

症例報告

オランザピン（抗精神病薬）による薬剤性脂肪肝における ATI（Attenuation Imaging）の評価

矢島義昭 1)、藤田智之 1)、木村亮太 2)

- 1) 黒沢病院附属ヘルスパーククリニック 内科
- 2) 同 臨床検査部

住所：群馬県高崎市矢中町 188

電話：027-352-1111

e-mail address:y_yajima@bishinkai.or.jp

Case report

Evaluation of ATI (attenuation imaging) in a drug induced fatty liver caused by Olanzapine (antipsychotic agent)

Yoshiaki YAJIM, SJSUM¹⁾, Tomoyuki Hujita¹⁾, Ryota KIMURA²⁾

- 1) Health Park Clinic Kurosawa, Department of Internal Medicine
- 2) Health Park Clinic Kurosawa, Clinical Laboratory

Address:188 Yanakamachi, Takasaki, Gunma 370-1203, Japan

[Tel:027-352-1111](tel:027-352-1111)

e-mail address:y_yajima@bishinkai.or.jp

抄録

18歳の女性が5日前より嘔気、嘔吐が続き摂食が困難であるとして救急搬送されてきた。外来での採血で肝障害と高度の脂肪肝(CTN -52HU)が認められ入院となった。患者は双極性障害で精神科に通院中であり、オランザピンが処方されていた。身長166cm、体重61kg、BMI22であった。肝障害はAST 228 U/L、ALT 198 U/Lであり、PT活性は90%と保たれていた。肥満がないにもかかわらず高度の脂肪肝であり、薬剤性脂肪肝を疑いオランザピンを中止して経過をみたところ徐々に肝障害の改善がみられ、経口摂取も可能になった。Canon Medical Systems社製のAplio- α -Verifiaに実装されている減衰法を用いたATIにより、脂肪の定量をおこなったが高度の脂肪肝にもかかわらずATI値は0.68と低値であった(周波数はATI-Pen: 4MHz)。当施設でのATI値と肝と脾のCTNの比であるL/S比の相関は、L/S比 >0.6 での両者の相関は $r=0.797, p<0.001$ と良好であったが、L/S比 <0.6 の領域ではプラトーを形成した。本症例の4座標を含めると3次関数曲線によく近似された。オランザピン中止後、L/S比は確実に改善傾向にあるにもかかわらずATI値はむしろ漸増の傾向があり、このような高度の脂肪肝の定量はATIでは困難であった。

Abstract

An 18-year-old woman was referred to the emergency room of our hospital because she was unable to eat for 5 days due to nausea and vomiting. Laboratory data showed liver function disorders, and a computed tomography (CT) scan revealed severe fatty changes in the liver (CT number [CTN]: -52 Hounsfield units). She had been receiving medication for bipolar disorder from a psychiatrist and was taking olanzapine. She was 166-cm tall and weighed 61 kg (body mass index: 22). Liver function tests revealed aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase values of 228 and 198 U/L, respectively. Prothrombin activity was 90%, indicating normal protein synthesis. The attenuation imaging (ATI) mode implemented in Aplio- α -Verifia (Canon Medical Systems) showed an unexpectedly low ATI coefficient of 0.68 (ATI-Pen: 4 MHz). Considering severe fatty liver without obesity, drug-induced fatty liver was suspected, and olanzapine was discontinued. Subsequently, the patient's liver function indicators gradually improved, and she regained the ability to eat. In our clinic, the correlation between the ATI coefficient and liver CTN/spleen CTN ratio (L/S ratio) was good ($r = 0.797, p < 0.001$) above an L/S ratio of 0.6 but showed a plateau below an L/S ratio of 0.6. The regression curve approximated to a cubic function curve when containing four points of this patient's data. After discontinuing olanzapine, the ATI coefficient rather increased despite the steady

improvement in the L/S ratio. Therefore, ATI is inadequate for quantifying severe fatty changes, as observed in this case.

Keywords

Olanzapine

Drug induced fatty liver

Attenuation imaging

【はじめに】

統合失調症や双極性障害の治療薬として使われるオランザピンは、マウスの実験でアポプロテイン A5 の分泌を障害することにより VLDL の肝細胞外への放出を阻害して脂肪肝を発症する、と報告されている¹⁾。今回、オランザピンが原因と考えられる薬剤性脂肪肝症例を経験したが、本例では CTN は -52HU と超高度の脂肪肝であったが、超音波検査での脂肪肝定量法として注目されている減衰法の一つである ATI (attenuation imaging)法^{2) 3) 4)}では定量が困難であった。文献検索した限りではオランザピンによる薬剤性脂肪肝の臨床例の報告はなく、また減衰法の問題点について指摘する。

【症例報告】

患者は18才の女性で嘔気、嘔吐がひどく経口摂取困難な状態が続いているとして救急搬送されてきた。患者はかねてより精神科に双極性障害で通院しており、オランザピンとベルソムラ（睡眠剤）が投薬されていた。患者の身長は166 cm、体重は61 kgでBMI 22であった。救急外来での採血では中等度の肝障害(TB 1.8mg/dL、AST 228 U/L、ALT 198 U/L、LDH 310 U/L、ALP 98 IU/L、 γ GTP 83 U/L)と高尿酸血症13.2mg/dLを示した。腎機能はBUN 12 mg/dL、Cre 0.72 mg/dLと正常であった。脂質では総コレステロール 215 mg/dL、HDL 56 mg/dL、LDL 155mg/dL、中性脂肪 152mg/dLであった。随時血糖値は89 mg/dLと正常であった。末梢血では白血球 10440/ μL 、Hb 14.4 g/dL、血小板 31.7万/ μL 、であった。CRPは0.41mg/dLと軽度上昇していた。肝の蛋白合成能はPT活性90%、フィブリノーゲン455mg/dLと保たれていた。

腹部単純CT撮影では超高度の脂肪肝でCTN (CT number) は -52HU (L/S比 -1)で、軽度の結腸壁の浮腫が認められた(図1)。翌日に施行された腹部超音波検査(使用機器:Aplio-a-Verifia)では高度の肝腎コントラスト陽性で肝血管不鮮明化も見られたが、深部減衰はなかった。矢島の基準⁵⁾では高度脂肪肝と診断された(図2)。ATI値は、右肋間より5回の測定の中央値を採用しているが0.68(ATI-Pen周波数4MHz)であった(図3)。

患者の脂肪肝の原因としては肥満がなく、飲酒歴もないことより、薬剤性脂肪肝の可能性を考え、オランザピンについて検索したところ、中国より 2021 年にマウスでの実験で肝細胞での VLDL 顆粒の分泌を障害することによって脂肪肝を発症するとの報告があり 1)、オランザピンからアリピプラゾールに変更した。その後は肝障害は徐々に改善し、2 週間後には食欲も正常に復した。CT での脂肪肝の評価では、徐々に L/S 比は上昇していったが、外来通院中の 4 か月後に至っても依然として -0.6 にとどまり高度の脂肪肝が持続していた。この間、ATI 値はむしろ漸増しており、肝脂肪の推移を反映していなかった (図 4)。

当施設での ATI 値と L/S 比の相関を図 5 に示す。L/S 比 > 0.6 では $r = 0.797$ ($p < 0.001$) と良好な直線相関を示したが、L/S 比 < 0.6 付近よりプラトーを形成し、3 次曲線に近似した。

【考察】

薬剤性脂肪肝をひきおこす薬剤としてはステロイドホルモン、乳癌細胞のエストロゲン受容体を阻害するタモキシフェン、等が代表的なものとして知られてきた。これらの薬剤は脂肪肝をひきおこすと同時に肥満をもたらす。しかし、本症例では肥満はなく、一方で著者が過去に経験したことがない高度の脂肪肝であった。オランザピンの副作用としては体重増加とそれに伴う代謝異常が知られている 6)。そして、それらの結果、脂肪肝が合併することも動物実験と in vitro の実験では報告されている 1)。しかし、脂肪肝の臨床例の報告は見あたらない。

本例は超高度の脂肪肝であり、かつ肥満を欠いていたので薬剤性脂肪肝を疑った。オランザピンの中止後の改善経過よりオランザピンが原因として推定されるが、4 か月後に至っても高度の脂肪肝が持続していることは不可解である。このような臨床例の報告がみられないことより、脂肪肝の発生には患者自身の代謝特性が関係している可能性がある 7)。

我々は、健診で発見された原因不明の特発性脂肪肝の 40 才の男性について報告した 8)。患者は肥満を欠き (BMI 21)、糖尿病もなく、脂質代謝異常もなかった。飲酒歴はなく、常用薬の服用もなかった。トランスアミナーゼも正常範囲であったが、超音波で高度の脂肪肝 (肝腎コントラスト 9)、肝血管不鮮明化、深部減衰) を指摘されたので肝生検目的に入院となった。組織学的には大脂肪滴が肝小葉の 50%ほどを占める脂肪肝であった。この症例においては既存の脂肪肝のリスクを欠くことより、肝細胞よりの VLDL (very low density lipoprotein) 顆粒の先天的な分泌障害を原因として推定した。本例においてもこのような病態が根底にあった可能性がある。今後は動物実験、in vitro の実験より有効性の指摘されているメトフォルミンの使用 10) も検討する予定である。

今回、脂肪肝の定量に用いた機器は Canon Medical Systems の Aplio-a-Verifia で、ATI による減衰法で脂肪肝を定量する。減衰法で最初に実用化されたのはフランスの Ecosens 社製の FibroScan に実装された CAP (controlled attenuation parameter) であったが 11)、現在の肝脂肪化定量の基準とされている MRI での PDFF (proton density fatty fraction) との相関が $r = 0.56 \sim 0.58$ と低く 12) 13)、脂肪化の grading も困難であった。今回使用した ATI では、矩形に囲われた部位をリアルタイムでカラーマッピングして、その範囲の大血管やアーティファクトを自動的にフィルタリングする。PDFF との相関では $r = 0.7$ 台の良好な相関が報告されている 2) 3) 4)。当施設での検討では、肝脂肪化の基準に CTN より求められる L/S 比を用いたが 14)、

L/S 比 > 0.6 では $r = 0.797$ と良好な相関を示したが、L/S 比 < 0.6 付近よりプラトーを形成した。このような現象の報告は既にシーメンス社の UDFE で報告されており 15)、キャノンメディカルシステムズ社の ATI でも認められたので減衰法に普遍的にみられる現象の可能性がある。

第 3 回びまん性肝疾患の画像研究会で、住野らは「櫛状エコーは脂肪肝疾患の診断に寄与する所見になりうるか？」との演題で、肝小葉のほぼ全域を大脂肪滴が占める超高度脂肪肝の 2 症例を報告しているが、超音波所見では高度の肝腎コントラスト陽性ではあったが、肝血管不鮮明化と深部減衰を欠いていた。この事例は、脂肪肝が超高度に達した場合には超音波の減衰現象が却って見られなくなることを示している 16)。

ATI と L/S 比の相関は L/S 比 > 0.6 では $r = 0.7$ 位の相関を示すので、日常臨床で遭遇する多くの脂肪肝では実用性に問題はないと思われるが、稀に遭遇する超高度の脂肪肝では注意を要する。このような例では本例や住野らの症例のように B-mode でも減衰現象に乏しく、超高度の脂肪肝を推定することが困難となる。現状では適宜、CTN (L/S 比) や MRI (PDFE) による検討が必要になる。

「倫理規定」

倫理的な問題はなく、発表においては患者の匿名化が十分に行われている

「利益相反」

著者全員が、本論文に関わる研究に際して利益相反はありません

文献

- 1) Rong Li, Wenqiang Zhu, Piaopiao Huang, et al. Olanzapine leads to nonalcoholic fatty liver disease through the apolipoprotein A5 pathway. *Biomed Pharmacother.* 2021;141:111803.
- 2) Tada T, Iijima H, Kobayashi N, et al. Usefulness of attenuation imaging with an ultrasound scanner for the evaluation of hepatic steatosis. *Ultrasound Med Biol.* 2019;45:2679-2687.
- 3) Bae JS, Lee DH, Lee JY, et al. Assessment of hepatic steatosis by using attenuation imaging: a quantitative, easy-to-perform ultrasound technique. *Eur Radiol.* 2019; 29:6499-6507.
- 4) Sugimoto K, Moriyasu F, Oshiro H, et al. The role of multiparametric US of the liver for the evaluation of nonalcoholic steatohepatitis. *Radiology.* 2020;296:532-540.
- 5) 矢島義昭、杉田貴子、佐藤武敏、ほか。 Differential tissue harmonic imaging 超音波診断装置による脂肪肝の所見。—CT 所見との対比による診断基準の再評価—。 *Jpn J Med Ultrasonics.* 2010;37:587-592.
- 6) Stephen RM and Tyrone DC. Schizophrenia. *N Eng J Med.* 2019;381:1753-1761.
- 7) Kolaric TO, Nincevic V, Kuna L, et al. Drug-induced fatty liver disease: Pathogenesis antreatment. *Clin Transl Hepatol.* 2021 ;28:731-737.
- 8) Yajima Y, Narui T, Abe R, et al. A case of idiopathic fatty liver detectable only by ultrasonography. *Tohoku J exp Med.* 1983;140:273-278.

- 9) Yajima Y, Ohta K, Narui T, et al. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: Significance of the liver-Kidney contrast. *Tohoku J exp Med.* 1983;139:43-50.
- 10) Zhu W, Ding C, Huang P, et al. Metformin ameliorates hepatic steatosis induced by olanzapine through inhibiting LXR α /PCSK9 pathway. *Sci Rep.* 2022;12:5639.
- 11) Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis— preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010; 36:1825–1835.
- 12) KarLas T, Petroff D, Garnov N, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and ¹H-MR spectroscopy. *Pros one* 2014;9:e91987.
- 13) Ferraioli G, Maiocchi L, Savietto G, et al. Performance of the attenuation imaging technology in the detection of liver steatosis. *J Ultrasound Med* 2021;40:1325-1332.
- 14) Yajima Y, Narui T, Ishii M, et al. Computed tomography in the diagnosis of fatty liver: Total lipid content and computed tomography number. *Tohoku J exp Med* 1982;136:337-342.
- 15) Han A, Zhang YN, Boehringer AS, et al. Assessment of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease by using quantitative US. *Radiology* 2020;295:106-113.
- 16) 荻野 優、松井太吾、向井津隆記、ほか。 楕状エコーは脂肪肝疾患の診断に寄与する所見になりうるか？ 第3回びまん性肝疾患の画像研究会抄録。 2015年。

図と説明



図1 入院時の単純 CT

肝実質と大血管の density が逆転しており、高度脂肪肝が推定される。肝の CTN -52HU、脾の CTN 50 で、LS 比-1.0

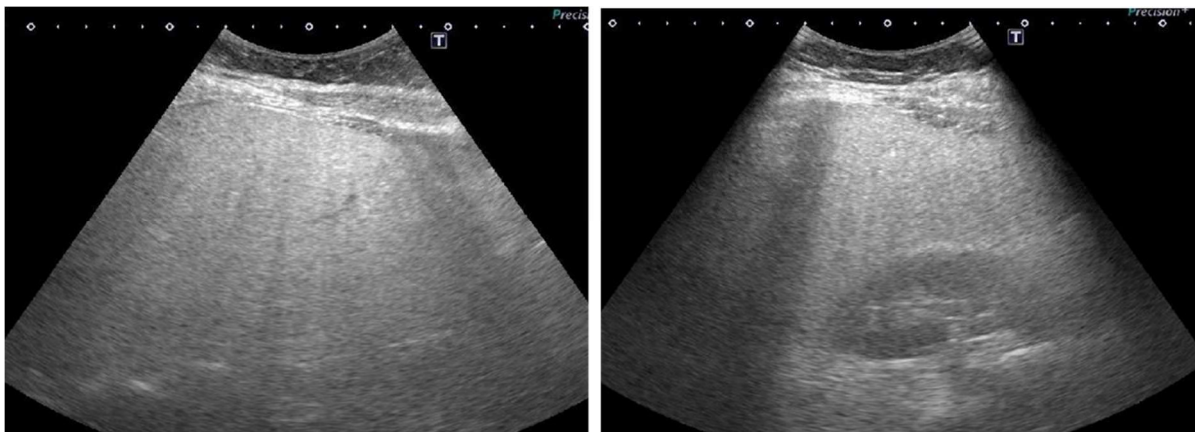


図2 入院時超音波所見

高度の肝腎コントラスト陽性、肝血管不鮮明化は見られるが深部減衰は不明瞭、矢島の基準では高度脂肪化



図3 ATI 値の測定(Pen:周波数 4MHz)

5回の施行の中央値を採用 **0.68** 0.69 0.63 0.64 0.70

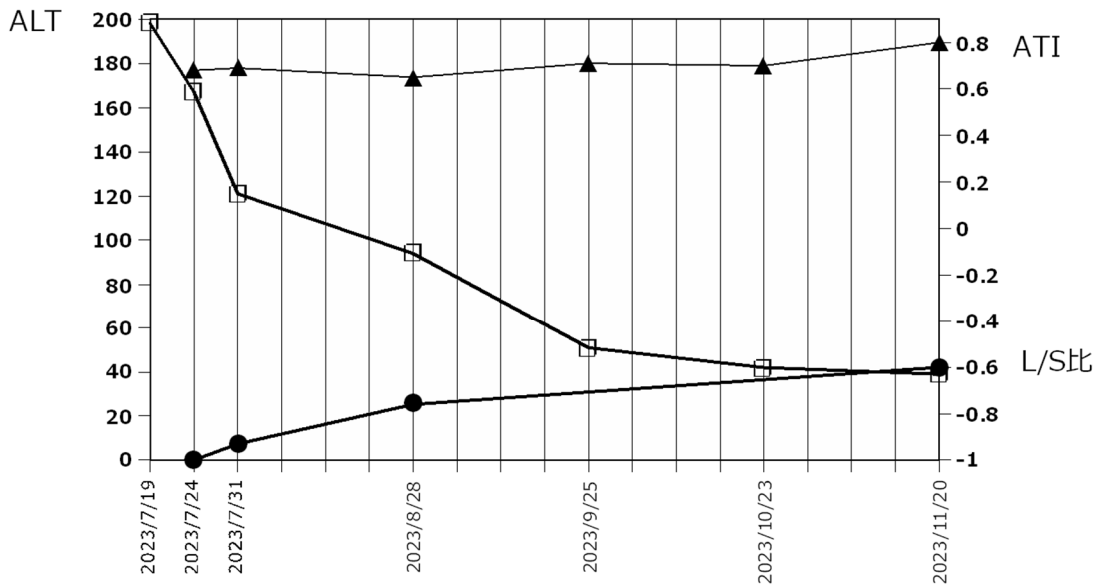


図4 Olanzapine 中止後の経過

肝障害は改善し、CTでは脂肪肝は改善しているがATI値は上昇傾向か

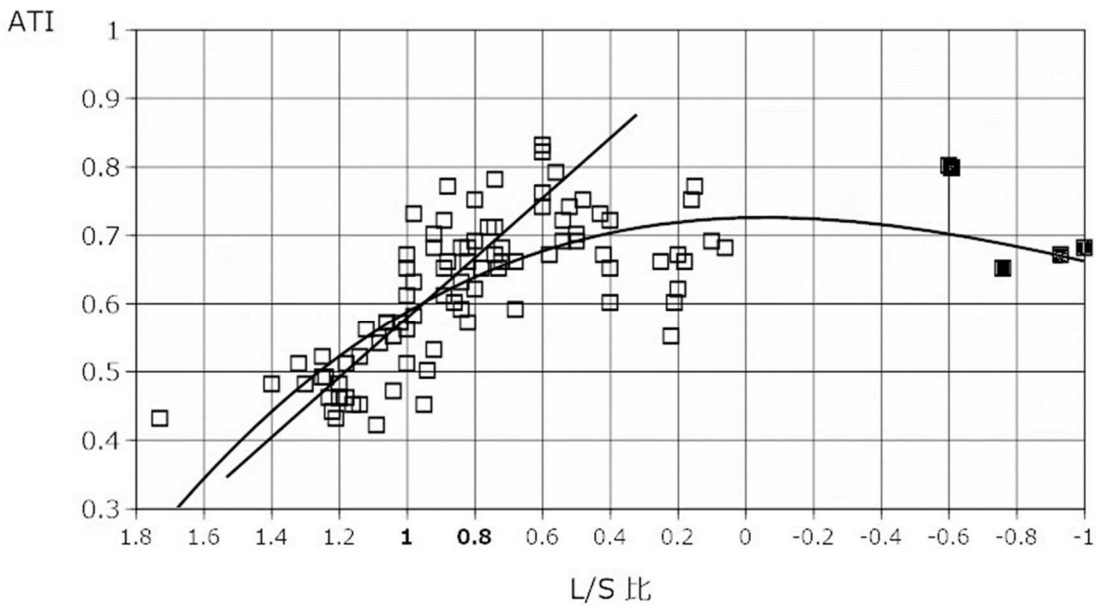


図5 ATI値とL/S比の相関

L/S比>0.6では $r=0.797$ ($p<0.001$) と良好な直線相関を示したが L/S比<0.4付近よりプラトーを形成し、3次曲線に近似した。■は本症例の座標

＜本稿は日超医へ投稿されたが、2024/1/30付けで不採用となったのでみんなの広場への掲載を希望した。以下に査読者の見解を全文引用する。著者には下記の理由は承服できない。歴史の審判に委ねたい＞

矢島 義昭 様

この度は 超音波医学 にご投稿いただき、
ありがとうございます。

ご投稿いただきました

「オランザピン（抗精神病薬）による薬剤性脂肪肝における ATI（Attenuation Imaging）の評価」は、
残念ながら不採択となりました。

またのご投稿をお待ちしております。

** 詳細情報 *****

論文番号 : JJOMU-D-24-00003

標題 : オランザピン（抗精神病薬）による薬剤性脂肪肝における ATI（Attenuation Imaging）の評価

不採択日 : 2024-01-29 03:16:31

査読者 #1 : 著者らへのコメント

本症例報告において著者らはオランザピンにおける高度脂肪肝、肝障害に対して薬剤の中止後の ATI 値と CT による L/S 比の動態の乖離例を報告した。貴重な症例であると考えられるが、考察を中心に大幅な修正が必要と思われる。

1. 考察において、文献#15 は研究会の抄録であり、考察で参照することは避けるべきである。欧文、和文は問わないが、論文化された文献を引用し、考察するべきである。
2. 図 5 は貴院における症例のまとめであるが、患者背景や観察期間、研究目的も不明なまま作成された図であり、症例報告に用いるのは避けるべきである。図 5 に関する考察も削除されるべきであると思われる。
3. ATI をはじめとする超音波減衰法による肝脂肪の評価についての臨床的な重要性は、軽度の脂肪肝の拾い上げである。すなわち高度脂肪肝の評価よりも、Steatosis grade 1 (脂肪化 5%)以上を拾い上げられるか

どうか重要な問題であると思われる(日本超音波医学会編 脂肪肝の超音波診断基準より). その点も考察に含めるべきである.

査読者 #2 : 症例を拝見しますと、薬剤性肝障害というより神経性食指不振症に伴う高度脂肪肝と思われます。

またこのような高度脂肪肝を呈する症例では、超音波の高度減衰のため、超音波減衰法による脂肪肝定量で適切に評価できず、過小評価をきたすことがあり、本例のように注意が必要と思われます。

編集者 #3

本論文が主張するポイントは「オランザピンによる薬剤性脂肪肝の(最初の)報告」「高度脂肪肝における減衰法による定量化に問題がある」と思われる。しかし、オランザピンによる薬剤性脂肪肝の(最初の)報告と主張するには鑑別や除外診断が十分とは言えない。また、高度脂肪肝における脂肪定量にはそもそも難があることは知られており、本論文によってオリジナリティが語られているとは言い難い。

よろしくお願いたします。

超音波医学