<症例報告>

肝機能障害として発症した AIDS の 1 剖検例

高松 正人 山口 博 比佐 岳史*

要 旨：症例は38歳，男性．体重減少と胆道系酵素の上昇がみられ入院精査となった．免疫不全と感染症の兆候がみられたが，確定診断のつかないまま死亡した．剖検の結果，播種性非定型抗酸菌症であることが判明し，保存血清でヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体陽性が確認されたため，後天性免疫不全症候群 (AIDS) と診断した．組織所見では肝門脈域の線維化と抗酸菌を含む肉芽腫がみられた．さらに胆嚢の筋層肥厚と浮腫，一部の門脈域での胆管破壊像が認められ AIDS に関連した無石性胆嚢炎と考えられた．

索引用語： 後天性免疫不全症候群 剖検 肝機能障害 非定型抗酸菌症
無石性胆嚢炎

はじめに

わが国では HIV 抗体のスクリーニングは一般化していないが異性間感染による潜在 HIV 陽性者は増加傾向にあると考えられ，消化器診療の現場でも AIDS 患者の診療機会が今後多くなるものと思われる．今回我々は肝機能障害として発症し，剖検で播種性非定型抗酸菌症が認められ，無石性胆嚢炎の合併が考えられた AIDS 症例を経験したので報告する．

症 例

症例：38歳，男性．
主訴：体重減少，肝機能障害の精査．
既往歴：血液製剤の使用歴なし．
生活歴：飲酒 3 ～ 5 合/日．
現病歴：1995 年 1 月頃より歯肉炎にて歯科医院に通院していたが，改善せず十分な食事摂取が困難であった．体重減少，倦怠感があるため1995 年 9 月当院内科および歯科口腔外科を受診した．多数抜歯が必要と判断され歯科口腔外科に入院したところ入院時検査で肝機能障害がみられたため消化器内科へ転科となった．
現症：身長162cm．体重47kg（1 年で約10kg の減少）．黄疸，貧血を認めず．心肺に雑音なし．腹部は平坦で，右季肋下に平滑な肝を 3 横指触知した．そけい部に小豆大のリンパ節を触知したが他の表在リンパ節腫大は認められなかった．

検査所見(表)：血算ではリンパ球数の減少，軽度の正球性貧血を認めた．生化学検査ではアルブミンの減少，IgG, IgA の増加，ALP の著明な上昇がみられた．抗核抗体，抗ミトコンドリア抗体は陰性，胆道系の腫瘍マーカーも陰性であった．また後日 CD4陽性リンパ球の著明な減少(CD4/ 8 : 0.07)が判明した．初診時の

表 入院時検査所見

WBC	3.2 × 10 ³ /mm ³	CRP	1.71 mg/dl
Stab	22 %	BUN	12 mg/dl
Seg	49 %	Cre	0.7 mg/dl
Eosino	13 %	Na	135 mEq/l
Mono	10 %	K	4.3 mEq/l
Lymph	6 %	Cl	102 mEq/l
RBC	395 × 10 ⁴ /mm ³	IgG	3050 mg/dl
Hb	12.3 g/dl	IgA	1230 mg/dl
Hct	36.1 %	IgM	265 mg/dl
Plt	17.6 × 10 ⁴ /mm ³	CEA	2.0 ng/ml
T.P.	8.2 g/dl	CA19-9	8 U/ml
Alb	3.2 g/dl	HBsAg	(-)
T.Bil	0.4 mg/dl	HCVAb	(-)
AST	84 IU/l	ANA	(-)
ALT	99 IU/l	AMA	(-)
LDH	464 IU/l		
ALP	3361 IU/l		
γGTP	757 IU/l		

An autopsied case of AIDS who presented liver dysfunction

Masato TAKAMATSU, Hiroshi YAMAGUCHI, Takeshi HISA*

*Department of Internal Medicine, Saku Central Hospital (Nagano)

*JA 長野厚生連佐久総合病院 内科

<受付日1998年1月9日>

喀痰培養では有意菌は検出されなかったが、経過中繰り返し行った喀痰の抗酸菌培養で非定型抗酸菌（種不明）が検出された。剖検時のリンパ節の培養では *Mycobacterium Avium* が検出された。死後、家族の承諾を得て保存血清の検査を行い HIV-1, 2 (EIA), HIV-1 (PA), HIV-1 (WB) がいずれも陽性であった。

胸部 X 線写真（図 1）：初診時には心陰影の拡大はなく肺野にも異常はみられなかった。肺門部のリンパ節腫大も指摘できなかった。

腹部超音波検査：初診時の検査では肝は腫大し実質は均一な高エコーを示した。肝内腫瘍性病変はなく、胆道の異常も認められなかった。脾腫を認めた。経過後半に再検した超音波検査では胆嚢壁は内層の高エコー層が著明に肥厚し、低エコー帯を含む 3 層構造を呈した（図 2）。胆管壁は層構造は不明であったが高エコーを呈し肥厚を認めた。肝内胆管の拡張はみられなかった。腹腔動脈周囲のリンパ節腫大がみられた。

胸腹部 CT：経過後半に施行した単純 CT では、胸腹水、胸腹部の多数のリンパ節腫大（図 3）、肝脾腫、胆嚢壁肥厚がみられた。肝内腫瘍性病変や胆管拡張はみられなかった。

経過（図 4）：初診時には結核などの感染症や、リンパ腫などの肝浸潤の可能性を考え肝生検を勧めた。また細胞性免疫能の低下が疑われたため HIV 抗体検査が必要と考えた。しかしいずれも本人の承諾を得られず、歯科治療が終了した時点で希望退院となった。食事摂取量が増加し一時的に体重は増加した。発熱がしばしばみられたが経口抗生剤投与で改善した。1996 年に入り発熱が続くようになり、繰り返す下痢がみられ体重は再び減少した。全身衰弱のため 3 月第 2 回目入院。この時点では喀痰培養での非定型抗酸菌検出、CD4 の低下、腹腔、縦隔のリンパ節腫大が判明していたので AIDS の可能性がきわめて高いと考えた。日和見感染巣は特定できなかったが咳嗽、発熱がみられたことから抗酸菌、真菌、カリニ原虫を想定した治療を開始した。しかし反応なく、痴呆症状、腎障害を併発し 4 月 27 日死亡した。

剖検所見：身長 162cm、体重 43kg。黄疸がみられた。るいそうが著明で腹部は膨隆していた。そけい部、腋窩に小指頭大のリンパ節腫大を認めた。黄色透明の腹水が 3200ml みられた。肝は 1780g と腫大し、黄色平滑で肉眼的に腫瘍性病変を認めなかった。胆嚢壁はびまん性に肥厚し、胆石はみられなかった。縦隔、肺門部、腸管膜などのリンパ節は累々と腫大しており剖面を

図 1 初診時胸部 X 線写真：肺野に浸潤影はなく、縦隔リンパ節の腫大を指摘できない。

図 2 腹部超音波検査：胆嚢壁は内層の高エコー層が肥厚し、低エコー帯を含む 3 層構造を呈した。

図 3 腹部 CT：腹腔リンパ節腫大、腹水、脾腫がみられた。

図 4 臨床経過

図 5 肺門リンパ節組織所見(Zehil Neelsen×400) : 多数の抗酸菌を認めた。

図 6 肝組織所見(Azan×40) : 門脈域の線維化が認められたが結節形成はみられなかった。

れると白色の膿が流出した。膿の塗末鏡検で多数の抗酸菌がみられた。

組織学的所見：縦隔、腹腔の腫大リンパ節の中心部は壊死となっており辺縁にわずかにリンパ球、形質細胞を認めた。Zehil-Neelsen 染色で多数の抗酸菌を認めた(図 5)。肺内に抗酸菌、カリニ原虫はみられなかった。肝臓では門脈域に bridging を伴う線維化がみられたが小葉構築は保たれていた(図 6)。門脈域には巨細胞や細胆管の増生がみられたが炎症細胞浸潤は少なかった。一部の門脈域には胆管の破壊像がみられた(図 7)。肝実質内には肉芽腫がみられ(図 8) Zehil-Neelsen 染色で

少数の抗酸菌を認めた。なお光顕上抗酸菌が認められたのは肝内肉芽腫と縦隔、腹腔のリンパ節内のみであり骨髓、脾臓、肺には認められなかった。

胆嚢壁では漿膜下層の浮腫と筋層の肥厚、粘膜の乳頭状増殖がみられた。粘膜上皮は自己融解により剝離していた(図 9)。また副腎皮質に巣状壊死と巨細胞封入体を認めた。

考 察

本症例は菌肉炎、体重減少、胆道系酵素高値のため入院となり、剖検によって播種性非定型抗酸菌症が判明し、死後に HIV 抗体陽性が確認された AIDS 症例で

図7 肝組織所見(HE×100)：門脈域内に胆管破壊像を認めた。

図8 肝組織所見(HE×100)：肝実質内の肉芽腫がみられた。Zehil Neelsen 染色で肉芽腫内に少数の抗酸菌を認めた。

ある。今回の受診以前の HIV キャリアとしての経過は不明であった。

AIDS 発症の診断は HIV 抗体陽性、CD 4 陽性リンパ球の減少、特徴的な日和見感染症を証明することにより行われる¹⁾。本症例では全身状態の不良、胆道拡張や肝内腫瘍性病変を伴わない ALP 高値、末梢血中リンパ球減少などから AIDS を考慮しながら診療をすすめた。CD4/8 比の著明な低下がみられたこと、初診から約3ヵ月後に喀痰培養から非定型抗酸菌が検出されたことで AIDS の可能性がきわめて高いと判断した。しかし本人の拒否により HIV 抗体を測定できず、日和見感染巣も特定できなかったため生前 AIDS と診断できなかった。

播種性非定型抗酸菌症は AIDS 出現以前にはごくまれな感染症であったが、AIDS 発症例では 5.5% にみられる主要な日和見感染症である。細胞性免疫の低下が高度の症例に多く、予後不良である。臨床的な診断は一般に困難で、約半数は剖検時に判明していた²⁾。非定型抗酸菌は自然界に広く存在しており、結核のような潜在感染の顕性化ではなく、水や食物などからの新たな感染と考えられている²⁾。抗酸菌の検出の方法としては各種体液、骨髓、リンパ節、肝組織の検索が有用であるが血液培養がもっとも検出率が高いとされる³⁾。血液塗抹による方法も薦められている⁴⁾。治療は Ethambutol, Rifampicin, Clarithromycin などの併用療法が推奨されているが、標準的な方法は確立していない^{3,5)}。

本症例は剖検にて抗酸菌を含む肉芽腫性肝炎と縦隔、腹腔リンパ節腫大を認め、播種性非定型抗酸菌症の所見であった。初診時には画像診断上リンパ節腫大は指摘できなかったが、るいそう、肝腫大がみられ、喀痰

図9 胆嚢組織所見(HE×40)：筋層の肥厚、漿膜下層の浮腫により胆嚢壁は肥厚していた。粘膜の乳頭状増殖がみられた。

培養で非定型抗酸菌が検出されたことから播種性非定型抗酸菌症をすでに発症していたと考えられた。しかし喀痰培養が判明するまでに8週間を要しており有効な治療には結びつかなかった。リンパ節や血液の培養を積極的に行い、また結果を待たずに empirical therapy を開始することも必要と考えられた。

AIDS 患者の約3分の2に経過中肝障害や肝腫大がみられるとされている。原因は低栄養、アルコール、治療薬剤などによる非特異的なものと、AIDS 特有の日和見感染症、悪性腫瘍、胆道病変によるものに大別される^{6,7,8)}。後者には非定型抗酸菌症、サイトメガロウイルス (CMV) 肝炎、肝結核、無石性胆嚢炎、硬化性胆管炎、クリプトコッカス感染、ヒストプラズマ感染、カポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫などがあげられている⁶⁾。

AIDS 症例の肝組織所見として一定のものはないが脂

肪化, 門脈域の線維化, 肉芽腫, 鬱血, 胆汁鬱滞などがみられる。門脈域の細胞浸潤が少ないことが特徴とされる⁹⁾。診断的な所見は約半数にみられ非定型抗酸菌感染, カポジ肉腫, CMV 肝炎などがある⁹⁾。

Gordon らによると AIDS 患者の肝生検でもっとも多くみられた所見は肉芽腫であり抗酸菌感染との関連がみられた。しかし生化学検査の異常パターンと肝生検の所見には関連性はなくとくに ALP の上昇と肉芽腫の存在は必ずしも関連がないとしている¹⁰⁾。

AIDS に関連し胆道酵素上昇をきたしうるものとして無石性胆嚢炎, 胆管炎, 硬化性胆管炎などの胆道病変が報告されており, 病因として CMV, クリプトスポリジウム, あるいは HIV 自体との関連が示唆されている。発熱, 腹痛があり画像診断では胆管不整ないし狭窄, 胆道壁の肥厚, 肝内胆管の拡張がその所見であり, 病理学的には胆道壁の浮腫, びらんとされている^{6, 11, 12)}。

本症例では腹痛の訴えははっきりしなかったが, 胆道系酵素の高度上昇があり, 経過後半の画像診断で胆嚢壁, 胆管壁の肥厚がみられた。さらに組織学的に胆嚢壁の肥厚と一部の門脈域での胆管破壊像を認めたことから AIDS に関連した無石性胆嚢炎などの胆道病変と考えた。副腎の核内封入体を認めたことから CMV 感染が原因である可能性が示唆された。

初診時の本症例には肝腫大と胆道系酵素の上昇がみられたが初回の超音波検査では胆道壁の肥厚は指摘できなかった。また初診前の少なくとも約1カ月間は薬剤は使用されておらず薬剤性肝障害は否定的と考えた。したがってこの時点では抗酸菌による肉芽腫性肝炎が肝機能障害の主因であったと考える。経過後半になり画像診断上胆道壁の肥厚, リンパ節腫大が出現し胆道酵素上昇がさらに高度になった。播種性非定型抗酸菌症の進展, 無石性胆嚢炎, あるいは薬剤性肝障害の合併によるものであろう。

なお本症例は飲酒歴があり, 門脈域の線維化にはアルコールの関与も考えられる。しかし当院を受診する頃には全身状態が悪化し経口摂取自体が困難であり, 家族の話でも飲酒はしていなかったという。したがって肝機能検査値の異常の主因はアルコールによるものではなく AIDS に関連したものと考えられた。

肝障害を呈し, 画像診断で胆管拡張や腫瘍性病変がみられない HIV 感染者の肝生検では約25%で AIDS に特徴的な日和見感染症の所見が得られるが, 多くの場合肝病変は全身病変の一部であり, 新たな臨床情報が得られることは少ない。また日和見感染症に対しての

有効な治療がないため肝生検の臨床的有用性は現時点では少ないとされる⁹⁾。したがってこのような患者を診療する際には AIDS に典型的な日和見感染症を念頭に置いた上で非侵襲的な各種血液検査, 画像診断, 培養などを総合して診断することが現実的であろう。

本症例は血液製剤の使用歴はなかった。また問診上, 覚醒剤の使用や同性間性交渉の既往もなく, 異性間性交渉による感染と考えられた。このような異性間感染による潜在的 HIV 陽性者は増加傾向にあると思われるがその実体は不明である。

AIDS を発症して初めて一般外来, 消化器外来を受診する患者は今後増加するものと思われる。また AIDS が考えられても HIV 抗体不明のままで対応を開始しなくてはならない状況もあり得る。これらの患者に対応するための経験の集積, 方法の確立が望まれる。

結 語

肝機能障害が診断の契機となり, 剖検で播種性非定型抗酸菌症が判明した AIDS の1例を経験した。組織学的には肝の線維化, 肉芽腫, 無石性胆嚢炎の所見が認められた。

本稿の要旨の一部は第19回日本消化器病学会甲信越支部例会および「HIV 感染者発症予防, 治療に関する研究班」平成8年度第2回班会議にて発表した。

本症例の診療および診断に協力を頂きました佐久総合病院内科岡庭信司先生, 堤雅史先生, 出浦喜丈先生, 同臨床病理部石亀宏樹先生, 塩沢哲先生に感謝いたします。

文 献

- 1) 湯永博之, 木村 哲: AIDS の診断基準. 内科 75(6): 1428-1252, 1995
- 2) Horsburgh CR, Selik RM: The epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 139: 4-7, 1989
- 3) Horsburgh CR: Mycobacterium avium complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 324(19): 1332-1338, 1991
- 4) 岡 慎一: 免疫能レベルで日和見感染症の綿密な予防対策を. Medical Tribune 30(9): 10-11, 1997
- 5) Mauser H: Recommendation on prophylaxis and therapy for disseminated mycobacterium avium complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. N

- Engl J Med 329 : 898—904, 1993
- 6) Cappell MS : Hepatobiliary manifestations of the acquired immune deficiency syndrome. Am J Gastroenterol 86(1) : 1—15, 1991
- 7) Bach N, Theise ND, Schaffner F : Hepatic histopathology in the acquired immunodeficiency syndrome. Semin in Liver Dis 12 : 219—225, 1992
- 8) Chalasani N, Wilcox M : Etiology, evaluation, and outcome of jaundice in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Hepatology 23(4) : 728—733, 1996
- 9) Nakanuma Y, Liew CT, Peters RL, et al : Pathologic features of the liver in acquired immune deficiency syndrome. Liver 6 : 158—166, 1986
- 10) Gordon SC, Reddy KR, Gouid EE, et al : The spectrum of liver disease in the acquired immunodeficiency syndrome. J Hepatol 2 : 231—236, 1986
- 11) Cello JP : Human immunodeficiency virus-associated biliary tract disease. Seminars in Liver Disease 12(2) : 213—218, 1992
- 12) Viteri AL, Greene JF : Bile duct abnormalities in the acquired immunodeficiency syndrome. Gastroenterology 92(6) : 2014—2018, 1987
-