

121 日後 FFP(5 単位/日) 投与開始(176 日後まで)
 123~125 日後 直接血液灌流法によるビリルビン吸着施行。
 162~174 日後 肝性脳症スコア：II~V 度
 176 日後 肝不全により死亡。剖検にて、肝の広範囲壊死を確認。

肝炎ウイルスマーカー：陰性

DLST (156 日後)：ベンズブロマロン陰性、アロプリノール陰性

検査項目	47日前	44日後	98日後	115日後	116日後	121日後	123日後	124日後	128日後	143日後	152日後	163日後	167日後	174日後
AST (U)	17	60	1286	465	427	266	145	190	367	157	136	166	78	—
ALT (U)	14	71	1369	372	327	170	100	98	115	51	39	60	41	—
γ-GTP (U)	—	—	—	92	85	57	44	—	45	47	46	54	—	—
T-Bil (mg/dL)	0.7	0.8	7.7	31.3	29.2	33.6	33.1	26.1	24.0	22.7	25.3	30.2	27.3	78.9
D-Bil (mg/dL)	—	—	—	18.3	16.4	18.7	22.1	14.9	12.2	11.5	13.6	15.7	14.0	38.2
アンモニア (μg/dL)	—	—	—	40	74	33	—	—	33	—	48	58	79	—
PT (%)	—	—	—	36.9	39.3	26.3	33.5	35.2	30.6	28.0	26.9	41.4	35.2	—

(参考資料) 平成 12 年 2 月 緊急安全性情報 99-2 号

○ 胆汁うっ滞型

症 例： 50 歳代、女性

既往歴：慢性関節リウマチ 20 歳より治療中

抗リウマチ薬 (詳細不明) で間質性肺炎の既往あり 8 年前

帯状疱疹 4 年前

高脂血症 同年

喫煙歴：なし

飲酒歴：機会飲酒 (ビールを少量 年に数回程度)

現病歴：労作時前胸部痛のため近医で心カテを実施したところ、狭窄部を認めたため加療目的で紹介された。入院 4 日後に PCI：経皮的冠動脈血行再建術 (#7 に薬剤漏出性ステント留置) を施行した。たこつぼ心筋症と対角枝領域に梗塞を認めた。

入院後経過：入院当初 (PCI 施行 4 日前) は正常範囲内であった肝機能 (トランスアミナーゼ、胆道系酵素など) が、PCI 施行 13 日後より徐々に上昇しだした (AST 62、ALT 73、ALP 223、γ-GTP 305)。グリチルリチン製剤 (SNMC) 60mL 連日投与を PCI 施行 19 日後 (AST 258、ALT 416) より開始した。PCI 施行 25 日後には、(T-Bil 4.36、AST 619、ALT 1128、ALP 2452、γ-GTP 2045) となった。肝機能の悪化とともに薬疹が出現、PCI 施行 33 日後 (T-Bil 13.01、AST 334、ALT 683、ALP 2369、γ-GTP 1716)、トランスアミナーゼの改善傾向を認めるも、黄疸の悪化を認めた。使用していた薬剤に対し DLST を施行したところアスピリン (100)、ニコランジル (5) が陽性と判定された。PCI 施行 50 日後には (T-Bil 26.68、D:20.08、AST 104、ALT 196、ALP 2276、γ-GTP 1405)、黄疸がさらに悪化。PCI 施行 51 日後よりステーブンス・ジョンソン様の皮疹・口唇びらんが

出現し、PCI 施行 52 日後よりステロイドパルス治療を開始。循環器系の薬物をできるだけ中止したかったが、ステント留置から 3 ヶ月間は抗凝固療法を緩めることは出来ず、PCI 施行 56 日後(T-Bil 22.34、D:17.87、AST 218、ALT 373、ALP 2903、 γ -GTP 3067)にも黄疸の改善認めず、胆道系酵素の悪化を認めたため、PCI 施行 57 日後より血漿交換を開始し、合計 12 回施行した。徐々に肝機能は改善し、PCI 施行 86 日後(T-Bil 5.02、D:4.22、AST 163、ALT 236、ALP 1712、 γ -GTP 1113)と黄疸の軽減を認め、PCI 施行 102 日後には、血漿交換の施行日をあけても(T-Bil 1.06、D:0.63、AST 59、ALT 98、ALP 904、 γ -GTP 850)となり血漿交換を終了した。PCI 施行 105 日後に経皮的肝生検を施行した結果は薬物性肝障害に伴う胆汁うっ滞像として矛盾はなかった。しかし、その時点では(T-Bil 1.12、AST 82、ALT 125、ALP 1369、 γ -GTP 1467)と上昇していたため循環器系の薬物を最小限とし、PCI 施行 106 日後よりウルソデスオキシコール酸(UDCA) 600mg、1 日 3 回を開始した。肝機能障害は再燃することなく PCI 施行 122 日後(T-Bil 0.69、AST 36、ALT 67、ALP 626、 γ -GTP 973)、黄疸の消失と胆道系酵素の改善傾向を認め退院となった。

発症時期、DLST により、アスピリン、ニコランジルによる薬物性肝障害と診断した症例である。DDW-J' 04 薬物性肝障害シンポジウム案によるスコアリングでは 10 点 (highly probable) と判定された。肝細胞障害も伴うが、高度黄疸が進行し胆汁うっ滞がメインの経過をとり、ステロイドパルス治療、血漿交換、UDCA が奏功した薬物性肝障害の一例である。(症例提供：自治医科大学大宮医療センター：落合香織)

○ 混合型

症 例：60 歳代、男性 混合型急性肝障害

起因薬：オキサトミド、ベタメタゾン・マレイン酸クロルフェニラミン配合薬

主 訴：倦怠感、尿濃染

現病歴：起因薬投与前の肝機能異常なし。疥癬に対して①ベタメタゾン・マレイン酸クロルフェニラミン配合薬の内服投与が開始、その後②オキサトミドが開始された。①の開始後 82 日目および②の開始後 28 日目に混合型肝障害を認めた。

発症時検査データ：

ALT 378 U/L、ALP 765 U/L、T-Bil 5.18 mg/dL、D: 3.48 mg/dL、WBC 4700/ μ L、好酸球 15.3%、PT 78%、

抗ミトコンドリア抗体陰性、血清 IgM 44 mg/dL、IgM-HA 抗体陰性、IgM-HBc 抗体陰性、

HCV-RNA 定性陰性、HSV-IgM 陰性、CMV-IgM 陰性、EBV VCA IgM 陰性

【腹部超音波検査】胆道系疾患なし。

【国際コンセンサス会議（1993）薬物性肝障害診断基準スコア】6点、probable.

【薬物によるリンパ球幼若化試験結果】上記2剤とも陰性。

【日本消化器病学会週間（2004）薬物性肝障害診断基準案スコア】8点、可能性高い。

【組織所見】Drug induced liver injury：中心静脈周囲の肝細胞の変性と10%の脂肪化。

類洞内に軽度の好酸球浸潤あり。胆管病変なし。（発症14病日）

【治療と経過】発症後2日目に起因薬中止。起因薬物中止のみで肝障害改善傾向あり、その後にウルソデオキシコール酸600mg/日内服、グリチルリチン静注用製剤投与を開始し肝障害改善した。

○ 急性肝不全

症 例：60歳代、男性

主 訴：意識障害、発熱

既往歴・生活歴：常習飲酒家ではない。常用薬はなく健康食品類摂取もない。

現病歴：過去に肝障害を指摘されたことはない。S状結腸癌に対してS状結腸切除術を施行されたあと、術後補助化学療法としてテガフル・5-FU合剤（以下被疑薬、450mg/日）の経口投与が開始された。投与18日目に39.5℃の発熱・咽頭痛が出現し他院を受診し、咽頭炎の診断で感冒薬を投与された。改善しないため被疑薬投与20日目に血液検査を受けたが肝障害を認めなかった。その後も発熱が持続し、投与24日目より食思不振が増悪して経口摂取不能となったが被疑薬のみ必須の薬と考えて25日目まで内服を続けていた。最終内服から15時間後に呼名応答困難となり救急搬送された。

入院時現症：血圧101/61 mmHg、体温37.4℃、脈拍103/分・整、意識はJCS I-3で肝性脳症3度、眼球結膜及び皮膚に黄染を認めた。咽頭は軽度発赤。胸部に異常なし。腹部は平坦・軟で圧痛は認めず、腸雑音はやや亢進。肝脾腎を触知せず、肝濁音界も縮小なし。下肢に軽度の浮腫を認めた。神経学的所見では見当識障害があり（日付と場所を言えず）、羽ばたき振戦の誘発を認めた。巣症状・髄膜刺激症状は認めなかった。

入院時検査所見：WBCは13000/ μ Lと上昇、好酸球数は1200/ μ Lであった。PT 21.2秒（22%）と延長。生化学検査ではAlbは3.4 g/dLと僅かに低下しており、AST 1215 IU/L、ALT 2440 IU/L、ALP 744 IU/L、 γ -GTP 244 IU/L、LDH 1025 IU/Lと高値であり、全体として肝実質細胞傷害優位であった。T-Bil 2.5 mg/dLであった。また、BUN 70 mg/dL、

Cre 2.8 mg/dL と軽度の腎前性腎不全の像を示していた。肝炎ウイルスマーカーは全て陰性で、有意な自己抗体も認めなかった。画像では肝実質は不均一で超音波では実質エコーパターンは粗造であったが肝容積は保たれており、腹水は認められなかった。

臨床経過：以上より急性型の劇症肝不全と診断し直ちに集中治療室入院とした。病歴と既報例の傾向より、家族から得た上記の問診のみで被疑薬を推定した。比較的蛋白結合率の低い薬物であることから血液浄化療法として通常の血液透析を選択、来院後2時間で開始、3時間施行した。来院時の血中テガフル濃度は17034 ng/ml と通常投与時のピーク濃度の1.5倍程度の高値であり、透析後に半減した。これとともに脳症は急速に改善、肝障害も単峰性で軽快した。併用療法としてはUDCA、グリチルリチン製剤、ごく短期間の副腎皮質ステロイド投与を行なった。第3病日に施行した肝生検所見は線維化所見のない広範肝壊死、回復期の第14病日に再度施行した肝生検では大部分の肝細胞が再生し、小葉構造も保たれていた。DLST は被疑薬に対して一過性に強陽性を呈した。DDW-J 04 薬物性肝障害シンポジウム案によるスコアリングでは11点 (highly probable) と判定された。

初期の診断と治療の導入が重要であった薬物性肝障害の重症型と診断された症例である。
(症例提供：土浦協同病院消化器内科 永山和宜・田沢潤一)

○ その他の薬物起因の肝疾患

クエン酸タモキシフェンによる非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 例

日本消化器病学会誌 2002; 99: 1119 より、千葉大学 横須賀 収教授の許可を頂き掲載

症 例：50歳代、女性

現病歴：左乳癌に対し手術施行。この時、AST 13 IU/L、ALT 12 IU/L であった。飲酒歴は手術時まで機会飲酒。乳癌術後、クエン酸タモキシフェン 20 mg/日を3年間内服していた。AST 114 IU/L、ALT 103 IU/L であったため、同剤による肝障害を疑い、同意を得た上で中止するも、全身倦怠感および肝機能異常が6ヶ月異常持続したため、入院となる。身長 150 cm、体重 54 kg。血液検査所見を表1に示す。腹部超音波検査とCT (図19) で脂肪肝を認めた。本例は大量飲酒の既往を認めず、肝生検所見 (図20) からNASHと診断した。UDCA 600 mg/日内服を開始し、全身倦怠感、肝機能の著明な改善がみられた (入院約6ヶ月後 AST 29 IU/L、ALT 40 IU/L)。