<症例報告>

アルコール性肝炎, 肝不全との鑑別を要した kwashiorkor 型栄養障害の 1 例

松村真生子* 小林奈津子 田代 興一
太島 丈洋 田中 忍 小島 英吾

要旨: 症例は 54 歳男性. 1 年前に失業してからアルコールを多飲し, 不適切な食生活を続けていた. 2010 年 11 月某日に自宅で倒れているのを発見され搬送された. 主たる病態について, アルコール性肝炎・肝不全との鑑別に悩んだが, 入院時の臨床症状, 各種データより kwashiorkor 型栄養障害と診断した. 来院時は重篤な状態であったが, 蛋白補給に配慮した栄養管理を行い, 42 日目に独歩で退院された.

低栄養状態の重症型である kwashiorkor 型栄養障害は, エネルギーに比べ蛋白の摂取が著しく低下した病態を示す. 皮膚病変, 著明な浮腫, 慢性下痢, 低蛋白血症や貧血を来し, 低脂血症にも関わらず脂肪肝がみられる. 本例のようにアルコール多飲歴のある患者では, 単なるアルコール性肝炎・肝不全としてしまいがちだが, その治療として蛋白負荷が必要であるため, 病態の正確な把握に努めるべきである.

索引用語: Kwashiorkor PEM (protein energy malnutrition) fatty liver
hypolipidemia hypoproteinemia

はじめに

蛋白およびエネルギーの欠乏により起こる低栄養状態, protein energy malnutrition (PEM) はその存在と程度から様々なパターンを呈する. エネルギーに比較して蛋白の摂取が著しく低下した場合にみられる PEM の重症型として kwashiorkor, エネルギー・蛋白の両者が欠乏したものは marasmus と分類されている.

Kwashiorkor は PEM の中で蛋白欠乏を中心とする病態を示し, 元来糖質主体の食生活をするアフリカ原住民の乳幼児にみられる栄養障害とされていた. その後, 我が国の成人においても消化管術後の blind loop の形成¹⁾や, 脾外分泌機能障害²⁾などによる蛋白質の消化吸收障害を背景とした, 2 次性 kwashiorkor 型栄養障害が報告されている. 今回, 不適切な食事摂取を背景に発生した kwashiorkor 型栄養障害の成人例を経験したので報告する.

症 例

症例: 54 歳, 男性.

主訴: 意識障害.

既往歴: 特筆すべきことなし.

家族歴: 父: 心筋梗塞で他界, 母: 肝細胞癌で他界.

生活歴: 常習飲酒家で 3-5 合の焼酎を毎日飲酒, 喫煙歴 1 箱/日, 常用内服薬なし, サプリメントの内服なし. 冬はスキーマインストラクターの仕事で, それ以外は派遣の仕事をしていた.

現病歴: 10 年前に母親が他界してから独居, 1 年ほど前に失業してからは飲酒量が増え, 昼間から酒を飲むようになり, 寝たきりのような生活をしていた. 食事は 1 日 1 個のカップラーメンと酒のつまみ, スナック菓子などであった. 2010 年 11 月某日の夜, 自宅で倒れて動けなくなっているところを, 別居している妹が発見し, 救急車で搬送された.

入院時現症: 身長 168 cm, 体重 51.9 kg, BMI 18.4 kg/m²と痩せ型, 意識は JCS-II-10 と混濁, 血圧 92/74 mmHg, 脈拍 71 回/分, 呼吸回数 10 回/分, SpO₂ 98%, 体温 35°C. 頭髪は赤色で縮れており, 皮膚は乾燥, 軽度の黄疸を認めた. 顔面から四肢に及ぶ全身に著明な浮腫を認め, 腹部は大量の腹水にて緊満していた. 眼瞼結膜に貧血を認めた. 表在リンパ節の腫大は認めなかった. 麻痺

長野中央病院消化器内科

*Corresponding author:

m-matsumura@healthcoop-nagano.or.jp

<受付日2012年11月3日><採択日2013年1月17日>

Table 1 Laboratory data on admission-1

【Urinalysis】				【Coagulation】	
pH	6.0	ALP	398 IU/L	PT	47.1 %
Protein	(+)	γGTP	59 IU/L	APTT	34.7 S
Sugar	(-)	Cho-E	83 IU/L	Fibrinogen	142.8 mg/dl
O.B.	(+++)	T.Bil	3.0 mg/dl	FDP	34 μg/dl
Urobilinogen	(±)	D.Bil	1.8 mg/dl	ATIII	89.4 %
		T.Chol	68 mg/dl	DD	20.2
【Hematology】		HDL	35 mg/dl	Hepaprastin	63.6 %
WBC	8820 /μl	TG	44 mg/dl		
RBC	219×10 ⁴ /μl	LDL	23 mg/dl	【Blood gases】	
Hb	8.8 g/dl	FFA	48 μEq/l	pH	7.56
Ht	23.6 %	Glucose	84 mg/dl	pCO ₂	33.0
Plt	13.9×10 ⁴ /μl	Amy	328 IU/L	pO ₂	76.0
MCV	107.8 fl	Trypsin	900< ng/ml	HCO ₃ -	31.8
MCH	40.2 pg	Lipase	246 U/L	BE	9.3
MCHC	37.3 %	BUN	34.3 mg/dl	Anion Gap	14.6
		Cr	2.05 mg/dl		
【Biochemistry】		UA	14.7 mg/dl	【Viral examination】	
TP	5.6 g/dl	NH ₃	65 μg/dl	HBsAg	(-)
Alb	2.4 g/dl	Na	116 mEq/l	HBsAb	(-)
preAlb	6 mg/dl	K	1.9 mEq/l	HCVAb	(-)
AST	146 IU/L	CL	70 mEq/l		
ALT	41 IU/L	Zn	36 μg/dl		
CPK	2223 IU/L				
LDH	617 IU/L				

はないが、衰弱し、自分で寝返りも出来ない状態であり、仙尾部にはⅡ度の褥創を認めた。着衣は不衛生で、下着は新旧混在した大量の下痢便で汚染されていた。

入院時血液検査：Hb 8.8 g/dl の大球性貧血、著明な低蛋白血症 (TP 低値、Alb 低値、preAlb 低値、必須アミノ酸を中心としたアミノ酸分画の低下、トランスフェリンやセルロプラスミンと言った結合蛋白低値、アポリポ蛋白低値)、肝機能障害、低脂血症、膵機能障害、腎機能障害の他、重篤な電解質異常も伴っていた (Table 1, 2)。

入院時腹部単純 CT 検査：大量の腹水、肝/脾 CT 値比 -0.17 と著明な脂肪肝を認めた。膵は萎縮し、微少な石灰化を複数認め、慢性膵炎の存在が示唆された (Fig. 1)。

臨床経過：搬送時、主たる病態がアルコール性肝炎なのか、重篤な低栄養状態である kwashiorkor 型栄養障害なのか悩んだが、浮腫や腹水、下痢便や皮膚症状など kwashiorkor 型栄養障害に特徴的な臨床症状と低脂血症、高度の脂肪肝などのデータより kwashiorkor

型栄養障害と診断した。治療としてはまず最初に電解質の補正を行い、数日間かけて濃厚赤血球および新鮮凍結血漿、アルブミン製剤などを輸血し、循環動態を安定化させた。第4病日より意識の回復を認め、発語が、第8病日目には濃厚流動食品の経口摂取が可能となった。経口摂取は、点滴治療を継続しながら、始めに消化態栄養剤 (ペプチーノ®) と半消化態栄養剤 (メイバランス®) を使用、徐々に増量、1 カ月ほどした所で通常の食事摂取が可能となり、症状、各種データともに改善に向かった (Fig. 2)。40 病日目、入院当初は大量の腹水のために施行できなかった肝生検を施行した。門脈域は不整に線維性に腫大し、好酸球、リンパ球主体の中等度の炎症細胞浸潤が認められた。限界板は崩れ、小葉内も含め A2 レベルの炎症細胞浸潤と F3 レベルの線維増生が認められた。小葉内には macro-micro vesicular な脂肪変性を 30-40% 程度に認め、肝細胞の風船様膨化も認められた。Mallory body などアルコール性に特徴的な所見は軽微であり、来院時の CT で見られたような激しい脂肪化はアルコール性の変化

Table 2 Laboratory data on admission-2

【Apolipoprotein】		【Lipoprotein】		【Other data】	
AI	56.8 mg/dl	HDL	44.9 %	Ketone bodies	38 μM/l
AII	11.0 mg/dl	VLDL	6.1 %	VitA	12 IU/d
B	28.8 mg/dl	LDL	48.4 %	VitB1	4.2 μg/dl
CII	0.5> mg/dl	Chylomicron	0.6 %	VitB12	870 pg/ml
CIII	1.7 mg/dl		Folic acid	1.2 ng/ml	
E	4.3 mg/dl		Adrenaline	5> pg/ml	
【Amino acid】			Noradrenaline	13 pg/ml	
Val	89 nM/ml		Dopamine	5 pg/ml	
Met	14.6 nM/ml		Aldosterone	81.3 pg/ml	
Ile	19.3 nM/ml		Renin	14 ng/ml/h	
Leu	36.4 nM/ml		Cortisol	27.8 μg/dl	
Phe	67.4 nM/ml		TSH	1.86 μIU/ml	
Lys	102.5 nM/ml		FT4	1.25 ng/dl	
His	42.2 nM/ml		FT3	1.62 pg/ml	
Tyr	56.9 nM/ml		Insulin	7.8 μU/ml	
Arg	36.1 nM/ml				
BCAA	114.3				
Fisher ratio	1.32				
Ceruloplasmin	19 mg/dl				
Transferrin	73 mg/dl

Fig. 1 Abdominal plain CT on admission showed severe fatty liver and massive ascites, pancreas microcalcification and atrophy suggesting chronic pancreatitis.

Fig. 2 Clinical course with respect to treatments and laboratory data.

に加えて他の原因も関与していた可能性が示唆された (Fig. 3)。リハビリも進み、42 病日目に独歩で退院された。搬送された時、1 カ月後、5 カ月後の CT 所見を示す。肝/脾 CT 値比は -0.17 から、0.816、1.530 と脂肪肝は著明に改善し、腹水も消失した (Fig. 4)。

考 察

蛋白およびエネルギーの欠乏により起こる低栄養状態は、蛋白エネルギー低栄養 (protein energy malnutrition: PEM) と呼ばれている。その病態は蛋白欠乏とエネルギー欠乏の相対的程度、欠乏の重症度と持続期間、患者の年齢、欠乏の原因、他の栄養的異常あるいは感染性疾患の合併による修飾などによって、様々なパターンを呈する。PEM に浮腫が伴うタイプがあることは Hippocrates の頃から認められているが、1935 年ジャマイカの小児科医 Williams はこれを「kwashiorkor」として報告した³⁾。その後、kwashiorkor はエネルギーに比較して蛋白の摂取が著しく低下した場合に見られる PEM の重症型として一般に認知されるようになった。Kwashi-

orkor は元来、糖質主体の食生活をするアフリカ原住民の乳幼児に見られる栄養障害とされていた。しかし、1958 年にアフリカの Krikler ら⁴⁾が胃腸手術の後に同様の症状を来した例を報告したのをはじめとして、重度の慢性肝炎²⁾、糖尿病⁵⁾、Crohn 病⁶⁾や潰瘍性大腸炎⁷⁾がもととなり二次性に発症するケースなど、成人例も報告されている。また、近年ではがん終末期の低栄養に炎症や感染が加わったり、原疾患の病態が急激に悪化した時などに見られる終末期 kwashiorkor も注目されている⁸⁾。

通常食物摂取が欠乏すると、内分泌・代謝的順応によって脂肪組織から遊離脂肪酸が動員されたり、筋組織からアミノ酸が動員されることでエネルギーの維持が図られる。また、肝における糖新生が亢進するとともに、筋蛋白分解により肝に内臓蛋白合成のためのアミノ酸が供給され、内臓蛋白が維持される (Fig. 5)。しかし、蛋白摂取が非常に少なく、エネルギー摂取量が増加するとこの適応状態が破綻する。すなわち、エネルギー摂取によりインスリン分泌が刺激されることか

Fig. 3 Liver biopsy on day 40 showed 30-40% fatty change (a: HE×40), modelate fibrosis (b: Masson trichrome stain×40), ballooning cell and interface hepatitis (c: HE×400).

ら、脂肪動員、筋蛋白分解が低下するため、アミノ酸プールが早期に減少し、内臓蛋白合成も低下する。また、ケトン体の生成、利用が障害され、アミノ酸が糖新生に必要なエネルギーとして利用されるため、ますますアミノ酸プールは減少する。このため、血漿蛋白濃度、特にアルブミン濃度が減少し、血管内膠質浸透圧の低下と血管外腔への水の流出により kwashiorkor に特徴的な浮腫が出現する。また、循環血漿量が減少し、心拍出量が低下することから、腎還流圧は低下、糸球体濾過量も減少し Na 貯留と傍糸球体領域の虚血が起る。さらにレニン・アルドステロン系が刺激され、Na・水貯留が増強することで膠質浸透圧は更に低下し浮腫が増強する。浮腫は主に下肢に見られるが、重症例では体幹、上肢、顔面にも見られる⁹⁾(Fig. 6)。本例は、約1年間1日1個のカップラーメンとスナック菓子と焼酎で生活しており、エネルギーは約2000kcal 程摂取出来ていたのに対し、蛋白質は約10g 前後と、圧倒的に不足しており、前記のような機序から著明な浮腫や循環血漿量の低下を来していたと考えられた。急速な低蛋白血症の補正は、循環不全と肺水腫が引き起こさ

れることが予想されたため、数日間かけて補充を行った。

重症の蛋白欠乏患者では胃液・膵液・胆汁分泌低下があり、酵素および抱合胆汁酸の腸管内濃度が低下する。病理学的には腸管上皮に非特異的萎縮が認められ、消化吸收不良、腸管蠕動の異常、腸管内細菌叢の過剰繁殖により下痢・電解質異常・更なる循環血漿量の低下が引き起こされる¹⁰⁾¹¹⁾。本例でも水様下痢と著明な電解質異常を認めていた。電解質の補正にはやや難渋したが、両者ともに10日ほどでゆっくりと改善、電解質の改善とともに筋力の回復も得られた。便培養の結果は腸内細菌のみであった。

Kwashiorkor では肝を中心とする蛋白合成低下の結果、トランスフェリンやセルロプラスミン、アポ蛋白などの結合蛋白の合成も低下することが知られている¹²⁾。一般に血清脂質は、脂質成分とアポ蛋白よりなる、リポ蛋白として存在している。アポ蛋白の供給が不十分となると、肝臓からのリポ蛋白の放出が出来なくなり、低脂血症となる。また、炭水化物の摂取によりインスリン濃度は保たれるので、肝臓での脂肪分解が阻害さ

Fig. 4 Comparison of the abdominal CT. a: on admission, b: 1 month later, c: 5 months later. The liver-spleen ratio is improved. (a: L/S = -0.17, b: L/S = 0.816, c: L/S = 1.530).

れる一方、エネルギーが供給されることにより肝での脂質合成が行われ、結果的に肝にトリグリセリドが蓄積され、脂肪肝が形成される¹³⁾。このため kwashiorkor では低栄養状態にも関わらず著明な脂肪肝が見られる。また低脂血症により、脂溶性ビタミンの供給も阻害され、亜鉛などの微量元素の不足とともに皮膚炎、皮膚障害、毛髪異常の原因となる。本例では、来院時より低脂血症・血清アポ蛋白の低下、著明な脂肪肝を認めており、上記のような機序が考えられた。また、血清ビタミン A や Zn は低値であり、来院時に見られた皮膚症状はこれによるものと判断した。

本例の場合、脂肪肝の成因にはアルコールの関与も考えられる。アルコール分解の過程で産生されたエネルギーは脂肪酸に置換され、その結果肝にトリグリセリドが蓄積し、脂肪肝になる。また、アルコールによってリポ蛋白合成が増加し、高脂血症が引き起こされる¹⁴⁾。

本例では焼酎を毎日 3-5 合(アルコール量として約 250 mg) 飲酒していたことから脂肪肝の成立にはこの機序も大いに関与したと思われる。ただ、この機序だけでは、本例の低脂血症や皮膚症状が説明できないため、やはり蛋白摂取不足によるリポ蛋白放出低下が病態の悪化に関与していたと考えられた。

近年、消化管手術後や慢性脾炎などによる、蛋白の消化障害が原因となる二次性 kwashiorkor も注目されている¹⁵⁾。本例では腹部 CT 検査にて脾内に複数の微小石灰化と脾の萎縮を認め、血中脾酵素の上昇も認めたことから慢性脾炎の存在が示唆された。しかし、データにて脾外分泌機能はいずれもまだ保たれている代償期であり、消化吸收障害を助長するほどではなく、今回の kwashiorkor 型栄養障害の本体は、やはり不適切な食事摂取によるものが主体と考えられた。

Kwashiorkor の症状は前記してきたように多岐にわ

Mechanism of PEM

Fig. 5 Pathologic physiology of protein energy malnutrition.

Mechanism of kwashiorkor

Fig. 6 Mechanism of kwashiorkor.

たるが、その治療は電解質異常、感染、血行動態異常、重症貧血、低血糖、低体温、重症ビタミン A 欠乏など生命を危うくする病態に対する対策が第一となる。循環動態の安定が得られ、尿量が確保されたら栄養管理を開始する。必要栄養量に特別なものはなく、成書に書かれている方法で算出する¹⁶⁾。この際、本態は急速に進行した蛋白欠乏であるので、non-protein calory (NPC) /nitrogen (N) 比は 120 程度に設定し、栄養療法は目標投与量の 60% 前後から開始、モニタリングで忍容性を判断して投与量を増減するのが望ましいとされている¹⁷⁾。入院当初、本例ではアルコール依存症・アルコール性肝炎・肝不全の可能性もあると判断したため、蛋白負荷に対して抵抗があった。このため数日間は肝機能の悪化がないことを確認し、蛋白負荷を開始した。蛋白・エネルギーの補充に伴い、臨床症状や各種データは速やかに改善を得ることができた。適切な栄養管理が行われれば予後は良いが、長期に及んだり、重篤な感染症や循環器系の合併症を生じたり、肝の高度脂肪浸潤例では予後不良のこともある¹⁸⁾。日常臨床の場では本例のように、アルコール性肝炎・肝不全と悩む症例もあると思われるが、kwashiorkor の場合は蛋白負荷が必要であるため、その正確な病態把握が必要である。

結 語

不適切な食事摂取による kwashiorkor 型栄養障害の一例を経験した。アルコール多飲歴のある患者は慢性的な低栄養状態に陥っていることが多い。本例のような患者を診療する際には単なるアルコール性肝炎・肝不全とせず、その治療として蛋白負荷の必要な kwashiorkor 型栄養障害も考慮し、病態の正確な把握に努めるべきと考えられた。

文 献

- 1) 木下康民, 笹川 力, 鈴木省吾. Kwashiorkor 様症候群を呈した 1 例. 日内会誌 1962 ; 50 : 1215—1221
- 2) 北沢明人, 菱谷好高, 高松順太, 他. 慢性肝炎を合併し Kwashiorkor 症候群を呈した糖尿病の 1 症例. 糖尿病 1981 ; 24 : 53—63
- 3) Williams CD. Kwashiorkor: V Nutritional disease of children associated with maize diet. Lancet 1935; 2: 1151—1152
- 4) Krikler DM, Schrire V. Kwashiorkor in an adult due to an intestinal blind loop. Lancet 1958; 1: 510—511
- 5) 青木雄次, 下平茂隆, 矢崎国彦, 他. 高度の減食により kwashiorkor 様所見を呈したインスリン依存性糖尿病の 1 症例. PRACTICE 1992 ; 9 : 260—263
- 6) 石渡祐介, 川本 勝, 施 清原, 他. Kwashiorkor 症候群を呈した Crohn 病の一例. 消化器外科 1981 ; 4 : 1093—1097
- 7) Mellinkoff SM. Temporary redness of the hair in ulcerative colitis. Am J Dig Dis 1957; 2: 738—742
- 8) 田村洋一郎, 福富寿典, 矢野和仁, 他. 終末期がん患者の飢餓状態. 緩和医療学 2006 ; 8 : 339—345
- 9) 吉田 貴, 加藤昌彦, 武藤泰敏. Kwashiorkor syndrome. 臨床消化器内科 1989 ; 4 : 1357—1363
- 10) Mata LJ, Jimenez F, Cordon M. Gastrointestinal flora of children with protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 1972; 25: 118—126
- 11) Viteri FE, Schneider RE. Gastrointestinal alterations in protein-calorie malnutrition. Med Clin North Am 1974; 58: 1487—1505
- 12) Alleyne GA, Young VH. Adrenocortical function in children with severe protein-calorie malnutrition. Clin Sci 1967; 33: 189—200
- 13) Murray RK. 生化学的病歴クワシオルコル. 「ハーパー・生化学 原著 24 版」上代淑人, 丸善, 東京, 1997, p866—867
- 14) Sherlock S, Dooley J. アルコールと肝. 「シャーロック肝臓病学第 11 版」小俣政男, 西村書店, 東京, 2006, p329—344
- 15) 吉原正治, 梶山梧朗. Secondary kwashiorkor. 日本臨床 2001 ; 59 : 329—332
- 16) 木村健二. 特殊病態 (状態) における栄養療法 (成人・小児) 褥創. 「栄養療法ミニマムエッセンシャル」森脇久隆編, 南江堂, 東京, 2006, p179—185
- 17) 木村健二. 褥創. 日本臨床 2010 ; 68 : 484—487
- 18) 中条 忍, 小畑寛純. クワシオルコル症候群. 「日本臨床」別冊, 1995, p11—13

A case of Kwashiorkor-Type malnutrition (protein intake deficiency) with difficult differentiation from acute hepatitis and liver failure

Makiko Matsumura*, Natsuko Kobayashi, Koichi Tashiro,
Takehiro Tajima, Shinobu Tanaka, Eigo Kojima

Kwashiorkor is a type of protein-energy malnutrition caused by dietary protein deficit in the presence of adequate energy intake. Cutaneous manifestations, significant edema, chronic diarrhea, hypoalbuminemia, and anemia are characteristic, and fatty liver is seen in spite of hypolipidemia. In our case, a 54-year-old man with history of excessive alcohol intake and inadequate diet for a year presented with impaired consciousness. He showed symptoms and findings described above which suggested Kwashiorkor-type malnutrition and necessitated protein load as the essential nutritional therapy. Even in nutritional condition of the patient is the first step of treatment.

Key words: Kwashiorkor PEM (protein energy malnutrition) fatty liver hypolipidemia
hypoproteinemia

Kanzo 2013; 54: 178—186

Department of Gastroenterology, Nagano Chuo Hospital

*Corresponding author: m-matsumura@healthcoop-nagano.or.jp