

高アンモニア血症を認めたイブプロフェン によるとと思われる胆汁うっ滞型肝障害の1例

内科、呼吸器科 赤 座 壽
塩 崎 裕 士
森 谷 晋
橋 詰 新 子
渡 辺 孝 之
加 古 恵 子
今 福 俊 夫
杉 山 博 通
杉 浦 浩 策
森 下 鉄 夫

はじめに

近年の医療の進歩に伴い、治療の面で多数の薬剤が開発され、臨床に広く応用されるにつれて、薬物性肝障害が増加し、その臨床像も徐々に変化しつつある。

今回我々は、非ステロイド系抗炎症剤 (non-stetoidal antiinflammatory drugs ; NSAIDS) のプロピオン酸系、イブプロフェンによるとと思われる肝障害を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：35歳男性

主 訴：皮膚掻痒感

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：3、4年前より、高脂血症にて近医にて投薬をうけている。

現病歴：平成元年9月15日頃、40°Cの発熱が出現し、近医にて抗生剤（第二世代セフェム系、セフロキシムアキシテル）抗炎症剤（イブプロフェン）の投与を受けた。その後、皮膚掻痒感、尿の黄染に気付いた為、9月22日、本院内科外来受診し、黄疸を認めた為、入院となった。

入院時現症：体温 36.9°C、血圧 130/80、脈拍 84/分整、眼瞼結膜貧血(-)、黄疸(+)、頸部リンパ節腫大(-)、心音鈍、肺野清、腹部圧痛(-)、肝右乳線上1横指触知、脾触知せず、下腿浮腫(-)

入院時検査所見：表1に示した。

表1 入院時検査所見

血沈	16 mm/hr		
検尿	蛋白(-), 糖(-), 潜血(-), ビリルビン(2+)		
便潜血	陰性		
WBC	7800/mm ³	TP	7.8 g/dl
Stabs.	5%	Alb	4.9 g/dl
Segs.	72%	A/G	1.69
Eosino.	0%	T-bil	6.5 mg/dl
Baso.	2%	D-bil	4.6 mg/dl
Lymph.	21%	GOT	43 IU
mono.	0%	GPT	47 IU
RBC	541万/mm ³	LDH	517 IU
Hb	14.6 g/dl	ALP	313 IU
Ht	44.8%	LAP	171 IU
PLTS	54.8×10 ⁴ /mm ³	γ-GTP	106 IU
		Cho-E	11788 IU
		BUN	10.7 mg/dl
		Cr	1.2 mg/dl
		UA	3.9 mg/dl
		T-cho	282 mg/dl
		TG	429 mg/dl
		Amy	55 IU
		NH ³	635 μg/dl

腹部エコー(Fig.1)：脂肪肝、胆嚢壁の収縮と壁肥厚を軽度認める。

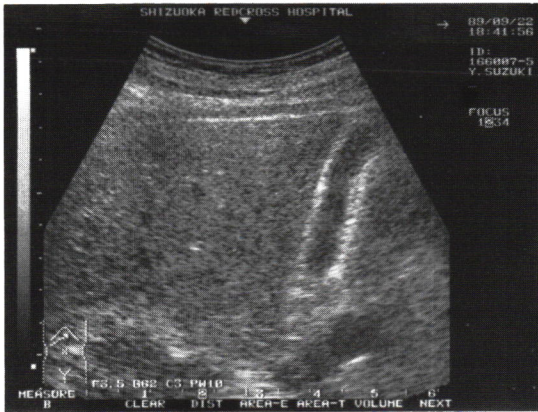


図 1

入院後経過(Fig.2)：入院時、意識清明で指南力低下、羽ばたき掻戦を認めなかったが、血液検査上、

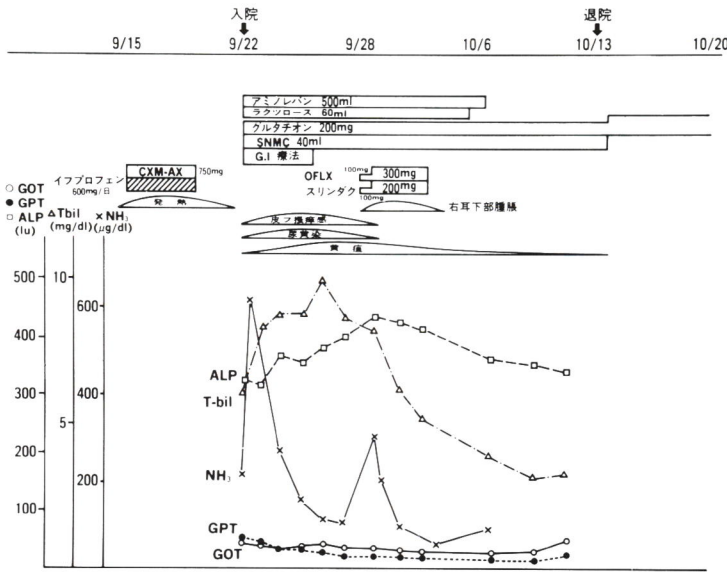


図 2

前肝不全状態と考え、肝不全食とアミノレバン、肝庇護剤点滴、ラクツロース内服に加えて、グルカゴンインスリン療法を行った。9月25日のプロトロンビン時間は100%、ヘパラスチンテストも100%であり、次第にTbil, NH₃は改善した。入院後の血液検査でIgM-HA抗体陰性、HBs抗原抗体陰性、抗ミトコンドリア抗体陰性であり、イブプロフェンのDLST陽性であったため、イブプロフェンによる、胆汁うっ滞型肝障害と診断された。10月13日、T-

bil 2.9 mg/dl、D-bil 1.6 mg/dl、GOT 41 IU、GPT 20 IU、LDH 314 ZU、ALP 322 IU、LAP 153 IU、 γ -GTP 46 IU、10月7日 NH₃43 mg/dlのため、10月14日退院となった。なお入院中、75 gOGTTでIGTと診断されたため、10月20日栄養指導(1800 kcal)を受けることとなった。

考 按

薬物性肝障害には諸分類があり、発生機構からは、薬物の直接作用、あるいは薬物代謝異常による中毒性肝障害(toxic liver injury)と薬物過敏・アレルギー性機序にもとづく薬物アレルギー性肝炎がある。医薬品に起因した肝障害をとくに、薬剤性肝障害(drug-induced liver injury)とよぶ場合があるが、一般に薬物と薬物をとくに区別して用いるとはかぎらない²⁾

医薬品による肝障害はアレルギー機序によるものが大多数である。以下に診断基準(薬物と肝研究会、

1979)を示すと

1. 薬剤の服用開始後(1~4週)*に肝機能障害の出現を認める。
2. 初発症状として、発熱、発疹、皮膚掻痒、黄疸などを認める。(2項目以上を陽性とする。)
3. 末梢血液像に好酸球増加(6%以上)または白血球増加を認める*。
4. 薬剤感受性試験ーリンパ球培養試験、皮膚試験ーが陽性である。
5. 偶発の再投与により、肝障害の発現を認める。

とし、*1の期間については、特に限定せず、*3の末梢血液像については、初期が望ましいとしている。確診として、1, 4または1, 5を満たすもので、疑診としては、1, 2または、1,

3を満たすものとなっている。本症例は、1, 2, 4を満たしている。

つぎに、臨床的分類を“薬物と肝”研究会記録(1975年)より示すと、主として肝機能所見より

a. 肝細胞障害型(hepato cellular type)

- (1)皮膚掻痒を伴うことは少ない。
- (2)GOT、GPTの著明な上昇(500*karmen単位以上)とALP、コレステロールの正常または軽度上昇。

(3)薬剤投与中止後、多くは比較的速やかに治癒する。一部に劇症化する例がある。

(注) * (2) Karmen 単位の正常値は Karmen 法で GOT (10—26 KU)、GPT (3—18 KU) であり³⁾ 本院の正常値は GOT (10—30 IU)、GPT (3—25 IU) であり、国際単位 (IU) 表示とした。

b. 胆汁うっ滞型 (cholestatic type)

(1)皮膚搔痒を伴うことが多い。

(2)ALP (25*KA 単位以上)、コレステロール (250 mg/dl) の上昇と GOT、GPT の軽度上昇

(3)薬剤中止後も、肝細胞型に比べて経過の遷延することが多く、慢性に移行する例もある。しかし、劇症化することはほとんどない。

(注) * (2) KA 単位とは、kind—king 法による単位で、正常値 ALP (3—10 KA) (成人) であり、本院の正常値は、ALP (100—270 IU) であり⁴⁾ 国際単位 (IU) 表示とした。

c. 混合型 (combined type)

臨床的に両者の特徴を加味したもの。

上述のごとく特徴像があげられ、臨床的分類の目安としている⁵⁾

一般に薬剤による全般的な副作用の頻度を知るとは、頻度の高い副作用を除くと困難なことが多く、とくに肝障害の場合、その診断法、あるいは診断基準によって頻度は異ってくる⁶⁾ 発生状況を知るにあたり、FDA¹¹⁾か British Committee on Safety of Medicine⁸⁾のようなモニター制度より、NSAIDs による肝障害は、1981年のもので、4.6%とされているが、最近ではさらに増加していると考えられる。わが国における NSAIDs の肝障害は、1986年の北見らの報告⁹⁾では17%を占め、又 鮫島ら¹⁰⁾の1975—1978年の報告では、2120例中84例(4%)で、薬効分類別でも、抗生剤、代謝拮抗剤に次いで多く認められている。NSAIDsの中で、プロピオン酸系、イブプロフェンは酸性、速効型の NSAIDs で、肝障害惹起が多い ibufenac の 2—4—isobutylphenylpropionic acid であり、ibufenac と比べて非常に肝障害を減少させた NSAIDs であるが、本剤による肝障害は Cuthbert の集計によれば大体4%程度と推定される。一方、実際にきちんと報告されている例は少なく、イブプロフェンに起因すると確診した最初の報告は、塚田らの challenge test で確認したもので、次いで川瀬らのリンパ球刺激試験 (lymphocyte stimulation test ; LST) で確認したのが、2例目となっているが、最近は容易に LST が

できるようになったため増加する可能性が考えられている。¹¹⁾¹²⁾ LST の陽性率は報告により、43—95%とかなり異なるが、宮村ら¹³⁾の成績では臨床上最も信頼性の高い薬剤負荷試験 (challenge test) と比較して91%の一致率がみられたという¹⁴⁾

本症例では、1)皮膚搔痒感を伴った。2)ALP コレステロールの上昇と GOT、GPT の軽度上昇がみられた。3)経過の遷延化については、経過が約1カ月の為、論じることは難しいが、ALP、GOT、T-bil が正常域に達していない。などの点より、胆汁うっ滞型肝障害と思われた。又、本症例においてみられた、高アンモニア血症については、その機序は明らかでないが、報告もなく、興味深く思われた。アミノ酸分析の結果では、重症肝疾患においてみられる、芳香族アミノ酸の上昇、分岐鎖アミノ酸の低下¹⁵⁾はみられず、Fisher 比 (Val+Ileu+Leu/Tyr+Phe) は3.51であった。

本疾患の治療としては、急性胆汁うっ滞型も、軽度の例では起因薬剤の中止により自然の経過で寛解するが、高度の胆汁うっ滞が長期間持続する症例は、対策に苦慮しているのが現状である。一般に肝内胆汁うっ滞型肝障害には、phenobarbital、cholestyramine、ステロイド剤が使用されてきた。減黄効果を期待して投与するのであれば、Wruble の prednisolone 60 mg/日5日間投与試験¹⁶⁾を参考にし、5日ないし7日間で効果がみられないときには中止するべきであろう。最近になり、薬剤性肝内胆汁うっ滞に ursodeoxycholic acid (UDCA) の有用性が臨床的実験的に報告されている。¹⁷⁾菅ら¹⁸⁾塩崎らは、血漿交換療法にて黄疸の持続期間が短縮できたことを報告している。予後として、肝内胆汁うっ滞調査研究班の集計によると、急性肝内胆汁うっ滞の持続期間は、ウイルス性肝炎の平均57.8日に対し、薬剤起因性の平均は、74.6日であったと記載されている。

おわりに

高アンモニア血症を認めた、イブプロフェンによると思われる胆汁うっ滞型肝障害の1例について報告した。抗炎症剤は、新規薬剤の開発や、drug delivery system 応用による既存の製剤の改良などが盛んに行われている。しかしながらその一方で、医原病としての薬剤性肝障害も場合によっては、発生機序が複雑化したり、多彩になる可能性も考えられている。よって今後もその実態を基礎ならびに臨床的に詳細に検討していくことが必要と思われる。

文 献

- 1) 北見啓之ほか；薬物性肝障害, Annual Review 消化器 1988 203, 1988
- 2) 山本祐夫；7.8 薬物性肝障害, 第四版内科学 725, 1988
- 3) 鈴木一幸；トランスアミナーゼ(GOT, GPT), 日本臨床 上巻広範囲血液, 尿化学検査, 免疫学的検査, 156, 1985
- 4) 飯野四郎；アルカリフォスファターゼ (ALP), 日本臨床, 上巻広範囲血液, 尿化学検査, 免疫学的検査, 159, 1985
- 5) 門奈丈之ほか；12 中毒性肝障害, 概念と起因物質, 日本臨床 569, 847; 1988
- 6) 柳川 明ほか；12 中毒性肝障害, 抗炎症剤, 日本臨床 569, 887; 1988
- 7) Jonen.J. K; Suspected drug-induced hepatic reaction reported to the FDA's adverse reaction reported to the FDA's adverse reaction system; An overview Somin Liver Dis. 1; 157, 1981
- 8) Cuthbert.M. F.; Adverse reaction to nonsteroidal anti-rheumatic drugs. Curr Med. Res. Opin. 2; 600, 1974.
- 9) 北見啓之ほか；最近の薬物性肝障害の特徴とその臨床. 医学のあゆみ. 136:1103, 1986.
- 10) 鮫島美子；薬剤性肝障害の実態, 中外医学社, 1980.
- 11) Lewis.J. H; Hepatic toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Clin Pharm 3:128, 1984.
- 12) 川瀬治通ほか；Ibuprofen に起因する薬剤性肝障害の2例. 最新医学 37:788, 1982.
- 13) 宮村拓郎ほか；12 中毒性肝障害. 症候論, 診断法と起因物質の同定法. 日本臨床 569:860, 1988.
- 14) 北見啓之ほか；リンパ球を用いた薬剤アレルギーの診断. 臨床免疫 15:727, 1983.
- 15) 平山千里ほか；アミノ酸とその分画. 日本臨床 532:264; 1985.
- 16) Wruble.L. D. et al; Jaundice value of five day steroid test in differential diagnosis JAMA 195: 184, 1966.
- 17) 塩崎安子ほか；12 中毒性肝障害, 治療法と予後, 日本臨床 569:867; 1988.
- 18) 菅 充生ほか；血漿交換が有効であった肝内胆汁うっ滞型重症肝炎の1例, 肝臓 24:1303, 1983.