

## 症例報告

## Acute-on-chronic の重症型アルコール性肝障害の 1 例

至誠会第二病院 消化器内科

\*東京女子医科大学 医学部 第二病理学

コギソトモミ アダチ ヒトミ コマツ ヒトミ  
小木曾智美・足立ヒトミ・小松 仁美ミヤザキ エイジ ホシノ ヨウコ カサジマ タケン  
宮崎 英史・星野 容子・笠島 武\*

(受付 平成 12 年 8 月 31 日)

## A Case of Sudden Onset Hepatic Failure Resulting from Severe Alcoholic Hepatitis

Tomomi KOGISO, Hitomi ADACHI, Hitomi KOMATSU, Eiji MIYAZAKI

Yoko HOSHINO and Takeshi KASAJIMA\*

Department of Gastroenterology, Shiseikai 2nd Hospital

\*Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

We represent a 37-year-old man with sudden onset hepatic failure resulting from alcoholic liver cirrhosis. The patient was first admitted to Shiseikai 2nd Hospital for hematemesis caused by esophageal varices. He did not have any signs of viral hepatitis or serological features compatible with autoimmune liver disease. The patient's alcohol intake was around 0.8 t (pure ethanol). Liver biopsy findings showed the formation of micronodules combined with hepatic fibrosis, the massive accumulation of microvesicular fat, and the presence of Mallory's hyaline bodies. These findings suggested alcoholic liver cirrhosis. With the secession of drinking, his liver function improved significantly. After the patient was discharged, he continued drinking alcohol and was re-admitted 12 months later. A second liver biopsy revealed massive hepatocyte necrosis and marked polymorphonuclear cell infiltration. Based on the appearance of the liver atrophy and the presence of disturbed consciousness and ascites, the patient was diagnosed with "acute-on-chronic" type hepatic failure caused by alcoholic hepatitis. While intensive hepatic care was performed, the patient died from hepatic failure. The necropsy specimen had a pseudolobular formation and exhibited multiple bile plugs in the micro bile ducts.

## 緒 言

アルコール摂取量の増加に伴い、本邦でもアルコール性肝障害の頻度が増加している<sup>1)</sup>。

これまでの報告から、日本酒換算 6 合以上の摂取が明らかに重篤な肝障害を来す危険量と考えられている<sup>2)</sup>。我々は、いわゆる大量飲酒家のカテゴ

リーには属さないものの、37 歳でアルコール性肝硬変と診断され、多飲を契機に 1 年後に重症化し死亡した症例を経験した。その間の組織学的推移も観察し得たので、若干の考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：38 歳，男性。

**主訴：**黄疸，全身倦怠感

**既往歴：**33歳胃潰瘍，輸血歴（-），針治療歴（-）。

**家族歴：**父がアルコール性肝硬変のため41歳で死亡した。

**嗜好：**焼酎2合/日×17年間，日本酒2合/日×2年間，積算飲酒量800l。

**現病歴：**1998年10月8日，少量の吐血で至誠会第二病院消化器内科を初診した。上部消化管内視鏡検査で食道静脈瘤破裂を疑い，精査，治療目

的で第1回入院となった。入院時検査で，T-Bil 4.6 mg/dl，AST/ALT 103/29 IU/l， $\gamma$ -GTP 155 IU/l，WBC 8,300/ $\mu$ l，HPT 76.9%，肝炎ウイルスマーカー，自己抗体は陰性であった。腹部エコーおよびCT検査で，肝線維化，脾腫を認めた。肝生検では，小葉にアルコール硝子体，Mallory小体，脂肪変性を認め，非大酒家にもかかわらず，典型的な小結節型のアルコール性肝硬変の像であった。

**入院時現症：**身長176cm，体重89kg，体温37.1℃，眼球結膜に黄染があり，胸部は異常なく，腹部は平坦軟で圧痛なく，肝は正中で3横指触知し，脾腫があり，四肢の浮腫はなかった。

**初回入院時検査所見（表1）：**T-Bil 4.6mg/dl， $\gamma$ -GTP 155 IU/l，AST/ALT 103/29 IU/lとAST優位のトランスアミナーゼの上昇を認めた。WBC 8,300/ $\mu$ l，Plt  $12 \times 10^4$ / $\mu$ l，HPT 79.6%，HBs抗原，HCV-RNA，自己抗体は陰性であった。

**初回入院時画像検査：**腹部CT検査上，肝の線維化，脾腫を認めた。明らかな胆嚢腫大，壁肥厚は認めなかった（図1左）。

**初回入院後経過（図2）：**禁酒，安静で，T-Bil 1.2mg/dl， $\gamma$ -GTP 85 IU/l，AST/ALT 36/35 IU/lと低下した。11月10日肝生検を施行し，アルコール性肝硬変と診断した。また，合併した食道静脈

表1 初回入院時検査所見

Blood chemistry		CBC	
TP	8.2 g/dl	WBC	8,300 / $\mu$ l
Alb	3.6 g/dl	Hb	15.2 g/dl
T-Bil	4.6 mg/dl	Plt	$12.0 \times 10^4$ / $\mu$ l
D-Bil	2.0 mg/dl	Coagulation	
AST	103 IU/l	PT	60.6 %
ALT	29 IU/l	HPT	79.6 %
LDH	589 IU/l	肝炎ウイルス関連マーカー	
ALP	318 IU/l	HBs Ag	(-)
ChE	0.58 PH	HCV Ab	(-)
$\gamma$ -GTP	155 IU/l	HCV-RNA	(-)
Glucose	120 mg/dl	Tumor marker	
T-Chol	202 mg/dl	AFP	12.3 ng/ml
TG	103 mg/dl		
CRP	0.2 mg/dl		

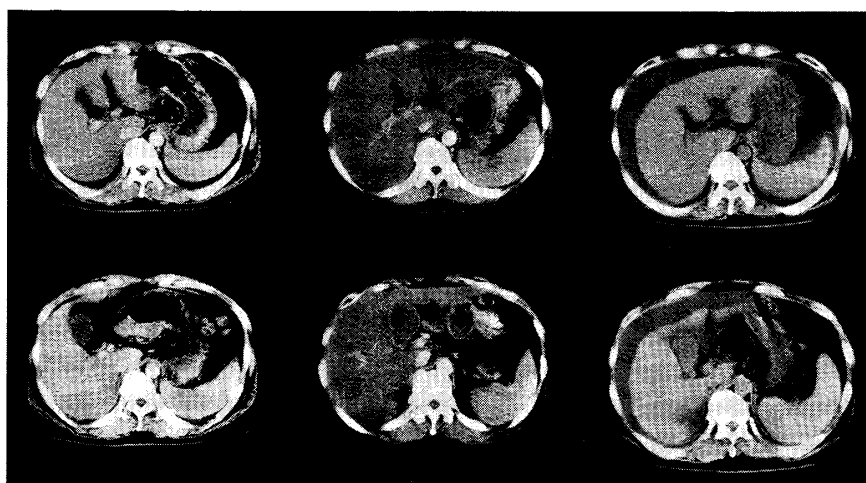


図1 腹部CT検査

左：初回入院時（1998年10月30日），すでに肝線維化，脾腫を認める。

中：第2回入院時（1999年9月25日）では，著明な肝腫大を認める。

右：死亡時（1999年11月15日）には，著明な腹水貯溜と肝萎縮を認める。

上：肝断面，下：胆嚢断面。

瘤に対し、11月26日および12月3日の計2回食道静脈瘤結紮術を行い、同年12月に軽快退院した。

**肝生検**(図3左)：初回入院時、塗銀染色の弱拡大像では薄い線維性隔壁の形成と、肝細胞周囲の線維化を伴う小結節型肝硬変であった。肝細胞の水腫様変性、脂肪化と Mallory 小体を認め、典型的な

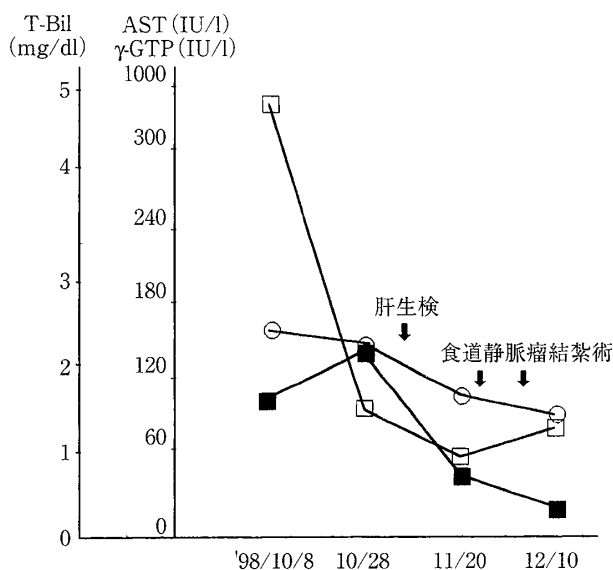


図2 初回入院後臨床経過

□：T-Bil, ■：AST, ○：γ-GTP.

禁酒，安静で著明なトランスアミナーゼの低下を認める。

アルコール性肝硬変の像であった。

**退院後経過**：退院後，通院は継続しておらず，1999年6月より再び焼酎3～4合/日を飲酒し，9月16日黄疸，全身倦怠感で来院した。肝胆道系酵素の上昇を認め，第2回入院となった。

**第2回入院時検査所見**(表2)：T-Bil 4.2mg/dl, D-Bil 2.4mg/dl と直接型優位のビリルビンの上昇を認め，AST 優位のトランスアミナーゼの上昇および，ALP 364 IU/l, γ-GTP 1,021 IU/l と肝胆道系酵素の上昇を認めた。凝固能は HPT 78.3% と比較的保たれていた。WBC 12,500/μl, CRP 2.2mg/dl と炎症所見を認めた。

**第2回入院時画像検査**：腹部CT検査では，肝腫大，肝の線維化，脾腫を認めたが，腹水は認められなかった(図1中)。また，胆嚢は軽度の腫大を認めた。臨床症状，理学所見，および検査所見より胆嚢炎は否定的で，アルコール性肝障害と診断し，治療を開始した。

**第2回入院後経過**(図4)：入院後，禁酒により，γ-GTP, AST は低下したが，10月初旬，T-Bil 8.0 mg/dl と上昇し，HPT 45.4% と凝固能の低下を認めた。また，WBC は 24,900/μl と著明に増加し，CRP 7.7mg/dl と上昇，さらに，37.5℃ の発熱と右季肋部の圧痛を認め，腹部エコー検査で胆嚢は著明に腫大し，胆嚢炎の合併を考えた。胆嚢の試験

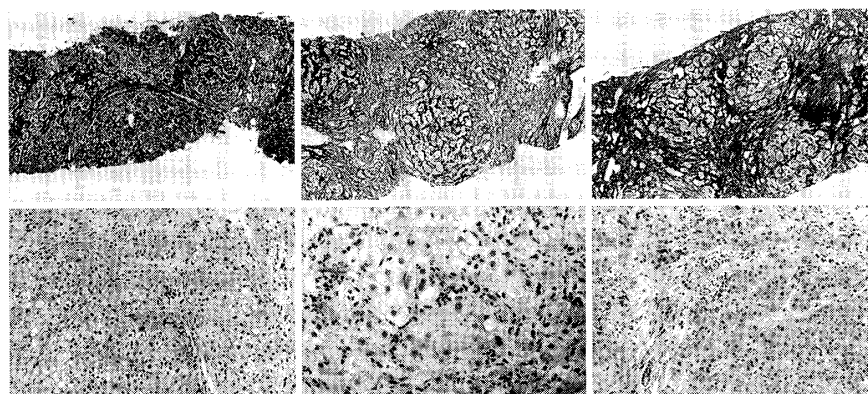


図3 肝組織所見

左：初回入院時，小結節型肝硬変の像，肝細胞の水腫様変性，脂肪化と Mallory 小体を認める。

中：第2回入院時，広範な細胞壊死と多核白血球の浸潤を認める（いわゆる“acute-on-chronic”の像）。

右：死亡時，胆栓の多発を認める。

上：塗銀染色（×100），下：HE 染色（×400）。

表2 第2回入院時検査所見

Blood chemistry		Coagulation	
TP	6.4 g/dl	PT	63.7 %
Alb	3.7 g/dl	HPT	78.3 %
T-Bil	4.2 mg/dl	肝炎ウイルス関連マーカー	
D-Bil	2.4 mg/dl	HBs Ag	(-)
AST	284 IU/l	HCV Ab	(-)
ALT	129 IU/l	HCV-RNA	(-)
LDH	684 IU/l	Tumor markers	
ALP	364 IU/l	AFP	4.2 ng/ml
ChE	0.75 PH	PIVKA-II	105 mAU/ml
γ-GTP	1,021 IU/l	Immunology	
Glucose	113 mg/dl	ANA	40 × >
T-Chol	131 mg/dl	AMA- Ab	(-)
TG	62 mg/dl	IgG	1,652 mg/dl
CRP	2.2 mg/dl	IgA	591 mg/dl
CBC		IgM	214 mg/dl
WBC	12,500 /μl	Fibrotic marker	
Hb	14.5 g/dl	ヒアルロン酸	2,231.4 ng/dl
Plt	8.9 × 10 <sup>4</sup> /μl		

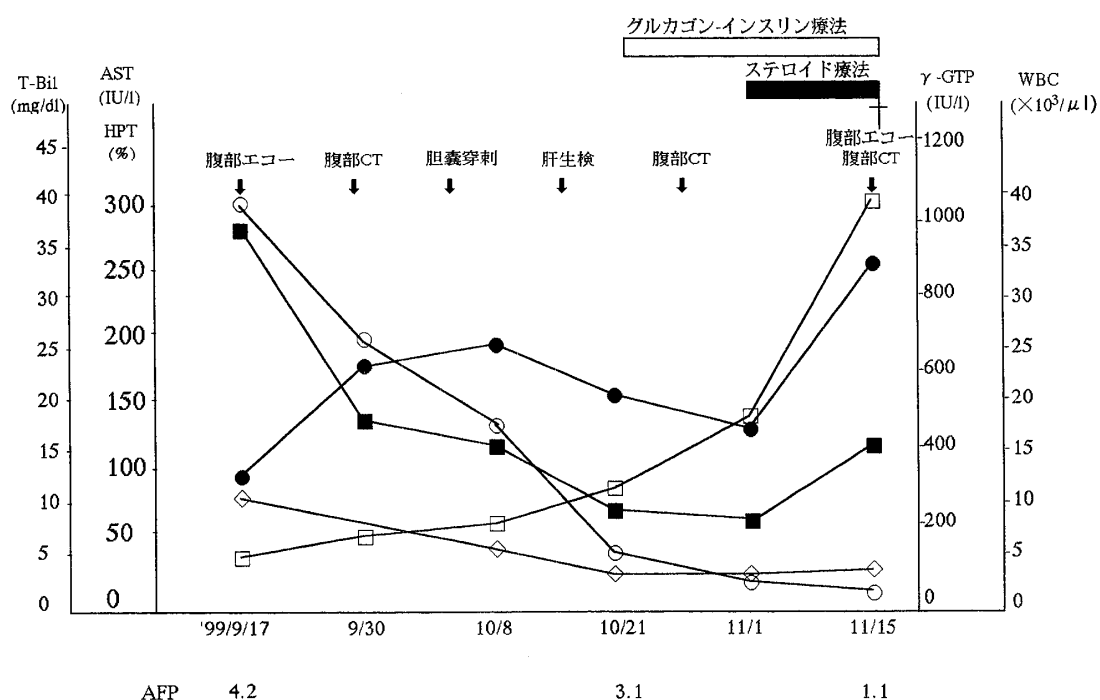


図4 第2回入院後臨床経過

□: T-Bil, ■: AST, ◇: HPT, ○: γ-GTP, ●: WBC.

入院後、トランスアミナーゼの低下を認めるが、10月初旬より黄疸と凝固能の低下、白血球の増加を認める。

穿刺を行ったが、胆汁は濃縮胆汁で、各種培養検査は陰性であり、胆嚢炎は否定的であった。その後、WBC数はさらに上昇し、CRPも5.0mg/dl

前後を推移したため、類白血球反応を伴った重症型への移行が疑われた。12日に肝生検を施行し、重症型アルコール性肝炎と診断した。類白血球反

表3 特殊検査所見

検査項目	結果 (pg/ml)	n	基準値
TNF- $\alpha$	5 >	75	5 >
IL-1 $\beta$	10 >	36	10 >
IL-6	18.1		4.0 >
IL-8	100		20 >
HGF	1.34		0.4 >
GM-CSF	8 >	40	7.8 >

IL-6, IL-8, HGF などのサイトカインの上昇を認める。

応および肝組織上、強い多核白血球の浸潤を認めたため、グルカゴン-インスリン療法、ステロイド療法を開始したが、効果なく、1999年11月17日永眠された。

**特殊検査**(表3)：サイトカイン検査では、IL-6, IL-8の上昇と肝細胞増殖因子 HGF の高値を認めた。

**死亡時画像検査**：死亡2日前のCT検査では、肝両葉の著明な萎縮と多量の腹水を認めた(図1右)。

**肝生検**：第2回入院時の組織(図3中)は、広範囲な細胞壊死と多核白血球の浸潤がみられ、再生像は乏しく acute-on-chronic の重症型アルコール性肝炎の像であった。死亡時の肝組織(図3右)は、一部に肝細胞の再生があるが全体に乏しく、胆栓の多発を認めた。

### 考 察

近年、我が国でも、アルコール摂取量の増加に伴い、アルコール性肝障害の頻度は増加傾向にある。一般に肝障害が起こるアルコール摂取量の指標は、Lelbach<sup>2)</sup>の研究から、肝に安全な飲酒量は1日平均80g(日本酒換算3合)で、1日平均160g(日本酒換算6合)以上は明らかに重篤な肝障害を来す危険量とされている。

一方本邦では、アルコール性肝障害の分類は、非特異的变化群、脂肪肝、アルコール性肝線維症、アルコール肝炎、大酒家慢性肝炎、アルコール性肝硬変の6病型に分けられている<sup>3)</sup>。このうち、肝線維症や大酒家慢性肝炎(日本酒換算1日平均5合以上)が多いと言われている<sup>4)</sup>。前山ら<sup>4)</sup>の報告でも、肝線維症の30~70%、アルコール性肝硬変

の95%が大酒家であった。アルコール性肝炎の割合は、欧米に比べまれであるとされたが、1988年頃のデータでは10~15%を占めるようになり<sup>5)</sup>、増加傾向を示している。

高田ら<sup>6)</sup>によるアルコール性肝障害の組織診断基準は、アルコール性肝炎では、肝病変の主体が肝細胞の変性、壊死であり、小葉中心部に強い肝細胞の著明な膨化(ballooning)、肝細胞壊死、Mallory 小体、多核白血球の浸潤を認めるものとされている。アルコール性肝硬変は、アルコール性肝障害の終末像であり、間質の狭小化を認め、再生結節は小さく、大きさは比較的均一な肝硬変の像を呈する。

本例では、飲酒歴が焼酎2合/日×17年間、日本酒2合/日×2年間、積算飲酒量800lと大量飲酒家に属さない症例であった。しかし、初回入院時の組織所見で、すでに小結節型肝硬変の像を呈していた。ballooningなどの急性期の像を認め、肝細胞のcollapseとpericellular fibrosisに再生が加わり、septumを形成しており、アルコール性肝硬変に合致する所見を認めた。若年であるにも関わらず、組織学的にはアルコール性肝硬変と診断された。

一般に、アルコール性肝炎のうち、禁酒した後に合併症を有し、1カ月以内に死亡するものを重症型としている。近年重症型の占める割合は、アルコール性肝炎の7%前後と上昇傾向を認め<sup>7,8)</sup>、検討が急がれている。重症型の組織学的所見は、多数のMallory小体の出現と強い肝細胞変性と広範な壊死などが挙げられる。

本例でも、第2回入院後、重症化した後の肝組織所見は、広範な肝細胞壊死と多核好中球の浸潤に加え、Mallory小体が散見され、組織学的にも重症化が裏付けられた。アルコール性肝硬変に急性期の変化が伴った、いわゆるacute-on-chronicの像であった。

血液生化学的には、重症化の指標として、赤血球、アルブミン、凝固能の低下、白血球の上昇が挙げられる。一般に白血球の上昇が予後をよく反映するといわれる<sup>9)</sup>。白血球の上昇の機序<sup>10)</sup>としては、①肝網内系機能低下によるエンドトキシン

血症, ②腸管から吸収されるエンドトキシンの増加, ③肝内の微小循環障害などにより, Kupffer細胞でのエンドトキシンの処理能低下によるサイトカイン処理能の低下が考えられている。

本例でも黄疸の増強, 凝固能の低下に伴うように白血球の上昇を来した。各種培養検査で感染は否定的であり, 類白血球反応と考えられた。肝炎の重症化の一つの指標として, IL-6, IL-8, HGFなどのサイトカインの上昇が報告<sup>11)~17)</sup>されているが, 本例でも IL-6, IL-8, HGF の上昇を認めた。今回急速に重症化した原因として, 詳細な機序は不明であるが, 飲酒を続けたことによりサイトカインの活性化が起こり, 肝硬変にさらに肝細胞の破壊が急速に進行したのではないかと推測される。また, 大酒家に属さないにもかかわらず, 若年で肝硬変となり, このような転機をとったことに関しては, 短期間で大量飲酒をしたことに加え, 家族歴があることより, 遺伝的な要因の関与も推察された。

治療として, 我々は, T-Bil の急激な上昇, 凝固能の低下を認め, 組織学的にも強い好中球の浸潤と細胞障害を認めたため, 感染症を否定後, ステロイド治療に踏み切った。ステロイド治療は, 1~2カ月の短期間の延命効果が報告<sup>18)</sup>されているが, 長期的な延命は証明されていない。しかし, 肝性脳症を合併するものや, 好中球浸潤の強いものには効果が高いといわれる<sup>19)</sup>。

死亡時の肝組織では, 多核好中球の浸潤は消失し, 一部に肝細胞の再生がみられるものの胆栓などの胆汁うっ滞像を認めた。全体に萎縮が著明であった。AFP は 1.1 と低く, 肝再生が不十分なため, 死に至ったと考えられるが, 血漿交換などを併用することで救命し得た可能性も否定できない。

本例のように, 若年で大酒家に属さずアルコール性肝硬変と診断した1年後に, acute-on-chronic となり, その組織学的推移を観察し得た症例は少なく, 興味深い症例と考えるが, 上述のような重症化の指標に着目し組織診断をした上で, 血漿交換等の治療の適応の有無を早めに決断することが重要と思われ, 今後の課題と考えられる。

## 文 献

- 1) 高瀬修二郎: 重症型アルコール性肝炎. 肝臓 39 (10): 716-719, 1998
- 2) **Lelbach WK**: Leberschaden bei chronischen Alkoholismus IV. Acta Hepatosplenol 14: 9-39, 1967
- 3) 上嶋康洋, 高瀬修二郎: アルコール性肝障害と病態. 臨化 35(1): 65-72, 1991
- 4) 前山史郎, 岸 昌哉, 打越敏之: アルコール性肝障害 (ALD) および非アルコール性の代謝性肝疾患—日本の ALD の特徴と近年増加する栄養性の肝障害の組織変化—. 病理と臨 16(10): 1258-1268, 1998
- 5) 辻井 正, 藤本隆由: 「アルコール性肝炎, アルコール性肝障害」(武内重五郎編). 朝倉書店, p61, 1988
- 6) 高田 昭, 奥平雅彦, 太田康幸ほか: アルコール性肝障害に対する新しい診断基準の提案. 肝臓 34: 888-896, 1993
- 7) 武内重五郎, 奥平雅彦, 高田 昭ほか: わが国におけるアルコール性肝障害—全国集計の成績から—. 日消病会誌 76: 2178-2185, 1979
- 8) 武内重五郎, 奥平雅彦, 高田 昭ほか: わが国におけるアルコール性肝障害の実態 (その 2) —1985 年全国集計の成績から—. 日消病会誌 84: 1623-1630, 1987
- 9) **Mitchell RG, Michael MIII, Sandidge D**: High mortality among patients with the leukemoid reaction and alcoholic hepatitis. South Med J 84 (2): 281-282, 1991
- 10) 加藤真三, 中村雄二, 石井裕正: アルコール性肝障害の成立機序. カレントセラピー 16(11): 46-50, 1998
- 11) 加藤真三, 玉井博修, 大木英二ほか: エンドトキシンとアルコール性肝障害. 肝・胆・膵 35: 319-324, 1997
- 12) **Khoruts A, Stahnke L, McClain CJ**: Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentration in chronic alcoholic patients. Hepatology 12: 267-276, 1991
- 13) **Hill DB, Marsano LS, McClain CJ**: Increased plasma interleukin-8 concentrations in alcoholic hepatitis. Hepatology 18(3): 576-580, 1993
- 14) **Sheron N, Birdm G, Koskinas J**: Circulating and tissue levels of the neutrophil chemotaxin interleukin-8 are elevated in severe acute alcoholic hepatitis, and tissue levels correlate with neutrophil infiltration. Hepatology 18: 41-46, 1993
- 15) **Shiratori Y, Takada H, Hikiba Y**: Production of chemotactic factor, interleukin-8, from hepatocytes exposed to ethanol. Hepatology 18: 1477-1482, 1993

- 16) **Huang YS, Chan CY, Wu JC et al:** Serum levels of interleukin-8 in alcoholic liver disease: relationship with disease stage, biochemical parameters and survival. *J Hepatol* **24**: 377–384, 1996
  - 17) **Hillan KJ, Logan MC, Ferrier RK et al:** Hepatocyte proliferation and serum hepatocyte growth factor levels in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* **24**: 385–390, 1996
  - 18) **Ramond MJ, Poynard T, Rueff B:** A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* **326**: 507–512, 1992
  - 19) **Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ:** Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* **110**(6) : 1847–1853, 1996
-