ステロイド離脱療法により肝不全に陥った B型慢性肝炎の1例

森本 哲雄*, 村田 欣也*, 水田 実*

患者は37歳の男性である。昭和58年9月ごろからB型慢性肝炎を指摘されていた。昭和61年1月17日当院内科へ紹介入院となった。腹腔鏡所見は島田分類200番地であった。肝生検所見は、ヨーロッパ分類 CAH2B に相当した。治療として、ステロイド離脱療法をこころみた。2月6日から Predonine 40 mg を開始し、1週間ごとに10 mg ずつ漸減して、4週間で投与を終了した。rebound は Predonine 投与2週間後からはじまった。その後腹水が出現、PT38%, HPT19%と著明に低下した。意識状態は正常であった。その後、GOT は徐々に低下してきたが、T-B が上昇を続け、腎不全を合併し、4月14日に死亡した。死亡する前日まで意識状態は正常であった。

①ステロイド離脱療法 ②B型慢性肝炎 ③肝不全

はじめに

B型慢性肝炎は今なお難治性の疾患であり、HB ウィルスの排除という点から、種々の研究がなされている。ステロイドは以前から抗炎症作用あるいは免疫抑制作用という意味で使われていたが、一方ではステロイド離脱時の rebound を利用して、HB ウィルスを排除しようとする試みがある。しかし、この方法の問題点は、ステロイド離脱後の肝機能の悪化が、急性肝不全を誘発する可能性があることである。今回われわれは、ステロイド離脱療法によって肝不全に陥った、B型慢性肝炎の1例を経験したのでこれを報告し、問題点について述べてみたい。

ころ interferon 療法を受けたが効果はなかった。60年12月肝機能が再び悪化したため入院をすすめられ、61年1月17日当科へ紹介された。

入院時現症：体格栄養中等度。脈拍72/分整，血圧104/64mmHg，眼瞼結膜貧血，球結膜に黄疸は認めなかった。胸部は異常所見なく，腹部は肝・脾を触知せず，腹水もなかった。

検査所見(表1)：GOT，GPT の著明な上昇をみとめた。T-B2.7mg/dℓ，PT66%，HPT56%であった。HBsAg 陽性，HBeAg 陽性，AFP950ng/ml，ICGR₁₅ 35.0%であった。

表1. 入院時検査所見 (昭和61年1月17日)

RBC	381×10 ⁴	PT	66 %
WBC	6100	HPT	56 %
Plt.	11.8×10 ⁴		
		HBs Ag (+)	
GOT	952 U	Ab (-)	
GPT	877 U	HBe Ag (C.I.)	3.9
ALP	13.6 KAU	Ab (%)	15.2
LDH	510 U	HBc Ab (%)	100
γ-GTP	155 U		
T-B	2.7 mg/dℓ	AFP	950 ng/ml
T-P	7.1 g/dℓ	ICGR ₁₅	35.0 %
ALB	2.8 g/dℓ		
A/G	0.6		

症 例

患者：37才男性
主訴：全身倦怠感
既往歴：昭和56年尿管結石
家族歴：特記すべきことなし
現病歴：昭和58年9月ごろから肝障害を指摘されていた。59年3月より某病院でB型慢性肝炎として治療を受けていた。同年9月腹腔鏡検査を施行され、島田分類202，205番地で、肝生検では chronic active hepatitis(ヨーロッパ分類 2 B)と診断された。また、この

* 周東総合病院内科
(受付：1986年7月11日)

図1. 組織所見 (肝臓)

図2. 治療方法および入院後経過

1月30日に腹腔鏡検査を行なった。肝表面は明瞭な区域化をみとめず, periportal reddish marking なし。島田分類200番地と診断した。

組織所見(図1): 肝小葉には不規則な肝細胞脱落とリンパ球浸潤がみられ, fibrosis による区画化を伴っているが, diffuse な偽小葉形成には至っていない。Piecemeal necrosis がみとめられ, portal tract には中等度の fibrosis とリンパ球浸潤がみられ, portal-portal fibrosis, bridging fibrosis を混在している。

入院後経過(図2): 治療方法として, ステロイド離脱療法をこころみた。2月6日より Predonine 40mg を開始し, 1週間ごとに10mg ずつ漸減して, 4週間で Predonine 投与を終了した。Predonine 投与前から, GOT は低下傾向にあったが, Predonine 40mg 投与に

図3. 入院経過中の DNA ポリメラーゼ活性と HBeAg titer の変化

図4.(a) 離脱療法前の肝CT像

図4.(b) Predonine 終了後2週間目の肝CT像

表2. 離脱療法前後の肝臓・脾臓の容積とCT値

	肝容積 (mm ³)	脾容積 (mm ³)	肝CT値 (HU)	脾CT値 (HU)
① 1月20日 (離脱前)	1104525	227949	44.0	48.4
② 3月20日 (離脱後)	1059650	212641	41.4	44.4
②÷①	0.96	0.93	0.94	0.92

より GOT は著明に低下した。Predonine 投与 2 週間後、つまり 30mg/day 終了時から rebound がはじまった。rebound の peak は、Predonine 終了後 1 週間目に現われ、GOT646u、まで上昇した。このころから、大量の腹水が出現し、患者は全身倦怠感を訴えた。この時点で PT38%、HPT19%と著明な低下をみとめた。患者は軽い頭痛と微熱を訴えたが、意識状態は正常であった。その後、GOT、GPT は徐々に低下してきたが、T-B が上昇を続け、尿量が減少し、4 月 14 日死亡した。死亡する前日まで、意識状態は正常であった。GOT、GPT は死亡当日再び上昇して、GOT1646u、GPT576u となった。T-β は 15mg/dl まで上昇した。

経過中の DNA ポリメラーゼ活性と HBe Ag titer を検討した (図 3)。DNA ポリメラーゼ活性は、Predonine 投与後急激に上昇して、6538DPM まで上昇し、その後低下して、Predonine 投与終了後 3 週間で正常範囲内となった。HBe Ag titer は、Predonine 投与時、一過性に上昇したが、その後は 7~8 C.I. の間で推移した。

ステロイド離脱療法の前後における肝 CT 像について比較した。図 4(a)は、離脱療法前の肝 CT 像であるが、とくに異常所見はない。図 4(b)は 3 月 20 日、つまり Predonine 終了後 2 週間目の肝 CT 像である。大量

の腹水をもとめ、また肝臓は全体的に atrophic である。図 4(a), (b)の CT 像について、肝臓・脾臓の容積と CT 値を比較した (表 2)。肝臓・脾臓の容積と CT 値は、いずれも離脱後の方が軽度到低下していた。

考 察

最近、HBe 抗原陽性 B 型慢性肝炎に対し、ステロイド剤、抗ウイルス剤、免疫活性化剤などが用いられ、新しい観点から研究がなされている。熊田ら¹⁾の提唱したいわゆるステロイド離脱療法は、ステロイド剤を短期大量に使用することに特徴があり、その後の rebound 現象を利用して HBe 抗原から HBe 抗体への seroconversion を目的としたもので、良好な成績が得られ、一部には HBs 抗体の出現例も報告されている²⁾。

しかし、この治療法の問題点は一時的にせよ人為的に肝機能を悪化させるため、ステロイド離脱後肝不全に陥る可能性を否定できない点にある。

われわれが経験した症例は、組織所見がヨーロッパ分類 CAH2B に相当し、GOT、GPT 値も高値を示していた。活動性がかなり高い慢性肝炎と推定できる。また、入院時の肝予備能検査は PT66%、HPT56%、ICGR₁₅ 35%、ALB、2.8g/dl であった。retrospective に考えて、この症例にとってはステロイド離脱療法は禁忌であったが、それを事前に予測できたであろうか。また、ステロイド離脱後、腹水が出現した時点で何らかの処置を行なうべきであったと思われるが、その処置の内容と有効性が問題である。

慢性肝炎は HB ウィルスに対する特異的不完全免疫不全状態と考えられるため、免疫抑制後の賦活で劇症肝炎の原因となるほど免疫賦活が作動するとは思われない³⁾、とする考えもあるが、現実には死亡例がある以

上, ステロイド離脱療法を行なうにあたっては, 対象を慎重に選ぶ必要があると思われる。

文 献

- 1) 熊田博光, 小宅映士, 池田健次, 他: コルチコステロイド剤の HBe 抗原抗体系の seroconversion に及ぼす影響について, 肝臓22: 803—813, 1981
- 2) 熊田博光, 小宅映士, 吉田行哉, 他: コルチコステロイドの HBs 抗原・抗体系の seroconversion に及ぼす影響, 肝臓23: 379—387, 1982
- 3) 矢野右人, 古賀満明, 南野 毅, 他: ステロイド離脱療法, 臨床消化器内科 1: 323—331, 1986

A case of Chronic Active Hepatitis Type B With Severe Liver Dysfunction Induced by Steroid Withdrawal Therapy

Tetsuo MORIMOTO, Kinya MURATA and Minoru MIZUTA*

It was reported that steroid withdrawal therapy was beneficial in the management of patients with HBsAg-positive chronic active hepatitis and rarely led to fulminant hepatitis. We report a case of chronic active hepatitis type B who developed severe liver dysfunction by steroid withdrawal therapy, and died one month later.

A 37-year-old man with HBsAg-and HBeAg-positive chronic hepatitis received steroid withdrawal therapy at the time of elevated transaminase (S-GOT 952u, S-GPT 877u).

The dosage of prednisolone was 40 mg/day at the first week, then decreased by 10 mg every week. Total doses were 700 mg in 4 weeks. A rebound S-GOT peak was observed at one week after the discontinuation of prednisolone. At this time, he complained of increasing general fatigue and loss of appetite. The laboratory data showed severe liver dysfunction (Prothrombin time 38%, Hepaplastin test 19%). Ascites was observed by the abdominal CT scanning. Then total bilirubin level increased gradually and urine volume decreased. Finally he died at one month after the discontinuation of prednisolone.

*Department of Internal Medicine, Shuto General Hospital, Yanai, Japan