

サプリメント（リアルサプリ DHA & EPA[®]）による 薬物性肝障害の1例

高松赤十字病院 小児科¹⁾, 消化器内科²⁾, 病理診断科³⁾

大西 修平¹⁾, 清水 真樹¹⁾, 梅田 真洋¹⁾, 高見 容子¹⁾,
竹廣 敏史¹⁾, 市原 朋子¹⁾, 大橋 博美¹⁾, 坂口 善市¹⁾,
小川 力²⁾, 宮井 由美³⁾, 幸山 洋子¹⁾

要 旨

症例は9歳女児。1か月前より皮膚と眼球結膜の黄染が出現。近医での血液検査にて著明な肝機能障害と高ビリルビン血症を認めたため精査加療目的に当院紹介受診。肝生検を含めた精査を行うも確定診断には至らなかったため、改めて詳細な問診を聴取しなおしたところサプリメント（リアルサプリ DHA & EPA[®]）の摂取歴が判明。薬物性肝障害の診断基準案である DDW-J 2004 スコアリングの結果は6点であり薬物性肝障害の可能性が高いと診断した。肝生検結果も薬物性肝障害に矛盾しない組織所見であった。治療は肝庇護薬、ビタミン剤投与、食事療法といった保存的加療により肝機能は改善し、入院28日目に退院となった。退院後58日目に肝機能正常化を確認した。入院中の薬剤リンパ球刺激試験（DLST）では擬陽性であったが、退院10ヶ月後に行った2回目のDLSTでは陽性となり、サプリメントによる薬物性肝障害と確定診断した。

キーワード

薬物性肝障害, サプリメント, 健康食品, DLST, リアルサプリ DHA & EPA[®]

はじめに

小児における薬物性肝障害の原因は、抗菌薬、解熱鎮痛剤などによるものが知られているが¹⁾、サプリメントや健康食品による薬物性肝障害の報告は極めて稀である。今回、サプリメント（リアルサプリ DHA & EPA[®]）により薬物性肝障害をきたした症例を経験したため、薬物性肝障害の診断や特徴、薬剤リンパ球刺激試験（DLST）の有用性などを踏まえて報告する。

症 例

患者：9歳，女児

主訴：黄疸

現病歴：某年9月下旬より皮膚と眼球結膜の黄染が出現したため、10月上旬に近医を受診した。その際に肝機能障害を指摘され、精査加療目的に当科に紹介、入院となった。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：身長 137.0cm (+ 0.5SD)，体重 28.4kg (-0.4SD)，体温 36.6℃，血圧 92/50mmHg で、意識は清明であった。皮膚黄染あり，眼球結膜にも黄染を認めた。眼瞼結膜に貧血は認めなかった。頸部では，甲状腺腫やリンパ節腫脹は認めなかった。胸部聴診上異常所見はなく，腹部は平坦，軟，腸蠕動音正常，肝脾は触知しなかった。四肢に浮腫は認めなかった。

検査所見（表1）：白血球数 4040/ μ l と正常であり，好酸球分画 0.7% と増加は認めなかった。貧血，血小板減少も認めなかった。AST 1990 IU/L，ALT 2916 IU/L， γ -GTP 102 IU/L，LDH 580 IU/L と肝逸脱酵素が著明に上昇していた。T-Bil 12.2 mg/dl，D-Bil 7.8 mg/dl と直接型優位の高ビリルビン血症に加え，プロトロンビン時間（PT）47% と凝固異常を認めた。その他，総胆汁

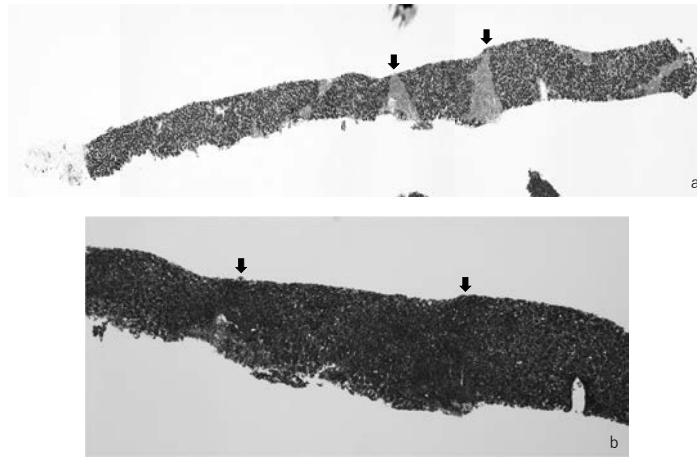


図2 肝生検病理所見

a: (PAS 染色 ルーベ像): 門脈域を中心に肝細胞の脱落を認める (矢印).

b: (AZAN 染色×40): 門脈域の線維性拡大を認める (矢印).

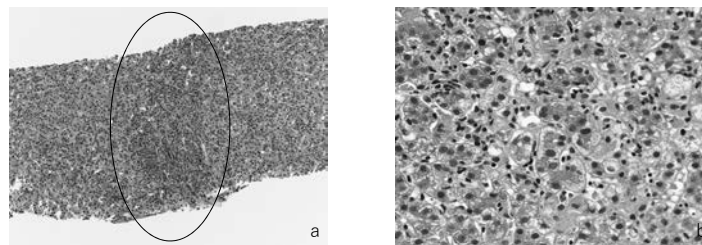


図3 肝生検病理所見

a: (HE 染色×40): 門脈域から小葉内にかけて広範にリンパ球主体の炎症細胞浸潤を認めており, 肝実質内で壊死性炎症反応が目立つ (枠内).

b: (HE 染色×200): 肝細胞の腫大および空胞状変化を認める.

ビタミンE 100mg/日を追加した。肝炎ウイルスマーカー、自己抗体検査の結果よりウイルス性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎は否定であった。PTの低下、T-Bil高値が遷延していたため10日目にビタミンK 6mg投与し、原因不明の肝障害に対して13日目に肝生検を施行した。組織学的には、門脈域を中心に肝細胞の脱落を認めており(図2-a)、線維性拡大を認め(図2-b)、門脈域から小葉内にかけて広範にリンパ球主体の炎症細胞浸潤および壊死性炎症反応を認め(図3-a)、肝細胞の腫大や空胞状変性(図3-b)を認めた。以上より強い肝細胞障害を呈する急性肝炎様の所見であると考えた。胆管の閉塞や合流異常を否定するため17日目にMRCP検査を実施するも明らかな胆管の拡張や狭窄所見なく、器質的病変は認めなかった。ここまでの血液、画像検査では確定診断には至らなかったため、改めて詳細な問診を行ったところ、発症およそ1ヶ月前に数日間のサプリメントの摂取歴が判明した。

薬物性肝障害の可能性を考慮し、21日目にリアルサプリDHA & EPA[®]に対するDLSTを実施したところ、擬陽性であった。DDW-J 2004薬物性肝障害のスコアリング6点であり(表2)、リアルサプリDHA & EPA[®]による薬物性肝障害の可能性が高いと診断した。肝障害が改善傾向(AST 84 IU/L, ALT 48 IU/L, T-Bil 2.4 mg/dL)であることを確認し、28日目に退院した。退院後58日目に肝機能正常化を確認し、以後も肝機能再増悪することなく経過した。10ヶ月後に実施した2回目のDLSTでは陽性であった。

考 察

近年サプリメントや健康食品による薬物性肝障害の報告は増加している²⁾が、小児における報告は極めて少ない。しかし健康志向の高まりなどから健康食品やサプリメント摂取者は若年層でも今後増加してくるものと考えられる。

小児に限らず全年齢層で見てもサプリメントや

表2 薬物性肝障害 DDW-J 2004 スコアリング

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

1. 発症までの期間	肝細胞障害型		胆汁うっ滞または混合型		スコア	
	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						
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	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あり						+1
なし						0
6. 好酸球増多 (6%以上)						
あり						+1
なし						0
7. DLST						
陽性						+2
擬陽性						+1
陰性および未施行						0
8. 偶発の再投与が行われたときの反応	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.Bill) 倍増		+3	
初回肝障害時の併用薬と共に再投与	ALT 倍増		ALP (T.Bill) 倍増		+1	
初回肝障害時と同じ条件で再投与	ALT 増加するも正常域		ALP (T.Bill) 増加するも正常域		-2	
偶発の再投与なし, または判断不能						0
	総スコア					6

健康食品による肝障害に関してのまとまった報告は少ない。滝川らの2002年から2006年までの報告では薬物性肝障害の起因薬のうち健康食品の占める割合は14%であり、以前の報告に比べ健康食品の割合が増えている³⁾。健康食品による薬物性肝障害の特徴は、その他の薬物性肝障害に比べて女性に多く、肝細胞障害型が多い。またDLST陽性率が高く、内服開始から発症までの期間が長い事が特徴とされている⁴⁾。サプリメントによる肝障害も他の薬物性肝障害と同様にアレルギー性の機序による場合と、代謝性の特異体質による場合に分けられる。アレルギー性肝障害は薬物そのもの、または薬物代謝過程の反応性中間代謝物が

ハプテンとして肝細胞内の蛋白などと結合して免疫反応が生じ、アレルギー性反応を伴うとともにDLSTが陽性となりうる。一方薬物代謝の過程で生じる薬物の中間代謝物により肝障害が出現するのが代謝性肝障害である。用量依存性に障害が強くなることもあり、DLSTは陰性である⁵⁾。サプリメントによる肝障害全体としての主な原因薬物としては、ウコン(24.8%)、アガリクス(7.7%)が多く、その他プロポリス、杜仲茶、プロテイン、フコイダン、青汁、霊芝、ロイヤルゼリーなどの報告が認められる⁶⁾。

本症例において、薬物肝障害DDW-J 2004スコアリング⁷⁾では肝細胞障害型に分類され、ALT

のピーク値と正常上限との差が30日以内に50%以上の減少を認めためたため2点, 各種ウイルス性肝炎が否定されたため2点, 過去にDHAサプリメントの肝障害の報告があったため1点, DLSTが擬陽性であったため1点で合計スコアが6点であった。そのため, 初回DLSTを施行した時点で, サプリメント(リアルサプリDHA & EPA[®])による薬物性肝障害の可能性が高いと判断した。これまでのDHAサプリメントによる薬物性肝障害の報告としては梅田⁸⁾らによるものがある。その報告では肝細胞障害型の肝機能障害を認めており, 好酸球増多はなく, DHAによるDLSTが陽性となりDDW-J 2004スコアリング8点で薬物性肝障害が疑われ, サプリメント中止のみで肝障害の改善を認めたと述べている。これらの所見は本症例と同様であった。

薬物性肝障害の診断において原因薬物の同定は必要不可欠であり, 日本ではDLSTが広く利用されている。2007年の薬物性肝障害の全国調査³⁾ではDLST陽性率は44%であった。陰性と診断された中には偽陰性である例も多いと考えられており, DDW-J 2004ワークショップ薬物性肝障害診断基準では施行要領の部分に偽陰性を避けるため肝炎回復期に施行を推奨と記載があるものの具体的な検査時期の記載はない。杉原⁹⁾はDLSTの2回目測定の有用性を提示しており, 1回のDLSTで原因薬物の同定感度は53.9%, 特異度61.5%, 陽性適中率58.3%, 陰性適中率57.1%であったが, 1-8ヶ月の間をおいた2回目のDLSTでは感度87.5%, 特異度72.2%, 陽性適中率58.3%, 陰性適中率92.9%と陽性適中率は同等であったが, 感度・特異度・陰性適中率は向上していた。また両DLSTとも陽性であった薬物は全て原因薬物と考えられたと報告している。Pichler¹⁰⁾やPopple¹¹⁾らは, DLSTはメモリーT細胞の反応により誘導されるが, 進行中の過敏反応が生じている場合にはメモリーT細胞が抗原の存在局所に偏在する事や, 制御性T細胞が強く活性化する事により偽陰性となる事があるため, 寛解後(4-8週間後)にDLSTをすべきであると述べている。本症例においてもDLSTを10ヶ月後に再実施したところ, 初回に擬陽性であった同サプリメントが2回目では陽性となり, S.I.値が初回と比べ1.7から2.4へ増加を認めためたため, 薬物性肝障害を疑った場合において, 寛解期に被疑薬のDLSTを再実施することの重要性が伺え

た。以上のことから最終的にリアルサプリDHA & EPA[®]が今回の原因薬物であると確定診断した。

おわりに

サプリメント(リアルサプリDHA & EPA[®])による薬物性肝障害の1例を経験した。小児においても健康ブームや生活環境などからサプリメントや健康食品を摂取する機会は十分にあり, 今後はさらに増加するものと考えられる。原因不明の肝障害例を診断する際には, 薬物はもちろんの事, 健康食品やサプリメントによる肝障害も念頭に置きながら, 詳細な問診を心がける必要がある。

●文献

- 1) 日衛嶋栄太郎: 特集 これって肝臓病? トランスアミナーゼと病態 薬剤. 小児内科 48: 869-873, 2016.
- 2) 相磯光彦, 滝川一: 薬物性肝障害の起因薬の変遷. 医学のあゆみ 248: 19-24, 2014.
- 3) 滝川一, 向坂彰太郎, 相磯光彦, 他: 薬物性肝障害の最近の動向-2002~2006年の306例の検討-. 肝臓 48: 517-521, 2007.
- 4) Takikawa H, Murata Y, Horiike N, et al: Drug-induced liver injury in Japan: an analysis of 1676 cases between 1997 and 2006. Hepatol Res 39: 427-431, 2009.
- 5) 阿部雅則, 恩地森一: 薬物性肝障害の診断. 医学のあゆみ 248: 25-30, 2014.
- 6) 有永照子, 佐田通夫: 健康食品による薬物性肝障害と薬物起因性自己免疫性肝炎. 医学のあゆみ 248: 41-46, 2014.
- 7) 滝川一, 恩地森一, 高森頼雪, 他: DDW-J 2004ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓 46: 85-90, 2005.
- 8) 梅田誠, 菱谷英里子, 木村利幸: サプリメント. 肝胆膵 68: 255-258, 2014.
- 9) 杉原誉明, 孝田雅彦, 岡本敏明, 他: リンパ球刺激試験(DLST) 2回目測定の有用性. 肝臓 57: 571-576, 2016.
- 10) Pichler WJ, Tilch J: The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 59: 809-820, 2004.
- 11) Popple A, Williams J, Maxwell G, et al: The lymphocyte transformation test in allergic contact dermatitis: New opportunities. J Immunotoxicol 13: 84-91, 2016.