

# アルコール性肝疾患を有する2型糖尿病患者に 発症した肝膿瘍の3例

三木 浩和<sup>1)</sup> 竹内 恭子<sup>1)</sup> 宮城 順子<sup>1)</sup> 新谷 保実<sup>1,3)</sup> 佐藤 幸一<sup>2)</sup>  
 宮 恵子<sup>3)</sup> 宇山 攻<sup>2)</sup> 石倉 久嗣<sup>2)</sup> 一森 敏弘<sup>2,3)</sup>  
 阪田 章聖<sup>2,3)</sup> 長田 淳一<sup>2)</sup>

1) 徳島赤十字病院 総合診療科

2) 徳島赤十字病院 消化器科

3) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

## 要 旨

背景の類似した肝膿瘍を短期間に3例経験したので報告する。症例1は65歳、男性。糖尿病、胆石症の既往とアルコール多飲歴あり。誘因なく高熱を来し、近医に入院。抗生剤治療に反応せず、当科に転入院した。腹部CTで径5～6cmの肝膿瘍が2個認められた。症例2は62歳、男性。糖尿病とアルコール性肝疾患の既往あり。高熱にて近医に入院し、抗生剤投与後も解熱せず。CTにて径7cmの肝膿瘍が見出されたため、当科に入院した。症例3は67歳、男性。糖尿病とアルコール性肝疾患の既往あり。高熱にて近医に入院し、腹部CTにて径11cmの肝膿瘍が認められ、当科に転入院した。3症例とも敗血症、DICを合併しており、経皮経肝膿瘍ドレナージ、抗生物質、血糖コントロールなどにより徐々に改善した。肝膿瘍は高頻度に発生する疾患ではないが、4ヶ月間で遭遇した3例はいずれも発症前に経口薬にてコントロール可能な2型糖尿病とアルコール性肝疾患を共通して有しており、これらに伴う白血球機能・免疫力の低下や細菌の腸管透過性の亢進などが肝膿瘍の発症・巨大化に関与した可能性が考えられた。

キーワード：肝膿瘍，糖尿病，アルコール性肝疾患

## はじめに

慢性的なアルコール摂取は細胞性免疫の抑制、腸管粘膜透過性の亢進、肝内微小循環障害などを引き起こし、高血糖状態は免疫機能や好中球機能の低下をもたらすことが知られている<sup>1-3)</sup>。肝膿瘍は、細菌・真菌・原虫などが肝臓に感染し、膿瘍を形成する病態で、細菌性とアメーバ性に大別されるが、日常臨床での発生頻度は高いものではない<sup>4)</sup>。著者らは、平成14年8月からの4ヶ月間にアルコール性肝疾患を有する軽症2型糖尿病患者に発症した細菌性肝膿瘍を3例続けて経験したので報告する。

## 症 例 1

患者は65歳、男性。主訴は発熱、全身倦怠感。既往歴では40歳より高血圧、60歳より糖尿病、肝障害、胆

石症を指摘されている。家族歴には特記事項はない。飲酒歴としてビール数本/日の飲用があり、喫煙習慣はない。現病歴では、平成14年8月、健診の腹部超音波検査で肝内に異常を指摘され、9月初旬から発熱、倦怠感が出現。近医に入院し、輸液、抗生剤治療を受けるも症状は改善せず、9月10日に当院に紹介された。

現症では、軽度の意識混濁があり、身長160cm、体重59kg。血圧134/56mmHg、脈拍56/分・整、体温39.8℃。胸部では、心尖部に収縮期雑音（Levine II/VI）を聴取した。腹部は平坦・軟で、肝・脾は触知しない。四肢では下腿浮腫はなく、深部腱反射は正常であった。

入院時検査（表1）では、末梢血で白血球数の増加と貧血があり、血液化学でGOT47U/l、GPT46U/lと軽度の肝障害があり、Alb2.7g/dlと低蛋白血症が認められた。また、CRP16.3mg/dlと強い炎症所見が認められた。腹部CT（図1）では、肝右葉に径4～5cm大の低吸収域が2個認められ、辺縁は造影剤による増強効果を伴っていた。また、S6に径3cmの嚢胞、

表1 症例1の検査成績

1. 検尿			
蛋白 (±), 糖 (-), ケトン体 (-)			
2. 末梢血			
Hb 10.9g/dl	RBC 366×10 <sup>4</sup> /μl		
WBC 13,160/μl	Plt 30.2×10 <sup>4</sup> /μl		
3. 血液凝固			
PT 64%	Fib 651mg/dl		
FDP 5μg/ml	ATⅢ 77%		
4. 生化学			
T-bil 0.3mg/dl	GOT 47U/l		
GPT 46U/l	ALP 434U/l		
γ-GTP 116U/l	LDH 283U/l		
BUN 16mg/dl	Cre 0.9mg/dl		
Na 140mEq/l	K 3.5mEq/l		
Alb 2.7g/dl	FPG 127mg/dl		
T-cho 93mg/dl	TG 114mg/dl		
5. 免疫血清			
CRP 16.3mg/dl	STS(-)		
HBs-Ag(-)	HCV-Ab(-)		

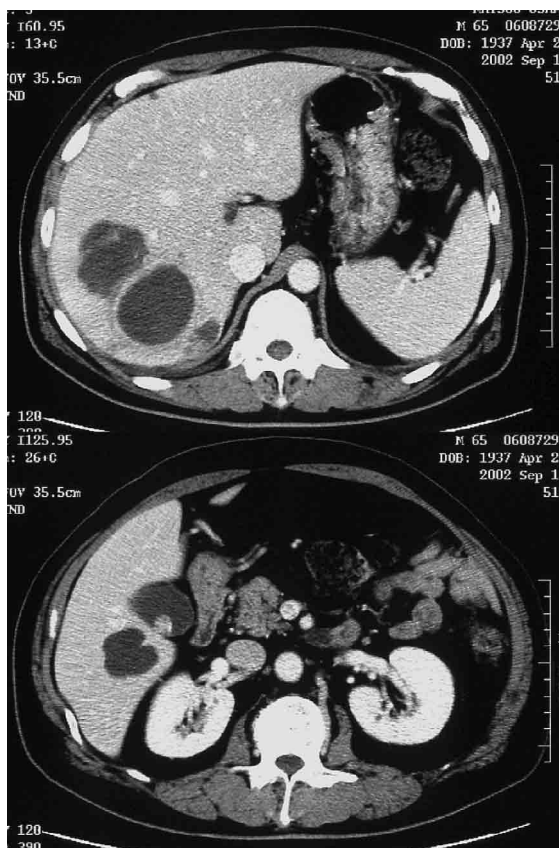
胆嚢内に径1.3cmの結石が認められた。

入院後、意識レベルはやや改善したが、悪寒・戦慄を伴う高熱、低酸素血症を認め、画像検査所見などから肝膿瘍による敗血症を来していると判断した。輸液、酸素吸入、広域抗生剤、gabexate mesilate (FOY)、heparin、AT-Ⅲ製剤、γ-globulin 製剤の投与を開始したが、全身状態の改善はなく、9月11日に超音波ガイド下に経皮経肝膿瘍ドレナージ術を施行した。ドレナージ後に膿瘍は縮小し、発熱・全身倦怠感の軽快とともに白血球数、CRPなどの炎症所見も改善した。本例は胆嚢結石を合併していたことから、10月30日に開腹術にて胆嚢摘出・総胆管ドレナージを施行した。術後経過は良好で11月22日に退院した。

## 症例2

患者は62歳、男性。主訴は発熱、全身倦怠感。既往歴では、57歳より糖尿病、アルコール性肝障害を指摘されている。家族歴には特記事項なし。日本酒5合/

治療前 CE-CT



治療後 P-CT



図1 症例1の腹部CT所見

日と大量の飲酒歴があり、40本/日の喫煙あり。現病歴では、平成14年12月13日より高熱、全身倦怠感が出現し、近医に入院。輸液・抗生剤による治療を受けるも改善せず、腹部CTにて肝内に占拠性病変が認められたため、肝膿瘍の疑いにて12月19日に当院に紹介された。

現症では、意識は清明で、身長170cm、体重75kg。血圧102/65mmHg、脈拍84/分・整、体温39.8℃。胸部では心雑音はなく、正常肺胞音を聴取。腹部は平坦・軟で、肝・脾は触知しない。四肢では下腿浮腫があり、知覚や深部腱反射の異常は認められない。

入院時検査(表2)では、尿糖は強陽性で、末梢血で血小板 $3.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、FDP15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とDICの合併が認められた。血液化学では、T-bil2.9mg/dl、GOT273U/l、GPT273U/l、ALP561U/l、 $\gamma$ -GTP288U/lと肝細胞障害、胆道系酵素の上昇があり、Alb2.7g/dlと低蛋白血症が認められた。空腹時血糖225mg/dl、HbA<sub>1c</sub> 8.0%と血糖コントロールの悪化が認められた。腹部CT(図2)では、肝右葉後区域に径7cmの分葉状の低吸収域が認

表2 症例2の検査成績

1. 検尿	蛋白(±), 糖(3+), ケトン体(-)			
2. 末梢血	Hb	11.7g/dl	RBC	$364 \times 10^4/\mu\text{l}$
	WBC	8,500/ $\mu\text{l}$	Plt	$3.0 \times 10^4/\mu\text{l}$
3. 血液凝固	PT	77%	Fib	552mg/dl
	FDP	15 $\mu\text{g}/\text{ml}$	ATⅢ	69%
4. 血液化学	T-bil	2.9mg/dl	GPT	273U/l
	ALP	561U/l	$\gamma$ -GTP	288U/l
	LDH	367U/l	BUN	24mg/dl
	Cre	1.1mg/dl	Na	133mEq/l
	K	3.4mEq/l	Alb	2.7g/dl
	FPG	225mg/dl	HbA <sub>1c</sub>	8.0%
	T-cho	164mg/dl	TG	293mg/dl
5. 免疫血清	CRP	19.8mg/dl	STS(-)	
	HBs-Ag(-)		HCV-Ab(-)	

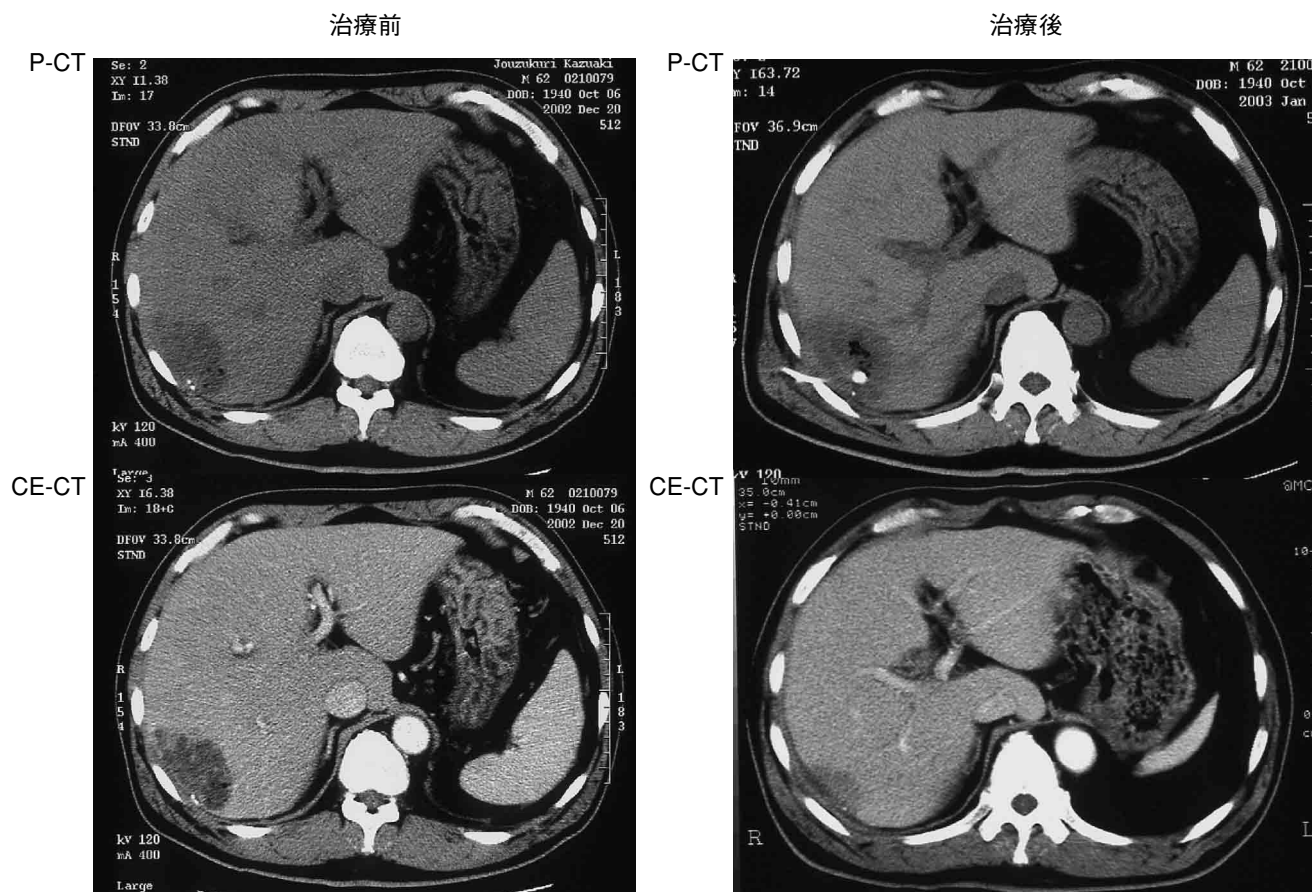


図2 症例2の腹部CT所見

められ、辺縁部は造影にて増強された。また、肝内結石も認められた。

入院時、意識は清明で血圧・呼吸は安定していた。各種検査結果より、肝膿瘍、敗血症とこれらに伴う DIC と診断した。輸液・広域抗生剤・gabexate mesilate・ulinastatin・AT-Ⅲ製剤の投与を開始したが、高熱は持続した。保存的治療では全身状態の改善が見込めないため、12月21日に超音波ガイド下に経皮経肝膿瘍ドレナージ術を施行した。高血糖に対しては速効型インスリンの持続点滴で対応した。ドレナージ後、肝膿瘍は縮小し、高熱・倦怠感などの症状は徐々に軽快した。全身状態の改善とともに、インスリン必要量も徐々に減少し、平成15年1月14日には、食事療法と経口血糖降下薬（glimepiride 2 mg/日）にて、空腹時血糖89 mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 7.6%まで改善し、1月16日に退院した。

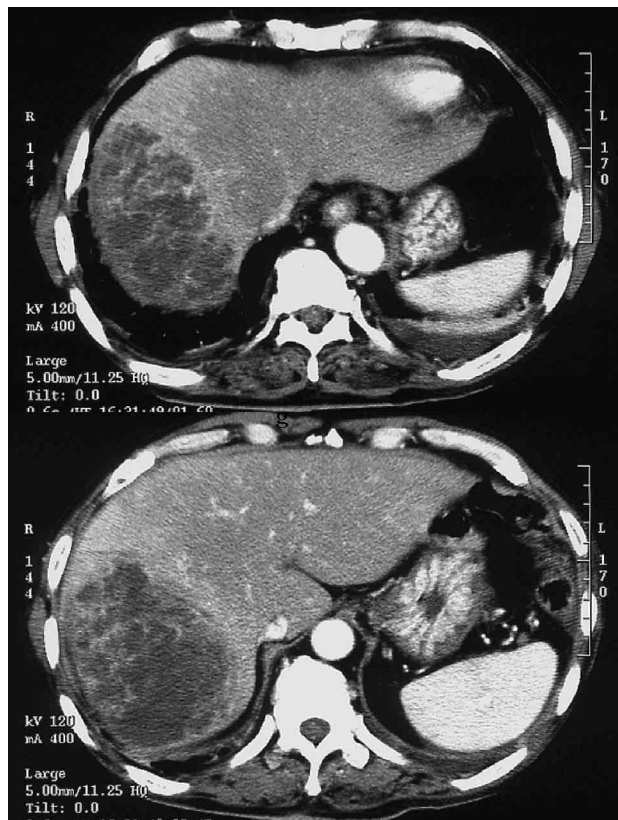
### 症 例 3

患者は67歳，男性．主訴は発熱，口渴と食欲不振．

表 3 症例 3 の検査成績

1. 検 尿	蛋白 (±), 糖 (3+), ケトン体 (-)		
2. 末梢血	Hb 11.8g/dl	RBC 370×10 <sup>4</sup> /ml	
	WBC 12,280/μl	Plt 16.6万/μl	
3. 血液凝固	PT 58%	Fib 773mg/dl	
	FDP 31μg/ml	ATⅢ 57%	
4. 血液化学	T-bil 0.6mg/dl	GOT 191U/l	
	GPT 123U/l	ALP 741U/l	
	γ-GTP 216U/l	LDH 403U/l	
	BUN 14mg/dl	Cre 0.5mg/dl	
	Na 134mEq/l	K 3.2mEq/l	
	Alb 1.8g/dl	FPG 299mg/dl	
	HbA <sub>1c</sub> 11.4%	T-cho 92mg/dl	
5. 免疫血清	CRP 21.8mg/dl	STS(-)	
	HBs-Ag(-)	HCV-Ab(-)	
	AFP <1ng/ml	CEA 2.5ng/ml	
	CA19-9 92U/ml		

治療前 CE-CT



治療後 P-CT

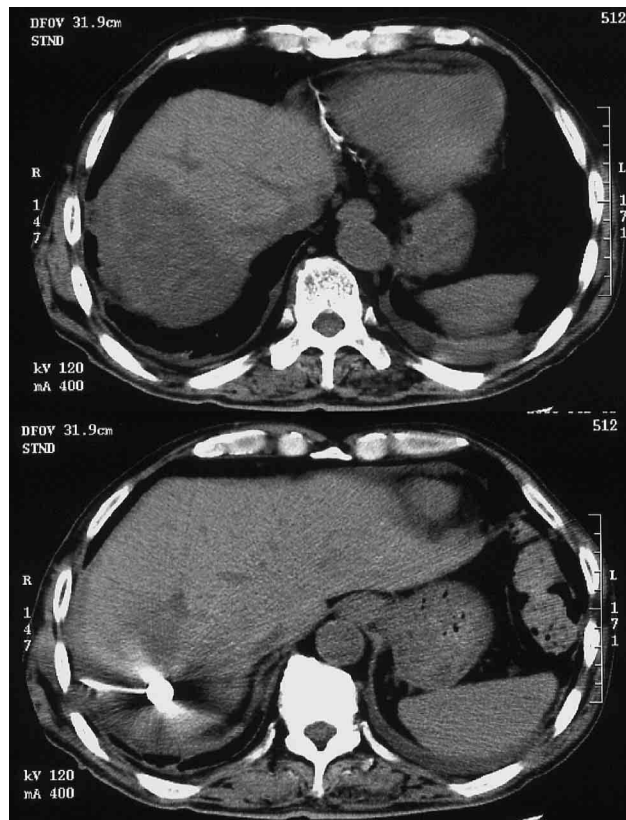


図 3 症例 3 の腹部 CT 所見

既往歴では57歳より糖尿病と肝障害を指摘されている。家族歴には特記事項はない。日本酒5合/日の飲酒歴あり。現病歴では、平成15年1月1日から発熱、口渴と倦怠感が出現し、近医に入院。輸液、抗生剤による治療を受けたが改善せず、腹部CTにて肝内に巨大な占拠性病変が認められたため、1月6日に当科へ紹介された。

現症では、意識は軽度混濁し、身長156cm、体重53kgで、血圧125/76mmHg、脈拍78/分・整、体温39.1℃であった。胸部では心雑音はなく、正常肺音を聴取。腹部は平坦・軟で、肝・脾は触知せず。四肢では下腿浮腫はなく、知覚障害や深部腱反射の減弱はない。

検査成績(表3)では、尿糖は強陽性で、白血球12,280/ $\mu$ l、CRP21.8mg/dl、FDP31 $\mu$ g/mlと強い炎症反応と凝固異常が認められた。血液化学ではGOT191U/l、GPT123U/l、ALP741U/l、 $\gamma$ -GTP216U/lと肝細胞障害、胆道系酵素の上昇があり、Alb1.8g/dlと著明な低蛋白血症が認められた。空腹時血糖299mg/dl、HbA<sub>1c</sub> 11.4%と血糖コントロールは不良であった。腹部CT(図3)では、肝右葉大半にわたる巨大な占拠性病変があり、辺縁は造影剤による増強効果が認められた。

入院時、意識はやや混濁し、強い口渴を訴えた。各種検査より肝膿瘍による敗血症と診断し、輸液・広域抗生剤・gabexate mesilate・ulinastatin・AT-III製剤の投与を開始した。しかし、高熱は持続し、口渴・倦怠感などの症状も改善しないため、1月7日に超音波ガイド下に経皮経肝膿瘍ドレナージを施行した。高血糖に対しては速効型インスリンの持続点滴で対応した。ドレナージ後、肝膿瘍は縮小傾向を示したが、高熱・倦怠感などの症状の改善は緩徐で、輸液・抗生剤・gabexate mesilateの継続を要した。2月6日にドレナージチューブを抜去したが、その後、発熱の再燃はなく、2月13日に退院した。全身状態の改善とともに血糖コントロールも改善し、退院時には、食事療法と経口血糖降下剤(nateglinide 270mg/日、voglibose 0.6mg/日)にて空腹時血糖103mg/dl、HbA<sub>1c</sub> 7.9%まで改善した。

## 考 察

細菌性肝膿瘍は頻度の高い疾患ではなく、剖検例で0.29~0.59%、入院患者10万人あたり10~20人と報告されており<sup>4)</sup>、悪性腫瘍や血糖コントロール不良の糖

尿病などの基礎疾患を有する患者での発症が多いとされている。肝膿瘍の感染経路としては、経胆道性、経門脈性、経動脈性、直達性、特発性などがあるが、最近、経門脈性感染の頻度が増加していることが報告されている<sup>5)</sup>。起炎菌としてはグラム陰性桿菌が72.4%を占め、菌種ではKlebsiella 23.3%、Enterococcus 20.0%、Pseudomonas 16.1%、Bacteroides 13.3%と報告されており<sup>4)</sup>、今回、著者らが経験した3例もKlebsiella pneumoniae(2例)、Bacteroides fragilis(1例)であった。

今回、著者らは短期間に3例の細菌性肝膿瘍を続けて経験した。3例とも他院での1週間以上にわたる治療にもかかわらず高熱が続き、転入院時には敗血症状態でDICを合併していた。全例に経皮経肝膿瘍ドレナージ、腸内細菌および嫌気性菌を標的とした抗生物質投与およびDIC治療を行い、インスリン療法により良好な血糖コントロールを保つことで肝膿瘍は縮小、改善した。

これら3例はいずれも、①60歳代の男性で、②発症前に食事療法のみか経口血糖降下薬でコントロール可能な比較的軽症の2型糖尿病を有し、③大量の飲酒歴とアルコール性肝疾患に罹患、といった共通の背景を有していた。3例の飲酒歴はいずれも1日のエタノール摂取量100g以上、20年以上であり、脂肪肝の程度も中等度から重症であった。本邦では1日に日本酒3合(エタノール換算80g)で5年以上の常習性飲酒がアルコール性肝障害の診断の目安とされており<sup>3)</sup>、報告した3例は確実なアルコール性肝障害に罹患していたと判断される。肝膿瘍治療中のインスリン治療期間は9~17日、1日最大使用量は10~17単位であり、肝膿瘍の緩解・治癒後には、食事療法のみ(症例1)、glimepiride 2mg/日(症例2)、nateglinide 270mg/日(症例3)での血糖コントロールが可能であった(表4)。肝膿瘍の日常臨床での発症頻度を考慮すれば、3例に共通したこれらの背景因子が巨大肝膿瘍の発症をpredisposeした可能性が高いと考えられる。

慢性的なアルコール多飲は肝内のTNF $\alpha$ 産生増加によるインスリン抵抗性増大により血糖コントロールを悪化させるとともに、肝での細胞性免疫能の抑制(Tリンパ球やNK細胞機能の低下、マクロファージや単核球の貪食能の低下)、類洞の毛細血管障害や栄養障害をきたす<sup>1)</sup>。また、アルコールの過剰摂取は腸管内細菌の過増殖や腸管粘膜の透過性亢進により門脈内菌

血症を生じやすくするとともに、TNF $\alpha$ などの炎症性サイトカインの産生増加により肝微小循環障害を惹起すると推定されている<sup>2)</sup>。さらにコントロール不良の糖尿病では、高血糖による白血球遊走能・貪食能の低下や血管障害が加わることにより、肝膿瘍が形成さ

れやすく、また増大しやすい環境が加速され则认为られる。今回の3例でも、アルコール多飲・栄養障害の合併により腸内細菌の腸管透過性が亢進し門脈内菌血症をきたし、アルコール・高血糖の作用による肝での免疫能や白血球機能の低下を背景として肝膿瘍が発

表 4 肝膿瘍 3 症例の比較

患 者 年齢・性	症例 1 65歳・男	症例 2 62歳・男	症例 3 68歳・男
糖尿病治療歴 入院時 HbA <sub>1c</sub>	5 年, 食事療法 n. d.	5 年, SU 薬 8.0%	10年, SU 薬 11.4%
飲酒歴	ビール 数本/日	日本酒 5 合/日	日本酒 5 合/日
肝障害歴 脂肪肝の程度	5 年 (++)	5 年 (+++)	10年 (+++)
膿瘍の大きさ	6 cm	7 cm	11cm
同定された起因菌	Bacteroides fragilis	Klebsiella pneumoniae	Klebsiella pneumoniae
敗血症・DIC	(+)	(+)	(+)
肝膿瘍の治療内容	・抗生物質投与 ・膿瘍ドレナージ ・胆嚢摘出術	・抗生物質投与 ・膿瘍ドレナージ ・FOY, ATⅢ製剤	・抗生物質投与 ・膿瘍ドレナージ ・FOY, ATⅢ製剤
インスリン使用期間	11日間(max10U)	9 日間(max17U)	17日間(max28U)
膿瘍寛解後の糖尿病治療 退院時 HbA <sub>1c</sub>	食事療法のみ 4.5%	Glimepiride 2 mg/日 6.9%	Nateglinide 270mg/日 Voglibose 0.6mg/日 7.9%

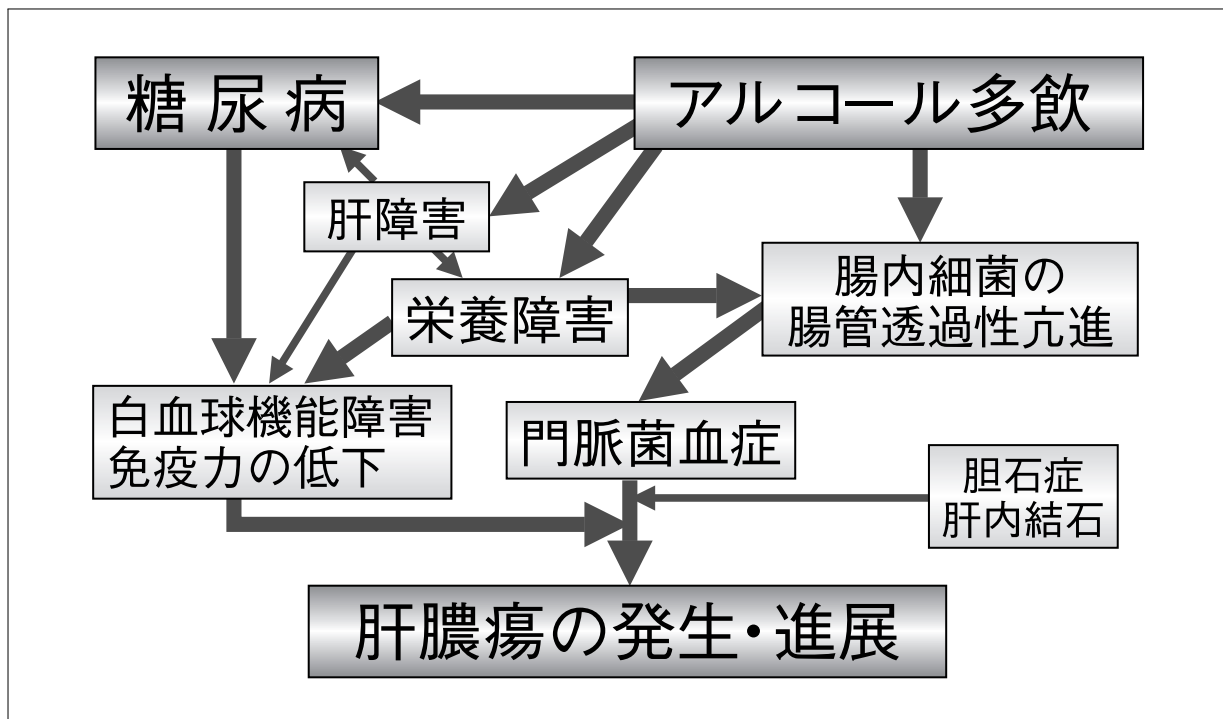


図 4 報告例の肝膿瘍形成機序

生・巨大化した可能性が示唆された(図4)。従って、肝膿瘍は頻度の高い感染症ではないが、これらの背景を有する患者が発熱で来院した場合には、当初よりその可能性も念頭において診療を進める必要がある。

## 文 献

- 1) 石丸博明：アルコールの薬理学と中毒学 各種器官への障害作用と障害の成立機序 免疫系に及ぼすアルコール摂取の影響とその要因の検討. 日本臨床 55(特別)：92-97, 1997
- 2) 石井裕正, 堀江義則, 富田謙吾, 他：アルコール

による消化器疾患のトピックス アルコール性肝障害に関する最近の知見. 日消会誌 100：1187-1197, 2003

- 3) 石井裕正：アルコール性肝疾患 その発症機序と臨床. 日内会誌 92：1623-1637, 2003
- 4) 初瀬一夫, 国松範行：主要疾患現況・病態・診断・治療, 肝膿瘍と胆道感染症. 医学のあゆみ(別冊) 消化器疾患 state of arts：381-384, 1993
- 5) Mohsen AH, Green ST, Read RC et al：Liver abscess in adults：ten years experience in a UK centre. QJM95：797-802, 2002

---

## Liver Abscess Seen in 3 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated by Alcoholic Liver Disease

Hirokazu MIKI<sup>1)</sup>, Kyoko TAKEUCHI<sup>1)</sup>, Junko MIYAGI<sup>1)</sup>, Yasumi SHINTANI<sup>1,3)</sup>, Kohichi SATO<sup>2)</sup>, Keiko MIYA<sup>3)</sup>, Isao UYAMA<sup>2)</sup>, Hisatsugu ISHIKURA<sup>2)</sup>, Toshihiro ICHIMORI<sup>2,3)</sup>, Akihiro SAKATA<sup>2,3)</sup>, Junichi NAGATA<sup>2)</sup>

- 1) Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

We encountered 3 cases of liver abscess which developed on a similar background. Case 1 was a 65-year-old man. He had a history of diabetes mellitus and gallstones. He had been a heavy drinker before. He developed fever, without any known precipitating factor, and was admitted to a nearby hospital. Because he did not respond to antibiotic therapy, he was referred to our hospital. Abdominal CT scans revealed two lesions of liver abscess (5-6cm in diameter). Case 2 was a 62-year-old man. He had a history of diabetes mellitus and alcoholic liver disease. He was admitted to a nearby hospital because of fever. Fever did not subside despite antibiotic therapy. CT scans disclosed a liver abscess (7cm in diameter). He was thus referred to our hospital. Case 3 was a 67-year-old man, with a history of diabetes mellitus and alcoholic liver disease. He was admitted to a nearby hospital because of fever and was found by CT scans to have liver abscess (11cm in diameter). He was referred to our hospital. In all of these three patients, sepsis and DIC were present. Their condition alleviated gradually in response to percutaneous transhepatic drainage, antibiotic therapy, blood glucose control, and other measures. Liver abscess is not a frequently seen disease. In all of these three cases we encountered during a 4-month period, diabetes mellitus (controllable with oral drug therapy) and alcoholic liver disease were commonly present. It seems possible that compromised leukocyte and immune function due to these underlying diseases was involved in the onset and growth of the liver abscess in these cases.

Key words: liver abscess, diabetes mellitus, alcoholic liver disease

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 9：102-108, 2004

---