

CPC

平成19年 第20回 埼玉医科大学 臨床病理検討会(CPC)

平成19年1月23日 於 埼玉医科大学 第五講堂

黄疸，腹水の出現の後，数ヶ月の経過で肝不全に至った一例

出題 症例呈示担当：川井田 望（研修医2年）

中村 有香（消化器内科・肝臓内科）

病 理 担 当：茅野 秀一（病理学）

指 定 発 言：名越 澄子（消化器内科・肝臓内科）

司 会：中山 伸朗（消化器内科・肝臓内科）

症例呈示

症例：57歳，女性

主訴：腹部膨満感，下腿浮腫，黄疸

既往歴：19歳虫垂炎，55歳帯状疱疹

飲酒歴：ビール720ml/回（47歳まで週に1回）

家族歴：特記事項なし

現病歴：健診で肝逸脱酵素の異常値を指摘されたことはなかった。6ヶ月前より下腿浮腫が出現し，その1ヵ月後より尿濃染を自覚するようになった。2ヶ月前には，腹部膨満感が出現した。自宅で様子をみていたが症状が増悪し，独歩困難となり，近医を受診した。肝不全の診断を受け，当科へ転院した。

入院時現症：身長150cm 体重56kg 意識清明，血圧116/70mmHg，脈拍84回/分，体温37.2℃ 眼球結膜：横染あり。眼瞼結膜：貧血様，胸部：異常所見なし。腹部：膨隆，下腿：pitting edemaあり。

入院時検査所見：WBC 5,840/ μ l (N 70.4, L 20.7, M 7.7, E 0.2, B 1.0), RBC 181×10^4 / μ l, Hb 7.1 g/dl, Ht 23.3%, MCV 128.7 fl, MCH 39.2 pg, MCHC 30.5%, Plt 12.9×10^4 / μ l, AST 37 IU/l, ALT 19 IU/l, LDH 252 IU/l, ALP 222 IU/l, γ -GTP 63 IU/l, T-Bil 9.2 mg/dl, D-Bil 3.6 mg/dl, Alb 2.6 g/dl, BUN 14 mg/dl, Cr 0.64 mg/dl, Na 138 mEq/l, Cl 98 mEq/l, K 4.3 mEq/l, IgG 2471 mg/dl, IgA 1612 mg/dl, IgM 343 mg/dl, CRP 1.53 mg/dl, PT 41%, HBsAg(-), HBsAb 122.2 mIU/ml, HBcAb200倍希釈 0.0 Inh%, HBeAg 0.0 C.I., HBeAb 32.9 Inh%, HCVAb(-), HCV抗体 TP test(-), 血糖 76 g/dl, NH₃ 55

μ g/dl, 抗核抗体40倍未満, 抗ミトコンドリアM2抗体5 INDEX 未満, AFP 6.5 ng/ml, CA-125 2203 U/mL, CEA 1.9 ng/mL, CA19-9 178.9 U/mL 腹水：蛋白1.6 g/dl, 糖128 mg/dl, 色調 黄色, 性状 透明, 比重1.016, WBC 39(M38, P1)/mm³, Alb 0.7 g/dl, LDH 78 IU/l, ヒアルロン酸 8121 ng/ml

胸部単純X線：腹水の貯留が著明で，横隔膜が挙上し，肺の容量が減少。

腹部CT：肝表面はやや不整，肝左葉の代償性腫大は著明でなく，軽度の脾腫あり。多量に腹水が貯留し，傍臍静脈の開存，脾腎シャントあり。

上部内視鏡検査：胃・食道静脈瘤なし。

入院後経過：入院時PTは30%台，T-Bilは9.2，D-Bilは3.6。肝硬変を有し，腹水はその合併症と診断した。腹水コントロールのため利尿剤投与と適時，腹腔穿刺で腹水の排出を行った。大球性貧血に対しては葉酸を投与した。正常範囲内で推移したAST，ALTが第28病日から急に上昇した。第30病日，高アンモニア血症に対しラクチールの投与を開始したが同日より皮疹が出現したため投与を中止した。その後FFP，グリチルリチンなどを投与したが全身状態は改善せず，第37病日にⅡ度の脳症が出現した。その後脳症が増悪し，第39病日に永眠した。なお経過中，生体肝移植を検討したが，家族に適合者がなく，断念した。

病 理

死後70分で腹部のみの局所解剖が施行された。身長152cm，体重42kg，皮下脂肪の厚さ0.7cmと榮

養不良な成人女性で、皮膚の黄染は認められなかった。8,200 ml の淡黄色透明な腹水を認めた。肝は 700 g で、表面は凹凸不整で、割面は淡褐色調を呈し、硬さを増していたが偽小葉は明らかではなかった。また、腫瘍は認められなかった。組織学的には肝小葉は高度に乱れ、膠原線維に富む結合組織により結節状に区画されていた。肝細胞は広汎に脱落し、変性膨化を示すものや、胞体が好酸性で濃縮核を有するものが混在していた（図 1）。虚脱した残存肝実質には軽度の炎症性細胞の浸潤を認め、一部に出血を伴う。肝細胞の再生性変化は乏しく、cytokeratin (CK7) の免疫染色では、肝細胞周囲に著明に増生した細胆管が、島状に残存する形で認められた（図 2）。また、肝静脈枝や小葉中心静脈に再疎通化を伴う血栓像を散見した。

本症例では、広汎な肝細胞の壊死、線維化、細胆管の増生があり、肝再生像に乏しいことから亜広汎肝壊死に相当し、臨床的な疾患概念である late onset hepatic failure の組織像に合致するものと考えられた。

その他の腹部臓器では、結腸の一部に顕微鏡な虚血性変化を認め、子宮底部に 2.5 cm 径の平滑筋腫を認めた。また、骨髓は過形成を示していた。直接死因は肝不全と考えられた。

剖検診断

主病変

亜広汎肝壊死 (700 g)

副病変

1. 腹水 (8,200 ml), 2. 大動脈粥状硬化症, 3. 良性腎硬化症, 4. 骨髓過形成, 5. 子宮筋腫, 6. (脾腫・食道静脈瘤は認めず)

(肝の組織像の解釈について金沢大学医学部 中沼安二先生、佐藤保則先生にご教示を頂いた)

指定発言

劇症肝炎は、初発症状発現から 8 週以内にプロトロンビン時間が 40% 以下に低下し、昏睡Ⅱ度以上の肝性脳症を生じる肝炎で、この期間が 10 日以内の急性型と 11 日以上亜急性型に分類される。一方、プロトロンビン時間は 40% 以下であるが、Ⅱ度以上の肝性脳症が出現するまでの期間が 8~24 週の症例は遅発性肝不全 (late onset hepatic failure :LOHF) と診断される。

厚生労働省「難治性の肝疾患に関する研究班」による急性肝不全の全国調査では、1998~2003 年に発症した劇症肝炎急性型 316 例、亜急性型 318 例、LOHF64 例が登録されている。LOHF は劇症肝炎に比べて、高齢者で基礎疾患を有する症例が多い傾向にあり、約半数が本症と同様、成因不明例である。LOHF の臨床像を表 1 に示した。本症例は初発症状出現から約 6 ヶ月目に、ALT 値の上昇に伴い脳症が発現し、その 2 日

後に永眠された。LOHF では徐々に肝不全が進行し、脳症発現時に全例で黄疸を認めるが、ALT 値や脳症の出現から死亡までの日数に差があることから、異なる病態の存在が示唆される。本症例における ALT 値上昇の原因は不明であるが、これが肝不全の急激な進行を招いたものと推察される。

本症例は生前、原因不明の非代償性肝硬変と診断さ

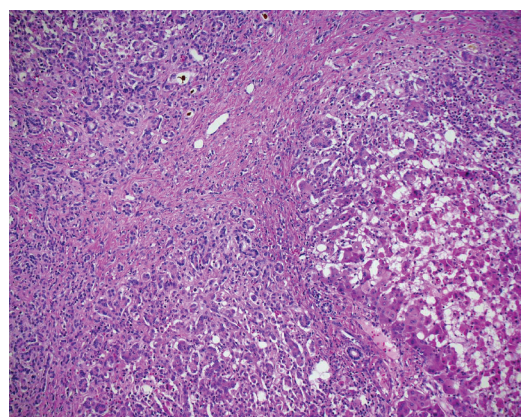


図 1. 肝細胞の脱落、変性を認める。

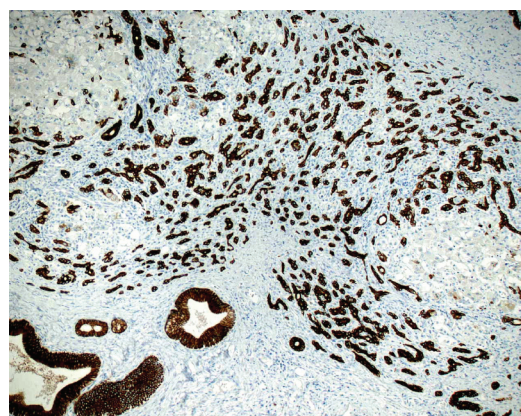


図 2. CK7 の免疫染色では、細胆管の著明な増生が認められる。

表 1. 遅発性肝不全(LOHF)の 64 例の臨床像 (1998~2003 年)

初発～脳症発現		平均 93 日 (57~198 日)
脳症発現～死亡		平均 23 日 (1~115 日)
脳症発現時	T-Bil	平均 22.1 (1.1~67.9)
	D/T-Bil	平均 0.62
	ALT	平均 224 (21~1,310)
	黄疸	100%
	腹水	72%
	下腿浮腫	80%
	発熱	56%

(難治性の肝疾患に関する研究班, 2003 年)

れていた。LOHF では進行に伴い、肝萎縮や肝表面の凹凸不整、腹水、黄疸など肝硬変に類似した所見がみられるようになるため、発症初期からの血液・画像検査所見がなければ LOHF と肝硬変との鑑別は困難である。

LOHF の治療には、副腎ステロイドの大量静注療法

や血漿交換と血液濾過透析を併用した人工肝補助療法等がある。これら内科的治療のみを実施した場合の救命率は、劇症肝炎の急性型 53.7%、亜急性型 24.4%、LOHF 11.5% である。生体部分肝移植実施例を含めても、それぞれ 56.3%、39.3%、23.4% であり、LOHF は最も予後不良な急性肝不全である。