

## 症例報告

## 著明な腹水を呈した B 型慢性肝炎の 1 例

東京女子医科大学附属第二病院 内科II (主任: 森 治樹教授)

オカノ	アキラ	トミマツ	マサヒコ	ウチダ	エリ
岡野	晃	富松	昌彦	内田	恵理
タカハシ	ハルキ	ナトミ	ヒトミ	モリ	ハルキ
高橋	春樹	名富	仁美	森	治樹

(受付 平成5年5月31日)

## A Case of Chronic Hepatitis Type B Accompanied with Marked Ascites

Akira OKANO, Masahiko TOMIMATSU, Eri UCHIDA, Haruki TAKAHASHI,  
Hitomi NATOMI and Haruki MORIDepartment of Medicine II (Director: Prof. Haruki MORI)  
Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

The following case is a report of a 44-year-old man who had been diagnosed as having chronic hepatitis type B in 1985.

In February 1991, he complained of abdominal fullness and marked ascites was noted at a nearby hospital. On October 31, 1991, he was admitted to our hospital for further evaluation.

On admission, physical examination showed no jaundice, but massive ascites was seen on abdominal ultrasonography. The ascitic fluid was transudate. In laboratory data, although hepatitis B e antigen (HBeAg) and DNA-polymerase were positive, the serum transaminase (GOT and GPT) levels were consistently under 100 IU/L. Histological findings showed severe hepatic damage, including sub-massive necrosis with marked inflammatory changes. It seemed that these histological changes were responsible for the development of ascites in this case.

## 緒 言

慢性肝炎の急性増悪期に腹水を伴う症例の報告は散見されるが<sup>1)~4)</sup>, トランスアミナーゼの安定時期に腹水を来すものは少ない。今回我々は、臨床明らかな急性増悪や他の主な誘因を認めずに著明な腹水貯留を呈した B 型慢性肝炎の 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

患者: 44歳, 男性, 会社員。

主訴: 腹部膨満感。

家族歴: 母および同胞が HBV キャリア。

既往歴: 42歳時, 異型狭心症, 輸血歴なし。

生活歴: 飲酒; たしなみ程度。喫煙; タバコ 30本/日, 20年間。

現病歴: 1985年献血時に HBs 抗原陽性を指摘

され, 某大学病院受診し B 型慢性肝炎の診断を受けた。2年間, 同病院にて外来通院を続けていたが, その後は放置していた。

1991年2月より腹部膨満感・浮腫が出現, 3月腹部膨満感増悪し呼吸苦も伴ったため近医入院。いったん症状軽快し退院となったものの8月より再び上記症状増悪し, 同年10月31日, 精査・治療目的にて当科入院となった。

入院時現症: 身長177cm, 体重69kg, 血圧148/80mmHg, 意識清明, 眼球結膜に黄疸なし。眼瞼・四肢に浮腫はなく, 手掌紅斑・くも状血管腫も認めない。胸部聴診にて心音・呼吸音とも正常。腹部は膨隆し波動を認め, 肝を剣状突起下三横指触知する。脾は触知せず。神経学的には異常なし。

入院時検査成績 (表): 生化学検査上, GPT と

表 入院時検査成績

Hematology		ICG	8.6 %
WBC	4,200 / $\mu$ l	24hrs C.C.	112 L/day
RBC	417 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Coagulation system	
Hb	11.5 g/dl	PT	100 %
Ht	35.9 %	APTT	35.3 sec
Plt	20.0 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Virus markers	
Biochemistry		HBsAg	(+)
TP	6.6 g/dl	HBsAb	(-)
Alb	3.9 g/dl	HBeAg	(+)
TTT	1.8 M-U	HBeAb	(-)
ZTT	9.1 K-U	HBcAb( $\times 200$ )	(+)
GOT	38 IU/L	IgM HBcAb	(-)
GOT	44 IU/L	DNA-P	765 cpm
ALP	160 IU/L	IgM HA Ab	(-)
$\gamma$ -GTP	96 IU/L	HDV Ab	(-)
LAP	216 IU/L	HCV Ab(2nd)	(-)
T-bil	0.5 mg/dl	Ascitic fluid	
Ch-E	3.06 IU/ml	yellowish clear	
BUN	41.8 mg/dl	sp. gr.	1.011
Cr	1.23 mg/dl	Rivalta's test	(-)
T-chol	70 mg/dl	protein	1,600 mg/dl
T. cholic acid	11.8 nmol/L	cytology	class I
NH <sub>3</sub>	63 $\mu$ g/dl		

胆道系酵素の軽度上昇および総コレステロール、コリンエステラーゼの低下を認めるが、アルブミンは近医にて同製剤投与後であり正常範囲内であった。また BUN の軽度上昇を認めたが24時間クレアチニン・クリアランスは112L/day と正常であった。

出血・凝固能に異常なく、ICG 15分値も正常であった。

ウイルスマーカーは、HBe 抗原陽性で DNA ポリメラーゼは765cpm であった。IgM HBc 抗体、HDV 抗体は陰性であった。また HCV 抗体は C100-3抗体、第2世代抗体とも陰性であり、IgM HA 抗体も陰性であった。

免疫学的検査では、抗核抗体、抗 DNA 抗体は陰性であり、補体も正常であった。また抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体とも陰性であった。

入院時腹水穿刺検査にて腹水の外観は黄色透明で、比重1.011、リバルタ反応陰性、総蛋白定量1,600mg/dl と滲出液であった。なお腹水細胞診にて悪性細胞はみられなかった。

心肺機能：入院時心電図は異常なし。胸部単純 X 線写真にて CTR 56% と軽度心拡大を認める

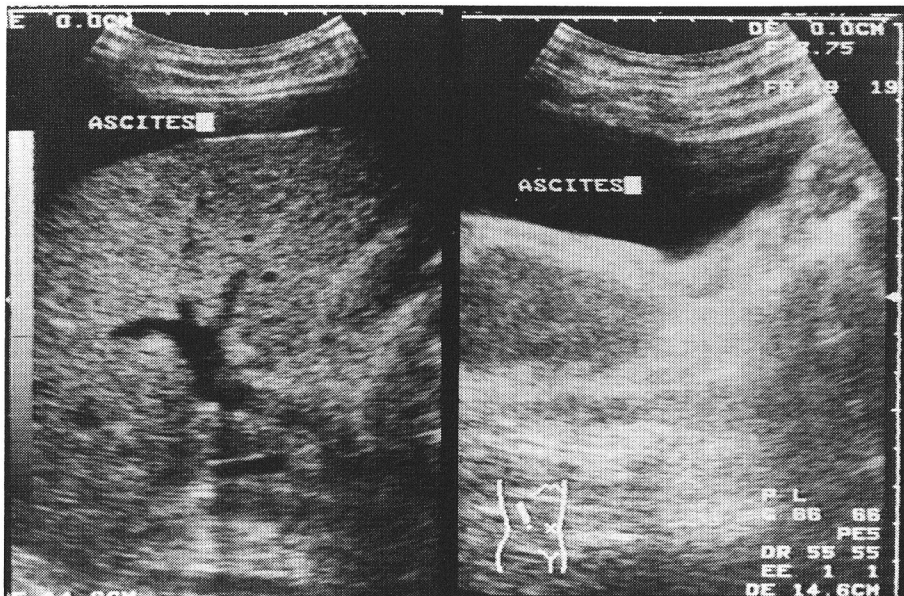


図1 腹部超音波検査  
中等量の腹水貯留を認める。肝表面は平滑である。

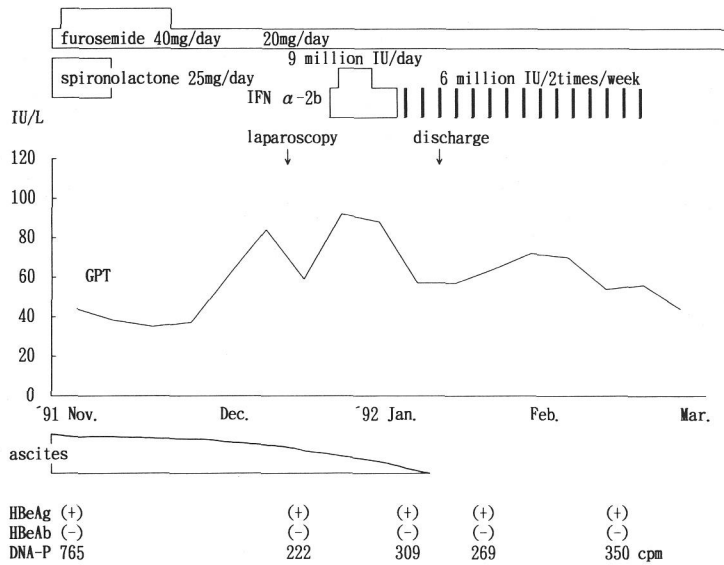


図2 臨床経過

が、肺うっ血の所見はなく、胸水も認めなかった。また、入院時心エコー検査にて軽度の左室拡大を認めたが、両室の壁運動および弁・心膜に異常はみられず、駆出率も73%とほぼ正常であった。

**腹部エコー検査(図1)：**中等量の腹水貯留が認められた。肝は左葉を主体に軽度の腫大がみられ辺縁も鈍であるが、肝表面はほぼ平滑であった。中等度の脾腫を認めたが、肝静脈や門脈には閉塞や拡張の所見は認められず、下大静脈にも狭窄等の異常はみられなかった。

**上部消化管内視鏡検査：**軽度の表層性胃炎を認めるのみで、食道および胃静脈瘤の形成はみられなかった。

**入院後臨床経過(図2)：**入院時、中等量の腹水貯留を認めたため、同日より利尿剤として、ラシックス40mg/day およびアルダクトンA 25mg/day の経口投与を開始した。これにより腹水は、図に示すごとく比較的順調な改善をみた。

入院30日目の腹部CT検査(図3)では腹水貯留は少量となり、肝に萎縮なく表面も平滑であった。また肝内脈管や下大静脈には異常はみられなかったが、中等度の脾腫が認められた。

入院43日目に腹腔鏡検査を施行した。右葉(図4)の肝表面は不整で、斑紋肝の所見であった。

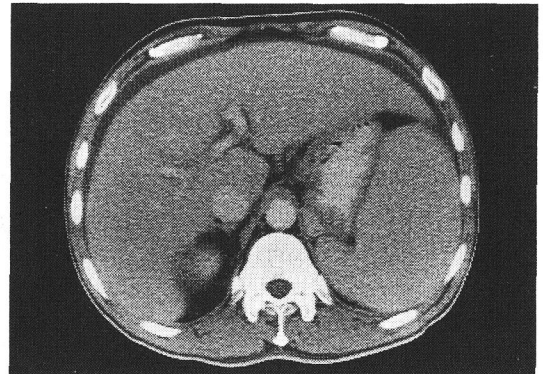


図3 腹部CT検査(入院30日目施行)  
少量の腹水および中等度の脾腫を認める。肝表面は平滑である。

表面には細血管増生・リンパ管拡張と共に門脈枝が目立った。右葉下面の胆嚢周囲に、少量の黄色透明な腹水貯留を認めた。左葉(図5)表面も右葉同様、斑紋肝の所見であり、門脈枝が目立ち、また肝辺縁に沿って、多数のリンパ小水泡がみられた。また、軽度に腫大した脾が認められた。

組織学的には小葉構造の改築傾向があり、一部には幅広い間質内に残存肝細胞のロゼット形成が認められ、急性増悪期にみられる sub-massive necrosis の所見であった(図6)。HE染色(図7)

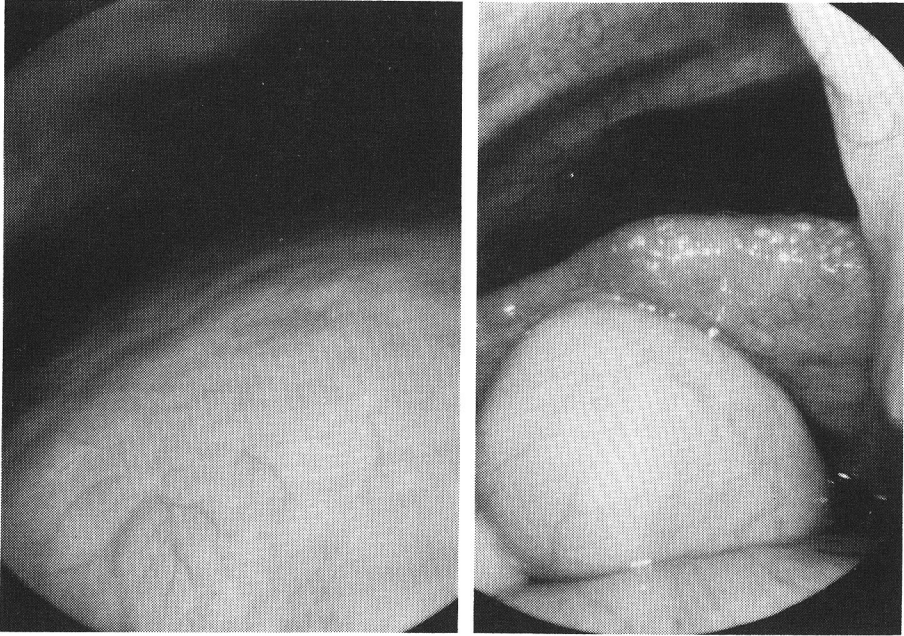


図4 腹腔鏡検査(1)(入院43日目施行)  
肝右葉表面は不整であり、細血管の増生が目立つ(左)。胆嚢周囲に少量の腹水を認める。

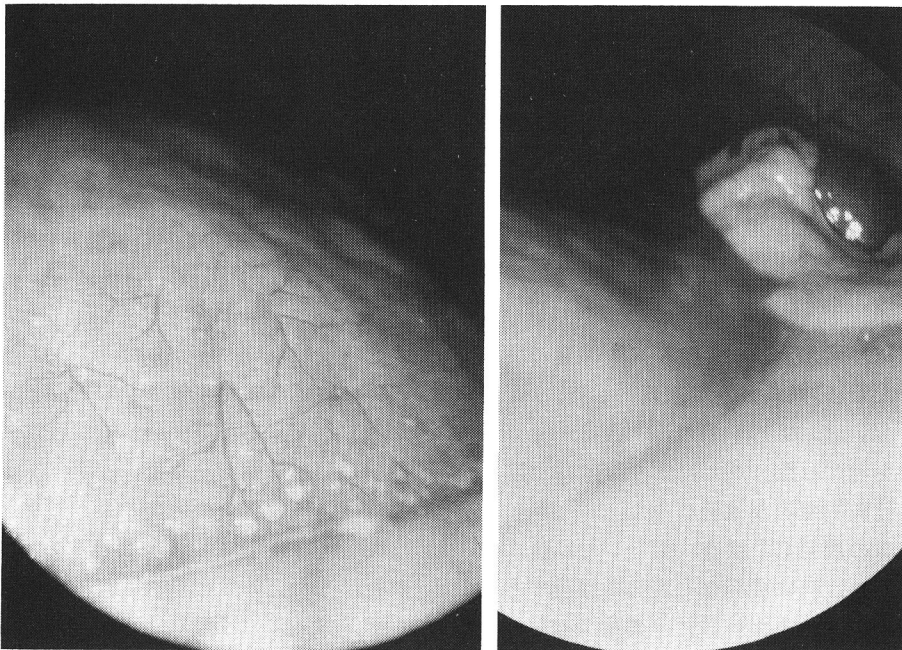


図5 腹腔鏡検査(2)  
肝左葉表面は右葉と同様に不整であり、多数のリンパ小水泡を認める(左)。また中等度の脾腫を認める(右)。

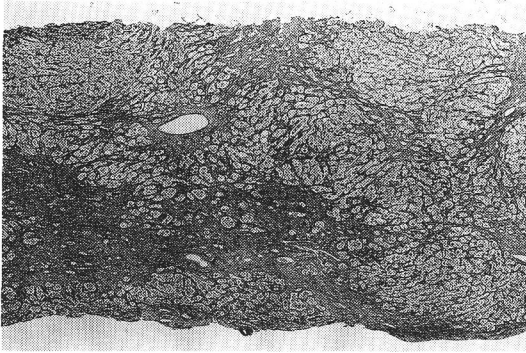


図6 病理組織学的所見(1)  
広範な壊死後性部分(標本下部)の中に数個のロゼット形成を認める。(×40, Reticulin 染色)

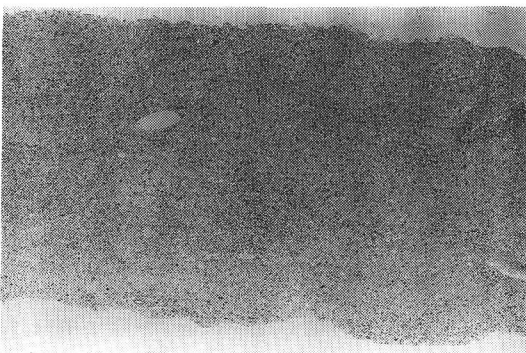


図7 病理組織学的所見(2)  
門脈域および門脈周囲肝実質内への炎症細胞浸潤は高度である。(×40, HE 染色)

では間質や実質内への細胞浸潤が著明に認められた。以上より組織学的には、一部に sub-massive necrosis を伴う CAH2B の所見であった。

血清トランスアミナーゼは GOT, GPT とも入院時より 100IU/L 以下で比較的安定していたが、組織学的に炎症所見高度のため、1991年12月21日よりインターフェロン療法を開始した。1992年1月10日施行の腹部エコーにて、腹水がほぼ消失していたため、1月13日に退院とし、以後外来でのインターフェロン療法とした。

1993年1月現在、肝機能は安定し、腹水の再貯留もみられない。1992年8月、HBe 抗原の陰転化が見られたが、同年10月に再度 HBe 抗原陽性となり、現在に至っている。

## 考 察

B 型慢性肝炎に腹水貯留を伴う報告は散見されるが、いずれも臨床経過上、血清トランスアミナーゼの上昇・黄疸の出現といった急性増悪の所見を呈している<sup>1)~4)</sup>。今回我々の経験した症例は、経過中、血清トランスアミナーゼは常に 100IU/L 以下と安定し、ビリルビンの上昇もみられなかった。このため入院当初は、漏出性腹水の鑑別診断<sup>5)</sup>として、収縮性心膜炎、三尖弁機能障害等の心疾患、腎機能障害、さらに Budd-Chiari 症候群や veno-occlusive disease (VOD) 等の肝静脈・下大静脈系疾患などの可能性も検討したが、上記検査所見・画像診断から否定的であり、組織学的にも上記の疾患の時にみられる中心静脈を中心とするうっ血の所見<sup>6)</sup>は認められなかった。これに対し、肝生検の結果、標本の一部に sub-massive necrosis が認められ、本例にみられた腹水貯留は重篤な肝障害によるものと考えた。その原因として B 型肝炎急性増悪や他の肝炎ウイルスの重複感染の可能性の他、飲酒や薬剤投与による肝障害の可能性を検討した。肝炎ウイルスマーカーでは、 $\delta$  抗原の重複感染は認められず、HCV 抗体も陰性であった。一方、飲酒については特記すべき飲酒歴は認められず、また入院中アルコール無摂取であったにもかかわらず、 $\gamma$ -GTP の改善はみられなかったことから、今回のエピソードに対する関与は否定的と思われた。さらに薬剤投与歴についても、発症前後は冠拡張剤の継続投与がなされていたのみであり、該当する薬剤投与歴はないと判断した。これらのことより血清トランスアミナーゼは安定していたが、B 型慢性肝炎による腹水貯留の可能性が最も高いと思われた。

従来、劇症肝炎や急性肝炎重症型等においてもしばしば有意の門脈圧亢進がみられるとされている<sup>7)8)</sup>。一方、各種急性肝炎重症例における腹水貯留例を検討した報告<sup>9)</sup>においても、腹水貯留と門脈圧亢進との関連が認められ、とくに肝静脈圧勾配の上昇との高い関連性が指摘されている。その機序としては、組織学的検討から肝の広範壊死に起因する類洞の虚脱が考えられている<sup>9)</sup>。

本例の場合も組織学的には一部に類洞の虚脱を

伴う sub-massive necrosis の所見を呈しており、上記の機序により腹水貯留を来した可能性が考えられた。

本例が臨床経過上、急性増悪の所見を呈さなかった理由は明らかではないが、自覚症状として腹部膨満感が出現し始めてから近医初診まで約1カ月半のタイムラグがあり、生化学検査上の異常値のピークは腹水貯留を呈した前後の時期であったと想像されるため、採血時期のずれにより生化学上急性増悪を捕らえられなかった可能性が考えられる。

また B 型慢性肝炎のうち、少数ながら安定した肝機能を示しつつも肝硬変へ進展してしまう例があるとされるが<sup>10)</sup>、本例もこのように組織上の高度の壊死炎症反応が血清トランスアミナーゼに反映されないタイプであった可能性もあり得る。

なお本例の場合、GPT に対する自己抗体やインヒビターの存在および GPT silent allele<sup>11)12)</sup>の可能性についても検討したが、GOT, GPT 間に解離はなく、血清ビリルビンの上昇もみられなかったため、これらの可能性は否定的であった。

B 型慢性肝炎の急性増悪重症型の治療としてステロイド療法を行うこともあるとされるが<sup>2)</sup>、本例では腹水貯留はみられたものの肝性脳症や凝固能の低下はなく、DNA ポリメラーゼも 765cpm と軽度の上昇であり、また HBV 再増殖の危険も考えられたため、ステロイドは使用しなかった。しかし、組織学的には壊死炎症反応は高度であり、急速に肝硬変に移行する可能性が高いと考えられ、これに対する治療としてインターフェロン単独療法を施行した。

### 結 語

1. 慢性肝炎の急性増悪期に、腹水貯留を伴う症例の報告は散見されるが、今回我々は臨床経過上明らかな急性増悪や他の誘因を認めずに著明な腹水貯留を呈した B 型慢性肝炎の 1 例を経験したので報告した。

2. 本症例は臨床的には、急性増悪とは考えられ

なかったが、組織学的には急性増悪類似の所見を呈しており、腹水貯留の一因となったものと考えられた。

### 文 献

- 1) 斎藤 聡, 熊田博光, 池田健次ほか: e 抗原陽性 B 型慢性肝炎の経過中に黄疸, 腹水を伴う急性増悪を来した症例の検討. 日消誌 86: 261-264, 1989
- 2) 清水 勝, 時田 元, 星山直基ほか: 自然経過中黄疸, 腹水を伴って急性増悪した HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎の 1 例. 岐阜病年報 11: 115-122, 1990
- 3) 垣本 斉, 小笠原誠, 青沼宏深ほか: 経過中に黄疸, 腹水をともなう肝不全症状を認めた HBe 抗原陽性慢性肝炎の 1 例. 日消誌 87: 313, 1990
- 4) Kanno A, Suzuki H, Miyazaki Y et al: Severe acute exacerbation in chronic hepatitis B virus infection in Sendai, Japan. Tohoku J Exp Med 155: 363-371, 1988
- 5) Reynolds TB, Campre JL: Ascites in liver disease. In Gastroenterology Vol 5 4th ed (Berk JE ed) pp3121-3137, WB Saunders, Philadelphia (1985)
- 6) Simson IW: Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease. In Liver Pathology (Peters RL ed), pp299-314, Churchill Livingstone, New York (1986)
- 7) Lebrec D, Nouel O, Bernuau J et al: Portal hypertension in fulminant viral hepatitis. Gut 21: 962-964, 1980
- 8) Westaby D, Williams R: Portal hypertension. In Gastroenterology Vol 5 4th ed (Berk JE ed), pp3062-3082, WB Saunders, Philadelphia (1985)
- 9) Valla D, Flejou JF, Lebrec D et al: Portal hypertension and ascites in acute hepatitis: Clinical, hemodynamic and histological correlations. Hepatology 10: 482-487, 1989
- 10) 小林健一, 柴田 実, 田中 豊ほか: 肝硬変と肝癌 (座談会). Medicina 29: 1682-1694, 1992
- 11) Mithal Y, Lane AB, Jenkins T: Absence of red cell glutamic-pyruvate transaminase: Discovery of a "Silent" allele homozygote. Am J Hum Genet 32: 42-46, 1980
- 12) 川島 博, 藤山佳秀, 安藤 朗ほか: B 型肝炎ウイルスキャリアからの急性発症を契機に発見された GPT Silent Allele の 1 例. 肝臓 30: 668-672, 1989