

ル化ステロイドで、軽度のトランスアミナーゼ上昇や胆汁うっ滞を主とする肝障害を起こすことがあるが、ALPの上昇は非常に軽度である。肝組織ではzone 3を中心とした胆汁うっ滞像を認める。毛細胆管レベルでの胆汁分泌障害が原因とされる。稀ではあるが、経口避妊薬と同様にpeliosis hepatis、肝腺腫、肝細胞癌を発症する症例がある。

### ○ ビタミンA（パルミチン酸レチノール）

高用量、長期に使用した場合に、非特異的な肝酵素上昇を認め、時に門脈圧亢進症状（腹水）を伴う。肝組織像では、星細胞（伊東細胞）の増殖と脂肪蓄積が見られ類洞が圧排されて狭小化する。

### ○ プロピルチオウラシル

甲状腺ペルオキシダーゼ阻害作用を持つ抗甲状腺薬で、投与開始後多くは1～3ヶ月に肝障害を発症する。肝細胞障害型が多く、1999年の全国調査では胆汁うっ滞型は無い。チアマゾールなど、他の抗甲状腺薬でも肝障害を発症するが、胆汁うっ滞型が比較的多い。骨髄抑制や無顆粒球症などを伴う重篤な症例の報告もある。主にアレルギー性機序によると考えられる。

表 2. 5例以上報告のあった薬物、例数、病型およびDLST陽性率（1999年全国調査）

薬効分類	一般名	例数	病 型					DLST陽性率
			肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型	劇症肝炎	不明	
解熱・鎮痛・消炎薬	アスピリン	21	9	1	10	1	0	8/18
	アセトアミノフェン	23	11	3	7	2	0	9/15
	イブプロフェン	10	6	1	3	0	0	4/6
	インドメタシン	8	3	2	3	0	0	3/4
	合剤（セデスG*）	9	6	2	1	0	0	4/6
	合剤（PL顆粒™）	9	5	2	2	0	0	6/8
	ジクロフェナク Na	41	16	9	16	0	0	21/31
	プラノプロフェン	7	4	1	2	0	0	4/6
	メフェナム酸	12	6	1	4	0	1	7/11
	ロキソプロフェン Na	17	11	0	3	1	2	9/14
痛風・高尿酸血症用薬	アロプリノール	7	2	1	2	1	0	0/3
精神・神経用薬	カルバマゼピン	18	6	2	9	1	0	6/11
	塩酸クロルプロマジン	10	2	2	6	0	0	1/7
	バルプロ酸 Na	11	4	1	4	1	1	0/7
	ハロペリドール	5	4	0	1	0	0	4/5
	フェニトイン	19	14	1	4	0	0	4/9

抗アレ ギー薬	オキサトミド	21	4	7	9	0	1	4/16
	セラトロダスト	5	3	0	2	0	0	1/4
	トラニラスト	19	5	4	10	0	0	1/13
循環器用 薬	アジマリン	11	1	4	5	0	1	4/10
	塩酸アプリンジン	14	4	5	5	0	0	1/11
	塩酸ニカルジピン	5	2	0	3	0	0	2/4
	トラピジル	9	6	0	3	0	0	1/6
	ニフェジピン	8	3	2	3	0	0	1/3
	メチルドパ	5	2	2	1	0	0	1/3
消化器用 薬	塩酸ラニチジン	5	2	1	0	0	2	2/3
	シメチジン	6	4	1	1	0	0	4/4
	ファモチジン	13	7	4	2	0	0	3/8
	ランソプラゾール	6	5	0	0	1	0	2/4
	オメプラゾール	5	5	0	0	0	0	1/3
	サラゾスルファピリジン	19	11	0	7	1	0	3/10
	スルピリド	6	4	0	2	0	0	5/5
チオプロニン	45	12	19	13	0	1	35/39	
糖尿病用 薬	グリベンクラミド	5	2	2	1	0	0	1/2
	アカルボース	12	6	1	4	1	0	0/7
	ボグリボース	6	5	0	1	0	0	1/2
	トログリタゾン*	19	11	0	7	0	1	3/15
	エパルレスタット	5	2	2	1	0	0	1/5
ホルモン 用薬	酢酸クロルマジノン	6	2	2	1	1	0	1/2
	ダナゾール	8	6	0	1	0	1	0/5
	チアマゾール	21	7	8	6	0	0	0/8
	プロピルチオウラシル	14	8	0	5	0	1	2/11
抗生物質	アモキシシリン	9	5	0	4	0	0	2/4
	アンピシリン	13	7	2	4	0	0	5/5
	ピペラシリンNa	42	21	5	12	0	4	9/17
	セファゾリンNa	17	10	1	6	0	0	3/8
	セファクロル	24	11	6	5	0	2	10/16
	セフォペラゾンNa	6	3	1	2	0	0	2/2
	塩酸レナンピシリン	5	2	0	3	0	0	0/3
	イミペネム・シラスタ チンNa	9	3	3	3	0	0	5/5
	塩酸セフォゾプラン	6	2	1	3	0	0	0/1
	セフォチアム	33	15	5	11	0	2	6/13
	セフィキシム	7	1	1	5	0	0	2/4
	セフジニル	7	1	2	2	0	2	2/5
	セフトジジム	6	3	0	3	0	0	1/3
	セフテラム	8	3	0	5	0	0	2/5
	セフトリアキソンNa	6	2	0	4	0	0	0/2
	セフポドキシム	8	3	1	4	0	0	2/5
	セフメタゾールNa	13	9	1	3	0	0	3/6
	トシル酸スルタミシリン	7	4	1	2	0	0	2/3
	フロモキセフNa	8	3	3	2	0	0	1/6

	ラタモキシセフNa	6	5	0	1	0	0	2/2
	クラリスロマイシン	10	5	1	4	0	0	4/8
	塩酸ミノサイクリン	18	7	5	4	1	1	4/9
	ホスホマイシン	11	10	0	1	0	0	1/3
	ロキシスロマイシン	6	5	0	1	0	0	0/3
化学療法薬	イソニアジド	19	9	1	7	1	1	7/14
	リファンピシン	26	16	4	6	0	0	1/7
	塩酸シプロフロキサシン	6	4	0	2	0	0	0/2
	オフロキサシン	17	8	3	5	0	1	2/9
	レボフロキサシン	14	7	3	4	0	0	1/8
	スルファメトキサゾール	6	2	3	1	0	0	2/3
	ノルフロキサシン	8	3	3	2	0	0	2/6
抗真菌薬	グリセオフルビン	5	2	1	2	0	0	1/3
抗癌薬	テガフル・ウラシル	26	12	4	5	4	1	7/14
その他	ハロタン	15	7	3	1	4	0	2/14
	アシクロビル	12	7	1	4	0	0	1/6
	ストレプトキナーゼ・ ストレプトドルナーゼ*	5	3	2	0	0	0	5/5
漢方薬	合剤（小柴胡湯）	18	9	7	1	0	1	9/17
	合剤（柴苓湯）	5	3	0	2	0	0	3/5
	合剤（葛根湯）	5	1	2	2	0	0	3/5

\*：国内販売中止

表 3. 劇症肝炎例の起因薬物（1999 年全国調査）<sup>5</sup>

薬物名	年齢	発症までの日数	DLST	転帰
ロキソプロフェンNa	47	27	(+)	死亡
アセトアミノフェン	59	3	(+)	死亡
アセトアミノフェン	44	40	(+)	生存
パブロン™(アセトアミノフェン含有)	36	3	(—)	死亡
アスピリン（アセチルサリチル酸）	58	5	(+)	生存
アロプリノール	68	9		生存
ベンズブロマロン	53	67	(+)	死亡
バルプロ酸Na	24			生存
カルバマゼピン	20	17	(—)	死亡
塩酸デラプリル	63	7	(—)	死亡
ランソプラゾール	55	30		生存
トログリタゾン*	58	90	(+)	死亡
トログリタゾン*	66	110	(—)	死亡
アカルボース	64	78	(—)	死亡

塩酸クロルプロマジン	7 1	6 0		死亡
セファレキシン	5 4	1 2	(+)	死亡
ホスホマイシン	4 8	6 0	(+)	生存
塩酸ミノサイクリン	6 1	7	(—)	死亡
イソニアジド	4 5	5 7	(+)	死亡
ピラジナミド	4 9	4 0		生存
フルタミド	7 7	3 0		死亡
ドキシフルリジン		2 8	(—)	生存
テガフル	5 6	3 0	(—)	生存
テガフル・ウラシル	6 0	1 5	(—)	死亡
テガフル・ウラシル	4 0	4 8	(—)	生存
ハロタン	5 6	1 0	(—)	生存
ハロタン	5 8	1 2	(—)	生存
ハロタン	6 7	1 0	(—)	死亡
「シンナー」(有機溶剤)	4 7	4 4		生存
ゾピクロン／セデス G	7 0	7	(—)	生存
ベシル酸アムロジピン／セロトロダスト	7 0		(—)	生存
イソニアジド／リファンピシン	7 5	7 0		死亡
イソニアジド／リファンピシン	5 2	1 8 0		死亡
イソニアジド／リファンピシン	6 8	6 5		死亡
抗真菌薬	5 0		(+)	死亡
新セデス™／パブロン™	3 0	8	(+)	死亡
ナロンエース™／アセトアミノフェン	3 6		(+)	生存
総合感冒薬／ジクロフェナク Na	3 2	2 0	(—)	死亡
ジクロフェナク Na／トロキシピド			(+)	死亡
バルプロ酸 Na／塩酸クロルプロマジン／ レボメプロマジン	3 1	9 0 0	(—)	死亡
フルニトラゼパム／ベゲタミン A／サフ ラン／アモバルビタールほか	2 7	1 4	(—)	生存
ピロミドサン／セフィジミル／プラノ プロフェン／アセチルサリチル酸ほか	6 8	7	(—)	死亡
フロセミド／スピロラクトン ／ブコローム／ワルファリンほか	5 5	5 0	(—)	生存

一般用医薬品を含む。 \* : 国内販売中止

### 3) 副作用の判別基準 (判別方法)

判断の基本は、薬物服用と肝障害の経過とが時間的に関連することと、他

の肝障害の除外診断である。

従来わが国では、1978年に提案された診断基準案（薬物と肝、第3回薬物と肝研究会記録、1978、p.96-98、杜稜印刷）が用いられてきたが、アレルギー機序による肝障害にのみ対応したものであること、診断のポイントとなる薬物リンパ球刺激試験（DLST）の偽陽性のために診断がつきにくいという欠点があった。その後、1993年に出席された国際コンセンサス会議の診断基準（J Clin Epidemiol. 1993;46: 1323-1330）の有用性も示されていたが、3年間の日本肝臓学会大会での議論を経て、我が国なりにこれに手を加えた新しい診断基準が2004年に提起された。これは表3に示すスコアリングを用いて診断を行うもので、まずALTとALP値から肝障害を分類して、8つの項目ごとにスコアリングを行い、表4の脚注に示した判定基準で判定するものである。このスコアリングを薬物性肝障害683例と除外症例99例とに当てはめたところ、感度は98.7%、特異度は97.0%と良好な判定が行えた。また、スコアリングを行うにあたってのマニュアルを表5に示す。

表4 DDW-J 2004薬物性肝障害ワークショップのスコアリング（肝臓 2005; 46: 85-90より引用）

	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		スコア
	初回投与	再投与	初回投与	再投与	
<u>1. 発症までの期間</u>					
a. 投与中の発症の場合	5~90日	1~15日	5~90日	1~90日	+2
投与開始からの日数	<5日、>90日	>15日	<5日、>90日	>90日	+1
b. 投与中止後の	15日以内	15日以内	30日以内	30日以内	+1
発症の場合					
投与中止後の日数	>15日	>15日	>30日	>30日	0
<u>2. 経過</u>	ALTのピーク値と正常上限との差		ALPのピーク値と正常上限との差		
投与中止後のデータ	8日以内に50%以上の減少		(該当なし)		+3
	30日以内に50%以上の減少		180日以内に50%以上の減少		+2
	(該当なし)		180日以内に50%未満の減少		+1
	不明または30日以内に50%未満の減少		不変、上昇、不明		0
	30日後も50%未満の減少か再上昇		(該当なし)		-2
投与続行および不明					0

3. 危険因子	肝細胞障害型	胆汁うっ滞または混合型		
	飲酒あり	飲酒または妊娠あり	+1	
	飲酒なし	飲酒、妊娠なし	0	
4. 薬物以外の原因の有無 <sup>2)</sup>	カテゴリー1、2がすべて除外		+2	
	カテゴリー1で6項目すべて除外		+1	
	カテゴリー1で4つか5つが除外		0	
	カテゴリー1の除外が3つ以下		-2	
	薬物以外の原因が濃厚		-3	
5. 過去の肝障害の報告	過去の報告あり、もしくは添付文書に記載		+1	
	なし		0	
6. 好酸球増多 (6%以上)	あり		+1	
	なし		0	
7. DLST	陽性		+2	
	擬陽性		+1	
	陰性および未施行		0	
8. 偶然の再投与が行われた時の反応	肝細胞障害型	胆汁うっ滞または混合型		
	単独再投与	ALT倍増	ALP (T. Bil) 倍増	+3
	初回肝障害時の併用薬と共に再投与	ALT倍増	ALP (T. Bil) 倍増	+1
	偶然の再投与なし、または判断不能			0
		総スコア		
<p>1) 薬物投与前に発症した場合は「関係なし」、発症までの経過が不明の場合は「記載不十分」と判断して、スコアリングの対象としない。  投与中の発症か、投与中止後の発症化により、a または b どちらかのスコアを使用する。</p> <p>2) カテゴリー1 : HAV、HBV、HCV、胆道疾患 (US)、アルコール、ショック肝      カテゴリー2 : CMV、EBV。  ウイルスは IgM HA 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、IgM CMV 抗体、IgM EB VCA 抗体で判断する。  判定基準 : 総スコア 2点以下 : 可能性が低い 3、4点 : 可能性あり 5点以上 : 可能性が高い</p>				

表5 薬物性肝障害診断基準の使用マニュアル（肝臓 2005；46：85-90 より引用）

1. 肝障害をみた場合は薬物性肝障害の可能性を念頭に置き、民間薬や健康食品を含めたあらゆる薬物服用歴を問診すべきである。
2. この診断基準は、あくまで肝臓専門医以外の利用を目的としたもので、個々の症例での判断には、肝臓専門医の判断が優先する。
3. この基準で扱う薬物性肝障害は肝細胞障害型、胆汁うっ滞型もしくは混合型の肝障害であり、ALT が正常上限の 2 倍、もしくは ALP が正常上限を超える症例と定義する。

ALT および ALP 値から次のタイプ分類を行い、これに基づきスコアリングする。

肝細胞障害型	$ALT > 2N + ALP \leq N$ または $ALT \text{比} / ALP \text{比} \geq 5$
胆汁うっ滞型	$ALT \leq N + ALP > 2N$ または $ALT \text{比} / ALP \text{比} \leq 2$
混合型	$ALT > 2N + ALP > N$ かつ $2 < ALT \text{比} / ALP \text{比} < 5$

N: 正常上限、ALT 比=ALT 値/ N、ALP 比=ALP 値/ N

4. 重症例では早急に専門医に相談すること（スコアが低くなる場合がある）。
5. 自己免疫性肝炎との鑑別が困難な場合（抗核抗体陽性の場合など）は、肝生検所見や副腎皮質ステロイド薬への反応性から肝臓専門医が鑑別すべきである。
6. 併用薬がある場合は、その中で最も疑わしい薬を選んでスコアリングを行う。薬物性肝障害の診断を行った後、併用薬の中でどれが疑わしいかは、1 発症までの期間、2 経過、5 過去の肝障害の報告、7 DLST の項目から推定する。
7. 項目 4 薬物以外の原因の有無で、経過からウイルス肝炎が疑わしい場合は、鑑別診断のためには IgM HBc 抗体、HCV-RNA 定性の測定が必須である。
8. DLST が偽陽性になる薬物がある（肝臓専門医の判断）。DLST は別記の施行要領に基づいて行うことが望ましい。アレルギー症状として、皮疹の存在も参考になる。
9. 項目 8 偶然の再投与が行われた時の反応は、あくまで偶然、再投与された場合にスコアを加えるためのものであり、診断目的に行ってはならない。倫理的観点から原則、禁忌である。なお、代謝性的特異体質による薬物性肝障

害では、再投与によりすぐに肝障害が起こらないことがあり、このような薬物ではスコアを減点しないように考慮する。

10. 急性期（発症より7日目まで）における診断では、薬物中止後の経過が不明のため、2の経過を除いたスコアリングを行い、1点以下を可能性が少ない、2点以上を可能性ありと判断する。その後のデータ集積により、通常スコアリングを行う。
- 

#### 4) 判別が必要な疾患と判別方法

##### <肝細胞障害型>

- 急性ウイルス肝炎（B型慢性肝炎の急性増悪を含む）  
海外渡航歴、なま物の摂取、不特定の性的行為の有無、家族歴  
IgM HA抗体、HBs抗原、IgM HBc抗体、HCV抗体、HCV-RNAの測定
- CMV、EBVによる肝障害  
咽頭痛、頸部リンパ節腫大の有無  
白血球像で異型リンパ球の増多、血清LDHの増加  
IgM CMV抗体、IgM EB VCA抗体などの関連抗体の測定
- アルコール性肝障害  
飲酒歴  
血清 $\gamma$ -GTPおよびIgAの高値、AST>ALTのトランスアミナーゼ値上昇
- 過栄養性脂肪肝  
BMI、HOMA-1R、腹部超音波所見
- 自己免疫性肝炎  
IgG、抗核抗体の測定  
自己免疫性肝炎については、薬物性肝障害との判別はスコアリングでは不可能なので、肝生検所見や副腎皮質ステロイド薬への反応性から判別する。
- ショック肝  
血圧低下がおこる原因疾患の有無、血圧低下の病歴

##### <胆汁うっ滞型>

- 閉塞性黄疸



- 腹部所見（圧痛、腫瘤触知など）
- 腹部超音波検査もしくは腹部CT
- 原発性胆汁性肝硬変
  - 血清 IgM、抗ミトコンドリア抗体、抗 PDH 抗体の測定
- 原発性硬化性胆管炎
  - MRCP、可能であれば ERCP
- 特殊な肝内胆汁うっ滞
  - 良性反復性肝内胆汁うっ滞、妊娠性肝内胆汁うっ滞など

## 5) 治療方法

薬物性肝障害の多くの症例は早期発見により薬物投与中止により速やかに回復する。一部においては発見の遅れや、個体差により重篤化し治療に難渋することがある。薬物性肝障害の診断基準に関する議論が多く内外でなされている。薬物性肝障害の一般的な治療を述べる。

### <一般療法>

薬物性肝障害の基本治療としては、起因薬物の同定を速やかに行い、早期にその薬物の投与を中止することが第一である。軽度の肝障害は自然に改善する。ALT 300 IU/L 以上、総ビリルビン 5 mg/dL 以上などの中等度以上の肝細胞障害や黄疸を呈する場合は、入院加療にて経過観察をする。しかし一部に劇症化する例がありその予後は肝移植を必要とされる例がある。

一般的な急性肝障害（急性肝炎など）の治療に準じ、安静臥床での経過観察、消化のよい（低脂肪食：脂肪を一日 30～40 g に制限など）食事を中心とした食事療法、そして薬物療法である<sup>12)</sup>。食事ができない場合 5～10%ブドウ糖 500～1000 mL を基本に輸液を施行する。

しかし肝庇護薬を含めた薬物療法はそれ自体でさらに肝障害を引き起こすこともありうるので、乱用は慎むべきである。薬物療法が基本的に必要なのは、黄疸遷延化例と劇症肝炎移行が考えられる例である。

また、飲酒者においては健常者よりも薬物性肝障害を起こしやすいともいわれている。それはフリーラジカルのスキャベンジャーである、グルタチオンおよびシステインが減少しており、肝細胞内での脂質過酸化が起こりやすい状況であり、抗酸化作用のある薬物や、ビタミン C、E などの使用も効果があ

るとされている。

## <薬物療法>

### 1. 基本的薬物療法

#### 1) 肝細胞障害型

中等度以上肝細胞障害例(ALT 300 IU/L以上)においては、グリチルリチン製剤で抗アレルギー作用のある強力ネオミノファーゲンC(SNMC)の静注を行いALT改善に努める。SNMCは、一回、20~100 mLの静注同時に、肝細胞膜保護作用を有するウルソデオキシコール酸(UDCA)の経口投与を行う<sup>13)14)</sup>。これらにより、ALT 100 IU/L以下に低下させることに努める。

肝細胞障害が重症化し、劇症肝炎に陥ったときの治療は、IVH、人工肝補助療法を用いる。血漿交換、血液透析を行う。劇症肝炎予後予測式を参考にし、場合によっては肝移植となる場合もある<sup>15)16)</sup>。与芝の予知式を挙げる。 $Z = -0.89 + 1.74 \times (\text{原因}) + 0.056 \times \text{総ビリルビン}(\text{mg/dL}) - 0.014 \times \text{コリンエステラーゼ}(\text{U/l})$ 、原因がHAV、HBV(急性感染)、アセトアミノフェンなら原因=1、原因がHBVキャリア、C、非A~非C、アレルギー性薬物性肝炎、自己免疫性なら原因=2とし、1あるいは2の数値をあてはめ使用する。 $Z > 0$ で脳症発現の可能性大、PT60%の時点におけるデータで、かつ血液浄化法開始前の検査値を使用する。これらは、ウイルス性などの一般的な劇症肝炎の治療に準ずる。

アセトアミノフェンの大量服用による、急性肝不全の場合服薬直後であれば、胃洗浄を施行する。しかし、服薬10時間以内であれば肝グルタチオンを補填する目的で前駆体であるN-アセチルシステインを点滴静注する<sup>17)</sup>。しかし本邦においては静注薬がないので、N-アセチルシステインであるアセチルシステイン内用液を胃管から、初回140 mg/kg、以後4時間毎に70 mg/kgを17回、計18回を経口または経鼻胃管より投与する。(血中濃度をモニターするとよい)。

#### 2) 胆汁うっ滞型の薬物性肝障害の治療薬

胆汁の流出障害がおこるので、食事は脂肪の吸収不良防止のために低脂肪食とする<sup>12)</sup>。総ビリルビン10 mg/dL以上の高度の黄疸遷延例に対して

は脂溶性ビタミンの不足を補う。ビタミンA( 10 万単位)、K(10 mg)を 4 週ごとに筋注、次に薬物療法の選択となる。

また、遷延する黄疸の場合（総ビリルビン 10 mg/dL 以上）、脂溶性ビタミン不足が生ずるため、ビタミン A( 10 万単位)、K(10 mg)を 4 週ごとに筋注、次に薬物療法の選択となる。

薬物療法としては、まずは、利胆作用のあるUDCAは副作用が少なく第一選択薬である<sup>14)18)</sup>。世界的にこのように記載されており、遷延化が見られる場合、副腎皮質ステロイド（プレドニゾン）を使用する。しかし、開始後 1 週間で改善の見られない場合、漸減中止とする。

また、UDPグルクロノシルトランスフェラーゼ活性亢進作用を期待し、フェノバルビタールを使用することもある。タウリン（アミノエチルスルホン酸）も利胆作用があり使用される。タウリンは、抗酸化作用が強く、肝細胞保護作用も持ち合わせるので、使用しやすい<sup>19)</sup>。また、掻痒感が強い場合、新しい陰イオン交換樹脂であるコレステミドが従来のコレステラミンよりも量が少なく飲みやすく、効果も強くよく使用されるようになってきた<sup>20)</sup>。

## （参考）その他の治療

以下の処方は十分な科学的根拠はないが、広く使用されている。

### 処方例

- ・ウルソデオキシコール酸 100 mg 3～6錠 分3 食後 1日2回（保険適応外）
- ・タウリン散（1 g）3～6包 分3 食後 1日3回
- ・強力ネオミノファーゲンC注（グリチルリチン製剤） 1回 40～60mL  
1日 1～2回 静注
- ・プレドニゾン錠 5 mg 6～8錠 分2～3 食後  
1 週間前後服用しビリルビン値の低下が認められれば、以後 3～4 日毎に漸減する。開始後 10 日以内に改善のみられない場合、速やかに漸減中止する。
- ・茵陳蒿湯（2.5 g/包）3包 分3 食前

胆汁うっ滞に有効である場合がある。

- ・ コレスチミド 500 mg 6～8 錠、分2 朝夕食前 （保険適応外）  
掻痒感が強い場合に使用する。ウルソとは同時に服用しない。
- ・ コレスチラミン 9g を水 100 mL に溶かし、分2～3 服用。上記に比べ量が  
多く飲みづらい問題点があり、最近はあまり使用されない。
- ・ 抗ヒスタミン薬との併用をすることもある。ジフェンヒドラミン軟膏を  
塗布することが多い。

などが具体的な使用例である。

### <幼小児に対する治療>

小児の薬物性肝障害に対しては、成人の肝障害の治療に準じ、特別な治療法はない。急性肝不全を呈する患児の治療は他の原因による場合と同じで、まず人工肝補助を施行できる場合は行い、できない場合はそれらが可能な施設へ搬送する。さらに肝再生の望めない場合で自発的なドナーがいる場合、肝移植ができない施設の場合は肝移植が行える施設へ転送する。

## 6) 典型的症例概要

### ○ 肝細胞障害型

症例1： 60歳代、女性

主訴：全身倦怠感、発熱

飲酒歴：機会飲酒

喫煙歴：なし

現病歴：大動脈閉鎖不全症、高血圧症、慢性胃炎と診断され、塩酸ベタキソロール、シメチジン、テプレノンの内服していた。約2年後の血液検査では、AST 26 IU/L、ALT 15 IU/L、ALP 198 IU/L（正常値 100~358 IU/L）、 $\gamma$ -GTP 25 IU/L（正常値 7~29 IU/L）と肝機能検査値に異常は認めなかった。血圧コントロール不良のため、その27日後にバルサルタンを追加された。バルサルタン開始15日後、全身倦怠感が出現、37°C台の発熱も認められたため、近医を受診。受診時施行の血液検査で高度の肝障害を認め、翌日紹介入院となった（第1病日）。

入院時現症・検査所見：全身倦怠感、発熱以外の愁訴はなく、肝脾腫、黄疸などの身体所見も認めなかった。

検査所見では、WBC 2,800 / $\mu$ L (neut 82%、eos 0%、lymph 15%、mono 2%)、RBC 435  $\times 10^4$  / $\mu$ L、Hb 13.2 g/dL、PLT 138  $\times 10^3$  / $\mu$ L、プロトロンビン時間71% (PT INR 1.27)、TP 4.3 g/dL、T. Bil 0.59 mg/dL、AST 1180 IU/L、ALT 1280 IU/L、ALP 234 IU/L、 $\gamma$ -GTP 38 IU/Lと肝細胞障害型の肝障害を認めた。HBs抗原 (-)、HCV RNA定性 (-)、IgM-HA抗体 (-)、抗核抗体 (+)、抗ミトコンドリア抗体 (-)、IgG 1463 mg/dL、IgM 144 mg/dL、CMV IgG (+)、CMV IgM (-)、EBV VCA IgG (+)、EBV VCA IgM (-)であった。入院時の腹部CTでは肝形態は正常、脾腫も認めなかった（図17）。

臨床経過：薬物投与歴より、バルサルタンによる薬物性肝障害が疑われたため、同剤を中止し、経過観察とした。発熱は入院当日に37°C台のものを認めたのみで、それ以降は認めず、全身倦怠感も軽減した。肝機能検査値は、第6病日には、AST 156 IU/L、ALT 490 IU/L、ALP 296 IU/L、 $\gamma$ -GTP 69 IU/L、第15病日には、AST 29 IU/L、ALT 62 IU/L、ALP 223 IU/L、 $\gamma$ -GTP 48 IU/Lと速やかに改善した。バルサルタンに対するリンパ球刺激試験 (DLST) の結果は陰性であった。第14病日に肝生検を施行。門脈周辺域の炎症細胞浸潤、小葉のspotty necrosisを認め、急性肝炎の像と類似していた（図18）。

経過、検査結果より、バルサルタンによる薬物性肝障害を考え、薬物性肝障害診断基準に従いスコアリング、国際コンセンサス会議の診断基準では7点で”probable”、2004