

## Case 21-2016 32 歳の男性 意識不明

32 歳の服役中の男性が、独房の中で意識不明であったためこの病院に搬送された。この二日まえ、この患者は嘔気嘔吐を催していた。アセトアミノフェンを元から処方されていた量(325mg を 1 日 2 回)に加えて、625mg を 1 日 3 回処方されていた。この日の早い時間帯、この患者の奇妙な行動が報告されており、その後独房の床で意識不明で発見された。救急隊が接触した際、患者は意識不明であり、除脳硬直、尿失禁がみられた。血糖値は 10mg/dl より低値であった。患者は救急車で当院に搬送された。

得られる病歴はかぎられていた。この患者はアルコール、睡眠薬、コカインを含む薬物使用歴、脳外傷の既往、発作、貧血、被害妄想性統合失調症と診断された精神疾患の既往があった。6 年前に、HIV 抗体と HBV 表面抗原は陰性であったが、HBV 抗体は陽性であった。この患者は 14 ヶ月のあいだに何度か暴行を受けていた。8 ヶ月前には、この病院に異常行動で来院していた。その際 CT を施行されたが、アルコールによると思われる高アンモニア血症と、エコーにて脂肪と繊維化による高輝度の肝臓が指摘された。6 週間前には、顔面の外傷で当院を受診していた。CT にて顔と首は異常なしてあり、血液データは Table1 に示す。内服は、ラクツロース、チアミン、セルトラリン、オキシシドン、イブプロフェン、アセトアミノフェンであった。詳細な家族歴は不明であった。この患者はホームレスであった。1 日一箱の喫煙を 15 年行っており、毎日ウォッカを飲み、コカインとヘロインの使用が指摘されていた。

救急での身体診察にて、この患者は意識不明で、呼吸状態は呻くような感じで、体温は 36.9°C で、HR は 112bpm、血圧は 170/119mmHg であった。皮膚は黄染していた。瞳孔径は左右差なしたが、右瞳孔の対光反射は左に比べて遅かった。高浸透圧であり、腕は伸展し、足はミオクローヌス様に痙攣していた。心音は収縮期雑音が聞かれ、腹部は軽度膨満していた。

ブドウ糖とロラゼパムが到着時に静注され、気管挿管が行われた。尿毒素は陰性であった。尿から、クロルジアゼポキシドとジアゼパムが認められた。その他のラボデータは Table1 に示す。静注にて、チアミン、プロポフォール、N-アセチルシステイン、ハイドロコルチゾン、ビタミン K、FFP が入れられた。ラクツロースは胃管から入れられた。

胸写では、左肺野の無気肺がみられた。(fig1) 腹部エコーでは、胆嚢の高エコーがみられた。(fig1B) これらは肝炎を示唆しうる。頭部 CT では造影剤により、脳溝の消失がみられた。これは、脳の虚血や出血はないことを意味する。

この患者は ICU にて治療を受けることになった。

22 時間後の頭部 MRI では、皮質と視床の浮腫がみられた。拡散強調で高信号がみられたていたが、これは浮腫が細胞障害性のものであることを意味する。(fig2)

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

32歳の男性が、独房で意識不明で発見された。この8ヶ月前、血中アンモニアの上昇と、腹部エコーで肝臓の繊維化と脂肪肝を、指摘された。これらから考えると、慢性の肝疾患が示唆される。

身体診察では、発熱が無く黄疸があり、高血圧、瞳孔の反射の遅延、軽度の腹部膨満がみられ、神経診察からは肝性脳症が示唆された。鍵となる血液データからは、急性もしくは亜急性の腎臓の外傷と、嘔吐によるアルカローシスと乳酸アシドーシスによるアニオンギャップ開大のアシドーシスがみられる。乳酸アシドーシスは重症の肝臓障害と関連があり関連が示唆される。

加えて、ALT、ASTの上昇、PT延長、T-Bil、アミノ酸、ALPの上昇は急性肝障害の存在を印象づける。この状態は肝障害の4度に分類され、肝障害の指標となる凝固系は慢性肝疾患によるものと考えられる。

### 急性肝障害

急性肝障害には多くの原因がある。しかし、この患者ではALT、ASTの上昇から鑑別診断はしぼられる。

易感染性の血行動態を伴った敗血症やショックでは急性肝障害が引き起こされる。この患者では、熱はなく、血圧も低くなく、感染を示す兆候はなく、この診断は否定的となる。この患者には熱中症を示唆するような病歴はなく、トロポニンTもCKの値も正常であった。リンパ球の浸潤や、他のガンの転移も急性肝障害を引き起こしうるが、この患者は若く、体重減少もなく、ガンを示唆するような貧血もみられなかった。

Budd-Chiari 症候群は、肝静脈あるいは下大静脈の閉塞によって起こる。その場合、肝臓はかなり肥大・脆弱化し、重症かつ難治性の腹水を伴う。この患者においては、8か月前に撮影された画像検査においては何もこれらの病態を示すものはなかった。さらに通常の Budd-Chiari 症候群における進行の速さと比較するとかなり早く、身体所見においても腹水の存在を示唆する所見は得られなかった。

急性肝障害は四塩化炭素やとある種類のキノコといった多種多様の毒素によって引き起こされる。この症例では、刑務所にいたという病歴からこれらの毒素に触れる機会はなかったと考えられる。アルコール肝炎は急性肝障害をきたす可能性が考えられるが、この患者が特に肝疾患の既往があったため、投獄中にアルコールを摂取していたとは考えづらい。薬物特異体質も急性肝障害を引き起こしうるが、この患者はこれらの薬剤を投与されていない。虚血性肝炎も原因として考えづらい。なぜなら患者は低血圧ではなく逆に高血圧を示しており、ただ軽度の急性腎障害があるだけでトロポニン T、CK の値は正常であった。急性肝障害に起因する自己免疫性肝炎は女性の場合、男性と比べて 4 倍罹患しやすいが、り患した患者に多くみられる高グロブリン血症はこの患者では見られていない。この患者の肝障害の進行の速さは、通常 1 週間以上の経過をたどり発症するこの疾患と矛盾する。Wilson 病は明らかな慢性肝疾患と間接ビリルビン高値を伴って若年者に、急性肝障害を引き起こすことがある。しかしながら、理学所見において Kayser-Fleischer 輪、典型的な Wilson 病に特徴的な血液検査の結果（重症な溶血所見、ALP 正常あるいは低値、ALP/T-Bil 比 < 4）がみられず、よってこの疾患は考えづらい。

では、この患者の肝障害はアセトアミノフェンによる薬剤性肝炎によるものなのだろうか。彼は過剰摂取していないが、確かにある一定条件下では通常量内服するのみで急性肝障害が起こりうる。この現象は、治療関連によるもので慢性アルコール中毒患者・栄養不良、グルタチオン欠乏症の患者に起こるとされている。これらの要素が合いまることで、肝臓のグルタチオン利用量が低下し、アセトアミノフェンの代謝物を解毒することができず、肝細胞が酸化されることになる。さらにオキシコドンのようなオピオイド（この患者は摂取していないが）の投与が加わると、腸管の運動が低下しアセトアミノフェンの毒性が増加するとされている。しかしながら、この患者に投与されたアセトアミノフェンの量の最大値はたった 2.6g であり、この疾患の発症時期（嘔気・嘔吐）はアセトアミノフェン増量以前であり、救急外来にて血清アセトアミノフェン濃度は検出濃度以下であった。これらの要素を総合的に踏まえて、我々はアセトアミノフェンによる薬剤性肝炎を除外した。

#### 急性ウイルス性肝炎に伴う劇症肝炎

いくつかの鑑別疾患を除外したが、急性肝障害の原因として急性ウイルス性肝炎が最も可能性の高い疾患として残る。ヘルペスウイルスによる急性肝炎は免疫の正常な患者にまれに起こりうるが、この疾患に特徴的な粘膜病変や発熱、白血球減少はこの患者にみられていない。水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス、EB ウイルスによる急性肝障害は

もっぱら正常の免疫能の患者にも起こりうる。

HCV による急性肝炎は何年もかけて進行する疾患ではあるが、この患者のような急激な症状の悪化はこの疾患に矛盾する。E 型肝炎は急性肝障害の原因として稀ではあるが、疾患特有の土地、妊婦はハイリスクとされている。A 型肝炎はこの患者において完全に除外することは困難であるが、発熱がなく同じ刑務所で A 型肝炎が報告されていない点から非定期である。

この患者の劇的な肝障害を引き起こした原因として残るのは急性 B 型肝炎ウイルス感染である。発熱がみられない点も矛盾せず、この患者は投獄され、物質乱用障害があるため B 型肝炎に感染する危険性はあった。6 年前に HBV 表面抗体が陽性であったが、それでも免疫能低下や異なるセロタイプの HBV に新しく感染することで発症することがありうる。HDV との混合感染は、HBV 単独感染よりも劇症型肝炎を引き起こしやすくこの患者においても可能性は考慮されるだろう。

この症例では急性肝障害の原因に対する血清学的検査、肝生検、HBV のウイルス量の結果、この患者の劇症型肝炎の原因は急性 B 型肝炎ウイルス感染（あるいは HDV 感染との混合感染）であろう。

Dr. David

Bahn 先生、あなたのこの患者に対する臨床学的な印象はどういったものでしたか？

Dr. Bahn

我々はこの患者が救急外来に到着してすぐに診察した。凝固障害を伴う急激な肝障害と変動する精神症状は、Grade4 の肝性脳症の症状に一致する。我々はこの急性肝障害の原因検索として、ウイルス学的血清検査、中毒学的検査、自己免疫性肝炎の検索、肝臓のドップラーエコー検査といった幅広い検索を推奨した。結局原因ははっきりとしないが、我々はウイルス性肝炎の可能性が高く、薬剤性肝炎は否定的と考えた。

**Clinical Diagnosis :** 原因不明の急性肝障害

**Dr. Andrew's Diagnosis ;**

急性 B 型肝炎ウイルス感染による劇症型肝炎（あるいは HDV との混合感染）

**Pathological Discussion**

Dr. Virginia ; この患者に対して、HBV 表面抗原の血清学的アッセイ、HBV 表面抗体、総 HBV 核抗体、HBV 核 IgM 抗体、HBV-DNA の PCR 法を行い結果はすべて陽性であった。ほかの追加検査はすべて表 2 に掲載している。

HBV 表面抗体が陽性である点以外のほかの血清学的検査は急性 B 型肝炎ウイルス感染に矛盾しない結果である。しかしながら 6 年前、この患者は HBV 表面抗原検査において陰性で、HBV 表面抗体検査は陽性であった。その際核抗体が調べられていなかったため、この結果

は2通りの解釈がなされる。一つ目は、彼が以前に HBV に罹患し治癒済みであるという考えである。二つ目は、彼が少なくとも1回以上 HBV ワクチンを接種したということである。これらの解釈を踏まえ、この患者はどのようにして今回の急性肝炎に罹患したのだろうか。

それにはいくつかの可能性が考えられる。一つ目は、6年前の検査結果が偽陽性であった可能性があるということである。しかしながら分析検査で偽陽性が出ることは考えづらい。二つ目は、稀ではあるが他の HBV セロタイプに対する抗体によって免疫が完全ではなくなり、過去の HBV 感染に続き再度 HBV に感染したという考えである。三つ目はワクチンを打ったにも関わらず、重度の感染が起こりうるという考えである。しかしながら、HBV ワクチンに対して抗体反応をもつ患者では、たとえ血清 HBV 表面抗体価の低下がみられても大部分は免疫記憶として残り、HBV 再曝露により HBV 表面抗体が発現するとされているため、ワクチン接種患者において重度の感染が起こることは比較的考えづらい。

さらに、免疫能が正常な患者において重度の感染が起こった場合、通常一過性で無症候性であり、とりわけこの患者のような重篤かつ劇症型の場合、それは明確となる。また、予防接種がうまくいったにも関わらず、“vaccine escape”型の HBV の変異株に罹患したという稀な報告もある。HBV ワクチンは、HBV 表面抗原の組換え体によって構成されており、ワクチンすることで表面蛋白の“a”という決定基に対する強力な抗体反応を引き起こす。しかし、この“a”に対するアミノ酸置換を伴った突然変異型のウイルスは HBV 表面抗体によって中和されない。

おそらく最も可能性が高く、以前と現在の HBV の血清学的所見の両方に対するもうひとつの解釈は、この患者は 6 年前に HBV の検査を受けたとき、慢性 B 型肝炎の非活動性のキャリアではなかったが現在ウイルスの再活性化が起こっているということだ。急性の HBV 感染が解決せず、むしろ慢性感染に進行している患者では、疾患は免疫寛容や免疫活性、非活動性キャリアを含むいくつかの段階を経て進化しうり、感染患者の免疫学的応答に影響を与えている。

非活動性キャリアのときには血清 HBV-DNA は低いか検出不能であり、アミノトランスフェラーゼは典型的には正常であり、HBV 表面抗原は失われ、HBV 表面抗体のセロコンバージョンが発生する可能性がある。HBs 抗原が検出不能の場合でさえ、HBV ゲノムは感染した肝細胞の核内に安定した形で持続し、後で感染が再活性化しうり、HBs 抗原や HBV コア IgM 抗体が血清中で検出可能になる。この患者で行われていた HBe 抗原と HBe 抗体の検査は急性 HBV 感染と非活動性からの HBV 感染の再活性化を区別する上で助成したのかもしれない。血清での HBe 抗原の存在することと HBe 抗体がないならば、急性や新たな感染を示唆する。一方で、HBe 抗体の存在はウイルス再活性化を示唆する可能性が高い。再活性化はときに免疫抑制状態(ステロイド、抗癌剤、HIV の進行など)の患者でみられるが、再活性化はほぼ自発的であり、この患者ではどの増悪因子もなかった。

HBV 患者での HBD の重複感染は重症となり劇症肝炎をもたらしうるので、HDV-RNA の検査は理にかなっている。しかし、HDV 患者で HBV 複製が抑制されると報告されていることは興味深い。この患者での血清 HBV-DNA の値 39000 は HDV の重複感染があるときに予想されるものより高い。

この症例での注目すべき所見は抗 sm 抗体が検出されたことだ。抗 sm 抗体は自己免疫性肝炎の患者でよくみつかるとは、HBV 感染を含むウイルス感染症は自己抗体と自己免疫によく寄与する。このように、これが付帯現象か肝細胞障害の一因であるかどうかをくべつすることはできないが、この患者で抗 sm 抗体が見つかったことは自己抗体産生を引き起こす HBV 感染を反映する。

## DISCUSSION OF MANAGEMENT

Dr.Jay Luther 急性肝不全は高い罹患率と死亡率があるため、よいマネジメントは患者が生存する可能性をあげることが重要だ。急性肝不全の患者でのクリニカルケアは予防と関連する合併症の治療、標準治療を開始することができるように原因を特定し、患者の移植適格性を決定することに焦点を当てるべきです。

急性肝不全に関連する合併症は複数の臓器に影響を与える。最も懸念される 2 つの合併

症は肝性脳症と感染である。脳症は行動変化や昏睡状態、この患者にみられたような痛みへの無応答広い範囲での兆候を起こしうる。頭蓋内圧の上昇しているような急性肝不全の患者での肝性脳症の対する治療はマンニトールや高張生理食塩水のような高浸透圧剤、過換気、低体温などがある。対照的にこの患者がうけたラクツロースは急性肝不全による肝性脳症の治療に有益かはわからない。さらにラクツロースの投与は電解質異常、脱水を悪化させ、根底にあるアンモニアの解毒作用には関与していない。この患者ではすでに脳浮腫に進行している脳症が存在していたため、残念ながら合併症を予防する機会はなかった。

感染は急性肝不全を有する患者における死亡の主な原因である。感染の兆候をモニタリングすることや原因に対する積極的な治療が不可欠である。プレゼンテーションの際にこの患者ではアクティブな感染症はなかった。急性肝不全の患者での予防的な抗生剤投与は議論の余地があり、最近のデータでは抗菌薬の予防投与は21日間の生存率を変化させないと示唆している。

この患者は救急部でN-アセチルシステインの投与を受けた。アセトアミノフェン誘発性肝毒性の治療における静脈内N-アセチルシステインの利点はよく示されており、急性HBV患者を含む非アセトアミノフェン誘発性肝障害を有する患者でのN-アセチルシステインの使用は延命効果を示した。この研究では虚血性肝炎患者は含まれていなかった。さらにN-アセチルシステインを用いる治療に恩恵を受ける可能性が最も高いのは肝性脳症のgrade1,2である。

HBV感染による急性肝不全には抗ウイルス療法が有益である。この目的のためのラミブジン使用はよく研究されており、治療期間が短いならば、この薬剤のみ使用されるべきである。エンテカビルやテノホビル、より強力な抗ウイルス剤を用いた治療は国際標準比の増加と4週間持続する黄疸の存在と定義される重症な劇症肝炎、長引く急性肝炎の患者にすすめられる。

Dr.Dudzinski Dr.Vanderhoek この患者に何が起こったか教えてください。

Dr.Vanderhoek エンテカビルにより加療された。彼は肝臓移植や体外肝臓補助の候補とはかながえられなかった。肝不全は治らず、腎機能が悪化した。びまん性脳浮腫のために高張生理食塩水とマンニトールを投与した。家族会議が開かれ、患者は激烈な神経学的損傷に対する緩和ケアに移行した。入院3日目に亡くなった。

最終診断

HBV感染に伴う劇症肝不全