

薬物性肝障害に対する治療法の検討

○千葉 厚¹, 本間 雅¹, 山本 武人¹, 鈴木 洋史¹ (¹東大病院薬)

【目的】薬物性肝障害は多くの薬物で発現する可能性のある副作用である。临床上、薬物性肝障害が疑われた際は、起因と考えられる薬物の投与を中止し、経過観察をするのが一般的であり、治療上重要性の高い薬物であったとしても投薬を中止せざるを得ない例が多く見られる。本研究室では薬物性肝障害に対する新規治療法の開発を目標とし、核酸関連物質による肝障害発症抑制の可能性を検討した。

【方法】Wistar ラットに対し α -naphthyl isothiocyanate (ANIT) の腹腔内投与を行うことで、胆汁うっ滞型肝障害モデルラットを作成した。肝障害の進展は血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値・アルカリフォスファターゼ (ALP) 値・ビリルビン値を測定し判断した。次に、ANIT 投与と同時にプリン誘導体であるアデニン・アデノシン・グアニン・グアノシン・イノシン・ヒポキサンチンの皮下投与を行い、肝障害の改善傾向が見られるか否かを検討した。

【結果・考察】ANIT 誘導肝障害モデルでは ALT の軽度上昇とともに ALP と直接・間接ビリルビンの大きな上昇も観察され胆汁うっ滞型であることが確認された。ANIT に対し上記プリン誘導体を投与したところ、イノシン・ヒポキサンチン投与群では有意に ALT・ビリルビン値の低下が認められ、肝障害の発生が強く抑制されることが明らかになった。他のプリン誘導体ではこのような肝障害発症抑制効果は認められなかった。これらの結果よりイノシンおよびヒポキサンチンが肝障害に対する新規治療薬となりうる可能性が示唆された。