

Case 2-2017: An 18-Year-Old Woman with Acute Liver Failure

N Engl J Med 2017;376:268-78.

～この症例の key features～

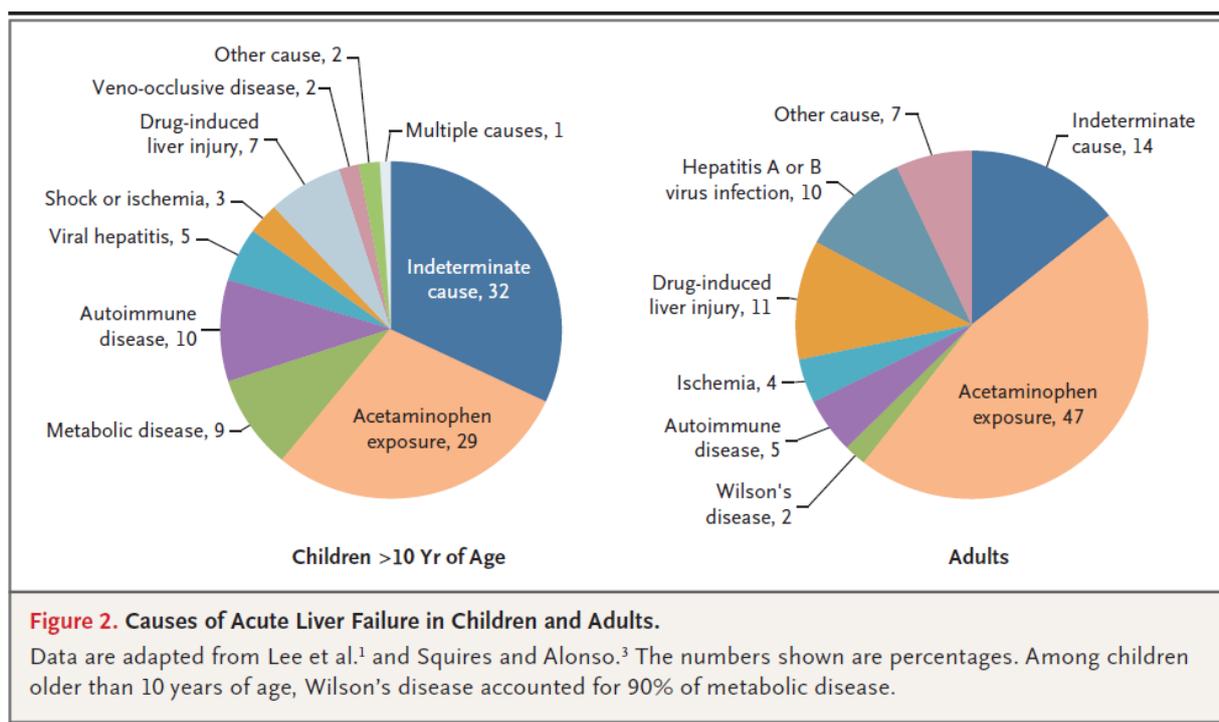
1. 急性発症で、相当重度の症例であることが伺える。
2. 重度の血管内容血性貧血に陥っている。紅茶様の尿はヘモグロビン尿であろう。

～鑑別診断 differential diagnosis～

・急性肝不全 acute liver failure

成人における急性肝不全の特徴として、急激に肝機能を失うが、明らかな背景疾患がないことだ。診断基準として、凝固異常 (PT-INR>1.5)、肝性脳症、発症から 24 週以内であることが挙げられる。この患者では、明らかな肝障害があり PT-INR は 1.5 を超えている一方、脳症に特徴的な所見 (意識変容、羽ばたき振戦) はない。しかし、小児領域 (21 歳まで含めるとされている) では、急性肝不全の患者のうち 50% は脳症を起こさない。急性肝障害を示唆する所見に加え PT-INR>2.0 であれば、脳症がなくても急性肝不全の診断となる。18 歳という本患者の年齢を考えれば、急性肝不全の診断基準を満たすと考えることができる。

原疾患の確定診断を行えば、予後の評価や治療方針の決定、家族への説明に役に立つ。複数の大規模調査から、10 歳以上の小児および成人について、急性肝不全の原因を列挙できる (下図)。本患者の年齢では、両方の年齢層における原因を考えなければならない。



注^[2]：「急性肝不全」は、「劇症肝炎」を含む概念で、ウイルス性が少なくアセトアミノフェン中毒が多い欧米発祥。日本の劇症肝炎は、PT が%表示 (急性肝不全は INR を用いる)、劇症肝炎でウイルス性・自己免疫性・薬物アレルギー性以外を原因不明として扱い、中毒性・循環性・代謝性などを劇症肝炎から除外している、な

ど、整合性が取れないことが問題であった。そこで、日本でも急性肝不全を以下のように定義した。その際、従来からの劇症肝炎との整合性も考慮した。

正常肝ないし肝予備能が正常と考えられる肝に肝障害が生じ、初発症状出現から 8 週以内に、高度の肝機能障害に基づいてプロトロンビン時間が 40%以下ないしは INR 値 1.5 以上を示すものを「急性肝不全」と診断する。肝性脳症が認められない、ないしは昏睡度が I 度までの「非昏睡型」と、昏睡 II 度以上の肝性脳症を呈する「昏睡型」に分類する。薬物中毒、循環不全、妊娠脂肪肝、代謝異常など肝臓の炎症を伴わない肝不全も「急性肝不全」に含める。ウイルス性、自己免疫性、薬物アレルギーなど肝臓に炎症を伴う肝不全は「劇症肝炎」として扱う。

注^[1]：日本において、Wilson 病が急性肝不全に占める割合は、2~15%と報告されている。また、最大の原因は勿論ウイルス性であり、劇症肝炎の約半数を占める。

本症例では身体診察からは特異的な所見が得られなかった。しかし、ルーチンで行われるラボデータの異常値あるいは正常値は、とても役立つこともある。本症例では、AST 値が正常上限の 5 倍近くまで上昇しているのに対し、ALT 値は全く上昇していない。Bil 値は正常上限の 26 倍にも上昇しており、その多くが直接 Bil である。胆汁うっ滞では、肝細胞からの分泌の障害や胆道の閉塞を示唆するが、Bil 値、ALP 値、 γ -GTP 値が著増する。ALP 値は正常範囲内だが、D-Bil 値、および γ -GTP 値は正常上限の数倍であり、胆汁うっ滞の可能性は残る。

※ Murphy 徴候も取っていて、陰性であったが、モルネを投与したため参考にならない。

・アセトアミノフェン中毒 acetaminophen exposure

血漿中にアセトアミノフェンは検出されなかったが、知らないうちに慢性的に曝露していた可能性や、一度急性に曝露したがそれから数日経った可能性を、忘れてはならない。しかし、アセトアミノフェン中毒による肝障害では、通常 ALT や AST が正常上限の 400 倍から数千倍まで上昇し、本症例と合致しない。

※ アセトアミノフェン中毒には、N-アセチルシステインが有効。本症例ではアセトアミノフェン中毒の可能性を考え、前医（最初に緊急搬送された病院）で静注投与されていた。

・薬剤性肝障害 drug-induced liver injury

薬物の処方や、補充療法や代替療法によって引き起こされる、特異的な肝障害を薬剤性肝障害と呼ぶ。成人では、急性肝不全の 11%が薬剤性肝障害である。本患者は、市販薬は服用していないと述べているが、患者の述べる市販薬に、補助食品や栄養サプリメントなどが含まれているかどうか注意しなければならない。3 日前よりプロモタジン・デキストロトルファンシロップとアジスロマイシンを服用しているが、抗生物質の服用は、薬剤性肝障害の原因として最も多く、アジスロマイシンによる薬剤性肝障害は増加傾向にある。その際、胆道系酵素も上昇するが、新たに内服を始めてから 1~3 週間後に上昇することが多く、本症例は非典型的である。加えて、薬剤性肝障害に特徴的な好酸球増加や発熱が、本症例では見られない。

※ 血漿および尿の薬物スクリーニング検査が行われていた。モルネ投与のため、尿からアヘン系麻薬が検出されたが、その他は検出されなかった。

・妊娠 pregnancy

妊娠中では、希釈性の低 Alb 血症、胎盤由来の ALP 上昇が起こり、しばし肝障害と誤診される。しかし本症例では、AST 値、PT-INR、 γ -GTP 値もやはり異常値を示している。ALP 値も、妊娠による高値と考えてもそれでも高すぎる。

溶血性貧血 (Hemolysis)、肝逸脱酵素上昇 (Elevated Liver enzyme levels)、血小板減少 (Low Platelet count) で特徴づけられる HELLP 症候群は、妊婦の 1%以下に起こり、産後の発症はその 3 分の 1

以下である。本症例では、末梢血塗抹は典型像ではなかったものの、間接 Bil の上昇は溶血性貧血を示唆する。一方、血小板数は正常であり、HELLP 症候群の基準を満たさない。

・ 肝梗塞 ischemic hepatopathy

救急隊到着時には低血圧であったが、血流動態の異常は通常、肝障害の症状に先行する。加えて、肝梗塞では AST/ALT や LDH が著増する。肝静脈が閉塞する Budd-Chiari 症候群は、妊娠中や産褥期の 6.8%に起こり、鑑別に挙がる。しかし、そのうち急性肝不全に陥るのは 5%に過ぎない。加えて、Bil 値が 7 mg/dL を超えることは稀であり、またドップラーエコーでも肝静脈の血流に異常は見られず、Budd-Chiari 症候群は否定的である。

・ ウイルス感染 virus infection

先進国では急性肝不全の 10%を占める。本人が東南アジア人であることは興味深い。アメリカにおいて妊婦の HBV の慢性感染率は、アジア人では 6%だが白人では 0.6%である。しかし、妊婦検診を行っていれば、HBV のスクリーニングは行っていたはずである。加えて、発熱がないこと、HBV の急性感染のリスクがないこと、またウイルス性肝炎では AST や ALT が正常上限の 25 倍以上に上昇する（しばし 4 桁となる）のが典型的であることから、ウイルス感染は否定的。

・ 自己免疫性肝炎 autoimmune hepatitis

自己免疫性肝炎は慢性進行性の疾患であるが、しばし急性肝不全を引き起こす。自己免疫性肝炎では、倦怠感、無気力、不安感、拒食症、嘔気、腹痛、掻痒感といった非特異的な症状が現れる。症状は妊娠中に明らかになることがあり、産後に悪化する。しかし、ほかの自己免疫異常、小関節の疼痛などの、自己免疫性肝炎に特徴的な所見に欠ける。また、γグロブリン値も上昇していない。International Autoimmune Hepatitis Group のスコアは 7 であり（-20~31 の範囲で、10~15 は可能性あり、15 以上は確定的）、自己免疫性肝炎の可能性は低いであろう。

・ Wilson 病 Wilson's disease

Wilson 病は、常染色体劣性遺伝の形式をとり、ATPase（注^[1]：正確には *ATP7B*）の欠損により銅代謝異常を起こす遺伝子疾患である。発症年齢の中央値は 12~23 歳とされ、本患者はこの範囲に収まる。Wilson 病は、慢性肝障害、急性肝不全、溶血性貧血、精神・神経症状として現れる。Leipzig（ライプツィヒ）の基準は診断に有用であるが、まだ検査結果が出揃っていない。

ただし、急性肝不全の患者には、より簡便な検査による基準が報告されている；ALP/総 Bil 比 <4.0、AST/ALP 比 >2.2。Wilson 病による急性肝不全は、無症状の慢性肝不全から始まる。肝移植が行われなければ致命的である。

～担当医のコメント～

アミトランスフェラーゼの軽度上昇、Bil の著増、やや低値を示す ALP は、肝細胞障害や胆汁うっ滞のパターンにそぐわなかった。このことと、超音波検査で肝実質に変質が見られたことから、慢性肝疾患が隠れている可能性を疑った。

アズスマイソンを服用しており、当初は薬剤性肝障害を考えた。しかし、年齢、性別、溶血性貧血、ALP 低値から、Wilson 病を強く疑った。そして、上記の簡便な検査基準（Wilson 病の項を参照）を満た

した。ウイルス感染や薬物は、Wilson 病の劇症化の引き金となり得る可能性が報告されている。本症例では、先行感染とそれに対するアズスマイシン投薬が、Wilson 病を劇症化したと考えられる。

劇症型 Wilson 病の予後を予測するスコア（注^[1]：改訂版 King's score）は、11 以上では移植をしないと致死性であるが、本症例では 14 であった。本患者は、ICU に入院させ、すぐさま移植に向け検討するよう提案した。ICU に移った後、24 時間尿中銅の検査を提出した。Kayser-Fleischer 角膜輪は認められなかった。腎機能は保たれていたため、移植を待つ間、銅をキレートして尿中排泄を促すため、ペニシリン投与を行った。

注^[1]：日本では、急性肝不全型の Wilson 病の初期治療として、ペニシリン投与は推奨されていない。薬剤過敏症を高率に起こすためである。代わりに血漿交換や血液濾過透析が推奨される。これら保存的治療で急性肝不全が治癒する場合もあり、「急性肝不全型＝肝移植適応」と即断即決するのは些か早まった判断である。勿論、肝移植に向けた準備は速やかに行うべきである。

ICU 入院中、追加検査の結果が出た。血漿 Cu は正常（0.96 μg/mL、正常：0.75-1.45）、セロブラスミンは低値（8 mg/mL、正常：20-60）、24 時間尿中銅は著増（1419 μg/総検体、正常：15-60）。凝固能はさらに低下し、錯乱状態に陥り、高アンモニア血症になった。すぐさま移植リストに登録された。ドナーが見つかり、即日肝移植を行った。

～治療と follow-up ～

本症例では、急性肝不全の原疾患を特定したことで、移植リストに登録することができた。本国（アメリカ）では、肝不全のために肝移植なしでは 7 日間と生きられないであろう患者が、移植リストで最も優先順位が高い（status 1A）。Wilson 病は、背景疾患として status 1A に挙げられている唯一の疾患である。したがって、本症例のように、Wilson 病の診断は極めて重要である。

本症例では、頭部穿通外傷により脳死と判定された 23 歳男性より、肝移植を受けることができた。タクリムス、ミコフェノール酸エチル、プレドニゾロンによる免疫抑制療法を受け、移植術 9 日後に退院となった。

その後、1 度の上気道感染、2 度の拒絶反応（11、15 か月後）を起こしたが、メチルプレドニゾロンおよび免疫抑制剤の増量で改善した。Wilson 病による急性肝不全は、神経症状が悪化する前に移植を行えば、極めて予後良好であると報告されている（注^[1]：5 年生存率は 90%程度）。

注^[1]：Wilson 病の病態を考えれば分かるように、移植後は Wilson 病の標準治療（銅キレート剤など）は不要とされている。なお、ヘテロ保因者と考えられる親からの生体肝移植でも、脳死肝移植と同等の成績が得られており、ヘテロ保因者の肝臓には十分な銅排泄能が備わっていると考えられる。

～最終診断～

Wilson 病による急性肝不全（≒劇症肝炎）

～参考文献～

[1] 『Wilson 病診療ガイドライン 2015-日本先天代謝異常学会』

[2] 持田智ほか(2011). 我が国における「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立: 厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班, ワーキンググループ-1, 研究報告 肝臓 Vol. 52 (2011) No. 6, 393-8.