

18歳女性が初産後11週目に、急性肝不全のためこの病院の救急へ来院した。

この患者は、今回のプレゼンの1週間前まで鼻汁、咽頭痛、咳嗽がみられていた。4日目に咳の悪化、喘鳴、呼吸困難がみられ、気管支炎と診断され、プロメタジン、デキストロメトルファンシロップ、そして5日間のアジスロマイシンが処方され、帰宅となった。

処方後3日が過ぎ、腹部不快感、吐き気、嘔吐、下痢、臍からの出血を認めた。また、進行する皮膚・眼球の黄疸があった。さらに、ベッドから起き上がった際に失神し、顎を裂傷した。彼女のボーイフレンドがEMSを呼び、彼女の家に派遣された。

EMSによる評価によると、患者は黄疸と発汗があり、疲労感がみられた。心拍120bpm、血圧82/56mmHg、呼吸数22回/min、SpO₂ 100%、眼振 右方注視で陽性、右下腹部1/4に膨満あり、血統121mg/dl、心電図 洞性頻脈 であった。補液開始、酸素2L投与し、救急病院へ搬送となった。

病院到着後の身体所見は、体温37.0℃、腹痛の程度は10/10、呼吸数24回/min、SpO₂ 100%r/a、腹部 軟 右下腹部1/4に緊張あり、下腿浮腫ありであった。採血は血中CO₂ : 21mmol/L、血糖値104mg/dl、Anion gap、Na、K、Clは正常、その他検査結果はtable1へ示す。

胸部Xp、頭部CTは正常、腹部エコーで肝実質のecho反射性軽度増加していた (fig1) この腹部エコー所見は非特異的な脂肪肝を反映している可能性もしくは実質病変の可能性を示唆する。集中的な肝病変はなく、胆のうは浮腫性の壁肥厚、少量の胆泥があった。総胆管は直径正常であり、肝胆道拡張症はみられなかった。脾臓は最大縦径13mmであり軽度拡大していた。

補液、ゾシン、モルヒネ、オンダンセトロン、N-アセチルシステインを投与し、さらに赤血球を輸血した。病院到着後5時間で救急病棟へ移された。

救急病棟において、患者は腹痛、ふらつきはなくなり、吐き気も減少した。患者は過去数日以内に歯肉の易出血性、尿潜血があった。既往歴に軽度の喘息があった。11週前に初産。32週での経膈分娩、早期胎盤剥離があった。出産後1週間、原因不明の異常な検査結果があり、病院へとどまった。使用薬剤は必要時アルブテロール、アジスロマイシン、プロメタジン、デキストロメトルファンシロップであった。サプリメント等使用しておらず、アレルギー等もなかった。

このプレゼン前 6 週間、患者はニューイングランド郊外へ引っ越し、自分の娘、ボーイフレンド、両親と暮らしていた。彼女はアメリカ生まれの東南アジア系の人種であった。タバコは吸わず、違法ドラッグの使用歴もなく、アルコールも飲んでいない。家族歴は祖母に非特異的な肝臓疾患があった。

彼女の身体所見は、疲労感、黄疸あり、体温 37.6°C、心拍 90bpm、血圧 100/58mmHg、呼吸数 18 回/min、SpO₂ 100%/a、眼球結膜黄染、腹部軟、心窩部痛あり、筋性防御・反跳痛・マーフィー徴候はなしであった。上顎部に 1.5cm の裂傷あり。他、身体検査上の異常はなかった。採血結果は table 1 に示す。心電図は洞性頻脈であった。

腹部ドップラー超音波所見は、胆のう壁の浮腫性肥厚、管腔内胆泥あり。マーフィー徴候は陰性であったが、鎮痛剤使用しており、信ぴょう性は低かった。ドップラー超音波にて肝動静脈の流れは正常であった。

N-アセチルシステイン投与が続けられ、顎の裂傷は縫合された。追加の検査が行われ、診断がつけられた。

鑑別診断

出産前健康であったこの 18 歳の女性は、産後に肝不全の悪化を示した。鑑別診断を進めるためには、患者の肝機能障害が急性肝不全と一致しているかどうかを判断することが重要である。

成人における急性肝不全は既存の肝疾患なしに突然の肝機能消失が特徴的である。診断基準は、凝血系障害（国際標準化比 [INR > 1.5]）、肝性脳症の有無、肝性脳症が発症するまでの期間が 24 週未満かどうかが含まれる。この患者は肝障害あり、INR > 1.5 であるが、脳症、意識変容、知的機能障害、振戦、羽ばたき振戦などはみられていない。

診断を特定することは、予後の決定、治療方針の決定、そして患者の親族に対するカウンセリングにも役立つ。Fig2 に 10 歳以上の小児と大人の急性肝不全の原因の割合を示す。

この患者の持つ非特異的な症状、身体所見は診断を特定するには無駄に思えるかもしれないが、日々の検査における検査値の上昇の有無は非常に有用である。この患者の場合、AST が正常値の約 5 倍であるのに対し、ALT は正常であり、直接 Bil は正常値の 26 倍であった。Bil、ALP、 γ -GTP の上昇は、胆汁うっ滞、肝障害により起こりうるが、この患者の場合 ALP は正常値以下、 γ -GTP は正常値の 3 倍以上であったため、胆汁うっ滞の可

能性は否定しきれない。

この患者の血中アセトアミノフェン濃度レベルは検出値以下であったが、慢性的な摂取があるかどうかを疑うことは重要である。Rumack-Matthew nomogram は、アセトアミノフェン中毒時に発現する肝障害を血漿中濃度から予測するノモグラムである。産後うつの有病率が約 10%あり、無計画で若年の妊娠は危険因子となる。この患者はプレゼンの 48~72 時間前にアセトアミノフェンを摂取しており、検出値以下であったが、意図的に大量摂取する可能性がある精神疾患の既往はなかった。加えて、アセトアミノフェンの肝毒性メカニズムは、N-acetyl-p-benzoquinoneimine の蓄積により引き起こされる小葉中心性の壊死である。この生化学的機能は、今回の患者とは一貫性がない話であるが、アセトアミノフェンと無関係な急性の肝障害に対しても生存率が高いとされる N-アセチルシステインの治療を受けた。

薬剤性肝障害

アセトアミノフェン以外の薬物や補体・代替療法に対する特異的肝反応は、薬剤性肝障害と呼ばれる。成人では、急性肝障害のうち 11%は薬剤性の起因である。この患者は、市販の医薬品の使用報告がなかったが、食品、サプリメント等の使用を確認することは重要である。この患者はプレゼンの 3 日前にアジスロマイシン、プロメタジン-デキストロメトルファンを内服し始めた。抗菌薬は薬剤性肝障害の最も頻繁な原因であり、特にアジスロマイシン関連の肝障害発生率が増加している。通常、新しい薬を開始して 1~3 週間で胆汁うっ滞型の障害が起こりうる。さらに、今回の患者にはみられていなかったが、発熱や好酸球増加も薬物誘発性肝障害の典型的な特徴である。また、今回の患者においてはアジスロマイシンの開始と急性肝障害の進展との間の時間はほんの数日であり、このことから薬剤性肝障害の診断とは異なっている。

妊娠

妊娠中、希釈性に起こる低アルブミン血症や胎盤由来の ALP 上昇は、患者が肝障害を起こしていると誤解させうる。しかし、この患者の AST、INR、 γ -GTP は異常値であることに違いはない。子癇は妊娠中の女性の 2~8%に起こり、産後 6 週以内にみられるが、この患者の場合、症状はもっと後に進んでいる。さらに妊娠中の女性においてアミノ基転移酵素の量は通常の 10~20 倍程度で、Bil 量は 5mg/dl 未満である。また、この患者の ALP 量は妊娠期間に期待される量よりも高い。

HELLP 症候群(溶血・肝酵素上昇・PLT 減少)は妊婦の 1%以下に生じ、その 1/3 が分娩後に生じる。しかし、この患者の場合 PLT 数は正常であり、HELLP 症候群ではないといえる。

虚血性肝障害

EMS チームが到着した際、患者は低血圧状態であったが、虚血性肝障害における肝内血行動態の障害は、肝障害の前段階で存在する。加えて虚血性肝障害の一般的な生化学的プロファイルにおいて、アミノ基転移酵素、Lac の劇的な上昇、肝合成能は正常あるいはごくわずかに異常である。パッド・キアリ症候群あるいは肝静脈血流の閉塞における妊娠・産褥期の有病率は約 6.8% である。パッド・キアリ症候群の患者の 5% 以下で急性の肝障害を生じるが、この患者の血管ドップラー超音波は正常であり、パッド・キアリ症候群の診断は r/o できる。

ウイルス感染

ウイルス性肝炎は先進国における急性肝不全の 10% を占める。興味深いことに、この患者の祖母は予測できない肝疾患があり、患者は東南アジア出身である。アメリカ合衆国の B 型慢性肝炎ウイルス感染率は妊娠中の白人において 0.6% なのに対し、アジアにおける妊娠中の女性で 6% である。肝障害の増悪は妊娠に関連付けられた相対的免疫抑制の結果生じる。

この患者の場合そのような兆候はみられてはいなかった。

自己免疫性肝炎

自己免疫性肝炎は慢性的、進行性障害であるが、また、急性の肝障害を引き起こす。自己免疫性肝炎の患者は、疲労、無気力、倦怠感、食欲不振、吐き気、腹痛、掻痒感といった非特定の症状がある。しかし、この患者は特徴に欠けており、国際自己免疫肝炎グループのスコアリングを用いても、自己免疫性肝炎を完全に r/o できるため、診断は否定的である。

ウィルソン病

ウィルソン病は、肝レンズ核変性症としてもまた知られるが、ATPase 欠損による銅代謝不全により特徴づけられる常染色体劣性遺伝病である。発症時平均年齢は 12~23 歳であり、この患者の年齢に相当する。ウィルソン病の患者は、慢性肝疾患、急性肝障害、溶血、および精神・神経学的症状を呈することがある。ウィルソン病のライプツィヒスコアは確定診断に役立つ可能性があるが、今回生化学検査にて銅、遺伝的調査がなされていないため使用できない。

幸いにも、ウィルソン病の早期診断基準は急性肝障害を呈する患者で使用可能であり、これをもとにこの患者は推定診断を下すことができる。ウィルソン病において、急性の肝障害は潜在的な慢性肝疾患を誘発する。肝移植を行わない場合、ウィルソン病による急性の肝障害は致命的となる。血清銅と尿中銅 24 時間値がこの患者のウィルソン病と確実に診断するために最も得られるはずの所見であり、この患者が命を取り留めるとすれば、肝移

植を経験することになるだろう。

肝臓専門医にコンサルトされたのはこの患者が救急病棟に到着した後であった。今回の肝障害のパターンが、アミノトランスフェラーゼ値軽度上昇、目立った高 Bil 血症、ALP 低値～正常であり、通常の肝障害や胆汁うっ滞のパターンにきちんと適合しない。これらの血液生化学所見は、超音波検査でみられた実質の変化と組み合わせると、急性肝障害を起こした陰に慢性的な肝疾患が疑われた。

この患者がアジスロマイシンを摂取していたことを考慮すると、薬剤性肝障害の診断が考えられる。しかしながら、今回の場合におけるいくつかの臨床的特徴は、強く別の診断を示唆した。この患者の年齢、性別、溶血性貧血の可能性、低 ALP 値は、臨床的に強くウィルソン病を疑わせる。ウィルソン病の早期診断基準を用いると、ALP と総 Bil 量の比率は 0.5、そして、AST と ALT の比率は 6.3 であった。すなわちこれらの値は、ウィルソン病の診断に 100%の感度・特異度を持たせることを示唆する。ウイルス感染、薬物毒性が劇症型のウィルソン病の引き金となる可能性があることは以前より知られていた。この患者の場合、先行する病気あるいはアジスロマイシンによる治療が引き金となった可能性がある。

改定後のウィルソン病の予後指標は、子供と大人の両方において劇症型のウィルソン病の死亡予測がよりいっそう正確である。予後指標スコアが 11 点以上で、移植を受けない場合は死亡する確率が高く、この患者はスコアが 14 点であった。この患者が助かることを考え、我々は ICU へ入り、すぐに肝移植の評価を行うことを勧めた。

患者が ICU に入った後、尿中銅 24 時間値が得られた。また、細隙灯顕微鏡検査にてウィルソン病に特徴的なカイザーフライシャー角膜輪はみられなかった。患者は正常な腎機能を持っていたため、移植を待つ間のつなぎとして尿中銅排泄を促進するためにペニシラミンを用いたキレート療法が開始された。day2 から day4 までの間、追加の検査が行われた。患者の血清銅値は正常であり ($0.96 \mu\text{g/ml}$ [$15.1 \mu\text{mol/L}$]; 正常範囲 $0.75\sim 1.45$ [$11.8\sim 22.8 \mu\text{mol/L}$])、セルロプラスミン値は低値 (8mg/ml ; 正常範囲 $15\sim 60$)、尿中銅 24 時間値は著しく上昇していた ($1419 \mu\text{g}$ /試料中; 正常範囲 $15\sim 60$)。さらに、凝固系障害が悪化し、錯乱状態と高アンモニア血症が悪化した。患者は肝移植リストに載った後すぐにドナーが同定され、その日に同所性肝移植が施行された。

診断

ウィルソン病による劇症肝不全

表 1. Wilson 病診断のための典型的臨床症状 (スコア表)

典型的臨床症状・所見	スコア	補足
Kayser-Fleischer 輪 あり なし	2 0	神経型では約 90%で陽性 肝型では約 50%で陽性
神経症状 高度 中等度 なし	2 1 0	錐体外路障害：歩行障害、構音障害、 パーキンソン病様の不随運動（振戦 など）、書字拙劣
血清セルロプラスミン 20mg/dL 以上 10-20mg/dL 10mg /dL 以下	0 1 2	WD でも低下していない例がまれに ある。 保因者はやや低下傾向が多い。
クームス陰性溶血性貧血 あり なし	1 0	
尿中銅量 100µg/日以上 40-100µg/日 40µg/日以下（基準）	2 1 0	酸処理し金属汚染を除去した蓄尿容 器などを使用する。
ペニシラミン負荷尿中銅排泄 1600µg/日以上 1600µg/日未満	1 0	小児のみに適用できる。
肝臓銅濃度 250µg/g 乾重量 50~250µg/g 乾重量 50µg/ g 乾重量（基準値）	2 1 -1	本症患者でも劇症肝炎型では、肝細 胞壊死のため、針生検では正確に分 析できないことがある
ATP7B 遺伝子解析 両方の染色体で変異同定 1つの染色体で変異同定 変異同定できず	4 1 0	

Ferenci et al: Diagnosis and phenotypic classification of Wilson's disease. Liver International 23: 139-142, 2003.の表を引用改変

4点以上：Wilson 病の可能性が高い。

2-3 点：Wilson 病の可能性はある（診断にはさらなる検査が必要）

0-1 点：Wilson 病ではない可能性が高い

表 2. 改訂版 King's score

Wilson 病による急性肝不全の予後予測スコアリングシステム

	0	1	2	3	4
血清ビリルビン (mg/dL)	0-5.8	5.9-8.8	8.9-11.7	11.8-17.6	>17.6
AST (U/L)*	0-100	101-150	151-300	301-400	>401
PT-INR **	0-1.29	1.3-1.6	1.7-1.9	2.0-2.4	>2.4
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0-6.7	6.8-8.3	8.4-10.3	10.4-15.3	>15.4
血清アルブミン (g/dL)	>4.5	3.4-4.4	2.5-3.3	2.1-2.4	<2.0

★ AST 値は正常上限値が 20 IU/L の場合(Ref.197 を改変)

★★ Prothrombin time-international normalized ratio

総スコアが 11 点以上の場合は救命のため肝移植を要す。11 でも稀に血液浄化治療で改善例が報告されている。

10 以下の場合は、内科的治療で救命しうる。

表 4. Wilson 病型による治療法

- ・慢性・急性肝炎：初期はキレート薬（トリエンチン、ペニシラミン）単独投与、またキレート薬と亜鉛の併用療法で開始する。ペニシラミンは除銅効果が強いが、副作用の頻度が高い。トリエンチンの方が、副作用が少なく安全である。
維持期：亜鉛単独またはキレート薬で治療を続ける（クラス II、レベル B）。
- ・急性肝不全、劇症型、溶血発作型、重度の肝硬変：血液透析、血漿交換などの血液浄化治療が必要になる場合が多い。血液透析、キレート薬等で効果が十分でない場合は、肝移植が適応になる。肝移植の適応に関しては、改定版 King's score で 11 点以上とされている。当初 11 点以上でも血液浄化治療と内科的治療で回復する場合もある（クラス II、レベル B）。
- ・神経型：神経型の初期治療では、キレート薬による神経症状の初期増悪があるため、欧米での場合は亜鉛製剤で開始することが推奨されている（クラス II、レベル C）。ただし、亜鉛治療は効果発現が比較的遅いので、トリエンチンとの併用も推奨されている（グレードなし）
- ・維持期：亜鉛製剤またはキレート薬を用いる（クラス II、レベル B）
- ・その他の症状：肝炎型の治療に準じて行う（グレードなし）
- ・妊娠婦：妊娠中も本症治療は継続する。
亜鉛製剤は妊娠中も妊娠前と同量でよい（クラス II、レベル B）。
キレート薬は妊娠後期には妊娠前の投与量の約 50～75%、または 300～600mg/日に減量する（クラス I、レベル B）。
- ・発症前：亜鉛製剤またはキレート薬のどちらでも良いが、亜鉛製剤が推奨される（クラス II、レベル B）