重篤副作用疾患別対応マニュアル

薬物性肝障害
（肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患）

平成 20 年４月
（令和元年９月改定）
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○ 一般社団法人日本肝臓学会企画広報委員会

重篤副作用疾患別対応マニュアル: 薬物性肝障害改訂ワーキンググループ

企画広報委員会委員長

持田　智　　埼玉医科大学　消化器内科・肝臓内科　教授

同委員

上野　義之　　山形大学　消化器内科学　教授

田中　篤　　帝京大学　内科学消化器グループ　教授

WG 委員

加川　建弘　　東海大学　消化器内科　教授

斎藤　英胤　　慶応義塾大学　薬学部教授

辻　　恵二　　広島赤十字・原爆病院　第二消化器内科　部長

中山　伸朗　　埼玉医科大学　消化器内科・肝臓内科　准教授

村田　一素　　国際福祉大学　消化器内科　教授

WG 顧問

滝川　一　　帝京大学　医療技術学部　学部長

WG 協力者

相磯　光彦　　帝京大学　内科学消化器グループ病院准教授

（敬称略）

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林　　昌洋　　国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

新井　さやか　千葉大学医学部附属病院薬剤部

飯久保　尚　　東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐

小原　拓　　東北大学病院薬剤部・准教授

萱野　勇一郎　大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤　伸之　　福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤　亜希子　神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱　　敏弘　　がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越　亮寛　　医療法人鉄蕉会　亀田総合病院薬剤管理部長
矢野　良一　　福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林　進　　　杏林大学医学部付属病院薬剤部

（敬称略）

○重篤副作用総合対策検討会

飯島　正文　　昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
※五十嵐　隆　国立成育医療研究センター理事長
犬伏　由利子　一般財団法人消費科学センター理事
上野　茂樹　　日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
薄井　紀子　　東京慈恵会医科大学教授
笠原　忠　　　自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
木村　健二郎　独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守　国斗　　公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩　義之　　財務省診療所所長
齋藤　嘉朗　　国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田　光明　　公益社団法人日本薬剤師会常務理事
多賀谷　悦子　東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任
滝川　一　　　帝京大学医療技術学部学部長
林　　昌洋　　国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田　寛　　　お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※座長　（敬称略）

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成１７年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（４年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。
今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様

【早期発見と早期対応のポイント】

・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

・　副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

・　臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

・　当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

・　副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。

　ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

・　本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

・　当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※　医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

薬物性肝障害

英語名： Drug-induced liver injury (DILI)

病型分類：肝細胞障害型薬物性肝障害（hepatocellular injury type)、胆汁うっ滞型薬物性肝障害（cholestatic type)、混合型薬物性肝障害（mixed type)、急性肝不全（acute liver failure)、薬物起因の他の肝疾患（other type liver diseases caused by drugs)

A．患者の皆様へ

ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

薬の服用により、肝臓の機能が障害される「薬物性肝障害」が引き起こされる場合があります。解熱消炎鎮痛薬、抗がん剤、抗真菌薬、漢方薬など、さまざまな医薬品で起こる場合がありますので、何らかのお薬を服用している場合は、定期的に血液検査で肝機能を調べる必要があります。また、以下のような症状がみられ、症状が持続する場合には、放置せず医師・薬剤師に連絡してください。

「倦怠感」、「食欲不振」、「発熱」、「黄疸」、「発疹」、「吐き気・おう吐」、「かゆみ」など

１． 薬物性肝障害とは？

肝臓は、生命維持に必要なさまざまな働きをする大切な臓器です。薬の代謝（化学変化）は肝臓で行なわれることが多く、さまざまな代謝産物が肝臓に出現するため、副作用として肝機能障害が多いと考えられています。

代表的なものとしては、解熱消炎鎮痛薬、抗がん剤、抗真菌薬（水虫や真菌症の飲み薬）、漢方薬などでみられます。市販の解熱消炎鎮痛薬、総合感冒薬（かぜ薬）のような医薬品、サプリメントなどの健康食品でみられることもあります。また、単独では肝障害を引き起こさなくても、複数の薬を一緒に飲むと肝障害が出る場合があります。

副作用の出かたには次のようなパターンがあります。

① たくさん飲んではじめて副作用が出る場合

これを中毒性肝障害といい、例えばかぜ薬にもよく使われているアセトアミノフェンという解熱消炎鎮痛薬はどんな人でもたくさん（規定量の 10～20 倍以上を一度に）飲めば肝機能障害が出ます。決められた用法・用量を守ることが重要です。

② 飲んだ量に関係なく副作用が出る場合

ほかの人では、服用しても何も問題ない薬でも、ある人では少量でもかゆみ、発疹、じんま疹、肝機能障害などが出るパターンの肝障害です。この場合、副作用が出るかどうか事前に予測することは難しいのですが、ほかの薬で発疹、じんま疹、肝機能障害が出たこのとのある方や、もともと喘息やじんま疹などいわゆるアレルギー体質の方に出やすい傾向があります。服用をはじめてから数時間といった早い時期の発疹で始まるなど、反応が急速な場合もあります。

③ ある特定の人にしか副作用が出ない場合

薬を代謝する酵素や、薬に対する免疫に個人差がある場合に出る肝障害です。お酒の強さに個人差があるように、薬の代謝、分解にも個人差

があることが分ってきました。薬によっては6ヶ月以上（なかには2年以上）服用を続けた後に肝機能障害が出ることもあります。

④ 薬以外の要因が関係する特殊な場合

薬が肝機能障害の原因になるのではなく、薬の働きで体内にいるウイルスなどが増えて、これが肝機能障害の原因になる場合があります。B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）の持続感染者（キャリア）が、免疫を抑える薬や抗がん剤を服用した際にウイルス量が増加して（再活性化）、肝炎を起こすことがその代表です。また、最近、使われるようになった免疫チェックポイント阻害薬は、がんのみならず、肝臓を攻撃する免疫反応を起こして、肝機能障害を引き起こすことがあります。

薬の副作用によって肝障害が生じた場合、気づかずに長期使用すると重症化する場合があるため、注意が必要です。

2．早期発見と早期対応のポイント

「倦怠感」、「発熱」、「黄疸」、「発疹」、「吐き気・おう吐」、「かゆみ」などがみられ、これらの症状が急に出現したり、持続したりするような場合であって、医薬品を服用している場合には、放置せずに医師、薬剤師に連絡をしてください。

受診する際には、服用したお薬の種類、服用からどのくらいたっているのか、症状の種類、程度などを医師に知らせてください。早期の対応策としては、その薬を飲まないことですが、勝手に中止すると危険な薬もありますので、医師に相談して下さい。

① 副作用を早く発見するためには、まず、飲んだ薬がどのような作用をもつ薬であるか、どのような副作用が予想されるか、医師や薬剤師からよく説明を受けておくことです。最近では、薬局から渡される薬の説明書や「おくすり手帳」も有用です。

なお、抗がん剤、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、高尿酸血症治療薬、

睡眠薬や抗うつ薬など、肝障害を起こす可能性がある薬の治療を受ける方は、担当医師や薬剤師から使用するお薬の種類、肝障害を含めた副作用と、早期発見のための定期的な血液検査などについての説明がありますので、必ず説明をお聞きください。

② 次に、薬を飲みはじめたら、予想される副作用に気をつけ、疑問を感じたら、症状が起った日時や状態をメモして医師に確認しましょう。

③ 昼食後の薬などは、外出先では飲みにくいため飲み忘れることがあります。この場合、夕方にまとめて昼の分まで飲むのは避けてください。一回の服用量が多すぎて副作用が出やすくなります。もしも飲み忘れた場合、どうしたら良いかを予め医師や薬剤師に尋ねておくことをお勧めします。

④ 薬を飲む時の水または湯の量も副作用が出にくいように配慮して決められています。例えば解熱消炎鎮痛薬などは胃が荒れないように多めの水または湯で飲むように書かれています。服用する時間や食事との関係も、薬の吸収や副作用の面から配慮されています。服用方法を守ってください。お酒と一緒に薬を飲むようなことは避けて下さい。

⑤ 肝臓病や腎臓病がある場合には薬の代謝、分解、排泄が悪くなり、副作用が出やすくなります。また、いわゆるアレルギー体質の方なども副作用が出やすいので、事前に医師に告げておくことが大切です。

⑥ 他の病院から出されているお薬がある場合には、医師および薬剤師に薬の説明書を提示してください。手元にない場合は、薬の名前だけでも結構です。飲みあわせによっては副作用が出やすい場合があります。また自分で健康食品やサプリメントを摂取している場合は必ず医師にその内容を告げてください。医薬品との飲みあわせが問題になることがあります。また健康食品やサプリメントそのものが肝機能障害の原因となっていることもあります。

⑦ 最後に薬の副作用は身体の症状にあらわれる前に血液検査で発見されることが多いので、服用をはじめたら定期的に血液検査を受けることが極めて大切です。長期に服用する薬では特にその事が重要です。肝臓に腫瘍が出来ることや、血管に異常を来すこともありますので、その場合には腹部超音波エコー検査などの画像診断が必要です。

【主な症状と具体的な身体所見】

○　全身症状：倦怠感、発熱、黄疸（おうだん）など

○　消化器症状：食欲不振、吐き気、おう吐、腹痛など

○　皮膚症状：発疹、じんましん、かゆみなど

また、症状として現れませんが、血液検査で発見される場合もあります。

※　医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

※　独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html

電話：0120－149－931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

Ｂ．医療関係者の皆様へ

医薬品は、長期間の臨床開発過程において問題となる副作用がないものが市場に登場することになるが、治験は限られた人数に行われるため、頻度が非常に少なく、用量依存性がなく、動物実験で再現できない副作用が、広大な市場に出てから発現することがある。多くは薬物代謝の第 I 相でCytochrome P450（CYP）により代謝された活性中間体が、核酸や細胞構成成分とアダクトを形成して、毒性を生ずる。

１．病態、発症機序と病型

薬物性肝障害 (drug-induced liver injury ;DILI)は大きく一般型と特殊型に分類できる（図 1)。一般型は「中毒性（intrinsic)」と「特異体質性（idiosyncratic)」に分類され、後者はさらに「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る。

中毒性では、薬物自体またはその代謝産物が肝毒性を持ち、反応性代謝物の生成量が解毒能を上回ると肝障害を生じる。用量依存性で、肝障害が全てのヒトに発生し、動物実験でも再現可能である。アセトアミノフェンの大量内服が代表的であるが、抗がん剤の一部、臨床で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。最近では、この種の薬物は化学構造的に予見されることから新規開発が行われることはない。

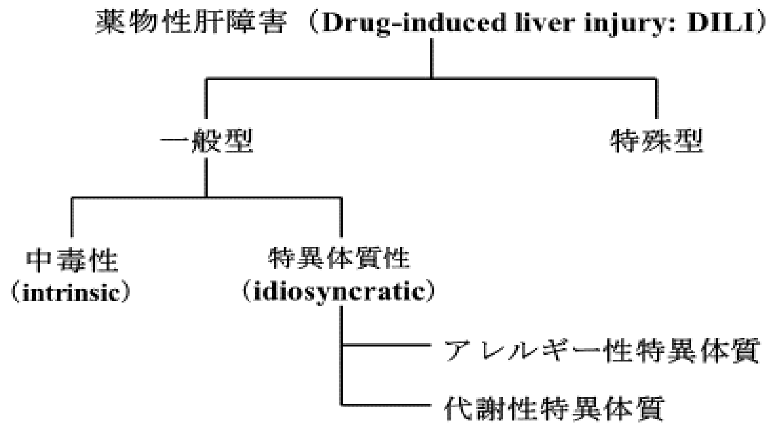


図.1 薬物性肝障害の分類

アレルギー性特異体質では、薬物そのものないし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（図 2）。現在報告される薬物性肝障害の多くはアレルギー性特異体質に属する。多くの薬物では、服用中にアレルギー反応が惹起され、開始 1～8 週間で肝障害を発症する。しかし、以前に投与されたことがある薬物の場合は、再投与直後に肝障害を生じる場合がある。

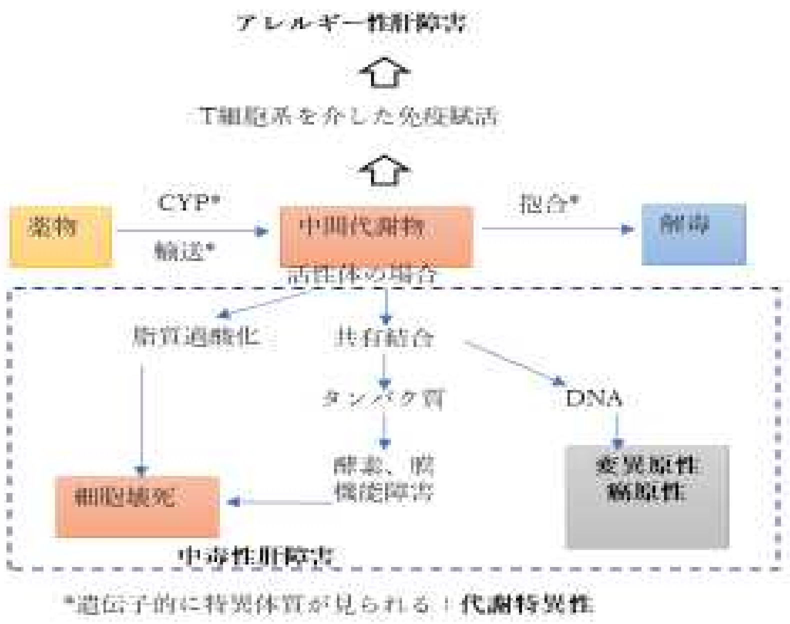


図.2 薬物性肝障害の成立機序

代謝性特異体質は薬物代謝関連酵素や輸送タンパク質（トランスポーター）の特殊な個人差（遺伝的素因）に起因する。多くは 8 週以降に発症し、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場合もある。長期投与の間に、代謝異常が惹起され、肝障害を誘発する中間代謝産物が蓄積すること、薬物による軽度の肝障害に対する適切な修復、再生反応が起こらなくなることなどが、長期間内服後に肝障害が出現する原因と考えられている。代表的な起因薬物は、イソニアジド、販売中止となった糖尿病治療薬のトログリタゾンなどである（表 1)。ただし、これら薬物でも、アレルギー性特異体質による肝障害が見られる場合があり、代謝性とアレルギー性の両方の機序での発症することもあり得る。

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、テガフール・ウラシル、テルビナフィン塩酸塩、トログリタゾン＊、バルプロ酸ナトリム、ヒドララジン塩酸塩、フルコナゾール、フルタミド、ペモリン、ラベタロール塩酸塩

＊販売中止

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、関連する遺伝子異常などを調査することにより、予測可能な場合がある。しかし、現状では一般的な検査となっていないため、今後の進歩が期待される。さらに、代謝性の特異体質が薬物の代謝や輸送を変化させることで、中毒性肝障害やアレルギー性肝障害を修飾することが考えられる。特に胆汁うっ滞性の肝障害では、肝細胞から胆汁を排泄させるトランスポーター（Bile salt export pump:BSEP）の異常に起因する場合があることが報告されている。

一方、特殊型としては、脂肪化、腫瘍形成、血管病変などがあり、エストロゲン受容体拮抗薬などによって脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH）が、経口避妊薬や蛋白同化ホルモン薬などの長期服用で肝腫瘍（良性、悪性）が、抗がん剤によって sinusoidal obstruction syndrome (SOS)、peliosis hepatis、門脈血栓などが惹起される場合がある。また、最近では、がん分子標的薬による一過性の肝障害や、免疫チェックポイント阻害薬による自己免疫機序を介する肝障害、抗がん剤、免疫抑制薬による HBV の再活性化などが報告されている。

また、スタチン製剤のように薬物服用後、一過性に肝障害を認める薬物がある。2018 年には日本動脈硬化学会からスタチン不耐についての指針「スタチン不耐に関する診療指針 2018 」（http://www.j-athero.org/publications/pdf/statin_intolerance_2018.pdf）が提案されたように、多くの薬物で低頻度ながら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、速やかに使用を中止すれば重篤化することはほとんどない。しかし、気づかずに長期使用すると重篤化することがある。

肝障害の表現型としては、肝細胞障害が主体で AST、ALT の上昇が特徴的な「肝細胞障害型」、ビリルビン値や ALP、γGTP など胆道系酵素が上昇する「胆汁うっ滞型」、両者の特徴を持つ「混合型」に、従来から分類されてきた。肝細胞障害型が持続すると、引き続いて胆道系酵素とビリルビンが上昇するので、肝障害の発見が遅くなると「混合型」と診断される場合もある。

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。

2．早期発見と早期対応のポイント

まず、薬物性肝障害の既往の有無について詳細に聴取する。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念頭に置くとともに、患者へ十分に説明する。そして患者には、原因となった薬物名をメモして覚えておくことを伝える。

【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、その徴候を速やかに把握することが重要である。薬物を初回投与する場合、医療面接によって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。何も症状がない場合でも投与開始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。多くの症例において、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、約 20%程度の症例では 90 日以降に発症することもある。

【初発症状】

自覚症状として頻度が高いのは、全身倦怠感、食欲不振である。薬物性肝障害はアレルギー性特異体質によることが多く、その場合は発熱、かゆみ、発疹などの皮膚症状が早期に出現することがある。黄疸が初発症状のこともある。しかし、何も症状が出ないこともあるので、医療者側の注意が必要で、定期的な肝機能検査(服用開始後 2 ヶ月間は 2〜4 週に 1 回)が勧められる。

【危険因子】

慢性飲酒者は健常者よりも薬物性肝障害を起こしやすいとされている。薬物代謝酵素（CYP2E1 など）の活性亢進、肝細胞内で脂質過酸化が起こりやすい環境の形成などが、その原因と考えられている。そこで、慢性飲酒者には注意を促して、定期的な肝機能検査の受診を指導する。また、肝疾患を有する患者では、薬物性肝障害が起きた場合、重症化することがあることに注意する。

【薬物性肝障害における重要な検査と予防】

AST（GOT)、ALT（GPT)、ALP、γGTP の変動に注意し、肝障害を早期に検出する。ビリルビンやアルブミン、プロトロンビン時間は肝障害の重症化の指標となり、中でもプロトロンビン時間は重症化を予測する上で有用である。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あることから、肝障害を起こす頻度が高い薬物を使用する場合は投与前に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。

肝障害との因果関係が疑われた薬物は、その可能性を明確に除外できない限り、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は、肝機能検査値に十分注意しながら投薬する。肝障害が出現した場合は慎重に投与を継続し、重症化の徴候がみら

れた場合には、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、肝障害の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、重症化しないかどうかを見極め、早急に適切な治療を開始する。

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。細心のフォローアップによって薬物性肝障害を早期に発見し、重症化の恐れがある場合にはタイミングを逃さず肝臓専門医に紹介する。

【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因となる。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、黄疸など）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℃）、発疹などのアレルギー症状が早期に現れ、増強する全身倦怠感と嘔気・嘔吐等の消化器症状が出現することもあるが、一方で症状がほとんど出現しない場合もある。代謝性特異体質による場合には、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フェニトイン、フェノバルビタールなどの薬物との併用で症状が悪化した報告があり、併用薬を含めて患者に応じた指導が必要である。また、高齢化社会では、ポリファーマシーが問題となっており、薬物相互作用についても注意する必要がある。服用薬剤数が多い患者に関しては、薬剤師との連携が重要である。

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。また、起因薬物を中止すると、速やかに肝機能検査値異常が改善するのが一般的で

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。しかし、肝障害に気づかず、起因薬物の服用を継続した場合、肝不全に陥って、高度の黄疸が見られるようになる。一方、胆汁うっ滞型では、起因薬物を継続すると黄疸が出現し、胆汁性肝硬変に進展する場合もある。したがって、薬物性肝障害の予後は原因薬物を中止するかどうかに大きく左右されるため、薬物の服用により肝障害が起こりうることを患者に伝えるとともに、肝障害が疑われる場合には速やかに主治医と連絡をとり、薬物の中止を含めた適切な処置を受けるよう指導する必要がある。

3．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 回の内服で発症したり、2 年以上の継続投与した後に発症したりする症例もある。このため服薬期間の長短で、薬物性では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】

特異体質性のうちアレルギー性の場合には、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ことがある。しかし、初めての薬物では、投与開始後にアレルギーを獲得し、その結果発症するため、肝機能異常が出現するまでに、2～6 週の期間を要する場合が多い。

薬物の過剰摂取による用量依存性の中毒性では、アセトアミノフェンのように短期間で発症する場合がある。しかし、薬物代謝酵素の個人差に基づく代謝性特異体質では、用量は通常量でも発症するが、発症までの期間がアレルギー性特異体質による肝障害よりも長い場合が多いのが特徴である。

①自覚症状

薬物性肝障害に特徴的な症状はなく、倦怠感、発熱、黄疸などの全身症状、食思不振、嘔気、嘔吐、心窩部痛、右季肋部痛などの消化器症状 、皮疹、瘙痒感などの皮膚症状などが出現する。また、自覚症状を認めず、肝機能検査所見が診断の契機となる症例も少なくない。

○ 肝障害のタイプとの関連

胆汁うっ滞型と混合型では、眼球黄染などの黄疸症状および 皮膚瘙痒感が

目立つのに対して、肝細胞障害型では特徴的な症状はなく、肝障害が高度の場合にのみ黄疸を伴うようになる。なお、肝不全に陥った場合は、意識障害、失見当識、出血傾向、腹部膨満など肝不全に起因する症候が認められるようになる。PT 活性（%）と INR の変化に、十分な注意が必要である。

②他覚所見

　発熱、黄疸などの全身所見、肝腫大、脾腫、心窩部や右季肋部圧痛などの腹部所見、皮疹などの皮膚所見が認められ、肝不全に陥った場合は、肝萎縮、腹水貯留などの腹部所見とともに、精神神経所見として肝性脳症が見られるようになる。なお、皮疹の形態は多彩で、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、紫斑などが見られるが、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症などの重症型では、全身の粘膜障害および表皮壊死が認められる。

○ 薬物性肝障害の発症機序との関連

　アレルギー性特異体質の場合は皮膚所見、発熱などアレルギー所見を認めることがあるのに対して、中毒性、代謝性特異体質による場合には、身体所見は多彩で特徴的なものはない。

○ 肝障害のタイプとの関連

　胆汁うっ滞型と混合型では眼球結膜や皮膚の黄染などの黄疸症状を認めるのに対して、肝細胞障害型の場合は特徴的な所見はなく、肝障害が高度の場合にのみ黄疸を伴うようになる。なお、肝不全に至った場合は、羽ばたき振戦、肝性脳症、出血傾向、腹水貯留など肝不全に伴う身体所見が出現する。

③臨床検査所見

＜血算・血球像＞

○ 薬物性肝障害の発症機序との関連

　アレルギー性特異体質による場合は末梢血白血球増多、好酸球増多などアレルギーによる所見を認めることが多い。薬物性肝障害の診断基準では、末梢血好酸球は 6%以上を増多とするが、これらを伴わない場合もある。一方、

中毒性ないし代謝性特異体質の場合に特徴的な血液検査所見はない。

○ 肝障害のタイプとの関連

肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に特徴的な血液所見はない。なお、肝不全に至った場合は、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、末梢血像での核左方移動など多彩な所見が認められる。

＜肝機能検査所見＞

○ 肝障害のタイプとの関連

肝細胞障害型では血清 AST（GOT）、ALT（GPT）値の上昇が主体で、ALP の上昇は軽度ないし中等度であり、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ビリルビンが主体の総ビリルビン値上昇をきたすが、肝不全が高度になると直接/総ビリルビン濃度比は低下する。

胆汁うっ滞型では、AST、ALT 値の上昇は軽度で、基準値上限の 2 倍を超えることはない。一方、胆道系酵素である 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、ビリルビン値も早期より上昇する。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 および ALP 値は、いずれも基準値上限の 2 倍を超えて上昇する。

＜血液凝固系＞

通常の薬物性肝障害では、プロトロンビン時間活性（%）、ヘパプラスチンテストなどの血液凝固系が異常を呈することはないが、重症化すればこれらの値は低下する。プロトロンビン時間活性（%）が低下ないしは INR が上昇した場合は、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は、肝予備能の低下を伴わなくても、これら所見が異常値を呈することに注意する必要がある。

＜自己抗体＞

ある種の薬物では、抗核抗体（ANA）、抗ミトコンドリア抗体（AMA）、抗平滑筋抗体（SMA）、CYP に関連する抗体などの自己抗体が出現することがある。

＜薬物によるリンパ球刺激テスト（DLST）注）＞

アレルギー特異体質の場合に陽性となるが、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、一部の漢方薬では、偽陽性を呈するとの報告もある。

注）保険適応外である。

④画像検査所見

一般的に、薬物性肝障害の特徴的な画像所見はない。しかし、胆汁うっ滞型で黄疸を呈する場合には、肝内胆管、総胆管などの拡張がないことで、閉塞性黄疸との鑑別することが重要である。また、肝細胞障害型で肝不全に陥った場合は、肝萎縮、腹水などの所見が認められるようになる。従って、画像診断は薬物性肝障害の鑑別での補助診断、重症度評価などに用いられる。

＜肝細胞障害型＞

肝障害の程度に応じて、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が、急性肝炎様病態では、肝腫大、肝辺縁の鈍化を認める場合がある。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 所見も基本的に US 所見と同様である。肝炎の程度が強い場合は、門脈域の炎症を反映して、門脈域に沿った低吸収域が観察される（図 3a）。

亜広汎、広汎肝壊死が特徴的な急性肝不全の場合は、肝細胞壊死の顕著な部分は CT で境界不明瞭な低吸収域を示す。この低吸収域の形状は多彩で、びまん性、地図状、多発性などのパターンをとる（図 3b）。また、腹水、肝静脈の狭小化、門脈の拡張なども観察され、進展すると肝萎縮、変形が見られるようになる（図 3c）。肝萎縮が高度の症例は予後不良である。

＜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、胆汁うっ滞性肝硬変になると、肝表面の凹凸、辺縁の鈍化、脾腫などの慢性

肝疾患所見が観察されるようになる。

＜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。

＜特殊型＞

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、肝細胞が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 で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 CT 値をも下回る（図 3d)。

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)、肝細胞腺腫などの腫瘍性変化が生じることがある。FNH は径 5 cm 以下で単発、肝表面に見られる場合が多く、多発するのは約 20% である。腫瘤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）が認められるのが特徴的である。US、CT、MRI では、この central scar を反映して、放射状の末梢静脈が観察され（spoke-wheel sign)、鑑別に有用とされている、しかし、CT、US では腫瘤の同定が困難な場合も多い。肝細胞腺腫の場合には、肝動脈造影で腫瘍周辺から中心に向かう多数の栄養動脈が特徴的所見とされるが、肝細胞癌、FNH との鑑別が困難な場合も多い。

図3

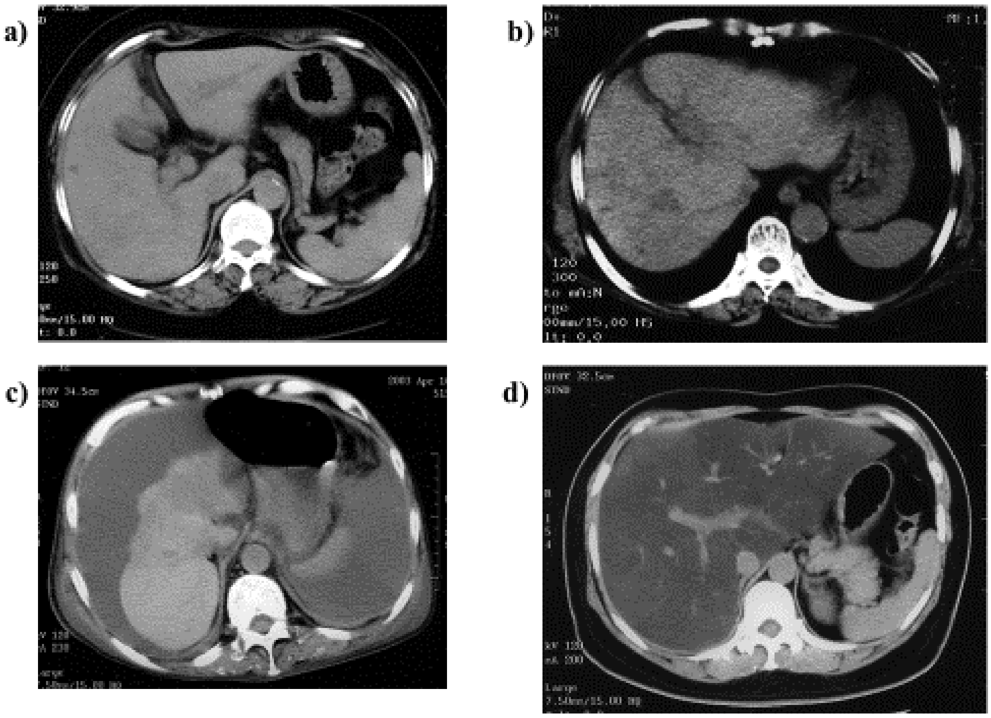


図3. 薬物性肝障害の画像所見

⑤病理検査所見

薬物性肝障害の肝組織は、あらゆる急性ないし慢性肝障害の病理組織所見を呈するため、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、あくまで臨床所見とその経過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場合がある。また、ウイルス性、アルコール性、代謝性など他の肝疾患、閉塞性胆道疾患などの除外のために、病理組織所見が有用な場合が多い。

薬物性肝障害の病理疎初期所見は、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。

＜肝細胞障害型＞

肝細胞障害型では、原因薬物と発症機序により、様々な肝細胞の変性、壊死所見がみられる。中毒性の場合は、障害された肝細胞が萎縮し、細胞質が好酸性となり、核が濃縮される凝固壊死の形態をとる（図 4a）。この場合の炎症細胞の浸潤は、壊死肝細胞に対する反応性のため軽度に留まり、浸潤細胞は好中球が主体となる。

アレルギー性特異体質の場合は、肝細胞の変性、壊死所見は、ウイルス肝

炎でみられる所見と類似している。肝細胞は風船化し(ballooning)(図 4b)、壊死により好酸体（acidophilic body）を形成する。変性と壊死は同一領域で観察される。好酸体は肝細胞索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 細胞は増生するが、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ことが、薬物性肝障害に特徴的な所見であるが、これが見られる頻度は高くない。薬物性肝障害の場合は炎症細胞の浸潤は、ウイルス肝炎に比較して軽度である。

肉芽腫は、アレルギー性特異体質の場合にみられ、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 4c）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。サルコイドーシス、結核など他の肉芽腫形成性の病変の鑑別が困難な場合もある。

肝細胞の変性、壊死は、起因薬物によっては肝小葉の特定の領域に分布することがある。肝細胞壊死がびまん性に存在する場合には急性肝炎、亜広汎、広汎肝壊死の場合は急性肝不全の病態を示し、慢性に経過した場合は門脈域の拡大とリンパ球、形質細胞、ときには好酸球の浸潤、限界板の炎症性破壊（interface hepatitis）を伴い、活動性慢性肝炎の所見を呈する（図 4d)。

○ 帯状壊死（zonal necrosis）

肝実質は肝小葉という組織学的単位の集合であるが、機能面から acinus（細葉）という単位の集合として捉えられる。Acinus は門脈血流との関連で、門脈周辺域（zone 1)、小葉中間帯（zone 2)、小葉中心域（zone 3）に分けられる（図 5)。

Acinus 内では領域による機能の違いがみられ、小葉中心域は薬物代謝酵素 CYP が豊富で、多くの薬物代謝に関わるため薬物性肝障害の発現領域となることが多い。薬物性肝障害の壊死、炎症所見は、原因薬物によって、それぞれの領域に特徴的に分布することがあり、特に中毒性の場合にはこ

のタイプが多い。以下に、その代表的な例を示す。

・門脈周辺域の壊死（zone 1）：リン中毒、硫化鉄中毒

・小葉中間帯の壊死（zone 2）：臨床例では稀。

・小葉中心域の壊死（zone 3）：アセトアミノフェンなど（図 4e）。

○ びまん性壊死（diffuse necrosis）

びまん性でウイルス性急性肝炎と類似した炎症所見、spotty necrosis（単細胞壊死）などを示す（図 4f）。炎症細胞の浸潤は、早期には小葉中心域（zone 3）に強い傾向があるが、領域ごとに差異がない場合もある。アレルギー性特異体質による症例はこのタイプを示すことが多く、イソニアジド、フェニトインなどが起因薬物として知られている。

○ 広汎、亜広汎肝壊死（massive、submassive hepatic necrosis）

亜広汎肝壊死は bridging necrosis（架橋壊死）を主体とする高度の肝実質壊死である。肝壊死は小葉のすべての肝細胞を含み、なかでも小葉中心域（zone 3）が含まれる頻度が最も高く、肝壊死はしばしば一つ以上の領域にまたがって観察される。広汎肝壊死はすべての領域に肝壊死が及ぶ病態で、予後不良である。肝細胞の脱落が著明で、肝の基本構造は消失し、出血、多数の組織球浸潤を伴い、残存した小葉内には胆汁うっ滞の所見が認めらてることもある（図 4g）。亜広汎肝壊死、広汎肝壊死は、急性肝不全昏睡型ないし非昏睡型に特徴的な所見である。

＜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。

炎症細胞の浸潤を伴わない単純型は、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）で観察されることが多い。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、胆管炎などは認められない。このような病態を呈する起因薬物としては、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一般的に軽度で、単核球が主体である。この炎症性変化は小葉中心域（zone 3）に見られることが多く、重篤な症例ではびまん性に観察される。単純型と異なり、門脈域にもリンパ球を主体とし、時に好酸球や好中球を含んだ細胞浸潤を認める。また、単純型と同様に、閉塞性黄疸でみられるような変化は見られない。起因薬物としては、インドメタシン、クロルプロマジン塩酸塩、タモキシフェンなど様々な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。浸潤細胞はアロプリノール、ヒドララジン塩酸塩などでは好中球が主体であるが、シメチジン、トルブタミドなどではリンパ球が主体となる。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来し、胆管消失症候群（vanishing bile duct syndrome）と称している。クロルプロマジン塩酸塩、イミプラミン塩酸塩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場合がある。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、原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis: 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＞

肝細胞障害型と胆汁うっ滞型の両特徴を呈し、高度で広汎な肝壊死により胆汁うっ滞が引き起こされる場合、胆汁うっ滞型で炎症が高度な場合など、その病理所見は多彩である。

＜特殊型＞

○ 肝細胞の脂肪化

肥満、過栄養、飢餓など以外に種々の薬物でも起こり得る変性所見である（図 4h）。肝細胞の脂肪化には大脂肪滴と小脂肪滴があり、起因薬物として

前者はアルコール、メトトレキサート、副腎皮質ステロイド薬など、後者はテトラサイクリン系抗菌薬などがあげられる。脂肪化はパラフィン包埋による標本では空胞化として捉えられるが、正確な脂肪の証明にはSudan III染色などを行う必要がある。NASHを呈する場合もあり、その起因薬物としてはアミオダロン、タモキシフェンなどが報告されている。

マロリー体（Mallory body）は肝細胞変性に伴って肝細胞質内に認められる好酸性の細胞内封入体で、アルコール性肝炎でよくみられるが、慢性胆汁うっ滞型、NASHおよび種々の薬物性肝障害でも観察される。

○ 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がん剤によって、中心静脈から肝静脈壁に線維性肥厚、内腔狭窄を生じるsinusoidal obstruction syndrome（SOS）ないし veno-occlusive disease（VOD）や、類洞の拡張と血液貯留を示す peliosis hepatis、門脈血栓など惹起される場合がある。

○ 腫瘍形成

蛋白同化ホルモン、経口避妊薬などによるFNHや肝細胞腺腫などがある。

図4

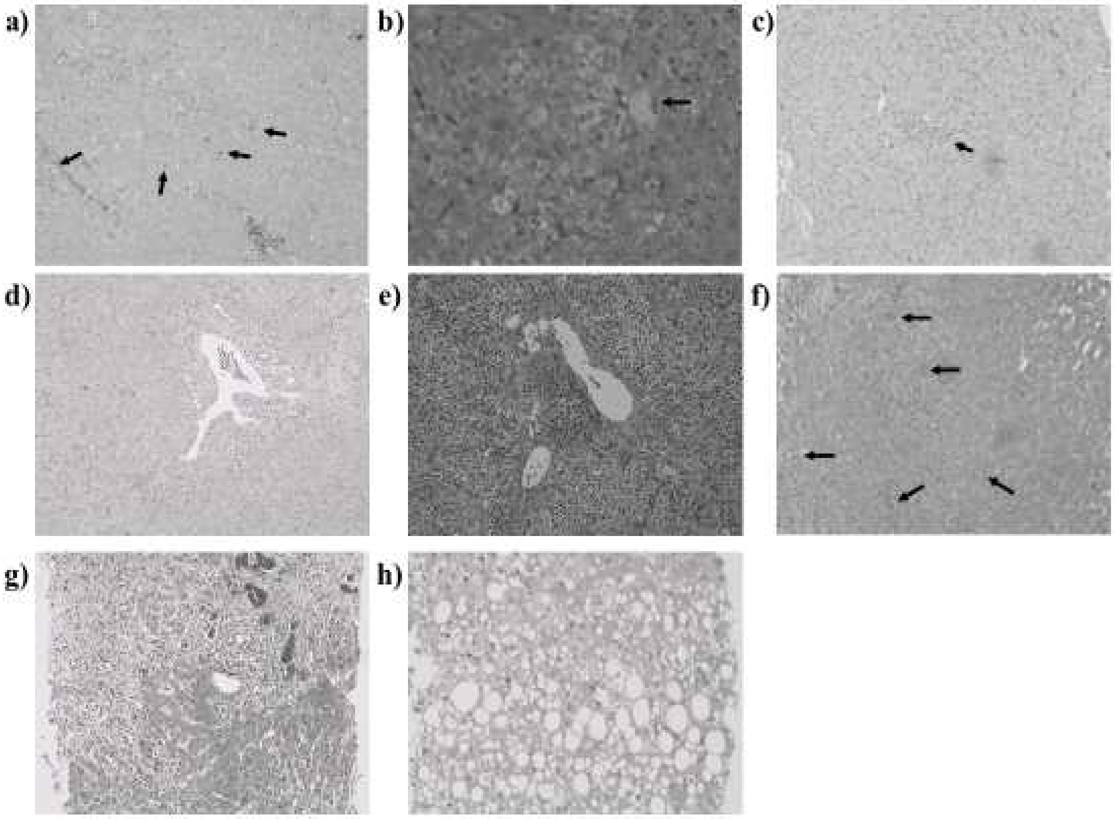


図4. 薬物性肝障害の肝組織所見
矢印: a）凝固壊死, b）Mallory body, c）肉芽腫, f）spotty necrosis

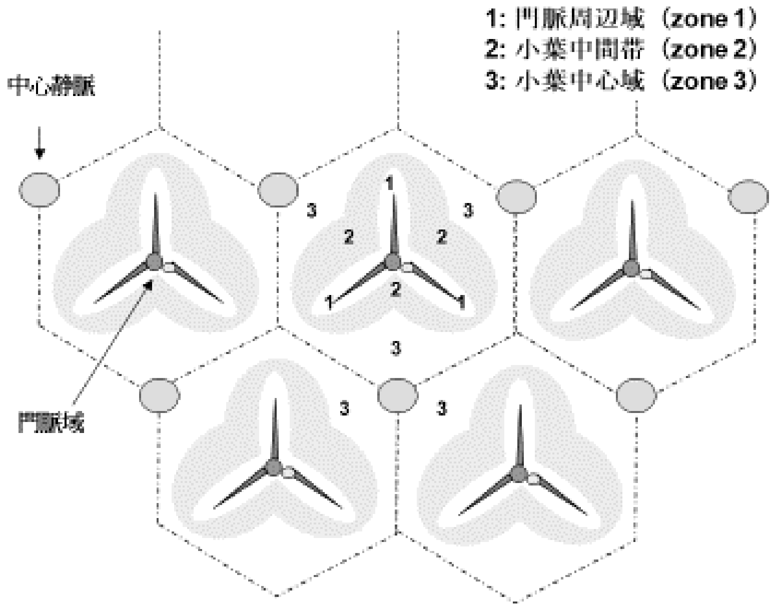


図5. Acinusの構造

⑥薬物ごとの特徴

薬物は多岐に渡り、その肝障害を全て記載することが不可能である。2010〜18 年の症例を対象とした全国調査では、27 施設から 307 症例、被疑薬総数 553 剤の登録があり、その病型は肝細胞障害性が 355 剤（64.2%）、胆汁うっ滞型が 83 剤（15%）、混合型が 115 剤（21%）であった。DLST は 289 例（52%）で実施され、その陽性率は 36%であった（表 2）[1]。

表 2. 薬物性肝障害の全国調査（2010~18 年）: 27 施設 307 症例、被疑薬総数 553 剤

(%)	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	553	355	83	115
DLST 実施率	289/553(52%)	178/355(50%)	40/83（48%）	71/115（62%）
陽性	104/289(36%)	55/178（31%）	23/40（48%）	26/71（37%）
疑陽性	11/289（4%）	7/178（4%）	2/40（5%）	2/71（3%）
陰性	174/289(60%)	116/178(65%)	15/40（37%）	43/71（60%）

この全国調査の成績を中心に、薬効分類ごとに、報告の多かったものから代表的薬物を挙げて、肝障害の特徴を解説する（表 3-15）。

表 3. 感染症治療薬の実態（2010~18 年）: 被疑薬総数 66 剤（11.9%）

(%)	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	66	40	7	19
DLST 実施率	41/66（62%）	28/40（70%）	1/7（14%）	12/19（63%）
陽性	10/41（24%）	6/28（21%）	1/1（100%）	3/12（25%）
疑陽性	1/41（2%）	1/28（4%）	0/1（0%）	0/3（0%）
陰性	30/41（73%）	21/28（75%）	0/1（0%）	9/12（75%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（陽性率:%）

薬　物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
クラリスロマイシン	11 2/7（29%）	7 1/5（20%）	0 —	4 1/2（50%）
レボフロキサシン	9 1/6（17%）	6 1/3（33%）	0 —	3 0/3（0%）
セファゾリンナトリウム	4 0/1（0%）	3 0/1（0%）	1 —	0 —

セフカペン ピボキシル	4 0/1（0%）	2 0/1（0%）	1 —	1 —
イソニアジド	4 0/3（0%）	4 0/3（0%）	0 —	0 —
ダクラタスビル	3 0/3（0%）	3 0/3（0%）	0 —	0 —
アスナプレビル	3 0/3（0%）	3 0/3（0%）	0 —	0 —
アジスロマイシン	2 —	0 —	0 —	2 —
セフジトレンピボキシル	2 0/1（0%）	0 —	1 —	1 0/1（0%）
ガレノキサシン	2 0/2（0%）	1 0/1（0%）	0 —	1 0/1（0%）
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	2 1/1（100%）	1 1/1（100%）	1 —	0 —
テルビナフィン	2 0/1（0%）	2 0/1（0%）	0 —	0 —
アモキシシリン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 —	0 —
セフポドキシムプロキセチル	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 —	0 —
セフェピム	1 —	1 —	0 —	0 —
アンピシリンナトリウム，スルバクタムナトリウム	2 0/1 (0%)	1 0/1 (0%)	1 —	0 —
タゾバクタム，ピペラシリン	1 —	0 —	0 —	1 —
メロペネム	1 —	0 —	0 —	1 —
ファロペネム	1 1/1（100%）	0 —	0 —	1 1/1（100%）
クリンダマイシンリン	1 1/1（100%）	0 —	1 1/1（100%）	0 —
セフトリアキソンナトリウム	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 —	0 —
セファレキシン	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 —	0 —
トスフロキサシントシル	1 0/1（0%）	0 —	0 —	1 0/1（0%）

(1)感染症治療薬

2010～18 年の全国調査では、肝障害の報告は 66 例（12%）であり、全薬物中で最も高率であった（表 3）[1]。臨床型は肝細胞障害型が 40 例（61%）、胆汁うっ滞型が 7 例（11%）、混合型が 19 例（29%）で、DLST は 41 例（61%）で実施され、陽性率は 24%であった。また、2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では（表 17）[2, 3]、イソニアジド（INH）は 15 例で被疑薬とされ、生存 8 例、死亡 6 例、肝移植 1 例であった。死亡例 6 例中 3 例（非昏睡型 1 例、亜急性型 2 例）と肝移植例（亜急性型）は、INH が単独で被疑薬とされた症例であった。抗結核薬では、他にピラジナミドとリファンピシン（RFP）がそれぞれ、5 例で被疑薬とされ、うち 4 例は INH と両 2 剤が併用された症例で、3 例（急性型 2 例、亜急性型 1 例）が死亡、急性型 2 例にはエタンブトールも併用されていた。ピラジナミドまたは RFP がそれぞれイソニアチドと併用された症例は、どちらも非昏睡型 1 例ずつで、内科的治療で救命された。抗菌薬では、レボフロキサシンに起因するとされた症例が 7 例と最多であったが、単独で被偽薬の症例はなく、いずれも他の抗菌薬、解熱・鎮痛薬、プロトンポンプインヒビター、感冒薬などと併用されていた。次いでセフカペンピボキシルに起因の症例が 6 例あったが、単独で被偽薬とされたのは内科的に救命された亜急性型の 1 例のみだった [2，3]。

感染症治療薬は感染症の実態、起因菌などが時代ごとに異なるために、薬物性肝障害の頻度も相応して変化している [4]。例えば、RFP、INH などは、肝障害を生じる頻度自体は高いが、その報告数は変化している。また細菌感染に対する治療薬も、クラリスロマイシン、レボフロキサシンの報告が多く、ミノマイシンなどは肝障害自体を起こす頻度は低くないものの、使用頻度が減少しているために報告数は減少している。抗真菌薬では塩酸テルビナフィンが多い。また INH やヒドララジンなどアセチル基を持つ薬物は、ヒストンのアセチル化を障害するため、肝再生を抑制することが報告されており、このような薬物は臨床的に注意が必要である [5]。

＜抗結核薬＞

a.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、顕性肝障害の発生は1%以下と報告されている。薬物性肝障害の報告のあるアルミノパラアミノサリチル酸カルシウム水和物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を内服開始後、数日から3ヶ月頃までに、10～20%の症例で血清AST、ALT 値が一過性に軽度上昇するが、大部分の症例は無症状で、投与を継続していると1～4週間で軽快肝機能検査値異常は軽快し、正常化する。しかし、投与開始後2ヶ月～1年ごろに、一部の症例では肝障害が顕性となり、薬物を中止しない場合は重症化する場合もある。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症状やそれを示唆する検査値異常を呈することはなく、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6)。

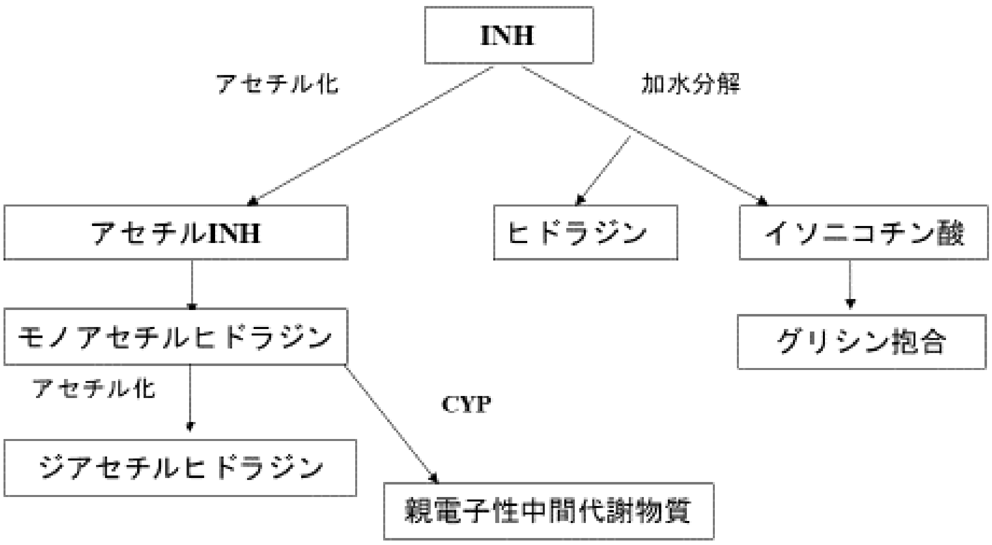


図6. INHの代謝経路

前者の経路では、N-acetyl transferase（NAT）を介したアセチル化の後に、中間代謝物である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の場合は肝障害が起こりやすい可能性がある。一方、後者の経路でも、INH hydrolase

によって、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 で、より多量に生成される。従って、この機序によると肝障害は、slow acetylator のほうが誘発されやすいと考えられる。実際、わが国では slow acetylator で肝障害が多いとの報告がある [6]。さらに、モノアセチルヒドラジンの代謝には、CYP が関係するため、特定の CYP の組み合わせでは、slow acetylator における肝障害のリスクが、さらに高くなると報告されている [7]。また INH の薬物性肝障害を回避する手段として、NAT 活性に応じて用量を調整する pharmacogenetics-based therapy が有用との報告もある [8]。

また、リファンピシンは INH hydrolase や CYP を誘導するので、両薬の併用で INH の中間代謝物の蓄積する可能性があり、これにより肝障害が重症化する可能性も指摘されている。

b．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）などと併用されている。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、一過性の高ビリルビン血症が惹起される場合がある。また、これとは別の機序で、内服開始後 1～8 週間までに肝障害を発症することが多く、4～7 ヶ月後に発症した症例も報告されている。単独使用の場合は、アレルギー性特異体質によると考えられている。しかし、INH との併用療法の場合は、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）の随伴が認められないこと、再投与で急激な肝障害がみ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 併用療法時に肝障害が発症するのは開始 15 日までが多く、INH 単独使用時に比して早期に発症することが特徴的である。

INH は前述のようにアセチル化されてモノ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って加水分解され、その産物が肝障害に関与している可能性がある。高齢者、アルコール多飲者、基礎に慢性肝疾患を有する者、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。

＜抗真菌薬＞

a.フルコナゾール

トリアゾール系の抗真菌薬で、5%未満の症例で、血清 AST、ALT 値が軽度一過性に上昇する。内服開始後 4 日～1 年（平均 130 日）に肝障害を発症し、用量依存性ではないとされるが、一部に用量依存性に発症したとの報告もある。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症例、種々の基礎疾患を持つ症例が多く、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、胆汁うっ滞が観察されるが、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が増加し、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、発症機序は確定できないものの、代謝性特異体質によると考えられている。

同じトリアゾール系の抗真菌薬のイトラコナゾールでも、開始 1 週～9 ヶ月後に肝障害を発症した症例が報告されており、その多くは 2 ヶ月以降における発症である。肝細胞障害型、混合型、胆汁うっ滞型のいずれもあり、早期に発症した場合はアレルギー性特異体質が、また長期服薬後の発症で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は、我が国では外用薬のみが利用されているが、内服した場合には、同様の肝障害を発症するとされている。

b.塩酸テルビナフィン

わが国では 1997 年から使用されるようになった抗真菌薬で、肝障害発症頻度などのデータは不十分である。欧米では 26,000 例中 5 例で肝障害を発症したとの報告や、45,000～54,000 例に 1 例の発症頻度であるとの報告がある。使用開始後 2 ヶ月以内に発症する症例が大部分であるが、一部は 2～6 ヶ月に発症している。重篤な肝障害は服用 2 ヶ月以内に発症し、肝細胞障害型、混合型、胆汁うっ滞型のいずれもあり、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、肝炎像と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、アレルギー性特異体質とともに、代謝性特異体質による症例が含まれている可能性がある。

c.ピラジナミド

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、アレルギー性特異体質による発症もあると考えられている。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。

＜抗菌薬＞

抗菌薬は薬物性肝障害の起因薬物として報告数が多い。しかし、これは抗菌薬の肝障害発症頻度が高いのではなく、使用頻度が高いことを反映しているものと考えられている。多数の抗菌薬で肝障害は報告されているが、中でも多いのは、ピペラシリンナトリウム、セフォチアム、セファクロル、ミノサイクリン塩酸塩、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、フロモキセフナトリウムである。2018 年の全国調査によると、その臨床型は肝細胞障害型が 61%、混合型が 11%、胆汁うっ滞型が 29%で、DLST は 62%で実施され、陽性率は 24%であった [1]。

a.ニューキノロン系抗菌薬

レボフロキサシン、オフロキサシンなどの報告例が多いが、使用頻度が高いことを考慮すると、肝障害の発症頻度はそれほど高くないと推定される。軽度の胆汁うっ滞型ないし混合型の肝障害を来す。

b.マクロライド系薬

エリスロマイシンエストレートが胆汁うっ滞型の肝障害を来すことは古くから知られていた。他のエリスロマイシン誘導体でも、頻度は低いものの、主として胆汁うっ滞型の肝障害が起こすことがある。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。しばしば腹痛、発熱、黄疸などの急性胆嚢炎様の初発症状が見られる。発熱、発疹、好酸球増多などを伴うことが多く、再投与すると速やかに肝障害が再発することから、アレルギー性特異体質によると考えられている。その他

のマクロライド系抗菌薬では、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り、中でもクラリスロマイシンの報告数が多い。

c.テトラサイクリン系薬

テトラサイクリン塩酸塩による肝障害は、頻度が低いものの、高用量の静脈内投与例で発症することが報告されており、肝不全を来たす場合もある。肝組織像では小滴性の脂肪肝を呈するのが特徴的で、これはミトコンドリアにおける脂肪酸β酸化の障害が関与すると考えられている。妊婦では急性妊娠脂肪肝の発症に関与する場合があり、使用を控えるべきである。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、アレルギー性特異体質によると考えられている。一方、4 ヶ月～2 年以上の長期使用例では、SLE 様症状を伴って抗核抗体が陽性になり、自己免疫性肝炎様の肝障害を発症する場合がある。

d.セフェム系薬

数%の症例で、投与中に AST、ALT 値が一過性に軽度上昇すること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数が多く、その臨床病型としては、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いる。機序としてはアレルギー性特異体質によると考えられている。

e.カルバペネム系薬

肝障害の発症はセフェム系と同様に稀である。イミペネム・シラスタチンナトリウムを投与している 2,516 例では、1%の症例で AST、ALT 値が一過性に軽度上昇したとされるが、臨床的に問題となる肝障害の発症はほとんどない。

f.ペニシリン系薬

一般に天然型ペニシリン製剤による肝障害は稀で、合成ペニシリン製剤に起因するものが主である。比較的発症頻度の高い製剤としては、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剤などが挙げられる。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の発生率が高い。用量依存性がなく、偶然の再投与で速やかに肝障害を再発することなどから、アレルギー性特異体質によると考えられる。クラブラン酸カリウム・アモキシシリン配合剤はアモキシシリン単独よりも肝障害の頻度が高く、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。胆汁うっ滞型の中には胆管消失症候群（vanishing bile duct syndrome）となる症例があり、その回復には長期間を要する場合がある。

＜抗ウイルス薬＞

抗ウイルス薬でも薬物性肝障害は発生するが、その報告はそれほど多くはない。ただし、抗ウイルス薬の中でも肝炎ウイルスに対する抗ウイルス薬は、治療開始前から肝障害を有する症例に投与されるため、治療中は薬物性肝障害も考慮して、肝機能検査値の変化に注意する必要である。特に、C 型肝炎ウイルス（hepatitis C virus: HCV）に対する直接型抗ウイルス薬（direct acting anti-viral: DAA）のうち NS3/4A プロテアーゼ阻害薬では、肝障害への注意が必要である。

また、B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus: HBV）との共感染例では、HCV に対する DAA 治療後に HCV-RNA 量が低下する一方で、HBV-DNA 量が上昇する場合があり、死亡例も報告されている [9, 10]。HCV に対する自然免疫が HBV の増殖も抑えており、HCV が排除されると、HBV が再活性化すると考えられている。このため、HBs 抗原陽性例のみならず、B 型既往感染例でも、HCV に対する DAA 治療中ないし治療後には、HBV の再活性化には注意する必要がある。先ず、DAA 治療例では HBs 抗原のみならず HBc 抗体と HBs 抗体のスクリーニング検査を行い、特に HBs 抗原陽性例では HBV-DNA のモニタリングを実施して、HBV-DNA 量が上昇した場合は核酸アナログの投与を考慮する [11]。

a.NS3/4A プロテアーゼ阻害薬

わが国で現在、HCV の DAA 治療に用いられている NS3/4A プロテアーゼ阻

害薬は、アスナプレビル（ASV)、グラゾプレビル（GZR)、グレカプレビル（GLE）である。また、シメプレビル（SMV）もペグインターフェロンおよびリバビリンとの 3 剤併用療法で用いられる場合がある。これら薬物は肝細胞のビリルビン取り込みに関与するトランスポーターOATP に作用して、高ビリルビン血症を呈することがある [12]。また、ALT 値の上昇を来す場合があり、その機序としては、アレルギー性特異体質による場合と中毒性が知られており [13]、後者は NS3/4A プロテアーゼ阻害薬の血中濃度と関連すると考えられている [14]。NS3/4A プロテアーゼ阻害薬は肝細胞で代謝されるため、非代償性肝硬変では血中濃度が著しく上昇し、これを含む DAA 治療は禁忌となっている。

表 4. 解熱鎮痛・抗炎症薬の実態（2010~18 年）: 被疑薬総数 58 剤（10.5%）

(%)	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	58	31	15	12
DLST 実施率	36/58（62%）	18/31（58%）	8/15（53%）	10/12（83%）
陽性	19/36（53%）	8/18（44%）	6/8（75%）	5/10（50%）
偽陽性	2/36（6%）	1/18（6%）	1/8（13%）	0/10（0%）
陰性	15/36（42%）	9/18（50%）	1/8（13%）	5/10（50%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（陽性率:%）

薬　物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
ロキソプロフェン	19 6/13（46%）	11 3/7（43%）	5 2/3（67%）	3 1/3（33%）
アセトアミノフェン	13 5/7（71%）	8 2/3（67%）	2 1/1（100%）	3 2/3（67%）
総合感冒薬	7 1/3（33%）	3 1/2（50%）	2 ―	2 0/1（0%）
トラマドール・アセトアミノフェン	6 3/5（60%）	2 1/2（50%）	3 1/2（50%）	1 1/1（100%）
ジクロフェナク	3 2/2（100%）	1 1/1（100%）	2 1/1（100%）	0 ―
プレガバリン	3 2/3（67%）	1 0/1（0%）	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）

メロキシカム	1 —	1 —	0 —	0 —
イブプロフェン	1 —	1 —	0 —	0 —
メフェナム酸	1 0/1（0%）	0 —	0 —	1 0/1（0%）
ロルノキシカム	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 —	0 —
ナプロキセン	1 —	1 —	0 —	0 —
イソプロピルアンチピリン・アセトアミノフェン・アリルイソプロピルアセチル尿素	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 —	0 —
ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液	1 —	0 —	0 —	1 —

(2)解熱・鎮痛薬

2010～18 年の全国調査では 58 例（11%）が登録され、感染症治療薬に次いで多かった（表 4）[1]。報告数が多い順に、ロキソプロフェン、アセトアミノフェン、総合感冒薬、トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン合剤、ジクロフェナクと続く。臨床型としては、肝細胞障害型が 31 例（53%）、胆汁うっ滞型が 15 例（26%）、混合型が 12 例（21%）で、DLST は 36 例（62%）で実施され、陽性率は 53%と高率であった。2010～16 年の急性肝不全、LOHF の全国調査では（表 17）[2, 3]、アセトアミノフェンが通常量が 22 例、大量内服が 17 例で最も多く、ロキソプロフェンが 9 例で次いでいた。

a.アセトアミノフェン

アニリン系の消炎鎮痛薬で、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 2.4 g の服用での死亡例の報告がある [15]。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がある。日本人の同症候群患者では、UGT1A1 遺伝子と UGT1A6 遺伝子の多型がリンクして、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サブグループが存在する。投与されたアセトアミノフ

ェンの 5～10%は CYP 2E1 によって N-アセチルベンゾキノンイミン（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ないし蛋白と共有結合し、一部は非共有結合をして、酵素等の活性低下を来し、脂質過酸化を促進する。残り 4～8%は CYP 2A6 によって無害なカテコール代謝物（3-ハイ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ている。

CYP 2E1 は肝小葉の中心静脈周囲（zone 3）の肝細胞に高発現しており、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から、アセトアミノフェンの肝障害は zone 3 を中心に肝細胞障害が出現する。AST、ALT 値の上昇は急性ウイルス肝炎に比して高度で、用量依存性に肝障害が悪化するため、高用量の服用では急性肝不全を発症する。図 7 に肝障害発症の模式図を示す。

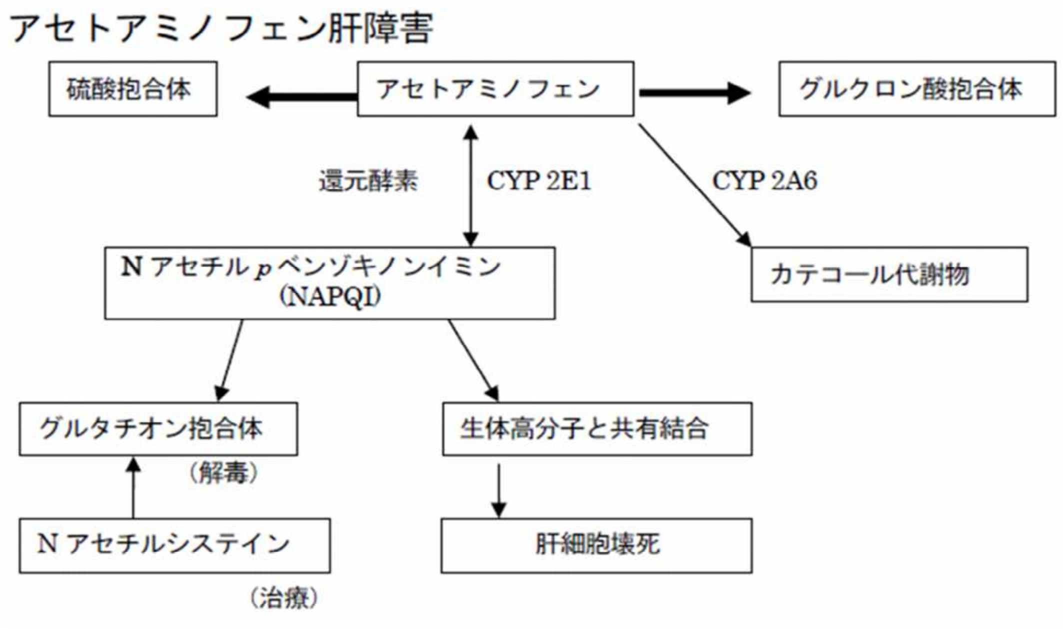


図7. アセトアミノフェン肝障害の成立機序

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、重症化するリスクが高い。CYP 2E1 にて代謝され、その発現を誘導するフェノバルビタール、イソニアジドなどの薬物は、同時投与するとアセトアミノフェン代謝を抑制する可能

性がある。一方、これらを中止した場合には、アセトアミノフェンからNAPQIへの代謝が促進され、肝障害を増悪する可能性がある。2010-2018 年の症例に対する全国調査では、DLST を実施した 7 例中 5 例が陽性で、アレルギー性特異体質による症例が存在する可能性も否定出来ない（表 4)。また、2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では [2, 3]、通常量のアセトアミノフェンによる 22 例が登録され、起因薬として最も多く、うち 6 例が死亡、1 例が肝移植を実施されていた。死亡例 6 例のうち 3 例（急性型 1 例、亜急性型 2 例）と肝移植例（急性型）では、アセトアミノフェンが単独で被疑薬とされた。一方、同期間にはアセトアミノフェンの大量内服による中毒性症例も 17 例登録されており、うち 1 例が死亡していた（表 17)。

b.ジクロフェナク

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。米国における報告では 17,289 例のジクロフェナク服用者の 3.1%で肝障害を生じ、ほとんどが服用開始後 6 カ月以内の発症であった [16]。また、The U.S. Drug Induced Liver Injury Network の前向き調査では、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）による DILI 30 例中、ジクロフェナクによるものが 16 例（53%）で最も多く、発熱、発疹、顔面浮腫、好酸球増多などのアレルギー症状を 25%、自己抗体を 38%で認め、肝細胞障害型を呈して半数は入院加療を要し、うち 1 例は Stevens-Johnson 症候群を合併して死亡していた [17]。2010～18 年の全国調査では [1]、DLST を実施した 2 例ともに DLST 陽性で、アレルギー性特異体質による機序が考えられた（表 4）[2, 3]。なお、わが国における 2010～16 年発症の急性肝不全、LOHF の全国調査では、本剤に起因する報告例はなかった（表 17)。

c.ロキソプロフェン

プロピオン酸系の NSAIDs で、肝障害の発生率は 0.1～1%未満（三共㈱資料 2018.1）であるが、使用頻度も高いため、2010～18 年の全国調査では、19 例と最も多い薬物であった [1]。肝細胞障害型が 58%、胆汁うっ滞性が

26%、混合型が16%で、DLSTは13例（68%）で実施され、陽性率は46%であった。2010～16年の全国調査では［2, 3］、9例の急性肝不全例が報告されており、抗炎症薬の中ではアセトアミノフェンに次いで多く、生存8例、肝移植1例であった（表17）。ただし、ロキソプロフェンが単独で原因薬物と診断されたのは、亜急性型の生存1例のみで、肝移植となった1例では、チザニジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩とともに被疑薬とされた［2, 3］。

また、PMDAには急性肝不全例も報告されている［18］。投与直後から2ヶ月後まで発症が多く、アレルギー性特異体質によると考えられる。

d.トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤

アセトアミノフェンによる重篤な肝障害に注意が必要で、アセトアミノフェンの1日総量が1,500㎎を超す高用量ないし長期投与の場合は、定期的に肝機能検査を確認する必要がある。2010～16年の全国調査では、本剤に起因する急性肝不全は2例が登録されていた（表17）［2，3］。

e.プレバガリン

神経障害性疼痛に用いられ、過去3年間で急性肝不全昏睡型が1例、肝機能障害が10例で発生し、このため2014年にPMDAの指示によって、重篤な副作用として急性肝不全昏睡型（劇症肝炎）と肝機能障害が使用上の注意に追記された。2010～16年の症例を対象として全国調査でも［2，3］、5例の急性肝不全症例が登録されている（表17）。

表5.　精神・神経科用薬の実態（2010~18年）：被疑薬総数43剤（7.8%）

（%）	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	43	27	6	10
DLST実施率	22/43（51%）	13/27（48%）	2/6（33%）	7/10（70%）
陽性	6/22（27%）	4/13（31%）	0/2（0%）	2/7（29%）
偽陽性	0/22（0%）	0/13（0%）	0/2（0%）	0/7（0%）
陰性	16/22（73%）	9/13（69%）	2/2（100%）	5/7（71%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（DLST 陽性率: %）

薬物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
バルプロ酸	4 1/2（50%）	1 —	1 —	2 1/2（50%）
カルバマゼピン	4 1/4（25%）	3 1/3（33%）	1 0/1（0%）	0 —
エチゾラム	3 1/1（100%）	3 1/1（100%）	0 —	0 —
ミルタザピン	3 0/1（0%）	1 —	1 0/1（0%）	1 —
ラモトリギン	2 1/2（50%）	1 1/1（100%）	0 —	1 0/1（0%）
リスペリドン	2 —	2 —	0 —	0 —
ドネペジル	2 —	0 —	1 —	1 —
ピペリドレート	2 0/2（0%）	2 0/2（0%）	0 —	0 —
イミプラミン	1 1/1（100%）	0 —	0 —	1 1/1（100%）
エスタゾラム	1 0/1（0%）	0 —	0 —	1 0/1（0%）
炭酸リチウム	1 0/1（0%）	0 —	0 —	1 0/1（0%）
フルボキサミン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 —	0 —
ブロチゾラム	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 —	0 —
フェニトイン	1 —	0 —	0 —	1 —
ゾルピデム	1 —	0 —	1 —	0 —
ゾピクロン	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 —	0 —
クロミプラミン	1 —	1 —	0 —	0 —
トリヘキシフェニジル	1 —	1 —	0 —	0 —

ビペリデン	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
ラメルテオン	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
メマンチン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
スルピリド	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
クロチアゼパム	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
コントミン	1 ―	0 ―	1 ―	0 ―
デュロキセチン	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
ロフラゼプ酸エチル	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
アミトリプチリン	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
インターフェロンベータ-1a	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
チザニジン	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―	1 0/1（0%）

(3)精神・神経用薬

2010～18 年の全国調査には 43 剤が登録され、全薬物中 8 %を占めていた（表 5)。肝細胞障害型が 27 例（63%)、胆汁うっ滞型が 6 例（14%)、混合型が 10 例（23%）で、DLST は 51%で実施され、陽性率は 27%と低率であった [1]。報告数が多い順に、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン、エチゾラム、ミルタザピンと続く。2010～16 年発症の急性肝不全，LOHF の全国調査では、向精神病薬の大量使用による 4 例が登録されており、うち 1 例は死亡していた（表 17）[2，3]。

a.カルバマゼピン

イミノスチルベン系薬物で、抗けいれん作用と静穏作用を有し、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。服用から2～8週で肝障害に発熱、皮疹、リンパ節腫脹、好酸球増多などを伴う薬剤過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS）を生じる場合がある。DIHSの起因薬物では、わが国では42.5%と最も高率で、死亡例の報告もある [19]。2010～16年の全国調査では、6例の急性肝不全症例が登録され、うち2例が死亡、1例では肝移植が実施されていた（表17）[2, 3]。

b.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、AST、ALT値が一過性に軽度上昇するが、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。2010～16年の全国調査では、4例の急性肝不全症例が登録され、うち2例が死亡した（表17）[2, 3]。顕性肝障害は若年者（2.6ヶ月～34歳）に多く、10歳以下の症例が約7割を占め、特に急性肝不全による死亡は2歳以下、多剤併用例に多い。男性に多く、服用後1～2ヶ月に発症し、6ヶ月以降の発症例は非常に少ないが、6年間服用した後に発症したとの報告もある。肝組織像ではzone 1を中心にmicrovesicular fatty liverを呈し、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変化が観察される。バルプロ酸ナトリウムの代謝物である2-プロピル-ペンタン酸がミトコンドリア機能を抑制し、脂肪酸のβ酸化が障害されると考えられている。ミトコンドリアの尿素サイクルも抑制され、血中アンモニアも上昇する。

c.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、AST、ALT値が一過性に軽度上昇する。明らかな肝障害は成人で多く、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 [20]。従って、アレルギー性特異体質がその機序を考えられる。黄疸、肝腫大、脾腫大の他、出血傾向を認めることがある。肝組織像では、肝細胞の変性と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し、急性肝不全に陥ることもあり、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［21]。2010～16 年の全国調査では、本剤に起因する急性肝不全症例の登録はなかった（表 17）[2，3]。

表 6. 代謝疾患用薬の実態（2010~18 年）：被疑薬総数 42 剤（7.6%）

	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	42	30	3	9
DLST 実施率	21/42（50%）	15/30（50%）	1/3（33%）	5/9（56%）
陽性	3/21（14%）	2/15（13%）	0/1（0%）	1/5（20%）
偽陽性	0/21（0%）	0/15（0%）	0/1（0%）	0/5（0%）
陰性	18/21（86%）	13/15（87%）	1/1（100%）	4/5（80%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（陽性率:%）

薬物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
プラバスタチン	5 3/4（75%）	2 2/2（100%）	1 ―	2 1/2（50%）
アトルバスタチン	4 0/1（0%）	4 0/1（0%）	0 ―	0 ―
アロプリノール	4 0/3（0%）	4 0/3（0%）	0 ―	0 ―
ロスバスタチン	3 0/2（0%）	2 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―
グリメピリド	3 0/1（0%）	1 ―	1 ―	1 0/1（0%）
ピタバスタチン	2 ―	2 ―	0 ―	0 ―
フルバスタチン	2 0/2（0%）	2 0/2（0%）	0 ―	0 ―
エゼチミブ	2 ―	2 ―	0 ―	0 ―
ミグリトール	2 ―	1 ―	0 ―	1 ―
メトホルミン	2 0/1（0%）	2 0/1（0%）	0 ―	0 ―
オメガ-3 脂肪酸	1	1	0	0

エチル	―	―	―	―
フェノフィブラート	1 ―	0 ―	0 ―	1 ―
ボグリボース	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―	1 0/1（0%）
エパルレスタット	1 ―	0 ―	0 ―	1 ―
グリクラジド	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
ピオグリタゾン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
シタグリプチンリン	1 ―	0 ―	0 ―	1 ―
リラグルチド	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
インスリンヒト	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
インスリンアスパルト	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
インスリングラルギン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
ベンズブロマロン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
フェブキソスタット	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―	1 0/1（0%）

(4)代謝疾患用薬

2010～18 年の全国調査では 42 剤（8％）が登録され、肝細胞障害型が 30 例（71％）、胆汁うっ滞型が 3 例（7％）、混合型が 9 例（21％）であった（表 6）[1]。DLST は 21 例 （50％）で実施され、陽性率は 14％と低率であった。報告数が多い順に、プラバスタチン、アトルバスタチン、アロプリノール、ロスバスタチン、グリメピリドと続く。

a.スタチン系薬

スタチン系薬は全世界で使用頻度が高いため、薬物性肝障害の報告も多

いが、その頻度は低率である。2010～18 年の全国調査では、プラバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンに起因する肝障害が、それぞれ 5 例（肝細胞障害型 2 例、胆汁うっ滞型 1 例、混合型 1 例)、4 例（全て肝細胞障害型)、3 例(肝細胞障害型 2 例、胆汁うっ滞型 1 例)であった [1]。2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では、本剤に起因する急性肝不全の報告はなかったが [2,3]、米国の調査では肝不全の報告もある [22]。Sweden、Spain、米国での前向き研究では、肝細胞障害型を示すのは約半数であり [23-26]、全スタチン例のうち、アトロバスタチンとシンバスタチンでそれぞれ 79%、62%、59%を占めていた。肝障害を生じる原因として、同薬剤が親油性であることが一因と考えられており、投与量が多い場合に肝障害の確率が高い [25,27]。また、薬剤起因性自己免疫性肝炎 (drug-induced autoimmune hepatitis: DIAIH)が約 20%で起こると報告されている [23-26]。DIAIH はアトロバスタチンによる報告が多いが、フルバスタチン、ロスバスタチンなどでも報告されている。

b.アロプリノール

2010～18 年の全国調査では、本剤に起因する肝障害は 4 例であり、全例が肝細胞障害型であったが [1]、過去には細胞障害型、胆汁うっ滞型の報告もある。2010～16 年の全国調査では、本剤に起因する急性肝不全が 2 例登録されており、うち 1 例は肝移植が施行されていた [2, 3]。アロプリノールによる肉芽腫性肝炎 (granulomatous hepatitis)の報告があり、典型例では内服開始から 2-6 週間後に肝障害とともに発熱、痛みを伴う肝腫大を示す [28]。

c.ベンズブロマロン

2010～18 年の全国調査では、本剤に起因する薬物性肝障害として肝細胞障害型の 1 例が登録されている [1]。一方、2010～16 年発症の全国調査には、本剤に起因する急性肝不全 4 例が登録されており、うち 2 例で肝移植が施行されていた [2, 3] 。本剤はミトコンドリア障害を起こすことで知られるアミオダロン塩酸塩と構造的に類似している（図 8a, b)。

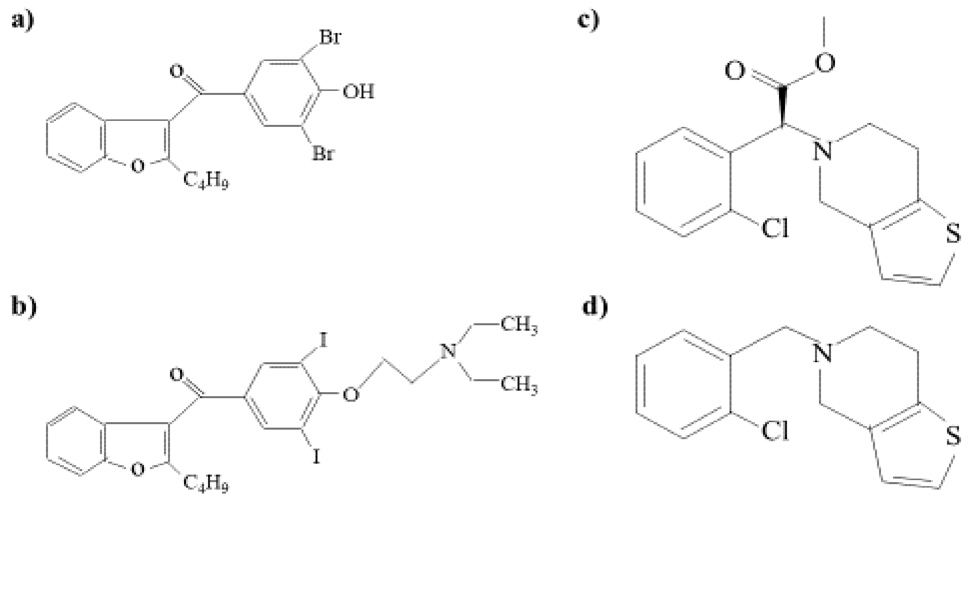


図8. 薬物の構造
a) ベンズブロマロン, b) アミオダロン, c) クロピドグレル, d) チクロピジン

In vitro 実験では、ベンズブロマロン、アミオダロンは肝細胞のミトコンドリアのβ酸化を用量依存性に抑制することから、本剤に起因する肝障害は、肝細胞ミトコンドリアへの直接障害およびその後のアポトーシス、ネクローシスが関連していると考えられている [29]。

d.グリメピリド

第二世代のスルフォニル尿素薬であるグリメピリドの肝障害の報告は少なく、海外では Chounta らが初めて報告している [30]。2010～18 年の全国調査では、本剤に起因する肝障害は肝細胞障害型 1 例、胆汁うっ滞型 1 例、混合型 1 例の計 3 例が登録された [1]。

表 7. 循環器用薬の実態（2010~18 年）: 被疑薬総数 37 剤 (6.7%)

	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	37	24	8	5
DLST 実施率	22/37（60%）	15/24（63%）	5/8（63%）	2/5（40%）
陽性	7/22（32%）	4/15（27%）	2/5（40%）	1/2（50%）
偽陽性	0/22（0%）	0/15（0%）	0/5（0%）	0/2（0%）
陰性	15/22（68%）	11/15（73%）	3/5（60%）	1/2（50%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（陽性率:%）

薬物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
アプリンジン	3 0/1（0%）	1 -	1 0/1（0%）	1 -
ロサルタン	3 2/2（100%）	3 2/2（100%）	0 -	0 -
カルベジロール	2 0/2（0%）	1 0/1（0%）	0 -	1 0/1（0%）
ニフェジピン	2 1/2（50%）	1 0/1（0%）	0 -	1 1/1（100%）
アムロジピンベシル	2 0/1（0%）	2 0/1（0%）	0 -	0 -
エナラプリル	2 -	2 -	0 -	0 -
メチルドパ	2 0/2（0%）	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 -
ビソプロロール	2 -	1 -	1 -	0 -
ドキサゾシン	2 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 —	1 —
イブジラスト	2 1/1（100%）	2 1/1（100%）	0 -	0 -
イソソルビド硝酸塩	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 -	0 -
ジルチアゼム	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 -	0 -
プロプラノロール	1 -	0 -	1 -	0 -
オルメサルタン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 -	0 -
テルミサルタン	1 1/1（100%）	0 -	1 1/1（100%）	0 -
ベニジピン	1 -	1 -	0 -	0 -
アジルサルタン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 -	0 -
アリスキレン	1	0	1	0

	0/1（0%）	-	0/1（0%）	-
ウラピジル	1 -	1 -	0 -	0 -
イソソルビド	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 -	0 -
トラセミド	1 -	0 -	1 -	0 -
ヒドロクロロチアジド	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 -	0 -
メキシレチン	1 1/1（100%）	0 -	1 1/1（100%）	0 -
アミオダロン	1 -	0 -	0 -	1 -
アデノシン三リン酸	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 -	0 -

(5)循環器用薬

2010～18 年の全国調査には 37 剤が登録され、全薬物の 7％を占めていた（表 7）[1]。肝細胞障害型が 24 例（65%）、胆汁うっ滞型が 8 例（22%）、混合型が 5 例（14%）であった。DLST は 22 例（60%）で実施され、陽性率は 32%であった。報告数が多い順に、アプリンジン、ロサルタン、カルベジロール、ニフェジピン、アムロジピンと続く。2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では、アムロジピンに起因する 3 例が登録されており、うち 1例が死亡していた [2, 3]。

a.アミオダロン塩酸塩

心室性頻拍、心室細動などに用いられるクラス III の抗不整脈薬であるアミオダロンによる肝障害は、2010～18 年の全国調査にて混合型の 1 剤のみが登録されていた。米国の前向き検討では、アミオダロンを投与した 25%で無症候性の肝障害が、3%で症候性の肝障害が惹起されたと報告されている [31]。また、台湾では、ICU で新規にアミオダロンを開始した 131 例中 6 例（4.6%）で、正常範囲上限ないし治療前値よりも 3 倍以上の ALT 値の上昇を示す肝障害が径静脈投与 1～10 日後に出現したと報告されている [32]。一方、米国の後ろ向き研究では、アミオダロンを投与した 409 例中 8

例（2.0%）で肝障害が出現したが、メタボリック症候群ないし右心不全との関連はなかったとされている [33]。アミオダロンによる肝障害は軽度であるが、リン脂質蓄積症を呈し、non-alcoholic steatohepatitis（NASH）に類似した肝硬変を来す場合がある [31]。アミオダロンは親油性で、かつ半減期が長いため、肝に蓄積しやすいのではないかと考えられている。肝硬変の発症には、アミオダロンの累積投与量が関連するとする報告もあり、その指標として、アミオダロン蓄積による肝の CT 値上昇が有用との報告もある [34]。

b.テルミサルタン

2010～18 年の全国調査では、本剤に起因する肝障害は、胆汁うっ滞型の 1 例のみが登録された（表 7）[1]。本剤は主に胆汁中に排泄される。

表 8. 消化器用薬の実態（2010~18 年）：被疑薬総数 52 剤（9.4%）

	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	52	31	9	12
DLST 実施率	26/52（50%）	15/31（48%）	3/9（33%）	8/12（75%）
陽性	11/26（42%）	4/15（27%）	3/3（100%）	4/8（50%）
偽陽性	0/26（0%）	0/15（0%）	0/3（0%）	0/8（0%）
陰性	15/26（58%）	11/15（73%）	0/3（0%）	4/8（50%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（陽性率:%）

薬物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
モサプリド	8 2/5（40%）	7 1/4（25%）	0 ―	1 1/1（100%）
ランソプラゾール	6 1/2（50%）	4 0/1（0%）	1 ―	1 1/1（100%）
ファモチジン	6 1/2（50%）	1 ―	2 ―	3 1/2（50%）
レバミピド	5 2/3（67%）	3 1/2（50%）	2 1/1（100%）	0 ―
エソメプラゾール	3 0/1（0%）	2 0/1（0%）	0 ―	1 ―

ラベプラゾール	2 0/2（0%）	2 0/2（0%）	0 —	0 —
シメチジン	2 1/2（50%）	1 0/1（0%）	1 1/1（100%）	0 —
テプレノン	2 0/2（0%）	0 —	0 —	2 0/2（0%）
メトクロプラミド	2 —	2 —	0 —	0 —
オメプラゾール	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 —	0 —
ラニチジン	1 —	0 —	1 —	0 —
ソファルコン	1 —	1 —	0 —	0 —
ポラプレジンク	1 1/1（100%）	0 —	0 —	1 1/1（100%）
トロキシピド	1 -	0 -	1 -	0 -
アズレンスルホン酸	1 -	1 -	0 -	0 -
ビフィズス菌	1 -	1 -	0 -	0 -
宮入菌	1 -	1 -	0 -	0 -
栄養酵母	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 -	0 -
センナ	1 -	1 -	0 -	0 -
センノシド	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 -	0 -
酸化マグネシウム	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 -	0 -
パロノセトロン	1 -	0 -	0 -	1 -
イトプリド	1 0/1（0%）	0 -	0 -	1 0/1（0%）
ジアスターゼ	1 -	0 -	0 -	1 -

サラゾスルファピリジン	1 1/1（100%）	0 -	1 1/1（100%）	0 -

(6)消化器用薬

2010〜18年の全国調査には52剤が登録され、全薬物中9％を占めていた（表8）[1]。肝細胞障害型が31例（60%）、胆汁うっ滞型が9例（17%）、混合型が12例（23%）で、DLSTは26例（50%)で実施され、陽性率は42%と高率であった。報告数の多い順に、モサプリド、ランソプラゾール、ファモチジン、レバミピド、エソメプラゾールと続く。

a.モサプリドクエン酸塩

2010〜18年の全国調査では本剤に起因する肝障害は、肝細胞障害型 7例、混合型 1例の計 8例であった [1]。2010〜16年の全国調査には、モサプリドに起因する急性肝不全が3例登録されており、全例が内科的治療で救命されていた [2, 3]。本剤は日本を含むアジアで販売されており、欧米諸国では使用されていない。わが国から報告された論文の 3例では、肝障害の発現が服用開始から4〜6ヶ月後であり、通常の薬物性肝障害症例と比較するとかなり遅い [35, 36]。また、DLSTは3例中 2例で陽性であったが、何れも弱陽性であったことを考慮すると、モサプリドによる肝障害は、代謝性特異体質に関連する可能性がある。

b.ランソプラゾール

2010〜18年の全国調査では、本剤に起因する肝障害は、肝細胞障害型 4例、胆汁うっ滞型 1例、混合型 1例の計 6例であった [1]。2010〜16年の全国調査には、本剤に起因する急性肝不全が2例登録されており、うち 1例は死亡していた [2, 3]。発症は服用後 4 日〜9 週間後と早期であった。

c.エソメプラゾールマグネシウム水和物

2010〜18年の全国調査では本剤に起因する肝障害は、肝細胞障害型 2例、混合型 1例の計3例であった [1]。2010〜16年の全国調査には、ランソプラゾールに起因する急性肝不全2例登録され、そのうち 1例で肝移植が施行された [2, 3]。その他に症例報告が2例あり、これらでは肝障害の出

現が内服開始 1～4 日後と早期であった [37，38]。

d.ラベプラゾール

2010～18 年の全国調査では本剤に起因する肝障害は 2 例報告され、何れも肝細胞障害型であった [1]。2010～16 年の全国調査には、本剤に起因する急性肝不全が 2 例登録されており、うち 1 例は内科的治療で死亡していた [2，3]。英語論文によるラベプラゾール起因性の肝障害は 1 例のみが報告されており、内服開始 1 週後に胆汁うっ滞型の肝障害を生じ、偶然の再投与で肝障害が再発していた [39]。

表 9. 造血と血液関連製剤の実態（2010~18 年）: 被疑薬総数 21 剤 (3.8%)

	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	21	14	3	4
DLST 実施率	7/21（33%）	2/14（14%）	3/3（100%）	2/4（50%）
陽性	1/7（14%）	0/2（0%）	0/3（0%）	1/2（50%）
偽陽性	1/7（14%）	0/2（0%）	0/3（0%）	1/2（50%）
陰性	5/7（71%）	2/2（100%）	3/3（100%）	0/2（0%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（陽性率:%）

薬物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
アスピリン	5 0/1（0%）	5 0/1（0%）	0 —	0 —
クロピドグレル	4 0/1（0%）	2 —	1 0/1（0%）	1 —
ワルファリン	3 1/1（100%）	1 —	0 —	2 1/1（100%）
シロスタゾール	3 0/1（0%）	2 —	1 0/1（0%）	0 —
チクロピジン	2 0/2（0%）	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 —
リマプロスト	2 0/1（0%）	1 —	0 —	1 0/1（0%）
サルポグレラート	1 —	1 —	0 —	0 —
小児用アスピリン	1	1	0	0

	−	−	−	−

(7)造血と血液関連製剤

2010〜18年の全国調査には21剤が登録され、全薬物中4%を占めていた（表9)。肝細胞障害型が14例（67%)、胆汁うっ滞型が3例（14%)、混合型が4例（19%）で、DLSTは7例 (33%)で実施され、陽性率は14%と低率であった [1]。報告数の多い順に、アスピリン、クロピドグレル、ワルファリン、シロシタゾール、チクロピジンと続く。

a.アスピリン

2010〜18年の全国調査では、本剤に起因する肝障害は5例報告され、何れも肝細胞障害型であった [1]。5例中 1例のみでDLSTが施行されが、陰性であった。2010〜16年に発症した急性肝不全、LOHFの全国調査には、本剤に起因する 2 例が登録されており、うち 1 例は死亡していた [2, 3]。アスピリンによる肝障害の成立機序は不明であるが、用量依存性で、アスピリンの血中濃度が高い症例で起こり、低濃度の場合は稀と考えられている。

b.クロピドグレル硫酸塩

2010〜18年の全国調査では本剤に起因する肝障害は、肝細胞障害型 2例、胆汁うっ滞型 1例、混合型 1例の計4例であった [1]。肝障害は内服開始1〜180日後で出現し、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型の何れの病型の報告がある [40]。2010〜16 年の全国調査には、本剤に起因する急性肝不全が2例登録されており、何れも死亡していた [2,3]。クロピドグレルは肝細胞の CYP3A4、CYP3A5 で活性化されて効果を発揮するため、CYP3A4の抑制薬によってクロピドグレルの効果と有害性は減弱する [41]。

c.チクロピジン塩酸塩

2010〜18 年の全国調査では本剤に起因する肝障害は肝細胞障害型 1例、胆汁うっ滞型 1例の計2例であった [1]。肝、腎障害を有する症例での発症リスクが高いことと報告されている [42]。チクロピジンはクロピドグレ

ルと構造が類似しているため（図 8c, d)、肝障害の成立機序も同様と考えられている。しかし、チクロピジンが原因の薬物性肝障害が出現した後に、クロピドグレルへ変更すると、肝障害が軽快したとの報告もある [43]。

表 10. ホルモン剤の実態（2010~18 年）：被疑薬総数 11 剤（2.0%）

	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	11	4	5	2
DLST 実施率	3/11（27%）	1/4（25%）	1/5（20%）	1/2（50%）
陽性	1/3（33%）	0/1（0%）	0/1（0%）	1/1（100%）
偽陽性	1/3（33%）	0/1（0%）	1/1（100%）	0/1（0%）
陰性	1/3（33%）	1/1（100%）	0/1（0%）	0/1（0%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（DLST 陽性率）

薬物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
チアマゾール	5 0/1（0%）	0 ―	4 0/1（0%）	1 ―
プロピルチオウラシル	2 1/1（100%）	1 ―	0 ―	1 1/1（100%）
メチルプレドニゾロン	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
カリジノゲナーゼ	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール	1 ―	0 ―	1 ―	0 ―
レボチロキシン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―

(8)ホルモン剤

2010～18 年の全国調査では 11 例（2%）が登録され、チアマゾール 5 例、プロピオチオウラシル 2 例で、メチルプレドニゾロン、カリジノゲナーゼ、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)、レボチロキ

シンナトリウムが各1例ずつであった（表10） [1]。病型は肝細胞障害型が4例（36%）、胆汁うっ滞型が5例（46%）、混合型が2例（18%）で、DLSTは3例（27%）で実施され、陽性率は33%であった。

a.プロピルチオウラシル

甲状腺のペルオキシダーゼを阻害する抗甲状腺薬で、投与開始後多くは1～3ヶ月で肝障害が出現する。肝細胞障害型が多く、2010～18年の全国調査でも胆汁うっ滞型はなかった [1]。チアマゾールなど、他の抗甲状腺薬でも肝障害は出現するが、胆汁うっ滞型が比較的多い。骨髄抑制、無顆粒球症などを伴う重篤な症例の報告もある [44, 45]。主としてアレルギー性特異体質によると考えられる。2010～16年に発症した急性肝不全の全国調査では、本剤よる急性肝不全が4例登録されており、うち1例は死亡した（表17）[2, 3]。米国では、小児で特に重症肝障害のリスクが高いとして[46]、FDA および関連学会などから警告が出されている。肝不全の発症例は、小児、成人ともに1日の平均投与量は300㎎/日で、投与開始後6～450日（中央値120日）で発症したとの報告がある [47]。

b.チアマゾール

2010～18年の全国調査では、本剤に起因する肝障害は5例でホルモン剤としては最も多く、うち4例が胆汁うっ滞型、1例が混合型で、肝細胞障害型はなかった [1]。通常、治療開始後3ヶ月までに、高用量で内服中に肝障害が発生するが、重症化は稀で、急性肝不全の全国調査にも登録はなかった [2, 3]。

表11. 抗アレルギー剤の実態（2010~18年）：被疑薬総数27剤（4.9%）

	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	27	11	5	11
DLST 実施率	13/27（48%）	4/11（36%）	3/5（60%）	6/11（55%）
陽性	2/13（15%）	0/4（0%）	0/3（0%）	2/6（33%）
偽陽性	1/13（8%）	1/4（25%）	0/3（0%）	0/6（0%）
陰性	10/13（77%）	3/4（75%）	3/3（100%）	4/6（67%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（DLST 陽性率）

薬物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
トラニラスト	7 1/4（25%）	0 ―	2 0/1（0%）	5 1/3（33%）
オロパタジン	5 1/2（50%）	0 ―	2 0/1（0%）	3 1/1（100%）
エピナスチン	3 0/1（0%）	2 0/1（0%）	0 ―	1 ―
フェキソフェナジン	2 ―	2 ―	0 ―	0 ―
ロラタジン	2 0/2（0%）	2 0/2（0%）	0 ―	0 ―
プランルカスト	2 ―	2 ―	0 ―	0 ―
アゼラスチン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
ケトチフェン	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
オキサトミド	1 0/1（0%）	0 ―	1 0/1（0%）	0 ―
ベポタスチン	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―	1 0/1（0%）
フェキソフェナジン・塩酸プソイドエフェドリン配合剤	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
スプラタストトシル	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―	1 0/1（0%）

(9)抗アレルギー剤

2010～18 年の全国調査では 27 例（5%）が登録され、肝細胞障害型が 11 例（41%）、胆汁うっ滞型が 5 例（19%）、混合型が 11 例（41%）で、DLST は 13 例（48%）で実施され、陽性率は 13%であった（表 11）[1]。トラニラストが 7 例で最も多く、オロパタジンが 5 例で次ぎ、エピナスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、プランルカストは各 2 例ずつであった。2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査には、オロパタジンに起因する 2 例が登録されていた（表 17）[2，3]。

a.トラニラスト

わが国で開発され、1982年から発売されているメディエーター遊離抑制薬で、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の他、ケロイド、肥厚性瘢痕に適応がある。添付文書では、本剤による肝機能障害が出現する場合には、末梢血中好酸球増多を伴うことが多いので，投与中は定期的な白血球数と末梢血液像の検査を推奨している。2010～18年の全国調査に登録された本剤に起因する症例の病型は、胆汁うっ滞型が2例で、混合型が5例で、肝細胞障害型はなかった [1]。本剤を投与した167例中4例で（2.4%）で黄疸を伴う肝機能障害が生じ、入院を要したとの報告がある [48]。同報告によると、他院で投与を開始された1例も含む計5例では、開始から平均34日目で褐色尿と発熱が出現し、4例では皮膚掻痒が見られた。DLSTを実施した3例はいずれも陰性だった。また、本剤中止後は平均37日で総ビリルビンとALT値が正常化していた。

表12．免疫抑制剤の実態（2010~18年）：被疑薬総数6剤（1.1%）

	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	6	1	3	2
DLST実施率	3/6（50%）	1/1（100%）	1/3（33%）	1/2（50%）
陽性	2/3（67%）	1/1（100%）	1/1（100%）	0/1（0%）
偽陽性	0/3（0%）	0/1（0%）	0/1（0%）	0/1（0%）
陰性	1/3（33%）	0/1（0%）	0/1（0%）	1/1（100%）

下段はDLST 陽性数/DLST実施数（DLST 陽性率）

薬物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
メトトレキサート	2 1/1（100%）	1 1/1（100%）	1 —	0 —
アザチオプリン	2 1/2（50%）	0 —	1 1/1（100%）	1 0/1（0%）
シクロスポリン	1 —	0 —	0 —	1 —
タクロリムス	1 —	0 —	1 —	0 —

(10)免疫抑制剤，生物学的製剤（バイオ医薬品）

2010〜18 年の全国調査では計 6 例（1%）が登録され、メトトレキサート（リウマトレックス）とアザチオプリンが各 2 例、シクロスポリン、タクロリムスが各 1 例ずつであった（表 12）[1]。生物学的製剤（バイオ医薬品）に起因する症例の登録はなかった。病型は肝細胞障害型が 1 例（17%）、胆汁うっ滞型が 3 例（50%）、混合型が 2 例（33%）で、DLST は 3 例（50%）で実施され、陽性率は 67%であった。一方、1998〜2009 年発症例を対象にした劇症肝炎の全国調査では免疫抑制薬による症例は登録されていないが[49, 50]、2010〜16 年発症の急性肝不全の調査には 5 例が登録され（表 17）[2，3]、被疑薬は関節リウマチ 2 例ではメトトレキサート、多発性硬化症 2 例ではフィンゴリモド、メバロン酸キナーゼ欠損症 1 例ではヒト型抗ヒト IL-Iβ モノクローナル抗体のカナキヌマブであった。多発性硬化症の 1 例とメバロン酸キナーゼ欠損症の 1 例は非昏睡型で救命されたが、多発性硬化症の 1 例は亜急性型で肝移植が実施された。関節リウマチに対するメトトレキサートの使用で登録された 2 例はともに非昏睡型で、1 例は生存、1 例は死亡した。

厚生労働省研究班では、リウマチ領域で免疫抑制療法を実施の HBV 既往感染者を対象に前向き研究を実施し、治療開始から 6 ヶ月までに血清 HBV-DNA 量が 20 IU/mL 以上に上昇し、核酸アナログ投与と対象となる頻度は 3.2%であり、その後の再活性化リスクは低いことを明らかにした [51]。また、2010〜16 年の全国調査には、HBV 再活性化による急性肝不全および LOHF が計 75 例登録されていた [21，21]。HBs 抗原陽性キャリアから発症した 40 例のうち 24 例と、B 型既往感染 35 例から発症した de novo 肝炎のうち 11 例は、免疫抑制薬が誘因の HBV 再活性化例であった（図 9）。

a.メトトレキサート

葉酸代謝拮抗作用を有し、関節リウマチに対する標準薬である。免疫グロブリン産生、リンパ球増殖、血管新生および滑膜増生を抑制し、滑膜の線維芽細胞と血管内皮細胞におえるアデノシン合成を促進して、抗炎症的に作用する。長期投与で、15〜50%に AST、ALT 値の上昇を見られるが、比較的軽度で、経過観察で改善する場合が多い [52]。また、長期投与では脂

肪性肝疾患から、肝線維化が進展して、肝硬変へ移行する場合もある。海外の文献では、肝線維化の出現頻度は約5%で、肝硬変に進展するのは約2%とされている [53, 54]。添付文書では、肝機能障害などの副作用が出現した場合には、本剤の拮抗剤であるホリナートカルシウム（ロイコボリンカルシウム）の投与を推奨している。2010～18 年の全国調査に登録された 2 例は、肝細胞障害型と胆汁うっ滞型が各 1 例で、DLST 実施の 1 例は陽性であった。日本リウマチ学会の診療ガイドラインでは、投与中のモニタリングとして、開始ないし増量時には、6 ヶ月後までは 2～4 週ごと、その後は 4～12 週ごとに、AST、ALT、ALP 値の測定を推奨している [55]。

b.インフリキシマブ

抗ヒト TNF-α モノクローナル抗体で、炎症性腸疾患、関節リウマチ、尋常性乾癬などの治療で用いられる。添付文書では、肝機能障害の出現率は 0.1%とされている。肝機能障害が出現しても通常は軽度で、治療中止とともに速やかに回復する。抗核抗体ないし抗平滑筋抗体が陽性化し、稀に自己免疫性肝炎が惹起される。海外から複数の肝障害を生じた症例が報告されており、わが国では不完全型ベーチェットの 50 歳女性の報告があり [56]、投与開始 14 週で肝機能障害が生じ、肝生検で interface hepatitis と periportal hepatitis が認められたが、副腎皮質ステロイドが著効して改善している。投与開始後数日から 24 週までに胆汁うっ滞型の肝障害が出現する症例も報告されており、皮膚掻痒を伴って、黄疸が遷延する場合もある [57]。なお、わが国における急性肝不全の全国集計では、本剤に起因する薬物性急性肝不全の登録例はなかった。

c.免疫抑制薬による HBV 再活性化

厚生労働省研究班が実施した前向き研究では、メトトレキサート単独療法、メトトレキサートとインフリキシマブ併用治療で関節リウマチ症例が 1 例ずつ、副腎皮質ステロイドの単独療法で皮膚筋炎が 1 例、インフリキシマブ投与で多発関節炎が 1 例の計 4 例で、治療開始 6 ヶ月以内に HBV 再活性化が生じていた [51]。一方、投与開始 6 ヶ月以降では、副腎皮質ステロイド単独投与の SLE が 1 例、アバタセプトとメトトレキサート投与の関

節リウマチが各 1 例、副腎皮質ステロイドとメトトレキサート、タクロリムス、トシリズマブ併用の悪性関節リウマチが 1 例、インフリキシマブとアダリムマブを投与された尋常性乾癬が各 1 例では開始後 24-26 週で再活性化を生じていたが、この中には自然経過で HBV-DNA が検出感度未満になる症例も見られた [51]。

2010-16 年発症の急性肝不全、LOHF の全国調査での HBV 再活性化例の誘因は、副腎皮質ステロイド単独が 10 例で最も多く、その他の症例では副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、生物学的製剤（バイオ医薬品）が併用ないし単独で投与されていた [2, 3]。なお、生物学的製剤（バイオ医薬品）としては、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトが用いられていた。

表 13. 抗がん剤の実態（2010~18 年）：被疑薬総数 57 剤（10.3%）

(%)	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	57	49	2	6
DLST 実施率	15/57（26%）	13/49（27%）	1/2（50%）	1/6（17%）
陽性	7/15（47%）	5/13（38%）	1/1（100%）	1/1（100%）
偽陽性	0/15（0%）	0/13（0%）	0/1（0%）	0/1（0%）
陰性	8/15（53%）	8/13（62%）	0/1（0%）	0/1（0%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（陽性率：%）

薬物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
シクロホスファミド	5 0/1（0%）	4 0/1（0%）	0 —	1 —
ソラフェニブ	4 1/3（33%）	4 1/3（33%）	0 —	0 —
リュープロレリン	4 1/1（100%）	3 1/1（100%）	1 —	0 —

テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム	3 3/3（100%）	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）
テガフール・ウラシル	3 1/1（100%）	3 1/1（100%）	0 —	0 —
ホリナートカルシウム	3 0/1（0%）	3 0/1（0%）	0 —	0 —
ビカルタミド	3 —	3 —	0 —	0 —
ドキソルビシン	2 —	2 —	0 —	0 —
スニチニブ	2 0/1（0%）	2 0/1（0%）	0 —	0 —
クリゾチニブ	2 1/1（100%）	2 1/1（100%）	0 —	0 —
レゴラフェニブ	2 —	2 —	0 —	0 —
ゲフィチニブ	2 0/2（0%）	2 0/2（0%）	0 —	0 —
パクリタキセル （アルブミン懸濁型）	2 —	2 —	0 —	0 —
ゴセレリン	1 —	1 —	0 —	0 —
タモキシフェン	1 —	0 —	0 —	1 —
エベロリムス	1 —	1 —	0 —	0 —
トラスツズマブ	1 —	1 —	0 —	0 —
パクリタキセル	1 —	1 —	0 —	0 —
ドセタキセル	1 —	1 —	0 —	0 —
テモゾロミド	1 —	1 —	0 —	0 —
エストラムスチン	1 —	1 —	0 —	0 —
トレミフェン	1	1	0	0

	0/1（0%）	0/1（0%）	—	—
ニロチニブ	1 —	1 —	0 —	0 —
ネダプラチン	1 —	1 —	0 —	0 —
エピルビシン	1 —	1 —	0 —	0 —
ビンクリスチン	1 —	1 —	0 —	0 —
フルオロウラシル	1 —	1 —	0 —	0 —
パゾパニブ	1 —	0 —	0 —	1 —
アビラテロン	1 —	1 —	0 —	0 —
ペムブロリズマブ	1 —	0 —	0 —	1 —
L-アスパラギナーゼ	1 —	1 —	0 —	0 —
イピリムマブ	1 —	0 —	0 —	1 —
ゲムシタビン	1 —	1 —	0 —	0 —

(11)抗がん剤

2010～18 年の全国調査には 57 剤が登録され、全薬物中 10%を占めていた（表 13)。肝細胞障害型が 49 例（86%)、胆汁うっ滞型が 2 例（4%)、混合型が 6 例（11%）で、DLST は 26%で実施され、陽性率は 47%であった [1]。薬物性肝障害の起因薬で抗がん剤が占める比率は、1989～98 年および 1997～2006 年の集計では 3%であり [58，59]、2010 年以降は増加している。これは多数の悪性腫瘍治療薬が開発、発売され、投与頻度が増えたことに起因すると考えられる。

2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では、テガフール・ウラシル（UFT）は 11 例で全例が救命、レゴラフェニブが 5 例で 1 例が救命、4 例が死亡、クリゾチニブが 3 例で全例が救命、ホリナートカルシウ

ムが 3 例で全例が救命、L-アスパラギナーゼが 2 例で全例が救命されており、肝移植実施例はなかった（表 17）[2，3]。

また、抗がん剤は免疫抑制薬と同様に HBV 再活性化を惹起し、重症肝障害の原因になることがある。2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では［2，3]、HBs 抗原陽性キャリアでは 40 例中 16 例（40%）が、B 型既往感染例では 35 例中 24 例（69%）が、抗がん剤が誘因の症例であった（図 9）。

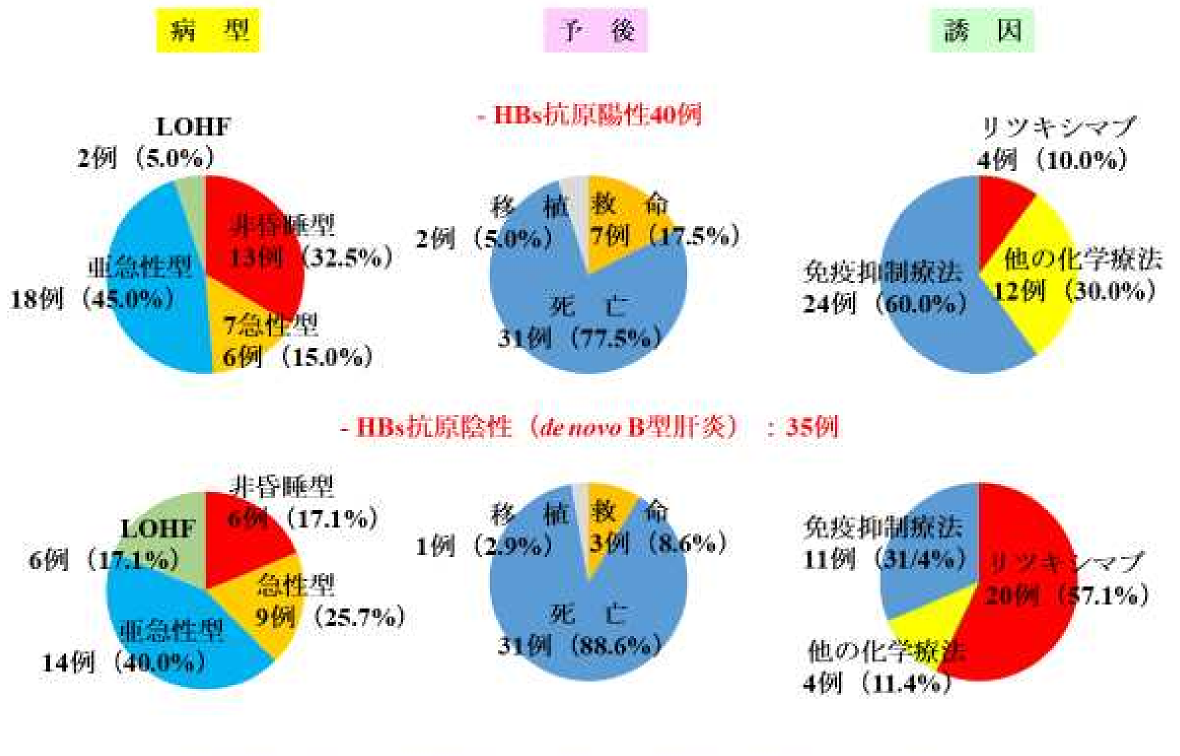


図9. 急性肝不全，LOHFにおけるHBV再活性化：75例（2010~2016年）

なお、抗がん剤による薬物性肝障害の特殊例として、脂肪性肝疾患、類洞閉塞症候群（sinusoid obstruction syndrome : SOS）などを発症する場合がある。脂肪肝を惹起する代表的な薬剤はタモキシフェン、アミオダロン、メトトレキサート、バルプロ酸などである。タモキシフェン服用により脂肪肝になるリスクは、年齢と BMI を調整して 8.2 倍に上昇すると報告されている［60]。脂肪酸β酸化の障害が脂肪蓄積の原因と考えられている。また、オキサリプラチンなどの薬剤によって SOS を発症することが報告されている［61]。

a．テガフール・ウラシル（UFT）

乳癌を対象にした特別調査において、肝機能検査値異常は、AST 上昇が374 例（ 18.7%）、ALT 上昇が 390 例（19.5%）、血中ビリルビン増加が278 例（ 13.9%）に認められ、そのうち 32 例が重篤と判断された［101］。しかし、その後 UFT による薬物性肝障害は減少傾向にある。これは他の優れた抗がん剤が登場し、UFT の使用頻度が減少していることに起因すると考えられる。一方、2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では、抗がん剤による薬物性症例のうち UFT が起因の症例は 11 例で最も多かった（表 17）[2，3]。

b．オキサリプラチン

オキサリプラチンを含むレジメにより、以前は veno-occlusive disease（VOD）と呼ばれていた SOS を発症することが報告されている［61，63］。肝表面が青色に見えることから blue liver とも呼ばれている。SOS は腹痛、肝腫大、腹水、体重増加、門脈圧亢進症、血小板減少、肝酵素上昇、黄疸などの症状で発症する。急性の場合は治療開始から 1～3 週間、慢性の場合は数週間から数ヶ月で発症する。SOS はブスルファン、シクロホスファミドなどのアルキル化薬でも発症し、類洞内皮細胞の障害が原因と考えられている。SOS に対する科学的エビデンスのある治療法はないが、経験的に副腎皮質ステロイドおよび抗凝固薬が投与されている。

c．分子標的薬と生物学的製剤（バイオ医薬品）

分子標的薬はある特定の分子を標的として、その機能を制御することにより、抗悪性腫瘍効果を発現することを目的とした薬物である。チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）などの低分子医薬品は、すでに 20 種類以上が承認されている。また、抗体医薬品としてベバシズマブなどの多数の薬物も登場している。

ゲフィチニブは薬物性肝障害を生ずる代表的分子標的薬である。PMDA によると、2011 年にゲフィチニブによる薬物性肝障害が 61 例報告されている　[62]。しかし、その後は減少傾向にあり、2015、16 年には本薬による肝不全症例は報告されていない。

本稿では薬物性肝障害を生ずる頻度が最も高い分子標的薬として、レゴラフェニブについて論じるが、パゾパニブ、スニチニブ、クリゾチニブなどでも同様の薬物性肝障害の報告があり、分子標的薬を用いる際には、すべての薬物で注意を要する。一方、生物学的製剤（バイオ医薬品）による肝障害は稀である。

レゴラフェニブは細胞増殖および血管新生に関わる複数のキナーゼを標的とする分子標的薬で、治癒切除不能な進行、再発結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍、がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌が適応疾患となっている。治癒切除不能な進行、再発の結腸・直腸癌に対する国際共同第 III 相臨床試験（CORRECT 試験、全体で 500 例、うち日本人 65 例）における肝障害の頻度は 16.2%で、日本人では 32.3%と特に高率であった [64]。Grade 3 以上の肝機能異常は 6.8%で、日本人では 15.4%で見られている。日本における 1,227 例の使用成績調査では肝障害が 31.4%で見られ、grade 3 以上の肝機能異常の頻度は 11.5%であった[65]。副作用による死亡は 12 例であり、うち 7 例（0.6%）が急性肝不全ないし acute-on-chronic liver failure（ACLF）による死亡であった。また、2010～16 年に発症した薬物性急性肝不全の中で、本薬が原因と診断された症例は 5 例で、UFT に起因する症例に次いで 2 番目に多かった（表 17）[2, 3]。肝障害の多くは 8 週間（2 クール）までに出現し、肝細胞障害型が多い。レゴラフェニブは CYP3A4 により代謝され、その過程で生じた代謝産物が肝障害の原因と推定されている。AST または ALT 値が基準値上限の 5 倍以上の場合には休薬、20 倍以上ないし ALT 値が 3 倍以上でかつ総ビリルビン濃度が基準値上限を超える場合は中断することが推奨されている。

d.免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitors: ICI）

2019 年 2 月の時点で 6 種類の ICI が承認されている。PD-1 阻害薬がニボルマブ、ペンブロリツマブ、PD-L1 阻害薬がアテゾリズマブ、アベルマブ（、デュルバルマブ、CTLA-4 阻害薬がイピリムマブである。ICI により生じる有害事象は免疫関連有害事象（immune-related adverse events: irAEs）と呼ばれ、薬物性肝障害は間質性肺疾患、大腸炎、内分泌障害、皮膚障害、膵炎、神経障害とともに代表的な irAEs である。

薬物性肝障害の発生頻度は CTLA-4 阻害薬イピリムマブで最も高く、2-15%とされている [66]。イピリムマブによる致死性の肝障害も 0.2%に生じるとされている。一方、ニボルマブをはじめとする PD-1/PD-L1 阻害薬による肝障害は CTLA-4 阻害薬より頻度が低く、1〜2%程度である [66]。ICI を 2 剤併用（イピリムマブ＋ニボルマブ）したり、ICI と他の化学療法薬と併用したりすると、薬物性肝障害の頻度は上昇する。さらに、肝以外の irAEs が出現した患者では、薬物性性肝障害の頻度も高いことが知られている。肝障害のパターンは肝細胞障害型が多いが、混合型、胆汁うっ滞型も報告されている [67]。特殊なタイプの肝障害として、PD-1 阻害薬による硬化性胆管炎が報告されている [68]。胆道系酵素の上昇、肝外胆管の閉塞を伴わない局所的な拡張、胆管壁のびまん性肥厚などが特徴とされている。

ICI による grade 3 以上の薬物性肝障害を発症した 16 例で肝組織の病理学的検討が行われてり、自己免疫性肝炎に特徴的な形質細胞浸潤、ロゼット形成および高度の interface hepatitis は観察されないことが報告されている [69]。CTLA-4 阻害薬ではフィブリン沈着を伴う肉芽腫性肝炎が、PD-1/PD-L1 阻害薬では非肉芽腫性の lobular hepatitis が特徴的であった。また、抗核抗体などの自己抗体が陽性になる頻度は低く、ICI 中止後に再発することも少ないとされている。

ICI による薬物性肝障害の発現は治療開始後 1〜3 ヶ月に多いが、長期間経過してから、ないし ICI 中止後に発症する症例も報告されている。治療としては grade 2 では ICI を休薬し、改善ない場合は副腎皮質ステロイドをプレドニン換算 0.5〜1 mg/Kg/日の用量で投与する。Grade 3 以上では ICI を中止して、副腎皮質ステロイドをプレドニン換算 1〜2 mg/Kg/日の用量で投与することが推奨されている [70]。また、副腎皮質ステロイドに反応しない場合は、保険適応外であるが、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤が有効とされているが、わが国の症例における対応に関しては、今後の検討が必要である。ICI による硬化性胆管炎に対しては、ウルソデオキシコール酸が投与されることが多い。本病態に対する副腎皮質ステロイドの有効性は確立していない。

e.抗がん剤による HBV 再活性化

2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では [2, 3]、HBs 抗原陽性キャリア 16 例と B 型既往感染例 24 例で、抗がん剤が誘因となって HBV 再活性化が生じていた。このうち、リツキシマブを含む化学療法が誘因の症例は前者では 4 例（25%）、後者では 20 例（83%）で、頻度に差異がみられた（図 9）。リツキシマブを含まない化学療法には、血液悪性腫瘍に対する治療のみならず、固形癌に対する標準治療も含まれていた。なお、HBs 抗原陽性例は救命 7 例、死亡 31 例、肝移植 2 例、B 型既往感染例はそれぞれ 3 例、31 例、1 例で、いずれも予後不良であった。

HBV 再活性化による重症肝障害を予防するためには、日本肝臓学会のガイドラインを遵守することが重要である [71]。HBs 抗原陽性例では予防的に核酸アナログを投与するが、B 型既往感染例では、モニタリングのために HBV-DNA の測定を行う。血液領域の悪性腫瘍に対する化学療法は、再活性化の頻度が高いため、リツキシマブの有無に関わらず、月 1 回のモニタリングが必要である。一方、固形癌に対する化学療法は、再活性化の頻度が低いため、モニタリング間隔を 3 ヶ月まで延長することが認められている。なお、モニタリングは化学療法終了 12 か月後までは継続すべきである。

表 14. 一般用医薬品：Over-The-Counter（OTC）Medicines の実態（2010~18 年）：被疑薬総数 17 剤（3.1%）

（%）	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	17	12	2	3
DLST 実施率	14/17（82%）	10/12（83%）	2/2（100%）	2/3（67%）
陽性	8/14（57%）	6/10（60%）	1/2（50%）	1/2（50%）
偽陽性	0/13（0%）	0/10（0%）	0/2（0%）	0/2（0%）
陰性	5/13（38%）	3/9（33%）	1/2（50%）	1/2（50%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（DLST 陽性率: %）

薬物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
総合感冒薬	7 5/6（83%）	5 4/5（80%）	1 1/1（100%）	1 -
解熱鎮痛・抗炎症薬	5 2/4（50%）	3 1/2（50%）	1 0/1（0%）	1 1/1（100%）

胃腸薬	2 1/2（50%）	1 1/1（100%）	0 -	1 0/1（0%）
漢方薬	3 0/2（0%）	3 0/2（0%）	0 -	0 -

(12)一般用医薬品：Over-The-Counter（OTC）Medicines

2010～18 年の全国調査には 17 例が登録され、全薬物中 3%を占めていた（表 13)。肝細胞障害型が 12 例（71%)、胆汁うっ滞型が 2 例（12%)、混合型が 3 例（18%）で、DLST は 14 例（82%）で実施され、陽性率は 57%であった [1]。

一般用医薬品（OTC 医薬品）は、消費者の自己責任のもとに使用され、医師の管理下でないため、発見が遅れて重篤になる場合があり、死亡例ないし後遺症を残すような症例が存在する。2008 年の全国集計では全薬物性肝障害中 4.4%を占めていた [58]。2008～12 年度に医薬品医療機器総合機構（PMDA）での健康被害救済制度で支給決定された OTC 医薬品は 68 件（約9%)、起因医薬品は 84 品目（約 5%）であり、薬効分類は解熱鎮痛消炎薬などを含む中枢神経系用薬が 63%で一番多く、次いで漢方製剤が 19%、その他の代謝性医薬が 5%、ビタミン剤と消化器用薬がともに 4%であった [72]。2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では、一般用医薬品に起因する急性肝不全は 5 例あり、うち 1 例で肝移植が行われていた（表 17）[2，3]。

a.総合感冒薬

感冒の諸症状に対して解熱薬（アセトアミノフェン、サリチルアミド、イブプロフェン等)、鎮咳去痰薬（リゾチーム、ジヒドロコデイン、グアヤコールスルホン酸カリウム等)、抗アレルギー薬（クロルフェニラミン、トラネキサム酸など)、漢方成分（葛根湯等)、興奮剤（メチルエフェドリン、カフェイン）などが、様々な組み合わせで配合されている。2010～18 年の全国調査では 7 件と一般用医薬品の中で最も多く、DLST は 6 例（86%）で実施され、陽性率は 83%であった（表 13）[1]。2010～16 の全国調査では、一般用医薬品の総合感冒薬による急性肝不全は 3 例が登録され、うち 1 例では肝移植が行われていた（表 17）[2，3]。

b.防風通聖散

防風通聖散は肥満症，便秘などに効果があるとされ、OTC は複数の製薬会社では方剤名とは異なる名称（コッコアポシリーズ、ナイシトールシリーズなど）で発売されており、容易に手に入れることが出来る。黄芩（おうごん)、甘草、大黄、麻黄など 18 種の生薬から構成され、OTC 製剤の含有量は医療用の 2/3 量、1/2 量、同量などと様々である。OTC 漢方薬の中では、厚生労働省への肝障害の報告が最も多く [73]、急性肝不全に至る症例も報告されている [74]。しかし、2010～16 年の全国調査では、本剤に起因する急性肝不全の登録はなかった [2，3]。

c.その他の OTC 医薬品

医療用医薬品のロキソプロフェンと同様成分（ロキソニン S、エキセドリン LOX、ロキソプロフェン錠、ロキソプロフェンソフトカプセル）またはその配合剤（ロキソニン S プラス、ロキソニン S プレミアム、コルゲンコーワ鎮痛解熱 LXα、バファリン EX）の OTC 医薬品が販売されている。

イブプロフェンは NSAIDs の一つで、プロスタグランジン生成を抑制することで、抗炎症作用、解熱鎮痛作用を発揮する。OTC イブプロフェンにより多形性滲出性紅斑を伴った DILI を発症した報告がある [75]。

2010～16 年の全国調査では、一般用医薬品のアセチルサリチル酸による急性肝不全を 2 例が、また、アセチルサリチル酸の大量内服による中毒型の急性肝不全を 2 例が発症しており、後者の 1 例で肝移植が実施されていた（表 17）[2，3]。

表 15. 漢方薬の実態（2010~18 年）：被疑薬総数 32 剤（5.8%）

(%)	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	32	27	2	3
DLST 実施率	18/32（56%）	14/18（78%）	1/2（50%）	3/3（100%）
陽性	9/18（50%）	6/14（43%）	1/1（100%）	2/3（67%）
偽陽性	0/18（0%）	0/14（0%）	0/1（0%）	0/3（0%）
陰性	9/18（50%）	8/14（57%）	0/1（0%）	1/3（33%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（DLST 陽性率: %）

薬物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
柴苓湯	5 0/1（0%）	4 0/1（0%）	1 ―	0 ―
防風通聖散	3 1/3（33%）	2 1/2（50%）	0 ―	1 0/1（0%%）
加味逍遙散	2 2/2（100%）	0 ―	0 ―	2 2/2（100%%）
大建中湯	2 1/1（100%）	2 1/1（100%）	0 ―	0 ―
大柴胡湯	2 1/1（100%）	2 1/1（100%）	0 ―	0 ―
柴胡加竜骨牡蛎湯	2 1/1（100%）	2 1/1（100%）	0 ―	0 ―
乙字湯	1 1/1（100%）	0 ―	1 1/1（100%%）	0 ―
黄連解毒湯	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
潤腸湯	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
芍薬甘草湯	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
炙甘草湯	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
六君子湯	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
三黄瀉心湯	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 ―	0 ―
柴胡桂枝湯	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 ―	0 ―
半夏瀉心湯	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
清上防風湯	1 -	1 -	0 ―	0 ―
安中散	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
柴朴湯	1	1	0	0

	0/1（0%）	0/1（0%）	―	―
小柴胡湯	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
桂枝茯苓丸加薏苡仁	1 -	1 -	0 ―	0 ―
五苓散	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
川芎茶調散	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―

(13)漢方薬

2010～18 年の全国調査には 32 剤が登録され、全薬物中 6%を占めていた（表 15）。肝細胞障害型が 27 例（84%）、胆汁うっ滞型が 2 例（6%）、混合型が 3 例（9%）で、DLST は 18 例（56%）で実施され、陽性率は 50%であった [1]。2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では、漢方薬に起因する急性肝不全症例は小柴胡湯が 3 例、加味逍遥散が 2 例、半夏厚朴湯が 2 例が登録されており、小柴胡湯と加味逍遙散の各 1 例が死亡していた（表 17）[2，3]。

近年、漢方薬は診療の現場で広く用いられ、OTC 医薬品にも多数発売されており、服用者が増加している。漢方薬による DILI の頻度は 0.1%との報告があり [76]、**その原因となる生薬としては黄芩が知られているが** [77, 78]、**黄芩が含まれない**漢方薬での報告もある。2008 年の全国集計では、漢方薬による症例の年齢は中央値が 51 歳で、肝障害発見までの期間は 127 日とやや長かった [58]。漢方薬では DLST で疑陽性になる頻度が高く、その成績を基に診断を確定するのは困難である [79]。 臨床経過などから総合的に診断すべきである。

a.防風通聖散

OTC 医薬品の項でも取り上げられたが、2004～13 年の PMDA の「医薬品副作用データベース」では、漢方製剤による肝胆道系障害 635 件中、防風通聖散によるものは 119 件（18.7%）であり、最も多かった [80]。

b.柴苓湯

2004～13 年の PMDA の「医薬品副作用データベース」では、61 件（9.6%）を占めており、防風通聖散に次いで多い。防風通聖散と柴苓湯はいずれも**黄芩が含まれており、同生薬との関与が示唆されている** [80]。2010～18 年の全国調査では柴苓湯が漢方薬の中で最も多く、肝細胞障害型が 80%、胆汁うっ滞型が 20%であった（表 15）。2010～16 年の全国集計では、本剤に起因する急性肝不全の登録例はなかった [2，3]。

表 16．健康食品の実態（2010～18 年）：被疑薬総数 48 剤（8.7%）

(%)	全体	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
薬物数	48	33	6	9
DLST 実施率	31/48（65%）	20/33（61%）	6/6（100%）	5/9（56%）
陽性	16/31（52%）	8/20（40%）	6/6（100%）	2/5（40%）
偽陽性	4/31（13%）	3/20（15%）	0/6（0%）	1/5（20%）
陰性	11/31（35%）	9/20（45%）	0/6（0%）	2/5（40%）

下段は DLST 陽性数/DLST 実施数（DLST 陽性率：%）

薬物	総数	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型	混合型
ローヤルゼリー	3 2/3（67%）	0 ―	1 1/1（100%）	2 1/2（50%）
青汁	2 1/1（100%）	1 ―	1 1/1（100%）	0 ―
ノニジュース	2 2/2（100%）	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 ―
ショウガ・もろみ酢	2 0/2（0%）	2 0/2（0%）	0 ―	0 ―
プロポリス	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
キトサン	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 ―	0 ―
キノコキトサン	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 ―	0 ―
オキシリア	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
エゾウコギ	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―

ギムネマ	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―	1 0/1（0%）
金銀花・野菊花・蒲公英・紫花地丁・龍葵茶	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 ―	0 ―
スベリヒユ茶	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 ―	0 ―
水蛭・三陵・莪朮・山査子	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 ―	0 ―
ヒアルロン酸・コラーゲン	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 ―	0 ―
にんにく・卵黄	1 1/1（100%）	0 ―	1 1/1（100%）	0 ―
葉酸	1 ―	0 ―	0 ―	1 ―
マルチビタミン・ミネラル	1 ―	0 ―	0 ―	1 ―
コンドロイチン	1 ―	0 ―	0 ―	1 ―
杜仲茶	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
深海鮫肝油	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
しじみ	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
β1-3D グルカン	1 1/1（100%）	0 ―	0 ―	1 1/1（100%）
スッポンパウダー	1 1/1（100%）	1 1/1（100%）	0 ―	0 ―
アホエン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
美白サプリ	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
プロテイン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
グルコサミン	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―	1 0/1（0%）
白髪サプリ	1	1	0	0

	0/1（0%）	0/1（0%）	―	―
高麗人参	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
ウコン	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
マルンガイ	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
アセラグ茶	1 1/1（100%）	0 ―	1 1/1（100%）	0 ―
フィッシュ・コラーゲン・カニ殻抽出物	1 1/1（100%）	0 ―	1 1/1（100%）	0 ―
マカ・スッポン	1 ―	0 ―	0 ―	1 ―
HMB(ビス-3-ヒドロキシ-3-メチルブチレートモノハイドレート%)	1 ―	1 ―	0 ―	0 ―
シイタケ菌糸体	1 0/1（0%）	1 0/1（0%）	0 ―	0 ―
商品名不明のダイエット食品	7 ―	7 ―	0 ―	0 ―

(14)健康食品（サプリメントを含む）

2010～18 年の全国調査には 48 剤が登録され、全薬物中 9%を占めていた（表 16）。肝細胞障害型が 33 例（69%）、胆汁うっ滞型が 6 例（13%）、混合型が 9 例（19%）で、DLST は 31 例（65%）で実施され、陽性率は 51.6%であった [1]。健康ブームに伴って、さまざまな健康食品が出回っており、起因薬物としての頻度は増加している。2008 年の全国集計でも肝細胞障害型が最も多く（74%）、肝障害発見までの服用期間が長く（平均 258 日）、保険承認医薬品との併用率が高く（60%）、DLST 陽性率が高かった（59%） [58]。有名なものに、植物由来のウコン、青汁、茶製品、生姜製品、菌類（キノコ）のアガリクス、霊芝などあがり、その他、分類不能なダイエット食品、染毛剤などによる症例の報告もある [81, 82]。また、いわゆる健康食品として利用されている製品の中には、2002 年に重篤な肝障害で死亡例を生じた中国製ダイエット食品などの無承認無許可医薬品が混入している場合が

あることにも注意すべきである [83]。なお健康食品による薬物性肝障害は、医薬品副作用被害救済制度の対象にならない。

a.海外の無承認無許可医薬品

中国製ダイエット用健康食品に代表される海外の健康食品には、無承認無許可医薬品が混入している場合がある。無承認無許可医薬品は、日本の法律に基づく品質、有効性、安全性の確認がされていない。また、医薬品成分の含有量も均一ではなく、不衛生な場所、方法で製造される場合があり、有害な不純物等が含まれている可能性ある。薬物性肝障害を生じた中国製ダイエット用健康食品には、医薬品成分のフェンフルラミン、N-ニトロソフェンフルラミン、甲状腺末、シブトラミンが含有されていたとの報告がある [83]。

b.ウコン

ウコンはショウガ科の植物の根で有効成分としてクルクミンが知られており、肝機能改善作用、胆汁分泌促進作用を期待し服用する人が多い。鉄分を多く含み、過剰に摂取することで肝障害のリスクも高まる。またウコンによる自己免疫性肝炎発症の報告もあり [84]、日本肝臓学会の 2004 年の調査では、ウコンによる薬物性肝障害は民間薬や健康食品による肝障害の 24.8%を占めており、死亡例も多数報告されている [81]。2010～16 年の全国集計では、ウコンを含有する健康食品よる急性肝不全は 6 例の登録があり、うち 2 例は死亡し、1 例では肝移植が行われていた（表 17）[2,3]。

また、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の全国調査に登録された 2010～16 年発症の薬物性急性肝不全の起因薬物を，特異体質性と中毒性に区分して、その転機とともに提示する（表 17）。

表 17.薬物性の急性肝不全および LOHF（2010~16 発症）

No.	薬効分類	薬物名	症例数

			合計	転帰		
				生存	死亡	移植
特異体質性と考えられる医療用薬品						
1	抗炎症薬	アセトアミノフェン	22	15	6	1
2	抗結核薬	イソニアチド	15	8	6	1
3	抗腫瘍薬	テガフール・ウラシル	11	11	0	0
4	抗炎症薬	ロキソプロフェン	9	8	0	1
5	抗菌薬	レボフロキサシン	7	7	0	0
6	抗てんかん薬	カルバマゼピン	6	3	2	1
7	抗菌薬	セフカペンピボキシル	6	6	0	0
8	消化器疾患治療薬	モサプリド	6	6	0	0
9	抗結核薬	ピラジナミド	5	2	3	0
10	抗結核薬	リファンピシン	5	2	3	0
11	抗腫瘍薬	レゴラフェニブ	5	1	4	0
12	疼痛治療剤	プレガバリン	5	5	0	0
13	代謝疾患治療薬	ベンズブロマロン	5	2	1	2
14	消化器疾患治療薬	レバミピド	5	4	1	0
15	抗痙攣薬	バルプロ酸ナトリウム	4	2	2	0
16	代謝疾患治療薬	フェブキソスタット	4	4	0	0
17	代謝疾患治療薬	プロピルチオウラシル	4	3	1	0
18	消化器疾患治療薬	ファモチジン	4	2	1	1
19	抗結核薬	エタンブトール	3	1	2	0
20	抗腫瘍薬	クリゾチニブ	3	3	0	0
21	抗腫瘍薬	ホリナートカルシウム	3	3	0	0
22	抗うつ薬	セルトラリン	3	2	0	1
23	睡眠導入薬	ゾルピデム	3	2	0	1
24	降圧薬	アムロジピン	3	2	1	0
25	消化器疾患治療薬	ラベプラゾール	3	2	1	0
26	漢方薬	小柴胡湯	3	2	1	0
27	抗炎症薬	セレコキシブ	2	0	1	1
28	鎮痛薬	トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合	2	2	0	0
29	抗菌薬	アモキシシリン	2	1	1	0
30	抗菌薬	クラリスロマイシン	2	0	1	1
31	抗菌薬	スルバクタム／アンピシリン	2	2	0	0
32	抗菌薬	スルファメトキサゾールトリメトプリム	2	2	0	0

33	抗腫瘍薬	L-アスパラギナーゼ	2	2	0	0
34	前立腺癌治療薬	アビラテロン酢酸エステル	2	1	1	0
35	抗うつ薬	デュロキセチン塩酸塩	2	2	0	0
36	抗不安薬	ロフラゼプ酸エチル	2	2	0	0
37	抗不安薬	エチゾラム	2	1	1	0
38	睡眠導入薬	トリアゾラム	2	1	0	1
39	免疫抑制薬	メトトレキサート	2	1	1	0
40	免疫抑制薬	フィンゴリモド	2	1	0	1
41	代謝疾患治療薬	アロプリノール	2	1	0	1
42	代謝疾患治療薬	ロスバスタチンカルシウム	2	0	1	1
43	消化器疾患治療薬	エソメプラゾール	2	1	0	1
44	消化器疾患治療薬	カモスタットメシル酸塩錠	2	2	0	0
45	消化器疾患治療薬	ランソプラゾール	2	1	1	0
46	消化器疾患治療薬	チキジウム臭化物	2	1	0	1
47	消化器疾患治療薬	ドンペリドン	2	2	0	0
48	抗血小板薬	クロピドグレル	2	0	2	0
49	抗血小板薬	アスピリン	2	1	1	0
50	抗アレルギー薬	オロパタジン	2	0	1	1
51	漢方薬	加味逍遥散	2	1	1	0
52	漢方薬	半夏厚朴湯	2	2	0	0
特異体質性と考えられる市販薬						
1	市販薬	パブロン ®	3	2	0	1
2	市販薬	アセチルサリチル酸	2	2	0	0
3	健康食品	ウコンおよび含有する製品	6	3	2	1
4	サプリメント	グルコサミン	3	2	1	0
中毒性						
1	アセトアミノフェン　大量		17	16	1	0
2	向精神薬　大量（アセトアミノフェン併用を除く）		4	3	1	0
3	エチレングリコール		2	0	2	0
4	アセチルサリチル酸（バファリン）® 大量		2	1	0	1
5	クエン酸第一鉄ナトリウム錠　大量		1	0	1	0
6	マムシ中毒		1	0	1	0
7	蜂毒		1	0	1	1
8	イソニアジド，リファンピシン，エタンブトール，ピラジナミド		1	0	1	0
9	ジメチルホルムアミド		1	1	0	0

4．副作用の判別基準（判別方法）

(1)診断における留意事項

DILI はあらゆるパターンの肝障害を呈する可能性があることから、肝機能検査値異常を示す患者に遭遇した際には、常に DILI を念頭に置く必要がある。しかし DILI の診断に際して、感度と特異度が高いバイオマーカーおよび肝組織所見は存在しない。従って、様々な臨床所見と病理組織学的所見を総合して診断する必要があり、その標準化を目指したスコアリングシステムが提唱されている。

診断の基本は、薬物服用期間と肝障害出現時期との関連を評価し、他の成因による肝障害を除外することである。時間的関連については、薬物服用後に肝障害が出現し、中止によって回復することが大原則であるが、薬物ないし肝障害の種類によって、多彩な時間経過をとりうる。また、それまで肝障害の存在しなかった症例であれば、他の成因を除外することが可能であるが、脂肪肝、アルコール性肝障害など、他の成因による肝障害が発症前から存在する場合は、診断がしばしば困難である。

(2)RUCAM（Roussel-Uclaf Causality Assessment Method）

1993 年に国際コンセンサス会議が提唱した診断基準で [85]、2015 年に改訂案が提案された [86]。この診断基準では、まず、肝障害を肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型の 3 種類に分類し、次いで、

i.　薬物服用および中止と肝障害発現との時間的関連
ii.　薬物中止後の経過
iii.　危険因子（飲酒、年齢および妊娠）
iv.　被疑薬以外の薬物服用
v.　薬物以外の肝障害の成因
vi.　被疑薬による過去の肝障害の情報
vii.　偶然の再投与時の反応

の 7 項目をスコア化し、その合計点から薬物と肝障害の因果関係を、”highly like-ly”、”probable”、”possible”、”excluded”の４カテゴリーに

分類するものである。このスコアリングは前向きに使用されることが想定されており、薬物性肝障害を疑う患者に遭遇した際、鑑別のために必要な臨床情報と検査項目を確認する上でも有用である。しかし、実臨床で使用するにはやや煩雑であり、加えて飲酒など項目のスコア化が恣意的になりやすいとの批判がある。

(3)DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリング（表 18）

従来、わが国では 1978 年に提案された薬物性肝障害診断基準案が用いられてきた [87]。この診断基準はアレルギー性特異体質による薬物性肝障害のみを対象とする診断基準で、発熱、発疹、好酸球増多などアレルギー反応と関連する臨床所見が重要で、DLST ないし再投与試験が陽性でないと、確診の基準を満たさないといった問題があった。一方、海外で利用されている RUCAM の診断基準は、わが国では一般的な DLST が項目に含まれていないなど、必ずしも臨床の現場に即していないため、2004 年に日本消化器関連学会週間（DDW-Japan）のワークショップで、RUCAM 診断基準を下敷きとしたわが国独自の診断基準が提唱された（表 18）[88]。

表18．DDW-J 2004薬物性肝障害ワークショップのスコアリング（文献88より引用）

	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		スコア
1．発症までの期間	初回投与	再投与	初回投与	再投与	
a.投与中の発症の場合 投与開始からの日数	5～90日	1～15日	5～90日	1～90日	+2
	＜5日、＞90日	＞15日	＜5日、＞90日	＞90日	+1
b.投与中止後の 発症の場合 投与中止後の日数	15日以内	15日以内	30日以内	30日以内	+1
	＞15日	＞15日	＞30日	＞30日	0
2．経過	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[2)]	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
	偽陽性		+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	

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。

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

この診断基準の骨子は RUCAM と同様であり、まず、肝障害を発現時の ALT 値と ALP 値から肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に分類する。次いで、

i.　薬物服用、中止と肝障害との時間的関連
ii.　薬物中止後の経過
iii.　危険因子（飲酒、妊娠）
iv.　薬物以外の原因
v.　被疑薬による肝障害の情報
vi.　好酸球増多
vii.　DLST
viii.　偶然の再投与が行われた時の反応

の 8 項目でスコア化する。総スコアが 5 点以上であれば「可能性が高い」、3 ないし 4 点で「可能性あり」、2 点以下で「可能性が低い」と判定する。

このように DDW-J 2004 スコアリングシステムでは、RUCAM のスコアリングから危険因子としての年齢、被疑薬以外の他の薬物服用が除外された。年齢を危険因子とするエビデンスが乏しく、わが国では複数の薬物処方が一般的である。従って、これら因子を基に、スコアを低下させることは実情に合わないと判断された。一方、わが国ではアレルギー性特異体質による薬物性肝障害が重視されてきた経緯もあり、好酸球増多と DLST が因子として追加した。このスコア項目に従って、臨床所見を収集し、鑑別に必要な検査を行うことで、高い感度と特異度をもって薬物性肝障害の診断が可能になるとされている。しかし、DDW-J 2004 スコアリングシステムも RUCAM と同様に、飲酒の判定が曖昧になりがちである。また、実臨床で使用するにはやや煩雑であること、DLST は保険適用外であり、偽陽性/偽陰性の存在から結果の解釈が困難な場合があることなどの問題もある。さらに、このスコアリングシステムでも、慢性肝障害を背景肝とする症例に発症する薬物性肝障害は想定していないことを注意する必要がある。

(4)専門医との連携の重要性

RUCAM のみならず、わが国の実臨床に即した DDW-J 2004 スコアリングシステムも完璧ではなく、使用マニュアル（表 19）に記載されている通り DILI の診断において肝臓専門医の判断に優るものではない。DILI を疑った場合には、表 19 に記したスコアリングシステムに採用されている 10 の項目にまず注目し、これらの情報を収集することが重要である。その上で、診断や因果

関係の判断に迷う症例、また被疑薬の中止が困難な症例などでは、このスコアに拘泥せず、肝臓・消化器専門医に速やかにコンサルトし助言を求めるべきである。

表 19. 薬物性肝障害診断基準の使用マニュアル（文献 88 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≦N または ALT 比/ALP 比≧5
胆汁うっ滞型	ALT≦N + ALP＞2N または ALT 比/ALP 比≦2
混合型	ALT＞2N + ALP＞N かつ 2＜ALT 比/ALP 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、代謝性の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、通常のスコアリングを行う。

5．判別が必要な疾患と判別方法（表 20、21）

(1)肝細胞障害型

肝細胞障害型では、まず、肝炎ウイルスを含むウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、アルコール性肝障害、脂肪肝、ショック肝を鑑別する。医療面接によって飲酒歴や既往歴と併存疾患を確認するとともに、各種肝炎ウイルスマーカー、抗核抗体、IgG を測定し、腹部超音波検査によって脂肪肝、慢性肝疾患などの有無を確認する。ただし、既存の非アルコール性脂肪性肝疾患ないしアルコール性肝障害によって、発症前から AST/ALT が上昇している症例では、薬物性肝障害の診断は極めて困難な場合がある。また、急性発症する自己免疫性肝炎では抗核抗体陽性、IgG 値上昇などの特徴的所見を欠く場合が少なくなく、薬物性肝障害と誤診したまま肝不全へと移行してしまう場合がある。このような症例では、速やかに肝生検を行い、自己免疫性肝炎の可能性を検討すべきである。ショック肝に伴う肝血流低下による肝障害は、通常何らかの原因疾患が存在するため鑑別は容易であるが、時に原因疾患による症状が明確でなく肝障害が前面に出る場合があるので注意が必要である。

これらの成因が否定された場合、比較的まれなサイトメガロウイルス感染、EB ウイルス感染、ウイルソン病などの可能性を検討する。また、皮疹を伴う場合は薬物性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS）を考慮して、ヒトヘルペスウイルス（HHV）6 などの感染も検討する。

- ウイルス性急性肝炎との鑑別
  - ・A 型肝炎：IgM-HA 抗体
  - ・B 型肝炎：HBs 抗原、IgM-HBc 抗体
  - ・C 型肝炎：HCV 抗体、HCV-RNA
  - ・E 型肝炎：IgA-HEV 抗体、HEV-RNA（保険適応外）
  - ・サイトメガロウイルス：IgM-CMV 抗体、CMV-DNA（保険適応外）
  - ・EB ウイルス：VCA-IgM 抗体、EBNA 抗体、EBV-DNA（保険適応外）
  - ・ヒトヘルペスウイルス 6：HHV-DNA（保険適応外）
- アルコール性肝障害
  - ・飲酒歴
  - ・肝機能検査：γ-GTP、トランスアミナーゼ（AST>ALT）
  - ・腹部超音波/CT 検査：脂肪肝、慢性肝疾患

● 非アルコール性脂肪性肝疾患
・BMI
・インスリン抵抗性
・腹部超音波/CT 検査: 脂肪肝

● 自己免疫性肝炎
・免疫学的検査: IgG、抗核抗体
・肝生検
・副腎皮質ステロイドへの反応性

● 虚血性/うっ血性肝疾患
・循環不全の原因疾患
・循環不全の病歴

● ウイルソン病
・カイザー・フライシャー角膜輪
・溶血: 網状赤血球、ハプトグロビン
・銅代謝: セルロプラスミン、尿中銅排泄量

(2)胆汁うっ滞型、混合型

胆汁うっ滞型ないし混合型の肝障害では、第一に致死的になり得る急性化膿性胆管炎による閉塞性黄疸を除外する必要がある。腹痛、発熱などの自覚症状を確認するとともに、速やかに腹部超音波/CT 検査などの画像検査を行い、肝内外胆管の拡張、胆石、腫瘍性病変などを確認する。胆石が総胆管内に落下し、一過性に胆管を閉塞したものの、そのまま十二指腸内へ自然排出された場合、画像上胆石および胆管拡張がみられないまま AST、ALT 値および胆道系酵素が一過性に上昇することがある。また、胆石および腫瘍性病変がなく、胆管の狭窄と拡張などの不整像がみられた場合には、原発性硬化性胆管炎ないし IgG4 関連硬化性胆管炎の可能性を考慮し、IgG、IgG4 を測定するとともに、MRCP、ERCP などの胆道造影検査を行う。

肝内外胆管の拡張がなく、胆石症および腫瘍性病変が否定された場合は、原発性胆汁性胆管炎の可能性を考えて、抗ミトコンドリア抗体（AMA-M2）を測定する。頻度の低い特殊な病態として、良性反復性肝内胆汁うっ滞、妊娠性肝内胆汁うっ滞などがある。

● 閉塞性黄疸・急性胆管炎

・自覚症状：腹痛、発熱など

・腹部診察所見：圧痛、腫瘤触知など

・腹部超音波/CT 検査：胆管拡張、胆石、腫瘍性病変

● 原発性胆汁性胆管炎

・免疫学的検査：ミトコンドリア抗体（AMA、AMA-M2）

・肝生検

● 原発性硬化性胆管炎

・腹部超音波/CT 検査：胆管拡張

・胆道造影（MRCP、ERCP）：胆管の狭窄と拡張

・炎症性腸疾患の合併

● IgG4 関連硬化性胆管炎

・腹部超音波/CT 検査：胆管拡張

・胆道造影（MRCP、ERCP）：胆管の狭窄と拡張

・免疫学的検査：IgG、IgG4

● 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）

表 20．薬物性肝障害を疑った際に確認すべき項目

	項　目	解　説
1	肝障害のパターン	肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型 ・肝細胞障害型：ALT＞2N+ALP≦N、または ALT比/ALP比≧5 ・胆汁うっ滞型：ALT≦N+ALP＞2N、または ALT比/ALP比≦2 ・混合型：ALT＞2N+ALP＞N、かつ 2＜ALT比/ALP比＜5
2	薬物服用・中止と肝障害との時間的関連	肝細胞障害型の再投与では短期間で発症 投与中止後発症までの期間は胆汁うっ滞型で長い
3	薬物中止後の経過	肝細胞障害型では回復が早い
4	危険因子（飲酒、妊娠）の有無	飲酒量の確認は重要
5	薬物以外の原因の有無	「４．判別が必要な疾患と判別方法」参照

6	当該薬物による肝障害の情報	添付文書、本マニュアル、Liver Tox (https://livertox.nih.gov/)を参考とする
7	好酸球増多の有無	6%以上
8	DLST の結果	偽陽性・偽陰性が起こり得る
9	偶然の再投与が行われた時の反応	意図的な再投与は禁忌

表 21．鑑別診断のために必要な臨床情報・検査項目

	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型
必須	病歴 （ことに飲酒歴、併存疾患）	病歴 （ことに腹痛や発熱などの自覚症状、飲酒歴、併存疾患）
	血液検査 ・A 型肝炎（IgM-HA 抗体） ・B 型肝炎（、HBs 抗原、IgM-HBc 抗体） ・C 型肝炎（HCV 抗体、HCV-RNA 定量） ・E 型肝炎（IgA-HEV 抗体、HEV-RNA） ・自己免疫性肝炎（抗核抗体、血清 IgG）	画像検査 ・腹部超音波、腹部 CT
	画像検査 ・腹部超音波、腹部 CT	
症例に応じて	血液・尿検査 ・サイトメガロウイルス（IgM-CMV 抗体、CMV-PCR） ・EB ウイルス（EBV-PCR、VCA-IgM 抗体） ・ウイルソン病（血清セルロプラスミン、尿中銅排泄量）	血液検査 ・原発性胆汁性胆管炎（抗ミトコンドリア抗体：AMA、AMA-M2） ・IgG4 関連硬化性胆管炎（血清 IgG、IgG4）
	肝生検 （ことに自己免疫性肝炎との鑑別が困難な場合）	胆道造影 ・MRCP、ERCP
		肝生検

６．治　療

薬物性肝障害が疑われた場合、治療の基本は被疑薬の中止である。薬物の中止で肝機能検査値の改善が見られない場合は、他の肝障害の原因を検索するとともに、ウルソデオキシコール酸、タウリンの経口投与、グリチルリチン製剤の径静脈的投与が行われるが、その科学的エビデンスは乏しい。また、免疫抑制･化学療法を実施する際は、HBV 再活性化による重症肝炎を予防するために、日本肝臓学会のガイドラインに準拠した対応が必要である [71]。

(1)病型別の治療法

肝細胞障害型で、黄疸が出現し、プロトロンビン時間が延長して急性肝不全が疑われる場合には、ICU 管理下での厳重な経過観察が必要である。薬物治療としては経験的に副腎皮質ステロイドが投与されている。投与量はプレドニン換算で 0.5-1 mg/Kg/日が一般的であるが、急性肝不全と診断された場合は 500-1,000 mg/日の大量静脈内投与（パルス療法）が実施されている。昏睡 II 度以上の肝性脳症が出現した場合は、血漿交換、血液濾過透析を組み合わせた人工肝補助を開始し、肝移植実施施設に連絡して、その適応を検討する。肝移植の適応を評価する際は、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班が作成したスコアリング法を用い [89]、同研究班のデータマイニング法を補完的に利用する [90]。

胆汁うっ滞型で、黄疸が遷延する場合には、ビタミン K などの脂溶性ビタミンを補充する必要がある。また、胆汁うっ滞に対しては、ウルソデオキシコール酸（300～600 mg/day）、**茵蔯蒿湯、フェノバルビタール、コレスチミ**ド、副腎皮質ステロイドなどが選択肢となるが、これらの効果が不十分の場合は、肝移植が必要となる場合もある

(2)アセトアミノフェンによる肝障害への対応

アセトアミノフェンによる薬物性肝障害には N-アセチルシステインが有効である。N-アセチルシステインはグルタチオンの前駆体であり、アセトアミノフェンの代謝のために枯渇するグルタチオンを補充する働きがある。ただ、わが国には静脈注射製剤がなく、内服薬のみであるため、経口ないし胃管での投与となる。通常、本剤ないしその希釈液を、N-アセチルシステイ

ンとして初回は 140 mg/Kg で投与し、その後は維持量として 70 mg/Kg を 4 時間ごとに 3 日間、合計 18 回投与する。投与後 1 時間以内に嘔吐した場合には同量を再投与する。副作用である嘔吐のリスクを低下させるため、希釈して投与することが多い。希釈方法は、体重 1 Kg あたり本剤 0.8 mL とソフトドリンクまたは水 2 mL を加え、最終濃度を 5%とする。本剤はアセトアミノフェン摂取後 8 時間以内に投与することが望ましいが、24 時間以内なら効果があるとされている。アセトアミノフェンの血漿中濃度が迅速に測定できない場合でも，アセトアミノフェンとして 7.5 g または 150 mg/Kg 以上の摂取が疑われる場合には、N-アセチルシステインの投与が推奨される。

実際のアセトアミノフェン過剰摂取患者の治療時には、N-アセチルシステイン投与前に催吐、胃洗浄を行い、吸着剤である活性炭を投与する場合がある。活性炭を投与した場合は、1 時間以上経過してから N-アセチルシステインを投与することが推奨されている。また、N-アセチルシステインの投与にもかかわらず、肝障害が重症化する場合は、人工肝補助など急性肝不全に準じた治療が必要となる。なお、N-アセチルシステインはグルタチオンを補充するという作用機序から非アセトアミノフェン起因性肝不全に対しても有効である可能性がある [91]。

(3)HBV 再活性化に対する対応

日本肝臓学会のガイドラインに準拠して、HBs 抗原陽性例では予防的に核酸アナログを投与し、HBs 抗原陰性、HBc 抗体ないし HBs 抗体陽性の既往感染例では、1～3 か月ごとに HBV-DNA のモニタリングを実施し、HBV-DNA 量が 20 IU/mL 以上に上昇した場合は核酸アナログを投与する [71]。

(4)薬物性の脂肪肝への対応

タモキシフェンなどの投与により、脂肪肝が生じた場合には、薬剤継続により得られるメリットと肝障害によるデメリットを勘案して、薬剤を中止するかどうかを判断する。栄養指導、運動療法により減量をすすめるとともに、禁酒することが望ましい。血小板数低下ないしエラストグラフィによって、肝線維化の進行が推定される場合は薬剤を中止する。脂肪肝に対する確立した薬物療法はないが、ベザフィブラートがタモキシフェンによる脂肪性肝炎

の抑制に有効との報告がある [92]。

(5)SOS への対応

SOS の治療薬として欧米ではデフィロタイドが承認されている [93]。本薬剤はブタ腸粘膜から精製された一本鎖デオキシリボ核酸で、血管内皮の保護、血液の凝固及び線溶系のバランスを正常化させることで効果を発揮するとされている。現在、日本でも承認申請が出されている。その他の治療としては経験的にステロイドや抗凝固薬が投与されることが多い。保険適応外であるが、遺伝子組換えトロンボモジュリンが有効であったとする報告もみられる [94]。

(6)ICI による肝障害への対応

ICI による薬物性肝障害では、grade 2 の場合は ICI を休薬し、改善ない場合は副腎皮質ステロイドを投与することが推奨されている。副腎皮質ステロイドはプレドニン換算 0.5～1 mg/Kg/日の用量で投与する。Grade 3 以上では ICI を中止して、副腎皮質ステロイドをプレドニン換算 1～2 mg/Kg/日の用量で投与することが推奨されている [70]。また、副腎皮質ステロイドに反応しない場合は、保険適応外であるが、ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤が有効とされているが、わが国の症例における対応に関しては、今後の検討が必要である。また、ICI による硬化性胆管炎に対しては、ウルソデオキシコール酸が投与されることが多い。本疾患におけるステロイドの有効性は確立していないが、有効であったとする報告がある [95]。

７．典型的症例概要

（1）症例-1: 60 歳代、女（肝細胞障害型: バルサルタン）

出　典: 平成 19 年版を改訂して転用

主　訴: 全身倦怠感、発熱

現病歴: 大動脈閉鎖不全症、高血圧症、慢性胃炎と診断され、ベタキソロール塩酸塩、シメチジン、テプレノンを内服していた。上記内服 2 年後の血液検査では、AST 26 IU/L、ALT 15 IU/L、ALP 198 IU/L（基準値: 100～358 IU/L）、γ-GTP 25 IU/L（基準値: 7~29 IU/L）で異常を認めなかった。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が追加された。バルサルタン開始 15 日後、全身倦怠感が出現、37℃台の発熱も見られたため、近医を受診。血液検査で高度の肝機能異常が認められ、翌日に紹介されて入院となった（第 1 病日）。

生活歴: 機会飲酒、喫煙歴なし

現　症: 体温は 37.5℃、眼球結膜に黄疸なし、肝脾腫なし

血液検査所見: 白血球 2,800 / μL（好中球 82%, 好酸球 0%, 単球 2%, リンパ球 15%）, 赤血球 435×104/ μL、ヘモグロビン 13.2 g/dL, 血小板 138×103/ μL, プロトロンビン時間 71%（INR 1.27）, アルブミン 4.3 g/dL, 総ビリルビン 0.59 mg/dL, AST 1,180 IU/L, ALT 1,280 IU/L, ALP 234 IU/L, γ-GTP 38 IU/L。HBs 抗原 陰性, HCV-RNA 未検出, IgM-HAV 抗体 陰性, IgA-HEV 抗体 陰性, 抗核抗体 陽性, 抗ミトコンドリア抗体 陰性, IgG 1,463 mg/dL, IgM 144 mg/dL, IgG-CMV 抗体 陽性, IgM-CMV 抗体 陰性, IgG-EBV 抗体 陽性, IgM-EBV 抗体 陰性, EBNA 陽性

画像検査所見: 腹部 CT で肝形態は正常、脾腫なし

臨床経過: 薬物投与歴からバルサルタンによる肝細胞障害型の薬物性肝障害が疑われ、第 2 病日に同剤を中止したところ、解熱して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, γ-GTP 69 IU/L、第 15 病日には AST 29 IU/L, ALT 62 IU/L, ALP 223 IU/L, γ-GTP 48 IU/L と改善した。バルサルタンに対するリンパ球刺激試験（DLST）は陰性であった。第 14 病日に施行した肝生検では、門脈周辺域の炎症細胞浸潤、小葉の spotty necrosis が認められ、急性肝炎の肝組織像と類似していた（図 10）。

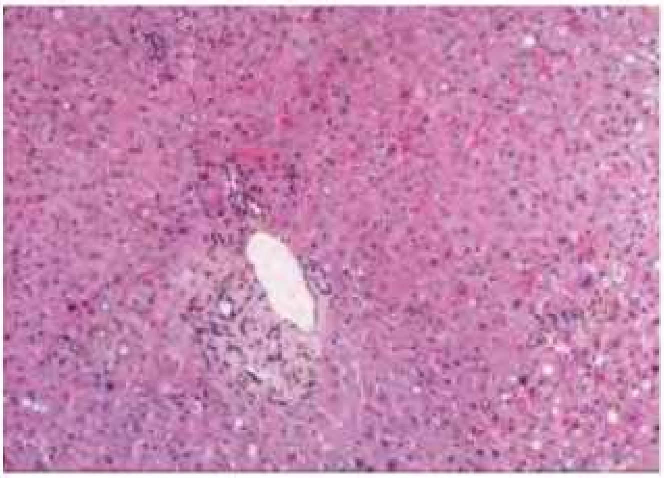


図10. バルサルタンによる肝細胞障害型の薬物性肝障害: 肝組織所見

血圧はアゾセミドに変更して、第16病日に退院した。退院20日後の血液検査では、AST 27 IU/L, ALT 24 IU/L, ALP 207 IU/L, γ-GTP 35 IU/L と肝機能検査値は正常化しており、その後も正常値が持続している。

考 察: バルサルタンは DLST 陰性であったが、同剤を起因薬とすると、国際コンセンサス会議の診断基準 [86] では7 点で" probable "、2004 DDW-J 薬物性肝障害ワークショップの診断基準 [88] では「可能性が強い」であったことから、同剤による肝細胞障害型の薬物性肝障害と診断した。

(2)症例-2: 50歳代、女(胆汁うっ滞型: アスピリン、ニコランジル)

出　典: 平成19年版を改訂して転用
(症例提供: 落合香織先生, 当時、自治医科大学さいたま医療センター)

主　訴: 前胸部痛

現病歴: 労作時の前胸部痛があり、近医で心臓カテーテル検査を実施したところ、冠動脈に狭窄部が認められたため、加療目的で紹介された。

既往歴: 20 歳で関節リウマチと診断され、抗リウマチ薬(詳細不明)を服用。8年前に間質性肺炎、4年前に帯状疱疹での治療歴あり。脂血異常症も指摘されている。

生活歴: 機会飲酒、喫煙歴なし

入院後経過: たこつぼ心筋症と対角枝領域に梗塞が認められ、入院4日後に経皮的冠動脈血行再建術(PCI)を施行して、薬剤漏出性ステントを留置した。

入院時には肝機能検査値は正常範囲内であったが、PCI 施行 13 日後には、AST 62 IU/L, ALT 73 IU/L, ALP 223 IU/L, γ-GTP 305 IU/L とトランスアミナーゼと胆道系酵素が上昇し、静注用グリチルリチン製剤（60 mL）を連日投与したが、PCI 施行 19 日後には AST 258 IU/L, ALT 416 IU/L とさらに高値みなった。PCI 施行 25 日後には黄疸と薬疹が見られるようになり、AST 619 IU/L, ALT 1,128 IU/L, ALP 2,452 IU/L, γ-GTP 2,045 IU/L, 総ビリルビン 4.4 mg/dL と肝機能検査値は増悪した。PCI 施行 33 日後には、AST 334 IU/L, ALT 683 IU/L, ALP 2,369 IU/L, γ-GTP 1,716 IU/L, 総ビリルビン 13.0 mg/dL と、トランスアミナーゼと胆道系酵素は低下したが、黄疸は進行していた。使用していた薬剤を対象に、DLST を施行したところ、アスピリン（100 mg 錠）とニコランジル（5 mg 錠）が陽性と判定された。PCI 施行 50 日後には、AST 104 IU/L, ALT 196 IU/L, ALP 2,276 IU/L, γ-GTP 1,405 IU/L, 総ビリルビン 26.7 mg/dL, 直接型ビリルビン 20.1 mg/dL と黄疸がさらに悪化した。PCI 施行 51 日後にはスティーブンス・ジョンソン様の皮疹および口唇びらんが出現して、その翌日から副腎皮質ステロイドの大量静注療法を開始した。循環器系の薬物は全て中止することを検討したが、ステント留置から 3 ヶ月間は抗凝固療法を継続せざるを得なかった。PCI 施行 56 日後には、AST 218 IU/L, ALT 373 IU/L, ALP 2,903 IU/L, γ-GTP 3,067 IU/L, 総ビリルビン 22.3 mg/dL, 直接ビリルビン 17.9 mg/dL で、黄疸は改善せず、胆道系酵素も再上昇したため、その翌日から血漿交換を開始し、計 12 回実施した。徐々に肝機能検査値は改善し、PCI 施行 86 日後には、AST 163 IU/L, ALT 236 IU/L, ALP 1,712 IU/L, γ-GTP 1,113 IU/L, 総ビリルビン 5.0 mg/dL, 直接ビリルビン 4.2 mg/dL になった。PCI 施行 102 日後には、血漿交換を中断しても、AST 59 IU/L, ALT 98 IU/L、ALP 904 IU/L, γ-GTP 850 IU/L, 総ビリルビン 1.1 mg/dL, 直接ビリルビン 0.6 mg/dL と肝機能検査値の増悪なく、治療は終了とした。PCI 施行 105 日後に肝生検を施行した結果、薬物性肝障害に伴う胆汁うっ滞と考えられる所見が観察された。しかし、同日の検査では総ビリルビンは 1.1 mg/dL で不変であったが、AST 82 IU/L, ALT 125 IU/L, ALP 1,369 IU/L, γ-GTP 1,467 IU/L と、トランスアミナーゼと胆道系酵素の上昇がみられた。そこで、循環器系の薬物は必要最小限とし、PCI 施行 106 日後よりウルソデオキシコール酸 600 mg の内服を開始した。その後は肝機能検査値が悪化することな

く、PCI 施行 122 日後には、AST 36 IU/L, ALT 67 IU/L, ALP 626 IU/L, γ-GTP 973 IU/L, 総ビリルビン 0.7 mg/dL と安定しているため退院となった。

考 察: 発症時期,と DLST からアスピリンないしニコランジルによる薬物性肝障害が考えられた。2004 DDW-J 薬物性肝障害ワークショップの診断基準 [88] では計 10 点で「可能性が高い」と判定された。肝細胞障害を伴うが、高度の黄疸が進行し、胆汁うっ滞型の薬物性肝障害である。副腎皮質ステロイドの大量静注療法、血漿交換が奏功して肝障害は改善し、その後もウルソデオキシコール酸の内服で増悪を防いでいる症例である。

（3）症例-3: 20 歳代、男（肝細胞障害型: アシュワガンダ）

出 典: 肝臓 2017; 58: 448-454.[96]

主 訴: 黄疸、全身倦怠感。

現病歴: 中学生時に社交不安障害を発症し、エチゾラムの内服を開始した。大学進学後に精神症状が悪化したため、近医で抗不安薬等の処方が変更されたが、アルプラゾラム、ペロスピロン、ロラゼパム、クエチアピン、エスシタロプラム、ブロマゼパム、タンドスピロン、レボメプロマジン、プロプラノール、スルピリド、モサプリドを自己判断で不規則に内服していた。処方変更の 5 ヶ月後にはインターネットでアシュワガンダを個人輸入して頓服していたが、その 8 ヶ月後にはストレス軽減の目的で、アシュワガンダは推奨用量の 2~3 倍以上を内服するようになった。その翌月に黄疸と皮膚掻痒感が出現して前医を受診し、血液検査で AST 49 IU/L, ALT 231 IU/L, ALP 278 IU/L, 総ビリルビン 10.6 mg/dL, 直接ビリルビン 8.8 mg/dL, プロトロンビン時間 101.4%と肝機能検査値異常を認めた。同日アシュワガンダを中止し、トランスアミナーゼ値は低下傾向となったが、中止後 7 日目より倦怠感と悪心が出現、ALP と総ビリルビン値が上昇し、中止後 10 日目に前医に入院した。前医入院時の検査所見を表 22 に示す。

表22. アシュワガンダによる肝細胞障害型の薬物性肝障害: 入院時検査所見

Hematology			Blood chemistry			Serological test	
WBC	3980	/μl	TP	6.4	g/dl	HBs Ag	(-)
Neut	68.8	%	Alb	3.9	g/dl	HBs Ab	(-)
Lym	22.6	%	T-Bil	20.7	mg/dl	HBc Ab	(-)
Mon	5.3	%	D-Bil	16.5	mg/dl	HCV Ab	(-)
Eos	2.5	%	AST	68	IU/l	HA IgM	(-)
Baso	0.8	%	ALT	94	IU/l	CMV IgG	(+)
Aty lym	0.0	%	LDH	171	IU/l	CMV IgM	(-)
RBC	416×10^4	/μl	ALP	343	IU/l	EB VCA IgG	×40
Hb	13.3	g/dl	γGT	33	IU/l	EB VCA IgM	<×10
Ht	39.3	%	chE	196	IU/l	EBNA	×10
PLT	46.6×10^4	/μl	BUN	9.3	mg/dl		
			Cre	0.8	mg/dl	ANA	40
Coaglation			CRP	<0.2	mg/dl	AMA	<×20
PT	96.5	%	T-cho	198	mg/dl		
PT-INR	1.02		IgG	801	mg/dl		
			IgA	89	mg/dl		
			IgM	81	mg/dl		

前医入院後もトランスアミナーゼと胆道系酵素が上昇するため、中止後 23 日目に当院に転院となった。

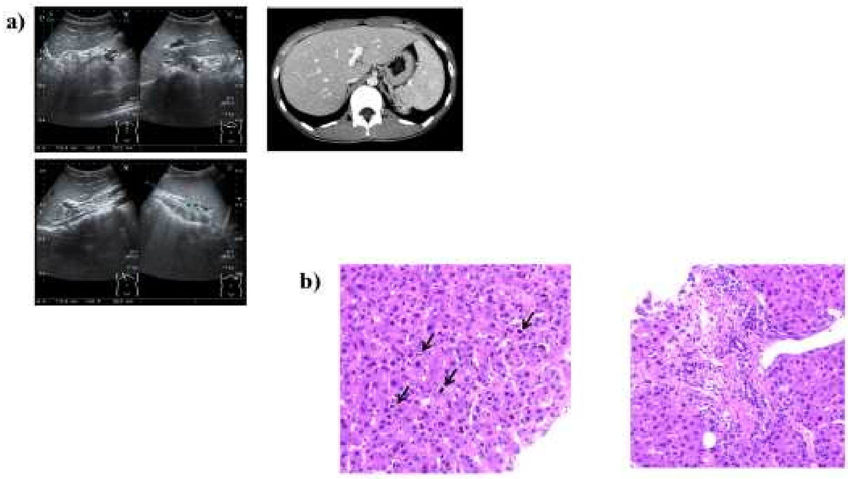
既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

生活歴: 機会飲酒. 喫煙なし。

血液検査所見: AST 105 IU/L, ALT 139 IU/L, ALP 413 IU/L, γ-GTP 50 IU/L, 総ビリルビン 30.4 mg/dL, 直接ビリルビン 19.3 mg/dL, プロトロンビン時間 86.7%

画像検査所見: 腹部エコー、CT で軽度の肝脾腫あり（図 11a）。



- 類洞内に胆汁栓を多数認めるが、細胆管では胆汁栓を認めない(矢印)。
- 細胆管へのリンパ球浸潤、細胆管障害、細胞壊死所見は認めない。
- 胆管消失を認めない。

図11. アシュワガンダによる肝細胞障害型の薬物性肝障害: a) 腹部超音波とCT所見, b） 肝組織所見

入院後経過: 入院第5病日に肝生検を施行し、胆汁輸送障害が疑われたため(図11b)、ウルソデオキシコール酸（UDCA）300 mg/日の内服を開始した。その後、総ビリルビン値は低下傾向となるが高値であり、UDCA は 600 mg/日に増量し、第 15 病日からフェノバルビタール 120 mg/日を追加、さらに静注用グリチルリチン製剤を 20~60 mL/日で追加投与した。ビリルビンやその他の肝機能も改善傾向となり、第 29 病日に退院した（図 12)。

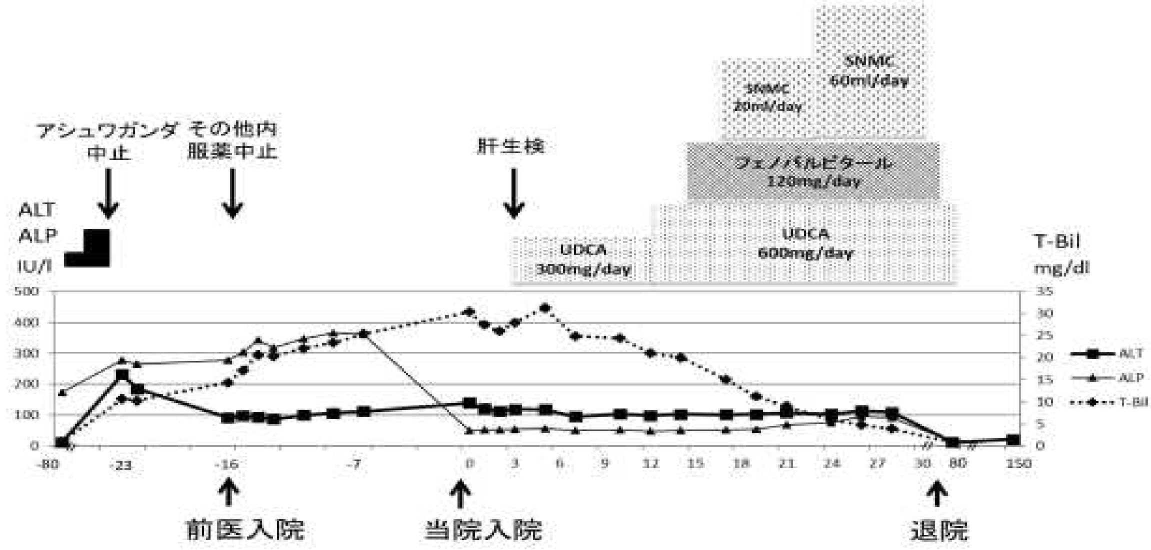


図12. アシュワガンダによる肝細胞障害型の薬物性肝障害: 臨床経過

リンパ球幼弱化試験ではアシュワガンダ、プロプラノロール、アルプラゾラムが陽性であった（表 23)。

表23. アシュワガンダによる肝細胞障害型の薬物性肝障害: リンパ球刺激試験

Table 2

Drug-induced lymphocyte stimulation test

Drug	control cpm	cpm	S.I. (%)	Reactivity
Ashwagandha	174	337	193	(+)
Propranolol	58	142	244	(+)
Bromazepam		51	87	(−)
Alprazolam	144	295	204	(+)
Lorazepam		245	170	(−)
Quetiapine		222	154	(−)
Escitalopram	100	92	92	(−)
Mosapride		78	78	(−)
Brotizolam	79	111	140	(−)

S.I.; stimulation index, cpm; count per minute

考　察: プロプラノロールは初診1年前から頓用で数回のみの使用であり、アルプラゾラムはアシュワガンダの過剰摂取前に中止していたことから、何れも起因薬物としては否定的で、アシュワガンダによる薬物性肝障害と考えられた。DDW-J 薬物性肝障害ワークショップの診断基準 [88] では計 8 点で「可能性が高い」と判定され、RUCAM スコア国際コンセンサス会議の診断基準 [86] では5点の " possible " であった。

アシュワガンダ（学名；Withania somnifera）とは、ナス科のハーブで含有成分の withaferin A に毒性があることから、わが国では2013年「医薬品の範囲に関する基準」の「食薬区分における成分本質（原材料）リスト」の一部改正により医薬品成分に区分されている。このようにインターネットで購入可能な海外の健康食品の中には無承認無許可医薬品が混入している場合があり、医薬品副作用被害救済制度の適応にもならないため注意が必要である。

（4）症例-4: 40歳代、男（急性肝不全: ベンズブロマロン）

出　典: 肝臓 2004; 45: 354-359. [97]

主　訴: 心窩部痛、全身倦怠感、黄疸。

現病歴: 3 年前に痛風発作があり、高尿酸血症の診断にてアロプリノール 200 mg の内服を開始した。薬剤は7ヶ月前にベンズブロマロン 50 mg に変更されたが、5ヶ月前の尿酸値が 9.7 mg/dL であったため 100 mg に増量された。この時点で ALT 48 IU/L と軽度の肝機能検査値の異常が認められたが、内服は継続された。21 日前に心窩部痛と全身倦怠感が見られるようになり、10 日前には家人に黄疸を指摘されて、近医を受診した。血液検査で AST 606 IU/L, ALT 551 IU/L, ALP 243 IU/L, γ-GTP 171 IU/L, 総ビリルビン 6.1 mg/dL と肝機能異常が増悪しており、近医に入院した。安静および静注用グリチルリチン製剤40 mlの投与で、6日前の採血では肝機能検査値の改善が見られ、倦怠感は軽快したが、総ビリルビンが 16.7mg/dL と上昇し、プロトロンビン時間も 30%と低下して、当院に搬送された。

既往歴: 30歳でアレルギー性鼻炎。

家族歴: 特記事項なし。

生活歴: 機会飲酒

血液検査成績: 表 24 に示す。

表24. ベンズブロマロンによる薬物性急性肝不全: 入院時検査所見

血算		生化学		血清学		ウイルスマーカー	
WBC	5100/mm^3	UN	7 mg/dl	IgG	1530 mg/dl	IgM-HA	(−)
Neu	63%	Cr	0.82 mg/dl	IgA	488 mg/dl	HBs Ag	(−)
Eo	1%	UA	1.6 mg/dl	IgM	225 mg/dl	HBs Ab	(−)
Baso	1%	T-P	5.7 g/dl	AMA	<20	HBc Ab	(−)
Lym	31%	Alb	2.9 g/dl	M 2	<4	IgM-HBc	(−)
Mono	4%	AST	233 IU/l	ANA	×80	HBV-DNA	(−)
RBC	421×10^4/mm^3	ALT	239 IU/l	ASMA	(-)	HCV Ab	(−)
Hb	13.6 g/dl	LDH	298 IU/l			HCV-RNA	(−)
Ht	38.2%	ALP	348 IU/l	ホルモン，腫瘍マーカー		HEV-RNA	(−)
Plts	12.2×10^4/mm^3	γ-GTP	181 IU/l	TSH	0.9 ng/dl	CMV IgM	(−)
		LAP	71 IU/l	FT4	1.15 μU/ml	CNV IgG	(−)
凝固系		AMY	91 mg/dl	AFP	57 ng/ml	ParvoB 19 IgM	(−)
PT	24%	T-Bil	17.4 mg/dl	HGF	3.07 ng/ml	EBVVCA IgM	(−)
HpT	19%	D-Bil	11.1 mg/dl			EBVVCA IgG	(+)
Fbg	115 mg/dl	ChE	80 IU/l				
		CRP	1.0 mg/dl				

画像検査所見: 近医入院時には肝腫大がなく、脂肪肝と少量の腹水が認められた（図 13a）。 当院入院時の CT（図 13b）では腹水の増加が認められた。

入院後経過: 転院後はベンズブロマロンの内服を中止し、入院 4 日目に血漿交換を開始した。入院 6 日目には昏睡 III 度の肝性脳症が認められ、血漿交換に持続血液透析濾過を加えた人工肝補助を開始した。肝性脳症は II 度まで改善し、入院 44 日目には人工肝補助を中止したが、その後もプロトロンビン時間 (%) は徐々に低下し、腹部 CT では肝萎縮が進行していた (図 13c, d)。生体肝移植が考慮されたが、ドナー肝のサイズが不十分で実施できなかった。入院 93 日目には発熱し、肝不全が進行して、多臓器不全によって入院 100 日目に死亡した。ベンズブロマロンとその中間代謝産物である 6-OH ベンズブロマロンに対する DLST を実施したが、何れも陰性であった。

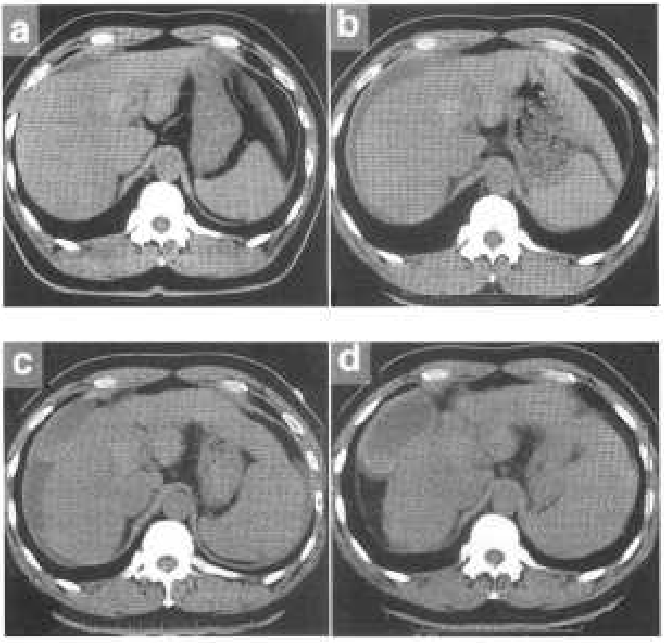


図13. ベンズブロマロンによる薬物性急性肝不全: 腹部CT所見，a）近医入院時，b）搬送後
c）入院36日後，d）入院87日後

考　察: 入院時のプロトロンビン時間は 24%で、初発症状出現 27 日後に昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を発症しており、急性肝不全亜急性型と診断された。各種ウイルスマーカーは陰性、抗核抗体が 80 倍と陽性であったが、自己免疫性肝炎スコアは 6 点と低値で、臨床経過からベンズブロマロンによる薬物性急性肝不全と考えられた。ベンズブロマロンの最終内服 4、24 時間後、入院 18 日目の CHDF 施行後の保存血清を用いてベンズブロマロン、6-OH ベンズブロマロンおよび肝障害の原因として報告されている脱ブロム代謝物のベンザロン、ブロモベンザロンの血中濃度を測定した。24 時間後のベンズブロマロンと 6-OH ベンズブロマロンの濃度は健常男性と比較してそれぞれ 7 倍、13.5 倍と著明な高値を示したが、ベンザロン、ブロモベンザロンは検出感度以下であった（表 25）。

表25. ベンズブロマロンによる薬物性急性肝不全: 薬物の血中濃度

Benzbromarone および 6-OH benzbromarone の血中濃度

本症例における血中濃度推移(100 mg/日)		濃度：ng/ml	
最終内服後	4時間	24時間	18日後(血漿交換後)
Benzbromarone	2534.24	866.63	<LOQ
6-Hydroxybenzbromarone	8704.18	8317.71	<LOQ
Benzarone	<LOQ	<LOQ	<LOQ
Bromobenzarone	<LOQ	<LOQ	<LOQ

(5) 症例-5: 30 歳代、女（急性肝不全: レゴラフェニブ）

出　典: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」急性肝不全および遅発性肝不全（LOHF）の全国集計（2013 年発症例）登録データ

主　訴: 食欲不振、全身倦怠感、黄疸

現病歴: S 状結腸癌とその多発肝転移で 25 ヶ月前からベバシズマブ、オキサリプチン、レボホリナート、5-FU の併用療法を開始した。9 ヵ月前に抗がん剤はイリノテカン、パニツムマグ、レボホリナート、5-FU に変更したが、治療抵抗性となり 7 週前に中止した。28 日前にレゴラフェニブを 160 mg/日で開始した。同日の肝機能検査値は AST 21 IU/L, ALT 14 IU/L, 総ビリルビン 0.5 mg/dL であったが、21 日前にはそれぞれ 43 IU/L, 46 IU/L, 0.9 mg/dL と軽度の上昇が見られた。14 日前には AST 28 IU/L, ALT 21 IU/L, 総ビリルビン 0.7 mg/dL と改善し、8 日前まで予定どおりに 1 クール 3 週の内服を継続した。休薬期間の初日である 7 日前に AST 169 IU/L, ALT 131 IU/L, 総ビリルビン 1.2 mg/dL と肝機能検査値異常が再燃し、その後、食欲不振、全身倦怠感、黄疸が出現して入院した。

既往歴: 特記事項なし、手術歴なし

家族歴: 特記事項なし

生活歴: 10 年前よりビール 350 mL を連日飲酒

入院後経過: AST 2,683 IU/L, ALT 2,336 IU/L, 総ビリルビン 10.2 mg/dL, 直接ビリルビン 7.8 mg/dL, プロトロンビン時間 44%, 同 INR 1.67, 血小板 9.0 万で、意識は清明であった。HBs 抗原陰性、HBs 抗体陰性、HBc 抗体陰性、HBV-DNA 未検出、HCV 抗体陰性、IgM-HA 抗体陰性, II 度以上の肝性脳症は出現しな

かったが、入院 2 日目にはプロトロンビン時間 38%, 同 INR 1.85 と肝不全が進行し、入院 5 日目には総ビリルビン 16.2 mg/dL と徐々に肝不全が進行して、入院 8 日目に死亡した。

考　察: 入院時には肝性脳症が認められず、プロトロンビン時間 INR が 1.5 以上であることから、急性肝不全非昏睡型と診断された。IgM-HBc 抗体、IgA-HEV 抗体、抗核抗体、IgG などが未測定であるが、臨床経過からレゴラフェニブが原因と考えられ、成因は薬物性に分類された。

(6)症例-6: 80 歳代、男(急性肝不全: HBV 再活性化)

出　典: 肝 臓 2015; 56: 453-460. [98]

主　訴: 全身倦怠感、下痢、黄疸

現病歴: 17 ヶ月前から発熱、関節痛、四肢の冷感が見られてリウマチ科を受診した。総蛋白 6.1 g/dL, アルブミン 2.6 g/dL, AST 46 IU/L, ALT 25 IU/L. γ-GTP 29 IU/L. 抗核抗体 80 倍, IgG 1,388 mg/dL. IgA 20 mg/dL, IgM 98 mg/dL, HBs 抗原陰性, HCV 抗体陰性, CH50 10 U/mL 以下で、全身性エリテマトーデス(SLE)および抗リン脂質症候群と診断された。副腎皮質ステロイドの内服を開始し、漸減して 13 ヶ月前にはアザチオプリンの併用を開始した。5 週前に AST 184 IU/L と肝機能検査値異常が認められ、2 週前から尿の黄染, 水様性下痢、倦怠感、食欲不振が見られるようになって、消化器内科に転科した。

既往歴: 特記することなし

家族歴: 特記することなし

血液検査所見: 血小板 11.3 万/μL, 総蛋白 4.5 g/dL, アルブミン 2.8 g/dL, AST 152 IU/L, ALT 388 IU/L. γ-GTP 204 IU/L. プロトロンビン時間 12%, 総ビリルビン 13.1 mg/dL, HBs 抗原 1,000 IU/mL 以上, HBe 抗体陽性, HBc 抗体 11.3 HBV-DNA 8.0 IU/mL 以上, HBV は genotype C でプレコア, コアプロモーターともに変異株

入院後経過(図 14): エンテカビル 1 mg/日, インターフェロンβ静脈内投与 300 万単位/日, 副腎皮質ステロイドの大量静注(プレドニソロン 1,000 mg/日)を開始し、播種性血管内凝固(disseminated in-travascular coagulation: DIC)を併発して、入院 5 病日からアンチトロンビンIII濃縮製剤と合成プロテアー

ゼ阻害薬による抗凝固療法も開始した。プロトロンビン時間は改善したが、総ビリルビンは上昇を続け、入院 13 日目には昏睡 II 度の肝性脳症を発症した。血漿交換と持続血濾過透析（continuous he-modiafiltration: CHDF）を開始したが，血圧が低下して同日，肝不全で死亡した。

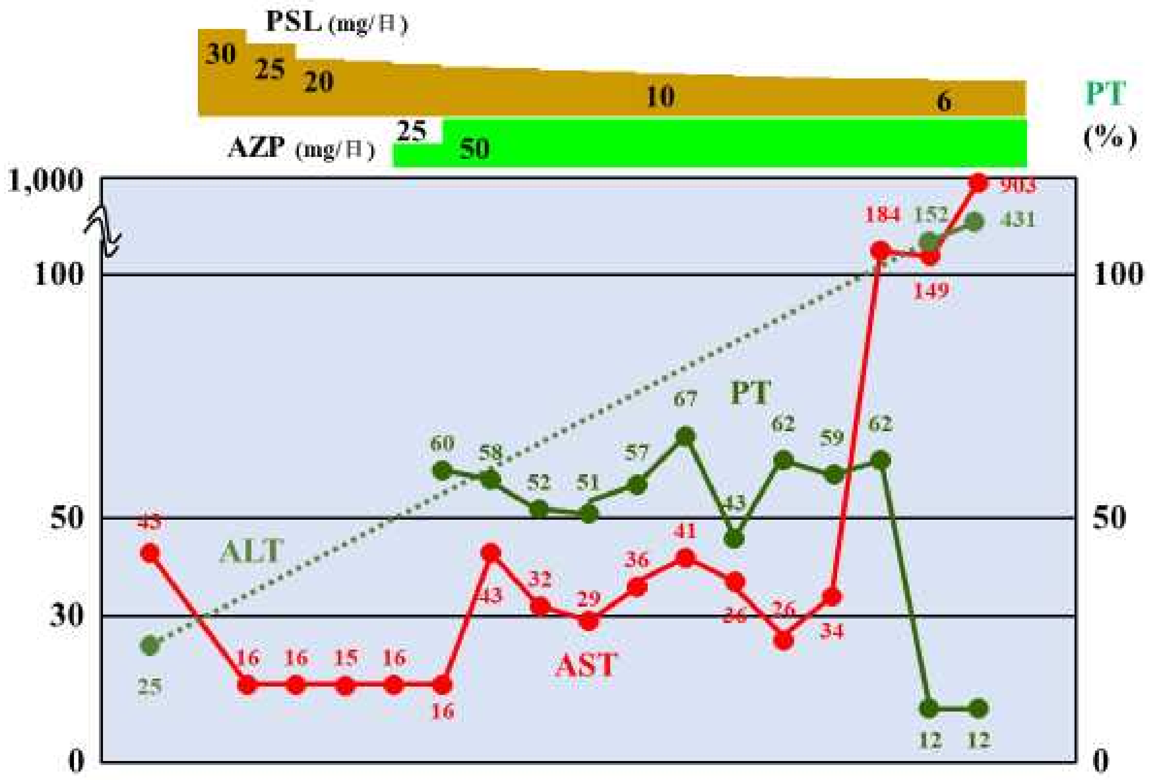


図14. B型既往感染例における免疫抑制療法が誘因のHBV再活性化による急性肝不全: 臨床経過

考　察: 抗リン脂質症候群でワーファリンを内服していたが、転科時にはプロトロンビン時間が増悪して 12%となったため急性肝不全と考えられ、その 13 日後には昏睡II度以上の肝性脳症を発症し、急性肝不全亜急性型と診断された。リウマチ科では HBs 抗原は測定されていたが、HBc 抗体、HBs 抗体のスクリーニング検査を実施されていなかった。消化器内科に転科した際には NBs 抗原は陽性化し、HBV-DNA 量は高値で、B 型既往感染例が免疫抑制療法中に再活性化した de novo B 型肝炎症例と考えられた。HBc 抗体が高力価であり、本症例は HBV の一過性感染後ではなく、HBs 抗原陽性キャリアが寛解期になって、HBs 抗原が陰性化したと推定された。臨床経過からは、治療開始 6 ヶ月以内に再活性化が生じ、6 ヶ月の時点で肝炎を既に発症していたと考えられる。

（7）症例-7: 70 歳代、男（免疫チェックポイント阻害薬による薬物性肝障害）

出　典: 肝臓 2019; 60: 83-90.

主　訴: 黄疸.

現病歴: 21 ヵ月前に右母趾の黒色斑を自覚。悪性黒色腫（pT4bN2aM0 stage IIIc）と診断され切除術を施行された。10 ヶ月前に右鼠径リンパ節に再発が見られ、ニボルマブの投与を開始した。3 ヵ月前に鼠径リンパ節の転移巣が増悪し、ニボルマブからイピリムマブに変更。2 ヶ月前から腹部膨満感を自覚し、3 週前の血液検査で AST 93 U/L, ALT 86 U/L, 総ビリルビン 0.7 mg/dL と肝機能検査値異常が認められたが、イピリムマブの投与は継続された。その後、黄疸が出現し、AST 3,285 U/L, ALT 1,853 U/L, 総ビリルビン 9.4 mg/dL, 直接ビリルビン 6.3 mg/dL, プロトロンビン時間 47%と高度の肝障害を認めて入院となった。

既往例: 特記することなし

家族歴: 特記することなし

入院後経過（図 15）: 入院時は意識が清明で羽ばたき振戦は認めなかった。入院 2 日目に肝生検を施行し（図 16)、副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾロン: mPSL 60 mg）を開始した。入院 8 日目には AST 1,043 U/L, ALT 1,178 U/L に低下したが、プロトロンビン時間は 40%以下で、総ビリルビンは 15.6 mg/dL に上昇した。入院 11 日目には AST は 1,247 U/L と再上昇し、総ビリルビンも 23.2 mg/mL と高値になり、mPSL は 500 mg/日で 3 日間静脈内投与し、その後は 60 mg/日での治療を継続した。AST と ALT は低下傾向であったが、総ビリルビンは高値で、入院 23 日目に突然の血圧低下と酸素化不良を生じて死亡した。

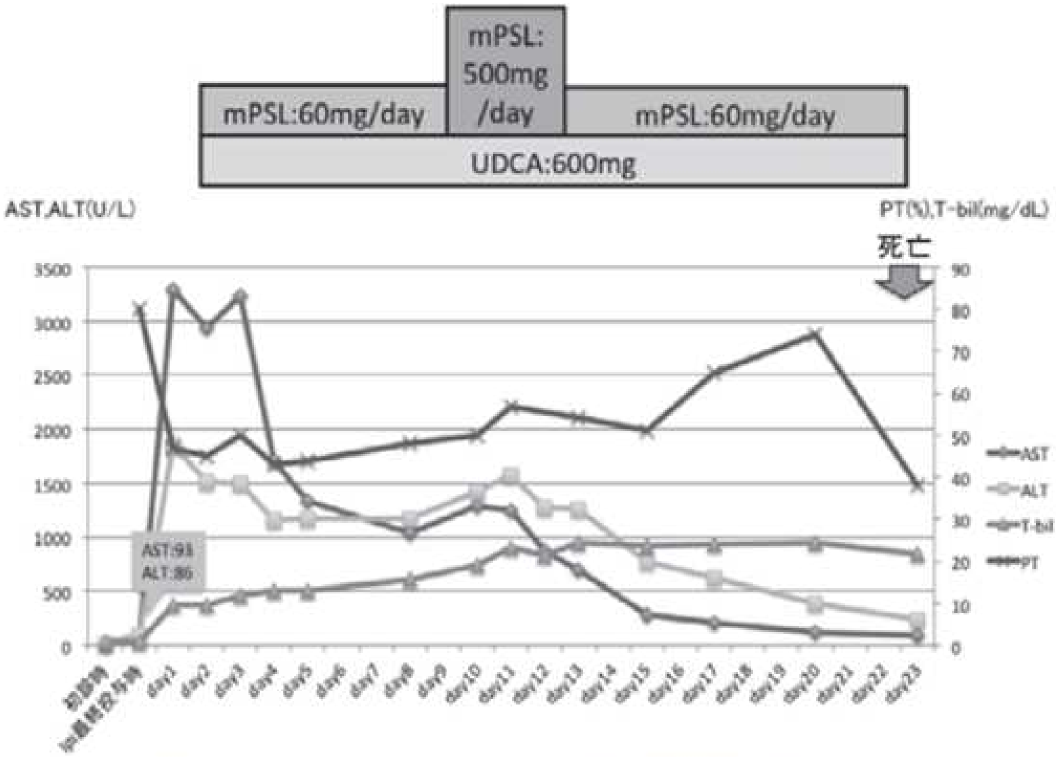


図15. 免疫チェックポイント阻害薬による薬物性肝障害: 臨床経過

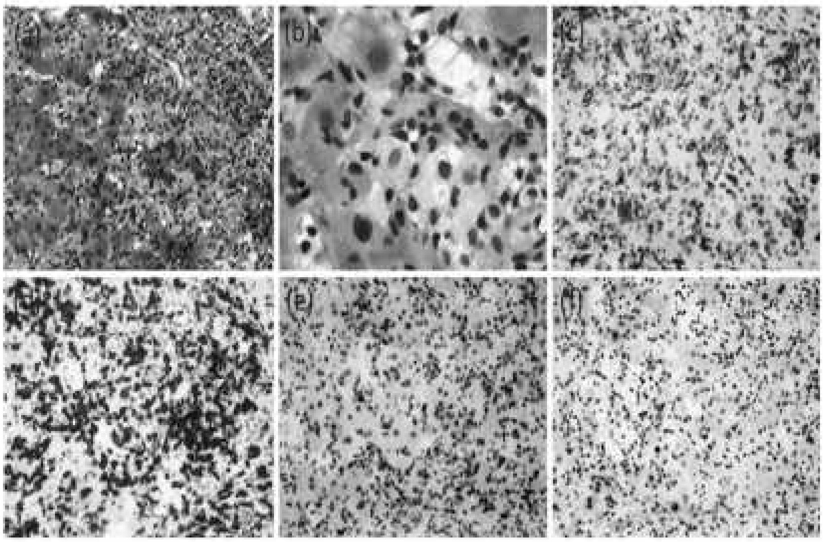


図16. 免疫チェックポイント阻害薬による薬物性肝障害: 肝組織所見
a) HE染色（40倍）, b) HE染色（400倍）
c) CD4, d) CD8, e) Granzyme, f) CD20の免疫組織染色で何れも400倍

考　案: 肝組織検査では、肝小葉およびグリソン周囲に好酸球、組織球、リンパ球浸潤を伴った広汎な肝細胞の脱落が認められ、肝細胞には好酸性小体が散在していた。また、中心静脈周囲と肝細胞周囲の線維化が見られた。浸潤リンパ球はCD8 陽性、グランザイム陽性の細胞傷害性T 細胞が主体で, CD4

陽性のT 細胞を少数認めたものの、CD20 陽性 B 細胞は見られないことから、免疫チェックポイント阻害薬による薬物性肝障害と考えられた。病型は急性肝不全非昏睡型と診断される。

（8）症例-8: 50 歳代、女（タモキシフェンクエン酸塩による非アルコール性脂肪肝炎: NASH）

出　典: 日本消化器病学会誌 2002; 99: 1119-1121. [100]

主　訴: 全身倦怠感

現病歴: 左乳癌に対して手術を施行。この時点では、AST 13 IU/L, ALT 12 IU/L であった。術後、タモキシフェンクエン酸塩 20 mg/日を 3 年間内服し、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したが、全身倦怠感と肝機能検査値異常が 6 ヶ月持続したため、入院となった。

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 特記事項

生活歴: 機会飲酒

血液検査所見: 表 26 に示す。

表26.タモキシフェンクエン酸塩による
非アルコール性脂肪肝炎(NASH)入院時検査所見

末梢血一般		肝炎ウイルスマーカー	
WBC	7300 / μl	HBs抗原	(−)
Neutro	40.0 %	HBs抗体	(−)
Lymph	48.7 %	HBc抗体	(−)
Mono	5.2 %	IgM-HA抗体	(−)
Eosino	5.8 %	HCV抗体	(−)
Baso	0.3 %	HCV RNA	(−)
RBC	403×10^4 / μl	特殊検査成績	
Hb	12.5 g/dl	ANA	(−)
Ht	37.7 %	AMA	(−)
Plt	23.9×10^4 / μl	ASMA	(−)
PT	83 %	IgG	1360 mg/dl
ESR	14 mm/hr	IgA	323 mg/dl
CRP	0.3 mg/dl	IgM	92 mg/dl
生化学的検査		TSH	0.853 μIU/ml
T.Bil	0.3 mg/dl	Free-T3	2.10 pg/ml
D.Bil	0.2 mg/dl	Free-T4	1.14 ng/dl
ChE	239 IU/L	Ferritin	235 ng/ml
LDH	292 IU/L	AFP	4.2 ng/ml
AST	147 IU/L	PIVKA-II	17 mAU/ml
ALT	167 IU/L	HbA1c	4.5 %
γ-GTP	92 IU/L	尿検査	
ALP	286 IU/L	蛋白	(−)
T.P.	7.3 g/dl	糖	(−)
Alb	4.2 g/dl	潜血	(−)
T.Chol	230 mg/dl	便潜血反応	陰性

入院後経過: 身長 150 cm、体重 54 kg。腹部超音波検査と腹部 CT で脂肪肝を認めた（図 17)。

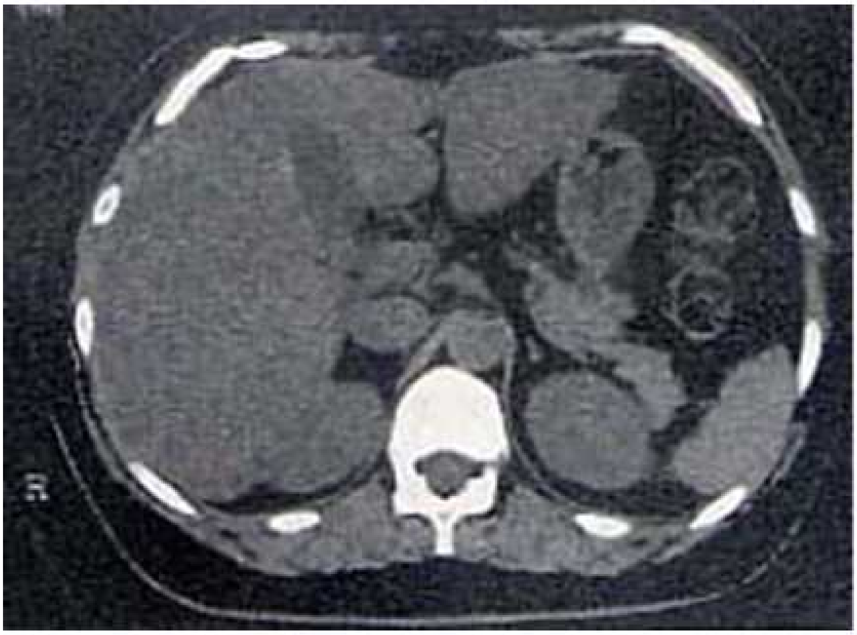


図17.タモキシフェンクエン酸塩による非アルコール性脂肪肝炎(NASH): 腹部CT

大量飲酒の既往はなく、肝生検所見から NASH と診断し（図 18）、退院となった。ウルソデオキシコール酸を 600 mg/日で内服開始し、全身倦怠感と肝機検査値の異常は改善、入院約 6 ヶ月後は AST 29 IU/L, ALT 40 IU/L となっている。

考　察: 肝組織では、小葉構造は一部乱れ、実質の脂肪変性が目立ち、門脈域と実質内に線維の進展がみられた（図 18a: Azan-Mallory 染色）。実質には脂肪変性に加えて、層状壊死が散見される。また、門脈域には炎症細胞浸潤が目立つ（図 18b: HE 染色）。類洞に沿って線維化は進展し、肝細胞周囲の線維化も観察された（図 18c: Azan-Mallory 染色）。以上より、タモキシフェンによる NASH と診断された。本症例ではウルソデオキシコール酸が治療に用いられているが、その有効性に関するエビデンスはない。

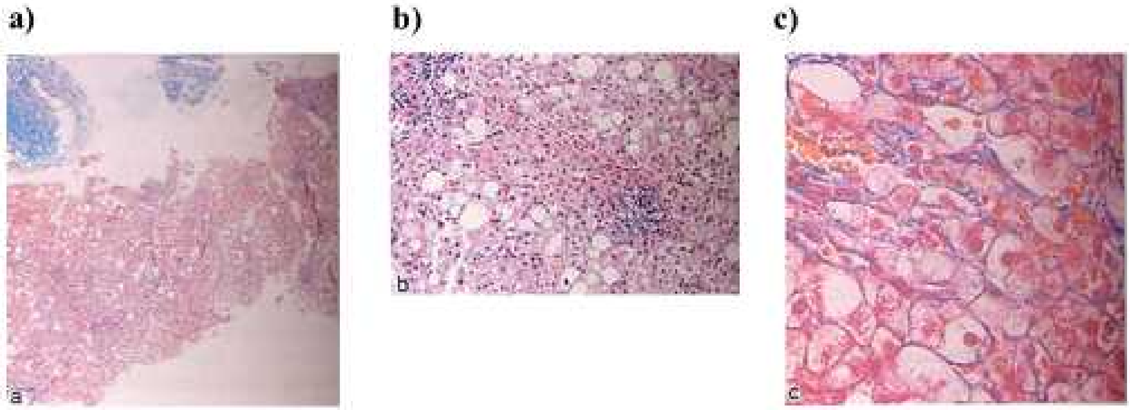


図18. タモキシフェンクエン酸塩による非アルコール性脂肪肝炎(NASH): 肝組織所見

７．引用文献・参考資料

1. Aiso M, Takikawa H, Tsuji K, *et al.* Analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan. ***Hepatol Res*** *2019; 49: 105-110.*

2. Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, *et al.* Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan. ***J Gastroenterol*** *2018; 53: 752-769.*

3. 持田　智，中山伸朗. 我が国における急性肝不全および遅発性肝不全（LOHF）の実態（2016 年）：平成 29 年度全国調査. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）***「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」平成 29 年度総括・分担研究報告書****, 2018; pp85-104.*

4. Takikawa H, Murata Y, Horiike N, *et al.* Drug-induced liver injury in Japan: An analysis of 1,676 cases between 1997 and 2006. ***Hepatol Res*** *2009; 39: 427-431.*

5. Murata K, Hamada M, Sugimoto K, *et al.* A novel mechanism for drug-induced liver failure: inhibition of histone acetylation by hydralazine derivatives. ***J Hepatol*** *2007; 46: 322-329.*

6. Sotsuka T, Sasaki Y, Hirai S, *et al.* Association of isoniazid-metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients. ***In Vivo*** *2011; 25: 803-812.*

7. Huang YS, Chern HD, Su WJ, *et al.* Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. ***Hepatology*** *2003; 37: 924-930.*

8. Azuma J, Ohno M, Kubota R, *et al.* NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy. ***Eur J Clin Pharmaco****l 2013; 69: 1091-1101.*

9. Takayama H, Sato T, Ikeda F, *et al.* Reactivation of hepatitis B virus during interferon-free therapy with daclatasvir and asunaprevir in patient with hepatitis B virus/hepatitis C virus co-infection. ***Hepatol Res*** *2016; 46: 489-491.*

10. ブリストルマイヤーズスクラブ株式会社. ダクルインザ・スンベプラ 適正使用のお願い. 2016.

11. 日本肝臓学会編　C 型肝炎治療ガイドライン（第 6.2 版）2018 年 10 月. http://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver6.2_v1.1.pdf.

12. Furihata T, Matsumoto S, Fu Z, *et al.* Different interaction profiles of direct-acting anti-hepatitis C virus agents with human organic anion transporting polypeptides. ***Antimicrob Agents Chemother*** *2014; 58: 4555-4564.*

13. Fujii Y, Uchida Y, Mochida-S. Drug-induced immunoallergic hepatitis during combination therapy with daclatasvir and asunaprevir. ***Hepatology*** *2015; 61: 400-401.*

14. Akuta N, Sezaki H, Suzuki F, *et al.* Relationships between serum asunaprevir concentration and alanine aminotransferase elevation during daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. ***J Med Virol** 2016; 88: 506-511.*

15. 阿部晋也, 谷口止廣, 杉山雅俊, *et al.* セデス A により急性肝不全、DIC、急性腎不全を合併した 1 症例. ***救急医学** 1981; 5: 1601-1603.*

16. Laine L, Goldkind L, Curtis SP, *et al.* How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. Am J Gastroenterol. 2009; 104: 356-62.

17. Paul A, Andrzej S, David E, et al. Liver Injury from Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in the United States. ***Liver Int** 2016; 36: 603–609.*

18. 須藤チエ, 前川京子, 瀬川勝智, *et al.* 医薬品副作用症例報告からみる薬物性肝障害の最近の動向. ***Bull Natl Inst Health Sci** 2012; 130: 66-70.*

19. 中村 和子, 相原 道子, 三谷 直子, *et al.* 本邦における Drug-induced hypersensitivity syndrome 94 症例の臨床的検討—HHV-6 陽性例と陰性例の比較検討—. *日本皮膚科学会雑誌, 2005; 115: 1779-1790.*

20. Dreifuss FE, Langer DH. Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. ***Epilepsia** 1987; 28: S23-529.*

21. Parker WA, Shearer CA. Phenytoin hepatotoxicity: a case report and review. ***Neurology** 1979; 29: 175-188.*

22. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. ***Hepatology**. 2010; 52: 2065–2076.*

23. Bjornsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. ***Liver Int** 2017; 37: 173-178.*

24. Perdices EV, Medina-Caliz I, Hermando S, *et al*. Hepatotoxicity associated with statin use: Analysis of the cases included in the Spanish hepatotoxicity registry. ***Rev Esp Enferm Dig** 2014; 106: 246-254.*

25. Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, *et al*. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. ***Hepatology** 2014; 60: 679-686.*

26. Bjomsson E, Jacobsen EI, Kalaizakis E, *et al*. Hepatotoxicity associated with statins: reports of ideocratic liver injury post-marketing. ***J Hepatol** 2012; 56: 374-380.*

27. Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. ***Hepatology** 2013; 58: 388-396.*

28. Swank LA, Chejfec G, Nemchausky BA. Allopurinol-induced granulomatous hepatitis and a sarcoid-like reaction. ***Arch Intern Med** 1978; 138: 997-998.*

29. Kaufmann P, Torok M, Hanni A, *et al*. Mechanisms of benzarone and benzbromarone-induced hepatic toxicity. ***Hepatology*** *2005; 41: 925-935*.

30. Chounta A, Zouridakis S, Ellinas C, *et al*. Cholestatic liver injury after glimepiride therapy. ***J Hepatol*** *2005; 42: 944-946*.

31. Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, *et al*. Amiodarone hepatotoxicity: prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology 1989; 9: 679-685.*

32. Ho YF, Chou HY, Chu JS, *et al*. Comedication with interacting drugs predisposes amiodarone users in cardiac and surgical intensive care units to acute liver injury. ***Medicine*** *2018; 97: 37*.

33. Mattar W, Juliar B, Gradus-Pizlo I, *et al*. Amiodarone hepatotoxicity in the context of the metabolic syndrome and right-sided heart failure. ***J Gastrointestin Liver Dis*** *2009; 18: 419-423*.

34. Kim BB, Kim DM, Choi DH, *et al*. Amiodarone toxicity showing high liver density on CT scan with normal liver function and plasma amiodarone levels in a long-term amiodarone user. ***Int J Cardiol*** *2014; 172: 494-495*.

35. 須山由紀、鈴木　剛、高橋秀和ら. Mosapride citrate（ガスモチン○R®）による薬剤性肝障害の 1 例. *肝臓 2004; 45: 149-152*.

36. Sako A, Bae SK, Gushima T, *et al*. Drug-induced liver injury associated with mosapride citrate: A report of two cases. ***Intern Med*** *2017; 56: 41-45*.

37. Capitain O, Lortholary A, Abadie-Lacourtoisie S. Cytolytic hepatitis and esomeprazole during chemotherapy. ***Presse Med*** *2005; 34: 1235-1236*.

38. Thomas B, Mohamed M, Hail MA, *et al*. A case of probable esomeprazole-induced transient liver injury in a pregnant woman with hyperemesis. ***Clin Pharmacol*** *2016; 8: 199-202*.

39. Aktas B, Basar O, Altinbas A, *et al*. Rabeprazole-induced acute cholestatic liver injury. ***Turk J Gastroenterol*** *2012; 23: 309-310.*

40. Keshmiri H, Behal A, Shroff S, *et al*. Clopidogrel-induced severe hepatitis: A case report and literature review. ***Case Reports Hepatol*** *2016; 2016: 8068276*.

41. Zahno A, Bouitbir J, Maseneni S, *et al*. Hepatocellular toxicity of clopidogrel: mechanisms and risk factors. ***Free Radic Biol Med*** *2013; 65:208-216*.

42. Mizushima M, Iwata N, Fujimoto TT, *et al*. Patient characteristics in ticlopidine hydrochloride-induced liver injury: Case-control study. *Hepatol Res 2005; 33: 234-240.*

43. Zeolla MM, Carson JJ. Successful use of clopidogrel for cerebrovascular accident in a patient with suspected

ticlopidine-induced hepatotoxicity. ***Ann Pharmacother*** *1999; 33: 939-941*.

44. Livingston H., Livingston S.F. Agranulocytosis and hepatocellular jaundice: Toxic manifestations following PTU therapy. J.A.M.A. 135: 422, 1947.

45. Colwell A.R. Jr., Sando D.E., Lang S.J. Propylthiouracil-induced agranulocytosis, toxic hepatitis, and death: Report of a case. J.A.M.A. 148: 639, 1952.

46. Rivkees SA, Mattison DR. Ending Propylthiouracil-Induced Liver Failure in Children. ***N Eng J Med*** *2009; 360:1574-5.*

47. Cooper DS1, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. ***J Clin Endocrinol Metab*** *2009; 94: 1881-1882.*

48. 神保りか, 吉岡篤史, 高橋有香, *et al* トラニラストが原因と考えられた薬物性肝障害の 5 症例. ***日本消化器病学会雑誌*** *2005; 102: 1051-1054.*

49. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, *et al*. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. ***Hepatol Res*** *2008; 38: 646-657.*

50. Oketani M, Ide A, Nakayama N, *et al*. Etiology and prognosis of fulminant hepatitis and late-onset hepatic failure in Japan: Summary of the annual nationwide survey between 2004 and 2009. ***Hepatol Res*** *2013; 43: 97-105*

51. **Mochida S**, Nakao M, Nakayama N, *et al*. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. ***J Gastroenterol*** *2016; 51: 999-1010.*

52. Khan N, Abbas AM, Whang N, *et al*. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a meta-analysis of clinical trials. ***Inflamm Bowel Dis*** *2012; 18: 359–367.*

53. Whiting-O’Keefe QE, Fye KH, *et al*. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. ***Am J Med*** *1991; 90: 711–716.*

54. Cheng HS, Rademaker. M Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. ***Psoriasis: Targets and Therapy*** *2018; 8: 21–29.*

55. 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会／編. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドライン 2016 年改訂版. https://www.ryumachi-jp.com/publication/pdf/MTX2016kanni.pdf

56. 新井 修 大元謙治 能登原 憲司ら。インフリキシマブが原因と考えられた急性肝障害の 1 例. ***日本消化器病学会雑誌*** *2013; 110: 104-111*.

57. Menghini VV, Arora AS. Infliximab-associated reversible cholestatic liver disease. ***Mayo Clin Proc*** *2001; 76:*

84-86.

58. 為田靭彦, 足立幸彦, 渡辺明治. 薬剤性肝障害の全国集計. ***最新肝臓病学.*** *渡辺明治, 樋口清博編, 新興医学, 東京, 2001; pp50-61.*

59. 堀池典生, 村田洋介, 滝川 一, *et al.* 薬物性肝障害の実態―全国調査―. ***薬物性肝障害の実態.*** *恩地森一監修, 中外医学社, 東京, 2008; pp1-10..*

60. Nguyen MC, Stewart RB, Banerji MA, *et al.* Relationships between tamoxifen use, liver fat and body fat distribution in women with breast cancer. ***Int J Obes Relat Metab Disord***; 2001; 25: 296–298.

61. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal Obstruction Syndrome (Hepatic Veno-Occlusive Disease). ***J Clin Exp*** *Hepatol 2014; 4: 332–346.*

62. PMDA ホームページより集計

63. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, *et al.* Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. ***Ann Oncol*** *2004; 15: 460–466.*

64. スチバーガ適正使用ガイド大腸癌・消化管間質腫瘍編. https://pharma-navi.bayer.jp/omr/online/product_material/170803_STC170401CRC_GIST.pdf

65. スチバーガ使用成績調査最終報告書

66. Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, *et al.* Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents. ***Liver Int*** *2018; 38: 976–987.*

67. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, *et al.* Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs 2013; 31: 1071-1077.*

68. Kawakami H, Tanizaki J, Tanaka K, *et al.* Imaging and clinicopathological features of nivolumab-related cholangitis in patients with non-small cell lung cancer ***Invest New Drugs*** *2017; 35: 529–536.*

69. De Martin E, Michot J-M, Papouin B, *et al.* Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. ***J Hepatol*** *2018: 68: 1181–1190.*

70. オプジーボ・ヤーボイ適正使用ガイド 2019年7月作成、小野薬品工業株式会社, ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

71. https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver3.1_v1.1.pdf.

72. 松崎 靖司, 鬼山 幸生, 篠崎 梢. PMDAにおける医薬品副作用被害救済制度からみた薬物性肝障害の実態. 特集/薬物性肝障害の新展開: 疑問点の集約とその解決を探る. ***肝胆膵*** *2014; 68: 133-140.*

73. 伊藤　隆. 厚生労働省副作用情報に基づく一般用漢方製剤の副作用の件数を内容の調査. *日東医誌 2016; 67: 184-190.*

74. 山本 博之, 田中 篤, 北川 諭, *et.al*. 防風通聖散の長期服用中肝障害が出現し, 劇症化に至った1例. *肝臓 2003; 44: 579-585.*

75. Watanabe T, Abe M, Tada F, Aritomo K, *et al.* Drug-induced liver injury with serious multiform exudative erythema following the use of an over-the-counter medication containing ibuprofen. ***Intern Med*** *2015; 54: 395-359.*

76. Mantani N, Kogure T, Sakai S, *et al.* Incidence and clinical features of liver injury related to Kampo (Japanese herbal) medicine in 2,496 cases between 1979 and 1999: problems of the lymphocyte transformation test as a diagnostic method. ***Phytomedicine*** *2002 ; 9: 280-287.*

77. 五野由佳理, 小田口浩, 早崎知幸, *et al*. 漢方薬による薬物性肝障害の症例検討. *日本東洋医学雑誌 2010; 61: 828-833*

78. 伊藤隆, 菅生昌高, 千々岩武陽, *et al*. 当院の随証治療における甘草および黄ゴンによる副作用の臨床的特徴. *日本東洋医学雑誌 2010; 61: 299-307.*

79. 萬谷直樹, 小暮敏明, 貝沼茂三郎, *et al.* 漢方薬による肝障害報告の再検討—リンパ球幼若化試験偽陽性の問題と関連して—. *肝臓 2002; 43: 282-287.*

80. 下平 秀夫, 野崎 真由, 權 娟大, *et al.* PMDA 医薬品副作用データベースを利用した漢方製剤の副作用の解析. *医薬品情報学 2014; 16: 16-22.*

81. 恩地森一, 滝川一, 村田洋介, *wt al.* 民間薬および健康食品による薬物性肝障害の調査. *肝臓 2005; 46: 142-148.*

82. Tokumoto Y1, Horiike N, Onji M, Drug-induced hepatitis due to repeated use of hair dye. ***Intern Med*** *2003; 42: 1104-1106.*

83. 道免 和文, 田中 博文, 下田 慎治, 相島 慎一, *et al.* 異なる中国製ダイエット用健康食品のそれぞれで薬物性肝障害を来した1例. *肝臓 2018; 59: 171-179.*

84. 木村 吉秀, 山内 学, 成田 真, *et al.* ウコンによる薬物性肝障害により影響を受けた自己免疫性肝炎の1例. *肝臓 2005; 46: 26-32.*

85. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol 1993; 46: 1323-1330.*

86. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The update. ***Int J Mol Sci*** *2016; 17: 14.*

87.　薬物性肝障害の診断基準案. *薬物と肝（第3回薬物と肝研究会記録）, 社稜印刷, 東京, 1978; pp96-98.*

88.　滝川 一, 恩地 森一, 高森 頼雪, *et al.* 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 2005; 46: 85-90.*

89.　Naiki T, Nakayama N, Mochida S, *et al*. Scoring System as a Useful Model to Predict the Outcome of Patients with Acute Liver Failure: Application to Indication Criteria for Liver transplantation. ***Hepatol Res*** *2012; 42: 68-75.*

90.　Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, *et al.* Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data-mining analysis using decision trees. ***J Gastroenterol*** *2012; 47: 849-861.*

91.　Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, *et al.* Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. ***Gastroenterology*** *2009; 137: 856–864.*

92.　Ogawa Y, Murata Y, Saibara T, *et al.* Tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis in patients with breast cancer: determination of a suitable biopsy site for diagnosis. ***Oncol Rep*** *2003; 10:1473-1478.*

93.　Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, *et al.* Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. Blood. ***Am Soc Hematol*** *2016; 127: 1656–1665.*

94.　Yakushijin K, Ikezoe T, Ohwada C, et al. Clinical effects of recombinant thrombomodulin and defibrotide on sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. ***Bone Marrow Transplant*** (*in press*).

95.　Sawada K, Shonaka T, Nishikawa Y, *et al.* Successful Treatment of Nivolumab-related Cholangitis with Prednisolone: A Case Report and Review of the Literature. ***Intern Med*** *(in press).*

96.　稲垣克哲, 森　奈美, 本田洋洋士, *et al.* アシュワガンダによる遷延性高度黄疸を伴った薬物性肝障害の一例, *肝臓 2017; 58: 448-454.*

97.　丸川洋平, 大石尚毅, 水越英四朗, *et al.* Benzbromarone（商品名: ユリノーム）による劇症肝炎亜急性型の一例.　*肝臓2004; 45: 354-359.*

98.　持田　智. 急性肝不全: わが国における課題. *肝 臓2015; 56: 453-460.*

99.　山本崇文, 内藤岳人, 浦野文博, *et al.* ニボルマブおよびイピリムマブの順次投与による検疫関連有害事象と考えられる非昏睡型急性肝不全の一例. *肝臓 2019; 60: 83-90.*

100. 神田達郎, 横須賀収, 千葉哲博, *et al.* クエン酸タモキシフェン内服中に発症した非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の1例. *日本消化器病学会誌 2002; 99: 1119-1121.*

101.　適正使用資材「ＵＦＴによる肝障害　- 定期的な臨床検査実施のお願い-」

参考１　医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第６８条の１０に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

１）医薬品医療機器等法　第６８条の１０の規定に基づき報告があったもののうち、PMDAの医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位１０位）を列記したもの。

注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。

２）医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

３）報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

４）副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.1 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成28年度（平成31年3月集計）	薬物性肝障害	メトトレキサート	30
		セフトリアキソンナトリウム水和物	19
		オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル	9
		モサプリドクエン酸塩水和物	9
		ニンテダニブエタンスルホン酸塩	8
		セレコキシブ	7
		アセトアミノフェン	6
		アムロジピンベシル酸塩	6
		アモキシシリン水和物	6
		トルバプタン	6
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	6
		プレガバリン	6
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	6
		その他	333
		合　計	457

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成29年度 （平成31年3月集計）	薬物性肝障害	パゾパニブ塩酸塩	22
		アセトアミノフェン	13
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	13
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	10
		モサプリドクエン酸塩水和物	10
		ニンテダニブエタンスルホン酸塩	9
		プレガバリン	8
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	7
		トラニラスト	7
		メシル酸ガレノキサシン水和物	7
		レボフロキサシン水和物	7
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	7
		その他	412
		合　計	532

※　類似の副作用名（肝障害、肝機能異常など）もありますが、ここでは薬物性肝障害を対象としています。

※　医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

参考２　ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.21.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）において検討され、取りまとめられた「ICH国際医薬用語集（MedDRA）」は、医薬品規制等に使用される医学用語（副作用、効能・使用目的、医学的状態等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成１６年３月２５日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

名称	英語名
○PT：基本語（Preferred Term）	
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury
○LLT：下層語（Lowest Level Term）	
薬剤誘発性肝疾患	Drug-induced liver disease
薬剤誘発性肝炎	Drug-induced hepatitis
薬剤誘発性アレルギー性肝炎	Hepatitis allergic drug-induced
薬剤誘発性肝炎	Hepatitis drug-induced
薬剤誘発性中毒性肝炎	Hepatitis toxic drug-induced
ハイの法則例	Hy's law case
薬物性肝障害	Drug-induced liver injury
ＤＩＬＩ	DILI
薬剤誘発性肝毒性	Drug-induced hepatotoxicity

参考３　医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

〇注意事項

１）平成25年度～平成29年度の５年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位５位）を列記したもの。

２）一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。

３）１つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。

４）副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.0に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

５）薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、３桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成25～29年度（令和元年6月集計）	肝機能異常	解熱鎮痛消炎剤（114）	212
		漢方製剤（520）	204
		消化性潰瘍用剤（232）	147
		主としてグラム陽性･陰性菌に作用するもの（613）	95
		その他のアレルギー用薬（449）	90
		その他	871
		合計	1,619

※　ここでは薬物性肝障害を肝機能異常として表示しています。

※　副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

（https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html）

参考４　医薬品副作用被害救済制度について

〇「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和 55 年 5 月 1 日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

〇救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

１）医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。

２）医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。

３）対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。

４）医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。

５）救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。

６）法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

〇「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成 16 年 4 月 1 日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

〇7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の 7 種類があります。

〇給付の種類と請求期限

・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。

医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから 5 年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から 5 年以内。

・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合

（機構法で定める等級で 1 級・2 級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の人が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から 5 年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから 2 年以内。

〇救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

〇必要な書類 （ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

（https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html）

改訂履歴

年月日	改訂理由
平成 20 年 4 月	新規作成
令和元年 9 月	改定版公表
令和 2 年 3 月	誤記訂正 （訂正内容）65 ページ 【誤】 a．テガフール・ウラシル（UFT） 　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。 【正】 a．テガフール・ウラシル（UFT） 　抗がん剤の中ではUFTによる薬物性肝障害の頻度が高い。PMDAによると、2009 年に UFT による症例が 38 例報告されており、うち 6 例は肝不全の症例であった［62］。しかし、その後 UFT による薬物性肝障害は減少傾向にある。これは他の優れた抗がん剤が登場し、UFT の使用頻度が減少していることに起因すると考えられる。一方、2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では、抗がん剤による薬物性症例のうち UFT が起因の症例は 11 例で最も多かった（表 17）［2，3］。
令和 2 年 3 月	誤記訂正 （訂正内容）113 ページ 【誤】 70．アトラス「オプジーボ・ヤーボイにおける副作用マネジメントの実際」．小野薬品工業株式会社，ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 【正】 70．オプジーボ・ヤーボイ適正使用ガイド 2019 年 7 月作成、小野薬品工業株式会社，ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
令和 3 年 3 月	誤記訂正

	（訂正内容）65 ページ 【誤】 a．テガフール・ウラシル（UFT） 　抗がん剤の中では UFT による薬物性肝障害の頻度が高い。PMDA によると、2009 年に UFT による症例が 38 例報告されており、うち 6 例は肝不全の症例であった［62］。しかし、その後 UFT による薬物性肝障害は減少傾向にある。これは他の優れた抗がん剤が登場し、UFT の使用頻度が減少していることに起因すると考えられる。一方、2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では、抗がん剤による薬物性症例のうち UFT が起因の症例は 11 例で最も多かった（表 17）[2，3]。 【正】 a．テガフール・ウラシル（UFT） 　乳癌を対象にした特別調査において、肝機能検査値異常は、AST 上昇が 374 例（ 18.7%）、ALT 上昇が 390 例（19.5%）、血中ビリルビン増加が 278 例（ 13.9%）に認められ、そのうち 32 例が重篤と判断された［101］。しかし、その後 UFT による薬物性肝障害は減少傾向にある。これは他の優れた抗がん剤が登場し、UFT の使用頻度が減少していることに起因すると考えられる。一方、2010～16 年に発症した急性肝不全、LOHF の全国調査では、抗がん剤による薬物性症例のうち UFT が起因の症例は 11 例で最も多かった（表 17）[2，3]。
令和 3 年 3 月	誤記訂正 （訂正内容）115 ページ 【誤】 （追加） 【正】 　101．適正使用資材「ＵＦＴによる肝障害　- 定期的な臨床検査実施のお願い-」