<症例報告>

多発性筋炎を合併した HLA-DR 8 陽性の 原発性胆汁性肝硬変の 1 例

佐藤 勉 加藤 淳二 佐藤 康史 井山 諭
高田 弘一 奥 隆臣 高橋 祥 町田 卓郎
小船 雅義 松永 卓也 高橋 稔 新津洋司郎

要 旨：症例は 64 歳，女性。皮膚掻痒感，四肢の筋力低下を主訴として入院した。血液検査では，胆道系酵素，筋原性酵素の上昇を認め，抗核抗体，抗ミトコンドリア抗体(AMA)，抗 M2 抗体が陽性であった。肝生検では慢性非化膿性破壊性胆管炎を，筋生検では筋線維の大小不同および円形萎縮を認めた。原発性胆汁性肝硬変(PBC)と多発性筋炎の合併と診断し，ウルソデオキシコール酸およびプレドニゾロンを投与したところ，検査所見と自覚症状は改善した。PBC は稀に多発性筋炎を合併するが，その機序として AMA による筋組織のミトコンドリア障害が想定されている。本症例でも電子顕微鏡観察において，特徴的なミトコンドリアの増加が観察された。更に，多発性筋炎の発症要因とされる HLA-DR 8 が陽性であった。このことは，患者の免疫学的な背景も多発性筋炎の合併に関与する可能性を示唆すると考えられた。

索引用語： PBC 多発性筋炎 HLA-DR 8

緒 言

原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis; PBC)は中年以後の女性に好発し，肝内胆汁の慢性的なうっ滞を呈する疾患であるが，その約 34%に自己免疫性疾患を合併する¹⁾。その内訳は，シェーグレン症候群が最多で(17%)，これに橋本病(6%)や慢性関節リウマチ(5%)などが続いている。しかし，多発性筋炎(polymyositis)の合併は比較的稀であり，著者らが検索しえた範囲では，国内外でわずかに 13 例が報告されているのみである^{2~12)}。合併の機序としては，PBC において高頻度に検出される抗ミトコンドリア抗体(anti-mitochondrial antibody; AMA)が筋組織中のミトコンドリアを障害すると推測されている^{8,11)}。しかし，human leukocyte antigen(HLA)な

どの免疫学的背景について考察した文献はない。

今回我々は，PBC と多発性筋炎の合併例において，多発性筋炎の発症要因である HLA-DR 8¹³⁾を認めたので，文献的な考察を加えて報告する。

症 例

症例：64 歳，女性。

主訴：皮膚掻痒感，四肢の筋力低下。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

嗜好：薬物およびアルコールの乱用なし。

現病歴：1996 年 1 月頃より皮膚掻痒感，四肢の筋力低下を自覚した。これらは徐々に増悪し，近医で施行されたスクリーニングの採血で肝機能障害が指摘されたため，精査を目的として，同年 3 月に当科へ紹介

A case of primary biliary cirrhosis with HLA-DR 8 complicated by polymyositis

Tsutomu SATO, Junji KATO, Yasushi SATO, Satoshi IYAMA, Kohichi TAKADA, Takatomi OKU, Sho TAKAHASHI, Takurou MACHIDA, Masayoshi KOBUNE, Takuya MATSUNAGA, Minoru TAKAHASHI, Yoshiro NIITSU

Department of Internal Medicine (Section 4), Sapporo Medical University, School of Medicine

札幌医科大学第 4 内科

<受付日 2003 年 3 月 10 日>

表 1 入院時検査成績

Peripheral blood		Brood chemistry		Serological test			
WBS	6,700/ <i>μ</i> l	TP	7.4 g/dl	ESR	94 mm/h ↑		
Stab.	9%	T. Bil	1.3 mg/dl ↑	CRP	1.4 mg/dl ↑		
Seg.	46%	AST	42 IU/l ↑	RA	(−)		
Lymph.	30%	ALT	31 IU/l	LE test	(−)		
Mono.	14%	LDH	552 IU/l ↑	ANA	(+) ×320 ↑		
Eosino.	1%	ALP	482 IU/l ↑	AMA	(+) ×320 ↑		
RBC	435×10 ⁴ / <i>μ</i> l	γ-GTP	92 IU/l ↑	M 2	(+) ↑		
Hb.	13.0 g/dl	LAP	289 IU/l ↑	ASMA	(−)		
Plt.	16.4×10 ⁴ / <i>μ</i> l	ChE	4220 IU/l	Jo-1	(−)		
Coagulofibrinolysis		CPK	308 IU/l ↑	IgG	1,630 mg/dl		
		Na	142 mEq/l	IgA	220 mg/dl		
		K	3.9 mEq/l	IgM	360 mg/dl ↑		
		Cl	107 mEq/l	Viral marker			
PT	85.2%	BUN	17 mg/dl				
APTT	34.0 sec.	Cre.	0.7 mg/dl				
Fbg.	360 mg/dl	T. Cho	232 mg/dl	HBs Ag	(−)		
Urinalysis		TG	196 mg/dl ↑	HCV Ab(3 rd)	(−)		
		sugar	(−)	FBS	93 mg/dl ↑	Other laboratory test	
		urobilinogen	(−)	Tumor marker			
		occult blood	(−)			CEA	1.5 ng/ml
Stool		CA 19-9	16.0 U/ml	A 2, A 24, B 46, C 1, DR 8, DQ 1			
		occult blood	(−)			AFP	4.0 ng/ml

入院した。

入院時現症：身長 149 cm，体重 52 kg，血圧 132/80 mmHg，体温 36.2°C，脈拍 70 回/分，整。眼瞼結膜に貧血なし。眼球強膜に黄染なし。表在リンパ節を触知せず。胸部理学的所見に異常なし。腹部に圧痛なく，肝脾を触知せず。意識は清明で，精神，知能，脳神経領域に異常なし。四肢では近位筋優位の萎縮と筋力低下が認められ，握力は左右ともに 10 kg であった。Gowers 徴候は陰性。両上下肢では深部反射に軽度の低下あり。協調運動障害，知覚異常，病的反射を認めず。

入院時検査成績(表 1)：末梢血には異常なし。生化学検査では，ALP 482 IU/l， γ -GTP 92 IU/l，LAP 289 IU/l などの胆道系酵素や，CPK 308 IU/l，アルドラーゼ 8.5 IU/l などの筋原性酵素が高値を示した。また，T. Bil. 1.3 mg/dl，AST 43 IU/l，LDH 552 IU/l，T. Cho. 232 mg/dl，TG 196 mg/dl など軽度の上昇を呈した。ALP アイソザイムは 2 型，CPK アイソザイムは MM 型が優位であった。赤沈 94 mm/h，CRP 1.4 mg/dl と炎症所見は陽性。抗核抗体(320 倍)，抗ミトコンドリア抗体(320 倍)およ

び抗 M 2 抗体が陽性で，IgM は 360 mg/dl と高値を示した。HLA 抗原は A 2，A 24，B 46，C 1，DR 8，DQ 1 が陽性であった。

腹部エコー検査では肝縁の鈍化を，腹部 CT 検査では軽度の肝腫大を認めた。上部および下部消化管内視鏡，内視鏡的逆行性胆道造影検査などに特記すべき異常を認めなかった。一方，針筋電図において四肢筋に誘導された運動単位電位は低振幅，短時間持続の筋原性変化を示した。しかし，神経伝導速度，脳波，聴性脳幹反応，視覚性大脳誘発電位，体性感覚誘発電位，腰椎穿刺，頭部 CT および MRI 検査には特記すべき異常を認めなかった。

肝生検組織像：肝実質には特記すべき異常を認めなかった。グリソン鞘にはリンパ球浸潤を認めたが，限界板はよく保たれており，線維化の亢進は認められなかった(図 1 A)。小葉間胆管には明らかにリンパ球浸潤が認められ(図 1 B)，Scheuer 分類 I 期(慢性非化膿性破壊性胆管炎)と考えられた。

筋生検組織像：左上腕二頭筋より採取した筋組織では，筋線維の大小不同および円形萎縮を認めたが，炎症細胞浸潤および結合組織の増生は明らかでなかった。

図1 肝生検組織像(H-E 染色) : A ; 100 倍, B ; 400 倍.

図2 筋生検組織像 : A ; 光学顕微鏡, H-E 染色, 100 倍, B ; 電子顕微鏡, 10,000 倍.

(図2 A)。また、電子顕微鏡による観察では筋線維間のミトコンドリアにび慢性的な増加を認めた。更に、これらのミトコンドリアでは膨化やクリスタの減少が散見された(図2 B)。

入院後経過(図3) : 厚生省「難治性の肝炎」調査研究班 1992 および厚生省「強皮症、皮膚筋炎および多発性筋炎」調査研究班 1976 の基準に従って、本症例

を PBC と多発性筋炎の合併と診断し、前者に対してはウルソデオキシコール酸 600 mg/day を、後者にはプレドニゾロン 30 mg/day を第 14 病日より開始した。これらの内服を継続したところ、CPK は第 28 病日、ALP は第 36 病日に正常化した。また、筋力低下などの自覚症状にも徐々に改善が得られ、左右の握力はそれぞれ 19, 21 kg まで回復したため、第 45 病日

図3 臨床経過

に退院した。以後、外来でプレドニゾロンを5 mg/day まで漸減したが、PBC および多発性筋炎の増悪を認めなかった。

考 案

単独で発症する多発性筋炎と比較して、PBC に合併する筋炎には病理組織学的な特徴がいくつか存在する。まず、過去の報告では、筋生検組織所見において、筋線維の大小不同および円形萎縮などを認めるものの、炎症細胞はほとんど浸潤していないことが指摘されている^{6,11)}。炎症細胞浸潤に関して明確に言及していない報告も散見されるが、筋炎の症状や筋原性酵素の値と比べ、その程度は一般に軽微であると思われる^{2,4,5,7,8,9,10,12)}。我々の症例においても、筋線維の大小不同および円形萎縮は明らかであったが、炎症細胞浸潤はほとんど認められなかった。

第2の特徴は、筋組織のミトコンドリアがび慢性に増加する点である⁸⁾。安田らは筋組織の電子顕微鏡観察を行って、筋線維に占めるミトコンドリアの容積比を算出し、正常対照が4.2%であるのに対して、多発性筋炎を合併したPBCでは12.3%と明らかな増加を示すと報告した。更に、このようなミトコンドリアの増加が、多発性筋炎単独の症例で観察されることはないと言及している。同様の方法で算出した本症例のミトコンドリア容積比は13.5%であり、安田らの報告と矛盾しない結果であった。

これらの特徴を呈する理由として、PBC に合併する筋炎は通常が多発性筋炎とは異なる機序で発症する可能性が推測される。実際、PBC で高頻度に検出さ

れるAMA が、合併する筋炎の発症に関与するのではないかと推論されている^{8,11)}。このような仮説は一元的な病因論として魅力的ではあるが、AMA のみが筋炎の発症に関与するのであれば、PBC に合併する多発性筋炎が稀であるという事実を説明できない。筋炎の発症に関与する患者の免疫学的な背景も考慮に加える必要があると考える。

以前より、PBC の発症に関与する因子としてHLA-DR 8 が注目されているが¹⁴⁾、多発性筋炎と HLA の関連を検索してみると、白人(caucasian)ではDRw 52 が¹⁵⁾、日本人ではDR 8 が¹³⁾発症に深く関すると報告されている。これに一致して、本症例のHLA 抗原ではDR 8 が陽性であった。このことは、PBC 患者のAMA が実際に筋組織のミトコンドリアを認識する場合でも、筋炎の発症は患者の免疫学的背景に依存する可能性を示唆している。多発性筋炎を合併したPBCの報告において、HLA に関して記載されているものは3報しかないが^{8,10,11)}、日本人ではDR 8 が、白人ではDRw 52 が全例で検出されている。この事実は我々の推論を支持するものと考えている。無論、この推測を検証するためには、多発性筋炎を合併するPBC と合併しないPBC のHLA を大規模に比較する必要がある。更なる症例の蓄積を待たざるを得ないが、今後、同様の症例においてはHLA の検索が施行されることを期待している。

結 語

PBC に多発性筋炎を合併した症例において、多発性筋炎の発症要因とされるHLA-DR 8 が陽性であっ

た。筋炎を合併する機序として、患者の免疫学的背景が関与する可能性を示唆すると考え報告した。

謝辞：筋生検組織所見について御示唆を頂いた今井富裕先生(札幌医科大学医学部神経内科)、電子顕微鏡写真を御提供頂いた望月洋一先生(札幌医科大学医学部附属がん研究所病理学)に深謝致します。

文 献

- 1) 井上恭一, 廣野淳子, 中野俊成, 他：原発性胆汁性肝硬変(PBC)全国調査集計結果(第 14 報)。厚生省特定疾患「難治性の肝炎」調査研究班平成 5 年度研究報告：134-142, 1995
- 2) Richard A, Willson MD : Therapeutic quandary. Asymptomatic primary biliary cirrhosis associated with polymyositis. Dig Dis Sci 26 : 372-375, 1981
- 3) 栗田幸子, 松本一仁：多発性筋炎を合併した原発性胆汁性肝硬変の 1 例。医療 37 : 603-607, 1983
- 4) 佐藤仁志, 矢崎康幸, 鈴木貴久, 他：原発性胆汁性肝硬変に多発性筋炎を合併した 1 症例。肝臓 27 : 822-828, 1986
- 5) 上田祥博, 荒木邦治, 松本匡史, 他：多発性筋炎に無症候性原発性胆汁性肝硬変を合併した 1 例。日内誌 77 : 115-116, 1988
- 6) 斎藤修一, 山田昇司, 高木 均, 他：原発性胆汁性肝硬変に多発性筋炎, うっ血性心筋症を合併した男性剖検例。日消誌 85 : 287-291, 1988
- 7) 高木 徹, 宇佐見啓治, 斎藤孝一, 他：多発性筋炎に原発性胆汁性肝硬変と Sjogren 症候群を合併した 1 例。肝臓 29 : 684-689, 1988
- 8) 安田 譲, 中野 智, 秋口一郎, 他：原発性胆汁性肝硬変に合併した多発性筋炎の 1 例。臨神経 30 : 88-93, 1990
- 9) 武井正美, 山上敬司, 西成田進, 他：多発性筋炎に無症候性原発性胆汁性肝硬変を合併し好酸球増多を示した 1 例。日臨免疫誌 14 : 98-104, 1991
- 10) Harada N, Dohmen K, Itoh H, et al : Siblings cases of primary biliary cirrhosis associated with polymyositis, vasculitis and Hashimoto's thyroiditis. Intern Med 31 : 289-293, 1992
- 11) Varga J, Heiman-Patterson T, Munoz S, et al : Myopathy with mitochondrial alterations in patients with primary biliary cirrhosis and antimitochondrial antibodies. Arthritis Rheum 36 : 1468-1475, 1993
- 12) 中正恵二, 西上隆之, 杉原綾子, 他：無症候性原発性胆汁性肝硬変を伴った多発性筋炎の 1 男性例。日消誌 93 : 666-670, 1996
- 13) Furuya T, Hakoda M, Higami K, et al : Association of HLA class I and class II alleles with myositis in Japanese patients. J Rheumatol 25 : 1109-1114, 1998
- 14) Onishi S, Sakamaki T, Maeda T, et al : DNA typing of HLA class II genes ; DRB1*0803 increases the susceptibility of Japanese to primary biliary cirrhosis. J Hepatol 21 : 1053-1060, 1994
- 15) Love LA, Leff RL, Fraster DD, et al : A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy : myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patient groups. Medicine (Baltimore) 70 : 360-374, 1991