

B. 医療関係者の皆様へ

薬物性肝障害は「中毒性」と「特異体質性」に分類され、前者は薬物自体またはその代謝産物が肝毒性を持ち、用量依存性である。後者は現在ではさらに「アレルギー性特異体質」によるものと「代謝性特異体質」によるものに分類され、薬物性肝障害の多くはこれに属する。

アレルギー性特異体質は薬物そのものや中間代謝産物がハプテンとなり担体蛋白と結合して抗原性を獲得し、T細胞依存性肝細胞障害により惹起される肝障害で、代謝性特異体質は薬物代謝関連酵素の特殊な個人差（遺伝的素因）に起因する。特異体質性は一般的に用量依存性でないため発症の予測は困難なことが多いが、代謝性特異体質は代謝関連遺伝子異常などを調査することにより、予測可能になりつつある。

なお、特殊型として脂肪化、腫瘍形成があり、経口避妊薬や蛋白同化ホルモン薬などを長期に服用することによる肝腫瘍（良性、悪性）やある種の薬物による脂肪肝や非アルコール性脂肪肝炎（non alcoholic steatohepatitis: NASH）発症がある。

低頻度ながら多くの薬物で肝障害が生じる可能性があり、肝障害が発生した場合、薬物性肝障害を疑い、速やかに使用を停止すれば重篤化することはほとんどないが、気づかずに長期使用すると重篤化することがある。本マニュアルでは、医薬品による肝障害を中心に重篤な副作用について記載する。

1. 早期発見と早期対応のポイント

薬物性肝障害の既往のある患者が、肝障害の原因となった薬物を再度服用した場合、より重篤な肝障害が発現する可能性があることを十分に患者へ説明し、薬物性肝障害の既往の有無について、詳細に聴取することが肝要である。

【定期的検査による早期発見が第一の鍵】

薬物性肝障害の重篤化を予防するには、その徴候をいかに早く把握するかが重要である。早期発見のためには、投与薬物が初回投与の場合、投与後定期的に肝機能検査を実施し、肝障害の早期発見に努める。多くの薬物性肝障害は薬物服用後 60 日以内に起こることが多いが、90 日以降の発症もみられる（約 20%）。また、問診では、全身倦怠感など、次項に示す症状の有無を聴取し、肝障害を示唆する症状があれば肝機能検査を行う。

【初発症状】

薬物性肝障害はアレルギー性特異体質（後述）によることが多く、発熱やかゆみ、発疹などの皮膚症状が早期にでることがある。黄疸が初発症状のこともある。最も頻度が高いのは全身倦怠感、食思不振である。しかし、何も症状がでないこともあるので、定期的肝機能検査（服用開始後 2 ヶ月間は 2～3 週に 1 回）がすすめられる。

【危険因子】

慢性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。肝細胞内での脂質過酸化が起こりやすい環境が形成されているので、慢性飲酒者には注意を促すよう指導する。肝疾患をもつ患者では、薬物性肝障害が起きた場合、重症化することがあるので注意を要する

【薬物性肝障害における重要な検査と予防】

AST (GOT)、ALT (GPT) の変動に注意し、肝障害を早期に検出する。肝障害の重症化の予知には、プロトロンビン時間、血清アルブミン、コリンエステラーゼの測定が有用である。肝機能検査の異常を判断するには、投与前の初期値が重要で、肝障害を起こす確率が高い薬物を使用する場合はあらかじめ肝機能検査を実施しておく必要がある。医薬品の添付文書に服用後定期的な肝機能検査の指示があれば、それに従う。

肝障害の原因と考えられる薬物はその可能性を除外できない限り、再度使用しないことが原則である。化学療法薬など肝障害を起こしやすい薬物をやむを得ず使用する場合、肝機能検査値に十分注意しながら投薬する。肝障害が発現した場合、慎重に継続投与し、重症化の徴候がみられた場合、直ちに投与を中止する。

【肝臓専門医との連携強化を】

投与薬物が初回の場合、投与開始後定期的に肝機能検査を実施し、早期発見に努めることが重要である。薬物性肝障害が発現した場合、被疑薬投与を中止するとともに、重篤化しないか見極め、早急に適切な治療を開始する必要がある。

治療を迅速かつ適切に行うためには、一般臨床医と肝臓専門医との連携強化が必要である。一般臨床医の日常診療における細心のフォローアップによって患者さんの異常を早期に発見し、タイミングを逃さず専門医による適切な治療を受けることで、薬物性肝障害の重篤化を阻止することが可能となる。

【患者指導のポイント】

多くの薬物は肝臓で代謝されるため肝障害を起こす可能性がある。薬物服用歴は重要な確認事項であり、発症までの期間、経過および肝障害の報告などが起因物質の特定には重要な要素となる。したがって、薬物性肝障害の報告がある薬物の服用開始時には定期的な肝機能検査が行われるように留意するなど、より早期発見に努める必要がある。また、検査が実施できない場合には肝障害に伴う症状（倦怠感、食欲低下、嘔気、茶褐色尿、黄疸）に気づいた場合には、すぐに主治医に受診するよう指導する。

アレルギー性特異体質による肝障害の初期症状としては、発熱（38～39℃）、発疹等のアレルギー症状が早期に現れ、次第に強くなる全身倦怠感と嘔気・嘔吐等の消化器症状が出現する。代謝性特異体質（後述）による場合には、常用量であっても、服用期間依存的に肝細胞障害が発現するとされている。薬物代謝酵素を誘導する薬物（フェニトイン、フェノバルビタールなど）との併用により症状が悪化した報告があるので併用薬を含めて患者に応じた指導が必要である。

肝細胞障害型では肝機能検査値に異常はあるものの、臨床上は無症状であることが多い。胆汁うっ滞型では、胆汁うっ滞に関連して黄疸が出現する。

特異体質による薬物性肝障害を事前に予測することは困難であるが、起因薬物の中止で速やかに治癒する例が多い。肝細胞障害が主体の肝障害（肝細胞障害型）は肝障害に気づかず、起因薬物の服用を継続した場合、肝不全に陥ることがある。胆汁うっ滞が主体の肝障害（胆汁うっ滞型）では、起因薬物を継続投与した場合には閉塞性黄疸に匹敵するほどの高度の黄疸を呈し、胆汁性肝硬変に進展する例もある。したがって予後は原因薬物の中止に大きく左右され、より早期の症状に気づいて、主治医と連絡をとり、適切な処置を受けられるように指導する必要がある。

2. 副作用の概要

【起因薬投与開始から症状出現（発症）までの期間についての注意】

発症機序によっては1回の内服で発症する可能性もあることや、2年以上の継続投与で発症した例もあることから服薬期間の長短で薬物性でないと判断することはできない。

【薬物性肝障害の発症機序からみた開始から発症までの期間の特徴】

個体特異体質性発症機序のひとつであるアレルギー性特異体質によるもの場合は、投与薬物に対してアレルギーを既に獲得している場合には1回の投与で発症する可能性があるが、投与開始後にアレルギーを獲得し、その結果発症する場合はさらに期間（2～6週）を要する。

肝障害の発症機序が薬物の過剰摂取による用量依存性の中毒性発症機序である場合や、用量は通常量であっても起こり得る特異体質のうち、薬物代謝酵素の特殊な個人差に基づく代謝性特異体質の場合では、発症までに要する期間がアレルギー性特異体質による肝障害より長くなる。

①自覚症状

薬物性肝障害に特徴的なものはなく、全身症状（倦怠感、発熱、黄疸）、消化器症状（食思不振、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛）、皮膚症状（皮疹、掻痒感）が挙げられる。

また自覚的症状を認めず肝機能検査所見が診断の契機となる場合も少なくない。

○ 薬物性肝障害の発症機序からみた症状の特徴

個体特異体質性発症機序のひとつであるアレルギー性特異体質によるものは、前述の症状のうち皮疹などアレルギー症状を認めやすく、またアレルギー性の場合には肝内胆汁うっ滞を起こしやすいため、黄疸や皮膚搔痒感を認めることがある。これに対して肝障害の発症機序が薬物の摂取過剰による中毒性発症機序や、摂取量は通常量であっても起こり得る代謝性特異体質による場合の症状はさまざまで、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症状の特徴

胆汁うっ滞型や混合型では眼球黄染などの黄疸症状や皮膚搔痒感が目立つ。これに対して肝細胞障害型の場合は障害が高度であれば黄疸を伴うこともあるが、肝細胞障害型に特徴的な症状はない。なお肝不全に陥った場合は肝性脳症、出血傾向、腹水貯留など肝不全の病態で認められる症状が出現する。

②他覚所見

全身所見（発熱、黄疸など）、腹部所見（肝腫大、脾腫、心窩部や右季肋部圧痛、肝不全に陥った場合の肝萎縮や腹水貯留など）、皮膚所見（皮疹など）や肝不全時の精神神経所見としての肝性脳症などが挙げられる。なお併発する皮疹についてはその形態はさまざまで、蕁麻疹、播種状丘疹紅斑、湿疹様、紅皮症、固定薬疹、光線過敏症、紫斑などや重症型（スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症）になると全身におよぶ粘膜の障害や表皮壊死を認める場合もある。

○ 薬物性肝障害の発症機序からみた所見の特徴

アレルギー性特異体質によるものでは、前述の所見のうち皮膚所見や発熱などアレルギーによる所見を高頻度に認める。またアレルギー性発症機序では肝内胆汁うっ滞が好発するため黄疸を認めることがある。これに対して中毒性発症機序である場合や、代謝性特異体質による場合ではより様々な所見があり、特徴的なものはない。

○ 肝障害のタイプからみた所見の特徴

胆汁うっ滞型や混合型では眼球結膜や皮膚黄染などの黄疸を認める。こ

れに対して肝細胞障害型の場合では障害が高度であれば黄疸を伴うこともあるが、肝細胞障害型に特徴的な所見はない。なお肝不全に至った場合は肝性脳症や出血傾向や腹水貯留など肝不全の病態で認められる所見が出現する。

③臨床検査所見

<検血・血液像>

○ 薬物性肝障害の発症機序からみた所見の特徴

アレルギー性特異体質によるものでは、末梢血白血球増多や好酸球増多などアレルギーによる所見を認めやすいが、これらは必須ではない（なお薬物性肝障害の診断基準における末梢血好酸球増多は6%以上を指す）。これに対して中毒性発症機序の場合や、代謝性特異体質の場合は特徴的なものはない。

○ 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・混合型それぞれ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、血清アルカリホスファターゼ (ALP) の上昇は軽度ないし中等度で基準値上限の2倍を超えることはない。高度肝障害の場合には直接反応型ビリルビンの上昇が主体の総ビリルビン値の上昇をきたす。

胆汁うっ滞型では、AST、ALT の上昇は軽度で、基準値上限の2倍を超えることはない。一方、胆汁うっ滞の指標であるALPは基準値上限の2倍以上であり、 γ -GTPも著明な上昇を示す。また、ビリルビンも早期より増加する。混合型は肝細胞障害型と胆汁うっ滞型を合わせた型であり、AST、ALT、ALPの基準値上限の2倍を超える上昇がみられる。

<凝固系>

通常の薬物性肝障害では、プロトロンビン活性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する。プロトロンビン活性が低下の傾向を示した場合、重症化、劇症化の可能性があり、適切な対応が必要である。なお、抗凝固薬を服用している場合、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や抗平滑筋抗体の出現をみることがある。抗てんかん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てんかん薬過敏症症候群（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)では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、薬物の代謝産物がハプテン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。

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ではなく、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。超音波検査 (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。腹部超音波検査 (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みられることがある。

<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、胆汁うっ滞型でみ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）。

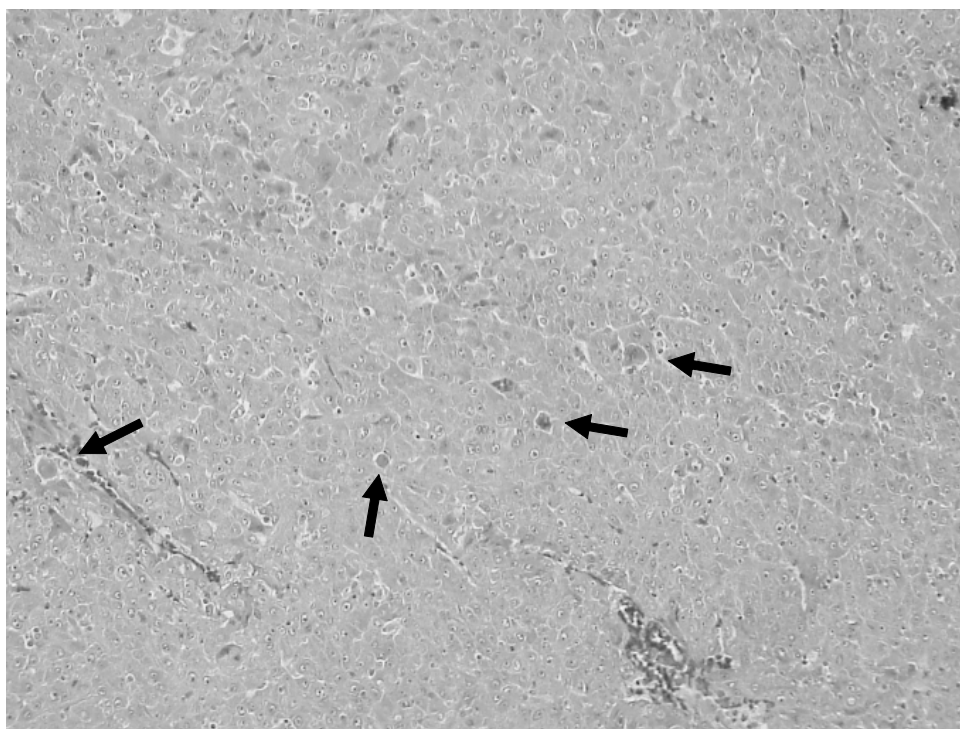


図5 肝細胞の孤立性の凝固壊死(矢印)。

この場合の炎症細胞浸潤は、壊死肝細胞に対する反応性のもので軽度に留まり、浸潤細胞は好中球が主体となる。

アレルギー性機序による場合、肝細胞の変性・壊死所見は、ウイルス性肝炎などでみられるものと類似する。肝細胞変性は風船化 (ballooning) の形態をとり (図 6-組織画像)、壊死により好酸体 (acidophilic body) を形成する。変性・壊死は同一の領域で観察される。好酸体は肝細胞素から類洞内に放出され、Kupffer 細胞に貪食されて処理され、壊死物質を貪食した Kupffer 細胞は腫大する。Kupffer 細胞の増生はみられるが、浸潤細胞は、リンパ球が主体で、好酸球や時に好中球の浸潤もみられる。門脈域に好酸球浸潤が目立つ場合は、薬物性肝障害に特徴的な所見ととらえることができるものの、頻度はそれほど高くない。薬物性肝障害の場合、炎症細胞浸潤の程度は、ウイルス性肝炎と比較しても軽度である。

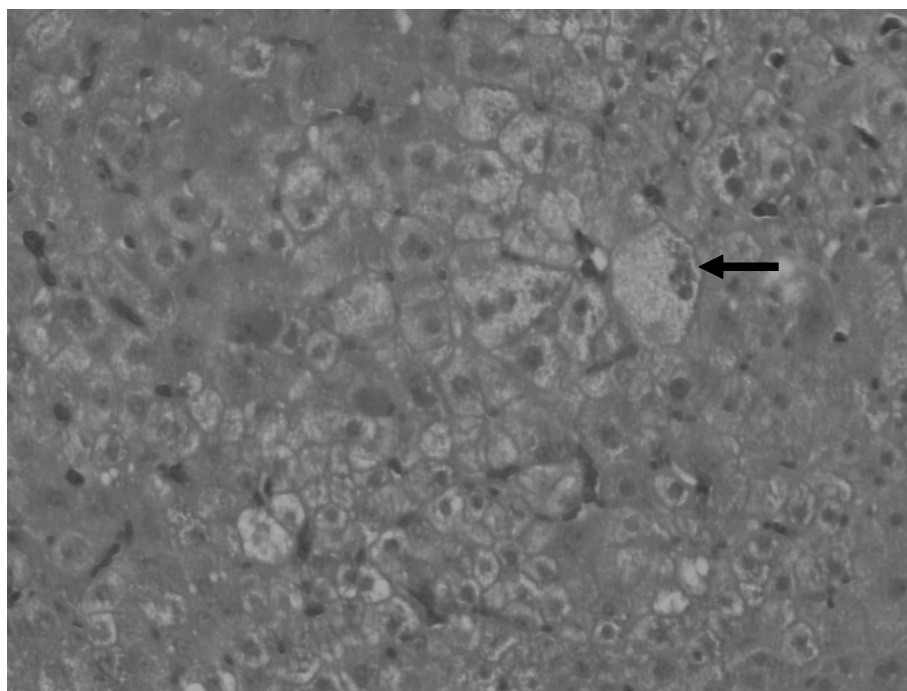


図6 肝細胞の風船化 (ballooning)。風船化した肝細胞の一部には細胞質内に Mallory body を認める (矢印)。

肉芽腫は、アレルギー性機序による場合にみられ、薬物に対する肝網内系の免疫応答の結果として形成される。肉芽腫にはリンパ球、組織球、好中球、好酸球などが構成成分である炎症性肉芽腫 (図 7-組織画像) と、リンパ球、活性化マクロファージが構成成分である類上皮性肉芽腫があり、ともに、多核巨細胞を伴うことがある。他の肉芽腫形成性の病変 (サルコイドーシス、結核など) との鑑別が困難な場合もある。