

## 肝臓内科カンファレンス・ピックアップ

内科 岡山大学消化器内科 7階東病棟肝臓チーム リハビリテーション技術課	森井 和彦、山本 岳玄、奥新 浩晃 中村進一郎 濱田 真由、吉岡 麻衣、岩本 礼子、福本みつき 藤岡 鮎美、田畑明日香 大島 良太
---	---

**Key Words** : 肝孤立性壊死性結節, 成人発症Still病, Wilson病, 分泌型高アルカリフォスファターゼ血症, hypoxic hepatitis

**要旨** : 肝臓内科でこの1年間に経験した興味深い5症例を報告する。症例1は67歳男性, 広域抗生剤に反応しない発熱と肝機能異常が2週間続き, その後上腹部痛と肝結節性病変が出現した。症例2は微熱と蕁麻疹様の湿疹が見られた15歳女性。次第に高熱になり, 咽頭炎の暫定診断で抗生剤が投与されたが, 肝機能異常と2系統の血球減少が出現した。症例3は3ヶ月前から月経がなく, 嘔気と頭痛が2週間続いた15歳女性。黄疸, 肝機能異常, PT INR延長が見られ, 急激に貧血が出現した。症例4は管理不良な2型糖尿病を持つ59歳女性。血小板減少, ALPと $\gamma$ -GTの上昇のため原発性胆汁性胆管炎が疑われたが, 肝生検では非アルコール性脂肪性肝炎と診断された。ALPと $\gamma$ -GTの上昇はどう説明するか。症例5はB型慢性肝炎, 胃癌の化学療法中の51歳男性。労作時呼吸苦と下肢浮腫に続いて, 肝酵素の高度上昇を認めた。

### はじめに

専門カンファレンスは一定の経験を積んだスタッフが集まって, 診断や治療方針を検討するものである。検査所見や画像, 病理組織が揃っており, 専門医はその分野の様々な経験を積んでいるため, 議論は滞りなく進む。ただ研修医にとってこの専門カンファレンスは実はあまり

勉強にならないようである。判断材料が揃い過ぎていて, 臨床推論の訓練にならないのである。

そこで診断推論の過程に重きを置いて, この1年間に肝臓内科で経験した診断の難しかった5症例をピックアップした。昨年に続いて第2報になる<sup>1)</sup>。各症例とも前半に病歴と基本的な検査所見を記載した。まだ症状が完成していない症例, 発症の仕方が典型ではない症例, 或いは希少疾患が含まれている。

診断推論は高度に知的な作業である。幅広い疾患の病態生理の知識, 疫学的知見(疾患の有病率や流行の状況), 患者の生活様式や環境, 遺伝的体質, 食事や飲酒, 喫煙などの習慣, 処方された薬剤の副作用や相互作用, sick contactなどの情報を総合して, 仮説を組み立てるのである。様々な鑑別疾患を想起する能力, 論理的に可能性を絞り込む能力, そして最小限の検査で診断を確定する能力, これらを駆使して理論を構築することこそ, 内科診断学の醍醐味である。診断推論の技法を磨くことなく, ただ検査や画像診断を重ねるだけでは, ホスピタリストとしての技能に進歩はない。皆さんはいくつ正解にたどりつけるであろうか。

**症例1**. 広域抗生剤に反応しない発熱が続く67歳男性。多発性の肝結節性病変が出現した。

**【病歴】** 生来健康な67歳男性。2週間前に微熱が出現し, 第3病日に38℃台に上昇したため近医を受診。WBC 8220/ $\mu$ L, CRP 8.4 mg/dL, 肝

機能異常が見られ、感染症の疑いでCFPN-PIとNSAIDが投与された。しかし発熱が続くためNSAIDを繰り返し服用した。第5病日に上腹部を締め付けるような痛みが出現した。腹部CTでは十二指腸壁の肥厚と周囲組織の炎症所見が認められ(図1)、抗生剤がLVFXに変更された。しかしその後も発熱と肝機能異常が続いたため、第10病日に同院に入院した。

上部消化管内視鏡検査では十二指腸球部から上行脚までびらんが多発しており、ランソプラゾールが開始された。生検では悪性所見は指摘されなかった。第10病日の腹部CTでは肝両葉に辺縁の濃染する小さな結節性病変が多数出現していた(図2)。抗生剤がSBT/ABPC、次にTAZ/PIPCに変更されたが、解熱しなかった。第14病日に当院に紹介、転院となった。

【既往歴ほか】特記事項なし。1年前の健康診断では異常は指摘されなかった。飲酒歴なし、喫煙は20本/日を45年間。

【家族歴ほか】父親が肝硬変症。

【現在の処方】黒ゴマのサプリメントのみ。

【理学的所見】身長162.4 cm、体重64.2 kg。意識レベル、整。全身状態、消耗。心拍数58/分、整。血圧123/74 mmHg、体温36.2℃、SpO<sub>2</sub> 98%、呼吸数21/分。結膜は貧血なし、黄疸なし。皮疹なし、表在リンパ節腫脹なし。心音は雑音なし、過剰心音なし。呼吸音清、ラ音なし。腹部は平坦、軟で、圧痛なし、腫瘤なし、肝脾腫なし、腹水なし。両下腿浮腫なし、両側足背動脈は触知良好。

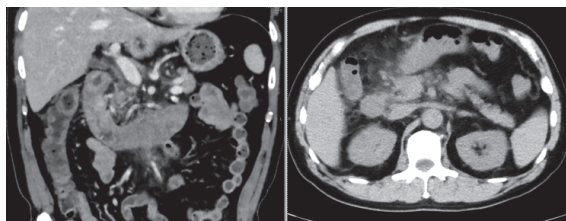


図1. 腹部CT (第5病日)

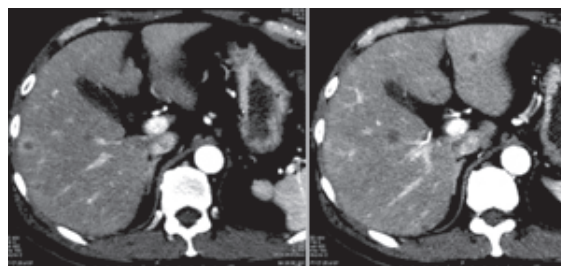


図2. 腹部CT (第10病日)

【血液検査所見ほか】WBC 5,500/ $\mu$ L (Bas 0%, Eos 0%, Sta 3.0%, Seg 88.0%, Lym 4.0%, Mon 4.0%, A-Lym 1.0%, Bla 0%), RBC  $447 \times 10^4$ / $\mu$ L, Hgb 13.4 g/dL, Hct 39.4%, PLT  $22.2 \times 10^4$ / $\mu$ L, PT INR 1.16. TP 5.7 g/dL, Alb 3.0 g/dL, T.Bil 1.1 mg/dL, D.Bil 0.4 mg/dL, AST 307 IU/L, ALT 301 U/L, ALP 896 U/L,  $\gamma$ -GT 492 U/L, LDH 578 U/L, UN 10.4 mg/dL, Cr 0.77 mg/dL, Na 130 mEq/L, Cl 99 mEq/L, K 4.3 mEq/L, Ca 7.8 mg/dL, Glu 140 mg/dL, CRP 5.12 mg/dL, Procalcitonin (PCT) 0.47 ng/mL, AMY 73 U/L, CK 248 IU/L, IgG 706 mg/dL, IgG4 21 mg/dL, IgA 357 mg/dL, IgM 147 mg/dL. HBs Ag陰性, HCV Ab陰性, HIV Ag/Ab陰性. ferritin 1,774 ng/mL, Fe 51  $\mu$ g/dL, TIBC 171  $\mu$ g/dL. sIL-2 R 3,537 U/mL, AFP 2.7 ng/mL, PIVKA II 858 mAU/mL. 検尿、混濁なし、潜血なし、尿蛋白(1+)、エステラーゼ(-)、沈渣異常なし。

診断は何か

【診断経過】

図1左の造影CT冠状断において、十二指腸球部から上行脚に至る著明な壁肥厚が認められた。図1右の単純CT水平断では十二指腸を取り巻く腸間膜の脂肪織に炎症が波及しており、近傍のリンパ節の腫脹も見られたが、腹腔内遊離ガスは指摘されなかった。図2の造影CTでは肝内に均等なサイズの小さな低吸収の腫瘤が出現しており、辺縁にはring状の濃染が認められた。胆管炎や胆嚢炎を示唆する所見は認めな

かった。

何らかの原因により発熱と肝機能異常を来とし、NSAIDを多用したため急性の十二指腸粘膜病変を起こして周囲の腸間膜脂肪織に炎症が波及し（微小穿孔の可能性も否定できない）、経門脈性に感染性塞栓症を肝臓に生じた可能性を考えた（Pylephlebitis, 感染性門脈炎）。当院転院後に施行した超音波検査では既に十二指腸の壁肥厚は改善しており、図2で指摘された肝内結節性病変は描出できなかった。造影超音波において1カ所だけ、Kupffer細胞相で陰影欠損像を呈する肝結節を確認できたので、生検を施行した。

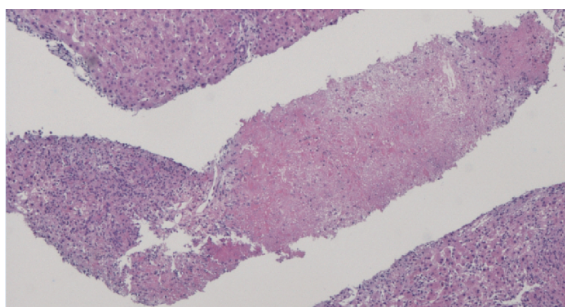


図3. 肝結節の生検組織（HE染色）

図3に採取した組織像を示すが、大半は凝固壊死であり、その周囲に肉芽腫性の炎症がみられた。膿瘍や細菌は確認されなかった。Pylephlebitisのためにseptic emboliを起こすと一般には肝膿瘍を形成するが<sup>2)</sup>、今回は十二指腸病変なので細菌の負荷が大きくなく、膿瘍に至らなかったと考えられた。こうした病変はいわゆる「孤立性壊死性結節」に相当する<sup>3)</sup>。「孤立性」だが多発例も見られる。

発端となった発熱と肝機能異常であるが、IgM-HA抗体陽性、IgG-HA抗体陰性からA型急性肝炎と診断した。sIL-2Rの上昇は炎症により局所リンパ節のTリンパ球が刺激されたためと考えられた。ランソプラゾールと抗生剤によって十二指腸病変、腸間膜脂肪織炎はともに改善し、ほどなく解熱した。ALT値、炎症反応、sIL-2R値も正常化した。

### 【最終診断】

A型急性肝炎

NSAIDsによる急性十二指腸粘膜病変と腸間膜への炎症波及

多発性の肝孤立性壊死性結節

【本症例の教訓】 抗生物質に反応しない発熱と肝機能異常を認める場合、近年減少しているとはいえ、やはりウイルス性急性肝炎を考える必要がある。

今回の症例では、発熱、肝機能異常、上腹部痛、急性十二指腸粘膜病変、腸間膜の炎症、腹腔内リンパ節の腫脹とsIL2Rの上昇、肝結節の出現など、多彩な兆候が次々に出現した。この通常ではない経過に、肝膿瘍？悪性腫瘍？悪性リンパ腫？と混乱してしまうと思われる。こうした場面では、それまで考えてきた診断仮説や検査結果が逆に足かせとなって、かえって柔軟な軌道修正の邪魔をする。ちょうど蜘蛛の巣に捕まったように、もがくほど状況はかえって悪化する。このような場合は主治医が交代して思考をリセットすることも一つの手段であろう。

### 症例2. 1週間高熱が続く15歳女性

【病歴】 高校に入学して2ヶ月経過した15歳女性。10日前に37.2℃の微熱があり、四肢や体幹、首に蕁麻疹の様な湿疹が出現した（図4）。近医を受診して、ステロイド内服とクリームが処方された。しかし発熱と湿疹は消長を繰り返した。第5病日からは39℃超の高熱を呈し頭痛も伴ってきた。咽頭炎の暫定診断でCFPN-PI、ロキソプロフェンが処方された。湿疹は第7病日に消退したが、弛張熱は続いた。WBC 5100/ $\mu$ L (Eos 0%, NE 72.3%, Lym 23.4%, A-Lym 0%, Mo 4.3%), RBC  $521 \times 10^4/\mu$ L, Hgb 13.7 dL, Hct 41.8%, PLT  $17.8 \times 10^4/\mu$ L, AST 76 IU/L, ALT 43 U/L, LD 483 U/L,  $\gamma$ -GT 24 U/L, CRP 2.95 mg/dLであった。急性肝炎として



補液が開始された。第9病日からはロキソプロフェンが切れると高熱が稽留し、AST 137 IU/L, ALT 85 U/L, LD 816 U/L,  $\gamma$ -GT 33 U/L, CRP 9.83 mg/dLであった。第10病日の深夜に消耗が強くなったため夜間急病センターを受診。直ちに当院に搬送された。

【既往歴】特記事項なし。服薬歴なし。

【理学的所見】意識レベル、清。全身状態、消耗。身長159.0 cm, 体重52.3 Kg. 体温39.5°C, 血圧103/56 mmHg, 脈拍126回/分, 整, SPO<sub>2</sub> 97%。皮疹、なし。関節痛, 筋肉痛なし。結膜, 貧血なし, 黄疸なし。jolt accentuation of headache陰性, neck flexion test陰性。口蓋扁桃は軽度腫脹するも, 咽頭発赤やアフタはなし。表在リンパ節の腫脹はなし, 外頸静脈の拡張なし。胸部, 呼吸性副雑音なし, 心音は雑音なし, 過剰心音なし。腹部は腸蠕動音正常で, 腹水, 腫瘍, 圧痛なし。肝脾腫はなし。背部は肋骨脊柱角の叩打痛なし。下肢の浮腫や静脈拡張はなし。



図4. 第4病日の大腿部の皮疹（患者自身が撮影）

【血液検査ほか】WBC 6,900/ $\mu$ L (Eos 0 %, St 23.0 %, Seg 63.0 %, Lym 12.0 %, A-Lym 0 %, Mo 1 %), RBC  $447 \times 10^4$ / $\mu$ L, Hgb 12.2 g/dL, Hct 34.6 %, PLT  $13.6 \times 10^4$ / $\mu$ L, PT INR 1.13, TP 7.3 g/dL, Alb 3.5 g/dL, T.Bil 0.6 mg/dL, D.Bil 0.1 mg/dL, AST 264 IU/L, ALT 220

U/L, ALP 349 U/L, LD 1,281 U/L,  $\gamma$ -GT 83 U/L, UN 9.4 mg/dL, Cr 0.53 mg/dL, AMY 60 U/L, CK 39 U/L, CRP 7.04 mg/dL, PCT 1.58 ng/mL, HBsAg陰性, HCV抗体陰性, HIV Ag/Ab陰性。検尿, 黄色, 混濁なし, 蛋白(1+), 潜血(1+), エステラーゼ陰性。

【画像】胸部X線写真は異常所見なし。腹部超音波検査は肝胆膵に異常はなし, 腹腔内リンパ節の腫脹なし, 脾腫あり, 腎盂尿管拡張なし。

何を考えて, どのような初期対応をすべきか

【診断経過】図4は患者が自分で撮影した皮疹の写真である。淡いピンク色の膨疹であり, 蕁麻疹様である。他に淡いピンク色の紅斑も出現した。こうした皮疹は発熱時に出現して数時間すると消退した。当科初診は第10病日だが, 高熱のために消耗が強く重症感があった。咽頭炎と暫定的に診断されていたが, “killer sore throats”を示唆する局所所見は認めなかった。LDH優位の肝酵素上昇, 血小板減少と貧血, PT INRの上昇が次第に悪化しており, 血球貪食性リンパ組織球症(hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH)等の全身性疾患を疑った。

これ以上の重症化を止めるために, コルチコステロイドを開始した。HLHの原因として, 家族性HLHにしては高年齢なので, 感染症性HLH, SLE等の膠原病によるHLH, 成人発症Still病によるHLH, そしてリンパ腫性HLHを想定した。

数日後に以下の検査結果が判明した。Ferritin 46,155 ng/mL, Fe 148  $\mu$ g/dL, TIBC 269  $\mu$ g/dL, IgG 1,532 mg/dL, IgA 305 mg/dL, IgM 311 mg/dL. sIL-2R 6,483 U/mL, ANA 40倍陽性(HOMOGE), AMA M2<1.7 U/mL(陰性<7), PR3-ANCA 9.8 U/mL, MPO-ANCA<1.0 U/mL.  $\beta$ -D-グルカン<6.0 pg/mL. EBV未感染, CMV既感染, HSV既感染。静脈血培養陰性, 尿沈渣異常なし。

感染症性HLHの原因としてウイルスではEBV, CMV, HSV, HIV, PVB19, 肝炎ウイルス, 細菌では結核菌, 他にはリケッチアが多いが, 血清マーカー, 身体所見や皮疹, 培養検査から否定的であった<sup>4)</sup>. 季節は6月で, 学校でも家庭でも高熱患者に接触したことはなく, 身体所見からも特定の感染症の疑いは強くなかった. SLEや血管炎を示唆する症状や検査所見も見られなかった. 体表, 縦隔, 腹腔内のリンパ節の腫脹もなかった. このように感染症, 膠原病, リンパ腫によるHLHは考えにくく, その一方で皮疹, 好中球有意の白血球分画, 肝機能異常, 咽頭炎など, 成人発症Still病に特徴的な所見が認められた. 以上から成人発症Still病による反応性HLHを考えて, ステロイド投与を継続した.

ステロイドは劇的な効果を示し, 投与1時間後には解熱して, 倦怠感, 頭痛, 食欲不振も速やかに消失した. 炎症反応, ferritin, 肝酵素, 血小板なども速やかに改善し, 2週間の経過で再燃なく退院した.

#### 【最終診断】

成人発症Still病による反応性HLH

【本症例の教訓】成人発症Still病の皮疹は, 発熱時に出現し, 解熱時に消退するサーモンピンク色の紅斑が教科書的な典型とされている. しかし実際には今回の症例のように, 蕁麻疹や血管浮腫などの非典型的とされる皮疹が見られることもまれでなく, 皮膚描記症の報告も多い<sup>5)</sup>.

最近, 成人発症Still病には2つのsubtypeがあると報告された. 発熱や肝機能異常, 血小板減少, 反応性HLH等の全身症状が強く現れ, サイトカインではIL-1 $\beta$ , IL-18, IFN- $\gamma$ , ferritinが亢進するsystemic subtypeと, 関節炎症状や血小板増加が現れ, IL-6, IL-17, IL-23, TNF- $\alpha$ が亢進するarthritis subtypeである<sup>6)</sup>. 本症例のように不明熱として問題となるのはsystemic subtypeである.

本症例の血清ferritin値は46,155 ng/mLときわめて高値であった. 成人発症Still病やそれによる反応性HLHでは組織球やマクロファージが継続して活性化するためferritinが上昇する. 10,000 ng/mLを超える著しい高ferritin血症を認める時, 18歳以下の小児では感度90%, 特異度98%でHLHと診断できるが, 成人の場合はHLHや成人発症Still病の他に, 腎不全, 肝障害, 感染症, 血液疾患も考える必要がある<sup>7)</sup>.

成人発症Still病では主に骨髄や脾臓において組織球が増殖して, 必ずしもリンパ節腫脹は見られない<sup>8)</sup>. 逆にリンパ節腫脹が見られないことが, ウイルス性HLHやリンパ腫性HLHを除外する助けになる.

#### 症例3. 嘔気と肝機能異常を認めた15歳女性

【現病歴】高校に入学して間もない15歳女性. 2週間続く嘔気と頭痛のため, 近医を受診した. WBC 5,700 / $\mu$ L, RBC 457 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ L, Hgb 13.3 g/dL, Hct 40.7 %, PLT 17.2 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ L, AST 129 IU/L, ALT 137 U/L,  $\gamma$ -GT 192と肝機能異常を認めた. 3日後の再検でもAST 135 IU/L, ALT 141 U/L,  $\gamma$ -GT 175 U/Lであった. 精査目的にて当科紹介受診となった.

【既往歴と嗜好】特記事項はないが, 半年前から生理不順で, 3ヶ月前から月経がない. 服薬なし. 飲酒なし. 喫煙なし.

【家族歴】肝疾患なし, 膠原病なし.

【理学的所見】意識レベル, 清, 全身状態, 普通. 161 cm, 54.0 kg. 体温36.4 $^{\circ}$ C, 血圧105/75 mmHg, 脈拍65/分, 不整なし. 皮疹はなし. 結膜, 貧血なし, 黄疸あり. 頸部リンパ節の腫脹なし, 胸部の聴診で呼吸性副雑音なし, 心音は雑音なし, 過剰心音なし. 腹部, 腸蠕動音は正常, 軟, 肝脾腫なし, 腫瘤なし, 腹水なし. 下肢浮腫なし.

【血液検査ほか】WBC 5,600/ $\mu$ L (Eos 1 %, NE 64 %, Lym 26 %, A-Lym 0 %, Mo 9 %, Bla 0 %), RBC 397 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ L, Hgb 12.2 g/dL, Hct

36.2%, PLT  $15.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ , PT INR 1.59, APTT 53.3秒, TP 6.4 g/dL, Alb 2.9 g/dL, T.Bil 2.7 mg/dL, AST 126 IU/L, ALT 104 U/L, ALP 450 U/L, LD 180 U/L,  $\gamma$ -GT 202 U/L, UN 10.8 mg/dL, Cr 0.54 mg/dL, Na 134 mEq/L, Cl 105 mEq/L, K 3.7 mEq/L, Ca 9.0 mg/dL, Glu 112 mg/dL, CRP 0.23 mg/dL, CK 118 U/L, HBs Ag陰性, HCV Ab陰性, HIV Ag/Ab陰性, IgG 1,698 mg/dL, IgA 631 mg/dL, IgM 311 mg/dL, TSH 1.08  $\mu\text{IU/mL}$ , FT3 2.6 pg/mL, FT4 1.13 pg/dL, Fe 187  $\mu\text{g/dL}$ , TIBC 198  $\mu\text{g/dL}$ , ferritin 780 ng/mL. 検尿, 黄色透明, 赤血球1 /HPF, 白血球0 /HPF.

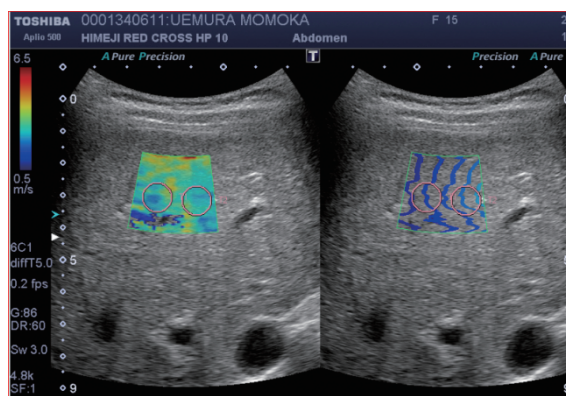


図5. Shear Wave Elastography

shear wave : 2.7m/sから線維化はF4程度, すなわち肝硬変症に相当する.

【当科初診後の経過】超音波検査での肝臓の形態と Shear Wave Elastography から肝硬変症と診断した. 若年であるため, Wilson病, 代謝性疾患, 自己免疫性肝炎のスクリーニング検査を施行した. ところが5日後に貧血の進行と黄疸が認められたため, 緊急入院となった. やや食欲の低下があったが, 吐血やタール便はなく, 直腸診でも便潜血陰性であった. 検査結果は次の通り. WBC 9,200 / $\mu\text{L}$ , RBC  $276 \times 10^4 / \mu\text{L}$ , Hgb 8.8 g/dL, Hct 26.5%, PLT  $16.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$ , PT INR 1.77, T.Bil 10.4 mg/dL, D.Bil 4.5 mg/dL, AST 84 IU/L, ALT 28 U/L, ALP 166 U/L, LD 246 U/L,  $\gamma$ -GT 159 U/L, CRP 0.28 mg/dL.

腎障害の診断と急激な貧血の原因は何か.

【診断経過】初診時の詳細な検査結果が判明した. 血清銅 126  $\mu\text{g/dL}$  (66-130), セルロプラスミン 11.2 mg/dL (21-37),  $\alpha$ 1-アンチトリプシン 213 mg/dL (94-150). ANA<40, LKM-1 抗体陰性, AMA<20, AMA-M2 1.4陰性, ds-DNA 抗体陰性. IgM HA陰性, IgM HBc陰性, HBs 抗体陰性, HBc抗体陰性, HCV RNA陰性, IgE HEV陰性. EBV, CMV, HSVは既感染.

末梢血液塗抹像では異型赤血球, すなわち不規則に収縮した有棘赤血球, 球状赤血球, bite cellが認められ, 溶血性貧血と判断した(図6). また細隙灯検査でKayser-Fleischer角膜炎が確認され, Wilson病が強く疑われた.

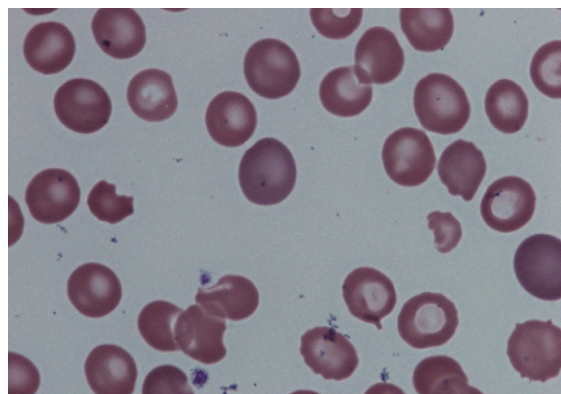


図6. 末梢血の塗抹標本 (May-Giemsa染色)

有棘赤血球, 球状赤血球, bite cellなどの異型赤血球が認められる. Wilson病では肝細胞壊死により銅が血中に多量に放出されると, 赤血球膜酵素が酸化ストレスにより阻害されて, 溶血反応発作を引き起こす.

単純CTでは多発性の高吸収結節が目立つ独特な所見が見られ, 銅沈着を反映している可能性があった(図7). 一方, 銅による酸化ストレスがミトコンドリアの脂肪酸 $\beta$ 酸化を障害するため, 脂肪化による低吸収結節も混在して認められた<sup>9)</sup>. また他の原因による肝硬変では尾状葉の代償性肥大が認められるが, Wilson病による肝硬変では尾状葉の肥大は起きないことが多い.

腎機能に問題がなかったのでDペニシラミン



の投与を開始した。改訂 Wilson 病予後インデックスは 8 点であったが（11 点以上は死亡の予測）<sup>10,11)</sup>、必要時の肝移植に備えるために岡山大学病院へ転院した。尿中銅排泄量が高値、経頸静脈肝生検により肝組織中の銅沈着が認められ、また ATP 7 B 遺伝子の不活化変異も確認されて、Wilson 病の診断が確定した。その後、D ペニシラミンの効果により肝不全を脱したため、肝移植を行うことなく退院できた。現在は当科外来で加療を継続している。



図7. 腹部単純CT像

肝内に多数の高吸収結節と、少数の少数の低吸収結節が認められた。肝硬変であるが、尾状葉の代償性肥大は認めない。

#### 【最終診断】

Wilson 病による急性肝不全と溶血発作

#### 【本症例の教訓】

Wilson 病は ATP 7 B 遺伝子の不活化変異により、銅輸送タンパクである ATPase が不足する、常染色体劣性遺伝の疾患である。銅が肝細胞や脳、眼、腎、皮膚などに沈着するが、セルロプラスミン前駆体と銅の結合が阻害されるため、血清銅自体が上昇するとは限らない。約 3 分の 1 の患者では神経学的所見、運動障害（例えばジストニア、振戦、失調）、構音障害、嚥下困難、記憶障害、精神障害が認められる<sup>12,13)</sup>。

半数以上の患者に肝機能異常があるが、発見時の症状の幅は大きく、慢性肝炎や肝硬変、或いは本症例のように急性肝不全を呈するこ

とさえある。Wilson 病による急性肝不全では、AST>ALT かつ低 ALP の肝酵素異常を認めることが特徴である<sup>14)</sup>。肝組織の壊死により多量の銅が血中に放出されると、フリーラジカルによる酸化障害や酵素活性部位の競合阻害のために、ALP が正常もしくは低値になる。赤血球膜の酵素も銅の酸化ストレスにより阻害されるので、急性溶血発作を引き起こす。つまり、本症例のような若年患者にクームス陰性の溶血性貧血と AST>ALT かつ低 ALP の肝障害を認めた場合には、Wilson 病を疑うべきである。

銅は肝発癌に抑制的に働くといわれるが、それでも肝硬変に至った Wilson 病では肝癌の発生があるため<sup>15)</sup>、今後も慎重に追跡する必要がある。

#### 症例 4. 管理不良な糖尿病、高 ALP 血症と高 $\gamma$ -GT 血症を認めた 59 歳女性

【現病歴】 40 歳頃に高血糖、肝機能異常を指摘されたが、放置していた 59 歳女性。54 歳の健康診断で糖尿病を指摘されて近医に通院したが、ほどなく中断した。1 ヶ月前に右下肢の蜂窩織炎に罹患した。このとき HbA1c 11.5 % と高値で、2 型糖尿病の治療を再開した。血小板数が低く、ALP と  $\gamma$ -GT の上昇を認めた。アルコール歴はなく、超音波検査では脾腫を認めたが、脂肪肝は目立たなかった。原発性胆汁性胆管炎が疑われて、当科紹介受診となった。

【既往歴】 緑内障。

【嗜好】 20~40 歳喫煙、その後は禁煙、飲酒はなし。

【家族歴】 母親が糖尿病、死因は肝硬変。

【内服薬】 なし。

【理学的所見】 意識レベル、清。全身状態、普通。身長 152.6 cm、体重 74.3 kg、体温 36.8℃、血圧 163/94 mmHg、脈拍 78/分、不整なし、呼吸数 12/分。眼結膜は貧血なし、黄染なし。くも状血管腫なし、手掌紅斑あり。リンパ節腫脹なし、頸静脈の拡張なし、甲状腺腫なし。呼吸

音では副雑音は聴取せず，心雑音なし．腹部は軟，腸蠕動音は減弱，自発痛や圧痛はなし．右肋弓下に肝臓を3 cm触知，辺縁鈍，やや硬，脾は触知しなかった．下肢浮腫なし，発赤なし，足背動脈触知良，足趾に爪白癬あり．

【血液検査ほか】WBC 3,800/ $\mu$ L (Eos 1.6 %，Ne 58.7 %，Lym 33.9 %，Mo 5.3 %)，RBC 467 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ L，Hgb 14.3 g/dL，Hct 39.6 %，PLT 9.1 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ L，PT INR 1.16，TP 7.5 g/dL，Alb 4.0 g/dL，T.Bil 0.9 mg/dL，D.Bil 0.1 mg/dL，AST 35 IU/L，ALT 49 U/L，ALP 828 U/L，LD 239 U/L， $\gamma$ -GT 253 U/L，UN 9.1 mg/dL，Cr 0.30 mg/dL，Na 136 mEq/L，Cl 101 mEq/L，K 3.7 mEq/L，Ca 9.7 mg/dL，Glu 291 mg/dL，TG 1201 mg/dL，T-cho 256 mg/dL，UA 3.1 mg/dL，CRP 0.25 mg/dL，AMY 47 U/L，B-NH<sub>3</sub> 37  $\mu$ g/dL，HBs Ag陰性，HCV Ab陰性，IgG 1,764 mg/dL，IgA 559 mg/dL，IgM 143 mg/dL，TSH 0.71  $\mu$ IU/mL，FT4 1.00 pg/dL，Fe 75  $\mu$ g/dL，TIBC 194  $\mu$ g/dL，ferritin 255 ng/mL．検尿，黄色透明，尿糖（4+），蛋白（±），赤血球1/HPF，白血球0/HPF．

【腹部超音波】軽度の脂肪肝があり，肝縁鈍，表面は不整，内部エコーは粗雑，脾腫を認め，肝硬変様．肝結節性病変はなし．

ALPと $\gamma$ -GTが上昇した原因は何か．

【精査の課程】Burned-out NASH，すなわち非アルコール性脂肪性肝炎から進行した肝硬変を疑って，肝生検を施行した．組織学的には中等度の脂肪変性があり，肝細胞のballooningとMallory小体も認めた．また門脈域に軽度のリンパ球浸潤が認められ，実質にも炎症細胞浸潤が及んでいた．架橋線維化があり，中心静脈周囲にはpericellular fibrosisを認めた．以上から非アルコール性脂肪性肝炎と診断した．胆管は保たれ，胆汁うっ滞は目立たず，肉芽腫形成もないため，原発性胆汁性胆管炎は否定された．

この患者ではALPと $\gamma$ -GTの両方が高値であり，胆管障害が疑われたのも無理はない．しか

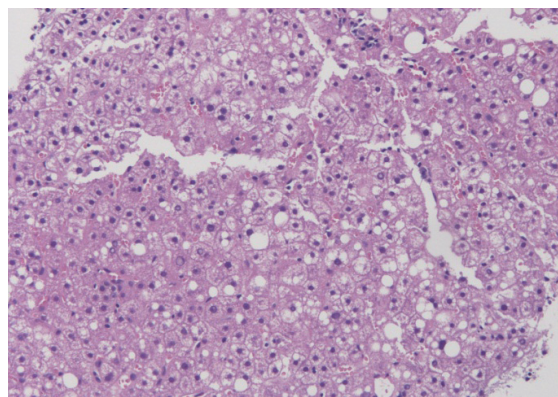


図8．肝生検組織像（HE染色）

しANA<20，AMA<20，AMA-M2<0.5であり，IgMの上昇も認めなかった．ALPアイソザイムはALP-5が44%を占め，血液型はBであった．早朝空腹時に再検したALP 483 U/Lであることを確認し，ALPの上昇は分泌型高ALP血症と診断した．後述するが， $\gamma$ -GTは脂肪性肝疾患でよく上昇する．

#### 【最終診断】

非アルコール性脂肪性肝炎による肝硬変  
分泌型高ALP血症

【本症例の教訓】 $\gamma$ -GTの上昇は一般的にはアルコールや薬物による酵素誘導が多い．しかし，そうした誘因がなくても，脂肪性肝疾患や2型糖尿病の患者では $\gamma$ -GTの上昇がよく見られる． $\gamma$ -GTは $\gamma$ -グルタミル基をグルタチオンからアミノ酸へ転移する反応を触媒する．グルタチオンは人体の主要な抗酸化物質であり，肝臓で合成されるため，酸化ストレスが大きいと結果的に $\gamma$ -GTが誘導される．従って $\gamma$ -GTは酸化ストレスに相関し，CRPと共に動脈硬化性疾患や悪性疾患における予後不良マーカーと言われてきた．脂肪性肝疾患は酸化ストレスが大きい疾患であり，グルタチオンの消費を代償して， $\gamma$ -GTが上昇する<sup>16)</sup>．

なお，非アルコール性脂肪性肝炎は進行すると，画像で脂肪沈着が指摘しにくい状態になり，burned-out NASHと呼ばれる<sup>17)</sup>．



症例5. B型慢性肝炎, 胃癌の治療中の51歳男性. 労作時呼吸苦と下肢浮腫, 肝酵素の高度上昇を認めた.

【現病歴】41歳でB型慢性肝炎のために当科紹介. エンテカビルを開始した. 49歳胃癌のために胃全摘+D2郭清を施行し, 術後にS-1を開始した. 3ヶ月前(51歳)に縦隔, 腋窩, 頸部の複数のリンパ節再発が確認され, SOX療法(S-1, oxaliplatin)に変更された. 3週間前の検査ではAST 23 IU/L, ALT 18 U/L, PT INR 1.12, ALP 420 U/L,  $\gamma$ -GT 30 U/L, Cr 0.77 mg/dL, HBV DNA<2.1 LogC/mLであった.

2週間前に2コース目のSOX療法を開始した. 下肢がむくむため, フロセミドが処方された. 1週間前から心窩部痛が生じ, 範囲が広がった. 痛みは圧迫感のような鈍痛であった. 2日前から労作時呼吸苦が出現し, 空咳がひどくて夜眠れなくなかった. 下肢の浮腫も悪化したため, 救急外来を受診した.

【既往歴と嗜好】気管支喘息, 高LDL血症. 飲

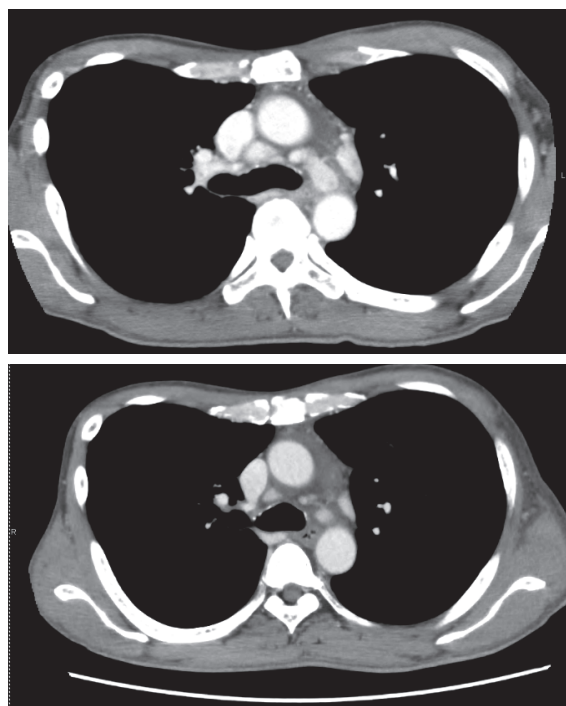


図9. 造影CT(縦隔条件)

上段は3ヶ月前のCTでリンパ節再発を指摘された. 下段は10日前のCTで縦隔リンパ節は縮小していた.

酒なし. 喫煙なし.

【理学的所見】意識レベル, 清, 全身状態, 消耗. 186.8 cm, 76.3 kg. 体温36.6℃, 血圧134/98 mmHg, 脈拍95/分, 不整なし. SpO<sub>2</sub> 95%. 皮疹はなし. 結膜, 貧血なし, 黄疸なし. 頸静脈怒張あり. 頸部リンパ節の腫脹なし, 胸部の聴診で呼吸性副雑音なし, 心音は過剰心音なし, 雑音なし. 腹部は軟, 腸蠕動音は正常, 肝脾腫なし, 腫瘤なし, 腹水なし. 両側の大腿に著明な圧痕性浮腫.

【血液検査ほか】WBC 12,500/ $\mu$ L (Eos 0%, NE 87%, Lym 7%, A-Lym 0%, Mo 6%, Bla 0%), RBC  $365 \times 10^4$ / $\mu$ L, Hgb 12.4 g/dL, Hct 35.1%, PLT  $20.2 \times 10^4$ / $\mu$ L, PT INR 1.84, APTT 31.9秒, Fibg 312 mg/dL, TP 7.2 g/dL, Alb 3.9 g/dL, T.Bil 1.1 mg/dL, AST 1,235 IU/L, ALT 1,334 U/L, ALP 454 U/L, LD 1,128 U/L,  $\gamma$ -GT 124 U/L, UN 63.6 mg/dL, Cr 2.3 mg/dL, Na 127 mEq/L, Cl 93 mEq/L, K 4.6 mEq/L, Ca 9.1 mg/dL, Glu 191 mg/dL, CRP 6.4 mg/dL, CK 625 U/L.

高度の肝酵素上昇を認めたため, 緊急入院となった. エンテカビルはこれまで概ね規則的に服用していたが, ここ数日間は飲んでいなかった.

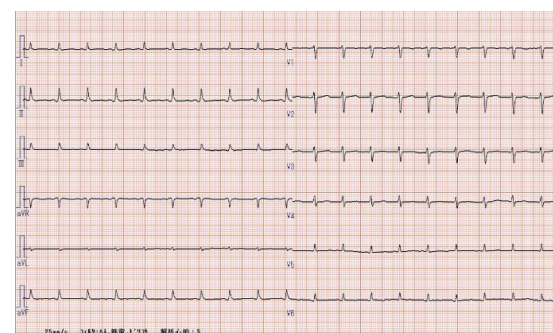


図10. 受診時の心電図

四肢誘導, 胸部誘導ともに低電位で頻脈を認めたが, 異常Q波, ST-T異常, 交互脈は見られなかった.

急激な肝酵素とINRの増悪の原因は何か.

#### 【診断経過】

患者はB型慢性肝炎の抗ウイルス療法中で

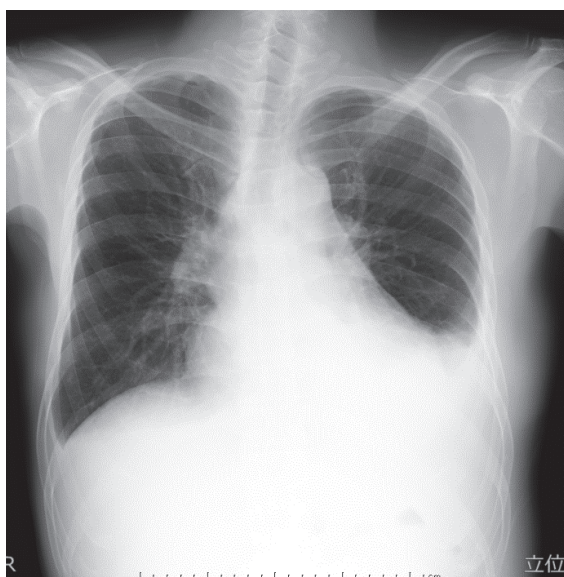


図11. 受診時の胸部X線

左側に優位な胸水の貯留と心拡大を認めた。肺野のうっ血は目立たなかった。

あったが、数日間の薬剤の飲み忘れがあった。しかし3週間前に血中HBV DNA <2.1 LogC/mLであり、僅か数日間の薬剤の中断によって、急劇にウイルスが増加するとは考えにくい<sup>18)</sup>。AST, ALT, PTの悪化は非常に急激であり(図12)、こうした変化はhypoxic hepatitisや肝血流障害(急性Budd-Chiari症候群, 肝梗塞など)を疑わせた<sup>19,20)</sup>。そして悪性腫瘍による凝固亢進状態,あるいは転移癌による圧迫や血管侵襲が、肝血流障害を誘発する可能性があった<sup>21)</sup>。

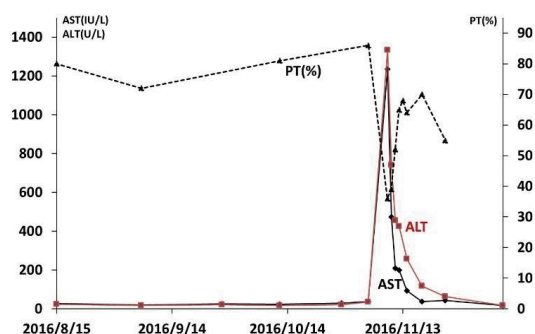


図12. 受診前後のAST, ALT, PT(%)の推移

急激なAST, ALTの上昇とPTの低下を認めたが、処置後は急速に改善した。

抗癌剤による薬物性肝障害としては発症が急激すぎる印象であったが、oxaliplatinは希に

sinusoidal obstruction syndrome (SOD) を起こすと報告されている<sup>22)</sup>。この患者には低アルブミン血症が見られないのに、下肢浮腫や胸水が顕著であり、他の原因による肝障害が否定された場合には、SODを疑って肝生検が必要と考えた。

以上のように、まずはhypoxic hepatitisを疑った。10日前のCT(図13上段)では肝血流障害や肝転移性病変は指摘されてないが、再度、胸腹部CTを撮影した。そしてdensityの高い大量の心嚢液の貯留と左側に優位な胸水、受動性無気肺が認められた(図13下段)。心タンポナーデと診断した。

### 【治療経過】

心嚢ドレナージを施行し、血性の混濁した心嚢液を合計1400mL排液した(図14)。肝酵素は図12のように急速に改善した。

心タンポナーデによるうっ血(hepatic venous outflow obstruction)と、血圧低下や胸水貯留による低酸素(hypoxic hepatitis)の両方が関与した、ischemic hepatopathyと診断した。腎障害も心嚢ドレナージ後に軽快した。

### 【最終診断】

胃癌による癌性心膜炎と心タンポナーデ  
胸水と無気肺による呼吸不全  
Ischemic hepatopathy

### 【本症例の教訓】

本症例はB型慢性肝炎に対して抗ウイルス薬、再発胃癌に対して抗がん剤を投与中であった。そのような背景の患者に肝酵素上昇が認められた場合、B型慢性肝炎の急性増悪や薬物性肝障害を疑う。ただ他にも様々な原因が肝障害を起こす。今回のようなischemic hepatopathyもあれば、絶食による胆汁うっ滞、低栄養や静脈栄養による肝障害、代替療法薬による肝障害、アルコール性肝障害など、思いがけない病態が潜んでいる場合もある。

本症例の肝酵素の上昇は、B型慢性肝炎の再

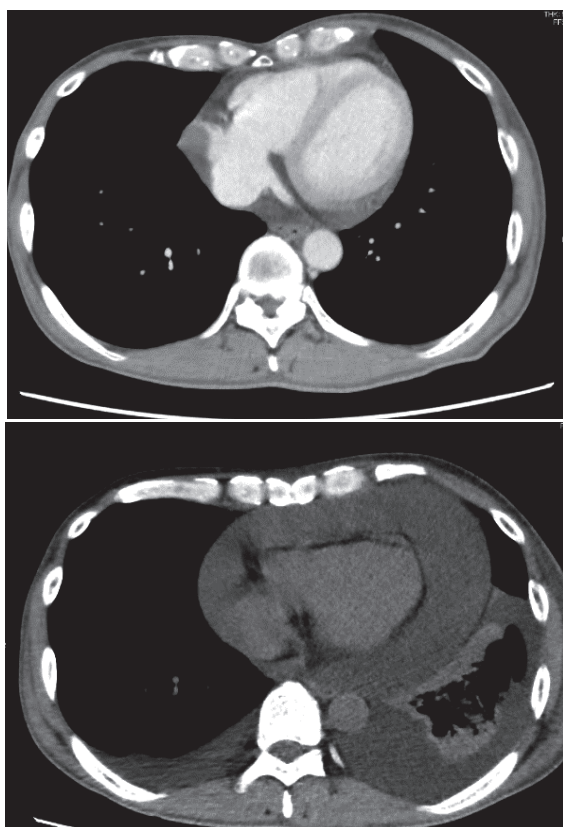


図13. 10日前と受診時の胸部CT（縦隔条件）  
 上段は図9下段と同じ10日前に撮影した造影CTである。心外膜の肥厚と少量の心嚢液が認められた。下段は救急外来を受診した時の単純CTである。densityの高い大量の心嚢液と両側胸水、左の受動性無気肺を認めた。

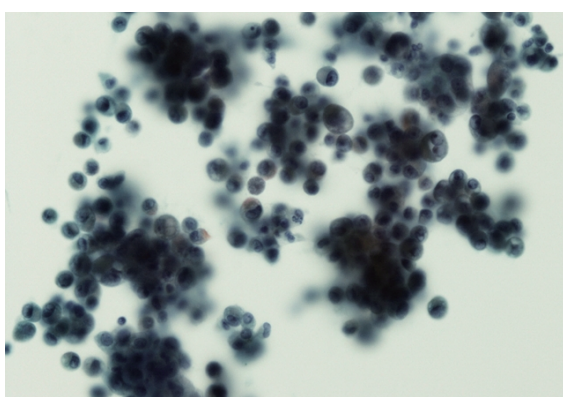


図14. 心嚢液の細胞診（Papanicolaou染色）  
 核が偏在した類円形の異型細胞が多数出現している。胞体内に粘液を持つ印環細胞癌の形態から、胃癌による癌性心膜炎が考えられた。

活性化や薬物性肝障害にしては急すぎる点が鑑別の鍵であった。肝酵素が急激に、しかも高度に上昇した場合は、hypoxic hepatitisや肝血流障

害を疑う方が合理的である<sup>23)</sup>。

本症例は非常に悪性度の高い印環細胞癌であったが、10日前に撮影したCTからは予想しなかった急激な経過で危機的な心タンポナーデを発症した。癌性心膜炎ではこうした経過を取ることがある、と思知らされた症例であった。

おわりに

人口の高齢化によるサルコペニアやポリファーマシーの問題、またメタボリック症候群や脂肪性肝疾患の蔓延など、肝臓内科を取り巻く環境は大きく変化している。治療や診断技術の進歩も著しく、数年前には予想できなかった、内服薬でC型肝炎ウイルスを駆除できる時代もやってきた。しかしいつの時代にも診断の困難な症例はなくなる。これからも日々研鑽を怠らず、難解症例に挑んでゆきたい。

- 1) 森井和彦, 他: Clinical Conundrums in Hepatology  
 肝臓内科ケースカンファレンス. 姫路赤十字病院誌 40: 9-24, 2016.
- 2) Choudhry AJ, et al.: Pylephlebitis: a Review of 95 Cases. J Gastrointest Surg. 3: 656-61, 2016.
- 3) Zhou YM, et al.: Clinical features of solitary necrotic nodule of the liver. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 5: 485-9, 2008.
- 4) Ramos-Casals M, et al.: Adult haemophagocytic syndrome. Lancet. 383: 1503-16, 2014.
- 5) Criado PR, et al.: Urticaria and dermographism in patients with adult-onset Still's disease. Rheumatol Int. 32: 2551-5, 2011.
- 6) Jamilloux Y, et al.: Pathogenesis of adult-onset Still's disease: new insights from the juvenile counterpart. Immunol Res. 61: 53-62, 2015.
- 7) Schram AM, et al.: Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. Blood. 125: 1548-52, 2015.



- 8) Gerfaud-Valentin M, et al.: Adult-onset still disease: manifestations, treatment, outcome, and prognostic factors in 57 patients. *Medicine (Baltimore)* . 93: 91-9, 2014.
- 9) Akpınar E, et al.: Liver imaging findings of Wilson's disease. *Eur J Radiol.* 61: 25-32, 2007.
- 10) Dhawan A, et al. Wilson's disease in children: 37-year experience and revised King's score for liver transplantation. *Liver Transpl.* 11: 441-8, 2005.
- 11) Petrasek J, et al. Revised King's College score for liver transplantation in adult patients with Wilson's disease. *Liver Transpl.* 13: 55-61, 2007.
- 12) Vasa M, et al.: The eyes have it. *N Engl J Med.* 367: 938-43, 2012.
- 13) 森井和彦, 他 : Clinical Problem Solving Collections – 科学的分析力を磨くために – 姫路赤十字病院誌 38: 57-109, 2014.
- 14) Korman JD, et al.: Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. *Hepatology.* 48: 1167-74, 2008.
- 15) Iwadate H, et al: Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. *Intern Med.* 43: 1042-5, 2004.
- 16) Everhart JE, et al. Association of  $\gamma$ -glutamyl transferase (GGT) activity with treatment and clinical outcomes in chronic hepatitis C (HCV). *Hepatology.* 57: 1725-33, 2013.
- 17) Nagaya T, et al. Down-regulation of SREBP-1c is associated with the development of burned-out NASH. *J Hepatol.* 53: 724-31, 2010.
- 18) Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology.* 49: S156-65, 2009.
- 19) Henrion J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int.* 32: 1039-52, 2012.
- 20) DeLeve LD, et al. Vascular disorders of the liver. *Hepatology.* 49: 1729-64, 2009.
- 21) Levi M. Cancer-related coagulopathies. *Thromb Res.* 133: S70-5, 2014.
- 22) Arakawa Y, et al. Oxaliplatin-related sinusoidal obstruction syndrome mimicking metastatic liver tumors. *Hepatol Res.* 43: 685-9, 2013.
- 23) Kwo PY, et al. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol.* 112: 18-35, 2017.