

織田敏次
市田文弘 編著
山中正己

薬物と肝臓

1978年3月25日



織田 敏次

市田 文弘 編著

山中 正己

薬物と肝臓

1978年 3月 25日

東京大学 教授

帝京大学 助教授

千葉大学薬学部 教授

千葉大学薬学部 助教授

新潟大学 教授

新潟大学 助教授

筑波大学臨床医学系 助教授

関西医科大学 助教授

大阪市立大学 教授

大阪市立大学第3内科

岡山大学 講師

東京通信病院消化器科 医長

新潟大学 講師

慶応大学 講師

近畿大学 教授

近畿大学 講師

九州大学 助教授

金沢医科大学 教授

金沢医科

織田 敏次

山中 正己

北川 晴雄

佐藤 哲男

市田 文弘

佐々木 博

大菅 俊明

鯨島 美子

山本 祐夫

溝口 靖紘

太田 康幸

兼高 達貳

井上 恭一

亀谷 麒与隆

山本 俊夫

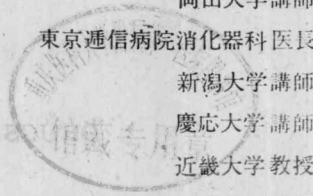
足立 幸彦

平山 千里

高田 昭

高瀬 修二郎

〈執筆順〉



中外医学社

I. 305
11079

登記号 _____

分类号 _____

1. 请爱护书籍
2. 借期已满请即归还
3. 请勿转借与他人

薬物と肝臓 ©

定価 8,600 円

昭和50年9月30日 初版1刷発行

編者 織田 欽次
市田 文弘
山中 正己

発行者 青木 三千雄

印刷所 日東紙工株式会社

発行者 株式会社 中外医学社

東京都新宿区矢来町 62 番地
電話 (03)268-2701(代) ●162
振替口座 東京 98814 番

ed. by

FUMIHIRO ICHIDA, M.D.

MASAMI YAMANAKA, M.D.

© 1st ed., 1975

CHUGAI-IGAKU Co., Tokyo

序

近年、薬物性肝障害の発生頻度が増加し、社会問題の一つとして注目されている。これは、検査法の進歩・普及や、医原性疾患に対する関心の充まりもさることながら、やはり、医薬品開発速度の増加に負う所が大きい。

薬物性肝障害は、免疫機構の関与した過敏症によるものが多く、これらは動物実験の段階で予知出来ないのが悩みの種である。しかし、なかには、これとは別に遺伝的な代謝機構の欠陥や併用薬物の影響により、投与薬物や、その代謝産物が細胞毒として肝障害をおこす可能性のあることも次第に明らかになってきた。

脂溶性薬物の代謝にとって、肝臓が中心的役割を果たしていることは改めていうまでもない。多数の業績の集積により、ミクロソームの代謝系を始めとして、肝細胞内における薬物の代謝機構についての知識は最近では可成り豊富になってきた。そして現在では特定の薬物の投与による肝臓の代謝系の刺激・誘導が、黄疸の治療に応用されている。反面、併用薬物の影響により投与薬物の薬理作用が著しく低下したり、あるいは有毒な代謝産物の生成増加によって肝障害がおこったりしている。代謝産物がヘプテンとして肝障害発生に結びつく場合もあろう。また、薬物ではないがアルコールも薬物代謝系に作用して、肝臓における薬物代謝に深いかわりを持つことも判ってきた。薬物の代謝そのものについては勿論のこと、薬物性肝障害の問題についてみても、肝臓における薬物代謝機構や、それに影響する諸因子の理解は欠くことが出来ない。

薬物性肝障害の診断面についてみると、過敏症によるものでは組織像に特徴的所見が乏しく、しばしば、ウイルス肝炎との鑑別が問題になる。従来は、challenge test に頼る他なかった。しかし、これは危険を伴う場合があり、みだりに行うことは出来ない。幸に、免疫機構についての知識の進歩から、最近ではマクロファージ遊走阻止試験や、リンパ球芽球化現象が *in vitro* で診断に利用されるようになった。肝障害発生との結びつきに、なお問題は残るとしても、診断面に一つの手がかりが得られた訳である。

このように、肝臓における薬物代謝機構や、その知識の治療への応用、また、肝臓に対する薬物のマイナスの面、即ち、薬物性肝障害の実態と、その診断の面で新見解が次第に蓄積されてきた訳である。

2 序

薬物と肝臓とのかかわりについては一般の関心が高いにもかかわらず、従来、適切な解説書が少なかった。そこで、本書では基礎と臨床の両面から、この領域についての最新の知見をまとめることにした。DH 剤、ハロセンあるいはビスサチンによる肝障害のように、最近、話題を賑わせたものについては、それぞれ別個に項を設けた。幸に、第一線でご活躍の研究者の方々のご協力を得て、充実した内容のものになった。本書が、肝臓病学を専門とする方はもとより、薬物代謝に深い関心をお持ちの医師や、医薬品開発に当たられている研究者の方方にも広く読まれることを願っている。今後の発展のための手がかりをつかんで頂ければ編者にとっても幸である。

最後に、本書の出版に当り多大のご協力を頂いた帝京大学第一内科木下忠俊博士と、中外医学社編集部の方々に心からお礼申し上げる。

昭和 50 年 9 月

編 者

目 次

§ 1. 薬物と肝臓

＜織田敏次 山中正己＞

はじめに	1
A. 肝における薬物代謝	2
1. 小胞体の薬物代謝系	2
a) 薬物代謝の第 1 相	2
b) 薬物代謝の第 2 相	4
2. 動物の種類による薬物代謝の差	4
3. 薬物代謝の個体差	5
4. 薬物代謝系の誘導と阻害	6
5. 肝小葉内における薬物代謝系の局在	7
B. 病態肝における薬物代謝	11
C. 薬物による肝障害	12
おわりに	13
文 献	13

§ 2. 肝における薬物代謝機構と pharmacogenetics

＜北川晴雄 佐藤哲男＞

はじめに	17
A. 薬物代謝機構	17
1. 薬物代謝酵素	17
2. 薬物代謝に影響をおよぼす諸因子	19
3. 酵素誘導	20
4. 酸化による代謝	22
a) 上清およびミトコンドリア画分酵素	22
b) ミクロソーム画分酵素	23
5. 還元による代謝	27
6. 加水分解による代謝	29
7. 抱 合	30
B. 遺伝薬理学	33
1. 双生児・人種間における変異性	33
2. 酵素蛋白の変異性	36

2 目 次

a) 血漿コリンエステラーゼ	36
b) アセトフェネチジン O-脱アルキル化	37
c) グルクロン酸抱合	38
d) グルコース-6-リン酸脱水素酵素	38
e) メトヘモグロビン血症を誘発する分子病	39
f) その他	39
おわりに	39
文 献	40

§ 3. 薬物による肝障害の病理 ＜市田文弘 佐々木博＞

A. 急性薬剤起因性肝障害	48
1. 胆汁うっ滞型	48
2. 肝細胞障害型	50
3. 混合型	56
4. 脂肪肝	56
5. その他の変化	58
B. 慢性薬剤起因性肝障害	59
1. 胆汁うっ滞型	59
2. 肝細胞障害型	63
3. 蓄積型	64
4. 腫瘍形成型	68
5. その他の変化	70
文 献	71

7

§ 4. 薬物による肝障害の臨床 ＜大菅 俊明＞

1. 薬剤肝障害の定義	78
2. 薬剤肝障害の分類	78
3. 肝障害をおこす薬剤	84
4. 発生頻度	84
5. 肝障害発生までの潜伏期	89
6. 臨床症状	90
7. 検査成績	93
a) 肝機能検査	93
b) 臨床組織学的検査	95
c) 末梢白血球数および好酸球百分率	97

d) その他の検査	98
8. 診断および鑑別診断	98
9. 治療および予後	100
10. 薬剤肝障害の臨床上的問題点	101
文 献	102

§ 5. 本邦における薬剤肝障害の臨床統計 <鮫島 美子>

まえがき	105
1. 薬剤肝障害症例の集計方法	105
2. 薬剤肝障害症例の集計成績	108
a) 過去 30 年間における報告総数	108
b) 薬剤別分類による起因薬物の種類とその報告数	108
c) 過去 30 年間に報告数の多かった薬物	112
d) 報告症例の臨床所見	113
3. 中毒性肝障害症例について	120
4. 集計期間中に市販された新薬数との関係について	120
5. 医薬品副作用モニター制度について	121
むすび	123
文 献	123

§ 6. 薬物による肝障害の免疫学的診断 <山本祐夫 溝口靖紘>

はじめに	125
A. blastoid transformation について	126
1. リンパ球の blastoid cells の形態学的観察による方法	126
a) ヒト末梢血リンパ球浮遊液の調製法	128
b) 薬剤の添加量	128
c) 位相差顕微鏡で計測する方法	128
2. リンパ球の blastoid cells を生化学的に調べる方法	129
a) リンパ血培養法	129
b) 全血培養法	136
3. blastoid transformation の臨床応用	137
B. マクロファージ遊走阻止試験 (MI test) について	139
1. MIF 産生細胞上清の調製法	139
2. 腹腔浸出細胞の採取法	139
3. MIF の測定法	140

4 目 次

4. MI test および blastoid transformation の感度増幅	141
5. MI test の臨床応用	143
C. 薬剤アレルギー性肝炎の症例について	144
D. リンパ球培養試験の問題点	149
1. 体液性抗体の関与	149
2. プラスト化および MI test の感度	150
3. ハプテンと細胞性免疫	150
むすび	152
文 献	152

§ 7. 薬物による肝障害と免疫異常

〈太田 康幸〉

はじめに	157
1. 過敏性反応	157
2. 免疫原性の獲得	159
3. 肝特異性の問題	160
4. 特異抗体の証明	162
5. 細胞性抗体	163
6. 薬剤誘起性自己免疫疾患	164
7. 免疫不全を伴う薬剤アレルギー	166
8. アレルギー反応の種類	167
おわりに	168
文 献	169

§ 8. 特殊な薬物による肝障害

A. DH 剤によるリン脂質脂肪肝

〈兼高 達貳〉

1. 組織中の DH 剤の蓄積	174
2. 脂質の変化	176
3. ミエリン様構造物	176
4. 肝の形態学的変化	179
5. 炎症症状	180
6. 投与中止後の経過	181
7. 副作用の機序	184
まとめ	189
文 献	189

B. ハロセンによる肝障害

<井上恭一 市田文弘>

はじめに	191
1. halothane hepatitis の発生頻度	191
2. halothane hepatitis の臨床像と病理組織像	192
a) 症 例	192
b) 臨床症状	199
c) 諸検査成績	199
d) 免疫学的検索	199
e) 診 断	200
f) halothane hepatitis の病理組織像	200
3. halothane hepatitis の発生機序	201
a) ハロセンの体内における代謝	201
b) halothane hepatitis 発症に関する要因	201
c) 実験動物におけるハロセンの毒性	202
d) halothane hepatitis の本態	202
4. halothane hepatitis の発生予防と治療	203
まとめ	203
文 献	204

C. ステロイドホルモンによる肝障害

<佐々木 博>

1. 男性ホルモンおよび蛋白同化ホルモンによる肝障害	206
a) 成 因	206
b) 肝組織像	210
c) 臨床所見	211
d) 予 後	213
e) 胆汁うっ滞以外の肝障害	214
2. 経口避妊薬による肝障害	215
a) 成 因	215
b) 肝組織像	216
c) 臨床所見	217
d) 肝内胆汁うっ滞以外の肝障害	217
文 献	219

D. ビサチンによる肝障害

<亀谷 麒与隆>

1. 臨 床	239
--------	-----

2. 自験例	241
3. 本薬剤による肝障害の問題点	243
おわりに	248
文 献	248

E. 胆汁酸と肝障害

＜山中 正己＞

はじめに	251
1. 胆汁酸による実験的肝障害	251
a) リトコール酸による肝障害	252
b) ケノデオキシコール酸による肝障害	253
c) 胆汁酸による実験的胆汁うっ滞	257
2. 胆汁酸投与によるヒトの胆汁酸プールの変化	258
3. 胆汁酸によるヒトの肝障害	261
おわりに	262
文 献	263

§ 9. 薬物性酵素誘導と体質性黄疸

＜山本俊夫 足立幸彦＞

A. 体質性黄疸に対する薬物性酵素誘導の試みについて	265
a) フェノバルビタール	266
b) PB 以外のバルビタール酸誘導体	269
c) ジコファン	271
d) グルテチミド	271
e) ジエチールニコチナミド	271
f) エタノール	273
g) トルブタマイド	274
h) その他の酵素誘導剤	274
i) 肝移植による酵素誘導の試み	274
j) プロクロムについて	275
B. 薬物性酵素誘導と臨床的指標	275
a) 薬剤の血中濃度半減期測定ないし薬効時間短縮の測定	277
b) 6 β -hydroxycortisol (6 β -OHF)	277
c) D-glucaric acid	278
d) γ -glutamyl transpetidase (γ -GTP)	279
e) 血清ビリルビン値	280
f) グルクロン酸抱合観察のための負荷試験	280

g) 肝生検材料による薬物代謝系の観察	280
おわりに	281
文 献	281

§ 10. 肝硬変の薬物療法

＜平山 千里＞

A. 副腎皮質ホルモン	287
B. 蛋白同化ホルモン	291
C. 経口糖尿剤	294
まとめ	298
文 献	298

§ 11. アルコール性肝障害

＜高田 昭 高瀬修二郎＞

1. アルコール性肝障害に対する概念の変遷	303
2. エタノールの生体内代謝	305
3. アルコール性肝障害の発生機序	307
a) アルコールおよびアセトアルデヒドの直接作用	307
b) アルコール摂取に伴う肝内代謝位相の変動	308
c) 食餌因子との関係	311
d) アルコール性脂肪肝の発生機序	312
e) アルコール性脂肪肝, 肝炎, 肝硬変の関係	314
4. アルコール性肝障害の頻度	315
5. 飲酒量とアルコール性肝障害の関係	317
6. 肝の病理所見	319
a) アルコール性脂肪肝	319
b) アルコール性肝炎	319
c) アルコール性肝硬変	321
d) アルコール性肝障害時の肝細胞微細構造の変化	322
7. 臨床症状	323
a) アルコール性脂肪肝	323
b) 急性アルコール性肝炎	323
c) ZIEVE 症候群	324
d) アルコール性肝硬変	324
8. 診 断	325
a) アルコール性脂肪肝	325
b) 急性アルコール性肝炎	325

8 目 次

082	c) アルコール性肝硬変	326
182	9. 経過・予後	326
182	a) アルコール性脂肪肝	326
	b) アルコール性肝炎	326
	c) アルコール性肝硬変	327
782	10. 治療・予防	328
101	文 献	329
101	索 引	334

§1. 薬物と肝臓

はじめに

吸収された薬物は血漿蛋白、ことにアルブミンと結合して循環し、諸臓器に分布する一方、肝・腎で処理される。分子量が比較的小さく、極性の高い薬物は蛋白と結合していない部分が腎の糸球体で濾過され、また、一部は尿細管から能動輸送により尿中に排泄される。腎によるクリアランスは薬物の血中濃度が高いばあいは糸球体濾過率に、また、血中濃度が低いばあいは腎の循環血漿量に近づき、水溶性薬物は能率よく尿中に排泄される。しかし、薬物の多くは脂溶性で極性が低く、これらの化合物は糸球体から濾過されても尿細管で単純拡散により再吸収され、極性の高い化合物に比較すると著しく腎によるクリアランスが悪い。したがって、肝で処理されなければ、体内に蓄積し薬物中毒がおこることになる。この点は肝の処理能の低い未熟児で薬物中毒がおきやすく、たとえばクロラムフェニコールで著しい障害がおこることを考えれば容易に納得される。肝における薬物の処理は主として肝細胞のミクロソームに局在する一群の酵素系、すなわち薬物代謝酵素で行われ、代謝産物はさらにグルクロン酸、グルタチオンなどとの抱合により極性の高い化合物に変わり、容易に尿・胆汁中に排泄されるようになる。この酵素系の活性は動物の種類・人種・個体による差がかなり大きく、薬効・副作用の面で問題となる。

肝の薬物代謝にはもちろんこの他に、肝の循環血漿量・肝の大きさ・血漿蛋白の薬物結合能などの諸因子が影響することは当然で、諸種の病態では、これらの影響を考慮しなければならない。

脂溶性薬物は肝で代謝されるため、薬物や、その代謝産物の肝内濃度は高く、投与量やミクロソームの薬物代謝系の状態によっては、これら化合物の細胞毒性により肝障害のおこるばあいがある。この他、過敏症による肝障害の発生も最近は増加し、薬物の副作用のなかでは皮疹、発熱、消化管障害について肝障害の頻度は高い。この面でも薬物と肝のかかわりは深い。

A. 肝における薬物代謝

イソニアジド、サルファ剤のアセチル化やエタノール酸化のように肝細胞の細胞質で代謝が行われるものもあるが、脂溶性薬物の代謝におけるもっとも重要な過程は肝細胞の小胞体における薬物酸化であろう。これにより薬物はより極性の高い化合物に変わり、さらに、それに続いておこる抱合機転により一層極性を増し、尿・胆汁への排泄が容易となって体内蓄積が防がれる。

1. 小胞体の薬物代謝系

a) 薬物代謝の第1相

小胞体における酸化は NADPH-チトクローム C 還元酵素とチトクローム P-450 とよばれるヘム蛋白の働きで行われる。還元型チトクローム P-450 は一酸化炭素と結合すると、その吸収スペクトルは 450 nm で最大の吸収を示すことから、この名称でよばれ肝における含有量が多い、肝以外では腎・肺・腸管粘膜・皮膚・副腎にも認められるが、比較的含有量の多い腎のばあいも含有量は肝の 1/7 に過ぎない。肝の重量が腎の 6 倍あることを考慮に入れると、薬物酸化にとって腎などの肝外臓器の関与はかなり小さなものに過ぎないことは容易に理解される²⁾。

この系による薬物酸化の過程は、まず薬物が酸化型のチトクローム P-450 と結合し、これに続いて NADPH からチトクローム C 還元酵素の働きで電子 1 個が薬物 — チトクローム P-450 複合体に伝達され、還元型の薬物 — チトクローム P-450 複合体に変わる。これはヘムの部分で酸素分子と結合し、これに NADPH-チトクローム C 還元酵素か、あるいは NADH-チトクローム b-5 からの第 2 の電子が伝達され、分子状酸素は活性化され、酸素 1 原子が何らかの機序で薬物の適当な部位を酸化し、残りの酸素 1 原子と、薬物 — チトクローム P-450 複合体に伝達された合計 2 個の水素から水 1 分子が形成され、薬物とチトクローム P-450 は解離する³⁾。こうしてチトクローム P-450 は再び酸化型に戻り、薬物の酸化は終る (図 1-1)。この系による酸化の効率はミトコンドリアの電子伝達系における酸化効率に比べると著しく低い、その分は肝内に多量にチトクローム P-450 が存在することによって代償されている。ラット・ウサギの肝では 1 g 当り 30~40 m μ M のチトクローム

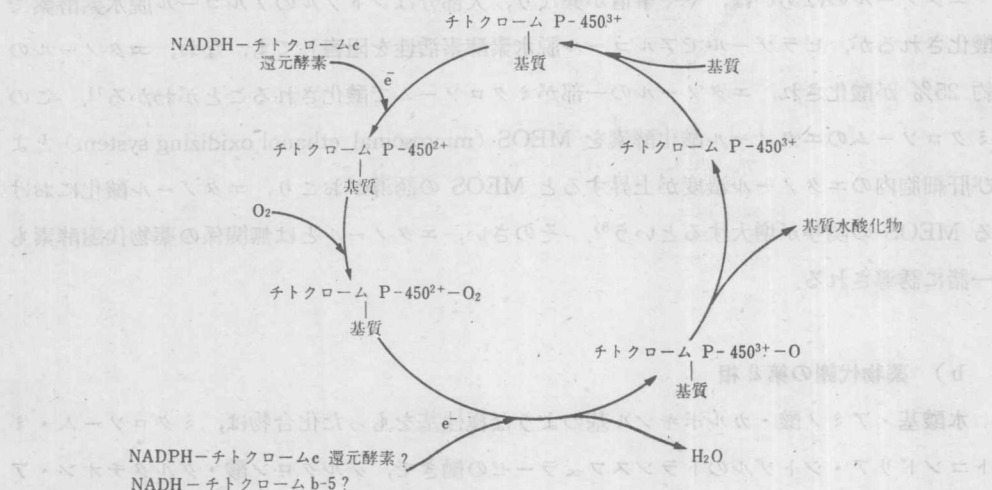


図 1-1 チトクローム P-450 による薬物水酸化の機序 (GILLETTE, J.R.³⁾ より引用)

ム P-450 を含有し⁴⁾, その蛋白量は肝の総蛋白量の 1% 以上を占める. この量はミトコンドリアのチトクローム量に比べ著しく多い. ヒト肝では, これより少なく 10~20 $m\mu M$ でラットの 1/2~1/3 量に相当する^{5,6)}. 体重に対する肝重量の比がラットではヒトの 2 倍近いことを考慮に入れると, ラット肝のチトクローム P-450 量はヒト肝の数倍あることがわかる. これはラットの薬物代謝速度が一般にヒトの数倍早い事実によく対応している.

種々の基質が酸化型チトクローム P-450 と結合し吸収スペクトルに変化を生ずる. このさい, ヘキサバルビタール・アミノピリン・エチルモルフィリンのように吸収の差が 420 nm で最小で, 390 nm で最大となる一群の化合物と, 一方, ニコチナミド・アニリン・DPEA (2, 4-dichloro-6-phenyl phenoxyethylamine)・オクチルアミンのように 390~410 nm で吸収差が最小で, 430 nm で最大となる一群の化合物がある. 前者を I 型化合物といい, チトクローム P-450 のリポ蛋白部分と結合し, 後者は II 型化合物といいチトクローム P-450 のヘムの鉄の部分に結合する. なかには, N-メチル-DPEA のように I 型, II 型の何れにもなる化合物もあるが, チトクローム P-450 の結合部位の面から基質は 2 群に大別される.

基質とチトクローム P-450 の結合は非特異的で種々の基質がチトクローム P-450 と結合し酸化される. そのさい, I 型化合物では基質 — チトクローム P-450 複合体の還元が基質酸化の律速因子となる. また, 薬物の酸化がおこるばあい, 薬物の種類によってフェニトインのように常に一定の部位が酸化されるばあいと, フェノチアジンのように幾つかの部位で酸化され複数の代謝産物を生ずるばあいがある.