

症例報告

多疾患併発の高齢者に対する多剤併用薬物療法中に出現した薬剤性肝障害の一例

増田 千愛,^a 布施 克浩,^b 鈴木 仁志,^b 畑中 貞雄,^b 土屋 節夫,^c
大河原雄一,^{d,e} 小林 隆夫,^e 大野 勲^{a,e}

^a 東北薬科大学病態生理学教室, ^b 東北薬科大学病院薬剤部, ^c 東北薬科大学臨床薬剤学教室,
^d 東北薬科大学保健管理センター, ^e 東北薬科大学病院呼吸器内科

A case of drug-induced liver injury in an elderly man with complicated diseases

Chiaki MASUDA,^a Katsuhiko FUSE,^b Hitoshi SUZUKI,^b Sadao HATANAKA,^b Setsuo TSUCHIYA,^c
Yuichi OHKAWARA,^{d,e} Takao KOBAYASHI,^e and Isao OHNO^{a,e}

(Received November 20, 2014)

A 70-year-old man was treated with Itraconazole and Voriconazole for pulmonary Aspergillosis in addition to Nateglinide for diabetes mellitus. Five days after starting the treatment with the combination of these three medicines, levels of AST, ALT and ALP in peripheral blood began to be increased. After stopping the usage of the three medicines, the levels returned to be normal. However, the treatment with Voriconazole and Nateglinide did not cause liver injury more. We suspected him as liver injury due to the combined usage of these three medicines. It would be important to consider not only side effects of each medicine but also those from the interaction of medicines simultaneously administered.

Key words — drug-induced liver injury, Acetaminophen, Nateglinide, Itraconazole, Voriconazole, Cefazopran Hydrochloride

緒 言

薬剤性肝障害 (drug-induced liver injury : DILI) は様々な薬剤により引き起こされるが, 薬剤使用開始から DILI 発症までの期間は一定ではなく DILI の特異的なマーカーも存在しない。

DILI はその発症機序から中毒性 DILI と特異体質性 DILI に分けられるが, DILI の多くは特異体質性によるものである。これはさらに, 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の2つに分けられ, アレルギー性特異体質によるものは抗原性を有さない薬剤もしくはその代謝産物が蛋白と結合して抗原性を獲得することで T 細胞依存性肝細胞障害が生じる。一方, 代謝性特異体質によるものは CYP 等代謝酵素の遺伝子多型が原因となり, 毒性を有する中間代謝産物や薬物間相互作用で肝障害が惹起されると考えられている。¹⁾ しかし, 臨床の場合において DILI 発症の予防や原因薬剤の同定, ならびにその発症機序を明らかにすることは困難な場合が多い。

今回, 多数の既往歴と治療歴, 問題となる生活

歴を有する高齢者男性が入院治療中に複数の疾患を併発し, それらに対する薬物療法中に DILI を認めたと, 最終的に原因薬剤を同定することはできなかった。しかし, 原因薬物を検討する過程で, このような複雑な病態を有する高齢者の多剤併用薬物療法中に出現する DILI の予防と病態解明, ならびにその対応には, 患者の病態と多剤併用薬物療法時の薬物代謝酵素の競合的阻害による代謝抑制状態を念頭に薬物療法を行うことが重要であると考えられたため, これまでの知見をもとに考察を加えて本症例を報告する。

症 例

患 者 70 歳, 男性
主 訴 発熱, だるさ
既往歴 胃潰瘍にて胃全摘手術
胸部食道癌術後
慢性閉塞性肺疾患 (COPD)
VB₁・VB₁₂ 欠乏症による末梢神経障害
糖尿病

家族歴 特記事項なし

生活歴 喫煙……20～50歳まで20本/日

飲酒……缶チューハイ350 mL
1杯 6日/週

現病歴

平成26年6月16日頃から左耳の聴力が低下し、同月19日夜に回転性眩暈が出現した。次第に嘔吐も出現してきたため、救急車で東北薬科大学病院を受診し、メニエール病との診断で同日耳鼻科入院となった。

入院後の経過

メニエール病に対して、プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注60 mg/日、ヒドロキシジン塩酸塩注25 mg/日、メトクロプラミド注10 mg/日を投与、また、発熱とCRP高値および末梢血白血球（WBC）数の増加から細菌性中耳炎の合併を考え、スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム静注用3 g/日の投与による治療を開始した。眩暈は起居時や労作時にのみ出現する程度に軽快したが、聴力は検査上大きな改善は認められなかった。

発熱が持続するため、同月23日呼吸器科紹介となり、肺真菌症と診断され、イトラコナゾール内用液20 mL/日の投与開始となった。抗菌薬はスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム静注用3 g/日からメロペネム水和物点滴用1.5 g/日に変更された。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム注60 mg/日は徐々に減量となり、同月24日からプレドニゾロン錠30 mg/日の投与となった。さらに、同月25日より嘔吐・腹痛があり、腸閉塞の診断で消化器内科に転科となった。絶飲食、点滴にて保存的に治療開始したが腹痛は継続するため、ブチルスコポラミン臭化物注20 mg/回を投与するも改善せず、ハロペリドール注5 mg/回で対応していた。CT・レントゲン写真では、腸閉塞は改善傾向となった。

その後、喀痰よりアスペルギルスが検出されたため、同月27日よりボリコナゾール静注用200 mg/日が投与開始となった。抗菌薬はタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注用13.5 g/日に変更され、7月1日、呼吸器内科へ転科となった。

呼吸器内科転科時身体所見

身長：174 cm

体重：43.3 kg

体温：37.7℃

血圧：137/83 mmHg

脈拍：85/分

動脈血酸素飽和度：97～99%

結膜：黄疸（-）、貧血（-）

呼吸器内科転科時治療薬

レパグリニド錠 0.75 mg/日
毎食直前

フロセミド錠 10 mg/日
朝食後

フルスルチアミン塩酸塩錠 50 mg/日
朝・夕食後

イトラコナゾール内用液1% 20 mL/日
夕食前

タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注用 13.5 g/日

ボリコナゾール静注用 200 mg/日

呼吸器内科転科後の経過（Figure 1）

転科時の治療薬を継続しながら、転科後の5日間、発熱に対しアセトアミノフェン坐薬またはアセトアミノフェン錠100～200 mg/回を頓服で使用した。

同月3日、血糖降下薬をレパグリニド錠0.75 mg/日からナテグリニド錠270 mg/日に変更した。

同月8日、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム静注用13.5 g/日をセフォゾプラン塩酸塩注3 g/日に変更した。その後CRPとWBCは改善したが、この時期よりAST、ALT、ALPが上昇傾向となった。

同月15日、食欲なく低血糖が続いたため、ナテグリニド錠270 mg/日を中止した。WBCは正常範囲内ではあったが増加傾向を示し、AST、ALT、ALPはさらに上昇したため、これまでの経過と滝川らの薬剤性肝障害診断基準²⁾からDILIと診断した。そこでボリコナゾール静注用200 mg/日を翌16日に中止したところ、その後ALPは改善傾向を示した。しかし、AST、ALTはその中止1週間後においても、依然として高値であったため、セフォゾプラン塩酸塩注3 g/日、次いでイトラコナゾール内用液20 mL/日を中止した。その結果、同月22日よりAST、ALT、LDHの改善を認めた。

その後、30日よりナテグリニド錠270 mg/日、8月1日よりボリコナゾール錠300～600 mg/日を再開したが、肝機能は悪化することなく経過し退院

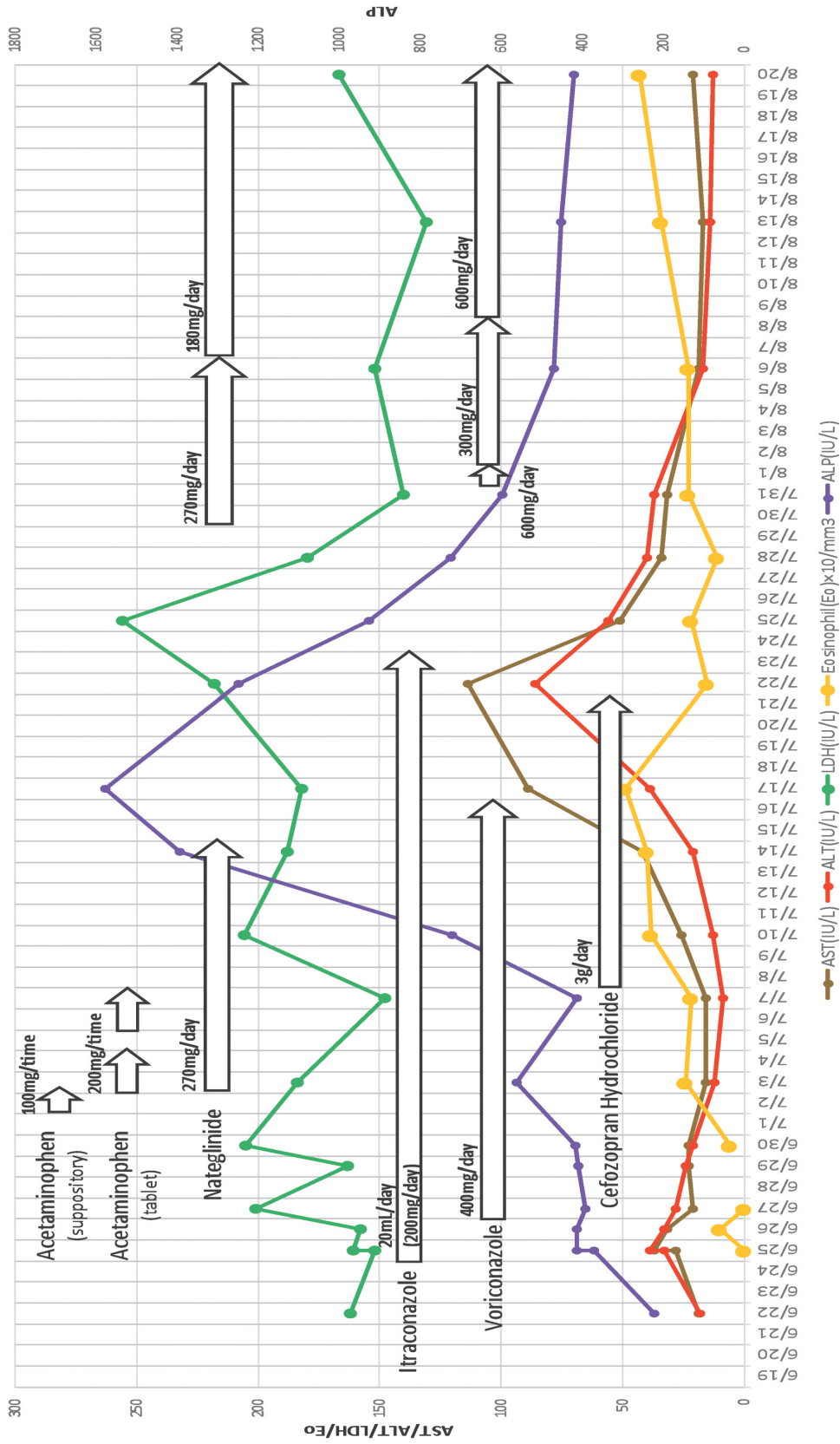


Figure 1. The changes of laboratory data and medicines administered in the hospital

となった。この間 T-Bil 値は正常値範囲内での推移であった。

考 察

今回、胃全摘出術ならびに食道癌手術、糖尿病、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) といった多疾患の既往歴と治療歴、慢性飲酒歴を有する高齢者の男性において、メニエール病と細菌性中耳炎に対して入院治療中に肺真菌症 (肺アスペルギルス症) と腸閉塞を併発し、それらに対する多剤併用薬物療法中に ALP の著明な上昇を伴う肝障害を認め、最終的に DILI と診断した症例を経験した。

肝障害は、原因によりウイルス性、アルコール性、薬剤性に分類されるが、本症例では入院時の検査において HBs 抗原陰性、HCV 抗体陰性で CT・MRI 検査上特異的異常所見を認めなかったこと、薬剤の使用状況、さらに滝川らの薬剤性肝障害診断基準²⁾により DILI と診断した。また、AST, ALT, ALP の数値変化および薬剤の投与タイミング、DILI は薬剤投与開始後 1 週～2 カ月以内に発症することが多いという報告³⁾ならびに上記薬剤性肝障害診断基準²⁾によるスコア (アセトアミノフェン 4 点、ナテグリニド 5 点、イトラコナゾール 5 点、ポリコナゾール 5 点、セフォゾプラン塩酸塩 5 点) から、本症例における DILI の原因薬剤は、可能性のある薬剤としてアセトアミノフェン、可能性の高い薬剤としてナテグリニド、イトラコナゾール、ポリコナゾール、セフォゾプラン塩酸塩が考えられた (Figure 1)。各薬剤のスコアは、2 点以下で可能性が低い、3～4 点で可能性あり、5 点以上で可能性が高いとする判定基準²⁾に従った。

中でもアセトアミノフェンは他の候補薬剤と異

なり、短期間 (2 日間) の使用にもかかわらず使用終了 2 週間後に肝障害が生じたとの報告^{4,5)}がある。今回アセトアミノフェンの使用量は常用量を超えていなかったことを考慮すると特異体質性による代謝性またはアレルギー性の DILI の可能性が残る。アセトアミノフェンの大部分はグルクロン酸抱合や硫酸抱合によって無毒化されるが、³⁾一部は CYP2E1 によって肝毒性の強い NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine) に代謝され、最終的にグルタチオン抱合により無毒化される。特に慢性飲酒者においては CYP2E1 の誘導で、³⁾高齢者では硫酸抱合能の低下やグルタチオン合成能低下³⁾で NAPQI の増加が生じることから、慢性飲酒者で高齢者である本症例では肝毒性の強い NAPQI の増加により DILI が起こった可能性が考えられる。また、グルクロン酸転移酵素 (UGT1A6) とグルタチオン-S-転移酵素 (glutathione S-transferase: GST) の遺伝子多型¹⁾を検討していないため詳細は不明であるが、代謝酵素の遺伝子多型が原因となる代謝性 DILI の可能性も否定できない。

ナテグリニドにおいては、本剤の投与タイミングと一致して ALP の上昇が認められた。これは本剤が ALP の上昇を主体とする DILI に関与するという報告に一致する。⁶⁾しかし、AST, ALT, ALP が正常値に回復した後の本剤再投与 (7 月 30 日) 以降には ALP の再上昇が認められなかったことから、少なくともナテグリニド単独による DILI 発症の可能性は否定的である。

また、初回のポリコナゾールの投与量は、1 回 200 mg (4.6 mg/kg/回)、1 日 2 回であった。この投与量は通常の投与量 (3-4 mg/kg/回) よりもやや多く、この量を約 3 週間投与継続したことが DILI 発症へとつながった可能性がある。しかし、肝酵素の値が正常化した後の再投与 (8 月 1 日) 以

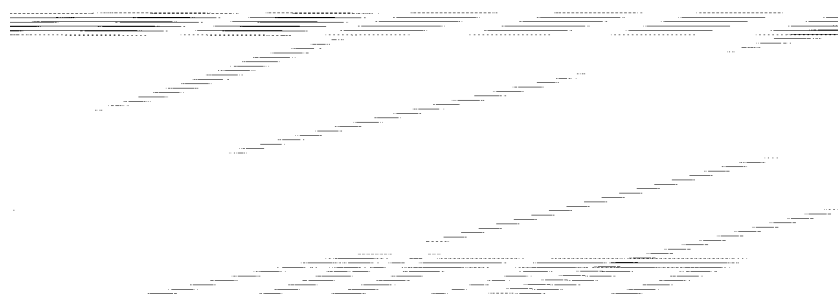


Figure 2. Types of CYP metabolizing Itraconazole, Voriconazole and Nateglinide

降においても、その値は正常範囲内であったことから、少なくともポリコナゾール単独によるDILIの可能性は否定的である。

さらにイトラコナゾールについては、本剤使用下でのナテグリニドとポリコナゾールの併用で肝酵素の値が悪化したが、ナテグリニドとポリコナゾールの両剤中止後では改善傾向を示したことから、イトラコナゾール単独によるDILIも否定的である。

以上のことから、肝酵素の上昇はナテグリニド、ポリコナゾールおよびイトラコナゾールによるそれぞれの単独によるものではなく、それら2剤あるいは3剤の相互作用による可能性が否定できない。そこで、これらの相互作用を薬物代謝酵素(Figure 2)の競合的阻害による薬剤血中濃度上昇の観点から推察した場合、ナテグリニドとイトラコナゾールはそれぞれの薬物代謝酵素がCYP2C9およびCYP3A4と異なるため、この2剤の間での薬物代謝酵素の競合的阻害は考えにくい。ナテグリニドとポリコナゾールの併用ではCYP2C9の競合による両薬剤血中濃度上昇での肝障害が考えられるが、両薬剤併用再投与時(8月1日)以降の肝酵素値は正常範囲内であり、この期間と肝障害が出現した期間で両薬剤の投与量が大きく異なるものではないことから、この2剤の相互作用による肝障害も考えにくい。イトラコナゾールとポリコナゾールとの併用では、CYP3A4の競合的阻害によりイトラコナゾールの血中濃度が上昇し肝障害が出現した可能性が考えられる。ポリコナゾールは主にCYP2C19で代謝されるが、この酵素がPoor Metabolizer (PM)の場合、CYP3A4、次いでCYP2C9依存性に代謝される。^{7,8)}従って、CYP2C19がPMであった場合はナテグリニドとイトラコナゾールとの併用によりCYP3A4の競合的阻害が生じ、イトラコナゾールの血中濃度が上昇する可能性は否定できない。

セフォゾプラン塩酸塩は第四世代セフェム系抗菌薬であり、その投与量の72~85%が6時間で腎臓から排泄される薬物である。数%の使用例で軽度の一過性トランスアミナーゼ上昇が報告されており、³⁾本症例でも投与タイミングと検査値変化から本薬剤単剤によるDILIの可能性が考えられる。また、本薬剤の薬物代謝酵素(CYP等)の分子種が明らかになっていないことから、前述したような薬物代謝酵素の相互作用の関与は不明であるが、本薬剤自身による肝毒性が他の併用薬剤に

より何らかの機序で増強し、DILIの発症に関与した可能性も否定できない。

今回、本症例経過中に薬物代謝酵素の遺伝子多型や薬物血中濃度測定等の検討を行っていなかったこともあり、最終的に原因薬剤の特定には至らなかった。しかし、これまでの薬物代謝酵素に関する知見から併用薬剤の代謝酵素の相互作用による肝毒性の増強が本症例のDILI発症に関与している可能性が示唆された。

今後、高齢者人口が増加することから、本症例のような複雑な病態下での多剤併用薬物療法によりDILIの発症が増加し、その対応に難渋することが予想される。その対応には、併用薬剤の血中濃度モニタリングの重要性が以前から報告されているが、^{9,11)}さらに患者の病態ならびに多剤併用薬物療法時の薬物代謝酵素の競合的阻害による代謝抑制状態といった相互作用を念頭に薬物療法を行っていくことが重要であると考えられる。

REFERENCES

- 1) 川口 巧, 霜田美恵子, 佐田通夫, 薬物性肝障害の病態機序と臨床像, 月刊薬事, 56, 27-30 (2014).
- 2) 滝川 一, 恩地森一, 高森頼雪, 村田洋介, 谷口英明, 伊藤 正, 渡辺真彰, 綾田 譲, 前田直人, 野本 実, 村田浩之, 大森 茂, 久持顕子, 炭田知宣, DDW-J 2004 ワークショップ薬剤性肝障害診断基準の提案, 肝臓, 46 (2), 85-90 (2005).
- 3) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害, 厚生労働省 (2008).
- 4) 金井尚之, 小池荘介, 藤川 正, 鈴木秀道, 村岡麻樹, 本間 宙, 佐々木博一, 池田裕介, 牧野義文, アセトアミノフェン含有の感冒薬により劇症肝炎を来した2例, 日臨救医誌 (JJSEM), 2, 95-114 (1999).
- 5) 今村憲市, タミフル・カロナール投与後胆汁うっ滞型肝障害を認めた1例, 日本臨床内科医会誌, 26, (2011)
- 6) 佐藤広規, 八幡三喜男, 佐藤雄一, 奥町彰礼, 藤本新平, 細川雅也, 稲垣暢也, ボグリボース, ナテグリニド2剤による薬剤性肝障害の1例, 第45回日本糖尿病学会近畿地方会.
- 7) Hyland, R. et al., Drug Metab Dispos 31, 5, 540 (2003).
- 8) ファイザー社内資料, チトクローム P450 の阻害

(海外 in vitro 試験)

- 9) 谷 聡, 古川健亮, 福田昌輝, 前田みちる, 坂井誠, 森田宗孝, 山下順平, 北澤莊平, 老耜宗忠, 著
明なアミノフェンの上昇をともなったアセトアミノフェンによる薬剤性急性肝不全の1例, 日消誌, 96, 540-544 (1999).
- 10) 伸 和子, 金子 宏, 中田耕一, 鹿山正人, 足立皓岑, 満間照典, アセトアミノフェン肝障害の1例, 日本消化器病学会雑誌, 89, 臨時増刊号.
- 11) 山田和範, 武田利兵衛, ポリコナゾールにより肝機能障害が発現した一症例, TDM 研究, 26, 5180 (2009).