短期間で肝硬変に進展した抗セントロメア抗体陽性 原発性胆汁性肝硬変症の1例

旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野

鈴木 康秋 阿部 真美 細木 弥生 三好 茂樹
井上 充貴 大平 賀子 大竹 孝明 高後 裕

概要 67歳，女性．約1年前に近医で施行された腹部CTでは肝臓に異常所見を認めなかったが，数日間で急激に増加した腹水で緊急入院した．抗ミトコンドリア抗体陽性で，肝生検の結果，Scheuer IV期の原発性胆汁性肝硬変症(PBC)の診断となった．また，抗セントロメア抗体陽性で強皮症・CREST症候群の合併が診断された．短期間で急速に肝硬変に進展し，多量の腹水で発症した極めてまれな経過のPBCであり，その病態にCREST症候群合併が関連していると考えられた．

〔日内会誌 97：144～146，2008〕

Key words：原発性胆汁性肝硬変症，腹水，抗セントロメア抗体，CREST症候群

症 例

患者：67歳，女性．主訴：腹部膨満感．既往歴：2年前に高血圧性心不全にて近医入院．家族歴：特記事項なし．生活歴：喫煙，飲酒なし．現病歴：高血圧，高血圧性心不全にて近医で通院加療されていた．入院1年前に同院にて肝機能障害を指摘され腹部CTを施行し，特に異常を認めないため経過観察となった(図1A)．その後，自己判断で通院を中断していたが，入院2週間前より下腿浮腫が出現し，さらに数日間で急激に高度の腹部膨満感が出現し，当院救急外来に受診．多量の腹水を指摘され緊急入院となった．入院時現症：身長138cm，体重53kg(1年前は43kg)．血圧172/80mmHg，脈拍112/分，整．眼瞼結膜に貧血を認めるが，黄疸は認めない．胸部に収縮期駆出性雑音(Levine II/VI)を聴取する．腹部は著明に膨隆し波動を認めるが，

肝脾は触知しない．皮膚の硬化，浮腫，毛細血管拡張を認める．入院時検査所見：血液生化学検査：WBC 5,260/ μ l，Hb 8.4g/dl，Plt 91×10^3 / μ l，PT% 84%，尿蛋白(1+)，TP 5.6g/dl，Alb 2.7g/dl，T-Bil 1.0mg/dl，Ch-E 128IU/l，ALP 124IU/l，AST 50IU/l，ALT 19IU/l，LDH 483IU/l， γ GTP 39IU/l，BUN 20.0mg/dl，Cre 1.45mg/dl．免疫血清学検査：HBs Ag (-)，HCV Ab(-)，IgG 850.3mg/dl，IgA 304.5mg/dl，IgM 259.0mg/dl，抗核抗体 $\times 640$ ，抗ミトコンドリア抗体 $\times 40$ ，抗ミトコンドリアM2抗体145.1U/ml，抗セントロメア抗体(+)．腹水穿刺液：漏出性所見で，細胞診では悪性細胞を認めない．腹部CT検査：肝は両葉とも著明に萎縮し，脾腫と多量の腹水を認める(図1B)．上部消化管内視鏡検査：食道静脈瘤(Li，F1，Cb，RC(-))を認める．胸部単純X線：うっ血性心不全の所見は認め

〔2006年9月9日 第240回北海道地方会推薦〕

Anti-centromere antibody-positive primary biliary cirrhosis with rapid development.

Yasuaki Suzuki, Masami Abe, Yayoi Hosoki, Shigeki Miyoshi, Mitsutaka Inoue, Masumi Ohhira, Takaaki Ohtake and Yutaka Kohgo : Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hematology/Oncology, Asahikawa Medical College, Asahikawa.

図 1. 腹部 CT 所見

- A, 入院約 1 年前に近医で施行された CT. 肝に異常所見は認めない.
 B, 当科入院時 CT. 肝は両葉とも著明に萎縮し, 多量の腹水を認める.

図 2. 肝生検病理組織所見

- A, 幅広い線維性間質により囲まれる大小不同の再生結節 (Azan, $\times 50$)
 B, 拡大した門脈域内の炎症細胞浸潤と小葉内胆管の消失 (A は動脈, P は門脈, HE, $\times 200$)
 C, 非化膿性破壊性胆管炎 (HE, $\times 400$)

ない.

臨床経過

入院 1 年前の近医の腹部 CT では明らかな肝硬変症の所見は認めなかったが, 当科入院時は著

明な腹水を認め, 各種検査所見の結果, 非ウイルス性非代償性肝硬変症と考えられた. IgM 高値, 抗ミトコンドリア抗体, 抗核抗体が陽性より原発性胆汁性肝硬変症 (PBC) が疑われたため,

経頸静脈的肝生検を施行した。肝組織病理所見の結果、大小不同の再生結節があり、門脈域に非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC) と非定型的細胆管増生を認め、Scheuer IV期のPBCの診断となった (図2)。また皮膚の硬化があり皮膚生検を施行した結果、著明なコラーゲン線維の増加を認め、さらに抗セントロメア抗体陽性であり、強皮症・CREST症候群の合併が判明した。UDCAと利尿薬を投与後、腹水は改善し、現在は外来加療中である。

考 察

PBCでは肝硬変になる以前から腹水や食道静脈瘤などの門脈圧亢進症を呈することが報告されているが¹⁻³⁾、無症候性PBCに腹水が発症する例は少ない^{4,5)}。本症例は、無症候性のまま約1年間という短期間で肝硬変に進展し、黄疸や肝性脳症などの肝不全症状が無く、多量の腹水と食道静脈瘤の発生などの門脈圧亢進症症状で発症した、極めて稀な経過のPBC症例である。PBCにおいて、早期に門脈圧亢進症を呈する機序として、胆管炎に伴う門脈末梢枝の狭小化、硬化によるintrahepatic presinusoidal blockが重要視されている^{2,3)}。また、本症例は抗セントロメア抗体陽性でCREST症候群を合併しているが、我々は以前に、肝機能異常の出現後短期間で食道静脈瘤を発症した抗セントロメア抗体陽性PBC症例を報告しており¹⁾、最近Nakamuraらは、PBC

において抗セントロメア抗体陽性は門脈圧亢進症発症の危険因子であり、胆管病変の進行に関連していると報告している⁶⁾。本症例においても、その病態にCREST症候群の合併による血管障害が関与している可能性がある。PBCにおいてはCREST症候群のマーカーである抗セントロメア抗体をスクリーニングし、抗セントロメア抗体が陽性のPBCにおいては、早期および短期間に食道静脈瘤や腹水などの門脈圧亢進症が発症する可能性を念頭に置いて嚴重にフォローすることが重要と考えられる。

文 献

- 1) 大平基之, 他: 肝機能異常の出現後短期間で食道静脈瘤の合併を確認しえた非硬変期PBCの2例. 日消誌 90: 3052-3056, 1993.
- 2) Zeegen R, et al: Bleeding oesophageal varices as the presenting feature in primary biliary cirrhosis. Lancet II: 9-12, 1969.
- 3) Nakamura Y, et al: Histological and histometric examination of the intrahepatic portal vein branches in primary biliary cirrhosis without regenerative nodules. Am J Gastroenterol 77: 405-413, 1982.
- 4) Inoue K, et al: Prediction of prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. Liver 15: 70-77, 1995.
- 5) 原 秀典: 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の長期予後, 原発性胆汁性肝硬変—病態診断, 治療, 予後—, 市田文弘, 他編. 初版, 中外医学社, 東京, 2003, 62-67.
- 6) Nakamura M, et al: Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. Hepatology 45: 118-127, 2007.