

臨床病理検討会報告

E型劇症肝炎の1剖検例

臨床担当：溝田 知子（研修医）・小川 浩二（消化器内科）  
 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 type E fulminant hepatitis.**

Tomoko MIZOTA, Koji OGAWA, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

**Key words** : HEV – Fulminant hepatitis – Late onset hepatic failure –  
 Cytomegalovirus – Immunodeficiency

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】70代 女性

【主 訴】倦怠感，食欲低下

【現病歴】倦怠感・食欲低下を自覚し近医を受診した。感冒疑いで内服薬を処方され帰宅したが，1週間後黄染を自覚し同院を再診した。黄疸を伴う肝機能障害を認め，さらに1週間後，急性肝炎疑いにて当科に紹介入院となった。

【既往歴】高血圧症 糖尿病

【生活歴】ADL自立 アルコール摂取なし 喫煙なし  
 輸血歴なし

刺身・生ものは時々摂食する 入院2週間前に豚レバーを摂食

【家族歴】特記事項なし

【入院時】JCS0 全身黄染あり 嘔気なし

【検査所見】

<末梢血>

WBC 10800/ $\mu$ L RBC 555 $\times 10^4$ / $\mu$ l Hb 16.3g/dL  
 Ht 45.8% Plt 16.7 $\times 10^4$ / $\mu$ l

<凝固系>

PT 18.6sec PT 活性 55.4% APTT 30.8sec  
 Fib 112mg/dL INR 1.68 Ddimer 15.5 $\mu$ g/mL  
 ATIII 28%

<生化学>

T-Bil 11.9mg/dL D-Bil 9.5mg/dL TP 7.2g/dL  
 Alb 3.2g/dL ZTT 23U AST 588IU/L  
 ALT 1254IU/L LDH 370IU/L ALP 945IU/L  
 $\gamma$ GTP 398IU/L ChE 167IU/l Amy 58IU/L  
 BUN 20mg/dL Cr 0.8mg/dL CK 332IU/L  
 Na 136mEq/L K 3.3mEq/L Cl 98mEq/L  
 Ca 9.2mg/dL NH3 37 $\mu$ g/dL

<血清学>

FBS 279mg/dl HbA1c 11.9% CRP 4.77mg/dl

<感染症>

IgM-HA Ab(-) HA Ab(+)  
 HBs Ag(-) HBs Ab(-) HBc Ab(-)  
 IgM-HBc Ab(-) HBV DNA(-)  
 HCV Ab(-) HCV RNA(-)  
 EB VCA-IgM(-) EB VCA-IgG(+)  
 EB EBNA-IgG(+)  
 HSV IgM(-) HSV IgG(+)  
 VZV IgM(-) VZV IgG(+)  
 CMV IgM(-) CMV IgG(+)  
 ムンプス IgM(-) ムンプス IgG(+)

<免疫>

IgG 2259mg/dl IgA 413mg/dl IgM 1367mg/dl  
 抗核抗体 (-) ミトコンドリア Ab (-)

【画像所見】

腹部超音波：肝左葉腫大・右葉萎縮，表面整・辺縁鈍・実質粗雑，肝周囲に腹水少量認め，急性肝炎を疑う所見である。胆嚢壁7mmと全周性に浮腫性肥厚あり，急性肝炎に伴う変化と考えられる。

造影CT：肝外側区・尾状葉の腫大，腹水を認め，急性肝炎に伴う変化と考えられる（図1）。

【治療経過】

第4病日よりステロイドパルス療法開始した。血糖高値であったため，早期にステロイド減量した。感染を考慮し免疫抑制剤投与は見送っていたが，血糖コントロール良好となったため，第12病日よりシクロスポリン開始した。しかしその後GTP下げ止まり再度上昇傾向となり，PT低下も認め，劇症化は避けられないと判断し，第29病日より血漿交換計3回施行した。また入院時より腹水認めていたが，経過中に胸腹水増量したため第30～32病日にCHDFを施行した。年齢・亜急性の経過・肝萎縮

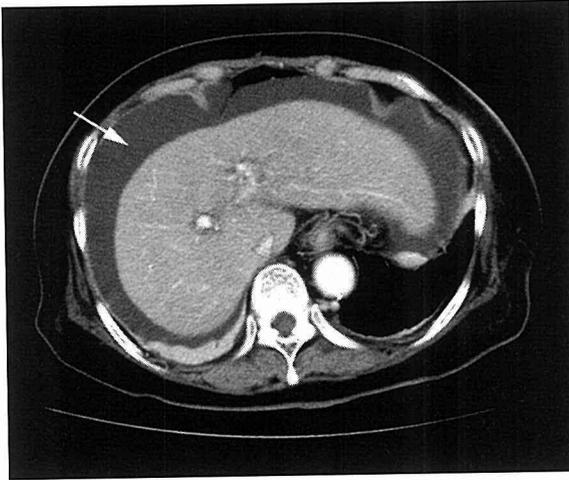


図1 CT腹水の貯留(矢印)

の程度から状態は厳しく、血漿交換やCHDFはこれ以上施行しないこととした。その後FFPの補充のみ行っていたが、第48病日PT低下、脳症出現し、劇症化。第51病日永眠された。

## II. 病理解剖により明らかにしたい点

肝臓の状態の評価  
消化管出血の有無

## III. 病理解剖所見

### 【肉眼所見】

身長149cm, 体重54.1kg。腹部軽度膨隆。黄疸著明。瞳孔は散大し左右とも6mm同大。体表リンパ節触知せず。右鎖骨下にCVカテーテル留置。左鎖骨部にはブラッドアクセスが留置されている。死斑背部に軽度。死後硬直軽度。下腿浮腫(+).

胸腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚胸部15mm, 腹部25mm。腹水は血性で2100ml。横隔膜の高さ左第5肋骨, 右第3肋骨間。胸水は血性で左150ml, 右400ml。心囊液少量。屍血量200ml。

心臓310g, 10×10×5.5cm。左室壁厚1.8cm。心室中隔壁厚1.8cm。右室壁厚0.3cm。右心耳に点状出血を認めた。左肺365g, 20.5×12×3cm。右肺350g, 22.5×10×3.5cm。軽度のうっ血の所見。

肝臓625g, 21.5×10.5×6cm。萎縮著明で表面は1-2mmで不整顆粒状。色は鼠色からやや褐色調で緑色がかっているようにも見える(図2)。断面はやや緑色がかかった顆粒状の所見である。顆粒状病変の中心部は色調が薄い所見である。また、点状の出血も多発している。劇症肝炎として矛盾のない所見である。脾臓235g, 18×頭部7.5, 体部3.5, 尾部2.5×5cm。脾臓全体に壊

死, 出血が多数見られ急性脾炎の所見(図3)。脾頭部にはやや灰白色調の病変が見られ脾腫瘍の疑いとする。脾臓50g, 10×6×2cm。胆汁流出(+).

左腎臓160g, 11.5×6×3.5cm。皮質厚0.5cm。右腎臓160g, 11.0×6.0×3.5cm。皮質厚0.5cm。表面が顆粒状で良性腎硬化症を考える所見。尿管壁に点状の出血を認めた。膀胱内の尿は混濁していた。左副腎5.1g。右副腎5.5g。卵巣は左右とも萎縮性。子宮背面には1.5cmの腫瘍が見られ平滑筋腫を疑う。胸腺110g。甲状腺9.2g。

食道著変なし。胃では粘膜に点状出血を認めた。小腸では壁内に斑状の出血を認めた。直腸には1.5cmのIspポリープを認めた。

以上から劇症肝炎による肝不全死として問題のない所見であった。急性脾炎を死因としても問題のない所見であった。

### 【肉眼解剖診断(暫定)】

1. 劇症肝炎+肝萎縮 625g
2. 黄疸
3. 血性胸腹水+出血傾向(小腸壁, 尿管壁, 右心耳, 胃粘膜)
4. 急性脾炎+脾頭部腫瘍疑い
5. 粥状動脈硬化症
6. 良性腎硬化症
7. 肺うっ血
8. 子宮筋腫
9. 直腸ポリープ

### 【組織所見】

肝臓は全体的に門脈域間, 門脈域と中心静脈の間の距離が通常より短く, 萎縮した所見である。壊死した部分が一度吸収された状態と思われた。肝小葉中心部には肝細胞の変性, 壊死, 出血, マクロファージの浸潤を認める。門脈域辺縁では細胆管の増加と胆汁うっ滞, リンパ球浸潤, 線維化を認める。劇症肝炎として矛盾のない所見で, 経過の長い症例でよく見られる所見である(図4, 5)。

脾臓, 肺, 副腎では好酸性の大型封入体を持ちその周囲が明るいふくろうの目細胞を多数認めた(図6)。免疫染色ではCMV-EA陽性, CMV-LA陽性でサイトメガロウイルス感染の所見である(図7)。肺では出血, 肺水腫を伴う肺炎の所見が見られる。脾臓では壊死が多発した急性脾炎の所見。脾頭部に見られた腫瘍様病変は壊死組織であった。サイトメガロウイルス感染による壊死を契機とした脾炎と考えられた。副腎でも局所性に壊死, 炎症反応, ふくろうの目細胞が見られ, 壊死性副腎炎とした。

骨髄では赤血球を貪食したマクロファージが見られ血

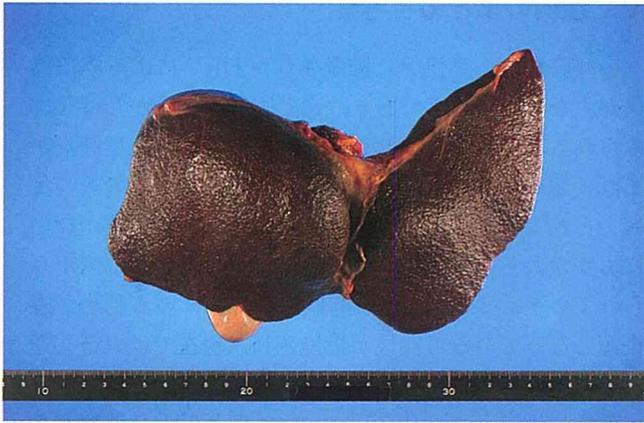


図2 肝臓 萎縮

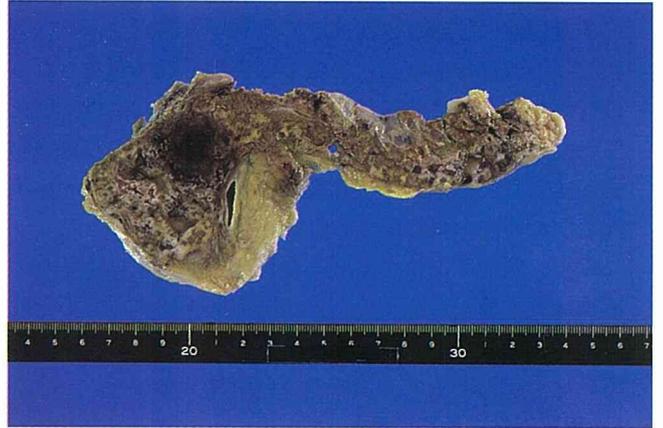


図3 脾臓剖面 壊死, 出血

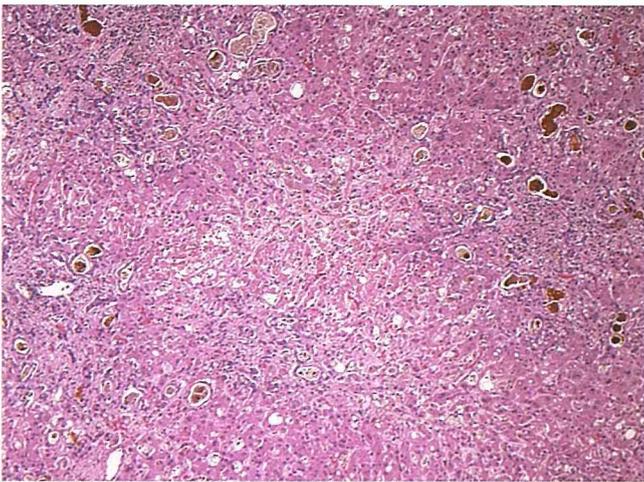


図4 肝臓組織像 (HE 対物10倍)

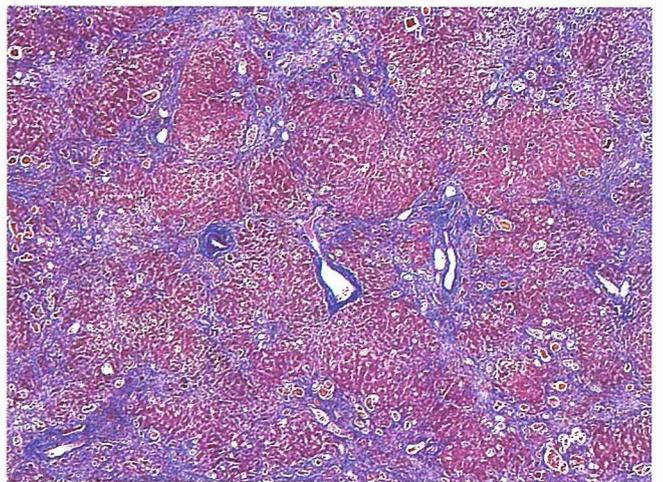


図5 肝臓組織像 (Azan 対物4倍)

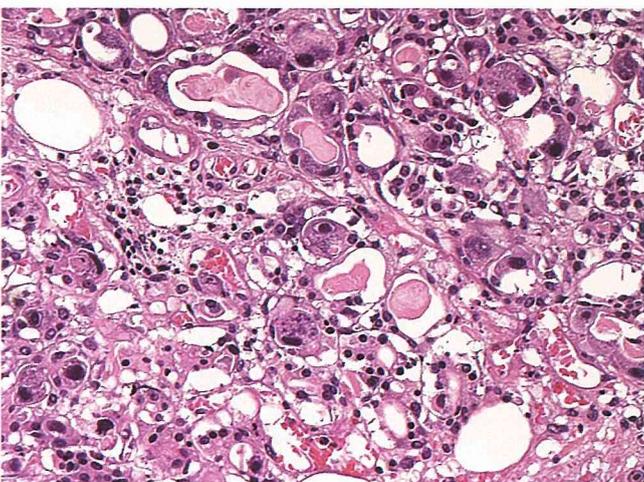


図6 脾臓 ふくろうの目細胞 (HE 対物40倍)

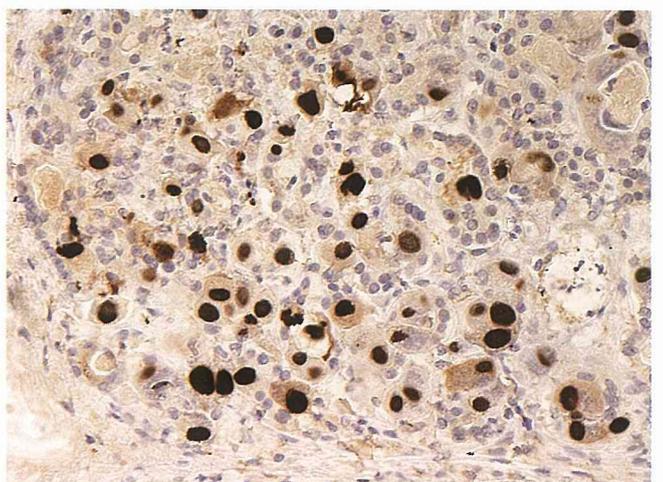


図7 免疫染色 封入体に陽性所見 (CMV-EA 対物40倍)

球貪食像と考えられた。

子宮体部の腫瘤は平滑筋腫の所見。直腸ポリープは管状腺腫の所見であった。腎臓では硬化糸球体が見られ良性腎硬化症として問題のない所見。心臓では変性、壊死した細胞が散在性に見られた。大動脈は内膜に脂質様物質が沈着した粥状動脈硬化症の所見。甲状腺には大小不同著明な濾胞の集簇が見られ腺腫様甲状腺腫とした。

以上、劇症肝炎による肝不全にサイトメガロウイルス感染症を併発した症例である。劇症肝炎による肝不全死として矛盾のない所見であるが、サイトメガロウイルス感染症を死因としても矛盾のない所見であった。

#### 【病理解剖学的最終診断】

主病変

劇症肝炎+肝萎縮 625g

副病変

1. サイトメガロウイルス感染症
  - 急性壊死性膵炎+膵頭部腫瘤様壊死
  - 肺炎
  - 壊死性副腎炎
2. 血性胸腹水+出血傾向(小腸壁,尿管壁,右心耳,胃粘膜)
3. 血球貪食症候群
4. 黄疸
5. 子宮平滑筋腫 1.5cm
6. 直腸管状腺腫
7. 良性腎硬化症
8. 散在性心筋変性壊死
9. 粥状動脈硬化症
10. 腺腫様甲状腺腫

#### IV. 臨床病理検討会における討議内容

- 初回のCTで肝左葉腫大を認めていたが、非アルコール性脂肪性肝炎non-alcoholic steatohepatitis(NASH)に罹患していたのか。そのため慢性化した肝障害があったのか。

NASHの確定診断には生前の肝生検が必要であり、現時点ではNASHの有無は不明である。しかし、本例は入院からの日数で診断しているため“亜急性”としたが、実際には経過が長く、より予後不良である遅発性肝不全late onset hepatic failure (LOHF)に近い状態であることも考慮すると、以前から肝障害があった可能性は高い。

#### V. 症例のまとめと考察

E型肝炎は、糞便中に排泄されたHEVによる経口感染が主な感染ルートであり、途上国での流行がしばしばみられる。一方、衛生環境の良い先進国でもE型肝炎がまれに認められ、旅行先で感染した輸入感染症の一つと考えられていた、しかしこの20年ほどで、旅行歴がないにもかかわらずHEVに対する抗体が検出される例がみられている。これはHEV抗体を保有している動物が感染源となっている可能性が指摘され、現在では人畜共通感染症として注目されている。

日本に土着しているgenotypeはⅢとⅣの2種類がある。北海道では特にⅣ型が多く、重症化しやすい。本症例もgenotypeⅣであった。同時期に、他院で発生したHEVによる劇症肝炎例もgenotypeが一致しており、同じブタからの感染と思われる。

一般的にHEV感染は一過性であり、持続・慢性化はないといわれている。多くの場合、発症から2-3週でHEV-RNAは陰性化する。しかし、本症例は亜急性の経過をたどっており、肝炎の存在にも関わらずHEV-RNAの減少は認めなかった。臨床的には重度の糖尿病、NASHの存在が疑われること、高齢等がウイルス排除できなかった原因として考えられた。組織学的に見てみると、膵・副腎・肺においてサイトメガロウイルス感染の所見を認めている。また、骨髄では血球貪食症候群の所見も見られている。既往に糖尿病があることや今回の治療において免疫抑制剤等を使用していたことも考慮すると、重度の免疫不全状態にあったことが示唆される。入院時の血液検査においてサイトメガロウイルス感染は既往を示すのみであったが、治療中に免疫不全状態となったためサイトメガロウイルス感染症を併発、HEV-RNAも減少しなかったものと考えられる。

今回のようにウイルスが体内から排泄されない場合には、IFN療法による抗ウイルス作用が期待できた可能性もある。今後の治療を考える上で非常に興味深い症例であった。

#### 【参考文献】

- 1) Hiroaki Okamoto: Hepatitis E as a zoonosis. Nippon Rinsho Vol 62, Suppl 8, 2004
- 2) Eiji Tanaka: Outline of hepatitis E
- 3) Sachiyo Ohnishi: Clinical features of acute hepatitis E in Sapporo