

Analysis of Drug-Induced Liver Injury the Last Ten Years in the Department of Gastroenterology

Makoto IRIE, Hideo KUNIMOTO, Atsushi FUKUNAGA,
Kaoru YOTSUMOTO, Shizuka KUNO, Kunitoshi SAKURAI,
Hideyuki IWASHITA, Genryu HIRANO, Shu-ichi UEDA,
Keiji YOKOYAMA, Daisuke MORIHARA,
Shinya NISHIZAWA, Akira ANAN, Yasuaki TAKEYAMA,
Masaharu SAKAMOTO, Kaoru IWATA, Satoshi SHAKADO,
Tetsuro SOHDA, and Shotaro SAKISAKA

Department of Gastroenterology, Faculty of Medicine, Fukuoka University.

Abstract: The study investigated the occurrence and reviewed the characteristics of 132 patients with drug-induced liver injury over ten years from the outpatient ward of this department. The average age was 57.6 ± 15.2 years old. Forty-eight (36.4%) of the cases had an alcohol history. In addition, 66.7% of the patients were taking more than two drugs for an underlying disease. The drug-induced liver injury was the hepatocellular type in 44.7% of cases and of cholestasis type in 9.8% of cases. The mixed type was prevalent, accounting for 45.5%. The positive rate of drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) was 36.8% and the eosinophilia rate (more than 6%) was 25.2%. Many cases were diagnosed as “highly probable” under the scoring for drug-induced liver injury. The main causal drugs were anti-infectious drugs (12.5%), anti-inflammatory drugs (9.8%), and dietary supplements (9.4%). There was no singular timeline regarding the manifestation of liver damage. All cases recovered with the discontinuation of the causative medications or with the introduction of pharmacotherapy. Anti-infectious agents were the main causal drugs. The study also highlights the risks involved in the easy consumption of unproved dietary supplements.

Key words : Drug-induced liver injury, Diagnostic scale, Drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST), Eosinophilia

消化器内科における過去 10 年の薬物性肝障害の解析

入江 真, 國本 英雄, 福永 篤志,
四本かおる, 久能志津香, 櫻井 邦俊,
岩下 英之, 平野 玄竜, 上田 秀一,
横山 圭二, 森原 大輔, 西澤 新也,
阿南 章, 竹山 康章, 坂本 雅晴,
岩田 郁, 釈迦堂 敏, 早田 哲郎,
向坂彰太郎

福岡大学医学部消化器内科

要旨: 当科外来を紹介受診した薬物性肝障害を対象に, 実態を調査し, その特徴を明らかにした. 過去 10 年間に, 当科外来にて薬物性肝障害と考えられた症例 132 例を対象にした. 平均年齢は 57.6 ± 15.2 歳 (18

歳～90歳)。飲酒歴がある症例は36.4%であった。基礎疾患に対する併用薬服用症例は66.7%であった。病型は、肝細胞障害型が44.7%、混合型が45.5%胆汁うっ滞型が9.8%であり、混合型が多い傾向であった。薬物リンパ球刺激試験(DLST)の陽性率は36.8%であった。好酸球増多(6%以上)は25.2%の患者で見られた。薬物性肝障害のスコアDDW-J 2004薬物性肝障害ワークショップのスコアリングでは、“可能性が高い”に相当する症例が多く認められた。起因薬の種類としては、抗菌剤が12.5%、消炎鎮痛剤が9.8%、健康食品によるものも9.4%あった。肝障害発現までの期間に一定の傾向は認めなかった。治療は、内服薬中止または薬物療法にてすべて症例が軽快した。健康食品などを含め明らかな効果が証明されない薬物は、むやみに服用しない事が重要であると考えられた。

キーワード：薬物性肝障害、薬物性肝障害スコアリング、薬物リンパ球刺激試験(DLST)、好酸球増多

はじめに

薬物性肝障害はあらゆる薬物が原因で起こりうる疾患であり、そのなかには劇症化して死に至る場合もあり社会的にも重要視されている。近年では民間薬や健康食品などが原因の肝障害も多くなっている。

今回、我々は当院の肝臓専門外来を紹介受診し診断された薬物性肝障害を対象に、その実態を調査し、特徴について検討した。

対象・検討項目

2000年4月から2010年3月末までの10年間に、当科外来にて薬物性肝障害と考えられた症例132例について、発症年齢、性別、飲酒歴、基礎疾患に対する併用薬の有無、併用薬物数、病型、肝障害発症までの期間、初発症状、肝障害の病型、薬物リンパ球刺激試験(DLST)、好酸球増多、DDW-J 2004診断基準スコア、起因薬物の種類、病型別の起因薬の種類、治療などについて検討した。薬物性肝障害の診断はDDW-J 2004ワークショップ薬物性肝障害診断基準に従って判定した。また、前期(2000年4月～2005年3月)、後期(2005年4月～2010年3月)に分け、発症年齢、基礎疾患に対する併用薬の有無、併用薬物数、病型、起因薬物の推移などその臨床像を比較検討した。

成績

平均年齢は57.6 ± 15.2歳(18歳～90歳)で男性66例、女性66例であった。年齢分布に男女差は認められなかった(図1)。エタノール60g/日以上飲酒歴がある症例は48例(36.4%)であった(図2)。基礎疾患に対する併用薬服用症例は88例(66.7%)で、その内訳は消化器疾患が29例(33%)と多く、続いて整形・形成外科疾患が19例(21.5%)であった(図3)。併用薬物数は1剤、2剤が多く、続いて5剤以上が多かった

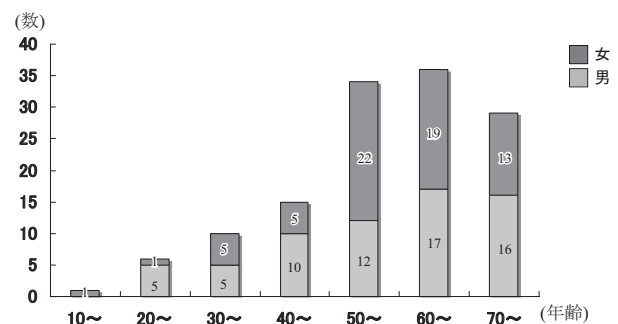


図1 薬物性肝障害の年齢分布

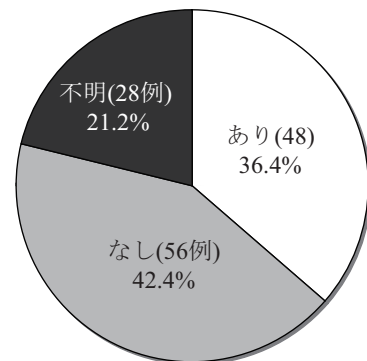


図2 飲酒歴(エタノール 60g/day 以上)

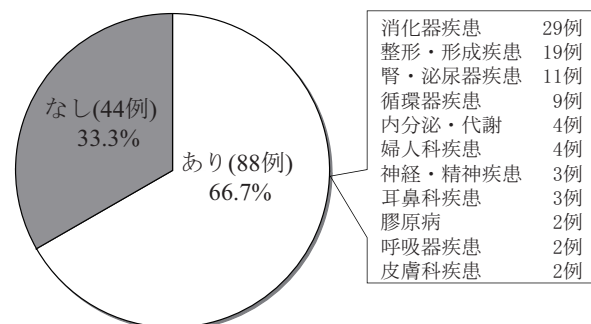


図3 基礎疾患に対する併用薬の有無

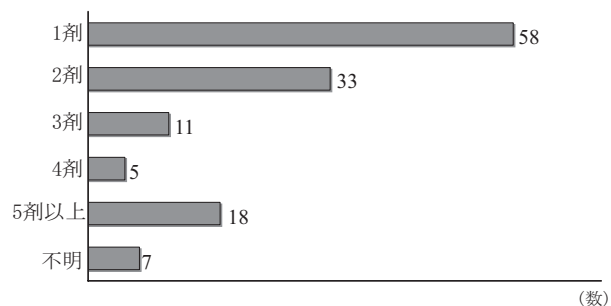


図4 併用薬物数

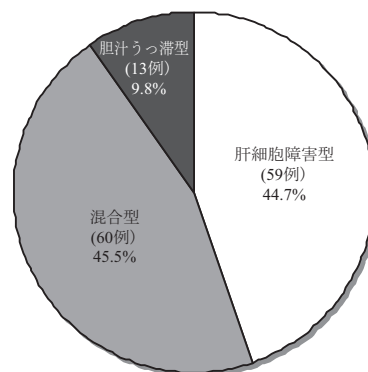


図7 肝障害病型分類

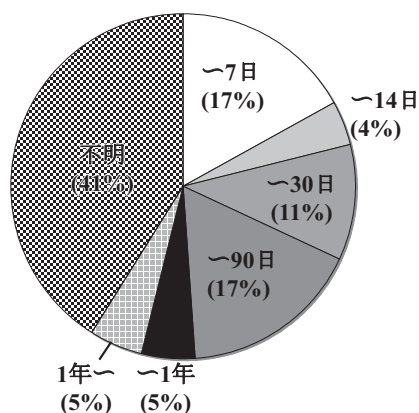


図5 薬物服用開始から肝障害発現までの期間

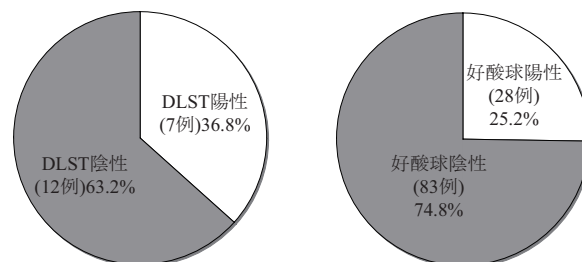
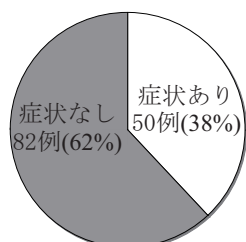


図8 DLST陽性率と好酸球増多(6%以上)の有無

初発症状



出現症状

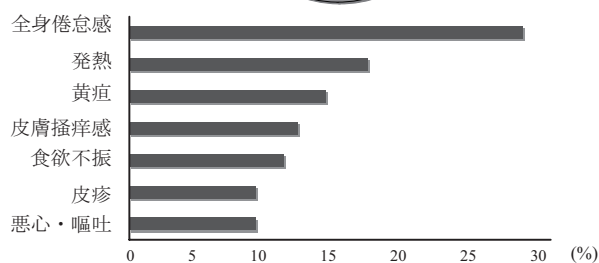


図6 初発症状および出現症状

(図4)．薬物服用開始から肝障害発現までの期間は7日以内、30日以内、90日以内の発症が多く(図5)、肝障害発現までの期間に一定の傾向は認めなかった。38%の症例に自覚症状を認め、症状としては全身倦怠感、発熱、黄疸が多かった(図6)．薬物性肝障害の病型としては、肝細胞障害型が59例(44.7%)、胆汁うっ滞型が13例(9.8%)、混合型が60例(45.5%)であり、肝細胞障害型と混合型の割合が多い傾向であった(図7)．

薬物リンパ球刺激試験(DLST)は19症例に施行され、7例が陽性であり、DLST陽性率は36.8%であった。好酸球増多(6%以上)は111例中28例でみられ、陽性率は25.2%であった。DLST陽性症例では好酸球増多例が多かった。DLSTと好酸球増多の陽性率は全国統計と比べ、共に低い傾向にあった(図8)．DDW-J 2004薬物性肝障害ワークショップのスコアリングでは、5点以上“可能性が高い”が82例(70%)、3-4点“可能性あり”が35例(30%)．可能性が高い症例が多く認められた(図9)．起因薬の種類としては、抗菌剤が12.5%、心臓・呼吸器薬が12.2%、消化器薬および消炎鎮痛薬が9.8%であった。その他様々な薬物があり、その中で健康食品によるものが9.4%、漢方薬によるものが5.5%含まれていた。また、多剤が同時に併用されていたため原因薬物を同定できなかった原因薬物不明のものも3.5%あった(図10)．病型別にみた起因薬では肝細胞障害型では、健康食品・一般市販薬、抗菌薬、消化器薬が多く、混合型では、消炎鎮痛薬、抗菌薬、健康食品・一般市販薬が多く、胆汁うっ滞型では、抗菌薬、循環器薬、消化器薬が多かった(表1)．治療に関しては、起因薬中止のみにより改善を52%に認め、薬物療法(UDCA, SNMC, ステロイド)により44%の症例で改善を認めた。その他の治療(血

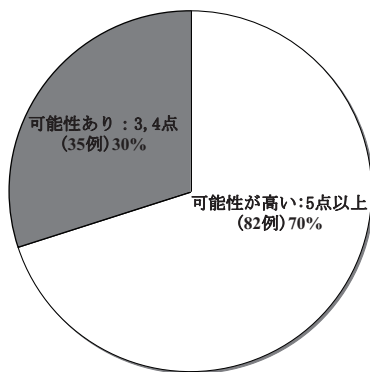


図9 薬物性肝障害のスコア分布

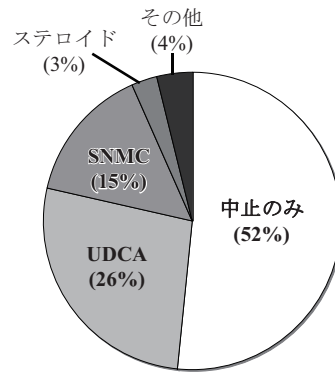


図11 肝障害の治療

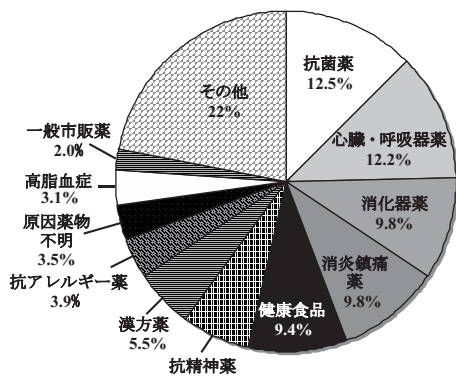


図10 起因薬の種類

布では、前期、後期共に50歳以上が多かった（図12）。基礎疾患の有無は前期に比べ後期に多く、統計学的に有意差を認めた（ $P<0.05$, 図13）。服用薬物数は前期、後期ともに1剤、2剤が多く有意差は認めなかった（図14）。病型別では肝細胞障害型が後期に増加を認めている（図15）。起因薬物の推移では、前期、後期ともに抗菌薬、循環器薬、消化器薬、消炎鎮痛薬が上位を占めている点は変化なかった（表2）。しかし、漢方薬・健康食品・一般市販薬は前期に比べ後期に多く、統計学的に有意差を認めた（ $P<0.05$, 図16）。

考 察

漿交換）などを受けた症例は4%であった（図11）。

前期（2000年4月～2005年3月）、後期（2005年4月～2010年3月）に分けて比較検討した結果では、平均年齢は前期では 56.7 ± 15.2 歳で、後期では 58.3 ± 15.3 歳と平均年齢に有意差は認めなかった。発症年齢分

近年、高齢化社会が進むのに伴い高齢者による薬物性肝障害が増加傾向にある。薬物性肝障害の最近の動向のまとめ¹⁾では、年齢分布は50-70歳代に多いと報告されており、当科の成績もほぼ同じ傾向であった。高齢者は薬物を服用する頻度が多く、また複数の薬物を服用し

表1 病型別にみた起因薬

肝細胞障害型	混合型	胆汁うっ滞型
健康食品・ 一般市販薬	消炎鎮痛薬 13%	抗菌薬 23%
抗菌薬	11%	循環器薬 19%
消化器薬	10%	消化器薬 12%
消炎鎮痛薬	9%	消炎鎮痛薬 8%
循環器薬	8%	健康食品・ 一般市販薬
抗精神・神経薬	7%	4%
高脂血症薬	6%	抗精神・神経薬 4%
漢方薬	6%	高脂血症薬 0%
抗アレルギー薬	6%	漢方薬 0%
その他	4%	抗アレルギー薬 0%
原因不明	3%	その他 22%
	23%	原因不明 8%
	3%	

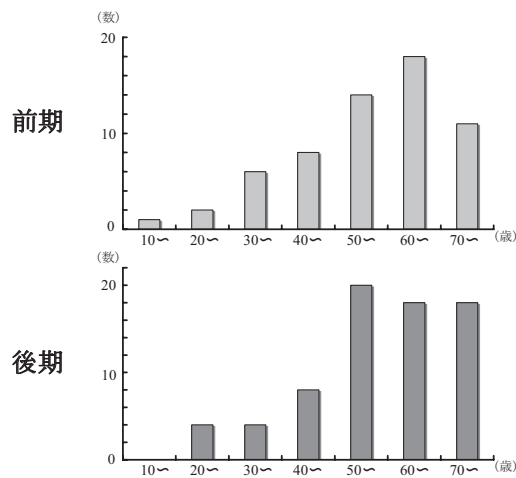


図 12 前期・後期別の発症年齢分布

ていることも多いとされている。今回の検討においても前期に比べ後期で基礎疾患に対する併用症例が有意に増加していた。併用薬物数も 1 剤, 2 剤について 5 剤以上が多く認められ, 基礎疾患の増加に伴い併用薬も増加しているものと考えられた。さらに, 薬物の副作用は高齢者に出やすく, 重症化した場合は回復しにくいとされている。高齢者は, 薬物代謝能の低下など薬物性肝障害に対するリスクが高い可能性が指摘されている^{2) 3)}。今回の検討においても重症化した症例は 5 人中 4 人 (80%) が 60 歳以上であり, 高齢発症は重症化の危険性があると考えられる。

薬物性肝障害の病型は, 前期と比較して後期で肝細胞障害型が増加を認めており, 滝川ら¹⁾の報告と同じ結果であった。肝細胞障害型の起因薬として健康食品・一般市販薬が多く後期で肝細胞障害型が増加した理由と考える。また, 重篤な薬物性肝障害は混合型が多い傾向に

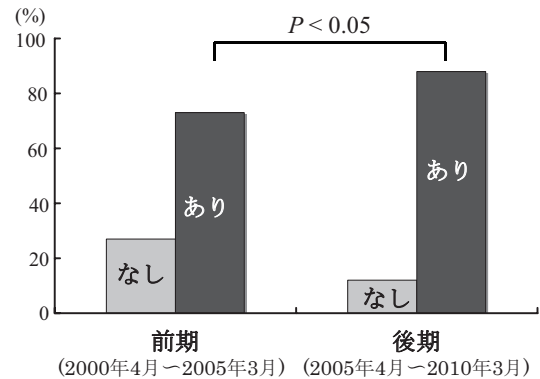


図 13 前期・後期別の基礎疾患に対する併用薬の有無

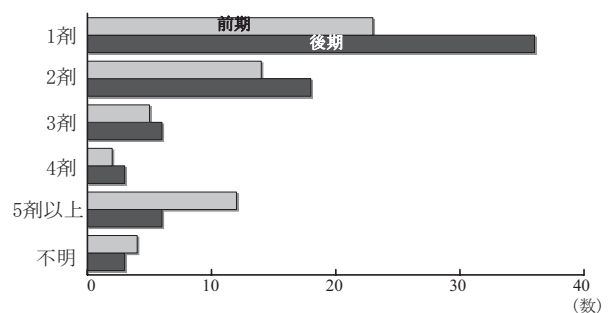


図 14 前期・後期別の併用薬物数

あった。

DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリングでは, “可能性が高い” に相当する症例は 70% とあり, 最終的な診断にはこのスコアリングは有用であると考えられた。今回の検討において, 発症時の診断に関して, 好酸球増多率は 25.8%, DLST 陽性率は 36.8% と

表 2 起因薬物の推移

(起因薬)	前期 (N=123)	後期 (N=138)
抗菌薬	11%	15%
循環器薬	11%	14%
消化器薬	11%	9%
消炎鎮痛薬	8%	9%
抗精神・神経薬	9%	4%
漢方薬	5%	6%
健康食品	9%	10%
抗アレルギー薬	7%	1%
高脂血症薬	3%	4%
一般市販薬	2%	4%
その他	17%	23%
原因不明	7%	1%

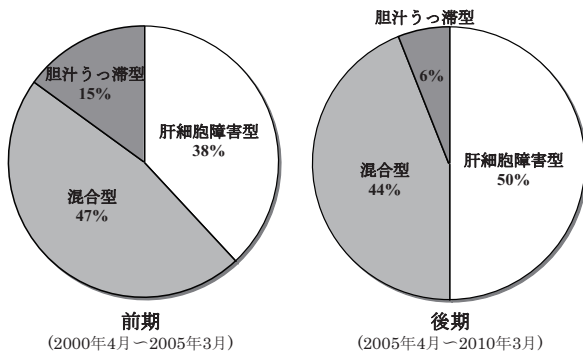


図 15 前期・後期別の肝障害病型分類

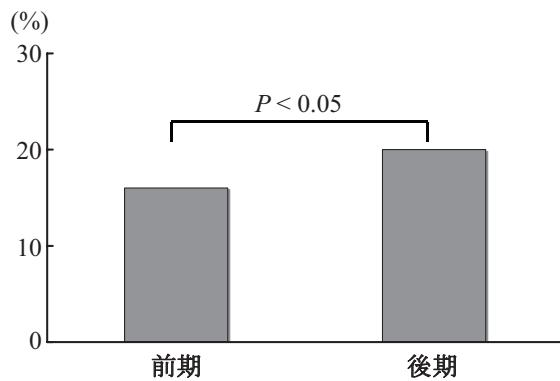


図 16 前期・後期別の漢方薬・健康食品・一般市販薬による肝障害

共に低く、診断の決め手がないためにどうしても除外診断に頼らざるを得ず、初期の診断が容易でない症例も多く認めた⁴⁾⁻⁶⁾。

当科における起因薬物の種類では、抗菌薬、心臓・呼吸器薬、解熱・鎮痛薬、消化器薬の頻度が高く、抗菌薬、解熱・鎮痛薬だけでも全体の約 4 分 1 の割合を占めており、全国調査と同様の傾向にあった⁷⁾。

近年、漢方薬、健康食品、一般市販薬による肝障害の頻度が高い傾向にあると報告されている⁸⁾。また、健康食品、一般市販薬による肝障害の特徴として、肝細胞障害型が多く DLST 陽性率も高いとも報告されている⁸⁾⁹⁾。今回の検討においても肝障害の病型として、肝細胞障害型、混合型が多くを占めており、その起因薬物として健康食品、一般市販薬が上位を占めていた。しかし、DLST に関しては、今回検討した症例中、陽性であった 7 例のうち 6 例は抗菌薬、解熱・鎮痛薬によるもので、漢方薬と健康食品によるものは 1 例のみであった。最近では薬物性肝障害の起因薬として漢方薬、健康食品、一般市販薬が増加傾向にあり、今回の検討においても漢方薬・健康食品・一般市販薬による薬物性肝障害は前期に比べ後期に多かった。今後、さらに漢方薬、健康食品、一般市販薬の使用頻度が増加すれば、薬物性肝障害も増

加し続ける可能性が考えられる。

結 語

1. 薬物性肝障害の病型は、肝細胞障害型と混合型が多かった。肝細胞障害型は後期で増加を認めた。
2. 薬物性肝障害スコアでは「可能性が高い」が 70% 認めた。
3. 起因薬物として抗菌薬、循環器薬、消化器薬に多く認めた。
4. 前期と比べ後期で漢方薬、健康食品、一般市販薬による肝障害が有意に増加傾向を認めた。
5. 高齢者の肝障害は重症化しやすく注意を要する。

文 献

- 1) 滝川 一, 向坂彰太郎, 相磯光彦, 綾田 稔, 久持 顕子, 辻 恵二, 村田洋介, 安田 宏, 出口章広: 薬物性肝障害の最近の動向—2002-2006 年の 366 例の検討—. 肝臓 48: 517-521, 2007.
- 2) 神代龍吉: 薬物性肝障害 高齢化時代を迎えた肝臓病—高齢化の実態と対策—. 肝胆膵. 53: 121-128, 2006.
- 3) 大橋京一: 高齢者の薬物代謝能. 老年消化器病 13: 41-45, 2001.
- 4) 滝川 一, 恩地森一, 高森頼雪, 村田洋介, 谷口英明, 伊藤 正, 渡辺真彰, 綾田 稔, 前田直人, 野本 実他: DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓 46: 85-90, 2005.
- 5) Takikawa H, Onji M: A proposal of the diagnostic scale of drug induced liver injury. Hepatol Res 32: 250-251, 2005.
- 6) 渡辺真彰, 渋谷明隆, 三浦有紀子, 安達 滋, 奥脇裕介, 小野弘二, 日高 央, 中沢貴秀, 相馬一玄, 西元寺克禮: DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリングに関する validity study. 肝臓 48: 219-226, 2007.
- 7) 堀地典生, 村田洋介, 滝川 一, 他: 薬物性肝障害の実態—全国集計. 薬物性肝障害の実態. 1-10, 2008
- 8) 恩地森一, 滝川 一, 村田洋介, 小島裕治, 橋本直明, 久持顕子, 炭田知宜, 大森 茂, 村田浩之, 渡辺真彰・他: 民間薬および健康食品による薬物性肝障害の調査. 肝臓 46: 142-8, 2005.
- 9) 萬谷直樹, 小暮敏明, 貝沼茂三郎, 嶋田 豊, 寺澤捷年: 漢方薬による肝障害報告の検討—リンパ球幼若化試験偽陽性の問題と関連して—. 肝臓 43: 282-287, 2002.

(平成 23. 12. 7 受付, 平成 24. 3. 8 受理)