

病理医の所見および分析

病理医 山根 哲実

剖検：2011年7月6日 死後1時間56分

(1) 肉眼所見の概要

外表所見：148cm/46kg (BMI=21.0). 皮膚および眼球結膜に高度な黄染あり. 腹部は液体貯留を伴い著明に膨満.

胸腔：胸水 (左400, 右100mℓ)

腹腔：黄褐色微濁腹水 (3,000mℓ)

(2) 臓器所見の概要

1) 胆管癌術後：臍頭十二指腸切除術+肝門空腸吻合術+肝門膵管吻合術+胃空腸吻合術+Brown縫合術+胆嚢摘出術

参考：胆管癌の組織結果 (図1)

well differentiated tubular adenocarcinoma. Intermediate type.

INF α, ly0, v0, pn0, m, stage I

2) 肝門空腸吻合部：肉眼的にも組織学的にも癌の再発は見られない (図2, 3).

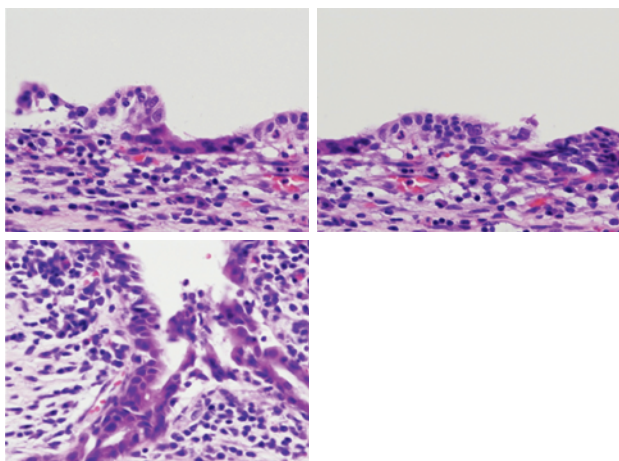


図1 胆管癌手術組織像
腺上皮に異型性がみられ, adenocarcinoma in situ と判断した

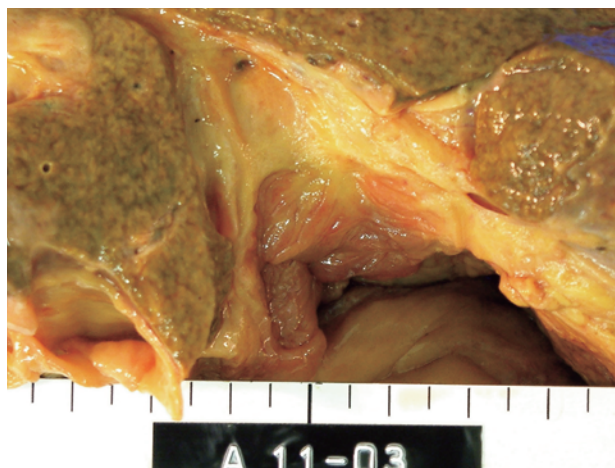


図2 肝門空腸吻合部

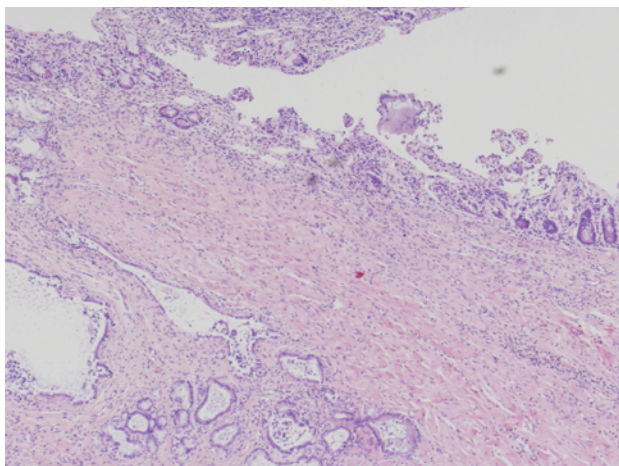


図3 肝門空腸吻合部組織図
再発所見なし

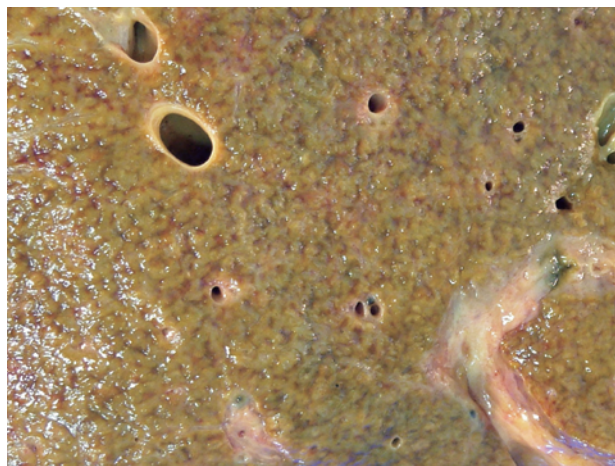
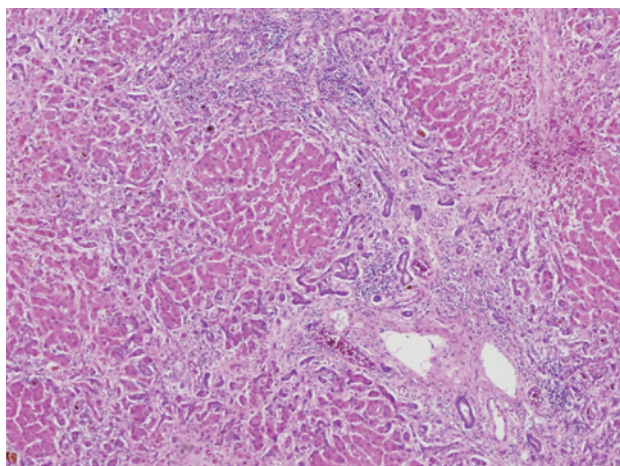
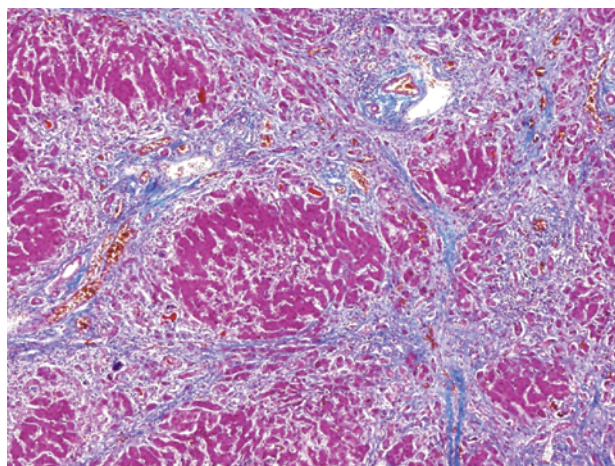


図4 剖検時肝断面肉眼像
肝実質の断面の性状は不明瞭な顆粒状で, 顆粒を取り巻いて帯状の線維化巣がみられる

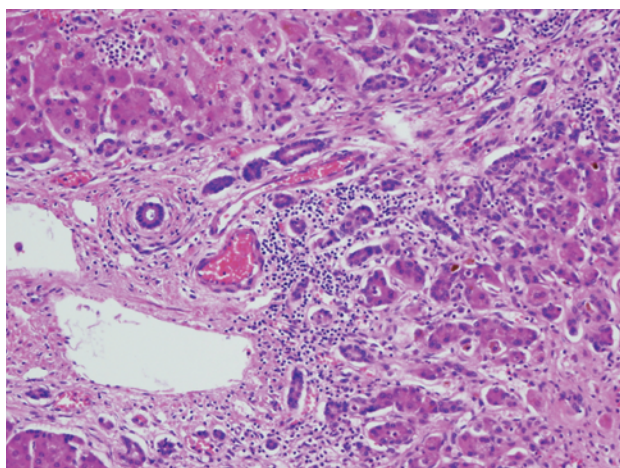
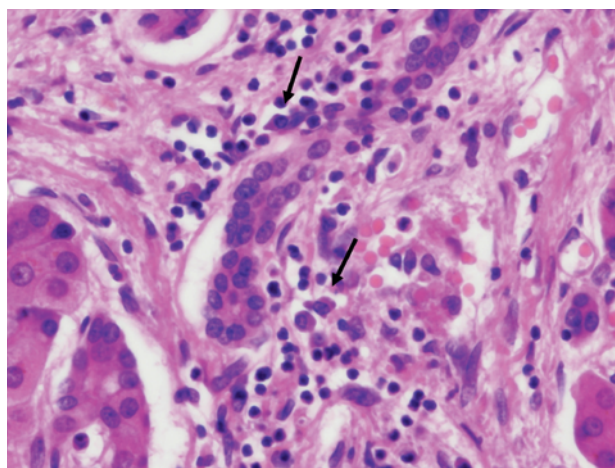
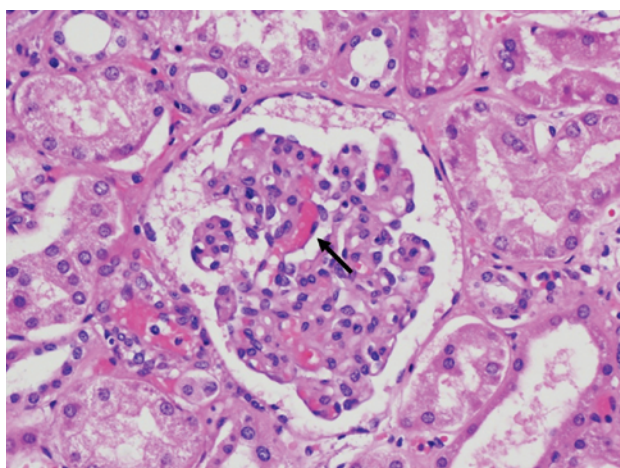
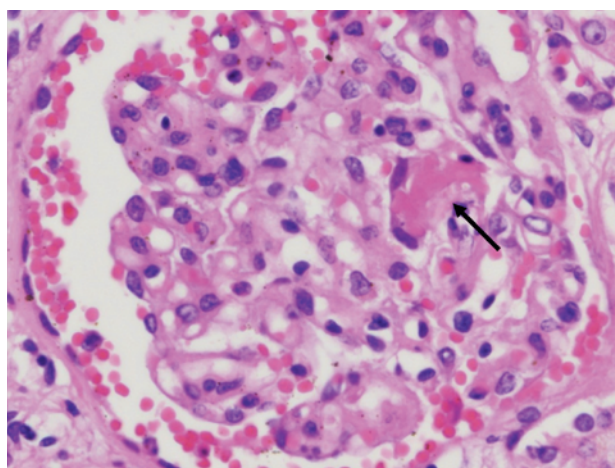


A : HE染色

図5 肝臓組織像 (弱拡大), 肝硬変状態



B : MT染色

図6 肝組織像 (中拡大)
グリソン鞘へのリンパ球の浸潤, bridging necrosis図7 肝組織像 (強拡大)
形質細胞の浸潤が目立ち, 抗核抗体の高値を考慮すると, 自己免疫性肝炎の所見に一致する図8 腎糸球体の組織像
糸球体にフィブリン血栓がみられ, DICの所見

3) 肝臓：600g. 肝表面は粗雑で、全体に著しく萎縮状。剖面は黄色調が強く、胆汁のうっ滞がみられた (図4)。肝内胆管の拡張なし、胆管の閉塞所見なし HBAg (-), HCV (-)。

高度のbridging necrosisがみられ、偽小葉は概ね完成し、肝硬変状態 (F4) (図5)。拡大したグリソン鞘に浸潤するリンパ球に混じり形質細胞の浸潤が目立ち、抗核抗体の高値を加味すると自己免疫性肝炎であることが強く示唆される (図6, 7) 血球貪食像がみられ血球貪食症候群が示唆される。

4) 腎、膀胱：125 g /110 g. 肉眼的にはいずれも表面は平滑で、皮髄境界は不明瞭。水腎症なし、尿管には特記所見なし。組織学的には糸球体にフィブリン血栓がみられDICの所見を呈す。また顕微鏡的微小膿瘍がみられsepsisの状態 (図8, 9)。膀胱は慢性膀胱炎の所見。

5) 心臓：285 g. 顕微鏡的な微小膿瘍がみられsepsisの所見。

6) 脾臓：脾uremic change, 腎不全の存在を反映する所見。

7) 脾臓：血球貪食像がみられ血球貪食症候群の所見 (図10)。なお、同様な血球貪食症候群の所見は骨髓、リンパ節にもみられた。

8) 肺：肺うっ血、水腫がみられるも気管支肺炎の所見はない。

9) 消化管：胃、空腸、食道など消化管には病的所見はみられない。

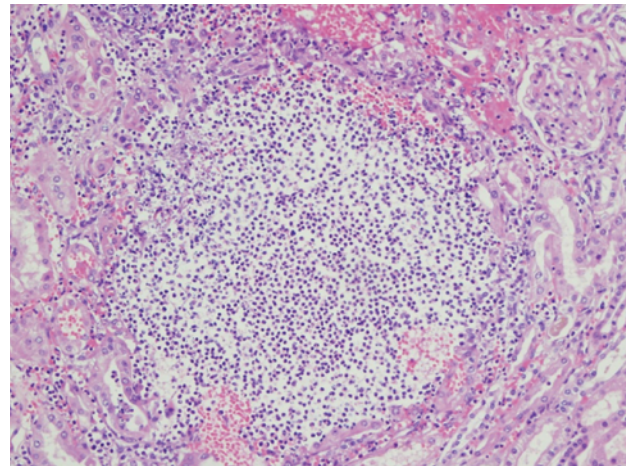
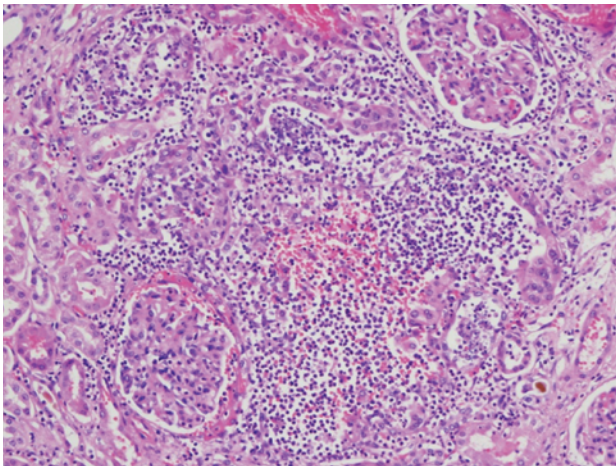


図9 腎組織像
腎の顕微鏡的な微小膿瘍, sepsisの所見

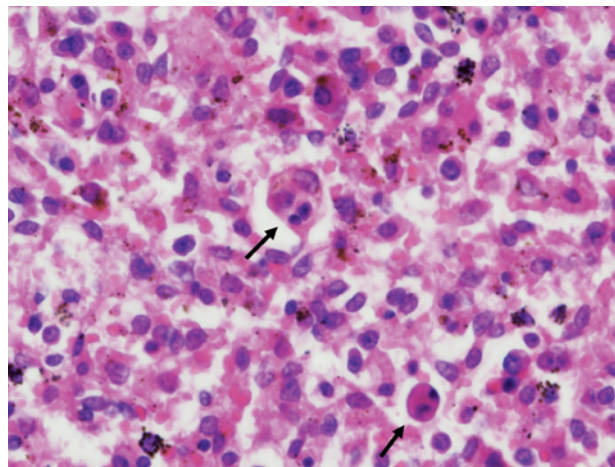


図10 脾臓
血球貪食像がみられ、血球貪食症候群の所見

(3) 病理所見のまとめ

1. 腹部正中皮膚手術創
2. 胆管癌術後：高分化型管状腺癌，再発・転移なし
3. 自己免疫性肝炎，肝硬変状態（F4）
4. 腔水症：腹水（3,000ml），胸水（左400ml，右100ml）
5. 急性腎盂腎炎
6. 敗血症
7. 血球貪食症候群
8. 反応性リンパ節腫大
9. 黄疸（高度）
10. 胆管炎，細胆管炎
11. 胆血性ネフローゼ
12. Diffuse alveolar damage（DAD）
13. 肺うっ血・水腫
14. 肺胞内出血
15. 播種性血管内凝固症候群（DIC）
16. 腓脂肪壊死
17. 腓尿毒症性変化
18. 腓単純性嚢胞
19. 粥状動脈硬化（軽度）
20. 慢性リンパ球性甲状腺炎
21. 子宮メンケベルグ型中膜硬化症
22. 慢性膀胱炎

(4) 臨床上的疑問点に対する考察

- 1) 胆汁うっ滞（T-BIL 31.4mg/dl，D-BIL 20.6mg/dl）の原因として，肝組織の顕微鏡像では主に細胆管レベルでの胆汁栓がみられ，肝細胞性黄疸の所見もみられた．胆管炎，細胆管炎，自己免疫性肝炎，薬剤性肝障害が原因として考えられる．
- 2) 感染巣の原因巣としては急性腎盂腎炎（腎盂粘膜に細菌塊，candidaが付着し，腎の間質に好中球浸潤がみられた）が推察される．

(5) 推定病態図（図11）

(6) まとめ

- 1) 患者は生前，HB抗原陰性，HCV陰性でウイルス性肝炎に罹患していることは否定的であったが，抗核抗体×80とやや高く，剖検時の肝臓には肝硬変が存在し，繊維性架橋病変の中に形質細胞の浸潤が目立ったので，自己免疫性肝炎の末期，肝硬変状態（F4）が基礎疾患として存在していたものと病理診断した．
- 2) 患者は心と腎に顕微鏡的は微小膿瘍がみられ，腹水，静脈血，留置尿から細菌・真菌が分離培養され，敗血症に罹患していたものと考えられる．

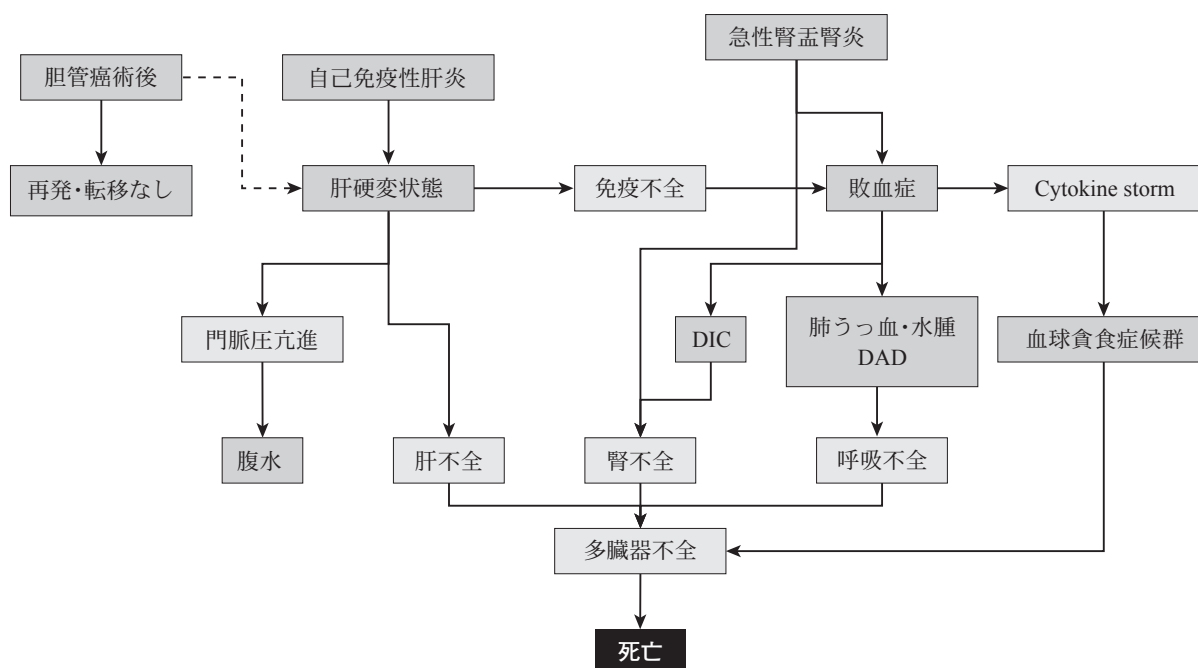


図11 推定病態図

死因：自己免疫性肝炎＋敗血症＋血球貪食症候群＋DAD＋DIC，最終的には多臓器不全を来して死亡

- 3) 剖検時の肝, 脾, 骨髄, リンパ節には血球貪食像がみられ, 最後はcytokine stormを背景に血球貪食症候群を合併していたものと思われる.
- 4) 最後にARDSのdiffuse alveolar damageと, さらに播種性血管内凝固症候群を合併して, 多臓器不全をきたし死亡したものとする.

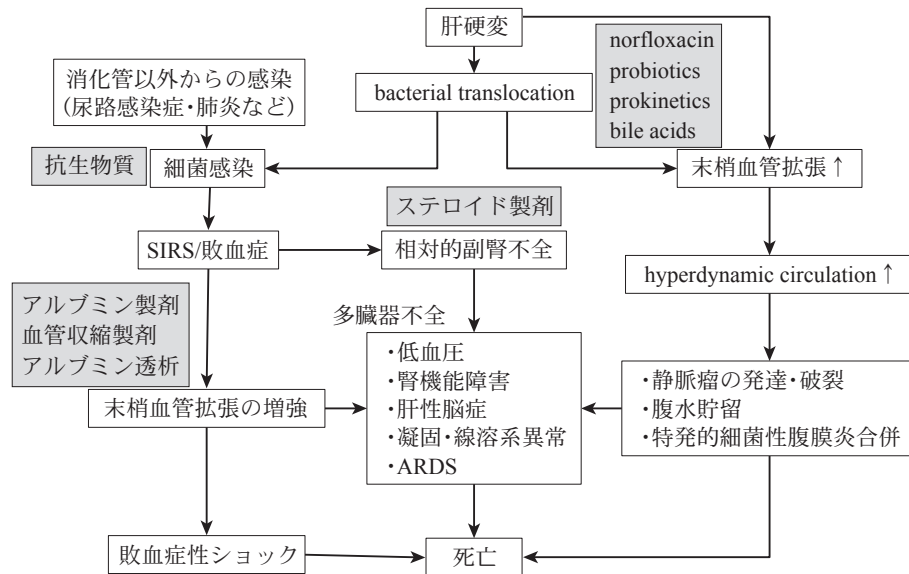


図12 肝硬変と感染症

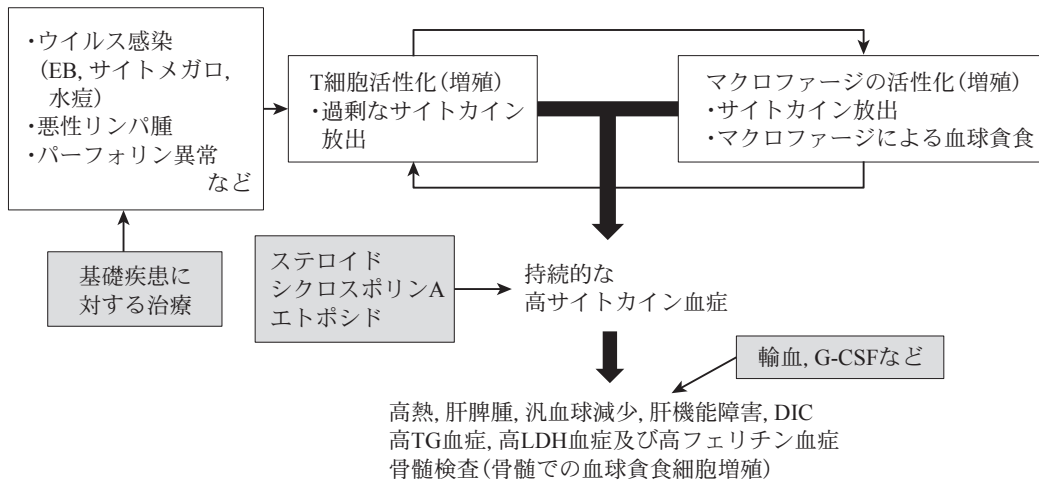


図13 血球貪食症候群

研修医の考察とまとめ

(1) まとめ

- 1) 自己免疫性肝炎について
 - 自己免疫性肝炎の診断指針
 1. 概念

中年以降の女性に好発し, 慢性に経過する肝炎であり, 肝障害の成立に自己免疫機序が想定される. 診断にあたっては, 肝炎ウイルス, アルコール, 薬物による肝障害, および他の自己免疫性疾患に基づく肝障害を排除する. 免疫抑制剤, 特にコルチコステロイドが著効を

奏す。

2. 主要所見

- ①血中自己抗体（特に抗核抗体，抗平滑筋抗体など）が陽性
- ②血清 γ -グロブリン値またはIgG値の上昇（2 g/dl以上）
- ③持続性または反復性の血清トランスアミナーゼ値の異常
- ④肝炎ウイルスマーカーは原則として陰性
- ⑤組織学的には肝細胞壊死所見及びpiecemeal necrosisを伴う慢性肝炎あるいは肝硬変であり，しばしば著明な形質細胞浸潤を認める．時に急性肝炎像を呈する

3. 上記の腫瘍所見①～④より，自己免疫性肝炎が疑われた場合，組織学的検査を行い，自己免疫性肝炎の国際診断基準を参考に診断する．

4. 症状

自覚症状がなく，健診の際に肝機能障害を契機として診断される症例が全体の40％程度．有症状では倦怠感（60％），黄疸（35％），食欲不振（27％），関節痛（15％），発熱（15％）が初発症状．

5. 鑑別診断

薬剤がトリガーとなり自己免疫性肝炎を誘発することがあり，時に薬物性肝障害との鑑別が困難．

薬剤の投与中止で軽快するものが薬剤性肝障害．

6. 治療と予後

第一選択は副腎皮質ステロイド→時期を逸すると効果示さないこともある．治療開始時は十分量の初期導入量で行う．

ステロイドの副作用が懸念される症例では，ウルソデオキシコール酸使用．

適切な治療が行われれば10年生存率は98％．

ステロイド治療で寛解が得られない症例では，肝不全へ進行，肝移植の適応となる．

劇症肝炎や遅発性肝不全症例は予後不良．

2) Enterococcus faeciumについて

グラム陽性連鎖球菌

臨床上的特徴は腸管の常在菌であり，いきなり起炎菌になることは少ない．セフェム系はすべて無効．ペニシリン系はほぼ無効．

ニューキノロン系，カルバペネム系もあまり期待できないのでミノマイシン，バンコマイシンなどを選択する．

3) 肝硬変と感染症（図12）

4) 血球貪食症候群について（図13）

(2) 考察

1) 胆汁うっ滞の原因

- ・胆汁うっ滞の原因は自己免疫性肝炎による肝硬変であった．
- ・下部胆管癌の発見契機，その後の経過で肝機能障害は存在しており，どの時点で自己免疫性肝炎が発症したかは不明．
- ・2010年9月の手術記録には肝硬変・腹水の所見の記載はなく，急性肝不全の経過をたどった自己免疫性肝炎であった可能性が考えられる．
- ・抗核抗体陽性がわかった時点でステロイド投与開始するべきであったらうか．

2) 感染の原因

- ・留置尿から静脈血と同じEnterococcus faeciumが分離されたことより，感染の原因は尿路感染であったと思われる．
- ・肝硬変状態であることに加え，プレドニン投与も行っていたこと，経口摂取不良であったことが

易感染性を助長した可能性がある。

- ・今回検出されたEnterococcus faeciumはセフェム系，ペニシリン系，カルバペネム系が無効であり，使用した抗生剤はいずれも無効であった。積極的に培養検査を行い，適切な抗生剤使用を行うことが重要と思われる。
- ・血液培養は2回施行したが，1回目は陰性，2回目はすでに全身状態悪化が進行してしまっていた。

(3) 結語

- ・膵頭十二指腸切除術施行後，自己免疫性肝炎を生じ，敗血症，多臓器不全を併発し死亡の転帰を辿った一例であった。
- ・遷延する黄疸，肝機能障害は自己免疫性肝炎も考慮に入れ，早期診断・早期治療が重要と思われる。
- ・肝硬変は易感染状態であることを念頭に置き，発熱や炎症反応高値があれば積極的に血液培養等を行い適切な抗菌薬の使用が望ましいと考えた。