

症例から学ぶ

集学的治療により救命し得た劇症肝不全の1例

大須賀 勝 大村 和子 勝田 悌実 荒牧 琢己 高野 照夫

日本医科大学付属病院第一内科

A Case of Fulminant Hepatic Failure Associated with Hepatitis B viral Infection

Masaru Ohsuga, Kazuko Omura, Yasumi Katsuta, Takumi Aramaki and Teruo Takano

First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

肝機能障害が出現し、急速に増悪、さらに意識障害を伴って急性肝不全に陥る劇症肝不全は致命率が高く、肝機能障害の重症化、劇症化が疑われた場合は速やかに肝移植を含む集学的治療を行う必要がある。一般医家は注意深い観察により肝障害の重症化を予知し、重症化が疑われたら速やかに専門施設に患者を転送することが望まれる。日本医科大学付属病院には第一内科、第三内科、第一外科に肝臓専門医が、また専門医の協力のもとに血漿交換(PE)や血液濾過透析(HDF)など特殊治療を実施可能な集中治療室があり、劇症肝不全に対して速やかに対応できる。

今回、他院で高度の肝機能障害が持続し、劇症肝不全が疑われたため当科へ転送され、集中治療室、第一外科の協力により救命し得た劇症肝不全の一例を経験したので本例の診断から治療までの経過を中心に報告する。

症例は62歳、カラオケ店勤務の女性。主訴は嘔気、上腹部痛。既往歴は20歳で虫垂切除、45歳頃に肺炎。姉は62歳で肝細胞癌により、弟は20歳でアルコール性肝硬変により、それぞれ死亡。飲酒歴は機会飲酒であり、輸血歴や喫煙歴はなく、服薬歴もなかった。平成14年1月2日より嘔気が出現、摂食不能となり、自宅で様子を見ていたが4日上腹部痛が出現したため、深夜、近くの病院を受診し、精査、治療の為入院となった。入院後、嘔気と上腹部痛は改善した。意識レベルは339度方式I-Iであった(“体が軽くなった。調子はいいです。”と主治医に答えたという)。入院時(1月5日)の検査でGOT 7550, GPT 6120 IU/l, プロトロンビン時間(以下, PT)も26.1%と高度の肝機能障害を認めた(表1)。腹部CTでは肝右葉を中心に大小の低吸収域がび慢性に存在し、軽度の肝萎縮もみられた(図1)。禁食とし末梢静脈からの補液を

表1 他院入院時検査成績(2002年1月5日)

WBC	5,800 / μ l	TP	6.4 g/dl	PT	26.1 %
RBC	453 \times 10 ⁴ / μ l	Alb	4.0 g/dl	HPT	27 %
Hb	14.4 g/dl	α 1-gI	4.6 %	Fibrinogen	156 mg/dl
Ht	39.8 %	α 2-gI	10.0 %	FDP	18.5 μ g/ml
Plt	10.5 \times 10 ⁴ / μ l	β -gI	10.6 %	AT-III	60 %
T.Bil	3.3 mg/dl	γ -gI	19.5 %	D-dimer	5.83 μ g/ml
D.Bil	1.7 mg/dl	UA	4.6 mg/dl	HBs 抗原	(+)
D/T 比	0.52	BUN	18.2 mg/dl	HBs 抗体	(-)
GOT	7,550 U/l	Cr	0.7 mg/dl	HBe 抗原	(-)
GPT	6,120 U/l	Na	133 mEq/l	HBe 抗体	(+)
LDH	6,150 U/l	K	4.5 mEq/l	HBc 抗体	93.2 %
ChE	228 U/l	Cl	98 mEq/l	IgM-HBc 抗体	(+)
S-Amy	17 U/l	NH ₃	125 μ g/dl	HCV 抗体	(-)
T. Chol	156 mg/dl	FBS	113 mg/dl	IgM-HA 抗体	(-)
TG	48 mg/dl	CRP	6.2 mg/dl		

Correspondence to Masaru Ohsuga, First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

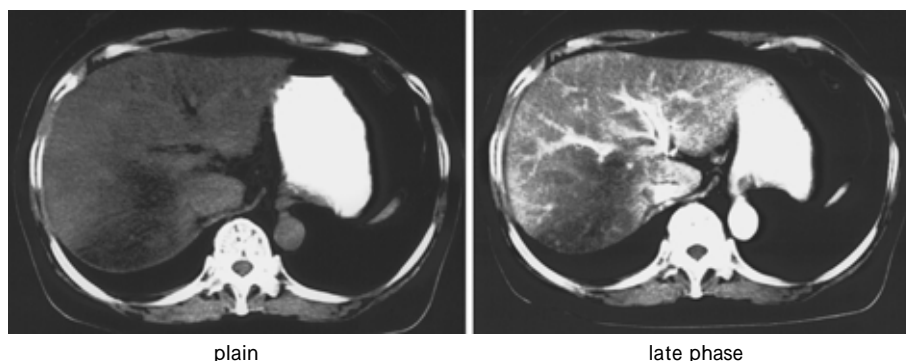


図1 他院入院時腹部 CT (2002年1月5日)

表2 当科入院時検査成績(2002年1月10日)

WBC	7200 / μ l	TP	6.6 g/dl	PT	17.0 %	AFP	382 ng/ml
RBC	395 \times 10 ⁴ / μ l	Alb	3.7 g/dl	HPT	36.3 %	HGF	1.98 ng/ml
Hb	12.0 g/dl	α 1-gI	2.5 %	Fibrinogen	170 mg/dl	ANA	40 倍
Ht	35.1 %	α 2-gI	4.9 %	FDP	27.5 μ g/ml	ABGA(O ₂ 3 l/min)	
Plt	13.4 \times 10 ⁴ / μ l	β -gI	6.1 %	AT-III	62.3 %	pH	7.504
T. Bil	10.1 mg/dl	γ -gI	25.8 %	TAT	6.2 μ g/l	PaO ₂	114.6 mmHg
D. Bil	6.6 mg/dl	UA	1.1 mg/dl	D-dimer	9.7 μ g/ml	PaCO ₂	27.7 mmHg
D/T 比	0.65	BUN	3.2 mg/dl	PIC	6.7 μ g/ml	HCO ₃	21.6 mEq/l
GOT	296 IU/l	Cr	0.69 mg/dl	HBs 抗原	(+)	BE	0.2 mEq/l
GPT	1670 IU/l	Na	135 mEq/l	HBs 抗体	(-)	SaO ₂	98.3 %
LDH	452 IU/l	K	3.8 mEq/l	HBe 抗原	(-)		
ChE	251 IU/l	Cl	106 mEq/l	HBe 抗体	(+)		
S-Amy	96 IU/l	NH ₃	110 μ g/dl	HBe 抗体(200倍)	76.8 %		
T. Chol	167 mg/dl	CRP	0.73 mg/dl	IgM-HBc 抗体	4.2		
TG	57 mg/dl	IgG	1846 mg/dl	HBV-DNA	0.70 未満 Meq/ml		
		IgA	574 mg/dl	HBV YMDD 変異	(-)		
		IgM	559 mg/dl	HDV 抗体	(-)		

開始した。翌6日は日曜日で検査施行できず、7日もトランスアミナーゼの高値が持続し、血清総ビリルビン値は9 mg/dl、PTも32.7%であったが、意識レベルは変わらなかった。高アンモニア血症に対し肝不全用アミノ酸製剤の静注を開始した。8日 GOT 3180, GPT 5420 とトランスアミナーゼ値は急速に低下したが、意識レベルは不変であったため同様の治療を継続した。また HBs 抗原陽性、HBe 抗原陰性、HBe 抗体陽性、IgM-HBc 抗体陽性の結果より、主治医は HBe 抗体陽性 HBV 無症候性キャリアの急性増悪と考えた。翌9日トランスアミナーゼは更に低下、PTは6%と激減した。意識レベルは変わらないものの受け答えはやや鈍重であり、劇症化が強く疑われた。このため新鮮凍結血漿 (FFP)、アンチトロンピン III 製剤、蛋白分解酵素阻害剤(メシル酸ガベキサート)を静注、栄養は経口から中心静脈栄養に切り替えた。翌10日、患者は多弁となり羽ばたき振戦が出現、腹部 CT およ

び超音波検査で肝低吸収域に加え肝萎縮、腹水を認めため、主治医は当科肝臓専門医に電話で相談、ただちに患者を当科へ救急車で搬送した。

転院時、肝性昏睡 II 度、羽ばたき振戦を認め体温は 37.5、著明な黄疸があり、肝は右鎖骨中線上季肋下および剣状突起下で各々 2 横指触知、肺肝境界は右第 5 肋間であった。血液生化学検査では軽度の血小板減少、高度の黄疸、直接/総ビリルビン比の軽度低下、血清尿素窒素、凝固因子の低下、線溶系の亢進があり、トランスアミナーゼ値は更に低下していた(表2)。原因として A 型、C 型肝炎ウイルス、薬剤が否定的であり、IgM-HBc 抗体が高値で B 型急性肝炎を否定できないものの HBe 抗体陽性 HBV 無症候性キャリアの急性増悪による劇症肝不全と診断した。ただちに、メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日によるパルス療法(連続 3 日間)、逆転写酵素阻害作用を有する抗ウイルス薬ラミブジン 200 mg/日の経口投与を開始

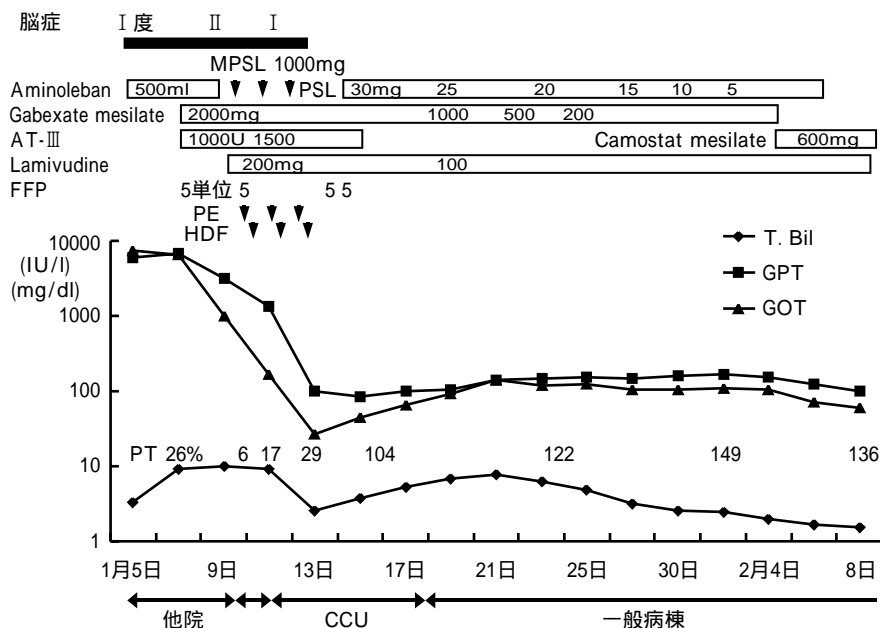


図2 臨床経過

MPSL : メチルプレドニゾロン, PSL : プレドニゾロン, AT-III : アンチトロンビン III, CCU : 集中治療室

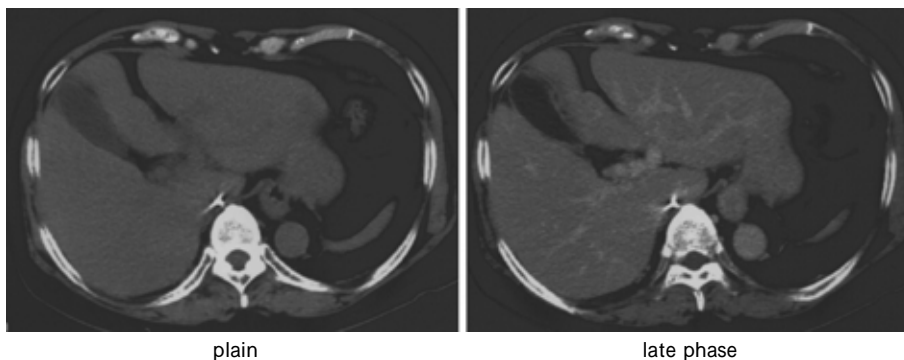


図3 腹部CT (2002年2月5日)

した。また蛋白分解酵素阻害剤は続けて投与された。さらに生体肝移植実施を視野にいれ、家族(夫)にはその可能性と必要性につき説明した。11日朝患者は“よくなりました。大丈夫です。”というものの、計算(100-7)は不能、脳波検査で三相波を認めた。PTも低値であり、同日夕刻PE, HDFを目的に集中治療室へ転室、また第一外科の肝臓専門医に報告、肝移植の適応について相談した。

集中治療室ではPEとHDFに加え感染と脳浮腫の予防として、抗生物質とグリセオールが使用された。また一般病棟の主治医と集中治療室の主治医に第一外科の肝臓専門医を加え患者家族に対し再度肝移植の必要性を説明したのち、生体肝移植に際してのドナーの選出、脳死肝移植に備え登録手続きの準備を平行して

表3 高度の肝機能障害を有する患者の診断、治療における重要なポイント

- ① 肝機能障害の重症化、劇症化の予知
注意深い観察
予測式の利用
- ② 肝機能障害を重症化、劇症化させない治療
“先手を打つ”
- ③ 重症化、劇症化した際の治療
内科的治療：ステロイド、ステロイド以外の免疫抑制剤
抗ウイルス剤、プロスタグランジン、抗凝固療法
血漿交換(PE)、持続的血液濾過透析(CHDF)
肝移植：脳死肝移植、生体肝移植

表4 肝炎の劇症化を示唆する所見

臨床症状

自覚症状：悪心、嘔吐、食欲不振、全身倦怠感の遷延

他覚症状：精神神経症状、黄疸の増強、肝濁音界の縮小、肝性口臭、羽ばたき振戦、発熱、出血傾向、腹水、浮腫、頻脈

精神神経機能検査：脳波の徐波化、体性感覚誘発電位・number connection test などの異常

血液生化学検査

肝機能検査：GOT, GPT の急激な低下、血清総ビリルビンの上昇、直接 / 総ビリルビン比の低下、血清アルブミンの低下、血清総コレステロールの低下、血清コリンエステラーゼの低下、アンモニアの上昇、血糖の低下、血清尿素窒素の低下

血液凝固検査：PT の低下、HPT の低下

血漿遊離アミノ酸：BCAA/AAA 比の低下、メチオニンの上昇

その他：グルカゴン負荷試験低反応、動脈血ケトン体比の低下、hHGF の高値

画像検査

超音波検査：肝萎縮、腹水、胆嚢壁肥厚、門脈拡張、肝静脈狭小化、肝実質エコーの不均一化

CT 検査：肝容積の減少、全肝 CT 値の低下

アシアロシンチグラフィ：肝の取り込み低下

肝胆道シンチグラフィ：排泄遅延

(鈴木ら 肝胆膵 42: 455-460, 2001 より一部改変)

表5 急性肝炎重症型の劇症化予測式

本例はいずれの予測式も非劇症化を予測した

与芝の式

$$\lambda = \text{logit}(p) = -0.89 + 1.74 \times \text{成 因} + 0.056 \times \text{T. Bi (mg/dl)} - 0.014 \times \text{ChE (IU/l)}$$

成 因：HAV または HBV(初感染)は 1, その他は 2

難治性の肝疾患調査研究班予測式

$$\lambda = \text{logit}(p) = -2.7469 + 0.0914 \times \text{年 齢} + 0.1255 \times \text{T. Bi (mg/dl)} - 0.1534 \times \text{PT (\%)}$$

$$\text{劇症化確率}(p) = 1 / (1 + e^{-\lambda})$$

判定： $\lambda > 0$ なら劇症化

$\lambda < 0$ なら非劇症化

本例：与芝 -0.42 研究班 -0.82

表6 日本急性肝不全研究会による肝移植適応基準

I. 脳症発現時に次の5項目のうち2項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行なう。

1. 年齢：45 歳以上
2. 初発症状から脳症発現までの日数：11 日以上(すなわち亜急性型)
3. プロトロンビン時間：10 % 未満
4. 血清総ビリルビン濃度：18.0 mg/dl 以上
5. 直接 / 総ビリルビン比：0.67 以下

II. 治療開始(脳症発現)から 5 日後における予後の再予測

1. 脳症が I 度以内に覚醒あるいは昏睡度で II 度以上の改善
2. プロトロンビン時間が 50 % 以上に改善

以上の 2 項目のうちで、認められる項目数が

- 1 又は 2 生存と再予測して肝移植の登録を取り消す
- 0 死亡と再予測して肝移植の登録を継続する

行った。同日夜、FFP40単位を使用したPEが3時間、続いて高流量HDFが6時間をかけて施行された。一回目のPEおよび高流量HDF後から患者の意識は次第に清明となり、3日間連続計3回のPEおよび高流量HDFでPT、総ビリルビン、トランスアミナーゼは改善した。治療経過中に右無気肺と低アルブミン血症に伴う胸水貯留、さらに急性膵炎を認めたが、理学療法、利尿剤、FFP、ラミブジンの減量等により改善した。1月16日の腹部CTでは肝の低吸収域は著明に改善していた。18日一般病棟へ転室。2月10日にはトランスアミナーゼ値は90前後にまで改善した(図2)。2月5日の腹部CTでは肝実質は均等に造影され右葉容積の増加が認められた(図3)。発症から約3ヶ月後の現在、患者は退院し、HBs抗原は消失、肝機能は正常化した。

本症例は前医および各主治医が病態を把握し肝臓専門医等とのチームワークで検査、診断、治療を的確に行った結果として、肝移植に至らず内科的治療にて救命し得た。本症例における劇症肝不全の原因は1) HBV(変異株)の急性感染、2) HBe抗体陽性HBVキャリアの急性増悪、3) その他(原因不明)が考えられる。HBc抗体(200倍希釈)低力価陽性、IgM-HBc抗体陽性は1)を、問診でHBV感染を疑わせる性的接触がなかったこと、高齢でのHBVキャリアの急性増悪は劇症化率が高いことなどは2)を示唆するが、HBs抗原

が消失したことから1)の可能性が高いと考えた。今後、血中HBs抗体が出現するまで注意深い経過観察が必要である。

高度の肝機能障害を有する患者を診察する際の重要なポイントを表3にまとめた。また肝炎の劇症化を示唆する所見(表4)、劇症化予測式(表5)、肝移植の適応基準(表6)を参考として示した。

診療のポイント：劇症肝不全は致命率の高い病態であり、肝機能障害を重症化させない治療が重要であるが、早期に重症化を予知し速やかに専門医や専門施設に患者を紹介することが大切である。

文 献

1. Sherlock S, Dooley J: Diseases of the Liver and Biliary System, 11th ed. 2002, Blackwell Science, Oxford.
2. 杉原潤一, 石木佳英, 内藤智雄ら: 劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン. 肝臓 1996; 37: 757-758.
3. 鈴木一幸, 遠藤龍人, 岩井正勝ら: 劇症肝炎診療の進歩 予知は可能か: 予知式. 肝胆膵 2001; 42: 455-460.
4. 井上和明, 山田雅哉, 与芝 真: 劇症肝炎診療の進歩 劇症肝炎の内科治療. 肝胆膵 2001; 42: 475-481.

(受付: 2002年4月4日)

(受理: 2002年5月23日)