< 症例報告 >

脊椎関節炎を伴った原発性硬化性胆管炎の 1 例

大山 仁 齊藤 文子 新澤穰太郎 鈴木 智浩
 東條 淳 大平 弘正 黒田 聖仁 宮田 昌之
 西間木友衛 粕川 禮司

要 旨：症例は73歳の女性。多発関節痛と肝障害の精査加療目的に当科紹介入院となる。胆道系酵素の上昇を主体とする肝機能異常と抗ミトコンドリア抗体陰性が認められ、ERCにて肝内胆管の数珠状変化および末梢肝内胆管枝の硬化像の所見があり、肝生検組織では典型像を呈していないが原発性硬化性胆管炎と診断した。また、炎症反応が比較的高度の血清リウマチ反応陰性の関節炎があり、仙腸関節と末梢関節に病変が認められたことから脊椎関節炎と診断した。HLA B27は陰性で、潰瘍性大腸炎の合併は認めなかった。これら疾患の合併は希であることから、貴重な症例と考え報告した。

索引用語： 原発性硬化性胆管炎 多発関節炎 HLA

はじめに

原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis; PSC)は、原因不明の肝内外胆管の線維化を伴う慢性非特異性炎症性疾患である。PSCの合併症として炎症性腸疾患、慢性膵炎、Sjögren症候群が比較的多く報告されているが¹⁾、脊椎関節炎の合併は非常に希である^{2,3)}。今回我々は末梢多発関節炎を呈した脊椎関節炎の経過中にPSCが発見された1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：73歳の女性。

主訴：多発関節痛と肝機能障害の精査加療。

既往歴：30歳、腸閉塞手術。50歳、子宮筋腫核出手術。輸血歴および薬物アレルギー歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

飲酒歴：なし。

現病歴：20歳頃から持続的な腰部痛を自覚。昭和62年頃から左膝関節の疼痛と腫脹が出現したため近医受診。右膝関節、両側足関節の疼痛および腫脹も出現し、

関節内ステロイド注射、NSAID投与などを施行されていた。平成5年に軽度の肝機能障害を初めて指摘されるも放置。平成8年1月頃から左股関節痛が出現し近医入院。入院後胆道系酵素の上昇が持続するため、精査加療目的に平成8年4月当科紹介入院となる。

入院時現症：身長155.6cm、体重43.0kg、血圧138/74mmHg、体温36.4℃、脈拍80/分、整。眼瞼結膜貧血なく、眼球結膜に黄疸を認めなかった。胸部理学的所見では異常を認めず、腹部は平坦、軟で圧痛なし。肝・脾は触知せず。下腿浮腫なし。右側腰痛と両膝関節および足関節に圧痛と腫脹を認めた。

入院後検査成績：入院時検査成績を表1に示した。赤沈が78mm(1h)、CRP 5 mg/dlと炎症所見を認めた。肝機能検査では、トランスアミナーゼは正常値であったが、ALP 765 IU/l、LAP 122 IU/l、 γ -GTP 145 IU/lと胆道系酵素の上昇を認めた。肝炎ウイルス検査ではHBs抗原、HCV抗体は共に陰性。腫瘍マーカー値は正常範囲であった。抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体、リウマチ因子、抗好中球細胞質抗体はいずれも陰性で

A case of primary sclerosing cholangitis associated with spondylarthropathy

Hitoshi OYAMA, Ayako SAITO, Yuko TAKASE, Jotaro SHINZAWA, Tomohiro SUZUKI, Jun TOJO, Hiromasa OHIRA, Tomoe NISHIMAKI, Reiji KASUKAWA

Department of Internal Medicine II, Fukushima Medical University School of Medicine

福島県立医科大学第2内科

< 受付日1998年11月30日 >

表1 入院時検査成績

Hematology		T-Chol (mg/dl)	173
ESR (mm/1h)	78	TG (mg/dl)	59
WBC (/μl)	5000	Serological	
Band (%)	13	CRP (mg/dl)	5
Seg (%)	48	IgG (mg/dl)	1390
Eos (%)	1	IgA (mg/dl)	271
Lym (%)	29	IgM (mg/dl)	136
Mon (%)	8	ANA (倍)	< 80
RBC (×10 ⁶ /μl)	295	AMA (倍)	< 20
Hb (g/dl)	9.5	ASMA (倍)	< 20
Hct (%)	28.4	P-ANCA	—
Plt (×10 ⁴ /μl)	27.4	C-ANCA	—
PT (%)	200	RA test	—
HPT (%)	105	Blood chemistry	
Blood chemistry		Virus markers	
T-Bil (g/dl)	0.4	HBsAg	—
D-Bil (g/dl)	0.1	HCV Ab	—
AST (IU/l)	23	Tumor markers	
ALT (IU/l)	24	AFP (ng/ml)	7.3
LDH (IU/l)	275	CEA (ng/ml)	2
Ch-E (IU/l)	285	CA19-9 (U/ml)	35
ALP (IU/l)	765	HLA	
LAP (IU/l)	122	A	A2, A24 (9)
γ-GTP (IU/l)	145	B	B39 (16), B56 (22)
TP (g/dl)	6.5	C	Cw7, Cw1
Alb (g/dl)	3.6	DR	DR6, DR14 (6)
TTT (IU/l)	1.5	Faces	occult blood (—)
ZTT (IU/l)	6.5		

あった。HLA B27は陰性であった。下部消化管透視検査では特に異常を認めなかった。腰椎・骨盤X線像にて、第1—2腰椎、第4—5腰椎の椎間狭小と右側仙腸関節の硬化像を認めた(図1)。両側手関節・膝関節・足関節X線像では、関節破壊や骨びらんは認められなかった。

骨シンチ所見：^{99m}Tc-HMDPを用いた骨シンチでは、膝関節・足関節に右側優位で著明な集積を認めた。脊椎・仙腸関節の部位でも軽度の集積像が認められた(図2)。

腹部CT所見：造影CTでは、肝内胆管の拡張を認め、拡張した胆管には径の不整がみられた。総胆管の軽度拡張と胆嚢腫大を認めた(図3)。

ERC所見：肝門部胆管に狭窄像を認め、肝左葉では肝内胆管の数珠状変化を認めた。末梢肝内胆管枝は減少し右側肝内胆管にも硬化像が認められた。総胆管は軽度拡張を認めたが、狭窄所見は認めなかった(図4)。肝生検組織像：経皮的な針生検での肝組織所見におい

図1 腰椎・骨盤部X線：第1—2腰椎、第4—5腰椎の椎間の狭小と右側仙腸関節の硬化像が認められる。

て、門脈域は軽度の線維性拡大を認め、胆管周囲の線維化を軽度認めた。炎症性細胞浸潤は少なく、胆管上皮細胞の基底膜破壊はなく、小葉内においても肝細胞

図2 骨シンチ(^{99m}Tc -HMDP)：膝関節・足関節に右側優位で著明な集積を認める。脊椎・仙腸関節の部位でも軽度の集積像が認められる。

図4 内視鏡的逆行性胆管造影：肝門部胆管に狭窄像を認め、左肝内胆管の数珠状変化と左右末梢肝内胆管枝の狭小化を認める。

図3 腹部造影CT：左肝内胆管の部分的な拡張が認められ、総胆管の拡張および胆嚢腫大も認められる。

図5 肝生検組織：門脈域では、軽度の線維性拡大を認め、胆管周囲に軽度の線維化を認める。炎症性細胞浸潤は少なく、胆管上皮細胞の基底膜破壊はなく、小葉内においても肝細胞の壊死・炎症反応を認めない。(HE×200)

の壊死・炎症反応を認めなかった(図5)。

以上、本症は、肝生検組織標本においてPSCに相当する所見は得られなかったが、臨床検査所見と画像所見から肝病変はPSCと診断した。多発関節炎について

は、炎症反応が比較的高度の血清リウマチ反応陰性の関節炎であり、仙腸関節と末梢関節に病変が認められることから、脊椎関節炎と診断した。

臨床経過：入院後、PSC に対して UDCA 300 mg/日 が投与され、ALP 値は397 IU/l と低下が認められた。多発関節痛に対しては NSAID 投与にて症状の改善が得られ、外来にて経過観察されている。

考 察

脊椎関節炎は、血清リウマチ反応陰性の関節炎であり、強直性脊椎炎、Reiter 症候群、若年性脊椎関節炎、乾癬性関節炎、腸疾患合併関節炎などに分類される⁴⁾。主に体軸骨格がおかされる慢性全身性炎症性疾患であり、特徴として仙腸関節の炎症を伴う。勿論本症のごとく、末梢関節も同時に障害されることもある⁵⁾。HLA B27陽性者が比較的高頻度であり、その発症に遺伝的要因の関与が示唆されている⁶⁾。本例では、末梢関節炎の症状が主体であり、HLA B27は陰性ではあったが、RF 陰性で罹患関節の骨破壊がなく、炎症所見が比較的高度であることから、慢性関節リウマチや変形性関節症とは考えにくい。20歳代から腰痛があり、骨盤 X 線上で仙腸関節に硬化像ならびに骨シンチ検査にて同部に軽度ながら集積像が認められており、脊椎関節炎の所見を呈している。皮膚病変、尿道炎、腸疾患などの合併は認めていないが、血清リウマチ反応陰性の関節炎であり、仙腸関節と末梢関節に病変が認められることから、脊椎関節炎と診断した。

本例においては、肝生検組織所見では PSC の典型像は得られていないが、ERC 像にて左右肝内胆管に狭窄・硬化および拡張所見を認め、血清学的所見と併せ PSC と診断した。しかし、総胆管に軽度拡張所見があり、この所見は PSC に直接関連しているとは考えにくい。ERC 像にて総胆管に一部毛羽立ち様の所見も認められることから、過去に何らかの原因で胆管炎を起こした可能性はある。PSC に伴う合併症として、欧米においては潰瘍性大腸炎の合併が50—70%と高頻度で認められるが^{7,8)}、他の合併症も種々報告されている。本邦においては、Takikawa らの192例の集計による分析では、20.0%の患者に潰瘍性大腸炎、15.0%に慢性膵炎、12.0%に胆石症、3.6%に胆道癌などの合併があり、慢性関節リウマチ、Sjögren 症候群、慢性甲状腺炎なども少数ながら合併症として報告されている⁹⁾。PSC と強直性脊椎炎との合併は、これまで2例の報告がある^{2,3)}。これら2例は共に男性例で、HLA B27は陽性である。一方では PSC が先行し、他方では本例と同様に強直性

脊椎炎の経過中に PSC の診断がなされている。炎症性腸疾患と強直性脊椎炎との合併は欧米では4—7%と報告されており^{10,11)}、PSC と強直性脊椎炎との合併例の報告例においても1例で腸疾患の合併が認められている²⁾。PSC と炎症性腸疾患との合併および炎症性腸疾患と脊椎関節炎との合併が比較的多く認められることから、PSC と脊椎関節炎との合併は、これらの病因を考える上で非常に興味深い。

PSC と脊椎関節炎は、共に原因不明の炎症性疾患である。しかし、これまでの多くの検討から共に腸内細菌あるいは腸の炎症と関連があることが示唆されている。すなわち、PSC においては、門脈を介して肝内へ流入するエンドトキシンや炎症性サイトカインの関与^{12,13)}、あるいは大腸上皮と胆管細胞をともに認識する自己抗体¹⁴⁾や抗好中球細胞質抗体陽性¹⁵⁾といった免疫異常が存在することが報告されており、一方、脊椎関節炎においては、病因微生物に対する永続的な反応を示唆する血清IgA値が一般的に高値であることやHLA B27分子と腸内細菌との分子類似性から腸内細菌が病因として関連することが報告されている¹⁶⁾。しかし、本例においては、腸疾患は認められず、これら病因との関連が示唆される所見に乏しく、発症機序については今後の研究の発展が望まれる。以上、末梢多発関節炎を呈した脊椎関節炎に PSC を合併した1例を経験したので報告した。

文 献

- 1) 柏原 超, 柴本茂樹, 藤森永二郎, 他: 原発性硬化性胆管炎の2例—最近6年間の本邦報告55例の文献的考察. *Gastroenterol Endosc* 32: 1194—1204, 1990
- 2) Tonolli-Serabian I, Sappa P, Grimaud JC, et al: Association of sclerosing cholangitis and ankylosing spondylitis (in French). *Press Med* 23: 1401—1402, 1994
- 3) Pineau BC, Pattee LP, McGuire S, et al: Unusual presentation of primary sclerosing cholangitis. *Can J Gastroenterol* 11: 45—48, 1997
- 4) Calin A: Spondylarthropathies: an overview, *Spondylarthropathies*. Edited by A Calin. Orlando, Grune and Stratton, 1984, pp1—8
- 5) Arnett Jr. FC, Khan MA, Willkens RF: A

- new look at ankylosing spondylitis. Patient Care 30 : 82—101, 1989
- 6) Taurog JD, Lipsky PE : New approaches to the molecular analysis of the spondyloarthropathies. Concepts Immunopathol 8 : 222—237, 1992
- 7) Helzberg JH, Petersen JM, Boyer JL : Improved survival with primary sclerosing cholangitis : A review of clinicopathologic features and comparison of symptomatic and asymptomatic patients. Gastroenterology 92 : 1869—1875, 1987
- 8) Rabinovitz M, Gavaler JS, Schade RR, et al : Does primary sclerosing cholangitis occurring in the absence of inflammatory bowel disease? A study of sixty-six subjects. Hepatology 11 : 7—11, 1990
- 9) Takikawa H, Manabe T : Primary sclerosing cholangitis in Japan-analysis of 192 cases. J Gastroenterol 32 : 134—137, 1997
- 10) Perret AD, Higgins G, Johnston H, et al : The liver in ulcerative colitis. Quart J Med 40 : 211—238, 1971
- 11) Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB : The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis. A study of 700 patients. Medicine 55 : 401—412, 1976
- 12) Hobson CH, Butt TJ, Ferry DM, et al : Enterohepatic circulation of bacterial chemotactic peptide in rats with experimental colitis. Gastroenterology 94 : 1006—1013, 1988
- 13) Kono K, Ohnishi K, Omata M, et al : Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed nonpathogenic *Escherichia coli* in rabbits. Gastroenterology 94 : 787—796, 1988
- 14) 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
- 15) Seibold F, Slametschka D, Gregor M, et al : Neutrophil autoantibodies : a genetic marker in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Gastroenterology 107 : 532—536, 1994
- 16) Schwimmbeck PL, Yu DTY, Oldstone MBA : Autoantibodies to HLA B27 in the sera of HLA B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. Molecular mimicry with *Klebsiella pneumoniae* as potential mechanism of autoimmune disease. J Exp Med 166 : 173—181, 1987
-