

令和元年度 第1回臨床病理検討会 (CPC)

症 例：NASHによる肝硬変、肝不全が疑われた1例
報告者：元田晴伸 指導医：平野雅、柴田敏朗

【症例】87歳 女性

【入院年月日】2017年5月某日

【死亡年月日】入院第79日目

【病理解剖日】入院第80日目

【主訴】咳嗽、腹水

【現病歴】

15年以上の糖尿病、高血圧症、脂質異常症、胆石症、潰瘍性大腸炎疑いで当院内科通院中であった。2002年から血液検査で軽度肝逸脱酵素上昇を認め、2005年の腹部エコーで肝左葉の腫大を認め、慢性肝炎や肝硬変が疑われたがその時点では精査されていなかった。2008年に胆嚢摘出術を行った際に同時に肝生検も施行し、慢性活動性肝炎の病理所見であった。病理像からは慢性肝炎の原因ははっきりしなかったが、臨床的にHBs抗体が陽性であったためHBV感染の関与やNASHが原因として疑われた。その後、肝硬変の所見が見られるようになった。2015年からは腹水に対してスピロラクトン、分枝鎖アミノ酸製剤の服薬治療を開始したが腹水改善は得られず、Child-Pugh分類Cの非代償性肝硬変となった。2016年より腹水コントロール目的の入退院を繰り返すも外来での腹水コントロール不良であった。2017年4月下旬から咳嗽と呼吸苦が出現し、5月某日に当院ER受診。食量や尿量の低下に加えて画像上で胸水の出現や腹水の増加を認めたため腹水コントロール目的に同日入院となった。

【既往歴】

78歳時 慢性胆嚢炎+胆石症に対し開腹胆嚢摘出術、肝生検術施行

【現存症】

糖尿病、高血圧症、高脂血症、肝血管腫、肝硬変、潰瘍性大腸炎疑い

【家族歴】

母:乳がん、長男:糖尿病、次男:糖尿病

【生活歴】

喫煙なし、飲酒なし、排便:2行/日、アレルギーなし

【内服薬】

フロセミド20 mg、スピロラクトン25 mg、トルバプタン7.5 mg、分子鎖アミノ酸製剤4.15 g、パンテチン20% 3 g、シタグリプチン50 mg、アムロジピン5 mg、メサラジン錠500 mg、アトルバスタチン 5 mg、クエン酸第一鉄100 mg

【入院時身体所見】

身長:145.2cm 体重:59.0kg

体温:37.2℃、血圧:129/53 mmHg、脈拍数:90 回/分、SpO₂:94%(室内気)

意識レベル:GCS E4V5M6

両側対光反射迅速、眼瞼結膜軽度蒼白、眼球結膜黄染なし、頸静脈怒張なし、咽頭発赤なし、口蓋扁桃の腫脹や白苔付着なし、頸部リンパ節腫大なし、甲状腺腫大なし、呼吸音清で副雑音なし、左肺背側で呼吸音減弱あり、心音整で収縮期雑音あり、腹部著明に膨隆で軟、腹部圧痛なし、腹水の波動を蝕知、両側脛骨前面に浮腫あり、爪にテリーネイルあり

【入院時検査所見】

血液検査所見 (2017/5)

RBC $262 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、Hb 9.5 g/dl、Hct 28.4%、WBC $5,500 / \mu\text{l}$ 、好中球 61.4%、好酸球 1.8%、好塩基球 0.5%、単球 13.7%、リンパ球 22.6%、Plt $13.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$

PT-INR 1.37、APTT 27.4秒

T-Bil 2.2 mg/dl、TP 8.3 g/dl、Alb 2.4 g/dl、ALP 504 IU/L、AST 59 IU/L、ALT 33 IU/L、LDH 280 IU/L、 γ -GTP 135 IU/L、CK 125 IU/L、BUN 20.2 mg/dl、Cre 1.11 mg/dl、Glu 163 mg/dl、NH₃ 105 μ mol/L、Na 134 mmol/L、K 4.8 mmol/L、Cl 109 mmol/L、Ca 8.1 mg/dl IgG 3235 mg/dl

(2017/3)

AFP 2.5 ng/ml、PIVKA-II 148 mAU/ml

(2016/4)

HBs抗原 陰性、HBc抗体 陽性、HCV 抗体 陰性、ヒアルロン酸 560 ng/ml

(2015/5)

抗ミトコンドリア抗体 陰性、抗核抗体 640倍

尿検査所見

pH 5.5、蛋白定性(-)、糖定性(-)、潜血(-)、ケトン体(-)、ウロビリノーゲン(+)

心電図

心拍数 77回/分、正常洞調律、軸偏位なし、QT延長あり

胸部単純X線写真(P→A)

心胸郭比 43.2% CPangle 左で鈍 肺門部を中心とした肺野全体に血管拡張を認める

胸腹部骨盤CT

左肺に胸水貯留あり、腹部全体に大量の腹水貯留あり、肝辺縁は不整で左葉の鈍化あり、腹壁ヘルニアを認める、明らかな腫瘍性病変なし

【入院後経過】

第1病日からこれまでの内服薬に加えてアルブミン製剤とフロセミド 40mgの静脈注射による治療を開始したが、体重減少は得られなかった。第6病日から傾眠傾向が出現し、第7病日にはJCS 300の意識レベルとなった。血液検査でアンモニア179 μ mol/Lと増加を認め、肝性脳症として分子薬アミノ酸製剤の点滴投与を行ったところ血清アンモニアの低下とともに意識レベルの改善が見られ、第9病日にはJCS 0まで改善した。その後も利尿剤による体重コントロールを継続したが困難であり、第18病日にKM-CARTを施行した。9 Lの腹水を排液し体重減少得られたが、翌日から体重増加があり体重コントロール不良が持続していた。第20病日にはBUN 49.6 mg/dl、Cre 0.86 mg/dlと血管内脱水およびK 5.8 mmol/Lの高K血症を認めたためフロセミドとスピロラクトンを中止とした。本人の一時帰宅希望あり、第32病日に再度KM-CART施行し9.5 L排液した上で、第34病日に2泊3日予定の外泊を行ったが、同日夜に下血が出現し意識レベルの低下があったため当院救急搬送となった。バイタル異常は認めず、血液検査ではBUN、NH₃の上昇および電解質異常は見られなかったがプロカルシトニン 0.9 ng/mlの上昇が見られ、尿検査で細菌尿が見られた。消化管出血あるいは感染、体内の水分バランス異常が誘因として考えられる肝性脳症の診断で分子鎖アミノ酸製剤、セフォキシム投与で加療し、翌日の第35病日には意識状態の改善が得られた。しかし、その後も腹水の増加は止まらず、第48病日に3回目のKM-CARTを施行した。第49病日に羽ばたき振戦が出現し、第50病日から嘔吐と食欲低下が出現し食事摂取困難となった。第59病日からは脱水の危険性があるため利尿薬を中止した。その後、徐々に意識レベルの低下が見られるようになり、第79病日に永眠された。

【臨床診断】

非代償性肝硬変(NASH疑い)、難治性腹水

【臨床上問題となった事項】

肝硬変の原因は何か

【主剖検診断】

急性尿細管壊死、腎嚢胞(120g, R 110g)

【副病変】

1, DIC (肺微小血栓)

- 2, 肝硬変(自己免疫性肝炎に由来)、脂肪変性、(620g)
- 3, 腔水症:胸水(L 150ml 淡血性、R 50ml 黄色透明)、腹水(4,000ml 黄色透明)
- 4, 肺出血、肺うっ血 (L 420g、R 570g)
- 5, 食道静脈瘤(軽度)、食道粘膜下膿瘍
- 6, 消化管浮腫
- 7, 心肥大、冠動脈硬化症(軽度)、大動脈粥状硬化症
- 8, 黄疸
- 9, 貧血
- 10, 臍ヘルニア
- 11, 胆嚢摘出状態

【備考】

直接の死因は急性尿細管壊死。DIC、肝硬変に伴う肝機能低下もあいまって死に至ったと考える。小柄な体格を考慮しても肝重量は620gと低下。肝硬変が完成しているが、その原因がウイルス感染か脂肪肝なのかの特定は困難。以前の肝生検では形質細胞は少ないもののグリソン域のインターフェイス肝炎であり自己免疫性肝炎に矛盾しない。肝硬変に伴う食道静脈瘤は軽度で、脾腫や肝癌を認めない。大腸は広くビラン状だが潰瘍性大腸炎であったか否かの判定は困難。糖尿病状態だが、睪島や腎糸球体は比較的保たれている。

【考察】

自己免疫性肝炎(autoimmune hepatitis:AIH)は、中年女性に好発(男女比1:6から7)するが、小児から高齢者まで幅広く発症し、慢性進行性に肝障害をきたす疾患である。原因は不明であるが、その病態には自己免疫機序の関与が想定されている。¹⁾

黄疸を伴って急激に発症することや自覚症状なく慢性に発症するなど経過は様々な形をとる。肝硬変に進行や劇症肝不全で死亡することもあり、早期診断が求められる。診断には肝生検が必要で、診断後にはステロイド投与による治療を要する。早期に診断し、適切に管理・治療されていれば予後は良好とされる。²⁾有病率は人口10万人あたり23.4人との報告がある³⁾が、非典型例で診断が難しい場合もあり、実際とは異なる可能性もある。

診断基準としては、厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」による基準や簡易型スコア、国際診断スコア⁴⁾が用いられている。しかし、急性発症で組織学的にも急性肝炎の場合、抗核抗体陰性、IgGが高値でないなど診断が困難なことがある⁵⁾自己免疫性肝炎診療ガイドライン(2013年)の重症度判定により、重症症例あるいは中等症かつPT活性が60%以下や高度黄疸を認める症例に該当する場合、速やかな専門機関への紹介が推奨されている。治療の第一選択薬はプレドニゾロンであり、血清トランスアミナーゼとIgGの改善を指標にする。2年間以上血清トランスアミナーゼとIgGが正常内で推移すれば、プレドニゾロンの中止も検討可能である。しかし、血清トランスアミナーゼやIgGが持続的に正常化していない症例では、治療中止により高率に再燃がみられる。治療を中止した症例の80%で再燃がみられ、60%の症例は1年以内に再燃するため、治療中止後も十分な経過観察が必要である。副腎皮質ステロイド治療にもかかわらず再燃を繰り返す症例や副腎皮質ステロイドが使用できない症例では、免疫抑制剤アザチオプリンの使用が有効である。自己免疫性肝炎による急性肝不全(劇症肝炎・遅発性肝不全)例の予後は不良であり、肝移植を視野に入れた治療方針の決定が必要である。¹⁾⁴⁾

本症例においては慢性肝炎の原因が肝生検にて原因不明であり、臨床的にウイルス性肝炎やNASHが疑われたためAIHの診断に至らず、肝硬変への進行に至った可能性が示唆された。AIHは適切な治療介入により比較的予後良好であるため、今後は急性肝炎、慢性肝炎を診た際にAIHを鑑別疾患として常に念頭に置くことが重要と考える。

【参考文献】

- 1) Krawitt EL, Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006 ; 354 : 54 - 66.
- 2) Yoshizawa K, Matsumoto A, Ichijo T, et al. Long term outcome of Japanese patients with type 1 auto immune hepatitis. Hepatology 2012 ; 56 : 668 - 76.
- 3) Yoshizawa K, Joshita S, Matsumoto A, et al. Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in

the Ueda area, Japan. Hepatol Res 2016 ; 46 : 878 - 83.

4) 厚生労働省難病情報センター (<https://www.nanbyou.or.jp/entry/268>)

5) Abe M, Mashiba T, Zeniya M, et al. Present status of autoimmune hepatitis in Japan : a nationwide survey. J Gastroenterol 2011 ; 46 : 1136 - 41.