

原発性硬化性胆管炎を合併した潰瘍性大腸炎の 1 例

—cyclosporin の治療効果を中心に—

西下 千春, 内田 純一, 井上 滋夫, 水野 充, 加藤 智弘, 鴨井 隆一,
藤村 宜憲, 星加 和徳, 飯田 三雄, 大元 謙治*

症例は17歳男性。潰瘍性大腸炎にて当院で観察中に肝胆道系酵素の上昇をきたしたため内視鏡的逆行性胆管造影を行い、原発性硬化性胆管炎と診断した。両疾患の合併は本邦では少なく、これまでに46例を数えるに過ぎない。自験例と合わせ、その臨床像の特徴について述べた。さらに本症例は難治性の潰瘍性大腸炎症例であり、cyclosporin の投与によって症状の改善を認めた。

(平成 7 年 6 月 20 日採用)

A Case of Ulcerative Colitis Associated with Primary Sclerosing Cholangitis —In Special Reference to the Effectiveness of Cyclosporin—

Chiharu NISHISHITA, Junichi UCHIDA, Shigeo INOUE,
Mitsuru MIZUNO, Tomohiro KATO, Ryuichi KAMOI,
Yoshinori FUJIMURA, Kazunori HOSHIKA, Mitsuo IIDA and
Kenji OHMOTO*

The patient was a 17-year-old man with total colitis type of ulcerative colitis. Laboratory data revealed remarkable elevation of serum biliary enzyme levels, and endoscopic retrograde cholangiography and a liver biopsy disclosed findings consistent with primary sclerosing cholangitis. Coexisting cases of ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis are relatively rare in Japan. Our case also had refractory ulcerative colitis, which was successfully treated with cyclosporin.

(Accepted on June 20, 1995) *Kawasaki Igakkaishi* 21(2): 99-104, 1995

Key Words ① Primary sclersing cholangitis ② Ulcerative colitis
③ Cyclosporin

川崎医科大学 内科消化器部門Ⅱ
〒701-01 倉敷市松島577

* 同 内科消化器部門Ⅰ

The Second Division of Gastroenterology, Department of
Medicine, Kawasaki Medical School : 577 Matsushima,
Kurashiki, Okayama, 701-01

The First Division of Gastroenterology, Department of
Medicine

はじめに

原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) は、慢性線維性閉塞性胆管炎を特徴とする原因不明の稀な疾患である。欧米では炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis, UC) との合併頻度が高いことはよく知られているが、本邦ではその頻度は少ない。今回我々は、UC の経過中に肝胆道系酵素の上昇をきたし、内視鏡的逆行性胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiography, ERC) で PSC と診断できた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：17歳、男性、高校3年生。

主訴：下痢。

既往歴：生後1週目黄疸あり、交換輸血を受けた。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：10歳の時、他院で UC (全大腸炎型) と診断され、13歳より当院で prednisolone (PSL) 10 mg/日、salazosulfapyridine (SASP) 1.5 g/日の内服で加療されていた。その頃より肝障害を指摘されていたが、原因は不明であった。15歳の時 GPT 312 IU/l, GOT 112 IU/l, γ GTP 316 IU/l, T-Bil. 1.4 mg/dl と肝障害が増悪し、下痢も1日10回と増悪したため当科に入院した。入院後 PSL を 40 mg/日まで増量して治療中、意識消失発作、皮質盲、幻覚などが出現した。PSL の副作用が最も疑われたため減量したところ精神神経症状は消失し、PSL 15 mg/日で寛解状態に達したため退院した。肝障害は原因不明のまま経過観察となった。以後外

来加療 (PSL 10mg/日) を続けていたが、下痢が1日10~15回と増悪し、腹痛も出現するようになり、1994年4月当科に再び入院した。

入院時現症：身長 157.5 cm, 体重 44.5 kg, 血圧 110/70 mmHg, 脈拍 76/分, 体温 37.1°C, 貧血や黄疸は認めず、胸腹部に異常はない。

入院時検査成績 (Table 1) : GPT, GOT の上昇に加え、ALP, γ GTP と肝胆道系酵素の上昇を認めたが、T-Bil は正常範囲内であった。

注腸 X線所見 (Fig. 1) : 腸管は長軸方向に短縮し、直腸から盲腸までハウストラの消失、管腔狭小化、顆粒状のバリウム斑を認め、全大腸炎型の UC と診断された。

大腸内視鏡検査所見：直腸から全大腸にわたって、びまん性に発赤、びらん、出血、細顆粒状粘膜、血管透見像の消失を認めた。生検でも、活動期 UC に矛盾しない所見であった。

肝生検組織所見 (Fig. 2) : 小葉間胆管の増生があり、胆管周囲には線維化やリンパ球浸潤を認めた。

ERC 所見 (Fig. 3) : 肝内胆管は一部しか描出されていないが、数珠状に壁が不整となっており、肝外胆管も軽度ながら不整であり、いわゆる beaded appearance を示していた。膵管はほぼ正常像を示した。

入院後経過 (Fig. 4) : UC に対する治療とし

Table 1. Laboratory data on admission

Hematology		Chemistry	
WBC	6200/ μ l	TP	6.7g/dl
RBC	543×10^4 /mm ³	BS	103mg/dl
Hb	15.0g/dl	T. Bil	0.8mg/dl
Ht	45.6%	D. Bil	0.5mg/dl
Plt	30.1×10^4 /mm ³	Alp	319IU/l
Urinalysis	W. N. L.	Cho	168mg/dl
Stool		γ GTP	312IU/l
Occult blood	3 +	LDH	71IU/l
Serological test		Alb	3.3g/dl
ESR	10mm/1hr	Glb	3.4g/dl
CRP	0.7mg/dl	ChE	56IU/dl
ANA \times 40		GPT	140IU/l
(homogeneous type)		GOT	104IU/l
IgG	1420mg/dl	Crn	0.6mg/dl
IgA	231mg/dl	Amy	184IU/l
IgM	190mg/dl	Viral marker	
HLA typing		HBs-Ag (-)	
A24 A31 B7 CW7 DR1		HCV-Ab (-)	

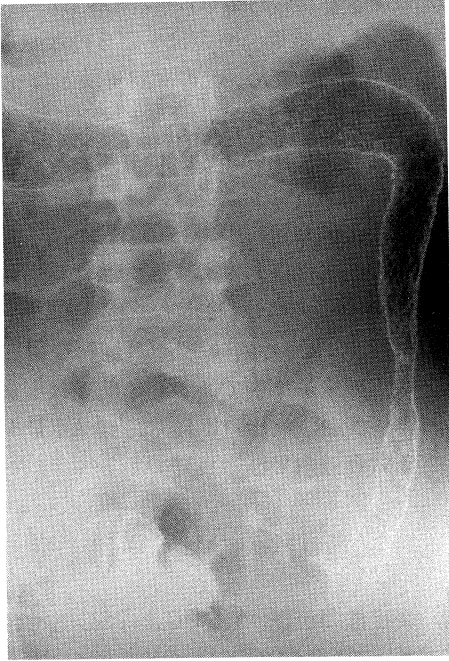


Fig. 1. Barium enema shows disappearance of haustral markings, multiple spiculations, and small niches in the entire colon.

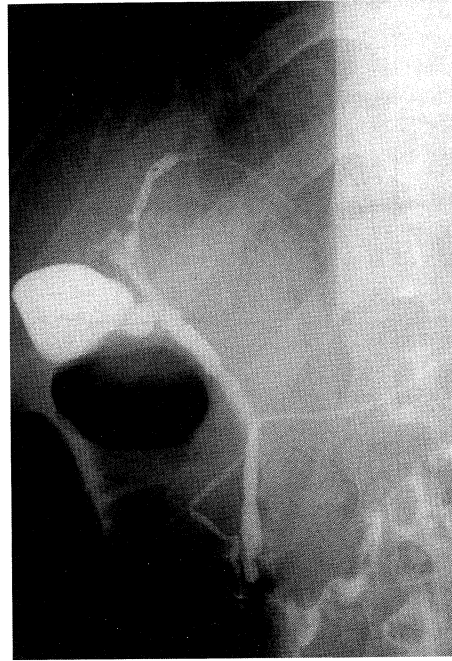


Fig. 3. Endoscopic retrograde cholangiography shows diffuse rigidity and irregularity of the common hepatic bile duct, and beaded appearance in the intrahepatic bile ducts.

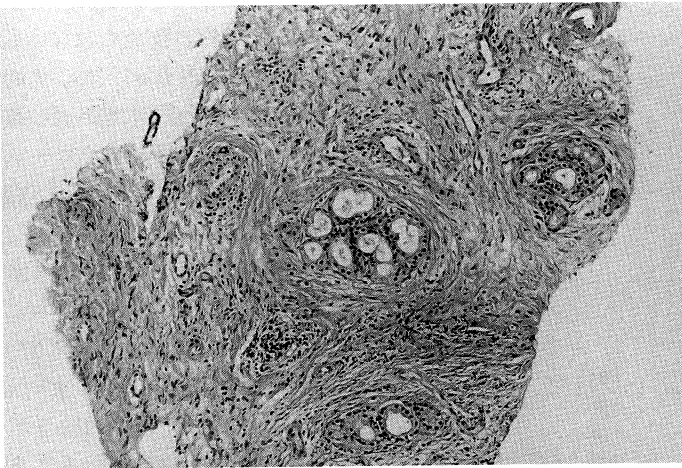


Fig. 2. The liver biopsy specimen shows periductal fibrosis, proliferation of intralobular bile ducts, and infiltration of inflammatory cells.

て、まず PSL は前回入院時に増量した際、幻覚等をきたした既往があるためこれは増やさず、cyclosporin (CyA) 200 mg (5 mg/kg/日) の内服を併用したところ、1 ヶ月後便通は 1 日 5 ~ 6 行にまでに改善した。一方 SASP は肝障害の原因と考えられて外来では中止されていた。しかし本症例は、① ALP の正常の 2 倍以上の上昇、② ERC で肝内及び肝外胆管の壁不整像を認め、③ 肝生検で、典型的ではないが PSC に矛盾しない組織所見を得たこと、④ 胆道系の手術既往や胆石及び悪性腫瘍がないことなどより、LaRusso ら¹⁾ の診断基準を満足したため、肝障

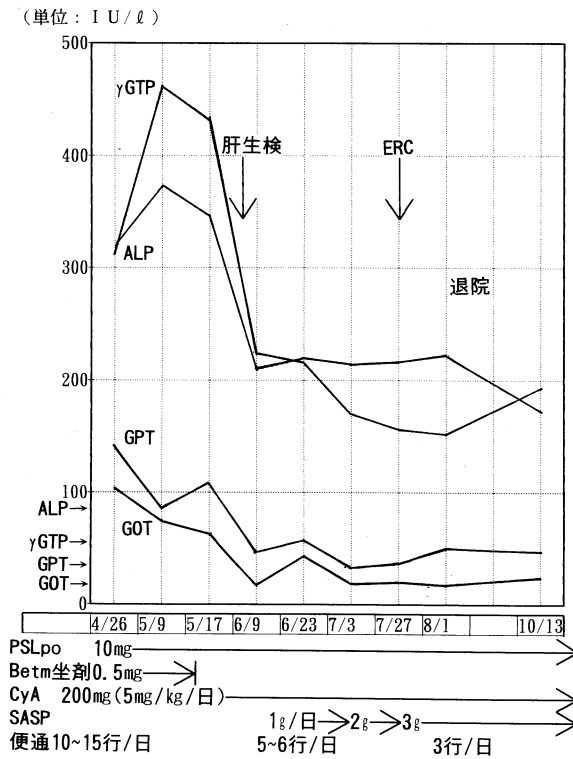


Fig. 4. Clinical course. The arrows in the left lower part show normal upper values of each serum enzyme. PSL : prednisolone, Betm : betamethazone CyA : cyclosporin, SASP : salazosulfapyridine

Table 2. Review of PSC Cases Associated with Inflammatory Bowel Disease in Japan

		潰瘍性大腸炎	クローン病	分類不能の大腸炎
報告数		47症例	4症例	4症例
年齢		11~17歳	20~53歳	14~51歳
平均年齢		35歳	30歳	28歳
性別	男性	22例	3例	4例
	女性	23例	1例	
	不明	2例		
大腸病変	全大腸	24例	4例	2例 1例
	左半	4例		
	右半	1例		
	不明	18例		
黄疸	あり	11例	1例	1例 3例
	なし	31例	2例	
	不明	5例	1例	
病変範囲	肝内外	32例	3例 1例	2例 2例
	肝内	5例		
	肝外	5例		
	不明	5例		

害はPSCに基づくものと診断した。そして、SASP 3g/日の内服をCyA開始1ヵ月後より併用した結果、便通は1日3行とさらに改善を認めため、8月2日退院となった。CyA, SASPの副作用は認めず、SASP併用後も肝胆道系酵素の再上昇はみられなかった。入院中の経過を見ると、排便回数と肝胆道系酵素値については前者が減るとともに後者も低下しており、両者に相関があるように思われた。1995年3月現在PSL 10mg, CyA 200mg, SASP 3g/日の経口投与にて外来加療中であるが、便通は1日3行、便潜血(-)~(+), 血沈やCRPも殆ど正常範囲内で経過良好である。

考 察

炎症性腸疾患,特にUCとPSCとの合併が多いことは欧米ではよく知られている。しかし本邦ではその報告例はまだ少なく、1977年から1994年までの医学中央雑誌の検索では本症例も含めて47例であり、Table 2にまとめた。UCでは、年齢は11歳から71歳までで、平均年齢は35歳、男女比はほぼ1対1である。大腸病変は部位は分かっているものでは殆どが全大腸炎型である。黄疸は認められないものが過半数を占める。PSCの病変範囲は、肝内肝外型が過半数を占める。そのほか、クローン病と分類不能の大腸炎との合併が、4例ずつ報告されている。

1984年以来UC,特に難治性の症例に対してCyAを投与した報告^{2)~9)}がみられ、CyA 3~12mg/kg/日の経口投与または4mg/kg/日の経静脈的投与が有効であったとされている。またCyA 250mg,あるいは2.5mg/kg/日の注腸が奏効したとの報告もみられる^{10), 11)}。さらに、他疾

害はPSCに基づくものと診断した。そして、SASP 3g/日の内服をCyA開始1ヵ月後より併用した結果、便通は1日3行とさらに改善を認めため、8月2日退院となった。CyA, SASPの副作用は認めず、SASP併用後も肝胆道系酵素の再上昇はみられなかった。入院中の経過を見ると、排便回数と肝胆道系酵素値については前者が減るとともに後者も低下しており、両者に相関があるように思われた。1995年3月現在PSL 10mg, CyA 200mg, SASP 3g/日の経口投与にて外来加療中であるが、便通は1日3行、便潜血(-)~(+), 血沈やCRPも殆ど正常範囲内で経過良好である。

患の治療に対して CyA を投与したところ、合併していた UC にも改善を認めたという報告も散見される。例えば Shelly らは、壊疽性膿皮症に対して用いたところ、合併する UC や PSC も寛解が得られたとしている¹²⁾。同じく Sandborn らは、PSC に対する CyA 平均 4.1 mg/kg/日の経口投与は、プラセボ群に比較して合併する UC の重症度と再燃を低下させ、より良好な経過が得られたと報告した¹³⁾。

PSC 自体については、今のところまだ有効な治療法は確立されていない。CyA も PSC に対する治療薬の一つとして検討が進められているが、Wiesner ら¹⁴⁾の報告では、PSC に対する CyA(平均 3.1 mg/kg/日)の投与は、プラセボ群と比較して症状や血液生化学検査、肝組織所見、生存率などに差を認めていない。市原ら¹⁵⁾は、ドレナージ術後に CyA 100 mg, ursodesoxycholic acid (UDCA) 300 mg の経口投与とメチルプレドニゾロンの静脈内投与を行い、胆道造影上改善を認めた PSC 症例を報告している。しかしまだ報告例が少なく、その有効性及び適応な

どは確立されていない。

本症例では、副作用のため PSL の増量ができなかったため、CyA 200 mg(5 mg/kg/日)の経口投与を試みた。その結果、1ヵ月後の便通は1日5~6行にまで減り、さらに SASP 3 g/日の併用により便通は1日3行に改善し、退院後7ヵ月の現在も寛解を保っている。また、排便回数が減るとともに肝胆道系酵素も低下している。

本症例の PSC に対する CyA の効果については治療後の肝生検や ERC を施行していないので断言は出来ない。また、UC に対する CyA の投与についても、まだ、症例数が少なく副作用や費用の面で問題は残るが、少なくとも難治例や PSL が投与できない症例では、考慮されるべき治療法の1つと考える。

結 語

PSC を合併した UC に CyA を投与し、症状改善を認めた症例を経験したので報告した。

文 献

- 1) LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, MacCarty RL: Current concepts: Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 310: 899-902, 1984
- 2) Gupta S, Keshavarzian A, Hodgson HJF: Cyclosporin in ulcerative colitis. *Lancet* 2: 1277-1278, 1984
- 3) 松橋信行, 中釜斉, 菅野健太郎, 高久史磨: Cyclosporin が奏効した Steroid 抵抗性潰瘍性大腸炎の1例. *日本大腸肛門病会誌* 43: 636-640, 1990
- 4) Lichtiger S, Present DH: Preliminary report: cyclosporin in treatment of severe active ulcerative colitis. *Lancet* 336: 16-19, 1990
- 5) Treem WR, Davis PM, Hyams JS: Cyclosporin treatment of severe ulcerative colitis in children. *J Pediatr* 119: 994-997, 1991
- 6) 重松宏尚, 道免和文, 横川 泰, 荒瀬高一, 中村東樹, 浅山良吉, 野尻五千穂, 高橋 信, 黒木文敏, 石橋大海: ciclosporin が奏効した難治性潰瘍性大腸炎の1例. *日消誌* 91: 1353-1358, 1994
- 7) Stange EF, Fleig WE, Rehklaue E, Ditschuneit H: Cyclosporin A treatment in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 43: 1387-1392, 1989
- 8) Hyams JS, Treem WR: Cyclosporin treatment of fulminant colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 9: 383-387, 1989
- 9) Bianchi Porro G, Petrillo M, Ardizzone S: Cyclosporin treatment for severe active ulcerative colitis. *Lancet* 336: 439, 1990
- 10) Brynskov J, Freund L, Thomsen OO, Andersen CB, Rasmussen SN, Binder V: Treatment of

- refractory ulcerative colitis with cyclosporin enemas. *Lancet* i : 721—722, 1989
- 11) Ranzi T, Campanini MC, Velio P, Palo FQ, Bianchi P : Treatment of chronic proctosigmoiditis with cyclosporin enemas. *Lancet* ii : 97, 1989
 - 12) Shelly ED, Shelly WB : Cyclosporin therapy for pyoderma gangrenosum associated with sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol* 18 : 1084—1088, 1988
 - 13) Sandborn WJ, Wiesner RH, Tremaine WJ, Larusso NF : Ulcerative colitis disease activity following treatment of associated primary sclerosing cholangitis with cyclosporin. *Gut* 34 : 242—246, 1993
 - 14) Wiesner RH, Steiner B, LaRusso NF, Lindor KD, Baldus WP : A controlled clinical trial evaluating cyclosporine in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 14 : 63A, 1991
 - 15) 市原 透, 杉山 敬, 鈴木夏生, 堀澤増雄, 片岡政人, 村山浩基, 三浦哲多, 杉田洋一, 小出昭彦, 京兼和宏, 須賀昭二, 市原 周 : シクロスポリン, メチルプレドニゾンにより寛解したびまん型原発性硬化性胆管炎の一例. *医療* 46増刊 : 143, 1992