<症例報告>

サルコイドーシスを合併した原発性胆汁性肝硬変症(PBC)の1例

上徳ひろみ¹⁾ 高木貴久子²⁾ 永坂 敦¹⁾ 西川 秀司¹⁾ 樋口 晶文¹⁾

要 旨：症例は57歳男性。2002年1月15日感冒様症状で近医受診したところ、肝・胆道系酵素の上昇を指摘され、抗核抗体も陽性であったため精査目的に3月20日当科初診。精査の結果、抗ミトコンドリア M2 抗体が36.9 IU/l と高値であり PBC と診断したが、肝生検を施行したところ非乾酪性類上皮肉芽腫が目立つことからサルコイドーシスの合併を疑った。胸部 CT 上両肺門リンパ節の腫脹を認め、経気管支肺生検で Langhans 巨細胞が証明されたほか、気管支肺胞洗浄所見も矛盾せずサルコイドーシスの確定診断に至った。今回我々は、サルコイドーシスを合併した PBC という稀有な症例を経験したので、多少の文献的考察とともに報告する。

索引用語： 原発性胆汁性肝硬変 サルコイドーシス 抗ミトコンドリア抗体

はじめに

原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis; 以下 PBC)とサルコイドーシスはそれぞれ独立した疾患と考えられているが、病因は明らかでなく共に非乾酪性肉芽腫形成と細胞性免疫の異常をおこすという共通点もみられ、肝病変についてはその組織学的類似点も指摘されている¹⁾。今回我々は PBC とサルコイドーシスの1合併例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：56歳男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙、1日10本36年間。飲酒、日本酒4合週3回。アレルギーなし。吸入歴なし。ペット飼育歴なし。服薬歴なし。

現病歴：生来健康。2002年1月15日感冒様症状を主訴に近医受診し、AST 46 IU/ml、ALT 89 IU/ml と軽度の肝機能障害を指摘された。禁酒にて経過観察となったが症状が再燃するため同院を再受診したとこ

ろ、ALP 1089 IU/ml、AST 61 IU/ml、ALT 89 IU/ml、ANA×640 と胆道系酵素の上昇、肝機能障害に加えて抗核抗体も陽性であったため、精査目的に3月20日当科紹介、4月8日当科入院となった。

入院時現症：身長167 cm、体重71 kg。表在リンパ節触知せず。眼瞼結膜に貧血を認めず、眼球結膜に黄染を認めない。胸部聴診上異常なし。腹部平坦・軟で肝・脾を触知せず。神経学的異常所見なし。

検査所見(表1)：生化学検査上、AST、ALT の上昇と著しい胆道系酵素の上昇を認めた。血清学的検査において抗ミトコンドリア抗体(anti-mitochondrial antibody; AMA)は陰性であったが、抗ミトコンドリア M2 抗体(anti-mitochondrial M2 antibody; AMA-M2 Ab)が高力価で陽性であった。肝炎ウイルスマーカー、腫瘍マーカーは全て陰性であった。

腹部 CT：肝内胆管の拡張はなく門脈周囲にリンパ節の腫脹を数個認めるものの、明らかな異常所見なし。

肝生検(図1)：門脈域に軽度のリンパ球浸潤を伴う小葉間胆管の変化と、病変部を含むグリソン鞘を中心とした非乾酪性類上皮肉芽腫を多数認めた。小葉構造は保たれており門脈域の線維化や細胆管の増生はなく、

A case of primary biliary cirrhosis coexistence with sarcoidosis

Hiroimi JOTOKU¹⁾, Kikuko TAKAGI²⁾, Atushi NAGASAKA¹⁾, Syuji NISHIKAWA¹⁾, Akifumi HIGUCHI¹⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology, Sapporo City General Hospital

²⁾ Department of Gastroenterology, National Nishi Sapporo Hospital

¹⁾ 市立札幌病院消化器科

²⁾ 国立療養所西札幌病院消化器科

<受付日 2004 年 3 月 15 日><採択日 2004 年 7 月 5 日>

表1 検査所見

Peripheral Blood		T-Bil	0.4 mg/dl	ACE	33.9 IU/l/37°C	Virus marker	
WBC	6400/ μ l	AST	51 IU/l	BS	110 mg/dl	HBs Ag	(-)
Baso	0.3%	ALT	92 IU/l	Serology	CRP 0.34 mg/dl IgG 1546 mg/dl IgM 86 mg/dl IgA 196 mg/dl IgE(EIA) 2130 IU/ml	HBs Ab	(-)
Eos	6.7%	ZTT	12 KU			HBe Ab	(-)
Neutro	56.3%	LDH	271 IU/l			HCV Ab	(-)
Lym	25.9%	ALP	1061 IU/l			Tumor marker	
Mono	10.8%	γ -GTP	510 IU/l			AFP	3 ng/ml
RBC	514 $\times 10^4$ / μ l	ChE	269 IU/l	KL-6	411 U/ml	CEA	2.8 ng/ml
Hb	15.6 g/dl	TC	229 mg/dl	SP-A	47.4 ng/ml	Ca19-9	17 U/ml
Ht	47.3%	TG	283 mg/dl	SP-D	69.1 ng/ml	BALF	
Plt	35.5 $\times 10^4$ / μ l	HDL-C	34 mg/dl	RF	<25 IU/l	Cell count	6400/ μ l
Hematostasis		BUN	18 mg/dl	ANA	$\times 40$	CD4/CD8	59.1/33.8
PT	100%	Cr	0.9 mg/dl	homogeneous			<u>=1.74</u>
APTT	32 sec	UA	6.4 mg/dl	AMA	(-)	Neut	5%
Fib	358 mg/dl	Amy	121 IU/l	AMA-M2 Ab		Lym	10%
Blood chemistry		Na	138 mEq/l		36.9 index	M ϕ	85%
TP	7.9 g/dl	K	4.2 mEq/l	ASMA	(-)		
Alb	4.1 g/dl	Cl	102 mEq/l				
		Ca	10.2 mg/dl				
		lysozyme	19.8 μ g/ml

図1 肝生検組織所見(H-E染色 $\times 50$):門脈域にリンパ球浸潤を伴い、小葉間胆管の変化と障害胆管を含むグリソン鞘を中心とした非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を多数認めた。

図2 胸部X線所見:両側肺門リンパ節の腫脹を認めた。

PBCとして矛盾しないものであった。しかし、肉芽腫は周囲との境界が比較的明瞭でその数が多く、胆管病変はこれによる圧排とも考えられたため、むしろ肝サルコイドーシスの組織像であるとして改めてその精査を行った。

検査所見(表1):生化学検査上、高カルシウム血症とリゾチームおよびangiotensin converting enzyme (ACE)の上昇を認めた。

気管支肺胞洗浄液検査(BALF: bronchoalveolar

lavage fluid): CD4/CD8が1.74と軽度上昇していた。

呼吸機能:肺活量3,460 ml, %肺活量102%, 1秒量2.28 l, 1秒量/努力肺活量64.8%, 1秒率79.7%, 肺拡散能118%, 肺拡散能/肺胞換気量122%と軽度の閉塞性換気障害を認めた。

胸部単純X線(図2):両側肺門リンパ節の腫脹(bilateral hilar lymphadenopathy; BHL)を認めたが肺野病変は明らかではなく、胸部X線分類上第I期であった。

胸部CT(図3):両側肺門、縦隔のリンパ節腫大を認

図3 胸部CT所見：両側肺門，縦隔のリンパ節の腫脹は明らかであったが，肺野には病変を認めなかった。

めたが，肺野病変は認めなかった。

⁶⁷Ga シンチグラム：両側肺門と右上縦隔で軽度集積亢進および両側肺野のびまん性の集積亢進を認めたほか，両側涙腺にも集積亢進が見られた。

経気管支肺生検(図4)：末梢気管支壁の間質にLanghans巨細胞を認めた。抗酸菌染色は陰性であった。

以上より，本症例は胆道系酵素が上昇し，AMA-M2抗体が陽性であり肝生検所見にも矛盾はないことからPBCであると診断したものの，組織像からサルコイドーシスの存在を疑い，経気管支肺生検によりその確定診断に至った。血液検査上の肝胆道系酵素の異常値がいずれの疾患によるものかについて明確な鑑別点はなく，我々は両者が合併しているものと臨床的に判断した。PBCとしては血清ビリルビン値，ASTおよびALTの上昇を認めず，掻痒感等もないために経過観察とした。サルコイドーシスについても咳嗽が次第に軽快したため副腎皮質ステロイド等の内服加療は行わず，現在も外来経過観察中である。

考 察

PBCは中年以降の女性に好発する慢性の肝内胆汁うっ滞症である。病因は自己免疫学的機序に基づく肝内小胆管破壊によるとされているが，自己抗体をはじめその詳細は未だ不明なままである。1992年に厚生省の「難治性の肝炎」調査研究班による診断基準が作成され，AMAの検出と小葉間胆管ないし隔壁胆管の慢性非化膿性破壊性胆管炎(chronic non-suppurative destructive cholangitis：CNSDC)の所見による診断が

図4 経気管支肺生検組織所見(H-E染色×50)：末梢気管支壁の間質にLanghans巨細胞とリンパ球の浸潤を認めた。

なされるようになった。一方，サルコイドーシスは，全身性の非乾酪性類上皮肉芽腫形成を主徴とする原因不明の疾患である。1996年に厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班，サルコイドーシス分科会による診断基準が改訂され，確定診断は臨床所見に加えて組織学的に類上皮細胞からなる乾酪壊死を伴わない肉芽腫性病変の存在によるとされた。しかし，特徴的な胸部X線所見や臨床所見が存在し，ツベルクリン反応の陰性化と血清ACE値，リゾチームの上昇などを確認することによっても診断可能とされている。PBCとサルコイドーシスは共に肉芽腫形成性の疾患であり，その病因は不明で双方に細胞性免疫異常の関与が考えられることから両者の相違，異同についての報告が散見される。

類上皮肉芽腫は病理組織学的に単球-マクロファージ由来の類上皮細胞とリンパ球からなり，肉芽腫性病変の発生には炎症刺激因子の特殊性と宿主の免疫反応の両者が重要な役割を果たしている。そして，類上皮肉芽腫は細菌や真菌の感染，異物の侵入などに際して好発するIV型アレルギーの所見でもある。PBCで出現する肉芽腫は障害小葉胆管周囲の門脈域を中心に疎に分布し，障害胆管が肉芽腫内に埋もれている像はPBCに特異的であり，胆管炎や門脈域の炎症が高度になるにつれて出現頻度が増加するものの肝硬変期には逆に減少する傾向があると報告されている²⁾。PBCに見られる肉芽腫について，障害胆管上皮での抗原提示分子の発現亢進³⁾や関与が疑われる菌体成分の証明⁴⁾がなされつつあるが，病因自体の解明には結びついておらず，他の肉芽腫性病変との決定的な鑑別点や存在意義は不明なままである。

サルコイドーシスの肉芽腫はその証明が診断基準にも採用されており、診断的にも重要な所見とされている。Devaney ら¹⁾の報告では、肝病変を伴ったサルコイドーシス患者 100 例の肝生検の結果、肉芽腫は主に門脈域に形成され、胆汁うっ滞型、壊死炎症型、脈管型に大別できるとした。その 58% を占める胆汁うっ滞型のうち約 30% は PBC 様の組織像を示すが、PBC の肉芽腫よりも数が多く、その辺縁が明瞭になる傾向があることが鑑別点であるとした。しかし、組織学的な両者の鑑別診断は困難であるとしている。

本症例の肝組織像は PBC として矛盾しないものであったが、周囲との境界が比較的明瞭な肉芽腫を多数認めたことがサルコイドーシス合併を疑わせる要因となった。組織像からはサルコイドーシス単独罹患であるとも考えたが、文献上も明確な鑑別点は示されておらず、組織像のみでは両者の鑑別が困難であった。

前述した Devaney ら¹⁾は、組織学的に PBC とサルコイドーシスの鑑別が困難な場合、AMA 抗体の検索が鑑別に有用であるとしている。Keeffe⁵⁾も、サルコイドーシスと診断された患者のうち症状や検査所見に異常がなくても 75–90% の症例に肝生検で肉芽腫の形成を認め、まれに胆汁うっ滞を来し肝硬変に至る症例も存在するとしており、その場合 PBC の存在を疑うべきであるとしている。両者の鑑別上最も有用なものは AMA の検出であり、PBC の 85–100% でこれが陽性であるのに対してサルコイドーシスでは陽性になることはないとして報告している。また、Eklund ら⁶⁾は両者の鑑別に Kveim test と AMA の両者の有用性をあげており、14 名の PBC 患者と 38 名のサルコイドーシス患者の比較で Kveim test に関してはサルコイドーシス患者の 63.2% で陽性であったのに対して PBC 患者で陽性例はなく、AMA は PBC 患者の 92.9% で陽性であるのに対してサルコイドーシスの患者に陽性例は存在しなかったと報告した。

本症例では、PBC の診断の根拠を肝生検組織像と血清学的な AMA-M2 Ab の存在によるものとした。AMA はミトコンドリアの内膜や外膜の蛋白成分を抗原とし、PBC 症例の 90% 以上で検出される疾患特異性の高い抗体であるとされているが、検出感度がやや低いことや非特異反応などの問題がある。一方、AMA-M2 Ab は AMA の対応抗原蛋白の一つである pyruvate dehydrogenase 複合体に対する自己抗体であり、

固酵素抗体法を用い、最も感度が高く非特異反応も少ないとされている⁷⁾。よって、本症例においては AMA 陰性であっても AMA-M2 Ab が陽性であることを PBC 診断の根拠とした。また、サルコイドーシスに罹患していることは組織学、血清学的に明らかであるがため、本症例においては両者が合併しているものとした。

まとめ

今回我々は、肝生検組織像から PBC とサルコイドーシスの合併の診断に至った 1 例を経験した。今後、PBC、サルコイドーシス両者の肉芽腫形成の意義や病因と結びついた組織学的差異について更に明らかにされていくことが期待される。

文 献

- 1) Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, et al: Hepatic Sarcoidosis: Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol* 17: 1272–1280, 1993
- 2) 中沼安二, 原田憲一: 原発性胆汁性肝硬変の診断 (2) 組織形態像から病態解明へ. *臨消内* 18: 523–532, 2003
- 3) Tsuneyama K, Yasoshima M, Harada K, et al: Increased CD 1d expression on small bile duct epithelium and epitheloid granuloma in livers in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 28: 620–623, 1998
- 4) Harada K, Tsuneyama K, Sudo Y, et al: Molecular identification of bacterial 16S ribosomal RNA gene in liver tissue of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 33: 530–536, 2001
- 5) Keeffe EB: Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis. *Am J Med* 83: 977–980, 1987
- 6) Eklund A, Stjernberg N, Uddenfeldt P, et al: Kveim test and mitochondrial antibodies in the differential diagnosis between primary biliary cirrhosis and sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1: 38–41, 1985
- 7) 前田 隆, 秋澤直明, 岩崎信二, 他: 原発性胆汁性肝硬変の診断 (1) 概念と診断. *臨消内* 18: 515–521, 2003