

<特別寄稿>

DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案

滝川 一¹⁾ 恩地 森一²⁾ 高森 頼雪¹⁾ 村田 洋介²⁾
 谷口 英明³⁾ 伊藤 正⁴⁾ 渡辺 真彰⁵⁾ 綾田 穰⁶⁾
 前田 直人⁷⁾ 野本 実⁸⁾ 村田 浩之⁹⁾ 大森 茂¹⁰⁾
 久持 顕子¹¹⁾ 炭田 知宜¹²⁾

1. はじめに

先に DDW-J 2002 シンポジウムの診断基準案^{1, 2)}を提出したが、その有用性も認められるようである^{3, 4)}。その一方で、データの蓄積により改訂の必要性が考えられていた。第 8 回日本肝臓学会・清澤研道会長のご好意により、今回の DDW-J 2004 で薬物性肝障害についてのワークショップを行う機会を得た。ワークショップの事前に司会者と演者として意見の交換を繰り返し、ワークショップで最終的に細部を決定した結果、DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準を提案するに至った。また、診断基準の使い方についてのマニュアルを付記したほうが誤解を招かないであろうと考え、後述のようなものを作成した。この中には、この診断基準がひとり歩きしないように、肝臓専門医の判断が優先することを明記した。

2. DDW-J 2002 シンポジウムの診断基準案に追加、変更を行った点

DDW-J 2002 シンポジウム案では、International Consensus Meeting (ICM) の基準⁵⁾から併用薬の項を除いたが、これは論文中¹⁾でも述べたように、併用薬がある場合その中で最も疑わしい薬を選んで、まず薬物性肝障害の診断を行うという意図であった。これはシ

ンポジストの合意のもとに除いたものである。2003 年の DDW-J ワークショップでこの点が再び取り上げられ、併用薬の項目を復活させる診断基準案が提案された⁶⁾。しかしながら、今回の演者の意見として、日常の臨床では併用薬のあることのほうが多いのが現実であり、やはり DDW-J 2002 シンポジウム案のように併用薬の項目は除くべきということで一致した。併用薬の中でどれが疑わしいかは、診断後の次のステップとして、1, 2, 5, 7 の項目から推定すべきであり、誤解を招かないようにマニュアルにこの点を追加した。

DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準のスコアリングでの DDW-J 2002 シンポジウムの診断基準案との変更点は以下のようである(表 1)。

1) 項目 1 の発症までの期間について、投与中であれば投与開始からの日数、中止後であれば投与中止後の日数のいずれかをスコアとして用いることを明記した。これは ICM の診断基準⁵⁾に両者の使い分けについてのコメントが何もなく、誤解を招きかねないためである。すなわち、投与中であれば投与開始からの日数と中止後であれば投与中止後の日数の両方でスコアリングを行うともたれ、投与中止後に肝障害が起こった症例で投与中に肝障害が起こった症例よりスコアが高くなってしまふという奇異な現象を起こしかねないのを防止するためである。

2) 項目 3 の危険因子の中で、愛媛大学の症例での検討から、年齢 55 歳以上でスコアを加える根拠に乏しいので、この項を削除した。

3) 項目 4 の薬物以外の原因の有無に関して、カテゴリー 1, 2 の内容を脚注に移動させた。その上で、ウイルスは IgM HA 抗体, HBs 抗原, HCV 抗体, IgM CMV 抗体, IgM EB VCA 抗体で判断するという内容を加えた。ウイルスマーカーとして何を加えるかについては、様々な意見が存在したが、肝臓の専門家以外を対象とすることから、通常、測定される項目のみを

¹⁾ 帝京大学内科

²⁾ 愛媛大学第 3 内科

³⁾ 岡山大学大学院消化器肝感染症内科

⁴⁾ JR 大阪鉄道病院保健管理部

⁵⁾ 北里大学医学部内科学 1

⁶⁾ 愛知医科大学消化器内科

⁷⁾ 鳥取大学機能病態内科

⁸⁾ 新潟大学大学院消化器内科

⁹⁾ 富山医科薬科大学第 3 内科

¹⁰⁾ 三重大学第 1 内科

¹¹⁾ 久留米大学第 2 内科

¹²⁾ 広島市立安佐市民病院内科

<受付日 2004 年 11 月 18 日> <採択日 2005 年 1 月 19 日>

表 1 DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリング

	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	
1. 発症までの期間 ¹⁾					
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					0
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 ²⁾	カテゴリ-1, 2がすべて除外				+2
	カテゴリ-1で6項目すべて除外				+1
	カテゴリ-1で4つか5つか除外				0
	カテゴリ-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時の反応	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. Bil) 倍増		+3
初回肝障害時の併用薬と共に再投与	ALT 倍増		ALP(T. Bil) 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. Bil) 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					

1) 薬物投与前に発症した場合は「関係なし」、発症までの経過が不明の場合は「記載不十分」と判断して、スコアリングの対象としない。

投与中の発症か、投与中止後の発症化により、a または b どちらかのスコアを使用する。

2) カテゴリ-1: HAV, HBV, HCV, 胆道疾患(US), アルコール, ショック肝, カテゴリ-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。

太字は, DDW-J 2002 シンポジウム案の改定部分を示す。

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。

採用することにした。その代わりに, IgM HBc 抗体, HCV-RNA 定性は肝臓専門家がウイルス肝炎を除外す

るのには必須であるので, この点をマニュアルに加えた。HEV については, 現在保険収載されていないので今

回は除いたが、肝臓専門医が鑑別上必要と考えた場合には、調べるべきである。

4) 項目5の過去の肝障害の報告で、最近発売された薬物で肝障害が説明書にない薬物はほとんどみられず、新薬ではほとんどが+2となってしまうのが現状である。ICMの診断基準が作られた時点では、このようなことは想定されてなかったと考える。そこで、肝障害をしばしば起こす薬物を特定してリストを挙げ(例えば日本肝臓学会西部会での全国集計⁷⁾で10例以上の報告のある薬物)、これらのみを+2とする方法も考えられた。ただしこの方法では、常に+2とする薬物を何らかの方法でバージョンアップしなければならない点が実践的ではない。そこで次善策として、上記の点から+2では点数を加算しすぎなので、説明書に記載があるか報告がある場合を+1とし、それ以外を0とするように改訂した。

5) 項目6のDLSTおよび好酸球増多を2つに分け(項目6および7)、各々が独立したスコアであることがわかるようにした。なお、DLSTの偽陽性が一部で問題視されている。漢方薬で偽陽性を起こしやすいとの報告があるものの⁸⁾、どの薬が偽陽性になるか、またその場合もどのような条件のもとで偽陽性になったというきちんとしたエビデンスがないのが現状である。したがって、DLSTが偽陽性になる薬物があるということマニュアルに付記することで対応するに留めた。

6) 項目7の再投与での反応(改定案では項目8)については、「再投与での反応」のままであると再投与を奨励しているようにも取られかねないので、「偶発の再投与が行われた時の反応」と改めた。また、マニュアルに倫理的観点から原則、禁忌であることを明記した。さらに、ICMの診断基準の訳として不適切と考えられる点を改めた。

7) DDW-J 2002 シンポジウムの判定基準案ではICMのものをそのまま用いていたが、英語を日本語に訳した基準はニュアンスの違いから誤解を招きやすいと考えられ、5つまで細かく分ける理由が認められない。そこで、後述するような判定基準に改めた。

3. マニュアルの作成に関して

DDW-J 2002の診断基準案¹⁾では、スコアの使用法の細かい点が記載されていなかった。また今回、診断基準を改定するにあたり、これはあくまで肝臓専門医以外を対象としたもので、判断に悩む症例は肝臓専門医の判断が優先されるべきである。この点も踏まえ、スコア表だけが一人歩きしてしまうことのないように、

マニュアルを作成することにした(表2)。

強調したい主な点は次のようである。

1) この基準で扱う薬物性肝障害は肝細胞障害型、胆汁うっ滞型もしくは混合型の肝障害であること、ALTが正常上限の2倍、もしくはALPが正常上限を超える症例と定義した。ちなみにALTとALPの値はICMの基準⁵⁾に基づいたものである。また、病型分類について誤りを指摘された点について、既に総説⁹⁾に記載されているように改めた。

2) 重症例ではスコアが低くなる傾向があるとの指摘もあり、早急に肝臓専門医に相談するようにコメントを加えた。

3) 急性発症した自己免疫性肝炎との鑑別について抗核抗体などの自己抗体の取り扱いについて、ICMの基準ではコメントはなく、DDW-J 2002のシンポジウムでも時間の関係で、4の除外項目に自己抗体を加えることの是非は議論されていなかった。今回のワークショップの議論でも、薬物性肝障害と薬物内服歴のある急性肝炎様に発症した自己免疫性肝炎の鑑別は困難との結論になった。ミノサイクリンを代表とする自己抗体の出現しやすい薬物もある点、薬物により自己免疫性肝炎が発症することもある点から、単純に自己抗体を除外項目に加えるのは不適切と考える。このような鑑別は肝臓専門医が行うべきであり、マニュアルに「自己免疫性肝炎との鑑別が困難な場合は、肝生検所見やステロイドへの反応性から肝臓専門医が鑑別すべきである」と加えた。

4) DLSTの方法論の問題点がこれまで指摘されている。施行要領を付記することとした。これに関しては、以前にDLSTを直接手掛けた北見啓之先生にもご協力頂いた。

5) 急性期のスコアリング

急性期(発症より7日目まで)における診断では、薬物中止後の経過が不明なため、この項目を除いて診断する必要がある。そこで、2の経過を除いたスコアリングを行い、1点以下を可能性が少ない、2点以上を可能性ありとすることが妥当と考えた。

4. 実際の症例でのスコア分布

各演者の施設の症例を用いてスコアリングを行った結果を集計したものを図1に示す。薬物性肝障害683例と除外症例99例を本診断基準でスコアリングした分布を図1AとBに示す。なおここで薬物性肝障害例とは、各施設が独自に診断した症例で、除外症例とは、薬物服用中の患者で急性肝炎になった患者などであり、前

表2 薬物性肝障害診断基準の使用マニュアル

- 1) 肝障害をみた場合は薬物性肝障害の可能性を念頭に置き、民間薬や健康食品を含めたあらゆる薬物服用歴を問診すべきである。
- 2) この診断基準は、あくまで肝臓専門医以外の利用を目的としたものであり、個々の症例での判断には、肝臓専門医の判断が優先するものである。
- 3) この基準で扱う薬物性肝障害は肝細胞障害型、胆汁うっ滞型もしくは混合型の肝障害であり、ALTが正常上限の2倍、もしくはALPが正常上限を超える症例と定義する。
ALTおよびALP値から次のタイプ分類を行い、これに基づきスコアリングする。

肝細胞障害型	ALT > 2N + ALP ≤ N または ALT比/ALP比 ≥ 5
胆汁うっ滞型	ALT ≤ N + ALP > 2N または ALT比/ALP比 ≤ 2
混合型	ALT > 2N + ALP > N かつ 2 < ALT比/ALP比 < 5

 N : 正常上限, ALT比 = ALT値 / N, ALP比 = ALP値 / N
- 4) 重症例では早急に専門医に相談すること(スコアが低くなる場合がある)。
- 5) 自己免疫性肝炎との鑑別が困難な場合(抗核抗体陽性の場合など)は、肝生検所見や副腎皮質ステロイド薬への反応性から肝臓専門医が鑑別すべきである。
- 6) 併用薬がある場合は、その中で最も疑わしい薬を選んでスコアリングを行う。薬物性肝障害の診断を行った後、併用薬の中でどれが疑わしいかは、1. 発症までの期間, 2. 経過, 5. 過去の肝障害の報告, 7. DLSTの項目から推定する。
- 7) 項目4. 薬物以外の原因の有無で、経過からウイルス肝炎が疑わしい場合は、鑑別診断のためにはIgM HBc抗体, HCV-RNA定性の測定が必須である。
- 8) DLSTが偽陽性になる薬物がある(肝臓専門医の判断)。DLSTは別記の施行要領に基づいて行うことが望ましい。アレルギー症状として、皮疹の存在も参考になる。
- 9) 項目8. 偶発の再投与が行われた時の反応は、あくまで偶然、再投与された場合にスコアを加えるためのものであり、診断目的に行ってはならない。倫理的観点から原則、禁忌である。なお、代謝性の特異体質による薬物性肝障害では、再投与によりすぐに肝障害が起こらないことがあり、このような薬物ではスコアを減点しないように考慮する。
- 10) 急性期(発症より7日目まで)における診断では、薬物中止後の経過が不明のため、2. の経過を除いたスコアリングを行い、1点以下を可能性が少ない、2点以上を可能性ありと判断する。その後のデータ集積により、通常のスコアリングを行う。

述のような理由から自己免疫性肝炎の症例は除いてある。

図1AおよびBの分布から協議の結果、判定基準は表1に示したごとく2点以下を「可能性が低い」、3点および4点を「可能性あり」、5点以上を「可能性が高い」とした。このように設定とした時の感度は98.7%、特異度は97.0%と良好である。

参考のために、薬物性肝障害例でDDW-J 2002 シンポジウムの診断基準でスコアリングを行った598例の分布を図1Cに示す。年齢の項目を除き、過去の報告のスコアが最大1点となったため、総スコアは今回の診

断基準の方が低くなっている。

5. 今後の課題

今回のワークショップでは事前に演者と緊密な連絡を取って、表1のスコア表を作成したため、発表時にスコアについての検証をある程度行うことができた。今後、さらに多くの方々に利用頂き、さらなる検証を進めたい。

DLSTについては、これまで陽性率が低いのは検査がすべて検査会社まかせであって、正確に施行されていないのではとの意見も多かった。今後、日本肝臓学会が中心となって、DLSTを行っている検査会社に、

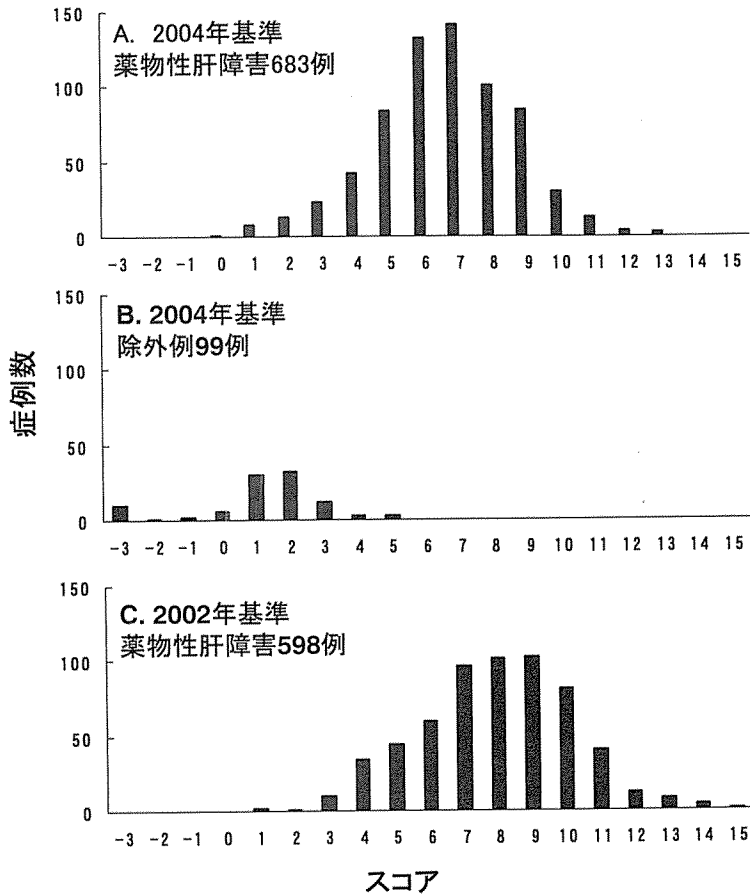


図1 薬物性肝障害症例および除外症例のスコアの分布 A：薬物性肝障害症例 683 例の DDW-J 2004 ワークショップ診断基準案によるスコアの分布，B：除外症例 99 例の DDW-J 2004 ワークショップ診断基準案によるスコアの分布，C：薬物性肝障害症例 598 例の DDW-J 2002 シンポジウム診断基準案によるスコアの分布。

施行要項にある方法で検査を施行して欲しいと働きかける必要がある。

演者から皮疹を項目に加えてはどうかという提案があった。実は DDW-J 2002 シンポジウム診断基準案の作成時には、皮疹は大切な所見であるが正確に有無のチェックがなされていないとのことで、項目に加えなかったいきさつがある。今後、加えるべきか、その場合はどのような形で加えるかについて、検討する価値はありそうである。

ウイルスマーカーについては、スコアには IgM HA 抗体、HBs 抗原、HCV 抗体、IgM CMV 抗体、IgM EB VCA 抗体で判断するとした。今後、IgM HBc 抗体、HCV-RNA 定性をスコアに加えるべきか、HEV の

マーカーをどうするかについての議論も必要になるかも知れない。

薬物性肝障害の頻度の高い薬物を囲い込んで、これらを +2 とするのが理想的であるが、常にバージョンアップが必要で現実的でない。今後、これに対処する方策を模索すべきと考える。

文 献

- 1) 滝川 一, 高森頼雪, 久持顕子, 他. 新しい薬物性肝障害診断基準の提案—国際コンセンサス会議による診断基準の改定をもとに— 肝臓 2003; 44: 176—9
- 2) Takikawa H, Takamori Y, Kumagi T, et al.

- Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the International Consensus Meeting. *Hepato Res* 2003 ; 27 : 192-5
- 3) 熊木天児, 堀池典生, 恩地森一. 薬物性肝障害の新診断基準とその評価—2002 DDW Japan 案の有用性と問題点について—. *消化器科* 2004 ; 38 : 195-200
- 4) Watanabe M, Shibuya A. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales. *Hepato Res* 2004 ; 30 : 148-54
- 5) Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993 ; 46 : 1323-30
- 6) 久持顕子, 神代龍吉, 佐田通夫. 第6回, 第7回日本肝臓学会大会で提案された薬物性肝障害の新しい診断基準案. *肝胆腔* 2004 ; 48 : 711-22
- 7) 為田鞆彦, 足立幸彦, 渡辺明治. 薬剤性肝障害の全国集計. 「最新肝臓病学」. 渡辺明治, 樋口清博編, 新興医学, 東京, 2001, p 50-61
- 8) 萬谷直樹, 小暮敏明, 貝沼茂三郎, 他. 漢方薬による肝障害報告の再検討—リンパ球幼弱化試験陽性の問題と関連して—. *肝臓* 2002 ; 32 : 2282-7
- 9) 滝川 一, 高森頼雪. 薬物性肝障害の診断. *日本消化器病学会雑誌* 2003 ; 100 : 653-8

附) DLST の施行要領

I. DLST の施行条件

- 1) ヘパリン加採血の検体を使用.
- 2) 通常は 20%FCS, またはヒト AB 血清を使用. ただし, 感度を上げるには患者血漿を使用する. その際には 10%FCS+10%患者血漿, または 20%患者血漿を使用する.
- 3) 原則として投薬されたと同型の薬物を使用. しかし培養液に溶けにくいものでは注射薬の使用も推奨する.
- 4) 培養液に溶けにくい薬物の対処方法.
血漿添加後に超音波処理して懸濁化する.
- 5) 薬物の希釈系列を多くする. 最低 8 個以上の希釈で施行すること.
薬物による培養液の pH など, 培養液の条件の変化に注意する.
- 6) 培養時間, アイソトープ添加後の培養時間を統一する.
培養 72 時間, アイソトープ添加後 12 時間培養.
または培養 48 時間, アイソトープ添加後 24 時間培養.
- 7) 培養は triplicate または duplicate で行う.
- 8) リンパ球の viability を確認.
control の CPM が低すぎないこと~特に 100 cpm 以下の場合は再検が必要.
- 9) PHA-P の幼若化反応をみて低い時は参考データとする.
- 10) 薬物のどの希釈で陽性になったかを報告する.

II. DLST 成績の解釈上注意すべき事項

- 1) control の CPM が低いときは参考データに留める.
- 2) 薬物そのものではなく, 薬物製剤の添付されたものが原因となることがある.
- 3) 免疫抑制薬, 副腎皮質ステロイド薬使用患者は偽陰性となることがある.
- 4) 肝炎極期には偽陰性となることがある. 肝炎回復期初期の施行を推奨する.
- 5) 薬物の中間代謝物が抗原となる場合は偽陰性となることがある.
- 6) biological modifier を含め偽陽性となる薬物が存在する.