

薬剤性肝障害58例の臨床的検討

大元 謙治, 三宅 一郎*, 三井 康裕, 國枝 武美, 柴田 憲邦,
都築 昌之, 武居 道彦, 井口 泰孝, 島原 将精, 久保木 真,
山本晋一郎, 清水香代子

当教室で入院治療を行った薬剤性肝障害58例を1977年から1988年の25例と1989年から1998年の33例とに分け, 比較検討した. 起因薬剤は鎮痛解熱剤, 抗生物質, 循環器用剤の順に多く, 鎮痛解熱剤が最近増加していた. また比較的安全とされている和漢薬やビタミン剤, 健康食品でも肝障害がみられた. 薬剤によるリンパ球幼若化試験(LST)の陽性率や好酸球増多の出現頻度は最近は低下傾向であった. また総ビリルビン値やアルカリフォスファターゼ値については, 最近の症例において低下しており, 病型分類では胆汁うっ滞型症例が減少し肝細胞障害型が増加していた. 治療に関しては起因薬剤の中止が最も重要であるが, 肝庇護剤やコルチコステロイドの投与も行われた. 入院期間については胆汁うっ滞型が有意に長期入院が必要であった. 重症型薬剤性肝障害は7症例あり, このうち4例では複数の薬剤によるLSTが陽性で, 劇症型も2例(うち1例死亡)みられた. 最近の当科で経験した薬剤性肝障害症例はアレルギーを示唆する検査所見が乏しくなっており, 本邦の判定基準による確診例が減少傾向であった. (平成11年5月26日受理)

Clinical Analysis of 58 Cases of Drug-Induced Liver Injury Between 1977 and 1998

Kenji OHMOTO, Ichiro MIYAKE*, Yasuhiro MITSUI, Takemi KUNIEDA,
Norikuni SHIBATA, Masayuki TSUDUKI, Michihiko TAKESUE,
Yasutaka IGUCHI, Masakiyo SHIMABARA, Makoto KUBOKI,
Shinichiro YAMAMOTO and Kayoko SHIMIZU

Of 58 patients admitted to our division with drug-induced liver injury, 25 and 33 were treated between 1977 and 1988 and between 1989 and 1998, respectively. Comparisons were made between these two groups. The types of causative drugs were analgesics-antipyretics, antibiotics and cardiovascular drugs. The incidence of analgesics-antipyretics-induced liver injury has increased in recent years. Furthermore, herbal medicines, vitamins and health foods, which have been considered to be relatively safe, have also caused liver injury. The positive rate on drug lymphocyte stimulation tests and the incidence of drug-induced eosinophilia have tended to decrease in recent years. Total bilirubin and alkaline phosphatase levels have also tended to be lower in recent cases. The number of patients with cholestatic liver involvement has decreased, but

hepatocellular injury has increased. It is most important to discontinue the causative agent when treating drug-induced liver injury, while liver protectors and corticosteroids have also been used. The period of hospitalization was significantly longer in patients with cholestatic liver damage. Severe drug-induced liver injury was noted in seven patients and four of them had a positive lymphocyte stimulation test result for multiple drugs. Fulminant hepatic failure was noted in two patients, one of whom died. In conclusion, analgesics-antipyretics have recently been the most common cause of drug-induced liver injury in our experience. The number of patients with a cholestatic presentation has decreased, but the hepatocellular pattern has increased. Furthermore, laboratory findings suggesting allergy have become less common and the number of patients classified as having definite drug-induced liver damage according to the Japanese criteria has decreased. (Accepted on May 27, 1999) *Kawasaki Igakkaishi* 25(2): 87-95, 1999

Key Words ① Drug ② Liver injury ③ Allergy

はじめに

わが国では、1978年に薬物と肝研究会において薬物アレルギー性肝障害の診断基準が提案され¹⁾、現在も一般に使用されている。一方、薬剤性肝障害と鑑別すべき疾患であるC型肝炎ウイルス(HCV)感染については1989年にその診断方法が開発確立されている²⁾。HCV感染が診断できる以前の薬剤性肝障害の臨床像については数多く報告されている^{3)~7)}が、最近の症例の臨床的特徴についての報告は少ない⁸⁾。われわれは、1977年から1998年の22年間に入院治療を必要とした薬剤性肝障害58例を経験した。これらをHCV抗体の測定が可能となった1989

年以降の症例とそれ以前の症例とに分け、両者を対比することにより、最近の薬剤性肝障害の病態の動向について臨床的検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象は当科で入院治療を行った薬剤性肝障害58例で、各年の患者数を **Figure 1** に示した。これを1977年から1988年の25例と1989年から1998年の33例とに分け、両者を比較検討した。

対象患者の内訳を **Table 1** に示す。性別や年齢には1988年以前と1989年以降で変化は認めない。HBs抗原陽性が2例にみられたが、いずれもB型肝炎ウイルスキャリアー(healthy car-

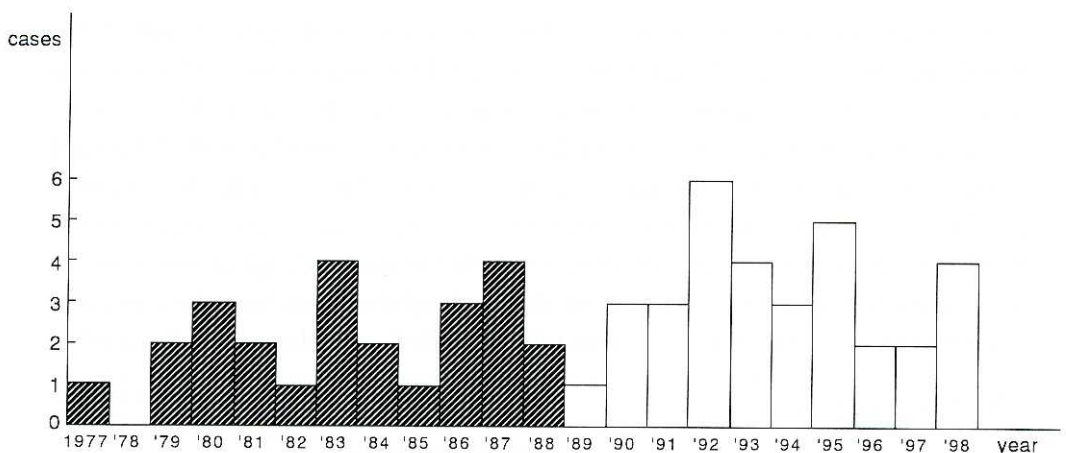


Fig. 1. The number of patients with drug-induced liver injury between 1977 and 1998

Table 1. Summary of patients with drug-induced liver injury in our division

	1977~1988	1989~1998	total
the number of patients	25	33	58
male : female	15 : 10	16 : 17	31 : 27
age (mean \pm SD years)	55.2 \pm 17.7	53.1 \pm 18.0	54.0 \pm 17.8
HBsAg (+)	2	0	2
HCVAb (+)	not done	4	4
drug-induced liver injury			
definite : probable	12 : 13	10 : 23	22 : 36

rier) で肝障害には関与していないと思われた。HCV 抗体 (第 2 または第 3 世代) は ELISA 法で測定しており、4 例が陽性であった。このうち 1 例は HCV-RNA (RT-PCR 法) が陰性で、HCV 抗体は偽陽性と判定した。残りの 3 例については薬剤によるリンパ球幼若化試験 (LST) をはじめとする本邦の判定基準¹⁾を満たしており、C 型慢性肝炎に薬剤性肝障害が併発したものと考えられた。薬剤性肝障害の判定基準による確診例と疑診例は 1988 年以前は 12 例 : 13 例、1989 年以降は 10 例 : 23 例と、最近 10 年間の症例数は確診例が減少し、疑診例が増加していた。

起因薬剤は LST により同定したが、LST 陰性例あるいは未施行例では臨床経過により起因薬剤を推定した。臨床事項のうち初発症状として発熱、発疹、皮膚搔痒感および黄疸の出現頻度について検討した。また LST 施行例は 53 例 (1977~1988 年は 20 例、1989~1998 年は 33 例) でその陽性率および肝障害発症時の白血球増加 (10,000/mm³ 以上) と好酸球増加 (6% 以上) の出現頻度、さらに血液生化学的検討としては総ビリルビン値と GPT 値およびアルカリフォスファターゼ (ALP) 値について検討した。

International Consensus Meeting⁹⁾ に準じて薬剤性肝障害の病型分類を行った。すなわち肝細胞障害型 (hepatocellular) と胆汁うっ滞型 (cholestatic)、混合型 (mixed) に分け、どれにも当てはまらないものをその他 (others) とした。また各病型ごとの治療法や入院期間につい

ても比較した。

統計学的処理は Wilcoxon 検定および χ^2 検定を行った。

結 果

1. 起因薬剤と潜伏期間

起因薬剤全体としては、鎮痛解熱剤、抗生物質、循環器用剤の順に多くみられた。最近の 10 年間では抗生物質が減少し、鎮痛解熱剤が増加していた。また比較的安とされている漢方薬による肝障害も 3 例みられ、さらにビタミン剤 (ビタミン B 複合剤) や健康食品 (クロレラ) による肝障害もみられている (Table 2)。

服薬開始から肝機能障害出現までの潜伏期間については 1988 年以前と 1989 年以降で著変を認めず、2 週間以内が約 5 割で、約 8 割の症例では 4 週間以内であった。一方、服薬 4 週間以上の後に肝機能障害が出現した症例も約 1 割みられた (Table 3)。

2. 臨床症状 (Fig. 2)

初発症状として発熱、発疹、皮膚搔痒感および黄疸の出現頻度について検討した。黄疸は 1977~1988 年で 20 例 (80%) と高頻度であったが、1989~1998 年では 20 例 (61%) と有意ではないが低下していた。皮膚搔痒感については 1977~1988 年で 12 例 (48%) に対して 1989~1998 年では 7 例 (21%) と有意に低頻度となっていた。発熱および発疹については 1989 年以降

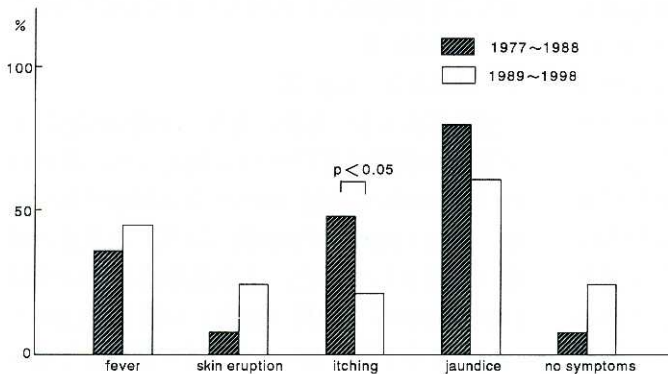
Table 2. Drugs causing drug-induced liver injury in our division

	1977~1988	1989~1998	total
analgesics-antipyretics	3 (10%)	12 (31%)	15 (22%)
antibiotic	7 (24%)	5 (13%)	12 (18%)
cardiovascular drug	4 (14%)	5 (13%)	9 (13%)
digestive drug	3 (10%)	3 (8%)	6 (9%)
drug acting on the central nervous system	2 (7%)	3 (8%)	5 (7%)
herbal medicine	2 (7%)	1 (3%)	3 (4%)
antihistamines	1 (3%)	2 (5%)	3 (4%)
metabolic drug	1 (3%)	0	1 (1%)
vitamins	0	2 (5%)	2 (3%)
chemotherapeutic drug	0	1 (3%)	1 (1%)
others	0	1 (3%)	1 (1%)
unknown	6 (21%)	4 (10%)	10 (15%)
total	29⁺ (100%)	39⁺ (100%)	68⁺ (100%)

*Some cases showed lymphocyte blastogenesis for multiple drugs.

Table 3. The latent period of drug-induced liver injury

	1977~1988	1989~1998	total
< 1 W	2 (8%)	13 (39%)	15 (26%)
1~2W	10 (40%)	7 (21%)	17 (29%)
2~3W	1 (4%)	1 (3%)	2 (3%)
3~4W	6 (24%)	4 (12%)	10 (17%)
4W<	4 (16%)	2 (6%)	6 (10%)
unknown	2 (8%)	6 (18%)	8 (14%)

**Fig. 2.** Clinical symptoms presented by patients with drug-induced liver injury.

やや増加していたが、1988年以前と比較し有意差はみられなかった。

3. 末梢血液像および薬剤によるリンパ球幼若化試験 (LST) の陽性率 (Fig. 3)

薬剤によるLSTの陽性率については1977~1988年は9/20例(45%)に対して、1989~1998年は10/33例(30%)と低下傾向であった。白血球増多の出現率は1977~1988年は3例(12%)、1989~1998年は4例(12%)と低率で、有意な変化はみられなかった。好酸球増多の出現率は1977~1988年の11例(44%)に対し、1989~1998年は6例(18%)と有意に低下していた。

4. 血液生化学的検討 (Fig. 4)

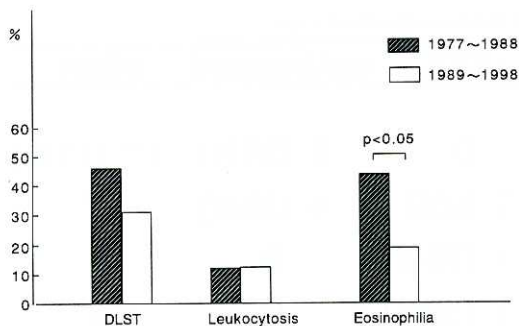


Fig. 3. The positive rate of LST and incidence of eosinophilia and leukocytosis. Eosinophilia means leukocyte count $\geq 6.0\%$. Leukocytosis means leukocyte count $\geq 10,000/\text{mm}^3$.

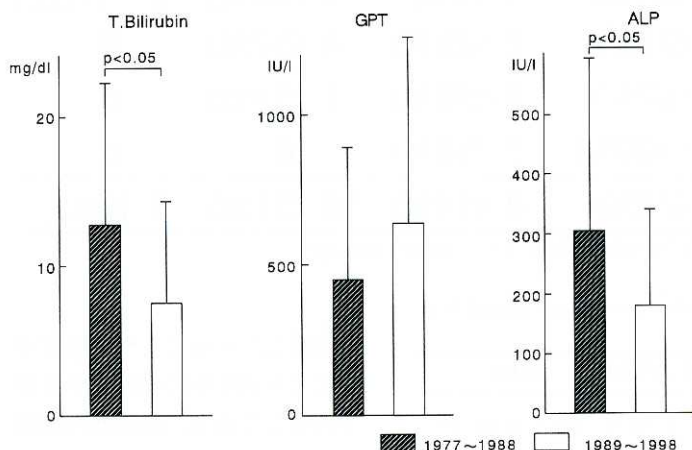


Fig. 4. Biochemical data

最近10年間とそれ以前の2群間において、血液生化学検査を全経過の最高値で比較検討した。総ビリルビン値については1977~1988年は $12.7 \pm 9.4 \text{ mg/dl}$ (mean \pm SD) に対して、1989~1998年は $7.6 \pm 6.7 \text{ mg/dl}$ と有意に低下していた。GPTについては1977~1988年は $450 \pm 441 \text{ IU/l}$ 、1989~1998年は $636 \pm 620 \text{ IU/l}$ とやや上昇していたが統計学的には有意差はみられなかった。アルカリフォスファターゼ値については1977~1988年は $305 \pm 286 \text{ IU/l}$ に対して、1989~1998年は $181 \pm 155 \text{ IU/l}$ と有意な低下を認めた。

5. 薬剤性肝障害の病型分類 (Table 4)

薬剤性肝障害の各病型の症例数の推移を検討した。肝細胞障害型 (hepatocellular) と胆汁うっ滞型 (cholestatic)、混合型

(mixed)の患者数は1977~1988年は9例 (36%) : 11例 (44%) : 3例 (12%) に対して、1989~1998年では21例 (64%) : 7例 (21%) : 3例 (9%) で、最近10年間においては胆汁うっ滞型が減少し肝細胞障害型が有意に増加していた。

起因薬剤と病型とをみると、1989年以降には鎮痛解熱剤が原因の薬剤性肝障害が12例と増加しており、これらの症例の病型は肝細胞障害型9例に対して、胆汁うっ滞型2例、混合型1例と肝細胞障害型症例が大部分を占めていた。

6. 治療法および入院期間

薬剤性肝障害の治療に関しては起因薬剤の中止が最も重要であるが、肝底護剤等の薬物療法も行われた。肝底護剤のうちグリチルリチン製剤が病型にかかわらず高頻度に使用されていた。コルチコステロイドは肝細胞障害型でも約3割の症例に使用され、胆汁うっ滞型では3~5割の症例に投与されていた。また重症型薬剤性肝障害例には血漿交換も行われた (Table 5)。

入院期間については肝細胞障害型症例よりも黄疸がより高度

にみられる胆汁うっ滞型や混合型症例の方が長期の入院が必要であった (Table 6)。

7. 重症型薬剤性肝障害7例について

肝障害の程度に関しては International Consensus Meeting⁹⁾に準じて、プロトロンビン時間50%以下または肝性脳症や黄疸の急激な悪化例を重症型とした。当科で経験した重症型薬剤性肝

Table 4. Clinical classification of drug-induced liver injury according to International Consensus Meeting, 1990

	1977~1988	1989~1998	total
hepatocellular	9 (36%)	21 (64%)	30 (52%)
cholestatic	11 (44%)	7 (21%)	18 (31%)
mixed	3 (12%)	3 (9%)	6 (10%)
others	2 (8%)	2 (6%)	4 (7%)

* $p < 0.05$

Table 5. Treatment for patients with drug-induced liver injury

	SNMC	UDCA	corticosteroid	others
1977~1988				
hepatocellular(9)	7 (78%)	0	3 (33%)	1+ (11%)
cholestatic(11)	6 (55%)	1 (9%)	4 (36%)	0
mixed(3)	3 (100%)	1 (33%)	0	0
others(2)	2 (100%)	1 (50%)	0	0
1989~1998				
hepatocellular(21)	17 (81%)	1 (5%)	6 (29%)	2+ (10%)
cholestatic(7)	5 (71%)	2 (29%)	4 (57%)	0
mixed(3)	2 (67%)	1 (33%)	1 (33%)	0
others(2)	2 (100%)	1 (50%)	0	0
total	44 (76%)	8 (14%)	18 (31%)	3 (5%)

SNMC : Stronger Neo-Minophagen C, UDCA : ursodeoxy cholic acid, +: plasma exchange

Table 6. The period of hospitalization for patients with drug-induced liver injury (mean \pm SD days)

	1977~1988	1989~1998	total
hepatocellular	45.2 \pm 23.9	32.0 \pm 19.5	36.4 \pm 21.7
cholestatic	56.4 \pm 24.8	61.3 \pm 45.4	58.6 \pm 34.4
mixed	85.0 \pm 99.6	54.7 \pm 22.0	69.8 \pm 66.6
others	28.5 \pm 20.5	37.0 \pm 24.0	32.8 \pm 18.9

** p<0.01

障害7例を Table 7 に示した。年齢は平均60.6歳で、男性6例、女性1例であった。4症例において複数の薬剤によるLSTが陽性であった。肝細胞障害型5例で、胆汁うっ滞型は2例であった。またプロトロンビン時間40%以下でかつ肝性脳症II度以上となった劇症型も2例みられ、血漿交換などの肝補助療法を行ったが、1症例は死亡した。

考 察

薬剤性肝障害の診断には薬剤服用後に肝障害

が発症していることや、服薬中止により速やかに肝障害が改善されることなど、服薬歴の聴取が重要であるが、ウイルス肝炎との鑑別診断も必要となる。今回の検討では、1989年以降の症例のうち4例がHCV抗体陽性であったが、C型慢性肝炎が併存していたものは3症例であっ

た。現在ではRT-PCR法によるHCV-RNAの測定が可能で、C型肝炎の診断がより確実となり薬剤性肝障害との鑑別が容易となったことや、アレルギーの所見が乏しい症例でもLSTなどにより診断可能となってきたため、最近の薬剤性肝障害の症例数が増えているものと思われた。

起因薬剤については鎮痛解熱剤、抗生物質、循環器用剤の順に多く、従来からの報告^{3)~8)}と同様であったが、当科においては最近10年間では鎮痛解熱剤による肝障害例が増加していた。一方、和漢薬による肝障害の報告例が散見されている^{7), 8), 10), 11)}が、当科でも漢方薬による肝

Table 7. Cases of severe drug-induced liver injury

case	age	sex	year	drug	type	treatment	outcome
1	77	M	1986	ajmaline	cholestatic	steroid	alive
2	79	M	1987	diclofenac troxipide	hepatocellular	conservative	alive
3	22	M	1988	latamoxef cefotaxime cefotiam	hepatocellular	conservative	alive
4	63	M	1992	vitamines	hepatocellular	steroid	alive
5	83	M	1993	mianserin	cholestatic	conservative	alive
6 ⁺	70	F	1995	zopiclone Sedes-G [®]	hepatocellular	plasma exchange	alive
7 ⁺	30	M	1996	New Sedes [®] Pabron [®]	hepatocellular	plasma exchange steroid	dead

* fulminant liver injury

障害を3症例経験している。ビタミン剤による肝障害については脂溶性ビタミンであるビタミンAによる肝障害の報告¹²⁾が散見されるが、われわれの症例はビタミンB複合剤による肝障害例であった。さらに健康食品であるクロレラが原因と考えられる肝障害例も経験した。健康食品の売り上げ額は最近約20年間で7.4倍に増加しているとされ¹³⁾、また副反応あるいは副作用が起こりうるとの認識が一般に低いため、注意を要するものと思われた。

初発症状や血液生化学検査所見の推移をみると、黄疸の出現頻度あるいは総ビリルビン値、ALP値が1989年以降の症例で低下し、病型についても胆汁うっ滞型症例が減少し、肝細胞障害型の増加がみられた。この要因の1つとして、最近10年間に於いて当科では鎮痛解熱剤が原因の薬剤性肝障害が12例と増加し、このうち肝細胞障害型が9例と大部分を占めていたためと考えられた。

治療に関しては起因薬剤を中止することが最も重要であることは言うまでもないが、今回の検討では入院治療を必要とした症例を対象とし、何らかの自覚症状あるいは中等度以上の肝機能障害がみられた症例であったため、肝庇護療法

をはじめとした治療が行われた。コルチコステロイドは胆汁うっ滞型症例だけでなく肝細胞障害型でも黄疸を伴った症例に対して投与された。入院期間については肝細胞障害型症例よりも、黄疸がより高度にみられる胆汁うっ滞型や混合型症例の方が長期の入院が必要であった。予後については起因薬剤の中止により一般に予後良好とされているが、胆汁うっ滞型のなかに黄疸の遷延する症例があり、また肝細胞障害型では劇症化する症例もみられる¹⁴⁾。当科においても重症型薬剤性肝障害を7例経験し、うち2例において劇症化を来し、1例は救命しえたものの、残りの1例については救命できなかった。

今回の検討では、起因薬剤の同定方法として広く用いられている薬剤によるLSTの陽性率が、最近10年間に於いて低下する傾向を認めた。本邦でのLSTの陽性率は報告者¹⁵⁾により43～95%とばらついているが、Mariaら¹⁶⁾の報告ではその陽性率が28%と低く、我々の1989年以降のLSTの陽性率とはほぼ同程度であった。一方、複数の薬剤でLSTが陽性を示す症例もみられ、薬剤性肝障害がより複雑化していることが示唆された。とくに重症型薬剤性肝障害例では7例中4例でLSTが多剤陽性であった。この反応

は同じ化学構造式を共有する異なる薬剤によるアレルギーが惹起された可能性もあり、また宿主側のアレルギー体質の関与も指摘されている¹⁵⁾。またアレルギーを示唆する所見の一つである好酸球増多は、薬剤性肝障害の診断基準の項目にも入っており、ウイルス性肝障害との鑑別の上でも診断的意義が大きいとされている¹⁷⁾が、今回の検討では1989年以降の好酸球増多の出現率は有意に低下を示しており、馬越ら⁸⁾も同様の報告を行っている。また前述のように、我々の最近の症例において、薬剤によるLSTの陽性率についても有意差はみられないものの低下しているため、本邦の判定基準の確診例が減少しているものと思われた。このように、我々の最近10年間の薬剤性肝障害例にはアレルギー所見の乏しい症例が増加しており、この傾向は他の施設においても同様の指摘がなされている⁸⁾。近年、宿主側の遺伝的素因に基づく薬物代謝系酵素の異常による薬剤性肝障害の報告^{18), 19)}がみられ、アレルギー以外の機序による肝障害の存在の可能性が示唆されている。今後、こうした症例の存在にも注意する必要があるものと思われた。また本邦の薬剤性肝障害の判定基準は20年以上も前に提案され、現在も判定に用いられているが、疑診例が増加し確診例が減少しており、今後症例を蓄積し判定基準を

見直ししていく必要があるものと思われた。

ま と め

当教室で入院治療を行った薬剤性肝障害58例を1988年以前の症例と1989年以降の症例とに分け、比較検討した。

- 1) 起因薬剤は鎮痛解熱剤、抗生物質、循環器用剤の順に多く、鎮痛解熱剤が最近増加していた。
- 2) 比較的安全とされている和漢薬やビタミン剤、健康食品でも肝障害がみられた。
- 3) 病型分類では最近胆汁うっ滞型が減少し肝細胞障害型が増加していた。
- 4) 治療に関しては起因薬剤の中止が最も重要であるが、肝底護剤やコルチコステロイドの投与も行われた。
- 5) 重症型薬剤性肝障害は7症例あり、このうち劇症型も2例(うち1例死亡)みられた。
- 6) 最近10年間の症例については、薬剤によるLSTの陽性率や好酸球増多などのアレルギー所見が乏しくなっており、本邦の判定基準による確診例が減少傾向であった。

本論文の要旨は第31回日本肝臓学会西部会1997年11月四日市市に於いて発表した。

文 献

- 1) 薬剤性肝障害の判定基準案：薬物と肝（第3回薬物と肝研究会記録）。東京、杜陵印刷。1978, pp 96-98
- 2) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyaura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C, Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-364, 1989
- 3) 鮫島美子, 塩崎安子, 水野孝子, 笹川美年子: 日本における薬物性肝障害の実態-過去70年間の薬物性肝障害症例. *日消誌* 81: 37-45, 1984
- 4) 市川尚一, 北見啓之: 薬物アレルギー性肝障害の臨床像. *肝臓* 30: 553-558, 1989
- 5) 申 東垣, 溝口靖紘, 木岡清英, 筒井ひろ子, 阪上吉秀, 関 守一, 小林絢三, 山本裕夫: アレルギー性肝障害における20年の歩み. *肝臓* 30: 122, 1989
- 6) 恩地森一, 菊池 孝, 太田康幸: 薬物性肝障害の診断. *臨床消化器内科* 4: 1801-1811, 1989
- 7) 山本晋一郎, 大元謙治, 井手口清治, 山本亮輔, 高取敬子, 大海庸世, 三井康裕, 島原将精, 近藤佳典, 日野一成, 平野 寛: 薬剤性肝障害33例の臨床的検討. *岡山医誌* 105: 811-812, 1993

- 8) 馬越順子, 舩本俊一, Fazle Akbar SM, 黒瀬清隆, 道堯浩二郎, 堀池典生, 恩地森一：薬物性肝障害の臨床病理学的検討－最近5年間の傾向について. 肝臓 37:368-373, 1996
- 9) Bénichou C: Criteria of drug-induced liver disorders: Report of an International Consensus Meeting. J Hepatol 11: 272-276, 1990
- 10) 溝口靖紘：漢方を含む生薬製剤による薬剤性肝障害. 臨床免疫 22:1061-1067, 1990
- 11) 池田理絵, 金岡光雄, 藤澤友樹, 土居靖子, 熊本いずみ, 恩地森一：漢方薬（金鷄丸）によると考えられる薬物性肝障害の1例. Gastroenterol Endosc 36:1445-1448, 1994
- 12) Jacques EA, Buschmann RJ, Layden TJ: The histopathologic progression of vitamin A-induced hepatic injury. Gastroenterology 76:599-602, 1979
- 13) 阿部真寿美, 原 景子, 森戸いづみ, 大竹晶子, 小林日登美, 勝村登美子, 森下順子, 内田昌宏, 三宅一郎, 大元謙治, 山本晋一郎：薬剤性肝障害の原因薬剤と薬剤師のかかわり. 医薬ジャーナル 33:2232-2236, 1997
- 14) 川崎寛中, 村脇義和：薬物性肝障害の治療と予後に関する諸問題. 日内会誌 84:211-215, 1995
- 15) 北見啓之, 加茂章二郎, 稲田正之, 岩根英治, 佐藤信紘, 浪久利彦：薬物性肝障害の診断基準, 病型分類. 臨床消化器内科 11:1421-1428, 1996
- 16) Maria VA, Pinto L, Victorino RM: Lymphocyte reactivity to ex-vivo drug antigens in drug-induced hepatitis. J Hepatology 21:151-158, 1994
- 17) 宮崎招久, 北見啓之, 山口 泰, 佐藤信紘：薬物性肝障害の臨床像－ウイルス性肝病変との差異をめぐって. 日内会誌 84:206-210, 1995
- 18) Watson RG, Olomu A, Clements D, Waring RH, Mitchell S, Elias E: A proposed mechanism for chlorpromazine jaundice-defective hepatic sulphoxidation combined with rapid hydroxylation. J Hepatol 7:72-78, 1988
- 19) Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity. New Engl J Med 333:1118-1127, 1995