<症例報告>

超音波ドプラ法にて末梢肝動脈血流の灌流低下が観察され、
急激な転帰を辿った急性骨髄性白血病に伴う急性肝不全の 1 例朽尾 人司^{1)*} 今井 幸弘²⁾ 木本 直哉³⁾ 杉之下与志樹³⁾
和田 将弥³⁾ 岡田 明彦³⁾ 高橋 隆幸⁴⁾ 猪熊 哲朗³⁾

要旨：急性骨髄性白血病(AML)細胞の肝浸潤により僅か入院 11 病日で急激な転帰を辿った急性肝不全の一例を経験した。患者は、40 才代男性。発熱、末梢血異常、肝機能障害により緊急入院し、入院第 2 病日に骨髓穿刺にて AML (FAB 分類：M5b) と診断された。第 4 病日より肝不全による脳症が発現し、血漿交換、血液濾過透析を第 9 病日まで実施したが第 11 病日に死亡された。超音波ドプラ法では、入院当日、肝動脈と門脈の血流動態に顕著な異常を認めなかった。しかし、第 4 病日より門脈血流の明瞭な高速化と共に肝動脈の末梢血管抵抗の高値化が確認され、その後、さらにその程度は著明となった。第 3 病日に実施した肝生検では肝実質の広範な凝固壊死と共に門脈域への白血病細胞の浸潤が認められた。門脈域内の門脈内腔は保たれていたが、動脈は狭窄、ないし閉塞していた。本例においては、末梢肝動脈血流の灌流低下が、極めて急激に発症した急性肝不全の成因や肝細胞再生の不良さと関与している可能性があると考えられた。

索引用語： 急性骨髄性白血病 急性肝不全 肝動脈 超音波ドプラ法
組織像

緒 言

急性肝不全の成因は様々であり、ウイルス性や薬物性、自己免疫性等の肝炎の他、四塩化炭素等の毒素性のもの、そして熱射病などの循環器障害によるもの、さらには急性妊娠性脂肪肝、ライ症候群などが挙げられる^{1)~3)}。

今回、著者らは、急性骨髄性白血病を背景にして腫瘍細胞の肝浸潤により、入院後わずか 11 日で死亡した非常に希な急性肝不全の一例を経験した。本例ではその入院経過の中で、超音波ドプラ法にて末梢肝動脈の血管抵抗の高値化と共に門脈血流速度の高速化が観察され、また肝生検にて末梢動脈の狭窄ないし閉塞所見

が認められるなど、末梢における肝動脈血流の灌流低下という病態の存在が推察される臨床所見と組織学的所見が観察された。本例における急性肝不全の成因、及びその予後の不良さに末梢における肝動脈血流の灌流低下が関与している可能性が考えられたので報告する。

症 例

症例は、40 才代男性である。2001 年 11 月、高熱(39.2℃)を主訴として来院された。既往歴として、2 年前より高尿酸血症があり、プロベネシドを内服していた。また、1 カ月前にプロベネシドを原因とする薬剤性再生不良性貧血、ならびに咽頭炎、肛門周囲膿瘍にて 2 週間の入院歴がある。以後、それらの回復後として経過観察されていた。輸血歴はなし。1 合/日×10 年の飲酒歴あり。漢方薬、栄養食品の摂取歴なく、他に急性肝不全発症との関連を疑わせる薬剤の服用歴はなかった。現病歴として、入院前日より 39.2℃ の高熱があり、救急外来受診した。血液化学検査(Table 1)にて、末梢血異常、

1) 神戸市立医療センター中央市民病院臨床検査技術部

2) 神戸市立医療センター中央市民病院臨床病理科

3) 神戸市立医療センター中央市民病院消化器内科

4) 神戸市立医療センター中央市民病院免疫血液内科

*Corresponding author: fa_tochio@yahoo.co.jp

<受付日2010年7月26日><採択日2010年9月13日>

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood chemistry			
WBC	1,200 /mm ³	TP	6.7 g/dl	UA	7.4 mg/dl
RBC	336×10 ⁴ /mm ³	A/G	1.48	BUN	16 mg/dl
Hb	10.4 g/dl	Alb	4.0 g/dl	Crea	0.8 mg/dl
Ht	30.7 %	Glob	2.7 g/dl	Na	140 mEq/l
Plat.	13.6×10 ⁴ /mm ³	T-Bil	3.8 mg/dl	K	4.2 mEq/l
		D-Bil	2.4 mg/dl	Cl	100 mEq/l
Coagulation		GOT	2813 IU	Ca	8.9 mEq/l
PT	37.1 %	GPT	2335 IU	Glu	103 mg/dl
TTO	2.0 %	LDH	4235 IU	CRP	2.0 mg/dl
Serology		rGTP	273 IU		
HBsAg	(-)	ALP	497 IU		
HBeAg	(-)	LAP	220 IU		
HBeAb	(-)	ChE	0.63 Δ pH		
HBcAb	(-)	CPK	26 IU		
IgM-HBc	(-)	TG	60 mg/dl		
HCVAb	(-)	Chol	141 mg/dl		
HAVAb	(-)

Fig. 1 Bone marrow biopsy. Monocytic leukemia cells were observed in the bone marrow.

肝機能障害が認められ緊急入院した。

臨床経過

白血病が疑われ第2病日に施行された骨髓穿刺(Fig. 1)では、単球様の形態を呈する細胞が観察され、promono 54%、非特異的エステラーゼ染色陽性であった。また、細胞表現マーカー検査では、CD7, 19, 33, 34, 56, 11bが陽性であり、総合的に、急性骨髄性白血病(FAB分類:M5b)と診断され、第3病日より、シタラビン、ミトキサントロン、エトポシドの併用化学療法(AraC-

MV療法)が開始された。また、第3病日には併発する肝不全の原因の早期診断のために肝生検が施行された。入院時2335 IUであったGPTは、第2病日には、3818 IUとなり、さらに第3病日には、6410 IUとなった。第3病日には、睡眠リズムの逆転や簡単な計算が出来ない等の症状が現れ、第4病日には羽ばたき振戦が認められ肝性脳症Ⅱ度と診断された。第4病日より、肝不全に対する血漿交換、血液濾過透析が6日間に渡って行われた。しかしながら、改善は得られず、第5病日ではⅡ度であった肝性脳症が、第6病日以降には、Ⅳ、Ⅴ度となり、また入院当初3.8 mg/dlであった総ビリルビン値は17.5 mg/dlへと上昇し、第11病日に永眠された(Fig. 2)。

超音波ドブラ所見

ドブラ法を含めた腹部超音波検査は、第1, 4, 6, 9病日に実施された。第1病日に行った超音波検査では、肝の腫大や萎縮は認められず、肝実質像は均一であった。また、門脈血流速度は肝門部で23.9 cm/sであり、肝動脈のResistant Index (RI)は0.58と、血流動態的な異常を指摘できなかった。しかし、その後、経過に伴って肝容積は、著明に減少した(Fig. 3)。ドブラ検査では、入院時異常を指摘できなかった門脈血流速度が、第4病日には37.5 cm/s、第6病日には38.0 cm/s、第9病日には、41.0 cm/sとなり、経過と共に高速化した

Fig. 2 Clinical course.

Abbreviation- Ara-C: cytarabine, m-PSL: methylprednisolone, MIT: mitoxantrone hydrochloride, VP-16: etoposide, PE: plasmaexchange, HDF: hemodiafiltration.

(Fig. 4). 門脈径は、7.0~7.5 mm であり全経過に渡り著変は認められなかった。一方、肝動脈血流については、入院時異常を指摘されなかった RI が、第 4 病日には 0.89, 第 6 病日には 0.90, 第 9 病日には、1.00 になり、経過と共に末梢血管抵抗が増大した (Fig. 5)。

使用した超音波診断装置は Aloka SSD-5000 であり、探触子は 3.5 MHz コンベックス型を用いた。血流速度を測定するためのパルスドプラ法のサンプルボリュームの距離方向幅は、2~4 mm で行った。

肝の病理組織学的所見

第 3 病日に行われた肝生検では、肝実質の広範な凝固壊死と共に門脈域への異型単核細胞の浸潤が高度に認められ、白血病細胞の肝浸潤と考えられた。この白血病細胞の浸潤は門脈域を主としており、類洞への浸潤は目立たなかった。

白血病細胞が浸潤した門脈域内の門脈については内腔は保たれていたが、これに併走する動脈の内腔は狭小化ないし閉塞していた (Fig. 6)。

考 察

肝不全とは、重篤な肝機能障害に基づいて高度の黄疸・肝性脳症・腹水をきたす症候群であり、肝疾患の初発症状発現から肝不全症状を呈するまでの期間が 6 カ月未満の場合、急性肝不全と定義される。急性肝不全はさらに肝不全症状、特に肝性昏睡が 8 週間以内に発現するか否かで劇症肝炎とそれ以外の重症急性肝炎や遅発性肝不全に分類される。劇症肝炎はさらに肝不全症状の発現が 10 日以内の急性型とそれ以外の亜急性型に分類される。しかしながら、我が国における劇症肝炎は肝炎像を呈することが要件となっており、中毒性や循環不全による肝不全はたとえ 10 日以内に肝性昏睡をきたしたとしても劇症肝炎からは除外され、欧米と同様に急性肝不全、ないし劇症肝不全として扱われている^{1)~3)}。

こうした急性肝不全の成因の一つとして循環障害があり、その責任因子の一つとして悪性腫瘍の肝浸潤が挙げられている¹⁾³⁾。しかし残念ながら、浸潤した悪性腫瘍が如何に循環障害を起こすのか、特に血液悪性腫

Fig. 3 The change of the liver volume.

B-mode ultrasound sonogram shows the sudden decrease of the liver volume by the atrophy in a short term. The portal vein diameter does not change significantly.

瘍におけるその機序については詳細に記載されていない。

今回著者らは AML を背景とした急性肝不全の一例を経験した。初発症状発現後 10 日以内に肝性昏睡が認められ、第 11 病日に亡くられるという極めて急激な転帰を辿った“劇症肝不全”ともいうべき症例であった。血液悪性腫瘍細胞の肝浸潤による急性肝不全は少なく^{4)~12)}、さらに、AML 等を含めた白血病^{4)~9)}では極めて稀である。そして AML を背景とした急性肝不全時の肝血流動態についての報告は全く見当たらない。これは重篤な急性肝不全例に対する造影剤を用いた画像診断の施行が憚られる事と共に、単純 CT では低吸収域として描出される壊死化領域が造影 CT では周囲と同様の低吸収域として描出される¹³⁾¹⁴⁾ことから、あえて造影する意

義は乏しく、臓器血流としての肝血流にこれまで注意があまり払われて来なかったからと考えられる。しかしながら、組織学的には広範肝細胞死の成立機序として肝類洞内凝固による微小循環障害について古くから研究され¹⁵⁾、これを原因とする症例がウイルス性劇症肝炎例については確認されていた¹⁶⁾。

超音波ドプラ法は、門脈血流と動脈血流を別々に、且つ動態的に評価出来る優位性があり、また非侵襲的な検査法であることから、たとえ重篤な状態の急性肝不全でも造影剤を用いずに肝血流を観察することができる。最近では、ドプラ法を用いて観察した肝不全時の肝血流動態が報告されつつある。Tanaka¹⁷⁾¹⁸⁾らは動脈血流の増加は急性肝炎の早期回復の指標になることを示し、また、肝動脈の RI が高い場合は劇症化する可

Fig. 4 Blood flows of the right portal vein.

Pulsed Doppler imaging showed the increase of portal blood flow through hospitalization. Arrows indicate sample points.

能性が高いことを捉え報告している。

本例では、入院当初、肝動脈 RI の軽度低下のみを認めており、こうした重篤な転帰を予想しなかった。しかしながら、経過と共に肝動脈 RI は徐々に高くなり、入院第 4 病日には 0.89 となり、門脈血流は、Vmax が 23.9 cm/s から、37.5 cm/s へと増加した。GOT、GPT などの肝逸脱酵素濃度がピークとなった入院第 3 病日には肝生検が施行され組織学的に AML 細胞の肝浸潤が認められると共に、グリソン門脈域の動脈内腔は狭小化、ないし閉塞している事が確認された。一方の門脈内腔は保たれていた。ドプラ法で捉えられた肝動脈 RI の上昇は、こうした末梢肝動脈の解剖学的変化、つまり動脈血流が流れ難くなる変化が原因になっていると考えられる。一方の門脈血流は異常に増加していたが、

これについては動脈血流低下を補うために肝の buffer function¹⁹⁾²⁰⁾が機能した結果と考える。その後も、肝動脈の RI は上昇し続け、第 6 病日には 0.90、死亡 3 日前ではほぼ 1.0 となった。一方の門脈血流速度は 37.5 cm/s から 41.0 cm/s と肝動脈 RI の上昇と共に高速化した。本例では解剖標本が得られていないため定かではないが、このドプラ法の所見を考慮すると肝生検時に認められていた末梢肝動脈の狭小化所見が、死亡時にはさらに強くなっているものと推察する。

本例の肝生検におけるもう一つの特徴的な所見は、腫瘍細胞の肝浸潤が主として門脈域に認められたことである。そして、肝実質は広範な凝固壊死を呈していた。これまでの報告例^{1)~7)}では、門脈域や小葉内類洞など、び慢性に肝への浸潤が認められるのに対し、本例

Fig. 5 Resistant Index of right hepatic artery.

Pulsed Doppler imaging showed the rise of the resistance of peripheral hepatic artery through hospitalization. Arrows indicate sample points.

では門脈域のみへの浸潤である点が特徴的であった。

門脈域のみへ浸潤した腫瘍細胞が小葉内の肝細胞を壊死させた機序については定かではない。ある種のサイトカイン²¹⁾が分泌され小葉内の肝細胞を攻撃させた事等が推察されるが、こうした機序であれば融解壊死が広範に観察されるものと思われる。しかしながら、本例では肝細胞の凝固壊死が広範に認められた。一般的に虚血により壊死化した細胞には凝固壊死が認められる。AML等の血液悪性腫瘍細胞の浸潤による肝不全の報告例の中には、肝細胞の凝固壊死が認められ、その原因として虚血が考察されている^{5)~7)10)}。これらの事から本例においても、腫瘍細胞の門脈域浸潤によってドブラ所見や組織所見に示された如く動脈血流の灌流低下が起こり、その強い虚血性変化が広範な肝細胞の凝固壊死に繋がったのではないかと考えた。一般的に肝は肝動脈閉塞によって肝全体の酸素供給量の50%を失

い致死的となる²²⁾が、本例ではさらに肝小葉へ流入する直前の細動脈の変化であったため側副血行路からの補給は得られず、より強い虚血性変化が現れたのではないかと考える。さらに、その後血液濾過透析や血漿交換を行うも、肝不全は改善されなかった。肝生検後もドブラ法にて肝血流を観察していたが、肝動脈のRIはさらに上昇し、末梢肝動脈の灌流が改善したことを示す所見は得られなかった。

著者らは非常に重篤で予後の悪いB型劇症肝炎例において、門脈血流は増加し動脈血流が低下した病態をドブラ法と組織像にて捉えた症例⁸⁾を経験した。そして、劇症肝炎の程度だけでなく、予後の判定に動脈血流を観察する事が重要であることを報告した。

従来、肝の再生には門脈血流が重要であると考えられてきた。しかしながら、門脈血流のみを必要と考えられている訳ではない。肝門部で観察した門脈血流は

Fig. 6 Histopathological finding by liver biopsy on 3rd hospitalized day.

(a) Hepatic parenchyma showed massive coagulation necrosis of hepatocytes. (b) Infiltration of leukemic cells observed at mainly the portal tract. (c) A small arteriole (arrow) in the portal tract changed very narrow. The cavity of the artery cannot be detected. On the other hand, no obstructive finding of portal vein (P) was observed.

通常より増加状態にあるにもかかわらず、全く PT 値の改善が得られない症例、つまり肝の再生が起これないと考えられる症例²³⁾²⁴⁾が存在する。一般的に、炎症等により障害された組織の再生には酸素の供給路である動脈血流が重要と考えられる。急性肝不全に陥った原因は異なるが、広範な肝細胞壊死後の肝の再生においても動脈血流が重要である事をこれらの症例は示していると考えられた。

今回、超音波ドプラ法で AML 症例に捉えられた肝動脈血流の低下所見は末梢細動脈の狭窄や閉塞の反映であることが判明した。また既報の如く B 型劇症肝炎においては末梢細動脈の狭小化と共に血管本数の減少等の細動脈の組織学的変化の反映であることが知られている²³⁾。この動脈血流低下所見からそれぞれの急性肝不全の成因を断定することはできない。しかし、今後、血流障害という観点からみた急性肝不全の中でもとりわけ急激な経過を辿るこれら肝不全のさらなる病態解明のためにドプラ法等を用いて肝血流動態を評価してゆくべきと考えている。

結 論

AML (M5b) の腫瘍細胞の肝浸潤による急性肝不全の一例を経験した。

超音波ドプラ法にて末梢肝動脈血流の灌流低下を示す所見が観察され、肝生検にてその末梢肝動脈の狭窄、

ないし閉塞という組織学的変化が確認された。本例においては、末梢肝動脈血流の灌流低下が急性肝不全の成因や肝細胞再生の不良さに関与している可能性があるのではないかと考えられた。

文 献

- 1) 坪内博仁, 三代俊治, 持田 智, 他. 劇症肝炎・急性肝不全. 肝臓 2007; 48: 409—428
- 2) 森脇久隆. 肝不全・肝性脳症. 「肝臓病学」井廻道夫, 熊田博光, 坪内博仁, 他編, 初版第 1 刷, 朝倉書店, 東京, 2006, p149—154
- 3) 坪内博仁, 井戸章雄. 劇症肝炎. 「肝臓病学」井廻道夫, 熊田博光, 坪内博仁, 他編, 初版第 1 刷, 朝倉書店, 東京, 2006, p222—228
- 4) Zafrani ES, Leclercq B, Vernant JP, et al. Massive blastic infiltration of the liver: a cause of fluminant hepatic failure. Hepatology 1983; 3: 428—432
- 5) Eisen A, Dovrish Z, Hadari R, et al. Jaundice and acute liver failure as the first manifestation of acute myeloid leukemia. Isr Med Assoc J 2008; 10: 733—735
- 6) Bhat YM, Krasinskas A, Craig FE, et al. Acute liver failure as an initial manifestation of infiltrative hematolymphoid malignancy. Dig Dis Sci 2006; 51: 63—67
- 7) Simon HCA, Paul R, Julia W, et al. Acute liver fail-

- ure as the initial manifestation of acute leukemia. *Liver* 2001; 21: 287—292
- 8) Ondreyco SM, Kjeldsberg CR, Fineman RM, et al. Monoblastic transformation in chronic myelogenous leukemia: presentation with massive hepatic involvement. *Cancer* 1981; 48: 957—963
 - 9) Dellon ES, Morris SR, Tang W, et al. Acute liver failure due to natural killer-like T-cell leukemia/lymphoma: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4089—4092
 - 10) Prodyot G, Ira JF, Anne MR, et al. Fulminant hepatic failure as the initial manifestation of Non-Hodgkins lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2207—2209
 - 11) Salo J, Nomdedeu B, Bruguera M, et al. Acute Liver Failure due to Non-Hodgkin's Lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 774—776
 - 12) Christopher JL, Benjamin WB. Clinical features of Non-Hodgkins lymphoma presenting with acute liver failure: a report of five cases and review of published experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1641—1646
 - 13) Itai Y, Sekiyama K, Ahmadi T, et al. Fulminant hepatic failure: observation with serial CT. *Radiology* 1997; 202: 379—382
 - 14) Murakami T, Baron RL, Peterson MS. Liver necrosis and regeneration after fulminant hepatitis: pathologic correlation with CT and MR findings. *Radiology* 1996; 198: 239—242
 - 15) 藤原研司, 持田 智. 肝炎劇症化の機序. *肝臓* 2002 ; 43 : 341—351
 - 16) Rake MO, Fluite PT, Pannnell G, et al. Intravascular coagulation in acute hepatic necrosis. *Lancet* 1970; i: 533—537
 - 17) Tanaka K, Mitsui K, Morimoto M, et al. Increased hepatic arterial blood flow in acute viral hepatitis: assessment by color Doppler sonography. *Hepatology* 1993; 18: 21—27
 - 18) Tanaka K, Numata K, Morimoto M, et al. Elevated resistive index in the hepatic artery as a predictor of fulminant hepatic failure in patients with acute viral hepatitis: a prospective study using Doppler ultrasound. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 833—842
 - 19) Lautt WW. Relationship between hepatic blood flow and overall metabolism: the hepatic arterial buffer response. *Fed Proc* 1983; 42: 1662—1666
 - 20) Lautt WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 1985; 249: 549—556
 - 21) Woolf GM, Vierling JM. Disappearing intrahepatic bile ducts: the syndromes and their mechanisms. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 261—275
 - 22) 齊藤英胤. 循環障害による肝障害. 「肝臓病学」井廻道夫, 熊田博光, 坪内博仁, 他編, 初版第1刷, 朝倉書店, 東京, 2006. p443—446
 - 23) 朽尾人司, 今井幸弘, 白根博文, 他. 超音波ドブラ法にて動脈血流陰性・門脈血流増加を呈したB型劇症肝炎の一例: Necropsyによる門脈域の動脈と門脈の組織学的検討. *肝臓* 2009 ; 50 : 437—444
 - 24) 岡崎和一, 宮崎正子, 松浦 靖, 他. 超音波断層パルスドブラー法による劇症肝炎患者の門脈血行動態の観察. *日消誌* 1985 ; 82 : 2858

A case of acute hepatic failure with acute myelogenous leukemia in which decreased perfusion of hepatic arterial flow was observed by ultrasound Doppler imaging

Hitoshi Tochio^{1)*}, Yukihiro Imai²⁾, Naoya Kimoto³⁾, Yoshiki Suginoishi³⁾,
Masaya Wada³⁾, Akihiko Okada³⁾, Takayuki Takahashi⁴⁾, Tetsuo Inokuma³⁾

We experienced a case of acute hepatic failure caused by infiltration of leukemic cells to the liver in 40 years old male with acute myelogenous leukemia (FAB: M5b). Plasma exchange and hemodiafiltration were performed for five days since the 4th hospitalized day when encepharopathy was appeared. However, he died on 11th day. Ultrasound Doppler imaging showed high resistant index of hepatic artery and high velocity of portal flow on the 4th, 6th and 9th hospitalized day. Coagulation necrosis of hepatic cells and infiltration of leukemic cells to the portal tract were observed by hepatic biopsy performed on the 3rd hospitalized day. An arteriole in the portal tract changed very narrow, and the cavity of that cannot be seen histologically. It was considered that the decreased perfusion of hepatic arterial flow was related to the cause of acute hepatic failure and bad progress of the disease closely in this case.

Key words: myelogenous leukemia acute liver failure hepatic artery portal vein
histology

Kanzo 2010; 51: 628—636

-
- 1) Department Clinical Laboratory, Kobe City Medical Center General Hospital
 - 2) Department of Clinical Pathology, Kobe City Medical Center General Hospital
 - 3) Division of Gastroenterology, Kobe City Medical Center General Hospital
 - 4) Division of Hematology, Kobe City Medical Center General Hospital

*Corresponding author: fa_tochio@yahoo.co.jp