C型慢性肝炎に急性妊娠性脂肪肝を合併した1例

川村 直弘
矢島佐江子
横山 孝典
高橋 信一

浅葉宣之
齋藤光浩
高須政夫
斎藤昌三

小山 元一
今村真紀子
横川 潤一
中島 洋

佐藤悦久

症例

要旨：症例は27歳，女性。妊娠28週目に黄疸と高度の肝障害にて1992年7月30日に入院した。入院時HCV抗体陽性であったが，急性妊娠性脂肪肝（AFLP）の疑いで帝王切開を施行し，その際肝生検で広範な肝細胞壊死と脂肪沈着を認め，AFLPと診断した。血漿補充療法などにて改善した。第61病日に施行した腹腔鏡所見は，高度の凹凸不整像と節間部の赤色紋理を認めた。組織学的には脂肪沈着のみ認めず，広範な肝細胞壊死と門脈域の高度な炎症性細胞浸潤を認めた。以後，肝機能検査の間欠的な変動を認めたため，1996年9月第2回腹腔鏡下肝生検を施行した。前回に比し凹凸の程度は著明に改善し，小篭隆の発生を認めた。赤色紋理は著明に退色縮小し，一部に認められるのみであった。組織学的には，C型慢性肝炎（F4/A4）であった。HCV抗体陽性，AFLPの腹腔鏡の報告はなく，経時の肝表面および組織像を観察した例を経験したのので報告する。

はじめに

急性妊娠性脂肪肝（acute fatty liver of pregnancy：AFLP）は，妊娠後期に発症し，臨床的には劇症肝炎に類似した経過をとる予後不良であるな疾患である。今回われわれは，HCV抗体陽性のAFLPの1例を経験し，経時に腹腔鏡所見および組織像を観察しほのので報告する。

表1 Laboratory data on admission.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Hematological exam.</th>
<th>Blood chemistry</th>
<th>Serological exam.</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hb 10.4 g/dl</td>
<td>Na 140 mEq/l</td>
<td>IgG 1902 mg/dl</td>
</tr>
<tr>
<td>Ht 31.9%</td>
<td>K 3.2 mEq/l</td>
<td>IgA 234 mg/dl</td>
</tr>
<tr>
<td>RBC 34.6×10⁵/mm³</td>
<td>CI 109 mEq/l</td>
<td>IgM 227 mg/dl</td>
</tr>
<tr>
<td>Plt 22.0×10⁵/mm³</td>
<td>BUN 0.3 mg/dl</td>
<td>CRP 1.0 mg/dl</td>
</tr>
<tr>
<td>WBC 8900 /mm³</td>
<td>Cr 0.8 mg/dl</td>
<td>HbSa(－)</td>
</tr>
<tr>
<td>Ba. 4.0%</td>
<td>TP 5.5 g/dl</td>
<td>HCV-Ab (+)</td>
</tr>
<tr>
<td>Se. 80.0%</td>
<td>Alb 2.3 g/dl</td>
<td>ANA (－)</td>
</tr>
<tr>
<td>Cr. 1.0%</td>
<td>CHEase 1427 IU/l</td>
<td>AFP 365.6 ng/ml</td>
</tr>
<tr>
<td>Ba. 0%</td>
<td>ZTT 23.9 U</td>
<td>Urinalysis</td>
</tr>
<tr>
<td>Mo. 6.0%</td>
<td>TTT 36.2 U</td>
<td>protein (+)</td>
</tr>
<tr>
<td>Ly. 8.0%</td>
<td>T-Bil 16.3 mg/dl</td>
<td>sugar (－)</td>
</tr>
<tr>
<td>ESR 14 mm/hr</td>
<td>GPT 85 IU/l</td>
<td>occult blood (±)</td>
</tr>
<tr>
<td>Coagulation study</td>
<td>LDH 417 IU/l</td>
<td>Stool occult</td>
</tr>
<tr>
<td>PT 21.0%</td>
<td>ALP 309 IU/l</td>
<td>Orthotolidine (－)</td>
</tr>
<tr>
<td>APTT 57.1 sec</td>
<td>γ-GTP 23 IU/l</td>
<td>Guaiac (－)</td>
</tr>
<tr>
<td>Fib. 153 mg/dl</td>
<td>Glucose 87 mg/dl</td>
<td>RPHA (－)</td>
</tr>
<tr>
<td>HPT 17.3%</td>
<td>Fe 63 μ g/dl</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>FDP 15 μ g/ml</td>
<td>TIBC 291 μ g/dl</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>NH3 91 μ g/ml</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

表1 Laboratory data on admission.

症例：27歳，女性。
主訴：全身倦怠感，黄疸。
家族歴：特記事項なし。
既往歴：1986年帝王切開
にて第一子出産。1987年第2姦産流産。これまで肝障害を指摘されたことはない。
輸血歴，飲酒歴，鍼治療歴はない。
現病歴：1992年7月20日（妊娠28週）頃より，全身倦怠感，黄疸が出現し，症状が増悪してきたため，7月25日急性肝炎の診断で近医へ入院した。入院時検査にて初めてHCV抗体陽性が判明し，強力オミノフォーゲンCを投与するも黄疸は増悪し，凝固機能の急激な低下を認めたため劇症化を疑われ，精査加療目的にて同年3月20日当科へ転院した。

入院時現症：意識清明，体温37.1℃，脈拍88/分整，血圧118/68mmHg，眼瞼結膜に黄疸を認
めた。貧血なし。胸部に異常所見はなく、腹部では肝脾は触知せず、腹水なく、子宮底を臍上約3横指触知し、下腹部正中に手術瘢痕を認めた。神経学的異常所見を認めず、胎児仮死の所見はなかった。

入院時検査所見では、軽度の貧血と血液凝固機能の著明な低下を認めたが、DICの所見はなかった。生化学検査では、高度の黄疸と肝機能障害を認めた。血清学的にはHCV抗体陽性であり、その他の肝炎ウイルスマーカーおよび抗核抗体は陰性であった（Table 1）。

臨床経過：1992年7月31日に緊急帝王切開にて1300g、Apgar score 7-8点の男児を出産した。同時に針肝生検を施行し、肝の組織学的評価に供した。転院後よりグルカゴン・インスリン療法、血漿補充療法、蛋白分解酵素阻害剤投与などを開始し、肝機能は改善した。1992年9月29日に第1回腹腔鏡下肝生検を施行した。

Fig. 1 Histology of needle liver biopsy at Caesarian operation shows submassive necrosis and fatty metamorphosis (HE, ×100).

Fig. 2 The liver biopsy specimen showed submassive necrosis and inflammatory cells infiltration in portal area on 1st laparoscopic examination. There was No fatty deposition (HE, ×100).

Table 2 Laboratory date on 1st and 2nd laparoscopic examination.

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hb (g/dl)</td>
<td>11.5</td>
<td>11.9</td>
</tr>
<tr>
<td>Ht (%)</td>
<td>33.8</td>
<td>36.4</td>
</tr>
<tr>
<td>RBC (10³/mm³)</td>
<td>343</td>
<td>411</td>
</tr>
<tr>
<td>PLT (10³/mm³)</td>
<td>12.0</td>
<td>12.5</td>
</tr>
<tr>
<td>WBC (10³/mm³)</td>
<td>2800</td>
<td>2700</td>
</tr>
<tr>
<td>Coagulation study</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>PT (%)</td>
<td>76.1</td>
<td>100</td>
</tr>
<tr>
<td>Fbg. (mg/dl)</td>
<td>210.0</td>
<td>213.0</td>
</tr>
<tr>
<td>HPT (%)</td>
<td>69.4</td>
<td>106.7</td>
</tr>
<tr>
<td>Blood chemistry</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Alb (g/dl)</td>
<td>3.3</td>
<td>4.0</td>
</tr>
<tr>
<td>T-Bil (mg/dl)</td>
<td>3.3</td>
<td>0.6</td>
</tr>
<tr>
<td>GOT (IU/l)</td>
<td>206</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td>GPT (IU/l)</td>
<td>240</td>
<td>6</td>
</tr>
<tr>
<td>LDH (IU/l)</td>
<td>406</td>
<td>282</td>
</tr>
<tr>
<td>ALP (IU/l)</td>
<td>153</td>
<td>81</td>
</tr>
<tr>
<td>γ-GTP (IU/l)</td>
<td>24</td>
<td>10</td>
</tr>
<tr>
<td>TTT (U)</td>
<td>25.1</td>
<td>8.5</td>
</tr>
<tr>
<td>ZTT (U)</td>
<td>24.1</td>
<td>15.6</td>
</tr>
<tr>
<td>Others</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>HCV-RNA</td>
<td>(+)</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>RT-PCR</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>b-DNA probe (Meq/ml)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Hyaluronate (ng/ml)</td>
<td>81.4</td>
<td>13.1</td>
</tr>
<tr>
<td>IVcollagen 7S (ng/ml)</td>
<td>13.2</td>
<td>4.2</td>
</tr>
<tr>
<td>ICG R15 (%)</td>
<td>35.7</td>
<td>9.5</td>
</tr>
<tr>
<td>K ICG</td>
<td>0.080</td>
<td>0.141</td>
</tr>
</tbody>
</table>

針肝生検組織所見（帝王切開時）；肝細胞は広範壊死像を呈し、小滴性の脂肪沈着を認め、AFLPと診断した（Fig. 1）。

第1回腹腔鏡検査所見；肝は緑色調を呈し、やや萎縮性で辺縁は鈍化し、肝表面は全体に広範な地図状の浅い筋凹と、同部に一致した多小葉性、出血斑様の赤色紋理を認めた（Color 1）。

同組織所見；酸銀染色では、門脈域を中心に高度な線維増生と一部に小葉再構築傾向を認めた。
HE 染色では、広範な壞死と門脈域の高度な炎症性細胞浸潤を認めた。脂肪沈着は認めなかった（Fig. 2）。

外来経過観察中 HCV-RNA は持続陽性を示し、間欠的に GPT の変動を認めていたため（Fig. 3）、1996年 8月第 2回の腹腔鏡検査を施行した。第 1 回、第 2 回腹腔鏡検査時肝機能および血清学的検査を Table 2 に示す。

第 2 回腹腔鏡検査所見：全体に軽度の小陥凹を認め、赤色紋理は退色・縮小し、一部に認められるのみであった。また、星芒状の白色紋理を認め（Color 2）。

同組織所見：著明に染色では線維化の著明な改善を認め、HE 染色では門脈域の炎症性細胞浸潤は軽度であり、慢性肝炎（F3/A1）と診断した（Fig. 4）。

考 察

AFLP は 1940 年、Sheehan11）により最初に報告され、肝不全、腎不全、DIC などの重篤な合併症をきたし、予後不良な疾患とされてきた。しかし最近では、早期診断および治療法の進歩により救命率は増加してきている。発症は妊娠後期の特に32週前後に多く、腹痛、嘔気、嘔吐、全身倦怠感、黄疸などの症状をきたすと報告されている。発症機序についてはミトコンドリアの代謝異常、脂肪酸のβ酸化障害が深く関与していると考えられている30）。

AFLP の肝組織所見は、臨床像が重篤であるにもかかわらず、炎症性細胞浸潤や肝細胞の広範壊死を伴うことは少ないが、あってもごく軽度である。小葉構築は比較的保たれ、小葉中心性の小浸性の脂肪沈着が特徴的である。肝細胞は淡明腫大化するが、核の偏位は認めないと報告されている。組織の炎症の程度と臨床的な重症度との関係は明らかではない。

AFLP の腹腔鏡所見の報告は調べた限り 2 例であり、発症後 23 日目と 4カ月後に施行されているが、いずれも平滑肝であった。

本例は、臨床経過より AFLP を疑い、早期に帝王切開にて妊娠を中断することに、重篤な合併症も少なく、肝機能が改善したと考えられた。組織学的には肝細胞の広範壊死を伴っていたが、脂肪沈着を認めたため AFLP と診断した。発症より約 2カ月後に施行した腹腔鏡所見は、肝表面に高度な陥凹を認め、多小葉性、出血性腫の赤色紋理を認め、強い炎症の存在を示唆する所見であった。肝組織所見は、依然として肝細胞の広範壊死と門脈域の高度な炎症性細胞浸潤を認めていた。

典型的な AFLP の組織所見は、ほとんどの例が脂肪沈着が主体であり、壊死像は伴わないことが多いが、中には脂肪沈着を認め、肝細胞の広範壊死を伴った報告もあり30）。本例も典型的な組織所見とは異なっていた。その後の経過観察において、HCV は持続陽性であり、トランスアミナーゼは間欠的に上昇した。約 4年後の第 2回腹腔鏡の肝表面は小陥凹を主体とした不整肝で、赤色紋理は退色・縮小傾向を示していたが、第 1 回検査時と同部位に観察された。肝組織学的にも慢性肝炎（F3/A1）であった。

本例は HCV 陽性であり、C 型慢性肝炎に AFLP が合併したことで、以前より存在した C 型慢性肝炎の急性再燃が発症時に関与した可能性もあり、肝組織所見上、肝細胞壊死が目立ち、腹腔鏡所見も AFLP の典型像とは異なっていたと考えられた。また、4年後の腹腔鏡検査で、肝表面の軽度の小陥凹を主体とした変化と赤色紋理の残存を認め、組織学的にも慢性肝炎の像で、脂肪沈着は認めなかったことから、HCV 感染による炎症が持続したためトランスアミナーゼが変動したものと考えられた。

これまで肝細胞広範壊死を認めた AFLP の腹
A Case of Acute Fatty Liver of Pregnancy Associated with Chronic Hepatitis C

Naohiro Kawamura  Noriyuki Asaba  Gen-ichi Koyama  Yoshihisa Sato
Saeko Yajima  Mitsuhiro Saito  Makiko Imamura  Hideki Tokue
Takanori Yokoyama  Masao Takasu  Jun-ichi Yokokawa  Hiroshi Nakajima
Shin-ichi Takahasi  Shozo Saito

A 27-year-old woman was admitted because of jaundice and severe liver damage during her 28th week of pregnancy on July 30, 1992. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) was suspected and Cæsarian operation was performed. The liver biopsy specimen showed submassive necrosis and fatty metamorphosis and was diagnosed as AFLP. On admission HCV antibody was positive. The laparoscopic examination on 61 hospital day revealed irregular surface and reddish markings on the depressed area of the liver. Liver function tests were intermittently abnormal.

The second laparoscopy in September 1996 showed remarkable improvement of hepatic surface, although the reddish markings were still present. The histological findings of AFLP were improved and findings were consistent with chronic hepatitis type C (F\textsubscript{1}/A\textsubscript{1}).

3rd Dept of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine.

＜カラーは12pに掲載＞