<症例報告>

自己免疫性肝炎様所見を呈した原発性硬化性胆管炎の 1 症例

野口三四朗 橋本 悦子 谷合麻紀子 長谷川 潔
奥田 博明 山内 克巳 林 直諒*

要 旨：14歳時に自己免疫性肝炎様所見を呈し autoimmune hepatitis (AIH) と診断され22歳時に primary sclerosing cholangitis (PSC) と診断された症例を経験した。発症時の検査成績は、T-Bil 2.1mg/dl, GPT 323KU, ALP 2,051IU, γ -GTP 398mU/ml, γ -glob. 4.5g/dl, 抗核抗体640倍陽性 (homogeneous pattern), 抗ミトコンドリア抗体陰性, 肝生検では piecemeal necrosis 及び bridging necrosis, 形質細胞とリンパ球の浸潤を認め AIH と診断された。プレドニン40mg より治療開始され胆管系酵素以外の生化学 data は改善した。18歳時より通院を中止, 21歳時に食道静脈瘤破裂にて近医受診した。

22歳で肝移植目的に当院へ転院, T-Bil 18.2mg/dl, GPT 39KU, ALP 897IU, γ -GTP 141 mU/ml, γ -glob. 3.1g/dl, 抗核抗体320倍陽性 (homogeneous pattern), 抗ミトコンドリア抗体陰性, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (PANCA) 陰性で, 肝組織では, 胆汁性肝硬変, fibrous obliterative cholangitis, ductopenia を認め, ERC にて PSC の確定診断が得られた。若年発症の PSC は, 自己免疫的要因が強く, 留意すべき病態と考え報告する。

索引用語： Primary sclerosing cholangitis Autoimmune hepatitis Orthotopic liver transplantation Overlap syndrome Fibrous obliterative cholangitis

はじめに

primary sclerosing cholangitis (PSC) の病因は不明であるが, 自己免疫疾患で特徴とされる HLA-B8, HLA-DR3 が 高 頻 度¹⁾で, anticolon epithelial antibody²⁾, anti-neutrophil cytoplasmic antibody^{3,4)}などの自己抗体が検出され, 細胞性免疫の異常も指摘されており⁵⁾, 自己免疫疾患であると推察されている。自己免疫性肝疾患の overlap に関して, autoimmune hepatitis (AIH) と primary biliary cirrhosis (PBC) とでは, 1970年の Popper の報告以来⁶⁾, その頻度も高くよく知られているが, AIH と PSC の overlap に関しては, 1987年, El-Shabrawi が⁷⁾, 小児において報告して以来⁷⁾注目されるようになった。

今回我々は, 14歳で発症時, 自己免疫性肝炎様所見を呈したため AIH と診断され, 22歳時 PSC の確定診断がなされた症例を経験した。小児で自己免疫性肝炎

様所見を呈する症例では, PSC は留意すべき病態であると考え文献の考察を加え報告する。

症例：22歳, 男性。

既往歴：特記すべきものなし。

家族歴：特記すべきものなし。

嗜好：アルコール (－), タバコ (－)。

現病歴：1988年, 14歳時に全身倦怠感を主訴に近医受診, 血液検査にて, T-Bil 2.1mg/dl, GOT 275KU, GPT 323KU, ALP 2,051IU, γ -GTP 398mU/ml と, 肝胆道系酵素の上昇を認め, γ -glob. 4.5g/dl, IgG 3,524mg/dl, IgM 260mg/dl, 抗核抗体 (ANA) 640倍陽性 (homogeneous pattern), 抗ミトコンドリア抗体 (AMA) 陰性, 抗平滑筋抗体 (ASMA) 1,280倍陽性で, 肝生検を施行し, 門脈域の形質細胞とリンパ球の浸潤, piecemeal necrosis 及び bridging necrosis を認め AIH と診断された (図 1)。なお, この時の病態

Sanshirou NOGUCHI, Etsuko HASHIMOTO, Makiko TANAI, Kiyoshi HASEGAWA, Hiroaki OKUDA, Katumi YAMAGUCHI and Naoaki HAYASHI*

*東京女子医科大学消化器病センター内科

<受付日1997年1月13日>

図1 病理組織像(14歳時, HE 染色×25): リンパ球と形質細胞浸潤を伴った, piecemeal necrosis 及び bridging necrosis を認める。

図2a 病理組織像(22歳時, Mallory 染色×25): 胆汁性肝硬変を認める。

は the international autoimmune hepatitis group による AIH scoring system⁸⁾15点であった。プレドニン 40mg/day より治療開始され, T-Bil 0.5mg/dl, GOT 98KU, GPT 97KU, ALP 88IU, γ -GTP 1,368mU/ml, γ -glob. 1.1g/dl と胆道系酵素以外の生化学 data は改善した。プレドニン減量とともにイムラン60mg/day を併用し, 以後約4年間プレドニンとイムランで治療され, 1992年7月, 通院を自己中止し, 漢方薬を服用した。

1995年3月, 食道静脈瘤破裂に対し近医で内視鏡的食道静脈瘤結紮術が施行された。

1996年1月, 生体部分肝移植目的にて当科転院となった。

入院時現症: 身長169cm, 体重45kg, 血圧120/70 mmHg, くも状血管腫(+), 手掌紅斑(+), 黄色腫(-), 眼球結膜に黄疸著明, 眼瞼結膜に貧血なし。心肺異常なく, 腹部に肝臓を5横指触知し, 脾臓を2横指触知。腹壁静脈の拡張を認める。軽度腹水あり。四肢に浮腫なし。神経学的に異常なし。

入院時検査成績: 血液検査では白血球増加(好中球85%)と軽度の貧血を認めた。生化学検査では, T-Bil 18.2mg/dl, D-Bil 14.1mg/dl, GOT 80KU, GPT 39KU, ALP 897IU, γ -GTP 141mU/ml, アルブミン2.5g/dl, γ -glob. 3.1g/dl と, 胆汁うっ滞型肝障害を呈した。血清学的には, 抗核抗体320倍陽性(homogeneous pattern), 抗ミトコンドリア抗体陰性, 抗PDH抗体陰性, 抗平滑筋抗体陰性, LE細胞テスト陰性, perinuclear antinutrophil cytoplasmic antibody (PANCA) 陰性であった。免疫遺伝学的検査では, HLA DR4陽性

図2b (HE 染色×100): Fibrous oblitative cholangitis を認める。

であった。

腹部超音波, CT 検査では, 肝は著明に腫大し表面凹凸不整, 内部は粗く不均一, 肝硬変の形態を示していた。肝に占拠性病変はなく, 脾腫は高度であった。総胆管の拡張, 狭窄, 胆嚢の異常は認めなかった。超音波では, 肝内胆管の拡張は認めなかったが, 腹部CT検査では, 両葉の肝内胆管の軽度の拡張を疑わせる low density area を認めた。同部位は腹部MRI検査で, T1強調にて hypo intensity, T2強調にて hyper intensity を示し, 拡張した胆管と診断された。

腹腔鏡検査では, 肝表面は緑褐色の半球状結節が散在し, 胆汁うっ滞を伴った結節肝であった。

腹腔鏡下肝生検組織(図2a, 2b)では, 胆汁性肝硬変と fibrous oblitative cholangitis, ductopenia, zone 1の肝細胞の cholate stasis, 銅沈着を認めた。

endoscopic retrograde cholangiography(ERC)(図

表 入院時検査成績.

Hematology		CRP	12.3
WBC	15,000 /mm ³	NH3	74 μ g/dl
RBC	412 $\times 10^4$ /mm ³	ceruloplasmin	60 mg/dl
Hb	11.8 g/dl	serum copper	168 μ g/dl
Ht	37.3 %	urine copper	272 μ g/day
Plat	26.3 $\times 10^4$ /mm ³	Coagulation	
Blood chemistry		TT	48 %
TP	8.2 g/l	PT	56 %
Alb	2.5 g/dl	HPT	66 %
γ -glob	3.1 g/dl	Serology	
T-Bil	18.2 mg/dl	IgG	3,372 mg/dl
GOT	80 KU	IgM	337 mg/dl
GPT	39 KU	IgA	640 mg/dl
ALP	897 IU	*AMA	(-)
LAP	164 GU	**anti-PDH Ab	(-)
Ch-E	104 IU/l	ASMA	(-)
γ -GTP	141 mU/ml	ANA $\times 320$ (homogeneous)	
TTT	17 KU	***PANCA	(-)
ZTT	40.2 KU	HLA typing	
BUN	12.1 mg/dl	A24, A2 B70, B60	
Cr	0.6 mg/dl	Cw7, Cw3 DR1 DR4	
T-cho	178 mg/dl		
TG	255 mg/dl		

*AMA ; anti-mitochondrial antibody, **anti-PDH ; anti-pyruvate dehydrogenase antibody, ***PANCA ; perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody

3) を施行し, 肝内胆管の拡張, 狭窄, 圧排を認め, PSC の硬定診断が得られた。

図3 ERC像。肝内胆管の拡張と狭窄を認める。

なお, 白血球増加に関しては, 胆汁中に白血球多数と黄色ぶどう球菌が検出され, 胆道感染症と診断した。

下部消化管内視鏡検査では, healed colitis を認めるも, 潰瘍性大腸炎を示唆する所見はなかった。

入院後経過: 食道静脈瘤破裂を繰り返し, endoscopic esophageal variceal ligation (EVL) にて加療

図4 臨床経過。PSL ; prednisolon, AZP ; azatioprin, UDCA ; ursodeoxycholic acid, OLT ; orthotopic liver transplantation

した。次第に肝不全は進行し、尿細管障害を併発、血漿交換及び血液透析にて加療した。1996年11月5日、父親をドナーとして肝左葉585gで同所性生体部分肝移植を施行した。摘出肝は2,350g、経過は順調である。

考 察

本例は、14歳で自己免疫性肝炎様所見を呈し、AIHと診断され、22歳で肝不全による肝移植目的に当院へ転院、胆汁うっ滞型肝障害の精査のための腹腔鏡下肝生検で、胆汁性肝硬変、fibrous obliterative cholangitis, ductopeniaを認め、PSCあるいは、small duct PSCと診断され、ERCにてPSCの確定診断が得られた。PSCの診断は、22歳で確定したが、14歳で自己免疫性肝炎様所見を呈しAIHと診断された時、ALP、 γ -GTPが高値で、ステロイド治療によっても胆道系酵素の低下は認めず、この時すでにPSCを発症していたと考えられる。

小児のPSCは成人のPSCとは異なり、黄疸や胆管炎ではなく、全身倦怠感、食欲不振、肝腫大などで発症することが多く、ALP正常例も半数近く認め、自己抗体陽性例が多く⁹⁾、エコーやCTなどの画像診断も早期では特徴的所見に欠け⁹⁾、PSCを疑い胆道造影を施行しない場合容易に見逃されるとされており、その診断には注意を要する。

El-Shabrawi ら⁷⁾、Wilschanski ら¹⁰⁾は、小児PSC例の自己免疫現象を検討し、IgG 2.0g/dl以上は、El-Shabrawi らの13例中では85%、Wilschanski らの32例中では48%で、ANAあるいはASMA陽性例は、前者では92%、後者では77%、初期診断でAIHであったのは、それぞれ35%、28%であったと報告している。これは、成人においては、ほとんどの症例で胆汁うっ滞型肝障害を呈し、ANAあるいはASMA陽性例は10%以下で、AIHの診断基準を満たす症例は稀であることと著しい差を見せている¹¹⁻¹³⁾。

また、Gregorio ら⁹⁾は、自己免疫性肝障害の小児の中でのAIHとPSCの頻度を検討する目的で、自己免疫性肝障害の小児47例にERCと大腸鏡を施行した。結果は、25例がPSC、22例がERC正常でAIHと診断された。そして、この両群では、自己免疫疾患の家族歴、臨床症状、炎症性肝疾患の合併頻度、ALP値、IgG値では有意差を認めず、有意差を認めたのは、ANCAの陽性率(PSC 72%、AIH 36%、 $p<0.01$)、AIHでAST値が高値、プロトロンビン時間延長、アルブミン低値($p<0.05$)、PSCでALP/AST >3 ($p<0.01$)、および、肝組織所見であり、両者の鑑別診断の確定は胆道造影

検査のみで可能であると報告した。

以上のように、小児のPSCにおいてはAIHと類似した病態を呈することは統一した見解となってきた。しかし、AIHの病態を満たすPSC例が、AIHとPSCのoverlapであるか、PSCの病態のひとつの特徴であるかは結論は出されていない。本例では、14歳発症時international autoimmune hepatitis groupのAIH scoring system 15点、22歳PSC診断時も15点と経過中変化はなかった。なお、HLAはAIHと有意な相関を示すHLA-DR4が陽性であった。

PSCの合併疾患は、欧米ではIBDが70~90%と高頻度で、その他、慢性膵炎、糖尿病の合併の報告がある¹³⁻¹⁵⁾。本邦におけるIBDの合併は21%^{16,17)}であり欧米に比べて低率である。本症例は、自覚症状は認めないがColitisを合併していた。

PSCにおいては、HLA-DR4陽性例は進行が早いとされている¹⁸⁾。本例も、発症後8年で、食道静脈瘤破裂、末期胆汁性肝硬変、で肝移植の適応となり、生存期間の中央値は12年¹⁹⁾であるので、その進行は早かったといえる。肝移植の適応基準はMayo Clinicより予後予測式が報告されており²⁰⁾、当院受診時の本例の一年後のsurvival rateは53%であった。しかし、PSCでは、胆管消失による胆汁性肝硬変の進行のみならず、胆道感染、胆道癌の合併などその予後予測は困難とされている。本例も食道静脈瘤破裂後、急激に肝不全は進行し、尿細管障害を併発して、生体部分肝移植まで血漿交換、血液透析を必要とした。

結 語

14歳で自己免疫性肝炎様所見を呈し22歳でPSCの診断の得られた症例を経験した。若年発症のPSCでは自己免疫的要因が強く文献的考察を加えここに報告した。

文 献

- 1) Donaldson PT, Farrant JM, Wilkinson ML, et al: Dual association of HLA DR2 and DR3 with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 13: 129-133, 1991
- 2) Mandal A, Dasgupta A, Jeffers L, et al: Autoantibodies in sclerosing cholangitis against a shared peptide in biliary and colon epithelium. *Gastroenterology* 106: 185-192, 1994
- 3) Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, et al: Neutrophil cytoplasmic antibodies: A link

- between primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 100 : 1385—1391, 1991
- 4) Wiesner RH : Current concepts in primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 69 : 969—982, 1994
- 5) Whiteside TL, Lasky S, Si L, et al : Immunologic analysis of mononuclear cell in liver tissues and blood of patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 5 : 468—474, 1985
- 6) Popper H, Schaffner F : Nonsuppurative destructive chronic cholangitis and chronic hepatitis. *Progress in Liver Disease* (ed. by Popper H, Schaffer F), Vol III, 336—354, Grune & Stratton, New York & London, 1970
- 7) El-Shabrawi M, Wilkinson M, Portmann B, et al : Primary sclerosing cholangitis in childhood. *Gastroenterology* 92 : 1226—1235, 1987
- 8) Johnson PJ, McFarlane IG : Meeting report : International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 18 : 998—1005, 1993
- 9) Gregorio GV, Portmann B, Karani J, et al : Autoimmune sclerosing cholangitis : A distinct subset of childhood autoimmune liver disease. *Hepatology* 24 : 176, 1996
- 10) Wilschanski M, Chait P, Wade JA, et al : Primary sclerosing cholangitis in 32 children : Clinical, laboratory, and radiographic features, with survival nalysis. *Hepatology* 22 : 1415—1422, 1995
- 11) RaRusso NF : Primary sclerosing cholangitis : Diagnostic and theraputic options in the deteriorating case. *Talks/Hepatobiliary Update '95*. 1—11
- 12) Boberg KM, Fausa O, Haaland T, et al : Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis : An evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 23 : 1369—1376, 1996
- 13) Ueno Y, LaRusso F : Primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 29 : 531—543, 1994
- 14) Jorge A, Findor J, Esley C, et al : Primary sclerosing cholangitis. *Z Gastroenterol* 26 : 322—330, 1988
- 15) Epstein O, Champman RWG, Lake-Bakaar G, et al : The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 83 : 1177—1182, 1982
- 16) 滝川 一, 高森頼雪 : わが国における原発性硬化性胆管炎の疫学. *肝胆膵* 32(1) : 13—17, 1996
- 17) Hashimoto E, Ideta M, et al : Prevalence of primary sclerosing cholangitis and other liver diseases in Japanease patients with chronic ulcerative colitis. *J Gastroenterology and Hepatology* 8 : 146—149, 1993
- 18) Wajahat Z, Mehal Y, Lo MD, et al : HLA DR4 is a marker for rapid disease progression in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 106 : 160—167, 1994
- 19) Wiesner RH, Porayko MK, Dickson ER, et al : Selection and timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 16 : 1290—1299, 1992
- 20) Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, et al : Primary sclerosing cholangitis : Natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 10 : 430—436, 1989
-