Caroli病の1剖検例

新潟大学医学部第三内科

渡辺俊明◇ 笹川哲哉 大貫啓三 上村朝輝 市田文弘

概要 長期にわたる肝組織所見の推移を観察し得たCaroli病の1例を経験したので報告する。症例は54才の女性で、幼小児期より腹痛発熱発作を繰り返し、昭和54年肝胆道系の精査のため当科を受診した。入院時尋常性乾癬と胆道感染の所見がみられ、各種画像検査所見で肝内胆管の多発性の嚢胞状拡張と門脈圧亢進所見を認めた。その後Caroli病として経過を観察したが、昭和59年より肝性脳症がみられるようになり、昭和60年急性腎不全を併発し死亡した。剖検肝の組織標本では先天性肝線維症に類似した所見を認めたが、21年前の外科的肝生検組織では先天性肝線維症に特徴的な線維化像は認められず、本例はCaroli病の純型から二次的な線維化により先天性肝線維症合併型に類似した臨床病理所見を呈するようになったものと推測した。

〔日内会誌 76:1851~1855, 1987〕

はじめに

Caroli病は肝内胆管が多発性に嚢胞状拡張を示すまれな疾患で、胆管炎のみを主徴候とする純型と、門脈圧亢進を主徴候とする先天性肝線維症合併型の2型に分類されている¹⁾。本症は近年、先天性肝内胆管拡張症の1亜型として位置づけられているが¹⁰⁾、1958年Caroliにより報告されて以来¹⁾、その概念や病態については未だ十分統一されておらず、特に本症と類似の肝組織変化を示す先天性肝線維症との関連性については不明確の点も多い。

今回、我々は21年間の長期間にわたる肝組織所見の推移を観察し得たCaroli病の1剖検例を経験したので、Caroli病の2病型および先天性肝線維症との関連について若干の考察を加え報告する。

症 例

患者： 60才、女性、主婦。

主訴： 右季肋部痛、発熱。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 特記すべきことなし。

現病歴： 幼小児期より度々原因不明の発熱と腹痛を認めていたが、2~3日で改善するため放置していた。昭和39年11月、尋常性乾癬を発症し某病院に入院中、突然39℃台の発熱、黄疸、腹水を来し、胆嚢破裂による胆汁性腹膜炎の疑診のもとに開腹術を受けたが、胆嚢には異常なく、著明な肝脾腫大と肝表面の凹凸不整を認めたのみであった。それ以後も同様の症状を繰り返し、慢性胆管炎として治療を受けていたが、昭和54年10月30日、胆道系の精査の目的で当科入院となった。

入院時身体所見： 体格は小で栄養状態は普通。脈拍 整、血圧120/50mmHg。体温36.8℃。腰部から大腿屈側を中心に尋常性乾癬を認めた。眼球結膜に黄疸はなく、眼瞼結膜に貧血を認めた。胸部では胸骨左縁第4肋間に1度の機能性雑音を聴取した。腹部では、正中線上剣状突起下で肝臓を4横指幅、左鎖骨中線上肋骨弓下で脾臓を4横指幅触知し、左右季肋下部に圧痛を認めた。腹壁静脈怒張、腹水貯留はなかった。下肢に浮腫はなく、神経学的に異常所見はみられなかった。

〔昭和60年11月16日 第77回信越地方会推薦〕

An autopsy case of Caroli's disease followed up for long term.

Toshiaki WATANABE, Tetsuya SASAGAWA, Keizo ONUKI, Tomoteru KAMIMURA and Fumihiko ICHIDA,

The Third Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata

表1. 入院時検査成績

Hematological Findings			
RBC	317×10 ⁴	Hb	11.0g/dl
Ht	31.9%		
WBC	4900	Plat.	7.3×10 ⁴
Hemogram: st. 12 seg. 65 Eosin. 6 Lym. 14			
Urinalysis: P(-) S(-) Urob.(+)			
Sediments: n.p.			
Feces: Occult blood (-) Ova of parasites (-)			
ESR 49/94		Serum Electrolytes	
Serological tests		Na 142 K 4.1 Cl 109	
CRP (3+) RA (-)		BUN 25 Cre. 1.1 U.A. 4.5	
ASLO (-)		S-Amy 485	
Liver Function Tests			
S-GOT	44	TB	1.0
S-GPT	14	Ch-E	3500
Al-P	465IU	TTT	0.7
LDH	279	ZTT	12.2
γ-GTP	126	TC	137
LAP	87	TG	57
		β-lipo	321
Electrophoresis		Immunoglobulin	
TP	6.7 g/dl	Ig G	1720
Alb	52.5 %	Ig A	415
α ₁	3.2 %	Ig M	155
α ₂	6.3 %	ICG	15.9 %
β	6.4 %		
γ	31.4 %		

入院時検査成績：表1のように、汎血球減少と血沈亢進、CRP陽性、血液像で核左方移動などの炎症所見がみられた。肝機能検査成績では、AL-P、γ-GTP、LAPなどの胆道系酵素の上昇を認めたが、T. bil.やtransaminaseはほぼ正常であった。血清蛋白分画では、γグロブリンの増加がみられ、またICG 15分値の遅延が認められた。

腹部エコーおよびCT所見：腹部エコーおよびCT所見では、肝内胆管末梢部分の嚢胞状拡張を認めたが、胆嚢内や肝外胆管に結石像などはみられなかった（図1）。

ERCP所見：肝右葉を主体とした末梢肝内胆管の壁不整像、嚢胞状拡張と胆嚢腫大を認め、肝外胆管に軽度の拡張がみられたが、胆管結石などは認めなかった（図2）。

腹腔動脈造影所見：腹腔動脈造影では巨大な脾腫と脾門部より下大静脈に至る静脈瘤様の短絡形成を認めたが、内視鏡的には食道静脈瘤は証明できなかった（図3）。

肝生検組織所見：昭和39年、胆嚢破裂の疑診

図1. 腹部CT所見. 肝内胆管末梢部分に多発性の嚢胞状拡張を認める。

図2. ERCP所見. 肝内胆管の壁不整像, 嚢胞状拡張を認める. また肝外胆管の軽度の拡張と胆嚢腫大もみられるが、結石像は認められない。

のもとに開腹した際の肝の外科的試験切除標本では、小葉構造はよく保たれており肝実質内には殆ど変化はなかったが、一部の門脈域では著明な線維化、胆管の増生と嚢胞状拡張を認めた（図4）。

臨床経過：以上の所見より、本例は先天性肝内胆管拡張症、いわゆるCaroli病に一致する病態と考え、その後、経過を観察していたが、昭和56年には胆嚢内に小結石を認め、胆嚢摘除術を受けた。この際の肝の外科的試験切除標本の所見は前回とほぼ同様の所見であった。また昭和59年より

図3. 腹腔動脈造影所見。著明な脾腫と脾門部より下大静脈に至る静脈瘤様の短絡形成が認められる。

図4. 肝生検組織所見(昭和39年)。一部の門脈域で著明な線維化、胆管増生、嚢胞状拡張を認める(HE染色, ×20)。

昏睡1度から2度の肝性脳症を併発するようになり、昭和60年7月には39℃前後の発熱、全身の浮腫が出現し、その後急性腎不全も合併して8月4日死亡した。

病理解剖所見： 剖検は死後6時間で行なわれた。皮膚は中等度黄疸色を示し、腹腔内に黄色やや混濁した腹水が約670ml貯留していた。胸腔内には黄色胸水を右に約900ml、左に約170ml認めた。肝臓は表面凹凸不整で軽度腫大しており、重量は1,260gであった。剖面では黄緑色の結節形成

図5. 剖検肝の胆管造影所見。前上行枝及び内側枝と思われる部分に嚢胞状の拡張を認める。

図6. 剖検肝組織所見(昭和60年)。肝小葉を取り囲む線維束のnetwork、胆管増生、胆管の嚢胞状拡張などが認められ、先天性肝線維症に類似した所見を呈する(HE染色, ×20)。

がみられ、末梢部分で直径5mm～10mm程度の嚢胞状に拡張した胆管を多数認めた。脾臓は重量500gと著明に腫大しており、腎臓は右200g、左180g、浮腫状で灰白色調を示し、剖面では一部に膿瘍形成を認めた。

剖検肝の肝内胆管造影所見では、前上行枝および内側枝と思われる部分に、嚢胞状の拡張像を認め、昭和48年のERCP像とほぼ同様の所見がみられた(図5)。

剖検肝組織所見： 門脈域は肝小葉の基本構造を保ったまま、小葉を取り囲むような形で線維性の拡大を呈していた。また著明な胆管増生と胆管周囲性の線維化がみられ、一部嚢胞状の拡張や胆管上皮の乳嘴様に増殖している部分も認めた。一

方、肝実質内では脂肪浸潤と胆汁うっ滞の所見を認めたが、炎症壊死所見は殆ど認めなかった(図6)。

考 察

1958年Caroliは幼小児期より度々腹痛発熱発作を繰り返し、肝内胆管に多発性嚢胞状拡張を認めた症例について記載し、肝内多発性嚢胞性疾患の一亜型として報告した¹⁾。以来、同様の所見を呈する症例はCaroli病と呼ばれ、近年、腹部エコー、CT、ERCP、PTCなどの診断技術の進歩にとともに、その報告例も増えてきている。しかしCaroli病の疾患概念や病態については未だ充分統一されてはおらず、特に先天性肝線維症との関連などは不明確の点も多い。Caroli自身の報告でもその後症例を重ねるにしたがい、その概念に多少の変遷がみられており、1978年の報告では²⁾、本症は臨床的にも病理解剖学的にも独立した一つの疾患単位であり、肝内胆管の嚢胞状拡張のみがみられる純型と線維胆管腺腫症(先天性肝線維症)合併型の2型に分類されるとしている³⁾。さらに純型は合併型に比してまれであり、臨床的には小児期に始まる腹痛発熱発作を特徴とし、門脈圧亢進所見はみられず、病理組織学的には肝実質内は著変はないが、大きな門脈域には胆管拡張、胆管上皮の過形成、細胆管増生などがみられるとしている。これに対して先天性肝線維症合併型は、肝内胆管の嚢胞状拡張に起因する症状はしばしば潜在的で、小児期に肝腫大、食道静脈瘤、脾機能亢進症を伴う門脈圧亢進所見により発見されることが多く、病理組織学的には門脈域から小葉周囲へ進展する線維増生と、拡張した小胆管の胆管腫様増生が特徴的とされている。

一方、先天性肝線維症は1961年Kerrらにより小児ないし若年者にみられた門脈圧亢進症例のうち、肝硬変とは明らかに異なる特異な肝線維化を呈する一つの独立した疾患として報告された⁴⁾。その肝組織像の特徴は、門脈域の比較的細胞成分の乏しい線維化と、門脈域より肝小葉の基本構造を保ったまま小葉を取り囲むように進展した線維束のnetworkおよび線維束内に種々の程度に拡張

した小葉間胆管や細胆管の増生、門脈分枝の消失や潰れなどである。本症はその臨床像より門脈圧亢進型、胆管炎型、胆管炎・門脈圧亢進混合型、潜在型の4型に分類されており、これらのうち、門脈圧亢進型が大部分を占めるとされている⁵⁾。またこれまでの報告例では約60~80%の症例に腎嚢胞や海綿腎、尿細管拡張などが伴ってみられている。我々もこれまで3例の先天性肝線維症を経験しているが、症例はいずれも10~20才台であり、著明な肝脾腫大、食道静脈瘤破裂などの門脈圧亢進症状にて発症している。また病理組織学的には、肝小葉を取り囲む形の線維束のnetworkが認められ、かかる線維化の所見が先天性肝線維症の基本的な特徴像と考えられる。

Caroli病の2病型と先天性肝線維症との関連について、Caroli病の先天性肝線維症合併型は、先天性肝線維症の胆管炎型ないしは胆管炎・門脈圧亢進混合型類似の臨床像を示し、先天性肝線維症の立場からみれば、先天性肝線維症合併型のCaroli病は、肝内胆管の肉眼的なレベルでの嚢胞状拡張を伴った先天性肝線維症とも言える。これに関してFoult⁶⁾やFouvert⁷⁾は、Caroli病と先天性肝線維症の間に種々の移行型がみられ、また両者において腎などの他臓器にも嚢胞性病変が伴ってみられることが多いことなどから、両者は本質的には、肝内胆管の嚢胞状拡張と線維化を両極とする同一スペクトラムにある疾患群であると述べている。

本症例は幼小児期より胆管炎様症状を繰り返し、ERCP所見、剖検肝での胆道造影所見で肝内胆管末梢の嚢胞状拡張が認められたことから、Caroli病の概念に一致した病態と考えられた。しかも著明な脾腫などの門脈圧亢進所見を伴ってみられたことから、臨床的にはCaroli病の先天性肝線維症合併型の範疇にはいるものであるが、昭和39年の開腹時の肝生検組織標本では、門脈域周囲の著明な線維化や、種々の程度に拡張した胆管の増生などがみられるものの、先天性肝線維症に特有の肝小葉を取り囲むような線維束のnetworkは認められなかった。しかし昭和56年の開腹時の肝組織所見では、一部に門脈域相互の線維性結合がみら

れるようになり、さらに昭和60年の剖検時には、先天性肝線維症に類似した線維束のnetworkがみられるようになってきている。従って、本例の組織所見の推移をみる限り、以前から先天性肝線維症を合併していたとは考えがたく、むしろ二次的な線維化により先天性肝線維症合併型に類似した臨床像および組織所見を呈するようになったと考えた方が妥当である。これまでCaroli病として報告された症例の多くは幼小児期ないしは若年に門脈圧亢進症状にて発症した先天性肝線維症合併型の症例であり、またCaroli病の純型として報告された症例も若年に発症したものが多く、しかも本例のように長期にわたり経過を観察したものは殆ど見あたらない。従ってCaroli病の2病型相互の関連について、純型が胆管炎による二次的な線維化により先天性肝線維症合併型へ移行し、両者は単に病期の違いであるとする見解を取るものは少ない^{8)~10)}。しかし、一般的な胆嚢炎や胆管炎などの胆道感染症例の肝組織標本では、門脈域の胆管増生や胆管周囲の線維化などの所見が少なからず認められることから、本例のように長年にわたり胆道感染を繰り返した症例ではかなりの線維化が加わるものと考えられる。従って、Caroli病の長期生存例の中には、純型から徐々に線維化が進展し、先天性肝線維症合併型へ移行するものもあると思われる。富永¹¹⁾や松元¹²⁾もその報告の中で同様の可能性を示唆している。また本例のERCPによる肝内胆管像を経時的に比較してみると、肝内胆管の嚢胞状拡張の程度は次第に縮小し、その数も減少しているように見える。かかる所見の変化は、肝の線維化が進展するにつれて嚢胞状拡張の部分が押しつぶされていく可能性を示唆しており、本

例では若年時にはより著明な肝内胆管の拡張が存在していたものと思われる。

以上、本例は21年間の長期にわたる肝組織所見の変化を観察でき、Caroli病と先天性肝線維症との関連を考察する上で極めて示唆に富む症例と思いい報告した。

文 献

- 1) Caroli J, et al: La dilatation polykystique congenitale des voies biliaires intrahepatiques. Essei de classification. Semaine Hop Paris 34: 488, 1058 cit. by 3.
- 2) Caroli J: Hepatologie—La maladie de Caroli. Med et Hyg 36: 29, 1978 cit. by 3.
- 3) 石川 功, 他: Caroli病とは、胆と脾 1: 522, 1980.
- 4) Kerr DNS, et al: Congenital hepatic fibrosis. Q J Med 30: 91, 1961.
- 5) MacCarthy LJ, et al: Congenital hepatic fibrosis. Gastroenterology 49: 27, 1965.
- 6) Foulk WT: Congenital malformation of the intrahepatic biliary tree in the adult (Editorial). Gastroenterology 58: 253, 1970.
- 7) Fauvert R, Behamou JP: Congenital hepatic fibrosis. Ed. by Schaffner F, Sherlock S, Leevy CM, New York, Intercontinental Med Book Corp, 283, 1974.
- 8) 草間 悟: 肝内胆道拡張症—特にカロリ病を中心として、厚生省特定疾患、肝内胆管障害研究班(班長 草間 悟), 昭和54年度中間報告書。
- 9) 秋田八年, 他: 純型Caroli病(先天性多発性肝内胆管拡張症)の1例。日消誌 76: 1358, 1979.
- 10) 土田嘉昭, 他: 肝内胆管拡張症の臨床と位置づけ。小児科Mook 5: 109, 1979.
- 11) 富永幹洋, 他: 先天性多発性嚢腫様肝内胆管拡張症(Caroli病)について—その1例の経過と2, 3の考察—。外科 30: 650, 1977.
- 12) 松元 淳, 他: ERCPで診断し得たCaroli病の2例。Gastroent Endoscopy 23: 1837, 1981.