

Histology Rings True

この文章の特徴は、実際の患者に関する情報（太字）が段階的に専門の臨床家に提示され、それに応じた専門家の推論（通常の字体）を読者と共有します。そのあとに筆者の解説が続いて載せられています。

骨びらんのない関節リウマチに対してエタネルセプトと MTX にて治療されていた 58 歳男性が、2 週間前からの発熱（39℃以上）と盗汗を主訴に救急部に来院しました。1 週間前からは眼珠の黄染と黒色尿が出現していました。患者は呼吸困難、腹痛、腹部膨満感、嘔気嘔吐、排尿困難、出血傾向、頭痛、筋肉痛は訴えませんでした。

発熱は通常感染、悪性腫瘍、自己免疫疾患を示唆します。より珍しいことですが薬物に対する有害反応であることもあります。免疫不全患者の発熱は通常は感染を反映しています。TNF- α 阻害薬は抗酸菌や真菌による感染症、リンパ腫のリスク増加と関係します。関節リウマチもまたリンパ腫のリスク増加と関連しています。

黄疸と黒色尿は胆汁うっ滞の可能性を高める所見です。胆汁うっ滞は肝内（感染やリンパ腫など）または肝外（胆管結石症など）の可能性があります。この患者は発熱があり、優先順位の第一は胆道閉塞や胆管炎の除外を行うことです。黄疸と黒色尿（ヘモグロビン尿症）は急性の血管内溶血、例えば自己免疫性溶血性貧血、マラリア、クロストリジウム・パーフリンジェンスの菌血症のような場合にも生じる可能性があります。

関節リウマチという診断は再検討されるべきでしょう。なぜならば、原因不明の関節痛の患者にはしばしば誤ってこの診断がなされることがあるからです。免疫抑制は時に、関節炎を起こすウィップル病のような無症候性の（無痛性の）感染症を明らかにします。

10 年前、手首と手の多発関節炎が出現し、リウマチ因子陽性の関節リウマチと診断されました。患者の症状は MTX とエタネルセプトで良好にコントロールされていました。患者は高血圧と脂質異常症もあり、アムロジピンとシンバスタチンも内服していました。新しい内服は何も開始されていませんでした。またハーブなどのサプリメントも使用していませんでした。適度な量飲酒をしており、タバコや違法薬物は使用していませんでした。患者はテキサス州生まれで、カリフォルニア州セントラルバレーに住んでいました。症状の始まる 1 週間前、患者はユタ州への 1 週間の旅行から帰ってきました。患者はホテルに宿泊しており、蚊やダニ、動物との接触はなかったとのことでした。患者は教師として働いており、30 年来の妻と単婚していました。

患者の地理的な要因はブラストミセス症（酵母菌症）やヒストプラズマ症（テキサス州）またはコクシジオイドス症（テキサス州西部およびカリフォルニア州セントラルバレー）の

再活性化のリスクとなり、これらすべてが胆汁うっ滞性肝疾患を引き起こす可能性があります。患者が教えている子供たちの年齢に応じて、患者は急性の EB ウイルスやサイトメガロウイルスに感染するリスクが上昇します。急性 A 型肝炎は発熱と黄疸を引き起こしますが、通常は長期化しない発熱性疾患です。ユタ州への旅行における患者の野外活動は動物や環境への暴露を通して感染する可能性を高めます。淡水でのげっ歯類の尿から感染するレプトスピラ症は患者の発熱と黄疸を説明可能です。ウサギやげっ歯類への暴露を通じた *Francisella tularensis* の感染症である野兔病は発熱と肝炎を引き起こすことがあります。

体温 37.3℃、HR 82bpm、血圧 134/65mmHg、RR 12 回/min、SpO2 98%(RoomAir) でした。患者は落ち着いているように見受けられました。強膜および舌下の黄疸が残存していました。経静脈の怒張はありませんでした。心肺の所見は正常でした。腹部所見では右上腹部に触診で軽度圧痛を認めましたが肝脾腫はありませんでした。患者は浮腫、クモ状血管腫、手掌紅斑、リンパ節腫大を認めませんでした。関節の腫脹や変形はありませんでした。

白血球は 6000、分化は正常でした。Hb 10.9、PLT 28 万、MCV 85fl（基準 80-100）でした。AST 179（基準 17-42）、ALT 127(12-60)、ALP 351(31-95)、TBil 23.8 (0.2-1.3)、DBil 17.8(<0.3)、PT-INR 2.5(0.9-1.2) でした。蛋白尿、血尿、糖尿はありませんでした。胸部レントゲンは正常でした。

患者のバイタルサインは正常範囲ではありませんでしたが、報告されている発熱、右上腹部の圧痛、黄疸、免疫抑制状態は胆管炎の迅速な評価を行う理由になります。患者は白血球増加を認めませんでした。しかし、白血球増加も発熱もないということは感染症において、特に免疫抑制状態の患者においては重要な所見です。MTX もまた骨髄抑制を引き起こす可能性があります。それが患者のベースラインの白血球数を低くしている可能性があります。肝臓の検査では肝障害パターンと胆汁うっ滞パターンの混合型を示唆しますが後者がより目立っています。直接ビリルビン高値の鑑別疾患としては総胆管結石や腫瘍、外傷による肝外胆管の閉塞や、ウイルス、抗酸菌、真菌の感染症や肝膿瘍、リンパ腫やがんの浸潤、薬剤（例：ニトロフラントイン）などによる肝内胆管の狭窄が挙げられます。INR の上昇はビタミン K の欠乏を反映しており、これは黄疸によって吸収が低下する（腸管への胆汁酸の供給が減少する）または肝不全によって生じます。つい最近の肝障害は、高ビリルビン血症と凝固障害の存在で明らかですが、いかなる原因の急性肝炎の後にも生じる可能性があります。この患者は軽度の貧血がありますが、これは鉄欠乏と炎症による貧血の混合した病態を反映している可能性があります。溶血は直接ビリルビン高値を引き起こしませんし、また出血の直接の証拠はありません。

腹部超音波検査では胆嚢周囲の液体貯留を伴った胆石症が明らかになりました。胆道拡張や腹水は認めませんでした。MRCPでは中等度の胆嚢壁肥厚と胆石症を認めました。胆管拡張、胆管結石症、周囲の脂肪織濃度の上昇、肝実質の異常は認めませんでした。経皮的胆嚢ドレナージチューブを設置し、胆管炎疑いに対してピペラシリン・タゾバクタムが投与されました。MTXとエタネルセプトは中止されました。血液検査でウイルス性肝炎は陰性でした。同様に抗核抗体(ANA)も陰性でした。血中の鉄 17(正常範囲 42-175)、トランスフェリン 119(182-360)、フェリチン 423(22-300)。血培、尿培は陰性でした。

胆石は胆管炎の原因として最も一般的ですが、この患者では肝外胆管の閉塞の説得力のある証拠はありません。あいまいな画像と胆管炎の罹患率を考えれば、抗生剤による加療は合理的ですが、胆道閉塞や強力な胆嚢の炎症のない患者における胆嚢ドレナージの有用性については疑問があります。

特に他の自己免疫疾患の既往があるという患者の病歴を考えれば、自己免疫性肝疾患の検査をすることは合理的な選択です。自己免疫性肝炎の患者では、抗核抗体は典型的には陽性であり、通常発熱のない肝細胞障害性パターンをとります。自己免疫性の胆管症、原発性硬化性胆管炎や原発性胆汁性肝硬変など、は考えられます。これらはともに胆汁うっ滞性肝疾患を引き起こします。胆管造影が正常であることは原発性硬化性胆管炎を除外するのに重要です。抗ミトコンドリア抗体を調べることも有益です。抗ミトコンドリア抗体が正常であることは原発性胆汁性肝硬変の可能性を下げます。原発性硬化性胆管炎が細菌性の胆管炎によって複雑化した場合を除けば、自己免疫性肝疾患は発熱の原因としては考えられにくい。患者の薬剤は処方箋のものと自己申告のもの両方を精査する必要があります。

その後 1 週間の間に、患者の発熱と肝炎は軽快し、胆汁うっ滞は徐々に改善していました。しかし、口腔内および鼻腔内へのビタミン K の投与にもかかわらず PT-INR は 2.5-3.0 と高値のままでした。患者の凝固障害が持続していたため、患者は肝臓移植センターに搬送されました。

(肝臓移植センターに)到着時に、患者は腹痛、頭痛、筋肉痛は訴えませんでした。患者は発熱がなく、強膜や舌下の黄疸はありませんでした。右上腹部に胆嚢ドレーンがあること以外は患者の検査は著変ありませんでした。CBC は変化ありませんでした。末梢血塗抹標本は正常でした。AST 39、ALT 26、ALP 89、T-Bil 3.5、PT-INR 2.7、Fib 312(正常範囲 202-430)。セルロプラスミンと α -1 アンチトリプシンは正常範囲内でした。フェリチン 817 で、鉄飽和度 20%(正常範囲 10-47)。抗核抗体は 160 倍で陽性であり、Speckled pattern(斑紋型)でした。抗ミトコンドリア抗体は陰性。血清の IgG は 1360(正常範囲 672-1760)。肝炎の血清学的検査の再検は陰性でした。同様に HIV と RPR(梅毒)の検査は陰性でした。単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、EB ウイルスに対する PCR アッセイは陰性でした。ツベルクリン反応と IFN- γ 遊離試験は陰性でした。経胸壁心エコーは

正常でした。

ビリルビン値は急性肝炎のあとに正常化するのにしばしば時間がかかります。しかし、持続する凝固障害は、複数回のビタミン K 投与に対して抵抗性ですが、肝臓疾患であれば改善が期待されます。凝固障害を伴ったアミノトランスフェラーゼの低下パターンは肝臓の完全な壊死を反映している可能性はありますが、もしそのような場合なら、患者はより重篤な病態にみえるはずですし、ビリルビン値は上昇し続けるでしょう。

患者の肝臓の検査が改善している理由は明らかになっていません。もし胆管炎が存在するとすれば、胆道の減圧や抗生剤の投与が寄与している可能性があります。一般的に胆石が自然に通過した場合には肝機能の急速な改善をもたらす可能性はあります。しかし、結石や胆道閉塞は超音波検査では指摘されませんでした。レプトスピラ症はピペラシリンによって治療された可能性があります。患者が未治療の野兔病や土着の真菌症であった場合には肝機能の改善は期待できないでしょう。サイトメガロウイルスは胆汁うっ滞性肝疾患を引き起こす別の原因の一つであり、患者は職場で子供との接触がありサイトメガロウイルスに対するリスクは上昇していますが、患者はこのウイルスの検査はされていませんでした。

中毒性や虚血性(動脈または静脈)の肝炎は、最初に傷害されたものが治療されたときに典型的には自然に回復します。抗核抗体が中等度陽性であることは自己免疫性肝炎の可能性があることを示唆します。IgG が正常であることはこの診断に矛盾しています。

血清中の HBV と HCV の PCR アッセイは陰性でした。抗平滑筋抗体の抗体価は 160 倍でした。経静脈的肝生検の標本では、小さな小葉と門脈に非乾酪性肉芽腫を伴ったリンパ組織球浸潤(Fig 1A)および一つの Fibrin-ring granuloma(FRG,中央の脂肪の液胞と周囲のフィブリンを伴う肉芽腫として定義される)を認めました。同様に軽度の脂肪肝を認めました。(しかし脂肪肝炎や MTX 関連肝障害の所見は認めませんでした。)明らかな壊死や線維化はなく、わずかに形質細胞を認めました。抗酸菌や真菌の染色は陰性でした。CMV の免疫組織学的染色は陰性でした。慢性胆道閉塞やリンパ増殖性疾患の所見はありませんでした。

肝臓の組織学的検査では、リンパ組織球浸潤といくつかの非乾酪性肉芽腫と Fibrin-ring granuloma を認めました。特定の肉芽腫と一定の病態との古典的な関連(例えば、非乾酪性肉芽腫とサルコイドーシス、乾酪性肉芽腫と結核、Fibrin-ring granuloma と Q 熱など)はありますが、これらの組織学的な所見はそういった疾患に特異的なものではありません。

自己免疫性肉芽腫正疾患は考慮されるべきです。なぜなら関節リウマチの合併があり、自己抗体の中等度陽性があるからです。本症例ではサルコイドーシスの所見はなく、また抗ミトコンドリア抗体陰性、一過性の胆汁うっ滞、発熱あり、生検で胆管の損傷がない男性においては原発性胆汁性肝硬変の可能性は低いです。巨細胞性動脈炎は時に肝臓の肉芽腫を起

こしますが、この患者は頭痛や筋肉痛はなく、また免疫抑制剤の追加なしに改善する可能性は低いです。

リンパ腫は肉芽腫性肝疾患を引き起こす可能性があります。しかし肝外のリンパ腫の証拠はなく、生検でもリンパ腫は明らかでなく、リンパ腫であれば重度の肝障害が自然に改善することは期待できません。

免疫抑制状態、高熱、盗汗、悪性腫瘍がないことを考えれば、この症例の肉芽腫性肝疾患を説明できる最も可能性の高い疾患は感染症です。患者はテキサス州やセントラルバレーの土着の真菌に暴露されている可能性があります。しかし患者には肝臓以外の(例えば肺)の所見はありませんでした。それらは感染の再活性化や一次感染においては典型的です。また真菌染色は陰性でした。結核の染色も陰性であり、結核のリスク因子との暴露歴はありません。ただし否定のためには培養の陰性が必要です。家畜との接触(ウシ、ヤギ、ヒツジなど)はブルセラ症や Q 熱による肉芽腫性肝疾患を起こす可能性があります。ブルセラ症は家畜(またはその非殺菌性乳製品)との直接的接触によって生じますが、Q 熱は動物との直接的な接触を欠くケースがしばしばあります。肝生検での組織学的な特徴も Q 熱の診断を支持します。

蛍光抗体による血清の Coxiella burnetii (Q 熱の原因) の検査は陽性でした。(第 I 相 IgG 抗体力価：陰性、第 II 相 IgG 抗体価 4096 倍、第 I 相 IgM 抗体力価：1024 倍、第 II 相 IgM 抗体力価：4096 倍。) Q 熱と関連した家畜や他の暴露は特定されませんでした。患者は 2 週間のドキシサイクリンによる治療が行われ、症状と凝固障害は改善しました。その 2 週間後に患者は仕事に復帰し、MTX とエタネルセプトの内服を再開しました。後遺症は残りませんでした。

COMMENTARY

この症例においては、診断されていない肝障害と自己抗体の存在は自己免疫性肝炎を考慮することを促します。肝生検では自己免疫性肝炎の典型的な組織学的所見はみられず、代わりに肉芽腫性炎症と Fibrin-ring granuloma を明らかにしました。これらは O 熱の特徴です。

原因不明の肝障害について精査するための肝生検で肉芽腫は 1-2% に認められます。肉芽腫は感染、自己免疫疾患、悪性腫瘍、薬剤性、特発性肝障害で生じます。肉芽腫の組織学的特徴(例えば壊死性、化膿性、壊死のない上皮様)は診断を推定することはできませんが、特異的ではありません。

肉芽腫性肝炎、特に乾酪性肉芽腫と関連したものは、感染症が原因であることを疑わせます。播種性真菌症や抗酸菌感染症が感染による肉芽腫性肝炎の大部分を占めます。肝臓の肉芽腫と関連するより頻度の低い感染症は、特に膿瘍を形成する、F. ツラレンシス感染症、エルシニア症、放線菌症、バルトネラ・ヘンセラエ感染症、ブルセラ症などを含まず。ウイ

ルス感染(例えば CMV や EBV 感染)もまた肉芽腫パターン肝障害を生じる可能性があります。

肉芽腫性肝炎の感染以外の原因としては原発性胆汁性肝硬変、血管炎、薬剤性肝障害(例えばアロプリノール)、異物の注入、ある種の原発性肝腫瘍、リンパ腫などが挙げられます。古典的なサルコイドーシスは上皮性の非乾酪性肉芽腫の巨大な癒合を特徴とします。

Fibrin-ring granuloma は中心の脂肪液泡と周囲の環状のフィブリンを伴った肉芽腫性炎症を特徴とします。(Fig.1B)この所見は Q 熱を示唆しますが、Q 熱に特異的な所見ではありません。ある研究では Q 熱患者 23 人中 10 人(43%)で Fibrin-ring granuloma が観察されました。Fibrin-ring granuloma は内臓リーシュマニア症、トキソプラズマ症、EBV 肝炎、およびアロプリノール過敏症でも観察されます。

Q 熱は世界中で見られる人畜共通感染症であり、細胞内寄生菌である C. burnetii によって引き起こされます。元々ウシ、ヤギ、ヒツジに感染していた胞子を吸入することで感染が生じます。アメリカではユタ、オレゴン、ネブラスカ州で最も高い感染率が報告されています。Q 熱はカリフォルニア州やテキサス州でも報告されています。患者がどこで暴露したのかは明らかではありませんが、典型的に 2-3 週間の潜伏期があることからカリフォルニアで感染した可能性が最も高いことが示唆されます。胞子は長期間生存することができ、風によって時に 10 マイル以上の(1 マイル=1.609km)長距離を運ばれる可能性があります。この耐久性と伝達性は、この患者を含む Q 熱の患者の 60%が家畜との接触がないということを示唆する理由になり得ます。

ほとんどの人は C. burnetii の暴露とそれに続いて抗体が陽性となっても無症状のままです。急性の Q 熱では高熱、頭痛、肺炎、肝炎が特徴的です。心筋炎や髄膜炎はまれな合併症です。急性の感染の多くは無治療でも 2-3 週間で改善します。持続性の限局性疾患(以前は慢性 Q 熱として知られていた)は最初の暴露から数か月後に発症し、急性の症候性 Q 熱または無症候性感染に続発します。生じるのは患者の 5%未満です。免疫抑制状態と妊娠中は高リスクです。血管内感染、一般的に心臓の左側の心内膜炎ですが、これが最も頻繁に出現し、骨髄炎や慢性肝炎に続発します。急性においても持続性の局所感染においても血清学的検査が診断の中心です。心内膜炎のない、妊娠していない成人ではドキシサイクリンが抗生剤の選択となります。

発熱と胆汁うっ滞が非典型的な症状だと認識していたにもかかわらず、この患者における抗核抗体と抗平滑筋抗体の陽性は、自己免疫疾患の既往歴と同様に、最初に最も疑わしい診断として自己免疫性肝炎を示唆します。自己免疫性肝炎の診断には自己抗体の存在(抗核抗体と抗平滑筋抗体)、高 IgG、ウイルス性肝炎の否定、肝生検における特徴的な組織学的所見(例えば豊富な形質細胞浸潤を伴う活動性の肝炎)が必要です。この症例では生検で肉芽腫の所見があり、活動性の肝炎や豊富な形質細胞の浸潤はみられず、除外できます。自己抗体は多くのリウマチ性疾患に特徴的ですが、悪性腫瘍や薬剤性、感染などとも関連します。抗核抗体陽性は Q 熱患者の 12-35%で報告されており、抗平滑筋抗体陽性は 30-65%で報告

されています。リウマチ因子(RF)、抗好中球細胞質抗体(ANCA)、抗二本鎖 DNA 抗体(ds-DNA)もいくつかの症例で報告されています。

複雑な症例では臨床家は、どのような検査を行うかを考えるだけでなく、検査結果の偽陽性や偽陰性の可能性を理解することも求められます。この症例は血清学的検査が擬陽性でしたが、組織学的な所見は本当のように思える症例でした。

Figure 1 肝生検所見

パネル A(HE 染色)は門脈と小葉のリンパ組織球性炎症(門脈路は門脈[PV]、冠動脈[HA]、小葉間胆管[BD]に特定できます)と門脈の非乾酪性肉芽腫(アスタリスク)を示しています。パネル B(HE 染色)は特徴的なフィブリン化した肉芽腫を示しています。脂肪液胞(FV)が組織球(アスタリスク)に囲まれさらにフィブリン環(矢印)に囲まれています。

※ring true

真実のように思える◆【語源】かつて、弾いた音で、硬貨が本物か偽造か見分けたことから