

Q31

抗がん剤は 肝臓に悪い影響がありますか？

多くの抗がん剤は肝臓で代謝されます。そのため、患者さん個々の肝臓の代謝を超える薬剤が投与された場合や以前より肝機能障害が認められていた患者さんは、肝機能障害発症の原因となる可能性があります。また、肝臓で代謝を受けない抗がん剤でも肝機能障害を発症する可能性があり、基本的には全ての抗がん剤で起こりえます。

現在のところ、肝機能障害の発症を確実に予防できる方法は存在しません。治療前の予測は容易ではなく、抗がん剤の併用による相互作用や、抗がん剤と他の一般薬剤との相互作用で発症することもあり、大変複雑です。

まず、抗がん剤投与前から肝機能障害が認められる場合は、他の薬剤、腫瘍の肝転移・浸潤、基礎疾患（B・C型肝炎、肝硬変）などの有無を調べます。これらが認められた場合は、抗がん剤治療により肝機能障害を増悪させる可能性があり、肝機能障害の程度によっては抗がん剤の減量が必要な場合があります。

1) 抗がん剤による肝障害の種類

抗がん剤による肝障害は、投与量に依存する（患者さん個々の肝臓の代謝を超える薬剤が投与される）中毒性と、過敏性（アレルギー）によるものがあります。中毒性であることが多く、抗がん剤投与後数日～数週間して発現することが多いです。そのため、肝障害が出現した時点で他の薬剤を併用していた場合は、鑑別が困難な場合もあるので、抗がん剤の肝障害についてよく理解しておく必要があります。一方、過敏性は、投与直後より発現するため、予測が困難です。

また、抗がん剤による肝障害の原因を肝臓の細胞・組織レベルでみると、肝細胞障害・壊死、VOD (veno-occlusive disease: 肝静脈閉塞症)、慢性線維化、胆汁うっ滞、脂肪変性に大別されます。

(1) 肝細胞障害・壊死

抗がん剤の直接作用によって引き起こされます。発症時は血液検査異常（ビリルビン、AST、ALTの上昇）のみで自覚症状がないことが多いです。

代表的薬剤：エトポシド（商品名ペプシド、ラステット）、メトトレキサート（商品名メソトレキセート）、ビンクリスチン（商品名オンコビン）、メルカプトプリン（商品名ロイケリン）など

(2) VOD (veno-occlusive disease)

抗がん剤によって血管内皮細胞が障害され、肝臓内小静脈の閉塞による静脈の流出障害によって生じる肝障害です。抗がん剤投与後、突然発症し、急激に増悪します。肝酵素の著明な上昇、腹痛、肝腫大、黄疸、腹水貯留、肝性脳症など臨床症状を伴い、急激な経過で死

に至る可能性もあります。特に骨髄移植時の大量化学療法において頻度が高いとされています。

代表的薬剤：カルボプラチニン（商品名カルボメルク、パラプラチニン）、シクロフォスファミド（商品名エンドキサン）、エトポシド（商品名ベプシド、ラステット）、ブスルファン（商品名マブリン）、メルカプトプリン（商品名ロイケリン）など

（3）慢性線維化

抗がん剤の長期投与によって生じ、不可逆性の障害です。

代表的薬剤：メトトレキサート（商品名メソトレキセート）など

（4）胆汁うつ滞

胆汁の流れが停滞して、発症時は血液検査異常（ビリルビン、ALP、γ GTPの上昇）を認めます。

代表的薬剤：シタラビン（商品名キロサイド）、メルカプトプリン（商品名ロイケリン）など

（5）脂肪変性

肝臓内の脂肪の量が多くなり、発症時は血液検査異常（ビリルビン、ALT、ASTの上昇）を認めます。腹部エコーヤやCTで脂肪肝の所見が認められます。

代表的薬剤：タモキシフェン（商品名ノルバデックス）など

2) 肝機能の評価

一般血液検査（AST、ALT、ALP、ビリルビン、凝固能など）と画像診断（腹部超音波検査、CTなど）で評価します。肝障害が抗がん剤によるものか、原疾患の増悪によるものかなどの鑑別を行います。

3) 肝障害の予防

- (1) 定期的な肝機能検査を行います。
- (2) 抗がん剤投与前に肝障害の有無を確認しておきます。閉塞性黄疸の場合は、まず内視鏡的または経皮的に胆汁を体外に導き、黄疸を改善させる必要があります。
- (3) 自覚症状（体がだるい、目や皮膚が黄色い、尿の色が濃いなど）が出現した場合は、すぐに主治医の先生に連絡してください。

4) 肝機能障害への対応

抗がん剤による肝障害が疑われた場合は、基本的には、抗がん剤の減量、中止、変更を考慮します。抗がん剤投与前に肝障害が認められている場合は、肝障害の程度に応じて投与量を修正して行います。抗がん剤投与中に発症した場合は、次コースでの投与量の修正を行ったり、次コースの投与基準に従い、肝機能が基準値以下に回復してから行います。これらの投与量の修正や次コース開始基準を設定することは、重篤な副作用を未然に防ぐために必要不可欠といえます。

5) B型肝炎ウイルスの再活性化

抗がん剤の治療によりB型肝炎ウイルスが再増殖することをいいます。B型肝炎ウイルスキャリアの患者さんだけでなく、以前に感染したことがある患者さん（既往感染）でも認められることがあります。これにより肝炎を発症する可能性があります。ウイルスの定期的な測定が必要であり、場合によっては抗ウイルス薬の服用が必要なことがあります。

（立山雅邦）