<症例報告>

肝サルコイドーシスと原発性硬化性胆管炎様病変の合併した1例

吉田 直哉   佐藤源一郎   上野 幸久¹⁾   山上 朋之²⁾

要 旨：症例は28歳男性。血清胆道系酵素の上昇にて1995年8月入院。自覚症状なく、血清 GOT, GPT, IgM は正常, AMA 陰性。腹部 CT では脾腫と肝・脾に多発性の結節性病変を認めた。逆行性膵胆管造影では肝内胆管は diffuse irregularity を示し、原発性硬化性胆管炎 (PSC) 様の所見であった。肝生検は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫・ラングハンス型巨細胞がみられるが胆管周囲の線維化はなく、肝サルコイドーシスと診断。経過中血清 ACE 32.9IU/l と高値を示し、胆道系酵素も上昇したため、プレドニゾロン30mg/日投与開始したところ検査成績は速やかに改善した。1995年12月腹腔鏡下肝生検施行。肝組織像は前回と同様の所見であった。ここに PSC 様病変を合併した肝サルコイドーシスの稀な1例を報告し、この両疾患の関連性について考察した。

索引用語： 肝サルコイドーシス   原発性硬化性胆管炎

はじめに

サルコイドーシスは肺をはじめとする種々の臓器に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を形成する病因不明の全身疾患で、頻度は12.3/10万、男性は20代の一峰性、女性には20, 50代の二峰性と言われている¹⁾。病変分布は本邦剖検例では肝は約70%でリンパ節、肺、心について多いと報告されている²⁾。PSC は比較的若年者に好発し、男女比は2 : 1 と男性に多くその頻度は不明であるが Wiesner³⁾によれば潰瘍性大腸炎患者の2.4~5.6%にPSC が合併することよりその頻度は1~5/10万人と非常に稀である。今回われわれはPSC 様病変の合併した極めて稀な肝サルコイドーシスの1例を経験したのでその成立病理等について考察を加えて報告する。

症 例

患者：28歳、男性。

主訴：肝精査。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：23歳の時霧視を主訴に眼科受診。

飲酒歴：ビール1本/日、10年間

輸血歴：なし、刺青なし。

現病歴：平成6年4月、会社の健診にて胆道系酵素の上昇を初めて指摘。その後徐々に胆道系酵素の上昇あり精査目的に平成7年7月6日当院初診。8月7日入院、ERCP よりPSC が疑われ、第一回目肝生検施行。肝生検にて肝サルコイドーシスと診断。以後外来で経過観察するも胆道系酵素の上昇あり、肝サルコイドーシスに対しプレドニゾロン投与。以後胆道系酵素低下、平成8年12月肝病変の経過ならびにPSC の合併の有無をみるために腹腔鏡下肝生検目的に入院。

入院時身体所見 (第一回目)：Ht 170cm, BW 68kg, 眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、全身リンパ腺腫脹なし、胸部異常所見なし、腹部は肝を右季肋部にて1横指触知し圧痛なし。脾は触知せず。

入院時検査成績 (第一回目、二回目) (表1)：第一回目入院時はAIP (基準値70~230IU/L) 516IU/L, γ -GTP (0~40mu/ml) 108mu/ml と胆道系酵素の上昇を認めるが、第二回目はAIP 307IU/L, γ -GTP 71mu/ml と低下。GOT, GPT, T-Bil は全経過正常。その他第一回目入院時F-TBA 6.1 μ M, IgM 159mg/dl, HBsAg 陰性, anti-HCV 陰性, AMA<20倍、

A case of Hepatic Sarcoidosis with Primary Sclerosing Cholangitis like lesion

Naoya YOSHIDA, Genichiro SATO, Yukihiisa UENO¹⁾, Tomoyuki YAMAGAMI²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Kawasaki Central Hospital (Kawasaki)

²⁾Department of Pathology, Kawasaki Central Hospital (Kawasaki)

¹⁾健康保険総合川崎中央病院内科, ²⁾同 病理

<受付日1997年9月10日>

表 入院時検査成績

Peripheral blood.		'95 July	'96 Dec.	Serological test		'95 July	'96 Dec.
Hb	g/dl	15.1	17.8	HBsAg		(-)	
WBC	/mm ³	7,400	7,800	HCVAb		(-)	
Plt	× 10 ⁴ /mm ³	17.1	16.3	AMA		(-)	
Blood chemistry				ANA		× 80	
TP	g/dl	7.8	7.5	IgG	mg/dl	1,850	1,471
Alb	g/dl	4.3	4.7	IgM	mg/dl	159	160
T-Bil	mg/dl	1.2	0.8	Coagulation test			
GOT		25 KU	23 IU	PT	%	87	105
GPT		13 KU	25 IU	ESR	mm/h	31	10
Al-P	IU/l	516	307				
r-GTP	mu/ml	108	71				
T-cho	mg/dl	155	194				
F-TBA	μM	6.1	6.4				

図1 腹部超音波所見：肝内胆管の拡張はなく，肝内には瀰漫性に低エコー域を認めた。

図2 腹部CT所見：造影CTでは脾腫，脾および肝には瀰漫性に低濃度域を認める。

ANA80倍，後日施行したツ反陰性，ACE 32.3IU/l，Lysozyme 30.8μg/mlであった。

腹部超音波所見(図1)：肝内胆管の拡張はなく，肝内には瀰漫性に低エコーの病変が認められた。

腹部CT所見(図2)：造影CTでは腫大した脾臓の内部には径5～15mmの低濃度結節性病変が認められ，肝臓にも瀰漫性に低濃度域が認められた。所見は肝サルコイドーシスの典型像であった。鑑別疾患としては悪性リンパ腫，その他転移性肝・脾腫瘍が考えられた。

ERC所見(図3)：肝外胆管には明かな病変は認め

られなかったが，肝内胆管は瀰漫性に狭窄と拡張を認め，PSCが強く疑われた。

肝組織像(第一回目)(図4a, b, c)：腹部超音波下で肝右葉前区域よりの肝組織では肝の実質は少なく，大部分が線維化した瘢痕を形成。その中には多数の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫がみられ，Langhans型巨細胞も多数認めた。一端の肝実質には細胞浸潤の著明な門脈域を認めるが，胆管上皮の変性・壊死はなく胆管炎の所見はえられなかった。

皮膚生検像(図5a, b)：赤銅色の下肢の皮疹よりの生検像。真皮全層にわたり非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が認められ，Langhans型巨細胞も認められた。なお写真は提示しないが胸部X線写真では明かな肺門リンパ節腫脹ならびに肺野病変は認められなかったが，胸部CTでは気管支血管系に沿った限局性のスリガラス様陰影ならびに粒状影が認められた。

図3 逆行性胆管造影 (ERC) : 肝内胆管は瀰漫性に狭窄と拡張を認めた。

以上本症例は胆道系の手術、総胆管結石などの既往がなく、血清 Al-P 値が正常の2倍以上上昇し、ERC よりの胆道造影所見と肝生検所見より、肝サルコイドーシスとPSCの合併が疑われた。

臨床経過(図6) : 本症例では肝サルコイドーシス診断後、背中およびトランクスの下にある皮疹を発見。皮膚サルコイドーシスに特徴的な皮下硬結を認め皮膚生検より非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた。外来にて経過観察していたところ検査成績ではAl-P、 γ -GTPは徐々に上昇、GOT、GPTも軽度上昇してきた。また、皮膚病変の進行もあり、サルコイドーシスの活動性の指標となる血清ACE 32.9IU/l、血清リゾチーム30.8 μ g/mlと高値を示したため、1995年10月30日より肝サルコイドーシスに対し、プレドニゾン30mg/日の投与を開始した。その結果速やかに検査成績の正常化が得られた。プレドニゾン漸減したところAIPの再上昇、ACEの正常範囲内での変動がみられた。1996年12月肝病変の経過ならびにPSCの合併をみるために腹腔鏡下肝生検を施行した。

腹腔鏡所見(図7) : 腹腔鏡では肝は正常部と深い瘢痕化した白色調の溝、再生塊がみられ、肝表面には小結節が散在していた。

肝組織像(図8a, b) : 正常部と思われる部位よりの組織像は、門脈域の拡大、線維化はなくほぼ正常な肝組織所見であった。これに対し、瘢痕化した部位より

図4a 第1回目肝生検像 : 肝実質は少なく大部分が線維化した瘢痕を形成、その中には多数の非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めた (鍍銀染色, $\times 40$)。

図4b Langhans型巨細胞を多数認める (HE, $\times 200$)。

図4c 門脈域の細胞浸潤を認めるが、胆管上皮の変性・壊死はなく胆管炎の所見はない (HE, $\times 40$)。

の肝組織像は前回と同様な線維化、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫、Langhans型巨細胞が多数認められた。

図 5a 皮膚生検像：真皮全層にわたり非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認める (HE, ×40)。

図 7 腹腔鏡所見：肝は深い瘢痕化した白色調の部と再生塊が認められ、肝表面には小結節が散在した。

図 5b Langhans 型巨細胞を認める (HE, ×200)。

図 8a 肝生検像：正常部と思われる部位よりの肝組織は門脈域の拡大，線維化はなくほぼ正常な肝組織所見である (鍍銀染色, ×40)。

図 6 臨床経過

考 案

本例は初め胆道系酵素の上昇ということで来院したが、腹部超音波所見より肝内・肝外胆管の拡張はなく、

図 8b 瘢痕化した部位よりの肝組織は広範な線維化と非乾酪性類上皮細胞肉芽腫，Langhans 型巨細胞を多数認める (鍍銀染色, ×40)。

AMA 陰性，IgM 正常より肝内胆汁うっ滞病変，特に PSC 等を疑い ERC 施行，ERC 像は肝外胆管には明か

な病変はなかったが、肝内胆管の瀰漫性にわたる狭窄と拡張がみられPSCが疑われた。肝および皮膚生検よりサルコイドーシスは確定診断された。ここで胆汁うっ滞、肝病変等の病態が肝サルコイドーシスのみで一元的に説明できるか、あるいは肝サルコイドーシスとPSCの稀な両者の合併するといった二元的なものかが問題となる。本症例の病態を考えるにあたり両疾患について文献的に考察した。

1) 肝サルコイドーシスについて

本邦では肝サルコイドーシスを①胸郭内病変その他でサルコイドーシスと診断され肝病変を考えさせる自己覚症状を欠くが肝生検あるいは剖検により肝病変を認めるAグループ。②胸郭内病変その他でサルコイドーシスと診断され肝病変を自覚的および他覚的に考えさせるBグループ。③主として肝疾患として扱われ、胸郭内病変その他を認めないCの3グループに分類⁴⁾。経過と予後に関しては一般にグループAでは予後良好な症例が多いが、グループB、Cで著明な肝病変を有する症例では予後不良な重症例がある。グループB、Cの治療は一般的な肝庇護療法とともにステロイドの長期大量療法が必要である⁴⁾。しかし、門脈圧亢進症例や著明な胆管の消失と線維化の進行した症例ではステロイドの効果はないと報告している⁵⁾。本症例は皮膚および肝病変よりサルコイドーシスと診断され、他覚的にも肝腫大などがあり、胸部CTでは肺野病変を認めることよりグループBと考えた。そして肝生検よりこの様な広範な線維化を呈する肝サルコイドーシスは稀と考えた。

2) PSCについて

その診断には1984年LaRussoらによって提唱された診断基準が一般的に用いられてきたが、同グループにより最近ではより胆道造影所見が重視されるている⁶⁾。また、Desmet⁷⁾はPSCの診断には病理組織学的診断より胆道造影所見が最も有用であるとしている。欧米では潰瘍性大腸炎(UC)とPSCの合併率は50~70%⁸⁾とされているが、本邦におけるUCの合併率は約21%とそれより低い⁹⁾。PSCの自然経過はMayo clinicの174人の中間生存年数は11.9年でその治療としては外科的には狭窄部のバルーンによる拡張、肝移植。内科的にはコルチコステロイドをはじめウルソデオキシコール酸の投与などがあるが未だ確立されていない³⁾。Ludwig¹⁰⁾は胆汁性肝硬変のメカニズムで、サルコイドーシスはsmall bile duct, PSCはsmall or large bile ductの病変として分類している。

一般にサルコイドーシスのERC像に関する文献はほとんど見られないが、Murphy¹¹⁾らは非特異的あるいは中等度の肝内胆管のtaperingのみと報告している。それは胆管病変がsmall bile ductによるものと推測される。本例の第一回目肝生検像では広範な線維化と類上皮細胞肉芽腫がみられるが、ERC像は肝内胆管の瀰漫性の狭窄と拡張があり、これらの所見はlarge bile ductによる病変であることよりサルコイドーシスによるものではなくPSCによるものと考えた。それはPSCの肝病変について、中沼らはPSCの肝病変は多彩であり、胆管周囲の線維化も高率にみられると報告しているが¹²⁾、Chapman⁸⁾らはPSCに特異的なperiductal fibrosisは38%に、またWiesner¹³⁾らも22%と報告している。従ってPSCを示唆する所見が認められなくともPSCを否定することにはならないと考えたからである。しかし、第二回目腹腔鏡下肝生検では正常部と思われる部位には類上皮細胞肉芽腫は少ないのに対し、溝状陥凹瘢痕化の強い部位では強い線維化と多数の類上皮細胞肉芽腫がみられ、よりサルコイドーシスの所見が強く前回同様PSCの所見はえられなかった。以上より肝サルコイドーシスにPSCの合併は完全に否定しえないが、本例のERC像の変化は今回の経過を追った肝生検像より非常に稀ではあるが広範な線維化等によりlarge bile ductにまで変化をきたした肝サルコイドーシスによる可能性も考えられた。

さてPSCの病因は不明であるが、Sherlock¹⁴⁾は胆管消失症候群としてPSCと肝サルコイドーシスをもにimmunological groupとして分類している。

また、Wiesner³⁾らはPSCの関連病変として炎症性腸疾患(IBD)をはじめとし、その5%にサルコイドーシスが合併すると報告している。そして肝サルコイドーシスの病変については、Devaney¹⁵⁾らは100例の肝サルコイドーシス患者の生検像でその19%にPBC様、13%にPSC様の所見が見られた報告している。これらの報告はサルコイドーシスとPSCが異なる疾患でありながらその関連性を示唆するものであり興味をもたれるところである。

本症例の注腸所見ではUCは否定的であったが、必ずしもPSCとUCの発症時期が一致するとは限らず、今後ともUCあるいはPSCの合併にも注意し経過観察が必要と考える。

以上本症例は肝の広範な線維化ならびにERC像にてPSC様所見を呈した非常に稀な肝サルコイドーシスの症例と考えた。

結 語

肝サルコイドーシスとPSC様所見の合併した非常に稀な症例を経験した。両者の肝組織像・胆管病変の相違、さらにはその病因の関連性を考慮すると本症例は単に非常に稀であるだけではなく、示唆に富む大変興味のある症例と考えここに報告する。

なおこの症例報告は1995年2月第238回日本消化器病学会関東支部例会において発表した。

文 献

- 1) 山口百子：日本におけるサルコイドーシスの疫学。病理と臨床 13 : 762—766, 1995
- 2) 岩井和郎, 立花暉夫, 松井泰夫, 他：サルコイドーシス剖検例の統計学的, 病理学的観察。日胸疾会誌 11 : 749—763, 1973
- 3) Wiesner RH, Ludwig J, RaRusso NF, et al : Diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 5 : 241—253, 1985
- 4) 吉利 和, 中尾喜久, 織田敏次, 他監修：肝サルコイドーシス。新内科学大系22巻：中山書店, 東京, 1977, p 215—225
- 5) Valla D, Pessegueiro-Miranda H, Degott C, et al : Hepatic sarcoidosis with portal hypertension. A case report of seven cases and a review of the literature. *Q J Med* 242 : 531—544, 1987
- 6) Wiesner RH, Porayko MK, LaRusso NF, et al : Primary sclerosing cholangitis. Disease of the liver, Seventh edition, Schiff L and Schiff (eds), JB Lippincot Company, Philadelphia, 1993, p

411—426

- 7) Desmet VJ : Cholangiographies. Past, and future. *Semin Liver Dis* 7 : 67—76, 1987
- 8) Chapman RWG, Arborgh BAM, Rhodes JM, et al : Primary sclerosing cholangitis: A review of its clinical features, cholangiography and hepatic history. *Gut* 21 : 870—877, 1980
- 9) 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。肝胆脾 32 : 13—17, 1996
- 10) Ludwig J : New concepts in biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 7 : 293—301, 1987
- 11) Murphy JR, Sjogren MH, Kikendall JW, et al : Small bile duct abnormalities in sarcoidosis. *J Clin Gastroenterol* 12 : 551—561, 1990
- 12) 中沼安二, 鶴浦雅志, 勝田省吾, 他：原発性硬化性胆管炎の肝病理所見。肝臓 29 : 58—65, 1988
- 13) Wiesner RH, LaRusso NF, Ludwig J, et al : Comparison of the clinicopathologic features of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 88 : 108—114, 1985
- 14) Sherlock S : The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *The lancet* 29 : 493—496, 1987
- 15) Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, et al : Hepatic sarcoidosis. Clinicopathological features in 100 patients. *Am J Surg Pathol* 17 : 1272—1280, 1993