

臨床病理検討会報告

## 自己免疫性肝炎および原発性硬化性胆管炎の 関与した肝不全の1例

臨床担当：緑川 陽子 (研修医)・成瀬 宏仁 (消化器内科)  
病理担当：下山 則彦 (病理診断科)・工藤 和洋 (病理診断科)

### A case of liver failure with autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis

Yoko MIDORIKAWA, Hirohito NARUSE, Norihiko SHIMOYAMA, Kazuhiro KUDOH

**Key Words** : liver failure – primary sclerosing cholangitis  
– IgG4 related cholangitis – autoimmune hepatitis

### I. 臨床経過および検査所見

**【症 例】** 60歳代 女性

**【主 訴】** 発熱，倦怠感，黄疸

**【現病歴】**

X年Y月，発熱，倦怠感，黄疸を主訴に他院より紹介。採血検査にてWBC 29800，CRP 20.44と強い炎症反応あり，腹部CT所見で回腸末端～全大腸に強い浮腫を認めたため，大腸炎の診断で同日入院となった。X-2年前に血中IgG4高値を認め，肝生検施行し，自己免疫性硬化性胆管炎，自己免疫性肝炎，原発性胆汁性肝硬変と診断され，入院加療後，外来にてプレドニゾロン6mg/day，ウルソデオキシコール酸で加療中であった。

**【既往歴】** 脳出血 (43歳，右片麻痺)，腰部脊柱管狭窄症術後 (56歳)，胆嚢摘出 (59歳)，高血圧症，脂質異常症，頻脈性不整脈

**【家族歴】** 特になし，タバコ5～6本/22年，飲酒 (－)，アレルギー (－)

**【入院時現症】**

JCS 0 体温 37.4℃ 血圧 144/79mmHg 脈拍 108bpm 呼吸数 19/min，SpO2 95% (RA)

頭頸部：眼球結膜黄染 (+)，眼瞼結膜貧血 (－)

腹部：膨満・軟，上腹部圧痛 (+)，腸蠕動音良好

**【入院時検査所見】**

[生化学]		[凝固系]	
T-bil	3.9 mg/dL	BUN	31 mg/dL
TP	6.4 g/dL	Cr	1.2 mg/dL
Alb	1.7 g/dL	Ca	7.8 mg/dL
ALP	1144 IU/L	CPK	22 IU/L
AST	71 IU/L	CRP	20.44 mg/dL
ALT	55 IU/L		
LDH	221 IU/L	[CBC]	[心筋マーカー]
γ-GT	77 IU/L	WBC	29800 /μL
AMY	18 IU/L	RBC	317 × 10 <sup>4</sup> /μL
Na	137 mEq/L	Hb	7.9 g/dL
K	4.0 mEq/L	Plt	46.7 × 10 <sup>3</sup> /μL
Cl	107 mEq/L		
		PT	15.4 sec
		APTT	51.0 sec
		Fib	373 mg/dL
		INR	1.32
		D-dimer	9.4 μg/mL
		CK-MB	10.8 U/L
		BNP	68.7 pg/mL
		トロポニンI	0.05 ng/mL
		ミオグロビン	105.9 ng/mL

**【入院時画像所見】**

腹部 Xp：腸管ガス著明，便貯留，小腸ガス目立つ  
造影CT：両肺背側に少量胸水 (+)，肺野に明らかな浸潤影 (－)，SMA 開存，脾周囲に腹水 (+)，全大腸に著明な浮腫を認め，大腸炎の所見

腹部エコー：ガス著明のため観察不十分，胆摘後，肝内胆管やや拡張 (+)，ダグラス窩に腹水少量 (+)

**【入院後経過】**

Day 1

採血結果でWBC 29800/μL，CRP 20.44mg/dLと強い炎症反応及び造影CTで回腸末端～全大腸に強い浮腫を認め，大腸炎と診断。大腸炎に対し絶飲食，補液の上，抗生剤 (イミペネム / シラスタチン，クリンダマイシン) 開始。PSL 6mg は静注にて継続。

Day 2

脱水補正に伴うHb低下に対し，RCC 2U 輸血。

Day 3

Bil 6.0mg/dLに上昇し，超音波内視鏡，造影CT施行。超音波内視鏡で回腸末端部～バウヒン弁，～上行結腸にかけて腸管壁肥厚及び周囲脂肪織のエコー輝度上昇を認め，腸炎の所見。造影CTでは回腸末端～上行結腸にやや浮腫あるが，横行結腸～S状結腸は改善傾向であった。

Day 4

朝方に下血600g (凝血塊) あり，血圧・Hb値低下もみられ，急速輸液・RCC6U，FFP6U 輸血実施。下部消化管内視鏡を緊急施行，大腸出血が疑われる粘膜病変認められず，バウヒン弁より遠位には活動性出血を疑う部位は認められなかった。上部消化管内視鏡でも，出血を認めなかった。小腸出血が疑われたが全身状態悪く小腸内視鏡は施行せず，輸液・輸血にて対応。

Day 5

下血は朝方に凝血塊から鮮血に変化し、トータル1400g程度となった。出血シンチグラフィ施行、回腸中部～末端の部位から動脈性出血が疑われ、放射線科に動脈塞栓術（TAE）施行依頼。回結腸動脈回腸動脈枝の一部を塞栓し止血。

#### Day 6

TAE 施行後、下血少量あるも Hb 低下なく経過、夕方に Hb10.2→8.3と低下を認め、RCC4U, FFP4U 追加。

#### Day 7

午前に鮮血様下血700g程あり、血圧低下、Hb 低下を認め、再出血と判断され、輸液及びRCC4U, FFP4U 輸血し、消化器外科コンサルト、緊急で回腸部分切除術を施行。消化器外科転科。

#### Day 8

術後は止血していたが、再度下血し緊急内視鏡施行。回腸～大腸全体を観察したが新鮮な出血はみられず、凝血塊のみであった。また、毛細血管の拡張を認め、易出血性と考えられた。

#### Day 9～10

出血なく経過。Day 10に再度下血、輸血施行。

#### Day 11～30

ピトレシン投与により下血みられないようになる。Day 14食事開始。Day 18食事再開後も下血認められないことから、肝臓の治療開始を目的に消化器内科転科。

#### Day 31～60

Day 31から肝硬変に対してPSL 30mg/日でステロイドパルス療法開始、保存的治療継続するも治療反応なく、黄疸進行し肝不全悪化。

#### Day 63～64

23:35呼吸停止で発見、蘇生措置施行されたが効果なく、家族に連絡し了解を得て蘇生措置終了、0:52死亡確認。

#### 【臨床診断】

- # 1. 自己免疫性肝炎
- # 2. 原発性硬化性胆管炎
- # 3. IgG4関連硬化性胆管炎
- # 4. 肝硬変
- # 5. 回腸出血

## II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 消化管出血は自己免疫性疾患が背景にあるために生じたものであるのか
- 死因の肝硬変の状態はどの程度であったか
- 硬化性胆管炎の原因はIgG4か、原発性か

## III. 病理解剖所見

### 【肉眼所見】

身長151cm, 体重51.1kg。全身黄疸著明。体表リンパ節触知せず。死斑背部に軽度。死後硬直左上肢軽度, 右上肢中程度。足背部に浮腫あり。

腹部切開で剖検開始。全体的に組織が弱く剥離が容易である。腹水少量。胸水, 心嚢液, 屍血量は測定不能。

心臓 405gで著変なし。

左肺 365g。右肺 445g。うっ血水腫の所見。

肝臓 1085g, 20×15.5×7 cm。柔らかい。断面は緑褐色～褐色で褐色の部分が顆粒状である(図1)。肝内胆汁うっ滞が認められた。脾臓 175g。軽度の脾腫の所見。膵臓 145gで明らかな腫瘤は見られなかった。左腎臓 175g。右腎臓 180g。表面は凹凸があり顆粒状で良性腎硬化症と考えられた。食道著変なし。胃では粘膜の点状出血が見られた。小腸, 大腸共に点状出血が見られ、特に回盲部で目立った。直腸では周囲に出血が見られた。

剖検時には肝不全が死因と考えられた。

### 【病理解剖学的最終診断】

主病変

広範肝壊死+肝内胆汁うっ滞+慢性肝炎

副病変

1. 肺うっ血水腫+無気肺
2. 右総腸骨静脈血栓症
3. 膵頭部血腫+直腸周囲出血+消化管点状出血
4. 脾腫
5. 良性腎硬化症
6. 第一腰椎膿瘍疑い

### 【主要組織所見および総括】

肝細胞の変性, 壊死, 脱落が高度で巣状壊死が多発し, 劇症肝炎の所見である。肝内胆汁うっ滞, 胆管の拡張も著明で肝内胆管から毛細胆管レベルまで見られる。肝内胆管の上皮下は慢性炎症細胞浸潤著明。胆汁湖も形成されている。胆管周囲の玉葱状線維化が観察される(図2)。小葉間胆管の閉塞による線維化の可能性のある病変を認める(図3)。門脈域の炎症細胞浸潤は軽度。新犬山分類ではA3/F2と考える。IgG4陽性細胞はみられない。

中部胆管では上皮の脱落, 壁の粘膜側主体の中等度のリンパ球浸潤を認める。IgG4陽性細胞はみられない。

以上から高度の肝細胞壊死を認め, 広範肝壊死とする。劇症肝炎としても矛盾のない所見である。基礎疾患に関しては, 肝臓で胆管周囲の玉葱状線維化, 小葉間胆管の閉塞による線維化の可能性のある病変が見られること, 中部胆管の組織所見からは原発性硬化性胆管炎(以

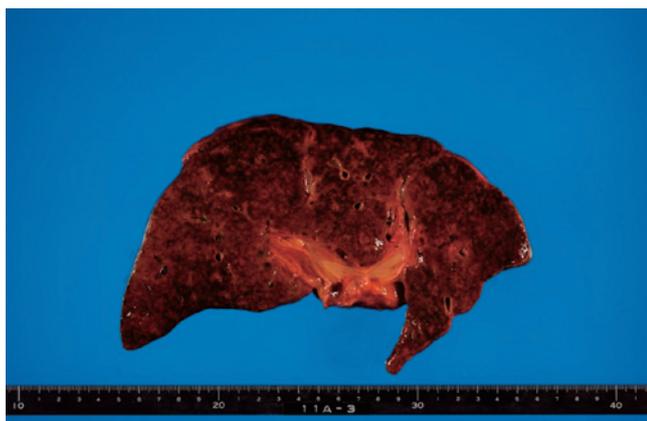


図1 肝臓；肝硬変 1085g

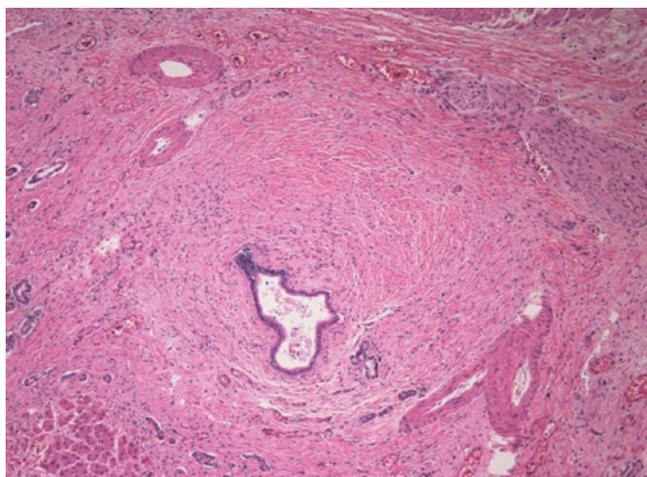


図2 胆管周囲 玉葱状線維化

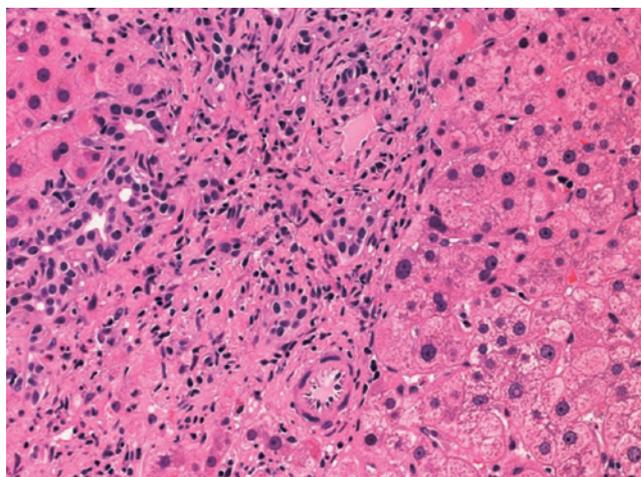


図3 胆管消失を伴う chronic non suppurative destructive cholangitis

下PSC)が考えられる。剖検時の肝臓では自己免疫性肝炎(以下AIH)と言える所見は見られないが、生前抗核抗体高値で、生検ではピースミール壊死も指摘されており、AIHがオーバーラップしていた可能性も否定できない。末期の広範肝壊死の原因は、PSCによる胆汁うっ滞が第一に疑われる。IgG4関連疾患、原発性胆汁性肝硬変(以下PBC)を示唆する所見は確認できなかった。

肺はうっ血水腫として問題のない所見。両下葉無気肺の所見も見られた。

腰椎では好中球浸潤も見られ、膿瘍が疑われる。肝不全死として問題のない所見である。

#### IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- IgG4関連硬化性胆管炎ではなかったのか。

当初の病理所見ではIgG4陽性細胞はみられないとされているが、再度確認してみるとIgG4陽性細胞は少ないながらも見られており、まったくないというわけではない。そのことから autoimmune cholangitis の要素も含んでいると考えられる。

- 部分切除となった小腸についてはどうか。

切除した小腸については、上皮内に好中球及びリンパ球の浸潤を認め、IgG4陽性形質細胞も多かった。また、CD8陽性細胞も多く認められた。以上の所見から自己免疫性小腸炎と考えられる。

## V. 症例のまとめと考察

本症例はPSC, AIH, PBCとしてステロイド加療中に大腸炎を発症, 下血を繰り返し, 動脈塞栓術及び外科的小腸部分切除にて止血, その後入院時より認めていた重度の肝障害に対する治療のためステロイドパルス療法を行うも, 治療反応なく肝不全で亡くなった1例である。

PBCは, 中年以降の女性に好発する。病理学的には慢性非化膿性破壊性胆管炎であり, 胆管破壊による胆汁うっ滞に伴い肝実質細胞の破壊と線維化を生じる。他の自己免疫性疾患の合併が多い。

AIHは中年以降の女性に好発する原因不明の肝疾患である。抗核抗体, 抗平滑筋抗体などの自己抗体陽性, 血清IgG高値を高率に伴う。多くは副腎皮質ステロイド投与が奏効する。また少数例では副腎皮質ステロイド抵抗性を示す。病理学的な典型例では慢性肝炎像を呈する。門脈域の炎症が高度の場合には胆管病変も伴うことがあるが, 胆管消失は稀である。

IgG4関連疾患は, 血清IgG4高値と組織中へのIgG4陽性形質細胞の浸潤を特徴とする疾患である。全身のあらゆる臓器に出現する可能性があり, 臨床像は非常に多彩である。

PSCは肝内外の胆管の線維性狭窄を生じる進行性の

慢性炎症疾患である。胆管炎, AIDSの胆管障害, 胆道の手術や外傷, 総胆管結石, 先天性胆道異常や自己免疫性膵炎に伴うものを含めてIgG4関連硬化性胆管炎はPSCより除外されている。

本症例は胆管破壊による胆汁うっ滞及びIgG高値及び抗核抗体が認められていること, 病理所見からもその両方の疾患の所見が認められており, PSCとAIHのオーバーラップ症候群であった可能性が高い。PSCについてはIgG4関連硬化性胆管炎を除外した上で診断されるが, 組織所見ではIgG4陽性細胞は胆管において少ないながらも認められており, IgG4関連硬化性胆管炎とPSCが併存した病態であったと考えられる。

大腸炎により入院となったが, 血液検査から肝障害の進行も入院時に認められていること, 切除した小腸の病理所見でも自己免疫性の小腸炎の可能性が疑われることから消化管全体の自己免疫性疾患であった。小腸病変改善後に, 肝障害増悪に対してステロイドパルス療法を施行するも治療反応なく経過しており, オーバーラップ症例及び消化管全体に及ぶ場合には治療抵抗性である可能性も考えられる。

自己免疫性疾患に対する治療はステロイドによる加療が主体であり, ステロイドに対して治療抵抗性を示した場合には予後不良であることが高く, 今後の病態解明及び新たな治療法の確立が期待される。