

## 薬物性肝障害 —自験33例の検討—

山本晋一郎, 大海 庸世, 大元 謙治, 井手口清治, 山本 亮輔,  
高取 敬子, 三井 康裕, 島原 将精, 日野 一成, 平野 寛

薬物性肝障害33例について臨床的検討を行った。年齢は平均55.1歳で男性19例, 女性14例(男女比1.35:1)で起病薬剤は循環器薬13例(39.4%), 抗生物質7例(21.2%), 消炎鎮痛薬4例(12.1%)でこれら3種類で全体の72.7%を占めていた。臨床型では胆汁うっ滞型51.5%, 肝炎型33.3%, 混合型6.1%で3例に劇症肝炎型を示した。検査成績では好酸球増多は36.4%にとどまり, 高度黄疸例(血清ビリルビン20 mg/dl以上)24.2%, GPT高値例(GPT 500 IU/l以上)は27.3%であった。市販漢方薬松寿仙による肝障害例と, 同一薬剤の再投与により2回とも同じ胆汁うっ滞型を示したアジマリン例を呈示する。

(平成5年2月1日採用)

### Clinical Aspects of 33 Cases of Drug-induced Liver Damage

Shinichiro Yamamoto, Tsuneyo Ohumi, Kenji Ohmoto, Seiji Ideguchi,  
Ryosuke Yamamoto, Keiko Takatori, Yasuhiro Mitsui,  
Masakiyo Shimabara, Kazunari Hino and Yutaka Hirano

Clinical evaluations of 33 cases of drug-induced liver damage treated in our division were done. The mean age was 55.1 years old, and the male (19) to female (14) ratio was 1.35:1. The drugs causing liver damage consisted of cardiovascular drugs in 13 cases (39.4%), antibiotics in 7 cases (21.2%), anti-inflammatory drugs in 4 cases (12.1%) and various other drugs. Clinically the damage was of cholestatic type in 51.5%, of hepatitic type in 33.3%, and of mixed type in 6.1%. Three cases of fulminant hepatitis were also included. Laboratory data showed 36.4% with eosinophilia, 24.2% with severe jaundice (serum bilirubin: more than 20 mg/dl), and 27.3% with elevated GPT (more than 500 IU/l). Two cases of special interest were presented, one with cholestasis caused by "Shojusen" and the other with cholestasis caused by repeated administration of Ajmaline. (Accepted on February 1, 1993) *Kawasaki Igakkaishi* 19(1):13-17, 1993

**Key Words** ① Drug-induced liver damage ② Clinical evaluation  
③ The first case of "Shojusen"-induced liver damage

## はじめに

## 対象と方法

当科における過去15年間に経験した33例の薬物性肝障害例の検討を行った。起因薬剤の種類、検査成績、治療経過等を中心に報告する。

1977年から1992年までの15年間に当科で経験した薬物性肝障害33例である。年齢は22歳から81歳(平均55.1歳)で男性19例、女性14例(男

Table 1. Cases of drug-induced liver damage (No. 1)

症 例	起因薬剤	Eos(%)	Bil(mg/dl)	GPT(IU/l)	治 療	発 表
1. 44 F	アノブラール	9	9.7	140	ステロイド	(日消誌 74: 1561-1566, 1977)
2. 29M	ヘテロマイシン	16	22.7	613	ステロイド	
3. 44M	ウロキナーゼ	8	33.8	887	ステロイド	(肝臓 19: 183-188, 1978)
4. 57M	アジマリン	10	2.9	633		
5. 63M	バクタ	10	8.9	112		
6. 32 F	ブルフェン	8	7.3	119	ステロイド	
7. 48 F	トフラニール	4	4.6	24		
8. 50 F	アルドメット	10	17.1	830		
9. 39M	ボルタレン	4	11.8	46		
10. 63 F	テグレートル	8	0.6	542		
11. 57M	ダオニール	1	25.4	193	ステロイド	
12. 50M	バクタ	9	4.2	399		
13. 75 F	アダラート	5	17.3	177	ステロイド	
14. 49M	ヒスタグロビン	3	22.7	227	ステロイド	
15. 43M	バクタ	4	9.9	42		
16. 81M	バクタ	4	11.7	156		
17. 57 F	アジマリン	4	16.6	56	ステロイド	

Table 2. Cases of drug-induced liver damage (No. 2)

症 例	起因薬剤	Eos(%)	Bil(mg/dl)	GPT(IU/l)	治 療	発 表
18. 64 F	松寿仙*	12	20.4	211	ステロイド	} 消化器科 7: 607-612, 1987
19. 77M	アジマリド	0	30.7	77	ステロイド	
20. 61M	ヘルベッサ*	3	20.5	387	ステロイド	
21. 46M	タガメット	4	28.0	99	UDCA	(臨床と研究 67: 913-916, 1990)
22. 22M	パンスポリン*	6	0.6	1265		
23. 80M	アジマリド	0	21.6	350	ステロイド	
24. 71 F	アスペノン	2	0.6	737		
25. 39 F	ナロン	1	2.2	1977		
26. 70M	アスペノン	16	0.8	120		
27. 35 F	オゼックス*	2	0.9	322		
28. 80 F	アスペノン	1	0.7	77		
29. 49 F	カプトリル	5	0.4	297		
30. 60M	プロスタール	2	10.3	1404	UDCA	
31. 65M	アスペノン	3	0.6	61		
32. 62M	オンコピン	1	15.0	480	UDCA	
33. 56M	ヘルベッサ	2	22.6	51	ステロイド	

\* LST 陽性例

女比1.35:1)であった。各症例について臨床検査成績の変動を、うち16例に対しては薬物による感受性試験(LST: lymphocyte stimulation test)を施行した。

## 結 果

### 1. 起因薬剤

Tables 1, 2 に示すように起因薬剤は多岐にわたっているが、もっとも多くみられたものは、1. 循環器薬13例(39.4%)で以下、2. 抗生物質7例(21.2%)、3. 消炎鎮痛剤4例(12.1%)でこれら3種で全体の72.7%を占めていた。

### 2. 肝障害の病型

胆汁うっ滞型17例(51.5%)、肝炎型11例(33.3%)、混合型2例(6.1%)および劇症肝炎型3例(9.1%)と胆汁うっ滞型が半数以上を占めていた。

### 3. 検査成績の変化

Figure 1 に示すように好酸球が6%を超えるものは12例(36.4%)と比較的少なく、63.6%は好酸球増加を認めなかった。血清ビリルビンが3 mg/dl を越える発黄例は23例(69.7%)に認められた。血清ビリルビンの平均は12.2 mg/dl であった。GPT に関しては500 IU/l 以上の高値を示したものは9例(27.3%)で平均値は397

IU/l であった。LST は16例施行中4例のみ(25%)に陽性であった。

### 4. 治療および予後

33例中死亡例は3例で、アセトアミノフェンを含有するナロン錠をくりかえし大量に服用し、劇症肝炎の経過を辿った例(症例20)がみられた。症例30, 32は原疾患の悪化により死亡した例で薬物性肝障害が直接死因となったものではない。上記3例以外は全例投与薬剤の中止と保存的療法により軽快した。胆汁うっ滞型を示したものにはステロイドあるいはUDCA(ursodeoxycholic acid)を投与することにより減黄を認めた。

## 症 例

現在までに報告されていない市販漢方薬によるもの(症例18)と同一薬剤の再投与により初回と同様の胆汁うっ滞型肝障害を来した例(症例23)を呈示する。

### 1. 市販漢方薬による肝障害例 (Fig. 2)

症例は64歳女性で市販漢方薬松寿仙を1987年はじめより服用していた。同年4月に食欲不振、皮膚搔痒感が出現し外来を受診した。GPT 465 IU/l, Bil 7.8 mg/dl と肝機能異常を認めたため4月26日入院した。入院時検査では好酸球12%, Bil 20.4 mg/dl, GPT 211 IU/l と黄疸が強いためステロイド治療を行い約1カ月で肝機能はほぼ正常化がみられた。松寿仙に対するLST は231%と陽性を示した。

### 2. アジマリンの再投与による肝障害例 (Fig. 3)

症例は80歳男性で約4年前に近医でアジマリンの投与を受け高度の黄疸が出現し当科へ入院した(症例19)<sup>1)</sup>。この時はステロイドの投与により約2カ月で寛

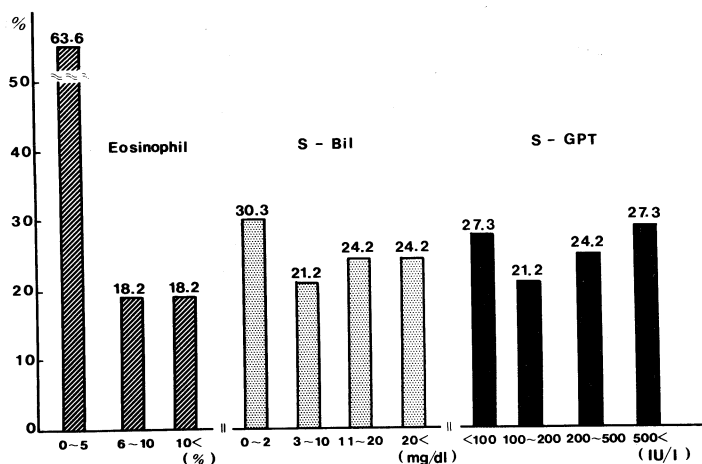


Fig. 1. Changes in laboratory data in cases with drug-induced liver damage

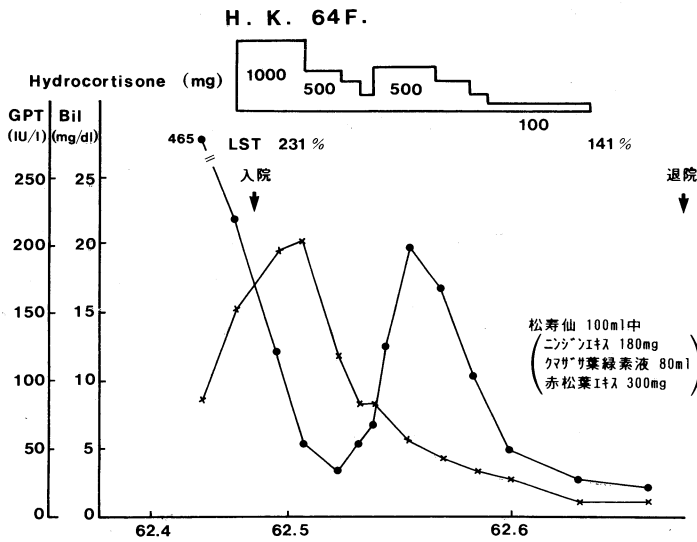


Fig. 2. Clinical course of case 18 with liver damage caused by "Shojusen"

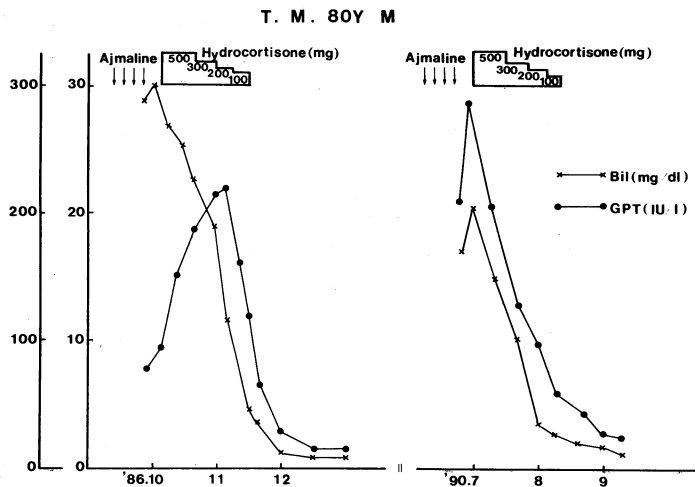


Fig. 3. Clinical course of case 23. Readadministration of Ajmaline induced severe cholestasis repeatedly.

解し退院した。その後肝機能異常は認めていないが、1990年7月不整脈のため同一医院で再びアジマリンの再投与を受けた。服用1週目頃から黄疸が出現したため、7月22日再度紹介され入院した。血清 Bil は 21.6 mg/dl と高度の黄疸を呈したが初回入院時と同様のステロイド投与により軽快した。アジマリンに対する LST は初回および今回ともに陰性であったが投薬中アジ

マリリンが共通しており、アジマリンが起因薬剤であると考えられた。

考 察

薬物性肝障害は近年新薬の開発の増加に伴って増える傾向にある。大阪市大の437例の分析では抗生物質30%、中枢神経作用薬23%、化学療法剤14%、循環器系用薬13%、消化器作用薬5%、内分泌系作用薬4%の順に多くみられたと報告されている。<sup>2)</sup> われわれの今回の分析では循環器薬が39.4%と最も多く、次いで抗生物質21.2%の順であった。循環器薬が最も多かった理由については不明であるが、1987年までの当科の集計<sup>3)</sup>でも循環器薬は28.6%、抗生物質23.5%とやはり循環器薬が最も多くみられた。今回特異な例として市販漢方薬松寿仙による肝障害例を呈示したが、本来漢方製剤や生薬は肝障害をおこすことはまれとされている。しかしながら痔疾治療薬である金鷄丸<sup>2),4)</sup>や桑の皮を成分とする

MK 散,<sup>5)</sup> 改源<sup>6)</sup> 等の肝障害例の報告がみられる。松寿仙による肝障害の報告は本症例以外に報告はみられない。松寿仙は赤松葉エキスやクマザサ成分が含まれているがどの成分が直接肝障害の原因となったかについての分析は今回施行していないが、安易な漢方薬の服用は避けるべきであると考えられる。

## ま と め

薬物性肝障害33例について検討し以下の結果をえた。

1. 年齢は平均55.1歳で男女比は1.35：1であった。
2. 起因薬剤は、1. 循環器薬 (39.4%)、2. 抗生物質 (21.2%)、3. 消炎鎮痛薬 (12.1%)の順であった。

3. 臨床型では胆汁うっ滞型が51.5%を占め、肝炎型 (33.3%) や混合型 (6.1%) を上回っていた。

4. 検査成績では、好酸球増多は36.4%。Bil 20 mg/dl 以上の黄疸24.2%、GPT 500 IU/l 以上の高値例27.3%であった。

5. 治癒までの期間は2カ月以内が20例(60.6%)で3カ月以上遷延した例は5例 (15.1%)であった。

## 文 献

- 1) 山本晋一郎, 斉藤逸郎, 大海庸世, 山本亮輔, 井手口清治, 古城研二, 大元謙治, 日野一成, 平野 寛: Ajmaline および  $Ca^{++}$ 拮抗剤(diltiazem hydrochloride)による肝障害の2例. 消化器科 7: 607-612, 1987
- 2) 溝口靖紘: 薬物性肝障害の臨床, 第1版. 東京, 新興医学出版. 1989
- 3) 山本晋一郎, 大海庸世, 高取敬子, 大元謙治, 井手口清治, 山本亮輔, 日野一成, 平野 寛: 薬物性肝障害21例の治療経験—ステロイドおよびUDCAの効果—. 臨と研 67: 913-916, 1990
- 4) 佐藤英司, 前田裕伸, 本田一典, 伊藤高史, 月岡 恵, 柴崎浩一, 吉益 均, 市田文弘: 市販漢方薬による薬剤性肝障害の2例. 肝臓 25: 674-681, 1984
- 5) 戸塚慎一, 筒井秀人, 坂本 龍, 金山正明: 市販漢方薬により過敏性肝障害を呈した1症例. 肝臓 24: 1032-1035, 1983
- 6) 高畑賢司, 西福幸二, 市川尚一, 飯島敏彦, 橋本英明, 高桜芳郎, 山田隆治, 北見啓之, 山口毅一, 浪久利彦: 漢方薬により過敏性肝障害を呈した2症例. 日消誌 75: 1883-1884, 1978