

症例報告

Crohn病の経過中に非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) から非代償性肝硬変へと進展した一例

田邊規和, 播磨夕美子, 橋本真一, 寺井崇二, 山崎隆弘¹⁾, 坂井田功

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学分野(内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

山口大学医学部附属病院 光学医療診療部¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 非アルコール性脂肪性肝炎, Crohn病, 非代償性肝硬変

和文抄録

症例は31歳の女性。18歳時にCrohn病と診断され、当科での治療を開始された。経腸栄養療法や5-ASA製剤、ステロイドや抗TNF α 抗体製剤等の内科的治療を行うも効果不十分であり、消化管合併症の悪化から24歳時に回腸部分切除術、26歳時に回盲部切除術、28歳時に回腸および上行結腸切除術を施行し、残存小腸は約280cmとなった。その後も症状は安定せず、成分栄養剤による経腸栄養療法を勧めるも患者の理解が得られず、長期の絶食および中心静脈栄養を施行していた。31歳時頃より、見当識障害および活動性低下が認められたため当科入院となった。腹部骨盤単純CT検査上、肝萎縮を伴う肝硬変の状態と考えられ、血液生化学検査にて著明な肝機能障害およびアンモニア値の上昇を認めたため、非代償性肝硬変症による肝性脳症と診断された。血液検査上HBVおよびHCV感染は否定され、飲酒歴もなく、以前より脂肪肝が認められ、肝胆道系酵素の上昇も認められていたことから、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) による非代償性肝硬変と診断した。年齢と肝機能から肝移植を考慮したが、適したドナーがいなかったことと、患者が肝移植を希望しなかったことから対症療法を継続した。その後もCrohn病や肝硬変の加療で入院を繰り返し肝不全により死亡した。重症Crohn病の経過中に複数の要因から

NASHを併発し非代償性肝硬変症へ進展した、極めてまれな症例を経験したため報告する。

はじめに

非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis ; NASH) はアルコール多飲歴がないにもかかわらず組織学的にアルコール性肝炎に類似し、肝硬変への進展を認める原因不明の疾患として1980年代にLudwigらによって提唱された疾患概念である¹⁾。成因として、肥満、糖代謝異常、脂質異常症などの生活習慣病の関与が考えられているが、その他の原因で発症したと思われるNASH症例も存在し、本疾患の病態は完全には解明されていない。本症例のようにCrohn病に合併したNASHから肝硬変に至った症例はまれであり、Crohn病の合併症としてのNASHの進展機序や進展予防を考えるうえで示唆に富む症例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

I 症例

患者 : 31歳, 女性。

主訴 : 見当識障害, 活動性低下。

既往歴 : 20歳時, 時左卵巢巣腫に対し左卵巢切除術。

30歳時, 子宮内膜症。

生活歴 : 喫煙および飲酒なし。

家族歴 : 特記事項なし。

平成24年10月15日受理

輸血歴：血便や栄養状態悪化に伴う貧血に対して輸血を複数回施行されている。

手術歴：17歳(1993年)時、痔瘻に対して手術。24歳(2000年)時に小腸膀胱瘻に対して回腸切除術。26歳(2002年)時に回腸狭窄・直腸膀胱瘻に対し回盲部切除術および前方切除術+ストーマ造設術。28歳(2004年)時に回腸上行結腸切除術および結腸瘻閉鎖術。

現病歴：患者は18歳(1994年)時にCrohn病と診断され、当科で治療を開始された。経腸栄養療法や5-ASA製剤、ステロイドや抗TNF- α 抗体製剤等の内科的治療を行うも効果不十分であった。24歳(2000年)時回腸切除術、26歳(2002年)時回盲部切除術、28歳(2004年)時回腸および上行結腸切除術を施行され、残存小腸は約280cmとなった。その後も活動性の炎症が継続したが、成分栄養剤による経腸栄養療法を勧めるも患者の理解が得られず、長期の絶食および中心静脈栄養を繰り返している状態であった。31歳(2007年)時より、見当識障害・活動性低下が認められるようになったため当科緊急入院となった。

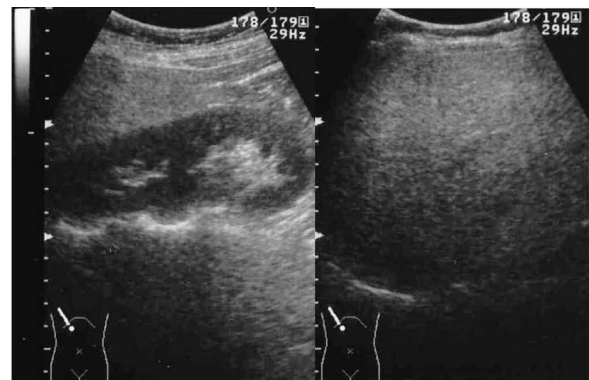
入院時現症：身長162cm、体重55kg (BMI 20.9kg/m²)。体温37.2度、血圧128/100mmHg、脈拍102/min整。意識状態は見当識障害を認めた。羽ばたき振戦を認めた。眼瞼結膜に貧血を認めた。眼球結膜に黄染を認めた。表在リンパ節は触知せず。呼吸音および心音に異常を認めず。肝は触知せず。脾臓は左季肋下に2横指触知した。腹部正中やや左側にストーマを認めた。四肢に軽度浮腫を認めた。

入院時血液・血液生化学検査(表1)：ヘモグロビン濃度は6.4g/dlと著明な貧血を認めた。血小板数は $7.0 \times 10^6/l$ と低値を示した。総ビリルビンは

6.8mg/dl、直接ビリルビンは0.9mg/dlでありビリルビン抱合能の低下によると考えられた。肝逸脱酵素や胆道系酵素は基準値範囲内であった。アルブミン濃度は2.6g/dl、プロトロンビン時間(%)は24.9%と著明な低値を示しており、肝硬変および低栄養状態の影響と考えられた。アンモニアは106 μ mol/lと上昇していた。HBs-Ag、HBs-Ab、HCV-Abはすべて陰性であった。IgG、抗核抗体、血清銅、セルロプラスミンおよび抗ミトコンドリアM2抗体も検査したが、自己免疫性肝炎やWilson病、原発性胆汁性肝硬変はいずれも否定的であった。

腹部超音波検査(US)：23歳(1999年)頃より、腹部エコー上、肝腎コントラストが著明で脂肪肝が認められた(図1a)。29歳(2005年)時では、エコー減衰がさらに著明となり、脂肪肝は増悪し、肝腫大も伴っていた(図1b)。

腹部骨盤単純CT検査：26歳(2003年)時は、またさらにCT値の低下を認め、脂肪肝による所見と考えられた。さらに肝容積1721.05cm³(標準肝容積



a



b

表1 入院時血液・血液生化学検査

Chemistry		Blood counts		Serum markers for hepatic fibrosis	
TP	5.8 g/dl	WBC	3500 $\times 10^6/l$	Serum Fe	40 μ g/dl
Alb	2.6 g/dl	RBC	264 $\times 10^{10}/l$	Transferrin	270.0 mg/dl
T-bil	6.8 mg/dl	Hb	6.4 g/dl	Ferritin	17.7 ng/ml
D-bil	0.9 mg/dl	Ht	21.1 %	Serum Cu	46 μ g/dl
ALT	29 IU/l	Plt	7.0 $\times 10^{10}/l$	Ceruloplasmin	11.2 mg/dl
AST	45 IU/l	Coagulation		ANA	(-)
LDH	359 IU/l	PT(%)	24.9 %	Anti-mitochondria Ab (M2 Ab)	< 5.0
ALP	307 mg/dl	APTT	40.3 sec	TSH	2.00 μ IU/ml
γ -GTP	18 IU/l	Fibrinogen	96 mg/dl	FT3	1.6 pg/ml
ChE	86 IU/l	D-dimer	1.7 mg/L	FT4	1.2 ng/dl
NH3	106 μ mmol/l	Serology			
Na	141 mmol/l	CRP	0.83 mg/dl		
K	3.1 mmol/l	HBs Ag	(-)		
Cl	106 mmol/l	HBs Ab	(-)		
P	0.95 mmol/l	HCV Ab	(-)	Hyaluronic acid	527 ng/ml
Ca	1.76 mmol/l	IgG	1710.0 mg/dl	Type IV collagen	75 ng/ml
Glu	98 mg/dl	IgA	476.0 mg/dl	P-3-P	0.87 U/ml
T.chol	69 mg/dl	IgM	137.0 mg/dl		
TG	59 mg/dl	IgE	39 IU/ml		

図1 腹部エコー検査

(a) 23歳時、肝腎コントラストが著明で脂肪肝が認められた。(b) 29歳時、エコー減衰がさらに著明となり、脂肪肝は増悪し、肝腫大も伴っていた。

1088.5cm³；標準肝容積 = 706 × 体表面積 + 2.4cm³より計算)と著明な肝腫大を認めていた(図2a)。しかし、入院時には肝容積は782.03cm³と著明な肝萎縮を認めた(図2b)。

臨床経過：本症例はCrohn病の合併症としての原発性硬化性胆管炎は肝内肝外胆管狭窄を疑わせる画像所見を認めず、否定的であり、飲酒歴はなく、ウイ

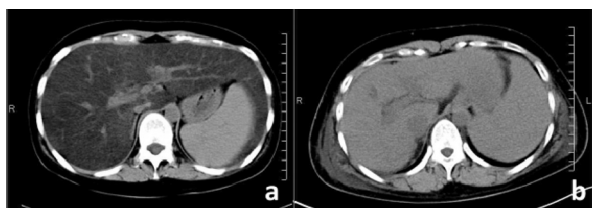


図2 腹部骨盤単純CT検査

(a) 27歳時。まだらにCT値の低下を認め、脂肪肝による所見と考えられた。肝は腫大していた。(b) 入院時。著明な肝萎縮を認めた。

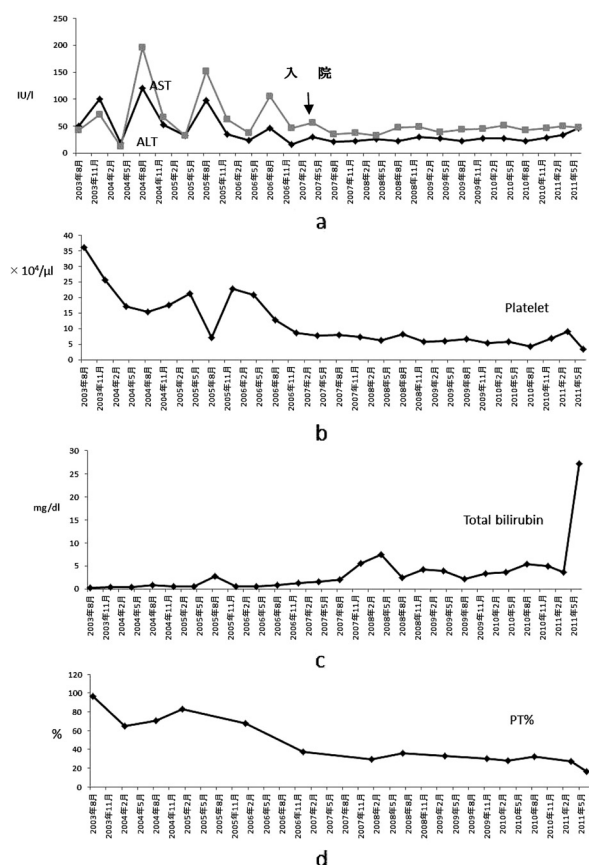


図3 臨床経過

(a) 25歳時から長期にわたりトランスアミナーゼの上昇を認めていた。(b) 血小板数は長い経過で漸減していた。(c) 総ビリルビン値は入院時に著明に上昇していた。(d) 入院時、プロトロンビン時間の著明な延長を認め、その後も延長はしているものの3年間大きな変動を認めなかった。

ルス性肝炎も否定され、自己免疫性肝炎や原発性胆汁性肝硬変も血清学的に否定された。本症例の経過中のトランスアミナーゼ、血小板数、総ビリルビン値の経過を図3に示す。入院時に凝固能の低下を認めたため、肝生検は施行できなかったが、画像検査上、少なくとも23歳(1999年)時より著明な脂肪肝が認められ、25歳(2001年)時から長期にわたりトランスアミナーゼの上昇を認めていたことから(図3a)、本症例の肝硬変の原因としてNASHの可能性が高いと考えられた。また血小板数は長い経過で漸減しており(図3b)、この間に肝硬変へ進展したと推定された。総ビリルビンは、入院前までは、ほぼ基準値範囲内で推移していたが、入院時は著明に上昇していた(図3c)。また、プロトロンビン時間も入院時に著明に延長していた(表1)。今回入院の意識障害の原因は頭部CT上、異常を認めず、高アンモニア血症を認め、神経学上、羽ばたき振戦を認めたことから、肝性脳症によるものであると考えられた。入院時、肝機能はChild-pugh score 14点、MELD score 27点と肝不全の状態であり、年齢と予後を考慮すると肝移植の適応と考えられた。しかし、適したドナーが見つからなかったため、内科的治療を続けた。分子鎖アミノ酸製剤の点滴、ラクツロース注腸を施行し、肝性脳症は改善を認めた。Crohn病に対しては、患者から成分栄養剤投与の同意が得られなかったため、中心静脈栄養と抗TNF- α 抗体製剤による加療を継続した。入院後、肝機能の変化なく、肝性脳症がコントロール良好となったため外来で経過観察することとなった。34歳(2010年)時まで肝不全の状態ではあるものの、総ビリルビンやプロトロンビン時間に大きな変動を認めなかった(図3c, d)。しかしその後、総ビリルビン値の急激な上昇を認め、肝不全進行を認めた。この総ビリルビン上昇から約2ヵ月後、肝不全のため死亡された。

II 考察

Crohn病の肝胆道系合併症として、原発性硬化性胆管炎、胆石症などがあり、ステロイド治療や経静脈栄養による脂肪肝も認められる。しかし、本症例のようにCrohn病に合併したNASHから肝硬変に至った症例は本邦でこれまでに本症例を合わせても3例しか報告されていない^{2, 3)}。

NASHは臨床経過の観察から単純性脂肪肝を経て、ごく一部の患者がNASHへ移行する。Dayらは、その発症には最初に単純性脂肪肝が発症し (first hit)、次にインスリン抵抗性やエンドトキシン、炎症性サイトカイン、酸化ストレスなどの肝障害因子 (second hit) でsteatohepatitisが発症するとしている⁴⁾。本症におけるNASHの病態をtwo hit theoryから考察する。患者は18歳 (1994年) からCrohn病の内科的治療不応例であり、長期にわたり吸収不良に伴う低栄養状態が持続していた。さらに、中心静脈栄養も頻回に施行されていた。吸収不良に伴う低血糖によりグルカゴンや交感神経が刺激され末梢組織から遊離脂肪酸が肝に動員される。遊離脂肪酸 (free fatty acids; FFA) は肝cytochrome p450E1を誘導し、フリーラジカルの増加を招き、ミトコンドリア機能を傷害する⁵⁾。そのため脂肪酸の β 酸化が抑制されて代償性にFFAから中性脂肪への生成量が増加する。さらに蛋白質の欠乏からレシチンの生成が低下し超低比重リポ蛋白の生合成が減少するため、中性脂肪が肝から血中へ分泌されず、肝細胞内に貯留され脂肪肝が進行する^{6, 7)}。さらに、中心静脈栄養による糖の過剰投与により肝へのFFA流入の増加、肝内の脂肪酸合成亢進、酸化抑制、高インスリン血症による肝内FFAの増加が生じ脂肪肝が増悪したものと思われる⁸⁾。以上の理由から本症例において単純性脂肪肝 (first hit) が発症したものと思われる。さらに本症例は3度にわたる回盲弁を含んだ小腸切除術により正常の腸管機能が失われ、大腸内の細菌が小腸へ逆流しやすい状態であった。また活動性のCrohn病により長期の絶食期間が続いたことにより腸粘膜の萎縮、腸内細菌の増加・腸管バリアの破綻が生じたと推察される。以上のことより、容易に腸内細菌やエンドトキシンが腸管から吸収され、門脈内に流入しやすい状況が続いたこと、活動性のCrohn病により炎症性サイトカインが長期に誘導された状態であったことがsecond hitとなり、NASHを発症させたと考えられる。

本症例の経過から治療法を考察する。まず、Crohn病を基礎疾患とした腸管の側面から考えると、腸管の萎縮や腸内細菌叢の側面からできるだけ早期に経口栄養、成分栄養剤を開始することが重要である。Crohn病の治療に使用される成分栄養剤であるエレンタールはグルタミンを多く含み、腸管粘

膜を安定化させ腸内細菌叢の状態を改善しエンドトキシンの流入を軽減させる⁹⁾。しかし、本症例のように長期間の完全静脈栄養単独での栄養摂取が避けられない場合、first hitを予防する意味で糖質の過剰投与の回避、脂肪乳剤の投与、Non-protein calorie/Nitrogen比を維持するなど栄養素バランスの是正が必要となる^{4, 10)}。また、second hitを予防するため、L-グルタミンやプロバイオティクス投与によるbacterial translocationの予防¹¹⁾や、メトロニダゾールなどの抗菌薬の投与による門脈内へのエンドトキシン流入の防止が有用と思われる³⁾。さらに、second hitの予防として酸化ストレスもNASHの進展に関与していることを考慮すると、抗酸化療法としてビタミンE, C, N-アセチルシステインの投与や肝庇護薬であるウルソデオキシコール酸の投与も効果的であると考えられる⁸⁾。

また、本症例ではCrohn病に対し抗TNF- α 抗体製剤を死亡する1ヵ月前まで投与していた。本症例におけるNASH進行に炎症性サイトカインであるTNF- α も密接に関与していると考えられ、抗TNF- α 抗体製剤の投与はCrohn病だけでなくNASH進行の抑制のためにも投与されるべき薬剤であるかもしれない。実際に、本症例は入院の時点で肝機能がChild-pugh score 14点、MELD score 27点と重度の肝不全の状態であったにもかかわらず、肝不全で死亡するまでの約3年間、肝機能を維持できた。以上より、本症例のような病態において、抗TNF- α 抗体製剤の投与がNASHの進行抑制に効果を示す可能性が示唆されたと考えている。

NASHは一般的に肥満やメタボリックシンドロームとの関連が極めて重要であるとされているが、本症例を通して消化管合併症の進行したCrohn病でもNASHを発症する病態を有していることが分かった。Crohn病の経過観察中に肝機能異常を認めた場合、NASHの合併も念頭に置く必要があると考えられる。

Ⅲ 結 語

Crohn病の経過中にNASHから非代償性肝硬変へと進展した一例を経験した。消化管合併症の進行したCrohn病では、肝機能の定期的な観察も必要と考えられた。

本論文の要旨は、第93回日本消化器病学会中国支部例会（2010年6月，下関）にて発表した。

引用文献

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis : Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings* 1980 ; 55 : 434-438.
- 2) 須崎 愛, 三浦英明, 高添正和, 浜田 勉, 北村成大. 重症Crohn病の経過中, 肝不全により死の転帰をとったnonalcoholic steatohepatitisの1例. *日本消化器病学会雑誌* 2003 ; 100 : 1212-1218.
- 3) 樋口佳莉子, 道免和文, 綾部俊一郎, 田中博文, 春野政虎, 下田慎治. Crohn病の経過中に非アルコール性脂肪肝から肝硬変に進展した1例. *肝臓* 2008 ; 49 : 368-375.
- 4) Day CP, James OF. Steatohepatitis : a tail of two "hits" ? . *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 842-845.
- 5) 角田圭雄, 金政和之, 福本晃平. NASHにおける抗酸化ストレス療法. *肝胆膵* 2006 ; 52 : 941-950.
- 6) 稲本善人, 奥野府夫, 平野芳明. 飢餓により著明な肝障害をきたした2症例. *臨床消化器内科* 1991 ; 6 : 729-734.
- 7) 細田四郎, 中條 忍, 饗庭明彦. 栄養性肝障害. *日本臨床* 1988 ; 46 : 398-401.
- 8) 加藤純子, 橋本悦子, 高崎 健. 中心静脈栄養によるNASH. *肝胆膵* 2002 ; 44 : 477-484.
- 9) 西川紀子, 佐々木一晃, 高坂 一. 短腸症候群に対して栄養管理が功を奏した1例. *日本腹部救急会誌* 2005 ; 25 : 743-746.
- 10) Jonkers D, Stockbrügger R. Review article : probiotics in gastrointestinal and liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 133-148.
- 11) Penn D, Schmidt-Sommerfeld E, Pascu F. Decreased tissue carnitine concentration in new born infant receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr* 1981 ; 98 : 976-978.

Progression from Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) to Decompensated Liver Cirrhosis during the Course of Crohn's Disease : A Case Report

Norikazu TANABE, Yumiko HARIMA, Shinichi HASHIMOTO, Shuji TERAJ, Takahiro YAMASAKI¹⁾ and Isao SAKAIDA

Gastroenterology and Hepatology (Internal Medicine I), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 1) Department of Gastroenterological Endoscopy, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

The patient was a 31-year-old woman who had been diagnosed with Crohn's disease at age 18 years. Enteral nutrition and medical treatment were given, but their effect was insufficient. Gastrointestinal complications worsened, and ileocecal resection was performed three times. The remaining small intestine was 280 cm. But, her symptoms were unstable. Thus long-term fasting and central venous nutrition were adopted. At 31 years old, she was hospitalized with cognitive dysfunction and decreased activity. CT scan showed liver cirrhosis (LC), and hepatic dysfunction and an elevated ammonia level were seen on blood tests. Therefore, she was diagnosed as hepatic encephalopathy from decompensated LC. Blood tests were negative for HBV and HCV infections, she had no history of drinking alcohol, fatty liver had been presented for some time, and elevated transaminase were seen. This led to a diagnosis of LC resulting from non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Liver transplantation was considered, but there was no appropriate donor, and the patient did not desire. Therefore, symptomatic therapy was continued. She was repeatedly hospitalized and finally died from liver failure. We report that the rare case in which NASH occurred due to multiple factors during the course of severe Crohn's disease and progressed to decompensated LC.