

## 平成 24 年 第 5 回剖検検討会(CPC)

症 例：急速に進行した脂肪肝の 1 例

報告者：山内 明日香 指導医：柴田 敏朗

【症 例】 71歳 男性

【入院年月日】 2011年11月某日

【死亡年月日】 入院第45日

【解剖年月日】 入院第45日

【主治医】 柴田 敏朗

【臨床診断】

# 1. 摂食障害による栄養障害

# 2. 認知症

# 3. 脂肪肝

【臨床経過】 フロセミド (20) , スピロノラクトン (25) , タケプロン (15) , フルタイド®吸入

【主 訴】 意識レベルの低下

【現病歴】 なし

【入院時身体所見】

1975年、健診で高血糖を指摘されるも放置していたが、1991年より糖尿病にて当院内科に通院していた。2002年にはグリクラジド 40mgの内服にてHbA1c (JDS) 7%程度で維持していた。2004年、USで脂肪肝を指摘された。2005年2月にHbA1c (JDS) 9.2%となり、グリクラジド60mgからグリメピリド1mgに変更、その後2mgに増量された。2006年2月にはメトホルミン内服を追加された。2007年4月に膵鉤部腫瘍（膵管内乳頭粘液性腫瘍：以下IPMN）+胆石症+胆管炎で入院、膵管内乳頭粘液性腫瘍の診断で手術を施行された。2008年8月に感染性粉瘤（MRSA）+敗血症（肺炎桿菌）で入院。同入院中にインスリンを導入され、以後外来通院（ノボラピッド30ミックス®（朝8u、夕4u）+メトホルミン750mg+ピオグリタゾン15mg）にて治療を継続するも、血糖コントロールは今ひとつであった。2010年8月以降、低蛋白血症が目立つようになり、同時にHbA1c (JDS) も7%未満になってきた。2011年10月某日倦怠感を主訴に当院救急外来を受診、血糖30mg/dlのためノボラピッド30ミックス®朝8単位から6単位に減量した。この頃より肝機能障害が出現した。その3日後にも倦怠感で救急外来受診、血糖23mg/dlであった。2011年11月某日意識障害を主訴に再度受診。この3日ほどで歩けなくなっており、朝インスリン注射するも食事は粥などを少ししか食べられず、昼は食べていなかった。診察時、血糖28mg/dl、アシドーシスを認めなかった。低血糖頻回であり、精査加療目的にて同日入院となった。2008年1月までは抗HCV抗体陰性であったが、2010年7月には抗HCV抗体±を指摘されている。

【既往歴】

2003.9 胃潰瘍 食道粘膜下腫瘍もあり

2007.7 膵鉤部IPMNにて幽門輪温存膵頭十二指腸切除術

2007.8 術後胆管炎

2008.8 感染性粉瘤（MRSA）+敗血症（肺炎桿菌）

2009.2 肝膿瘍

2010.7 急性閉塞隅角緑内障

2010.8 水晶体再建術+硝子体切除術

【内 服】

メトホルミン錠 (250) 3T、ノボラピッド30ミックス® 朝6単位、夕4単位、ウルソデオキシコール

酸錠 (100) 6 T、ベリチーム®顆粒 3g

【アレルギー】 なし

【喫煙】 10本/日×51年

【飲酒】 なし

【入院時身体所見】

身長165.8cm (以前)、体重 58.0kg (入院前約1ヶ月時計測)、体温 35.3℃、脈拍 79/分、呼吸回数 16/分、血圧 176/105、体格：大柄、皮膚：異常なし、結膜：貧血なし、黄疸なし、頸部リンパ節：触知せず、甲状腺：触知せず、心音：整、呼吸音：清、腹部：上腹部正中に手術痕あり、平坦、軟、圧痛なし、腫瘤触知せず、下腿浮腫：あり、アキレス腱反射：両側共消失

【入院時検査所見】

T-Bil 1.9mg/dl ↑、TP 5.1g/dl ↓、Alb 1.4g/dl ↓、ALP 908IU/l ↑、AST 123IU/l ↑、ALT 59IU/l ↑、LDH 379IU/l ↑、 $\gamma$ -GTP 74IU/l、CK 398IU/l ↑、CK-MB 15IU/l ↑、Na 144mEq/l、K 3.5mEq/l、Cl 111mEq/l ↑、Ca 7.0mg/dl ↓、IP 2.4mg/dl ↓、BUN 17.2mg/dl、CRE 0.74mg/dl、UA 5.3mg/dl、TG 83mg/dl、T-CHO 191mg/dl、HDL-CHO 23mg/dl ↓、LDL-CHO 151mg/dl ↑、AMY 43U/l、P-AMY 2U/l ↓、CRP 2.76mg/dl ↑、血糖 28mg/dl ↓、乳酸 13.6mg/dl、白血球数  $48 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、赤血球数  $347 \times 10^4/\mu\text{l}$  ↓、Hb 10.2g/dl ↓、Ht 31.2% ↓、Plt  $12.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、BASO 0.4%、EOSINO 0.4% ↓、NEUT 78.5% ↑、MONO 4.6%、LYMPH 16.1% ↓、PT 59.2% ↓、PT-INR 1.28 ↑、APTT秒 35.7秒 (control 30.3秒)、Fbg 111.0mg/dl ↓、血中FDP  $5.2 \mu\text{g/ml}$  ↑、DDダイマー  $7.9 \mu\text{g/ml}$  ↑、インスリン  $1.9 \mu\text{U/ml}$   
動脈血液ガス分析：pH 7.464、PCO<sub>2</sub> 41.4Torr、PO<sub>2</sub> 206.6Torr、HCO<sub>3</sub> 29.0mmol/l、BE 4.8mEq/l、O<sub>2</sub>SAT 99.5%、酸素吸入あり (マスク 6L/min)

心電図：正常洞調律と思われるが、筋電図混入のため解析困難

胸部Xp (A-P座位)：CTR 57.2%、右横隔膜挙上、肺うっ血あり、右胸水貯留の可能性あり

頭部CT：明らかな頭蓋内出血なし、脳委縮あり (2011.5と著変なし)

胸部CT：両側胸水あり、右肺尖部に腫瘤影あり、右S7と左S6に浸潤影あり

腹部CT：腹水あり、著明な脂肪肝あり、pneumobiliaあり、副腎の形態に異常なし、脾腫なし、腎の形態異常なし、膀胱尾部は萎縮傾向、胆摘後状態、消化管の粗大な病変認めず

【入院後の経過】

入院後、持続点滴を開始し、低血糖に対しては1時間毎の血糖測定と随時50%ブドウ糖静注にて対応した。入院翌日には血糖値の上昇と食事の全量摂取を確認、補液と1時間毎の血糖測定を中止とした。頻回の低血糖の原因としてインスリンの過剰投与が疑われたため、インスリンの投与も中止した。しかし、食事摂取とともに血糖が上昇したため、入院第3日夕よりインスリンの投与を再開したが、同日深夜に低血糖 (血糖47mg/dl) を起こした。少量のインスリンで著明な低血糖になるが、食事摂取すると著明な高血糖になり、薬剤なしでの血糖コントロールは困難であったため、入院第4日よりインスリンの使用を再度中止、血糖の推移を経過観察し、入院第13日より内服薬にて血糖コントロールを試みた。内服薬は摂食量にムラがあるため、DPP-4阻害薬を使用した。しかし、食事による著明な血糖上昇はDPP-4阻害薬のみではコントロールできず、入院第17日より少量のSU剤を追加した。しかし、入院第19日頃より食事摂取はおろか、水分摂取も出来ず脱水が進行し、低栄養状態が継続した。状態としては認知症の末期状態での摂食意欲低下と考えられた。入院第22日のご家族との面談でご家族が経管栄養を拒否し、当院での看取りを希望された。その後も食事量少量が持続し、補液のみでのカロリー摂取のため、血糖も徐々に下降してきたため、入院第26日でSU剤の内服を中止した。入院第28日40℃の発熱あり、熱源としては尿路と呼吸器が疑われた。翌日に血液培養を施行し、SBT/ABPCでの治療を開始した。抗生剤の使用後解熱したが、血管確保が困難となったため、入院第32日より3日間、PIPCの筋注を施行した。血液培養からはE.coli (PIPC感受性あり) が検出された。

摂食量 1日1口程度が継続し、栄養状態も悪化、血糖値も低下してきた。診察には抵抗するが、呼名に反応しないようになった。全身状態が徐々に悪化し、入院第45日朝より心拍数低下し、呼吸停止、同日午前死亡確認に至った。

#### 【臨床上問題となった事項】

- ・入院時よりかなり強い脂肪肝を認めていた。インスリンの使用による頻回の低血糖と肝機能障害に関連はあるのか。
- ・入院後、摂食障害が継続したのは確かであるが、死亡の原因は栄養失調のみであったのか。

#### 【病理解剖結果】

#### 【主剖検診断】

膵管内乳頭粘液性腫瘍(上皮内癌)、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術後、再発なし

#### 【副病変】

- 1、肺硝子膜症、肺水腫、急性肺炎、肺出血、無気肺、胸膜癒着 (L370g、R540g)
- 2、高度脂肪肝 (1330g)
- 3、腔水症：左胸水 (750g、黄色透明)、腹水 (550g、黄色透明)
- 4、心肥大 (410g)
- 5、糖尿病
- 6、貧血
- 7、喉頭浮腫
- 8、胃ビラン、消化管浮腫
- 9、橋本病 (12g)
- 10、内臓脂肪沈着
- 11、認知症

#### 【備考】

直接の死因は肺炎・肺硝子膜症・胸水による呼吸不全であった。

本症例が低栄養状態にあったのは臨床経過、低Alb血症からも明らかであるが、著明な脂肪肝、内臓脂肪沈着は一見、低栄養状態にあったとは思えない。

飢餓状態にあると、異化亢進・リポタンパクの生成障害により脂肪肝となることが報告されているが、飢餓の場合、内臓脂肪は少なく、膠様化がみられる。その点に於いて本症例には乖離がある。

今回の脂肪肝の原因を単純に摂食不良による栄養障害とするのみでは、内臓脂肪の蓄積などもあり、その乖離した状態をうまく説明することはできない。

一般に、脂肪肝の原因として過栄養・インスリン非依存性糖尿病・薬物 (四塩化炭素・リン)・アルコール・ステロイドなどがある。今回、糖尿病や膵臓の手術の影響は大きいと考えられるが、さらに何らかの脂質代謝異常の関与が示唆される。

#### 【文献考察とまとめ】

臨床的に問題となった事項について、種々の文献をもとにした考察を加えまとめる。

脂肪肝については膵頭十二指腸切除術 (以下PD) 後の非アルコール性脂肪性肝疾患 (以下NAFLD) や非アルコール性脂肪性肝炎 (以下NASH) の発症が報告されている。PDの手術成績が向上し、術後長期生存例の増加とともに、術後遠隔期における病態生理が報告されるようになってきた。東口らによると、術後遠隔期において34%で脂肪肝の発生を認め、脂肪肝発生例では末梢血中リンパ球数に低下を認めたということであった。加藤、伊佐地らによると、脂肪肝発生の機序としては、PD後に膵外分泌機能が障害されることで脂肪吸収障害をきたし、それに加えてPD後には膵酵素の腸管内への分泌が著明に減少し腸管粘膜での亜鉛の欠乏が発生し、これにより腸管透過性が亢進してエンドトキシンが門脈を介して肝内に移行し、Kupffer細胞が活性化されて、肝に脂肪沈着ならびに炎症細胞浸潤をきたすという機序が想定さ

れるという。PD後のNAFLD発症の危険因子として、①膵腺癌か否か、②膵管由来の腫瘍か否か、③門脈切除施行したか否か、④膵切除量、⑤膵の硬さ、⑥摂食障害の有無、⑦血糖コントロールは良好か、⑧術後下痢の有無、⑨術後3～22日での感染合併症の有無、⑩術後1カ月後のHb値、⑪術後1カ月後のAlb値、の11の因子が挙げられるという。この中でも、特に①膵腺癌か否か、④膵切除量、⑧術後下痢の有無が最も有意な独立因子であり、その他統計学的には有意ではないが危険因子の可能性がより高いものとして、⑤膵の硬さ、⑥術後摂食障害が挙げられ、これらをスコア化(0,1,2)し、PD術後NAFLDスコアを策定したところ、術後CT値減少率(%)との関係を見ると、有意な相関関係を示したという。スコア7点以上では93.3%と極めて高率にNAFLDを発生したが、スコア0～3点、4～6点では発生率はそれぞれ0%、35.2%であったとのことであった。本症例の場合、①膵腺癌ではなく(0点)、④膵切除量は通常通り(0～1点)、⑧術後の下痢なし(0点)、⑤膵の硬さ不明(0～2点)、⑥術後摂食障害なし(0点)でスコアとしては正確性にやや欠けるが0～3点と推測され、NAFLDの発生率は加藤らの統計によりと0%となる。しかし、本症例では最初に挙げられた11因子のうち、少なくとも3項目には該当し、術後22日以内ではないが、術後胆管炎も発症しており、PD後NAFLD発生の危険因子が全くないわけではなく、NAFLDを発生していた可能性はある。

一般的に脂肪肝をきたす原因としては①アルコール、②肥満、③糖質の過剰摂取・糖尿病、④脂質異常症、⑤甲状腺機能亢進症・Cushing病・ペラグラ、⑥薬剤性、⑦妊娠、⑧栄養不良(kwashiorkor)、⑨Reye症候群、⑩PD術後が挙げられる。本症例では③、④、⑩の3つが該当していた。しかし、血液検査の結果をみると、脂質異常症は長期間存在したのではないと推測され、該当は③、⑩となる。

本症例が糖尿病に伴う脂肪肝にPD後のNAFLDが重複したとすれば、それにより肝障害をきたし、肝臓での糖新生がうまくいかず、糖尿病が存在するにも関わらず高インスリン血症を伴わない低血糖を起こしていたことに関しては説明できる。経口摂取不能の期間が長期であったにも関わらず内臓脂肪が豊富に認められたことに関しても、もともとの糖尿病に伴うものに加えて肝機能障害により脂肪組織から放出される遊離脂肪酸がうまく利用されなかったためとも考えられる。長屋らによる、PD後のNAFLDが従来のNAFLDと比較して臨床的に肥満、脂質異常症、インスリン抵抗性を認めず、低栄養状態や低体重を認めていたとの報告も前述の考察を後押しする。糖尿病、PDの手術歴両者が脂肪肝発生の原因となり得る。本症例においては、2004年に指摘された脂肪肝の原因は糖尿病であったと考えられ、肝機能障害は、もともと存在した脂肪肝にPD術後の膵機能障害に伴う脂肪肝がさらに加わったことが原因かもしれない。本症例における全ての病態を一元的に説明することは困難と考えられ、糖尿病によってもともと存在していた脂肪肝に加えて、2011年2月以降から2012年11月までにPD術後の膵機能障害に伴う脂肪肝(N AFLD)が発生・重複し、それによって肝機能障害まで出現したと考える。

#### 【引用文献】

東口高志, 喜多豊志, 水本龍二: 膵頭十二指腸切除術 消化器外科 11:475-482, 1988

Hiroyuki Kato, Shuji Isaji: Development of nonalcoholic fatty disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy: proposal of a postoperative NAFLD scoring system J Hepatobiliary Pancreat Sci (2010) 17:296-304

長屋匡信, 田中直樹: 膵頭十二指腸切除術後の非アルコール性脂肪肝疾患の特徴 胆と膵 Vol.32 (6) :505-511, 2011

ハリソン内科学 1575-1577, 2018