特発性門脈圧亢進症を合併した 全身性エリテマトーデスの1症例

鈴木 厚・高品 尚哉・岡田 純
近藤 啓文・大部 誠*・柏崎 禎夫

Jpn. J. Clin. Immun., 12 (6) : 668~674, 1989.

A case of systemic lupus erythematosus associated with idiopathic portal hypertension

Atsushi Suzuki, Naoya Takashina, Jun Okada,
Hirofumi Kondou, Makoto Ohbu* and Sadao Kashiwazaki

Department of Internal Medicine and

** Pathology, Kitasato University School of Medicine*

【Summary】

A case of systemic lupus erythematosus (SLE) associated with idiopathic portal hypertension (IPH) was reported.

In February 1969, a 48 years old woman was admitted because of general fatigue and polyarthralgia. She had polyarthritis, butterfly rash, splenomegaly, leucopenia and antinuclear antibody. She was diagnosed as SLE, and treated with paramethason. She responded rapidly to the treatment except splenomegaly. In 1974, she developed hair loss and thrombocytopenia. In 1977, esophageal varices were demonstrated by upper gastrointestinal X-ray examination. In April 1978, she was transferred to our hospital. The examinations of liver scan, celiac angiography and hepatic venography were performed, which demonstrated marked splenomegaly and esophageal varices due to portal hypertension. She was therefore diagnosed as SLE associated with IPH, and esophageal transection was done. In 1983, the patient was admitted because of nausea and vomiting. In October 1983, she was died due to hematemesis. At autopsy there was a marked splenomegaly. Pathological findings of the liver were compatible with characteristic features of IPH.

Complication of IPH in SLE is rare and pathogenesis of IPH is unknown. It might be suggested that the common immunological mechanism plays a role on the etiology of both SLE and IPH because IPH developed at the onset of SLE in this case.

Key words : systemic lupus erythematosus,
idiopathic portal hypertension

【概 要】

48歳女性。昭和44年2月全身倦怠感および多関節痛で発症。多関節炎、蝶形紅斑、脾腫、白血球減少、抗核抗体陽性などよりSLEと診断。Paramethason投与にて脾腫以外の症状軽快。昭和49年ころより脱毛、血小板減少出現。昭和52年上部消化管造影にて食道静脈瘤を認めた。昭和53年4月精査目的にて北里大学病院入院。肝シンチグラフィ、選択的腹腔動脈造影、肝静脈造影にて脾腫を認め、貧血、さらに門脈圧亢進症状としての副血行路形成の存在より本例は特発性門脈圧亢進症（IPH）を合併したSLEと診断した。食道離断術を施行後SLEは非活動性であったが、昭和58年6月悪心、嘔吐にて再入院。同年9月吐血にて他界した。剖検では著明な脾腫を認め、病理組織ではIPHに一致する所見を呈していた。

本例はSLEの発症時にすでにIPHも合併していたと考えられ、なんらかの共通する免疫異常がSLEとIPHの両者の発症に関与している可能性が推測された。

I. 緒 言

全身性エリテマトーデス（SLE）は多臓器障害をきたす疾患であるが、肝障害の頻度は低く、門脈圧亢進症（PH）の合併はまれである。さらに特発性門脈圧亢進症（IPH）と診断しえた症例は本邦においてわずかに2例^{1,2)}の報告のみである。

門脈圧亢進症状を呈したSLEの症例は、IPHによるものを除くと、結節性再生性過形成（Nodular regenerative hyperplasia ; NRH）に伴うもの4例^{3~5)}、肝外門脈閉塞症（Extrahepatic obstruction ; EHO）によるもの1例であり⁶⁾、IPHを診断する場合これらの疾患との鑑別が重要と考えられる。

今回われわれはSLEの発症とほぼ同時期にIPHを合併し、詳細な病理学的検討を加えた症例を経験した。IPHの発症を推測するうえで興味ある症例と考え報告する。

II. 症 例

患 者：48歳、主婦。

主 訴：全身倦怠感。

既往歴：光線過敏症。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和44年2月全身倦怠感および多関節痛にて大和市立病院受診。蝶形紅斑、脾腫（左鎖骨中線上4横指触知）、白血球減少、溶血性貧血、高ガンマグロブリン血症（T.P. 9.4 g/dl, γ -gl 53%）、抗核抗体陽性、LE細胞陽性などの所見よりSLEと診断された。輸血、Paramethason投与にて脾腫以外の症状は軽快したため、以後外来で通院加療。昭和49年ころより血小板減少が出

現、ついで脱毛に気づく。昭和52年上部消化管造影にて食道静脈瘤を認めた。脾腫は昭和44年以降も3~4横指触知されていた。昭和53年4月脾腫および食道静脈瘤の精査目的にて北里大学病院に入院した。

入院時現症：身長149 cm、体重51 kg、意識清明。血圧140/90 mmHg、脈拍72/分。貧血、黄疸なし。腹部で脾臓を左鎖骨中線上4横指触知、硬。痔核を認めるも、紅斑、浮腫、活動性滑膜炎なし。

入院時検査成績（表1）：白血球数 3,500/mm³と低下。血小板数は 2.7×10^4 /mm³と著明に低下、Hb 11.8 g/dlと軽度の貧血も認めた。凝固系には異常ない。生化学では、GOT、GPT、Alpともに正常範囲内であったが、ICG 15分値は7%と低下。低補体血症はなく、LE細胞現象も陰性。direct Coombs Test 陽性、抗核抗体80倍陽性（homogeneous pattern）を示し、抗DNA抗体は36 U/ml、抗ENA抗体では抗RNP抗体が陽性であった。HBs抗原は陰性、HBs抗体は陽性。

上部消化管造影（図1）では大動脈弓の高さから噴門部にかけて多数の食道静脈瘤の存在を認めた。肝シンチグラムでは右葉の萎縮と著明な脾腫を認めたが、骨髄への取り込みはなく、脾シンチでは脾の推定重量は540 gであった。選択的腹腔動脈造影では肝動脈枝の分布は全体に粗で肝萎縮を呈するもcorkscrew像は認めなかった。肝静脈造影では肝静脈末梢枝相互間に吻合を認め、閉塞肝静脈圧は19 mmHgと高値を示した。

入院後経過：入院時SLEの活動性は認められなかったが、貧血、脾腫、さらに門脈圧亢進症状としての副血行路形成の存在などより、本例はSLEに合併した特発性門脈圧亢進症と診断した。食道静脈瘤に対して食道離断術を施行した。その後も、SLEは非活動性のままで

表 1 入院時検査

尿・便：異常なし		血清：CRP	(-)
赤沈：	10 mm/h	IgG	1,350 mg/dl
血算：WBC	3,500 /mm ³	IgA	190 mg/dl
RBC	346 × 10 ⁴ /mm ³	IgM	78 mg/dl
Hb	11.8 g/dl	CH 50	34 U
Ht	32.9 %	β1 C Glob.	80 mg/dl
Plate	2.7 × 10 ⁴ /mm ³	β1 E Glob.	33 mg/dl
血液凝固：PT	11.1 秒 (10.5)	RA test	(-)
PTT	38.3 秒 (35.4)	LE cell	(-)
生化学：T.P.	6.6 g/dl	Coombs Test direct	(+)
(γ-Glob 18%)		indirect	(-)
T.B.	1.3 mg/dl	BFP-STS	(-)
GOT	15 U	FANA	80×
GPT	9 U	(homogenous pattern)	
Al-p	7 U	抗 DNA Ab	36 U/ml
LDH	223 U	抗 ENA Ab	(+)
Ch-E	0.6 ΔpH	抗 RNP Ab	(+)
BUN	21 mg/dl	HB-AG	(-)
Creatinine	1.2 mg/dl	HB-AB	(+)
Fe	141 μg/dl	AFP	10 ng/ml
ICG	15 min 7%	CEA	3.76 ng/ml

あったが、昭和 57 年ごろより腹水と黄疸の出現にて入院を繰り返した。昭和 58 年 6 月悪心、嘔吐にて第 10 回目の入院をした。種々の治療を試みるも悪心、嘔吐などの消化器症状は軽快せず、同年 9 月吐血にて他界した。なお、本例での IPH の発症は SLE 発症時の昭和 44 年ころと推定され、SLE の診断から IPH による死亡まで約 14 年の経過であった (図 2)。

病理解剖所見：胃角小彎、前庭部後壁に U1 II の粘膜下層に達する潰瘍を認め、死因は潰瘍による出血死と推定された。肝の表面に結節形成を認めず、肝重量は 680 g と縮小していたが、とくに右葉の萎縮が目立った。肝組織像では、末梢門脈域の線維化と門脈枝の狭小化ないしは潰れ、および異常血行路を認め IPH に一致した所見を示していた (図 3)。また、肝細胞の結節性変化を認めたが、過形成巣の所見はなかった。この所見は末期の循環障害による門脈域の肝細胞の脱落による変化であり、結節性再生性過形成 (NRH) 像とは異なるものと考えられた。肝動脈壁の一部は肥厚していたが、フィブリノイド変性は認められなかった (図 4)。脾は重量 420g と腫大していたが、onion-skin lesion はみられなかった。腎は糸球体係蹄の軽度硬化肥厚を呈したが、wire-loop lesion は証明されなかった (図 5)。

図 1 上部消化管造影

大動脈弓の高さから食道下部、噴門部まで食道静脈瘤を認めた。

図2 臨床経過

図3 肝組織像

末梢門脈域の線維化と門脈枝の狭小化ないしは潰れ。異常血行路を認める。

III. 考 案

SLE は多臓器障害性疾患であり、皮膚、関節、漿膜、心、肺、腎、中枢神経などの多臓器がおかされる。しかし、SLE における肝病変としては、20~30% の症例に肝腫大がみられ⁷⁾、まれに慢性活動性肝炎の合併も⁸⁾ 報告されているが、他の臓器障害に比較すると一般に軽度で頻度も低い。さらに予後不良の門脈圧亢進症を合併した SLE はきわめてまれである。

本症例は、SLE の発症とほぼ同時期に脾腫、貧血が出現し、ついで門脈圧亢進に伴う副血行路による症状を認め、SLE の診断から14年後に吐血により死亡したまれな1例であった。剖検では、末梢門脈域の線維化、門脈枝の狭小化ないしは潰れ、異常血行路形成などの特発性門脈圧亢進症 (IPH) に一致した病理所見より、本症例を SLE に合併した IPH と診断した。

SLE に門脈圧亢進症を合併した症例はきわめてまれで、調べた範囲では本例を含め本邦では8例 (表2)

図4 肝組織像

肝動脈は壁の肥厚を認めるが、フィブリノイド変性は認められない。

図5 腎組織像

糸球体係蹄は軽度の硬化肥厚があるが、wireloop lesionは証明されない。

のみしか報告例がない。SLEに合併した門脈圧亢進症の原因として特発性門脈圧亢進症は自験例を含め3例^{1,2)}あり、4例^{3~5)}は肝組織にNRHを伴う門脈圧亢進症、1例は肝外門脈閉塞症を伴った症例⁶⁾である。IPHとNRHはしばしば鑑別困難なことがありIPHの診断には詳細な病理学的検討が重要である。

NRHについては1959年Steinerが²¹⁾その概念を提唱して以来、門脈圧亢進症の原因として注目されているが、病理像よりNRHはIPHに含めないとされている。NRHの病理所見は、肝細胞の過形成、または再生性の境界明瞭な結節の存在で、結節周囲に線維組織を伴わないことより自験例の所見とは異なる。

特発性門脈圧亢進症は、脾腫、貧血、門脈圧亢進症を示し、しかも原因となるべき肝硬変、肝静脈閉塞、血液疾患、寄生虫症などの存在が否定されたものとされている。その成因については種々の議論がなされ、肝原説⁹⁾、脾原説¹⁰⁾に大別されるが、いまだ結論が出ていない。病理学的には、肝門脈枝の狭小化ないしは潰れと、それを代償する異常血行路の発現である。その病因については、肝炎説¹¹⁾、ホルモン説¹²⁾、自己免疫説²⁰⁾があげられている。自己免疫疾患との合併は本邦では進行性全身性硬化症¹³⁾、慢性甲状腺炎¹⁴⁾、Sicca症候群¹⁵⁾、Felty症候群¹⁶⁾、自己免疫性溶血性貧血¹⁷⁾、慢性関節リウマチ¹⁸⁾、MCTD¹⁹⁾が報告されており、IPHにおける自己免疫疾

表 2 門脈圧亢進症を合併した SLE の本邦報告例

	IPH			NRH				EHO
報告者	蓮井他 ¹⁾	加藤他 ²⁾	本例	倉持他 ³⁾	倉持他 ³⁾	大浦他 ⁴⁾	河野他 ⁵⁾	玉田他 ⁶⁾
年齢・性	1986 14 F	1986 54 F	1988 48 F	1982 27 F	1982 40 F	1986 38 F	1987 30 F	1987 36 F
SLE 発症から PH 診断までの期間 (年)	2 dead	5 alive	9 dead	3 dead	2 dead	4 alive	4 dead	0 dead
PH 診断時の SLE の活動性	—	—	—	—	—	—	+	—
レイノー現象	—	—	—	+	+	—	+	+
肺高血圧	+	—	—	+	+	—	+	—
腎病変	UK	UK	DPGN	UK	FGN	DPGN	UK	DPGN
食道静脈瘤破裂	UK	+	+	+	+	+	+	+
貧血	+	+	+	+	+	+	+	+
GOT and/or GTP 上昇	UK	—	—	UK	—	—	—	—
脾重量 (g)	315	UK	420	211	215	1,000	1,130	610

IPH : idiopathic portal hypertension

NRH : nodular regenerative hyperplasia

EHO : exstrahepatic obstruction

UK : unknown

患との合併頻度は 6.8%²⁰⁾と推測されている。しかし、いずれの合併例においても自己免疫機序による IPH の発症を説明しうる証拠は得られていない。

IPH 合併 SLE 例について自験例と報告例^{1,2)}について検討してみると、SLE はいずれも女性例であり、SLE の発症時には、脾腫、貧血などの IPH の症状が全例に出現していた。3 例中 2 例は死亡し、死因は IPH による食道静脈瘤の破裂と原発性肺高血圧の各 1 例である。

SLE の免疫異常により IPH の発症の可能性を推測すると、① 免疫複合体の血管壁への沈着による血管炎、② Raynaud 現象で代表される血管の spasm による循環障害、③ lupus anticoagulant 関与の血栓による肝微小血管閉塞などが考えられる。以上の可能性について本症例で検討したが、本症例では本院来院時には臨床的に血管炎を示唆する症状はなく、immune complex も陰性、Raynaud 現象も認められず、lupus anticoagulant などの抗リン脂質抗体も陰性であった。さらに剖検において血管炎、血栓などの存在は認めなかったことより、本例において IPH の病因を直接示唆する所見を得ることはできなかった。しかし、本症例を含め、IPH を合併した SLE の症例はいずれも SLE の発症とほぼ同時期に脾腫などの門脈圧亢進症状が出現していることより、両者は単なる偶然の合併とは考えにくく、SLE と IPH 両者の発症に共通したなんらかの免疫異常が関与してい

るものと考えられる。

さらに、門脈圧亢進症を合併した SLE 8 例について検討すると、その 4 例に肺高血圧症の合併が認められた。この肺高血圧症との高頻度の合併は SLE での門脈圧亢進症および肺高血圧症の両成因に同一の機序が関与している可能性が推測される。NRH の PH の病像は IPH とも共通点を有することより、SLE に伴う PH を NRH なども含めて詳細に検討する必要があると考えられる。

SLE の合併症として門脈圧亢進症はまれであるが、本例を含め SLE 発症時すでに門脈圧亢進症の存在を示す所見が出現していた点が門脈圧亢進症と自己免疫機序との関連を考えるうえで興味深く、今後症例の蓄積が必要と思われる。さらに、SLE に合併した門脈圧亢進症は食道静脈瘤破裂や肺高血圧などの重篤な病態を合併することより、その早期発見が望まれるとともに、今後注目すべき合併症と考えられた。

IV. 結 語

特発性門脈圧亢進症を合併した SLE の 1 症例を経験した。特発性門脈圧亢進症の成因を考察するうえで貴重な症例と考え文献的考察を加えて報告した。

本研究の要旨は、第 16 回日本臨床免疫学会総会（昭和 63 年 6 月、大阪）で発表した。

文 献

- 1) 蓮井宏樹・内田俊和・矢ヶ崎雅・他：特発性門脈圧亢進症と肺高血圧を合併した SLE の 1 例. 肝臓, 27 : 383~389, 1986.
- 2) 加藤光敏・野間 健司・竹内 康人・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. 日内会誌, 75 : 1836~1840, 1986.
- 3) Kuramochi, S., Tashiro, Y., Watanabe, Y. et al. : Systemic Lupus Erythematosus associated with multiple nodular hyperplasia of the liver. *Acta. Pathol. Jpn.*, 32 : 547~560, 1982.
- 4) 大浦慎祐・渡辺 勇・他：SLE の肝の Nodular regenerative hyperplasia を併った門脈圧亢進症の 1 例. 肝臓, 25 : 1312~1317, 1986.
- 5) 河野通史・佐藤 幹弥・松山 隆治・他：肝の Multiple nodular hyperplasia を合併した全身性エリテマトーデスの 1 例. 日臨免誌, 10 : 91~97, 1987.
- 6) 玉田 尚・森安 史典・伴 信行・他：SLE に伴った肝外門脈閉塞症の 1 例. 肝臓, 28 : 489~493, 1987.
- 7) Runyon, B.A., LaBrecque, D.R., Anuras, S. : The spectrum of liver disease in systemic erythematosus. *Am. J. Med.*, 69 : 187~194, 1980.
- 8) Bresnihan, B., Jenkins, W. et al. : Chronic active hepatitis in a patient presenting with clinical and serological evidence of SLE. *J. Rheumatol.*, 6 : 38~42, 1979.
- 9) Boyer, J.L., Hales, M.R., Klastskin, G. et al. : Idiopathic portal hypertension due to occlusion of intrahepatic portal veins by organized thrombi. *Medicine*, 53 : 77~91, 1974.
- 10) Ravenna, P. : Banti syndrome (fibrocongestive splenomegaly). *Arch Intern Med.*, 66 : 879, 1940.
- 11) 志方俊夫・鶴沢輝子・山崎誠行：いわゆる特発性門脈圧亢進症の成因に関する研究. 肝臓, 17 : 417~423, 1976.
- 12) 塩津英俊・松本俊治・桑原紀之・他：結節性再生性過形成 2 例とその類似病変. 特発性門脈圧亢進症調査研究班昭和 51 年度研究報告書, 1976, pp. 90~195.
- 13) 由比三郎・吉川和彦・山下隆史・他：進行性全身性硬化症を合併せる特発性門脈圧亢進症の 1 手術例. 特発性門脈圧亢進症調査研究班 昭和 51 年度研究報告書, 1976, pp. 166~169.
- 14) 松塚文夫：慢性甲状腺炎と肝, 脾との関連性について一特にバンチ症候群との合併例の検討一. 福島医誌, 26 : 21~35, 1976.
- 15) 田畑隆文・天野博之・今井孝信・他：Sicca 症候群に合併した特発性門脈圧亢進症の 2 症例. 特発性門脈圧亢進症調査研究班 昭和 57 年度研究報告書, 1983, pp. 152~157.
- 16) 石川哲郎・他：Felty 症候群の 1 手術例. 特発性門脈圧亢進症調査研究班昭和 57 年度研究報告書, p. 178~183, 1983.
- 17) 吉川和彦・他：自己溶血性貧血を合併した特発性門脈圧亢進症の 2 症例. 肝臓, 22 : 1466~1472, 1981.
- 18) 寛 紘一・茂在敏司・磯田幸太郎・他：慢性関節リウマチに続発した特発性門脈圧亢進症 (IPH) の 1 剖検例. 肝臓, 28 : 617~621, 1987.
- 19) 沢井 高志・土川 研也・京極 方久・他：肺高血圧症と門脈圧亢進症を合併した混合性結合組織病 (MCTD) の 1 剖検例. リウマチ 28 : 164~169, 1988.
- 20) 太田五六・斎藤勝彦・中沼安二：特発性門脈圧亢進症 (IPH) の自己免疫現象に関する全国調査. 特発性門脈圧亢進症調査研究班 昭和 58 年度研究報告書, 1984, pp. 176~179.
- 21) Steiner, P.E. : Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Am. J. Pathol.*, 35 : 943~953, 1959.
- 22) Blendis, L.M. et al. : Nodular regenerative hyperplasia of the liver in Felty's syndrome. *Q. J. Med.*, 43 : 25~32, 1974.
- 23) Thung, S.N. et al. : Nodular regenerative hyperplasia of the liver in a patient with diabetes mellitus. *Cancer*, 49 : 543~546, 1982.
- 24) Wanless, I.R., Godwin, T.A. et al. : Nodular regenerative hyperplasia of the liver in hematologic disorders : *Medicine (Baltimore)*, 59 : 367~379, 1980.