

臨床病理検討会報告

遅発性肝不全の1例

臨床担当：竹内 朗子 (研修医)・山本 義也 (消化器科)
 病理担当：工藤 和洋 (臨床病理科)・下山 則彦 (臨床病理科)

A case of late onset hepatic failure

Akiko Takeuchi, Yoshiya Yamamoto, Kazuhiro Kudoh, Norihiko Shimoyama

Key words : LOHF (late onset hepatic failure) – HBV

I. 臨床経過及び検査所見

【症 例】 60歳代 男性

【主 訴】 肝機能障害に対する精査依頼

【現病歴】

高血圧にて近医通院中であったが、採血にてGOT 243IU/l, GPT 468IU/lと肝機能障害を認めたため消化器科紹介受診、同日入院となった。なお特に自覚症状は認められなかった。

【既往歴】 高血圧にて内服中 (1年間)

【家族歴】 肝疾患を有する者なし。

【生活歴】

飲酒歴なし。喫煙30本/日 40年。アレルギーなし。

【入院時現症】

身長157.5cm 体重48.5kg 体温36.9℃

血圧130/50mmHg 脈拍68/min 眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし、肝脾を触知しない。

【入院時検査所見】

血液検査：

尿所見	生化学	血清学
蛋白 (-)	T-Bil 0.9 mg/dl	GLU 83 mg/dl
糖 (-)	TP 6.9 g/dl	CRP 0.1 mg/dl
潜血 (-)	ALB 3.8 g/dl	RPR 0.1 mg/dl
	ZTT 21.8 U	IgG 1616 mg/dl
末梢血	GOT 232 IU/l	IgA 298 mg/dl
WBC $0.78 \times 10^4 / \mu\text{l}$	GPT 437 IU/l	IgM 66 mg/dl
Neutro 60 %	LDH 339 IU/l	TPHA 1.23 倍
Lym 31 %	ALP 315 IU/l	HBsAg (+)
Mono 8 %	γ GTP 82 IU/l	HCVAb (-)
Eosino 1 %	AMY 71 IU/l	ANA (-)
RBC $472 \times 10^4 / \mu\text{l}$	BUN 18 mg/dl	AMA (-)
Hb 14.6 g/dl	Cre 0.8 mg/dl	
Hct 43.6 %	CPK 298 IU/l	腫瘍マーカー
Plt $29.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Na 144 mEq/l	AFP 4.9 ng/ml
	K 4.1 mEq/l	
	Cl 108 mEq/l	

凝固系

T-CHO 210 mg/dl	PT 9.4 s
TG 98 mg/dl	APTT 33.4 s
CH-E 245 IU/l	
NH3 36 $\mu\text{g}/\text{dl}$	

各種ウイルスマーカー：

IgG-HA 抗体 (+) IgM-HA 抗体 (-) →既感染

HBs 抗原 (+) HBs 抗体 (-)

HBe 抗原 (-) HBe 抗体 (+) →セロコンバージョン後

IgG-HBc 抗体 (+) IgM-HBc 抗体 (-)

HBV-DNA 7.6 →慢性肝炎で高ウイルス状態

HCV 抗体 (-) HCV-RNA (-) →感染なし

IgG-CMV 抗体 (+) IgM-CMV 抗体 (-) →既感染

IgG-EBV 抗体 (+) IgM-EBV 抗体 (-) →既感染

腹部CT検査：肝脾とも形態上正常範囲内 (図1)。

腹部エコー検査：辺縁は鈍で内部エコーは粗雑であり慢性肝炎の所見。

肝生検 (第18病日)：PAS 染色で門脈域に著明な炎症細胞の浸潤を認め、高度の削り取り壊死 piecemeal necrosis の

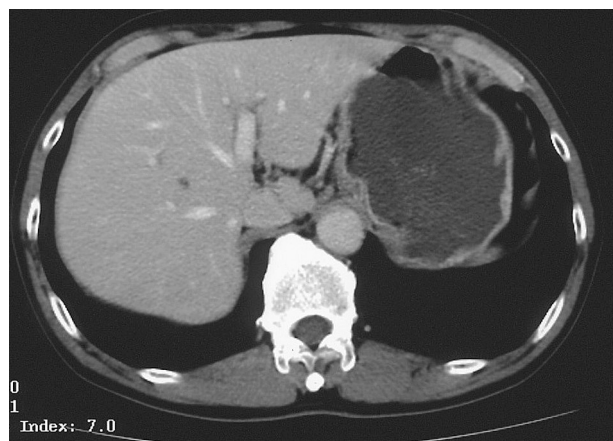


図1 第5病日の腹部CT。

所見であった。アザン染色では門脈域のコラーゲン増生を示しており線維化の所見であった。以上から新犬山分類でF1A3と慢性肝炎の所見であった(図2)。

アジアロ肝機能シンチグラフィ検査:

第28病日 HH15 0.796 LHL15 0.887

第49病日 HH15 0.865 LHL15 0.774

第83病日 HH15 0.809 LHL15 0.464

【診断】 B型慢性肝炎の急性増悪

患者が肝機能障害を指摘されたのは今回が初めてであり、急性肝炎と慢性肝炎の急性増悪の鑑別を要した。IgMHBc抗体は低力価、IgGHBc抗体は高力価であり、慢性肝炎の急性増悪を示唆するものであった。またセロコンバージョン後も高ウイルス状態であること、画像所見、病理所見からもB型慢性肝炎の急性増悪と考えられた。

【入院後経過】

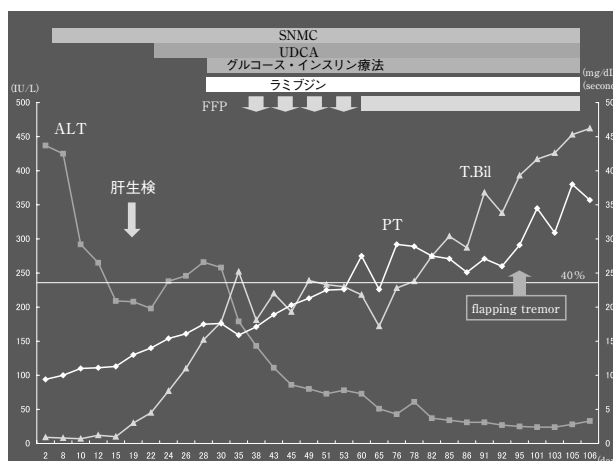
当初強力ネオミノファーゲンシー(SNMCネオファーゲン)とウルソデオキシコール酸(UDCAウルソ)投与で経過を見ていた。ALTに関しては低下傾向を示したが、総ビリルビンとPTに関しては第15病日あたりから上昇を認めはじめ、肝予備能の低下が示唆された。総ビリルビンの上昇に対してCT、MRI検査を施行したが、閉塞性黄疸は否定され、肝炎による総ビリルビンの上昇と考えられた。ALTの低下は肝細胞が破壊されつくしたために枯渇して低下傾向を示したものと考えられた。

第28病日にはT-bil 15.2mg/dl, PT 17.5s, と著明な上昇を認め劇症化が懸念されたため劇症肝炎に準じて、ネオファーゲンの増量と、グルコース・インスリン(GI)療法を開始し、またHBVDNAが高値であったことから抗ウイルス薬のラミブジンの併用も開始した。低タンパク血症に対してはアルブミン、FFPの適宜投与が行われたが肝障害の進行はおさまらず病日60日目には%PTが40%をきり第95病日には羽ばたき振戦も出現し、定義上遅発性肝不全の診断となった。

画像上の経過ではCT検査上肝自体の大きさに著変は認められなかった。遅発性肝不全では著明な肝萎縮像が特徴的だが、今回の症例では明らかな萎縮は認められなかった。しかしアジアロ機能シンチ検査では肝予備能の著明な低下が認められた。

劇症肝炎の治療としてCHDFがあるが、ICUでの管理を希望されず行わなかった。また特殊治療として肝移植があり移植の検討も行ってはいたが、ドナー、費用の問題で断念しそのまま保存的治療を続けることとした。第98病日には高アンモニア血症を認めたため、ラクツロース

表 ALT, 総ビリルビン, PTの推移



澗腸などの対処療法を行っていたが、全身状態の悪化と共に第103病日には高アミラーゼ血症をみとめ、意識状態の悪化と呼吸不全が出現し、多臓器不全のため第108病日に永眠された。

II. 臨床上的の問題点(病理解剖により明らかにしたい点)

1. 画像上特徴的とされる肝萎縮の程度は軽かったが、組織学的には遅発性肝不全の所見で矛盾はなかったか。
2. 高アミラーゼ血症はどれほど生命予後に関与していたか。

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

外傷、死斑なし。左頸静脈にIVH痕あり。

開腹にて剖検開始(局所解剖)。腹壁に癒着あり。肝臓は重量965g, 21×14.5×8cm。暗褐色で肝硬変、萎縮の所見を認める。剖面は外部と同様である(図3)。胆嚢は異常なし。脾臓は150g, 11.4×7×3cm。

膵臓は240g, 19×6×3cm。全体に腫大し周囲の組織には脂肪壊死、醗化が見られ急性膵炎の所見(図4)。程度は強くないが左右腎門部、腸間膜まで及ぶ炎症が見られる。十二指腸乳頭、副乳頭には異常なし。

腎臓は左215g, 12.7×6.5×3.8cm。右180g, 12.3×6×4.7cm。

腸間膜には脂肪壊死が見られる。血管には異常なし。小腸内には出血斑が散在。上行結腸から横行結腸内には出血斑が散在。虫垂は確認できなかった。膀胱には軽度の点状出血を認める。前立腺には問題なし。大動脈は硬化、石灰化を認める。

以上から肝不全に急性壊死性膵炎が合併したと考えら

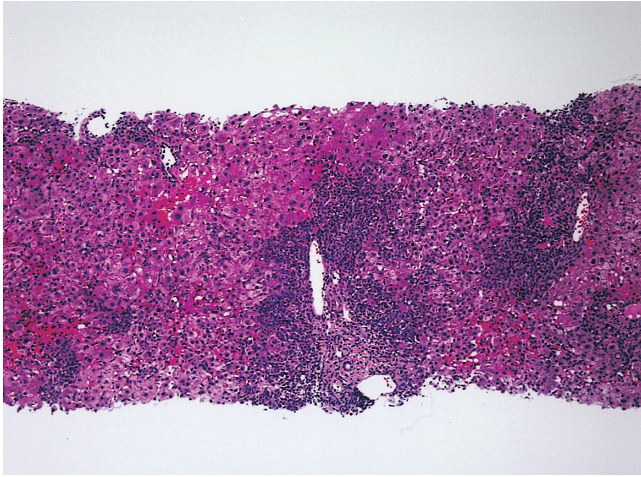


図2 肝生検。F1A3の慢性肝炎の診断。

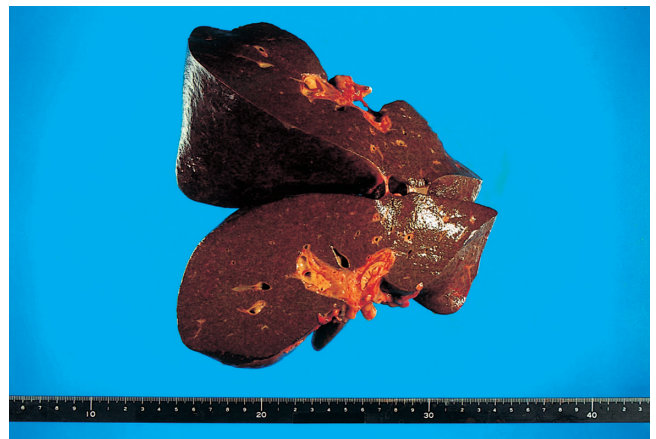


図3 肝臓：暗褐色で萎縮性。

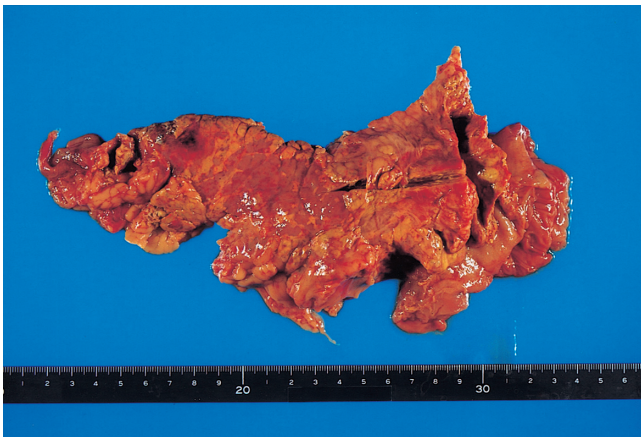


図4 膵臓：脂肪壊死と鹼化。

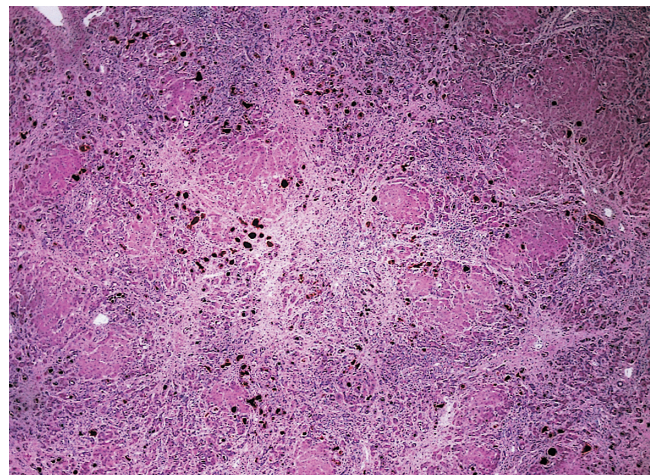


図5 肝臓：肝細胞の脱落，線維化，偽小葉の形成 (HE 染色)。

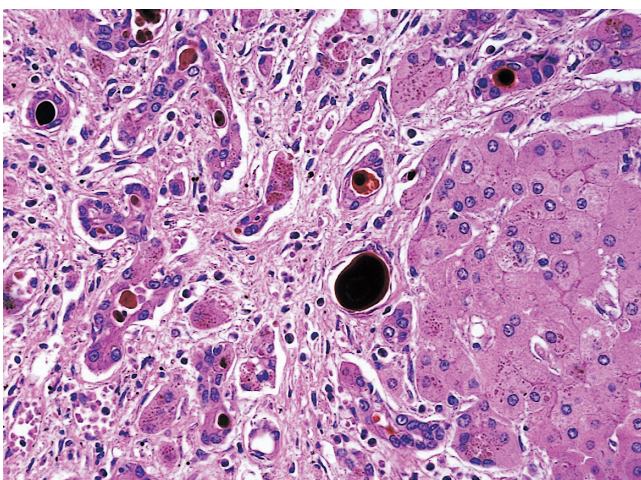


図6 肝臓：細胆管の増生と胆汁栓 (HE 染色)。

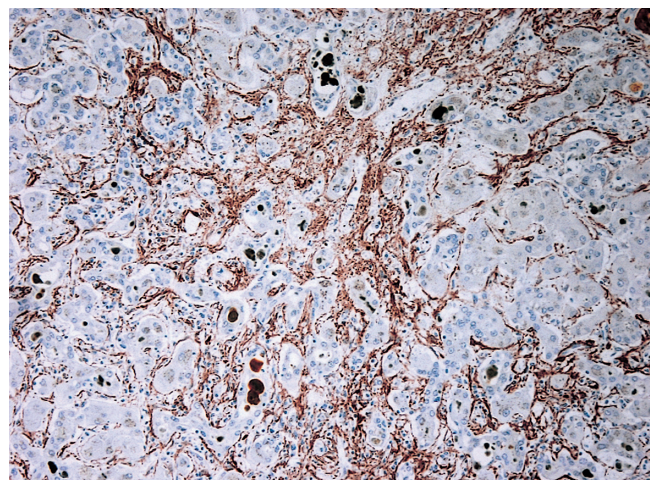


図7 肝臓免疫染色：α-SMA陽性の筋線維芽細胞の増生。

れた。

【肉眼解剖診断 (暫定)】

1. 肝褐色萎縮
2. 急性膵炎
3. 消化管びらん (胃～横行結腸)

【病理解剖学的最終診断】

主病変

遅発性肝不全 (肝硬変+肝細胞壊死+ヘリング管増生)

副病変

1. 急性膵炎 (死因)
2. うっ血脾
3. 黄疸腎
4. 粥状動脈硬化症
5. 消化管びらん

【総括】

肝では肝細胞壊死、脱落が著明。門脈域と肝小葉の境界は不明瞭 (図5)。門脈域周囲では、胆汁栓を持つヘリング管または偽胆管の増生が著明である (図6)。再生肝細胞は明らかでなく、MIB-1陽性細胞はほとんど認められない。間質には α -SMA陽性を示す筋線維芽細胞の増生が認められ、初期線維化に相当する所見 (図7)。AZAN染色で強く染色される時間を経たる膠原線維は少数であった。以上の所見は遅発性肝不全として矛盾のない所見である。血管の狭窄、内皮の腫大、線維化も認められ、循環障害が肝細胞再生を阻害した可能性も完全には否定できないと考えられた。

膵臓では脂肪壊死、腺房細胞の壊死脱落があり急性膵炎の所見である。

腎臓では尿管内に褐色色素が認められ、黄疸腎の所見である。

大動脈では粥腫の形成が著明で、粥状動脈硬化症の所見である。

消化管ではびらんが認められる。

以上、遅発性肝不全として矛盾のない所見。肝不全状態に、急性膵炎が合併し死亡したと考えられた。

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

1. 肝萎縮の程度と肝機能に関して

病理所見では肝細胞は高度に脱落しているが、間質の再生像 (線維芽細胞の増生) が著明であるため外表面的には肝萎縮を来たさなかったと考えられる。しかし肝細胞の再生機転がきかず筋線維芽細胞のみの増生であるため、肝機能は著明に低下し臨床的な肝機能不全と矛盾しない所見と考えられた。

2. 高アミラーゼ血症は実際に膵炎を引き起こし死因に関与していたか?

膵炎だけでも死亡原因となってもおかしくない病理所見であった。一般的にアミラーゼの値と病理所見は相関せずアミラーゼが正常値であっても膵炎を起こしている症例もある。今症例の場合、肝不全からくる高サイトカイン血症から膵炎を起こしていた可能性が考えられ、高アミラーゼ血症が出現する前に膵炎の治療を開始していれば生命予後は少しでも改善していた可能性はあったらどうかという議論がなされた。しかし、肝機能的な予後を考えれば、やはり肝不全が生命予後に最も関係しており膵炎の治療をしても生命予後は変わらなかったとの結論となった。

V. 考察とまとめ

• 遅発性肝不全に関して (LOHF: late onset hepatic failure)

B型慢性肝炎の自然経過は通常慢性肝炎から急性増悪をきたすとセロコンバージョンがおり大部分の症例で臨床的治癒の状態となる。しかし一部の症例で慢性肝炎の状態が持続し肝硬変から肝不全や肝細胞癌を発症する場合や劇症化や遅発性肝不全の状態をきたす場合がある。セロコンバージョン後の持続性肝炎はe抗原を細胞表面に提示しない変異株によって引き起こされると考えられ、変異株による肝炎は急性増悪をしばしばきたし劇症肝炎亜急性型や遅発性肝不全の状態となり予後不良である。

遅発性肝不全の定義は肝炎の初発症状発現後8週以降24週以内に肝性脳症を引き起こすものとなっている。それ以前に肝性脳症を引き起こしたものは劇症肝炎と定義されている。さらに劇症肝炎のなかで10日以内に肝性脳症Ⅱ度以上をおこすものを急性型、10日以降に発現するものを亜急性型と分類している。

遅発性肝不全の年間患者数は100例前後と推定されている。遅発性肝不全のうちB型肝炎によるものは8.6%とそれ程多くない。女性に多く、自己免疫性疾患を合併している場合が多いことから、何らかの免疫機構の乱れが関与していると考えられているが、成因不明のものが大部分を占めており今後の更なる研究が期待されている。

病理組織学的所見としては(1)広範な肝細胞壊死、(2)ヘリング管を中心とする胆汁うっ滞、(3)線維化、(4)肝細胞再生が特徴とされる。

救命率は内科的治療例と肝移植例をあわせて、劇症肝炎急性型で57.5%、亜急性型で36.8%、遅発性肝不全で20%となっており、遅発性肝不全の予後は大変不

良となっている。

遅発性肝不全の治療は内科的治療として血漿交換と血液濾過透析を組み合わせた肝補助療法を主体として、他に特殊療法としてグルコースインスリン療法や抗凝固療法、抗ウイルス療法などが行われる。内科的治療のみでの救命率は13.3%とかなり低い。肝移植例の救命率は60%と今後の治療法の主体が肝移植になることが期待されている。

【参考文献】

- 1) 立石順久他：劇症肝炎における血液浄化療法 日本臨床62巻 増刊号5 (2004)
- 2) 駒田敏之他：遅発性肝不全 日本臨床 領域別症候群 7 肝臓編
- 3) 大西弘生他：Acute-on-chronic 肝不全 日本臨床 領域別症候群 7 肝臓編
- 4) 持田智他：B型急性肝炎治療法の最新動向 Nippon Rinsho Vol.62 2004
- 5) 持田智他：我が国における劇症肝炎, LOHF の実態 日消誌 2002
- 6) 井上和明他：劇症肝炎 内科 Vol.96 No.1 (2005)
- 7) 深津俊明：AST/ALT 高値を示した2例 Lab.Clin. Pract, 19(1):35-41 (2001)