

急性肝障害の鑑別と 原因を精査した一例

主訴

- 倦怠感
- 両下腿浮腫
- 食思不振

現病歴

- 高血圧と脂質異常症の既往があり独居でADL自立した80歳台の女性。
- 2週間前、倦怠感、両側下腿浮腫、食思不振が出現。
- 1週間前、腹部膨満感を自覚。
- 2日前、かかりつけの医院を定期受診。採血後に上部消化管内視鏡検査を実施したが異常なし。エコーで腹水が貯留していたためラシックス錠20mg/日を内服開始。採血結果は肝胆道系酵素が上昇(AST 784 U/L、ALT 320 U/L、T-Bil 1.8 mg/dL)、急性肝炎が疑われるためウルソ150mg/日を内服開始。
- 当院を紹介受診、精査加療目的に入院。

ROS

①

全身状態	体重変化(+) 悪寒(-) 倦怠感(+) 口渇感(-) 食欲不振(+)
皮膚	発疹(-)疼痛(-) 掻痒(+両側下腿) 出血(-)皮膚乾燥(-)紫斑(-)
頭頸部	頭痛(-)耳痛(-)鼻漏(-)鼻閉(-)咽頭痛(-)嘎声(-)
呼吸器	咳嗽(-)痰(-)呼吸困難(-)喘鳴(-)息切れ(-)肺副雑音(-)
心血管	心音S1→S2、S3(-)S4(-) 胸痛(-)動悸(-)失神(-)チアノーゼ(-)

ROS

②

消化器

嘔気(-)嘔吐(-)腹部膨満感(+)
腹痛(-)下痢(-)便秘(-)黄疸(-)

泌尿器

頻尿(-)排尿時痛(-)血尿(-)排尿困難(-)

筋骨格

関節痛(-)関節腫脹(-)骨折(-)脱臼(-)筋痛(-)

神経

眩暈(-)頭痛(-)失神(-)麻痺(-)健忘(-)
転倒(-)振戦(-)歩行障害(-)

精神

不安(-)意欲低下(-)抑うつ(-)集中できない(-)
幻覚・幻視・幻聴(-)不穏(-)不眠(-)

その他に確認したこと

輸血歴	なし
薬剤自己注射歴	なし
1年以内に新たに使用開始した薬剤や健康食品	なし
アセトアミノフェンの定期使用歴および過剰使用歴	なし
大量飲酒歴	なし
肝移植歴	なし

既往歴

高血圧症	60歳台より
脂質異常症	60歳台より
便秘症	70歳台より
過活動性膀胱	70歳台より
不眠症	70歳台より

内服歴

バルサルタンアムロジピンベシル酸塩	1錠分1 朝食後
アトルバスタチン錠 10mg	1錠分1 夕食後
ミラベグロン錠 50mg	1錠分1 朝食後
センノシド錠 12mg	2錠分1 眠前
エチゾラム 1mg	1錠分1 眠前

社会生活歴

家族構成	独居、夫は死別、長男と長女は別居
ADL	自立
IADL	自立
介護保険	なし
喫煙歴	なし
飲酒歴	なし（以前は機会飲酒、飲酒量は日本酒0.5合/回）
仕事	無職

アレルギー

薬	なし
食べ物	なし
その他	なし

家族歴

- なし

入院時現象① バイタルサイン

身長・体重	144 cm、57.6 Kg
BMI	27.8 kg/m ² 肥満1度
意識レベル	JCS 0、GCS E4 V5 M6
体温	37.0 °C
脈拍	83 回/分
血圧	123/64 mmHg
呼吸	18 回/分
SpO2	97% (Room air)

入院時現象② 身体診察

第一印象	シックな印象(-)皮膚乾燥 (-)
HEENT	頭痛(-)嘔気(-)眼瞼結膜蒼白(-) 眼球黄染(-)口腔内乾燥(-)リンパ腫脹(-)
胸部	頸静脈怒張(-)胸痛(-)絞扼感(-)胸部不快感(-)
心音	心音S1→S2、S3(-)S4(-) 心雑音(-)
呼吸	咳嗽(-)喀痰(-)努力様呼吸(-)肺複雑音(-)

入院時現象③ 身体診察

腹部	腹壁は柔らかい、 腹部膨満(+) 腹部緊満(-)腸蠕動音減弱(-) 圧痛(-)反跳痛(-)肝叩打痛(-)Murphy兆候(-)
四肢	浮腫(+) 両側下肢に fast pitting edema 左右差なし) 末梢冷汗(-)把持痛(-)振戦(-)関節腫脹(-)
皮膚	黄疸(-)乾燥(-)皮疹(-)網状皮斑(-)
精神	JCS 0、GCS E4 V5 M6、不穏言動なし

鑑別疾患

ウイルス性肝炎、代謝異常関連脂肪肝（MAFLD）、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、薬剤性肝障害、自己免疫性肝疾患、原発性胆汁性胆管炎

心不全、腎障害、深部静脈血栓症、肝硬変、甲状腺機能低下

血液検査

血算		
WBC	4100	/ μ L
RBC	320	10^4 / μ L
MCV	95.6	fL
Hb	11.6	g/dL
Ht	35.6	%
Plt	9.9	10^4 / μ L
凝固		
PT (秒)	12.5	秒
PT (%)	78.9	%
PT-INR	1.13	
Dダイマー	5.10	μ g/mL

生化学					
TP	6.7	g/dL	AMY	68	IU/L
Alb	2.5	g/dL	CRP	0.86	mg/dL
AST	511	IU/L	Na	141	mEq/L
ALT	223	IU/L	K	4.5	mEq/L
LDH	305	IU/L	Cl	108	mEq/L
ALP	236	IU/L	BNP	40.7	pg/mL
γ -GTP	290	IU/L	TSH	4.017	μ IU/mL
T-Bil	1.57	mg/dL	FT4	1.43	ng/dL
T-cho	112	mg/dL	FIB4index	28.34	
TG	47	mg/dL	ALBI score	-1.18	
HDL	42	mg/dL	NH3	31	μ g/dL
LDL	54	mg/dL	HBsAg定量	0.0001	IU/mL
BUN	15	mg/dL	HCV定量	0.10	COI
Cr	0.94	mg/dL	血糖値	123	mg/dL
eGFR	43	$\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$	HbA1c	5.0	%
CPK	393	U/L			

胸部X線写真

- 浸潤影なし
- 右CP angleやや鈍化
- CRT : 49.8%

1 2 誘導心電図

HR : 60

軸 : 正

完全右脚ブロック

心エコー

心エコー

AOD 28 mm、LAD 35 mm、LVDs 50 mm、
LVDs 32 mm、IVS 11 mm、PW 10 mm、EF 66%、
弁膜症なし、IVC 13 mmで呼吸性変動あり、
左室収縮能良好

検査：腹部エコー

肝臓

大きさ：正常、肝縁：鈍、表面：凹凸不整、実質エコーは粗造構造でcirrhotic pattern、SWM Vs 2.77(F4 相当)、肝腎コントラストなし、総胆管8.0mmで軽度拡張（描出可能な範囲で結石や腫瘤性病変なし）

胆嚢

所見なし

膵臓

所見なし

腎臓

所見なし

脾臓

軽度脾腫あり

腹水

肝周囲・脾周囲・下腹部に腹水貯留あり

胸水

なし

プロブレムリスト

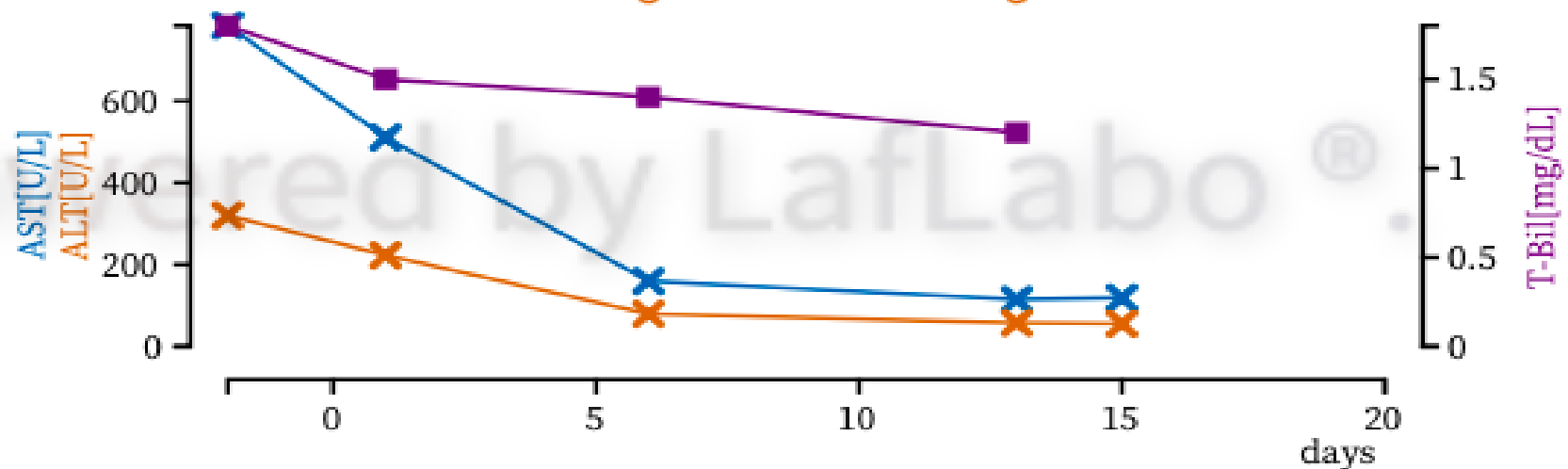
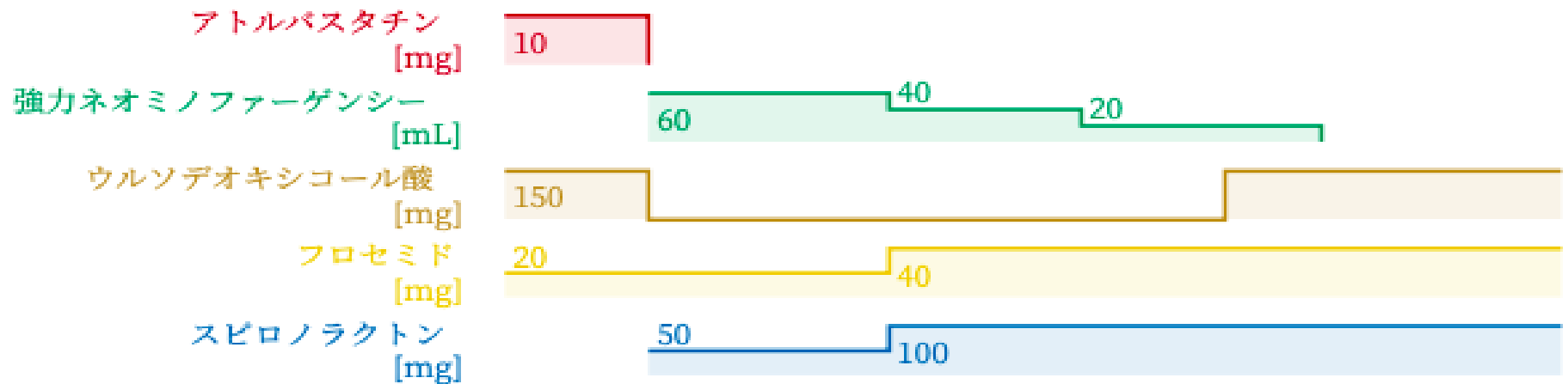
1 急性肝障害

2 肝硬変 (Child Pugh : B 8点)

3 下腿浮腫

4 食思不振

入院経過



Powered by LafLabo®

後日判明した外注検査

外注検査

ミトコンドリアM2抗体

1.5未満

U/mL

IgG

2732

mg/dL

抗核抗体 (E I A)

(-)

IU/L

退院後に判明した肝生検の結果

肝小葉に緻密な慢性炎症がみられ、リンパ球形質細胞の中等度の浸潤、拡大した門脈領域の線維化、界面反応と管状反応を伴う。

脂肪性変化は認められない。悪性組織はない。

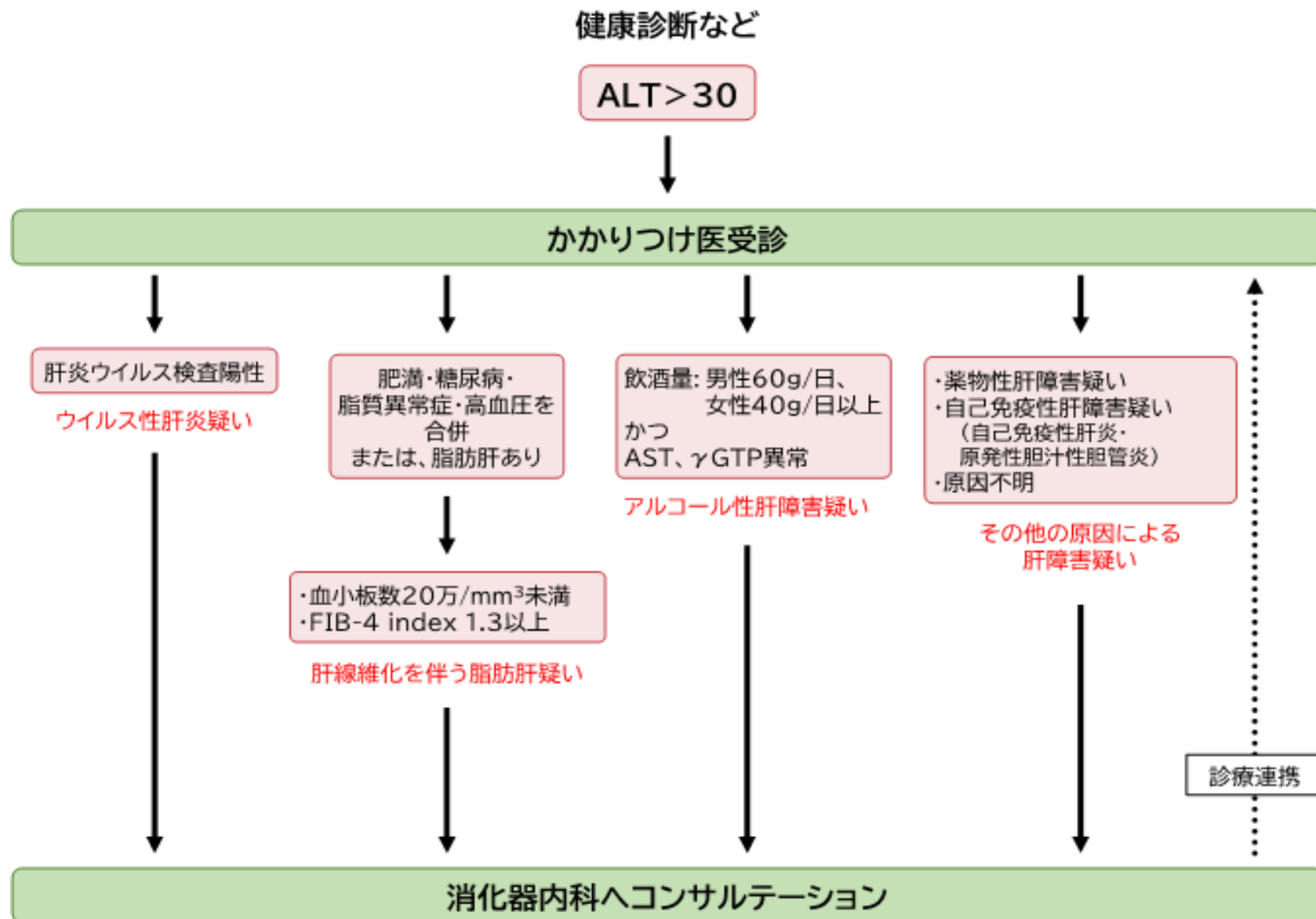
自己免疫性肝炎が示唆され、さらなる臨床検査が推奨される。

最終診断

自己免疫性肝炎の疑い

総合考察

肝酵素上昇時のフローチャート



自己免疫性肝炎の概念 (Autoimmune hepatitis : AIH)

- 中年以降の女性に好発する原因不明の肝疾患。
 - 発症には遺伝的要因、環境的要因の関与が想定されている。
 - 2004年の調査では、推定患者数は9000人。
2018年の調査では、推定患者数は30330人、男女比が1：4。
→患者総数と男性患者の比率が増加傾向。
 - 臨床的には①と②を高率に伴う。
 - ① 自己抗体陽性（抗核抗体、抗平滑筋抗体など）
 - ② 血清IgG高値
- 発症には急性、慢性のいずれも存在する。急性発症の場合には、

自己免疫性肝炎の診断

- 改訂版国際診断基準（国際自己免疫肝炎グループ）
- 簡易型国際診断基準（国際自己免疫肝炎グループ）
- 診断指針2021

自己免疫性肝炎の診断指針

1. 抗核抗体陽性または抗平滑筋抗体陽性
2. IgG高値 (>基準上限値 1.1倍)
3. 組織学的にinterface hepatitisや形質細胞浸潤がみられる
4. 副腎皮質ステロイドが著効する
5. 他の原因による肝障害が否定される 必須項目

典型例：1~4のうち3項目以上を認め、5を満たすもの

非典型例：1~4のうち1項目以上を認め、5を満たすもの

自己免疫性肝炎の診断指針

1. 抗核抗体陽性または抗平滑筋抗体陽性
2. IgG高値 (>基準上限値 1.1倍)
3. 組織学的にinterface hepatitisや形質細胞浸潤がみられる
4. 副腎皮質ステロイドが著効する
5. 他の原因による肝障害が否定される 必須項目

典型例：1~4のうち3項目以上を認め、5を満たすもの

非典型例：1~4のうち1項目以上を認め、5を満たすもの

自己免疫性肝炎の治療

1 プレドニゾン (PSL)

- 副腎皮質ステロイドとしては、プレドニゾンが主に使用される。
- 導入量の目安 軽症：0.6 mg/kg/日以上、中等症以上：0.8 mg/kg/日以上

2 アザチオプリン (免疫抑制剤)

- 副腎皮質ステロイドの使用困難症例、副腎皮質ステロイドを投与してもトランスアミナーゼが基準値範囲内でコントロールされない症例が適応。
- 1~2 mg/kg/日

3 ウルソデオキシコール酸

- トランスアミナーゼの上昇が軽度の症例やステロイド使用困難症例が適応。
- 一般的には、600mg/日を使用する。
- ウルソのみでトランスアミナーゼが基準値範囲内でコントロールされない場合は副腎皮質ステロイド投与を考慮する。
- ウルソ単独治療でトランスアミナーゼが改善する症例が一部存在する。

自己免疫性肝炎の治療

- 多くの症例では、副腎皮質ステロイド投与が極めて良く奏功する。
- 治療開始が遅れた場合、有効性は低下する。また少数例では副腎皮質ステロイド抵抗性を示す。
- 初診時すでに肝硬変へ進展している症例もある。また肝細胞癌を伴うこともある。

まとめ

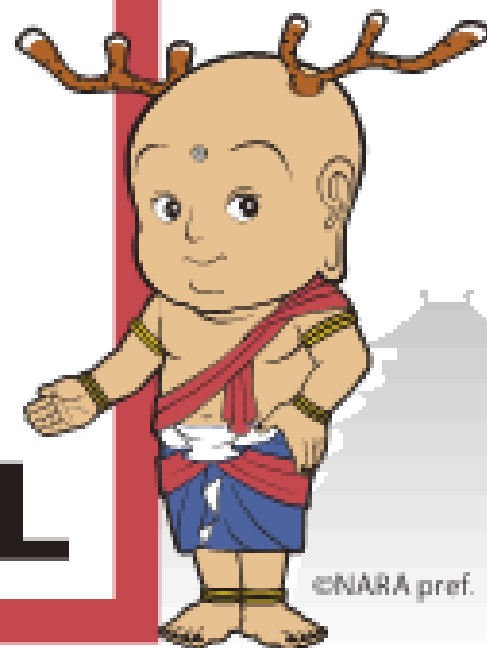
- ALT 30 U/L 以上の場合、ウイルス性肝炎、肝線維化を伴う脂肪肝、アルコール性肝障害、その他の原因による肝障害、に大別して鑑別を。
- 自己免疫性肝炎を疑う場合は速やかに専門医に紹介を。

Stop

Chronic liver disease 慢性肝臓病

CLD

ALT over
30
U/L



©NARA pref.

第59回
日本肝臓学会総会

奈良宣言2023

ALT > 30 で
かかりつけ医を受診しましょう

参考文献

- ホスピタリストのための内科診療フローチャート
- 自己免疫性肝炎診療ガイドライン2021年
- DDW-J 2004ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案

自己免疫性肝炎の重症度分類

臨床徴候	臨床検査所見
①肝性脳症あり	①ASTまたはALT > 200IU/L
②肝濁音界の縮小または消失	②T-Bil > 5 mg/dL
	③PT-INR \geq 1.3

● 重症

臨床徴候①または②、臨床検査所見③のいずれかを満たす

● 中等症

臨床徴候①②、臨床検査所見③が見られず、
臨床検査所見①また②を満たす。

● 軽症

臨床徴候①②、臨床検査所見①②③のいずれも見られない。

自己免疫性肝炎の重症度分類

臨床徴候	臨床検査所見
①肝性脳症あり	①ASTまたはALT > 200IU/L
②肝濁音界の縮小または消失	②T-Bil > 5 mg/dL
	③PT-INR \geq 1.3

● 重症

臨床徴候①または②、臨床検査所見③のいずれかを満たす

● 中等症

臨床徴候①②、臨床検査所見③が見られず、
臨床検査所見①また②を満たす。

● 軽症

臨床徴候①②、臨床検査所見①②③のいずれも見られない。

薬剤性肝障害が関与した可能性は？

高脂血症に対してアトルバスタチンを数年前より内服中。

自己免疫性肝炎と薬剤性肝障害

- 環境要因としては、ウイルス感染、薬物等の関与が考えられており、薬物性肝障害に引き続いて発症する症例が報告されている。
- 薬物性肝障害は、薬物起因性AIHも存在することからその鑑別は困難であり、服薬歴、使用している健康食品などを含めた病歴聴取が重要である。AIHを惹起する薬物としては、ミノサイクリン、スタチン製剤などが知られている。鑑別にはDDW-J2004薬物性肝障害診断スコアリングおよびマニュアルを参考にする。

薬物性肝障害の疑い

ALT、ALPによる病型分類

*N：正常上限

肝細胞障害型

ALT>2N かつ ALP≤N

または

$$\frac{\text{ALT値}/N}{\text{ALP値}/N} \geq 5$$

胆汁うっ滞型

ALT≤N かつ ALP>2N

または

$$\frac{\text{ALT値}/N}{\text{ALP値}/N} \leq 2$$

混合型

ALT>2N かつ ALP>N

かつ

$$2 < \frac{\text{ALT値}/N}{\text{ALP値}/N} < 5$$

(1) 肝細胞障害型
のスコア

(2) 胆汁うっ滞または混合型
のスコア

0~2点

薬剤性肝障害の可能性が低い

3~4点

薬剤性肝障害の可能性あり

5点以上

薬剤性肝障害の可能性が高い

(2) 胆汁うっ滞または混合型のスコア

① 発症までの期間*1	初回投与	再投与	
投与中の発症の場合	5~90日	1~90日	+2
投与開始からの日数	<5日、>90日	>90日	+1
投与中止後の発症の場合	≤30日	≤30日	+1
投与中止後の日数	>30日	>30日	0
② 経過			
	(該当なし)		+3
投与中止後のデータで	180日以内に50%以上の減少		+2
ALPのピーク値と	180日以内に50%未満の減少		+1
正常上限との差	不変、上昇、不明		0
	(該当なし)		-2
投与続行および不明			0
③ 危険因子			
飲酒または妊娠	あり		+1
	なし		0
④ 薬物以外の原因の有無*2			
カテゴリー1、2がすべて除外			+2
カテゴリー1で6項目すべて除外			+1
カテゴリー1で4~5項目が除外			0
カテゴリー1の除外が3項目以下			-2
薬物以外の原因が濃厚			-3
⑤ 過去の肝障害の報告			
添付文書の記載	あり		+1
または過去の報告	なし		0
⑥ 好酸球増多			
6%以上の好酸球増多	あり		+1
	なし		0
⑦ DLST			
陽性			+2
擬陽性			+1
陰性および未施行			0
⑧ 偶然の再投与が行われたときの反応			
単独再投与	ALP(T-Bil) 倍増		+3
初回障害時の併用薬と 共に再投与	ALP(T-Bil) 倍増		+1
初回障害時と 同じ条件で再投与	ALP(T-Bil) 増加するも正常域		-2
偶然の再投与なし、または判断不能			0

*1 スコアリングの除外条件

薬物投与前に発症した場合は「関係なし」、発症までの経過が不明の場合は「記載不十分」と判断して、スコアリングの対象としない

*2 薬物以外の原因のカテゴリー

カテゴリー1：HAV, HBV, HCV, 胆道疾患, アルコール, ショック肝
カテゴリー2：CMV, EBV

薬物性肝障害の疑い

ALT、ALPによる病型分類

*N：正常上限

肝細胞障害型

ALT>2N かつ ALP≤N

または

$$\frac{\text{ALT値}/N}{\text{ALP値}/N} \geq 5$$

胆汁うっ滞型

ALT≤N かつ ALP>2N

または

$$\frac{\text{ALT値}/N}{\text{ALP値}/N} \leq 2$$

混合型

ALT>2N かつ ALP>N

かつ

$$2 < \frac{\text{ALT値}/N}{\text{ALP値}/N} < 5$$

(1) 肝細胞障害型
のスコア

(2) 胆汁うっ滞または混合型
のスコア

0~2点

薬剤性肝障害の可能性が低い

3~4点

薬剤性肝障害の可能性あり

5点以上

薬剤性肝障害の可能性が高い