症例報告

ステロイド使用により食道静脈瘤の消失を認めた特発性門脈圧亢進症合併
全身性エリテマトーデスの1例山本元久・谷口博昭・小原美琴子・鈴木知佐子・苗代康可
小関至・山本博幸・高橋裕樹・今井浩三Beneficial effect of glucocorticosteroids for esophageal varices due to idiopathic portal hypertension
following systemic lupus erythematosusMotohisa YAMAMOTO M.D., Hiroaki TANIGUCHI M.D., Mikiko OHARA M.D., Chisako SUZUKI M.D.,
Yasuyoshi NAISHIRO M.D. and Ph.D., Itaru OZEKI M.D., Hiroyuki YAMAMOTO M.D. and Ph.D.,
Hiroki TAKAHASHI M.D. and Ph.D., and Kohzoh IMAI M.D. and Ph.D.

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Sapporo Medical University

(Received November 4, 2003)

summary

A 54-year-old female experienced morning stiffness and arthralgia of the hands from November 2001 and consulted her local doctor in January 2002. Hematological data showed liver dysfunction and antinuclear antibody was positive. In February 2002, the patient was admitted to our hospital to investigate these abnormalities of liver function further. The features of arthritis, thrombocytopenia with elevated platelet-associated IgG, positive antinuclear antibody, and anti-DNA antibody lead to a diagnosis of systemic lupus erythematosus. Liver biopsy revealed infiltration of Glisson's capsule by plasma cells, compatible with autoimmune hepatitis. We performed hepatic venography to investigate severe pancytopenia, remarkable splenomegaly and esophageal varices. Wedged hepatic venous pressure was mildly elevated, and hepatic veins displayed sharp angles, smooth walls and development of anastomosis with each other. These findings suggested idiopathic portal hypertension. Cytopenia and liver dysfunction gradually improved on treatment with 40 mg/day prednisolone. Esophageal varices were disappeared, and splenomegaly had improved after 6 months. As autoimmune factors are considered to underlie the development of idiopathic portal hypertension with systemic lupus erythematosus, steroid administration represents a therapeutic option in this condition.

Key words——idiopathic portal hypertension; systemic lupus erythematosus; glucocorticosteroid; esophageal varix; autoimmune hepatitis

抄 録

症例、54歳女性。2001年11月頃より、両手指のこわばり、関節痛が出現し、次第に増悪したため、2002年1月に近医を受診した。その際、抗核抗体陽性、肝機能障害を指摘され、当科初診、2月に精査加療目的に当科入院となった。入院時、抗核抗体および抗DNA抗体陽性、platelet-associated IgG上昇を伴う血小板減少、関節炎より、全身性エリテマトーデスと診断した。また肝機能障害に対して、肝生検を施行したところ、グリソン鞘に形質細胞浸潤を認め、自己免疫性肝炎と診断した。さらに汎血球減少、著明な脾腫および食道静脈瘤を認めたことから、腹部血管造影を施行したところ、肝静脈楔入圧は軽度上昇を示し、肝静脈のしだれ柳状変化、肝静脈枝相互間吻合が発達している所見を得、特発性門脈圧亢進症の合併も確認した。prednisolone 40 mg/日投与を開始したところ、血球減少および肝機能障害は改善した。また半年後の内視鏡所見では食道静脈瘤は消失、腹部エコーでは脾腫の改善を認めた。全身性エリテマトーデスに合併する特発性門脈圧亢進症の基盤には、自己免疫機序が想定され、ステロイドは治療の選択肢の一つになり得る可能性が示唆された。

I. はじめに

特発性門脈圧亢進症 (idiopathic portal hypertension, 以下 IPH と略す) は、肝内での前類洞性の

門脈血流抵抗の増大と門脈圧亢進で特徴づけられる慢性非硬変性肝疾患である。汎血球減少および巨脾を呈し、臨床的には門脈圧亢進による胃・食道静脈瘤破裂、脾機能亢進による出血傾向が問題となる。

IPH の成因は不明であるが、膠原病との合併例も報告されており¹⁾、自己免疫的機序の関与が示唆されている。

今回、私たちはステロイドが奏効した IPH を合併した全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, 以下 SLE と略す) の 1 例を経験した。本症例では SLE に伴う血球減少に加え、食道静脈瘤の消失をみたことから、合併していた門脈圧亢進症状に対しても、ステロイドが有効であった可能性があり、門脈圧亢進症の病態、および治療を考察する上で、示唆に富む症例と思われたため、文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：54 歳女性，事務員。

主 訴：両手指のこわばりおよび関節痛，肝機能障害精査目的。

既往歴：特記すべきことなし。輸血歴なし。

嗜好歴：機会飲酒程度。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2001 年 11 月頃より、両手指の朝のこわ

ばり感、関節痛が出現、次第に増強したため、2002 年 1 月に近医を受診した。その際の血液検査にて、汎血球減少、抗核抗体陽性および肝機能障害 (AST 256 IU/l, ALT 198 IU/l) を指摘され、2002 年 2 月に当科紹介入院となった。

入院時現症：身長 155.6 cm, 体重 54.5 kg, 体温 36.6°C, 血圧 130/80 mmHg, 脈拍 96/分, 整。眼瞼結膜に貧血を認める。眼球結膜に黄疸を認めない。胸部聴診上, 異常を認めず。腹部平坦, 右季肋下に肝を 3 横指, 左季肋下に脾を 4 横指触知する。表在リンパ節は触知せず。右手関節の腫脹および圧痛, 右足関節腫脹を認める。蝶形紅斑などの皮疹, リウマチ結節および皮膚潰瘍は認められない。抗セントロメア抗体が陽性であったが, レイノー現象や皮膚硬化は認めない。神経学的には異常は認めない。

入院時検査成績 (表 1)：入院時の血液検査では、リンパ球を主体とした白血球減少、貧血、血小板減少 (WBC 1500/ μ l, Hb 8.8 g/dl, Plt 8.0×10^4 / μ l) と汎血球減少を認めた。赤沈は亢進していた。生化学では、総蛋白が 10.0 g/dl と高値を呈した。また肝機能は、AST 243 IU/l, ALT 127 IU/l と上昇していた。CRP および RF は弱陽性を示した。クームス試験は直接試験が陽性、間接試験は陰性、platelet-associated IgG (以下 PAIgG と略す) は陽性、ハプトグロビンは 20 mg/dl と軽度低下してい

表 1 入院時検査成績

Peripheral blood		Blood chemistry		Serological test	
WBC	$1.5 \times 10^3/\mu$ l	TP	10.0 g/dl	CRP	0.52 mg/dl
Neutro	67.0%	Alb	2.9 g/dl	RF	25 IU/ml
Lymph	20.0%	T. bil	0.6 mg/dl	IgG	5650 mg/dl
Mono	4.0%	AST	243 IU/l	IgA	91 mg/dl
Eosino	6.0%	ALT	127 IU/l	IgM	133 mg/dl
Baso	3.0%	ALP	387 IU/l	Hp	20 mg/dl
RBC	$3.28 \times 10^6/\mu$ l	LDH	405 IU/l	CH50	19.5 U/ml
Hb	8.0 g/dl	BUN	10 mg/dl	ANA	640 $\times$, discrete speckled
Ht	27.1%	Cr	0.5 mg/dl	D-Coomb's test	(+)
Plt	$8.0 \times 10^4/\mu$ l	Na	136 mEq/l	I-Coomb's test	(-)
		K	3.6 mEq/l	a-DNA Ab	26 IU/ml
		Cl	104 mEq/l	a-SS-A Ab	16 $\times$
		Ca	8.5 mg/dl	a-SS-B Ab	(-)
				ACA	197 Index
				AMA2	<5 U/ml
				ASMA	(-)
				a- β 2GP1 Ab	<1.2 U/ml
				LAC	0.9 Index
				PAIgG	237.1 ng/ 10^7 cell
				HBs Ag	(-)
				HCV Ab	(-)
Saxon's test	2.77 g/2 min.				
Schirmer's test	rt. 3.5 mm/5 min.				
	lt. 1.5 mm/5 min.				

た。IgG は 5650 mg/dl と著明に上昇していたが、M 蛋白は認めなかった。クリオグロブリンは陰性であった。血清補体価は低下 (19.5 U/ml) していた。自己抗体の検索では、抗核抗体、抗 SS-A 抗体、抗セントロメア抗体は陽性、抗 DNA 抗体も弱陽性であった。LE テスト、抗 Sm 抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体、抗リン脂質抗体、ループスアンチコアグラント (ラッセル蛇毒法) は陰性であった。骨髄穿刺を実施したが、異常所見は認められなかった (有核細胞数 $25 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、巨核球数 $75/\mu\text{l}$)。

胸部 X 線撮影、心電図では異常なく、胸部 CT 上、間質性肺炎は認められなかった。腹部エコーおよび腹部 CT では、肝に腫瘍性病変は認めなかったが、軽度の肝腫大および著明な脾腫を認めた (図 1A)。spleen index (腹部エコーで仰臥位となり、脾門部がみえるよう脾臓を描出し、その長軸と短軸の積) は 60 であった。また上部消化管内視鏡検査では、中部食道から 2 時と 11 時方向に 2 条、食道静脈瘤を認めた。発赤所見は陰性であり、日本門脈圧亢進症食道静脈瘤学会 (1996) による表記法で、Lm F₁ Cb RC (−) の所見であった (図 1B)。

臨床経過：当科入院時、関節炎、汎血球減少、抗核抗体および抗 DNA 抗体陽性を認め、SLE 診断基準²⁾の 4 項目を満たし、SLE と診断した。また抗 SS-A 抗体陽性であったため、眼科的に検索を実施したところ、シルマーテストは右 3.5 mm/5 分、左 1.5 mm/5 分、ローズベンガルテストも陽性であり、乾燥性角結膜炎を認めた。サクソンテストは 2.77 g/2 分であったが、小唾液腺生検を施行したところ、導管周囲に強いリンパ球浸潤を認め、以上の

所見より厚生省診断基準³⁾に従い、Sjögren 症候群 (以下 SS と略す) の合併も診断された。鑑別診断として、関節リウマチや Felty 症候群が考えられたが、本症例は関節炎が非対称性、2 領域であり、関節リウマチの診断基準を満たさなかった。またそれに伴い、経過の長い関節リウマチに発症をみる Felty 症候群も否定されたが、この症例でみられた白血球減少もリンパ球優位の減少であったことより、好中球優位の減少を示す Felty 症候群とは異なっていた。

肝機能障害の原因に関しては、飲酒歴は機会飲酒程度、輸血歴はなく、B 型・C 型肝炎のウイルスマーカーも陰性であった。アシアロシンチグラフィによる肝予備能評価には異常を認めなかった。アルコール性肝炎、ウイルス性肝炎は否定的であり、抗核抗体陽性、高 IgG 血症を認めたことから、自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, 以下 AIH と略す) の可能性を考え、肝針生検を施行した。グリソン鞘には形質細胞を含む炎症細胞浸潤を認め、また bridging fibrosis や piecemeal necrosis を伴い、小葉辺縁部に肝細胞のロゼット様配列を少数認めた。新犬山分類 (1996) による表記法で、F2A2 であったが、前肝硬変状態ではなかった (図 2)。国際診断基準⁴⁾にて評価すると、治療前 20 点となり、AIH と確定診断された。

また食道静脈瘤の存在より、門脈圧亢進症の存在が疑われたが、肝針生検上は、AIH の所見のみで、IPH を示唆する所見は認められず、腹部血管造影を追加施行した。肝静脈楔入圧は約 200 mm H₂O

図 1A 腹部単純 CT 撮影
軽度の肝腫大、著明な脾腫を認める。

図 1B 上部消化管内視鏡所見 (治療前)
中部食道から 11 時と 2 時方向に 2 条、食道静脈瘤を認めた。Lm F₁ Cb RC (−) の所見であった。

図2 肝生検

小葉内に形質細胞浸潤を伴った spotty necrosis が散見され、グリソン鞘には形質細胞を含む炎症細胞浸潤を認めた。

図3 腹部血管造影所見

肝静脈造影では肝静脈枝の分枝数減少、分枝角の鋭角化がみられ、肝静脈枝の壁はスムーズで全体像としてしだれ柳状を呈した。肝静脈枝相互間吻合は非常に発達していた。

(基準値：70～140 mm H₂O) と軽度上昇を示した。肝静脈造影では肝静脈枝の壁は平滑であるが、分枝数減少、分枝角の鋭角化がみられ、全体としてしだれ柳状を呈した。肝静脈枝相互間吻合は非常に発達していた(図3)。門脈圧亢進を生じる疾患がなく、特徴的な肝静脈造影所見、厚生省診断基準⁵⁾に従い、IPH も合併していると診断した。

AIH の治療として、3月上旬より、prednisolone (以下、PSL と略す) 40 mg/日の投与を開始した。また IPH については、汎血球減少は認めるものの、出血傾向は認めないため、部分的脾動脈塞栓術や脾摘は行わなかった。2002 年 4 月に当科退院後、外来にて PSL 8 mg/日まで漸減し、経過観察

図4 上部消化管内視鏡所見(治療開始6か月後)
2時と11時方向に認められた2条の食道静脈瘤は消失していた。

中であるが、肝機能は AST 25 IU/l, ALT 24 IU/l と正常化し、汎血球減少についても、白血球は 4000/ μ l 台、Hb は 10 g/dl, 血小板は 11 万/ μ l 台まで改善を認めている。直接クームス試験は陰性化し、ハプトグロビンは上昇、PAIgG も基準値内となった。また 2002 年 10 月の腹部エコーでは spleen index 36 (入院時 60) と脾腫も改善が得られ、上部消化管内視鏡検査を実施したところ、前回の検査にて観察された 2 条の食道静脈瘤の消失を認めた(図4)。

III. 考 察

IPH は肝内での前類洞性の門脈血流抵抗の増大と門脈圧亢進で特徴づけられる疾患であり、病理組織学的には、門脈域の線維化と小型門脈枝の潰れが特徴的な所見である。IPH の成因は不明であるが、近年、IPH においていくつかの新しい病理所見が報告されている。大部は、門脈域の線維化と小型門脈枝の潰れに関して、その内皮下に浮腫やリンパ球浸潤をみられることを報告し、肝内門脈枝に慢性炎症が存在する可能性を述べている⁶⁾。Nakamura らは、IPH の肝内門脈枝の内皮では、HLA-DR の発現亢進が認められることから、IPH の肝内微循環障害の背景には自己免疫学的な機序が作用していると推定している⁷⁾。また Saito らは IPH の約 12% は 1 つ以上の自己免疫疾患を合併しており、IPH 患者血清では、多数の自己抗体が検出されると報告し、IPH の成因に免疫学的異常の

関与を指摘している⁸⁾。

以上のように IPH は基盤に自己免疫異常の存在が強く示唆される疾患であるが、SLE と IPH 合併の文献報告例は少なく、現在までに 41 例にとどまる。これまでに報告されている IPH 合併 SLE 症例を表^{29~45)}にまとめてみた。性差は 8:1 で女性に多く、SLE が先行した症例は 29 例、同時に診断されたのは 5 例、IPH が先行した症例は 1 例のみであった。SLE の先行罹患期間は、同時に診断された症例を除くと、約 8.6 年であった。ほとんどの症例で食道静脈瘤、脾腫を有し、吐血により初めて、IPH の合併に気づかれている。血液検査上、高ガンマグロブリン血症、低補体血症を認める症例が多い。

SLE に伴う免疫異常が IPH を惹起する機序としては、免疫複合体の血管壁への沈着による血管炎、レイノー現象のような血管の攣縮による循環障害、ループスアンチコアグラントなどの抗リン脂質抗体関与の血栓による肝微小血管閉塞などが推定されている。報告例において、抗リン脂質抗体症候群^{11,23,25,26,30,36,39,40,43)}や、組織学的に結節性再生性過

形成 (nodular regenerative hyperplasia, 以下 NRH と略す) を確認し^{12,25,30,45)}、それらが成因として考えられたのは 12 例であった (表 2)。なお、本来は SLE に合併した NRH を除外して検討すべきであるが、NRH は比較的新しい概念であり、過去の報告例では十分鑑別されていないものもあり、今回は NRH 合併例を含めて検討を行った。

本症例を過去の報告例の特徴に照らし合わせてみると、SLE の先行罹患期間は、発症を 2001 年 11 月の関節症状と考えると、約 3 か月間と非常に短いことになる。本症例の食道静脈瘤が発赤所見を伴わず、比較的早期の状態であったこと、および肝生検にて門脈域の線維化が認められなかったのは、IPH が早期に発見できたからかもしれない。血液検査上、高ガンマグロブリン血症、低補体血症を認めたが、抗リン脂質抗体は検出されなかった。

IPH 合併 SLE の予後は、静脈瘤破裂による消化管出血により規定されていることが多い。本症例でも IPH に伴う胃・食道静脈瘤の出血予防が今後重要になると考えられた。しかしながら、大変興味深いことに本症例では AIH に対する治療としてステ

表 2-1 IPH 合併 SLE の報告例

	Age/ Sex	S-P	Origin	EV	PuH	WBC (/μl)	Plt (x10 ⁴ / μl)	CH50 (U/ml)	aDNA (IU/ml)	aPL	Tx.	Prognosis
1. Bresnihan B. ⁹⁾	1979 23 F	4 y	PH	N.D.	N.D.	6900	N.D.	N.D.	+	N.D.	N.D.	N.D.
2. Kuramochi S. ¹⁰⁾	1982 27 F	3 y	NRH?	+B	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+	N.D.	N.D.	Died
3. Kuramochi S. ¹⁰⁾	1982 32 F	11 y	NRH?	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+	N.D.	N.D.	Died
4. Kuramochi S. ¹⁰⁾	1982 40 F	2 y	NRH?	+B	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Died
5. Mackworth-Young CG. ¹¹⁾	1984 21 F	1 y	PH	+	+	4900	8.6	➡	+	LAC	N.D.	N.D.
6. 大浦 ¹²⁾	1984 38 F	13 y	NRH	+B	N.D.	2200	0.5	N.D.	-	N.D.	SpN, LG	Improved
7. Carrillo EM. ¹³⁾	1985 N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
8. Ansari A. ¹⁴⁾	1986 N.D.	N.D.	PH	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
9. Ansari A. ¹⁴⁾	1986 N.D.	N.D.	PH	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
10. Gruenberg JC. ¹⁵⁾	1986 N.D.	N.D.	PH	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Died
11. 蓮井 ¹⁶⁾	1986 14 F	same	IPH	N.D.	+	10200	8.4	N.D.	+	N.D.	SpN	Died
12. 加藤 ¹⁷⁾	1986 55 F	5 y	IPH	+B	N.D.	4000	9.5	41.5	+	N.D.	EIS	N.D.
13. 岸野 ¹⁸⁾	1987 N.D.	6 y	PH	+B	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	EIS, SpN	N.D.
14. 岩間 ¹⁹⁾	1988 36 F	4 y	PH	+	N.D.	↓	↓	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
15. 高木 ²⁰⁾	1988 46 F	3 y	IPH	+B	N.D.	1800	5.0	35.0	+	N.D.	ER, SpN	Improved
16. Drouhin F. ²¹⁾	1989 50 F	N.D.	IPH	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+	N.D.	N.D.	N.D.
17. 鈴木 ²²⁾	1989 48 F	9 y	IPH	+B	N.D.	3500	2.7	34.0	36.0	N.D.	ER	Died
18. 本橋 ²³⁾	1990 26 M	same	FNH	N.D.	N.D.	↓	↓	N.D.	N.D.	LAC, aCL	N.D.	N.D.
19. 石原 ²⁴⁾	1990 36 F	19 y	IPH	+	N.D.	↓	↓	N.D.	N.D.	-	ER, SpN	Improved
20. Perez Ruiz F. ²⁵⁾	1991 51 F	4 m	NRH	+B	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+	LAC, aCL	PA	N.D.
21. Perez Ruiz F. ²⁵⁾	1991 35 F	N.D.	NRH	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	LAC, aCL	N.D.	N.D.

S-P; Interval of diagnosis of portal hypertension from diagnosis of SLE, EV; Esophageal varices, PuH; Pulmonary hypertension, aPL; antiphospholipid antibody, Tx.; Therapy, FNH; Focal nodular hyperplasia, N.D.; Not detected, B; Bleeding from varices, LAC; Lupus anticoagulant, aCL; anticardiolipin antibody, SpN; Splenectomy, LG; Ligation of gastric veins, EIS; Endoscopic injection sclerotherapy, EVL; Esophageal variceal ligation, ER; Esophageal resection, PA; Portasystemic anastomosis.

表 2-2 IPH 合併 SLE の報告例

		Age/ Sex	S-P	Origin	EV	PuH	WBC (/μl)	Plt (x10 ⁴ / μl)	CH50 (U/ml)	aDNA (IU/ml)	aPL	Tx.	Prognosis
22.	De Clerck LS. ²⁶⁾	1991 26 F	6 m	PH	+B	+	2200	9.6	N.D.	+	aCL	N.D.	Died
23.	Sasaki H. ²⁷⁾	1992 46 F	same	IPH	+	N.D.	2000	5.3	30.6	4.9	N.D.	SpN	N.D.
24.	井田 ²⁸⁾	1992 55 F	N.D.	IPH	N.D.	N.D.	↓	↓	N.D.	38.0	N.D.	N.D.	N.D.
25.	伊藤 ²⁹⁾	1992 61 F	2 y	IPH	+B	+	N.D.	N.D.	N.D.	+	N.D.	EIS	Not changed
26.	森 ³⁰⁾	1993 59 F	8 y	NRH	+B	N.D.	N.D.	N.D.	25.8	+	aCL	SpN, ER	Improved
27.	足立 ³¹⁾	1993 45 F	11 y	IPH	+	N.D.	2100	6.1	20.0	6.9	—	SpN, ER	Improved
28.	土田 ³²⁾	1993 44 F	—8 y	IPH	N.D.	+	N.D.	N.D.	N.D.	+	N.D.	N.D.	N.D.
29.	豊田 ³³⁾	1993 60 F	same	IPH	+B	N.D.	↓	↓	↓	N.D.	N.D.	CS	N.D.
30.	Woolf D. ³⁴⁾	1994 19 F	9 y	PH	+	+	N.D.	N.D.	N.D.	+	N.D.	N.D.	N.D.
31.	中村 ³⁵⁾	1994 60 F	16 y	IPH	+	N.D.	N.D.	0.2	N.D.	N.D.	N.D.	SpN, Has	Improved
32.	Takahashi C. ³⁶⁾	1995 26 M	6 y	PH	+	N.D.	6200	13.5	<23.0	40.0	aCL	CS	Slightly improved
33.	竹澤 ³⁷⁾	1995 38 F	22 y	IPH	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	EIS	N.D.
34.	田村 ³⁸⁾	1996 43 F	7 y	IPH	+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	+	N.D.	N.D.	N.D.
35.	村岡 ³⁹⁾	1997 38 F	16 y	IPH	+	N.D.	N.D.	0.4	N.D.	N.D.	LAC	PSE, Has	Improved
36.	中林 ⁴⁰⁾	1998 52 F	same	BC	+	N.D.	2600	4.3	N.D.	N.D.	LAC, β2	N.D.	N.D.
37.	Tazawa K. ⁴¹⁾	1999 64 F	>2 y	SAA	—	N.D.	3950	10.0	N.D.	N.D.	N.D.	AL	Improved
38.	Nakajima H. ⁴²⁾	1999 29 M	11 y	IPH	+	N.D.	N.D.	7.3	25.0	+	—	EVL, Has	Improved
39.	Inagaki H. ⁴³⁾	2000 38 M	18 y	IPH	+	N.D.	5800	2.0	5.0	—	LAC	PSE, EVL	Improved
40.	出井 ⁴⁴⁾	2001 45 F	19 y	IPH	+B	N.D.	N.D.	↓	↓	N.D.	N.D.	CS	Died
41.	Horita T. ⁴⁵⁾	2002 40 F	20 y	NRH	+	N.D.	3900	23.0	26.4	59.7	—	EIS	Died
42.	Present case	2003 54 F	3 m	IPH	+	—	1500	8.0	19.5	26.0	—	CS	Improved

S-P; Interval of diagnosis of portal hypertension from diagnosis of SLE, EV; Esophageal varices, PuH; Pulmonary hypertension, aPL; antiphospholipid antibody, Tx.; Therapy, BC; Budd-Chiari syndrome, SAA; Splenic artery aneurysm N.D.; Not detected, B; Bleeding from varices, LAC; Lupus anticoagulant, aCL; anticardiolipin antibody, β2; antiβ2-glycoprotein-1 antibody, SpN; Splenectomy, Has; Hassab's operation, EIS; Endoscopic injection sclerotherapy, EVL; Esophageal variceal ligation, ER; Esophageal resection, PSE; Partial splenic embolism, CS; Corticosteroids.

ロイド投与を行ったところ、食道静脈瘤の消失を認めており、上昇していた門脈圧の低下が示唆された。また、ステロイド投与後に観察された脾腫・血球減少の改善は、クームス試験の陰性化や PAIgG の低下を確認していることから、ステロイドの免疫抑制作用、および脾臓に対する直接作用が主体と考えられるが、門脈圧低下による効果である可能性も否定はできないものと思われた。ただし、本来であれば、再度血管造影を施行し、肝静脈楔入圧を測定するべきであろうが、侵襲的検査であり、本人の同意が得られず、今回は施行することができなかった。

前述したように IPH ではしばしば多彩な自己抗体が検出されるなど、病因として自己免疫的な機序が想定され、また組織学的には門脈域線維化の先行病変として肝内門脈枝の炎症が報告されており⁴⁶⁾、このような IPH の病態からはステロイドが奏効する可能性が期待される。ただし、これまでにステロイドの IPH に対する有用性の解析を目的に行われた臨床治験はない。かろうじて症例報告中に、本症例と同様、合併した IPH 以外の病態に対してステ

ロイドの使用例を認めるのみである。例えば Takahashi らは、IPH に合併した SLE、抗リン脂質抗体症候群に対して、ステロイドを使用したところ、食道静脈瘤は消失しなかったが、red color sign のみ消失を認めた症例を報告した³⁶⁾。一方、出井らは、合併する SLE に対して、ステロイド投与を実施するも治療抵抗性であったと報告している⁴⁴⁾。以上のように、現時点では IPH に対するステロイドの明確な有効性は文献的には確認できなかった。

しかしながら、同様に自己免疫機序の関与が強く示唆される血管病変として肺高血圧症がある。しかも IPH と肺高血圧症がしばしば合併することは以前から知られており、関口らは両者の合併例をまとめ、IPH と肺高血圧症は共通の機序によって発症する可能性を述べている⁴⁷⁾。膠原病合併肺高血圧症では以前からステロイドが著効することが報告されており⁴⁸⁾、膠原病に合併する IPH においても、ステロイドに反応する症例が存在する可能性が十分示唆された。過去のステロイド使用例において、罹病期間の長い症例が多く、豊田らの症例³³⁾も IPH と

SLE がほぼ同時に診断されているが、診断時に食道静脈瘤破裂を認める程、IPH が進行していた。一方、本症例は比較的早期に IPH が診断されており、門脈域の広汎な線維化が生じる前にステロイドの投与を行ったことが、奏効した一因としてあげられた。

今後、IPH を合併した膠原病において、ステロイド治療が行われる場合、門脈圧亢進症が改善される可能性についても念頭においた上で症例が蓄積され、有用性が検討されることが望まれる。また、IPH を合併しやすい膠原病の臨床的な、あるいは血清学的な特徴が抽出され、より早期に IPH の診断が行われることが、ステロイドの有用性を高めるものと期待される。

IV. 結 語

今回、私たちはステロイド使用により食道静脈瘤の消失を認めた IPH 合併 SLE の 1 例を経験した。文献的には IPH 合併 SLE 症例は稀である。本症例ではさらに合併していた AIH に対して、ステロイド投与を実施したところ、IPH の改善が示唆された。IPH の病因として自己免疫的機序の存在を強く示唆するものであり、IPH 合併 SLE 症例に対して、ステロイドが治療選択肢の一つになると考えられた。

文 献

- 1) Youssef WI., et al. : Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol.* **35** : 345–349, 2002.
- 2) Tan EM., et al. : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **25** : 1271–1277, 1982.
- 3) Miyawaki S. : Revised Japan criteria for Sjögren syndrome. *Ryumachi.* **40** : 48–53, 2000.
- 4) Alvarez F., et al. : International Autoimmune Hepatitis Group Report : review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* **31** : 929–938, 1999.
- 5) 杉町 圭蔵 : 門脈血行異常症の診断と治療 (2001 年). *肝臓* **42** : 378–384, 2001.
- 6) 大部 誠 : IPH の肝微小循環病態—病理の立場から—巨視レベルよりみた肝微小循環動態と腫瘍血流の流出動態. *メデイカルトリビューン* **1** : 70–78, 2001.
- 7) Nakanuma Y., Tsuneyama K., Ohbu M., et al. : Pathology and pathogenesis of idiopathic portal hypertension with an emphasis on the liver. *Pathol Res Prct.* **197** : 65–76, 2001.
- 8) Saito K., et al. : Non-specific immunological abnormalities and association of autoimmune disease in idiopathic portal hypertension. A study by questionnaire. *Hepatogastroenterology.* **40** : 163–166, 1993.
- 9) Bresnihan B., et al. : Chronic active hepatitis in a patient presenting with clinical and serological evidence of SLE. *J Rheumatol.* **6** : 38–42, 1979.
- 10) Kuramochi S., et al. : Systemic lupus erythematosus associated with multiple nodular hyperplasia of the liver. *Acta Pathol Jpn.* **32** : 547–560, 1982.
- 11) Mackworth-Young CG., et al. : Portal and pulmonary hypertension in a case of systemic lupus erythematosus : possible relationship with a clotting abnormality. *Eur J Rheumatol Inflamm.* **7** : 71–74, 1984.
- 12) 大浦 慎祐, 他 : SLE に肝の Nodular Regenerative Hyperplasia を伴った門脈圧亢進症の 1 例. *肝臓* **25** : 1312–1317, 1984.
- 13) Carrillo Estevez M., et al. : Veno-occlusive disease associated with disseminated lupus erythematosus. Description of a case. *Med Clin (Barc).* **84** : 152–154, 1985.
- 14) Ansari A., et al. : Vascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Angiology.* **37** : 423–432, 1986.
- 15) Gruenberg JC., et al. : Splenectomy in systemic lupus erythematosus. *Am Surg.* **52** : 366–370, 1986.
- 16) 蓮井 宏樹, 他 : 特発性門脈圧亢進症と肺高血圧症を合併した SLE の 1 例. *肝臓* **27** : 383–389, 1986.
- 17) 加藤 光敏, 他 : Systemic lupus erythematosus の経過中に特発性門脈圧亢進症の発症をみた 1 症例. *日本内科学会雑誌* **75** : 1836–1840, 1986.
- 18) 岸野 雅則, 他 : 門脈圧亢進症, 肺結節陰影を伴った SLE (全身性エリテマトーデス) と考えられる 1 例. *和歌山医学* **38** : 551–552, 1987.
- 19) 岩間 章介, 他 : SLE に門脈圧亢進症を合併した 1 例. *千葉医学雑誌* **64** : 340–341, 1988.
- 20) 高木 一光, 他 : SLE と合併した特発性門脈圧亢進症の 1 例. *肝臓* **29** : 938–941, 1988.
- 21) Drouhin F., et al. : Idiopathic portal hypertension associated with connective tissue disease similar to systemic lupus erythematosus. *Gastroenterol Clin Biol.* **13** : 829–833, 1989.

- 22) 鈴木 厚, 他: 特発性門脈圧亢進症 (IPH) を合併した全身性エリテマトーデスの 1 症例. 日本臨床免疫学会会誌 **12**: 668-674, 1989.
- 23) 本橋 茂: 肝の限局性結節性過形成と門脈圧亢進症を伴った SLE の 1 症例. 杏林医学会雑誌 **21**: 133, 1988.
- 24) 石原桂子, 他: 特発性門脈圧亢進症を合併し食道離断術および脾摘後汎血球減少の改善した全身性エリテマトーデスの 1 例. リウマチ **30**: 693, 1990.
- 25) Perez Ruiz F., et al.: Nodular regenerative hyperplasia of the liver in rheumatic disease: report of seven cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* **21**: 47-54, 1991.
- 26) De Clerck LS., et al.: Portal and pulmonary vessel thrombosis associated with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. *J Rheumatol.* **18**: 1919-1921, 1991.
- 27) Sasaki H., et al.: Interstitial nephritis associated with glomerulonephritis in a patient with Hashimoto's disease and idiopathic portal hypertension. *Intern Med.* **31**: 641-648, 1992.
- 28) 井田智恵子, 他: 特発性門脈圧亢進症を伴った SLE の一症例. 日本内科学会関東地方会抄録集 **3**: 180, 1992.
- 29) 伊藤健司, 他: 軟部組織石灰沈着, 破壊性関節炎を呈し特発性門脈圧亢進症, 肺高血圧症を合併した SLE, SjS の 1 例. リウマチ **32**: 676, 1992.
- 30) 森 康二, 他: 門脈圧亢進症を合併した SLE. 日本皮膚科学会雑誌 **103**: 411, 1993.
- 31) 足立 靖, 他: 全身性エリテマトーデスに合併した特発性門脈圧亢進症の 1 例. 日本消化器病学会雑誌 **90**: 2951-2955, 1993.
- 32) 土田知宏, 他: 特発性門脈圧亢進症に肺高血圧症及び SLE の合併がみられたの 1 症例. 日本消化器病学会雑誌 **90**: 2560, 1993.
- 33) 豊田 洋, 他: 門脈圧亢進による胃静脈瘤破裂により診断された SLE の一例. 日本消化器病学会雑誌 **90**: 2560, 1993.
- 34) Woolf D., et al.: Pulmonary hypertension associated with non-cirrhotic portal hypertension in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J.* **70**: 41-43, 1994.
- 35) 中村守男, 他: 自己免疫性肝炎を併発した SLE 患者に特発性門脈圧亢進症 (IPH) による脾機能亢進症をみた一例. 日本内科学会関東地方会抄録集 **5**: 151, 1994.
- 36) Takahashi C., et al.: Portal hypertension associated with anticardiolipin antibodies in case of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* **4**: 232-235, 1995.
- 37) 竹澤三代子, 他: SLE, PSS を合併した門脈圧亢進症の 1 例. 日本内科学会関東地方会抄録集 **6**: 179, 1995.
- 38) 田村裕昭, 他: SLE に肝血管腫及び特発性門脈圧亢進症を伴った 1 例. 北海道医学雑誌 **71**: 803, 1996.
- 39) 村岡暁憲, 他: Systemic lupus erythematosus の経過中に発症した特発性門脈圧亢進症の 1 例. 日本消化器外科学会雑誌 **30**: 1954, 1997.
- 40) 中林 巖, 他: APS による頻回の TIA, 脾静脈閉塞による Budd-Chiari 症候群を呈した SLE の 1 例. 日本腎臓学会誌 **40**: 512, 1998.
- 41) Tazawa K., et al.: Splenic artery aneurysm associated with systemic lupus erythematosus: report of a case. *Surg Today.* **29**: 76-79, 1999.
- 42) Nakajima H., et al.: A case of idiopathic portal hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Jap J Rheumatol.* **9**: 87-93, 1999.
- 43) Inagaki H., et al.: Idiopathic portal hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *J Gastroenterol.* **35**: 235-239, 2000.
- 44) 出井良明, 他: 全身性エリテマトーデス経過中に特発性門脈圧亢進症, 肥大型心筋症を合併した 1 例. リウマチ **41**: 560, 2001.
- 45) Horita T., et al.: Significance of magnetic resonance imaging in the diagnosis of nodular regenerative hyperplasia of the liver complicated with systemic lupus erythematosus: a case report and review of the literature. *Lupus.* **11**: 193-196, 2002.
- 46) 鹿毛政義, 他: 特発性門脈圧亢進症の臨床像とその病因. 渡辺明治編, 門脈圧亢進症—基礎から診断・治療まで—, 初版, 新興医学出版社, 東京, pp 16-22, 1998.
- 47) 関口康宣, 他: 特発性門脈圧亢進症と肺高血圧症を合併した混合性結合組織病の 1 剖検例. リウマチ **39**: 657-663, 1999.
- 48) Tanaka E., et al.: Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol.* **29**: 282-287, 2002.