全身性エリテマトーデスにおける肝障害

鈴木 厚・関山 菜穂*・小井戸 則彦・大曾根 康夫
美田 誠二・松岡 康夫・入交 昭一郎

Jpn. J. Clin. Immun., 18 (1) : 53~59, 1995.

Liver disease in systemic lupus erythematosus

Atsushi Suzuki, Naho Sekiyama, Norihiko Koito, Yasuo Ohosone,
Seiji Mita, Yasuo Matsuoka and Shoichirou Irimajiri

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

【Summary】

Liver disease in 193 patients (17 male and 176 female) with systemic lupus erythematosus (SLE) at Kawasaki Municipal Hospital were analyzed. Abnormal transaminase levels were found in 78 case (40.4%). Among them, there were 35 patients whose liver disease were identified. There were 12 patients whom no cause could be found other than SLE. Other liver disease were as follows : fatty liver in 9 cases, virus infection in 5 cases, gall stone and/or cholecystitis in 3 cases, drug allergy in 2 cases, autoimmune hepatitis 2 cases, primary biliary cirrroses in 1 case. Liver disease with systemic lupus erythematosus was frequently, but there was no severe case.

Key words : systemic lupus erythematosus,
liver dysfunction

【概 要】

全身性エリテマトーデス (SLE) 193 例 (男性 17 例, 女性 176 例) を対象に SLE の肝障害について検討した。肝障害は各患者の初診時からの全経過を調べ Transaminase が 40 IU/ml 以上を認めた症例とした。SLE 193 例中 78 例 (40.4%) に肝障害を認めた。Transaminase 1 回のみの異常例では全例 (34 例) 肝障害の原因は不明であった。Transaminase 2 回以上高値例では 44 例中 35 例 (79.5%) に確定診断を得た。肝障害の原因として原病によるものが 12 例と最も多く、ついで脂肪肝の 9 例であった。ウイルス性肝炎として A 型肝炎 2 例, B 型肝炎 2 例, C 型肝炎 1 例を認めた。自己免疫性肝疾患は 3 例で、自己免疫性肝炎 2 例, 原発性胆汁性肝硬変 1 例であった。その他、胆石/胆嚢炎 3 例, 薬物性肝障害 (アスピリン 1 例, 抗生剤 1 例) 2 例, 風疹による反応性肝障害 1 例を認めた。肝関連抗体については 130 例について検討し、抗平滑筋抗体は自己免疫性肝炎で 1 例

陽性、抗ミトコンドリア抗体は原発性胆汁性肝硬変で1例陽性であった。

I. 緒 言

全身性エリテマトーデス (SLE: Systemic lupus erythematosus) は全身性疾患であり多臓器障害を特徴としている。しかし SLE の肝障害についてはそのほとんどが非特異的障害であり軽症例が多いことから他の臓器に比較し報告は少ない。これまでの報告では SLE の 30~40% に肝腫大を認め¹⁾、21~55% に GOT, GPT の上昇を認め²⁻⁴⁾、約 10% に黄疸をきたす⁵⁾とされている。また病理組織学的には、脂肪沈着、肝皮膜の肥厚、門脈周囲の繊維化、うっ血肝などが報告²⁻⁴⁾されている。このように SLE の肝障害についての報告は散見されるものの、これまでの報告のほとんどは 10 年以上も前のものであり、近年の画像診断、血清学的診断の進歩に即した検討はなされていない。今回、SLE の多数例を対象に肝障害について検討を行った。

II. 対象と方法

対象は平成 5 年 10 月において当院経過観察中の SLE 患者 193 例で、男性 17 例、女性 176 例である (表 1)。SLE の診断は米国リウマチ協会の診断基準 (1982) を用い、診断基準 4 項目以上をみたした症例とした。ルポイド肝炎は SLE とは異なる疾患であることから検討には含めていない。患者の平均年齢は

43.2±12.7 歳、SLE 発症時の平均年齢は 30.9±11.9 歳、平均観察期間は 9.6±5.8 年間である。肝障害の定義は Transaminase 40 IU/ml 以上とし、各患者の初診時からの全経過を調べ 1 度でも GOT あるいは GPT が 40 IU/ml 以上を認めた場合に肝障害ありとした。なお、当院での GOT の正常値は 9~27 IU/ml, GPT の正常値は 3~28 IU/ml である。また筋原性酵素の影響を除くため GOT, GPT は CPK が正常時の値を用いた。SLE の活動期に肝障害を認め、寛解とともに GOT, GPT の正常化をきたした症例のうち、SLE による肝障害以外には考えられない症例を原病による肝障害とした。脂肪肝は超音波検査では肝脾率、CT scan では肝腎コンスラストと肝内血管像の不明瞭化を根拠に診断した。自己免疫性肝炎の診断には厚生省の診断基準^{6,7)}、原発性胆汁性肝硬変の診断は市田が提案している診断基準⁸⁾を用いた。A 型肝炎、B 型肝炎の診断については Transaminase および血清抗体価の変動を根拠とした。C 型肝炎については肝障害例の全例について HCV 抗体を用い検討し、陽性例は HCV-RNA を調べた。風疹による反応性肝障害は、風疹罹患時 Transaminase の上昇をきたし、後 Transaminase の改善した症例である。肝関連抗体については SLE 193 例中 130 例について調べた。肝関連抗体として抗平滑筋抗体⁹⁾、抗ミトコンドリア抗体¹⁰⁾、抗 MM 抗体¹¹⁾、抗 Liver/Kidney mi-

表 1 SLE における肝障害

【対象】 当院経過観察中の SLE 患者 193 例 (男性 17 例、女性 176 例)。 観察期間 9.6±5.8 年間、発症時年齢 30.9±11.9 歳、平均年齢 43.2±12.7 歳。			
【頻度】 SLE 193 例中 78 例 (40.4%) に肝障害を認めた。 肝障害をきたした 78 例中 34 例は 1 回の検査のみの異常であった。			
診断確定例 (35 例)			
原 病	12 例	ウイルス性肝炎	
脂肪肝	9 例	A 型肝炎	2 例
胆石/胆嚢炎	3 例	B 型肝炎	2 例
風 疹	1 例	C 型肝炎	1 例
薬 物	2 例	自己免疫性肝炎	2 例
		原発性胆汁性肝硬変	1 例
診断不明例 (43 例)			
【肝関連抗体】 抗平滑筋抗体 1 例、抗ミトコンドリア抗体 1 例、抗 MM 抗体 4 例が陽性。 抗 LKM 1 抗体、抗 Is 抗体は全例陰性。

図 1 SLE の罹病期間と肝障害の発症頻度および発症数

croosome 1 (LKM 1) 抗体¹²⁾, 抗 Is 抗体¹³⁾を測定した。測定は二重免疫拡散法にて行った。

III. 結 果

SLE 193 例中 78 例 (40.4%) に肝障害を認めた (表 1)。肝障害をきたした 78 例中 34 例 (43.6%) は 1 回の検査のみの異常であった。78 例中診断を確定し得たのは 35 例で、診断不明例は 43 例であった。不明例 43 例中 34 例は 1 回のみ Transaminase 異常をきたした症例で、Transaminase 2 回以上の例では 44 例中 35 例 (79.5%) に確定診断を得た。診断確定例として原病による肝障害が 12 例と最も多く、ついで脂肪肝の 9 例であった。ウイルス性肝炎として A 型肝炎 2 例、B 型肝炎 2 例、C 型肝炎 1 例を認めた。自己免疫性肝疾患は 3 例で自己免疫性肝炎 (AIH: Autoimmune hepatitis) 2 例、原発性胆汁性肝硬変 (PBC: primary biliary cirrhosis) 1 例であった。胆石/胆嚢炎 3 例、薬物性肝障害 (アスピリン 1 例、抗生剤 1 例) 2 例、風疹による反応性肝障害 1 例を認めた。

SLE の発症から肝障害出現までの期間 (図 1) について検討した。初診時に肝障害を認めたものが 13 例と最も多かった。1 年目以降は罹病期間と肝障害の出現数との間に関連性を認めなかった。肝障害の年間発症頻度は 0~7% であった。

SLE の罹病期間と各肝疾患との関連について検討した (図 2)。原病によるものは SLE 発症時に 4 例と最も多いことがわかった。SLE の罹病期間と脂肪肝の発現までの期間との間には関連性は認めなかった。なお、脂肪肝をきたした 9 例と、ほぼ同時期にステロイドの投与を受けた非脂肪肝の患者 9 例について脂肪肝発症までのステロイドの投与量を比較したが両群に有意差は認めなかった (16.8 ± 6.8 vs. 17.8 ± 5.0 g)。SLE 診断時に B 型肝炎 2 例、CAH 1 例、PBC 1 例を認めた。この 4 例は肝障害の精査目的にて来院し、検査の結果 SLE の合併が明らかになった症例である。肝関連抗体については抗平滑筋抗体は AIH で 1 例陽性、抗ミトコンドリア抗体は PBC で 1 例陽性、抗 MM 抗体は AIH で 1 例、PBC で 1 例、不明例で 2 例陽性であった。抗 LKM 1 抗体、抗 Is 抗体

図 2 SLE の罹病期間と各肝疾患出現との関係

は全例陰性であった。

IV. 考 察

全身性エリテマトーデス (SLE) の肝障害についてはこれまでさまざまな視点からの報告があるが、分析に耐えるだけの症例数をもつこと、検査法の進歩に即した近年の検討であることを条件にするとその報告はわずかである。本邦では、SLE 23 例中 20 例に Transaminase の異常を認め、肝生検では 11 例中 4 例に脂肪変性を、3 例に非特異的肝炎像、2 例に慢性肝炎像を認めたとの報告¹⁴⁾がある。また SLE の肝障害をきたした症例に抗カルジオライピン抗体陽性例を多く認めたとの報告¹⁵⁾がある。自験例を含め代表例²⁻⁴⁾を表 2 にまとめた。

肝障害の定義の設定については定説はなく、今回の検討では Transaminase 40 IU/ml 以上を 1 回以上呈した症例としたが、この定義に従うと SLE の肝障害は 40.4% と高頻度になる。しかし、2 回以上の症例とすると肝障害は 22.8% となる。これまでの報告によると SLE の肝障害は 20~55% であり、肝障害の定義の設定には問題があるが、一般人、慢性関節リウマチ患者¹⁶⁾と比較すると SLE の肝障害の頻度は高いものと考えられる。

肝障害を原因別に分類すると、原病による肝障害が最も多く 13 例認めることができた。原病による肝障害の程度は、1 例を除き GOT, GPT は 100 IU/ml

以下で軽度であった。13 例中 4 例は SLE 発症時の肝障害で、また SLE の再燃時に肝障害を繰り返す症例を 2 例認めることができた。SLE の肝障害のうち原病によるものが高頻度に認められることは Gibson³⁾, Miller⁴⁾ らによって報告されている。彼らの報告においても肝障害は軽度であり肝生検は施行されていない。活動期の Transaminase の上昇を原病による肝障害と直接診断することは、SLE の活動期には循環動態の変化、ウイルスの関与など、さまざまな病態が予想されることから多少の疑問は残る。その成因については肝内の免疫反応に基づく炎症の可能性が推測されるが明らかではない。

SLE の患者のほとんどはステロイド剤の長期投与を受けており、ステロイド剤の副作用として脂肪肝の頻度は高いと考えられてきた。また、これまでの病理組織学的な報告においても肝細胞の脂肪変性は SLE の特徴的組織像とされてきた。しかし、今回の検討における脂肪肝の合併は 4.1% (8/193) と予想に反し低頻度であった。脂肪肝の診断として今回は画像診断をその根拠としているが、脂肪肝が軽度のため診断できなかった可能性、また Transaminase が 40 IU/ml 以下の脂肪肝の可能性もあり、SLE の脂肪肝についてはさらに検討が必要と考えられる。しかし、超音波検査における一般人の検査では 4~14%¹⁷⁾ に脂肪肝がみられたという報告もあり、SLE にみられる脂肪肝は臨床的に問題になることは少ないと考えられる。

表 2 SLE の肝障害報告例

報告者 (報告年)	症例数 (男/女)	検討方法 /肝障害の定義	肝障害 の頻度	臨床的検討	病理的検討 病理検討数/組織所見
Runyon ら (1980)	238	retrospective study T.B, GOT, GPT, LDH, ALP の 2 つ 以上が正常値の 2 倍 をこえる	43 (21%)	N.D.	33 例/ 肝硬変 4 例 慢性活動性肝炎 4 例 肉芽腫性肝炎 3 例 慢性持続性肝炎 2 例 原発性胆汁性肝硬変 1 例 脂肪変性 12 例
Gibson ら (1981)	81 (8/73)	12 年間の検討 retrospective study T.B, GOT, GPT, LDH, ALP	45 (55%)	原病 19 例 薬剤性 14 例 (アスピリン) 心不全 3 例 肝以外の原因 9 例	7 例/ 門脈域の炎症性細胞浸潤 5 例 脂肪変性 1 例 慢性活動性肝炎 1 例
Miller ら (1984)	260 (43/238)	1 年間の prospective study T.B, GOT>45, GPT>50, ALP>100	61 (23%)	薬剤性 27 例 (アスピリン) 原病 12 例 アルコール性肝炎 6 例 心不全 5 例 B型肝炎 2 例	14 例/ 脂肪浸潤 2 例
自験例 (1994)	193 (17/176)	retrospective study GOT and/or GPT>40	78 (40.4%)	原病 12 例 脂肪肝 9 例 ウイルス性肝炎 5 例 胆石/胆嚢炎 3 例 薬物性 2 例 自己免疫性肝炎 2 例 原発性胆汁性肝硬変 1 例	N.D.

ウイルス性肝炎はA型肝炎2例、B型肝炎2例、C型肝炎が1例であった。SLEは免疫異常が基礎にあること、また免疫抑制剤が治療に用いられることからウイルス性肝炎の罹患率が高いと予測していたが、予想に反し低頻度であった。

自己免疫性肝疾患として自己免疫性肝炎2例、原発性胆汁性肝硬変1例の合併を認めた。自己免疫性肝疾患は膠原病と同じ自己免疫性疾患に属し、他の自己免疫性疾患との合併頻度の高いことが¹⁸⁻¹⁹⁾知られている。これまでSLEに自己免疫性肝疾患を合併した報告は散見されるものの、SLE全体でどの程度自己免疫性肝疾患が合併するかについては報告がない。今回、SLE 193例を調べ3例の自己免疫性肝疾患を見いだしたが、この両者の合併頻度は高いものと考えられる。SLEを含む膠原病は互いに重複しOverlappingの像を呈することが知られているが、自己免疫性肝疾患についても同様と考えられる。

SLE発症時にB型肝炎2例、CAH1例、PBC1例を認めた。これらの症例は肝障害の精査目的のために来院し、検査の結果SLEとの合併が明らかになった症例である。これらの症例はSLEの症状は軽度で、SLEの非活動期にSLEの診断がついたことになる。このことは抗DNA抗体をはじめとした免疫血清学的検査の進歩がSLEの診断を容易にしたためと考えられる。

SLEの薬物性肝障害は2例のみであった。SLEの薬物性肝障害についてはアスピリンによる中毒性肝障害がSLEの活動期に高頻度に出現するとされているが、今回の検索では1例のみであった。このことは1970～1980年代にアスピリンの肝障害^{20,21)}が指摘されて以降、注意深い薬剤の選択がなされたためと考えられる。

肝関連抗体は抗平滑筋抗体が1例、抗ミトコンドリア抗体が1例、抗MM抗体が4例陽性であった。

SLE の血清中には抗 DNA 抗体をはじめとした各種自己抗体が検出できることより、肝関連抗体についても多数例 (130 例) を用い検討したが、出現頻度は低く特に有用な結果は得られなかった。抗 MM 抗体陽性 4 例についてその臨床症状、SLE の病態との関連性について検討したが、明らかな傾向を見いだすことはできなかった。

SLE の肝障害は臨床上問題になるような症例が少ないことから、他の臓器に比較しこれまであまり注目されなかったと思われる。今回の検討においても肝障害例の大部分は軽症で重篤な症例を見いだせなかった。しかし、全身性疾患である SLE の肝障害の全体像にある程度近づけたものと考えられる。

V. ま と め

- 1) SLE 患者 193 例 (男性 17 例, 女性 176 例) の

肝障害について検討した。

- 2) SLE の 40.4% に肝障害を認め、その約半数は 1 回の検査のみの異常であった。
- 3) 診断確定例として原病によるものが 12 例と最も多く、ついで脂肪肝の 9 例であった。ウイルス性肝炎を 5 例認めた。自己免疫性肝疾患は 3 例であった。
- 4) SLE の発症と肝障害出現の時期については、SLE の発症時に肝障害を認めた症例が 13 例と最も多いことがわかった。原病による肝障害は SLE の発症時に最も多く、脂肪肝は SLE の罹病期間とは関連性を認めなかった。肝障害の精査目的にて来院し、検査の結果 SLE との合併が明らかになった症例を 4 例認めた。
- 5) 肝関連抗体については臨床上有用な所見を得ることはできなかった。

文 献

- 1) Harvey, A.M., Shulman, L.E., Tumulty, P.A. et al.: Systemic lupus erythematosus: Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine (Baltimore)*, 33: 291~324, 1954.
- 2) Runyon, B.A., LaBrecque, D.R., Anuras, S.: The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Reports of 33 histologically proved cases and review of the literature. *Amer. J. Med.*, 69: 187~194, 1980.
- 3) Gilson, T., Myers, A.R.: Subclinical liver disease in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 8: 752~758, 1981.
- 4) Miller, M.H., Urowitz, M.B., Gladman, D.D. et al.: The liver in systemic lupus erythematosus. *Q.J. Med.*, 53: 401~409, 1984.
- 5) Kofman, S., Johnson, G.C., Zimmerman, H. J.: Apparent hepatic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.*, 95: 669~674, 1955.
- 6) 銭谷幹男・戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎, *日本臨床*, 50: 695~667, 1992.
- 7) 戸田剛太郎: 自己免疫性肝炎, *日本医事新報*, 3578: 3~14, 1992.
- 8) 市田文弘: 原発性胆汁性肝硬変とその周辺. *日消病会誌*, 72: 1428, 1975.
- 9) Trenchev, P., Sneyd, P., Holborow, E.J.: Immunofluorescence tracing of smooth muscle contractile protein antigens in tissues other than smooth muscles. *Clin. Exp. Immunol.*, 16: 125~136, 1974.
- 10) Walker, J.G., Doniach, D., Roitt, I.M. et al.: Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet*, i: 837~831, 1965.
- 11) 宮地清光・鷹野左恵子・松嶋 広・他: 自己免疫性肝疾患, とくに原発性胆汁性肝硬変と慢性活動性肝炎重複例に出現する新しいマーカー抗体. *臨床免疫*, 11: 216~223, 1988.
- 12) Rizzetto, M., Bianchi, F.B., Doniach, D.: Characterization of the microsomal antigen related to a subclass of active chronic hepatitis. *Immunology*, 23: 589~601, 1974.
- 13) 松嶋 広・宮地清光・鷹野左恵子・他: 自己免疫性肝疾患にみられる抗 LKM-1 抗体と抗 Is 抗体. *臨床免疫*, 13: 277~285, 1990.
- 14) 森藤隆夫・渡辺 進・七宮 実・他: 膠原病における肝障害について. *肝臓*, 90: 422~429, 1981.
- 15) 音山和宣・片山一郎・西岡 清・他: 全身性紅斑性狼瘡 (SLE) における抗カルジオライピン

- 抗体の出現頻度と臨床症状, 臨床検査成績との関連性: 日皮会誌, 99: 537~541, 1989.
- 16) Webb, J., Whaley, K., MacSween, R.N. et al.: Liver disease in Rheumatoid Arthritis and Sjogren's syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 34: 70~78, 1975.
- 17) 斉藤征夫・柳生聖子・服部泰子・他: 健康診査受診者における脂肪肝に関する研究. *日本衛生学雑誌*, 44: 953~961, 1989.
- 18) Culp, K.S., Fleming, C.R., Duffy, J. et al.: Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo. Clin. Proc.*, 57: 365~370, 1982.
- 19) Monna, T., Kuroki, T., Yamamoto, S.: Autoimmune hepatitis: the present status in Japan. *Gastroenterologia. Jpn.*, 20: 260~272, 1985.
- 20) Seaman, W.E., Plotz, P.H.: Effect of aspirin on liver tests in patients with RA or SLE and in normal volunteers. *Arthritis Rheum.*, 19: 155~160, 1976.
- 21) Travers, R.L., Hughes, G.R.: Salicylate hepatotoxicity in systemic lupus erythematosus: a common occurrence? *Brit. Med. J.*, 2: 1532~1533, 1978.
-