

## 肝機能異常患者への生活習慣病治療薬の処方と注意点

埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科准教授

中山 伸朗

(聞き手 池脇克則)

肝機能異常患者さんへの生活習慣病治療薬の処方と注意点についてご教示ください。

腎機能低下の患者さんに対しては、クレアチニン、クレアチニンクリアランス等で処方薬の禁忌、減量の目安が示されていますが、肝機能（AST、ALT、 $\gamma$ -GTP）が基準値よりやや高めの患者さんの生活習慣病の治療薬を選択するにあたり、そのような基準はありますか。降圧剤やどうしてもスタチン製剤の投与が必要な場合はどのような薬を第一選択薬にしたらいでしょうか。また、経過を見るにあたり、注意点があればご教示ください。

<山口県勤務医>

**池脇** 最近患者さんが高齢化していて、複数の薬をのまれているという意味では、薬物の相互作用等々が副作用につながるのではないかと、腎機能あるいは肝機能に留意して治療しなさいとよく言われています。今回は肝障害、肝機能異常の患者さんで、どうでしょうかという質問です。

**中山** 肝機能異常患者さんへの投与上の注意ということでは、背景に慢性肝疾患がある場合、肝硬変にまで進行していない症例では通常、常用量の投与が可能になります。一方、肝硬変の

場合は、用量減量のエビデンスが十分な薬物が少ないのが現状です。また、薬物性肝障害が疑われる場合、治療薬の中止や変更など適切に対処することが重要になります<sup>1)</sup>。

**池脇** はっきりとは書かれてはいないのですが、質問では肝機能が基準値よりもやや高めの患者さんですが、生活習慣病の治療については、腎障害とは違って、それほど薬の投与に関して慎重になる必要はないというのが、第1点なのでしょう。

**中山** むしろ積極的な薬物療法が推

表1 肝抽出率 $E_H$ の大小と全身クリアランス $CL_{tot}$ 、経口クリアランス $CL_{or}$ との関係

$E_H$	$CL_{tot}$	$CL_{or}$
$<0.3$	$\sim f_u \times CL_{int, h}$	$f_u \times CL_{int, h}$
$0.3 < E_H < 0.7$	$CL = Q_H \times \frac{f_u \times CL_{int, h}}{Q_H + f_u \times CL_{int, h}}$	$f_u \times CL_{int, h}$
$>0.7$	$\sim Q_H$	$f_u \times CL_{int, h}$

$CL_{int, h}$ ：肝固有クリアランス、 $Q_H$ ：肝血流、 $f_u$ ：血漿蛋白非結合形分率  
 経口投与では、 $E_H$ の大小にかかわらず、 $F_a$ （腸管からの吸収率）により、 $CL_{po} = f_u \times CL_{int, h} / F_a$ で表される。消化管上皮細胞の透過率が100%（ $F_a = 1.0$ ）とすると表1のようになる。ワルファリン（ワーファリン）のような非結合形分率の低い薬物（ $f_u < 0.2$ ）では蛋白結合の変化の影響を受けやすく、低アルブミン血症では血漿中非結合形薬物濃度が上昇して、全身クリアランス $CL_{tot}$ も顕著に増加する。またワルファリンは低分布容積の薬物であり、 $V_d$ は血漿量と細胞外液量にほぼ等しい。全身クリアランスの増加に比較すると、腹水、浮腫などに伴う $V_d$ の増加量は相対的に小さいために、半減期 $t_{1/2} = 0.693V_d / CL_{tot}$ が短縮する<sup>3)</sup>。一方でワルファリンの添付文書において、肝炎は出血傾向が増強される可能性があるため、慎重投与の対象とされている。 ※参考文献2)より改変して掲載

疑される状況もあるかと思うのですが、まずは慢性肝疾患全般を対象にお話しさせていただきます。薬物代謝において重要な役割を果たしているチトクロムP-450、CYPの分子は、主として肝臓に存在しているので、肝硬変の進展とともに薬物代謝が障害され、薬物の血中濃度が上昇する。それに伴って副作用の発現の可能性が高まることも知られています。ということで、肝硬変の早期では比較的CYPは保たれているのですが、注意しておきたいのはCYP2C19によって代謝されるものです。これは肝硬変の比較的早期でも障害されてしまうことがあります。

**池脇** 具体的には、そこを介して代謝する薬物にはどのようなものがあるの

でしょう。

**中山** ジアゼパムですとか、PPI各種がこれに該当します。

**池脇** いずれもよく使われている薬ですね。それ以外に、いろいろなCYPがある中で、CYP2C19以外に関してはどうでしょう。

**中山** CYP3A4は肝臓に最も豊富に存在していますけれども、これにより代謝されるニフェジピンなど、ほかのCaブロッカーなども肝硬変症例では低下するという複数の報告があるので、肝の予備能に応じて減量することが必要になります。

**池脇** 今、先生が言われたのはCYPを考慮した薬物の投与の調整でしたけれども、基本的にはCYPだけ見ていれ

表2 Child-Pugh分類

項目	ポイント	1点	2点	3点
肝性脳症		なし	軽度 (I・II)	昏睡 (III以上)
腹水		なし	軽度	中程度以上
血清ビリルビン (mg/dL)		<2.0	2.0~3.0	>3.0
血清アルブミン (g/dL)		>3.5	3.0~3.5	<3.0
プロトロンビン活性値 (%)		>70	40~70	<40

Grade A : 5~6点、Grade B : 7~9点、Grade C : 10~15点

ばいいのでしょうか。

**中山** CYPのみならず、各種クリアランスと分布容積も、パラメーターとして薬物動態の評価に重要とされています。門脈圧亢進により肝内に流入する門脈血流が低下して、側副血行路を通過して体循環へと流れるという、遠肝性の血流が増加すると、肝代謝の薬物、肝クリアランスが肝血流流速のタイプでは血中濃度が上昇することが知られています。

**池脇** 初めて聞く話ですが、具体的にどういった薬物が影響を受けるのでしょうか。

**中山** このタイプの薬物ですと、プロプラノロールがあります。

**池脇** そのほかの薬剤で考慮するようなものはあるのでしょうか。

**中山** 経口投与の場合、肝抽出率の大小にかかわらず、腸管からの吸収率によって規定されるわけですが、ワーファリンのような非結合形分率の低い薬剤では蛋白結合の変化の影響を

受けやすく、低アルブミン血症の肝硬変の状況下では全身クリアランスが増加し半減期が低下することもあります(表1)。ただ、一方で肝代謝が低下して意外と効き過ぎてしまうこともあるので、一概に半減期が短縮するから安心だともいえないところがあります。

**池脇** 肝硬変での低アルブミン血症は当然出てきますけれども、高齢者の場合にアルブミンは低下する傾向がありますから、ワーファリンはちょっと気をつけたほうがいいですね。

**中山** そういことになるかと思えます。

**池脇** あくまでも初期も含めた肝硬変のお話でしたけれども、具体的に減量するときに何を基準にしたらいいのでしょうか。

**中山** これも明確な基準がないのが現状ですが、肝予備能を評価する尺度としてChild-Pughスコアを目安にさせていただくのがよいかと思えます(表2)。Child-Pughスコアに応じて、実際にど

のくらいの減量が必要かという具体的なエビデンスは少ないので、あとは医師のさじ加減になってくるかと思えます。

**池脇** 質問にもあるのですけれども、降圧剤はどのように選択したらよいのでしょうか。

**中山** まずは腎排泄性の薬物、アテノロール、カプトリルは肝障害を全く考慮しなくていいものになりますので、そういう点では推奨されるかと思えます。一方、Caブロッカーは、先ほどのCYP3A4に依存しますので、肝硬変が進んだ状態では減量を検討すべきと思えます。

**池脇** 降圧剤ですと、日本ではARBがよく使われていますけれども、どうでしょうか。

**中山** こちらも胆汁排泄性の薬剤が多いことから、肝硬変が進んだ状態では減量を考慮していただくこととなりますけれども、質問にあるような患者さんの状況では、あまり減量は検討しなくてもいいかと思えます。

**池脇** ちょっと話は変わりますが、肝障害から肝硬変というと、一番多いのはB型、C型の行く末としての肝硬変が多いように思うのですけれども、原疾患によっても対処の仕方が変わっていくのでしょうか。

**中山** 肝硬変に至りますと、今まで述べてきたような減量になるかと思うのですが、今回質問にあるような患者

さんの状況、NAFLDあるいはNASHという病態ですと、むしろ薬の治療を手控えるよりは、積極的に治療することで、肝機能検査値とか肝組織層の改善が期待できることとなります。

**池脇** むしろ積極的に治療しなさいということですね。

**中山** はい。

**池脇** 肝障害の程度あるいは原因によって全くアプローチが異なるのですね。

**中山** そういうことになるかと思えます。

**池脇** 先ほど降圧剤に関してお聞きしましたけれども、高脂血症に対してのスタチンは何か使い方があるのでしょうか。

**中山** スタチンに関しては、NASHで、脂質のみならず、肝機能検査値、それから組織学的にも改善が認められることから、スタチンはいずれもエビデンスがあります。草分けのプラバスタチンでも、アトルバスタチン、ピタバスタチンでもエビデンスがありますので、どれでも選択可能で、どれが第一選択ということはありません。治療効果が不十分な場合には増量や他剤への変更などを検討いただければよいのではないかと思います。

**池脇** スタチンではないのですけれども、小腸のコレステロールトランスポーターを阻害するエゼチミブ、たしか肝生検で前後で比較して脂肪肝が改

善したという報告が幾つか出ているように思うのですが、どうでしょう。

**中山** ご指摘のとおり、エゼチミブもNAFLDにおける組織的改善効果が報告されていますので、これらの薬も推奨されます。

**池脇** 質問には入っていませんけれども、生活習慣病というと、糖尿病の薬もよく使われていると思うのですが、これもむしろ積極的に治療することによって肝障害改善を見込めると考えてよろしいですか。

**中山** おっしゃるとおりで、ピオグリタゾンはALT値と肝組織所見を改善させることがすでに報告されています。ただ問題としては、やめてしまうと元に戻ってしまうので、治療効果の維持のためには継続投与が必要ということです。

**池脇** 最後に、経過を見るにあたって、どのようにして見ていったらいい

かという質問についてはどうでしょう。

**中山** まずは肝臓専門医に一度コンサルテーションして、肝障害の原因が何かを明らかにしていただくのがよいかと思います。薬物療法を開始したあとは、治療効果判定とともに、薬物性肝障害が生じないかどうか。これは私の意見ですけれども、最初は1～2カ月で血液検査を実施していただき、その後は2～3カ月と、徐々に間隔を空けて経過観察していただくことが可能かと思います。

**池脇** ありがとうございます。

#### 参考文献

- 1) 中山伸朗：肝障害患者に対して注意すべき投薬。皮膚科の臨床 11月号臨時増刊号、55：1624-1649、2013
- 2) Verbeeck RK：Eur J Clin Pharmacol、64：1147-61、2008
- 3) 石井公道ほか：肝機能低下時の薬剤使用ガイドブック、じほう、矢後和夫ほか編、2004