト (DLST) ^{注)}>

アレルギー性発症機序の場合に陽性となることがあるが、薬物の代謝産物が原因となる場合には陽性にならないため、DLST が陰性であっても起因薬として否定はできない。また一部の漢方薬で偽陽性を呈するとの報告もある。DLST は検査キットや検査時期によって陽性率が変わるため、検査結果の解釈には専門的知識が必要である。

注) この検査は保険適応外である。

④ 画像検査所見

薬物性肝障害の画像所見として特徴的なものはなく、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型などの病態とその重症度、脂肪化など肝細胞変性の程度に応じた変化が認められる。一部に腫瘍形成^{注1)}など、特殊な所見を呈するものがある。

注 1) 腫瘍形成：蛋白同化ホルモン、経口避妊薬では、限局性結節性過形成 (focal nodular hyperplasia [FNH]) や肝細胞腺腫といった腫瘍性変化が生じることが知られている。FNH は、5cm 以下で単発、肝表面に存在することが多く、多発は約 20% である。腫瘍は線維性隔壁で小結節に分かれ、中央に放射状の線維化 (central scar) が特徴的である。US、CT、MRI では、この central scar を反映して、放射状の末梢静脈の存在 (spoke-wheel sign) が認められることがあり、鑑別に有用とされている。しかし、CT、US では腫瘍そのものの同定が困難で、画像上の確認も困難なことが多い。肝細胞腺腫の場合、肝動脈造影において、腫瘍の周辺から、多数の栄養動脈が中心に向かう所見が特徴的とされているが、その他には、肝細胞癌や FNH との鑑別に有用とされる画像所見はない。

<肝細胞障害型>

肝障害（肝細胞の変性、壊死）の程度に応じて、肝の形態変化などが認められる。

軽度の肝障害では、画像上、特に所見を認めないことが多いが、急性肝炎様病態では、肝腫大、肝辺縁の鈍化を認めることがある。腹部超音波（US）では、肝炎の程度に応じて肝実質は低エコーとなり、末梢門脈が目立つようになる。また、胆のう萎縮とともに胆のう壁の層状肥厚が認められる。CTでの所見も基本的にUSのそれと同様である。肝炎の程度が強い場合は、門脈域の炎症を反映し、門脈域に沿った低吸収域（interface hepatitisを反映する）がみられる（図1-CT画像）。

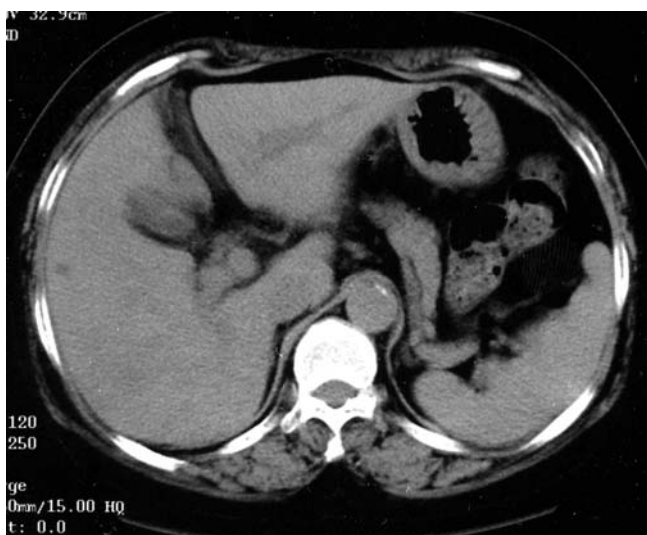


図1
胆のう壁のびまん性の肥厚、門脈域にそった低吸収域を認める。

亜広範、広範肝壊死などを伴う重症型肝炎の場合、肝細胞壊死の強い部分はCT上、境界不明瞭な低吸収域を示す。この低吸収域の形状は様々で、びまん性、地図状、多発性などのパターンをとることがある（図2-CT画像）。



図2
広範な肝壊死を反映して、肝内には境界不明瞭な地図状の低吸収域を認める。

また、腹水や、肝静脈の狭小化、門脈の拡張を認めることもある。劇症肝炎になった場合は、肝の萎縮、変形をきたすことがある。肝萎縮の程度が強いほど予後不良といえる（図3-CT画像）。

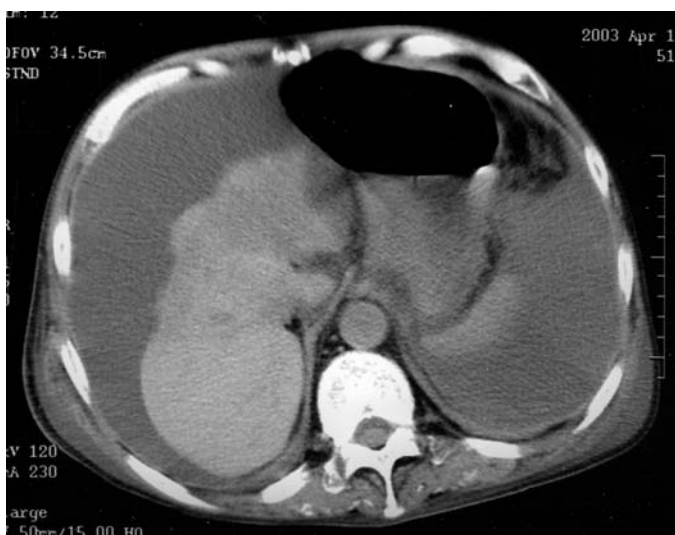


図3
劇症肝炎例。肝は変形し著明に萎縮、
大量の腹水を認める。

慢性化した場合、画像（CT、US）上は、肝は正常かやや腫大する程度で、肝辺縁はやや鈍化する。肝障害が長期に持続すると脾腫を認めることもある。

また、肝細胞の脂肪変性を来たす場合は、脂肪化の程度に応じて画像上の変化が認められる。脂肪肝では、US上、肝浅部のエコーレベルの上昇 (bright liver)、肝深部のエコーレベルの低下 (deep attenuation)、肝内脈管の不明瞭化 (vascular blurring)、肝腎コントラスト (hepatorenal contrast)、肝脾コントラスト (hepatosplenic contrast) などが認められる。CTでは、肝実質CT値の低下が認められ、脾臓のCT値を下回り、肝の脂肪化が強い場合には、肝のCT値は脈管のそれを下回る（図4-CT画像）。



図4
肝の著明な脂肪化をきたした症例。
肝のCT値は著明に低下し、脾、
脈管のそれを下回る。

副腎皮質ステロイド薬、メトトレキサート、テトラサイクリン系抗菌薬、タモキシフェン、アミオダロンなどの薬物で見られることがある。

<胆汁うっ滞型>

軽度の肝障害では、画像上、特に所見は認めない。ただし、慢性に経過し、原発性胆汁性肝硬変などに類似した病態に至ったものでは、肝辺縁の鈍化、脾腫などの所見を呈する。閉塞性黄疸との鑑別は、CT、USで、肝内胆管、総胆管の拡張がみられないことを確認すれば容易である。

<混合型>

軽度であれば、特に所見を認めない。重症度、経過により、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型で見られるのと同様の画像所見を呈する。

以上のように、画像診断では、薬物性肝障害に特徴的といえるものはなく、補助診断、重症度の評価などに用いられる。

⑤ 病理検査所見

薬物性肝障害の病理検査所見は、あらゆる急性および慢性の肝障害所見を呈するため、これのみで確定診断に至ることは少ない。薬物性肝障害の最終診断はあくまで臨床所見を踏まえてなされるべきである。しかし、薬物によっては特徴的な組織像を示し、それが診断の鍵となることもある。また、ウイルス性、アルコール性、代謝性など他の肝疾患や閉塞性胆道疾患の除外が必要な場合に有用であることも多い。

薬物性肝障害の病理所見は、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に大別されるが、血管病変、腫瘍形成などを呈する特殊型も存在する^{注2}。ここでは、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型について、それぞれの病理検査所見の特徴を記述する。

<肝細胞障害型>

肝細胞障害型では、原因薬物、発症機序により、様々な肝細胞の変性・壊死所見がみられる。

中毒性機序による場合、障害された肝細胞は萎縮し、細胞質が好酸性となり、核が濃縮される凝固型壊死の形態をとる（図5-組織画像）。