原 著

原発性シェーグレン症候群における肝障害の検討

青木 昭子^{*1}, 桐野 洋平^{*2}, 石ヶ坪良明^{*2}, 瀬沼 昭子^{*3}, 長岡 章平^{*3}

Liver involvement in primary Sjogren's syndrome

Akiko AOKI^{*1}, Yohei KIRINO^{*2}, Yoshiaki ISHIGATSUBO^{*2}, Akiko SENUMA^{*3} and Syohei NAGAOKA^{*3}^{*1}National Hospital Organization Yokohama Medical Center^{*2}Yokohama City University School of Medicine First Dept of Internal Medicine^{*3}Yokohama Minami Kyoussai Hospital

(Received July 5, 2004)

summary

Purpose : To determine the prevalence of liver involvement in patients with primary Sjogren's syndrome (SS) and to evaluate the association of this complication with other extra-glandular manifestations and serologic markers.

Methods : We examined 155 Japanese patients (150 women and 5 men, mean age 66.6 years) who met the European Epidemiology Center Criteria for primary SS. Liver involvement was considered present when abnormal liver function tests (AST, ALT, ALP, GTP, or bilirubin) were detected more than three times.

Results : 20 patients (13%) had liver involvement including 2% with clinically overt liver disease. The causes of liver involvement were primary biliary cirrhosis (PBC) 6, autoimmune hepatitis (AIH) 2, hepatitis C virus (HCV) infection 2, concurrence of AIH and HCV infection 1, fatty liver 1. In 8 patients, the cause remained unclear. Of 6 patients complicated with PBC, four patients had PBC-specific antimitochondrial antibodies (AMA). Liver dysfunction was transient in two patients. Hepatocellular carcinoma developed in a patient whose liver involvement was due to AIH and HCV. Patients with liver involvement were more likely to have cutaneous and neurological manifestations, when compared to SS without liver involvement. A positive antinuclear antibody, rheumatoid factor, and anticentromere antibody were also associated with liver involvement. Other autoantibodies did not correlate with the prevalence of liver involvement.

Conclusion : Although symptomatic liver involvement is rare in SS patients, asymptomatic liver involvement is common. Clinicians must be aware of the possibility of liver involvement so that it can be treated as soon as possible.

Key words—Primary Sjogren's syndrome; Liver involvement; Primary biliary cirrhosis; Autoimmune hepatitis

抄 録

【目的】 原発性シェーグレン症候群 (SS) の腺外症状としての肝障害を検討する。【対象と方法】 155 例 (女 150 男 5)。血清 AST, ALT, ALP, γ -GTP のいずれかが 1 ヶ月以上高値を持続または外来で 3 回以上高値を示した場合肝障害とした。黄疸, 腹水, 掻痒感などの自覚症状, 脾腫, 食道静脈瘤などの所見を有する場合症候性肝障害と判断した。【結果】 20 例 (13%) が肝障害を呈したが, 症候性は 3 例 (2%) のみであった。原因は PBC 6 例, 自己免疫性肝炎 (AIH) 2 例, HCV と AIH 合併 1 例, 脂肪肝 1 例, 不明 8 例であった。AIH と C 型肝炎合併 1 例で肝がんを合併した。肝障害合併群では有意に皮膚病変, 神経病変の合併率が高値であった。肝障害合併群では抗核抗体, リウマトイド因子, 抗セントロメア抗体陽性例が有意に高率であった。【結語】 SS では症候性の肝障害を合併することは稀であるが, 肝酵素を定期的に調べて肝障害を早期発見することが必要であると考えた。

はじめに

原発性シェーグレン症候群 (SS) は乾燥症状を

主体とする全身性の自己免疫疾患で, 間質性肺炎, 腎障害など多彩な腺外症状を呈することが知られている。肝障害の合併率について本邦では原発性と続発性あわせた SS 全体で約 10%との報告¹⁾や原発性 SS で 20%という報告²⁾があるが, 詳細な報告は少ない。今回我々は原発性 SS における肝障害の頻度と原因, 肝障害と関連する腺外症状や自己抗体につ

^{*1}独立行政法人国立病院機構横浜医療センターアレルギー・リウマチ科

^{*2}横浜市立大学医学部第一内科

^{*3}横浜南共済病院リウマチ科

いて検討したので報告する。

対象と方法

国立病院機構横浜医療センターアレルギー・リウマチ科、横浜市立大学医学部第一内科および横浜南共済病院リウマチ科の3施設に2003年4月から12月までの期間通院した原発性SS患者を無作為に選択した。原発性SS患者155例（女性150例、男性5例、平均年齢 60.6 ± 12.0 歳）の診療録を検討した。SSの診断は一部改変したヨーロッパ基準³⁾によった（ガムテストをサクソンテストに変更）。続発性SS患者は除外した。原発性胆汁性肝硬変（PBC）の診断には厚生省「難治性の肝炎」調査研究班（1992年）の診断基準を用い、自己免疫性肝炎（AIH）の診断には国際基準のScoring system⁴⁾を用いた。

対象患者において以下の検査結果を検討した。

(1) 肝機能検査AST, ALT, ALP, γ -GTP, 総ビリルビン, アルブミン, プロトロンビン時間

(2) 各種自己抗体（リウマトイド因子, 抗核抗体, 抗SS-A/B抗体, 抗RNP抗体, MPO-ANCA, 抗センロメア抗体など）。

(3) 腺外症状の有無

腺外症状は以下のように分類した。

①肺病変；間質性肺炎, 細気管支炎など②腎病変；間質性腎炎, Renal tubular acidosis, その他糸球体腎炎③心血管病変；心筋炎, 心外膜炎, レイノー症状④神経病変；頭痛, 末梢神経障害, 無菌性髄膜炎, 脳血管疾患など⑤皮膚病変；紫斑, じんましん, など⑥甲状腺疾患；自己免疫性甲状腺炎（橋本病, バセドウ病）⑦筋病変；筋肉痛, 筋炎⑧関節病変；関節痛, 関節炎

肝機能検査の異常が1ヵ月以上持続または経過中3回以上異常値を呈した場合、肝障害合併とした。肝障害を有する患者においては以下の検査を検討した

(1) 自己免疫性肝障害に特異的な自己抗体

抗ミトコンドリア抗体（AMA）, 抗ミトコンドリアM2抗体, 抗平滑筋抗体

(2) ウイルス肝炎のマーカー（抗HCV抗体, HBs抗原, HBs抗体, HA抗体など）

(3) 肝臓の画像検査（腹部エコー, 腹部CT）

(4) 肝生検所見

肝障害を有する患者が以下の症状または所見を有する場合は症候性肝障害とし、それ以外は無症候性

肝障害とした。

黄疸, 腹水, くも状血管腫, 手掌紅斑, 脱毛, 副側血行路の発達, 腹痛, 肝脾腫, 胆汁うっ滞による搔痒感

結 果

原発性SS患者の13%（20/155）に肝障害が認められた。肝障害の原因はPBC 6例（症候性1, 無症候性5）, AIH 2例, C型肝炎2例, AIHとC型肝炎合併1例, 脂肪肝1例, 不明8例であった。C型肝炎ウイルス陽性の3例は60, 66, 72歳と高齢で、いずれも30~40年前の輸血歴を有した。肝障害を肝細胞障害型（AST/ALTの上昇が主体）, 胆汁うっ滞型（ALP/ γ -GTPの上昇が主体）, 混合型の3つに分けると、原因不明例8例中7例は肝細胞障害型で、1例は混合型であった。混合型の1例では約6ヵ月の経過で肝機能は正常化し、薬物性肝障害が疑われたが原因薬物の同定はできなかった。他の7例ではアルコール, 薬物, うっ血肝などの原因は否定的であった。

症候性の肝障害を呈した症例は搔痒感を伴ったPBC例, 脾腫を呈したAIHとC型肝炎合併例, 腹痛で発症した原因不明例の3例（2%）のみであった。

AIHとC型肝炎合併例の1例は肝生検にてAIHと診断された。プレドニゾロン（PSL）投与にて肝酵素の低下, 免疫グロブリンの低下が認められたが、PSLを減量後、AST/ALT100代が持続し、肝がんを合併した。

AMAのうちPBCに特異的とされる抗M2抗体は肝障害合併20例中4例（20%）で陽性であり、陽性例は全例PBCであった（表1）。

肝障害合併群と非合併群の腺外症状の頻度を比較すると、合併群は有意に高率に神経症状, 皮膚症状を有した（図1）。検査結果では合併群は非合併群に比べ、リンパ球減少症を合併する頻度が有意に低く、抗核抗体, リウマトイド因子, 抗セントロメア抗体の陽性率が有意に高値であった（図2）。

考 察

今回の検討における原発性SS患者の肝障害合併率13%は、Kaplanら⁵⁾が単一施設全体の診療録で検討した49%と比べると低値であった。これは今回の対象患者がリウマチ・膠原病外来通院中の患者に限定されていたため、中~重症の肝障害を有し消

表 1 肝障害合併患者の腺外症状と自己抗体

				肝障害 の原因	腺 外 症 状										自 己 抗 体						
					肝障害 の持続	間質性 肺炎	神 経	皮 膚	橋本 病	筋 肉	関 節	白血 球減少	リン パ球 減少	コメント	抗 SS-A 抗体	抗 SS-B 抗体	RF	ACA	AMA/ M2	その他	
1	F	55	AIH	症 候 性	一過性		+	+			+			脳原発悪性リンパ腫合併	+	+		+			
2	F	75	AIH	無症候性											+			+	+/－		
3	F	66	AIH, HCV	症 候 性					+		+			肝がん合併	+	+	+	+		抗平滑筋抗体	
4	F	60	HCV	無症候性				+				+	+			+					
5	F	72	HCV	無症候性												+		+			
6	F	53	PBC	無症候性											+		+				
7	F	60	PBC	無症候性		+			+						+				+		
8	M	67	PBC	無症候性			+							多発性単神経炎					+		
9	F	67	PBC	無症候性						+	+	+			+	+			+	抗 CL 抗体	
10	F	69	PBC	症 候 性				+						掌蹠膿胞症	+	+		+		Sc170 抗体	
11	F	72	PBC	無症候性			+							単神経炎				+	+		
12	F	59	脂肪肝	無症候性			+							亜急性脊髄炎	+						
13	F	27	不明	無症候性			+							無菌性髄膜炎, 流産 2 回	+	+	+				
14	F	48	不明	無症候性			+				+						+				
15	F	48	不明	無症候性			+								+	+	+	+			
16	F	53	不明	無症候性	一過性			+							+		+				
17	F	71	不明	無症候性																	
18	F	72	不明	無症候性	一過性		+	+							+						
19	F	76	不明	無症候性		+									+	+	+				
20	F	79	不明	無症候性			+			+										甲状腺自己抗体

図 1 肝障害合併群と非合併群の腺外症状の頻度

化器科のみを受診している患者が対象とならなかったためではないかと考えた。

SS と PBC の関連について谷村ら¹⁾は SS の 3~9 % に PBC の合併が認められたと報告している。今回の検討では PBC 合併は 3.9% (6/155) であった。SS に合併した PBC は無症候性が多いとの報告⁶⁾があるが、6 例中 5 例が無症候性で肝硬変に進行した症例はなかった。

SS と HCV についてはスペインの Garcia-Carrasco ら⁷⁾は原発性 SS 患者 90 例中 13 例 (14%) で、本邦の加藤ら²⁾は 74 例中 5 例 (6.8%) で抗 HCV

抗体が陽性であったと報告しているが、今回の検討では 1.9% (3/155) であった。

SS と AIH については AIH 496 例中 38 例 (7.7%) に SS の合併が認められたとの報告⁸⁾があるが、SS の経過中に AIH を合併した症例の報告⁹⁾は稀で、合併頻度は不明である。

Tokuno ら¹⁰⁾は肝障害を合併した SS 例の肝生検を施行し、9 例中 7 例の浸潤 B 細胞に clonality を認めたと報告した。SS に合併する肝障害には、SS 特有な自己免疫異常が関与している可能性が考えられるが、臨床的病態は広範囲で腎病変における間質

図2 肝障害合併群と非合併群の検査結果

性腎炎のような特異的な病態はないと考えられた。

SSの肝障害と他の腺外症状との関連についてはKaplanらの報告⁵⁾では肝障害と有意に関連する腺外病変は肺, 血液, 腎病変であった。肝障害や腺外症状の定義が異なるため, 比較は困難であるが, 我々の検討では肝障害合併群では非合併群に比べ皮膚, 中枢神経病変の合併が有意に高率であった。自己抗体についてはこれまで報告がないが, 抗核抗体, リウマトイド因子, 抗セントロメア抗体との関連が示された。これらの自己抗体の病因的意義は不明であるが, 今後症例数を重ねて検討していきたいと考えている。

Csepregiら¹¹⁾は原発性SSにおいてPBC特異抗体陽性の患者は経過中に症候性PBCを, 高力価の抗平滑筋抗体陽性の患者はAIHを発症する可能性が高いと報告した。我々は肝障害を伴う場合のみPBC特異抗体や抗平滑筋抗体を測定してきたが, 原発性SSにおけるPBCの合併が稀ではないことを考え, 今後は肝障害を伴わない患者においてもAMAの有無を調べ, 陽性の場合には抗M2抗体を含めた更なる検査が必要ではないかと考えた。

文 献

- 1) 谷村一秀, ほか: シェーグレン症候群・腺外症状および合併症の検索 VIII. 消化器病変 2. 肝臓病変. シェーグレン症候群診断の手法・手法マニュアル (第一版) 江口勝美 (編) 165-176p, 2000.
- 2) 加藤有史, 江口勝美: シェーグレン症候群・腺外症状および合併症の検索 VIII. 消化器病変 1. 消化器病変. シェーグレン症候群診断の手法・手法マニュアル (第一版) 江口勝美 (編) 161-164p, 2000.
- 3) Vitali C, Bombardieri S, Mountsopoulos HM, et al.: Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 36: 340-347, 1993.
- 4) Johnson PJ, McFarlane I: Meeting report; International autoimmune hepatitis group. *Hepatology* 18: 998-1005, 1993.
- 5) Kaplan MJ, Ike RW: The liver is a common non-exocrine target in primary Sjogren's syndrome: A retrospective review. *BMC Gastroenterology* 2: 21-29, 2002.
- 6) Modena V, Marengo C, Amoroso A, et al.: Primary biliary cirrhosis and rheumatic disease: a clinical, immunological and immunogenetical study. *Clin Exp Rheumatol* 4: 129-134, 1986.
- 7) Garcia-Carrasco M, Ramos M, Cervera R, et al.: Hepatitis C virus infection in 'primary' Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 56: 173-175, 1997.
- 8) 戸田剛太郎, 渡辺文時, 銭谷幹男: I. 自己免疫性肝炎. 1. 発生の疫学. 日本内科学会雑誌 88: 572-577, 1999.

-
- 9) Biasi D, Caramasch P, Carletto A, et al. : Sjogren's syndrome associated with autoimmune hepatitis. A case report. *Clin Rheumatol* **16** : 409–412, 1997.
- 10) Tokuno T, Takahasi H, Suzuki C, et al. : Analysis of B-cell clonality in the hepatic tissue of patients with Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* **32** : 268–272, 2003.
- 11) Csepregi A, Szodoray P, Zeher M, et al. : Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjogren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 years follow-up. *Scand J Immunol* **56** : 623–629, 2002.