第150回　CPC（平成30年11月27日）

症例：70歳代，女性
臨床経過：死亡46年前に生検にて肝硬変症と診断され，25年前慢性肝炎にて近医を通院，食道静脈瘤に関して計4回のEISを施行．本年7月腹痛，嘔気，発熱にて本院救急外来受診，右側に多量の胸水を認め入院となる．入院後ARDSとなり第8病日に意識及び血圧低下をきたし死亡．

司　　会　　病理診断科部　　笠原　正男
症例指導　　IVR科　　竹内　誠人
症例担当　　研修医　　上田　駿介
辻　ひとみ
松本　侑樹
病理担当　　病理診断科部　　笠原　正男

【症　例】70歳代，女性
【主　訴】腹痛
【現病歴】
33歳時に肝生検施行し肝硬変と診断．原因は不明．44歳時より通院治療開始．49歳に初回吐血．以降52歳・57歳・60歳時食道道静脈瘤に対してEIS施行．

X-2年7月静岡への転居のため当院紹介受診．9月下旬貧血・血小板改善目的に部分的脾動脈瘤塞栓術施行．12月上旬難治性腹水に対して腹腔・静脈シャント（デンバーシャント）設置術施行．

X年1月下旬シャント内静脈血栓による閉塞があり，他院にて腹腔・静脈シャントの入れ替え術施行．2月下旬悪寒・40℃の発熱・下痢で他院入院．血液培養からE.coli検出され加療．その後3月中旬Klebsiella oxytoca菌血症で再度他院入院．5月上旬発熱・貧血で当院入院し，CTRX3日間投与し5月中旬退院．経過中に画像からBudd-Chiari syndromeを疑い，本人にその可能性について説明されていた．

7月中旬深夜よりチクチクするような腹痛と嘔気が出現．翌日起床時に悪心が増悪したため当院救急外来受診し，同日消化器内科入院となった．

【既往歴】12歳虫垂炎，20歳腸閉塞，71歳右膝部軟部腫瘍
【アレルギー】食物なし，薬物なし．
【生活歴】飲酒歴なし，喫煙歴なし．
【処方薬】アゾセミド（30）2T1×，トルバプタン（7.5）1T1×，エソメプラゾールマグネシウム水和物（20）1C1×，分枝鎖アミノ酸製剤（4.15）2包1×，スピロノラクトン（25）2T2×，ブチルスコポラミン臭化物（10）頓用．
【入院時現症】身長149.2cm，体重37kg，GCS15，37.6℃，BP111/55mmHg，HR90/min，RR20/min，SpO2：97％（room）
頭頸部：眼瞼結膜蒼白なし，眼球結膜黄染あり，左頬部に紫斑，上口唇には血管腫有り，項部硬直なし，頸静脈怒張なし，頸動脈雑音なし，頸部リ

表1　入院時検査所見

＜末梢血液検査＞	ALP 422IU/L	
WBC 6080/μl	GTP 53.7IU/L	＜凝固検査＞
RBC 279×10^4/μl	AMY 158IU/L	PT(S) 16.8sec
Hb 10.5g/dl	BUN 16.8mg/dl	PT(%) 59%
Hct 31.8%	CRE 0.78mg/dl	PT-INR 1.34
PLT 8.1×10^4/μl	UA 9.0mg/dl	APTT 33sec
＜生化学検査＞	CK 43IU/L	FIB 145mg/dl
TP 7.8g/dl	Na 137.0mEq/L	D-Dimer 10.4μg/ml
ALB 2.4g/dl	K 4.2mEq/L	＜アンモニア＞
T-Bil 3.6mg/dl	Cl 100.3mEq/L	アンモニア　＜17
D-Bil 1.4mg/dl	Ca 7.8mg/dl	
ChE 50IU/L	IP 2.8mg/dl	
AST 81IU/L	ﾌﾟﾛｶﾙｼﾄﾆﾝ 0.228ng/ml	
ALT 23IU/L	CRP 1.53mg/dl	
LDH 362IU/L	UIBC 111μg/dl	

図1　入院時胸部レントゲン
右肺野の透過性低下，右CP angle dull

図2　胸腹部単純CT
右胸水貯留，右葉間胸水あり，シャントあり

図3　胸腹部単純CT
肝辺縁粗造・鈍，胆嚢内に高吸収域あり，門脈石灰化あり

図4　第5病日胸部レントゲン
左上肺野にすりガラス影が出現

ンパ節腫大なし．
胸部：心音S1→ S2→ S3,4（-），整，心雑音なし，肺音右下肺野で呼吸音減弱
腹部：膨満・軟，心窩部に軽度打診痛あり，圧痛なし，筋性防御なし．
四肢：両側軽度下腿浮腫あり（右>左）
【入院時検査所見】（表1参照）
【胸部レントゲン（図1）】
右下肺野は全体的に透過性低下，右CP angle dull，左CP angle sharp，右鎖骨から腹部にかけてシャントあり．
【胸腹部単純CT（図2・3）】右に最大深度80mmの胸水貯留，右葉間胸水あり，左肺野胸水なし，肝周囲・ダグラス窩に腹水貯留，肝辺縁は粗造・鈍，上大静脈-腹腔シャントあり，胆嚢内に高吸収域あり，門脈石灰化あり，脾動脈内に高吸収域あり，脾

図5　第22病日胸部レントゲン
両側肺野の透過性は改善

図6　第38病日胸部レントゲン
右全肺野と左上中肺野にスリガラス影が出現

背側に被膜を伴う低吸収域あり，左側腎嚢胞あり．

【来院後の経過】

第1病日 特発性細菌性腹膜炎も考慮しCTRX開始．第5病日胸部レントゲンで左上肺野にびまん性すりガラス影が出現（図4）．抗生剤をMEPMに変更した．血液培養は陰性であった．第6病日胸水穿刺施行．同日体温38℃，酸素化増悪したためネーザルハイフロー使用するも改善せず，第8病日にステロイド投与開始した．第13病日に酸素化改善したためネーザルハイフローを中止．第23病日抗生剤使用を中止した（図5）．

第35病日に38.7℃の発熱があり，血液培養採取し後日Klebsiella pneumoniaeが4本中4本検出された．第36病日74/46mmHgに血圧が低下し，昇圧薬を開始，CTRX投与再開．翌日に血圧正常化したため昇圧薬は終了した．第37病日胸部レントゲンで右胸水の増量と左上葉のすりガラス影出現，軽度酸素化が低下．ステロイド投与再開し，胸水穿刺した（図6）．第39病日より泥状便出現し，死亡時まで持続．CDトキシンは陰性．以降，間欠的な腹痛を訴えるのみで症状は安定していたが，採血では肝機能の悪化，凝固能の延長，貧血，血小板の減少は進行していた．

第58病日血便が出現．第59病日15：16血圧75/49mmHgに低下し，Hb5.3g/dl，Alb1.5g/dlであった．ご家族はこれ以上輸血を含めた治療を希望されず，除痛目的にモルヒネ使用開始．第60病日，6：31永眠された．

【臨床領域からの考察】

肝硬変で50年以上加療中の高齢女性．難治性腹水に対し腹腔-静脈シャントを留置しており，これまでも複数回敗血症で入院歴あり．今回は腹痛を主訴に来院され，抗生剤加療が行われた．腹水穿刺は施行されていないが，発熱・腹痛があり，特発性細菌性腹膜炎（SBP）が疑われた．その後は細菌性肺炎も併発したが抗生剤を変更し一時軽快．第36病日に血圧低下．SBPが再燃し菌が血中に移行したことによる敗血症性ショックと考えられた．その後病態は安定したが肝予備能低下により徐々に凝固延長し，血小板も低下．出血傾向となり，第58病日血便出現し血圧低下．更にアルブミンも低下しており，血管内容量低下を助長し，最期は循環血液量減少性ショックにより死亡したと思われる．

【病理解剖の目的】

① Budd-Chiari症候群に関する医学発展貢献を希望されたため．

② 死因の究明．

病理解剖組織学的診断

病理番号：2018-7　剖検者：笠原正男，桑原一彦，竹内誠人，久保田紗英，高橋洵行，後藤　務

（胸腹部臓器）

【主病変】

1. 細胆管細胞癌，中分化型，門脈型（右葉）+
   肝硬変症（250g），混合型
   転移なし
   1）食道静脈に対し4回のEIS治療後
      ①食道粘膜下組織の静脈怒張の状態
      ②胃粘膜下組織の静脈怒張
   2）限局性壊死を伴う病変
   3）腹腔・静脈シャント・バルブ留置の状態
   4）陳旧性脾周囲炎と空洞形成性を伴う陳旧性梗塞（130g）
   5）門脈の拡張と壁の肥厚（幅1.5cm，厚さ2mm）血栓形成なし
   6）門脈圧亢進
2. 急性間質性肺炎（360g，280g）
3. 胸水貯留（1300ml，100ml）

【副病変】

1. ［Budd-Chiari症候群］
2. 粥状大動脈硬化症
3. 動脈硬化性萎縮腎（70g，70g）
4. るいそう
5. 糜爛性食道炎
6. 老人性肺気腫，左右上葉に著明
7. 諸臓器の萎縮，心臓（250g），肝臓（250g），腎臓（70g，70g）
8. 胆石症，ビリルビン型
9. 濾胞性甲状腺炎
10. 右心室壁の脂肪浸潤
11. 副脾（大豆大）

【直接死因】

46年間に渉る肝障害に罹患し，経過中細胆管細胞癌を併発した肝硬変症と臨床的にBudd-Chiari症候群が疑われ，治療中に肝機能不全を発症し，急性間質肺炎の合併症による呼吸不全にて死亡.

【症例に対する考察】

1. Budd-Chiari syndromeに関する検索
2. 死因の究明

1. Budd-Chiari症候群の本来の記載と比較し肝静脈の狭窄がレントゲン上認められるが門脈領域には肝硬変とそれに併発した細胆管細胞癌が存在することに依る肝内肝静脈の狭窄にて形成された偽小葉内と細胆管細胞癌胞巣の壊死，即ち梗塞が認められ，肝硬変症による門脈圧が存在する病態であり，この様な病態までをBudd-Chiari 症候群の範疇と考えるかは疑問である.
2. 肝硬変症に依る肝機能低下と免疫機能低下から来る再三発病した菌血症を背景に死亡20日前から持続する肝硬変に起因する血管透過性の亢進に基づく泥状便と，右1300mLと多量の胸水貯留から来る肺の拡張障害に加わり，心不全にて惹起された肺鬱血・水腫を伴う急性間質性肺炎等が加わり多臓器機能不全にて死亡したと結論した.

●考察

症例：
①死亡４６年前の肝生検の診断、肝硬変症、詳細は不明であるが診断は確か。
②慢性肝炎の診断も詳細不明、職業女医（科不明）、ウイルス性肝炎が疑われる。　自信のお産に関する事項不明
③剖検肝臓は混合型肝硬変（２５０ｇ）、肝機能不全、末期、細胆管細胞癌、中分化型、門脈型の合併。
・C型ウイルス肝炎後の肝硬変に細胆管細胞癌が発生、全経過４６年
④敗血症の診断あり。
・病理解剖組織所見から敗血症とされる臓器変化が乏しい。
臓器所見：出血傾向(肝機能不全による出血との鑑別要）、脾臓炎(梗塞による空洞形成と壊死、骨髄過形成（著変なし）、リンパ節反応（なし）　臨床的敗血症条件。①呼吸数＞２０分、②体温＞38℃、或いは＜36℃　③血球数＞12000/μLあるいは4000/μL ④心拍数＞90/分のうち２項目以上満たすもの菌が証明されなくとも。
⑤肝硬変の一部に見られた梗塞：門脈近傍に形成された線維化を伴う細胆管細胞癌による肝静脈の圧迫か？(陳旧、新鮮と出血性所見が見られる

考察：
⑥BuddiーChiari症候群について
剖検事に定義にある肝静脈及び肝部下大静脈の閉塞症や狭窄にて門脈圧亢進などを示すとされている。剖検にて門脈圧の亢進状態が示唆される病態は肝硬変症があり、その結果食道，胃噴門部の粘膜か下組織に静脈怒張が認められたが腹水貯留はない。脾臓に融解による空洞化形成が存在するが、この病態は肝硬変による造血系の破壊を防止するために施行された人工的脾臓梗塞の結果ではないだろうか。以上からBudd-Chiari　syndromeと診断すべきかは問題である。
⑦発熱、与大量胸水が認められ抗菌薬投与、３週間後,酸素化低下、ARSD発症し、意識レベルの低下が出現死亡。この一連の病変を剖検肺から考察すると気管支肺炎や誤嚥性肺炎は認められず肺胞間質浮腫、軽度の線維化、肺胞貪食細胞の出現等からDADの病態がはみとめられないが、最も経過の早いよごの悪い急性間質性肺炎と診断した。

考察(1)

細胆管細胞癌、病理の立場から
・肝臓は肝細胞、胆管細胞、細胆管細胞から構成されている
　発生は肝幹細胞から発生しそれぞれに分化する。肝細胞は胆汁を産生し細胆管と胆管は輸送に当たる
・癌はそれぞれに発生し、肝細胞癌、胆管癌、細胆管細胞となる
・肝前駆細胞intermediate hepatocyte-biliary cell(IHBC)がある
・肝細胞様中間細胞（Intermediate hepatocyte –like cell(IHCL)という細胞がある→肝前駆細胞から肝細胞へ分化再生途中の細胞（CK7陽性、胆管系細胞ではない）、CK7強陽性は胆管系へ、非染色は肝細胞でこの現象は肝細胞の再生時に見られる。
C型慢性肝炎関連肝硬変からの肝細胞癌の発生はIHBCが関与していると報告されている。本症例はIHBCから再生肝細胞のさえ正規の肝細胞へとすすむもの細胆管をへて細胆管細胞癌へ変異する経路が疑われる。　故に、特に発生的に近い肝細胞癌と細胆管細胞癌の混合型が報告されているのではないだろうか。

考察(2)

●急性間質性肺炎AIP(Acute intestinal pneumonia)
しばしば瀰漫性肺胞障害（diffuse alveola damage,DAD)を呈する(AIP/DAD)
・病変は瀰漫性均一性の分布
・浸潤期、器質化期、蜂巣形成に分類される
・滲出期：間質の浮腫、肺胞上皮の剥離、及び硝子膜の形成
　　　　　肺胞内に液の滲出、肺胞管の拡張、虚脱傾向
・器質期：肺胞虚脱が傾向顕著、気腔の狭小化、線維芽細胞の増生、血管内皮細胞の腫大、Ⅱ型細胞の増生、腫大、異形成、滲出物に対する器質化

【病理解剖並びに組織学的所見】

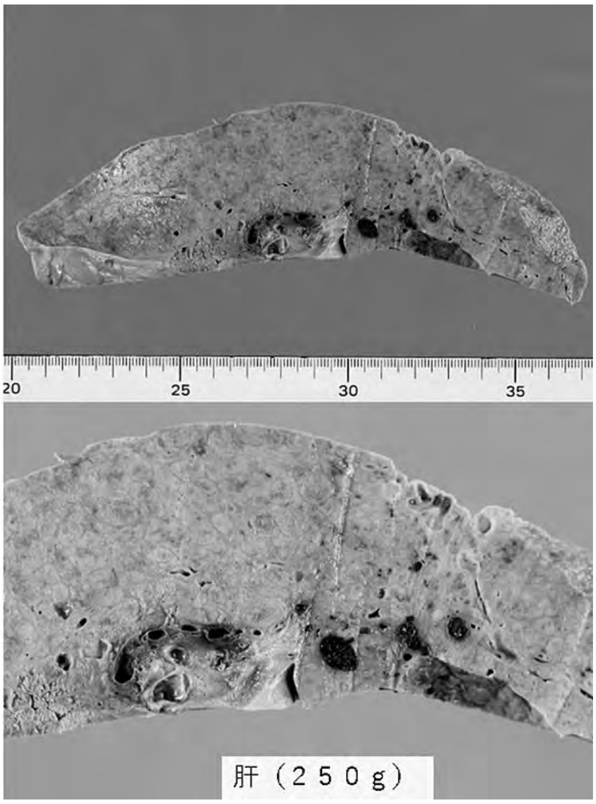


図7　細胆管細胞癌の肉眼所見

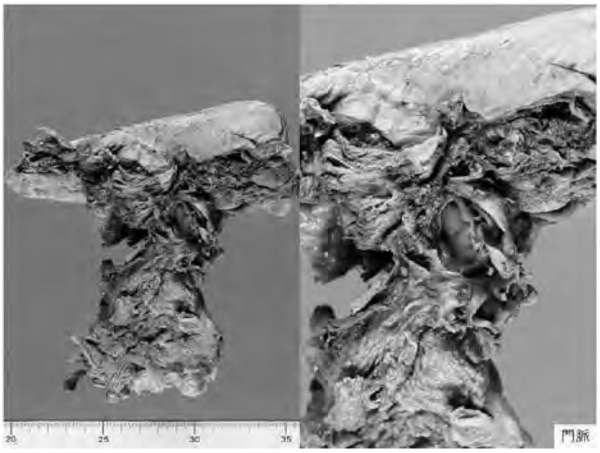


図8　門脈部から見た細胆管細胞癌

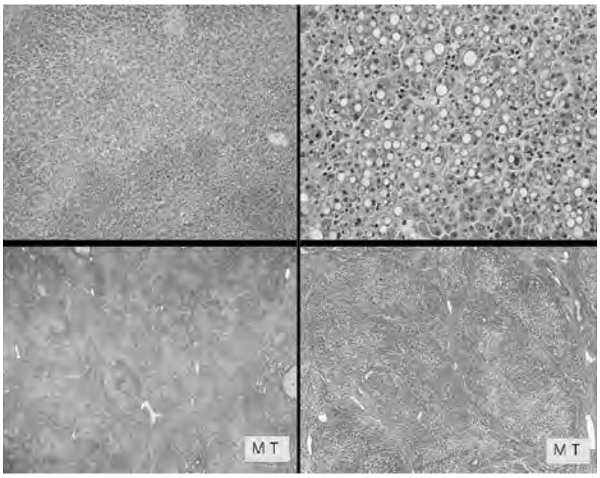


図9　細胆管細胞癌に合併した肝硬変
（上：HE染色　左上×100　右上×400　下：マッソントリクローム染色　左下×100　右下×200）

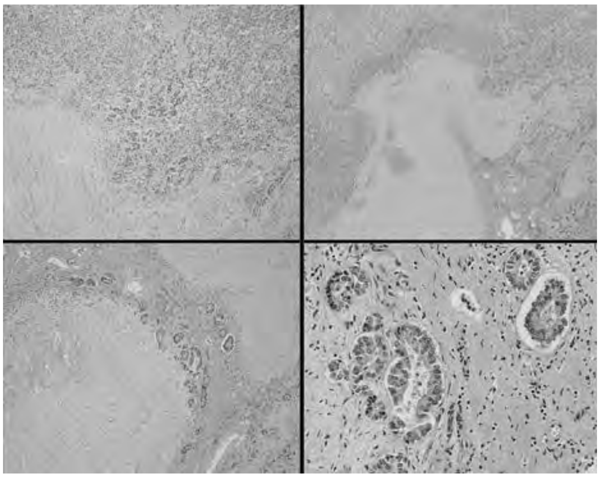


図10　細胆管細胞癌（HE染色　上×100　左下×200　右下×400）

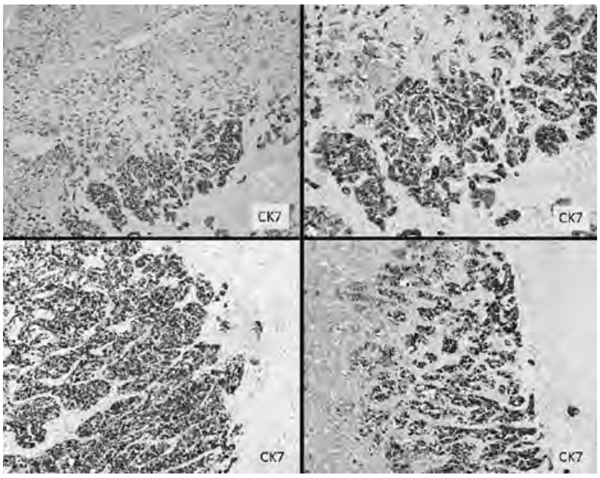


図11　細胆管細胞癌の免疫組織化学染色（CK7　左上×100　左下・右×200）

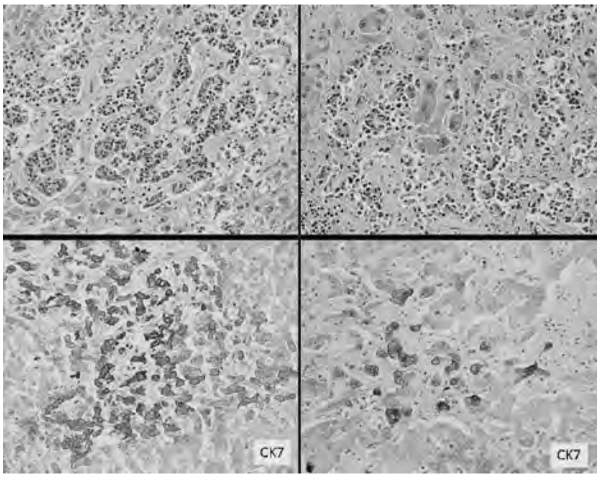


図12　細胆管細胞癌の組織像
（上：HE染色　左上×200　右上×400　下：免疫組織化学染色CK7　×400）

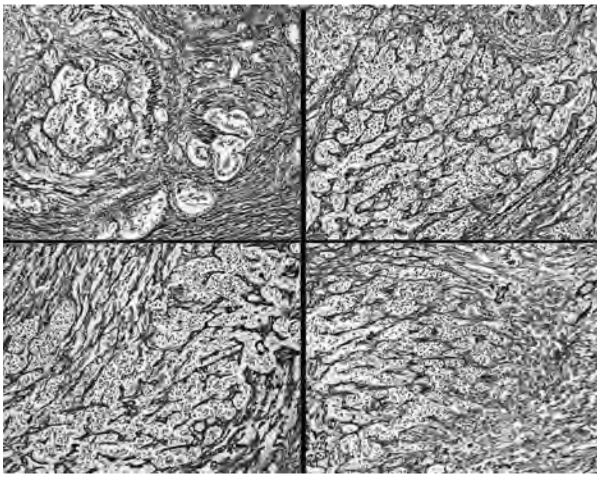


図13　細胆管細胞癌の鍍銀染色
（左上×100　左下・右×200）

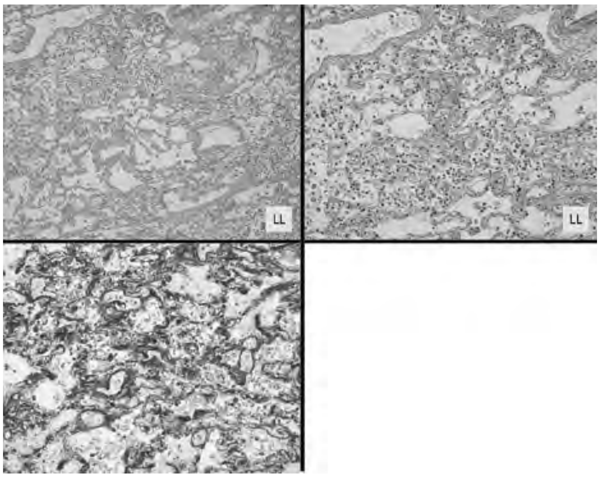


図14　間質性肺炎像（HE染色　左上×100　右上×200　マッソントリクローム染色　左下×200）

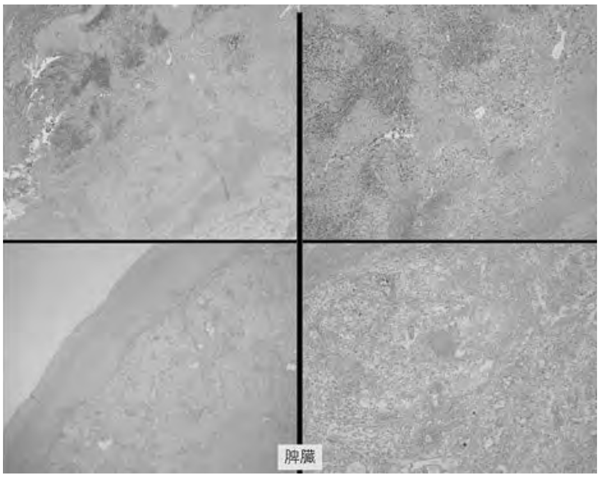


図15 脾臓のうっ血・出血（HE染色 左×100 右×200）

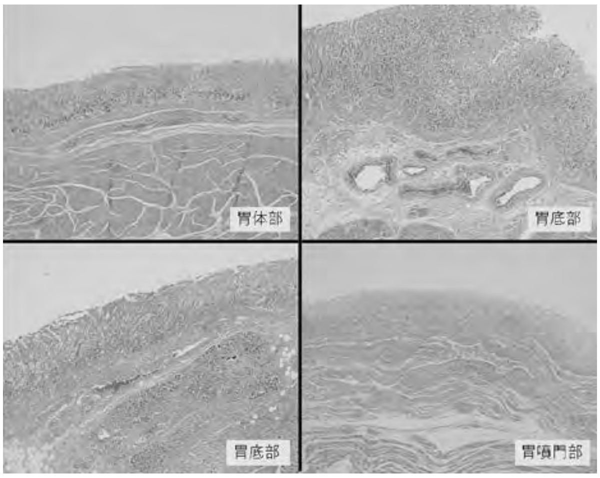


図16 胃壁内静脈（HE染色 左・右下×100 右上×200）

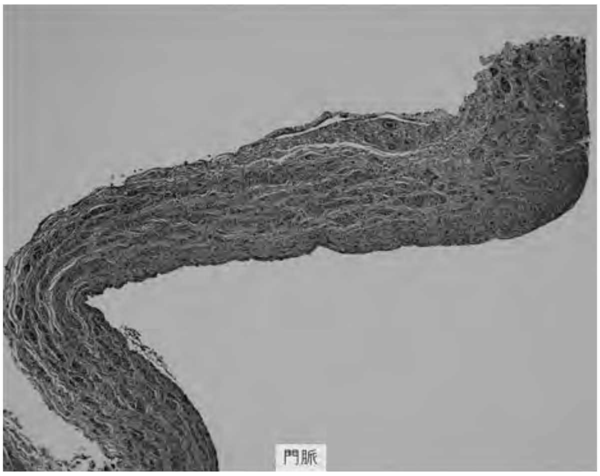
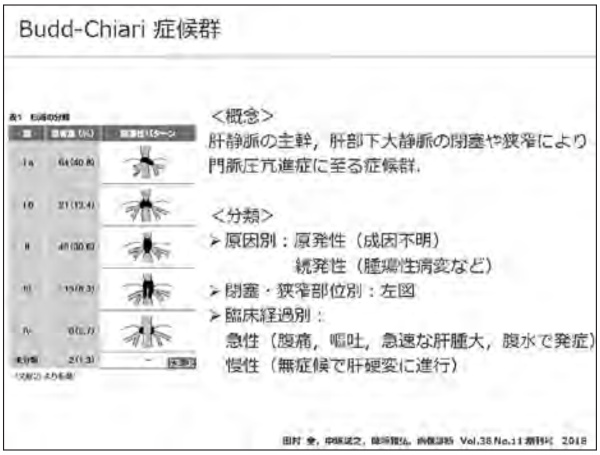
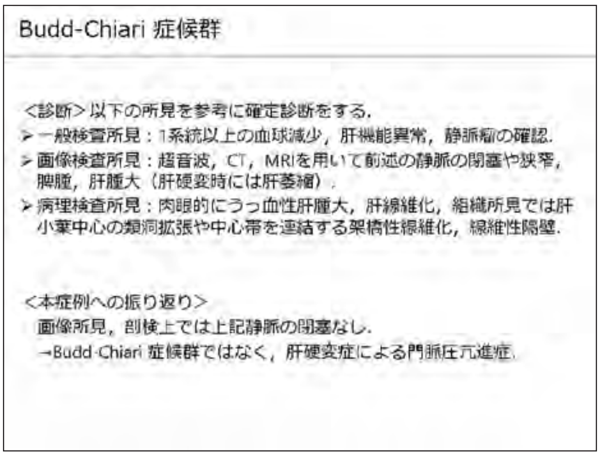
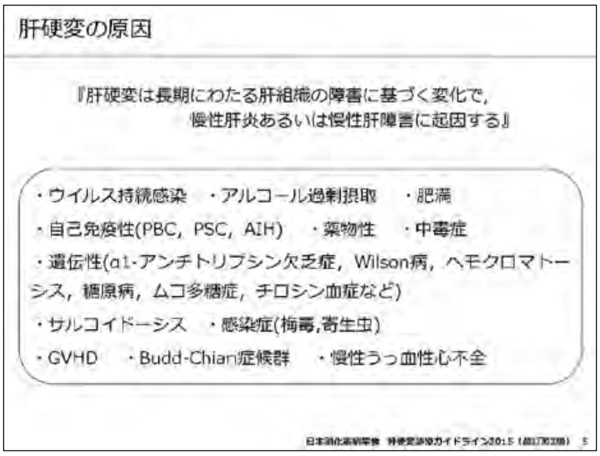


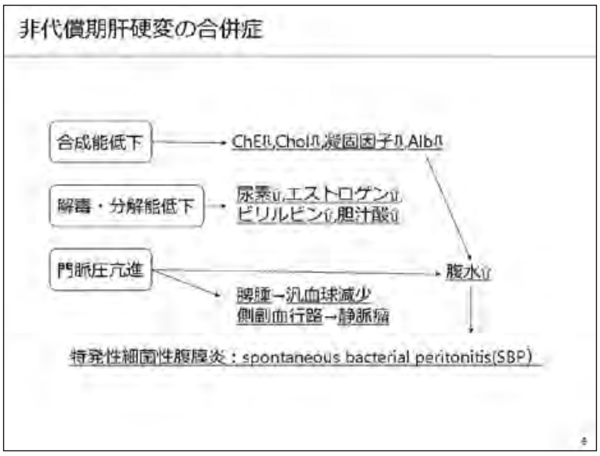
図17 壁肥厚の門脈（HE染色 ×100）

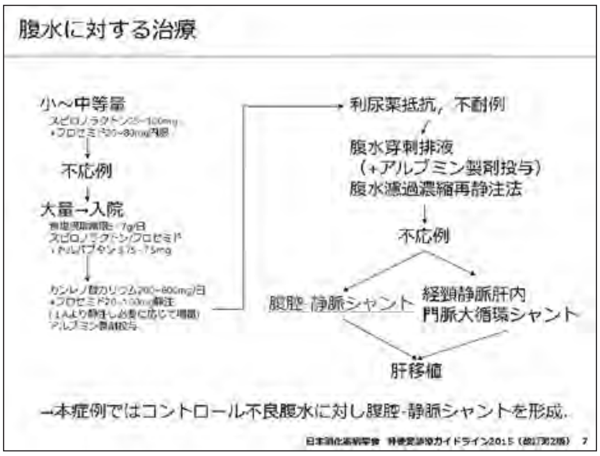
本症例に関連する考察について下記の如く図示する

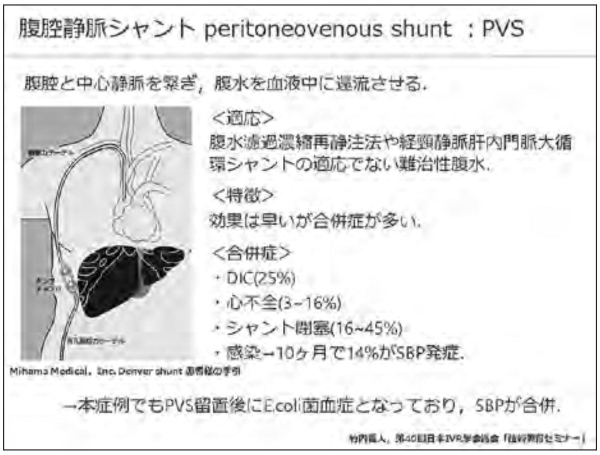


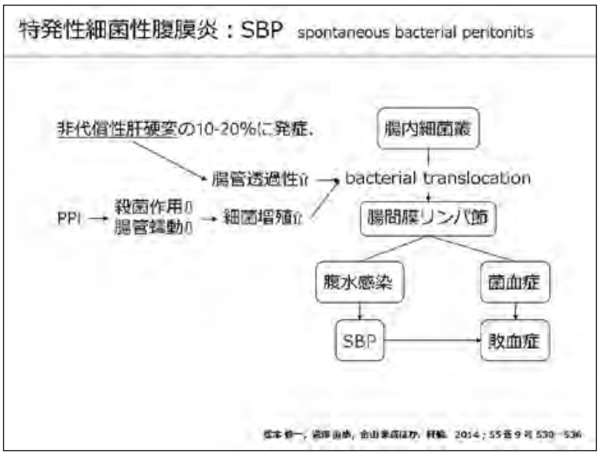


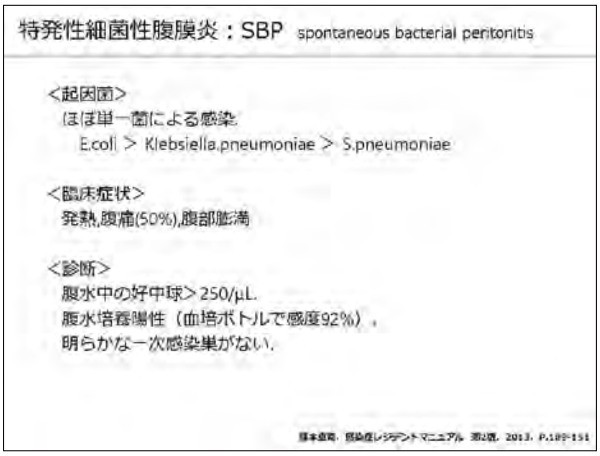


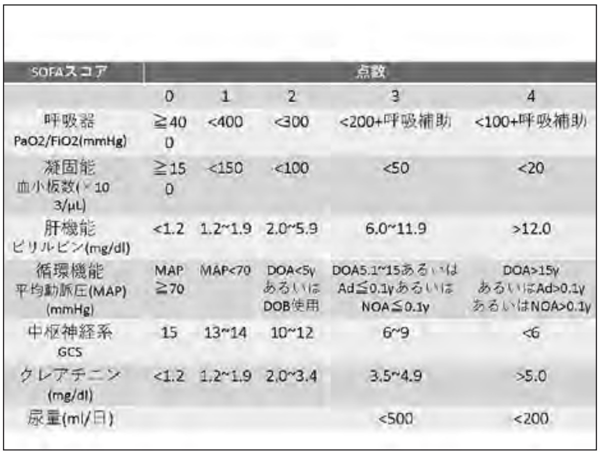










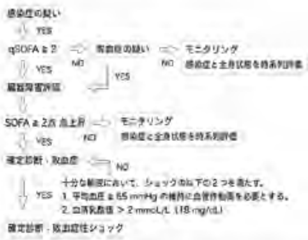


SOFAスコア	点数				
	0	1	2	3	4
呼吸器 PaO2/FiO2(mmHg)	≧400	<400	<300	<200+呼吸補助	<100+呼吸補助
凝固能 血小板数(×10 3/μL)	≧150	<150	<100	<50	<20
肝機能 ビリルビン(mg/dl)	<1.2	1.2~1.9	2.0~5.9	6.0~11.9	>12.0
循環機能 平均動脈圧(MAP)(mmHg)	MAP≧70	MAP<70	DOA<5γ あるいは DOB使用	DOA5.1~15あるいは Ad≦0.1γあるいは NOA≦0.1γ	DOA>15γ あるいはAd>0.1γ あるいはNOA>0.1γ
中枢神経系 GCS	15	13~14	10~12	6~9	<6
クレアチニン(mg/dl)	<1.2	1.2~1.9	2.0~3.4	3.5~4.9	>5.0
尿量(ml/日)				<500	<200

敗血症：Sepsis

<診断>

- 敗血症
  ICU患者
  感染症が疑われ,SOFAスコア2点以上の急上昇を認める.
  非ICU患者
  qSOFA2点以上で疑い,最終診断はICU患者に準じる.
- 敗血症性ショック
  適切な輸液不可にもかかわらず,平均血圧65mmHg以上を維持するのに循環作動薬を必要とし,血清乳酸値>2.5mmol/Lを認める.

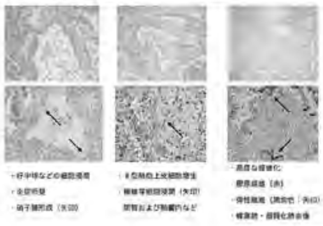


SOFAスコア	点数				
	0	1	2	3	4
呼吸器 PaO2/FiO2(mmHg)	≧400	<400	<300	<200+呼吸補助	<100+呼吸補助
凝固能 血小板数(×10 3/μL)	≧150	<150	<100	<50	<20
肝機能 ビリルビン(mg/dl)	<1.2	1.2~1.9	2.0~5.9	6.0~11.9	>12.0
循環機能 平均動脈圧(MAP)(mmHg)	MAP ≧70	MAP<70	DOA<5γ あるいはDOB使用	DOA5.1~15あるいはAd≦0.1γあるいは	DOA>15γ あるいはAd>0.1γ
中枢神経系 GCS	15	13~14	10~12		
クレアチニン(mg/dl)	<1.2	1.2~1.9	2.0~3.4		
尿量(ml/日)				<500	<200

8点(8/17)→12点(8/22)

急性呼吸切迫症候群：ARDS　acute respiratory distress syndrome

ARDS 病期	滲出期 (3-7日)	増殖期 (7-21日)	線維化期 (21日~)
病理像 HE染色 (弱拡大)			
病理像 HE染色 (強拡大)			
観察所見			



急性呼吸切迫症候群：ARDS　acute respiratory distress syndrome

Berlin定義による重症度分類

1. 生体侵襲や呼吸器症状増悪から１週間以内の経過で急に発症している
2. 低酸素血症が明らかである
3. 胸部エックス線やCTスキャンで両肺に異常な影がある
4. 心不全,腎不全,血管内水分過剰では説明ができない

重症度分類	Mild（軽症）	Moderate（中等症）	Severe（重症）
PaO_2/FiO_2比（陽圧条件）	200<≦300 (PEEP, CPAP ≧ 5 cmH₂O)	100<≦200 (PEEP, CPAP ≧ 5 cmH₂O)	≦100 (PEEP ≧ 5 cmH₂O)

急性呼吸切迫症候群：ARDS　acute respiratory distress syndrome

<発症>
基礎疾先行後12-48h以内
約10%では5日目以降に遅発性に発症.
外傷後は敗血症に比較し発症が遅い.

<症状>
呼吸困難,頻呼吸.
基礎疾患による症状.
多臓器障害による症状.

急性呼吸切迫症候群：ARDS　acute respiratory distress syndrome

<鑑別疾患>

- 心原性肺水腫
- 急性間質性肺炎
- 特発性間質性肺炎
- 感染性肺炎
- 過敏性肺炎
- 好酸球性肺炎
- びまん性肺胞出血
- 薬剤性肺障害
- 癌性リンパ管症
- 他の非心原性肺水腫

➡

<検査>

- 心エコー
- 血液検査 (BNP,KL-6,B-Dグルカン等)
- 気管支肺胞洗浄
- HRCT

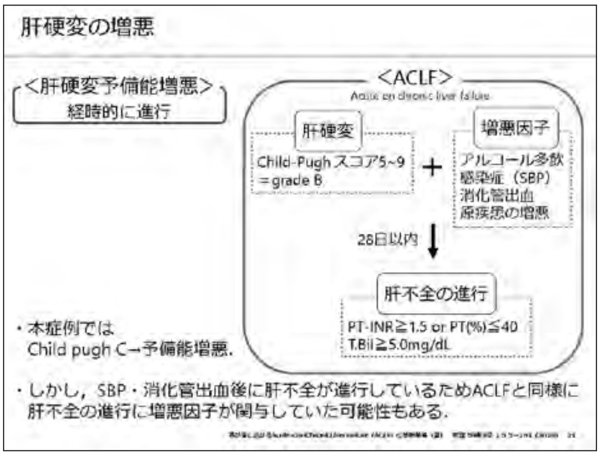
急性呼吸切迫症候群：ARDS　acute respiratory distress syndrome

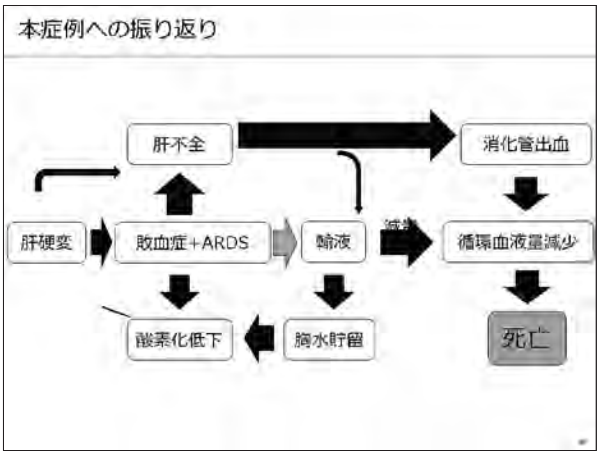
頻度	直接因子	間接因子
高い	肺炎 誤嚥	敗血症 外傷 熱傷
低い	脂肪塞栓 吸入傷害 溺水 肺挫傷 放射線肺障害	心肺バイパス術 薬物中毒(パラコートなど) 急性膵炎 自己免疫性疾患 輸血関連急性肺損傷

急性呼吸切迫症候群：ARDS　acute respiratory distress syndrome

<治療>

1. 原疾患の治療
2. 非侵襲的人工呼吸
3. 人工呼吸器管理
   (低用量換気)
4. 薬物療法
   (グルココルチコイド少量療法,好中球エラスターゼ阻害薬)
5. 抗凝固療法(DIC合併例に対して)





（担当研修医　上田駿介・辻ひとみ・松本侑樹）