トピックス

I. 重要な臓器障害

5. 消化器

下田 慎治 赤星 光輝 塚本 浩

要 旨

消化器疾患・症状は日常診療の中で最も普遍的なものの一つである。しかしリウマチ・膠原病における消化器疾患は複雑な病態を背景に出現することも多く、早期に鑑別しその病態にあわせた加療が必要とされる。的確な医療面接，身体診察や基本的臨床検査・画像検査の判断を踏まえた上での専門的対応が求められる。

〔日内会誌 102：2567～2574，2013〕

Key words 類縁疾患，薬剤性副作用，免疫抑制，血管炎

はじめに

膠原病は全身性結合組織の疾患であり，関節リウマチ (rheumatoid arthritis：RA) も含め病因として自己免疫を含む何らかの免疫異常の機序が想定されている。消化器症状を呈するリウマチ・膠原病には，結合組織の異常による消化器機能異常，血管病変による潰瘍・出血・穿孔などに加え，膠原病の経過中に伴いやすい類縁の独立した自己免疫疾患，さらには各疾患の治療に対する副作用として出現する病態等がある。膠原病の経過中に伴いやすい類縁の独立した疾患として臓器特異的自己免疫疾患である原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis：PBC)

を難治性病態として取り上げ解説を行い，自己免疫疾患に対する理解を深め，次に各々の病態に対して概説を行いたい。

1. 膠原病で合併しやすい肝疾患

1) 原発性胆汁性肝硬変 (PBC)

PBCは肝内小型胆管の慢性非化膿性破壊性胆管炎・胆管消失を病理学的特徴として，疾患特異的に抗ミトコンドリア抗体が出現する臓器特異的自己免疫疾患で，本邦での患者数は約2万人である。慢性胆汁うっ滞の結果治療抵抗性に進行した場合肝臓移植でしか救命しえないため，症候性PBCは難病 (特定疾患) に指定されている。中年以降の女性に好発しSjögren症候群や関

九州大学大学院病態修復内科学

Serious Organ Damage and Intractable Clinical Conditions in Rheumatic and Connective Tissue Disease—Progress in Pathophysiology and Treatment. Topics: I. Damage to Important Organs Whose Early Treatment Makes a Big Difference; 5. Hepatic and gastrointestinal manifestations in collagen vascular diseases.

Shinji Shimoda, Mitsuteru Akahoshi and Hiroshi Tsukamoto: Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Japan.

トピックス

図 1. PBC病態の機序

節リウマチ（RA）をはじめとする様々な膠原病を合併する事が知られている。

我々はPBC症例から自己抗原反応性T細胞クローンを樹立し、生体肝移植時の摘出肝から採取した胆管細胞、肝臓浸潤リンパ球を用いた胆管炎モデルを作成した。この過程で、図1に示すように、①胆管細胞は自発的な炎症性ケモカインの産生に加え、種々の病原体を感知して自然免疫を作動させるToll様受容体のリガンドで刺激した場合、免疫をIFN- γ (interferon- γ) 産生環境に傾けるケモカインを産生し¹⁾、またケモカインならびに細胞接着分子としても作用するフラクタルカインの産生を認めた²⁾。②肝臓浸潤リンパ球をToll様受容体リガンドで刺激した場合、単球の産生するIFN- γ の作用も相俟って活性化されたNK (natural killer) 細胞が自己の胆管細胞を傷害した³⁾。③傷害された胆管細胞から放出された微粒子中に自己抗原が含まれており、④これを抗原提示細胞が貪食し、⑤T細胞へ抗原提示した。⑥自己抗原が胆管細胞上に提示された場合自己反応性T細胞がこれを認識して胆管細胞傷害が起きること⁴⁾などを明らかにしてきた。

さらには、多彩な外来抗原に分子相同性の機

序で感作された自己抗原に反応するT細胞が、胆管障害を行うという獲得免疫の異常が明らかになった。

これら一連の標的細胞と周囲の攻撃細胞における自然免疫、獲得免疫の異常をまとめると図2のようになり、自己免疫疾患では関与の多寡はありながらもこの三者の異常が複合的に関与して病態を形成するものと考えられる。

PBCの治療ではウルソ[®]が経験的に使用され、それに加えてベザフィブラートの効果が明らかとなっている。病期が進んでから治療を開始した場合はウルソ[®]・ベザフィブラートの治療効果が薄い事と、病期に関わらず治療効果に乏しい症例は肝硬変へと進行することがよく知られている。今後病態把握がさらに進み、環境要因・自然免疫・獲得免疫へ作用する薬剤の効果的な使用方法が開発され、肝硬変への進展予防や制御が可能となることが期待される。

2) 自己免疫性肝炎

肝細胞障害の発現と持続に、高免疫グロブリン血症や抗核抗体が出現することから自己免疫による機序が考えられている。中年以降の女性に多い慢性に経過する肝炎であり、本邦での患

図2. 原発性胆汁性肝硬変は環境・遺伝要因，獲得免疫，自然免疫の異常が複合的に関与している

HLA : human leukocyte antigen

GWAS : genome-wide association study

者数は約1万人である。診断には肝炎ウイルス、アルコール、薬剤性などによる肝障害を除外する必要がある。Sjögren症候群、RA、橋本病などの合併が多い。副腎皮質ステロイド薬（以下ステロイド）が奏効することが多い。

3) 膠原病に伴う肝障害

肝腫大がある場合には、RAに伴うアミロイドーシスや、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus : SLE）に伴う心不全を鑑別する必要がある。SLE、RAともに疾患活動期に肝障害の頻度は多くなる。RAでは活動期であれば肝臓に病的変化を来さない肝障害を来す事がある。SLEでは稀に自己免疫性肝炎様の病理像を呈する事があり、ステロイド治療の適応となる。

結節性動脈周囲炎ではやや大型サイズの動脈が障害され壊死性動脈炎が主体の肝病変を示すが、通常の肝生検ではこのレベルの動脈が採取される事は稀である事から判定が困難である事が多い。一般的に膠原病に伴う肝病変は多彩である。例として皮膚筋炎で施行した肝生検を示す。この症例では、図3に示すように門脈域の

炎症は軽微で、実質でのspotty necrosisと肝細胞の核内空胞化を認めていた。好酸球浸潤や中心静脈周囲の炎症等積極的に薬剤の関与を疑う所見などもなく、非特異的な炎症所見から、膠原病に関連した肝障害と考えられた。ステロイドを中心とした免疫抑制治療により原疾患のコントロールがつくに従って、肝機能も改善し正常化した。

4) 膠原病の治療に伴う二次的肝疾患

原疾患の治療によりコントロールがついている状況での肝障害は少ないが、副腎皮質ステロイドの長期使用などの場合には、原疾患のコントロールがついているにも関わらず脂肪肝による肝障害を認めることがある。健康食品・漢方薬、あるいは新たな薬剤の服用がないかの確認も必要となる。原疾患の初期治療、あるいはコントロール不良に伴い新たな薬剤が加わった場合の肝障害は、原疾患の増悪に伴う場合と薬剤性肝障害の両者があり得るため、慎重な判断が必要である。特に免疫抑制薬やリウマチ治療薬では薬剤性肝障害が出現することを念頭に入れ

トピックス

図3 切片は、リンパ球やマクロファージの軽微な小葉への浸潤を認め、わずかな肝細胞壊死と限局した脂肪沈着を認める。限界板の炎症性破壊や形質細胞・好酸球浸潤などは認めない。

る必要がある。Ohiraらは膠原病607例(220例のRA, 164例のSLE, 47例の全身硬化症, 44例のSjögren症候群, 43例のBehçet病, 27例の多発性筋炎・皮膚筋炎, 25例の血管炎症候群, 21例の混合性結合組織病, 16例の成人Still病)の中で肝機能異常を238例(39.2%)で認めたことを報告している⁵⁾。これらの疾患の中で肝障害の出現頻度が多かったものは、成人Still病(81.3%)、多発性筋炎・皮膚筋炎(51.9%)、血管炎症候群(48.0%)であった。成人Still病の場合肝障害の程度は血清フェリチン値と比例していた。血管炎症候群ではALP(alkaline phosphatase)の値とCRP(C-reactive protein)の値に相関を認めた。原因としては薬剤性肝障害(26.1%)、脂肪肝(7.6%)、ウイルス性肝炎(1.3%)などがあり、

膠原病のなかで15.9%の症例がPBCを合併、4.2%が自己免疫性肝炎との合併例も認めた。一般に膠原病に伴う肝障害の程度は軽微である一方、ウイルス性肝炎やPBC、自己免疫性肝炎など肝障害を主に来す原因がある場合の肝障害の程度は進行性の傾向がある。

2. 膠原病で合併しやすい消化管疾患

膠原病に伴う消化管病変は、①原疾患に伴う消化管の臓器障害、②治療薬の有害反応による消化管病変、③免疫抑制状態に起因する消化管感染症に大きく分けられる。肝・胆・膵を含め口腔から大腸に至るまで様々な病変が認められるが、疾患毎に多彩な病態を示す(表)。以下、代表的な膠原病(類縁)疾患でみられる主な消化管病変について概説する。

1) 全身性エリテマトーデス(SLE)

SLEの消化器症状は経過中の25~40%(報告によっては半数以上)に出現し、8~27.5%の患者でSLEに直接起因する消化器病変がみられる⁶⁾。

(1) ループス腸炎

①虚血性腸炎型

急性腹症の形で発症する。主に小腸が冒され、小腸X線検査では著明な小腸雛壁の腫大を伴う管腔狭小化と拇指圧痕像が認められる。内視鏡検査では、通常の虚血性腸炎とは異なり消化管粘膜面の変化は少なく、進展不良を伴う浮腫状粘膜として観察される。罹患範囲も小腸の広範囲に及び、CT(computed tomography)や腹部超音波検査では全小腸の浮腫に加え、しばしば腹水が認められる。病態としては粘膜下層から漿膜下組織における免疫複合体が関与する血管炎と考えられている⁶⁾。治療は通常、ステロイドが著効し速やかな症状・画像所見の改善が得られるが再発例も多い。

②多発潰瘍型

SLEの下部消化管では腸管Behçet病に類似の

表. 膠原病の消化器病変

	口腔・食道	胃・十二指腸	小腸	大腸	肝臓	その他
全身性エリテマトーデス	口腔アフタ性潰瘍		ループス腸炎（虚血性腸炎型） 蛋白漏出性胃腸症	ループス腸炎（多発潰瘍型）	自己免疫性肝炎	ループス腹膜炎 脾炎
関節リウマチ		アミロイドーシス	アミロイドーシス 血管炎（潰瘍・出血・穿孔）	アミロイドーシス 血管炎（潰瘍・出血・穿孔）	自己免疫性肝炎 原発性胆汁性肝硬変	
全身性強皮症	開口制限，舌小帯短縮 食道拡張・機能障害，GERD	胃排出能障害 十二指腸拡張	偽性腸閉塞症，吸収不良症候群 空腸拡張，腸管囊腫様気腫症	（偽）憩室，巨大結腸，直腸脱	原発性胆汁性肝硬変	気腹
多発性筋炎・皮膚筋炎	嚥下障害	胃がんの合併	腸管囊腫様気腫症	大腸がんの合併		
Sjögren症候群	口腔内乾燥，舌乳頭萎縮 齦歯，味覚障害，嚥下障害	萎縮性胃炎 MALTリンパ腫			自己免疫性肝炎 原発性胆汁性肝硬変	脾炎
血管炎症候群			血管炎（潰瘍・出血・穿孔）	血管炎（潰瘍・出血・穿孔）		脾炎
Behçet病	口腔アフタ性潰瘍・食道潰瘍		腸管Behçet病（回盲部潰瘍）	腸管Behçet病		
薬剤性	食道潰瘍（BP），口内炎（MTX） 歯肉肥大（CsA）	NSAIDs潰瘍	NSAIDs潰瘍 diaphragm disease（NSAIDs）	NSAIDs潰瘍 collagenous colitis（NSAIDs/PPI）	肝機能障害（MTX/AZP）	
感染症	カンジダ症		CMV腸炎	CMV腸炎		

GERD：胃食道逆流症，BP：ビスフォスフォネート，MTX：メトトレキサート，CsA：シクロスポリンA，PPI：プロトンポンプ阻害薬，AZP：アザチオプリン，CMV：サイトメガロウイルス，MALT：粘膜関連リンパ組織，NSAIDs：非ステロイド性抗炎症薬（文献1より引用改変）

潰瘍性病変が見られることがある。病理組織学的には血管炎や血栓形成が確認されるものが多く、消化管局所の虚血・血流障害が発症に関与すると考えられる⁶⁾。治療は中等量以上のステロイド投与が基本となるが、本病態は穿孔・穿通の危険性が高い可能性を認識し、慎重な経過観察を行い外科的治療の適応を見極める必要がある。

（2）蛋白漏出性胃腸症

腸管、とくに小腸からの大量のタンパク喪失により著明な浮腫、高度の低アルブミン血症をきたす。頻度は少ないがアジア人での報告が多い。低ガンマグロブリン血症や低補体血症を伴うことが多く、病因メカニズムとしては、補体

の活性化、免疫複合体沈着、リンパ管拡張による腸管の血管炎や毛細血管の透過性亢進などが想定されている⁷⁾。治療として大部分の患者は高用量ステロイドに反応するが、免疫抑制薬を併用する例もある。

（3）腸管偽閉塞（intestinal pseudo-obstruction：IPO）

SLEの稀な腸管合併症で、腸管の蠕動運動障害により機械的な閉塞機転がないにもかかわらず腹部膨満、腹痛、嘔吐などの腸閉塞症状を呈する。内臓平滑筋の運動障害や腸管神経・内臓自律神経系の異常によるものと推測されているが、この機能障害が、筋や神経障害、血管炎に伴う慢性虚血、あるいは腸管平滑筋に対する免疫抗

トピックス

体反応によるものかどうかについては未だ明らかでない⁷⁾。治療としては高用量ステロイドが基本であるが、様々な免疫抑制薬やエリスロマイシンなどの抗生物質が有効な場合もある。

2) 関節リウマチ (RA)

一般的に、RAに伴う消化器病変は疾患に直接起因するものより、治療薬関連の消化管障害や続発性アミロイドーシスなど、疾患に関連し二次的に派生する病変が多い。

(1) 血管炎

血管炎によるRAの消化器病変は、いわゆる悪性関節リウマチ (MRA) の一部に生じることがある。病変は消化管のいずれの部分にも生じるが、好発部位としては小腸(空腸>回腸)で、大腸では盲腸とS状結腸に多いと報告されている⁸⁾。潰瘍の形態は境界明瞭な単発ないし多発性の類円形潰瘍が多く、出血・びらん等を生じる。血管炎によるRA腸病変は発症が急激で進行が早く、大量出血、梗塞・穿孔など重篤な病態に至る場合があり注意を要する。

(2) アミロイドーシス

RAに続発するアミロイドーシスの頻度について我が国では、消化管生検での診断頻度は7~10%、腎生検では約20%、RA剖検例では20~30%とされている。消化器症状は続発性アミロイドーシスの最も早期に出現しやすい症状であり、腹部膨満、嘔気、腹痛などに始まり、激しい下痢が誘発される。粘膜固有層や腸管平滑筋へのアミロイド沈着が高度化すると血管や神経叢が侵され、腸管運動障害による麻痺性イレウスや吸収不良症候群を来す。また血管壁の脆弱化や血管腔の狭小化により虚血による潰瘍・梗塞を来し、虚血性腸炎(下血・穿孔)を生じることがある⁸⁾。RA続発アミロイドーシスは一般的に予後不良とされていたが、早期に診断しRAの寛解導入を目指した治療介入を行うことで予後を改善する可能性が示されている。最近、RAに対する生物学的製剤治療のアミロイドーシ

スに対する効果も示されており、特に抗IL-6(interleukin-6)受容体抗体(トシリズマブ)の有用性が報告されている。

3) 全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)

消化管病変はSScの内臓病変の中で最も頻度が高く(70~90%)、びまん型、限局型いずれにも合併する。病態生理的には、固有筋層の平滑筋の萎縮、および膠原線維による置換に神経系の障害も加わり、消化管の拡張や蠕動運動の低下が起こる。消化管病変の死因に占める割合は6~12%と報告されている⁹⁾。SScでは消化管のあらゆる部位に病変を起こし得るが、食道病変が最も多い。口腔の病変としては口周囲の皮膚硬化・萎縮による開口制限、舌小帯の短縮を認める。食道では下部2/3の括約筋圧の低下、蠕動運動の低下、拡張などにより、逆流性食道炎を来す。逆流した胃酸により、びらんや潰瘍形成を繰り返すと線維性瘢痕による狭窄を来す。逆流性食道炎の治療ではプロトンポンプ阻害薬や胃腸機能調整薬を用いる。胃では胃内容排出遅延が起こり、また胃前庭部毛細血管拡張症と同部位からの出血を合併する。小腸では蠕動運動の低下、内腔の拡張が認められ、進行すると偽憩室の形成やIPOが起き、腸管内圧の上昇は腸管囊腫様気腫症を来す。小腸病変の治療としては胃腸機能調整薬による蠕動運動の改善と乳酸菌製剤、抗生物質による腸内細菌過剰増殖の抑制を試みるが治療抵抗性の事も多い。小腸病変の進行による経口摂取困難や吸収不良で低栄養状態が持続する場合、在宅中心静脈栄養の適応となる。大腸病変では蠕動運動や分節運動低下による便秘や偽憩室を認める。大腸内の毛細血管拡張は消化管出血の原因となる。

4) Behçet病

口腔内の再発性アフタ性潰瘍は本疾患の主症状で約90%に認める。本邦における口腔以外の消化管病変の頻度は20~30%で、海外における消化管病変の合併頻度より高い一方、腸管Behçet

におけるHLA (human leukocyte antigen)-B51陽性率は44%でむしろBehçet病全体(50~60%)より低い傾向を示す¹⁰⁾。組織学的には潰瘍部は各種炎症細胞が混在した慢性活動性の非特異的炎症を呈する。食道潰瘍はBehçet病の発症早期よりみられ、中部が好発部位で胸骨後部痛、嚥下痛、嚥下困難を示す。腸管病変は回盲部が好発部位で、発症後数年を経て出現する事が多い。臨床症状は腹痛、下痢、下血で、内視鏡像としては多発する深い下掘れ潰瘍が特徴的である。潰瘍はしばしば穿孔や穿通を来す。第8トリソミーを有する骨髓異形性症候群とBehçet病が合併した場合、回盲部潰瘍を高頻度に合併する事が明らかになり注目されている。腸管Behçetはステロイドやメサラジンで治療するが治療抵抗性の症例も多い。治療抵抗性の腸管病変に対するTNF (tumor necrosis factor) 阻害薬の有用性の報告が蓄積され、アダリムマブが保険適用となっている。

5) 薬剤性消化管病変

NSAIDs(non-steroidal anti-inflammatory drugs)による胃腸障害はリウマチ・膠原病診療において最も高頻度に認められる消化管病変である。1991年の日本リウマチ財団の報告では、NSAIDsを3カ月以上内服中のRA患者において、1,004例中15.5%に胃潰瘍、1.9%に十二指腸潰瘍が認められている。半数近い症例は無症候であることが特徴であり、NSAIDs潰瘍の危険因子としては、高齢者、投与開始30日以内、高用量投与、潰瘍既往歴等が挙げられている。NSAIDsにより、炎症や疼痛に関連するシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)のみならず、胃粘膜防御反応に関連するCOX-1も抑制する事が胃腸障害の原因である。近年、COX-2選択的阻害薬が処方可能となり、胃腸障害は減少傾向にある。

ステロイドによる消化性潰瘍は、感染症や糖尿病等と共に主要な副作用と認識されてきたが、メタ解析ではステロイド使用中の消化性潰瘍発

生に有意差はないと報告されており、一般に考えられているより頻度は少ない。一方、ステロイドは消化管穿孔のリスクになると報告されている。

6) 感染性消化管病変

リウマチ・膠原病患者はステロイドや免疫抑制薬の使用により、免疫抑制状態となる事がしばしばあり、感染性の消化管病変を合併する。口腔カンジダ症や食道カンジダ症は高頻度に合併する。食道カンジダ症は中部から下部に好発し、嚥下痛、胸骨後部痛、嘔気などの症状を呈する。治療は局所性または全身性の抗真菌薬投与で行う。サイトメガロウイルス(Cytomegalovirus: CMV)は通常不顕性感染を来しているが、免疫抑制状態下では再活性化が起こり、腸炎を起こす事がある。診断が遅れると致死的になる事もあるため、免疫抑制療法中に消化管病変が出現した場合、鑑別診断の一つに挙げる必要がある。症状は腹痛、下血で内視鏡像としては白苔形成の乏しい打ち抜き潰瘍が典型的だが、非典型例も多い。確定診断は上皮や血管内皮の核内封入体の証明による。末梢血中のCMV抗原陽性は重要な参考所見だが、陰性でもCMV腸炎は否定できない。治療にはガンシクロビル等の抗ウイルス薬を用いる。

おわりに

膠原病各疾患では様々な消化器症状・疾患の合併があり、病像はきわめて多彩である。合併症が致命傷となることも当然あり得るために、合併症を早期に発見し病態を十分に把握するためには、膠原病、消化器疾患それぞれに精通し、互いの専門とする疾患のこともまた良く理解できていることが必要となる。両者の連携が円滑に行われる体制を構築しつつ合併症の治療を行う必要がある。

トピックス

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Shimoda S, et al : Biliary epithelial cells and primary biliary cirrhosis : the role of liver-infiltrating mononuclear cells. *Hepatology* 47 : 958–965, 2008.
- 2) Shimoda S, et al : CX3CL1 (fractalkine) : a signpost for biliary inflammation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 51 : 567–575, 2010.
- 3) Shimoda S, et al : Interaction between Toll-like receptors and natural killer cells in the destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 53: 1270–1281, 2011.
- 4) Kamihira T, et al : Biliary epithelial cells regulate autoreactive T cells : implications for biliary-specific diseases. *Hepatology* 41 : 151–159, 2005.
- 5) Takahashi A, et al : Clinical features of liver dysfunction in collagen diseases. *Hepatol Res* 40 : 1092–1097, 2010.
- 6) 高橋裕樹, 他 : 消化管. 日本臨床免疫学会会誌 27 : 145–155, 2004.
- 7) Tian XP, et al : Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus : insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 16 : 2971–2977, 2010.
- 8) 安田正之 : アミロイドーシス. 日本臨床 63 : 386–390, 2005.
- 9) Scussel-Lonzetti L, et al : Predicting mortality in systemic sclerosis : analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)* 81 : 154–167, 2002.
- 10) Sakane T, et al : Behçet's disease. *N Engl J Med* 341: 1284–1291, 1999.