

臨床病理検討会報告

原発性硬化性胆管炎に続発した肝膿瘍を契機に
肝不全を発症し死亡に至った症例の検討

臨床担当：永本 郁宏（研修医）・鈴木 和治（消化器内科）
病理担当：榎引 英恵（病理診断科）

Key Words : liver abscess – primary sclerosing cholangitis – liver failure

要 旨

症例は50歳代男性。上腹部痛を主訴に当院へ救急搬送された。原発性硬化性胆管炎に続発した肝膿瘍の診断で抗生剤治療と経乳頭的ドレナージを行ったが肝機能障害と意識レベルの低下を認め、さらには全身状態の悪化ならびに血圧低下が進行し死亡確認となった。血液および胆汁培養からはムコイド型 *Klebsiella pneumoniae* が検出され病理解剖では敗血症の合併による肝不全の進行、腎障害、肺水腫、急性膵炎など多臓器不全がうかがわれた。

I. はじめに

肝膿瘍は細菌性またはアメーバ性の膿瘍を肝臓に形成し、発熱、倦怠感など非特異的症状が2週～1カ月ほど持続し不明熱の形で発症することが知られている。今回、原発性硬化性胆管炎のため他院外来で内服加療が行われた患者に肝膿瘍を発症し、抗菌薬と経乳頭的ドレナージ加療が行われたが、改善乏しく肝不全に至り死亡した剖検症例を経験したため、文献的考察を加えて報告をする。

II. 症 例

50歳代 男性

【主 訴】上腹部痛

【既往歴】

胆管炎（47歳）、椎間板ヘルニア、大腸びらん（便潜血陽性、55歳）、胃潰瘍（57歳）

【生活歴】

喫煙歴なし、飲酒歴なし、アレルギーなし

【家族歴】

母：胆管切除後（詳細不明）、妹：総胆管結石ができやすい

【現病歴】

もともと黄疸と発熱を繰り返しており2度別々の大病院で精査し、胆管の狭窄と胆石を指摘されていたが原因を特定できなかった。画像検査で肝外胆管の狭窄およ

びB2+3、Brより末梢での描出不可を認め原発性硬化性胆管炎としてウルソデオキシコール酸内服で経過を見ていた。X年8月に上腹部痛を自覚し、身動きがとれなくなっていたところを職場の同僚が自宅訪問時に発見し、救急要請し当院搬送となった。

【入院時現症】

JCS-2、GCS14 (E4V4M6)、呼吸 43/分、SpO₂ 91% (1 L)、脈拍数 94/分 (整)、血圧 85/65mmHg、体温 37.3℃、眼球結膜黄染、黄疸あり、腹部膨満・硬、右上腹部にtapping painあり、反跳痛なし。

【画像所見】

〈腹部エコー〉

明らかな占拠性病変を認めない (図1)

〈造影CT〉

肝S4-8に腫瘍性病変を認める (最大径12cm、造影効果なし、内部不均一)、腹水貯留 (図2-a: 早期相、2-b: 門脈相)

〈ERCP〉

肝外胆管に狭窄あり、B2+3、Brより末梢で描出不可 (図3)

【血液検査所見】 (表1)

表1 血液検査所見

WBC	21100 / μ L	AST	419 U/L	CRP	27.21 mg/dL
RBC	407 $\times 10^4$ / μ L	ALT	335 U/L	PT (%)	41.1 %
PLT	14.8 $\times 10^4$ / μ L	LD	431 U/L	PT-INR	1.49
Hb	11.2 g/dL	γ -GT	225 U/L	APTT	36.5 sec
T-bil	6.1 mg/dL	AMY	233 U/L	Fib	319 mg/dL
D-bil	4.6 mg/dL	CK	39 U/L	D-dimer	14.2 μ g/dL
ALB	1.6 g/dL	BUN	66.6 mg/dL		
ALP	145 U/L	Cre	2.21 mg/dL		

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2023年1月26日 受理日：2023年3月20日

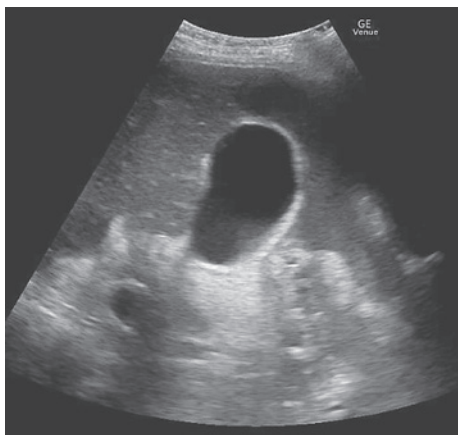


図1 腹部エコー

胆嚢が描出されるのみで肝内に明らかな占拠性病変は確認できず

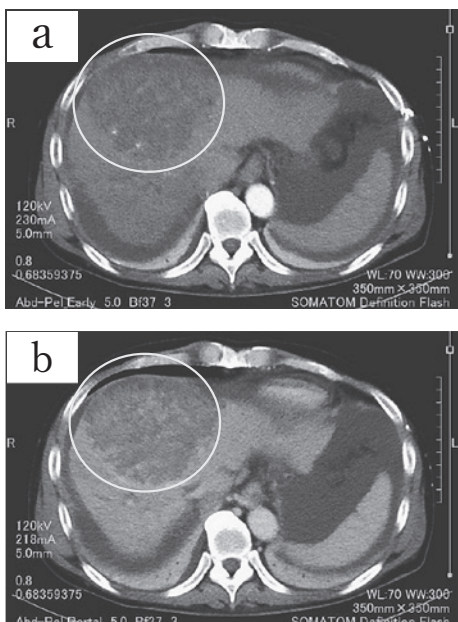


図2 造影CT

a : 早期相 b : 門脈相
肝S4-8に腫瘍性病変を認める

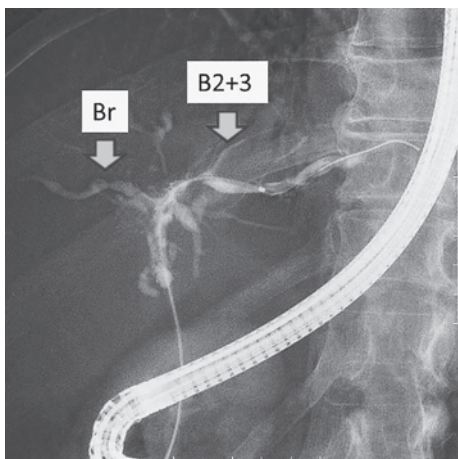


図3 ERCP

肝外胆管に狭窄, B2+3, Brより末梢で描出不可

Ⅲ. 治療経過

入院時より抗生剤加療開始と共にドレナージを目的とした経乳頭の胆管チューブステントの留置を行った。無尿，酸素化不良を認めたことから，第1病日よりICUに入室の上持続的緩徐式血液濾過透析，挿管・人工呼吸器管理を開始した。腹水ドレナージで胆汁の排液を認め，培養検査で細菌が検出されたことから，感染性腹膜炎が疑われた。第10病日に人工呼吸器抜管，第12病日にICUから一般病床へ転棟となったものの腎機能障害の増悪あり，肺野陰影の増強を認めたことから溢水が疑われた。画像検査では，肝腫瘍は縮小，腫瘍辺縁は不明瞭化していた。総ビリルビン22mg/dLと高値の状態が続き，収縮期血圧90-80mmHg台と血圧低下が遷延していた。血中アンモニアの上昇はみられなかったが，第23病日より意識レベルの緩徐な低下を認めた。一般病床での治療を継続したが改善は見られず，不可逆的な病態と判断せざるをえなかった。肝移植しか救命の余地は残されていなかったが，ご家族にご説明したところ，より高次の医療機関に転院のうえでの肝移植を含めた治療は希望されなかった。第54病日に，肝不全および凝固異常の増悪を認め，透析継続困難と判断し，透析を中止した。全身状態の悪化，血圧低下が進行し，第57病日午前8時57分，死亡を確認した。肝の腫瘍像が肝膿瘍であったか，背景肝ならびに線維化の程度，腎不全に至った原因が肝腎症候群であったかの確認目的に剖検が行われた。

Ⅳ. 剖検所見

【肉眼所見】

身長 161cm，体重 54kg。栄養状態はやや不良。全身黄疸著明。瞳孔散大，左右同大（5mm/5mm）。眼球結膜，眼瞼結膜ともに黄染を認めた。下顎・下肢の死後硬直は中等度，上肢の死後硬直は軽度。背部死斑は中等度。体表リンパ節は触知しなかった。腹部は軽度膨満しており，やや硬かった。右下腹部に9cm大の術後瘢痕を認めた。側腹部～下腹部にかけて，10mm大のドレーン留置後の瘢痕を認めた。両側下肢で pitting edema は明らかではなかった。

左横隔膜の高さは第5肋間，右横隔膜の高さは第6肋骨。腹水少量。左胸水 1600ml，濃血性。右胸水 1400ml，血性。腹腔内癒着著明。右肺下葉-右横隔膜に癒着があった。

心臓，320g，15.5×11×5cm。心嚢液少量。心臓-心嚢間に明らかな癒着はなかった。左室前壁厚 15mm，左室側壁厚 15mm，左室後壁厚 17mm，心室中隔 14mm。右室前壁 3mm，右室後壁 5mm。疣贅や血栓の形成は

明らかではなかった。左冠動脈、右冠動脈ともに高度の石灰化を認めるが、いずれも内腔は開通していた。

左肺、480g、25×18×3 cm。右肺、575g、26×19.5×3 cm。両肺ともに肺水腫を認めた。両側肺血管内に明らかな血栓形成を指摘できなかった。気管支内腔に血性粘液の貯留を認めた。

肝臓、1055g、25×17.5×5 cm (図4)。肝臓は柔らかく黄褐色～緑色調の断面であり、壊死巣と思われる小さな黄色病変が散見された (図5)。大きな膿瘍形成はみられなかった。肝内胆管にドレナージチューブの留置を認めた。背景肝では小結節の形成が認められ、肝硬変が疑われた。

胆嚢、25g。胆嚢周囲に膿瘍の形成を認めた。胆嚢内に、やや混濁した粘液貯留を認めた。胆石はみられなかった。胆嚢粘膜は平滑であり、点状出血を認めた。十二指腸乳頭部からの胆汁排泄試験は良好であった。

膵臓、155g、21.5×7×3 cm (図6)。断面では、脂肪壊死や腫瘍性変化は明らかではなかった。

脾臓、345g、14×12×4 cm。脾腫を認めた。左横隔膜-脾臓間に嚢胞形成がみられ、嚢胞内部に胆汁の貯留を認めた。脾臓断面では、明らかな梗塞や壊死、腫瘍性変化を指摘できなかった。

左腎臓、205g、13×8×6 cm。皮質厚7 mm、皮髄境界明瞭。右腎臓、195g、11×6.5×4 cm。皮質厚7 mm、皮髄境界明瞭。両側ともに断面は暗赤色調を呈していた。胆汁の貯留や腫瘍性変化は明らかではなかった。

【組織学的所見】

肝臓では門脈域へのT細胞性リンパ球主体の炎症性細胞浸潤および胆管の消失、再生胆管の増生を認め、原発性硬化性胆管炎として矛盾のない所見だった (図7)。背景肝では胆汁栓の形成、肝細胞の変性・壊死 (図8)、泡沫状マクロファージの集簇像 (図9)、中等度～高度の線維化が認められ (図10)、胆管炎や感染症を背景とした胆汁の排泄/代謝障害による肝細胞障害が起こっていたものと考えられた。脾腫および下部食道の静脈の経度増生が認められ、門脈圧亢進症の影響と思われた。腎臓では尿細管変性・壊死、基底膜からの剥離、尿細管内の胆汁円柱形成が認められ、高ビリルビン血症による腎障害の所見と考えられた。両肺ともに肺水腫が認められ、腎障害を背景とした溢水による肺水腫の所見と思われた。脾外側部膿瘍、胆嚢周囲膿瘍形成、腹腔内の高度な癒着を認め、感染性腹膜炎として矛盾ない所見だった。膵頭部では急性膵炎の組織像を認めた (図11)。

胆管炎を背景とした胆管・肝組織障害、肝硬変をきたしており、敗血症の合併による肝不全の進行、腎障害、肺水腫、急性膵炎など多臓器不全となり、全身の消耗から死に至ったと考えられた。

【剖検診断】

〈主病変〉

1 原発性硬化性胆管炎

〈関連病変〉

1 胆汁性肝硬変

2 脾腫

〈副病変〉

1 急性膵炎

2 肺水腫

3 胸水

4 尿細管変性

5 良性腎硬化症

6 感染性腹膜炎治療後状態

7 脾外側膿瘍

8 大動脈硬化症

9 虫垂切除後

V. 考 察

原発性硬化性胆管炎は原因不明の慢性胆汁鬱滞性の肝疾患で、肝内外胆管のびまん性の炎症と線維化により徐々に胆管狭窄を来し、病態が進行すると胆汁性肝硬変となり、門脈圧亢進や肝不全に至る疾患である。臨床所見としては無症状もしくは消長する黄疸、皮膚掻痒感があり、血液検査上は肝・胆道系酵素およびビリルビンの異常高値を認める。2015年の調査によると本疾患は男性(60%)にやや多く、年齢分布は20歳代と60歳代にピークがみられる。一般に原発性硬化性胆管炎の病状は数年から数十年にかけて緩やかに進行する。治療としてはウルソデオキシコール酸やベザフィブラートによる内服治療や胆道ドレナージ、肝移植があるが薬物治療とドレナージによる長期経過における効果は明らかではない。合併疾患としては胆嚢痛や胆嚢結石の報告があり、また、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患の合併も40%程度で認められる。本症例で続発した肝膿瘍の原因として、胆管炎を含む胆道感染症が考えられたが、原発性硬化性胆管炎への主な合併症としては知られていない。医中誌およびPubmedにて原発性硬化性胆管炎に膿瘍を合併した報告は、知りうる限りでは1症例のみであった。本報告では70歳代女性に肝障害を認め、造影CTにて肝S5, 8に肝膿瘍が確認された。併発疾患として閉塞性胆管炎、左胆管結石も認められ、内視鏡的機械的結石破砕術(endoscopic mechanical lithotripsy, EML)とバルーン拡張、左胆管に内視鏡的胆管ドレナージ(endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD)と前区域枝に内視鏡的経鼻胆管ドレナージ(endoscopic nasobiliary drainage, ENBD)を行い炎症の改善と肝膿瘍の縮小が

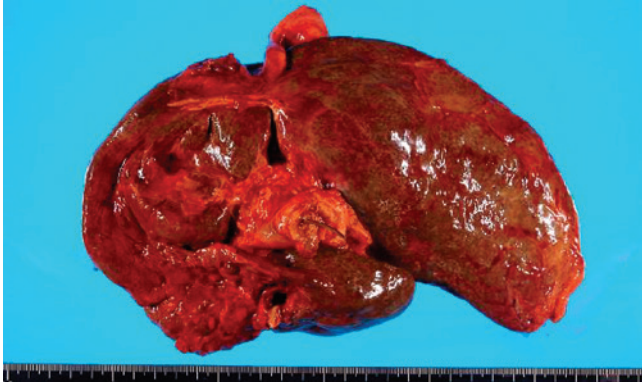


図4 肝臓, 1055g, 25×17.5×5 cm, 外見上目立った所見なし

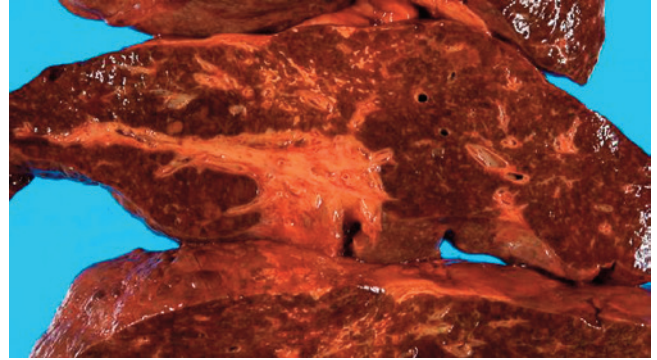


図5 肝臓断面, 黄褐色～緑色調の断面であり, 壊死巣と思われる小さな黄色病変が散見された

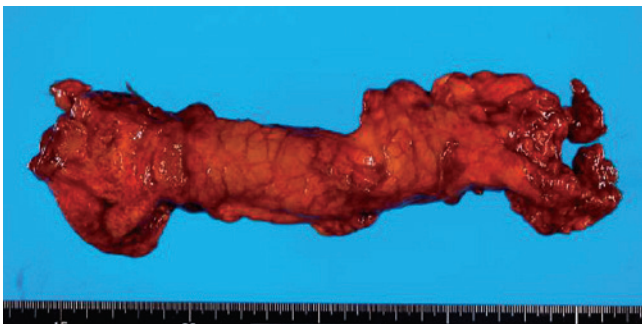


図6 膵臓, 155g, 21.5×7×3 cm, 外見上目立った所見なし

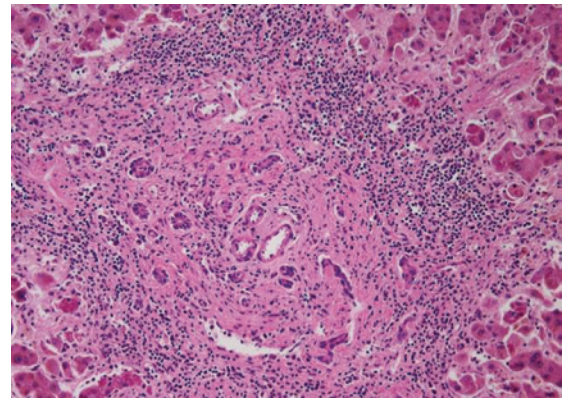


図7 肝臓の組織像, 門脈域への小型リンパ球浸潤と再生胆管の増生 (HE 染色 対物10倍)

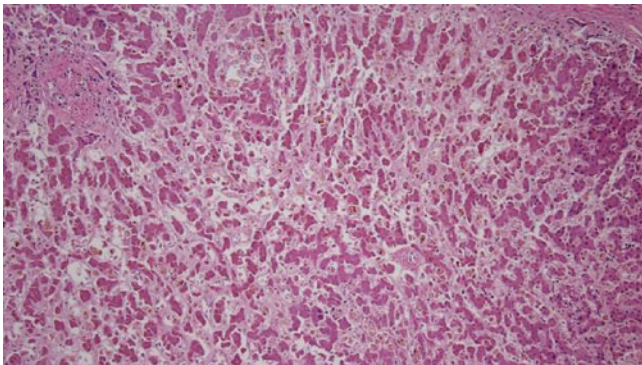


図8 肝臓の組織像, 肝細胞の変性・壊死 (HE 染色 対物10倍)

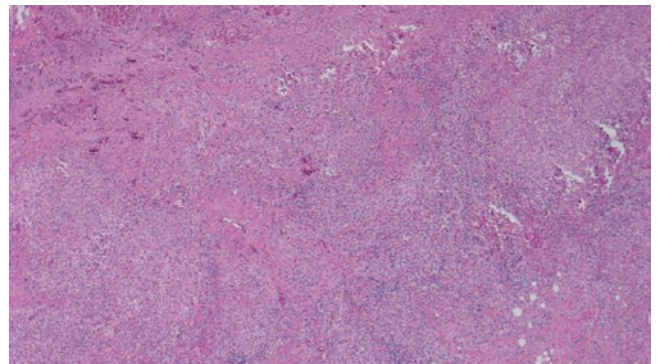


図9 肝臓の組織像, 肝門部に泡沫状マクロファージの集簇像 (HE 染色 対物4倍)

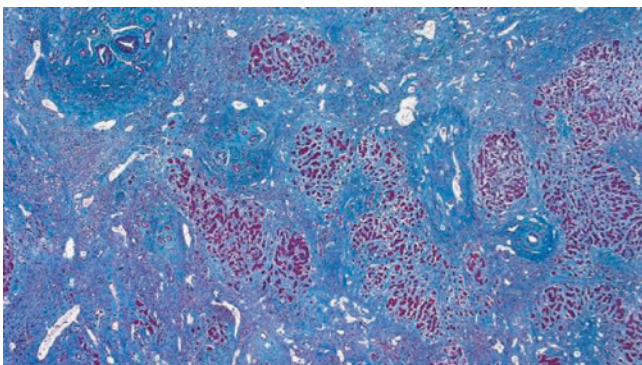


図10 肝臓の組織像, 中等度～高度の線維化を認める (AZAN 染色 対物10倍)

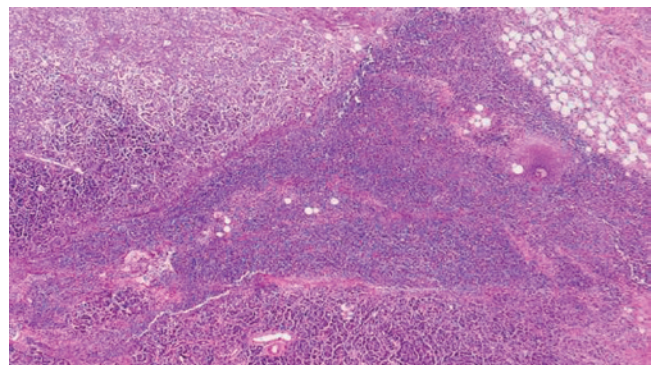


図11 膵臓の組織像, 急性膵炎の組織像を認める (HE 染色 対物4倍)

得られている。再度胆管狭窄を認め、精査で原発性硬化性胆管炎疑いとなり、その後さらに3度肝膿瘍を再発した。胆管に対しバルーン拡張を行いERBDチューブ留置で対応し、その後は胆管炎と肝膿瘍の再発なく経過しているとの報告内容であった。本症例と比較して年齢や性別、全身状態は異なるものの、肝膿瘍の合併を認めた原発性硬化性胆管炎に胆道ドレナージで治療効果を期待し得る可能性が示唆された。また、報告は稀ではあるが、原発性硬化性胆管炎を診療する際は肝膿瘍を合併しうることにも念頭に置く必要があると考えられた。

VI. まとめ

原発性硬化性胆管炎に肝膿瘍を合併し死亡に至った症例を経験した。

【参考文献】

- ・ Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, et al. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. J Gastroenterol. 2018; 53: 1006-1034.
- ・ 伊佐山浩通, 田中篤, 田妻進, 原発性硬化性胆管炎ガイドラインについて. 日消誌. 2019; 116: 631-638.
- ・ 青木真. 肝膿瘍: レジデントのための感染症診療マニュアル. 第4版. 東京: 医学書院; 2020: 844-848.
- ・ 今日の臨床サポート「原発性硬化性胆管炎」「肝膿瘍」
- ・ 全陽, 中沼安二. 硬化性胆管炎の病理. 胆道. 2008; 22: 658-668.
- ・ 江畑智希. 胆管がんの現状と展望. 現代医. 2021; 68: 53-59.
- ・ 木原直貴, 熊野公東, 藤村昌樹. 肝膿瘍を繰り返し原発性硬化性胆管炎と診断した1例. 胆道. 2017; 31: 608.

An autopsy case of liver failure caused by liver abscess due to primary sclerosing cholangitis

Fumihiko NAGAMOTO*, Kazuharu SUZUKI*, Hanae KUSHIBIKI**

Key Words : liver abscess – primary sclerosing cholangitis – liver failure

Abstract

A man in his 50s was transported to our hospital on an emergency basis for evaluation of upper abdominal pain. He was diagnosed with a liver abscess secondary to primary sclerosing cholangitis and received antibiotics and underwent transpapillary drainage. However, he had liver dysfunction, and his level of consciousness deteriorated. Blood and bile cultures yielded mucoid *Klebsiella pneumoniae*, and autopsy findings revealed liver failure secondary to complications of sepsis, renal failure, pulmonary edema, acute pancreatitis, and multiorgan failure.

* Department of Gastroenterology, Hakodate Municipal Hospital

** Department of Pathology, Hakodate Municipal Hospital