

臨床懇話会

第 286 回東京医科大学臨床懇話会記録

肺癌周術期に劇症肝炎を発症した 1 症例

A case of fulminant hepatitis occurring immediately after resection lung cancer.

日 時：平成 10 年 12 月 10 日（木曜日）午後 5 時～
場 所：東京医科大学病院 6 階 臨床講堂
当番教室：外科学第 1 講座
司 会：河手典彦講師
発 言 者：林 徹（臨床懇話会委員長）・海老原善郎（病理学第 2 講座主任教授）
岡田真也（病理学第 2 講座）・吉益 均（内科学第 4 講座客員講師）
石田久人（内科学第 4 講座）・太塚伸行（内科学第 4 講座）
藤川 正（救急医療センター）・飯塚 享（麻酔学）
松本晶平（麻酔学）・池田徳彦（外科学第 1 講座）
坪井正博（外科学第 1 講座）・高橋 充（外科学第 1 講座）

はじめに

河手：これから第 286 回東京医科大学臨床懇話会を始めさせていただきます。

初めに、臨床懇話会会長の林教授より御挨拶をいただきたいと思います。よろしくお願ひいたします。

林：本日の症例は「肺癌の周術期に劇症肝炎を発症した 1 症例」です。本日の担当教室は外科学第 1 講座です。司会は河手典彦講師にお願いしてあります。関連教室は、麻酔学教室、内科学第 4 講座、病理学第 2 講座、救命救急部です。

では、河手先生、よろしくお願ひいたします。

I. 臨床経過の概略

河手：林先生、どうもありがとうございます。では、早速始めさせていただきます。

本日の症例は肺癌と劇症肝炎という全く異なる 2 種の疾患により、不幸な転帰をたどったわけですが、肺癌そのものは死因に直接関係がないと思われま

まず、全体の臨床像を皆さまにご理解いただくために、受け持ちの外科第 1 講座の高橋から臨床経過の概略の説明をお願いいたします。

高橋：一般に開胸術後の合併症は、術後肺炎、術後無気肺、気管支断端瘻、特発性間質性肺炎といった呼吸器系のものが大半を占め、これらに比較して消化器系の合併症の頻度は低率です。今回、われわれは肺癌術後に劇症肝炎を発症し、不幸な転帰をたどった 1 例を経験したので、ここに供覧します。

先生方には臨床経過と死亡前後の検査結果の検討から劇症肝炎の原因を明らかにするとともに、このような症例への対策や問題点について御意見をいただきたいと思ひます。

症例は 63 歳、男性。本年 9 月、近医にて胸部レントゲン写真上、異常陰影を指摘され、当科を受診しました。生検にて大細胞癌と診断し、手術目的で入院。平成 10 年 9 月 ■■■■，右上葉切除術およびリンパ節郭清術を施行しました。最終診断は T2N1M0, state IIB でした。術後経過は良好でしたが、第 6 病日の 10 月 ■■■■に 39 度の発熱、右季肋部痛出現、GOT, GTP, γ -GTP の上昇を認めました。（表 1）

表1 症例, 臨床経過

症 例	
症 例: 65歳 男性	
現病歴: 9月 肺癌で右上葉切除施行.	
10月 (第6病日) 39°Cの発熱, 右季肋部痛出現.	
既往歴: 高血圧症	
その他: 輸血歴なし.	
本年9月に東南アジアへの渡航歴あり	
臨床経過	
9/	手術
10/ (第06病日)	発熱, 右季肋部痛 Transaminasesの上昇
10/ (第10病日)	見当識障害出現. ICU入室
10/ (第11病日)	人工呼吸管理
10/ (第12病日)	DIC
10/ (第13病日)	死亡

既往歴として, 高血圧症があります.

家族歴は特記すべきことはありませんでした. 輸血歴もなく, 今回の手術においても輸血は施行していません. また, 本年9月上旬に東南アジアへの渡航歴がありました.

10月 の現症としましては, 意識は清明, 血圧 140/82 mmHg, 体温 39.5度, 脈拍 70回/分. 右季肋部に熱感と圧痛を認めましたが, 肝臓は触知ませんでした. また, 胸部聴打診上異常を認めませんでした.

入院時および発症時の血液検査所見では術後はγ-GTPの軽度の上昇を認めましたが, 他に異常は認めませんでした. 発症時には, GOT, GPT, γ-GTP, LDH, CRPの異常を認めました.

入院時胸部レントゲン写真では右肺門に肺動脈に重なる径3×2cmの腫瘤陰影を認めます.

胸部CT像においては, 右S³を中心に腫瘤を認め, 右上葉支, 特にB³を閉塞しております.

気管支鏡所見では, 右上葉のB³の腫瘍性閉塞が認められます. 生検にて大細胞癌と診断し, 手術を施行しました.

症状発現から死亡まで7日と, 急速に病状は進行しました. 以下経過を追って説明致します.

経過中の熱型を示します. (図1) 術後順調に経過していましたが, 第6病日より発熱出現し, 弛張熱様の推移を示しました. 第7病日より敗血症を疑い, 血液培養を施行し, 免疫グロブリン製剤の投与を開始. 培養の結果は好気性菌, 嫌気性菌ともに陰性でした. なお, 発熱当初よりジクロフェナトリウム, ポルタレン座薬を1日3~4個使用していました.

白血球数, CRP値の推移では術後一過性に白血球, CRPともに増加しましたが, 3日間の抗生物質投与により減少していました. 問題の第6病日の発熱出現より白血球は徐々に低下, 第11病日には2,400となりました.

GOT, GPT, LDHの推移を図2に示します. GOT, GPTは, 術前は基準値内でした. 第1病日

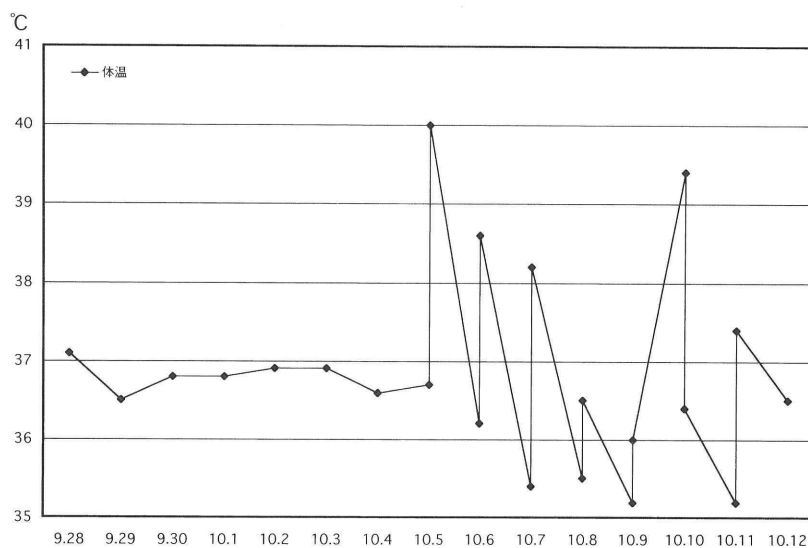


図1 熱型

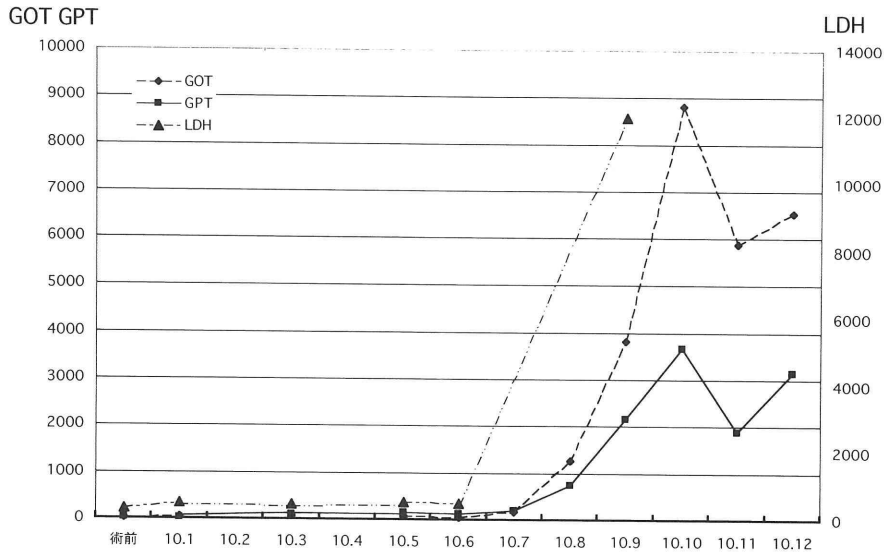


図2 GOT GPT LDH の変動

には GOT42, GPT24 と僅かな上昇がありました, 術後の一過性の反応と判断し, 経過を観察しました. 第6病日に GOT66, GPT100 となったため, 肝庇護剤の投与を開始しましたが, その後も上昇が続き, 第10病日には GOT3,710, GPT1,947 となりました. 更に見当識障害も出現し, 劇症肝炎と診断し, ICU 入室として加療を続けました. 一方, 血中アンモニア値については 52 と正常でしたが, 第11病日には 117 となり, 血漿交換も開始しました. しかし, その後も増加し, 第12病日には 212 となりました.

γ -GTP, 総ビリルビン, LDH においては γ -GTP は術前より高値でしたが, 発症後も上昇しました. LDH は第10病日には 10,000 以上の高値を示しました. 総ビリルビンの上昇は比較的軽度でした.

経過中の胸部レントゲン写真では第6病日には胸腔ドレーンも抜管し, 異常所見はありません. しかし, 第12病日のレントゲン写真で右胸水貯溜が出現したため, ドレナージを再開しました.

腹部 CT では術前は特に問題なく, 発症後の第8病日の CT でも明らかな異常は認められませんでした. しかし, 第12病日の CT では肝臓は全体に浮腫状で, 腹水も出現しました. 同日には APPT41.2, (コントロール 29.7), PT12.2, コントロール (13.7), ヘパプラスチンテスト 67%, FDP1,476.5, D-dimer 28.68 と DIC の状態となり, 呼吸状態悪化のため気管内挿管, 人工呼吸管理としました. また, 血小板が 38,000 まで低下したため, 血小板輸血を

施行しました. 第13病日には CHDF を開始しましたが, 午後3時24分に死亡しました.

河手: 本日の症例の臨床経過の概略を述べていただきました. 手術後第6病日という早期から急激な肝機能低下, 劇症肝炎の経過をとり, 不幸にして亡くなりました.

II. 発病原因と診断に関する検討

初めに軽度の肝機能異常を認めたときに, その原因として受け持ち医はどのように考えたのか, 意見を聞かせて下さい.

高橋: 最初は軽度のトランスアミナーゼの上昇のみでした. 術後の一過性上昇は稀ではありませんので経過を観察しておりました. しかし, 発熱から出現して参りまして, 先に述べた右季肋部痛などから急性の胆嚢炎を疑いました. ただ, その時点で施行した腹部のエコーでは胆嚢ポリープ以外の有意な所見が認められず急性胆嚢炎は除外されました. その後は, 急激な経過をたどって死亡したために, 経過中には肝機能障害の原因を特定することはできませんでした.

河手: 当然, 肺癌に対する肺葉切除及びリンパ節郭清という大きな手術の術後ですから, 抗生物質も使用していたと思います. 肝機能障害の原因を考える際にまず薬剤性の肝機能障害の可能性に関しては如何でしょうか.

高橋: 抗生物質等を使用していたので, 薬剤が原因になるというのは否定できないと思います. また

発熱、発症と同時にボルタレンを通常使用量よりやや多い目に1日3~5個ぐらい使っていたこともありましたが、もしかしたらこれも原因の1つになっていたかもしれないとは思っているのです。

河手：わかりました。肝機能の急激な低下の原因を本日のカンファレンスで明らかにしたいと思いません。

それでは続きまして本日関連教室としてご参加いただいている各科の先生方にいろいろコンサルトされたと思いますが、まず初めに相談なさったのは、第4内科の先生方でしょうか。

高橋：はい、そうです。

河手：それでは第4内科の先生が初めにこの患者さんを診察されたときの診断、所見等で何か御意見がありましたらお願いいたします。

大塚：最初にお断りしておきますが、私は直接相談を受けた者ではないのですけれども、いまの臨床経過を見させていただくと、軽度のトランスアミナーゼの上昇だけであれば、まず最初は術後の一過性の肝障害かということなのですが、かなりそのあと急激にトランスアミナーゼが上昇していますので、当然、一番考えられるのは薬剤です。

その際にスクリーニングとして内科的にすることと言えば、白血球の分画で好酸球の上昇がないとか、あるいは免疫グロブリンのIgEなどを採血等で検索するのが一番よいのではないかと。必ずしもそれが上がってなくても否定はできませんけれども、とりあえずはまずそれです。それから、あとは当然 acute の hepatitis のウイルスマーカーを同時に測っておくのがよいのではないかと思います。

河手：薬剤性の肝機能障害は、術後に限らずその原因となる薬剤の種類としては抗生物質がやはり多いですね。

大塚：一般的に抗生剤とNSAIDですね。ボルタレンなどが一番最初に疑われると思います。それを疑ったら、まずリンパ球刺激試験で、必ずしも出るとは限りませんが疑った時点でそれを出すと。結果が返ってくるのは、今回のように経過が早いとなかなか間に合わないことが多いかとは思いますが、まずは抗生剤、NSAIDあたりを疑います。

河手：どうもありがとうございました。

この患者さんは、肺癌術後第6病日から肝機能の急激な低下が発症したわけですが、肺癌の術中にも

麻酔科の先生方を主として種々の薬剤が使われたと思いますが、この点に関しまして、麻酔科の先生方のご意見はいかがでしょうか。

飯塚（亨）：今回の症例の手術に使った麻酔薬は、静脈内麻酔薬であるプロポフォールとフェンタニール、あとは筋弛緩薬のベクロニウムです。ベクロニウムとフェンタニールは以前から使われていて、大きな問題は報告されていません。

プロポフォールは本邦において最近使用されるようになった静脈麻酔薬です。稀に術後にGOT、GPTが3桁程度まで上がることも報告されておりますけれども、それに関しても術後早期に認められることでありまして、手術後2、3日目ぐらいの時期に上昇することが多いようです。海外では以前より使用されておりますけれども、その報告などを見ましても、本症例のような劇症で急速な症状の進行を認めたというような報告はないので、麻酔薬の影響は少ないのではないかと思います。

また、麻酔薬の肝機能に及ぼす影響の他にも一般的に麻酔および手術の侵襲が免疫機能等に影響して抑制的に作用するという報告は、ないことはないのですけれども、それらのことについては多くの患者さんが全身麻酔を受けられて手術をされていますが、そのほとんどの方が免疫抑制状態になって何かしらの感染を起こすということが言われているわけではないし、実際にほとんどの方が特に問題なく経過しているので、やはり本症例においては麻酔および麻酔薬の影響は少ないのではないかと思います。

河手：どうもありがとうございました。本日の症例の肝機能悪化の原因として、麻酔薬剤の可能性はかなり低いことがわかりました。また、抗生剤やNSAIDに関しても、それほど長期に使用した訳ではありませんし、内容も一般的なものでした。ただ、先ほど内科の先生にご指摘いただいたIgEとか、好酸球の変化はありましたか。

高橋：好酸球については正常値でした。IgEは測定しておりません。また、発熱はあったのですが、いわゆる皮膚の掻痒感のようなものはなかったので、私としては薬剤性ではないと思っています。

河手：そうしますと抗生剤、NSAID、更には麻酔薬でも当然可能性はゼロではないけれども、今回の発症に強い因果関係を示唆するものは見当たらないということになってきたと思います。

III. 一般的な劇症肝炎の原因

それでは視点を少し変えて、劇症肝炎の一般論として、このような症状を来す原因や鑑別を要する疾患等について、もう少し追加して説明して下さい。

高橋：本症例の死因は、臨床経過より劇症肝炎で間違いのないと思われます。しかし、臨床経過が急激だったこともあり、残念ながら生前にその原因を特定することはできませんでした。

劇症肝炎の原因には、文献的にA型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルスの急性感染、HBキャリアの急性発症、C型肝炎ウイルス、G型肝炎ウイルス、自己免疫性疾患、薬剤性、特にアセトアミノフェン、他にE型肝炎ウイルス、EBウイルスなどがあります。

劇症肝炎の原因を発生頻度により見たものを図3に示します。B型肝炎ウイルスが原因の45%を占め、他にA型肝炎ウイルスが15%を占め、他はこの図のような感じになっています。

入院時の検査において、HBs antigen, HCV抗体が陰性であったこと、輸血を施行しなかったことから、今回の劇症肝炎の原因としてB型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスをまず除外しました。spike fever, トランスアミナーゼの上昇より、原因としてまず疑ったのがA型肝炎ウイルスでした。しかしながら、HA-IgM抗体は陰性でした。しかし、9月上旬に東南アジアへの渡航歴があることも考慮すべき点と思われました。

河手：やはり東南アジアと言うと、あとで述べられるかもしれませんが、いろいろ汚染源と言ったら失礼ですけれども、肝炎ウイルスの感染機会が多い

かもしれませんね。

A型に関して的を絞ったといまおっしゃいましたけれども、他のviral hepatitisの可能性については如何でしょうか。

高橋：はい。

次に、死亡後に検索した項目に沿って述べます。

E型肝炎ウイルスの特徴を列記します。

1. インド、東南アジアに流行し、日本人の感染はほとんどが輸入肝炎であるということ。
2. 潜伏期間は約6週間。
3. 重症化、劇症化率が高く、1~2%が死亡。
4. 好発年齢は青年から成人です。

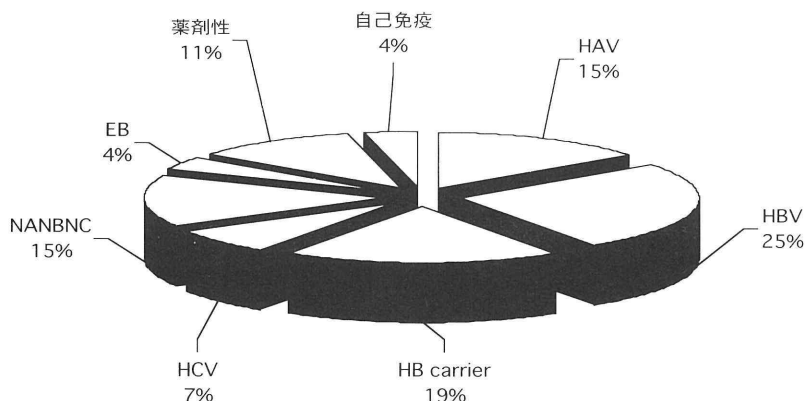
次はG型肝炎です。これもインドや東南アジアに流行し、劇症化する率が高いと言われています。また、HCV感染陽性者の80%に輸血歴があるということ、HCVの混合感染率が高いということ、診断法はRT-PCR法。

症状発現頻度ですが、無症状で経過するのが73%、軽度のGPT上昇が16%、肝炎症状が13%に起こると言われています。

しかしながら、免疫血清学検査において、両方ともRT-PCR法で測ったのですが、本症例ではどちらも陰性でした。

死亡後、autopsyの承諾は得られませんでした。生検針による肝生検、肺生検を行うことを御家族から許可して頂きました。これによって病理組織学検査による原因解明の糸口を見出すことができたわけですね。

河手：いままでのところ、薬剤性そして肝炎ウイルスに関しては、劇症肝炎の原因としては否定的と



(平成7年度神奈川・東京劇症肝炎治療研究会記録より抜粋)

図3 発生頻度からみた激症肝炎の原因

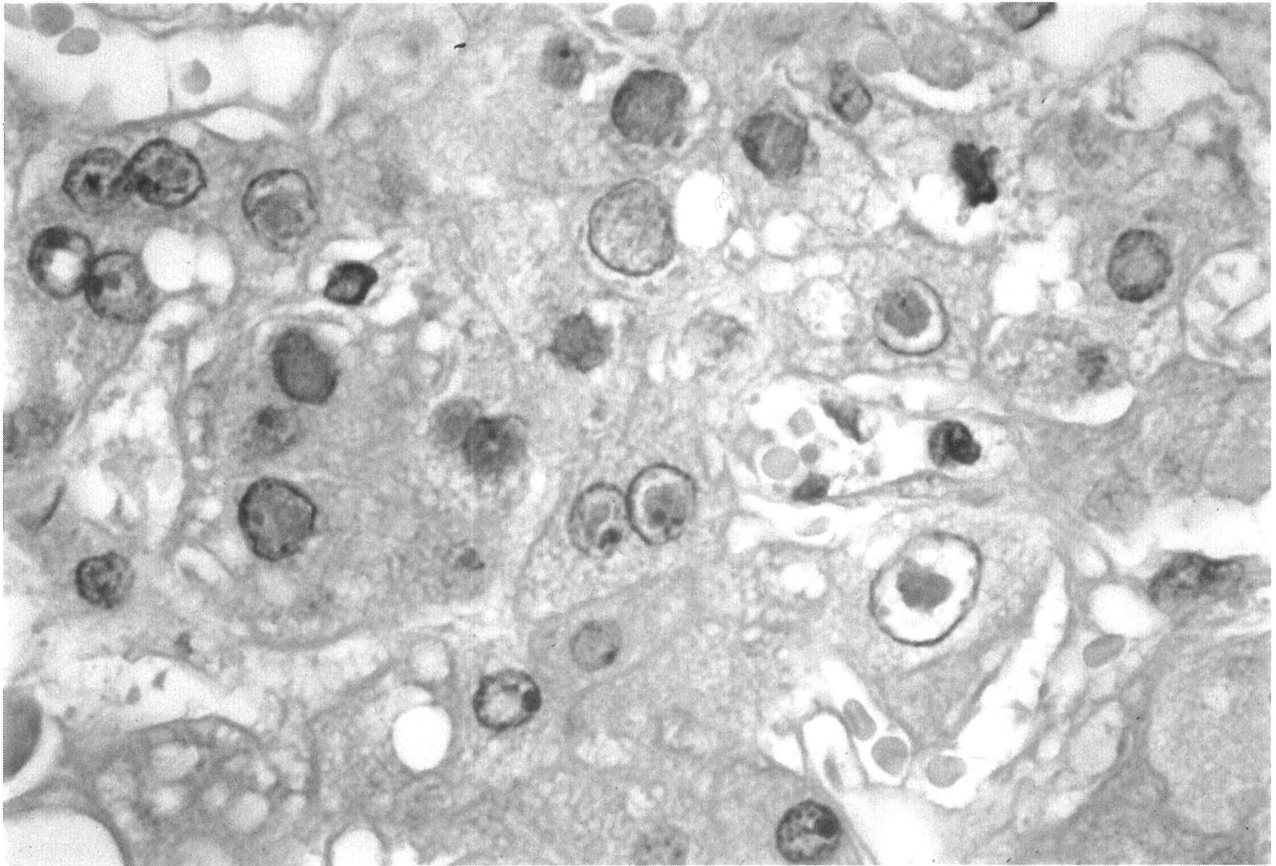


図4 HSV 感染細胞
Cowdry type A, B の核内封入体 (HE 染色)

いう結論になってきました。

IV. 病理学的診断

河手：それでは病理の岡田先生に、この病態の原因が病理像で捕えられていないかどうか、そういったところを中心にご説明をお願いしたいと思います。

岡田：死亡直後の肝臓の necropsy 材料の組織像を図4に示します。弱拡大像では肝組織の生きた部分と壊死部が混在した submassive necrosis の状態が分かります。線維化はなく、グリソン鞘炎や巣状壊死はありません。胆汁うっ滞の所見もありません。壊死巣周囲の肝細胞の強拡大像では部分的な脂肪変性と共、肝細胞の核には好酸性均一に染まるスリガラス状の核内封入体—Cowdry type B—が多数認められます。またあたかもフクロウの目の様に周囲に halo を伴った好酸性核内封入体—Cowdry typ A—を持った細胞も認められます。それらの所見はヘルペス感染細胞に特徴的です。そこで免疫組織化学

的染色を行ったところ、ヘルペスウイルス1型の感染が証明されました(図5)。以上から submassive necrosis の原因はヘルペスウイルス感染によると考えられます。

河手：岡田先生、どうもありがとうございました。

V. ヘルペス肝炎の診断上の問題点

死後の肝生検の標本から、やっとヘルペスによる劇症肝炎と確定診断が出たかに思われますが、ヘルペスウイルスの感染機会やその潜伏期間など、この疾患の一般的な病態について説明して下さい。

高橋：文献を調べたところ、いわゆるヘルペス肝炎で劇症化した症例というのが、新生児の報告例は多いのですが、成人例はほとんどないのです。また、成人例と新生児例の潜伏期間は2~7日でほぼ同一と報告されていました。

河手：そうしますと文献的考察からは、発症前の比較的早期に感染を受けた可能性が高いということですね。

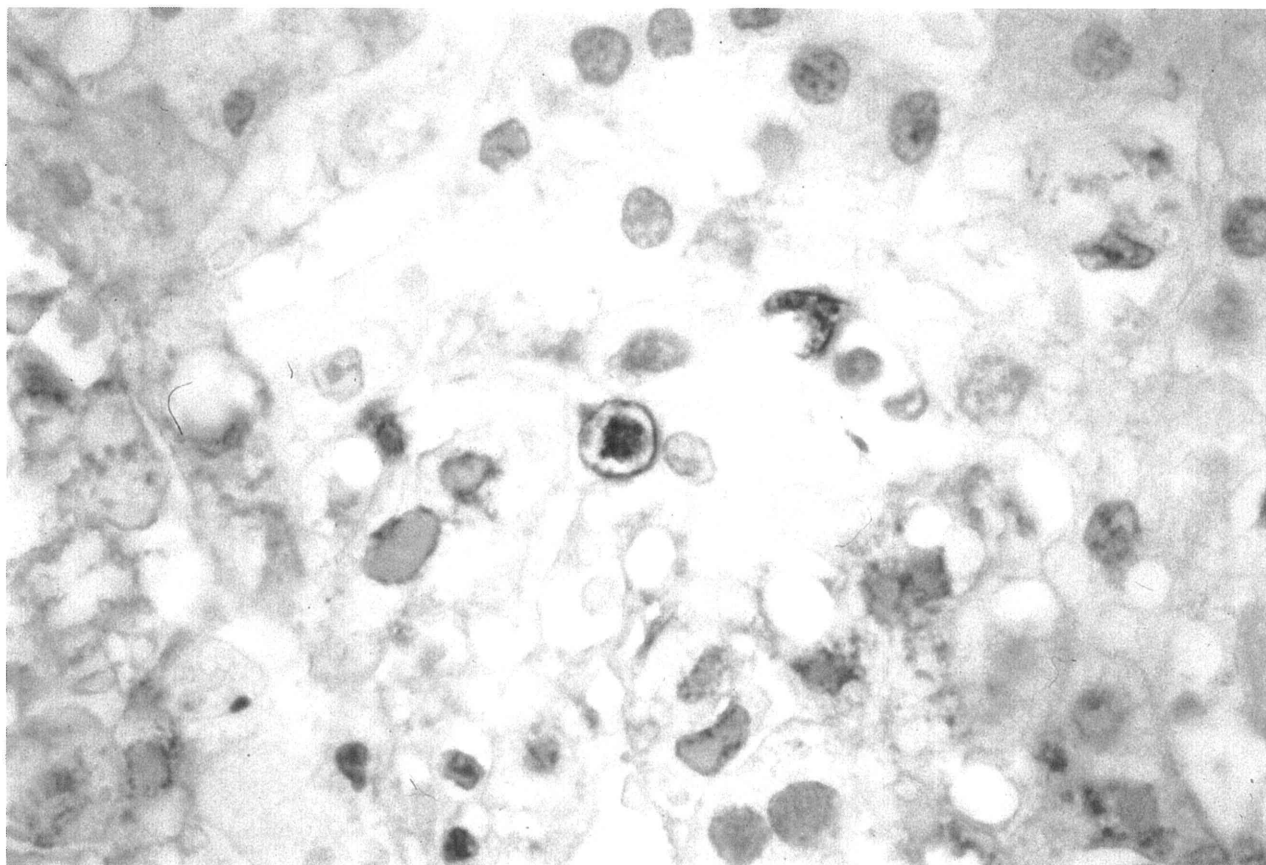


図5 HSV-1 免疫染色

高橋：そうです。

河手：院内感染の問題もはらんできますから、軽々なことは申し上げられませんけれども、同じ時期に、ヘルペスウイルスの治療目的での入院患者さんは同一病棟内にいらしたのでしょうか。

高橋：おられませんでした。

河手：この患者さんは非常に短い経過で不幸にして命を亡くされたわけですが、どうしたらこの患者さんの、ヘルペス肝炎、劇症肝炎であるという診断が早期に得られたかということ、今後の教訓としてもぜひ明らかにしておきたいのです。

この病態の診断面に関しまして、何かご追加の発言はありませんか。

大塚：診断については、先ほど病理の先生からお示しがあったように、肝臓の細胞の核内封入体が認められるということで、免疫染色でヘルペスウイルス抗原が染まっているので、ヘルペスが関与していたということは、まず間違いのないと思います。

先ほどの話に戻るのですけれども、もしかしたら薬剤性の機序による肝障害の合併の否定はできない

ということはあると思います。

河手：その根拠をもう少しわかりやすく教えていただきたいのですが、どういうことでしょうか。

大塚：あくまでも、否定できないということで、強く疑うということではないので、流れとしてはヘルペスということによいと思います。

早期にそれを見つけることができるかということなのですけれども、それについては、残念ながらあの経過の早さではいまのところなかなか……。原因がヘルペスだということ以外に、劇症化を予知できたのかということになりますけれども、それについても、一般的に劇症肝炎の場合には、半減期の短く肝臓の合成能を反映する凝固系の第VII因子を反映するプロトロンビン時間とかヘパプラスチンテストが一番良い指標だと言われています。したがって、昏睡が起こる前にその低下が起こってくることが多いので、とにかく凝固系、うちの病院ですとヘパプラスチンテストのチェックをしておくのが、早期に見つけるということではよいと思います。

しかし、この症例の場合は、私もカルテを見させ

ていただいたのですけれども、ヘパラスチンテストは血漿交換のあとの値なので参考にならなかったのですが、とにかく早めに凝固能をチェックすることがよいのではないかと思います。

河手：とにかく、ヘパラスチンテストが早期診断に非常に有効だということですね。

また、他臓器にヘルペスウイルス感染所見があったかどうかということも診断上の大事なポイントになることがあるかもしれません。

文献的に言いますと、食道潰瘍形成の有無や、舌、胃やリンパ節、肺胞壁の線維性の肥厚、あるいは出血所見などの報告がありますがこの患者さんではどうだったのでしょうか。

高橋：口腔内には潰瘍形成の所見はなかったといます。

ただ、胸部のレントゲン写真、呼吸機能なのですが、見当識障害が起り始めたと同時に、急にガスが悪くなったのです。しかし、レントゲン写真ではあまり有意な所見はなかったということで、こちらとしては何で起こっていたのかということが非常に疑問だったのです。いまから考えると、もしかしたら肺のほうにはヘルペスウイルスがあったかもしれないと。

河手：TBLBはその時点ではできなかったわけですね。

高橋：残念ながらやっていません。

河手：わかりました。血漿交換を第11病日から救命にお願いして始めていますが一般論で結構ですから、劇症肝炎に対する血漿交換療法や、その他治療のポイントに関して何かご意見がありましたら述べていただきたいのですが。

藤川（救命）：きょうは担当していた先生がいらっしやらないので代りに参りました。当日は血漿交換が必要だということで呼ばれてお手伝いに行ったわけですね。いままではB型肝炎とかB型のキャリア、あとは薬剤性、アセトアミノフェンの劇症肝炎の患者さんを何名か救命で診ているのですけれども、これほど急激に容態が悪化するという症例は私たちも経験がないのです。とりあえず今回は一度、血漿交換をやられていますけれども、あまりにも経過が早いもので、対応はやはりかなり難しかったのではないかとはいえます。

1つ聞いてよろしいですか。劇症肝炎という診断名なのですが、一応、定義的には肝性昏睡2

度以上と、PTが40%以下という値があるのですが、どちらかと言えば、劇症肝炎と言うよりは急性肝不全、重症肝不全と言ったほうがよいのではないかと思いますので、どうなのでしょう。

河手：わかりました。いまの藤川先生のご意見について、高橋先生あるいは第4内科の先生、どうでしょうか。

大塚：日本の場合の劇症肝炎というのは、ほとんどウイルス性なのです。したがって、その定義がウイルスに沿ったものになってしまっているの、厳密に言えば肝不全と言ったほうが、欧米のようなhepatic failureという言い方がよいのではないかと思いますので、臨床的に経過より劇症肝炎としてもかまわないかと考えます。診断基準では、ヘパラスチンテストではなくてプロトロンビン時間なのですが、プロトロンビン時間40%以下というのはヘパラスチンテストですと大体30%以下だと思のですが、これが今回の場合、証明されていません。しかし、肝性昏睡があって、その後の臨床経過がDICを併発したりということで臨床症状は合っているの、劇症肝炎という言い方に特に問題はないと思います。

河手：他に御意見ありませんか。

海老原（病理）：いまの診断名のことで、重症肝不全と言い換えたほうがよいのではないかとということなのですが、肝不全という言葉自身は臨床診断名と言うよりも症状名です。診断は劇症肝炎というのが定義上あてはまらないとすれば、この組織像はsubmassive necrosisという状態なので、それはこのウイルスによるものであると言ったほうがよいかもしれません。肝炎ウイルスによる劇症肝炎というのはmassive necrosisと言って、ほとんど全ての肝細胞がなくなる状態ですけれども、submassiveという場合はかなり正常の肝細胞が残っている状態です。

河手：先ほど岡田先生が示したように、正常肝組織が残っているところがありますね。ありがとうございました。

とにかく、診断面で二度とこういう患者さんを作らないためのポイントとして、いまいろいろとお話しいただいたような試験を追加してやる必要があるわけですね。十分この症例を頭に入れて、今後、万が一こういう症例を経験する時があったら、是非、本日のディスカッションを活かしていただきたいと

思います。何か他にご意見がありますか。

坪井：内科の先生にお伺いしたいのですけれども、この患者さんに関してはかなり急性の経過をとったので何とも言えませんが、例えば劇症化が起こったり、あるいは急性の肝炎が起こったときに、診断をつけるとき、この症例でも結局、肝生検がかなり有用だったと思うのです。先ほどの採血の結果を待っている間に、まごまごしていればどんどん急変するわけで、肝生検をどういうタイミングでやらよいかということ、先生方のご意見を聞きたいのですけれども。

河手：いかがでしょうか。

大塚：実際のところは、肝炎というものを診断するためには、リンパ球浸潤とかそういうものを見るには肝生検をしないと本当はいけないのです。しかし、実際には劇症肝炎の場合は出血傾向があることが多く、肝生検をして診断するという事はできないのです。ですから、実際には昏睡と、昏睡まではいかなくても意識障害とプロトロンビン時間ということになるのです。

いま学会のほうでは、昏睡になったらだれでもわかるのだから、それまでに何とかわかるようにしなければいけないということで予知式とかをいろいろ考えているようです。また、ウイルスマーカーなどを24時間以内に測れるようにしようという試みがいまされていますけれども、まだ一般にはできていない状況です。

坪井：東京医大のほうの対応としてはまだこういう……

大塚：そうですね。24時間以内とかいうのはちょっと……。この症例の方も、IgM-HAなどの場合は、たしか亡くなられた当日ぐらいに結果が返ってきていると思います。

ウイルス性では急性で起こる場合、A型かB型が多いのです。免疫応答が強いウイルスですから。亜急性型と言って、昏睡までの時間が長いのはB型のキャリアの急性増悪とかC型とか、そういった免疫応答の弱いものが一般的なもので、大体それで早く昏睡、意識障害が出てきた急性型のものはA型か、あるいはB型の急性肝炎を視野に入れてやっていくということ、です。

治療の方法としては、原因にかかわらず血漿交換と透析を組み合わせたようなやり方で、それは基本的に変わらないのです。あとは、免疫を抑制する。

免疫応答、激しい肝炎を抑えるために、ステロイドの是非はまだ議論がありますけれども、ステロイドを使ったり免疫抑制剤を使ったり、それと一緒にインターフェロンをかぶせたりとか、まだ試行錯誤の段階で、完全にコンセンサスが得られている状況ではありません。しかし、血漿交換と透析については、どこでも同じように評価されていると思います。

河手：治療面に関しては、あとでもう一度触れたいと思います。

石田（第4内科）：先生のご指摘の通り、やはりなるべく早期に肝生検ができればよいと考えています。実際、凝固能が悪いので、経皮的にやるのは難しいということで、頸部の内頸静脈のほうから肝静脈のほうに向かって、特殊なカテーテルを使って経肝静脈的に biopsy するというやり方もあります。われわれはやったことはないのですけれども、外国の文献等では、肝不全の移植とか劇症肝炎の診断にそのように積極的にやっておられるということもあるので、今後そういうこともやっていかなければいけないのではないかと考えています。

河手：どうもありがとうございました。坪井先生、それでよろしいですか。

坪井：臨床経過で疑問に思ったことは、白血球がどんどん下がっているときはまだ血小板は下がってなくて、DIC ということを最初は予期していなくて、なぜ白血球はこんなに下がるのだろうかという時期が、1日か2日ありました。5病日目、7病日目、通常であれば術後でまだ1週間たっていないので白血球が8,000、9,000 あってもよいところが3,000とか、ぐっと落ちてきているという状況で GOT、GPT が上がっているという状況だったのです。この時点でウイルス性の肝炎を予期したほうがよかったのかどうかということについて、第4内科の先生にお伺いしたいのですが。

河手：ウイルス感染症で白血球が減少する場合も少ないと思いますが、この質問についてご意見を聞かせて下さい。

大塚：正直言ってそれに関してははっきりした答えは持っていないのですけれども、やはりウイルス感染で下がったと言うよりは、併発した多臓器不全、DIC による現象だと個人的には思います。

坪井：わかりました。

河手：診断面に関していろいろご意見が出ましたが、早期発見に関してはいまいくつか挙げていただ

いたヘパプラスチンテストとかプロトロンビン時間とか、いろいろな項目を考えながら、ヘルペスウイルス感染症に関しても強く心に残しておく必要があるように思います。

VI. 治療に関する検討

では、実際にこの患者さんが受けられた治療面の話に入ります。病理の先生のほうからヘルペス劇症肝炎ということで答えが出ているわけですが、どの時点でどういう治療をすればこの患者さんをrescueできたのか、あるいはその可能性はどうだったのかという点について話を進めたいと思います。一般的にヘルペスウイルスの治療薬としてアシクロビルとかいろいろありますが、一般的な治療方法（薬）としてはどのようなものがよいでしょう。ご意見があったら話して下さい。

高橋：文献的には早期にヘルペスが関与している肝炎が見つかって、アシクロビルを使用して救命した例というのが報告されているのです。

河手：それは小児ですか。

高橋：小児です。ただ、救命例というのはヘルペスに特異的な水疱の出現とか、そのような特異的な症状が……

河手：そうですね。他臓器の所見があつてわかつたわけですね。

高橋：それで疑われたというようなことがあるので、今回のように、熱発と肝機能障害という非特異的な症状でヘルペスを疑うというのは非常に難しいと思います。

河手：わかりました。一般的な肝炎ウイルスの治療はいろいろありますけれども、ヘルペスに関して治療経験のある先生方、どなたでも結構ですが何かコメントはないでしょうか。

先ほど治療面に少し触れていただきました第4内科の先生、何かございますか。

大塚：一般的な治療としては、内科的なものはやはりGI療法と、プロスタグランジン、それから先ほど言いました、是非はありますけれどもステロイドのパルス。そのあとに、はっきり原因が肝炎ウイルスだとわかっていればインターフェロンを使う施設もありますけれども、ヘルペスだとはっきりわかっていない状況で先ほどのようなアシクロビルを使うことは、この症例ではちょっと難しかったのではないかと思います。

河手：効果のほうも、報告例も少ないようですから、診断が早くついてその薬を使ったら絶対rescueできたかどうかということに関してはだれもわからないですが、とにかく治療面でも原因特定が早いほど全ての疾患に関して治療上有利なわけですから、このことを非常に残念に思うわけです。

治療に関して、あるいはこの症例の全体像について、ご質問、ご意見等があったら挙手をお願いします。

松本（麻酔科）：私も集中治療部でこの患者さんを診させていただきました。入室時の意識レベルは清明であり、トランスアミナーゼの異常な上昇ということから、薬剤性、ウイルス性かもしれませんが、何らかの肝障害であったとしても、これほど重症化するには考えておりませんでした。

しかし、その経過が、先ほど救命部の先生がおっしゃったように、いままで見たことがないぐらい急激に悪化しました。当集中治療部では、一般に肝機能の指標として動脈血中のケトン体比（AKBR）を用いて、正常値は大体1.0以上あるものなのですが、この患者さんは急激に低下し亡くなった日の値が0.08でした。AKBRはそもそも肝臓のミトコンドリア機能を表わすと言われているのですが、ほとんど肝臓が存在していないのと同じ状態であったということです。

一般的に劇症肝炎、肝不全の場合、持続的濾過透析および血漿交換を通常は行います。この患者さんももちろん行いました。しかし、おそらくあの肝不全の重症度から考えて、それは単なる対症療法に過ぎないだろうという強い印象を抱きました。ですから、病因である肝臓の機能不全に関して、肝臓の細胞が破壊されていくということを何とか食い止めない限りは、こういう患者さんは救命し得ないという印象があります。

そこで内科の先生にお聞きしたいのですが、われわれがこの患者さんに施行しようと考えていたのが、先ほどもおっしゃられた抗免疫療法です。免疫機能を落として、何とか肝細胞の崩壊を食い止めようかということを計画していた途中で亡くなってしまったというわけなのですが、この患者さんはヘルペスによるウイルス性肝炎であると仮定したならば、抗免疫療法はこの患者さんに有効であったかどうかということをお伺いしたいのです。

河手：内科の先生方、いかがでしょうか。

大塚：ヘルペスの症例はないので、それは答えられないのですけれども、ちょっと置き換えていただきたいのですが、B型の場合は、いまかなり高い救命率を上げている昭和大学の藤が丘病院の与芝先生のところでは、急激な肝細胞の破壊を食い止めるためには、まず最初にパルス、ソルメドロールで導入して、そのあとリバウンドを防ぐためにサイクロスポリンを少量使って、それと一緒にウイルスの増殖を防ぐためにインターフェロンの β と、HIVで使われるラミブジンという薬を併用して、かなりよい救命率を上げていることを最近の学会で報告されています。

ただ、ヘルペスの場合、どういう機序で肝障害がきているのかということとは私もあまりはっきりわかりませんが、ウイルスを抑えつつ免疫応答を抑えながらヘルペスウイルスも抗ウイルス剤のようなもので抑えることが両方でできればというのはあるのではないかと思いますけれども。

河手：やはり免疫の抑制だけでは infection を増長するという可能性があるわけですね。

大塚：かなり強力にやるので、感染症とか出血傾向とかの合併症の管理が非常に大変で、骨髄移植に準じたような部屋でやらなければ、かなりその合併症で亡くなるということをおっしゃっていました。

河手：吉益先生、いまのことで何かありませんか。

吉益：原因がヘルペスウイルスだとすると、ヘルペスによる直接の肝細胞障害と言われており、免疫系を介していないので免疫抑制療法は意味がなかったかもしれません。

河手：ありがとうございます。ご質問の先生、それでよろしいですか。

もうお一方、この症例について何かコメントがあればお願いいたします。

海老原：ヘルペスウイルスで起こるものは非常に珍しいと思います。私も、これが2例目なのです。1例目は、これはときどきあるもので、白血病の治療中に、肺レントゲン上に異常が出て、痰が出ました。その痰が細胞診に回ってきたのです。そこにはヘルペス感染細胞がたくさんあったのです。そのとき少なくとも口腔粘膜には異常所見はなかったので、肺の影と合わせると、最初の感染は肺だったらしいのです。

間もなく急性肝不全の状態で亡くなったのです

が、剖検の結果はきょうの症例と全くそっくりなのです。肺はどうだったかと言うと、肺病変はきれいに治っていました。

たった2つの経験から普遍的なことは言えませんが、発症する前後に喀痰があったのであればそれを調べるべきだろうと思います。触れませんでした。偶然、含まれていた肺組織にも inclusion body が見つからなかったけれども壊死巣がいくつかありました。それももしかするとヘルペスウイルスで起こったものかもしれないのです。

いろいろ最新の技術を使って診断しようとする努力は大切ですが、例えば喀痰を出して見るなどという簡単なことからやれば、もっと早くビレーミアという状態がわかったのではないかと思います。

河手：ありがとうございます。受け持ちの先生方、いまの海老原教授の御意見について、いかがですか。そういうチャンスはありましたか。

高橋：痰は出ていました。

河手：喀痰の検査は、細菌学なことだけでしょうか。

高橋：そうです。

河手：細胞診も含めた、形態学的なものはどうでしたか。

高橋：本当に残念ですが術後では施行していませんでした。

他にどなたかありますでしょうか。

池田（外科第1講座）：おそらくこの症例は非常に稀な症例だと思うのですが、例えば、私ども外科系の人間は全てHBのキャリアであるとHCのキャリアであるとか、そういう患者さんに手術を行わなければいけないような機会が多いわけです。そして、術後は当然免疫力が低下します。そこで、そのような hepatitis の virus が発現しなくても、そのあとに例えば化学療法をするという段階でも、やはりまた免疫力は低下するのですけれども、そのような risk の可能性は、全ての症例にあるのではないかときょうは痛感しました。そのような可能性に関して、内科の先生からコメントをいただきたいのですけれども。

大塚：B（HBVキャリア）に関しては、臨床的には治癒していると言われていた状態、つまり seroconversion している方で、10年ぐらいGPTが正常化しているような方でも、chemotherapyをやったあとなど、免疫能の下がった場合に劇症化した

という報告はあります。劇症化するウイルスはほとんどがミュータントタイプと言って e 抗原を分泌しないタイプですからやはり免疫能が下がったときには B の seroconversion をした方でも要注意ということはあるかと思えます。

おわりに

河手：きょうはお忙しいところ皆さんにご参集いただきまして、「肺癌周術期に劇症肝炎を発症した1例」について様々なご検討をいただきました。残念なことに、この患者さんは極めて短時間に亡くなったわけです。ヘルペスによる劇症肝炎というのは非常に稀な病態で文献の報告もほとんどありません。しかし、必ずこの症例を記憶に残し、今後もしも術後に劇症化する肝炎に遭遇した場合、その鑑別診断に今日、検討してきたような事項を思い出さなければならぬと強く思います。

診断面においては、まず早期発見のマーカーとしてヘパラスチンテストとかプロトロンビン時間などの従来からのいろいろなファクターの他に、内科の先生におっしゃっていただいたように、ウイルスマーカーを早期に短時間で診断できるシステムを病院として持つことも望まれるのかもしれませんが、また、もっとベーシックなところから、海老原教授にご指摘いただいたような喀痰という一番身近なところの検索から証拠がつかめた可能性があり、当時の病態として難しかったかもしれませんが、反省すべ

き点の1つかと思います。

autopsy は refuse されたのですが、ご家族の了承を得て、肝生検をさせていただきました。その結果、先ほど岡田先生が紹介して下さった確定診断に結びつきました。ヘルペスウイルスと言うと、やはりいろいろの凝固壊死を生じて参ります。潰瘍形成とか上皮細胞の膨化とか多核巨細胞とか、Cowdry の A 型、B 型という所見がありますね。すりガラス様の核内封入体ですね。そういう特徴的な所見があります。本症例では免疫染色で最終診断が得られました。

治療に関してもいろいろなディスカッションがりましたが、単に抗ウイルス療法をやったから助かったかどうか、これも非常に難しい問題と思えます。免疫抑制療法とアンビバレンツであるところのウイルスの治療薬の使い方の難しさ、これは今回の患者さんには及ばなかったことですが、もし今後こういうヘルペスウイルス感染症の患者さん、特に肝機能の急激な悪化を来すような患者さんに遭遇したときは、早期にいずれかの選択をわれわれは迫られるわけですから、今後の課題として記憶にとどめなければいけないところだと思っています。非常に有意義なディスカッションをしていただくことができ皆様から感謝致します。これで第286回東京医科大学臨床懇話会を終了させていただきます。ご参集ありがとうございました。