臨床 多発性骨髄腫，原発性甲状腺機能低下症を合併した

無症候性原発性胆汁性肝硬変の1例

九州大学医学部第二内科

鷲尾昌一◇辻 博 村井宏一郎 岡村 建 梶原英二

赤木公博 阿部 功 名西史夫 藤島正敏

九州大学医学部第三内科 勝野 誠

概要 原発性胆汁性肝硬変(PBC)にmonoclonal gammopathyや多発性骨髄腫の合併はまれであるが，無症候性PBCに多発性骨髄腫を合併し，その後原発性甲状腺機能低下症を発症した70才女性を経験した。三者のほぼ平行した増悪と治療による改善がみられ，ステロイド薬とcyclophosphamideによる化学療法で骨髄像，血中 γ -グロブリン値の改善に伴って抗ミトコンドリア抗体価，血中IgM，アルカリフォスファターゼ値，抗マイクロソーム抗体価は著明に低下，同時に血中TSH binding inhibitor immunoglobulinの改善を伴って甲状腺機能も正常化した。本例におけるこれら三つの病態の密接な関連が示唆された。

〔日内会誌 76:528~532, 1987〕

はじめに

原発性胆汁性肝硬変(PBC)には高 γ -グロブリン血症が多くみられるが，monoclonal gammopathyはまれで¹⁾，多発性骨髄腫との合併例は，Bladeら²⁾の報告をみるのみである。私たちは無症候性原発性胆汁性肝硬変と多発性骨髄腫を合併し，その経過中に原発性甲状腺機能低下症を発症，三者のほぼ平行した増悪をみ，多発性骨髄腫に対し，ステロイドを含む化学療法を行なったところ，骨髄所見のみならずPBC関連諸検査と甲状腺機能の改善をみたきわめて興味ある症例を経験したので報告する。

症 例

患者： 古〇ト〇子，70才，女性(#6739)。
主訴： 背部痛。
既往歴，生活歴，家族歴： 特記すべきことなし。
現病歴： 昭和45年(55才時)肝障害を初めて

指摘された。昭和53年2月右季肋部痛が出現し，近医にて再び肝障害を指摘され，ステロイド薬投与にて症状は軽快した。このとき抗ミトコンドリア抗体(AMA)陽性，monoclonal gammopathyを指摘された。昭和54年2月，腰痛が出現し，同年4月九大第二内科に第1回入院。血清にIgG， κ 型のM蛋白(図1)，骨髄穿刺で44%の異型形質細胞を認め(図2)，多発性骨髄腫と診断された。またアルカリフォスファターゼ(ALP)， γ -GTP，IgM，AMAは高値を示し，肝生検組織(図3)ではリンパ球，形質細胞の浸潤により門脈は拡大し，小葉間胆管の変性と脱落を部分的に認め，PBCに矛盾しない組織像を示した。門脈域を中心とした線維化は軽度でII期(Scheuer分類)のPBCと考えられた。多発性骨髄腫の治療のため，cyclophosphamide(CP)とprednisolone(P)を投与したところ腰痛は改善し退院した。昭和57年11月頃より皮膚乾燥，昭和58年2月頃より寒がりが出現，同

〔昭和61年1月13日受稿〕

A case of asymptomatic primary biliary cirrhosis associated with multiple myeloma and atrophic thyroiditis
Masakazu WASHIO, Hiroshi TSUJI, Kouichirou MURAI, Ken OKAMURA, Eiji KAJIWARA, Kimihiro AKAGI, Isao ABE, Fumio NANISHI, Masatoshi FUJISHIMA* and Makoto KATSUNO**, *The Second Department and **the Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

Immunoelectrophoresis T.F. 69y. F. No. 6325

図 1. 患者血清 (P) と正常血清 (N) の免疫電気泳動像

図 2. 骨髓像, May-Giemsa染色, $\times 400$ 倍

年 4 月より腰痛の再発があり, 同年 5 月当科第 2 回目入院。多発性骨髄腫と PBC の増悪と共に血中甲状腺刺激ホルモン (TSH) 高値となり, 原発性甲状腺機能低下症が認められた。甲状腺は触知せず, ヨード摂取率は 4.2% と著明な低値, 抗マイクロゾーム抗体 (MCHA) 強陽性であった。サイロキシシン (T_4) による補充療法を開始し, 皮膚乾燥, 寒がりや軽快した。また, CP にて腰痛も消失した。退院後, 白血球減少がみられたため, CP を中止した。その後腰痛が再発し, 昭和 59 年 1 月当科第 3 回目入院。CP 再投与により腰痛消失したが, 再び白血球減少があり, CP 中止して再来にて経過観察していたところ背部痛出現したため, 昭和 59 年 10 月 16 日当科第 4 回目の入院となった。経過中に搔

図 3. 肝生検組織像, HE染色 $\times 160$ 倍

痒感, 黄疸の出現はなかった。

第 4 回入院時現症: 体格中等度, 栄養不良, 体温 36.0°C , 脈拍 64/分, 血圧 154/92mmHg, 眼瞼結膜に貧血を認めるも黄色腫なく, 眼球結膜に黄疸を認めなかった。甲状腺触知せず, 胸部は心音清, 呼吸音正常, 腹部は肝を 4 横指, 脾を 2 横指触知した。神経学的には特記すべき異常を認めなかった。

第 4 回入院時検査成績 (表 1): 多発性骨髄腫に関する検査では, 高度貧血, 白血球減少, 血沈促進, γ -グロブリン ($\gamma\text{-gl}$) の上昇, IgG の上昇, 骨髄穿刺にて有核細胞の減少と異型形質細胞の増加を認めた。全身骨レントゲン撮影で punched out lesion は認めなかったが骨粗鬆症と, 第 5, 8, 9, 12 胸椎, 第 5 腰椎に圧迫骨折を認めた。

PBC に関する検査では, ALP および γ -GTP の著明な増加, AMA 強陽性, IgM の上昇を認めた。また, 昭和 58 年の免疫学的検査 (表 2) では, IgG-FCR T cell の著減を認め, suppressor T cell 機能低下を認めた。

甲状腺に関する検査では, T_4 $50\mu\text{g}$ /日投与下であったが, TSH 高値で軽度の機能低下を認め, MCHA 陽性, Smith の kit で測定された TSH binding inhibitor immunoglobulin (TBII) (トラベノール, 正常 +15% 以下) も強陽性であった。

臨床経過 (図 4): PBC では, ビタミン D の吸

表1. 第4回入院時検査成績

血計：赤血球	220 ×10 ⁴	血清学：	
Hb	7.6 g/dl	CRP	4+
Ht	28 %	RA	(+)
白血球	2300	HBs	陰性
血小板	17.6 ×10 ⁴	抗核抗体	10倍
血沈	140mm(1時間)	LE	陰性
検尿：蛋白 (-)	糖 (-)	抗ミトコンドリア抗体	1280倍
Bence Jones蛋白 (-)		抗平滑筋抗体	10倍
検便：潜血(++)		サイロイドテスト	陰性
血液生化学：		マイクロゾームテスト	160 ² 倍
GOT	69 U/l	免疫グロブリン定量	
GPT	47 U/l	IgG	7877 mg/dl
LDH	190 U/l	IgA	110 mg/dl
Al-P	496 U/l	IgM	400 mg/dl
(Bile(++)Liver(++)Bone(-)		免疫電気泳動	IgGκ
Intestine(-)Placenta(-))		甲状腺機能検査	
γ-GTP	612 U/l	T ₃	0.5 ng/ml
T. Bil	1.1 mg/dl	T ₄	4.9 μg/dl
D. Bil	0.9 mg/dl	TSH	36.6 μU/ml
TTT	19.2 U	T ₃ RU	25.5 %
Chol Est	1371 U/l	Free T ₄	0.6 ng/dl
ICG	30.6 % (15min)	TBG	24.6 μg/dl
Hepaplastin Test	103 %	rT ₃	19.0 ng/dl
Na	136 mEq/l	TRH test	過剰反応
K	3.0 mEq/l	TBII	73.1 %
Cl	102 mEq/l	ヨード摂取率(24h)	4.2 %
Ca	7.8 mg/dl	骨髄像：有核細胞	6.5 ×10 ⁴
Pi	3.3 mg/dl	形質細胞	54.6 %
T. Protein	11.1 g/dl	骨シンチ (^{99m} Tc)	
Alb	32.7 %	頭蓋，第5,8,9,12胸椎	
α ₁ -gl	2.9 %	右第10肋骨，左第4,5肋骨	
α ₂ -gl	2.9 %	にRIの異常集積	
β-gl	5.6 %	全身骨写	
γ-gl	51.1 %	Punched out lesion (-)	
M-protein	(+)	圧迫骨折	
		(第5,8,9,12胸椎，第5腰椎)	

表2. 免疫学的検査

昭和58年			
PHA	ConA		
PHA(+)	36466cpm	ConA(+)	14798cpm
control	110cpm		110cpm
T-cell	68% (76-86)		
B-cell	17% (8-16)		
IgG-FCR T cell	1% (8-20)		
HLA	A locus	A2	
	B locus	Bw60 (40)	
	C locus	Cw3	
	DR locus	DR2 DRw9	

収障害があるため骨粗鬆症が発生しやすく，ステロイドはむしろ禁忌とされているため³⁾，第2回，

RAIU (24 hour)			4.2%			26.6%
ESR (1 hour)	43	26	100	146	155	6
IgG	5000	2780	5267	10103	7877	4659
IgM	258	92	816	584	400	113
AMA	40		5120	1280	1280	160
MCHA	LT 10 ²	40 ²	320 ²		160 ²	40 ²
TBII (% inhibition)			88.2%	86.7%	73.1%	21.8%

P: prednisolone, CP: cyclophosphamide, BM: 骨髄, RAIU: 甲状腺ヨード摂取率, ESR: 血沈, AMA: 抗ミトコンドリア抗体, MCHA: 抗マイクロゾーム抗体, LT: less than, TBII: TSH binding inhibitor immunoglobulin

図4. 臨床経過

第3回入院時には，CP単独にて多発性骨髄腫の化学療法を行なった。しかし，第4回入院時には，Hb 7.6g/dlと貧血が進行し，WBC 2300と白血球減少を認めたため，CP 50mg/日にP 10mg/日を併用，骨痛と骨粗鬆症に対して，エルシトニン40単位/日筋注を行なった。また，本症例では多発性骨髄腫に伴う高Ca血症は認められなかったので活性型ビタミンD 0.75μg/日と乳酸カルシウム3.0g/日の投与にて骨強化をはかった。治療開始後次第に腰痛は消失し，γ-glも5.7g/dlより2.8g/dlまで改善した。同時にAMAも1280倍から160倍まで

改善した。さらに T_4 投与中であつたが、軽度上昇していた血中TSH値が、化学療法に伴い次第に低下、 T_4 投与中止後も、 T_3 0.7ng/ml, T_4 8.8 μ g/dl, TSH 1.9 μ U/mlとステロイドの影響と考えられるlow T_3 の傾向がみられたが、ほぼ甲状腺機能正常に保たれた。また、TBIIは21.8%まで改善し、甲状腺ヨード摂取率も26.4% (24時間) と正常化した。

考 案

本例のようにPBCと多発性骨髄腫と、自己免疫性甲状腺機能低下症とが同一症例にみられたという報告はこれまでになく、極めてまれな病態と考えられる。さらに興味あることは、本例においては多発性骨髄腫に対してCPとPによる化学療法を行なったところPBCの検査成績の改善と甲状腺機能の正常化がみられたことである。

PBCは、進行性破壊性の肝内胆管炎で、組織学的には直径70~80 μ m以下の胆管の破壊と周囲の単球やリンパ球の浸潤を認め、破壊された胆管近傍に肉芽腫が認められる³⁾。また、AMA陽性、IgM高値などの体液性免疫異常およびsuppressor T cell機能低下などの細胞性免疫異常が認められ^{3)~6)}、Sjögren症候群(60~70%)、橋本甲状腺炎(20%)等の合併も多いことから自己免疫性疾患であることが示唆されている。PBCの臨床症状は掻痒感、全身倦怠感、黄疸、食道静脈瘤からの出血、腹水、浮腫、悪心、嘔吐等であるが、本例のような無症状のPBCもある。symptomatic PBCと比較して予後良好であるといわれている⁷⁾。

一般に慢性肝疾患では、高 γ -gl血症がしばしば認められる⁸⁾。その機序としては、肝硬変の患者では、大腸菌等の消化管由来の抗原がportal-systemic shuntや肝内シャントより、体循環へと入り、そのため脾臓等での抗体産生が増加することが考えられている⁸⁾。また、suppressor T cell機能も低下しており、B cellの抑制が減少し、抗体産生は増加していると報告されている⁸⁾。

本例はasymptomatic PBCであり、HBs抗原、輸血歴、アルコール歴等、他の肝疾患の原因となる因子はなく、昭和45年の肝障害がPBCの発症で

あったとすると既に15年の経過をとったことになる。昭和53年にAMAとmonoclonal protein (M蛋白)を同時に指摘されているが、確定診断は、昭和54年入院時であり、その際同時に多発性骨髄腫も確認されている。PBCでは初期より門脈圧亢進症、portal-systemic shuntがみられることが知られており⁹⁾、そのために肝臓の網内系での腸管由来抗原のclearanceの低下がおこり、suppressor T cellの機能低下も加わって、polyclonal gammopathyとなり、長期に経過するに従って、monoclonal gammopathyに移行した可能性も考えられる。事実、本症例では、昭和58年の検査(表2)にてIgG-FCR T cellの著減があり、suppressor T cellの低下を認めている。

肝硬変におけるmonoclonal gammopathyの合併頻度は約3.8%と報告されている¹⁰⁾。Slavinら¹¹⁾は、polyclonal gammopathyよりmonoclonal gammopathyへの変換がみられた7例の慢性肝疾患患者を報告し、慢性肝疾患にmonoclonal gammopathyの合併頻度が低い理由は、慢性肝疾患患者の生存期間が短いためであろうと考察している¹¹⁾。PBCのmonoclonal gammopathyの合併頻度は1.8%であり¹⁾、多発性骨髄腫の合併にいたっては、Bladeら²⁾の報告をみるのみである。

PBCに伴う甲状腺機能低下症はほとんどすべての症例で甲状腺自己抗体が認められ、橋本甲状腺炎によるものと考えられる。本例はPBCの経過中に発症し、抗マイクロゾーム抗体のみならず、TSH結合阻害活性で測定されたTSH受容体抗体(TBII)も強陽性であった。TBIIは、パセドウ病においては刺激的に作用するが、橋本甲状腺炎、特に萎縮性甲状腺炎においてはTSHの作用を阻害するように作用し機能低下を惹起することが知られている¹²⁾¹³⁾。

Yoshinariらは、原発性甲状腺機能低下症の約半数は補充療法なしにヨード制限のみにて自然寛解することを報告したが¹⁴⁾、本例のように甲状腺を触知せず、甲状腺ヨード摂取率が低く、さらにサイログロブリン値が低い場合には、非可逆性の機能低下で機能回復することは少ない¹⁵⁾。本例で

は、やや少なめの補充療法を行なったところ、血中TSHは、中等度の高値を持続し非可逆性の経過をとった。しかし、第4回入院時のステロイド療法後、TBIIの改善に伴い血中甲状腺ホモンのみならず、甲状腺ヨード摂取率までも正常化したことは極めて興味ある所見と考えられる。甲状腺腫を伴う甲状腺機能低下症のステロイドによる改善については、既にYamada¹⁶⁾により報告されているが、いわゆる萎縮性甲状腺炎による甲状腺機能低下症と思われる症例の中でもステロイド療法による免疫異常の改善に伴って機能改善を期待することが示唆される。

本例では、多発性骨髄腫、PBC、および甲状腺機能低下症の三者の合併がみられた。この三者が偶然に合併した可能性も否定はできず、ステロイド投与がそれぞれの病態を個別に抑制したとも考えられる。しかしながら、本例ではIgG, κ 型のM蛋白産生骨髄腫にもかかわらず、IgM産生が抑制されることなく、むしろ増加していたことと、これらIgG, IgMのみならずAMA, MCHA, TBII等の抗体価、さらには、ALP, γ -GTP等の肝機能、T₃, T₄, TSH等の甲状腺機能の増悪や治療による改善がほぼ一致し、平行してみられたことが特徴であるが、このことはsuppressor T cell機能低下による免疫応答異常を基礎に、長期経過したPBCにおけるmonoclonal gammopathyの増悪、腫瘍化、あるいは逆に悪性腫瘍としての多発性骨髄腫における免疫応答異常による自己免疫疾患の発症などの可能性を含め、本例におけるこれら三者の密接な関連を示唆するものとして興味深い。

文 献

- 1) Culp KS, et al: Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 57: 365, 1982.
- 2) Blade J, et al: Multiple myeloma in primary biliary cirrhosis. *Scand J Haematol* 26: 14, 1981.
- 3) Sherlock S: Diseases of the liver and biliary system, 6th ed, Blackwell Scientific Publications, London, 1981, p227.
- 4) Bodenheimer HC Jr and Schaffner F: State of the art, primary biliary cirrhosis and the immune system. *Amer J Gastroenterol* 72: 285, 1979.
- 5) Zetterman RK and Woltjen JA: Suppressor cell activity in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 25: 104, 1980.
- 6) James SP, et al: Abnormal regulation of immunoglobulin synthesis in vitro in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 79: 242, 1980.
- 7) Roll J, et al: The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *New Engl J Med* 308: 1, 1983.
- 8) Sherlock S: Disease of the liver and biliary system, 6th ed, Blackwell Scientific Publications, London, 1981, p329.
- 9) 辻 博, 他: Portal-systemic shunt手術により食道静脈瘤の治療を行った原発性胆汁性肝硬変症の1例. *日消誌* 79: 2323, 1982.
- 10) 小島興二, 他: 肝硬変における単クローン性免疫グロブリン血症の臨床的意義, 自験例6例の報告とその発生頻度. *日内会誌* 68: 1301, 1979.
- 11) Slavin S, et al: Clinical implicatins of monoclonal gammopathy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 19: 223, 1974.
- 12) Matsuura N, et al: Familial neonatal transient hypothyroidism due to maternal TSH-binding inhibitor immunoglobulins. *New Engl J Med* 303: 738, 1980.
- 13) Konishi J, et al: Inhibition of thyrotropin-induced adenosine 3'5'-monophosphate increase by immunoglobulins from patients with primary myxedema. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 544, 1983.
- 14) Yoshinari M, et al: Clinical importance of reversibility in primary goitrous hypothyroidism. *Brit Med J* 287: 720, 1983.
- 15) 佐藤 薫, 他: Reversible hypothyroidism, 血中Thyroglobulin, TSH receptor antibody測定の意義について. *日内分泌会誌* 60: 405, 1979.
- 16) Yamada T, et al: An increase of plasma triiodothyronine and thyroxine after administration of dexamethasone to hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 46: 784, 1978.