

症例報告

全身性エリテマトーデスの診断を契機に
肝炎型原発性胆汁性胆管炎と診断された一例

浦田佳奈¹, 矢山貴之², 有井薫³, 保地彩子², 中村明日人², 金澤俊介², 前田充毅², 重久友理子², 大家力矢², 岩崎丈紘², 小島康司², 内多訓久², 岡崎三千代², 頼田顕辞⁴, 岩村伸一⁵

要旨：症例は46歳女性。肝生検は未施行であったが、A病院でX-2年に自己免疫性肝炎(AIH)と診断された。ウルソデオキシコール酸を内服していたが、その後治療を自らの都合で中断していた。X年に関節痛を契機に全身性エリテマトーデス(SLE)と診断され、肝胆道系酵素の上昇を認め、肝生検で肝炎型PBCと診断した。副腎皮質ステロイドとUDCAの投与後速やかに肝機能障害は改善した。

key word：肝炎型原発性胆汁性胆管炎, 全身性エリテマトーデス, 自己免疫性肝炎, 原発性胆汁性胆管炎

諸言

全身性エリテマトーデス(SLE)は多彩な臓器障害を呈する全身性の自己免疫疾患であり、高橋らはSLEでは59.7%に肝機能障害を認め、その内自己免疫性肝炎(AIH)の合併は4.9%、原発性胆汁性胆管炎(PBC)の合併は2.4%と報告している¹⁾。AIH、PBCはSLEの合併症として知られているが、SLEに肝炎型PBCを合併した症例はより稀なため報告する。

症例

症例：46歳、女性。

主訴：多関節痛。

既往歴：鉄欠乏性貧血、過多月経。

家族歴：叔母 肝炎型PBC, 妹 膠原病。

内服薬：ロキソプロフェン錠60 mg 3錠, ラベプラゾールナトリウム錠10 mg 1錠

生活歴：喫煙歴5本/日, 飲酒歴なし

現病歴：X-2年に他院で臨床的にAIHと診断されたが肝生検は施行されておらず、UDCAを一時内服していたが自らの都合で中断していた。X年2月頃

から両手関節痛と左膝関節痛が生じ、前医でロキソプロフェン錠の内服を開始されていた。同年7月に関節痛が増悪したため、精査目的で当院内科に紹介となった。SLE新分類基準²⁾にて、臨床所見で関節滑膜炎、白血球減少の2項目、免疫学的検査で抗核抗体、抗Sm抗体、低補体血症、直接クームス抗体の4項目、計6項目が該当し、SLEと分類された。その際、肝胆道系酵素の上昇を認めたため消化器内科に紹介となった。

現症：体温 36.2℃。血圧 128/68 mmHg。脈拍 77/min。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸なし。

肺雑音なし。心雑音なし。腹部は平坦、軟で圧痛なし。左第2指近位指節関節、右第3指遠位指節間関節に疼痛あるが腫脹なし。その他関節に疼痛、圧痛、腫脹なし。レイノー現象なし。下腿浮腫なし。

血液検査所見(表1)：T-Bil 1.3 mg/dLと基準値内であったが、AST 288 U/L, ALT 291 U/Lと肝逸脱酵素の上昇を認め、IgGは4,882 mg/dLと高値であった。また、ALP 169 U/L (IFCC), γ -GTP 138/ μ Lと胆道系酵素も上昇しており、抗核抗体、抗ミトコンドリアM2抗体が陽性であり、AIHとPBCが疑われた。

腹部超音波(図1)：肝実質は軽度粗造。Spleen index 53.1 cm³であり、脾腫を認めた。

肝生検 AIHの所見(図2)：HE染色で炎症細胞浸潤を伴う領域を広く認め、門脈域は不整に拡大し、肝細胞が減少していた。強拡大では、門脈域にリンパ球や形質細胞の浸潤が多数あり高度なinterface

¹ 高知赤十字病院 初期研修医

² 〃 消化器内科

³ 〃 糖尿病・腎臓内科

⁴ 〃 病理診断科

⁵ JA高知病院 健診センター

hepatitis と考えられた。他にも, emperipolesis やロゼット形成, 好酸体がみられ, AIH に矛盾しない組織像であった。

肝生検 PBC の所見 (図 3): HE 染色強拡大で, 胆管上皮内にリンパ球が侵入し周囲に炎症細胞浸潤と肉芽腫を認めた。また, 好酸性変化のある胆管障害があり, 付近にマクロファージも観察された。以上, 慢性非化膿性破壊性胆管炎と肉芽腫の所見がみられ, PBC に矛盾しない組織像であった。他に, オルセイン染色陽性の顆粒沈着も認めた。

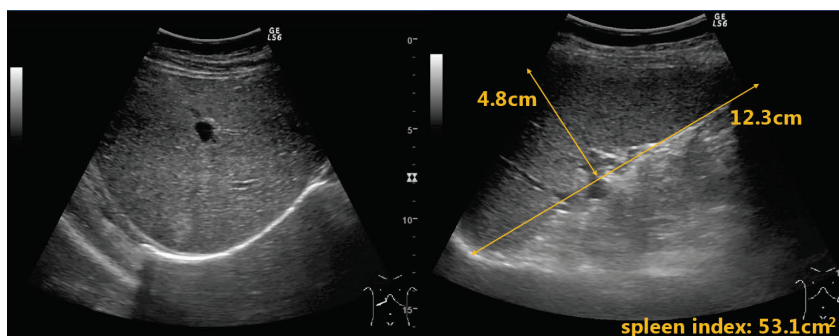
診断: AIH と PBC を兼ね備えた病態を肝炎型 PBC と言い, 診断基準は Paris Criteria である。AIH および PBC 双方の 3 つの臨床学的特徴の内 2 項目以上を満たせば肝炎型 PBC と診断される。AIH の臨床学的特徴では, ALT が基準値の 5 倍以上, IgG が基準値上限の 2 倍以上, 単核球浸潤を伴う interface hepatitis の 3 項目を満たした。PBC の

臨床学的特徴では, 抗ミトコンドリア抗体陽性, 胆管病変の 2 項目を満たした。以上より, 肝炎型 PBC と診断した。

臨床経過 (図 4): 第 9 病日より UDCA 600mg を再開した。第 15 病日に肝生検を施行し, 肝炎型 PBC と診断した。第 31 病日には, ALT 64U/L, ALP 133U/L (IFCC) まで改善した。第 31 病日より入院下で, 肝炎型 PBC と SLE 両方に対する治療として, プレドニゾロン (PSL) 40mg (=0.7mg/kg) / 日を追加投与したところ, 速やかに肝胆道系酵素は正常化し, 関節痛も改善した。その後タクロリムス (TAC) 3mg とヒドロキシクロロキン (HCQ) 200mg の併用を開始した。今後は, 肝酵素や関節症状再燃がないか確認しつつ, TAC と HCQ を併用し PSL の漸減を行う方針であり, PSL 4mg までは再燃なく漸減できている。

表 1 血液検査所見

【血液学検査】		【生化学検査】		【尿検査】		【免疫血清学検査】			
WBC	33.0 ×10 ² /μL	AST	288 U/L	Na	138 mEq/L	CRP	0.39 mg/dL	抗核抗体抗体価	640 倍
RBC	419 ×10 ⁴ /μL	ALT	291 U/L	Cl	107 mEq/L	IgG	4882 mg/dL	均質型	640 倍
Hb	8.6 g/dL	LDH(IFCC)	229 U/L	K	3.9 mEq/L	IgG4	46 mg/dL	斑紋型	640 倍
Ht	29.3 %	ALP(IFCC)	169 U/L	Fe	20 μg/dL	IgM	234 mg/dL	抗DNA抗体	120.2 IU/mL
MCV	69.9 fL	γ-GTP	138 U/L	UIBC	387 μg/dL	IgA	672 mg/dL	抗RNP抗体	(+)
MCH	20.5 pg	ChE	222 U/L	フェリチン	17.6 ng/mL	C3	116 mg/dL	抗Sm抗体	(+)
MCHC	29.4 %	T-Bil	1.3 mg/dL			C4	1.0 mg/dL	抗SS-A/Ro抗体	(-)
網状赤血球	0.84 %	TP	10.1 mg/dL	【尿酸値】		CH50	43 U/mL	抗SS-B/La抗体	(-)
PLT	16.8 ×10 ⁴ /μL	ALB	3.6 g/dL	ケトン体	(-)	直接Coombs試験	(+)	抗平滑筋抗体	(-)
		BUN	9.3 mg/dL	ビリルビン	(-)	関節Coombs試験	(-)	抗ミトコンドリアM2抗体	(+)
【凝固】		CRE	0.56 mg/dL	ウロビリノーゲン	NORMAL			M2BPGi(C.O.I)	2+(10.87)
PT	12.5 秒	TG	138 mg/dL	蛋白	(-)			IV型コラーゲン・7S	7.8 ng/mL
PT-INR	88.7 %	HDL-Cho	39 mg/dL			【ウイルスマーカー】			
APTT	38.9 秒	LDL-Cho	62 mg/dL			HBs 抗原	(-)		
		Glc(空腹)	84 mg/dL			HCV 抗体	(-)		



A 肝臓

B 脾臓

図 1 腹部超音波: 肝実質は軽度粗造であり, 脾腫を認めた。

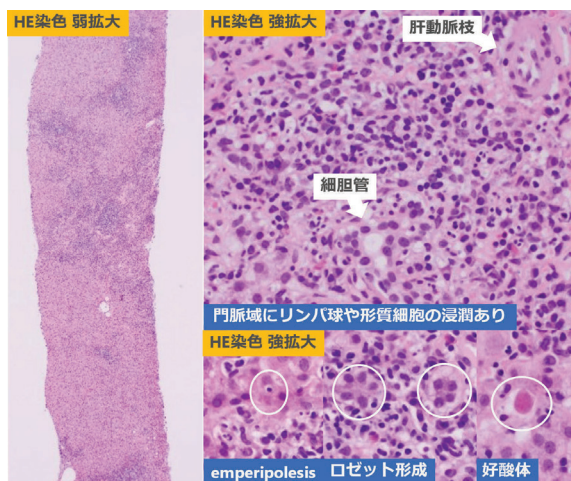


図2 肝生検 (AIH の所見) : 高度な interface hepatitis を認めた.

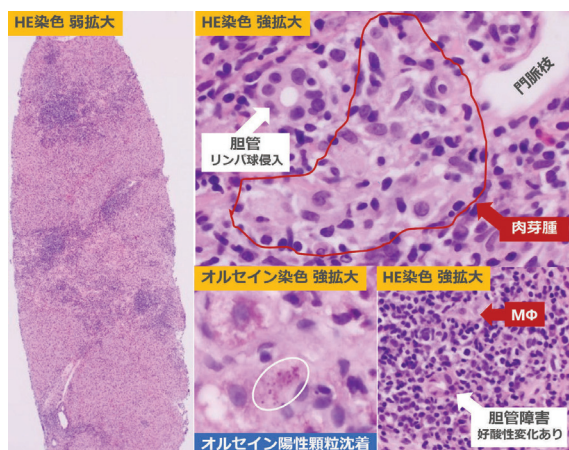
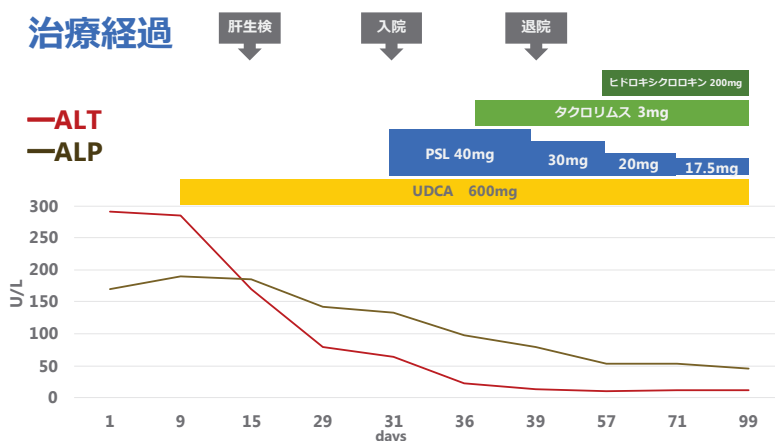


図3 肝生検 (PBC の所見) : 慢性非化膿性破壊性胆管炎と肉芽腫の所見を認めた.



考察

AIH と PBC の臨床像を併せもつ病態は「オーバーラップ症候群」と言われていた. しかし, 国際自己免疫性肝炎グループ (IAIHG) により, AIH と

PBC の病態を兼ね備えた病態は存在するが「オーバーラップ症候群」という独立した疾患概念は存在せず, いずれかの主たる病態に分類されるべきであるという考え方が発表されてからは, AIH または PBC の variant form として捉えられ³⁾, 肝炎

型 PBC と言われるようになりつつあり、AIH の 10-20%、PBC の 10% に存在すると考えられている³⁾。

肝炎型 PBC の診断には、AIH の代表的な 3 つの臨床的特徴 (① ALT が基準値上限の 5 倍以上, ② IgG が基準値上限の 2 倍以上または抗平滑筋抗体陽性, ③ 組織学的に単核球浸潤を伴うインターフェイス肝炎像がみられる), および PBC の代表的な 3 つの臨床的特徴 (① ALP が基準値上限 2 以上または γ -GTP が基準値上限の 5 倍以上, ② 抗ミトコンドリア抗体陽性, ③ 組織学的に胆管病変を伴う) のそれぞれ 2 項目以上を満たすという基準 (Paris Criteria) が用いられる³⁾。

AIH の治療には、原則として副腎皮質ステロイド投与が行われる。軽症例では UDCA 投与により肝胆道系酵素が改善する場合もあるが、基準値範囲内でコントロールされない場合には PSL 投与を考慮する³⁾。一方、PBC では PSL 投与により肝機能検査値の改善は得られるものの骨粗鬆症の増悪・進展などの副作用の懸念から、PSL 単独の投与はむしろ禁忌とされている⁴⁾。しかし、肝炎型 PBC では PSL または UDCA いずれかの単独治療症例において予後不良例が比較的多く報告されていること、併用投与によって ALT、AST の改善に有効であるのみでなく、線維化の進行を抑えられると考えられていることから、PSL と UDCA の併用療法が推奨されている³⁾。

本症例では X-2 年に AIH と診断され UDCA を一時内服していたが、肝生検は施行されていなかった。X 年に SLE と診断された際肝胆道系酵素は上昇しており、UDCA を開始した後の肝生検で肝炎型 PBC と診断され PSL を併用投与したところ、肝胆道系酵素は速やかに正常化した。本症例では、黄疸など肝炎型 PBC による症状は認めなかったが、肝生検では高度の炎症を認めており、治療介入が遅れれば非可逆的な肝組織の破壊に至った可能性が高いと推測される。今回、SLE の発症を契機に、肝生検を施行し肝炎型 PBC の診断を得ることができたことは、本患者の予後改善に寄与するのではないかと考える。

SLE に AIH、あるいは PBC が単独に合併する頻度は数%と報告されている¹⁾が、肝炎型 PBC の報告は、われわれが調べたかぎり PubMed ではみられなかった。医中誌 Web でも「SLE」「AIH」「PBC」のキーワードで検索した結果、2 例の症例報告のみ

であり、本症例は非常に稀な例と考えられた。一方、本症例の治療に当たっては、PSL の減量を目的に TAC を早期より併用した。AIH では、PSL を漸減する際に使用する免疫抑制剤は、第一選択がアザチオプリンであるが、本症例では併存している SLE 治療の影響を考慮し、AIH のセカンドライン薬である TAC を選択⁵⁾した。

また、SLE と肝炎型 PBC の疾患活動性の関連についても検索しえなかった。本症例は SLE と肝炎型 PBC を同時に発症した。しかし、Shizuma らは SLE の悪化が PBC 発症に関与していない可能性が高い⁶⁾と述べており、活動性は互いに関連しない可能性を考慮し、一方が寛解期であっても注意を払うことが必要である。

現在肝酵素や関節症状、血清学的異常の再燃がないかを確認しつつ PSL は 4mg/日まで減量している。今後も SLE、肝炎型 PBC の活動性に注意を払いながら PSL の減量を図っていく予定である。

結語

肝炎型 PBC と SLE を合併した稀な症例を経験した。肝生検が診断および適切な治療の選択に有用であった。

参考文献

- 1) Atsushi Takahashi, et al. Liver Dysfunction in Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Intern Med 52: 1461-1465, 2013
- 2) Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Petri M et al. Arthritis Rheum 64(8):2677-2686, 2012
- 3) 自己免疫性肝炎 (AIH) 診療ガイドライン (2021 年) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班 Ver3 2022 年 1 月
- 4) Takeshi Matsui, Autoimmune hepatitis variants (overlap syndrome), Nippon Rinsho Vol78, No 1, 2020-1
- 5) Digestive Diseases and Sciences (2021) 66:2826-2832 <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06569-9>
- 6) Toru Shizuma, et al. A Case of Primary Biliary Cirrhosis which Developed Eight Years after Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus, Intern Med 50: 321-324, 2011