< 症例報告 >

副腎皮質ステロイド内服により緑内障を来した
自己免疫性肝炎の2例

北出 幸大 渡辺精四郎 伊藤 哲史
有馬 啓治 黒河内和貴 森田 翼
安藤 岳彦 西岡 幹夫¹⁾ 岡田 浩²⁾

要 旨：自己免疫性肝炎(AIH)に対する副腎皮質ステロイド投与中に緑内障を発症し、副腎皮質ステロイド減量、 β 遮断薬点眼により軽快した2症例を経験した。症例1は15歳、女性、プレドニゾロン(PSL)30mg/日投与40日目にステロイド緑内障を発症した。 β 遮断薬点眼を開始し、PSL投与量を減量したところ眼圧、視力障害は改善した。症例2は69歳、男性、PSL30mg/日投与開始4カ月後、ステロイド緑内障を発症したため β 遮断薬点眼を開始した。その後、PSL5mg/日に減量し眼症状は消失し肝機能も正常化した。

この2症例はいずれも緑内障の既往はなく、また共にHLAのDR2が陽性で急性発症した広範壊死を伴う重症例である。これらはAIHのステロイド緑内障を検討する上で興味深い。

索引用語： 自己免疫性肝炎(AIH) 副腎皮質ステロイド ステロイド緑内障
広範壊死を伴う慢性活動性肝炎 HLA-DR2

はじめに

自己免疫性肝炎(AIH)は自己免疫機序により発症する肝疾患で、その治療には副腎皮質ステロイドが第一選択である。

今回われわれは自己免疫性肝炎患者に副腎皮質ステロイドを投与し、緑内障を発症した若年女性及び高齢男性各1例を経験した。AIHにおける緑内障の合併や副腎皮質ステロイド全身投与の副作用としての緑内障の発症頻度は低く、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1：15歳、女性。

主訴：全身倦怠感、黄疸。

現病歴：1995年7月初め頃より、全身倦怠感、食欲

不振が生じた。7月20日近医を受診し、黄疸、肝機能障害を指摘され入院となった。強力ネオミノファーゲンC[®]などの投与によりトランスアミナーゼ値は軽度低下したが、黄疸が進行し肝予備能も低下したため、8月3日当科に紹介入院となった。

家族歴：祖父、肝硬変。父、高脂血症。

既往歴：特記なし。

理学的所見：身長164 cm、体重55 kg、意識清明、手指に振戦なし、貧血なし、眼球結膜及び皮膚は黄染。肝を右肋弓下に2横指弾性軟に触知する。腹水、浮腫は認めない。

入院時検査所見(Table 1)：T-Bil 18.7 mg/dlと高度の黄疸を呈し、GOT 444 U/l、GPT 443 U/l、PT38%、HPT29%と重症な肝細胞障害を認めた。 γ -glb

Two cases with autoimmune hepatitis (AIH) who developed corticosteroid-induced glaucoma during the therapy

Yukihiro KITADE, Seishiro WATANABE, Tetsufumi ITO, Keiji ARIMA, Kazutaka KUROKOHCHI, Tsubasa MORITA, Takehiko ANDO, Mikio NISHIOKA¹⁾, Hiroshi OKADA²⁾

¹⁾Third Department of Internal Medicine, Kagawa Medical University

²⁾Department of Internal Medicine, St. Martin Hospital

¹⁾香川医科大学第3内科

²⁾聖マルチン病院内科

< 受付日1998年11月9日 >

Table 1 入院時検査所見 (症例1)

TP	6.2 g/dl	APTT	38.7 sec	LE test	(-)
Alb	2.4 g/dl	PT	38 %	ANA	(+)320倍, H
Alb	53.4 %	HPT	29 %	RNP Ab	(-)
α 1-gI	2.4 %	IgG	2250 mg/dl	Sm Ab	(-)
α 2-gI	7.1 %	IgA	316 mg/dl	SS-A Ab	(±)
β -gI	8.4 %	IgM	169 mg/dl	SS-B Ab	(-)
γ -gI	28.2 %	CRP	0.1 mg/dl	RA	(-)
T. Bil	18.7 mg/dl	ESR	11 mm/hr	AMA	(-)
D. Bil	12.6 mg/dl	WBC	5300 / μ l	ds DNA Ab	(-)
GOT	444 U/l	RBC	401 $\times 10^4$ / μ l	LKM-1	(-)
GPT	443 U/l	Hb	12.2 g/dl	anti SMA	(+)160倍
LDH	342 U/l	Ht	32.8 %	IgM-HA Ab	(-)
ALP	340 U/l (N: 100-280)	Plt	22.4 $\times 10^4$ / μ l	HBs Ag/Ab	(-)/(-)
γ -GTP	21 U/l (N: 7-33)	BUN	8.0 mg/dl	IgM-HBcAb	(-)
LAP	124 U/l (N: 33-91)	Cr	0.4 mg/dl	HCV-Ab (3rd)	(-)
ChE	118 U/l (N: 200-400)			HCV-RNA	(-)

HLA-typing: A24, A31, B51, B54, Cw1, DR9, DR15(2), DQ3, DQ6

H: 均質型

Fig. 1 腹腔鏡所見(症例1) 右葉: ICG 静注後であり, 広範な肝実質の脱落を示す淡褐色で浅い陥門部と島嶼状に ICG で染まり暗赤色調のなだらかな隆起が見られる。

Fig. 2 肝生検組織所見: Submassive liver necrosis の像である。(Elastica Van Gieson 染色 $\times 40$)

は1.7 g/dl, IgG は2250 mg/dl, 抗核抗体320倍(均質型), HLAはclass I がA24, A31, B51, B54, Cw1でclass IIがDR9, DR15(2), DQ3, DQ6であった。

腹腔鏡所見(Fig. 1): 第29病日に施行した腹腔鏡検査では肝右葉は赤褐色でなだらかな隆起と淡褐色で浅い陥凹部が交互に配列し, 広範に肝実質の脱落がみられた。残存した肝実質のみが, 静脈内投与した ICG 試薬で染まっていた。左葉は著しく萎縮しており, 外側区域の鎌状靱帯より島嶼状に淡赤褐色の肝実質が残存していた。癒痕肝と診断した。

肝組織所見(Fig. 2): Submassive liver cell necrosis を伴う慢性活動性肝炎の所見であり, 門脈域には

リンパ球を主体とした細胞浸潤がみられ形質細胞も散見された。

臨床経過(Fig. 3): 自己免疫性肝炎と診断し9月2日よりプレドニゾロン(PSL)30 mg/日にて治療を開始した。GOT, GPT 値が低下し順調に推移していたが, 投与40日目(PSL30 mg/日)に右眼のかすみ, 視力障害を訴えた。眼圧は35mmHg と上昇しており, 視野障害は認めないが軽度の視力低下を認め, ステロイド緑内障と診断された。PSL を20 mg/日に減量し, また β 遮断薬(ミケラン[®])点眼を開始したところ眼圧は徐々に低下し, その後視力障害も回復した。肝機能障害はPSL 減量により一時増悪したがアザチオプリン(イムラン[®])

Fig. 3 臨床経過(症例1)

(50 mg/日)の併用により4ヵ月後には正常化した。現在 PSL 5 mg/日, AZP 50 mg/日にて経過を観察中である。

症例2 : 69歳, 男性。

主訴 : 食欲低下, 黄疸。

現病歴 : 1995年10月の健康診断で肝機能障害を指摘された。この頃より食欲低下がみられ, 11月には肝機能障害が進行し黄疸も出現したため近医に入院し, 強力ネオミノファーゲンC[®]投与による加療を受けた。肝予備能が低下してきたため, 1996年1月当科に紹介入院となった。

家族歴 : 特記なし。

既往歴 : 胃, 十二指腸潰瘍(36歳)。

理学的所見 : 身長148cm, 体重43kg, 意識清明, 振戦なし, 貧血なし, 眼球結膜に黄疸あり。肝を右肋弓下に2横指弾性硬に触知する。腹水, 浮腫は認めない。

入院時検査所見 (Table 2) : T-Bil 4.5 mg/dl, GOT 318 U/l, GPT 352 U/l, PT 68%, HPT 55%と高度の肝障害を認め, γ -glob 2.3 g/dl, IgG 2760 mg/dl, 抗核抗体640倍(均質型)で自己免疫性肝炎を疑った。HLA は class I が A24, A26, B52, B62, Cw3で class II が DR15(2), DQ6であった。

腹腔鏡所見 : 入院後30病日目に行った腹腔鏡検査では両葉とも萎縮しており, 特に左葉は広範に肝実質の脱落がみられ扁平化していた。右葉には多くの瘢痕が認められ所々に赤色紋理がみられた。また, ICG 試薬の静脈内投与後も左葉から右葉前区域まで十分に染色されず, 広範な脱落, 壊死が疑われた。瘢痕肝と診断した。

肝組織所見 (Fig. 4) : 広範に piecemeal necrosis がみられ, 一部に bridging necrosis を伴うロゼット形成がみられた。門脈域にリンパ球, 形質細胞が浸潤していた。

臨床経過 (Fig. 5) : 自己免疫性肝炎と診断し, 2月7日より PSL 30mg/日を投与し, 肝機能はしだいに改善した。投薬開始4ヵ月後, PSL 10mg/日を投与中であったが頭重感, 嘔気, 両眼のかすみが生じた。眼圧は正常で, 視野障害も認めなかったが視力低下, 視神経乳頭の陥凹がみられた。PSL を 5 mg/日に減量し, また β 遮断薬(チモブロール[®])の点眼でこれらの症状は消失し, ステロイド緑内障と診断した。

考 察

当科では, 詳細に検討した AIH 症例のうち副腎皮質ステロイドを20症例に投与し, そのうち緑内障の発症

Table 2 入院時検査所見 (症例2)

TP	6.4 g/dl	APTT	37.1 sec	LE test	(-)
Alb	2.2 g/dl	PT	68 %	ANA	(+)640倍, H
Alb	47.8 %	HPT	55 %	RNP Ab	(-)
α 1-gl	2.6 %	IgG	2760 mg/dl	Sm Ab	(-)
α 2-gl	6.0 %	IgA	487 mg/dl	SS-A Ab	(-)
β -gl	7.5 %	IgM	197 mg/dl	SS-B Ab	(-)
γ -gl	36.1 %	CRP	0.8 mg/dl	RA	(-)
T.Bil	4.5 mg/dl	WBC	5300 / μ l	AMA	(-)
D.Bil	3.0 mg/dl	RBC	370 $\times$ 10 ⁴ / μ l	ds DNA Ab	(-)
GOT	318 U/l	Hb	11.4 g/dl	IgM-HA Ab	(-)
GPT	352 U/l	Ht	35.9 %	HBs Ag/Ab	(-)/(-)
LDH	378 U/l	Plt	14.5 $\times$ 10 ⁴ / μ l	IgM-HBcAb	(-)
ALP	363 U/l (N : 100-280)	BUN	17.4 mg/dl	HCV-Ab (3rd)	(-)
γ -GTP	150 U/l (N : 7-33)	Cr	0.6 mg/dl	HCV-RNA	(-)
LAP	108 U/l (N : 33-91)				
ChE	125 U/l (N : 200-400)				
T.Chol	100 mg/dl				

HLA-typing : A24, A26, B52, B62, Cw3, DR15(2), DQ6

H : 均質型

Fig. 4 肝生検組織所見(症例2) : 複小葉性に肝実質が脱落し、一部に肝実質が残存している。(H.E. 染色 $\times$ 100)

は2例のみにみられた(10%)。これらは副腎皮質ステロイド投与中に視力障害を訴え、本剤の減量ならびに β 遮断薬点眼によって症状が回復した。

今回ステロイド緑内障を合併したAIH症例は若年女性及び高齢男性であった。この2例はいずれも黄疸を伴い急性発症している。また両者共に高度な肝機能障害を伴い肝細胞の広範な脱落がみられた。さらに両症例はHLA-DR2という遺伝的背景をもち、発症様式、腹腔鏡所見などが類似していることはAIHに合併するステロイド緑内障を考える上で興味深い。また、副腎皮質ステロイドを投与した20症例のHLAはDR-2が6

例、DR-4が12例、DR-6が1例、不明が1例であった。これらより急性発症した広範な肝障害を伴いHLA-DR2という遺伝的背景を有する症例に、ステロイド緑内障が出やすいという観点から今後検討することが望まれる。

副腎皮質ステロイドは1949年Hench¹⁾らによってリウマチ様関節炎に使用されてから多くの疾患の治療に使用されてきた。副腎皮質ステロイドの副作用は数多く知られているが、眼への副作用として緑内障、白内障がある²⁾。

副腎皮質ステロイド全身投与による緑内障は1950年McLeanにより初めて報告されている³⁾。眼への副腎皮質ステロイド局所投与による緑内障の発症は37例中22例(59.5%)と高率⁴⁾に比し、副腎皮質ステロイドを全身投与した場合の緑内障の発症頻度は、炎症性腸疾患患者では54例中15例(27.8%)⁵⁾、呼吸器疾患患者の場合は51例中5例(9.8%)⁶⁾と低率である。われわれのAIH症例では10%にステロイド緑内障を合併したことから慎重に検討すれば、また軽症を含めれば本合併症例が見つかるものと推測される。また自己免疫性肝炎症例においては長期間副腎皮質ステロイドの投与を受けており、よって長期間にわたる経過の観察が重要といえよう。

ステロイド緑内障の発症機序は房水中のムコ多糖体が増加して線維柱網状組織に蓄積し、その結果房水流出率が低下することが一因であると考えられている⁷⁾。しかし、特定の遺伝的素因や原疾患とステロイド緑内障の発症との関連は十分に解明されていない。

Fig. 5 臨床経過(症例2)

一般にわれわれの症例のように副腎皮質ステロイドの投与中止と β 遮断薬点眼により、眼圧は正常もしくは境界値まで低下するが、いったん生じた視野障害は回復不能であると報告されている⁸⁾。

ステロイド緑内障の多くは無症状のうちに経過し、進行すると回復不能な視野障害に至るため、副腎皮質ステロイド投与時は定期的な視力、眼圧測定が重要であると考えられた。

結 語

1. 副腎皮質ステロイド投与後に緑内障が発症した自己免疫性肝炎症例を2例経験した。
2. この2例の発症様式、腹腔鏡所見や肝組織所見は類似しており、HLAは共にDR2であった。
3. 副腎皮質ステロイドを長期間にわたり投与する場合、定期的に眼圧を測定することが重要である。

文 献

- 1) Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, et al : The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone : compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. Staff Meet. Mayo clin 24 : 181—197, 1949
- 2) 森本靖彦 : グルココルチコイドの副作用とその対策. 最新医学 39 : 1578—1589, 1984
- 3) McLean JM : Clinical and experimental observation on the use of ACTH and cortisone in ocular inflammatory disease. (Discussion of paper by Woods AC) Trans Am Ophthalmol Soc 48 : 259—296, 1950
- 4) Mohan R, Muralidharan AR : Steroid induced glaucoma and cataract. Ind J Ophthal 37 : 13—16, 1989
- 5) Tripathi RC, Kirschner BS, Kipp M, et al : Corticosteroid treatment for inflammatory bowel disease in pediatric patients increases intraocular pressure. Gastroenterology 102 : 1957—1961, 1992
- 6) Kwong FK, Sue MA, Klaustermeyer WB : Corticosteroid complications in respiratory disease. Ann Allergy 5 : 326—330, 1987
- 7) 飯田芳樹, 深谷嘉英, 安部 誠, 他 : 緑内障を併発したアトピー性皮膚炎の1例. 皮膚臨床 35 : 595—597, 1993
- 8) 北沢克明 : 副腎皮質ステロイド製剤と眼圧. 日本の眼科 47 : 345—351, 1976