

2 型糖尿病に C 型慢性肝炎を合併しエストロゲン類似物質含有健康補助食品(ガウクルア)の摂取後に急速に肝硬変へ進行した 1 例

植木浩二郎¹、笹子敬洋^{1,2}、中村正裕¹、原真純¹、大杉満¹、金森博³、塚本和久¹、門脇孝¹
東京大学大学院医学系研究科 1 糖尿病・代謝内科, 3 消化器内科

2 東京大学保健・健康推進本部

Kohjiro Ueki¹, Takayoshi Sasako^{1, 2}, Masahiro Nakamura¹, Masumi Hara¹, Mitsuru Ohsugi¹, Hiroshi Kanamori³, Kazuhisa Tsukamoto¹, Takashi Kadowaki¹

1 Department of Diabetes and Metabolic Diseases, 3 Department of Gastroenterology, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

2 Division for Health Service Promotion, the University of Tokyo

はじめに

糖尿病の診療においては、肝障害はしばしば遭遇する併発症である。その原因として、非アルコール性脂肪肝・脂肪肝炎、アルコール性肝障害、ウイルス性肝炎などが挙げられる。一方で、糖尿病患者や肝障害患者では、健康補助食品の摂取が多くみられ、それがしばしば病態に影響を及ぼしていることが報告されており、このような患者に対する健康補助食品への注意喚起や、使用する場合の適切な選択が非常に重要と考えられる。今回われわれは、2 型糖尿病に C 型慢性肝炎を合併し、ガウクルアと呼ばれるエストロゲン類似物質含有健康補助食品の摂取開始後に、急速に肝硬変へと進行した 1 例を経験したので報告する。

症例

患者：56 歳、男性。

主訴：腹水。

既往歴：十二指腸潰瘍(十二指腸全摘・胃半摘術後、輸血歴あり)、ダンピング症候群、高血圧症、高脂血症、高尿酸血症、冠動脈性心疾患(冠動脈バイパスグラフト術後)。

家族歴：肝硬変(父)、糖尿病(母)。

生活歴：喫煙 60 本×35 年、機会飲酒、不動産業、鍼灸治療歴・薬物使用歴なし。

現病歴：1973 年(21 歳時)、十二指腸全摘・胃半摘術時に輸血歴あり。1997 年(45 歳時)、糖尿病と診断され、以降近医にてフォローされた。2006 年 2 月(54 歳時)、急性心筋梗塞にて当院心臓外科入院、冠動脈バイパスグラフト術施行時に C 型慢性肝炎を指摘された。以降、糖尿病・代謝内科にて外来フォローされていたが、明らかな肝機能障害・肝機能低下を認めていなかった。

糖尿病に関しては、生活習慣の変化が大きく、血糖コントロールは当科フォロー開始後も増悪と改善を反復していた(HbA1c 5.3-11.7%)。インスリン抵抗性が主体と考えられ(2006 年 4 月 HOMA-IR 8.53)、インスリン抵抗性改善薬の内服に加えて適宜インスリン治療を行ったが、超速効型インスリン製剤ではダンピング症候群に伴うと思われる食後低血糖が頻発したことから、速効型、

ないし混合製剤を主に使用していた。

2007年1月(55歳時)、GPT 200 IU/Lと急速な肝機能障害が出現(2006年12月 GPT 52 IU/L)、消化器内科受診し、C型慢性肝炎の増悪と診断された。C型肝炎ウイルスの群別はグループ2であり、インターフェロン治療も考慮されたが、本人が多忙のため経過観察となっていた。肝障害はその後も持続したが、肝機能は保たれていた。

2008年6月(56歳時)、エストロゲン類似物質含有健康補助食品(ガウクア)を、肝機能改善目的で自己判断にて1週間摂取したところ、全身倦怠感が出現。7月、外来受診時に腹部に波動が見られ、腹部超音波とCTにて、中等量腹水、肝腫大、脾腫を認めたと、門脈側副路は明らかでなかった。血液検査上も、Alb 2.8 g/dL(4月時点で4.0 g/dL)、Plt $5.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ (同 $21.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$)、GPT 111 IU/L(同 243 IU/L)、ALP 675 IU/L(同 253 IU/L)であり、アルブミン合成能低下と血小板数減少は肝硬変への進行に矛盾しないと考えられた。また、この時点ではガウクアの摂取中止後数週間が経過していたが、発疹や発熱などのアレルギー症状はなく、WBC 11800 / μL と白血球増加を認めたものの、Neu 72.5%、Eos 0.5%と好酸球増加は認めず好中球優位であった。過去1年以上に渡り投薬変更はないことから、薬剤性肝障害は否定的であり、対症的に利尿剤と必須アミノ酸製剤の投与を開始した。糖尿病に対しては、速効型インスリン製剤(ノボリン R)と持効型インスリン製剤(レベミル)の4回打ちに切り換えた。

以降も肝機能に改善を認めず、腹水コントロールが悪化したため、10月26日、精査加療目的で当院消化器内科入院となった。

入院時処方:ノボリンR、レベミル、プロプレス、ヘルベッサR、リパロ、ザイロリック、バイアスピリン、プラビックス、シグマート、ニトロダーム TTS、パリエット、ラシックス、アルダクトン A、リーバクト。

入院時現症:独歩入院。意識清明、身長 174 cm、体重 72.0 kg (BMI 24.0)、体温 36.0 °C、血圧 112/68 mmHg、脈拍 98/分・整、酸素飽和度 96 % (室内気)。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし。胸部正中に手術痕(冠動脈バイパスグラフト術)あり、ラ音なし。腹部は平坦かつ軟、上部に手術痕(十二指腸全摘・胃半摘術後)あり、波動あり、肝脾を触知せず。下肢に軽度浮腫あり、手掌紅斑なし、蜘蛛状血管腫なし、ばち指なし。表在リンパ節を触知せず。羽ばたき振戦なし。

入院時検査所見(表 1):肝逸脱酵素は正常範囲であったが、アルブミン合成能低下と血小板低下と共に胆道系酵素の上昇を引き続き認めた。また腎機能の低下が見られたが、尿定性では異常を認めなかった。白血球増加はあるものの好中球主体で、炎症反応高値も併せて認められた。

画像所見:胸部 X 線にて、心胸郭比 48 %、肺血管影軽度増強。心電図にて I, aVL, V4-6 で軽度 ST 低下を認めるも、以前と比べ著変なし。胸部 CT にて、両側少量胸水、気管支壁肥厚、左右対称で上葉優位の肺野濃度上昇。腹部 CT にて、肝萎縮が進行、腹水が増加、腸管壁浮腫、腎に異常なし。

入院後検査所見(表 2):肝障害の原因として、C型慢性肝炎以外の感染症、自己免疫疾患、鉄・銅の代謝疾患の関与は、いずれも否定的であった。腹水は漏出性として矛盾せず、その他感染巣を示唆する所見は得られなかった。

臨床経過(図 1,2):肝障害の原因として、ガウクルアの摂取との関連が疑われた。肝機能・腎機能が低下しており、対症療法と全身管理を継続した。10月28日、肝不全に伴う腎前性腎不全との診断にて血液透析を導入、以降週3日の割合で施行した。安静、利尿剤投与を続け、アルブミン製剤投与、腹腔穿刺を反復するも、肝不全が徐々に進行した。肝移植が必要と考えられたが、腎機能が著明に低下した状態のままでは困難と判断された。なお糖尿病に関しては腎不全の進行に伴い、経口血糖降下薬・インスリン治療を離脱した。

12月5日、腹部MRIにて肝萎縮の更なる進行を認め、またこの頃より黄疸が出現。12月中旬、循環血漿量低下に伴うと思われる血圧低下のため血液透析施行困難となり、呼吸状態が悪化し、意識も徐々に低下した。12月24日、肝不全・腎不全にて死亡。

考察

肝臓は全身の糖脂質代謝において重要な役割を果たす臓器であり、糖尿病と肝疾患の関連は深い。非アルコール性脂肪肝・脂肪肝炎、アルコール性肝障害、ウイルス性肝炎などの肝疾患がしばしば糖尿病と合併するのに加え、糖尿病治療薬の一部が薬剤性肝障害を引き起こすことも知られている。

このような薬剤性肝障害は、医薬品だけでなく健康補助食品でも引き起こされることが明らかとなってきた。2002年以降、減量効果を謳った健康補助食品などに伴う重症肝障害31例(うち生体肝移植3例、死亡1例)が本邦で報告された¹。その他の健康補助食品に伴う肝障害も、我が国で2003年までの10年間で89例(うち生体肝移植1例、死亡3例)が報告されている。その64%は女性で、僅か1週間の摂取期間で劇症肝炎を来した例も含まれる。これらの肝障害の基礎疾患としては、肝疾患が38%と最も多く、次いで糖尿病を含む内分泌・代謝疾患が15%を占めた²。

健康補助食品の摂取は、糖尿病の診療を考える上でも重要である。実際、糖尿病患者の38%が健康補助食品の摂取経験がある一方、そのうちの85%は摂取の事実を主治医に知らせていない、との報告もあり³、その実態は十分には明らかとなっていない。

ひるがえって本症例は、C型慢性肝炎と糖尿病を背景に、短期間のうちに肝硬変・肝不全まで進行し、自己判断にて摂取したエストロゲン類似物質含有健康補助食品(ガウクルア)の関与が疑われた症例である。

薬剤性肝障害は、GPT優位の肝細胞障害型と、ALP優位の胆汁うっ滞型に分類され、本邦独自の診断基準が用いられている⁴⁻⁵。本症例ではガウクルア摂取の約2ヶ月後をピークとするALP上昇を認めた一方、C型慢性肝炎のために上昇していたと考えられるGPTは、ガウクルア摂取1ヶ月後の時点では逆に低下を示しており、血液検査所見上は胆汁うっ滞型肝障害に当てはまるように見えた。胆汁うっ滞型の薬物性肝障害としてスコアリングを行なうと、+6点(初回投与開始から5-90日で出現:+2、投与中止後180日以内にALPがピーク値から50%以上減少:+2、危険因子(飲酒)あり:+1、HCV既感染、その他のウイルス性肝疾患を否定:0、同薬剤による肝障害の報告あり:+1、好酸球増多なし:0、DLST未施行・同薬剤の再投与なし:0)と「可能性が高い」に該当する。

しかし、肝障害が出現した時点では黄疸を伴っていない上、急速な肝萎縮の進行は肝細胞自体の障害であると考えられる。障害を受ける肝細胞自体が減少すると肝逸脱酵素は低下することから、ガウクルア摂取直後に短期間で急激な肝細胞障害が生じて肝細胞が破壊された可能性が想定される。この仮定の下で肝細胞障害型の薬物性肝障害としてスコアリングを行なうと、やはり+6点(初回投与開始から5-90日で出現:+2、投与中止後30日以内にGPTがピーク値から50%以上減少:+2、以下同様)と「可能性が高い」に該当する上に、1ヶ月後の外来受診時のGPT低値やアルブミン合成能低下、及び血小板減少とも矛盾しないとも考えられる。しかしながら、一般に慢性肝炎が半年間で肝硬変・肝不全へ至ることは稀であり、このような急速な経過を、ガウクルアの摂取のみで説明できるか否かについては断定できない。

ガウクルア(Guao Krua または Kwao Keur)はプエラリア(Pueraria)とも呼ばれ、タイ産のマメ科植物である *Pueraria mirifica* の根から得られる健康補助食品で、丰胸作用や更年期症状の緩和作用があるとされ、肝臓保護効果を謳って販売される場合もある。その主成分は miroestrol であり、植物由来のエストロゲン作用を有する物質として、初めて構造決定されたことでも知られている(図3)⁶。そのエストロゲン活性は強力で、卵胞ホルモンである estradiol に匹敵するとも言われ、かつ持続性を特徴とする⁷。更年期症状に対する薬剤として、ヒトでの治験も行なわれているが、軽度の肝逸脱酵素の上昇を少数認めたものの、重篤な肝障害は報告されていない⁸⁻⁹。

生理学的には、estradiol は肝硬変の進行に対して抑制的に作用すると考えられている¹⁰。一般に、慢性肝疾患が肝硬変へ至る過程では、酸化ストレスが重要な役割を果たすが、estradiol は強力な抗酸化物質であり¹¹⁻¹²、肝臓の線維化に対して保護的に作用する可能性が示唆されている。その一方で肝細胞の毛細胆管側膜上の MRP2 や BSEP といった胆汁などの輸送体の発現調節を介し、estradiol が胆汁うっ滞を引き起こすことも知られている¹³⁻¹⁴。

近年、エストロゲンやその類似物質を含む健康補助食品、及びエストロゲン製剤の関連が疑われる肝障害・肝硬変が多く報告されている。ブラックコホシは、その作用機序の詳細は明らかではないが、エストロゲン類似作用を有するハーブ由来の健康補助食品である。ガウクルアと同様に広く用いられ、また更年期症状の改善を目的とした治験も進められている¹⁵⁻¹⁶。しかしながら2002年以降、ブラックコホシとの関連が疑われる肝障害の報告が相次いだ。最も多い症例数をまとめた豪州の報告によれば、同国内外を含め、ブラックコホシ摂取の関連が疑われる肝障害が49例(うち3例は生体肝移植にて生存、1例は同術中に死亡)確認されたという¹⁷。移植を受けた4例はいずれも女性であったが、うち1例ではブラックコホシの摂取期間は僅か1週間であった¹⁸⁻¹⁹。ブラックコホシが肝障害を惹起する機序としては、一部は自己免疫性肝炎であることが報告され、その他にもエストロゲン作用に伴う胆汁うっ滞の関与が想定される一方、肝細胞障害型と思われる症例も少なくなく、詳細な機序は不明である。ウイルス性肝炎や糖尿病を含めた基礎疾患との関連も明らかでない。

これらの報告を受け、英国、フランス、フィンランド、米国、カナダでも注意喚起が行なわれ、本邦でも2006年に、厚生労働省がブラックコホシ利用に関する注意喚起を行なった²⁰⁻²¹。この他我が国でも不正出血に対して処方されたエストロゲン製剤内服の関連が否定できない自己免疫性肝炎・肝硬変の症例が報告されている²²。しかしながら検索しえた範囲では、我が国でのブラックコホシに

伴う肝障害は、これまで報告されていない。国内海外を問わず、ガウクルアに伴うと思われる肝硬変の報告は認められず、また男性において同様の健康補助食品の摂取により死亡した症例も見出せなかった。

現在多くの健康補助食品が流通しており、特に生活習慣病罹患患者あるいは肝機能障害のある患者では、主治医が把握しないままにこれらの健康補助食品が摂取され病態に影響を与えている場合も少なからず存在すると考えられる。慢性疾患の管理は長期に渡ることが多いが、健康補助食品の摂取状況についても十分注意して把握に努めることが重要である。

まとめ

基礎疾患として糖尿病と C 型慢性肝炎があり、エストロゲン類似物質含有健康補助食品(ガウクルア)摂取後に急速に肝硬変へ進行し、その関連が疑われた 1 例を経験した。肝障害・肝硬変の原因として、エストロゲンやその類似物質も鑑別に挙がる可能性がある。また糖尿病を含めた慢性疾患の診療では、健康補助食品の摂取状況にも留意することが重要である。

文献

1. 佐田通夫, 久持顕子, 中沼安二, 鹿毛政義, 各務伸一, 沖田極. 痩せ薬・健康食品による薬物性肝障害 2 次全国調査集計結果 (日本肝臓学会主催). *肝臓*. 2004;45:96-108.
2. 恩地森一, 滝川一, 村田洋介, et al. 民間薬および健康食品による薬物性肝障害の調査. *肝臓*. 2005;46(3):142-148.
3. 小堀友恵, 古川慎哉, 三宅映己, et al. 愛媛県下の糖尿病患者における健康食品摂取に関する実態調査—使用状況の推移— *糖尿病*. 2009;52(12):999.
4. 滝川一, 恩地森一, 高森頼雪, et al. DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. *肝臓*. 2005;46(2):85-90.
5. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害. 2008.
6. Cain JC. Miroestrol: an oestrogen from the plant *Pueraria mirifica*. *Nature*. Dec 3 1960;188:774-777.
7. Terenius L. Structural characteristics of oestrogen binding in the mouse uterus: inhibition of 17beta-oestradiol binding in vitro by a plant oestrogen, miroestrol. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1968;26(1):15-21.
8. Chandeying V, Lamlertkittikul S. Challenges in the conduct of Thai herbal scientific study: efficacy and safety of phytoestrogen, pueraria mirifica (Kwao Keur Kao), phase I, in the alleviation of climacteric symptoms in perimenopausal women. *J Med Assoc Thai*. Jul 2007;90(7):1274-1280.
9. Okamura S, Sawada Y, Satoh T, et al. *Pueraria mirifica* phytoestrogens improve dyslipidemia in postmenopausal women probably by activating estrogen receptor subtypes. *Tohoku J Exp Med*. Dec 2008;216(4):341-351.

10. Shimizu I. Impact of oestrogens on the progression of liver disease. *Liver Int.* Feb 2003;23(1):63–69.
11. Yoshino K, Komura S, Watanabe I, Nakagawa Y, Yagi K. Effect of Estrogens on Serum and Liver Lipid Peroxide Levels in Mice. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition.* 1987;3(3):233–240.
12. Lacort M, Leal AM, Liza M, Martin C, Martinez R, Ruiz–Larrea MB. Protective effect of estrogens and catecholestrogens against peroxidative membrane damage in vitro. *Lipids.* Feb 1995;30(2):141–146.
13. Huang L, Smit JW, Meijer DK, Vore M. Mrp2 is essential for estradiol–17beta(beta–D–glucuronide)–induced cholestasis in rats. *Hepatology.* Jul 2000;32(1):66–72.
14. Yamamoto Y, Moore R, Hess HA, et al. Estrogen receptor alpha mediates 17alpha–ethynylestradiol causing hepatotoxicity. *J Biol Chem.* Jun 16 2006;281(24):16625–16631.
15. Lupu R, Mehmi I, Atlas E, et al. Black cohosh, a menopausal remedy, does not have estrogenic activity and does not promote breast cancer cell growth. *Int J Oncol.* Nov 2003;23(5):1407–1412.
16. Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke–von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol.* May 2005;105(5 Pt 1):1074–1083.
17. Hepatotoxicity with black cohosh. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin.* 2006;25:6.
18. Lynch CR, Folkers ME, Hutson WR. Fulminant hepatic failure associated with the use of black cohosh: a case report. *Liver Transpl.* Jun 2006;12(6):989–992.
19. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Med J Aust.* Oct 21 2002;177(8):440–443.
20. 厚生労働省. 海外におけるブラックコホシユの利用に関する注意喚起について. 2006.
21. 国立健康・栄養研究所. 「健康食品」の安全性・有効性情報 (<http://hfnet.nih.go.jp/contents/indiv.html>).
22. 銭谷平, 高木優, 荒木崇, et al. ウコンの内服を契機に発見された若年女性肝硬変の 1 症例. *肝臓.* 2006;47(6):310–315.

表 1 入院時検査所見（括弧内：施設内基準値）

<血算>			<凝固>		
WBC	16900 / μ L	(3500-9200 / μ L)	PT	73.0 %	(82 % 以上)
Neu	78.0 %		APTT	46.9 秒	(25.2-35.9 秒)
Eos	0.0 %		Fbg	202 mg/dL	(186-355 mg/dL)
Baso	0.0 %				
Mono	11.0 %		<血糖>		
Lym	11.0 %		BS(随時)	134 mg/dL	
RBC	416 x10 ⁴ / μ L	(420-488 x10 ⁴ / μ L)	HbA1c	4.3 %	(4.3-5.8 %)
Hb	13.2 g/dL	(13.8-16.6 g/dL)			
Hct	38.0 %	(40.2-49.4 %)	<その他>		
Plt	8.2 x10 ⁴ / μ L	(15.5-36.5 x10 ⁴ / μ L)	NH3	44 μ g/dL	(12-66 μ g/dL)
<生化学>			<尿定性>		
Alb	2.1 g/dL	(3.9-4.9 g/dL)	Pro	(-)	
GOT	39 IU/L	(9-38 IU/L)	Glu	(-)	
GPT	14 IU/L	(4-36 IU/L)	Ket	(-)	
LDH	390 IU/L	(125-237 IU/L)	OB	(-)	
TBil	0.7 mg/dL	(0.3-1.3 mg/dL)	Bil	(+-)	
DBil	0.4 mg/dL	(0.0-0.2 mg/dL)	Nit	(-)	
ALP	568 IU/L	(115-359 IU/L)	WBC	(-)	
BUN	81.9 mg/dL	(9-21 mg/dL)			
Cre	2.84 mg/dL	(0.60-1.20 mg/dL)			
Na	123 mEq/L	(132-148 mEq/L)			
K	5.7 mEq/L	(3.5-4.9 mEq/L)			
Cl	108 mEq/L	(96-108 mEq/L)			
CRP	2.74 mg/dL	(0.30 mg/dL 以下)			

表 2 入院後検査所見（括弧内：施設内基準値）

<感染症>			<鉄・銅動態>		
HA-Ab	(-)		血清鉄	55 µg/dL	(64-187 µg/dL)
HA-IgM	(-)		フェリチン	322 ng/mL	(65-215 ng/mL)
HBs-Ab	(-)		血清銅	73 µg/dL	(70-132 µg/dL)
HCV-Ab	(+)		トランスフェリン	82 mg/dL	(190-300 mg/dL)
VCA-IgG	80 倍	(10 倍 未満)	<その他>		
VCA-IgM	10 倍	(10 倍 未満)	ACE	12.8 U/L	(8.3-21.4 U/L)
EBNA	40 倍	(10 倍 未満)	プレアルブミン	3.2 mg/dL	(22.0-40.0 mg/dL)
CMV アンチゲネミア	(-)		<腹水・血算>		
STS	(-)		WBC	100 /µL	
TPHA	(-)		RBC	検出せず	
HIV1/2	(-)		<腹水・生化学>		
VZV-IgG	59.9	(2.0 未満)	TP	1.9 g/dL	
VZV-IgM	0.24	(0.8 未満)	Alb	1.0 g/dL	
HSV-IgG	398	(2.0 未満)	LDH	90 IU/L	
HSV-IgM	0.59	(0.8 未満)	ADA	12.0 IU/L	
β-D-グルカン	6.0 pg/mL 未満	(11.0 pg/mL 未満)	<腹水・細菌>		
クオンティフェロン	(-)		一般細菌培養	陰性	
ツベルクリン反応	陰性		抗酸菌培養	陰性	
<免疫>			結核菌 DNA	検出せず	
血沈	9 mm	(7 mm 未満)	MAC DNA	検出せず	
IgA	211 mg/dL	(110-410 mg/dL)	<腹水・細菌>		
IgG	2380 mg/dL	(870-1700 mg/dL)	一般細菌培養	陰性	
IgM	45 mg/dL	(35-220 mg/dL)	抗酸菌培養	陰性	
免疫複合体	1.5 µg/mL 未満	(3.0 µg/mL 未満)	結核菌 DNA	検出せず	
抗核抗体	40 倍 (斑紋型)	(40 倍 未満)	MAC DNA	検出せず	
抗ミトコンドリア	5 Index 未満	(6 Index 未満)	<腹水・細菌>		
M2 抗体	5 Index 未満	(6 Index 未満)	一般細菌培養	陰性	
C-ANCA	10 EU 未満	(10 EU 未満)	抗酸菌培養	陰性	
P-ANCA	10 EU 未満	(20 EU 未満)	結核菌 DNA	検出せず	
			MAC DNA	検出せず	

図 1 経過のまとめ(血液検査所見、グラフ中の数値は経過中の最高または最低値)

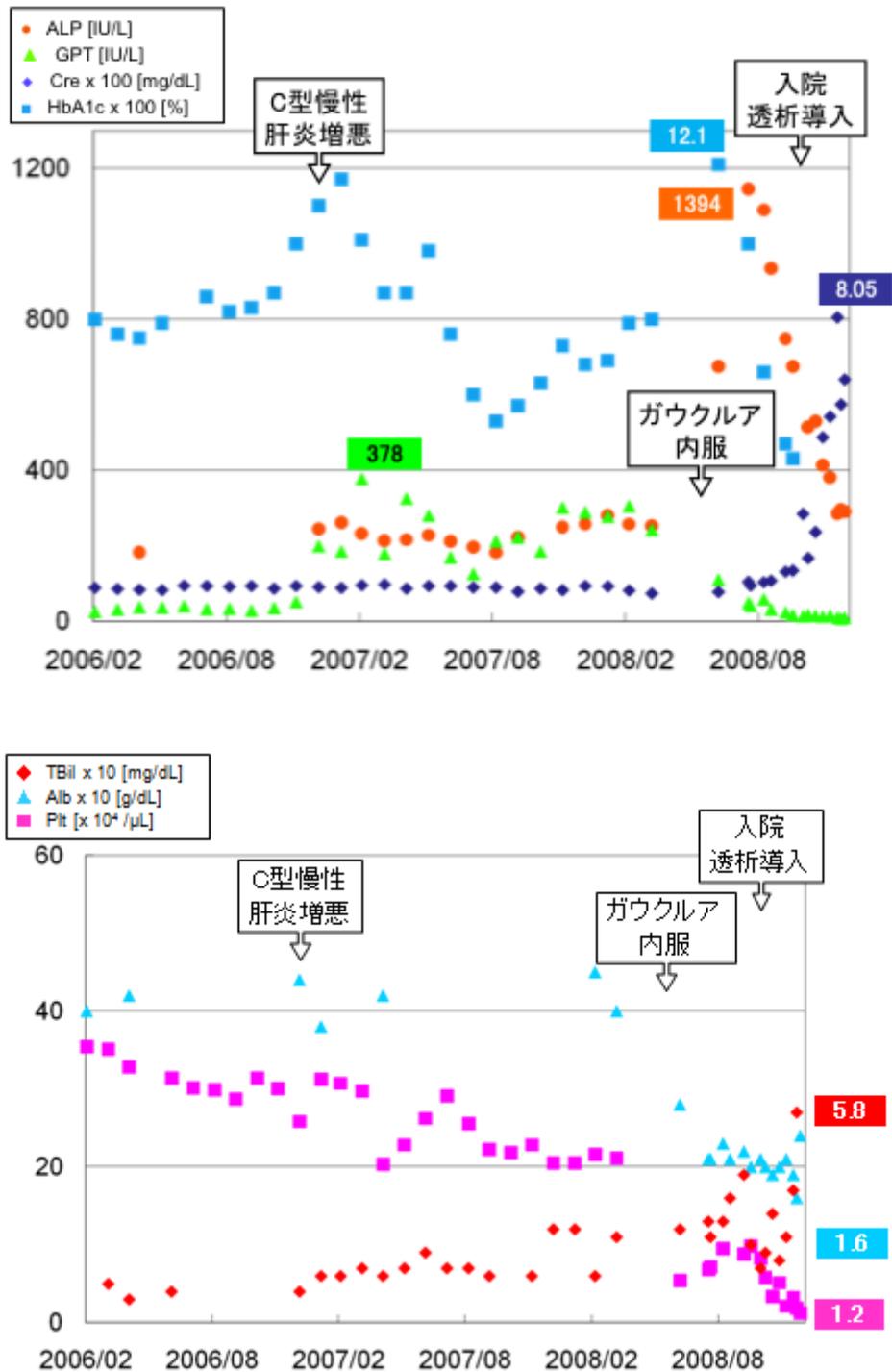


図 2 経過のまとめ(画像所見)

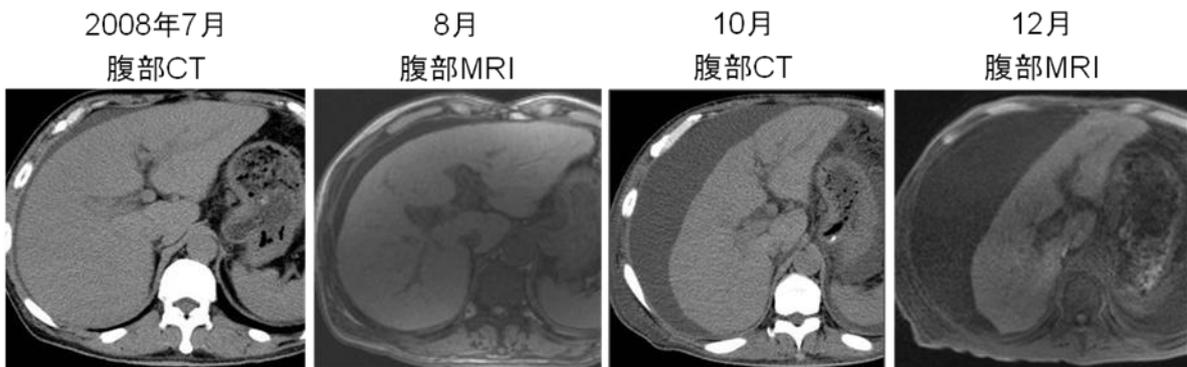


図 3 miroesterol と estradiol の構造式

