

症 例 報 告

自己免疫性肝炎とサルコイドーシスの合併例に
PBC の Overlap が疑われた 1 症例

A Case of Autoimmune Hepatitis Complicated by Sarcoidosis
that was Suspected of Overlapping PBC

東京医科大学第 4 内科

大塚 伸行 古畑 総一郎 佐藤 壽志子 石田 久人
比佐 哲哉 桜林 忍 吉益 均 斎藤 利彦

緒 言

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis; AIH) は自己免疫機序が発症や病態の進展に関与していると想定される慢性の肝疾患である。一方、サルコイドーシスは肺をはじめとする様々な臓器に類上皮細胞肉芽腫の形成がみられる原因不明の全身性疾患であり、その病変の本態は、なんらかの免疫学的異常によって起こるものと推測されている。今回我々は、上記 2 疾患の合併に加えて、原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis; PBC) の overlap が疑われた症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症 例: 80 歳, 女性。

主 訴: 肝精査目的。

既往歴: 72 歳白内障手術, サルコイドーシス。

家族歴: 特記すべきことなし。

飲酒歴: なし。

現病歴: 昭和 57 年, 白内障手術のため本院眼科入院時に、両側肺門リンパ節腫張 (BHL) を指摘され内科受診。サルコイドーシスの診断にて通院加療を受けていた。当時から肝機能障害を指摘されるが、

自覚症状もなく経過観察されていた。今回は精査のため入院となった。

入院時現症: 身長 150 cm, 体重 43 kg, 脈拍 78/min, 整, 血圧 138/66 mmHg, 眼球結膜に黄染なく, 眼瞼結膜に貧血を認めず。腹部は右季肋下鎖骨中線上に肝を 4 横指触知, 脾は触知しなかった。

入院時検査成績: 赤血球沈降速度は 85 mm/hr と著明に亢進し, 生化学的検査にてトランスアミナーゼや胆道系酵素の上昇, 血清学的検査では IgG 2460 mg/dl をはじめとする免疫グロブリン値の上昇を認め, 抗核抗体は 1280 倍と強陽性であった。また, ツ反は陰性であり, ACE (angiotensin converting enzyme) が上昇していた。肝炎ウイルスマーカーはすべて陰性であった (Table 1)。胸部単純 X 線写真においては両側下肺野の網状陰影と右肺門リンパ節腫張を認めた (Fig. 1)。腹部超音波検査では, 肝の辺縁は鈍で内部 echo は粗く, 膈傍静脈拡張および副側血行路の発達を認めた (Fig. 2)。腹部 CT scan 検査で肝左葉は腫大し脾腫および脾門部の静脈拡張を認めた (Fig. 3)。

腹腔鏡検査: 左葉は腫大, 右葉は軽度萎縮し辺縁は鈍化がみられ, 表面には赤褐色調の小円形斑紋が認められた。斑紋部は, なだらかな結節として観察された。拡大観察では細血管の増生が著明に認めら

(1994 年 1 月 12 日受付, 1994 年 6 月 17 日受理)

Key words: 自己免疫性肝炎 (Autoimmune hepatitis), サルコイドーシス (Sarcoidosis), 原発性胆汁性肝硬変 (Primary Biliary Cirrhosis; PBC)

Table 1 Laboratory data on admission

Blood analysis		Blood chemistry	
RBC	347×10 ⁴ /mm ³	T-Bil	1.70 mg/dl
Hb	11.6 g/dl	GOT	95 U/l
Ht	34.7%	GPT	43 U/l
WBC	3,400 mm ³	LDH	322 U/l
Plat	10.9×10 mm ³	ALP	1,052 U/l
Fibrinogen	235 mg/dl	γ-GTP	389 U/l
FDP	83.4 ng/dl	LAP	326 U/l
Prothrombin time	10.1 sec (10.5)	Ch-E	0.52 ΔpH
Serological test		T-chol	244 mg/dl
HBs Ag	(-)	TP	7.3 g/dl
HBs Ab	(-)	ALB	53.9%
HCV Ab	(-)	α ₁ gl	3.8%
ANA	×1,280	α ₂ gl	9.4%
ASMA	(-)	βgl	9.6%
AMA	(-)	γgl	23.3%
LE. F	(-)	TTT	9.7 U
LE. C	(-)	ZTT	16.1 U
IgG	2,460 mg/dl	BUN	14.4 mg/dl
IgA	569 mg/dl	Creatinine	0.62 mg/dl
IgM	470 mg/dl	FBS	114 mg/dl
AFP	10 ng/ml	Na	143 mEq/l
CEA	5.5 ng/ml	K	3.3 mEq/l
ESR	85 mm/hr	Cl	105 mEq/l
CRP	0.4 mg/dl	Urinalysis	
ACE	23.2 IU/l/37°C	Protein	(-)
		Glucose	(-)
		Urobilinogen	(±)
		Bilirubin	(-)
		Stool	
		Occult blood	(-)

れた (Fig. 4).

病理組織所見: 小葉構造はやや改築傾向にあり、肝細胞索は配列が乱れ重層化しているほか、focal necrosis が散在し、sinusoid 内にはリンパ球浸潤や kupffer cell 動員がみられた。門脈域は、リンパ球浸潤により拡大し piecemeal necrosis をみるほか、plasma cell がみられ、P-C および P-P bridging necrosis も認められた。これらは慢性活動性肝炎 (chronic active hepatitis; CAH) の像であり、AIH の診断基準上での組織像と合致する。一方、一部胆管の破壊・消失が観察されたことから、小葉間胆管レベル以上での胆管の障害が考えられ、Scheuer に

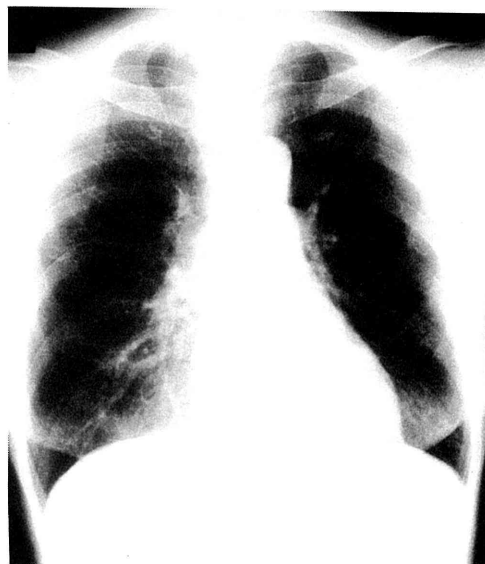


Fig. 1 Chest X-ray revealed small irregular shadow at the both of middle and lower lobe with right hilar lymphadenopathy.

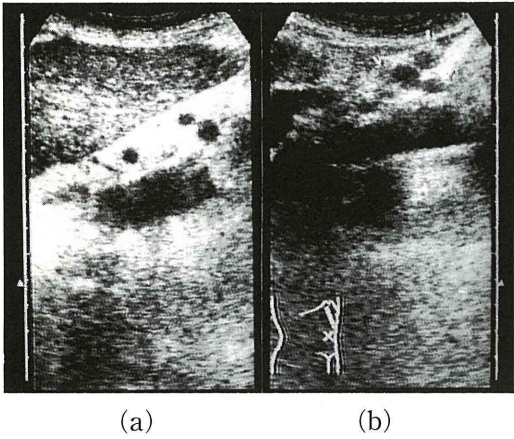


Fig. 2(a) Abdominal ultrasonogram shows the left lobe of the liver is dull edge and rough image of internal echo.
 (b) It shows dilatation of paraumbilical vein and proliferation of colateral vein.

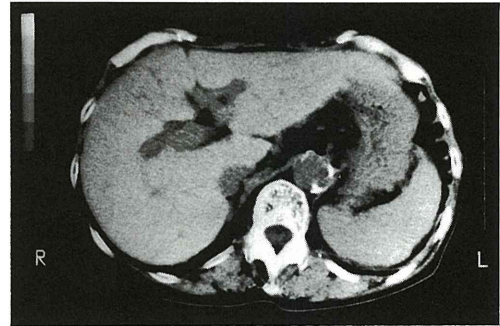


Fig. 3 Abdominal CT shows swelling of left lobe of liver, splenomegaly and dilatation of the vein near spleen hilus.

よる PBC の Stage II を思わせる所見であった (Fig. 5). さらに、小葉実質内に境界明瞭で周囲を圧排するような非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた (Fig. 6).

治療と経過: 以上より本症例は、AIH とサルコイドーシスの合併例と診断され、さらに PBC の overlap が疑われた。本症例では、サルコイドーシスを指摘された当初、副腎皮質ステロイドとしてプレドニゾロン 2.5 mg/day およびグリチルリチン製剤使用により follow up されていたが、肝機能データ、胆道系酵素および ACE 値に変化なく、また自覚症状もないことからプレドニゾロンは漸減中止された。その後もデータ上著変なく、AIH に対しても、閉経後の女性患者では効果が少なくリスクも大きいことより副腎皮質ステロイドは使用せず、ウルソデオキシコール酸 (UDCA) 300 mg/day を投与し、外来にて経過観察中である。

考 案

1956 年、Mackay ら¹⁾ は、SLE に類似した身体症候と LE 細胞現象陽性を示し肝障害が前面にでる慢性活動性肝炎をルポイド肝炎と命名した。その後彼らはこの疾患概念をさらに拡大し、LE 細胞現象が陽性でないものも含めた AIH という名称を提唱した²⁾。AIH は、本邦では従来若年発症が多かったが、人口の高齢化や自己抗体検出法の普及などにより発

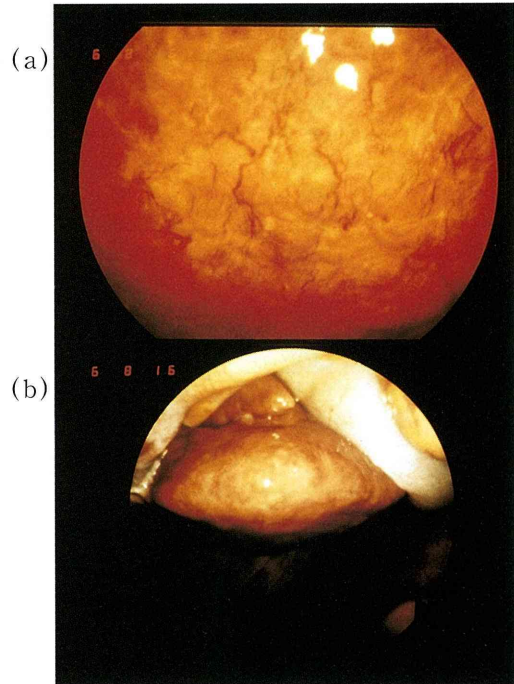


Fig. 4(a) Laparoscopy shows copper brown patch on the surface of the liver.
 (b) There are severe neovascularization.

症年齢の高齢化が指摘されており、最近の統計では 50 歳以上での発症が 56% である。AIH と他の自己免疫性疾患との合併率は 34% と報告されており、内訳は慢性関節リウマチが最も多く 13.5%、以下 Sjögren 症候群 9.4%、橋本病 7.6% である。AIH とサルコイドーシスとの合併については、過去 8 年間諸外国での報告はなく、本邦においても 1986 年の石井らによる報告例のみである⁴⁾。一方、PBC とサ



Fig. 5 A needle liver biopsy specimen shows a few damaged or vanished bile ducts.

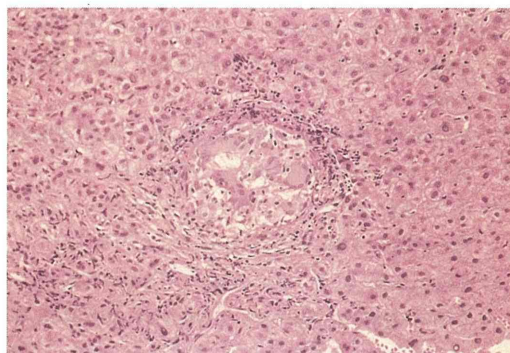


Fig. 6 A well-organized granuloma is found in parenchyma.

ルコイドーシスの合併は諸外国で15例^{9)~10)} 本邦では2例¹¹⁾¹²⁾ の報告があるが、これら3疾患の合併例は未だ報告されていない。AIHの組織像は、CAHと類似の像を示すが、AIHに特徴的な所見としてリンパ濾胞形成、胚中心形成、門脈域への形質細胞浸潤、肝細胞のロゼット形成などがあげられる。自験例では、形質細胞浸潤を軽度で認めた。AIHでは種々の自己抗体が出現するが、その主なものは、抗核抗体、抗平滑筋抗体、肝腎ミクロソーム抗体、抗肝細胞膜抗体などである。

本症例では抗核抗体陽性、抗平滑筋抗体陰性であり、後者2抗体は測定していない。本邦におけるサルコイドーシスは発症年齢が20~40歳にピークがあり、性差はないとされている。しかし高齢者に限れば、女性に多く、自覚症状発現による発見が増加し、胸部X線所見が若年者に比べ非定型であるとされている¹³⁾。本症例においてはBHLは認めなかったが入院時の胸部X線で右肺門リンパ節腫脹と両下肺野の網状陰影が認められ、データ上もACE上昇があり、さらに肝生検組織にて類上皮細胞肉芽腫を認めた。AIHとサルコイドーシスを比較してみると、性差、発症年齢、臨床症状、laboratory data等には共通性はあまり見られないがこの2疾患の合併においては免疫学的関連が最も興味深いと思われる。

Bergらによれば、PBCのなかで胆管病変のほか慢性活動性肝炎の病変が加わるmixed typeにおいては、抗ミトコンドリア抗体の亜型のM₂のみならずM₄あるいはM₄およびM₈が陽性となり、免疫グロブリン分画ではIgMのみならずIgGも上昇するという。本症例においては抗ミトコンドリア抗

体陰性(M₂抗体も含め)であったが、病理組織所見からPBCのoverlapが疑われ、AIHとPBCのmixed typeである可能性も否定できないと考えられる。

一方、Faganら⁷⁾は類上皮細胞肉芽腫を形成する肝組織像の類似性からPBCとサルコイドーシスをひとつの疾患単位で論じようとしている。PBCとサルコイドーシスの肉芽腫を組織形態学的に鑑別する試みが幾つかなされているが、PBCの肉芽腫は主として胆管病変部に隣接して存在し形質細胞浸潤を伴い、境界不鮮明(poorly defined)で巨細胞が少ないのに対し、サルコイドーシスの肉芽腫は門脈域と小葉内にほぼ均等に存在し、丸く境界鮮明(well organized)で周囲を圧排する傾向があり、しばしば巨細胞を認め形質細胞浸潤はみられないといった特徴があるとされている。湯之上ら¹⁴⁾は両者の肉芽腫の成因が未だ明らかでないことから、両者の合併あるいは境界域病変を考へざるを得ない症例を報告している。本症例で見られた肉芽腫は、いわゆるwell organized typeでサルコイドーシスに典型的なものであった。以上より本症例は、Faganらの提唱した『サルコイドーシスとPBCを包括する1つの疾患群』とBergらの報告した『PBCのmixed type』が合併したという見方もできる。AIHとサルコイドーシスを各々が持つPBCとのつながりによって関連づけることも不可能でない示唆に富んだ症例であるといえる。

文 献

- 1) Mackay IR, Taft LI and Cowling DC: Lupoid hepatitis. Lancet, 1956, 1323~1326

- 2) Mackay IR, Weiden S and Hasker J: Autoimmune hepatitis. *Ann NY Acad Sci* 1965, **127**: 767~781
 - 3) 西岡幹夫, 他: 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班, 昭和 61 年度研究報告, p 142, 1986
 - 4) 石井 誠, 他: サルコイドーシスを合併した自己免疫性肝炎の 1 例. *日消誌* 1986 **83**: 1277~1281
 - 5) Thompson RPH, Oxon BM, Williams R, et al: Treatment of chronic hepatitis intrahepatic cholestasis with phenobarbitone. *Lanset* 1967, **23**: 646~648
 - 6) Stanley NN, Fox RA, Whimster WF, et al: Primary biliary cirrhosis or sarcoidosis or both. *N Engl J Med* 1972, **287**: 1282~1287
 - 7) Fagan EA, Moore-Gillon JC, Turner-Warwick M: Multiorgan granulomas and mitochondrial antibodies. *N Engl J Med* 1983, **308**: 572~575
 - 8) Karlish AJ, Thompson RPH, et al: A case of sarcoidosis and primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1969, **2**: 599
 - 9) Sherman S, Nieland NS, et al: Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis coexistence in a single patient. *Dig Dis Sci* 1988, **33**: 368~374
 - 10) Keeffe EB: *Am J Med* 1987, **83**: 977~980
 - 11) 石田真一, 他: 原発性胆汁性肝硬変とサルコイドーシスの 1 合併例. *日消誌* 1991, **88**: 1603~1607
 - 12) 佐川曜子, 他: 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) に合併したサルコイドーシスの 1 例. *臨皮* 1990, **44**: 699~703
 - 13) 桂 秀樹, 木田厚端: 高齢者のサルコイドーシス. *最新医学* 1988, **43**: 1495~1500
 - 14) 湯之上健一, 野本 実, 市田文弘: 肝の肉芽腫に関する組織学的検討. *肝臓* 1984, **25**: 779~787
 - 15) 竹澤二郎: 原発性胆汁性肝硬変の病理組織学的研究補遺 (その 1) 肉芽腫の臨床病理学的意義について. *北関東医学* 1989, **39**: 129~139
- (別刷請求先: 〒 160 新宿区西新宿 6-7-1
東京医科大学病院第 4 内科 大塚伸行)