

＜胆汁うっ滞型＞

胆汁うっ滞型の薬物性肝障害は、炎症細胞浸潤の有無、胆管障害の有無により分類される。

炎症細胞浸潤を伴わない単純型のものは、胆汁の輸送、分泌の障害によるもので、細胞質内、毛細胆管、まれに細胆管に胆栓を認める。これらの変化は小葉中心域（zone 3）にみられることが多く、軽度の好中球浸潤を伴うことがあるが、肝細胞の障害、門脈域の細胞浸潤は通常みられない。閉塞性黄疸でみられるような小葉間胆管の増生、拡張、胆管周囲の浮腫、線維化、胆管炎などの所見は認めない。このような病態を呈する原因薬物としては、蛋白同化ステロイド、経口避妊薬、シクロスポリン、ワルファリンカリウムなどがあげられる。

胆汁うっ滞に小葉内の炎症細胞浸潤を伴うものもあるが、この場合の浸潤細胞は通常、軽度で、単核球が主体である。この炎症性変化は小葉中心域（zone 3）にみられることが多く、重篤な例ではびまん性に認められる。単純型のものと異なり、門脈域にも、リンパ球を主体とした、時に好酸球や好中球を含んだ細胞浸潤を認める。単純型の場合と同様、閉塞性黄疸でみられるような変化は認めない。原因薬物として、インドメタシン、塩酸クロルプロマジン、タモキシフェンをはじめとして、多くのものが報告されている。

胆管障害を伴うものでは、小葉間胆管細胞の軽度の羽毛状変性（feathery degeneration）、核濃縮を伴う細胞壊死などを認め、胆管周囲の炎症細胞浸潤を伴う。浸潤細胞は好中球が主体のことも（アロプリノール、塩酸ヒドララジンなど）、リンパ球が主体のことも（シメチジン、トルブタミドなど）ある。胆管障害を来たす炎症の持続は、種々の程度の胆管消失をもたらす（胆管消失症候群：vanishing bile duct syndrome）。塩酸クロルプロマジン、塩酸イミプラミンなどの薬物では急性胆汁うっ滞に引き続き、長期の胆汁うっ滞が持続することがある。これは急性期における高度の小葉間胆管消失に伴うもので、原発性胆汁性肝硬変（PBC）の3期病変類似の小葉改築をきたすとの報告もある。急性期の肝生検で、小葉間胆管障害が80～90%に見られた場合には、PBC類似の組織進展を認めることがある。

＜混合型＞

肝細胞障害と胆汁うっ滞の両者の特徴を呈するものもあり、高度で広範な肝壊死により胆汁うっ滞が引き起こされたもの、胆汁うっ滞型で、炎症の程度が高度なものなどが含まれると考えられる。

病理検査所見は、それのみでは起因薬物を決定できないことに加え、肝生検という侵襲的な検査を伴うという欠点はあるが、診断とそれに基づく治療法の決定、予後予測、あるいは治療後の効果判定など有用な情報を与えてくれる。診断に難渋する症例、治療の選択に迷う症例、検査可能な症例では施行を考慮することが望ましい。

注2) 特殊型として、以下のようなものが報告されている。

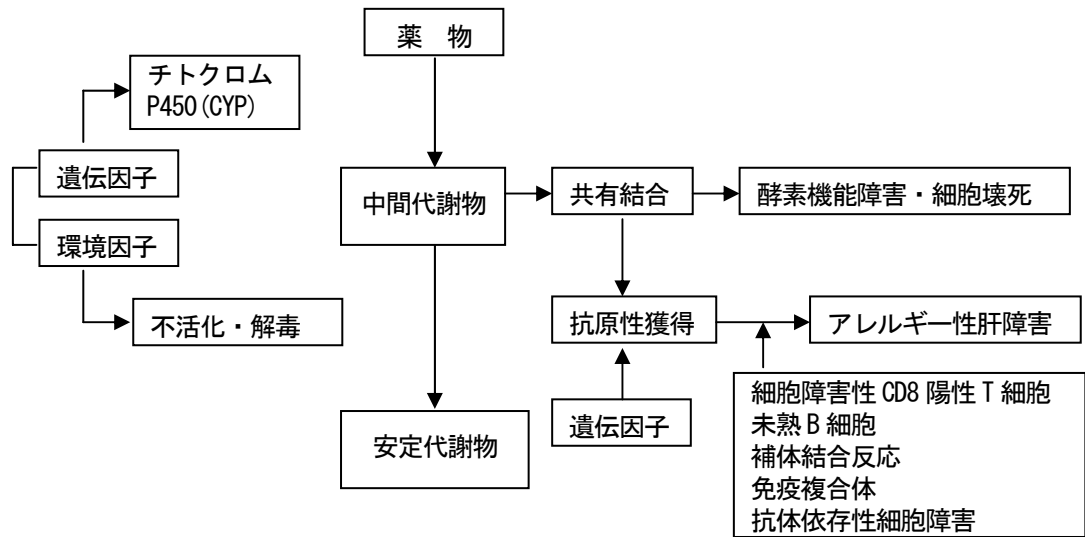
1. 血管病変 シクロホスファミド、ブスルファン、アザチオプリン、エトポシドなどの抗腫瘍薬で、中心静脈から肝静脈壁に線維性肥厚、内腔狭窄を伴う veno-occlusive disease (VOD) や、類洞の拡張と血液貯留を示す peliosis hepatis、門脈血栓などが知られている。
2. 腫瘍形成 蛋白同化ホルモン、経口避妊薬などによる限局性結節性過形成 (focal nodular hyperplasia : FNH) や肝細胞腺腫などが知られている。

⑥ 発生機序

薬物性肝障害は現在「中毒性」と「特異体質性」に分類されている。前者は薬物自体またはその代謝産物が肝毒性を持ち、用量依存的に肝障害が全てのヒトに発生・悪化するものを指し、動物実験にて再現可能である。抗がん剤の一部、アセトアミノフェンなどのほか、臨床には用いられないパラコート（除草薬）、四塩化炭素、キノコ毒などが起因物質として知られている。

一方、後者は予測不可能で、動物実験での再現ができず、大部分の症例が含まれる。これは現在さらに「アレルギー性特異体質」によるものと「代謝性特異体質」によるものとに分類される。「アレルギー性特異体質」による肝障害では、薬物またはその反応性中間代謝物がハプテンとなり、肝細胞の種々の構成成分と結合して抗原性を獲得してアレルギー反応が起きる。非常に多くの薬物がこの範疇に入り、多くは薬物服用後1～8週間で発症する。肝細胞内の物質が抗原性を獲得してどのように肝細胞障害が生じるのかの道筋についてはなお十分には解明されていないが、**図14**に肝障害発症の模式図を示す。

図 14. 薬物性肝障害の発症機序



一方、「代謝性特異体質」による肝障害は代謝酵素活性の特殊な個人差に起因して、1 週（特に 8 週以降）～1 年ないしそれ以上のかなり長期の薬物服用後に肝障害を発現する。発熱、好酸球増多などのアレルギー症状を欠いており、偶然の再投与でも肝障害再発現までに日時を要することがある。長期の投与の間に代謝異常を惹起し肝障害作用を持つ中間代謝産物の蓄積を来す場合、また薬物による軽度肝障害への適切な修復・再生反応が起こらなくなった場合などが疑われている。代表的な起因薬物としては、イソニアジドや販売中止となった糖尿病治療薬のトログリタゾンなどが含まれる（表 1）。ただし、同一薬物でも、アレルギー性特異体質によると考えられる症状・検査異常を認める場合と代謝性特異体質によると考えられる場合があり、また両方の機序での発症もあり得るので、注意を要する。

表 1 代謝性特異体質により肝障害を起こすと考えられる薬物

アカルボース、アミオダロン、イソニアジド、イトラコナゾール、経口避妊薬、ザフィルルカスト、ジクロフェナクナトリウム、ジスルフィラム、タモキシフェン、蛋白同化ステロイド、ダントロレンナトリウム、テガフル・ウラシル、塩酸テルビナフィン、トログリタゾン*、バルプロ酸ナトリウム、塩酸ヒドララジン、フルコナゾール、フルタミド、ペモリン、塩酸ラベタロール

* : 販売中止

上記薬物による肝障害はアレルギー性機序で起こる場合もあることに留意する。

⑦ 薬物ごとの特徴

薬物が極めて多岐に渡り、全てを記載することが不可能なため、薬効分類上報告の多かったものから代表的薬物をいくつか挙げて解説する。

1999年の全国調査で、表2に5例以上報告のあった薬物についての例数、病型、DLST陽性率を、表3に劇症肝炎の起因薬物を、それぞれ掲載する。

<解熱消炎鎮痛薬>

肝障害の報告は全薬物中約12.6%（解熱・鎮痛剤11.9%、痛風・高尿酸血症治療薬0.7%）、と抗生物質に次いで多い。多い順に、ジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アセチルサリチル酸、メフェナム酸、イブプロフェン、インドメタシン、プラノプロフェンと続く。総合感冒薬による肝障害も少なくなく、臨床型としては、肝炎型が50.0%、混合型が32.2%、胆汁うっ滞型が14.9%、劇症肝炎が2.9%で、DLSTは63.7%と高率に陽性である。

○ アスピリン（アセチルサリチル酸）

用量依存性、血中濃度依存性の軽度のトランスアミナーゼ上昇を来すことから、中毒性の肝障害と考えられている。黄疸を来すことはほとんどなく、肝組織像では、小葉中心部を主とする巣状壊死と門脈域の軽度の炎症細胞浸潤を認める。ウイルス感染児への投与にて意識障害と肝の小滴性脂肪肝を特徴とするライ症候群を生じる危険があるので使用を控えるべきである。

○ アセトアミノフェン

アニリン系の非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）で、中毒性肝障害を惹起する。適正な使用量では安全で有効な解熱鎮痛薬であるが、最少量2.4gの服用での死亡例の報告がある。一般用医薬品にも使用されているが、医師の処方にて使用される場合も多い。アセトアミノフェンの約50%は酵素UGT1A6によりグルクロン酸抱合され、約30%は硫酸抱合され、Gilbert症候群で肝障害のリスクが高いとの報告もある。日本人の同症候群患者では遺伝子UGT1A1の多型のある症例が存在し、遺伝子UGT1A6多型とリンクしているサブグループが存在するため、アセトアミノフェンのグルクロン

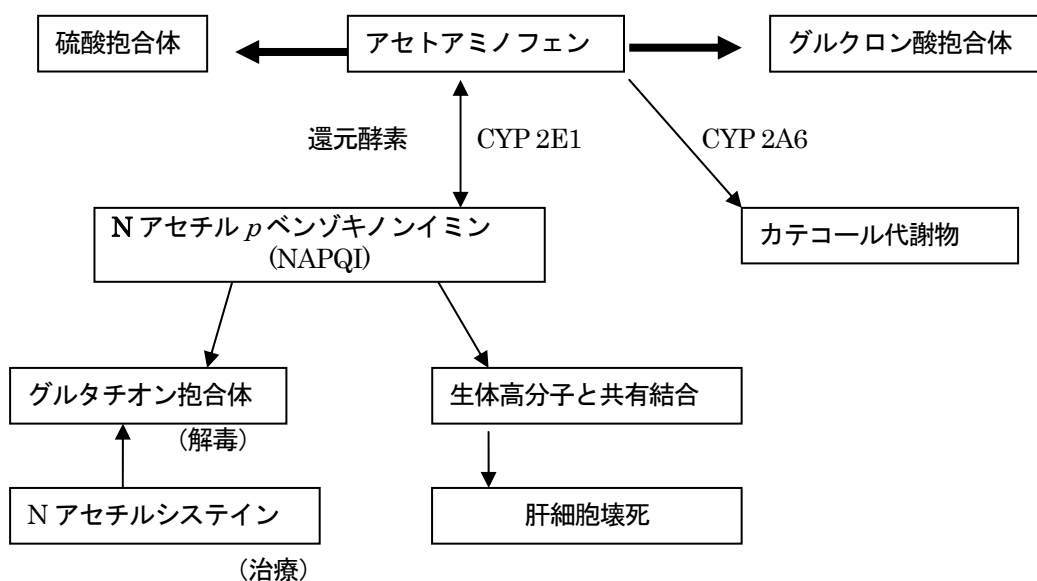
酸抱合能が低下している場合もあり得る。硫酸抱合の異常と肝障害発症に関する報告は見当たらない。

投与されたアセトアミノフェンの 5~10%はチトクローム P450 (CYP) 2E1 により、N-アセチルベンゾキノイミン (NAPQI) へと代謝され、さらにグルタチオン抱合されて尿中へと排泄される。NAPQI は反応性が高く肝細胞の各種酵素・蛋白と共有結合、一部は非共有結合をして、酵素等の活性低下をもたらし、脂質過酸化促進にも作用する。残り 4~8 %は、CYP 2A6 によって無害なカテコール代謝物 (3-ヒドロキシアセトアミノフェン) へと代謝される。

NAPQI が何らかの原因により肝細胞内で多量に生成され蓄積すると肝障害が惹起されるが、一般に高齢者では硫酸抱合能やグルタチオン合成能が低下しており、肝障害が発症しやすいと考えられる。

CYP 2E1 は肝小葉の中心静脈周囲 (zone 3) の肝細胞に高濃度に含まれ、一方 zone 3 では酸素分圧が低くグルタチオン濃度も低いことが判明しており、アセトアミノフェン肝障害では肝細胞壊死が zone 3 を中心に発現する。トランスアミナーゼの上昇は急性ウイルス肝炎に比して高く、用量依存性に肝障害が悪化するため、高用量の服用では劇症肝炎を発症する。図 15 に肝障害発症の模式図を示す。

図 15. アセトアミノフェン肝障害



慢性の飲酒者では CYP 2E1 が誘導されており、またグルタチオン濃度の

低下もあり、肝障害の発症が起こりやすく重症化する危険性がある。CYP 2E1にて自身が代謝され一方で CYP 2E1 を誘導するフェノバルビタールやイソニアジドなどの薬物は、同時投与しておればアセトアミノフェン代謝を阻害している可能性があり、中止した場合にはアセトアミノフェンから NAPQI への代謝を促進し、肝障害を発症しやすい。1999 年の全国調査では DLST は検査した 15 例中 9 例で陽性で、アレルギー性機序による発症例が存在している可能性も否定出来ない。

○ジクロフェナクナトリウム

酢酸系の NSAIDs で、広く用いられているが、代謝性特異体質による肝障害を惹起すると考えられている。服用者の 0.16 % に発症との報告があり、米国における 180 例の解析では、発症者の 79 % は女性で、71 % が 60 歳以上の高齢者であった。薬物服用開始後、黄疸、食思不振、吐気/嘔吐、肝腫大を認め、AST、ALT の著明上昇を来すものが多くみられる。発疹、発熱、好酸球増多などのアレルギー症状は認めなかったが、黄疸患者 90 人中 7 人が死亡している。臨床型としては、肝細胞障害型と混合型を合わせて 92 % (軽度のものを含む)、胆汁うっ滞型が 8 % で、1 ヶ月以内の発症例が 24 %、3 ヶ月以内で 63%、6 ヶ月以内とすると 85 % であるが、6~12 ヶ月での発症例が 12 %、1 年以上での発症例が 3 % 存在する。カナダからの報告でも、潜伏期は 6~417 日 (中央値 76 日)、ジクロフェナクナトリウム投与量の対数とトランスアミナーゼの対数との間に有意の相関を認めている。一方、1999 年の全国調査にて DLST 陽性は 31 例中 21 例と高率でアレルギー性の肝障害発症症例存在の可能性もある (表 2)。稀に自己免疫性肝炎様の発症をする例も報告されている。

○スリダク

本剤は酢酸系の NSAIDs である。発熱、発疹、好酸球増多などのアレルギー症状を伴って発症し、女性に多く、胆汁うっ滞型が多い。

○ロキソプロフェンナトリウム

プロピオン酸系の NSAIDs で、肝障害の発生率は 0.29 % (三共(株)資料 2001.12) である。1999 年の全国調査で肝細胞障害型と混合型が大部分で、胆汁うっ滞型は無く、劇症肝炎死亡例が報告されている。投与直後~2 ヶ月の発症が多く、アレルギー性機序によると考えられる。

＜精神・神経用薬＞

肝障害の報告は全薬物中 7.8 % である。多い順にフェニトイン、カルバマゼピン、バルプロ酸ナトリウム、塩酸クロルプロマジン、ハロペリドールと続く。臨床型では、肝細胞障害型が 50.8 %、混合型が 35.2 %、胆汁うっ滞型が 12.5 %、劇症肝炎が 1.6 % で、DLST 陽性例は施行 86 例中 36.1 % と低い。

○ カルバマゼピン

イミノステルベン系薬物で、抗けいれん作用と静穏作用を持ち、てんかん、三叉神経痛などに用いられる。酵素誘導作用により 64 % の症例で γ -GTP が上昇する。また、5~20% の症例で一過性に軽度のトランスアミナーゼ上昇を認めるが、肝障害の発現との関係は不明である。全身性の薬物過敏症候群 (hypersensitivity syndrome) の一つとして肝障害が発症することが多い。発症までの期間は 1~16 週 (平均 4 週) で、投与量や血中薬物濃度と肝障害との関連は見られない。肝組織では種々の変化が存在するが、3/4 近くの症例で肉芽腫性肝炎が見られることが特徴であるが、ときには胆管炎、胆管消失症候群 (vanishing bile duct syndrome) を認め、この場合は胆汁うっ滞が遷延する。発症には性差はないが、劇症肝炎死亡例が若年の女性に多いとの報告がある。

○ ダントロレンナトリウム

長時間作動型の骨格筋弛緩剤で、米国 (1977) の報告では 1044 例中 19 例 (1.8%) に肝障害が発症した。主として肝細胞障害型で、急性肝炎、慢性活動性肝炎の像を呈する。多くは服薬開始後 1~6 ヶ月で発症する。肝不全による死亡も報告されているが、服薬開始後 2 ヶ月以降の発症者、女性、高齢者に多い傾向がある。アレルギー症状を欠く者が多いことから、代謝性特異体質が機序として考えられる。

○ バルプロ酸ナトリウム

分岐脂肪酸の抗てんかん薬で、広く用いられている。10~40 % の患者で服用後数ヶ月の間に一過性の軽度のトランスアミナーゼ上昇を認めるが、ごく一部は顕性の肝障害を起こし、肝不全に陥る場合もある。顕性肝障害患者は若年者に多く (2.6 ヶ月~34 歳)、10 歳以下が約 7 割を占め、特に劇症肝炎による死亡は 2 歳以下、多剤併用例に多い。男性に多く、発症は服用後 1

～2 ヶ月に起こり 6 ヶ月以降では非常に少ないが 6 年間服用後発症の報告もある。肝組織像は zone 1 を中心に microvesicular fatty liver を示し、zone 3 中心の肝細胞壊死を伴う。電顕像では種々のミトコンドリアの変化が認められる。バルプロ酸ナトリウムの代謝物の 2-プロピル-ペンタン酸がミトコンドリア機能を抑制し、特に脂肪酸の β 酸化阻害が起こるものと考えられている。バルプロ酸ナトリウムによるミトコンドリアの尿素サイクル阻害により血中アンモニアの上昇も伴う。

○ハロタン

全身麻酔薬で、肝細胞障害型（急性肝炎様）の肝障害を起こすが、回数を重ねると発症しやすく、また重篤化する。発症までは最初の麻酔後 7 日以上の間隔があり、麻酔を重ねると早くなる傾向がある。不定の胃腸症状、発熱があり、その後トランスアミナーゼの上昇、黄疸を来す。時に好酸球増多を伴う。肝組織像では、中心静脈周囲の肝細胞壊死が見られるが、障害の程度の強いものでは帯状壊死、広範壊死まで起こりうる。ハロタンの代謝物によるアレルギー反応と考えられる。

○フェニトイン（ジフェニルヒダントイン）

広く使用されている抗てんかん薬で、酵素誘導作用があり、ほぼ全例で γ -GTP が上昇し、軽度の一過性のトランスアミナーゼ上昇がある。明らかな肝障害は大人に多く、服用開始後 1～6 週で、発熱、発疹、リンパ節腫大、好酸球増多、白血球増多などのアレルギー症状を伴って発症する。従ってアレルギー性機序が考えられる。黄疸、肝腫大、脾腫大の他、出血傾向を認めることがある。肝組織は、肝細胞の変性／壊死が中心であるが、肉芽腫、胆汁うっ滞を認めることもある。肝障害は高率に重症化／劇症化するので注意を要する。黄疸発症例の 50 %は死亡するとの報告がある。

○ペモリン

我が国では、軽症うつ病、ナルコレプシーにおける睡眠発作などに対して用いられている。米国において小児の注意欠陥多動障害患者治療に使用され、1975 年～1996 年に 13 例の肝不全発症が報告された。基礎肝疾患（原発性胆汁性肝硬変）を持つもの（発症まで 3 週間）、同薬の服用歴のあるもの（5 週間）を除き、発症までの期間は 3 ヶ月～4.5 年が多い。一部症例で抗核抗体陽性など免疫の発症への関与を示唆するデータもあるが、アレルギー症状

が少なく、多くは代謝性特異体質に起因すると考えられる。

<循環器用薬（抗凝固剤を含む）>

1999年の全国調査にて肝障害の報告は全薬物中10%（循環器用薬6.5%、血液凝固関連製剤3.6%）で、多い順に塩酸ア普林ジン、アジマリン、トラピジル、ニフェジピン、塩酸ニカルジピン、メチルドパと続く。臨床型では、肝細胞障害型が38.0%、混合型が36.8%、胆汁うっ滞型が24.7%、劇症肝炎が0.6%で、DLST陽性例は38.5%であった。

○ 塩酸ア普林ジン

クラスIに属する抗不整脈薬で、薬物服用後12日～6週間（平均3週間）で発症する。発熱などのアレルギー症状を伴う症例と伴わない症例が報告されており、発症機序についてはなお不明である。肝障害は軽度～中等度で、薬物中止にて改善する。

○ アミオダロン

心室性頻拍、心室細動などに用いられるクラスIIIの抗不整脈薬で、服用患者の15～50%にトランスアミナーゼ上昇を認めるが、臨床的に問題となる肝障害発生は少ない。アミオダロンは肝細胞内でリソゾーム、ミトコンドリアに入ってプロトン化し、1ヶ月以内（最短2日）～1年以上の経過でトランスアミナーゼ上昇を中心とする肝障害を来すが、micronodular cirrhosis（小結節性肝硬変）を来す症例もある。リソゾーム内へのリン脂質蓄積症（臨床的には問題とならない）、ミトコンドリアに対する障害により脂肪肝炎を惹起する。使用中止後も薬物が長期間残留するため、回復に2週間～4ヶ月を要する。ヨードを含有するアミオダロンの蓄積によりCT値の上昇を認めたとの報告がある。

○ カルシウム拮抗薬

ニフェジピンは肝細胞障害型の肝障害を起こすが、肉芽腫性肝炎や脂肪肝炎を来すことがある。塩酸ジルチアゼムや塩酸ベラパミルも肝細胞障害型肝障害を来すが脂肪肝炎が特徴的である。

○ 塩酸チクロピジン

血小板凝集抑制剤として、血栓、塞栓治療などに用いられる。服用後2～12週で胆汁うっ滞を主とする肝障害を発症することがあり、高齢者に多い。

肝組織像は純肝内胆汁うっ滞像～胆汁うっ滞型肝炎を示し、回復に数ヶ月～年余を要する場合がある。

○ 塩酸ヒドララジン

高血圧剤として広く用いられて来た。肝炎、肝内胆汁うっ滞、中心静脈周囲の肝細胞壊死、肉芽腫などを来す。服用後 2～6 ヶ月での発症が多く、時には 1 年以上の服用後に発症する。全身倦怠感、食思不振、上腹部痛、黄疸、肝腫大などを認める。アレルギー症状を欠くものが多いので、代謝性特異体質により発症する可能性が強い。塩酸ヒドララジンは INH と同じ N-アセチルトランスフェラーゼにより肝で N-アセチル化されて無害なアセチルヒドラジンになる。アセチル化能の低下と肝障害発症に関連性を指摘する報告もある。

○ メチルドパ

中枢性交感神経抑制薬として降圧に用いられ、使用開始後 1～4 週（時には 6～7 ヶ月後）に肝細胞障害型の肝障害を発症する。アレルギー性機序による。また、1～11 年（平均 5 年）の使用後に慢性肝炎様の肝障害が起こることがある。

○ 塩酸ラベタロール

わが国でも降圧目的で古くから使用されている α 、 β 遮断薬で、10,190 例の使用症例中、27 例 (0.26 %) に肝障害を発症した（グラクソ・スミスクライン（株）資料 2002.10）。副作用発現までの期間は 1 ヶ月以内～6 ヶ月が大部分であるが、長期服用後の発症例も存在する。アレルギー症状を欠く症例が多いことから、代謝性特異体質によるものと考えられている。通常は軽度の肝障害／胆汁うっ滞に留まるが、死亡例も報告されている。

< 消化器用薬 >

肝障害の報告は全薬物中 7.4 % で、1999 年の全国調査で報告の多い順にチオプロニン、ファモチジン、ランソプラゾール、シメチジン、スルピリド、オメプラゾール、塩酸ラニチジンと続く。臨床型では、肝炎型が 48.8 %、混合型が 25.6 %、胆汁うっ滞型が 24.7 %、劇症肝炎が 0.8 % であったが、DLST は 69.7 % で陽性である。

○H₂受容体拮抗薬

シメチジンによる急性肝障害が少数ながら報告されている（欧米の報告では1人/5,000人~10,000人の発症。わが国の統計ではALT上昇が経口投与例の0.68%注投与例の2.64%[大日本住友製薬（株）資料、2006.10]）。一部の症例では投与開始後一過性に軽度（正常値の2倍以内）のトランスアミナーゼ上昇を見るが比較的短期間に正常化する。急性肝障害は2ヶ月以内の発症が多いが10ヶ月~1年後の発症もある。中高齢者の発症がやや多く、また1日800mg程度の高用量投与症例に多くみられ、胆汁うっ滞型肝障害が多い。アレルギー性と代謝性特異体質に起因する場合の両方があると考えられている。塩酸ラニチジンによる肝障害の頻度はさらに少数である（我が国においては経口投与例の発症率0.60%[三共（株）資料、2005.3]；英国における疫学調査では、肝障害発症相対リスクは、非使用者に対してシメチジン服用がオッズ比5.5、塩酸ラニチジン服用がオッズ比1.7との報告あり（Garcia Rodriguezら、1997））。投与開始後8~42日で肝障害の発症が報告されている。多くは50歳以上の中高齢者で、1日300mgの高用量服用者が大部分で、ファモチジンによる肝障害も少数ながらある。

○チオプロニン

肝臓用薬であるが1999年の全国調査でも45例と多数報告例がある。投与開始から初期症状（吐気、嘔吐、発疹、軽度の黄疸など）発現までの期間について、2週間以内が48%、4週間以内が85%、6週間以内が93%と報告され、比較的早期の発症が大部分で、アレルギー性機序が考えられている。肝障害は胆汁うっ滞型が多く、遷延する例では小葉間胆管の変性・壊死を伴い胆管消失症候群（vanishing bile duct syndrome）の像を示す。

○プロトンポンプ阻害剤

オメプラゾール服用による肝障害の相対リスクは高くオッズ比2.1と報告されている（H₂受容体拮抗薬の項を参照）。わが国では服用者の0.8%に肝・胆管系障害発症と報告されている（アストラゼネカ（株）資料、1999.3）。投与開始後3日~8週後の発症が多く、数年服用後の発症報告もあり、50歳以上の中高齢者に多くみられ、肝細胞障害型が多い。ランソプラゾールによる肝・胆道系障害の頻度は1.67%と報告されており（武田薬品工業（株）資料、2002.3）、発症は服用後4日目~9週間後である。発症が早期であ

ることからアレルギー性機序が考えられている。*Helicobacter pylori*除菌療法では両薬物とも1週間投与と短く、副作用が発現しても中止によりほとんどが軽快する。

<抗がん剤>

1999年の全国調査では、肝障害の報告は全薬物中2.9%で、テガフル・ウラシル配合剤の報告が多い。臨床型では、肝細胞障害型が50.0%、混合型が25.0%、胆汁うっ滞型が13.6%、劇症肝炎が多く11.4%で、DLST陽性例は施行したうちの42.9%であった。アレルギー性のものが大部分であるが、シクロホスファミドや6-メルカプトプリンのように肝毒性を持つ薬物もある。肝障害を基礎疾患として持つ患者が多いため、重症化する可能性がある。

○ シクロホスファミド

アルキル化薬で、トランスアミナーゼ上昇を来すこともあるが、特徴的には高用量使用時に類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome [SOS] : veno-occlusive disease [VOD]と同義) を発症する。代謝産物のアクロレインに肝毒性があると考えられ、ブスルファン、放射線照射などとの併用時に起こりやすい。SOSでは圧痛のある腫大した肝、腹水、体重増加、黄疸などの症状が見られる。

○ タモキシフェン

抗エストロゲン作用、エストロゲン作用を合わせ持つ非ステロイド性薬物で乳癌治療に使用される。報告されている肝障害には、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD、脂肪肝および非アルコール性脂肪肝炎 [NASH] であるが後者が多い)、peliosis hepatis、急性肝炎、胆汁うっ滞、肝癌 (長期使用後) がある。村田ら (2000) は、105例のタモキシフェン使用女性中40例 (38%) にCT検査で脂肪肝を認めており、40例中35例は使用開始後2年間の内に発症している。海外では19ヶ月以上使用後のNASHから肝硬変への移行、また6年、12年使用後の肝癌の発生も報告されている。タモキシフェン及び代謝物のN-デスメチルタモキシフェンが多くの服用患者肝のDNAと結合していることが報告され、発癌促進に関する議論がある。

○ テガフル・ウラシル配合剤

2005年2月までの集計では1.79%の症例に肝障害を発症する。1992年7月～1998年2月の集計による安全性情報では117例が報告されており、投与後2ヶ月以内に発症した症例が69例(59%)で、劇症化した症例のほとんどがこの期間に発症している。残りは2ヶ月以降～1年以上の服用で発症しており、投与量との関連は認めていない。症状は食思不振を伴う倦怠感、発熱、嘔気、黄疸など、検査所見はAST、ALT、ビリルビンの上昇などで、DLST施行39例中18例(46%)で陽性である。以上から、肝障害発症には、症例によってアレルギー性特異体質と代謝性特異体質のいずれかが関与しているものと推測出来る。

○ フルタミド

非ステロイド性アンドロゲン受容体拮抗薬で前立腺癌に用いられる。20～30%の症例では服薬後無症候性の軽度のトランスアミナーゼ上昇を認めるが、服用継続例の約4割は正常化する。投与量減量にて肝障害の軽減した症例もあるが一定の傾向は認められていない。ALT 100 IU/L以上の肝障害は山口ら(2001)の報告で331例中27例(8.2%)に見られた。100 IU/L以下のトランスアミナーゼ上昇例(89例、26.9%)も含めての統計では、肝障害発症までの期間は、8週までが39.7%、13～20週が23.3%、48週(1年)以降が14.7%と、3峰性の分布となった。肝細胞障害型と胆汁うっ滞型の両方の肝障害を来し、アレルギー症状を伴うものは多くない。肝不全死剖検例の肝組織像では広範肝細胞壊死を認めた。以上から、機序としては、代謝性特異体質による発症が考えられる。肝障害発症者の血中フルタミド及び代謝物の測定結果では、有意ではなかったが未変化体と代謝物の一つ(FLU-2)の濃度が高かった。フルタミドはCYP 1Aと3Aで代謝され、特にCYP 1A2はフルタミドを水酸化して活性代謝物を形成する。CYP 1A2以外のCYPにより代謝されて生じた酸化物は肝障害発症を助長するといわれており、CYP 1A2の遺伝子多型が臨床的に問題となる可能性がある。喫煙者で肝障害発症率が低いが、喫煙にてCYP 1A2が誘導されることが関係している可能性が指摘されている。

○ メトトレキサート

葉酸拮抗薬で免疫抑制作用もあり、抗がん剤としての使用の他、関節リ

ウマチ、乾癬などにも使用されている。用量依存性、服用期間依存性に肝障害が発症、悪化する。代謝産物に肝毒性があり、初期には脂肪化、核多型、炎症（脂肪肝炎類似）を認めるが、進行と共に線維化が進行し肝硬変に至り、発癌の報告もある。自覚症状はあまりなく、使用開始後軽度にトランスアミナーゼ上昇を来すが、線維化の進行を示す指標とはならず診断には超音波検査や肝生検を必要とする。高齢者、基礎に肝疾患のある患者、アルコール多飲者では悪化しやすい。トランスアミナーゼ上昇は葉酸の投与で改善する。

○ 6-メルカプトプリン

プリン拮抗薬で急性リンパ性白血病のほか、免疫抑制作用があるので炎症性腸疾患に用いられている。メチル化されて生じる代謝産物の6-メチルメルカプトプリンが肝毒性を有しており、血清濃度や赤血球中濃度と肝障害とが相関する。成人白血病患者において、塩酸ドキシサイクリンとの併用にて、肝障害の発症率が高くなるとの報告がある。小児科領域で6ヶ月～2年（平均1.4年）の使用で肝障害の発生が報告されている。

<化学療法薬（抗真菌剤を含む）>

肝障害の報告は全薬物中7.2%で、1999年の全国調査で、リファンピシン、イソニアジド(INH)、サラゾスルファピリジン、オフロキサシン、レボフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、グリセオフルビンの順に報告が多い。臨床型では、肝細胞障害型が52.3%、混合型が31.8%、胆汁うっ滞型が13.6%、劇症肝炎が2.3%で、DLST陽性例は34.8%と陽性率は低い。

○ イソニアジド(イソニコチン酸ヒドラジド；INH)

抗結核薬として最もよく使用されており、顕性肝障害の発生も約1%以下と報告されている。薬物性肝障害の報告のあるパラアミノサリチル酸カルシウムやリファンピシンとの併用も多く、しばしば起因薬の特定が困難である。

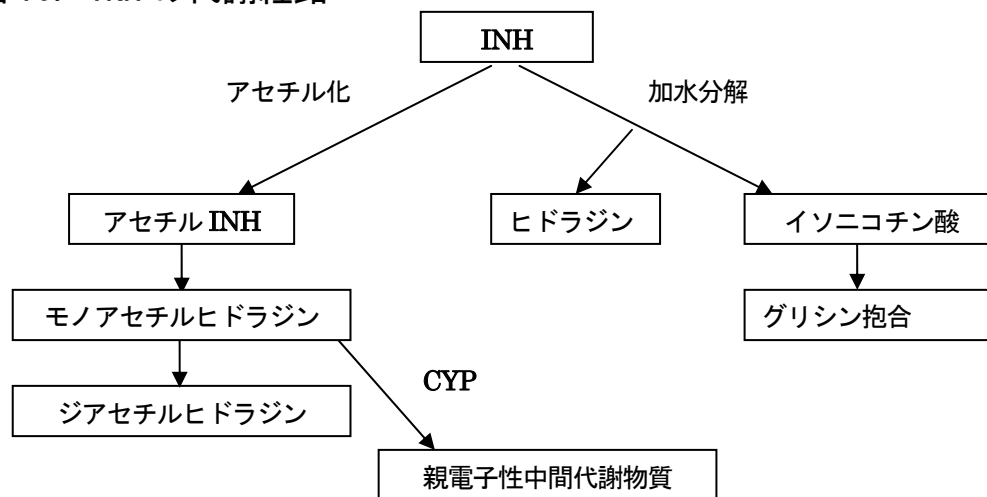
INH使用開始後数日から3ヶ月頃までに無症状だが一過性に軽度のトランスアミナーゼの上昇を来すことが10～20%の症例で見られるが、大部分の症例では投与を継続していると1～4週間のうちに軽快、正常化する。し

かし、投与開始後 2 ヶ月～1 年くらいで、一部の症例で肝障害が顕性となり、薬物を中止しなければ重症化する。肝障害は肝細胞障害型と混合型が大部分を占め、一部の症例を除いてアレルギーの症状やそれを示唆する検査異常を呈するものではなく、代謝性特異体質に起因すると考えられている。

INH はアセチル化（間接代謝経路）と加水分解（直接代謝経路）との 2 つの主要経路で代謝される（図 16）。

前者の経路では、中間代謝物のモノアセチルヒドラジンが生成されこれが CYP により反応性の強い代謝産物に変化するため、rapid acetylator のヒトに肝障害が起こりやすいとの報告があるが、その後これを支持する文献は見当たらない。一方、後者の経路でも、INH hydrolase により肝毒性のあるヒドラジンが生成される。ヒドラジンは slow acetylator の患者の方が生成されやすいことから、逆に slow acetylator で肝障害が起こりやすいとの報告もあり、最近では後者の説の方が有力となっている。リファンピシンは INH hydrolase や CYP を誘導するので、併用にて INH の中間代謝物の蓄積の可能性があるため肝障害が重症化する可能性も指摘されている。

図 16. INH の代謝経路



○ サラゾスルファピリジン（スルファサラジン）

5-アミノサリチル酸とスルファピリジンのアゾ結合した薬剤で、腸内細菌叢によりアゾ結合が切断され、潰瘍性大腸炎に用いられる。大部分の肝障害は服薬後 1 ヶ月以内に起こり、全身性の薬物過敏症候群

(hypersensitivity syndrome)の中で肝障害を認めることが多い。トランスアミナーゼ上昇、白血球増多、好酸球増多を認め、また補体低下を認めたとの報告もある。肝組織像は巣状の壊死炎症性変化が主で、胆汁うっ滞像は少ないが、非乾酪性肉芽腫を来す場合もある。

○ 塩酸テルビナフィン

1997年から我が国で使用が開始された抗真菌剤で、我が国での肝障害発症頻度などのデータは不十分である。欧米での肝障害の報告は26,000例の使用中に5例の肝障害発症の報告や、45,000~54,000例に1例の発症の報告がある。使用開始後2ヶ月以内に発症する症例が大部分で、一部の症例で2~6ヶ月の使用後に発症している。重篤な肝障害は服用2ヶ月以内に発症し、いずれの臨床型もあり、全身倦怠感、食思不振、褐色尿、黄疸、掻痒感などを来す。アレルギー症状や好酸球増多を伴う症例は少なく、肝組織には単核球や好酸球の浸潤を伴い肝炎像/胆汁うっ滞像を認め、時に肉芽腫を伴う。2ヶ月以上の服用後に発症する症例もあることから、原因としては、アレルギー性のものであるが、代謝性特異体質によるものも含まれている可能性がある。

○ ニューキノロン系抗菌薬

オフロキサシン、レボフロキサシンなどの報告があるが、使用頻度は高いにもかかわらず肝障害発症は稀である。軽度の胆汁うっ滞型~混合型の肝障害を来す。

○ プラジナミド

肝毒性の強い抗真菌薬で、肝細胞障害型の肝障害を起こす。用量依存性で、アレルギー性機序による発症もあり得る。発症率は高く、特にINH、リファンピシンとの併用時に肝障害が起こりやすい。

○ フルコナゾール

トリアゾール系の抗真菌剤で、5%未満の症例で軽度一過性のトランスアミナーゼ上昇を認める。服用開始後4日~1年(平均130日)で肝障害が起き、用量依存性発症でないと言われているが、一部用量依存性の発症の報告もある。混合型および胆汁うっ滞型が多く、複数の薬物を摂取している例や、種々の基礎疾患を持つ例が多く、多くは起因薬物の同定が困難である。肝組織像は肝細胞壊死、胆汁うっ滞は見られるが、肉芽腫や門脈域の

炎症は見られない。電子顕微鏡観察では、肝細胞の滑面小胞体の増加、パラクリスタリン封入物を持つ巨大ミトコンドリアが存在し、発症機序としては、確定できないものの主に代謝性特異体質によるものと考えられている。

同じトリアゾール系の抗真菌剤のイトラコナゾールでも、1週～9ヶ月後に肝障害の発症例が報告されているが多くは投与2ヶ月以降の発症である。肝細胞障害型、混合型、胆汁うっ滞型のいずれもあり、早期に発症したものはアレルギー性の関与が、また長期服薬後の発症は代謝性特異体質が原因と考えられる。

同効薬のケトコナゾールも同様の肝障害を発症するが、我が国ではローション剤のみが発売されている。

○ リファンピシン(RFP)

半合成抗生物質の抗結核薬で、多くの場合イソニアジド(INH)などとの併用療法が行なわれている。RFPはビリルビンの肝細胞から胆汁中への排泄を障害するので、一過性に高ビリルビン血症が見られることがある。これとは別に、肝障害は投薬開始後1～8週間までの発症が多く、中には4～7ヶ月後の発症例もある。単独使用の場合は、アレルギー性肝障害と考えられているが、通常はINHなどと併用され、起因薬物としての同定が困難な場合が多い。1999年の全国調査では、各種の臨床型があり、DLST陽性は1例/7例と低く、Steeleらによる34研究のメタアナリシス(1991)によれば、INH単独使用例では0.6%、RFP単独使用例では1.1%の肝障害発症に対して、両者の併用では2.5%の肝障害が見られている。

INHとの併用療法の場合、発症率が比較的高いこと、一般にアレルギー症状(発熱、発疹、好酸球増多)の随伴が見られないこと、再投与で急激な肝障害が見られないことなどから、代謝性特異体質による可能性が考えられている。INH+RFP併用療法時の肝障害発症は15日目までが多く、INH単独使用時に比して早期発症であるのが特徴的である。

INHは前述のようにアセチル化されてアセチルヒドラジンとなるが、slow acetylatorではヒドラジンが蓄積し、これがRFPにより誘導された水解酵素により加水分解された産物が肝障害に関与している可能性が指摘されている。ただし、acetylatorの状態と肝障害発症との関連については、議論

の余地が残っている。高齢者、アルコール多飲者、基礎に慢性肝疾患を持っている者、栄養状態の悪い者が併用療法時の肝障害発症の高リスク者に挙げられている。

＜抗菌薬＞

1999年の全国調査によれば、起因薬を1剤に同定出来た687例（一般用医薬品、健康食品を含む）で、全薬物中約22%と最多である。しかし、これらの薬物は肝障害発症の頻度が高いわけではなく、使用頻度が高いことを反映しているものと考えられる。非常に多種類の薬物で報告されているが、多い報告順にピペラシリンナトリウム、セフォチアム、セファクロル、塩酸ミノサイクリン、セファゾリンナトリウム、アンピシリン、セフメタゾールナトリウム、ホスホマイシン、クラリスロマイシン、アモキシシリン、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム、イミペネム-シラスタチンナトリウム、セフテラムピボキシル、セフポドキシムプロキセチル、フロモキシセフナトリウムなどが挙げられる。臨床型では、肝炎型が51.3%、混合型が32.9%、胆汁うっ滞型が15.3%、劇症肝炎が0.6%で、DLSTは50.6%で陽性である。なお、2004年4月～2006年6月の3年間にセフトリアキソンナトリウム（推定年間使用者数約104万人）に起因する劇症肝炎による死亡が3例（50歳代男性、80歳代男性と女性）報告された（医薬品・医療機器等安全性情報230号、2006.11）。80歳代の2症例ではそれぞれ2日間、7日間の服用後に発症している。

○セフェム系製剤

数パーセントの症例で使用中に一過性の軽度のトランスアミナーゼ上昇が報告されているが、臨床上問題となる肝障害は稀である。使用頻度が高いため、報告は比較的多く、臨床病型は肝細胞障害型、混合型、胆汁うっ滞型のいずれもが報告されており、アレルギー性の発症と考えられている。使用頻度の影響があるものの、1999年の全国調査で報告の比較的多かったものは、セフォチアム、セファクロル、セファゾリンナトリウム、セフメタゾールナトリウムなどである。

○カルバペネム系製剤

肝障害の発症はセフェム系と同様稀である。イミペネム-シラスタチンナ

トリウム投与 2516 例にて一過性の軽度のトランスアミナーゼ上昇が 1 %の症例で見られるが、臨床的に問題となる肝障害発症はほとんどない。

○ペニシリン系製剤

上記の報告数は各薬物の使用頻度も影響されるので、必ずしも発症率を反映しているものではない。一般に天然型ペニシリン製剤による肝障害は稀で、合成製剤に起因するものが主である。上記のごとく比較的発症頻度の高いものとしては、ピペラシリンナトリウム、アンピシリン、アモキシシリン、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム配合薬などが挙げられる。海外においては、オキシペニシリン、クラブラン酸カリウム・アモキシシリン配合剤、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤が多く報告され、55 歳以上の発症率が高い。使用開始後 1~8 週でアレルギー症状を伴って発症することが多く（特に 2 週間以上の使用例で発生率が高い）、用量依存性が無く、偶然の再投与にて急速に肝障害が再発することなどから、アレルギー性の発症と考えられる。クラブラン酸カリウム・アモキシシリン配合剤による肝障害はアモキシシリン単独によるよりも頻度が高く、胆汁うっ滞型が主で、高齢者に多く、やや男性に多い傾向がある。胆汁うっ滞型においては、胆管消失症候群(vanishing bile duct syndrome)となり回復に長期間を要する場合がある。

○マクロライド系製剤

古くはエリスロマイシンエステルによる主に胆汁うっ滞型の肝障害が有名で、他のエリスロマイシン誘導体によっても頻度は低いが同様の肝障害（胆汁うっ滞型が多い）が起こりうる。投与開始後数日~3 週間で発症するが、時には投与終了後に発症する場合もある。しばしば急性胆嚢炎様の症状（腹痛、発熱、黄疸など）の初発症状が見られ、発熱、発疹、好酸球増多などのアレルギー症状を伴うことが多く、再投与にて急速に肝障害が再発することから、アレルギー性機序が考えられている。その他のマクロライド系抗生物質では、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシンによる肝障害の報告がある。

○テトラサイクリン系製剤

塩酸テトラサイクリンによる肝障害の頻度は低く、高用量の静脈内投与例での発症が報告されており、時に肝不全を来す。肝組織像では小滴性の脂

肪肝を呈し、ミトコンドリアでの脂肪酸β酸化の障害などが示唆されている。妊婦では急性妊娠脂肪肝の発症に関係しているので使用を控えるべきである。一方、尋常性ざ瘡などに少用量で使用される塩酸ミノサイクリンによる肝障害は、使用頻度が高いためか比較的多く報告されている。投与開始後早期に発症するものは21歳以下の若年者に多く、肝細胞障害型が主でアレルギー性機序が考えられている。一方、4ヶ月～2年以上の長期使用例ではSLE様症状を伴い抗核抗体が陽性になるなど自己免疫性肝炎様の肝障害を発症する場合がある。

<漢方薬>

肝障害の報告は全薬物中4.7%で、多い順に小柴胡湯、柴苓湯、葛根湯と続く。一般に、発症までの期間は、1ヶ月以内44%、3ヶ月以上29%とやや長い症例がある。初発症状は、黄疸、全身倦怠感、腹部症状などであるが、アレルギー症状や白血球・好酸球の増多を伴う者は少ない。1999年の全国調査では、肝細胞障害型53.9%、混合型35.0%、胆汁うっ滞型11.0%で、DLST陽性率は51.3%であった(表2)。最近の報告では、DLST陽性率が非常に高率とのことで、診断に用いるのに注意を要するとされている。特にリンパ球幼若化活性をもつ薬物の場合に注意を要する。

○ 小柴胡湯

サイコ、ハンゲ、オウゴン、タイソウ、ニンジン、カンゾウ、ショウキョウを含む合剤であり、慢性肝炎などにも用いられる。肝障害発症時に発疹、発熱などのアレルギー症状を伴うものが無く、正確な発症機序は明らかでない。発症は0.64% (2,495例中16例)、発症までの期間は8週未満と8週以上が共に9例であった((株)ツムラ資料、1998.9)。1999年の全国調査ではDLST陽性率は17例中9例と高率であった(表2)。

<代謝性疾患用剤(糖尿病・高脂血症用剤)>

1999年の全国調査にて、肝障害の報告は全薬物中3.5%で、多い順にトログリタゾン、アカルボース、ボグリボース、グリベンクラミド、エパルレスタットと続く。臨床型では、肝細胞障害型が53.7%、混合型が25.9%、胆汁うっ滞型が14.8%、劇症肝炎が多く5.6%で、DLST陽性例は20.5%

と低率であった。トログリタゾンのような代謝性特異体質による肝障害が多く含まれたため、アレルギー症状を欠くものが多かったと思われる。

○ アカルボース

α -グルコシダーゼ阻害薬で、糖尿病治療に用いられ、重篤な肝障害が10,000人に1~2人の頻度で報告されている。1999年の全国調査ではDLSTは施行7例全例で陰性であった(表2)。2000年に戸田らが1993年12月~1998年6月に集計した125例について検討しているが、それによると、発症は女性に多く(62%)、しかも女性に重篤例が多かった(72%)。発症年齢は男性59.0歳、女性59.9歳と中高年。症状は、倦怠感/疲労感、黄疸、掻痒、食思不振など、アレルギー症状(発疹1例、発熱2例)や好酸球増多(6例)を認める者は非常に少ない。薬物服用後4週以内の発症は10~20%、1年以内の発症は98%で、残りは1年を超えて発症している。重篤例では、12~20週での発症が全体の25%と最も多く、投与量と肝障害の関連は認められていない。彼らは2例の劇症肝炎死亡例を認めている。以上を総合すると、アレルギー性肝障害というよりも、代謝性特異体質に起因して肝障害が発症するものと考えられる。

<その他>

1999年の全国調査にて、痛風・高尿酸血症用薬(0.7%)、呼吸器用薬(0.4%)、免疫抑制薬(0.4%)、泌尿・生殖器用薬(0.2%)、骨代謝改善薬(0.1%)、ホルモン薬(4.6%)、抗アレルギー薬(3.7%)、ビタミン薬(0.8%)、一般用医薬品(5.8%)などが、肝障害を起こし得る。臨床型では、肝細胞障害型が46.4%、混合型が32.5%、胆汁うっ滞型が19.6%、劇症肝炎が多く11.4%で、DLST陽性例は施行例中32.1%で陽性であった。

○ アザチオプリン

免疫抑制薬として腎移植後などに使用されている。グルタチオンS-トランスフェラーゼで代謝されると6-メルカプトプリンとなる。6ヶ月~5年の使用後に発症するが、男性の腎移植患者や、SLEなどの基礎疾患を持つ患者に発症リスクが高い。全身倦怠感、関節痛、発熱、腹痛、食思不振、嘔気、嘔吐、下痢、体重減少、掻痒感、黄疸などを来し、進行すると腹水、食

道静脈瘤、肝脾腫、凝固障害などを認める。肝組織像に特徴があり、peliosis hepatis、類洞閉塞症候群、結節性再生性過形成 (nodular regenerative hyperplasia [NRH]) がみられる。

○ ザフィルルカスト

2001 年から発売されているロイコトリエン受容体拮抗薬で、気管支喘息治療に用いられる。一過性にトランスアミナーゼ上昇を来すが無症状で、使用継続しても一般には3ヶ月以内に正常化する。しかし、3ヶ月～18ヶ月の継続投与の間に、稀に(0.1%未満)顕性の肝障害を来し、その1/3は重症化する。劇症肝炎死亡例も報告されている。重症化例にはザフィルルカスト1日投与量が40mgよりも80mgの患者が多い。肝障害は圧倒的に女性に多く、また40歳代以降の中高齢者に発症している。アレルギー症状を伴う症例は非常に少ない。これらから代謝性特異体質に起因する発症の可能性が強い。ザフィルルカストはCYP2C9によりメチル水酸化を受けていくつかの肝毒性のある中間代謝物へと代謝されるとされており、一般にCYP活性が女性に高いことが指摘されている。

○ 経口避妊薬 (エストロゲン製剤とプロゲステロン製剤の合剤)

服用中の女性に胆汁うっ滞型の肝障害を来すことがある。黄疸と搔痒感を認め、ビリルビンは上昇するがALP上昇は軽度、 γ -GTPは正常値に留まるものが多い。これは、エストロゲンによる肝細胞毛細胆管側膜上のトランスポーター(MRP2、BSEP)の阻害によると考えられる。また、長期(数ヶ月～20数年)の服用後に肝の限局性結節性過形成(focal nodular hyperplasia [FNH])、腺腫、肝癌を発生することがある。また、エストロゲンは肝由来の凝固因子を増加させるため肝静脈血栓症を惹起することがある。

○ ジスルフィラム

アセトアルデヒド阻害薬で抗酒精療法に用いられ、肝障害は服用開始後1～24週に出現する。肝細胞障害型を呈するものが多く、アレルギー症状は少なく、代謝性特異体質による発症の可能性が強い。

○ 蛋白同化ステロイド

男性ホルモン作用は弱く、再生不良性貧血などに使用される。C₁₇アルキ