

## 《症例報告》

## 著明な白血球増加と肺水腫を合併し、ステロイド、白血球除去、血漿交換などにより救命しえた重症型アルコール性肝炎の1例

岩村伸一<sup>1)</sup>，窪田綾子<sup>2)</sup>，内多訓久<sup>1)</sup>，高橋拓<sup>1)</sup>，大家力矢<sup>1)</sup>，  
岩崎丈紘<sup>1)</sup>，小島康司<sup>1)</sup>，川田愛<sup>1)</sup>，岡崎三千代<sup>1)</sup>

**要旨：**42歳，女性。22歳時からエタノール換算で一日平均60～120gの常習飲酒あり。来院1ヶ月前から腹痛，嘔吐，食欲不振あり，また腹部膨満も強くなったため近医受診。肝障害と黄疸を指摘され当院紹介となった。著明な白血球増加とビリルビン高値，プロトロンビン時間延長あり，胸腹水も伴った重症型アルコール性肝炎と診断した。経過中に肺水腫を合併し，ステロイド，血漿交換，白血球除去療法，などに加えウリナスタチン，シベレスタット，抗生剤，利尿剤などの治療を併用し100日後に軽快退院となった貴重な症例であり報告する。

**Key words：**重症型アルコール性肝炎，肺水腫，白血球除去療法，顆粒球吸着療法，血漿交換

## はじめに

重症型アルコール性肝炎 (severe alcoholic hepatitis, 以下 SAH) はアルコール性肝炎 (AH) の中でも禁酒にもかかわらず肝腫大が持続し，時に肝不全，消化管出血，腎不全など致命的な経過をたどる予後不良の疾患である。

今回我々は，白血球 (WBC) 増加，高ビリルビン血症，急性肺障害 / 急性呼吸促迫症候群 (acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, 以下 ALI/ARDS) による肺水腫，腹水などが遷延したもののステロイド，血漿交換 (plasma exchange, 以下 PE)，顆粒球吸着療法 (granulocytapheresis, 以下 GCAP)，白血球除去療法 (leukocytapheresis, 以下 LCAP) を含めた集学的治療により救命しえた SAH の1例を経験したので報告する。

## 症例

**患者：**42歳，女性

**主訴：**腹部膨満，食思不振，黄疸

**既往歴：**喘息

**喫煙歴：**33～38歳 10本 / 日

**飲酒歴：**22歳からビール1.5～2.5ℓ / 日，40歳から酎ハイ1ℓ / 日

**家族歴：**特記事項なし

**現病歴：**当院受診10ヶ月前の会社検診で肝障害とWBC増加を指摘されたが，放置していた。2ヶ月前から左背部痛あったが自然軽快。1ヶ月前から腹痛，嘔吐，食欲低下あり，褐色尿も自覚していた。1週間前から腹部膨満もあり，前医受診。肝腫大，黄疸とWBC増加 (23,800/μl) を認め，同日当院に紹介となり，精査加療目的で入院となった。

**入院時現症：**

身長153cm，体重49kg，体温38.1℃，血圧103/61mmHg，脈拍108/分

意識清明。結膜に貧血，黄疸あり。胸部に異常なし。腹部はやや膨隆し，硬く腫大した肝を右季肋下5横指触知。腹水あり。脾は触知せず。羽ばたき振戦なし。

**入院時血液検査所見 (表1)：**

AST, ALP, γGTP, ビリルビンの上昇とアルブミン, BUN の低下あり。WBC 22,830/μl, CRP 15.67mg/dl と異常高値で，プロトロンビン時間 (PT) の延長あり。HBs 抗原, HCV 抗体は陰性。

<sup>1)</sup> 高知赤十字病院 内科

<sup>2)</sup> 高知赤十字病院 初期臨床研修医

表1 入院時検査成績

<Peripheral blood>		<Biochemistry>	
WBC	22830 / $\mu$ l	AST	114 IU/l
RBC	276 $\times 10^4$ / $\mu$ l	ALT	25 IU/l
Hb	8.9 g/dl	LDH	163 IU/l
HcT	25.8 %	ALP	1078 IU/l
MCV	93.5 fl	$\gamma$ -GTP	1328 IU/l
MCH	32.2 pg	T-Bil	9.5 mg/dl
PLT	22.9 $\times 10^4$ / $\mu$ l	D-Bil	5.5 mg/dl
		ALB	2.3 g/dl
		BUN	1.8 mg/dl
		Crn	0.34 mg/dl
		CRP	15.67 mg/dl
		BS	127 mg/dl
		HBsAg	(-)
		HCVAb	(-)
<Coagulation>			
PT%	38.4 %		
INR	1.7		
APTT	37.3 Sec		
Fib	226 mg/dl		

## 入院時腹部 CT (図1)

肝臓は著明に腫大し、実質は全体に低吸収。胆嚢壁肥厚あるが、胆嚢腫大、胆管拡張なし。腹水貯留あり。

## 腹部エコー(図2)

胆嚢壁の浮腫性肥厚、脂肪肝を認める。

## 胸部 X線, 胸部 CT (図3) 第10病日

両肺の浸潤影, 胸水を認める。肺水腫 (ALI/ARDS) として矛盾しない。

## 臨床経過 (図4):

飲酒歴, 検査成績, 画像所見 (図1, 2) から AH として矛盾なく, CRP も高値であり, 輸液, フロセミドとメロペネム静注で治療開始した。しかし肝腫大は持続し, 第3病日の WBC 22,880/ $\mu$ l, 総ビリルビン 10.6mg/dl などの結果から, Japan Alcoholic Hepatitis Score (JAS)<sup>1)</sup> 10点となり, SAH と診断した。第4病日からメチルプレドニゾロン (mPSL) 1000mg を3日間静注して WBC, ビリルビンともに改善傾向であったが第7病日に再上昇あり, 第8病日から mPSL 500mg を3日間静注した。第10病日から息苦しさを訴え, 咳嗽も出現し SpO<sub>2</sub> 89% ま

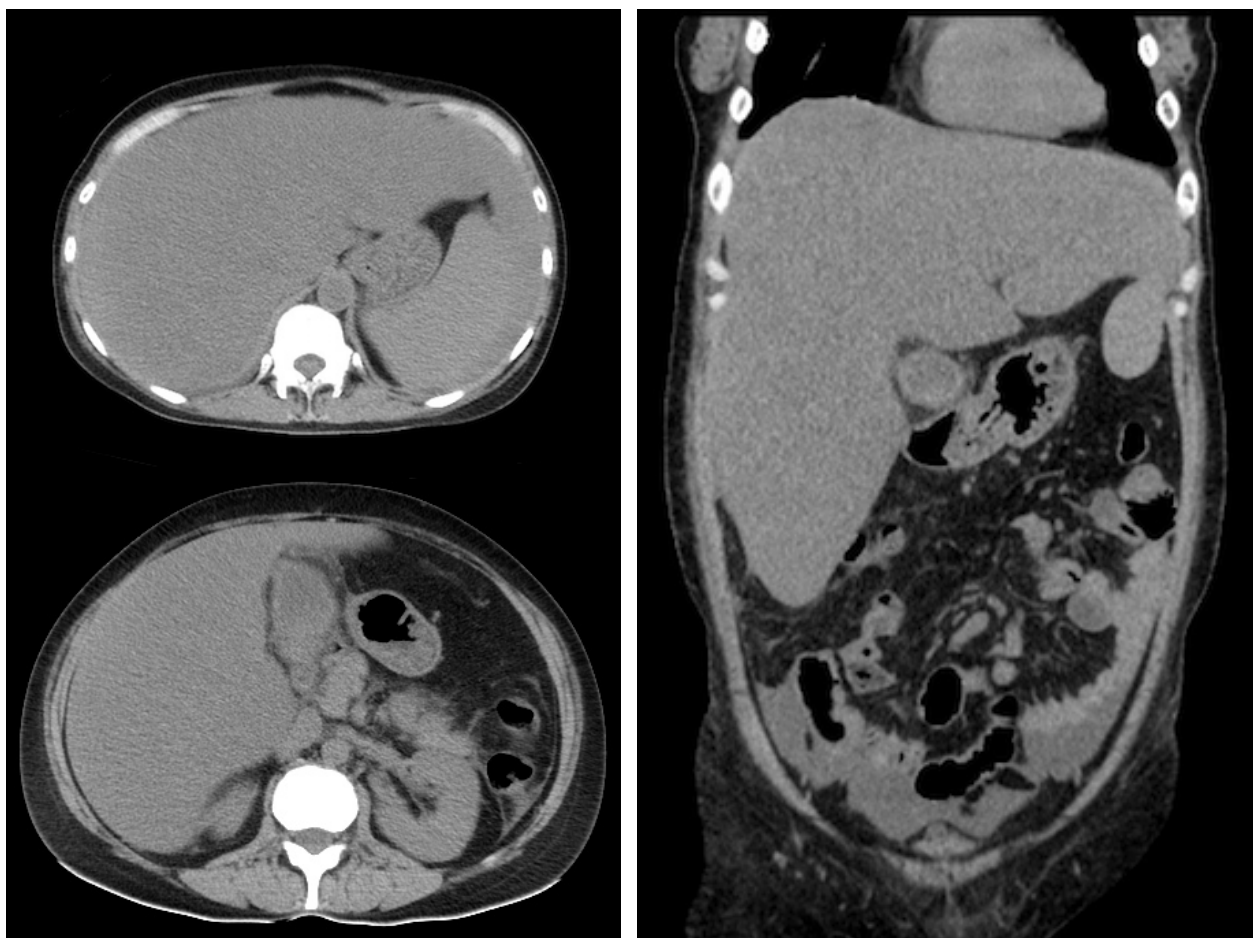


図1 入院時 CT 著明な肝腫大と胆嚢壁肥厚, 腹水

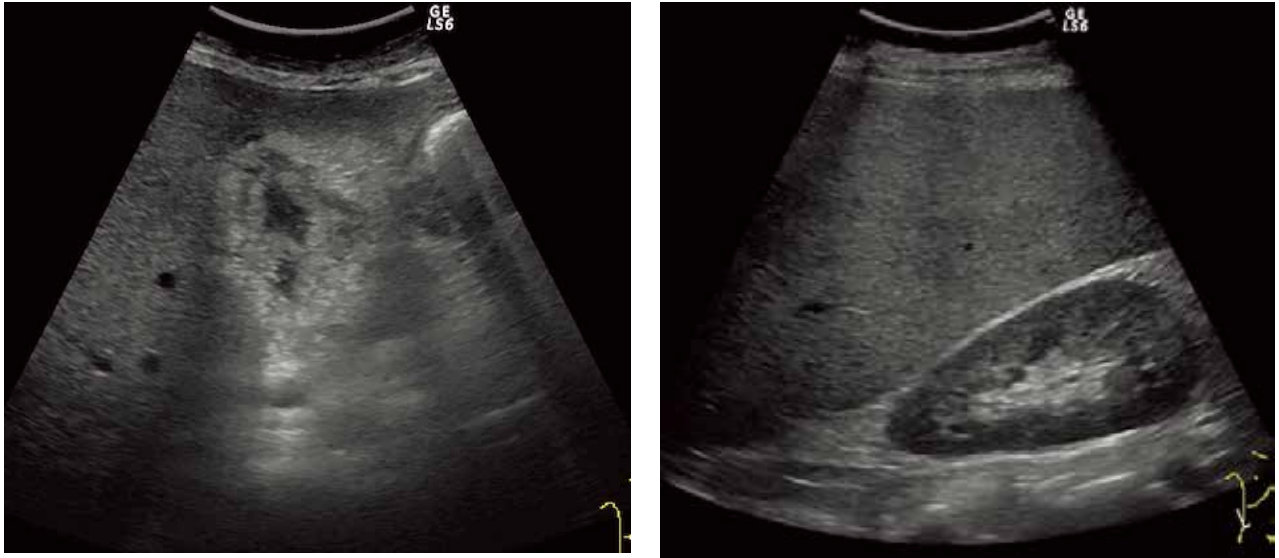


図2 腹部エコー 胆嚢壁の浮腫性肥厚 (左: 2a), 肝腎コントラスト (右: 2b)

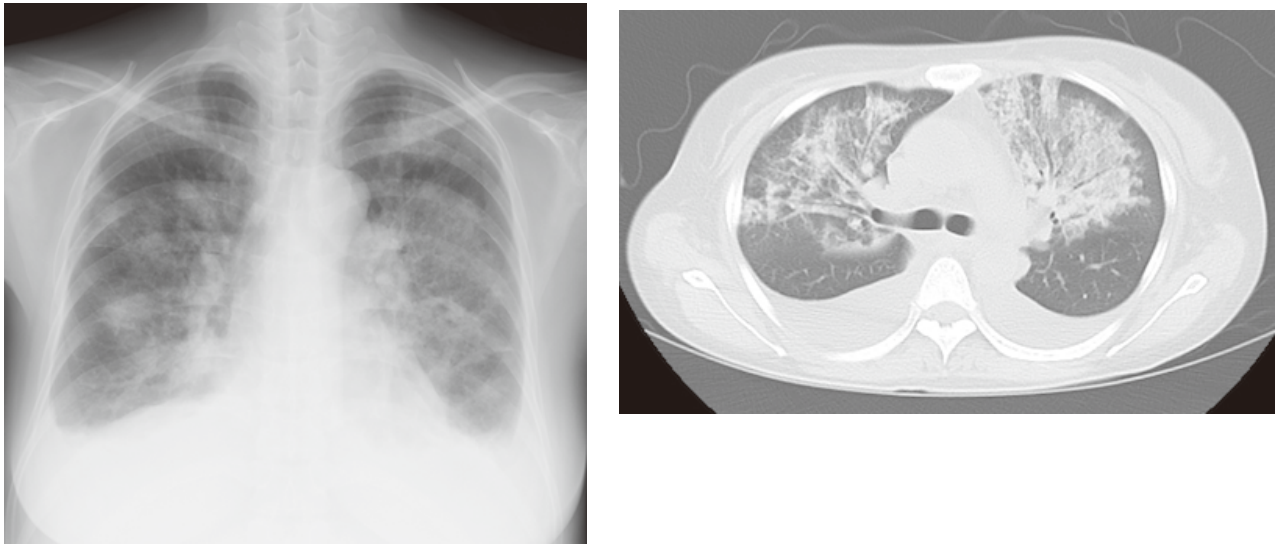


図3 胸部X線 (左: 3a), 胸部CT (右: 3b)

で低下したため酸素投与を要した。胸部X線, CTで両側浸潤陰影と胸水の増量あり, 心エコーで左心不全はみられず (EF 82%), ALI/ARDSの合併と診断した。感染症の合併が懸念され, 抗生剤併用の上でプレドニゾロン (PSL) 60mg から開始し, 漸減しながら継続した。ビリルビン値, PTの改善なく, WBC増加も持続して予後不良が予測されたため, 第11病日からGCAPを週2回のペースで開始したが, 第14病日にはWBC 48,170/ $\mu$ lまで増加した。第15病日に新鮮凍結血漿 (FFP) 28単位を置換液としてPEも開始し, ビリルビン値, PTの推移を見ながら週2回ほどのペースで行った。3回のGCAP施行後もWBC (98%は好中球) 減少効果に

乏しく, 第21病日からはLCAPに変更し第49病日まで計7回施行した。ALI/ARDSも遷延しており, 第23病日からはウリナスタチン10万単位を6日間, 第31病日からはシベレスタット200mgを14日間投与したが大きな変化は見られなかった。PEは第57病日まで計12回行い, 同日でPSLも中止した。第58病日にはWBC 19,040/ $\mu$ l, T.Bil 4.1mg/dlまで低下した。しかしその後もWBCは正常化せず, 腹水の増量, 浮腫と貧血の増悪あり, 利尿剤増量, アルブミン製剤静注, 輸血, FFP補充などを要したが, 第95病日には利尿剤も中止でき, ALI/ARDSも治癒したため第100病日に退院となった。全経過を通じてII度以上の脳症なく, 腎障害, 消化管出

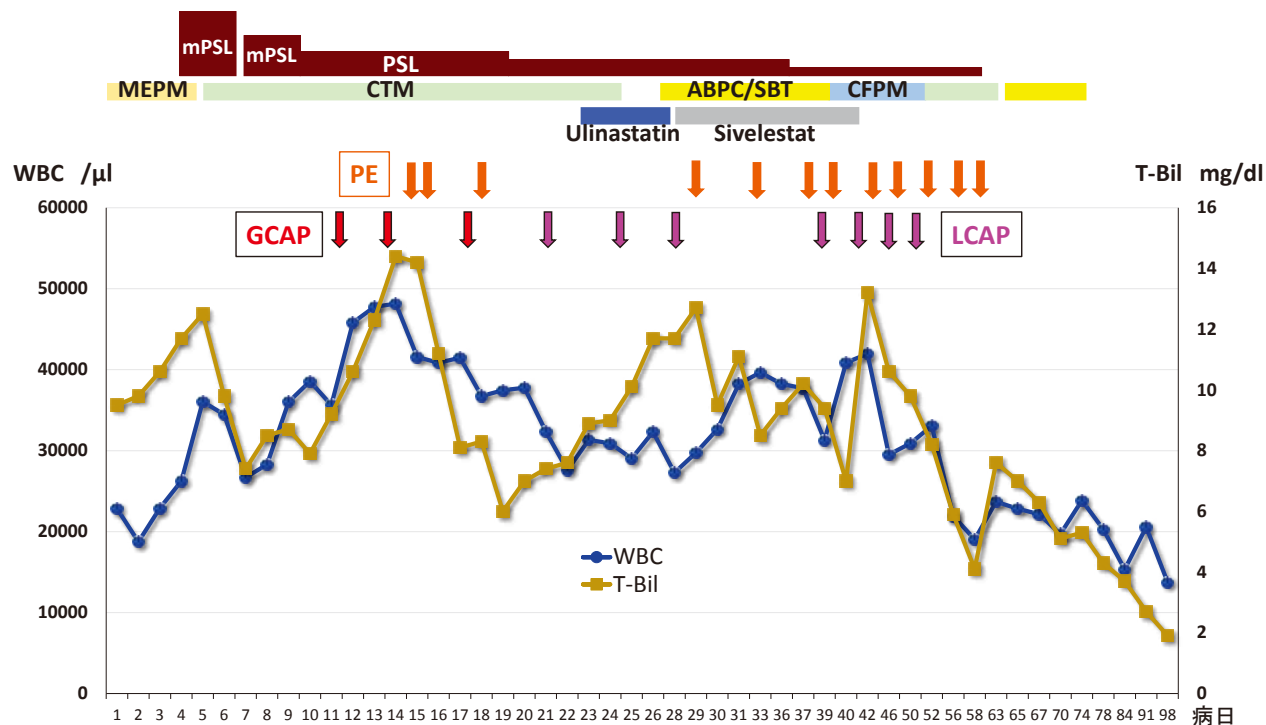


図4 臨床経過

血も見られなかった。退院後は利尿剤の再開を要したがWBCは正常化し、黄疸もなく、6ヶ月後時点で再飲酒することなく外来通院している。

### 考察

本邦のAHにおいて、高田班による旧診断基準では、特に禁酒後も肝腫大が持続し、PTが50%以下で著しい多核白血球増加がみられた場合にSAHと診断してきた<sup>2)</sup>。本症例も重症型に分類されるが、過去の生存率は20%台と予後不良で、その多くは1ヶ月以内に死亡していた<sup>3)4)5)</sup>。予後改善のためには早期診断、早期治療が必要であるが未だに治療ガイドラインはなく、PE、血液濾過透析(HD)などの特殊治療が早期から施行されることは少ない。PEは急性肝不全治療に適応あり、凝固因子の補充、ビリルビンや昏睡起因物質の除去目的で行われており、特に肝性脳症に対しては持続HDと併用されることも多い。

アルコール性肝障害の診断基準が2011年度に改訂された際、アルコール性肝炎の重症度スコア(JAS)が付記され、予後推定や治療介入の必要性判断が可能となった<sup>1)6)</sup>。すなわち、WBC、クレアチニン、PT、総ビリルビン、消化管出血やDICの

有無、年齢からスコアを計算し、10点以上を重症と診断している。本症例では第3病日に10点となり、早期の治療介入が必要と判断した。

過剰の飲酒は、腸管透過性の亢進、肝網内系(Kupffer細胞)機能障害を来とし、腸管由来のエンドキシンがTNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8などのサイトカイン産生を誘導することがAH重症化の要因と考えられている<sup>5)</sup>。これらサイトカインは好中球を活性化し、肝のみならず全身臓器の障害(systemic inflammatory response syndrome, 以下SIRS)を惹起する。ステロイドはサイトカインの産生を抑制し、AHの短期予後を改善するとされる<sup>7)8)</sup>が必ずしも全例に奏功するわけではなく、単独での効果については一定の見解が得られていない。他の治療との併用を推奨する報告もある<sup>9)</sup>が簡便であり、多くの施設で行われている。またPEはサイトカインの除去にも有効と考えられている。

SIRSにおけるALI/ARDSは好中球エラスターゼが肺血管内皮や肺胞上皮を傷害することにより肺血管透過性を亢進させ発症すると考えられており、SAHにおいても好中球エラスターゼ阻害剤であるシベレスタットが奏功したとの症例報告がある<sup>10)</sup>。また代償性アルコール性肝硬変の経過中、アルコール多飲を契機にSIRSを発症し、IL-6産生を抑制す

るとされるメシル酸ナファモスタットが有効であった症例<sup>11)</sup>やIL-8, TNF $\alpha$ , 顆粒球エラスターゼ高値のSAHに対してウリナスタチンを併用した症例もみられる<sup>12)</sup>。本例では炎症性サイトカイン, エンドトキシンの測定はしていないが, mPSL開始直前の体温38.2°C, 脈拍104/分, 著明なWBC増加はSIRSの診断基準を満たしており, 呼吸器症状発現時のpCO<sub>2</sub>は37.6 Torrであった。喀痰培養, 血液培養は陰性で, 左心機能や1, 3- $\beta$ -D-グルカンも正常範囲であり(data not shown), 経過中にみられたALI/ARDSはSIRSの合併症と考えウリナスタチン, シベレスタットを投与した。しかし既にサイトカインネットワークが十分に活性化してしまったためか劇的な効果は得られなかった。

GCAPは潰瘍性大腸炎, クロウン病などの炎症性症疾患や膿毒性乾癬に, LCAPは潰瘍性大腸炎, 関節リウマチに対する有用性が確立され, 一般診療で用いられている体外循環療法である。いずれも効率的に血中の顆粒球, 単球を除去することができる。近年, SAHにおける肝障害, SIRSの主要因である好中球をGCAPやLCAPにより除去することの有用性が多数報告され<sup>13) 14) 15) 16) 17)</sup>, 予後改善が期待されている。しかし保険適用はなく, 一部の施設のみで実施されているのが現状である。医学中央雑誌およびPubMedで検索したところ, GCAPまたはLCAPを行ったAHは本例も含めて48例論文報告されている<sup>9) 16) 17) 18)</sup>。成田らが行った本邦初の症例<sup>13)</sup>を含めGCAP施行例が多いが, LCAPとの優劣は少数例のため十分なエビデンスはない。施行回数は1~13回で, WBC減少傾向を認めたタイミングで中止されている場合が多い。本症例では効果発現に時間を要したため計10回に上り, ステロイド, PEとの併用も長期となった。検索範囲で, ステロイド, PE, ウリナスタチン, シベレスタット, GCAP/LCAP, 全てを併用して治療を行ったSAHは本例が2例目である<sup>17) 18)</sup>。

有効性, 経済性など多くの問題点は残されているが, SAHに対して未だに確立された治療はなく, 現状では救命率の向上のため各種治療を適時に組み合わせることが必要と考えられた。

## 結語

WBC増加, 高ビリルビン血症, ALI/ARDS, 腹

水などが遷延したが, JAS高点数で比較的早期からステロイド, PE, GCAP, LCAPを含めた集学的治療を行い, 救命しえたSAHの1例を経験した。

## 文献

- 1) アルコール医学生物学研究会編。「アルコール性肝障害診断基準」2011年度版, 2012.
- 2) 高田昭ほか: 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 34 : 888-896, 1993.
- 3) 堤幹宏ほか: 重症アルコール性肝炎の治療. 肝臓 43 : 305-308, 2002.
- 4) 石井裕正ほか: アルコール性肝障害に関する最近の知見. 日消誌 100 : 1187-1197, 2003.
- 5) 堀江義則ほか: 本邦におけるアルコール性肝障害の実態. 日消誌 112 : 1630-1640, 2015.
- 6) 堀江義則ほか: アルコール性肝炎重症度スコアの有用性の検証と治療介入による予後への影響についての検討. 肝臓 51 : 71-77, 2010.
- 7) Mathurin P, et al : Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH) : individual date analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. J Hepatol 36 : 480-487, 2002.
- 8) 名和田義高ほか: 若年女性に発症した重症型アルコール性肝炎の救命しえた1例. 肝臓 53 : 409-416, 2012.
- 9) Watanabe K, et al : Sequential therapy consisting of glucocorticoid infusions followed by granulocyte-monocyte absorptive apheresis in patients with severe alcoholic hepatitis. J Gastroenterol 52 : 830-837, 2017.
- 10) 野口哲男ほか: シベレスタットナトリウム(エラスポール<sup>®</sup>)が著効した重症型アルコール性肝炎による急性肺障害/急性呼吸促進症候群(ALI/ARDS)の1例. 新薬と臨床 54 : 898-903, 2005.
- 11) 大塚敏之ほか: 全身性炎症反応症候群を合併した非代償性アルコール性肝硬変の1例. 肝臓 46 : 710-715, 2005.
- 12) 古川浩一ほか: 高サイトカイン血症, 高顆粒球エラスターゼ血症に対する諸治療により治癒した重症型アルコール性肝炎の1例. 日消誌 99 : 401-405, 2002.
- 13) 成田竜一ほか: 血漿交換, 白血球除去にて改善を認めた重症型アルコール性肝炎の1例. 日消誌 95 : 51-55, 1998.
- 14) Okubo K, et al : Severe alcoholic hepatitis with extremely high neutrophil count successfully treated by granulocytapheresis. Intern Med 45 : 155-158, 2006.

- 15) 大田悠司ほか：顆粒球除去療法が有効であった重症型アルコール性肝炎の1例. 日消誌 106 : 1778-1782, 2009.
- 16) Watanabe Y, et al : Case of severe alcoholic hepatitis treated with granulocytapheresis. World J Clin Cases 4 : 369-374, 2016.
- 17) 麻興華ほか：白血球除去・血漿交換・ステロイド等の集学的治療により救命しえた重症型アルコール性肝炎の1例. 肝臓 54 : 765-773, 2013.
- 18) Kenya K, et al : Granulocytapheresis for the treatment of severe alcoholic hepatitis: a case series and literature review. Dis Dig Sci 59 : 482-488, 2014.