<症例報告>

肝性脳症の改善に6日以上を要したB型劇症肝炎急性型の2救命例

松原 寛 道堯浩二郎 山内 雄介 山本 和寿
長谷部 昌 舛本 俊一 堀池 典生 恩地 森一
土手健太郎* 多保 悦夫* 新井 達潤*

要 旨：症例1は18歳，女性．発熱にて発症．第6病日より意識レベル低下(肝性昏睡IV度)，プロトロンビン時間36%，IgM型HBc抗体陽性よりB型劇症肝炎急性型と診断．持続的血液濾過透析(以下CHDF)及び計5回の血漿交換を行い，第21病日に意識状態は改善し救命できた．症例2は44歳，女性．全身倦怠感・発熱にて発症．第6病日より意識レベル低下(肝性昏睡IV度)，プロトロンビン時間9%，IgM型HBc抗体陽性よりB型劇症肝炎急性型と診断．CHDF及び計8回の血漿交換を行い，第17病日に意識状態は改善し救命できた．脳死肝移植適応ガイドラインに従い，肝性脳症発現後5日目の予後再評価では上記2例は脳症遷延のため死亡と予測されたが救命されており，B型劇症肝炎急性型では脳症の遷延する場合でもプロトロンビン時間の改善を認めれば救命の可能性が推察された．

索引用語： 劇症肝炎 肝移植 B型肝炎

はじめに

劇症肝炎例に対して，肝移植が治療の選択肢の1つに加わり，本邦ではこれまで生体肝移植が行われてきたが¹⁾，その適応決定は必ずしも容易ではない．1997年10月よりは臓器移植法が施行され，脳死肝移植も実施可能な状態となってきた．劇症肝炎例における脳死肝移植適応ガイドライン(表1)^{2,3)}では肝性脳症出現時に予後予測を行い，さらに5日後に脳症がI度以内に覚醒あるいは昏睡度でII度以上の改善かつプロトロンビン時間が50%以上に改善のない例を死亡と予測し，肝移植の登録を継続することが示されている．今回著者らは肝性脳症の改善に6日以上を要したB型劇症肝炎急性型の2救命例を経験し，移植適応を考える上で興味ある症例と思われたので報告する．

症 例

症例1：18歳，女性．

主訴：意識障害．

既往歴：小児喘息．

家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：1998年2月10日より発熱を認め近医受診．感冒薬・抗生剤を処方された．解熱得られず腹痛，嘔吐，下痢を伴うようになったため，1998年2月14日再度近医受診した．高度肝機能異常(T.Bil 3.2 mg/dl，GOT 12380 IU/l，GPT 7620 IU/l)を認めたため精査加療目的にて1998年2月16日当科紹介受診．受診時意識障害を認めた．

入院時現症：身長152 cm，体重62 kg，体温38.9℃，血圧122/74 mmHg，心拍112回/分整，意識JCS 100(肝性昏睡IV度)．眼球結膜は黄染し，眼瞼結膜に貧血あり．腹部は平坦，軟．肝を肋弓下1横指径触知した．脾は触知せず．神経学的所見項部硬直なく，腱反射亢進．バビンスキー反射が陽性で角膜反射陰性．

入院時検査成績(表2)：軽度の貧血，白血球増多，CRP陽性，腎機能障害，高度肝機能障害，酢酸素上

Two survived cases with acute type fulminant hepatitis B who showed prolonged hepatic coma

Hiroshi MATSUBARA, Kojiro MICHITAKA, Yusuke YAMAUCHI, Kazuhisa YAMAMOTO, Akira HASEBE, Toshikazu MASUMOTO, Norio HORIIKE, Morikazu ONJI, Kentarou DOTE*, Etsuo TABO*, Tatsuru ARAI*
Third Department of Internal Medicine and *Department of Anesthesiology and Resuscitology, Ehime University School of Medicine

愛媛大学医学部第3内科，*同麻酔蘇生科

<受付日1999年5月13日>

表 1 劇症肝炎の脳死肝移植適応ガイドライン

I. 脳症出現時に次の 5 項目のうち 2 項目を満たす場合は死亡と予測して肝移植の登録を行う。

- (1) 年齢： ≥ 45 歳
- (2) 初発症状から脳症発現までの日数： ≥ 11 日（亜急性型）
- (3) プロトロンビン時間： $< 10\%$
- (4) 血清総ビリルビン濃度： $\geq 18.0\text{mg/dl}$
- (5) 直接/総ビリルビン比： ≤ 0.67

II. 治療開始（脳症発現から 5 日後における予後の再予測）

- (1) 脳症が I 度以内に覚醒あるいは昏睡度で II 度以上の改善
- (2) プロトロンビン時間が 50%以上に改善

以上の 2 項目のうち、認められる項目数が

2：生存と再予測して肝移植の登録を取り消す

0 または 1：死亡と再予測して肝移植の登録を継続する

表 2 入院時検査成績

RBC	$424 \times 10^4 / \text{mm}^3$	T. Bil.	5.0 mg/dl	HBsAg (LPIA)	+1.7
Hb	10.7 g/dl	D. Bil.	1.9 mg/dl	anti-HB _s	>1300
Ht.	33.0 %	GOT	12380 IU/l	anti-HB _c ($\times 1$)	+97
WBC	$17200 / \text{mm}^3$	GPT	7620 IU/l	anti-HB _c ($\times 200$)	+88
St.	24 %	LDH	1457 IU/l	HBeAg	+2.5
Seg.	58 %	ALP	240 IU/l	anti-HB _e	+93
Eos.	0 %	LAP	140 IU/l	anti-HB _c IgM	+3.3
Bas.	0 %	γ -GTP	80 IU/l	HBV DNA (PCR)	(+)
Lym.	13 %	Ch-E	61 IU/l	anti-HDV	(-)
Mon.	5 %	ZTT	9 U	anti-HCV	(-)
Plat.	$18.6 \times 10^4 / \text{mm}^3$	TTT	15 U	HCV-RNA	(-)
PT.	36 %	T. Prot.	5.8 g/dl	anti-HAV IgM	(-)
HPT.	34 %	Alb.	3.2 g/dl	HGV-RNA	(-)
ESR	24/61	γ -glob.	1.4 g/dl	anti-HSV IgM	(-)
		T. Chol.	94 mg/dl	anti-CMV IgM	$< \times 10$
BUN	77 mg/dl	TG	90 mg/dl	anti-EBV VCA IgM	$< \times 10$
Creat.	7.5 mg/dl	FBS	81 mg/dl	EBNA	$< \times 20$
Uric A.	18.1 mg/dl	amylase	609 IU/l	anti-adenovirus	$\times 16$
Na	129 mEq/l	lipase	1042 IU/l	anti-influenzavirus	$\times 8$
K	4.7 mEq/l			anti-rubellavirus	$< \times 36$
Cl	95 mEq/l	CRP	2.19 mg/dl	anti-mumpsvirus	$< \times 4$
				anti-measlesvirus	$< \times 4$

昇。プロトロンビン時間36%と低下。ウイルス学的には HBsAg, HBV-DNA が陽性であり IgM 型 HBc 抗体も 3.3 と陽性であった。なお、患者と性的交渉のあった男性が HBe 抗原陽性の無症候性キャリアであり HBV の塩基配列も相同性が高い(図 1)ことからその男性から感染した初感染の B 型劇症肝炎急性型と診断した。

頭部 CT(図 2)：入院当初(第 7 病日)は脳浮腫のた

め脳溝不明瞭であったが、意識状態改善後(第23病日)には明瞭化していた。

腹腔鏡検査：暗赤褐色調で肝小葉紋理はほぼ正常であった。

肝生検組織(図 3)：小葉中心部の帯状壊死を認めた。架橋壊死は認めず。

入院後経過(図 4)：入院時、腎不全の合併と Pre-DIC 状態を呈し、入院直後より呼吸抑制を伴う意識レ

<u>core promoter領域</u>											
		1762					1764				
wild type		TAG	GTT	AAA	GGT	CTT	TGT	ACT	AGG	AGG	CTG
症例 1		---	A--	---	---	---	---	---	---	---	---
Δ ⁻ トナ-		---	A--	---	---	---	---	---	---	---	---
症例 2		---	---	--T	-A-	---	---	---	---	---	---
Δ ⁻ トナ-		---	---	--T	-A-	---	---	---	---	---	---
<u>pre-core領域</u>

図 4 臨床経過

表 3 入院時検査成績

RBC	423×10 ⁴ /mm ³	T. Bil.	8.9 mg/dl	HBsAg(EIA)	(+)
Hb	12.7 g/dl	D. Bil.	3.6 mg/dl	anti-HBs	1013
Ht.	37.0 %	GOT	2009 IU/l	anti-HBc(×1)	+98
WBC	15200 /mm ³	GPT	3394 IU/l	anti-HBc(×200)	+80
St.	6 %	LDH	2290 IU/l	HBeAg	-0.8
Seg.	48 %	ALP	279 IU/l	anti-HBe	+93
Eos.	1 %	LAP	145 IU/l	anti-HBc IgM	+3.3
Bas.	1 %	γ-GTP	166 IU/l	HBV DNA(PCR)	(+)
Lym.	40 %	Ch-E	178 IU/l	anti-HDV	(-)
Mon.	4 %	ZTT	15 U	anti-HCV	(-)
Plat.	18.4×10 ⁴ /mm ³	TTT	30 U	anti-HAV IgM	(-)
PT.	9 %	T.Prot.	6.4 g/dl	anti-HSV IgM	(-)
HPT.	<5 %	Alb.	3.6 g/dl	anti-CMV IgM	<×10
ESR.	38/83	γ-glob.	1.9 g/dl	anti-EBV VCA-IgM	<×10
		T.Chol.	198 mg/dl	EBNA	<×20
BUN	11 mg/dl	TG	85 mg/dl		
Creat.	1.0 mg/dl	FBS	81 mg/dl		
Uric A.	5.3 mg/dl	amylase	628 IU/l		
Na	146 mEq/l				
K	3.5 mEq/l	CRP	2.37 mg/dl		
Cl	106 mEq/l				

既往歴：慢性肝炎。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1995年5月10日より全身倦怠感、発熱認め近医受診。肝機能異常(T.Bil 2.3 mg/dl, GOT 2215 IU/l, GPT 2805 IU/l)を認めたため精査加療目的にて同医に入院した。1995年5月16日意識レベルの低下を認め加療目的にて当科紹介受診。同日緊急入院となった。

入院時現症：身長152 cm, 体重58 kg, 体温37.4°C, 血圧120/80 mmHg, 心拍100回/分整, 意識JCS 100(肝性昏睡IV度)。眼球結膜は黄染し, 眼瞼結膜は貧血なし。腹部は平坦, 軟。肝脾を触知せず, 神経学的所見項部硬直なし。バビンスキー反射陽性。

入院時検査成績(表3)：白血球増多, CRP 陽性, 肝機能障害, 肝酵素上昇を認めた。プロトロンビン時間9%と低下。ウイルス学的にはHBsAg, HBV-DNAが陽性でありIgM型HBc抗体も3.3と陽性であった。なお, 約1年前に結婚した患者の夫はHBe抗原陽性の肝硬変例であり, 両者のcore promoter部, pre-core部のHBV塩基配列は一致し(図1), 夫から

感染した初感染のB型劇症肝炎急性型と診断した。

頭部CT：入院当初は脳浮腫のため脳溝不明瞭であったが, 意識状態改善後明瞭化した。

腹腔鏡検査：緑色調を帯びた暗赤褐色。肝表面に微細な陥凹を多数認めるほか広範な陥凹も認めた。肝小葉紋理は増強し, 区域化の所見を認める部位もあった。

肝生検組織(図5)：亜広範壊死, 架橋壊死を伴う急

図5 肝生検組織：架橋壊死を認める(HE染色×66)

図6 臨床経過

性肝炎像を呈した。

入院後経過(図6)：CHDF 及び計8回の血漿交換により肝性脳症発現後11日目に意識状態は改善した。脳症発現後5日目のプロトロンビン時間は59%と改善し、第82病日退院。現在、脳神経障害を残すことなく当科外来通院中。

考 察

今回提示した2例はいずれもIgM型HBc抗体が高いcut off indexで陽性を示し、通常のHBc抗体(total anti-HBc)は高力価陽性でないこと、経過早期にHBs抗原が陰性化したこと、また性的パートナーにB型慢性肝炎患者がおりcore promoterからpre-core領域のシークエンスの相同性が高いことより初感染のB型劇症肝炎急性型と診断した。このような腎不全やDIC等を合併した劇症肝炎例は、従来救命できていなかった可能性が高いと考えられるが、近年のCHDFやDICの治療の進歩に伴い、急性期の合併症がコントロールし易くなったことで肝臓が再生してくるまでの期間、全身状態を比較的良好に保つことができた点が救命につながった理由と考えられる。表4に示したように脳症発現後5日目の予後予測と転帰の解離した上記2例の共通点は、①初感染の②HBV性の③劇症肝炎急性型で④PTが改善したにも拘わらず脳症が遷延したという4点であった。2例ともに病初期より脳浮腫が強く、入院前あるいは入院直後より急速に呼吸抑制を来すほどの意識レベルの低下(肝性脳症IV度)を示

したため、羽ばたき振戦を認めた時期は捉えられなかった。なお症例1では腎不全の合併を認めたがCHDFにより電解質正常化、腎機能改善が得られた後も意識障害が持続しており、腎不全が意識障害に影響を与えた可能性はあるものの主な原因は肝不全と考えられた。1986年4月から1998年3月までの12年間に当科で経験した劇症肝炎18例を肝移植適応ガイドラインに従い予後予測を行った結果(図7)、脳症発現後5日目の再予測と実際の予後が一致しなかった例は今回提示した2例のみであり、16/18(88.9%)と高い一致率を示した。特に生存と予測された例は全例生存しており、肝移植

図7 肝移植適応ガイドラインによる劇症肝炎の予後予測(1986年4月～1998年3月)

表4 死亡判定例の臨床像

	症例1	症例2	死亡例(n=11)
性	女	女	男：女=2：9
年齢	18	47	56.7±12.8
成因	B(初感染)	B(初感染)	B(初感染) 1 B(キャリア) 1 nonAnonB 5 薬剤性 1 不明 3
型			
急性型	2		1
重急性型	0		10
脳症出現までの期間(病日)	6	6	26.1±22.6
脳症出現時のPT(%)	36	9	22.1±11.3
脳症出現5日後のPT(%)	89	59	22.4±7.7
脳症出現時のT.Bil(mg/dl)	2.9	9.0	24.6±11.4
脳症出現時のD.Bil(mg/dl)	1.3	6.5	4.5±7.5
脳症持続期間(日)	15	11	21.4±14.6
脳浮腫	高度	高度	

適応ガイドラインによる予後予測は有用であると思われる。一方、今回提示した2例のように初感染のB型劇症肝炎急性型の例では、肝不全の程度がそれ程高度でない場合でも脳症が遷延する例があることが推察された。したがって脳死肝移植ガイドラインで脳症発現5日後の判定で死亡と予測される例でも、初感染のB型劇症肝炎急性型でプロトロンビン時間値の改善を認めるという条件の揃った例では保存的治療で救命される可能性があり、移植適応は慎重に判断されるべきと考えられた。一方、与芝らはHDF時の濾過液・透析液を増やすことにより一時的には早期に覚醒の得られることを報告しており、肝移植適応基準については時事に見合った変更が随時なされてゆく必要があると思われる。

結 論

肝性脳症の改善に6日以上を要したB型劇症肝炎急

性型の2救命例を経験した。肝移植適応ガイドラインによる予後予測は有用性が高いが、初感染のB型劇症肝炎急性型では肝性脳症が5日以上遷延する場合でもプロトロンビン時間の改善を認める例には救命が期待できる症例が含まれることが示唆された。

文 献

- 1) 肝移植研究会：肝移植症例登録報告。肝臓 39：5—12, 1998
- 2) 杉原潤一，石木佳英，内藤智雄，他：脳死肝移植適応評価委員会：劇症肝炎における肝移植適応のガイドライン(案)。肝臓 37：757—758, 1996
- 3) 藤原研司：我が国における肝移植の展望。日消誌 95：1094—1100, 1998
- 4) 与芝 真，岩村ゆかり：PMMA膜を用いた血液濾過透析法。最新医学 42：1625—1629, 1987