

重症型アルコール性肝炎に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) を併発した1例

国立病院機構函館病院 消化器科 ○久保公利・早坂秀平
田中一光
おおきた内科胃腸科医院 大北一郎

【要旨】

症例は45歳、女性。2022年2月初旬、1週間前からの黄疸を主訴に近医を受診した。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 「第6波」の渦中にあり、各病院でクラスター (感染者集団) が発生していた。入院加療を必要とする急性肝障害と考えられたが、受け入れ先が見つからず Dr to Dr による依頼により当科を紹介受診した。全身性炎症反応症候群と播種性血管内凝固症候群を伴った重症型アルコール性肝炎と診断し、ステロイドパルス療法と抗凝固療法による集学的治療を開始した。入院第13病日に抗原定量検査により COVID-19 陽性 (軽症) と診断し、中和抗体薬 (ソトロビマブ) による治療を行った。ステロイドは漸減中止し全身状態の安定と血液検査所見の改善を認めたために第48病日に退院となった。重症型アルコール性肝炎に COVID-19 を併発した1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

【キーワード】: 重症型アルコール性肝炎、新型コロナウイルス感染症、COVID-19

【はじめに】

アルコール性肝炎は飲酒量の増加を契機に発症し、AST 優位の血清トランスアミナーゼの上昇や黄疸を認める。著明な肝腫大、腹痛、発熱、末梢白血球数の増加、ALP やγ-GTP の上昇を認めることが多く、アルコール性肝障害¹⁾の病型の一つである。重症型アルコール性肝炎 (Severe alcoholic hepatitis: SAH) はその中で、肝不全、肺炎、消化管出血、急性腎不全など致命的な経過をたどる予後不良の疾患である²⁾。今回、SAH に COVID-19 を併発した1例を経験したので報告する。

【症例】

45歳、女性

主訴: 黄疸

現病歴: 2022年2月初旬、1週間前からの黄疸を主訴に近医を受診した。COVID-19 「第6波」の渦中にあり、各病院でクラスター (感染者集団) が発生していた。入院加療を必要とする急性肝障害と考えられたが、受け入れ先が見つからず Dr to Dr による依頼により当科を紹介受診した。

既往歴: なし

生活歴: 飲酒: 焼酎 600ml/日、喫煙: 5本/日 (20-42歳)、アレルギーなし

入院時現症: 身長 160.9cm、体重 69.2kg。

体温 38.2°C、血圧 131/81mmHg、脈 95/分、整。眼結膜に黄疸あり。腹部はやや膨隆し、腫大した肝を触知する。両下腿に浮腫あり。羽ばたき振戦なし。入院時血液検査所見 (表1): 末梢血で白血球増加と血小板減少を認めた。凝固検査で PT・APTT の延長、FDP の上昇を認めた。生化学・免疫・血清検査で AST 優位の血清トランスアミナーゼの上昇や直接型優位のビリルビン増加を認めた。HBsAg、HCVAb、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体はすべて陰性であった。COVID-19 抗原検査・TRC 検査共に陰性であった。腹部 CT (入院時) (図1): 肝臓は著明に腫大し、周囲に腹水貯留を認めた。

【診断と経過】

診断: 全身性炎症反応症候群 (SIRS)、播種性血管内凝固 (DIC) と診断した。SIRS, DIC の原因として、アルコール性肝障害診断基準 (表2)、アルコール性肝炎の重症度スコア (Japan Alcoholic Hepatitis Score: JAS)¹⁾ (表3) 12点 (WBC 2点、Cr 1点、PT-INR 3点、T-Bil 3点、GI bleeding or DIC 2点、Age 1点) から SAH と診断した。

入院後経過 (図2): 入院第3病日からメチルプレドニゾロン (mPSL) 1g/日を3日間静注し、以降プレドニゾロン (PSL) 40mg の経口投与から漸減し計32日間投与した。またビタミンK補充 (メナテトレノン 10mg/

日：8日間）、抗凝固療法（ナファモスタットメシル酸250mg/日：8日間、ノンスロン1,500単位：4日間）による集学的治療を行った。その結果PT値は40%以上に回復し、白血球数、T-Bil値は低下傾向となった。同室のCOVID-19陽性患者と濃厚接触したために、入院第13病日の抗原定量検査で陽性が判明した。臨床症状は咳嗽のみで呼吸困難を認めないことからCOVID-19（軽症）と診断し、コロナ病棟に隔離の上で中和抗体薬（ソトロビマブ）による治療を行った。抗原量の低下を認め、第29病日に隔離解除した。全身状態は安定し、退院時に施行した腹部CTでは腹水も改善していた（図3）。禁酒を指導後の入院第48病日に退院となった。

【考察】

SAHはアルコール性肝炎の中で、肝性脳症、肺炎、急性腎不全、消化管出血などの合併や、エンドトキシン血症などを伴い、断酒にもかかわらず肝腫大は持続し、多くは1ヶ月以内に死亡する予後不良の病態である³⁾。女性は男性と比較し少量（積算飲酒量にして男性の約3分の2）かつ短期間（常習飲酒期間は約10年）で肝障害を起こしやすく重症化しやすいことが報告されている⁴⁾。男女の重症化の違いについてはアルコール性脱水素酵素量の差、自己免疫機序の関与、女性ホルモン（エストロゲン）によるエンドトキシン上昇作用、網内系細胞でのTNF- α 産生増大の関与などが報告されている^{3), 5)}。

過剰飲酒により、腸管透過性の亢進やKupffer細胞機能障害をきたし、腸管から吸収されたエンドトキシンがTNF- α 、IL-6、IL-8などのサイトカインを誘導する。これらが直接的ないし炎症細胞を介して類洞内皮細胞を障害し、微小循環障害から肝障害を、さらに全身の臓器障害（SIRS）を惹起することがSAHのメカニズムと考えられている⁶⁾。したがってステロイドはサイトカイン産生を抑制し、全身性炎症反応を改善させるためSAHの治療として推奨されている^{7), 8)}。本例は入院後早期に開始した集学的治療（ステロイド治療および抗凝固療法）が奏功し良好な経過が得られた。

本症例の興味深い点はSAHのステロイド治療中にCOVID-19を併発したことである。COVID-19診療の手引き⁹⁾に従い、軽症と判断し中和抗体（ソトロビマブ）による治療を行った。オミクロン株に対してその有効性が減弱していることから、2023年現在では適用がない。臨床医は最新の改訂版を確認することに留意する必要がある。COVID-19とSAHを併発した1例において、ス

テロイド治療を行ったが副作用を認めなかったことが報告されている¹⁰⁾。本症例もステロイド治療はCOVID-19治療に影響を与えなかった。ステロイドはCOVID-19の感染の有無に関わらず、SAHの治療に使用できる可能性がある。

【参考文献】

- 1) 国立国際医療研究センター肝炎情報センター. アルコール性肝障害診断基準 2011年度版2012, <http://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/sankou.html> [2023. 1. 1]
- 2) 高田昭、奥平雅彦、太田康幸、他：アルコール性肝障害に対する新しい診断基準試案の提案. 肝臓 1993 ; 34 : 305-308.
- 3) 石井邦英、神代龍吉、佐田通夫：重症型アルコール性肝炎の病態と治療. 肝胆膵 2007 ; 54 : 677-688.
- 4) 堀江義則. 重症型アルコール性肝障害の細菌の動向. 医学のあゆみ 2007 ; 222 : 618-623.
- 5) Yin M, Ikejima K, Thurman RG, et al. Estrogen is involved in early alcoholic-induced injury in a rat enteral feeding model. Hepatology 2000 ; 31 : 117-123.
- 6) 内田義人、持田智. Acute-on-chronic liver failureと重症型アルコール性肝炎. Thromb Med 2018 ; 8 : 24-29.
- 7) Thursz M, Morgen TR. Treatment of severe alcoholic hepatitis. Gastroenterology 2016 ; 150 : 1823-1834.
- 8) Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. GUT 2011 ; 60 : 255-260.
- 9) 厚生労働省. 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 第8.0版. 2022, <https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>
- 10) Zelman S, Holzwanger E, Malik R, et al. Alcoholic hepatitis and covid-19: the question of steroids. ACG Case Rep J 2020 ; 7 : e00504.

本論文内容に関連する著者の利益相反なし

表1 入院時血液検査所見

[Hematology]			[Chemistry]			[Serological test]		
WBC	12.0	$\times 10^3/\mu\text{l}$	TP	7.9	mg/dl	CRP	3.2	mg/dl
RBC	330	$\times 10^4/\mu\text{l}$	Alb	2.2	g/dl	IgG	2780	mg/dl
Hb	11.9	g/dl	T-Bil	16.6	mg/dl	IgA	736	mg/dl
Ht	35.2	%	D-Bil	10.9	mg/dl	IgM	544	mg/dl
Plt	15.0	$\times 10^3/\mu\text{l}$	LDH	563	U/l	ANA	(-)	
			AST	167	U/l	AMA	(-)	
[Coagulation]			ALT	41	U/l	HBsAg	(-)	
PT%	24.8	%	ALP	118	U/l	HBsAb	(-)	
PT-INR	2.00		γ GTP	363	U/l	HCVAb	(-)	
APTT	38.3	sec	ChE	156	U/l			
FDP	40.5	$\mu\text{g/ml}$	CPK	843	U/l			
			BUN	5.0	mg/dl			
			Cr	0.56	mg/dl	COVID 抗原	(-)	
			NH3	29	$\mu\text{g/ml}$	COVID TRC	(-)	

表2 アルコール性肝障害診断基準2011年版¹⁾

1	「アルコール性」とは、長期（通常は5年以上）にわたる過剰な飲酒が肝障害の主な原因と考えられる病態で、以下の条件を満たす者を指す。
2	過剰の飲酒とは、1日平均純エタノール60g以上の飲酒（常習飲酒家）をいう。ただし女性やALDH2 活性欠損者では、1日40g程度の飲酒でもアルコール性肝障害を起こしうる。
3	禁酒により血清AST、ALT および γ -GTP 値が明らかに改善する。
4	肝炎ウイルスマーカー、抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体がいずれも陰性である。

表3 アルコール性肝炎の重症度スコア (Japan Alcoholic Hepatitis Score : JAS)¹⁾

Score	1	2	3
WBC($/\mu\text{l}$)	$< 10,000$	$10000 \leq$	$20000 \leq$
Cr (mg/dl)	≤ 1.5	$1.5 <$	$3 \leq$
PT-INR	≤ 1.8	$1.8 <$	$2 \leq$
Total Bil. (mg/dl)	< 5.0	$5.0 \leq$	
GI bleeding or DIC	-	+	
Age (yo)	< 50	$50 \leq$	

JAS < 7 : mild、8-9 : moderate、 $10 \leq$ severe

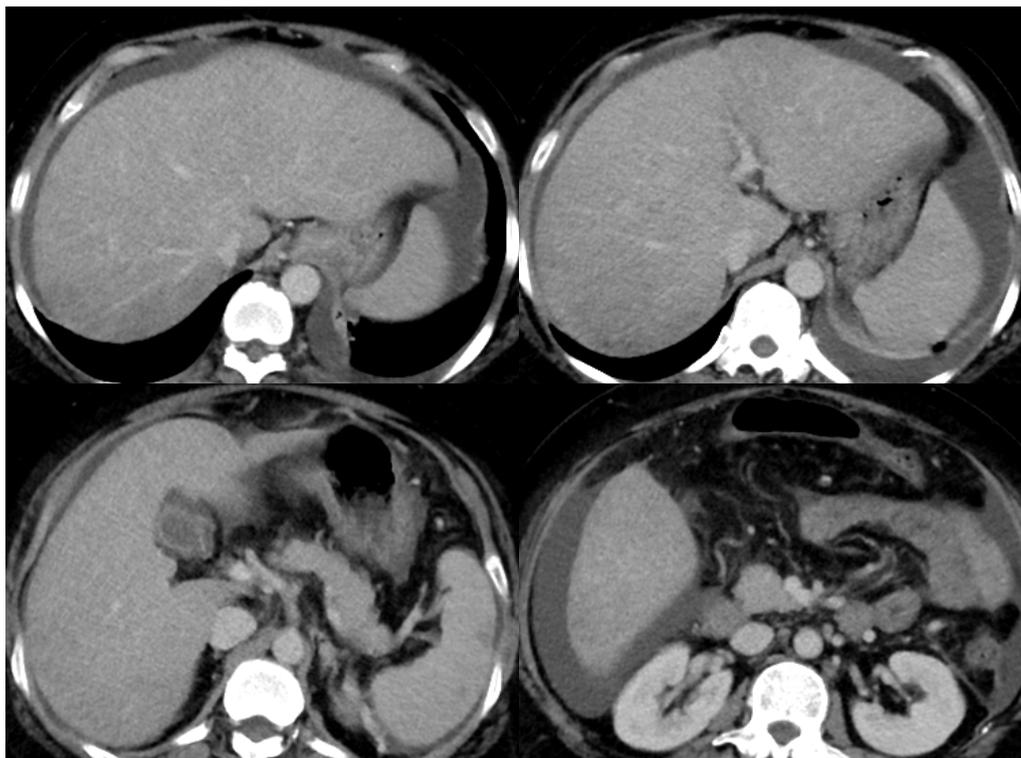


図1 腹部CT (入院時)

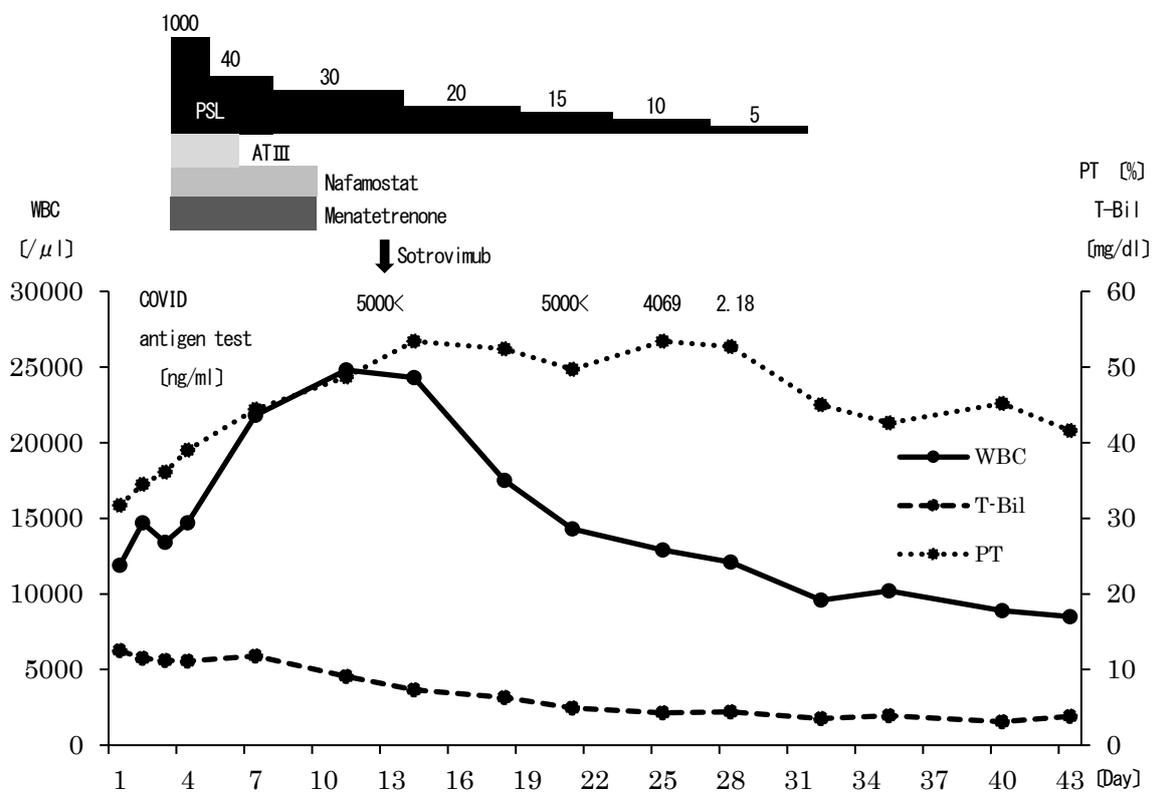


図2 入院後経過



図3 腹部CT (退院時)