

Case 21-2016

A 32-Year-Old Man in an Unresponsive State

(N Engl J Med. 2016 July 14;375(2) 163-171)

検査結果より急性肝障害の存在が示唆され、昏睡度の高い肝性脳症の存在もそれを裏付けるものになっている。

昏睡度分類

昏睡度	精神症状	参考事項
I	睡眠-覚醒リズムの逆転 多幸気分、ときに抑うつ状態 だらしなく、気こめない態度	retrospectivelyしか判定できない 場合が多い
II	指耐力(時・場所)障害、物を取り違える(confusion) 異常行動(例:お金をまく、化粧品をゴミ箱に捨てる) ときに傾眠状態(普通の呼びかけで開眼し、会話ができる) 無礼な言動があったりするが、医師の指示に従う態度をみせる	興奮状態がない 尿・便失禁がない 羽ばたき振戦あり
III	しばしば興奮状態またはせん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる 嗜眠状態(ほとんど眠っている) 外的刺激で開眼しうるが、医師の指示に従わない、 または従えない(簡単な命令には応じうる)	羽ばたき振戦あり (患者の協力が得られる場合) 指耐力は高度に障害
IV	昏睡(完全な意識の消失) 痛み刺激に反応する	刺激に対して、払いのける動作 顔をしかめる等がみられる
V	深昏睡 痛み刺激にも全く反応しない	

【鑑別疾患】

急性肝不全(= 劇症肝炎)を引き起こす原因は多くある。(2018 年版 year note より)

1. ウイルス性肝炎(約 50%) : HBV によるものが最多
2. 自己免疫性肝炎(約 15%)
3. 薬剤性肝障害(約 10%) ; パラアミノサリチル酸カルシウム、ハロタン、サルファ薬など
4. その他 : 循環障害(中心静脈閉塞症、熱中症など)、術後肝障害など

以下、ひとつずつ考察していく。

2. 自己免疫性肝炎

急性肝不全を起こすような自己免疫性肝炎は男性より女性(特に中年)で 4 倍起きやすく高グロブリン血症となりやすいが、この患者でそのような所見はなく、進行速度ももっと緩徐なはずである。

3. 薬剤性肝炎

この患者は急性肝不全を起こしたような特異な薬物治療は受けていないようであるが、アセトアミノフェン中毒による急性肝不全の可能性はあるだろうか。患者は明らかな過剰服用はしていないが、治療量のアセトアミノフェンでも特定の状況では急性肝不全を起こしうる。この現象は医療事故として挙げられていて、この患者のように慢性的なアルコール症や、食物摂取低下による低栄養とグルタチオン欠乏のある患者で報告されている。グルタチオン欠乏は、肝臓によるアセトアミノフェン代謝物の解毒を障害し肝細胞の酸化傷害を引き起こされる。しかし、この患者の 1 日投与量の最大値は 2.6g 程度であり、嘔気・

嘔吐の発症はアセトアミノフェン量を増量される前であった。さらに、救急外来到着時、血中アセトアミノフェン濃度は検出感度以下であった。これらのことからアセトアミノフェン中毒は除外できる。

また、四塩化炭素やある種のキノコなどのような毒物でも急性肝障害は引き起こされる。このケースでは、患者が投獄されていたというエピソードからこのような毒物と接する機会はなかったと考えられ、除外することができる。アルコール性肝障害は稀に急性肝障害を起こす原因となり、特に肝障害のベースがある患者で起こしやすいが、この患者は投獄中で飲酒の機会はなかったものと思われる。

4. その他(循環障害など)

敗血症による深部血流障害は急性肝障害の原因となるが、発熱や低血圧、感染を思わせる局所症状がなく考えにくい。肝障害の原因として熱中症を思わせるような病歴はなく、トロポニン T や CK も上昇していない。リンパ腫やその他の癌の肝臓への浸潤も原因となりうるが、患者は若年であり、体重減少の病歴や貧血、癌を疑う所見はなかった。

Budd-Chiari 症候群は肝静脈や IVC の閉塞により起こるが、通常著明な肝腫大をきたし、痛みに過敏で重篤であり、難治性の腹水を伴う。この患者は 8 か月前に施行された画像検査ではこのような所見は見られなかった。加えて、急性肝不全に至る経過が Budd-Chiari 症候群で予想されるよりも早い経過であった。

Wilson 病は、明らかな慢性肝臓病と軽度の高間接ビリルビン血症を持つ若年者では急性肝不全の原因となりうるが、この患者には Kayser-Fleischer 輪は明らかでなく Wilson 病に典型的な検査所見(重度の溶血、ALT 低値、ALP/T-Bill 比<0.4)はない。

1. ウイルス性肝炎

上記の可能性を除外した結果、急性ウイルス性肝炎がこの患者の原因として最も考えられそうであった。HSV 関連の肝炎は免疫が正常な人にも稀に起こり、発熱、粘膜皮膚障害、白血球減少を通常伴うがこの患者ではそのような所見は見られなかった。VZV やサイトメガロウイルス、EB ウイルスによる急性肝不全は、ほとんど免疫能低下のある患者にしか起こらないものである。

HCV による肝不全は、数年単位の経過で緩徐に進行する傾向がある。この患者の劇的な臨床症状の悪化は、この診断とは一致しない。HEV は急性肝不全の稀な原因であり、その病気のある風土に住んでいる人に生じ、妊娠女性が高リスクとなる。HAV はこの患者では完全に除外するのは難しいが、発熱がないことや同じ監獄から同様な症状が報告されていないことから可能性は低くなる。

この患者の劇症な肝不全を説明できる残された診断は、急性 HBV 感染症である。発熱がないことは診断と一致しないが、この患者は HBV 感染の疫学的なリスクファクター(投獄、薬物使用歴)を持っている。6 年前の検査で HBs 抗体が陽性であったにも関わらず、免疫力低下により重篤な HBV 感染は起こりうる。HDV との同時感染は、HBV 単独感染よりも劇症肝炎を起こしやすく、この症例では考慮する価値はある。

【追加検査結果】 Table 2

Table 2. Additional Laboratory Data.		
Variable	Reference Range, Adults*	This Hospital, on Admission
Antinuclear antibodies	Negative at 1:40 and 1:160	Negative at 1:40 and 1:160
IgG (mg/dl)	614–1295	1107
Anti-smooth-muscle antibodies	Negative at 1:20	Positive at 1:1280
Ceruloplasmin (mg/dl)	20–60	33
Human immunodeficiency virus types 1 and 2 antibodies and type 1 p24 antigen	Nonreactive	Nonreactive
Herpes simplex virus antibodies		
Type 1 IgG antibodies	Negative	Positive
Type 2 IgG antibodies	Negative	Negative
IgM antibodies	Negative	Negative
Epstein-Barr virus antibodies		
Viral capsid antigen IgG antibodies	Negative	Positive
Viral capsid antigen IgM antibodies	Negative	Negative
Nuclear antigen antibodies	Negative	Positive
Cytomegalovirus IgG antibodies	Negative	Positive
Hepatitis A virus antibodies		
IgG antibodies	Negative	Positive
IgM antibodies	Negative	Negative
Hepatitis B virus antibodies		
Surface antibodies	Negative	Positive
Surface antibodies, quantitative (mIU/ml)	Not detected	234.27
Core total antibodies	Negative	Positive
Core IgM antibodies	Negative	Positive
Hepatitis B virus surface antigen	Negative	Positive
Hepatitis B virus DNA, quantitative (IU/ml)	Not detected	39,200
Hepatitis C virus RNA, quantitative (IU/ml)	Not detected	Not detected

HBs 抗原、HBs 抗体、総 HBc 抗体、HBc-IgM 抗体検査はすべての結果が陽性であり、HBV-DNA 検査も陽性であった。ただ、6 年前患者は HBs 抗原陰性で HBs 抗体陽性であった。これに対する最も可能性が高い説明は、患者が 6 年前に検査されたときは慢性 HBV 感染の inactive-carrier phase であり、現在はウイルスの再活性が進行している、というものである。inactive-carrier phase の間では、HBV-DNA 量は微量か検出不可能であり、ALT も正常範囲内である。HBs 抗原は消失し、HBs 抗体への seroconversion が起こりうる。HBV 遺伝子は感染肝細胞の核内に安定型で存在し、たとえ血中の HBs 抗原が検出されなくても後に感染が再燃することがあり、その時は HBs 抗原も HBcIgM 抗体も検出されるようになる。再燃は免疫の抑制された患者(ステロイドおよび抗がん剤の投与や進行性 HIV 感染などのため)で時々見られるが、自発的にみられることもある。この患者では明らかな促進因子はなかった。

HBV 患者に対する HDV 重複感染は劇症肝炎を起こしうるため、HDV-RNA 検査は合理的だろうが、今回は施行されていない。HDV 感染を起こした患者では HBV の複製が抑制されるということが報告されていて、この患者の HBV-DNA は 39,000 IU/mL でありこれは HDV 重複感染のある患者で予想されるより高値である。

もうひとつ注目すべき検査結果は、抗平滑筋抗体が陽性であることである。抗平滑筋抗体は自己免疫性肝炎の患者でしばしば認められるが、HBV 含むウイルス感染もまた自己抗体や自己免疫を誘導することがある。抗平滑筋抗体が検出されたことは HBV 感染による自己抗体産生を反映しているものと思われるが、これがただの副産物なのか肝細胞傷害の誘因となったのかは区別することはできない。

【最終診断】

HBV 感染に関連した劇症肝炎

【その後の経過】

エンテカビルが処方された。肝移植や人工肝臓の適応はないと思われた。肝不全は不可逆であり、腎不全は悪化していった。高張食塩水およびマンニトールがびまん性脳浮腫に対し投与された。家族が呼ばれ、重篤な神経障害を考慮して緩和ケアに移行した。入院 3 日目、穏やかに息を引き取った。

〈劇症肝炎、HBV の再活性化について〉

劇症肝炎とは、正常肝ないし肝機能正常と考えられる肝に急性の高度肝障害が生じ、初発症状出現より 8 週 (56 日) 以内に (PT40%) 以下ないし INR 1.5 以上を示すものをいう。

昏睡型 (昏睡度 II 度以上) は初発症状出現後、昏睡が 10 日以内に見られる急性型と 11~56 日に見られる亜急性型に分けられ、 (亜急性型) の方が予後不良とされている。

HBV 既往感染者 (HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性) において、HBV の再活性化により生じる肝炎を (de novo) B 型肝炎と呼び、ステロイド、抗リウマチ薬、生物学的製剤、免疫抑制剤、および抗癌剤などの使用例に見られることがあるため、これらの使用前には HBV 関連マーカーや肝機能の調査を行う。

111D31

活動性の高い関節リウマチと診断された 55 歳女性。HBs 抗原と HBs 抗体は陰性である。抗リウマチ薬の投与前にまず測定すべきなのはどれか。

a HBc 抗原 b HBc 抗体 c HBe 抗原 d HBe 抗体 e HBV-DNA

〈意識障害の鑑別〉

あいうえおちつぶす

A	Alcohol	急性アルコール中毒、ウェルニッケ脳症
I	Insulin	低血糖、DKA、非ケトン性高浸透圧性昏睡
U	Uremia	尿毒症
E	Encephalopathy	肝性脳症、高血圧性脳症
	Electrolytes	Na, K, Ca, Mg
	Endocrinopathy	甲状腺クリーゼ、副甲状腺クリーゼ、急性副腎不全
O	Opiate, Overdose	薬物中毒 (オピオイド含む)
	Oxygen	低酸素血症、高二酸化炭素血症、一酸化炭素中毒
T	Trauma	脳挫傷、頭蓋内出血 (急性/慢性硬膜下、急性硬膜外)
	Temperature	低体温、高体温
	Tumor	脳腫瘍、腫瘍随伴症候群
I	Infection	中枢神経系感染症 (髄膜炎、脳炎、脳膿瘍)、敗血症
P	Psychogenic	転換性障害 (ヒステリー)
	Porphyria	ポルフィリア
S	Seizure	けいれん
	Stroke	SAH、脳出血、脳梗塞 (脳幹もしくはは広範囲)
	Shock	循環不全