

臨床病理検討会報告

肝内胆汁腫を合併し、多巣性線維硬化症が
疑われたアミロイドーシスの1例

臨床担当：藤井 理美 (研修医)・成瀬 宏仁 (消化器科)
病理担当：工藤 和洋 (臨床病理科)・下山 則彦 (臨床病理科)

A case of amyloidosis mimicking multifocal fibrosclerosis
with intrahepatic biloma

Satomi Fujii, Hirohito Naruse, Kazuhiro Kudoh, Norihiko Shimoyama

Key words : Amyloidosis - Intrahepatic biloma - retroperitoneal fibrosis -
multifocal fibrosclerosis

はじめに

今回我々は臨床的に多巣性線維硬化症が疑われ、剖検によりアミロイドーシスと診断された症例を報告する。

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】 50歳代 男性 身長168cm 体重59kg

【主 訴】 全身倦怠感、微熱

【既往歴】

急性腎盂腎炎 (50歳時)、高血圧 (無治療)、アレルギー：なし

【手術歴】 痔核 (34歳時)、輸血歴あり

【生活歴】 飲酒 焼酎3合/日 (30-55歳)、喫煙 20本/日 (20-50歳)

【家族歴】 兄：狭心症、姉：脳梗塞

【現病歴】

全身倦怠感、微熱、半年間での10kgの体重減少を主訴に近医を受診した。血液検査にてCRPおよびALPが高値であり、Computed Tomography (CT)にて脾腫大が認められた。当院消化器科を紹介受診し、精査加療目的に入院となった。

【入院時現症】

血圧154/96mmHg、脈拍78回/分・整、体温37.4度。腹部：平坦、軟、心窩部に軽度の圧痛あり

【入院時血液検査所見】

血算：WBC7500/ μ l (neutro 72%, lymph 22%, mono 4%, eosino 1%), RBC358万/ μ l, Hb9.9g/dl, Ht31.5%, MCV88.0, MCH22.7pg, Plt42.8万/ μ l

生化学：TP 8.0g/dl, Alb 3.3g/dl

T-bil 0.5mg/dl, D-Bil 0.2mg/dl, ALP 940mU/ml, GOT 31mU/ml, GPT 31U/ml,

LDH 167mU/ml, γ GTP 116IU/l, Ch-E 244, S-AMY 95, CPK 84mU/ml, Lipase 49IU/l, Trypsin 680ng/ml, PLA2 792ng/dl, Elastase1 270ng/dl

Na 139mmol/l, K 4.5mmol/l, Cl 98mmol/l, BUN 25mg/dl, Cr 1.3mg/dl, Ca 9.4mg/dl, UA 6.5, BS 92mg/dl, CRP 9.0mg/dl,

HbA1c 6.0%

免疫：IgG 1823mg/dl, IgG4 31.5mg/dl,

IgA 843mg/dl, IgM 103mg/dl

リウマチ因子 3.0U/ml, 抗核抗体 (-), 抗ミトコンドリア抗体 (-), 抗ミトコンドリアM2抗体 (-), 抗RNP抗体 7.0> U/ml, 抗Sm抗体7.0> U/ml, 抗SS-A抗体7.0> U/ml, 抗SS-B抗体7.0> U/ml, sIL-2R 492 U/ml, β 2-MG 3.76mg/l

感染症：HBsAg (-), HCV (-), RPR (-), TPHA (-), CEA1.4, CA19-9 8, 抗核抗体 (-)

腫瘍マーカー：AFP 1.2ng/ml, PIVKA II 13mAU/ml, CEA 1.4ng/ml, CA19-9 8U/ml, DUPAN-2 25> U/ml, SCC 0.8ng/ml

【尿検査】

pH 6.0, 比重1.015, タンパク±, 糖-, ケトン-, 潜血-, ウロビリノーゲン0.1, ビリルビン-, 白血球-

【生理機能】

【心電図】 洞調率, 心拍数 79回/分, ST変化なし, 心肥大あり

【画像検査】

腹部超音波検査：脾頭部に辺縁不整な2.4×2.1cm大の低エコー域あり, 肝S7/8に1cm大の低エコー域あり, 右腎に1.2cm大の嚢胞性病変あり。

腹部CT (図1)：腹部大動脈を中心に辺縁やや不明瞭で内部均一な軟部腫瘍影多数あり。脾はソーセージ様に

腫大。脾体尾部に軽度の主脾管の拡張あり。脾実質内に明らかな腫瘍像なし。両腎に複数の嚢胞あり。

磁気共鳴胆管造影 (MRCP)：主脾管は尾部で拡張、体部で狭小化あり、中下部胆管の狭小化あり。

内視鏡的逆行性胆管造影 (ERCP) (図2)：総胆管および肝内胆管の不整狭小化、主脾管 (尾部) の拡張が認められたが、原発性硬化性胆管炎 (PSC) で典型的な beaded appearance は認められなかった。また、自己免疫性膵炎の診断基準である脾全体の3分の1以上の主脾管狭細像は認められなかった。

【入院後経過】

入院時、ALP1094mU/ml、CRP 9.0mg/dlと高値であったが、入院後さらに上昇傾向を示した。この時点で画像所見より後腹膜線維症に硬化性胆管炎・自己免疫関連性膵炎を合併した病態と考え、第11病日よりプレドニゾロン (以下 PSL) 30mg より開始した。開始後よりALP およびCRP は著明に低下傾向を示し、第53病日よりPSLを漸減した。入院時のCTでみられた傍大動脈近傍の軟部腫瘍影及び脾腫大は第67病日に撮像したCTでは改善傾向を認め、ステロイド反応性を示した。

しかし同日のCT上、肝S8及びS7/8にそれぞれ10数mm大の低吸収域が出現した。第104病日にはさらに増大傾向を示した上、腫瘤内に結節様の構造物も出現した (図3)。経過が早いこと、多発性であること、ステロイド漸減中で、CRPの再上昇もあったことから、膿瘍性の病変を第一に考え、エコーガイド下に嚢胞穿刺及び肝生検を施行した。吸引物は膿性ではなく、淡黄色透明な漿液で、50ccほど採取された。吸引液の培養は陰性。CA19-9が高値 (40906IU/L) の他特異的な所見は得られなかった。生検では結節様の構造物からは壊死物質のみで細胞成分に乏しく、背景肝組織は肝細胞索の萎縮を認めるのみであった。

ステロイド減量とともに、その後も、依然嚢胞性病変は増大傾向にあった。第192病日にERCPを施行し、末梢胆管より膿瘍内にleakを認め、胆汁腫であると考えられた。第201病日、再度エコーガイド下嚢胞穿刺及び経皮経肝ドレナージを行った。嚢胞内からの造影では総胆管の描出を認め、胆汁腫と診断した。経皮的にドレナージを行っていたが、チューブフリーを目的に、経乳頭のドレナージを施行した。B8より選択的に嚢胞内にガイディングを行ったところ、ガイディングに成功した。チューブステントを留置し、造影剤の十二指腸内への流出を認め、内漏化を行うことができた (図4)。

入院時より左腎に造影効果を伴う25mm大の腫瘍性病変があり、腫瘍が疑われたが、増大傾向は認められなかった。

胆汁腫の緑膿菌感染によると思われる肝不全、腎不全

が進行し、第327病日に食事中に痙攣を発症し、死亡した。

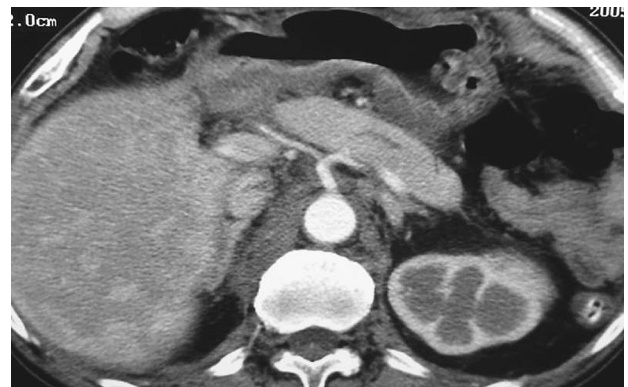


図1 腹部大動脈周囲に内部不均一な軟部腫瘍影。脾はソーセージ様に腫大。



図2 主脾管尾部の拡張、二次分枝の狭細像。

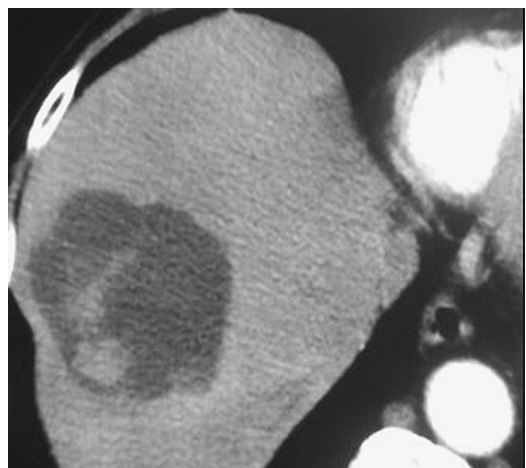


図3 第104病日の胆汁腫。



図4 胆汁腫の経乳頭ドレナージを施行。

II. 臨床上の問題点

以上の経過からは後腹膜線維症に硬化性胆管炎を合併した多巣性線維性硬化症と臨床的に推定された。また、造影所見に矛盾点はあるものの、ステロイド反応性が認められたことから自己免疫性脾炎も疑われた。

1. 肝嚢胞性病変が胆汁腫として問題なかったか。
2. 自己免疫性脾炎の有無。
3. 後腹膜病変は後腹膜線維症として良いのか。
4. 腎不全の原因検索。
5. 腎腫瘍の確定診断。
6. 多巣性線維性硬化症としてよいのか。

上記の問題点を調べるために病理解剖が施行された。

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長168cm, 体重59kg。死斑は背部に高度。瞳孔散大左右同大。左大腿に10cmの横切開痕。左下腿に浮腫が認められた。腹部平坦。下側腹部に皮静脈の拡張が認められた。右側胸部からドレナージチューブが挿入されている。

腹部切開にて剖検開始。心臓400g, 14×10×6.5cm。僧帽弁幅10cm, 三尖弁幅11.5cm。左室壁1.7cm, 右室壁0.6cm。肺左, 390g, 21×15×4 cm, 右480g, 20×15.5×3.5cm。多少鬱血有り。

腹水200ml。腹膜は平滑だが肝下面, 横隔膜下面に大網癒着傾向有り。

肝臓1490g, 22×15.5×3.5cm。肝周囲は横隔膜面も肝下面も線維化が著明。肝内には胆汁腫が形成されていた(図5)。胆嚢周囲は線維化著明。萎縮した胆嚢が線維化

内に認められた。脾は90g, 18.5×2.5×2 cm。断面は硬い印象がある。線維化ははっきりしない(図6)。副腎周囲後腹膜脂肪組織は線維化が認められた。腎臓左220g, 12.5×7×4 cm, 右230g, 12.5×7×4.5cm。左右腎実質に黄色の結節性腫瘍が形成されており, 腎癌として問題のない肉眼像である(図7)。

脾臓は90g, 9.5×7×2.5cm。脾門部線維化著明。胃, 十二指腸, 小腸, 大腸著変なし。

大動脈著変なし。下大静脈に血栓の形成が認められた。

【肉眼病理解剖診断 (暫定)】

1. 両側多発性腎癌 潜在癌 転移：なし
2. 肝胆汁腫 (肝内胆管炎?)
3. 後腹膜線維症
4. 下大静脈血栓症

【病理解剖学的最終診断】

主病変

- 1, アミロイドーシス
- 2, 乳頭状腎細胞癌 転移なし, リンパ節転移なし

副病変

- 1, 肺うっ血水腫
- 2, 胆汁腫, 肝細胞壊死
- 3, 低形成骨髄
- 4, 下大静脈血栓症

心臓, 肺, 肝臓, 腎臓, 膀胱, 脾臓, 精巣, 食道, 胃, 小腸, 結腸, 直腸, 後腹膜の血管周囲には好酸性を示す無構造物質の沈着が見られる(図8)。沈着している好酸性物質はCongo red 染色, Direct Fast Scarlet 染色(DFS 染色)で橙赤色を示し(図9), 偏光顕微鏡下で緑色の複屈折を示しており, アミロイドとして問題ない所見である。過マンガン酸カリウム処理には感受性を示し(図10), 免疫染色で amyloid A component 陽性, amyloid P component 陽性であることから, AA アミロイドーシスの所見である。腎臓では糸球体内に結節を形成しており, 尿細管内にもアミロイドが認められ, 末期の腎不全の原因と考えられる。後腹膜脂肪組織に肉眼的, 組織学的に線維化が認められるが, 線維化はアミロイド沈着の目立つ部分で顕著であり, 後腹膜線維症よりはアミロイド沈着による2次性の線維化と考えられる。

右腎に径2.5cmの腫瘍, 径0.5cmの腫瘍, 左腎に径0.5cmの腫瘍を認める。組織学的にはいずれも同様の所見で, 淡明ないし好酸性の細胞質を持つ立方状細胞が細い間質の軸を持ちながら乳頭状に増生している。腫瘍の50%以上が乳頭状増生を示すこと, 一部の間質には泡沫状組織球の集簇が見られること, 砂粒小体 psammoma

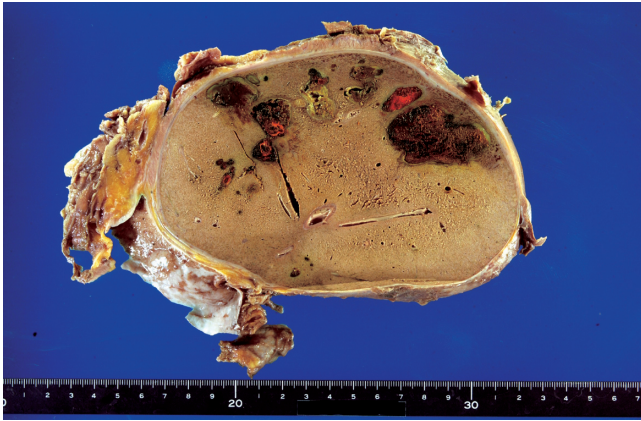


図5 肝臓 (1490g)。胆汁腫の形成。

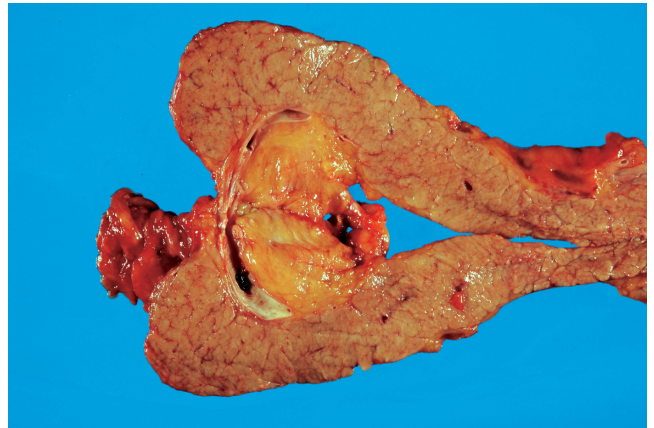


図6 膵臓 (90g)。腫瘤の形成，線維化ははっきりしない。

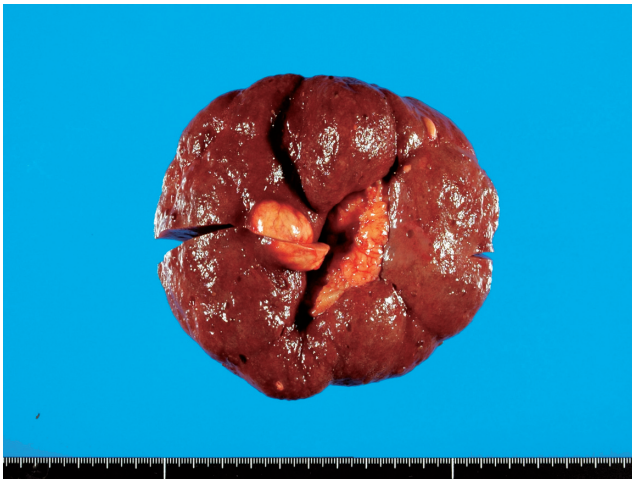


図7 左腎臓 (220g)。腎癌の所見。

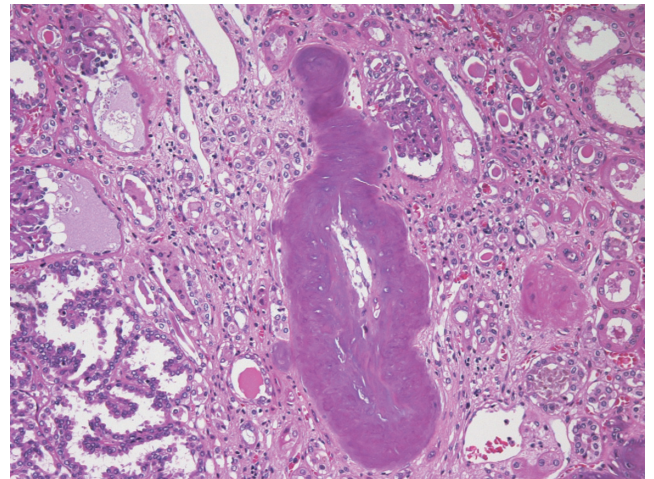


図8 血管周囲に好酸性無構造物質の沈着 (HE 染色)。

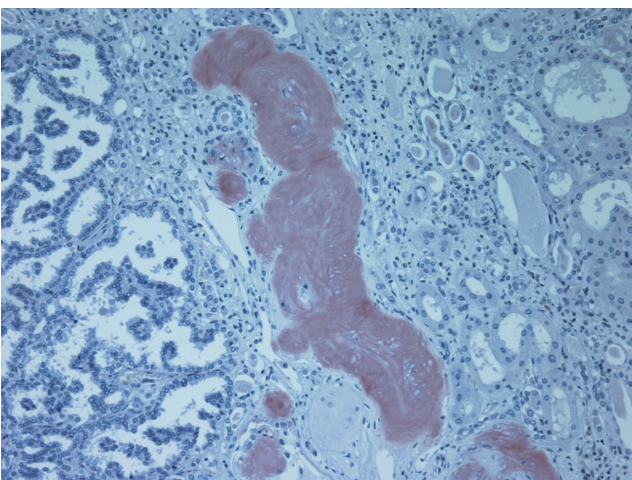


図9 Direct fast scarlet (DFS) 染色で橙赤色を示し、アミロイドの所見。

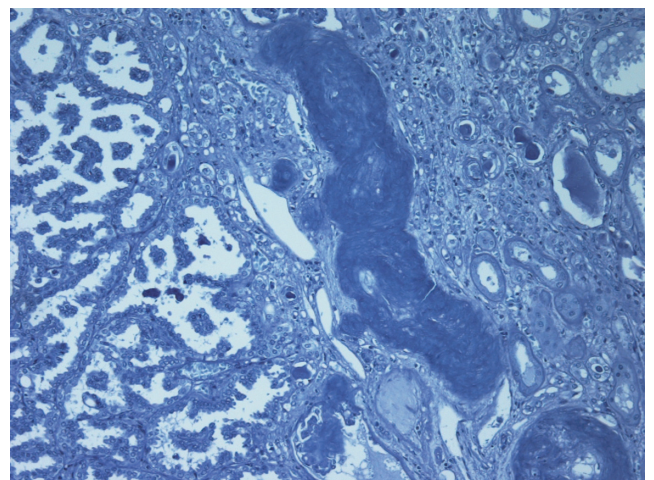


図10 過マンガン酸カリウム処理に感受性を示し、AA アミロイドが考えられる所見。

bodyの形成も見られることから乳頭状腎細胞癌 papillary renal cell carcinomaの所見である。好塩基性の細胞質を持つ部分が見られないことからWHO分類type2として問題ないとする。

左肺上葉には肺水腫、肺胞内出血を認め、末期の呼吸不全に関与したと考える。

肝臓には嚢胞様病変が見られ、中には胆汁が見られる。病変は軽度の異型を示す上皮を持つ胆管と連続しているが、ほとんどが肉芽組織により内張りされている。胆汁腫と考えられる。背景肝では地図状に肝細胞が壊死、脱落し組織球の浸潤が見られる部分がある。肝機能異常の原因と考える。門脈域の炎症細胞浸潤はごく軽度でPBCやPSCの所見は見られない。一部の門脈域で線維化による拡張、肝実質では肝細胞に小滴性脂肪沈着が見られる。

骨髄は低形成である。

脾臓にはアミロイド沈着によると思われる線維化が見られるが、明らかな自己免疫性脾炎の所見を認めなかった。甲状腺、唾液腺、眼窩は摘出しておらず、多巣性線維性硬化症 multifocal fibrosclerosisで見られるようなRiedel甲状腺炎 Riedel's thyroiditis、唾液腺線維化 fibrosis of the salivary glands、眼窩線維性偽腫瘍 fibrotic pseudotumour of the orbitの有無は不明である。また、縦隔にも明らかな線維化を認めなかった。

以上からアミロイドーシスによる多臓器不全により死亡したと考えられる症例である。また、乳頭状腎細胞癌が合併していた。

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

1. 本症例は原発性または反応性アミロイドーシスなのか？

AAアミロイドは反応性アミロイドーシスまたは遺伝性アミロイドーシスで認められる。本例では基礎疾患ははっきりしない。

2. アミロイドーシスの原因は何であったか？

乳頭型腎細胞癌は小さかったため、これによる反応性アミロイドーシスは考えがたい。

3. 肝生検でアミロイドーシスの診断がつけられなかったか？

アミロイドーシスでは肝類洞にアミロイドが沈着することが多いが、本症例では血管周囲にアミロイドが沈着する血管型アミロイドーシスであった。本症例では壊死組織しか得られず、門脈域が認められなかったため、アミロイドーシスの診断は得られなかった。

4. 直腸生検を行うべきであったか？

アミロイドーシスを生前に疑っていなかったため、

施行は難しかった。

5. 腎不全の進行速度は典型的な原発性肝アミロイドーシスに比べてどうであったか？

原発性肝アミロイドーシスでは3-4年の経過中に肝不全および腎不全になるが、本症例では経過が急速であった。

6. 後腹膜病変は何であったか？

後腹膜病変は後腹膜線維症の典型例ほど線維化は著明ではなかった。アミロイドが沈着し、それにより二次性的な変化で線維化をきたしたと考えられた。

7. 血管型アミロイドーシスであったことは病態にどう関与したか？

血管型アミロイドーシスであるために、組織の末端が虚血に陥った。そのため肝機能障害が認められ、肝細胞が脱落し、胆汁腫が形成された。

V. 症例のまとめと考察

本症例では胆管硬化像・主膵管拡張及び二次分枝の狭細像から、後腹膜線維症に何らかの機序による胆管炎・脾炎を合併した病態を想定し、それらの所見を有する疾患との鑑別を行った。

胆管硬化像を呈する病態として、原発性硬化性胆管炎(PSC)・原発性胆汁性肝硬変(PBC)・自己免疫性脾炎・自己免疫性胆管炎・シェーグレン症候群などが考えられる。

PSCとの鑑別だが、胆管像は典型的なbeaded appearanceではなく、診断基準を満たさなかった。

自己免疫性脾炎でも硬化性胆管炎を合併することが知られている。しかし、本症例では、「膵画像検査によって得られた膵管像で特徴的な主膵管狭細像を膵全体の1/3以上の範囲で認め、さらに膵腫大を認める」という診断基準を満たしていなかった。IgG値は基準値内であり、自己抗体は陰性であった。また、剖検でも明らかなリンパ球と形質細胞による細胞浸潤と線維化は認められなかった。

シェーグレン症候群としては唾液腺・涙腺の異常、SS-A抗体、SS-B抗体陽性という診断基準を満たしていなかった。

PBCの診断基準項目である慢性非化膿性破壊性胆管炎を認めず、AMA抗体やPDH抗体が陰性であった。

本症例はPSC、自己免疫性脾炎、シェーグレン症候群、PBCとは異なる病態であり、診断に苦慮したが、文献検索により多巣性線維性硬化症が臨床的に最も疑わしいと考えた。

多巣性線維性硬化症 Idiopathic Multifocal Fibrosclerosis (IMF) とは炎症性偽腫瘍 Inflammatory pseudotumor の形成により後腹膜線維症、自己免疫性脾炎(別名:形

質細胞肉芽腫 Plasma cell granuloma), 眼窩線維症, 甲状腺 Riedel's thyroiditis, 縦隔線維化, Dupuytren 拘縮, リンパ過形成, Peyronie 病, 血管炎, 特発性胆汁性肝硬変, 精巣線維化, 髄膜炎を呈する疾患である。有病率20/10万, 頻度3/10万であるがメチセルギド使用者では頻度は1/5000である。平均発症年齢は56歳であり, 男女比は3:1である。1年生存率は86%, 2年生存率は78%である。病理組織学的には多発する線維病変, 肉芽組織, B細胞, T細胞, 活性化線維芽細胞, マクロファージマーカーを示す紡錘型細胞がみられる。診断にはCT, MRI, 尿路造影が用いられる。

本例では画像上後腹膜線維症が疑われ, 二次性後腹膜線維症との鑑別も行った。二次性後腹膜線維症の原因としては薬物 (methysergide, methyldopa, levodopa, ergot, bromocriptine, pergolide, asbestos, fluoropyrimidine), 大動脈瘤, 悪性腫瘍, 後腹膜損傷 (出血, 感染, 放射線, 手術, ステント術, 血管形成術) がある。

本症例は病理解剖の結果, アミロイドーシスによる組織障害が原因の二次性の後腹膜線維化と考えられた。ただし, 線維化の程度は, 典型的な後腹膜線維症ほど強くなかった。

後腹膜線維症の治療には経口ステロイド薬, メチルプレドニゾロンパルス療法, ペニシラミン, アザチオプリン, シクロフォスファミド, シクロスポリン, タモキシフェンが使用される¹⁾。二次性後腹膜線維症の治療は原因除去が一番重要である。

胆汁腫 biloma という言葉は1979年 Gould & Patel²⁾によって初めて用いられた。これは腹部鈍の外傷による右肝管の損傷により, 胆汁が漏出し, 肝外に生じた被包化された胆汁貯留に対して用いられている。外傷性肝内胆汁腫は開放性肝外傷後に生ずることが多い。原因とし

ては肝内に漏出した胆汁の線維素融解機転が治癒を遅延させ, 嚢胞の形成に関与しているという説や, 深い肝破裂に対する表層のみの縫合や packing を施行した症例に多いため, 医原的な要因が主体という説もある。また, 鎌状赤血球症の肝胆道系合併症 (肝梗塞) の続発性変化としての報告も認められる³⁾。本症例では AA アミロイドーシスによる肝梗塞が原因であると考えられた。

VI. 最終診断

剖検の結果, 本症例は AA アミロイドーシスであった。肝不全, 腎不全はアミロイド沈着による多臓器不全が原因であると考えられた。本症例は AA アミロイドーシスを呈していたが, アミロイドーシスが本症例の原因であるのか, 確定診断に至らない自己免疫病態を背景とした二次性アミロイドーシスであるのかは, 今後更に検討しなければならない。

原因不明の胆汁腫, 後腹膜軟部陰影, 脾腫大を認めた場合はアミロイドーシスも鑑別診断にあげるべきと考えられた。

【参考文献】

- 1) Sibbitt W. Idiopathic Multifocal Fibrosclerosis. Cecil Textbook of Medicine 1720, 2004.
- 2) Gould L, Patel A. Ultrasound detection of extrahepatic encapsulated bile: "Biloma". AJR. 1979; 132: 1014-1015.
- 3) Middleton JP, Wolper JC. Hepatic biloma complicating sickle cell disease. Gastroenterology. 1984; 86: 743-744.