

## 第50回日本動脈硬化学会 7月12~13日

## スタチンによる 肝障害基準と対策の案を示す

スタチンの服用に伴い数パーセントの症例で出現する肝障害は、ほとんどの場合が軽度かつ一過性だが、まれに肝不全や自己抗体陽性の自己免疫性肝炎を発症する。日本動脈硬化学会のワーキンググループでは、肝障害を含むスタチン不耐の診療指針を近く公表予定だが(1ページに関連記事)、慶應義塾大学薬物治療学教授の齋藤英胤氏は、肝障害の基準と対策案を示した。

### 脂溶性が高いスタチンで高リスク

スタチンによる肝障害を含む薬物性肝障害(DILI)は、中毒性で予測可能なintrinsic DILIと特異体質性で予測不可能なidiosyncratic DILIに分けられる。前者はアセトアミノフェンに代表される薬物の一定量以上の投与により肝細胞が破壊されることで起きる一方、後者には肝細胞内で中間代謝物が抗原性を持ち獲得免疫によって起きる代謝性のものとアレルギー性のものがある。

一般的に脂溶性が高い薬剤は、肝障害を引き起こすリスクが高いことが指摘されている。また、多くのスタチンはシトクロムP450(CYP)3A4により代謝され、OATP1B1、MRP2などのトランスポーターにより輸送されるため、これらの遺伝子多型や他剤との併用は、肝障害を修飾しやすいことが考えられる。

現在、DILIの診断においてはスコアリングシステムが用いられている。わが国では日本消化器関連学会週間(JDDW)2004のワークショップで提唱されたスコアリングが使われているが、齋藤氏は「このスコアリングシステムは提案の段階で、確実に診断できるわけではない」と説明した。

また、DILIの診断に関しては欧米で実施中のin vitro試験があるものの、現時点では、スタチンによる肝障害も含めDILIの診断は「エキスパートオピニオンに頼らざるをえないのが現状である」と述べた。

わが国で使われている6種類のスタチンでは、治療中に軽度~中等度のトランスアミナーゼ値上昇を伴う場合があるが、その多くが一過性で、投与を中止しなくても回復する場合がほとんどだ。同氏は「こうした一過性の肝障害は、肝細胞内の代謝経路を抑制することによるストレスと、

それに対する適応(慣れ)の現れで、intrinsic DILIと考えられる」と解説した。

その一方で、同氏は「まれに明らか急性肝障害を呈する場合がある」と注意を促し、49試験計1万4,000例の解析において、アトルバスタチン10mg/日群の0.1%、同80mg/日群の0.6%(プラセボ群の0.2%)でALT値が正常上限の3倍を超えたことを紹介した。

さらに、スタチンによる肝障害では肝細胞障害型、胆汁うっ滞型に加え、自己免疫性肝炎を発症するケースもあるとし(*Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2014; 28: 339-352)、「B型慢性肝炎、原発性胆汁性胆管炎患者への投与は特に注意が必要」(*Atherosclerosis* 2007; 194: 293-299)と指摘した。

### ALTが正常上限値の3倍以上なら 経過観察または薬剤変更を

欧米におけるDILIの診断基準は、

〈表〉スタチンによる肝障害の基準と対策

基準	対策
ALT値が正常上限値の3倍以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・慎重に経過観察を行う</li> <li>・他のスタチン製剤への変更を考慮</li> <li>・肝障害が長期にわたり改善しない、あるいは悪化する場合はスタチン不耐と見なし中止する</li> </ul>
ALT値が正常上限値の3倍以上かつTB値(直接ビリルビン優位)が正常上限値の2倍以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・急性肝不全による死亡リスクが10%以上であるとされるため、直ちに中止する</li> <li>・肝臓専門医に診療を依頼する</li> </ul>

(齋藤英胤氏の発表を基に編集部作成)

①ALT値が正常上限値(目安:46U/L)の5倍以上②ALP値が同(女性で211U/L、男性で249U/L)2倍以上③ALT値が同3倍以上かつ総ビリルビン(TB)値(直接ビリルビン優位)が同(1.2mg/dL)2倍以上と定められている。なお③の場合、急性肝不全による死亡リスクは10%以上とされている(Hy's law)。

齋藤氏はこの基準を基に、スタチン投与中に肝障害が生じた際の対応として、①ALT値が正常上限値の3倍以上の場合は、慎重に経過観察を行う、あるいは他のスタチンへの変更を検討。さらに、他に原因がなく肝障害が長期にわたり改善しない、あるいは悪化する場合はスタチン不耐と見なし中止する②ALT値が正常上限値の3倍以上かつTB(直接ビリルビン優位)が正常上限値の2倍以上の場合は、直ちにスタチンを中止し、肝臓専門医に診療を依頼することを提案した(表)。