ステロイドが奏効するも肝酵素の上昇が遷延した著明な肝病変を伴うサルコイドーシスの一例

片桐祐司¹⁾, 日野俊彦¹⁾, 村松聡士¹⁾, 結城嘉彦¹⁾, 柳川直樹²⁾, 鈴木博貴¹⁾

【要旨】

症例は43歳, 女性. 33歳時に胃癌の手術歴がある. 健診における血液検査で肝機能異常を指摘されて近医を受診し, 腹部超音波検査で多発肝腫瘍と傍大動脈リンパ節腫大, CTで肝の腫大と地図状の低造影域, 多発脾腫瘍, 多数の腫大リンパ節, 両肺に小粒状影を認めて当院に紹介された. 腹腔リンパ節・肝生検を施行して病理で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の診断となり, 血清ACE上昇, 気管支肺胞洗浄液のリンパ球上昇を認めてサルコイドーシス(肝, 脾, リンパ節, 肺)と診断とした. プレドニゾロンで治療を開始したところ, CTで肺・脾・リンパ節の病変は2ヶ月で著明に縮小したが, 肝腫大・肝臓の低造影域は緩徐に改善するとともに, 肝酵素は5ヶ月目から低下し始めた. 本症例は健診における血液検査での肝機能異常を契機に診断された著明な肝病変を伴うサルコイドーシスで, ステロイドが奏功し特徴的な臨床・血液検査の経過を示したため報告する.

[日サ会誌 2018; 38: 50-54]

キーワード: サルコイドーシス, 肝サルコイドーシス, ステロイド, アルカリフォスファターゼ

A Case of Sarcoidosis Accompanied by Prominent Liver Lesion in Which Elevation of Hepatic Enzyme had Prolonged even though Corticosteroid Treatment was Successful

Yuji Katagiri¹⁾, Toshihiko Hino¹⁾, Soshi Muramatsu¹⁾, Yoshihiko Yuki¹⁾, Naoki Yanagawa²⁾, Hiroki Suzuki¹⁾

Keywords: sarcoidosis, liver sarcoidosis, corticosteroid, alkaline phosphatase

はじめに

サルコイドーシスにおける肝病変は稀ではないものの自覚症状に乏しく診断されていない症例も多いとされている¹⁻⁴⁾. 肝サルコイドーシスの治療に関してはエビデンスのある治療が確立しておらず明確なガイドラインが存在しない^{5,6)}. ステロイドが使われることが多いものの, その効果も明らかではないとされている^{7,8)}. 今回我々は健診における血液検査での肝機能異常を契機に診断され, 著明な肝病変を伴うサルコイドーシスに対してステロイドが奏効したが, 肺・脾・リンパ節の病変と比較して肝病変の改善は緩徐で, 肝酵素の上昇も半年ほど遷延して改善した症例を経験したので報告する.

症例提示

- 症例: 43歳, 女性.
- 主訴: 健診での肝機能異常.

●既往歴: 33歳 胃癌(Stage IB)のため腹腔鏡下胃切除術.

●生活歴: 喫煙歴: 20~43歳, 5本/日. 飲酒歴: 機会飲酒.

●現病歴: 数年前から健診における血液検査で肝機能異常を指摘されていたが, 経過観察となっていた. 今回も健診で肝機能異常を指摘されて近医を受診した. 超音波検査やCTで肝腫大, 肝・脾臓の多発腫瘍, 腫大リンパ節, 両肺に小粒状影を認めたため, 当院を紹介され受診した.

●現症: 身長156 cm, 体重50 kg, 体温36.4℃, 血圧98/64 mmHg, 脈拍88回/分 整, SpO₂ 98% (室内気). 胸部の聴診で異常所見を認めず. 腹部の触診で肋骨弓下に肝臓を5横指, 脾臓を1横指触知. 表在リンパ節に腫大なし. 神経学的に異常所見なし.

●検査所見 (Table 1): 肝胆道系酵素の上昇, CRPの軽度上昇, 貧血を認めた. 可溶性IL-2レセプターが高値で, 他

1) 山形県立中央病院 内科(呼吸器)

2) 山形県立中央病院 病理診断科

著者連絡先: 片桐祐司 (かたぎり ゆうじ)
〒990-2292 山形県山形市大字青柳1800番地
山形県立中央病院 内科(呼吸器)
E-mail: katagiri@ypch.gr.jp

1) Department of Internal Medicine (Pulmonology), Yamagata Prefectural Central Hospital

2) Department of Diagnostic Pathology, Yamagata Prefectural Central Hospital

*掲載画像の原図がカラーの場合, HP上ではカラーで閲覧できます.

Table1. 初診時の検査所見

WBC	7170/mL	TP	9.1 g/dL	CEA	0.9 ng/mL
RBC	4.01×10^6 /mL	Alb	3.3 g/dL	CA19-9	10.3 U/mL
Hb	8.7 g/dL	T. Bil	0.5 mg/dL	AFP	1.5 ng/mL
Hct	29.4%	AST	69 IU/L	sIL-2R	1760 IU/mL
MCV	73.3 fl	ALT	80 IU/L	抗核抗体	<40倍
MCH	21.7 pg	LDH	263 IU/L	Fe	19 mg/dL
MCHC	29.6%	ALP	1502 IU/L	UIBC	369 mg/dL
PLT	3.42×10^5 /mL	γ GTP	381 IU/L	フェリチン	54 ng/mL
		BUN	10.9 mg/dL	HBs-Ag	陰性
		Cre	0.48 mg/dL	HBc-Ab	陰性
		Ca	9.0 mg/dL	HCV-Ab	陰性
		CRP	3.25 mg/dL

Figure 1. 初診時, 治療開始2ヶ月後, 6ヶ月後のCT.

肺野病変, 縦隔リンパ節腫大, 脾病変は2ヶ月で軽快したが, 肝臓の低造影域は6ヶ月の経過で軽快した。

の腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。HBs抗原・HCV抗体検査は陰性であった。貧血は鉄欠乏性貧血と考えられた。

●画像所見：CT (Figure 1) では、肝腫大と門脈周囲に分布する地図状の低造影域、多発脾腫瘍、他に左鎖骨上窩、両側縦隔・肺門、肝十二支腸間膜内、脾門部、腹部大動脈周囲から両側腸骨領域、鼠径部に多数の腫大リンパ節を認めた。また、右肺上葉優位に両肺に微小結節が多発していた。

●経過：初診時には悪性リンパ腫を強く疑うとともに胃癌術後であることから鑑別疾患として胃癌の再発・転移が考えられたため、診断確定のため外科的腹腔リンパ節生検、肝臓の針生検を施行した。病理ではリンパ節・肝ともに非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた (Figure 2)。肝は

針生検で採取された検体では類上皮細胞肉芽腫がほとんどを占め、門脈域は同定できなかった。この時点でサルコイドーシス、結核が鑑別疾患と考えられたが、喀痰の塗抹・培養検査では抗酸菌は検出されず、結核菌 Interferon-Gamma release assayは陰性であった。血清ACEは35.2 U/L (正常域：8.3-21.4 U/L) と高値であり、気管支鏡検査では粘膜の血管増生、右B4気管支からの気管支肺胞洗浄でリンパ球優位の細胞数増加 (細胞数 3.29×10^5 /mL, リンパ球61%, CD4/CD8比2.9) を認め、肺サルコイドーシスに矛盾しない所見だった。気管支肺胞洗浄液の抗酸菌培養は陰性であった。ガリウムシンチでは肺門リンパ節には集積は認めず、縦隔リンパ節、脾臓に集積亢進を認めた。肝臓の集積は不均一であり、相対的な集積低下領域が肝病変と考えられた。心臓や眼には明らかな異常所見を認めな

Figure 2. 肝臓・リンパ節の病理所見.
非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた.

Figure 3. 治療経過とACE, ALP, γGTP, AST, ALTの推移.
ACEは早期に低下し, ALPは早期から経時的な低下傾向を示した. γGTP, AST, ALTは治療開始後も高値が続き, 5ヶ月目から低下した. 単位: ACE: U/L, ALP: IU/L, γGTP: IU/L, AST: IU/L, ALT: IU/L.

かった. 以上より, サルコイドーシス (肝, 脾, リンパ節, 肺) と診断し, 著明な肝病変もあるためプレドニゾロン30 mg/日で治療を開始・漸減したところ, CTで肺・脾・リンパ節の病変は2ヶ月で著明に縮小し, 肝病変も肝腫大は軽減, 肝臓の低造影域は縮小したが, その改善は肺・脾・

リンパ節の病変と比較して緩徐であった (Figure 1). 血液検査では, ACEは治療開始後速やかに低下, ALPは治療前には非常に高値であったが治療とともに徐々に低下, ASTやALTやγGTPは5ヶ月目から低下した (Figure 3). 現在はプレドニゾロン8 mg/日を維持量として, 増悪なく

経過している。

考察

サルコイドーシス患者における肝病変は本邦の疫学調査で5.6%¹⁾、米国の疫学調査で5.5%²⁾と報告されている一方、剖検例では約40%³⁾、海外の報告ではサルコイドーシス患者の肝生検で50-65%に肉芽腫病変を認めた⁴⁾との報告もあり、サルコイドーシスにおける肝病変は稀ではないものの自覚症状に乏しく診断されていない症例も多いとされている。本症例はサルコイドーシスの診断時点で著明な肝病変を認めたものの自覚症状は軽度の倦怠感程度であり、肝サルコイドーシスの診断が難しいことを示す象徴的な症例であると思われた。肝サルコイドーシスでは血液検査での特徴はALPや γ GTPの上昇が多いとされるが、肝酵素の上昇が見られるのは10-30%程度とされる⁵⁾。またACEの上昇も有用で疾患鑑別の一助になるが、感度や特異度はそれほど高くない⁵⁾。画像的特徴としては、肝サルコイドーシスの肉芽腫はCTでは多発、不連続、低吸収、低造影で大きさが均一ではないのが特徴とされるが、肝サルコイドーシスでそれらのCT所見を認めるのは5%未満とされる⁴⁾。また、Ungprasertらの報告²⁾では肝サルコイドーシスの画像所見において19例中9例は超音波やCTでの異常は認めず、主な異常所見はCTでの低造影結節(6例)、肝腫大(3例)であったとしており、画像所見での肝サルコイドーシスの鑑別は困難と考えられる。本症例は著明な肝病変と胃癌の手術歴から初診時には悪性リンパ腫と胃癌の再発・転移が鑑別と考えられ外科的腹腔リンパ節生検、肝臓の針生検を施行したが、本症例のような著明な肝病変を示すサルコイドーシスを認識してサルコイドーシスを鑑別疾患に挙げられていれば超音波下での肝生検で診断が可能であったため、教訓的な症例と考えられた。

肝サルコイドーシスの多くは経過が良好で自然軽快する一方、著明な肝病変を示す症例は肝硬変、門脈圧亢進症などを呈するため治療の対象となる⁵⁻⁹⁾。肝サルコイドーシスの治療に関してはエビデンスのある治療が確立しておらず明確なガイドラインはない^{6,7)}。ステロイドが使われることが多くKennedyらの報告⁸⁾では62%に奏効したと示されているが、治療過程において肝胆道系酵素がどのように推移するかを記した報告は検索した限りでは認めない。本症例では肝サルコイドーシスに対してステロイドが奏効したが、その過程において肝病変は肺や脾臓・リンパ節病変と比較して改善が緩徐であり、画像所見の改善と一致しない肝胆道系酵素の不規則な上昇が半年ほど続いたことが特徴的な所見と考えられた。

肝病変の改善が緩徐であったことについて、Vallaらの報告⁹⁾ではステロイドが肺病変には奏効したものの肝病変には奏効しなかった症例や、サルコイドーシスで肝臓に強い病変が生じると、ステロイドで病変が改善しても線維化・肝萎縮が進行して門脈圧亢進症の進行が認められた症例が示されており、肝サルコイドーシスは他病変と比べ

てステロイドに対する治療反応性が悪い可能性が示唆されている。本症例では肝病変が改善傾向を示した6ヶ月以降のCTで肉芽種性病変が存在したと思われる低吸収の部分に一致して肝の表面に軽度の凹みを認めることから、線維化の存在は示唆されたが、肝の針生検の標本では門脈域の同定が困難であり、ステロイド治療後に肝生検は施行しておらず、病理学的には肝臓の線維化が進行したかどうかは不明である。また、経過中に血小板減少は認めず、CTで明らかな脾腫や門脈体循環シャントの存在などの門脈圧亢進を示唆する所見は認めなかった。なお、肝サルコイドーシスに合併した原発性胆汁性胆管炎¹⁰⁾や原発性硬化性胆管炎¹¹⁾の報告はあるが、本症例では生検での鑑別は困難であり、抗ミトコンドリア抗体、胆管の画像検査をしておらず、それらの疾患の合併は不明である。

肝胆道系酵素の上昇について、サルコイドーシスの肝病変は門脈域から門脈周囲の小葉辺縁に多く、門脈・胆管系に沿って分布する¹²⁾とされており病理学的にも胆道系酵素が上昇しやすいことが知られている。Cremerらは肝サルコイドーシスにおいて胆道系酵素の中でALPが他の酵素よりも上昇する頻度も高く、正常域の5-10倍の上昇を示すので有用と報告¹³⁾しているが、本症例では他の肝胆道系酵素が画像所見の改善と一致しない上昇の遷延を示す中でALPは早期から経時的な低下傾向を示しており、肝サルコイドーシスの治療効果の早期の判定に関してもALPが有用な可能性があると思われた。

結論

血液検査での肝機能異常を契機に受診し、CTで著明な肝病変を認め、リンパ節・肝病変の生検により診断したサルコイドーシスの症例を経験した。本症例は肝病変に対してステロイドが奏効したが、肝病変は肺や脾臓・リンパ節病変と比較して画像の改善は遅く、ALP以外の肝胆道系酵素の不規則な上昇が遷延した。本症例からサルコイドーシスの肝病変は肺や他の病変と比較して画像の改善は遅く、肝胆道系酵素の上昇が遷延するもののALPは肝サルコイドーシスの病勢の評価において有用な指標となる可能性が示唆された。

文献

- 1) 森本泰介, 吾妻安良太, 阿部信二, 他. 2004年サルコイドーシス疫学調査. 日サ会誌 2007; 27: 103-8.
- 2) Ungprasert P, Crowson CS, Simonetto DA, et al. Clinical characteristics and outcome of hepatic sarcoidosis: a population-based study 1976-2013. Am J Gastroenterol 2017; 112: 1556-63.
- 3) 立花暉夫. サルコイドーシスにおける肝障害. 日臨 1988; 46: 458-64.
- 4) Karagiannidis A, Karavalaki M, Koulaouzidis A. Hepatic sarcoidosis. Ann Hepatol 2006; 5: 251-6.
- 5) Tadros M, Forouhar F, Wu GY. Hepatic Sarcoidosis. J Clin Transl Hepatol 2013; 1: 87-93.
- 6) Modaresi Esfeh J, Culver D, Plesec T, et al. Clinical presenta-

- tion and protocol for management of hepatic sarcoidosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 349-58.
- 7) Syed U, Alkhawam H, Bakhit M, et al. Hepatic sarcoidosis: pathogenesis, clinical context, and treatment options. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 1025-30.
- 8) Kennedy PT, Zakaria N, Modawi SB, et al. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 721-6.
- 9) Valla D, Pessegueiro-Miranda H, Degott C, et al. Hepatic sarcoidosis with portal hypertension. A report of seven cases with a review of the literature. *Q J Med* 1987; 242: 531-44.
- 10) 能島大輔, 谷本安, 栗本悦子, 他. 原発性胆汁性肝硬変を合併したサルコイドーシスの3例. *日サ会誌* 2010; 30: 27-32.
- 11) 吉田直哉, 佐藤源一郎, 上野幸久, 他. 肝サルコイドーシスと原発性硬化性胆管炎様病変の合併した1例. *肝臓* 1998; 39: 36-41.
- 12) 武村民子. 全身性肉芽腫性疾患, 腫瘍: サルコイドーシス, ランゲルハンス細胞組織球症, リンパ腫. *肝胆膵* 2008; 57: 585-90.
- 13) Cremers JP, Drent M, Baughman RP, et al. Therapeutic approach of hepatic sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 472-82.