<症例報告>

ウルソデオキシコール酸投与が有効であった

B 型重症肝炎後高ビリルビン血症の 2 例

倉光 智之* 小松 眞史* 中島 康**
 小野 剛* 船岡 正人* 加藤 純司*
 星野 孝男* 石井 透* 正宗 研*

要 旨：症例 1；22歳，女性。B 型急性肝炎発症後18日目に精神症状が出現，劇症肝炎亜急性型と診断された。血漿交換，持続緩徐式血液濾過等の治療で急性期にみられた意識障害は改善したが，40mg/dl 以上の高ビリルビン血症が遷延した。症例 2；66歳，男性。急性 B 型肝炎に罹患し，劇症肝炎への移行が危惧されたため当科に転院した。入院後，新鮮凍結血漿輸血，AT III 製剤等で治療，精神症状の発現はなかったが，検査成績は改善せず，30mg/dl 以上の高ビリルビン血症が遷延した。両症例の高ビリルビン血症に対しウルソデオキシコール酸（UDCA）600mg/日を投与し，その後，血清総ビリルビン値のすみやかな下降と共に，血清総胆汁酸の減少，その分画では一次胆汁酸の減少と UDCA の増加が認められた。重症肝障害後に高ビリルビン血症が遷延する場合，UDCA 投与は有効な治療法の一つと考えられた。

索引用語： ウルソデオキシコール酸 劇症肝炎 重症肝炎 高ビリルビン血症

はじめに

Ursodeoxycholic acid (UDCA) は原発性胆汁性肝硬変など慢性肝内胆汁うっ滞の代表的治療薬である。しかし，劇症肝炎をはじめとする重症肝炎に UDCA を投与することは胆汁うっ滞を助長する可能性があり，一般に禁忌とされている。一方，近年 A 型劇症肝炎や薬剤性の劇症肝炎後に高ビリルビン血症が遷延した場合，UDCA 投与の有用性が指摘されている¹⁻⁴⁾。我々は T. Bil 30mg/dl 以上の高ビリルビン血症が遷延した B 型劇症肝炎 1 例，B 型重症肝炎 1 例に UDCA を投与し，副作用もなく良好な成績を得たので，血清胆汁酸の推移も含め報告する。

症 例 1

患者：22歳，女性。

主訴：意識障害。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：2 歳時，鼠径ヘルニアで手術。14歳時，虫垂炎で手術。

輸血歴：20歳時，過多月経あり輸血を受けた。

現病歴：1992年10月，全身倦怠感，発熱あり近医受診。HBsAg (+)，AST 545U/l，ALT 1,091U/l で，B 型急性肝炎と診断され同院に入院した。その後，プロトロンビン時間 (PT) が徐々に延長，発症より18日目に不穏状態，傾眠傾向が出現，劇症肝炎亜急性型と診断され秋田大学第一内科に転院した。

入院時現症：意識は傾眠状態で肝性昏睡Ⅲ度，全身に黄疸が著明で皮下出血斑あり。下肢に浮腫を認めた。腹部に波動があり，肝脾は触知しなかった。

入院時検査成績 (Table 1)：PT は著明に延長，トランスアミナーゼは中等度に上昇していた。T. Bil は 34.7mg/dl と高値で，一方コリンエステラーゼ (ChE) は低下していた。高アンモニア血症があり，アミノ酸分画でメチオニン (Met) は 165.1nmol/ml と高値を示した。ウイルスマーカーは HBs Ag (+)，IgM-HBcAb (+)，HBcAb 低力価陽性，HBeAg (+)，DNA-polymerase 0 cpm であった。

Tomoyuki KURAMITSU*, Masafumi KOMATSU*, Ko NAKAJIMA**, Tsuyoshi ONO*, Masato FUNAOKA*, Junji KATO*, Takao HOSHINO*, Tohru ISHII* and Osamu MASAMUNE*

*秋田大学医学部第 1 内科，**仙北組合総合病院内科

<受付日1995年 2 月13日>

Table 1 Laboratory data on admission of case 1.

RBC	388×10 ⁴ /μl	LDH	280 U/l	Cre	0.5 mg/dl
Hb	11.2 g/dl	γ-GTP	25 U/l	FBS	112 mg/dl
Ht	31.9 %	T.Bil	34.7 mg/dl	AFP	2,007.6 ng/ml
WBC	8,800 /μl	D.Bil	20.7 mg/dl	NH3	188 μg/dl
Plt	26.0×10 ⁴ /μl	TTT	5.5 MU	Met	165.1 nmol/ml
HPT	14 %	ZTT	13.0 KU	HBsAg	(+)
PT	15 %	ChE	320 U/l	IgM-HBcAb	7.3
FDP	4.8 μg/ml	TP	5.0 g/dl	HBcAb	(+) low titer
fibrinogen	43.0 mg/dl	Alb	2.7 g/dl	HBeAg	(+)
AT-III	16.0 %	γ-gl	1.2 g/dl	HBeAb	(-)
AST	90 U/l	Na	142 mEq/l	DNA-p	0 cpm
ALT	110 U/l	K	3.3 mEq/l	IgM-HA	(-)
ALP	133 U/l	Cl	98 mEq/l	HCV-Ab	(-)
		BUN	7 mg/dl	HDV-Ab	(-)

臨床経過 (Fig. 1) : B型劇症肝炎亜急性型の診断のもと,入院時より中心静脈栄養管理とし,4L/日の血漿交換を2日間施行し,更に入院第3病日より polyacrylonitrile (PAN) 膜を使用した24時間持続緩徐式血液濾過を施行した。入院第8病日には意識は清明となったが,PT 21%, ChE 293U/lと回復せず T. Bil も33.3mg/dlと高値で肝不全状態であった。その後

T. Bil は徐々に上昇し,入院第54病日に40mg/dl,第56病日には47.3mg/dlとなった。PT, ChEも明らかな改善は認められなかった (PT 25.4%, ChE 128U/l)。第56病日より UDCA 600mg/日の投与を開始した。UDCA 投与前の血清総胆汁酸(TBA) (Fig. 2)は272.0 nmol/ml, 固定化酵素 HPLC 法で測定した胆汁酸分画はケノデオキシコール酸(CDCA)77.8%, コール酸

Fig. 1 Clinical course of case 1.

PE: plasma exchange, PGE₁: prostaglandin E₁, CAVHF: continuous arteriovenous hemofiltration, FFP: fresh frozen plasma.

Fig. 2 Total serum bile acids (TBA) concentration and serum bile acid composition during ursodeoxycholic acid treatment of case 1. CA: cholic acid, CDCA: chenodeoxycholic acid, DCA: deoxycholic acid, UDCA: ursodeoxycholic acid.

Fig. 3 Laparoscopic appearance of the right lobe of the liver shows diffuse enlargement with a large depressed lesion.

(CA) 20.1%, UDCA 1.2%であり、CA/CDCA比は0.26と著明に低下していた。UDCA投与1ヵ月後、TBAは246.4nmol/mlと軽度減少、胆汁酸分画ではCDCA, CAはそれぞれ41.6%, 0.8%と減少、逆にUDCAは55.9%と増加した。UDCA投与2ヵ月後、TBAは85.3nmol/mlと著明に減少し、胆汁酸分画はCDCA, CA, UDCAがそれぞれ32.9%, 5.2%, 60.6%であった。T. Bil値はUDCA投与後より徐々に下降、

Fig. 4 Histological finding of the liver shows massive necrosis with nodular regeneration intersected by thin fibrous bands.

PT, ChEはUDCA投与3週間より徐々に改善し、入院第128病日に退院した。

腹腔鏡検査(入院第121病日)(Fig. 3):肝は馬鈴薯肝様の所見を呈した。すなわち、肝右葉は全体的に再生結節により肥厚し、深い切れ込みが見られ、肝左葉は板状の癭痕肝を呈し、左葉左縁には深い落込みと大きな再生結節が認められた。

肝組織像(Fig. 4):広範性肝細胞壊死像と共に薄い隔壁に境された再生塊が認められた。

症例 2

患者: 66歳, 男性。

主訴: 全身倦怠感。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 61歳時、右股関節脱臼で手術を受けた。

輸血歴: なし。

現病歴: 1992年12月感冒様症状あり、近医受診。HBsAg(+), AST 260U/l, ALT 289U/lで、B型急性肝炎の診断で入院した。その後、劇症肝炎への移行が危惧されたため、秋田大学第一内科に転院した。

入院時現症: 意識清明。全身に黄疸が著明で皮下出血斑が認められた。肝濁音界は不明瞭で、肝脾は触知しなかった。

入院時検査成績 (Table 2): PTは延長、トランスアミナーゼは高値で、T. Bilは18.8mg/dlであった。ChEの低下と高アンモニア血症が認められ、Metは287.6nmol/mlと高値であった。ウイルスマーカーはHBsAg(+), IgM-HBcAb(+), HBeAg(+), HBcAb低力価陽性、DNA-polymerase 3 cpmであった。

臨床経過 (Fig. 5): B型急性肝炎の診断の下、入院時より中心静脈栄養管理とし、gabexate mesilate, prostaglandin E₁, antithrombin III製剤, アルブミン製剤, 新鮮凍結血漿輸血等で治療した。肝炎発症後、

Table 2 Laboratory data on admission of case 2.

RBC	514×10 ⁴ /μl	LDH	296 U/l	Cre	0.7 mg/dl
Hb	16.5 g/dl	γ-GTP	65 U/l	FBS	80 mg/dl
Ht	47.1 %	T.Bil	18.8 mg/dl	AFP	135.5 ng/ml
WBC	5,600 /μl	D.Bil	12.5 mg/dl	NH ₃	122 μg/dl
Plt	8.2×10 ⁴ /μl	TTT	10.2 MU	Met	278.6 nmol/ml
HPT	15.5 %	ZTT	16.2 KU	HBsAg	(+)
PT	16.3 %	ChE	170 U/l	IgM-HBcAb	(+)
FDP	5.9 μg/ml	TP	4.7 g/dl	HBcAb	(+) low titer
fibrinogen	113.0 mg/dl	Alb	2.1 g/dl	HBeAg	(+)
AT-III	18.0 %	γ-gl	1.3 g/dl	HBeAb	(-)
AST	897 U/l	Na	136 mEq/l	DNA-p	3 cpm
ALT	1,338 U/l	K	4.6 mEq/l	IgM-HA	(-)
ALP	145 U/l	Cl	104 mEq/l	HCV-Ab	(-)
		BUN	12 mg/dl	HDV-Ab	(-)

Fig. 5 Clinical course of case 2.

精神症状の発現はなかった。T. Bil は入院第11病日に 32.1mg/dl と上昇し、PT 42%, ChE 142U/l であり、肝不全の状態であった。その後も T. Bil は30mg/dl 以上、PT は20~30%, ChE は100U/l 以下を推移した。入院第16病日より UDCA 600mg/日の経口投与を開始した。UDCA 投与前 (Fig. 6) の TBA は312.0nmol/ml, その分画は CDCA 54.0%, CA 43.9%, UDCA 0.5%, CA/CDCA 比0.81であった。UDCA 投与1ヵ月後、TBA は446.7nmol/ml と増加したが、分画では CDCA, CA はそれぞれ44.6%, 7.7%と減少、逆に UDCA は47.6%と増加した。UDCA 投与2ヵ月後、TBA は196.6nmol/ml と減少し、分画では CDCA,

CA, UDCA はそれぞれ43.7%, 4.1%, 52.3%であった。UDCA 投与後 TBA が一時増加した期間も含め、T. Bil 値は増加することなく下降、PT, ChE は UDCA 投与1ヵ月後より徐々に改善し、入院第137病日に退院した。

腹腔鏡検査 (入院第115病日) (Fig. 7): 肝は両葉とも広範に平皿状の陥凹が認められ、瘢痕肝の所見であった。

肝組織像 (Fig. 8): 肝細胞壊死像と共に幅の広い隔壁に境された再生塊が認められた。

考 察

劇症肝炎をはじめとする重症肝障害では、肝組織の

Fig. 6 Total serum bile acids concentration and serum bile acid composition during ursodeoxycholic acid treatment of case 2.

Fig. 7 Laparoscopic appearance of the right lobe of the liver shows diffuse excavated lesion.

広範な壊死が認められ、その治癒には肝細胞の再生が必須である。また、重症肝障害では、急性期を乗り越えた後も肝臓の機能不全による各種の代謝異常、エンドトキシン血症が存在しており、十分な肝再生が完了するまでの間、DIC、急性肺炎、肺炎をはじめとする感染症、消化管出血、腎不全等に対する予防および治療が重要となる。そのため、肝細胞の再生促進や残存肝細胞の保護は重症肝障害後の合併症を減らし、救命率の上昇につながると考えられる。

UDCA はこれまで、利胆作用⁵⁾、肝細胞保護作用⁶⁻⁹⁾、

Fig. 8 Histological finding of the liver shows bridging necrosis with nodular regeneration intersected by thick fibrous bands.

免疫抑制作用¹⁰⁻¹²⁾、微小管小胞体輸送系に対する保護作用^{13,14)}を有することが報告されている。一方、肝障害の急性期での UDCA 投与は、むしろ胆汁うっ滞を助長し肝細胞障害を増悪させるため禁忌とされている。

しかし、UDCA はその薬理作用として、細胞障害性を有する各種胆汁酸のうっ滞による二次的な肝障害を防止し、肝再生を促進することから、重症肝障害でも急性期を過ぎた時期には、高ビリルビン血症に対する薬剤としてその適応になりうるものと考えられる。事実、最近、安藤¹⁵⁾は α -naphthyl-isocyanate で胆汁うっ滞を起こしたラットでは、胆汁うっ滞の急性期、すなわち胆管上皮細胞の変性・壊死期には UDCA の投与は減黄効果がなく、組織学的にも肝障害をむしろ増悪させるが、急性期を過ぎて胆管上皮細胞障害が回復する時期では UDCA の投与によって減黄効果がみられ、組織学的改善も期待されると報告している。

臨床的にも A 型劇症肝炎や薬剤性劇症肝炎後の高ビリルビン血症に対し UDCA を投与し、良好な成績が得られたとの報告が散見される。すなわち、井上¹⁾は A 型劇症肝炎亜急性型の遷延した黄疸に対し UDCA を使用し著明な減黄効果が得られた 1 例を、荒木²⁾は A 型劇症肝炎急性型の回復期の黄疸に UDCA が著効した 1 例を、更に、河村³⁾も遷延した黄疸に UDCA が有効であった A 型劇症肝炎の 1 例を報告している。一方、瀬戸口⁴⁾はハローセンにより生じた薬剤性の劇症肝炎による黄疸に対し UDCA を投与し、有効であったことを報告している。

しかし、B 型劇症肝炎や B 型重症肝炎後の高ビリルビン血症に対し UDCA を投与し、かつ TBA およびその分画の推移についても検討したのは、我々が医学中央雑誌で検索した限り見あたらない。

症例 1 は UDCA 投与前、肝性脳症は改善し、急性期は脱していたものの、UDCA 投与開始時血液生化学検

査よりみて依然として肝不全状態であった。UDCA 投与後、ビリルビン値は速やかに下降し、PT, ChE も3週後には徐々に改善し、投与3カ月後にはいずれも正常に復した。一方、投与前みられたTBAおよび一次胆汁酸CA, CDCA濃度の増加も次第に減少すると共に、胆汁酸分画ではUDCAが大半を占め、逆にCA, CDCAが著減した。症例2でもUDCA投与開始時は高ビリルビン血症、PTの延長、ChEの低下があり、入院時から見られていた肝不全状態が持続していた。UDCA投与開始後ビリルビン値は速やかに下降し、PT, ChEも1カ月後より徐々に改善し、投与3カ月後には正常に復した。TBAは投与したUDCAの影響で一時的に増加したが、その後減少し、胆汁酸分画もUDCAの占める割合がほぼ半分を占め、一方、CAの減少が顕著であった。

我々の2症例は肝不全状態においてもUDCAが有効で高ビリルビン血症の改善の他、UDCAによる減黄効果が肝不全の改善にもつながった可能性を示唆するものであった。UDCAが高ビリルビン血症を改善する機序については不明の点が多いが、今後症例を重ねることにより重症肝炎に対するUDCAの有用性がより一層明らかにされるものと考えられた。

結 語

T. Bil 30mg/dl以上の高ビリルビン血症が遷延したB型劇症肝炎1例、B型重症肝炎1例に対しUDCAを投与し、良好な成績を得たので、血清胆汁酸の推移も含め報告した。

文 献

- 1) 井上純一, 白神邦浩, 荒木康之, 他: A型劇症肝炎で黄疸が遷延し ursodeoxycholic acid (UDCA) が著効を示した1例. 広市病医誌 6: 1-16, 1990
- 2) 荒木俊江, 大森晶彦, 小池淳夫, 他: A型劇症肝炎回復期の黄疸にUDCAが著効を示した1例. 日消誌 89: 2369, 1992
- 3) 河村 朗, 岡田昌彦, 石原俊治, 他: 遷延した黄疸にUDCAが有効であった劇症肝炎の1例. 日消誌 90: 1153, 1993
- 4) 瀬戸口洋一, 尾崎岩太, 本村光明, 他: 肝内胆汁うっ滞に対するウルソデオキシコール酸の効果. 新薬と臨床 38: 1145-1152, 1991
- 5) Kitani K, Kanai S: Effect of ursodeoxycholate on the bile flow in the rat. Life Sci 31: 1973-1985, 1982
- 6) Heuman DM, Pandak WM, Hylemon PB, et al:

- Conjugates of ursodeoxycholate protect against cytotoxicity of more hydrophobic bile salts: *In vitro* studies in rat hepatocytes and human erythrocytes. Hepatology 14: 920-926, 1991
- 7) Güldütuna S, Zimmer G, Imhof M, et al: Molecular aspects of membrane stabilization by ursodeoxycholate. Gastroenterology 104: 1736-1744, 1993
 - 8) Ohiwa T, Katagiri K, Hoshino M, et al: Tauroursodeoxycholate and tauro-beta-muricholate exert cytoprotection by reducing intrahepatocyte taurochenodeoxycholate content. Hepatology 17: 470-476, 1993
 - 9) Galle PR, Theilmann L, Reads R, et al: Ursodeoxycholate reduces hepatotoxicity of bile salts in primary human hepatocytes. Hepatology 12: 486-491, 1990
 - 10) 向坂彰太郎, 案納弘子, 神代龍吉, 他: ケノデオキシコール酸とウルソデオキシコール酸の培養肝細胞に対する影響とPolyenphosphatidyl cholineによる肝細胞保護作用について. 肝臓 25: 350-358, 1984
 - 11) Yoshikawa M, Tsujii T, Matsumura K, et al: Immunomodulatory effects of ursodeoxycholic acid on immune response. Hepatology 16: 358-364, 1992
 - 12) Lacaille F, Paradis K: The immunosuppressive effect of ursodeoxycholic acid; a comparative *in vitro* study on human peripheral blood mononuclear cells. Hepatology 18: 165-172, 1993
 - 13) 倉光智之, 小松眞史, 中島 康, 他: 微小管およびkinesinのCDCA, UDCAに対する感受性の検討. 肝臓 35: 310, 1994
 - 14) Marks DL, LaRusso NF, McNiven MA: Selective inhibition by bile acids of the microtubule-vesicle motor, kinesin, purified from rat liver: A possible mechanism for impaired vesicular transport in cholestasis. Hepatology 16: 125A, 1992
 - 15) 安藤正也: α -naphthyl-isocyanate (ANIT)による肝内胆汁うっ滞モデルに対するウルソデオキシコール酸(UDCA)の効果. 日消誌 89: 2586-2593, 1992

Two cases of severe hepatitis B with the prolonged icterus improved by administration of ursodeoxycholic acid

Tomoyuki KURAMITSU*, Masafumi KOMATSU*, Ko NAKAJIMA**,
Tsuyoshi ONO, Masato FUNAOKA, Junji KATO,
Takao HOSHINO, Tohru ISHII
and Osamu MASAMUNE*

Case 1; a 22-year-old female developed psychological distress 18 days after the onset of acute hepatitis B and was referred to our hospital under a diagnosis of fulminant hepatitis (subacute type). Consciousness was improved with various treatments including plasma exchange, but hyperbilirubinemia over 40 mg/dl was prolonged. Case 2; a 66-year-old male with acute hepatitis B was referred to our hospital because fulminant hepatitis was suspected. In spite of the treatments including plasma transfusion, and administration of ATIII drug, laboratory data were not improved and hyperbilirubinemia over 30 mg/dl was prolonged. 600 mg ursodeoxycholic acid (UDCA) daily was administered to these 2 cases. Parallel to the decrease of serum total bile acids and the replacement of primary bile acids by UDCA, hyperbilirubinemia was rapidly improved.

* The First Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine (Akita)

** Senboku Kumiai General Hospital (Akita)