

症例報告 血液浄化法を施行した後、移植のために転院となった 劇症肝炎の1乳児例

石倉亜矢子¹⁾, 藤田 祥二¹⁾, 阿部 修司¹⁾, 岩井 崇¹⁾, 遠藤満智子¹⁾
鈴木 勝雄²⁾, 萩沢 正博³⁾

Our Experience of Hemocatharasis Treatment on an Infantile Fulminant Hepatitis: Relaying to a Liver Transplant Facility

Ayako ISHIKURA, Shoji FUJITA, Shuji ABE, Takashi IWAI, Machiko ENDO
Katsuo SUZUKI, Masahiro HAGISAWA

Key Words: fulminant hepatitis, liver transplant, hemocatharasis

はじめに

我々は黄疸と肝機能障害を主訴に紹介となった劇症肝炎の6ヶ月男児に対し当院ICUで血漿交換療法と持続血液濾過透析などの人工肝補助療法を実施したが、凝固系の改善なく肝予備能の低下もすすんだため、入院6日目に移植を前提に北海道大学病院第一外科に転院の運びとなった症例を経験したので報告する。

症 例

患者：6ヶ月男児。

主訴：黄疸。

既往歴：在胎40週2日 3238g 正常経膈分娩にて出生。

アレルギー歴なし 母体肝炎歴なし。

家族歴：父母兄健康 母方祖父HCV陽性 外来治療中。

現病歴：平成19年5月末から咳嗽と鼻汁が出現し、6月1日に前医受診し、感冒薬処方となった。翌日から3日間発熱したため、6月5日に前医を再診し、抗生物質（メイアクト）が追加となった。6月6日から解熱したが、咳嗽と鼻汁は変わらなかった。

6月8日から眼球結膜の黄染が家人により気づか

れ、次第に黄疸が著明となったために6月11日に前医を再診。血液検査にてTB14.6mg/dl DB9.3mg/dl AST2529IU/ℓ ALT1185IU/ℓで黄疸と肝機能障害のために当院に紹介となった。

入院時現症：身長66cm 体重7280g BP78/40

意識は清明（機嫌よく笑顔あり） 眼球結膜と全身皮膚に黄染が認められた。

咽頭発赤や頸部リンパ節腫脹はなく、心肺には理学的所見を認めなかった。

腹部は平坦軟で、肝一横指触知した。体幹に発疹などみられなかった。

入院時血液検査データ（表1）：

AST1924IU/ℓ ALT925IU/ℓと著明な肝機能障害を示し、TB12.4mg/dl DB9.6mg/dlと黄疸も認めた。APTT46.3秒 PT20%と血液凝固時間の延長も認めた。33mg/dlと明らかな低血糖を示したが、アンモニアは正常上限であった。

一般的な各種ウィルス抗体は陰性で、抗核抗体も陰性であった。

入院後経過：入院時血液検査にて肝機能異常と高ビリルビン血症を示していたため、急性肝炎と診断した。プロトロンビン時間は20%であったが、意識は清明で肝性昏睡はなく、急性肝障害重症型と判断し、治療開始した。補液（glucose濃度7.5%にしたヴィーンD+ネオラミンマルチV+強力ネオミノファーゲンC）、ビタミンK、絶食にてモニタリングも開始した。ウィルス性か薬剤性の急性肝炎を考え、検索開始とともに血清保存を実施

函館五稜郭病院小児科¹⁾

函館五稜郭病院腎透析科²⁾

はぎさわ小児クリニック³⁾

表1 入院時検査所見

WBC 23100 / μ l	PT 40.5 秒	TP 5.5 g/dl	Na 140 mEq/l
Nt 76 %	20 %	Alb 3.4 g/dl	K 3.8 mEq/l
Lym 17 %	APTT 46.3 秒	TB 12.4 mg/dl	Cl 109 mEq/l
RBC 442 $\times 10000$ / μ l	Fib 146 mg/dl	DB 9.6 mg/dl	BUN 4 mg/dl
Hb 11.9 g/dl	FDP 2.5 μ g/ml	AST 1924 IU/l	Cr 0.1 mg/dl
Ht 35 %	HPT 10 %	ALT 925 IU/l	pH 7.353
Plt 37.3 $\times 10000$ / μ l		LDH 685 IU/l	HCO ₃ - 17.2
CRP 0.3 mg/dl		ALP 3041 IU/l	BE -7.2
		LAP 125 IU/l	血糖 33 mg/dl
		γ -GTP 166 IU/l	lactate 33 mg/dl
		NH3 75 μ g/dl	
	IgG 918 mg/dl	HBsAg (-)	
	IgA 131 mg/dl	HCVAb (-)	
	IgM 45 mg/dl	IgM-HAAb 0	
	IgE 13.5 IU/ml	HSV-IgM 0.3	
	ANA 40 未満	HSV-IgG 2.0(-)	
		CMV-IgM 0.43(-)	
		CMV-IgG 2.0未満	
		EBV-IgM 10未満	
		EBV-IgG 10未満	
		EBNA 10未満	

意識障害(昏睡度)	年 長 児	乳 児
I	いつもより元気がない	声を出して笑わない
II	傾眠傾向でおとなしい 見当意識障害がある	あやしても笑わない 母親と視線が合わない
III	大きな声で呼ぶとかろうじて目を開ける	
IV	痛み刺激でも覚醒しないが、顔をしかめたり、払いのけようとする	
V	痛み刺激にまったく反応しない	

図1 肝性脳症の昏睡度分類(第5回小児肝臓ワークショップによる小児肝性昏睡の分類)

入院						転院				
		PE		PE		PE	CHDF	PE	CHDF	
PT	20	17	56	41	58	32	62	23	61	23
HPT	10	10未満	52	30	46	27	49	17	54	15
NH3	75	139			108	136	116	150	143	136
GOT	1924	1784			301	218	95	213	54	151
GPT	925	833			138	84	41	74	29	55
BUN	4	5			3	1	2	0	2	0
UA	1.9				0.9	0.5	1	0.3	1.1	0.4
TB	12.4	15.4			4.6	11.1	4.3	10.1	4.2	10
DB	9.6	10.6			2.2	4.6	2	3.6	1.3	2.5
DB/TB	0.77	0.68			0.47	0.41	0.46	0.35	0.3	0.25
	6月11日	6月12日	6月13日		6月14日		6月15日		6月16日	

図2 入院後経過

した。

6月12日(入院翌日)PT19%, 傾眠傾向であやしても笑わなくなり、一点凝視するようになった。第5回小児肝臓ワークショップによる小児肝性昏睡の分類(図1)に準じて、肝性昏睡Ⅱ度の意識障害として劇症肝炎と診断し、直ちにICU管理とした。入院経過を図2に示す。当院腎透析科に依頼し、1回に1000mlずつの新鮮凍結血漿(FFP)を用いて1クール4-5時間かけての血漿交換(PE)を実施した。人工肝補助療法に加え、DICの治療、感染対策(MEPM103mg/kg/day)、高アンモニア血症対策(カナマイシン・ラクツロースの内服)も開始した。PE終了後の凝固系データはPT56%と改善がみられたが、12時間後には再び41%と低下したため、同量のFFPを用いて連日PEを実施した。しかし入院時に正常であったアンモニアは徐々に上昇し、肝性昏睡Ⅱ度が持続したため入院4日目からPEに加え、持続血液濾過透析(CHDF)も実施した。

人工肝補助療法開始後もトランスアミナーゼは完全に正常化せず、炎症の遷延が示唆された。BUNも著明な低値を示し、窒素代謝が低下していることが示唆された。直接ビリルビン/総ビリルビン比やγ-GTPなどの肝予備能は低下を示した。

乳児における劇症肝炎は急速に増悪するため、PE開始2日目に移植の可能性も含め、北海道大学病院第一外科との連絡を開始した。移植についての説明や必要なドナー検査は北大に依頼した。PEを4回実施しCHDFも開始したが肝予備能の低下と炎症の遷延のため、移植を念頭に6月16日に転院した。

6月17日に母親から生体肝移植が行なわれ一時哺乳するまで回復したが、原因不明の肝壊死が進行し9月8日に永眠された。

考 察

劇症肝炎とは急激に広汎な肝細胞壊死を起こし、そのために血液凝固異常、肝性昏睡などの急性肝不全症状をきたす疾患である。「肝炎のうち初発症状がみられてから8週間以内に高度の肝機能異常に基づいて昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症とプロトロンビン時間が40%以下を示すもの」と定義されて

いる。小児の急性肝炎のうち、より重篤な劇症肝炎に移行するのは急性肝炎の約1%以下と稀で、全国での小児劇症肝炎の年間発症数は10-20例前後である¹⁾。その救命率は低く、肝移植導入前の全国調査(1979-1994年)では35.4%であった。1995年から2005年にかけての全国調査の結果(表2)に示す通り、肝移植術と血漿交換やCHDFなどの人工肝補助療法の導入により、救命率は69%と向上している。しかし、乳児と1歳以上とで比較するとその生存率は54%と76%と隔たりがある。また移植後生存率も乳児56%、1歳以上が82%と差があり、乳児の治療方法の選択も含め、課題が多い。

表2 日本における小児劇症肝不全105例の予後(1995-2005)

	1歳未満	1歳以上	合 計
症例数	37例	68例	105例
男児数	20例	38例	58例
女児数	17例	30例	47例
生存数	20例	52例	72例
生存男児数	11例	26例	37例
生存女児数	9例	26例	35例
移植なしで生存	5例	10例	15例
移植後生存	15例	42例	57例
全生存率	54%	76%	69%
移植後生存率	56%	82%	74%
移植率	73%	75%	74%
移植後死亡	12例	9例	21例

(文献1から引用)

小児における劇症肝炎の原因は①薬剤性②劇症型ウィルソン病③肝炎ウィルス性④その他(一般的にNANB型肝炎)の4つに大きく分けられるが、そのうちとくに原因不明④の劇症肝炎の予後は不良である。2003年の日本肝移植研究会の報告によると、小児生体肝移植レシピエント全体の1年生存率が80.8%の中、原因不明の劇症肝炎の1年生存率は最も悪く、68.8%であった²⁾。この原因不明の劇症肝炎は乳児例に多く、移植後、拒絶反応に起因するグラフト機能不全で亡くなる症例の報告が散見され、何らかのウィルス感染によって乳児の免疫反応が促進されたためか、と推測されている³⁾。

成人における劇症肝炎では劇症化予知式を元に

移植の適応が検討されるが、患者の「年齢」が予後予測の項目として用いられているため⁴⁾、この式に小児をあてはめても劇症化は予知できない。そのかわりに小児で劇症化や内科的治療の限界を示唆する所見として重要視されている項目⁵⁾は(1)PTやHPTの進行性の低下 (2)黄疸の増強 (ALTが低下傾向を示すのにTBが上昇) (3)肝濁音界の縮小 (エコーやCTなど) (4)コリンエステラーゼや総コレステロール、BUNの低下 (5)DB/TB比で判定するビリルビン抱合能の低下 などである。本症例では(1)から(5)をほぼ満たしており、内科的治療の限界と考えた。

乳児の劇症肝炎においては意識障害が出現してから不可逆的な脳障害に至るまでの期間が短いため、生体肝移植のタイミング決定は難しい。時期を逸せずに早い段階から移植が必要となる可能性について家族に説明をし、その一方で移植可能な施設への連絡や搬送準備を含めた連携をとっておくことが重要である⁶⁾。しかしながら、急速に変化する病態を両親に説明し、理解受容してもらうと同時に移植についての情報提供をすすめることは容易ではない。本症例では説明や情報提供を当院主治医から実施したほかに、両親が直接移植外科の先生や移植コーディネーターの看護師から説明をうけることができるようにしたことが家族の理解と安心感につながったと考える。また、早期に移植外科ドクターと連絡をとったため、肝予備能の評価など要検査項目のアドバイスをいただいたことも転院タイミング決定に役立った。

本症例では残念ながら救命には至らなかったが、入院後1週間以内で劇症肝炎に対する内科的治療の限界を見定め、肝移植の選択をし、移植術が可能な施設への転院がスムーズに実行された。人工肝補助療法によって意識障害も進行せず、全身状態が良好な状態で移植外科に転送することができた。しかし、原因不明の乳児劇症肝炎であったためか、肝壊死が進行し永眠された。今後は今回検索できなかった他のウィルス感染の可能性について検索し、乳児における劇症肝炎の原因解明に一石投じたい。

文 献

- 1) 日本小児肝臓研究会 小児急性肝不全ワーキンググループ：小児急性肝不全の特徴：肝胆膵 55：197-205, 2007
- 2) 日本移植研究会：肝移植症例登録報告。移植 38：401-408, 2003
- 3) 星野健：乳児期の劇症肝炎の移植成績はなぜ悪いのか？：小児内科 36：1356-1357, 2004
- 4) 乾あやの, 野崎昌俊 他：急性肝不全 (劇症肝炎も含む)：小児内科 34：504-510, 2002
- 5) 須磨崎亮：小児急性肝炎の劇症化は予知できるか？：小児内科 36：1358-1360, 2004
- 6) 河上千尋, 中倉兵庫 他：急性型劇症肝炎の2乳児例：小児科臨床 53：952-956, 2000