

<総 説>

薬物性肝障害スコアリングシステム—RECAM-J 2023—

田中 篤*

要旨：薬物性肝障害(Drug-induced liver injury ; DILI)，ことに日常臨床で最も頻繁に遭遇する特異体質性 DILI の診断は困難である。われわれは 2023 年、欧米で発表された RECAM を日本版に改変し、RECAM-J 2023 を作成した。発症までの期間、肝障害発症後の経過、過去の肝障害の報告、他の原因の除外、その他の 5 つのカテゴリーから構成され、各スコアの合計によって DILI 診断の可能性を評価する。国内症例による検討では「非常に可能性が高い」および「可能性が高い」診断についての AUC は 0.88 と良好であった。ただし、RECAM-J 2023 は DILI を診断するための「診断基準」、すなわち「DILI か DILI でないか」を定性的に判定する基準ではないことには留意が必要である。小児例や慢性肝障害例での DILI にも使用可能だが、軽症例や漢方による DILI への適合性は低い。

索引用語： 薬物性肝障害 スコアリングシステム 診断基準 小児 漢方薬

1. はじめに

薬物性肝障害(Drug-induced liver injury ; DILI)は、用量依存性かつ予測可能な中毒性 DILI、および用量非依存性かつ予測不可能な特異体質性 DILI に分類され、さらにこの 2 型以外の特殊型として、脂肪化(脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎)や腫瘍形成(良性・悪性肝腫瘍)が知られている。近年報告例が増加している免疫チェックポイント阻害薬(Immune checkpoint inhibitor : ICI)による肝障害も特殊型に分類される。

多種多様な医薬品が使用される日常臨床において、DILI に遭遇する機会は極めて多い。しかし、最も頻度の高い特異体質性 DILI の診断に感度・特異度の高いバイオマーカーや病理所見が存在しないためその診断は困難であり、被疑薬服用と肝障害発症との時間的関連、および他の成因の丁寧な除外が診断の基本である。これらを洩れなく、かつ効率よく検討し、DILI の可能性を定量的に評価するため、以前よりスコアリングシステムが使用してきた。1993 年に報告された Roussel Uclaf Causality Assessment Method(RUCAM)¹⁾がその端緒であり、日本でもこの RUCAM に基づき 2004 年の JDDW ワークショップにおいて薬物性肝障害診断のためのスコアリングシステムが提案された²⁾。しかし、RU-

CAM は広く使用されたものの、当初よりエビデンスに欠ける、主観が混じる余地が大きいなど批判があり、日本の 2004 年診断基準も提案されて以来 20 年近く経過し、その間の肝疾患臨床の進歩と相まって改定の機運が高まっていた。

2022 年、アメリカとヨーロッパの研究者を中心として、アメリカとスペインの DILI レジストリに基づいた新たなスコアリングシステムである RECAM(a revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI)が報告された³⁾。これを受け、2023 年の JDDW において薬物性肝障害に関するワークショップが企画されたのを機に、同ワークショップに演題を応募した国内 15 施設の肝臓専門医がワークショップ前に数回ウェブでの会合を重ね、RECAM に基づいて日本版の DILI スコアリングシステムである RECAM-J 2023 を作成し、JDDW において公表した。その後日本消化器病学会および日本肝臓学会のホームページ上でパブリックコメントを募集した後、内容を確定し論文として発表した⁴⁾。本稿ではこの RECAM-J 2023 について概説する。

一方、ICI の急速な臨床現場への導入に伴い、ICI による肝障害も重大な問題となっている。ICI による肝障害は日本臨床腫瘍学会など他学会が作成した免疫関連有害事象(immune-related adverse events : irAE)に関するガイドラインで触れられてはいるものの、診断・治療に関して肝臓専門医の立場から記載されたものはなかった。2023 年 JDDW のワークショップに向け

帝京大学医学部内科学講座

*Corresponding author: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp

<受付日2024年4月4日><採択日2024年6月4日>

RECAM-J 2023 を作成するにあたり、ICI による肝障害には特異体质性 DILI の診断のためデザインされた上記 RECAM-J 2023 は適合できず、また適合させるべきではないと判断し、ICI による肝障害の診断指針を別個に作成し、RECAM-J 2023 と合わせて発表した。ICI による肝障害の診断指針については「肝臓」に掲載されており⁵⁾、そちらを参照されたい。なお、ICI による肝障害は、従来 irAE 肝障害と呼ばれることが多かったが、この診断基準では本邦において既に刊行されているがん免疫療法ガイドラインで使用されている「ICI による肝障害」(ICI-induced liver injury) を採用した。

2. RECAM-J 2023—基本的な原則—

実臨床で使用する場合、RECAM-J 2023 はオリジナルの RECAM 同様、以下の基本原則に基づいて作成されていることを念頭においてほしい。

(1) 「診断基準」ではない

RECAM-J 2023 は 2004 年スコアリングシステムや RECAM と同様、DILI を診断するための「診断基準」、すなわち「DILI か DILI でないか」を定性的に判定する基準ではないことには十分に注意していただきたい。RECAM、およびその原型である RUCAM はあくまで Causality assessment method、すなわち「因果関係の評価方法」であり、肝障害が DILI である可能性を量的に評価するためのスコアリングシステムであって、DILI の可能性につきグラデーションをつけて評価するツールなのである。2004 年スコアリングシステムとは異なり、RECAM-J 2023 は肝臓専門医・非専門医を問わずすべての臨床医に使用されることを想定し、かつ歓迎しているが、誰が使用したとしても RECAM-J 2023 から導かれる結果は DILI である可能性の高低のみであり、最終的に DILI と診断するかどうかはあくまで臨床医の判断に任されている。

(2) 対象とする肝障害・症例

RECAM-J 2023 は急性発症する肝障害を対象としており、慢性に経過する DILI は対象外である。また、RECAM では「①ALT $\geq 5\times$ ULN、②ALP $\geq 2\times$ ULN、③ALT $>3\times$ ULN、かつ総ビリルビン $>2\times$ ULN、以上を対象とする」と記載されており、より軽度の肝障害を呈する DILI に対する RECAM の妥当性は担保されていない。事実、後述するように軽度の肝障害では RECAM-J 2023 のパフォーマンスは低下する。また、日本で少なからず遭遇する漢方薬、自然食品などいわゆる herb and dietary supplements (HDS) による DILI に対する適合

性が低いことも判明しており、このような症例に対して RECAM-J 2023 をどのように用いていくかということは今後の重要な検討課題である。さらにアセトアミノフェン等による中毒性 DILI、あるいは ICI による肝障害も RECAM-J 2023 の対象外である。

一方、RECAM-J 2023 は、ALP を GGT に置き換えることによって小児例にも、また ULN をベースライン値に置き換えることによって、B 型・C 型慢性肝炎、アルコール性肝障害、脂肪性肝疾患など慢性肝疾患を有する症例に発症する DILI にも対応可能である。さらに、欧米で使用されていく RECAM と同一項目を用いていることから、国内 DILI 症例と海外例との比較検討が容易になることが期待される。

3. RECAM-J 2023—各カテゴリーの解説—

RECAM、および日本版である RECAM-J は 5 つのカテゴリーから構成され、DILI が疑われる症例について各カテゴリーのスコアをつけ、合計スコアで DILI という診断の可能性を評価するスコアリングシステムである(表 1)。すなわち、発症までの期間、肝障害発症後の経過、過去の肝障害の報告、他の原因の除外、その他の 5 つのカテゴリーに分けて各症例にスコアをつけ、合計スコアが 8 点以上の場合には「非常に可能性が高い(Definite/Highly likely)」、4~7 点で「可能性が高い(Probable)」、「-3~3」点では「可能性が残る(Possible)」、-4 点以下の場合には「可能性が低い(Unlikely)」となる。以下、各カテゴリーを順に概説する。

(1) 発症までの期間

ここは「1a. 投与開始から発症までの日数」「1b. 投与中止から発症までの日数」に分かれ、投与中に発症した場合でも中止後に発症した場合でも両方を計算する(投与中の発症の場合 1b は 0 点となる)。多くの DILI では投与中に肝障害を発症し、中止後の発症は中止後間もない場合に限られることから、「1b. 投与中止から発症までの日数」では「30 日以内」が 0 点となり、それ以上では減点される。このドメインでの最高スコアは「投与開始から 10-60 日に発症」かつ「『現在投与中』あるいは『投与中止から 30 日以内の発症』」の場合の 4 点である。投与開始から 1 日以内の発症、あるいは投与中止から 120 日超での発症の場合、いずれも DILI の可能性はきわめて低いと判断され -6 点となる。

(2) 肝障害発症後の経過

一般に DILI による肝障害では、被疑薬の投与を継続する限り肝酵素は上昇し、中止により速やかに低下す

表1 薬物性肝障害スコアリング (RECAM-J 2023) *1-5

	カテゴリー	スコア
1. 発症までの期間(日)		
投与中の発症、中止後の発症のいずれにおいても 1a と 1b を両方計算する。		
1a. 投与開始から発症までの日数		
≤ 1 日	-6	
2-9 日	3	
10-60 日	4	
61-90 日	2	
>90 日	0	
1b. 投与中止から発症までの日数(半減期≥15 日の薬物では 0 点)		
≤ 30 日	0	
31-60 日	-1	
61-90 日	-2	
91-120 日	-4	
>120 日	-6	
現在まだ投与中	0	
2. 肝障害発症後の経過		
R ≥ 5 の場合は ALT 値を、R < 5 の場合は ALP あるいはビリルビンのいずれか高スコアとなる値を適用する*6。		
R 値の算出には発症時の検査値を使用する。		
ピーク値の 50% を上回る段階で、薬物を継続していても低下する	-6	
薬物中止後、ピーク値の 50% 未満に低下する日数が		
1-30 日	4	
31-90 日	3	
91-182 日	2	
183-365 日	1	
>365 日	0	
50% 未満に低下しない	0	
182 日を超えた任意の日時あるいは移植前にピークの 90% 超となる	-6	
3. 過去の肝障害の報告		
日本の添付文書、PMDA の医療用医薬品情報 *7、文献に肝障害の記載がある、あるいは LiverTox category *8 A か B	3	
LiverTox category C か D か E *	1	
LiverTox category E か X	0	
4. 他の原因の除外		
以下の疾患を除外する(カッコ内は除外のための条件。詳細については表2を参照)		
A型肝炎 (IgM-HAV 抗体陽性)	-6	
B型肝炎 (HBs 抗原陽性、かつ IgM-HBc 抗体陽性) *9	-6	
C型肝炎 (HCV 抗体陽性、かつ HCV-RNA 陽性) *9	-6	
E型肝炎 (IgA-HEV 抗体陽性)	-6	
サイトメガロウイルス (IgM-CMV 抗体陽性) *10	-6	
EBウイルス (IgM-VCA 抗体陽性) *10	-6	
単純ヘルペスウイルス (IgM-HSV 抗体陽性) *10	-6	
アルコール (60 g/日以上の飲酒量、AST : ALT ≥ 2、かつ AST ≤ 500)	-6	
肝・胆道系疾患(胆道閉塞、ないし肝の 50% 以上を占める悪性腫瘍)	-6	
自己免疫性肝炎 (IgG 高値、抗核抗体陽性等)	-6	
虚血性肝障害、急性うっ血性肝障害(病歴あり)	-2	
敗血症による胆汁うっ滞(病歴あり)	-2	

表1 薬物性肝障害スコアリング (RECAM-J 2023) *^{1,5} (続き)

	カテゴリー	スコア
5. その他		
既往歴の確認		
既往に被疑薬の服用歴なし		0
既往に被疑薬の服用歴あるが黄疸を伴う肝障害なし		0
既往に被疑薬の服用歴あり黄疸を伴う肝障害を発症		1
偶然の再投与 * ¹¹		
なし		0
あり : AST, ALT 2-3 xULN and/or ALP 1-2 xULN		0
あり : 同じ病型, 60 日未満に発症, AST, ALT>3 xULN and/or ALP>2 xULN		6
あり : AST, ALT<2 xULN and ALP 正常		-3
肝生検		
施行せず		0
薬物性肝障害が疑われる		0
特定の型の薬物性肝障害と一致		1
他の疾患と診断できる		-6
DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome), Stevens-Johnson syndrome		
なし, あるいは情報なし		0
あり		1

≥8 非常に可能性が高い (Definite/Highly likely)

4 ~ 7 可能性が高い (Probable)

-3 ~ 3 可能性が残る (Possible)

≤ -4 可能性が低い (Unlikely)

*¹ RECAM-J 2023 は薬物性肝障害 (DILI) の可能性を評価するスコアリングシステムである。DILI か否かを判定する基準ではない。

*² RECAM-J 2023 は以下の値をとる DILI を想定している。

ALT ≥ 5xULN

ALP ≥ 2xULN

ALT>3xULN, かつ総ビリルビン>2xULN

これより軽度の肝障害を呈する DILI に対する RECAM-J 2023 の妥当性は今後の検討課題である。

*³ 慢性肝障害が存在し、ベースライン値が異常高値の場合には、ULN をベースライン値に置き換えて評価する。

*⁴ アセトアミノフェンによる中毒性 DILI、またタモキシフェン等による特殊型 DILI に対して RECAM-J 2023 を用いるべきではない。また、免疫チェックポイント阻害薬、漢方薬・健康食品・自然食品・サプリメントによる DILI に対する RECAM-J 2023 の妥当性は今後の検討課題である。

*⁵ 小児例では ALP に代わって γGT を使用する。

*⁶ R 値 = (ALT/ULN) ÷ (ALP/ULN)

R ≥ 5 : hepatocellular

2 < R < 5 : mixed

R ≤ 2 : cholestatic

*⁷ PMDA の医療用医薬品情報検索 : <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

*⁸ LiverTox : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

*⁹ HBV, HCV の慢性感染例に DILI が合併することがある。また C 型急性肝炎では HCV 抗体が陰性となる場合がある (表2参照)。

*¹⁰ サイトメガロウイルス、EB ウィルス、単純ヘルペスウイルスの抗体を測定していない場合、スコアを 0 点とする。

*¹¹ 被疑薬の意図的な再投与は行うべきではない。偶然の再投与が行われた場合、ベースライン値が基準値上限を超えていた場合には ULN に代わってベースライン値を用いる。

る。このような経過を辿る症例では 4 点 (中止後ピーク値の 50% 未満に低下する日数が 1~30 日) だが、ピー

ク値の 50% を上回る段階で投与を継続しているにもかかわらず低下する場合は DILI の可能性は低いため、-6

表2 除外すべき他の原因とそのための情報・検査^{*1}

他の原因	情報・検査	除外のためのコメント
A型急性肝炎	IgM-HAV 抗体	
B型急性肝炎	HBs 抗原と IgM-HBc 抗体 ^{*2}	B型急性肝炎の除外には両方測定し、いずれも陰性であることが必要
C型急性肝炎	HCV 抗体と HCV-RNA ^{*3}	C型急性肝炎の除外には両方測定し、いずれも陰性であることが必要
E型急性肝炎	IgA-HEV 抗体	
サイトメガロウイルス	IgM-CMV 抗体	CMV-IgG 抗体のペア血清も除外診断に有用
EBウイルス	IgM-VCA 抗体	EBNA 抗体、また VCA-IgG 抗体のペア血清も除外診断に有用
単純ヘルペスウイルス	IgM-HSV 抗体	
アルコール性肝障害 ^{*4}	飲酒量の確認 AST/ALT	純エタノール 60 g/日以上の飲酒（ただし女性では 40 g/日以上でもアルコール性肝障害を起こし得る） AST : ALT ≥ 2, かつ AST ≤ 500 がアルコール性肝障害では特徴的
肝・胆道系疾患	画像診断 (US, CT)	胆道閉塞ないし肝の 50% 以上を占める悪性腫瘍を除外
自己免疫性肝炎 ^{*5*6}	抗核抗体、抗平滑筋抗体、IgG	自己免疫性肝炎診断指針を参考とする
虚血性肝障害、急性うつ血性肝障害	病歴の確認	低酸素血症、低血圧・ショック、急性うつ血性肝障害の病歴を確認
敗血症による胆汁うつ滞 ^{*7}	病歴の確認	敗血症の病歴を確認

*1 RECAM-J 2023 は急性肝障害を対象としている。原発性胆汁性胆管炎など慢性に経過する疾患が鑑別対象となることは稀である。

*2 HBs 抗原陽性、かつ IgM-HBc 抗体陰性の場合は HBV キャリアに発症した DILI の可能性がある。

*3 HCV 抗体陽性、かつ HCV-RNA 陽性の場合には HCV キャリアに発症した DILI の可能性がある。また C型急性肝炎では HCV 抗体が陰性で、HCV-RNA のみ陽性となる場合がある。

HCV 抗体陽性・陰性にかかわらず HCV-RNA 陽性の場合には、R 値、慢性感染の有無、100 日以内の HCV 感染機会の有無を慎重に検討する。

*4 通常は慢性に経過する。発症前 6 週間以内の飲酒量の増加がなければ急性肝障害を呈することは少ない。

*5 急性発症する自己免疫性肝炎ではしばしば抗核抗体陰性、ないし IgG 正常であることとに注意が必要である。

*6 ミノサイクリン等では抗核抗体陽性、IgG 上昇を伴う薬剤誘発性 AIH が生じる。肝生検を施行し組織像を確認した上で免疫抑制薬による治療の適応を検討する。

*7 敗血症による肝障害は通常胆汁うつ滞性である。敗血症が消退した後まで遷延することがある。

点となる。

注意したいのは、肝障害の評価のため「どの」肝酵素の「いつ」の値を用いるか、ということである。DILI のパターンは肝細胞障害型、胆汁うつ滞型、混合型に分類されるが、RECAM ではこの分類に R 値が用いられている。R 値は ALT/ULN と ALP/ULN の比 (ULN : upper limit of normal) であり、ALT 上昇が主であれば R 値は上昇し、ALP 上昇が主であれば低下する。R 値が 5 以上であれば ALT 値、5 未満であれば ALP あるいはビリルビンのいずれかスコアが高くなる値を用いるとされている。

「いつ」に関しては RECAM には厳密な記載がない。肝障害もフェーズによって異なる肝酵素が上昇することがあるが、ここは日本版作成時に肝障害発現時の値を採用することに取り決めた。

(3) 過去の肝障害の報告

過去に肝障害を惹起した報告があるかどうかという点も DILI の診断上重要である。欧米では LiverTox というデータベースが広く使用され、個々の薬剤が「DILI を起こすことがよく知られている (Category A)」から「可能性が低い (E)」および「不明 (X)」の 6 カテゴリーに分類され、記載されている。RECAM では LiverTox

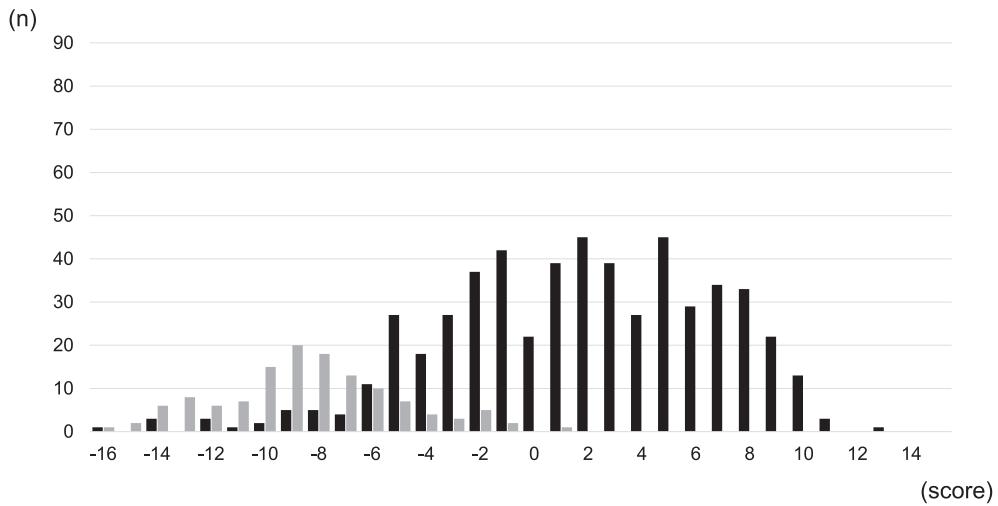


図1 RECAM-J 2023 を用いた DILI 患者と非 DILI 患者のスコア分布。黒棒は DILI 患者数、灰色棒は非 DILI 患者数を示す。

のみが使用されているが、LiverTox には日本で頻繁に使用される薬剤が必ずしもすべて記載されていないこと、DILI の発症には人種差が存在する可能性があることから、RECAM-J 2023 では LiverTox に加え、国内の DILI データベースとして添付文書、PMDA の医療用医薬品情報、文献を追記し、これらに記載があった場合 3 点とした。

(4) 他の原因の除外

以上の時間的経過や過去の報告に加え、DILI の診断には除外診断が不可欠である。

RECAM では肝炎ウイルス、アルコール、肝胆道疾患、自己免疫性肝炎、肝虚血・うっ血肝、敗血症による胆汁うっ滞のそれぞれについて詳細な検査項目が記載される。それぞれの診断を確定できる検査所見が得られた場合 RECAM では -6 の減点となり、ここでスコアリングを中止してもよい。一方、IgM 抗 HA 抗体、HCV 抗体、HCV-RNA、IgM 抗 HBc 抗体、IgM 抗 HEV 抗体等の肝炎ウイルスマーカーが測定されていない場合には各々 -3 点となる。

RECAM では除外診断に対し詳細な記述およびスコアリングが設定されているが、日常臨床で用いるにはやや煩雑であることから、RECAM-J 2023 ではこのカテゴリーでは除外すべき疾患、および必要な検査項目を記載するにとどめ、詳細については表2に「除外すべき他の原因とそのための情報・検査」として記載した。

(5) その他

RECAM には “Domain 5. Additional data” として、既往における当該薬剤による肝障害の有無(retrospective rechallenge)、偶然の再投与(prospective rechallenge)、肝生検、CMV、EBV、HSV、DRESS・Stevens-Johnson syndrome(SJS)の7項目について記載され、CMV、EBV、HSV については未測定の場合 0 点となっている。RECAM-J 2023 では CMV、EBV、HSV は除外項目として(4)に記載し、前者 3 項目、および日本では DRESS よりもよく知られた名称である DIHS(drug-induced hypersensitivity syndrome)、SJS として記載した。2004 年スコアリングシステムに記載されていた DLST と好酸球增多については現在まで十分なエビデンスがなく、RECAM にも記載がないことから RECAM-J 2023 では割愛した。

4. RECAM-J 2023—国内症例におけるパフォーマンス—

RECAM-J 2023 を作成するにあたり、われわれは国内 538 例の DILI 症例、および DILI 以外の要因による 128 例の急性肝障害症例⁴⁾に対してオリジナル RECAM のスコアリングを行った。その結果、538 例の DILI 症例および 128 例の DILI 以外の症例のスコア分布は図 1 に示す通りとなり、「非常に可能性が高い(Definite/Highly likely)」(HP)、「可能性が高い(Probable)」(PR)の合計は 206 例 (38%) であった。低得点となった原

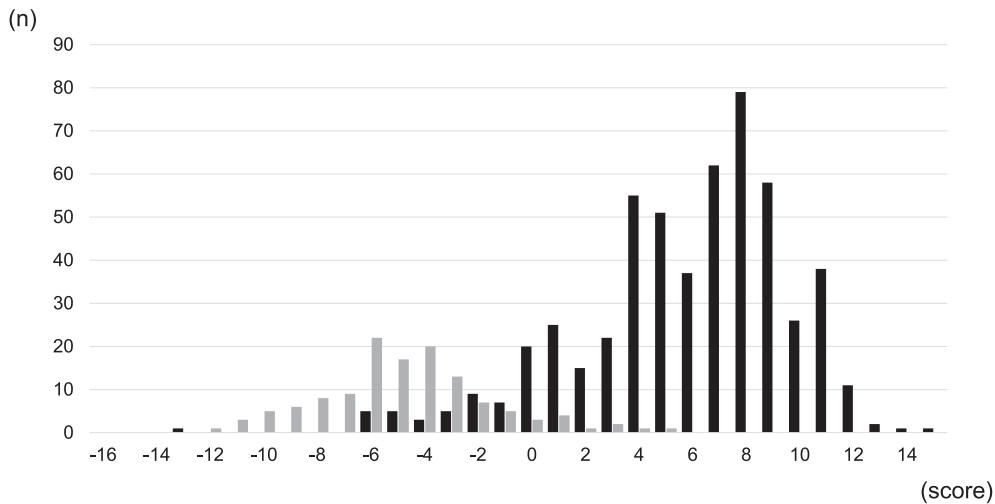


図 2 肝炎ウイルスマーカー未測定による減点を除いた RECAM-J 2023 を用いた DILI 患者と非 DILI 患者のスコアの分布。黒棒は DILI 患者数、灰色棒は非 DILI 患者数を示す。

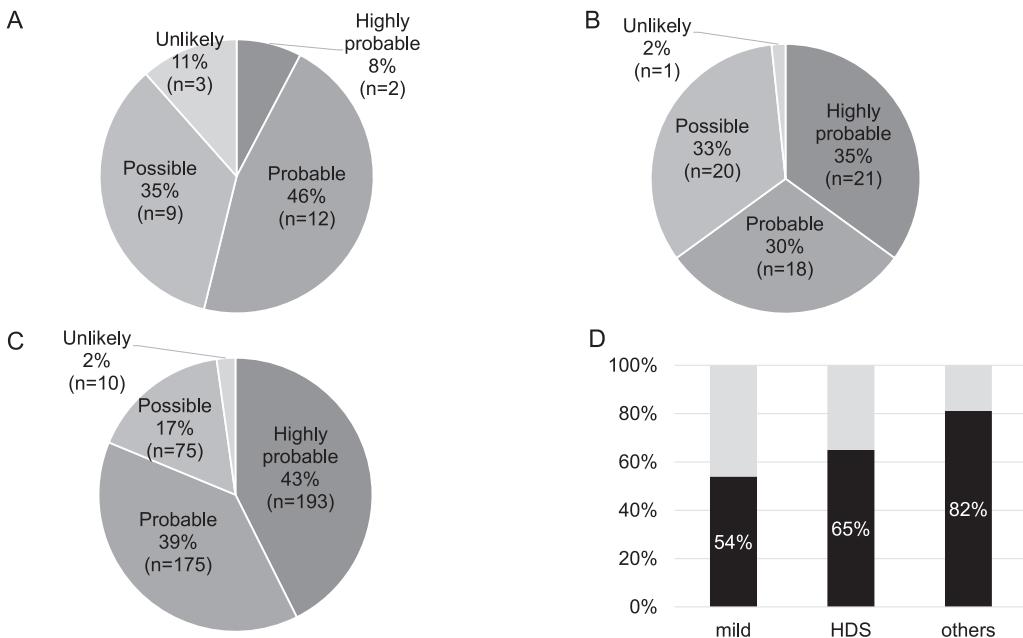


図 3 以下の患者群において、非常に可能性が高い (Definite/Highly likely)、可能性が高い (Probable)、可能性が残る (Possible)、可能性が低い (Unlikely) と診断された患者の割合。(A) ALT ≥ 5 xULN, ALP ≥ 2 xULN, ALT > 3 xULN, 総ビリルビン > 2 xULN との基準を満たさない軽症 DILI (n = 26)。(B) HDS による DILI (n = 60)。(C) それ以外の症例 (n = 453)。(D) 軽症 DILI (mild), HDS による DILI, それ以外の症例における “非常に可能性が高い (Definite/Highly likely)” および “可能性が高い (Probable)” 症例の割合の合計 (黒で示す) の比較。

因を確認したところ、RECAMにおいては肝炎ウイルスマーカーが測定されていない場合 -6 点の減点となっ

ており、実際に A 型～E 型すべてのウイルスマーカーを測定している症例は少数であったためであることが

明らかとなった。今後前向きに使用する場合にはウイルスマーカーはすべて測定することが可能であり、ウイルスマーカー未測定の問題は生じないと考えられることから、肝炎ウイルスマーカー未測定による減点を除いて再度スコアリングしたところ、DILI症例・非DILI症例のスコア分布は図2となり、HPとPRの合計は421例(78%)に上昇した。DILI以外の症例ではそれぞれ0%, 2%であり、未測定による減点を除いた場合のRECAM-J 2023のHP, ないし HP+PRの診断に対するAUCはそれぞれ0.70と0.88であった。

このように国内DILI症例に対するRECAM-J 2023のパフォーマンスはまずまず良好であったが、上に述べたようにRECAMは軽症のDILIやHDSによるDILIに対する適合性は担保されていない。今回収集した538例には26例の軽症DILI、60例のHDSによるDILIが含まれており、これらに対するRECAM-J 2023のスコアをそれ以外の453例のスコアと比較した。その結果、HPとPRの合計は軽症で54%, HDSで65%であったが、それ以外の症例では82%という結果であった(図3A-D)。

5. 終わりに

以上、RECAM-2023Jについて概説した。今回、作成にあたって国内538例によってvalidationを行い、各種ウイルスマーカーや他の成因を除外することによって、国内症例での妥当性も担保できることが明らかになった。今後実臨床でRECAM-J 2023を使用する際には表2に記載した項目を丁寧に検査・収集することが望まれる。

もちろんこれで十分というわけではない。今後、軽

症DILIやHDSによるDILIも含め多数例によるvalidationを重ね、必要があれば改定を重ねていきたい。

また、RECAMのEはelectronic versionを表しており、ウェブによるオンラインでの入力・計算が可能となっている(<https://gihep.com/dili-recam/>)。RECAM-J 2023も同様にウェブ上のサイトやアプリを作成し、オンラインで入力・計算が可能になるよう、今後さらに作業を進めていきたい。

文 献

- 1) Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46 (11): 1323–1330
- 2) 滝川一, 恩地森一, 高森頼雪, 他. 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
- 3) Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology* 2022; 76 (1): 18—31
- 4) Tanaka A, Tsuji K, Komiyama Y, et al. RECAM-J 2023 - validation and development of the Japanese version of RECAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology Research* 2024. 2024 Apr 20; doi: 10.1111/hepr.14046. Online ahead of print
- 5) 伊藤隆徳, 竹内康人, 水野和幸, 他. 免疫チェックポイント阻害薬による肝障害の診断指針. 肝臓 2024; 65 (6) : 268—276

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

RECAM-J 2023: Validation and development of the Japanese version of RECAM for the diagnosis of DILI

Atsushi Tanaka*

The diagnosis of drug-induced liver injury (DILI) poses challenges. We have developed RECAM-J 2023, a Japanese version of RECAM published in the United States and Europe. RECAM-J 2023 includes five categories: time to onset of liver injury, dechallenge or washout, literature supporting liver injury, exclusion of competing diagnoses, and others. The likelihood of DILI diagnosis is determined based on the sum of all scores. The AUC for “highly likely” and “probable” diagnoses using RECAM-J 2023 was 0.88, which is acceptable. However, RECAM-J 2023 is not a “diagnostic criterion” for DILI but a qualitative criterion to assess the likelihood of DILI. RECAM-J 2023 aims to evaluate acute liver injury and can be used for DILI in pediatric patients and those with chronic liver injury, but it is not compatible for diagnosing DILI caused by mild disease, herbal medicine, natural foods, among others. A website to enable online input and calculation is planned.

Key words: drug-induced liver injury scoring system diagnostic criteria pediatric traditional medicine

Kanzo 2024; 65: 482—490

Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine

*Corresponding author: a-tanaka@med.teikyo-u.ac.jp
