

## 症例報告

# 血球貪食症候群を合併した重症型アルコール性肝炎の1剖検例

浜松赤十字病院 内科

清野芳江, 永橋正一, 寺田総一郎, 矢島 賢, 俵原 敬, 野村紀之,  
小田切圭一, 齋藤希人, 竹内泰代, 伊藤洋子, 早川正勝, 杉原達男

藤田保健衛生大学第二病院 病理

堀部良宗

### 要 旨

症例は59歳男性。食欲不振と下痢を主訴に当院を受診した。入院時、臨床所見と採血データよりアルコール性肝炎と診断した。保存的に加療を行ったが、入院後第15病日に意識レベルの低下、ビリルビン値の上昇、プロトロンビン時間の延長、腎不全の進行、白血球数の増加を認め、重症型アルコール性肝炎と診断し、血漿交換、持続的血液濾過透析を施行した。その後、第22病日には貧血の進行、血小板の減少を認めた。骨髓検査の結果、血球貪食症候群と診断し、ステロイドパルス療法を施行したが、第26病日に死亡した。

### Key words

重症型アルコール性肝炎, 血球貪食症候群

## I. 緒 言

重症型アルコール性肝炎は劇症肝炎に類似し、多臓器不全などを合併する予後不良な疾患である。近年、本邦のアルコール性肝障害に関する報告において、この重症型アルコール性肝炎の頻度の増加が観察されている<sup>1)</sup>。この疾患の予後を改善するには、早期診断と早期の治療開始が不可欠とされている。

また血球貪食症候群は骨髓など網内系組織における組織球による血球貪食を特徴とし、血球減少症をはじめ多彩な臨床症状を呈する疾患である。本症候群は感染症、悪性疾患、自己免疫疾患など、広域の疾患に関連して発症することが明らかとなり、近年注目されている病態である。今回われわれは重症型アルコール性肝炎の経過中に、血球貪食症候群を合併し、その病態がさらに病状を悪化させたと考えられた1症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

## II. 症 例

患者：59歳男性

主訴：食欲不振、下痢

既往歴：高血圧、糖尿病、アルコール性肝障害のため当科に過去3回入院。胆嚢結石

家族歴：父、心筋梗塞；母、脳梗塞

生活歴：喫煙歴40本/日×44年間

飲酒歴3合/日×44年間

現病歴：糖尿病、アルコール性肝障害のため当科外来で経過観察されていた。1992年12月と1999年8月にアルコール性肝障害と糖尿病の加療目的で当科に入院した。2001年1月上旬より食事摂取後に下痢が出現し、3月上旬より立位不能となったため3月12日当科を受診した。精査加療目的で同日当科に入院となった。

入院時現症：意識清明、血圧140/70mmHg、心拍数90/分、整、体温37.0℃、眼瞼結膜の貧血と眼球結膜の黄染を認めた。心音 純、肺野 清、腹部 平坦かつ軟、グル音正常、自発痛なし、右季肋下に肝を3横指触知、脾臓触知せず、下腿浮腫なし

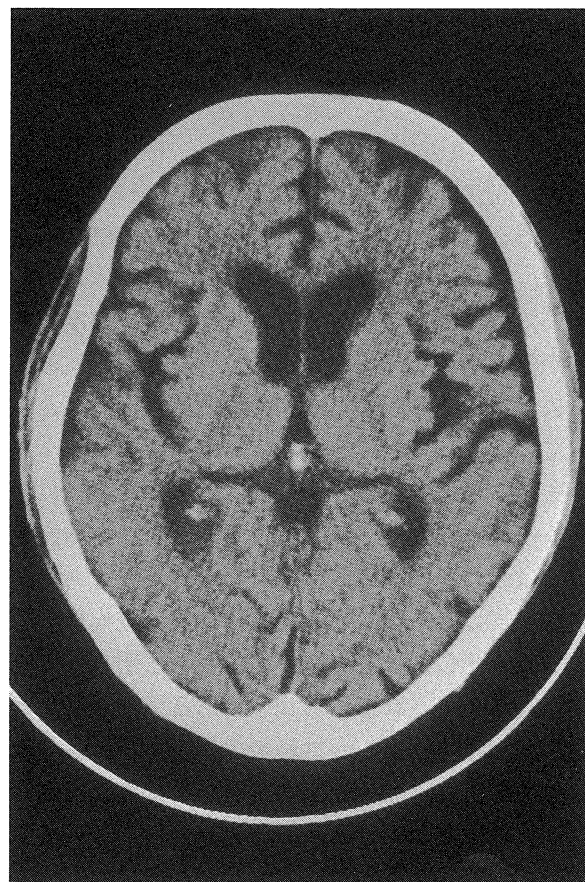
表1 入院時検査所見

〈末血〉			〈免疫系〉		
WBC	10580	/ $\mu$ l	IgG	1530	mg/dl
Stab	1.0	%	IgA	413	mg/dl
Seg	88.0	%	IgM	160	mg/dl
Lymph	4.0	%	抗核抗体	160	倍(speckled)
Mono	7.0	%	〈腫瘍マーカー〉		
RBC	241万	/ $\mu$ l	AFP	3.8	ng/ml
Hb	8.5	g/dl	CEA	4.1	ng/ml
Hct	25.2	%	CA19-9	910	U/ml
PLT	12.1万	/ $\mu$ l	DUPAN-2	>1600	U/ml
〈凝固系〉			SPAN-1	1100	U/ml
APTT	29.3	秒	〈血液ガス(room air)〉		
PT	73	%	pH	7.386	
FNG-C	201	mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	28.9	Torr
〈臨化〉			PaO <sub>2</sub>	91.4	Torr
TP	6.3	g/dl	SaO <sub>2</sub>	96.8	%
Alb	3.5	g/dl	BE	-5.7	mmol/l
T-Bil	12.5	mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	17.3	mmol/l
BUN	26.0	mg/dl	〈感染症〉		
CRTNN	1.7	mg/dl	HBs抗原	陰性	
UA	9.2	mg/dl	HCV抗体	陰性	
Na	135	mEq/l	RPR定性	陰性	
K	2.8	mEq/l	TPHA	2242.27(+)	
Cl	77	mEq/l	〈検尿〉		
Ca	7.6	mg/dl	pH	5.5	
IP	0.7	mg/dl	glu	(3+)	
LDH	624	IU/l	pro	(2+)	
GOT	308	IU/l	bld	(1+)	
GPT	120	IU/l	ket	(-)	
Al-P	382	IU/l	bil	(3+)	
$\gamma$ -GTP	1347	IU/l	uro	(1+)	
ChE	116	IU/l	比重	1.020	
AMY	97	IU/l			
CPK	158	IU/l			
Glu	305	mg/dl			
HbA <sub>1c</sub>	9.8	%			
TC	155	mg/dl			
TG	549	mg/dl			
CRP	6.5	mg/dl			
NH <sub>3</sub>	71	$\mu$ g/dl			


図1 腹部CT：強度の脂肪肝を示す。  
(2001年3月13日)

表2 骨髓検査所見(4/2)

(骨髓像)		
有核細胞数	318000	/ $\mu$ l
巨核球数	10	/ $\mu$ l
骨髓芽球	0.8	%
好中球		
前骨髓球	4.6	%
骨髓球	5.8	%
後骨髓球	4.0	%
桿状核球	16.6	%
分葉核球	15.4	%
好酸球	2.0	%
好塩基球	0.4	%
リンパ球	6.6	%
単球	1.6	%
形質細胞	4.0	%
血球貪食細胞	4.4	%
前赤芽球	0.2	%
大赤芽球	4.0	%
正赤芽球		
塩基性	6.0	%
多染性	23.4	%
正染性	0.2	%
M/E比	1.5	


図2 頭部CT：脳萎縮がみられる。  
(2001年3月30日)

入院時検査所見：(表1) GOT 優位の肝障害,  $\gamma$ -GTP の高値, 高血糖, 炎症反応の軽度上昇, 軽度の腎機能障害を認めた.

<骨髓検査 (第22病日)> (表2)

巨核球数は減少を示しその血小板生成率は36%, 生成指数は40で巨核球の血小板生成能は低下していた. 多数の血小板や赤血球, 赤芽球, 好中球を貪食したマクロファージが顕著に観察された.

<胸部 X 線> 特記すべきことなし

<腹部 X 線> 特記すべきことなし

<心電図> 洞性頻脈, 完全右脚ブロック

<腹部 CT (第2病日)> 強度の脂肪肝 (図1)

<頭部 CT (第19病日)> 脳萎縮 (図2)

入院後経過

入院時に発熱, 黄疸を認め, 採血データよりアルコール性肝炎と診断した. 全身状態は安定していたため肝庇護剤の投与で経過観察とした. しかし入院後, 黄疸の進行を認めたため第7病日よりプレドニゾロン40mg/日を開始したがデータの改善は認められなかった. 第15病日より意識レベルの低下に加え黄疸の増強, 凝固能異常, 白血球数の増加, 腎機能の悪化を認めたため重症型アルコール性肝炎と診断し, ビリルビン吸着, 血漿交換と持続的血液濾過透析を開始した. また, 同日より血小板が $2.2$ 万/ $\mu$ lと著減したため, 播種性血管内凝固症候群の合併も考慮し, メシル酸ガベキサート, 低分子ヘパリンの投与を開始した. FDPの上昇はなかったが, 血小板数が上昇しなかったこ

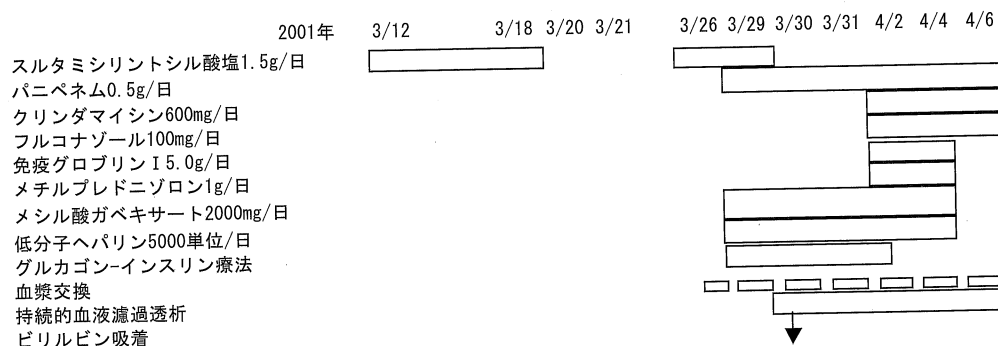


図3 入院後の治療経過

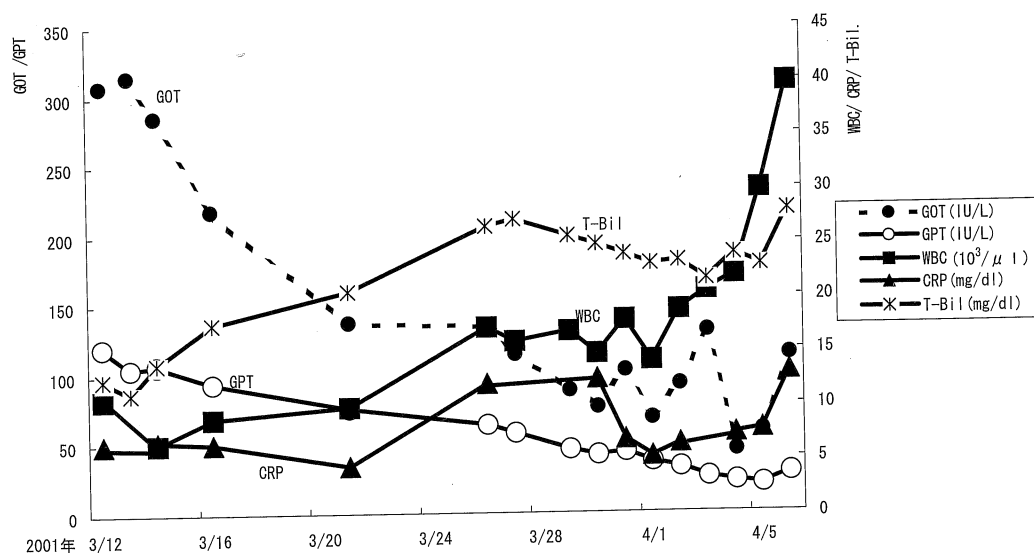


図4 血液生化学検査値の推移

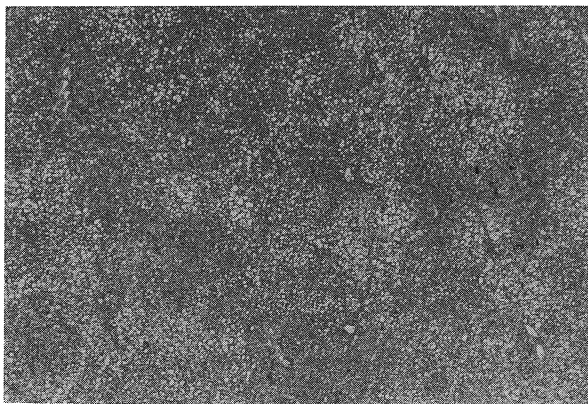


図5 肝生検所見：肝細胞のびまん性脂肪変性，グリソン鞘内のリンパ球浸潤を認める。（H-E 染色，X100，2001年4月6日）

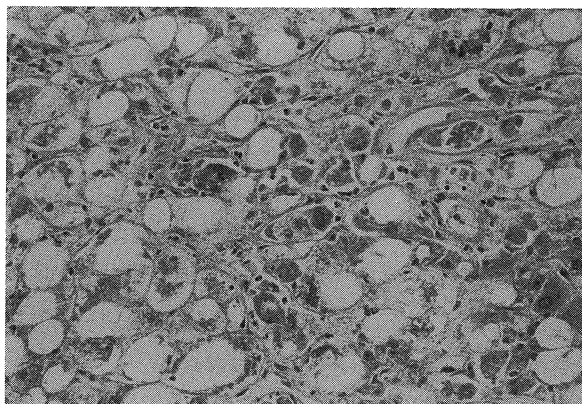


図6 肝生検所見（強拡大像）：肝細胞の脂肪変性，マロリー小体を認める。（H-E 染色，X400，2001年4月6日）

とと，第20病日に Hb5.8g/dl と著明な貧血が見られたため第22病日に骨髓検査を行った．臨床症状と骨髓検査所見より血球貪食症候群の合併と診断し，ステロイドパルス療法と免疫グロブリンの投与を施行したが敗血症，成人呼吸窮迫症候群により第26病日に死亡した（図3，4）．

解剖結果：脂肪肝を伴うアルコール性肝炎（マロリー小体，肝臓2,600g，図5，6），胆汁うっ滞肝，急性間質性肺炎，敗血症（肺及び心筋，脈管内菌塊塞栓）が認められた．

### Ⅲ．考 察

重症型アルコール性肝炎は劇症肝炎に類似し，多臓器不全などを合併する予後不良な疾患である．本邦における重症型アルコール性肝炎の診断基準は1991年文部省総合研究A高田班によってその試案が提示された<sup>2)</sup>．その内容は，アルコール性肝炎に肝性脳症，肺炎，急性腎不全，消化管出血などの合併やエンドトキシン血症などを伴い，断酒にも関わらず肝腫大は持続し多くは1ヶ月以内に死亡することが多い．プロトロンビン時間は50%以下で著しい多核白血球の増加を認め，組織学的には多数のマロリー体の出現と強い肝細胞の変性，壊死などが見られる．その発症機序として，エンドトキシン血症や高サイトカイン血症が観察されるためアルコール性肝障害とエンドトキシンの関連が注目されている<sup>3)</sup>．重症型アルコール性

肝炎の肝病変の発生機序の一説として，腸管から吸収されたエンドトキシンが Kupffer 細胞を刺激し，TNF，IL-1，IL-8，IL-10など各種のサイトカインや活性酸素を放出，これらが直接的，ないしは白血球などの炎症細胞を介して肝細胞に障害的に働くものと考えられている．高濃度の血中エンドトキシンは内因性ならびに血管内皮細胞障害による凝固系の活性化を介してDICを惹起し，急性腎不全や呼吸不全などの合併症を招来し，これらが直接的な死亡原因になると報告されている<sup>4)</sup>．

重症型アルコール性肝炎の予後予測因子については，堀江ら<sup>1)</sup>の報告によれば，重症型アルコール性肝炎の診断時と診断後5日目のPT延長例，白血球増加例に死亡例が有意に多かったとしている．また Felver ら<sup>5)</sup>により，血漿TNF値が予後予測因子になりうると報告されている．一方，堀江ら<sup>1)</sup>の報告によるとビリルビン値や腎機能も死亡例で高値を示したが，ばらつきが多く有意差は認められず，身体所見では意識障害の頻度が生存例と死亡例両群で高頻度に認めたが，有意差は認めなかった．本例では，重症型アルコール性肝炎と診断した時点で意識障害，PTの延長，白血球数の増加，腎機能の悪化，高ビリルビン血症を認めた．さらに，重症型アルコール性肝炎の診断時の赤血球減少例に死亡例が有意に多かったとの報告例もある<sup>1)</sup>．本例では重症型アルコール性肝炎と診断後5日目に貧血の進行を認め，血球貪食症

候群によるものと診断した。本症例の経験より重症型アルコール性肝炎の経過中に血小板減少に加えて貧血の進行を認める場合には、血球貪食症候群の存在の可能性も示唆され、考慮すべき合併症の1つと思われた。

次に治療法について検討した。重症型アルコール性肝炎の治療では、劇症肝炎と同様に副腎皮質ステロイド剤の投与や血漿交換、血液濾過透析を行ったという報告<sup>6)</sup>がみられるがその評価は定まっていない。重症型アルコール性肝炎に対する副腎皮質ステロイドの有効性についてはTNF $\alpha$ 刺激による好中球の内皮細胞への接着に抑制的に働くために抗炎症を目的とした短期間投与が良いという報告<sup>7)</sup>がある一方、肝性脳症を伴う重症のアルコール性肝炎ではプレドニン40mg/日を28日間投与することで平均2ヶ月の生存期間の延長が見られたという長期投与の報告<sup>8)</sup>もある。また、重症型アルコール性肝炎の治療としてNF- $\kappa$ Bを抑制する目的等でステロイド剤の使用を推奨する報告もあるが逆にそれが腸管内細菌叢の発育を助長しエンドトキシン血症や敗血症を導く恐れもあるとの報告<sup>9)</sup>もみられ、評価は一定していない。さらに、ステロイド、血漿交換は予後に影響を与えなかったという報告<sup>10)</sup>もあり治療に関しては今後、十分な吟味と展開が望まれる。これらの集学的治療は病状の進行した後に開始されている例も多く、診断早期から集学的な治療を開始していれば違う結果が得られた可能性も考えられた。本例においては診断時早期より治療を開始したが救命出来なかった。どの時点より集学的な治療を開始すればよいのかという点において、今後検討がさらに必要であるものと考えられた。

その他、最終的な治療法として肝移植が挙げられるが、アルコール性肝疾患症例に対する肝移植については、欧米でも臓器を社会で共有分配するという観点から他の肝疾患と同様に扱ってよいのかという議論がある<sup>11)</sup>。

次に血球貪食症候群について解析した。血球貪食症候群は高熱の持続、リンパ節腫大、2系統以上の血球減少、肝機能障害、播種性血管内凝固症候群、多臓器不全などの多彩な病像を特徴とし骨髄をはじめとするリンパ網内系での血球貪食細胞

の存在により診断される。臨床症状は高熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、皮疹等の症状などが見られる。検査所見では末梢血での2系統以上の血球減少、凝固異常、高トリグリセリド血症、高フェリチン血症がみられる。本例では末梢血での2系統以上の血球減少、凝固異常が認められた。血球貪食症候群は1次性と2次性に分類されるが、成人の場合は基礎疾患に続発する2次性(反応性)が多く、感染症、リンパ腫、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫性疾患などに続発する。本例は重症型アルコール性肝炎発症後に血球貪食症候群と真菌症とを合併しており抗核抗体陽性でもあることより、感染症と自己免疫に関連した血球貪食症候群の可能性が考えられた。血球貪食症候群の発症機序に関してはいまだ不明な点が多いが、①サイトカインを介する機序②血球に対する自己抗体を介する機序③免疫複合体を介する機序という3つが想定されている<sup>12)</sup>。本例においては抗核抗体陽性でもあり自己抗体や免疫複合体を介する機序の可能性も予想された。

治療としては、基礎疾患に対する根本的治療と、サイトカインストームや自己抗体産生に対する免疫抑制療法が基本である。感染症に関連する症例では、感染に対する治療を行い、重症度に応じてサイトカインストームの是正のためステロイド療法を行うことが多い。免疫グロブリン療法、シクロスポリン療法、血漿交換療法等を行う場合もある。また病態が自己免疫に関連していると思われる症例で進行性の血球減少を見る場合はステロイド療法を行う。ステロイド大量療法の無効な重症例に対しては、ステロイドまたはシクロホスファミドパルス療法を行う。その他免疫グロブリン療法、血漿交換療法も選択肢である<sup>12)</sup>。

本例ではステロイドパルス療法と血漿交換療法を施行したが死亡されたため、血球貪食症候群に対するステロイドパルス療法と血漿交換療法の有効性の判定には至らなかった。

重症型アルコール性肝炎に血球貪食症候群の合併症例については、医学中央雑誌とPubMed(言語:英語)で、われわれが検索した範囲内では過去に報告例がなかった。本例において、重症型アルコール性肝炎と血球貪食症候群との関連性は不

明であったが、感染症と自己免疫的な機序以外にも、重症型アルコール性肝炎により免疫制御機構が破綻して血球貪食症候群を引き起こした可能性も否定出来なかった。

また、アルコール性肝炎と診断した時点での重症化の予測因子については報告例がなかった。今回われわれは現行の重症型アルコール性肝炎の診断基準に基づいて、早期集学的治療を開始したにもかかわらず救命出来なかったが、さらに今後、予知式などを含め予測因子が同定され、重症化以前の早期治療により救命率が改善されることが期待される。本例では入院時に、高ビリルビン血症を認めておりこれが重症化の予測因子となり得た可能性も考えられた。また重症型アルコール性肝炎に血小板減少、貧血を認めた場合は血球貪食症候群の合併の可能性も検討していく必要があるとおもわれた。

アルコール性肝障害の症例に対しては重症化の可能性と合併症に十分に留意していく必要があると考えられた1症例であった。

#### IV. 結 語

重症型アルコール性肝炎に血球貪食症候群を合併した1症例を経験した。

#### 文 献

- 1) 堀江義則他. 重症型アルコール性肝炎の全国調査. 日本消化器病学会雑誌 2002; 99: 1326-1333.
- 2) 高田昭. アルコール性肝障害に対する新しい診断基準試案の提案. 肝臓 1993; 34: 888-896.
- 3) 加藤眞三, 玉井博修, 大木英二ほか. エンドトキシンとアルコール性肝障害. 肝胆膵 1997; 35: 319-324.
- 4) 高瀬修二郎. 重症型アルコール性肝炎. 肝臓 1998; 39: 716-719.
- 5) Felver ME, Mezey E, McGuire M, et al. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis. Ann Intern Med 1990; 112: 917-920.
- 6) 加藤眞三, 水上 健, 大木英二ほか. アルコール性肝障害, アルコール性肝疾患 (アルコール性脂肪肝, アルコール性肝炎, 重症アルコール性肝障害, アルコール性肝線維症, アルコール性肝硬変など). 日本臨床別冊 領域別症候群シリーズ No 8 肝・胆道系症候群 肝臓編 (下巻). 1995; 3-6.
- 7) Sakamoto S, Okanoue T, Itoh Y, et al. Intercellular adhesion molecule 1 and CD18 are involved in neutrophil adhesion and its cytotoxicity to cultured sinusoidal endothelial cells in rats. Hepatology 1997; 26: 658-663.
- 8) Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 1992; 326: 507-512.
- 9) 小畑達郎, 田中憲明, 大野研而. 重症型アルコール性肝炎に対する治療: 腸管内細菌叢と由来エンドトキシン抑制の意義. 肝臓 2001; 42(Suppl 2): A440.
- 10) 堀江義則, 加藤眞三, 石井裕正. 重症型アルコール性肝炎における予後予測因子と治療法についての検討. 肝臓 2001; 42(suppl 2): A327.
- 11) McMaster P. Transplantation for alcoholic liver disease in an era of organ shortage. Lancet 2000; 355: 424-425.
- 12) 熊倉俊一. 主要疾患現況・病態・診断・治療 血球貪食症候群. 医学のあゆみ別冊 免疫疾患—state of arts Ver. 2 2002; 559-563.