

漢方薬の主要な副作用

肝障害

監修：滝川 一先生

(帝京大学 医療技術学部長 臨床検査学科長 教授、医学部名誉教授)



肝障害

目次

監修：滝川 一先生

(帝京大学 医療技術学部長 臨床検査学科長 教授、医学部名誉教授)

■疾患概念	1
■発生機序	1
■一般的な症状	2
■診断	2
■肝障害の表現型	3
■薬物性肝障害と判別が必要な疾患・判別方法	3
■治療方針	4
■早期発見のポイント・注意すべき患者背景	4
■症例経過	5
■重大な副作用として「肝機能障害、黄疸」の注意喚起がされている当社製品	6

当社における安全性情報収集(GVP)データからの 薬物性肝障害(肝障害、肝機能異常を含む)の集計結果

薬物性肝障害の投与期間別集計結果	7
漢方薬別の薬物性肝障害発生件数	7
薬物性肝障害の年齢別発生件数	8
薬物性肝障害の男女別発生件数	8
薬物性肝障害の転帰(治療結果)	8

肝障害

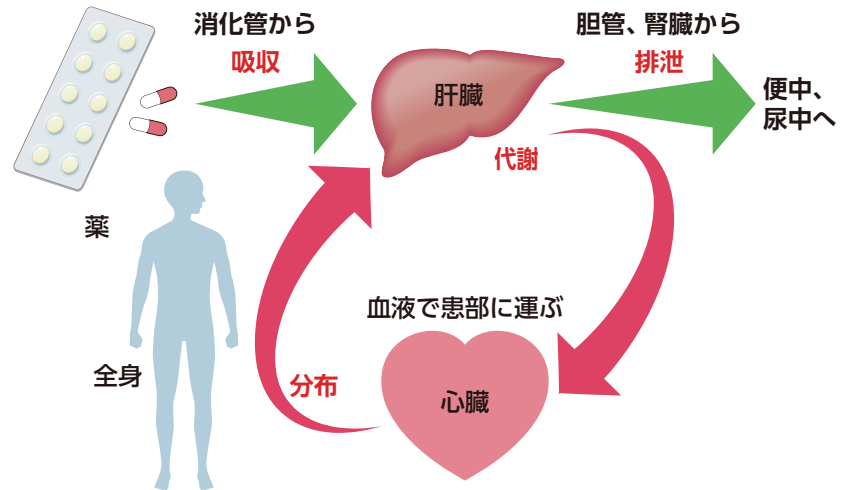
疾患概念¹⁾

薬物性肝障害は、薬物が原因となり、肝細胞障害や胆汁うっ滞を起こす疾患です。

薬物の代謝は肝臓で行なわれることが多く、さまざまな代謝産物が肝臓に出現するため、副作用として肝障害が多いと考えられています。

代表的な原因薬剤として、解熱消炎鎮痛薬、抗がん剤、抗真菌薬、漢方薬などが知られており、市販の解熱消炎鎮痛薬、総合感冒薬や、サプリメントなどの健康食品で発現することもあります。

また、単独では肝障害を引き起こさなくても、複数の薬物を一緒に飲むと肝障害が発現する場合があります。



薬物代謝のイメージ

発生機序

薬物性肝障害の発生機序は、下表のように分類されます。

現在報告される薬物性肝障害の多くは、アレルギー性特異体質によるものと考えられており¹⁾、漢方薬による肝障害も、アレルギー性機序によるものと考えられています²⁾。

分類		機序	
一般型	中毒性	薬物自体またはその代謝産物が肝毒性を持ち、反応性代謝物の生成量が解毒能を上回ると肝障害を生じる。	
	間接的肝毒性	薬物の生物学的作用が宿主免疫系に影響を与え、二次的な肝障害を引き起こす場合に生じる。投与された薬の量に依存せず、数週間から数か月の潜伏期間を経て、さまざまな臨床症状を呈する。免疫チェックポイント阻害剤で観察される免疫介在性肝炎などがある ³⁾ 。	
	特異体質性	アレルギー性特異体質	薬物そのものないし中間代謝産物がハプテン*となり、担体タンパクと結合して抗原性を獲得し、T細胞依存性肝細胞障害により惹起される。
		代謝性特異体質	薬物代謝関連酵素や輸送タンパク質(トランスポーター)の特殊な個人差(遺伝的素因)に起因する。
特殊型		脂肪化、腫瘍形成、血管病変などが薬物に惹起されて、肝障害を引き起こす。	

*ハプテン：体内のタンパク質に結合することで「免疫原性」をもつ抗原のこと

肝障害

一般的な症状¹⁾

全身症状：倦怠感、発熱、黄疸など

消化器症状：食欲不振、吐き気、嘔吐、腹痛など

皮膚症状：発疹、じんましん、かゆみなど

薬物性肝障害はアレルギー性特異体質によることが多く、その場合はかゆみなどの皮膚症状が早期に出現することがあります。ただし、何も症状が出ないこともあるので、定期的な肝酵素の測定(服用開始後2か月間は2～4週に1回)が勧められます。



診断

診断の基本は、薬物服用期間と肝障害出現時期との関連を評価し、他の成因による肝障害を除外することです。薬物性肝障害の診断に際して、感度と特異度が高いバイオマーカーおよび肝組織所見は存在しません。そのため、さまざまな臨床所見と病理組織学的所見を総合して診断する必要があり、その標準化を目指したスコアリングシステムが提唱されています¹⁾。

●RUCAM(Roussel-Uclaf Causality Assessment Method)¹⁾

まず、肝障害を肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型の3種類に分類し、次いで、下記の7項目をスコア化し、その合計点から薬物と肝障害の因果関係を、"highly likely"、"probable"、"possible"、"excluded"の4カテゴリーに分類する。

- i. 薬物服用および中止と肝障害発現との時間的関連
- ii. 薬物中止後の経過
- iii. 危険因子(飲酒、年齢および妊娠)
- iv. 被疑薬以外の薬物服用
- v. 薬物以外の肝障害の成因
- vi. 被疑薬による過去の肝障害の情報
- vii. 偶然の再投与時の反応

※ RUCAMの7項目を5領域に修正し、評価者の主観的な意見や知識を必要とせずスコア化したRECAMも2022年に提唱されています⁴⁾。

●DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリング¹⁾

診断基準の骨子はRUCAMと同様であり、まず、肝障害を発現時のALT値とALP値から肝細胞障害型、胆汁うっ滞型、混合型に分類する。次いで、下記の8項目でスコア化する。総スコアが5点以上であれば「可能性が高い」、3ないし4点で「可能性あり」、2点以下で「可能性が低い」と判定する。

- i. 薬物服用、中止と肝障害との時間的関連
- ii. 薬物中止後の経過
- iii. 危険因子(飲酒、妊娠)
- iv. 薬物以外の原因
- v. 被疑薬による肝障害の情報
- vi. 好酸球増多
- vii. DLST(薬剤によるリンパ球刺激試験)
- viii. 偶然の再投与が行われた時の反応

DDW-J 2004 スコアリングシステムでは、RUCAM のスコアリングから危険因子としての年齢、被疑薬以外の他の薬物服用が除外されています。年齢を危険因子とするエビデンスが乏しく、日本では複数の薬物処方が一般的であるためです。

肝障害

肝障害の表現型¹⁾

薬物性肝障害の表現型は以下の3つです。

肝細胞障害型

肝細胞自体が障害されるもの。
AST (GOT)、ALT (GPT) 値の上昇が主体。

胆汁うっ滞型

胆汁の流れが妨げられるもの。
黄疸、皮膚の痒み、ALP値の上昇が特徴的。

混合型

上記の2つが同時に出現するもの。
肝細胞障害型が持続すると、引き続いて胆道系酵素とビリルビン値が上昇するため、肝障害の発見が遅くなると「混合型」と診断される場合もある。

2010～18年に実施された全国調査では、漢方薬が32剤登録され、全薬物中6%を占めていました。肝細胞障害型が27例(84%)、胆汁うっ滞型が2例(6%)、混合型が3例(9%)で、DLSTは18例(56%)で実施され、陽性率は50%であったことが報告されています⁵⁾。

また、漢方薬ではDLSTで偽陽性になる頻度が高く、その成績を基に診断を確定するのは困難であり、臨床経過などから総合的に診断するべきです¹⁾。

薬物性肝障害と判別が必要な疾患・判別方法¹⁾

	肝細胞障害型	胆汁うっ滞型、混合型
必須	病歴確認 (飲酒歴、既往歴、併存疾患など)	病歴確認 (腹痛、発熱などの自覚症状、既往歴、併存疾患など)
	血液検査 ウイルス肝炎 自己免疫性肝炎	腹部超音波/CT 閉塞性黄疸 急性胆管炎 胆石 肝内外胆管の拡張・腫瘍病変
	腹部超音波/CT 脂肪肝、慢性肝疾患	
必要に応じて	血液・尿検査 サイトメガロウイルス感染 EBウイルス肝炎 ウィルソン病 ヒトヘルペスウイルス6感染 ^{※1} ※1: 皮疹がある場合	血液検査 原発性胆汁性胆管炎 肝生検 IgG4関連硬化性胆管炎 胆道造影検査
	肝生検^{※2} ※2: 自己免疫性肝疾患との鑑別が困難な場合	良性反復性肝内胆汁うっ滞 妊娠性肝内胆汁うっ滞

肝障害

治療方針

1. 原因と推測される薬剤を中止することが第一です¹⁾。
多くの場合、薬剤の中止により軽快します。黄疸遷延化例と劇症肝炎移行が疑われる例では治療が必要です。
2. 全身倦怠感、食欲不振などの症状が強い場合(黄疸例、ALT高値、プロトロンビン時間延長例)では、入院加療が望めます。
急性肝炎の治療に準じ安静臥床とし、消化のよい食事を与え、摂食できない場合は輸液を行います⁶⁾。
また、タイプ別に以下の治療方法があります¹⁾。

肝細胞障害型

副腎皮質ステロイドが投与される。
投与量は、プレドニン換算で0.5-1 mg/kg/日が一般的だが、急性肝不全と診断された場合は500-1,000 mg/日の大量静脈内投与(パルス療法)が実施される。肝不全が疑われる場合には、ICU 管理下での厳重な経過観察が必要である。

胆汁うっ滞型

黄疸が遷延する場合には、ビタミンKなどの脂溶性ビタミンを補充する必要がある。また、ウルソデオキシコール酸(300-600 mg/日)、茵陳蒿湯、フェノバルビタール、コレスチミド、副腎皮質ステロイドなどが選択肢となる。

早期発見のポイント・注意すべき患者背景¹⁾

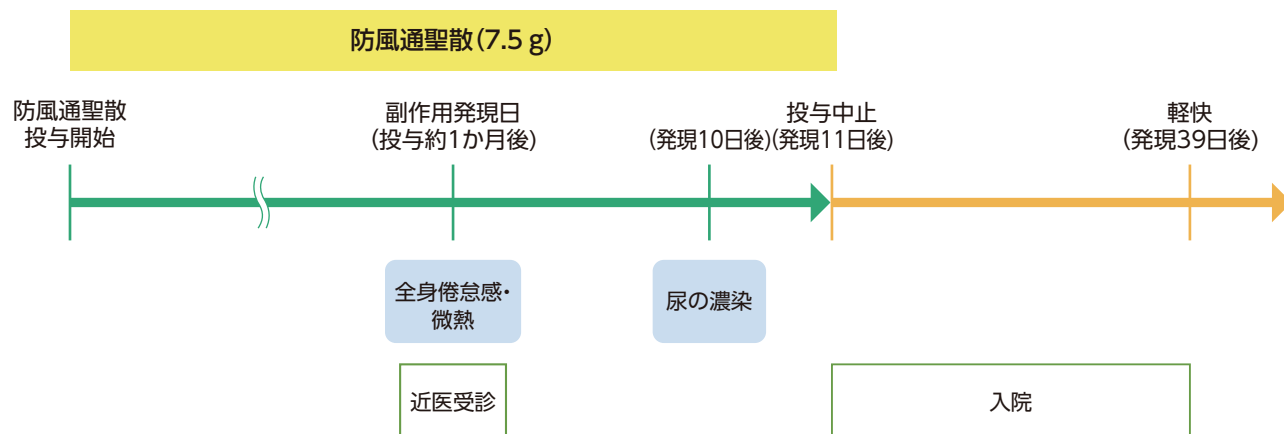
薬物性肝障害の重篤化を予防するには、その徴候を速やかに把握することが重要です。何も症状が出ないこともあるので、定期的検査による早期発見がポイントです。

- 定期的な肝酵素の測定(服用開始後2か月間は2~4週に1回)の実施をお願いします。
AST、ALT、ALP、 γ -GT(γ -GTP)の変動に注意し、肝障害を早期に発見します。ビリルビンやアルブミンは肝障害の重症化の指標となります。また、プロトロンビン時間は重症化を予測する上で有用です。
- 慢性飲酒者では健常者よりも薬物性肝障害を起こしやすいことが知られています。
薬物代謝酵素(CYP2E1など)の活性亢進、肝細胞内で脂質過酸化が起こりやすい環境などが、その原因と考えられています。
- 肝疾患がある患者では、薬物性肝障害が起きた場合、重症化することがあります。
- 薬物投与1回で発症することもあります。
アレルギー性機序による薬物性肝障害では、投与薬物に対してアレルギーを既に獲得している場合、1回の投与で発症することがあります。しかし、初めての薬物では、投与開始後にアレルギーを獲得し、その結果発症するため、肝障害が出現するまでに、2~6週の期間を要することが多いと考えられています。

肝障害

症例経過 (社内資料より)

【20代、女性】合併症：なし



投与開始日	やせ薬として防風通聖散投与開始。
発現日 (投与1か月後)	この頃より、全身倦怠感、微熱あり。 仕事を3日間休み、近医で補液を受ける。
発現10日後	症状は持続し、この頃より尿の濃染あり。
発現11日後	他院で採血を行い、肝障害が指摘され、当院紹介入院となる。 (本日昼まで防風通聖散服用。入院後、投与中止)
発現39日後	同日より肝庇護剤の投与開始。 軽快。

臨床検査値

	発現 11日後	12日後	14日後	17日後	19日後	25日後	37日後	44日後	51日後
白血球数 [/mm ³]	3,500	—	4,700	—	—	—	—	—	—
AST [U/L]	643	525	399	284	260	163	47	29	23
ALT [U/L]	992	847	667	471	405	250	71	37	22
AL-P [U/L]	372	332	276	261	245	198	162	134	135
γ-GT(γ-GTP) [U/L]	376	320	225	165	144	94	60	46	41
LDH [U/L]	551	449	376	352	347	318	246	237	253
T-Bil [mg/dL]	3.5	3.6	4.7	7.2	8.5	10.4	2.3	1.7	1.3

ウイルスマーカー

項目名	検査結果
IgM-HA抗体	陰性
HBs抗原	陰性
HBs抗体	陰性
HCV抗体	陰性

免疫血清検査

項目名	検査結果
抗核抗体	陰性
抗ミトコンドリア抗体	陰性
抗平滑筋抗体	陰性

DLST

A社 防風通聖散	陰性
B社 防風通聖散	陰性

肝障害

重大な副作用として「肝機能障害、黄疸」の注意喚起がされている当社製品

TJ-1	ツムラ葛根湯エキス顆粒(医療用)	TJ-57	ツムラ温清飲エキス顆粒(医療用)
TJ-3	ツムラ乙字湯エキス顆粒(医療用)	TJ-58	ツムラ清上防風湯エキス顆粒(医療用)
TJ-8	ツムラ大柴胡湯エキス顆粒(医療用)	TJ-62	ツムラ防風通聖散エキス顆粒(医療用)
TJ-9	ツムラ小柴胡湯エキス顆粒(医療用)	TJ-67	ツムラ女神散エキス顆粒(医療用)
TJ-10	ツムラ柴胡桂枝湯エキス顆粒(医療用)	TJ-68	ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(医療用)
TJ-11	ツムラ柴胡桂枝乾姜湯エキス顆粒(医療用)	TJ-76	ツムラ竜胆瀉肝湯エキス顆粒(医療用)
TJ-12	ツムラ柴胡加竜骨牡蛎湯エキス顆粒(医療用)	TJ-88	ツムラ二朮湯エキス顆粒(医療用)
TJ-14	ツムラ半夏瀉心湯エキス顆粒(医療用)	TJ-90	ツムラ清肺湯エキス顆粒(医療用)
TJ-15	ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒(医療用)	TJ-96	ツムラ柴朴湯エキス顆粒(医療用)
TJ-19	ツムラ小青竜湯エキス顆粒(医療用)	TJ-100	ツムラ大建中湯エキス顆粒(医療用)
TJ-20	ツムラ防己黄耆湯エキス顆粒(医療用)	TJ-104	ツムラ辛夷清肺湯エキス顆粒(医療用)
TJ-24	ツムラ加味逍遙散エキス顆粒(医療用)	TJ-107	ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒(医療用)
TJ-25	ツムラ桂枝茯苓丸エキス顆粒(医療用)	TJ-108	ツムラ人参養栄湯エキス顆粒(医療用)
TJ-29	ツムラ麦門冬湯エキス顆粒(医療用)	TJ-109	ツムラ小柴胡湯加桔梗石膏エキス顆粒(医療用)
TJ-41	ツムラ補中益気湯エキス顆粒(医療用)	TJ-111	ツムラ清心蓮子飲エキス顆粒(医療用)
TJ-43	ツムラ六君子湯エキス顆粒(医療用)	TJ-113	ツムラ三黄瀉心湯エキス顆粒(医療用)
TJ-48	ツムラ十全大補湯エキス顆粒(医療用)	TJ-114	ツムラ柴苓湯エキス顆粒(医療用) [※]
TJ-50	ツムラ荊芥連翹湯エキス顆粒(医療用)	TJ-121	ツムラ三物黄芩湯エキス顆粒(医療用)
TJ-51	ツムラ潤腸湯エキス顆粒(医療用)	TJ-127	ツムラ麻黄附子細辛湯エキス顆粒(医療用)
TJ-54	ツムラ抑肝散エキス顆粒(医療用)	TJ-135	ツムラ茵陳蒿湯エキス顆粒(医療用)

※「劇症肝炎、肝機能障害、黄疸」の注意喚起がされています。
 なお、上記以外の漢方製剤でも起こることがあります。

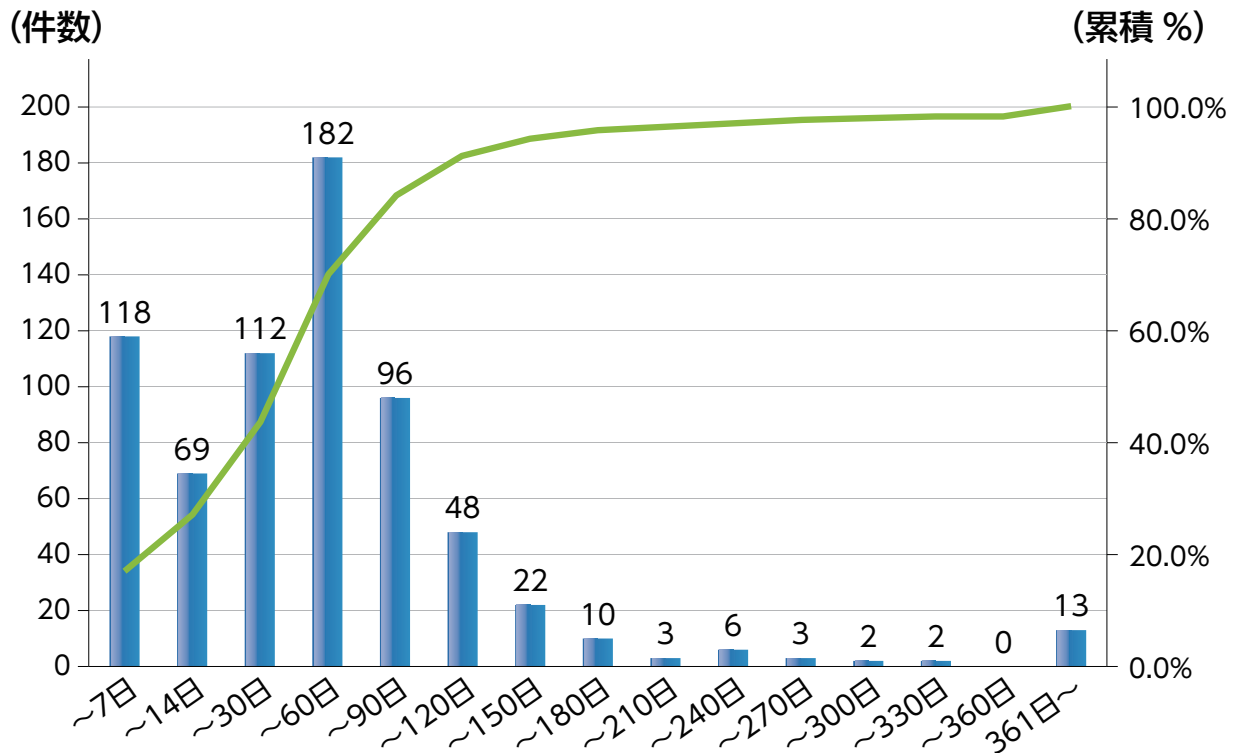
参考資料

- 1) 厚生労働省．重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害．平成 20 年 4 月（令和元年 9 月改定）
- 2) 萬谷直樹．日本東洋医学雑誌．2015, 66（4）, p.342-351.
- 3) Fontana, R. Liou, I. Reubon, A. et al. Hepatology. in press.
- 4) Hayashi, P. Lucena, M. Fontana, R. et al. Hepatology. 2022, 76, p.18-31.
- 5) Aiso, M. Takikawa, H. Tsuji, K. et al. Hepatol. Res. 2019, 49, p.105-110.
- 6) 滝川一．日本内科学会雑誌．2015, 104（5）, p.991-997.

当社における安全性情報収集 (GVP) データからの薬物性肝障害 (肝障害、肝機能異常を含む) の集計結果

■薬物性肝障害の投与期間別集計結果

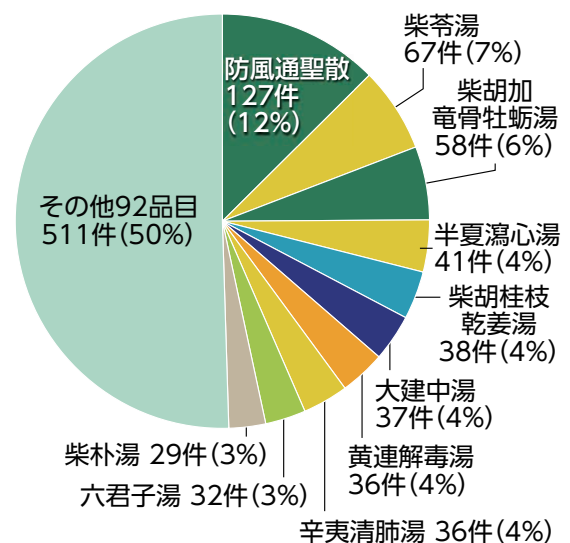
当社における収集情報では、原因処方投与開始4か月以内に発症した症例が全体の約90%を占めていました。



※2004年～2023年10月に医療機関等から報告された重篤な薬物性肝障害のうち、投与期間不明の症例を除く (2024年1月31日現在: 686件)

■漢方薬別の薬物性肝障害発生件数

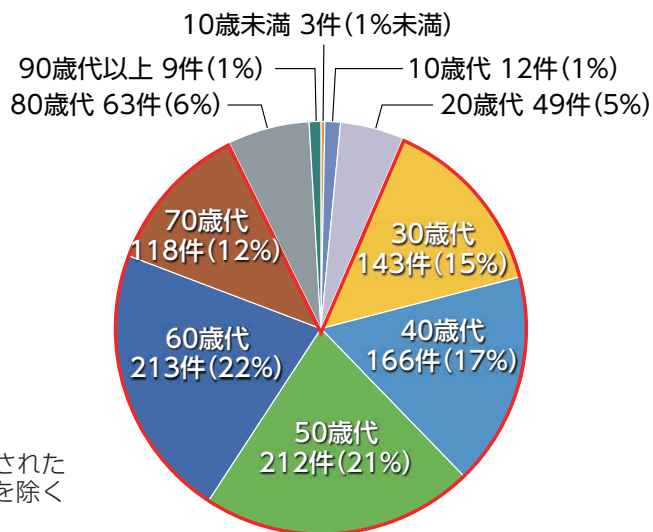
薬物性肝障害の発生件数 (症例の重複有り) は、防風通聖散、柴苓湯、柴胡加竜骨牡蛎湯が上位を占めていました。



※2004年～2023年10月に医療機関等から報告された重篤な薬物性肝障害 (2024年1月31日現在: 1,012件)

■薬物性肝障害の年齢別発生件数

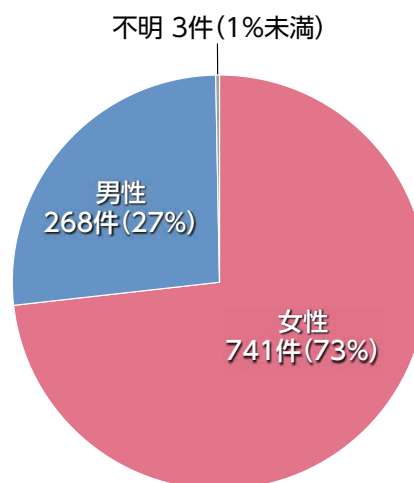
当社において医療機関等から報告された薬物性肝障害の年齢別集計結果では30歳代～70歳代を中心に幅広い年代で発生していました。



※2004年～2023年10月に医療機関等から報告された重篤な薬物性肝障害のうち、年齢不明の症例を除く
(2024年1月31日現在: 988件)

■薬物性肝障害の男女別発生件数

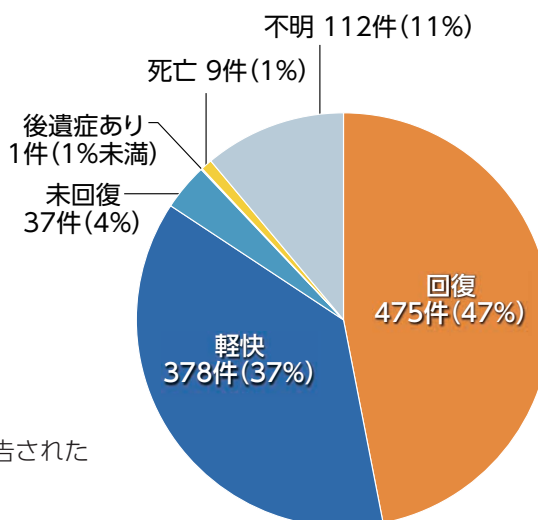
当社における収集情報では、女性が全体の約75%を占めていました。



※2004年～2023年10月に医療機関等から報告された重篤な薬物性肝障害
(2024年1月31日現在: 1,012件)

■薬物性肝障害の転帰(治療結果)

当社における収集情報では、治療や薬剤の中止により回復または軽快した症例が全体の約80%を占めていました。



※2004年～2023年10月に医療機関等から報告された重篤な薬物性肝障害
(2024年1月31日現在: 1,012件)

