肝不全で死亡した全身性エリテマトーデスの1例

古橋 悦子・富井 正邦・松岡 康夫
入交 昭一郎・岸本 宏志*・福田 純也*

Jpn. J. Clin. Immun., 11(4) : 404~410, 1988.

A case of systemic lupus erythematosus died of liver failure

Etsuko Furuhashi, Masakuni Tomii, Yasuo Matsuoka,
Syoichiro Irimaziri, Hiroshi Kishimoto* and Junya Fukuda*

Department of Internal Medicine and

**Department of Pathology, Kawasaki Municipal Hospital*

【Summary】

A 38-year-old man who had been treated as a patient with systemic lupus erythematosus (SLE) during the last 12 years was admitted to the Kawasaki Municipal Hospital in February, 1986, because of high fever. Anemia due to both autoimmune hemolytic anemia and follic acid deficiency was confirmed. After the administration of prednisolone together with follic acid, the patient was recovered from anemia.

In July, 1986, jaundice appeared abruptly and liver function deteriorated. After the administration of prednisolon, jaundice and liver function improved slightly. But in 1987, total bilirubin increased up to 30~53 mg/dl. Despite therapeutic trials including high dose of steroid and plasma exchange, liver dysfunction continued. Finally hemorrhagic tendency, hypoproteinemia and consciousness disturbance appeared and the patient died on February, 1987.

An autopsy revealed; There were primary cholestatic liver fibrosis, focal segmental proliferative lupus nephritis and the Libman-Sacks endocarditis. Since the severe liver dysfunction is unusual in the patient with SLE, we report this rare case.

Key words : systemic lupus erythematosus,
liver failure,
anti-SS-A antibody,
autoimmune hemolytic anemia

【概 要】

昭和 43 年、全身性エリテマトーデスと診断された 38 歳の男性が発熱を主訴として 61 年 4 月当院に入院した。入院時、著明な貧血が認められ、溶血性貧血および葉酸欠乏性貧血の合併と診断された。プレドニソロン、葉酸の経口投与により貧血は著明に改善したが、61 年 7 月頃より急に黄疸出現。肝機能も悪化し、プレドニソロン投与により一旦は改善したが、62 年に至り、総ビリルビン値が 30~53 mg/dl となった。種々治療を行ったが、肝障害の改善なく、最終的に肝不全のため 2 月に死亡した。

剖検で肝臓には、胆汁うっ滞を肝細胞、クッパー細胞で認め、グ氏鞘周囲の線維化があり、一次性胆汁うっ滞性肝線維症と診断された。腎臓には巣状分節性増殖性ループス腎炎および黄疸腎、心臓には陳旧性 Libman-Sacks 心内膜炎を認めた。

重篤な肝病変を伴う SLE はまれであり、その病因を考えるうえで重要と思われ報告した。

I. はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) の肝障害について、種々の報告¹⁻¹⁰⁾がされているが、合併頻度は低率である。しかも、このなかで明らかに SLE に基づく肝障害死亡例は極めて少ない⁹⁾。今回我々は、SLE ではまれとされている高度の黄疸を伴い、肝不全で死亡した 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：38 歳、男性、公務員。

主 訴：発熱。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和 43 年、貧血のため某病院へ入院し、自己免疫性溶血性貧血と診断された。その後 46 年、48 年、50 年、52 年に溶血発作を繰り返し、他院で輸血、ステロイド投薬などの治療を受けていた。52 年 1 月、日光過敏症、細胞性円柱、LE 細胞現象陽性、抗核抗体陽性などから某院で SLE と診断され、同年 4 月紹介で当院へ入院した。入院時、梅毒反応偽陽性、蛋白尿 4.5 g/dl、溶血性貧血が認められた。腎組織像は、Membranous glomerulonephritis と診断された。プレドニソロン (PSL) 40 mg/日を投与し、溶血は改善した。蛋白尿も減少し、同年 8 月退院となった。

その後の経過は順調で、外来で PSL 12.5 mg/日でコントロールされていた。61 年 3 月下旬より、38°C 台の発熱が出現し 4 月 3 日入院となった。

入院時現症：体温 40°C、身長 170.5 cm、体重 56 kg、血圧 150/60 mmHg、脈拍 120/分整、貧血高度、黄疸なし、頸部リンパ節触知せず、甲状腺腫なし、心音純、肺野清、腹部平坦軟、圧痛、抵抗なし、肝 2 横指触知、脾

性軟、脾 1 横指触知、腎触知せず、下腿浮腫なし、神経学的異常所見なし。

検査成績 (表 1)：検尿で蛋白尿 4.9 g/日、血沈亢進、末梢血では Hb 8.0 g/dl と貧血あり、直接、間接クームステストも陽性で、ハプトグロビンは 27 mg/dl の測定以下であったが、網状赤血球 0% であった。生化学では血清総蛋白 5.4 g/dl、アルブミン 3.1 g/dl、と低蛋白、低アルブミン血症を示し、LDH 1,492 IU と高値であった。血清反応では HBs 抗原、抗体ともに陰性、TPHA 陰性、VDRL (3+)、血清免疫学的検査では RA テスト陽性、抗核抗体 40 倍陽性 (speckled pattern)、LE 細胞現象陰性、抗 DNA 抗体 13.5 U/ml と低値陽性。抗 SS-A 抗体 4 倍陽性、抗 RNP、Sm、SS-B 抗体陰性、抗ミトコンドリア、平滑筋抗体陰性、IgG 1,109 mg/dl、IgM 286 mg/dl、IgA 216 mg/dl、C₃ 41.1 mg/dl、C₄ 15.0 mg/dl と軽度の低補体血症を認めた。

入院後経過 (図 1)：4 月 3 日入院、4 月 8 日には Hb 3.3 g/dl と重篤な貧血を呈したため 2,000 ml 輸血に加え、PSL 80 mg を投与したが貧血の改善に乏しかった。骨髓穿刺所見は Normocellular, Megakaryocyte 減少、M:E 逆転 (Erythroid 系が 5 倍以上)、Megaroblastoid であった。直接、間接クームス試験は陽性、ハプトグロビンも 27 mg/dl 以下であったが、網状赤血球 0% と自己免疫性溶血性貧血に他の貧血の存在が疑われた。そこで、ビタミン B₁₂、葉酸を測定してみたところ、血清ビタミン B₁₂ 569 pg/ml、葉酸 1.9 ng/ml と葉酸値の減少著明であった。以上より、溶血性貧血のクリーゼによる葉酸欠乏性の巨赤芽球性貧血の合併と診断し、4 月 17 日から葉酸 1 日 15 mg の経口投与を追加した。その結果、貧血は急速に改善し、網状赤血球も 27% と増加した。遅れて直接、間接クームス試験も陰性化し、順調に PSL を減量し得た。

表 1 入院時検査成績

検尿		K	4.8 mEq/l
蛋白	4.9 g/日	Cl	113 mEq/l
糖	(-)	アミラーゼ	296 IU
赤血球	2~3 /每視野	ビタミンB ₁₂	569 pg/ml
白血球	0~1 /数視野	葉酸	1.9 pg/ml
血沈		ハプトグロビン	27 mg/dl 以下
138 mm/時間		血清蛋白	
末梢血		総蛋白	5.4 g/dl
RBC	205×10 ⁴ /mm ³	蛋白分画	A/G 1.60
Hb	8.0 g/dl	Alb	61.6 %
Hct	21.9 %	α ₁	5.2 %
PLTs	10×10 ⁴ /mm ³	α ₂	8.4 %
Retic	0 %	β	8.6 %
WBC	2,500 /mm ³	γ	16.2 %
Band	1 %	IgG	1,109 mg/dl
Seg	6 %	IgM	286 mg/dl
Lympho	88 %	IgA	216 mg/dl
Mono	5 %	C ₃	41.4 mg/dl
凝固系		C ₄	15.0 mg/dl
PT	13.9 秒	血清反応	
APTT	25.8 秒	TPHA 陰性	VDRL (3+)
Fibrinogen	300 mg/dl	HBs 抗原陰性	HBs 抗体陰性
血液生化学		CRP (2+)	
総蛋白	5.4 g/dl	RA テスト陽性	
アルブミン	3.1 g/dl	Coombs test	直接 (+)
総ビリルビン	1.40 mg/dl		間接 (+)
直接ビリルビン	0.36 mg/dl	免疫学的検査	
GOT	35 IU	抗結抗体 40× (Speckled pattern)	
GPT	16 IU	LE 細胞現象陰性	
LDH	1,492 IU	抗 DNA 抗体陰性	
ALP	51 IU	抗 SS・A 抗体 1:4	
γ-GTP	35 IU	抗 SS・B 抗体陰性	
トリグリセライド	175 mg/dl	抗 RNP 抗体陰性	
総コレステロール	138 mg/dl	抗 Sm 抗体陰性	
血糖	127 mg/dl	抗ミトコンドリア抗体陰性	
クレアチニン	1.1 mg/dl	抗平滑筋抗体陰性	
BUN	15.3 mg/dl		
UA	3.2 mg/dl		
Na	136 mEq/l		

7月に至り急に黄疸が出現し総ビリルビン 20 mg/dl となった。血清トランスアミナーゼも正常値であったものが、GOT 230 IU, GPT 443 IU となり、ALP も 273 IU と急速に高値となった。PSL を 20 mg/日より 50 mg/日に増量し一旦改善傾向あったものの、総ビリルビン 10 mg/dl 前後が持続した。上腹部 CT では肝腫大を認めたが、肝内胆管の拡張はなかった。腹部超音波でも肝内胆管の拡張はなく、胆石も認められず、閉塞性黄疸の

所見はなかった (図 2)。HBsAg, HBsAb も再検で陰性であった。10月、黄疸、肝機能が再び増悪した。PSL 60 mg/日を投与し一時改善傾向あったが、11月中旬より徐々に総ビリルビンが再度上昇し、翌年2月には、総ビリルビン 53 mg/dl, ALP 2,826 IU に至った。ステロイド増量、血漿交換など施行したが、黄疸の改善はなく、出血傾向、低蛋白血症、意識障害出現し肝不全のため2月25日死亡した。

図 1 入院後経過

図 2 上腹部 CT

肝脾腫を認めるが、肝内胆管の拡張は認められない。

この経過中、抗 DNA 抗体は常に低値であった。尿蛋白 1 日量は、1~4.9 g と増減傾向なく、溶血を含む他の SLE の活動性を認めなかった。自覚的乾燥症状はなかったが、眼科的検査のみ陽性で subclinical Sjögren 症候群の存在が推定された。

病理診断：

- 1) SLE+胆汁うっ滞性肝線維症
- A. SLE 剖検時所見
 - 1) 腎臓 (左 220 g, 右 195 g) : 巣状分節性増殖性ループス腎炎および黄疸腎 (図 3)。
 - 2) 脾臓 (440 g) : うっ血、骨髓外造血および多数の

図 3 腎組織像 (HE ×200)
分節性にメサンジウム細胞の増生が認められる。

図 4 脾組織像 (HE ×200)
脾洞内には、胞体の豊かな泡沫状細胞が多数認められる。

foam cell の出現を認める。onion skin lesion は認められない (図 4)。

3) 心臓 (350 g) : 心筋の好酸性変化, 軽度。心内膜に陳旧性心内膜炎を認める (Libman-Sacks 心内膜炎の陳旧化したもの)。

4) 骨格筋: 萎縮軽度。

B. 胆汁うっ滞性肝線維症

肝臓は 1,340 g と重量の軽度増加を認め, 肉眼的には黄色調が強く表面緊満し凹凸不整は認められない。剖面では肝静脈の拡張を軽度認めるが, 門脈や胆管の拡張は認められない。また, 偽小葉の形成もみられない。組織学的にはグリソン鞘領域に不規則な線維の増生を軽度認

め, グリソン鞘周囲で小胆管の増加を認める。さらに, 肝小葉周辺の肝細胞やクーパー細胞内に胆汁色素を認めるが明らかな偽小葉形成はなく, さらに胆管破壊像や肉芽の形成は認められない。類洞内に foam cell の出現をみる。肝実質では肝細胞の spotty necrosis, bridging necrosis, piecemeal necrosis はみられず, さらに Councilman 小体もみられない。また, グリソン鞘内の炎症細胞浸潤も軽度である。銅染色で銅顆粒の出現もみられない。剖検時, 二次的胆汁うっ滞原因となる所見は確認されず, この胆汁うっ滞性肝線維症の原因は不明である (図 5)。

2) 随伴病変 1. 全身性黄疸, 2. 肺うっ血水腫およ

図 5 肝組織像 (HE ×100)

グリソン鞘領域の不規則な線維の増生, 小胆管の増加および肝細胞やクッパー細胞内に胆汁色素を認める。

び肺胞内出血 (左 650 g, 右 750 g), 3. 脾萎縮, 軽度, 4. 胃粘膜びらん, 5. 副腎皮質リポイド減少。

III. 考 察

SLE における肝障害については, 1955 年の Kofman ら¹⁾ を初めとして種々の報告^{1~10)} がある。しかし, SLE 自体によると思われる症例は極めてまれである。

1959 年の Mackay ら²⁾ の報告によると, SLE 35 例中 19 例で肝組織が調べられ, その結果 normal あるいは non-significant changes 6 例, minor changes 11 例, typical chronic hepatitis 2 例であった。このなかで, 肝不全死亡例は 1 例もなかった。SLE に伴う肝障害の頻度は少なく, しかもほとんどの症例で肝組織の変化は軽度であった。

同様に, 1979 年の Rothfield⁸⁾ の報告では, さらにその頻度は少なく, SLE 365 例中 4 例でのみ生検上 chronic active hepatitis が存在したという。

SLE による肝不全死亡の可能性のある症例を初めて報告したのは, 1980 年の Runyon ら⁹⁾ である。SLE 238 例中 43 例で肝障害が認められた。33 例で肝組織が得られ, その所見は, cirrhosis, chronic active hepatitis, granulomatous hepatitis, chronic persistent hepatitis, steatosis であった。このなかで肝不全死亡例は 3 例で, その組織像は granulomatous hepatitis 1 例, cirrhosis 2 例と重篤な肝細胞障害を示した。彼らはこの肝障害の原因を明らかにしえなかった。

すなわち, 我々が調べた範囲では, SLE に伴う肝障害の原因の多くは薬剤性肝障害やウイルス性肝障害であ

った。しかも, 肝不全死亡例は極めてまれで, その肝組織像は, 重篤な肝細胞障害を示していた。

一般的に, SLE の肝障害の原因には, SLE 関連疾患の合併, ウイルス性肝炎の合併, 薬剤性肝障害, SLE 自体の肝障害の 4 種が考えられる。

本例においては, SLE 関連疾患のうち原発性胆汁性肝硬変症 (PBC) は, PBC に特徴的な組織像は認められず¹¹⁾, 抗ミトコンドリア抗体も陰性なので否定できる。

ルポイド肝炎は, 病変の主座はあくまでも肝臓であり, その経過のうちに SLE 様の症状を呈する¹²⁾ ので, 本例とは臨床経過が異なり否定してよい。

subclinical Sjögren 症候群の存在が疑われたが, 剖検で唾液腺に著変なく, Sjögren 症候群の肝障害とも考えにくい結果であった。

ウイルス性肝炎についても否定的である。その理由は, 組織学的にウイルス性肝炎の所見を全く認めなかったことによる。すなわち, spotty necrosis や bridging necrosis, piecemeal necrosis の所見もなく, しかも Councilman 小体もみられず細胞浸潤に乏しいことより活動性慢性肝炎を示唆する所見^{11,13,14)} はなかった。従って, 最終的に肝不全に至った経過をウイルス性肝炎の経過として把握できない。

また, 本例では, 肝障害を惹起するような薬剤 (例えば, 抗生物質, 精神安定剤, 免疫抑制剤など) は使用していない。

以上より, 本例の肝障害は SLE 自体に基づく可能性があると考えられた。

本例の肝障害は, 最終的に肝不全による出血傾向のた

め死亡したにもかかわらず、肝組織所見は胆汁うっ滞性肝線維症と軽度であったことより、形態的障害よりも機能的障害が主であったと思われる。その詳細の機序は不明であるが、脾臓に多数 foam cell が証明されたことより網内系の異常が存在したものと思われる。

SLE の活動性と肝障害の関係について述べられた文献は今回検索の範囲では見出せなかったが、我々の症例では肝障害出現時発熱、関節痛などの臨床的活動性がなかった。しかも抗 DNA 抗体は経過中常に低値であっ

た。このことより、肝障害の機序に DNA/抗 DNA 複合体などの通常の SLE の組織障害機序の関与は少ないと考えられた。

以上、SLE に基づくと思われる高度の黄疸を認め、肝不全で死亡した 1 例を報告し、文献的検索を加えた。SLE の予後決定因子として高血圧を伴う腎機能不全、重篤な中枢神経障害、重症感染症などがあげられているが、SLE と肝障害の関係についても今後十分検討されることが望まれる。

文 献

- 1) Kofman, S., Johnson, G.C., Zimmerman, H.J. : Apparent hepatic dysfunction in lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.* (Chicago) 95 : 669~676, 1955.
- 2) Mackay, I.R., Taft, L.I., Cowling, D.C. : Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet*, 1 : 65~69, 1959.
- 3) Armas-Cruz, R., Harnecker, J., Ducach, G., Jalil, J., Gonzalez, F. : Clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Amer. J. Med.*, 25 : 409~419, 1958.
- 4) Appelbaum, J.J., Job, H., Kern, F. : Hepatitis associated with disseminated lupus erythematosus. *Gastroenterology*, 40 : 766~771, 1961.
- 5) Dubois, E.L., Tuffanelli, D.L. : Clinical Manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA*, 190 : 104~111, 1964.
- 6) Fries, J.F., Sharp, G.C., McDevitt, H.O., Holman, H.R. : Cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus and polymyositis. *Arthritis Rheum.*, 16 : 154~162, 1973.
- 7) Chwalinksa-Sadowska, H., Milewski, B., Maldyk, H. : Diagnostic troubles connected with differentiation of systemic lupus erythematosus against chronic hepatitis. *Mater Med. Pol.*, 30 : 60~64, 1977.
- 8) Rothfield, N. : Systemic lupus erythematosus : Clinical and laboratory aspects. In *Arthritis and Allied Conditions*, D. McCarty ed., Philadelphia, Lea & Febiger, 1979, pp. 691~715.
- 9) Runyon, B.A., La Brecque, D.R., Anuras, S. : The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus : Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am. J. Med.*, 69 : 187~194, 1980.
- 10) Forman, M.B., Levy, H., Gear, A.J., Tinin, D.T. : Hepatic involvement in systemic lupus erythematosus. *S. Afr. Med.*, 59 : 726~728, 1981.
- 11) 内田俊和 : 原発性胆汁性肝硬変, ウイルス性肝炎一組織像と鑑別診断一, 初版, 中外医学社, 東京, 1983, pp. 151~157.
- 12) 山本祐夫 : 膠原病と肝障害. *臨床科学*, 6 : 897~903, 1970.
- 13) 田中 貢 : 門脈域線維化の病理. *病理と臨床*, 5 : 655~663, 1987.
- 14) 森藤隆夫・他 : 膠原病における肝障害について. *肝臓*, 91 : 423~424, 1981.