

臨床病理検討会報告

C型肝硬変に伴う難治性胸腹水による 呼吸不全で死亡した1例

臨床担当：小冷 碧 (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 cirrhosis C with intractable ascites and pleural effusion.

Midori Kobie, Hirohito Naruse, Kazuhiro Kudoh, Norihiko Shimoyama

Key words : cirrhosis C - intractable ascites - pleural effusion

I. 臨床経過および臨床所見

【症 例】

60歳代 男性

【主 訴】

全身倦怠感 食欲不振 腹部膨満 両下肢の浮腫

【現病歴】

C型肝硬変で月に一度、当院消化器科に通院していた。全身倦怠感、食欲不振、腹部膨満、下肢のむくみあり外来受診。エコーにて胸水、腹水の増加を認め、加療目的に消化器科入院となった。

【既往歴】

- 41年前：大動脈弁閉鎖不全 大動脈弁置換術
- 30年前：僧帽弁閉鎖不全 僧帽弁置換術
- 20年前：僧帽弁置換術 三尖弁縫縮術
- 9年前：洞不全症候群 ペースメーカー植込み
※41年前、30年前、20年前の手術で輸血を受けている
- 7年前 ペースメーカー感染 再植込み
その際C型肝硬変を指摘された。以後消化器科外来にて経過観察
- 5年前：内視鏡にて食道静脈瘤を認めた (LiF1CwRC (-))

【家族歴・生活歴】

家族歴：特記すべき事項なし。
喫煙歴：なし。
飲酒歴：なし。

【入院時現症】

身長170cm、体重61kg、体温37.6℃、SpO₂ 97%、血圧112/60mmHg、脈拍60回/分、腹部静脈怒張、両下肢浮腫著明、右下腿赤く変色。

【入院時検査所見】

血液検査：

WBC 14100/ μ l, Neutro 91%, Lym 6%,

Mono 2%, Eosino 0%, RBC 158万/ μ l, Hb 5.2mg/dl, Ht 16.1%, Plt 8.8万/ μ l。PT 52.0s, INR 4.06, APTT 60.3s, FIB 347mg/dl, ATⅢ 55%

T-Bil 3.1mg/dl, D-Bil 1.8mg/dl, I-Bil 1.3mg/dl, TP 8.3g/dl, ALB 3.2g/dl, ZTT 27.7U, ALP 395IU/l, LDH 673IU/l, γ GTP 27IU/l, Ch-E 72IU/l, NH3 57 μ g/dl, AMY 73IU/l, CPK 889IU/l, BUN 82mg/dl, Cr 2.4mg/dl, CRP 11.0mg/dl, TCHO 112mg/dl, TG 53mg/dl, HDL-C 38mg/dl, HDL-C 38mg/dl, GLU 130mg/dl, Na 131mEq/l, K 4.2mEq/l, Cl 92mEq/l, Ca 8.4mEq/l。

HBsAg (-), HBsAb (+), HBsAb 定性86.5, HCV (+), HCV-RNA 59kIU/ml, HCV グループⅡ, RPR (-), TPHA 定性 (-), IgG 2774mg, IgA 521mg, IgM173mg, AFP 1.2ng/ml, CEA 11.0ng/ml, CA19-9 25U/ml, PIVLA-Ⅱ 11300mAU/ml。

著明な貧血を呈していたが脾機能亢進によるものと考えられた。アルブミン、コリンエステラーゼの低下、凝固系の延長、ビリルビンの上昇、GOT 優位の肝酵素上昇などは肝不全に矛盾しない所見である。HCVのグループはⅡ型で、ウイルス量は59kIU/mlと比較的低値であった。腫瘍マーカーはAFPは正常範囲内。PIVKAⅡは高値だがビタミンKに拮抗するワーファリンを内服しているためと考えられる。

心電図：正常洞調律、HR：75回/分。

腹部エコー：肝辺縁鈍化、表面の凹凸不整が認められ、内部エコーは粗雑であった。肝臓周囲に腹水による低エコー域が認められた(図1)。下大静脈の拡張、肝静脈の拡張しうっ血肝の所見を認めた。脾臓は長径

15.2cmと腫大を認めた。肝臓内部に肝細胞癌を疑う占拠性病変は認めなかった。

胸部単純写真：左下肺野の透過性が著明に低下(図2)。

ペースメーカーと人工弁を認めた。

腹部単純写真：腸腰筋陰影不鮮明、腎陰影不鮮明。

【入院後経過】

入院時の肝硬変の重症度はChild-Pugh分類でグレードCであった。

入院後はフロセミド(以下商品名ラシックス)20mgの静注を1日2回、カンレノ酸カリウム(以下商品名ソルダクトン)100mgの静注を1日2回行ったが胸水腹水に対する効果は不十分であった。第6病日に胸腔穿刺を行い血性胸水1200mlを抜去した。その後も腹腔穿刺を

数回行った。腹水は血性だった。

腎機能検査値は入院時BUN:82mg/dl, Cr:2.4mg/dlであった。第14病日にはBUN:94mg/dl, Cr:3.3mg/dlとさらに悪化したが、その後はBUN:20~30台, Cr:1.5~2.5で経過した。第100病日ころには顔面から足背まで全身に著明な浮腫を認めた。

第107病日尿量減少。第108病日HCUに転棟。それまでSpO₂は酸素投与(1~2L鼻カヌラ)で97~100%を保っていたが、第108病日、SpO₂が47%まで低下。吸引施行し酸素投与量を15Lリザーバマスクに上げ一時期92%まで回復するも同日呼吸停止、血圧低下。呼吸不全にて永眠された。

II. 臨床上的問題点

1. 肝硬変の評価
2. 肝癌の有無
3. 血性腹水の原因の精査
4. 呼吸不全の原因の精査(肝肺症候群の有無)

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長172cm, 体重74.3kg。瞳孔散大左右同大。死後硬直は認められず, 死斑は背部に中等度。全胸部正中切開痕25cm。上腹部にドレーン痕3ヶ所あり。左単径部に8cmの切開痕。腹部は膨満。下腿に浮腫が認められた。

腹部切開で剖検開始。腹腔内に血性腹水2500ml。小腸腹膜下血腫と下行結腸周囲血腫が形成されていた。

胸腔内には胸水が認められたが、腹部からの操作なので量の計測は出来なかった。心臓は大動脈弁、僧帽弁が人工弁に置換されていた。左室筋層1.5cm。右室筋層0.5cm。肺動脈弁巾10cm。三尖弁巾14cm。左400g, 18×15×4cmで完全に無気肺状態。鬱血は認められなかった。右肺520g, 23×13×4cm。下葉は無気肺。上葉には多少含気が認められる。無気肺による呼吸不全を死因としても問題のない所見であった。

肝臓1015g, 24×13×8cm。肉眼的には線維がはっきりせず、間質の中が狭い大結節性肝硬変とした(図5)。脾臓は445g, 16×11×5cm。肝硬変に伴う脾腫として問題のない所見(図6)。膵臓は80g, 15×3×1cm。著変なし。腎臓は左135g, 10.5×5.5×3.5cm, 右145g, 10×6×3.5cm。皮質はいずれも0.4cm。鬱血軽度。睾丸は左20.5g, 右17.0gで著変なし。副腎は後腹膜の癒着のため同定できなかった。食道には静脈瘤が認められた(図7)。

以上、肝硬変が原因の腹水、胸水による呼吸不全が死

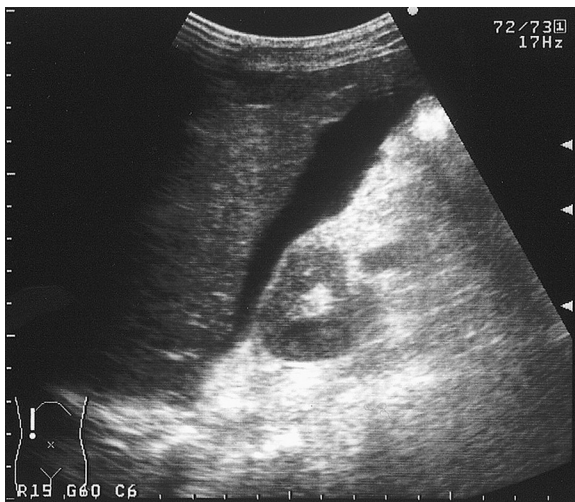


図1 腹部エコー：腹水貯留により肝周囲低エコー域が出現

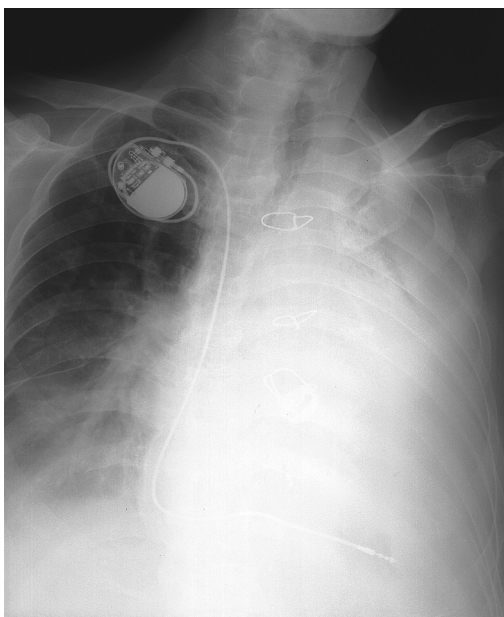


図2 胸部X線写真：左肺野の透過性低下



図3 腸管：漿膜面は黒色調



図4 腸管断面：漿膜下に血腫の形成



図5 肝臓：肝硬変の所見



図6 脾臓：重量445gで脾腫の所見

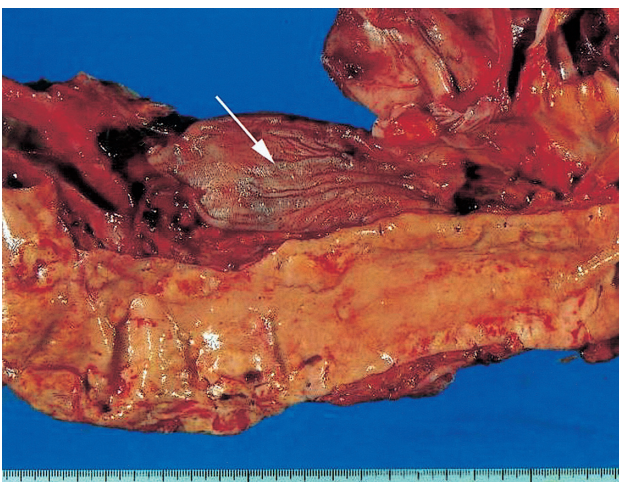


図7 食道静脈瘤 (矢印)

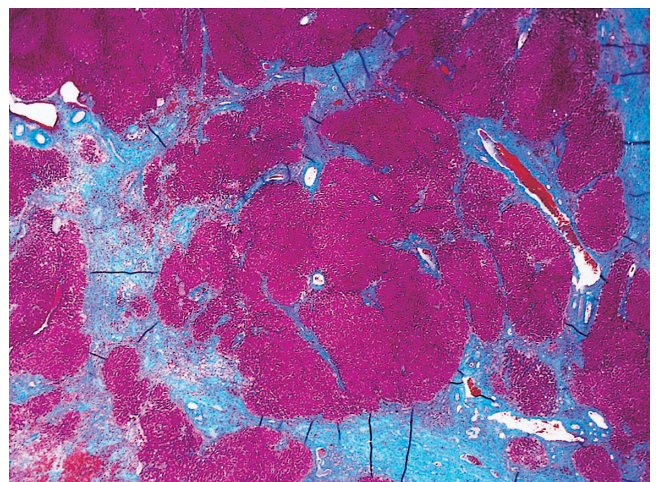


図8 肝臓：偽小葉の形成 (Azan 染色対物2倍)

因と考えられた。血性腹水は腹膜下血腫、後腹膜血腫のためであった。肝細胞癌は確認できなかった。

【肉眼病理解剖診断 (暫定)】

1. 肝硬変, 大結節型肝硬変1015g
2. 血性腹水2500ml
3. 腹膜下血腫, 後腹膜血腫。
4. 脾腫420g
5. 食道静脈瘤
6. 両側無気肺

【病理解剖学的最終診断】

主病変

肝硬変 大結節型肝硬変

副病変

1. 血性腹水2500ml + 腹膜下血腫 + 後腹膜血腫
2. 脾腫420g
3. 食道静脈瘤
4. 無気肺
5. 大動脈弁, 僧帽弁置換術後 + うっ血肝 + 肺心臓病細胞
6. 良性腎硬化症
7. 粥状動脈硬化症 + 陳旧性心筋梗塞瘢痕

【総括】

肝臓では組織学的に偽小葉が多数認められ、大結節型肝硬変の所見 (図8)。うっ血とそれによる肝細胞壊死を伴っていた。食道静脈瘤、脾腫、全身性浮腫が認められ肝硬変の合併症の所見。小腸漿膜下の脂肪細胞では胞体の脂肪が減少しており、低栄養状態として矛盾のない所見。腹水、胸水貯留、無気肺による呼吸不全が直接死因と考えられた。肝うっ血、肺の心臓病細胞も認められ心機能も低下していたと考えられた。

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- 胸水は左右どちらに多かったか。
一般に肝硬変の胸水は右側が多い。原因のひとつとして横隔膜の脆弱化があげられる。
- 胸水は肝硬変によるものなのか心不全によるものなのか。
心臓病細胞がでているので心不全があったと考えられ、肝硬変と心不全双方によるものと考えられた。
- 胸水の量は呼吸不全で死亡しうる量であったか
肺の含気は極端に少なく、胸水による無気肺を死因としても矛盾しないと考えられた。肺胞壁には硝子化物質が沈着しているようでそれも呼吸不全に関与したのではないかとの意見が出た。
- 肝機能障害末期になると肝肺症候群といい、肺の末梢血管でシャントができて死腔が増える。病理組織学的

にわかるものか

それは機能的な病態で、形態変化として病理組織学的に証明するのは難しい。

V. 症例のまとめと考察

C型肝炎は初感染において高率に (60~70%) 持続感染化し慢性肝炎へと進行する。C型肝炎は自然治癒することは極めてまれであり、初感染から20~30年で肝硬変に進展し、肝硬変に進展した場合は年率6~7%で肝細胞癌が発生する。HCV-RNA量、遺伝子型は治療の選択や治療効果予測の指標とされる。インターフェロンの治療効果が高いのは、ゲノムタイプ2a/2bや低ウイルス量 (HCV-RNA量が100KIU/ml未満) である¹⁾。

本症例は入院の7年前にC型肝炎が指摘された。感染経路としては輸血が疑われる。日本で輸血製剤のHCV検査が導入されたのは1989年であるが、本症例ではそれ以前に輸血を受けている。輸血から肝硬変を指摘されるまでの時間も矛盾がない。治療については、インターフェロンの効果が期待できるHCVゲノムタイプ2であったが、当時は肝硬変の治療の適応ではなく使用していない。肝庇護剤と、一年に一度の腹部超音波検査、CT検査、上部内視鏡検査でフォローしていた。

非代償性肝硬変に見られる急性腎不全を肝腎症候群という。肝障害に伴う腎外性の血管拡張がある状態で、利尿剤の使用や腹水穿刺により有効循環血漿量が低下すると契機となりやすい。肝硬変の腹水・浮腫のコントロールは肝腎症候群を発症しないように気をつけながら、食塩と水分摂取の制限、利尿剤投与を行う²⁾。利尿剤はBUN, Crを指標に、BUNが40mg/dlをCrが2~3mg/dlを超えない程度に用いる。今回の症例ではBUN, Crの急増はなく、亡くなる前日まで尿量は保てており、コントロールは悪くなかったと思われる。病理組織学的には尿細管壊死を生じるとする文献もあるが、本例では明らかな尿細管の壊死は確認できなかった。

慢性肝疾患に続発する他臓器の障害は腎だけでなく肺にも生じる。肝肺症候群では肝機能障害により肺毛細血管が拡張し拡散距離が延長するため酸素化障害が起こる³⁾。肺内の血管径の計測には99mテクネチウムシンチグラフィや造影超音波検査が有用である³⁾が、本症例では胸腹水の貯留が呼吸状態悪化の原因と考えられた。また呼吸状態増悪時はすでに全身状態が悪化していたため上記検査、血液ガス検査は施行していない。経過から肝肺症候群は否定的であり、病理解剖の結果からも腹水、胸水貯留、無気肺による呼吸不全が直接死因と考えられた。

【参考文献】

1. 今日の治療指針 医学書院
2. 内科学書 改定第6版 中山書店
3. A.T.Dinh-Xuan and R.Naeije; The hepatopulmonary syndrome: NO way out? Eur Respir J 2004; 23: 661-662