

成人呼吸窮迫症候群（ARDS）を合併し，死の転帰をとった肝内胆汁うっ滞症の一例

福富， 崇能
九州大学医学部内科学教室第三講座

増本， 陽秀
九州大学医学部内科学教室第三講座

磯辺， 英彦
九州大学医学部内科学教室第三講座

徳松， 誠
九州大学医学部内科学教室第三講座

他

<https://doi.org/10.15017/7333698>

出版情報：福岡醫學雜誌. 84 (8), pp.368-373, 1993-08-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



 症 例

成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) を合併し、 死の転帰をとった肝内胆汁うっ滞症の一例

九州大学医学部内科学教室第三講座

福 富 崇 能・増 本 陽 秀・磯 辺 英 彦
徳 松 誠・佐 藤 正 明・岩 本 裕 昭
酒 井 浩 徳・坂 本 茂・名 和 田 新

A Case of Intrahepatic Cholestasis Following with Adult Respiratory Distress Syndrome

Takayoshi FUKUTOMI, Akihide MASUMOTO, Hidehiko ISOBE,
Makoto TOKUMATSU, Masaaki SATOH, Hiroaki IWAMOTO,
Hironori SAKAI, Shigeru SAKAMOTO and Hajime NAWATA

*Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kyushu University 60, Fukuoka 812*

A 58 year old man with arthralgia had been treated with antiinflammatory drugs since November, 1987. On March 1988, he was admitted to a local hospital because of jaundice. On April 18, exploratory laparotomy was done to look for the cause of continued jaundice. Macropathological and micropathological findings of the liver were compatible with those of intrahepatic cholestasis.

On April 29, he was transferred to Kyushu University Hospital because of persistent jaundice. Physical examination showed jaundice, tachypnea and low grade fever. Laboratory examination showed elevated level of serum bilirubin, marked hypoxia and endotoxemia. Plain chest radiogram revealed ground-glass appearance in bilateral lung fields. He was diagnosed to be complicated with adult respiratory distress syndrome (ARDS). Glucocorticoid therapy and oxygen administration were started immediately. But pulmonary fibrosis developed and he died of respiratory failure. Histological findings of lung necropsy specimen were compatible with those of ARDS.

These data strongly suggested that endotoxemia and reticuloendothelial dysfunction due to intrahepatic cholestasis had played important roles to develop ARDS.

は じ め に

肝内胆汁うっ滞症は一般に、比較的予後良好な病態とされている。今回われわれは成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) を合併し、死の転帰をとったまれな一例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：58 歳男性。

主 訴：黄疸，呼吸困難。

家族歴，生活歴，既往歴：特記事項なし。

現病歴：昭和 62 年 11 月末より両手指の関節痛が出現し，12 月末より近医にて pranoprofen (Niflan)，piroxicam (Baxo)，dexamethasone (Decadron) 投

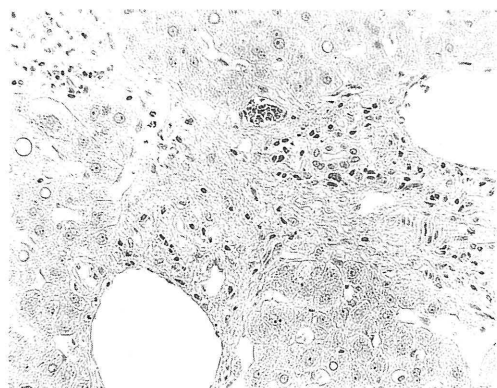


Fig. 1 The specimen of the liver biopsy on the exploratory laparotomy. Hepatic architecture is normal. Bile pigments accumulate in bile canaliculi and hepatocytes. Neither degeneration and necrosis of hepatocytes nor infiltration of inflammatory cells is seen. (H. E. $\times 210$)

与を受けた。2月28日褐色尿出現し、近医にてはじめて肝機能障害（血中 GOT 315 IU/L, GPT 415 IU/L, LDH 489 IU/L, ALP 46.7 KA, T. Bil 3.4 mg/dl）を指摘され、薬剤性肝障害の疑いで、以後これらの薬剤の服用を中止した。その後も次第に黄疸が増強し、3月18日某院入院時、血中 T. Bil 20.2 mg/dl, GOT 123 IU/L, GPT 116 IU/L, ALP 44.1 KA, γ -GTP 158 IU/L であった。prednisolone, phenobarbital 投与により黄疸の改善が見られないため、原因精査のため4月14日試験開腹術を受けた。肉眼的に肝は胆汁うっ滞所見を呈し、脾、胆道系に異常を認めなかった。肝組織所見（Fig. 1）は肝細胞の変性壊死像や炎症細胞浸潤を認めず、胆栓形成と肝細胞の胆汁色素沈着が著明で、肝内胆汁うっ滞症の所見であった。術後4日目より微熱が出現し、軽度の呼吸困難を自覚した。4月28日精査目的で当科に転院した。

入院時現症：身長 157 cm, 体重 45 kg, 体温 37.5 度, 脈拍 88/分 整, 呼吸数 28/分, 血圧 104/58 mmHg. 眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜および皮膚に黄疸を認めた。口唇、手指にチアノーゼを認めた。胸部は心音に異常なく、両側中下肺野に捻髪音を聴取した。腹部は平坦、軟で圧痛なく、右季肋下に肝を3横指触知した。頸静脈怒張、四肢の浮腫を認めず、神経学的に異常を認めなかった。

入院時検査所見 (Tab. 1)：尿ビリルビン陽性、好中球優位の白血球増多と血沈亢進を認め、CRP は強陽性

であった。血液の細菌培養は陰性であった。血液生化学検査では直接型優位の著明な高ビリルビン血症と、胆道系酵素の上昇およびトランスアミナーゼの軽度上昇を認め、蛋白分画では α_2 -グロブリンの上昇を示した。リムルテスト（perchloric acid 前処理による）にてエンドトキシンが検出された。肝炎ウイルスマーカーおよび各種自己抗体は陰性であった。また動脈血ガス分析で、 P_{O_2} 31.2 mmHg と著明な低酸素血症を

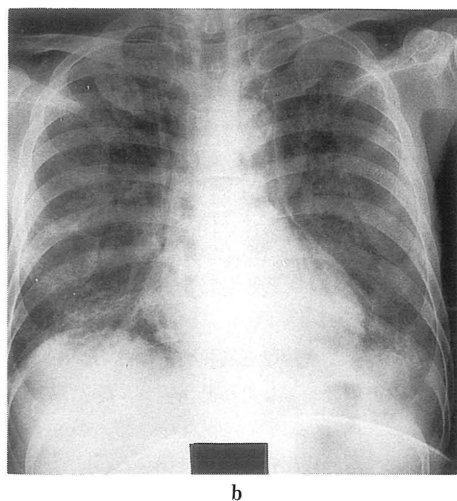
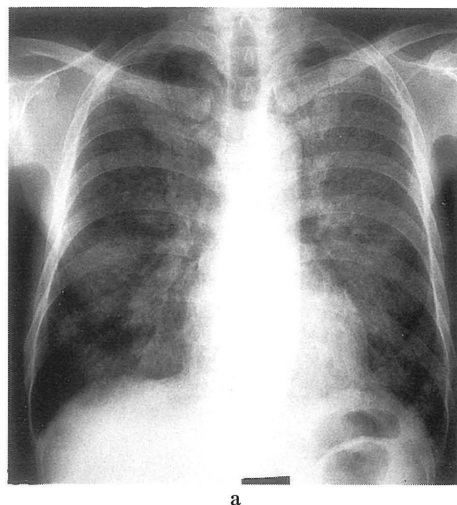


Fig. 2 a) Plain chest radiogram on admission. Ground-glass appearance on bilateral lung fields is noted.
b) Plain chest radiogram on the 52nd hospital day. Pulmonary fibrosis is noted on bilateral lung fields.

Table 1 Laboratory Data on Admission

Urinalysis		Blood Chemistry	
Bilirubin	(+)	Total protein	5.7 g/dl
Urobilinogen	(-)	Alb	55.6 %
Peripheral Blood		α_1 -gl	7.0 %
RBC	374×10^4 /cmm	α_2 -gl	10.3 %
Hb	11.7 g/dl	β -gl	9.8 %
Ht	38 %	γ -gl	17.3 %
WBC	14800 /cmm	T. Bil	24.8 mg/dl
St	7 %	D. Bil	19.3 mg/dl
Seg	79 %	GOT	106 IU/L
Ly	8 %	GPT	86 IU/L
Eo	1 %	LDH	469 IU/L
Mo	4 %	ALP	491 IU/L
Platelet	22.8×10^4 /cmm	γ -GTP	29 IU/L
ESR (1hr)	65 mm	T. Chol	173 mg/dl
Coagulation Factor		TG	554 mg/dl
PT	11.9 sec	ChE	97 IU/L
APTT	32.6 sec	Amylase	61 IU/L
Fibrinogen	394 mg/dl	BUN	20 mg/dl
HPT	65.6 %	Creatinine	0.9 mg/dl
FDP	<10 μ g/dl	FBS	106 mg/dl
Serological Test		Na	137 mEq/L
CRP	7.4 mg/dl	K	4.6 mEq/L
RF	(-)	Cl	100 mEq/L
ANF	(-)	Arterial Blood Gas Analysis	
LE-T	(-)	PH	7.53
AMA	(-)	Po ₂	31.2 mmHg
ASMA	(-)	Pco ₂	27.6 mmHg
Endotoxin	0.075 mg/dl	HCO ₃ ⁻	23.0 mEq/L
HBs Ag	(-)	BE	0.4 mEq/L
anti HBs	(-)		
anti HBc(IgM)	(-)		
anti HA(IgM)	(-)		
anti HA	(-)		

認めた。胸部レ線検査 (Fig. 2a) は中下肺野を中心にスリガラス様のびまん性小粒状陰影を呈した。心陰影の拡大は認めなかった。

腹部画像診断：腹部超音波検査、腹部 CT (Fig. 3) にて軽度の肝脾腫を呈したが肝内胆管、総胆管の拡張を認めず、肝内肝外に結石や腫瘤像を認めなかった。肝シンチグラムは軽度の肝脾腫を示した。

臨床経過 (Fig. 4)：肝内胆汁うっ滞症に ARDS を合併したものと診断し、ただちに酸素吸入を開始するとともに、methylprednisolone 1000 mg を投与し、以後 prednisolone 60 mg からの漸減投与を行った。これにより低酸素血症および胸部レ線像は一時改善したが、しだいに胸部レ線上両側下肺野より網状陰影が増強し、低酸素血症が再び増強した。5 月 25 日より微熱

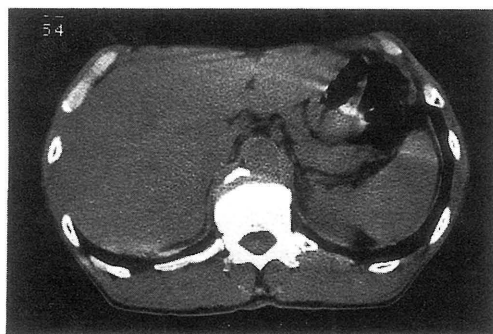


Fig. 3 CT scan shows mild hepatosplenomegaly. Dilatation of the intra- and extra-hepatic bile ducts are not seen.

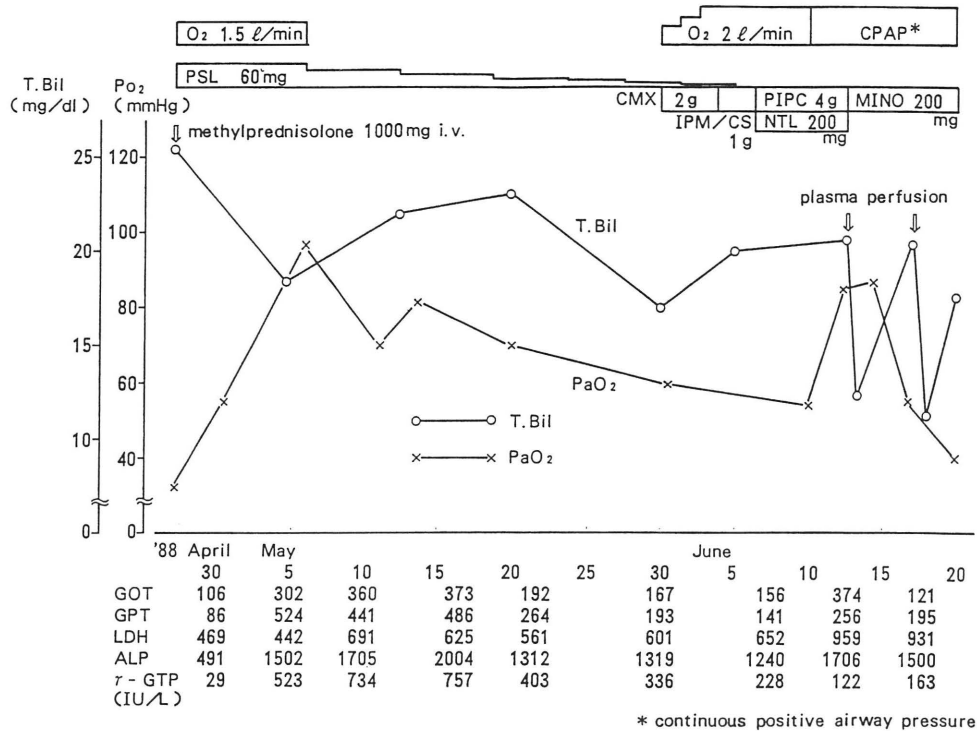


Fig. 4 Clinical course of this patient.



Fig. 5 A lung necropsy specimen. Alveolar walls are thickened due to fibrosis with infiltration of inflammatory cells. Alveoli are also focally replaced by fibrosing process. (H. E. ×100)

と膿性痰が出現し、喀痰培養にて *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* が同定されたため、各種抗生物質を投与したが発熱は持続した。また酸素吸入にて低酸素血症の改善が得られないため、6

月10日より持続陽圧呼吸 (CPAP) による呼吸管理を開始した。6月13日よりビリルビン吸着カラム (BR カラム, 旭メディカル) による血漿灌流を施行し、一時血中ビリルビンの低下と低酸素血症の改善を認めたが、肺線維症の進行のため (Fig. 2b) 6月21日呼吸不全で死亡した。死後の組織検査にて、肝組織は Fig. 1 と同様の肝内胆汁うっ滞所見を、肺組織 (Fig. 5) は基本構築を失い、間質の線維化が著明であり、ARDS に一致する所見であった。

考 察

本症例は肝内胆汁うっ滞症に ARDS を合併した症例である。本症例の肝組織所見は試験開腹時、死後肝組織ともに肝細胞の変性壊死および炎症細胞浸潤を認めず、純胆汁うっ滞型を呈した。既往薬剤によるリンパ球刺激テストはすべて陰性であったが、肝内胆汁うっ滞の原因は薬剤によるものが強く疑われた。

薬剤性肝内胆汁うっ滞症は一般に、起因薬剤の投与中止後一定の期間を経て治癒する比較的予後良好な病態とされ¹⁰⁾、木村らの報告した胆汁うっ滞型薬剤性肝障害 64 例中、死亡例はない⁹⁾。しかしまれに予後不良

の転帰をとる症例もあり、起因薬剤中止後も胆汁うっ滞が遷延し、続発性胆汁性肝硬変に移行し死亡した症例⁹⁾¹¹⁾¹²⁾が報告されている。1970年から1989年の20年間に、医学中央雑誌に収載された症例につき筆者らが検索しえた範囲では、肝内胆汁うっ滞症とARDSの合併例は報告がない。本症例は原因と考えられた薬剤の投与中止後約4カ月にわたり黄疸が持続し、ARDSの合併、進展のため死の転帰をとったまれな一例である。

ARDSは1967年Ashbaughら¹⁾がはじめて記載した急性呼吸不全症候群で、様々なストレスを契機として、それまで病変のなかった肺にび慢性間質性肺水腫をきたし、動脈血酸素化障害により高度の低酸素血症を呈する病態である。頻呼吸、努力性呼吸などの強い呼吸困難を呈し、低酸素血症の改善のため人工呼吸管理を必要とすることが多い。病理組織学的には、発症から2日以内に血管透過性亢進による間質性浮腫、II型肺胞上皮細胞の増殖をきたし⁶⁾、3~4日以降には硝子膜の形成と肺胞性浮腫を生じ、さらに線維芽細胞の増殖にともない肺線維症が進行し、肺胞構造が破壊される⁶⁾。様々な治療に抵抗し、呼吸不全、敗血症、心不全などにより6-7割が死亡の転帰をとる予後不良の病態である¹⁴⁾¹⁶⁾。

Pettyら¹⁴⁾によるARDSの診断基準は、

- 1) 危険因子(敗血症、誤嚥、外傷など)の存在。
- 2) 高濃度酸素投与にもかかわらず重篤な低酸素血症を呈する。
- 3) 肺シャント率の上昇。
- 4) 肺コンプライアンスの低下。
- 5) レ線上肺水腫を呈する。
- 6) 元来正常肺である。
- 7) 心不全は存在しない。

とされている。本症例は著明な低酸素血症を呈し、胸部レ線上周間質性肺水腫像があり、その原因として心不全の関与は否定されるので、ARDSと診断した。

ARDSの原因は一般に、出血、外傷、アナフィラキシー、敗血症、エンドトキシン血症、誤嚥、急性膵炎など様々である¹⁵⁾。本症例におけるARDS発症の原因として、まず第一にエンドトキシン血症の関与が考えられる。エンドトキシン血症に続発するARDSの発症機序としてJacobら⁸⁾は、補体系活性化に基づき、肺毛細血管内に白血球が凝集し(pulmonary leucostasis)、各種のchemical mediatorやsuperoxide radicalが発生し、血管内皮障害および肺血管透過性亢進をきたすことを指摘している。またBlaisdellら²⁾は、

凝固系の活性化と血小板粘着能や凝集能の亢進により、プロスタグランジン、トロンボキサン、セロトニン、ヒスタミンなどの血管作動性物質の放出を想定している。

第二に肝内胆汁うっ滞の関与が示唆される。胆汁うっ滞時には網内系機能の低下をきたすことが報告されている⁴⁾¹³⁾。平澤ら⁷⁾は網内系機能の低下により、本来網内系で処理されるべき細菌や異物が、生体内を循環するspill over現象が発生し、その際肺がフィルターとしてはたき、ARDSが惹起されると指摘している。またKupffer細胞は門脈血中のエンドトキシンを貪食し処理する役割を果たすので³⁾、遷延性の黄疸に基づく網内系機能低下がエンドトキシン血症を助長し、ARDSの発症、進展をもたらした可能性が考えられる。

ARDSの一因と考えられる胆汁うっ滞を軽減させる目的で、ビリルビン吸着カラムによる血漿灌流を試みた。6月11日4Lの血漿灌流を行った結果、総ビリルビン値の低下にともない動脈血酸素分圧の上昇と胸部レ線所見の改善を認め、一過性に呼吸状態の改善を示した(Fig. 4)。さらに6月16日7Lの血漿灌流を行ったが、動脈血酸素分圧と胸部レ線所見は徐々に悪化し6月21日死亡した。したがって胆汁うっ滞の軽減は一時的な病状改善をもたらしたが、体外循環にともなう血小板凝集や補体活性化などの影響も考えられ、ARDS合併時における血漿灌流療法の是非については今後の検討を要する。

結 語

本症例は、薬剤によるものと考えられる肝内胆汁うっ滞症にARDSを合併したまれな症例であり、高度の胆汁うっ滞とエンドトキシン血症が、ARDSの発症、進展に関与したものと考えられた。

文 献

- 1) Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL and Levine BE: Acute respiratory distress in adults. Lancet ii: 319-323, 1967.
- 2) Blaisdell FW, Lim RC Jr and Stallon RJ: The mechanism of damage following traumatic shock. Surg Gynecol Obstet 130: 15-21, 1970.
- 3) Bradfield JDB: Control of spill over. The importance of kupffer cell function. Lancet ii: 883-885, 1974.
- 4) Drivas J, James O and Wardle N: Study of reticuloendothelial phagocytic capacity in patients with cholestasis. Br Med J 1: 1568-1569, 1976.

5) 江口尚久, 河原敏彦, 絵畑浩之, 桑木敏光, 池尻直幹, 前山豊明, 安倍弘彦, 谷川久一, 佐藤晋昭, 竹下英毅: 薬剤起因性慢性肝内胆汁うっ滞症の一例, 肝胆膵 2: 99-107, 1981.

6) Green R, Jantsch H, Boggis C, Strauss HW and Lowenstein E: Respiratory distress syndrome with new consideration. Radiol Clin North Am 21: 699-708, 1983.

7) 平澤博之, 織田成人, 小林弘忠, 小高通夫: ARDS と補体系, 細網内皮系. 最新医学 40: 1138-1142, 1984.

8) Jacob HS: Damaging role of activated complement in myocardial infarction and shock lung: Reminifications for rational therapy. In: Critical Care Clinics, Edited by Shoemaker WC and Thompsons WL, Philadelphia, Saunders 1980, p. 1-6.

9) 木村和夫, 藤沢洵: 薬剤性肝障害の実態. 肝疾研究の進歩. 第 4, 5 回肝臓シンポジウムの記録. 市田文弘, 平山千里, 永島秀夫他編, メディカルレビュー社, 大阪, 1986, p. 218-228.

10) 北見啓介, 駒田利幸, 山田泰志, 浪久利彦: 薬剤性肝障害. 肝胆膵 7: 701-708, 1983.

11) 小池ゆり子, 長田敦夫, 清沢研道, 赤羽賢浩, 川原健治郎, 村山伸介, 宜保行雄, 古田精市: 慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞症の一部検例—肝内胆管系に関する形態学的研究. 肝臓 21: 55-62, 1980.

12) 太田康幸, 山下善正, 堀池典正, 道堯浩二郎: 薬剤による慢性肝障害. 肝胆膵 3: 77-84, 1981.

13) Pain JA: Reticulo endothelial function in obstructive jaundice. Br J Surg 74: 1091-1094, 1987.

14) Petty TL and Ashbaugh DG: The adult respiratory distress syndrome. Clinical factors influencing prognosis and principles of management. Chest 70: 233-239, 1971.

15) Rinaldo JE and Rogers RM: Adult respiratory distress syndrome. Changing concepts of lung injury and repair. N Engl J Med 306: 900-909, 1982.

16) Shale DJ: The adult respiratory distress syndrome-20 years on. Thorax 42: 641-645, 1987.

(受付 1993-6-11)