症 例

門脈圧亢進症を合併した Felty 症候群の 1 例

順天堂大学第 2 外科

吉 本 次 郎   岩 田 豊 仁   児 島 邦 明
深 沢 正 樹   別 府 倫 兄   二 川 俊 二

症例は51歳、女性。10年前より慢性関節リウマチ、3年前より脾腫、食道静脈瘤を指摘されていた。平成6年9月21日より吐血を繰り返したため他院に入院し、Felty 症候群と診断された。平成7年1月4日、精査加療目的で当科に入院となった。入院時理学的所見では両下腿皮膚の色素沈着が認められ、検査所見では白血球数、血小板数の減少、抗核抗体陽性、リウマトイド因子は高値であった。また、腹部 CT 検査では著明な脾腫が認められ、肝静脈カテーテル検査では特発性門脈圧亢進症 (Idiopathic portal hypertension IPH) を疑わせる所見であった。食道静脈瘤に対して内視鏡的硬化療法を3回施行後、3月8日に Hassab 手術、肝生検術を施行した。肝の病理組織学的検査では IPH に合致した所見であった。術後1カ月目に行った上部消化管内視鏡検査では、食道静脈瘤の消失を認め、白血球数、血小板数の正常化を認めた。

索引用語：Felty 症候群，門脈圧亢進症

はじめに

Felty 症候群は、脾腫、白血球減少、顆粒球減少、リウマトイド因子陽性慢性関節リウマチを特徴とする比較的稀な症候群である。今回われわれは Felty 症候群に特発性門脈圧亢進症を合併し、脾腫、食道静脈瘤に対して手術を行った症例を経験したので報告する。

症 例

患者：51歳、女性。

主訴：吐血。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：17歳時虫垂切除。26歳時腸間膜良性腫瘍にて腸切除。

現病歴：85年より慢性関節リウマチ、91年より脾腫、食道静脈瘤を指摘されていた。94年9月に吐血。95年1月に精査加療目的で当科に入院となった。

入院時理学的所見：手指関節に多発性の関節変形を認め、脾臓を左肋弓下に2横指触知した。また、両下腿皮膚の色素沈着を認めた。

入院時検査所見(表1)：白血球数、血小板数の減少、赤沈値亢進、アルカリフォスファターゼ、ビリルビン値の上昇、凝固機能の低下を認め、また、リウマトイ

ド因子は高値であり、IgG、IgA 値の上昇、抗核抗体陽性、補体価の上昇を認めた。

画像検査所見

右手レントゲン写真：橈骨手根関節の関節裂隙が狭小化し、手根骨の骨破壊像、手指の尺側偏位を認め、慢性関節リウマチのレントゲン像 stage 3 に合致した所見であった。

入院時上部消化管内視鏡検査(図1)：門歯より30cmの部位よりF1、33cmよりF2となるRC(+)の食道静脈瘤を認め、また35cmの部位の6時方向に出血点と思われる白色栓を認めた。

腹部 CT 検査(図2)：肝内に異常なく、著明な脾腫が認められた。

上腸間膜動脈造影静脈相(図3上)、経皮経肝門脈造影(図3下)：左胃静脈は遠肝性であり、食道静脈瘤が造影された。

肝静脈造影(図4上)：広狭不整なく、肝静脈相互間吻合を認めた。

逆行性門脈造影(図4下)：sinusoidal filling は uniform であり、門脈は造影されなかった。また、閉塞肝静脈圧は185mmH₂O と軽度上昇しており、総合的に特発性門脈圧亢進症の所見であった。

入院後、上気道感染症を繰り返し、抗生物質に反応

表 1 入院時検査所見

RBC	337 万	T-Bil	2.5 mg/dl	HBs Ag	(-)
Hb	11.4 g/dl	D-Bil	1.0 mg/dl	HCV	(-)
Ht	33.6 %	TP	6.3 g/dl	RF	109 IU/ml
WBC	2,800	ALB	3.7 g/dl	RAPAtest	320 倍
St	4 %	Glu	148 mg/dl	CRP	8.5 mg/dl
Seg	50 %	NH3	48 μ g/dl	IgG	3,894 mg/dl
Ly	35 %	TTT	3.3 U	IgA	1,176 mg/dl
Mo	8 %	ZTT	8.8 U	IgM	223 mg/dl
Eosino	7 %	ICG R15	6.6 %	抗核抗体	(+)
Plt	5.4 万	K 値	0.18	抗 DNA 抗体	(-)
ESR	71 mm/hr	PT	64.5 %	抗 mitochondria 抗体	(-)
ALP	422 IU	HPT	53.9 %		
GOT	24 IU	AFP	1以下 ng/ml	Immune complex	2.8 μ g/ml
GPT	10 IU	CEA	1.4 ng/ml	LEtest	(-)
LDH	500 IU			CH50	50 単位
γ GTP	41 U			C3	87 mg/dl
CHE	739 IU			C4	18 mg/dl

図1 入院時上部消化管内視鏡検査：F2, RC(+)の食道静脈瘤を認て、6時方向に出血点と思われる白色栓を認めた。

せず、37度台の発熱が続いた。

食道静脈瘤に対して内視鏡的硬化療法を3回施行したのち、3月8日に Hassab 手術、肝生検術を施行した。

術中写真(図5上)：肝臓は表面平滑で肝硬変症の所見はなく、特発性門脈圧亢進症に合致した所見であった。また、左肋弓下に腫大した脾臓を認め、摘出脾重量は720gであった。

H-E 染色による肝の病理組織学的検査(図5下)：

図2 腹部CT検査：肝内に異常なく、著明な脾腫を認めた。

門脈域内に限局した線維化、門脈枝内腔の狭小化、門脈域間の近接化を認め、特発性門脈圧亢進症に合致した所見であった。

術後の上部消化管内視鏡検査：食道静脈瘤の消失を認めた。また、白血球、血小板数の増加も認め、同時に発熱も消失した。

考 察

Felty 症候群は1924年 Augustus R Felty が最初に報告し、以来、慢性関節リウマチ、脾腫および白血球減少症を3主徴とする疾患である。慢性関節リウマチに比べ、リウマトイド結節、シェーグレン症候群の合併、肺線維症、肝腫大、リンパ節腫大などを合併する率が高く、特徴としては、小血管の血管炎によると思われる下腿潰瘍や露出部皮膚の瀰漫性色素沈着、そし

図3 上腸間膜動脈造影静脈相(上段), 経皮経肝門脈造影(下段): 左胃静脈は遠肝性であり, 食道静脈瘤が描出された。

て抗生物質に抵抗する感染症を合併することが多いと報告されている²⁾。検査所見としては, 好中球の減少, 抗核抗体の陽性率が高く, 抗 DNA 抗体, LE 細胞陽性のものが約半数に認められ, また, 顆粒球特異的抗核抗体が85~90%の症例で陽性になると報告されている³⁾。本症例では, 10年前よりリウマトイド因子陽性の慢性関節リウマチが存在し, 白血球4,000以下, 顆粒球2,000以下, 脾腫という classical な基準を満たしており, Felty 症候群症例の85~90%で陽性になるといわれる顆粒球特異的抗核抗体は陰性であったが, 術前抗生物質に抵抗性の上気道感染があり易感染性が疑われたこと, 小血管の血管炎によると思われる下腿の色素沈着があったことなどにより Felty 症候群と診断した。好中球減少の機序の一つとして抗顆粒球抗体による好中球の破壊があげられている⁴⁾。Goldschmeding ら⁵⁾は, Felty 症候群の患者血清中の好中球に対する特異的自己抗体の存在についての再検討をおこなっており, 測定方法により抗体の陽性率は異なり, Felty 症候群患者血清中に存在する自己抗体は顆粒球に特異性を有していないことを示唆する結果であった。また, 顆

図4 肝静脈造影(上段)では広狭不整なく, 肝静脈相互間吻合を認めた。逆行性門脈造影(下段)では一部 extravasation はあるが, sinusoidal filling は uniform であり, 門脈は造影されなかった。また, 閉塞肝静脈圧は185mmH₂O と軽度上昇していた。特発性門脈圧亢進症の所見であった。

粒球特異的自己抗体が陰性である Felty 症候群の存在することも事実であり, この抗体の意義および好中球減少の成因についてはさらに詳細な検討が必要であると思われる。

表2にわれわれが調べ得た Felty 症候群本邦報告例79例をまとめた。平均年齢は53歳であり, 圧倒的に女性に多く, 記載のあったもののうち, 肝障害合併例は45.6%に認められた。1974年 Blendis ら⁶⁾は, Felty 症候群に合併した肝結節性再生性過形成 (Nodular regenerative hyperplasia NRH) 5症例を初めて報告し, Felty 症候群に合併する肝障害では NRH が特徴的であると報告した。本症例では肝静脈造影検査にて広狭不整なく, 肝静脈相互間吻合を認め, 逆行性門脈造影で門脈が造影されず, 肝静脈楔入圧が185mmH₂O と軽度上昇しており, また肝の病理組織学的所見も含め, 特発性門脈圧亢進症 (IPH) を合併していると考え

図5 上段の術中写真では、肝臓は表面平滑で肝硬変症の所見はなかった。下段の H-E 染色による肝の病理組織学的検査では、門脈域内に限局した線維化、門脈枝内腔の狭小化、門脈域間の近接化を認め、IPH に合致した所見であった。

表2 Felty 症候群本邦報告例(1974~1994)

(自験例を含む)	
症例数	79例
平均年齢	53歳
男女比	6 : 73
肝障害合併例	36例(45.6%)
肝組織検討例	28例
グリソン鞘軽度線維化のみ	12例
結節性再生性過形成	5例
慢性活動性肝炎	3例
肝硬変	2例
自己免疫性肝炎	1例
正常	4例
特発性門脈圧亢進症	1例*
門脈圧亢進症合併	18例

*自験例

られた。塩津ら⁷⁾は門脈圧亢進症を合併した NRH では IPH と極めて類似した病理組織学的所見を呈していたと述べている。また鹿毛ら⁸⁾も IPH 肝の結節性病

変を、剖検肝30例中4例に、外科生検例48例に1例に認めている。われわれが調べ得た報告例のうち、肝組織検討例28例の中で、本症例のように Felty 症候群に IPH を単独で合併したと報告している症例はなかった。

Felty 症候群の治療には本症例で行った脾摘のほか、副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、抗リウマチ剤、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、炭酸リチウム、血漿交換など様々なものがあるが、治療法の選択に関しては一定の見解が得られていない。本症例では、好中球の減少が著明であり、感染を合併していること、そして食道静脈瘤を合併しているため脾摘を選択した。脾摘の有効率は感染症の消失を基準にすると50~100%に有効であると言われており⁹⁾、術後2~3年以内に好中球の減少してくる症例もあるという¹⁰⁾。再燃時にはステロイドが有効であるという報告¹¹⁾もある。また、抗核抗体、リウマチ因子などの液性因子に関して減少する傾向がみられ^{12)~14)}、慢性関節リウマチの活動性が低下する症例もある⁹⁾。本症例では、食道静脈瘤に対して、Hassab 手術は有効であったが、易感染性、好中球の減少に対する脾摘の有効性については、今後の Follow up が重要と考えられる。

結 語

門脈圧亢進症を合併した Felty 症候群の1例を報告した。

なお本症例は第235回日本消化器病学会関東支部例会にて発表した。

文 献

- 1) Felty AR: Chronic arthritis in the adult, associated with splenomegaly and leucopenia. Bull Johns Hopkins Hosp 35: 16-20, 1924
- 2) 市川陽一, 松田隆秀, 伊藤雄介他: フェルティー症候群. 日臨 50: 191-196, 1992
- 3) Wick A, Munthe E: Complement-fixing granulocyte-specific anti-nuclear factors in neutropenic cases of rheumatoid arthritis. Immunology 26: 1127, 1974
- 4) Starkebaum G, Singer JW, Arend WP: Humoral and cellular immune mechanisms of neutropenia in patients with Felty's syndrome. Clin Exp Immunol 39: 307, 1980
- 5) Goldschmeding R, Breedveld F, Engelfriet CP, et al: Lack of evidence for the presence of neutrophil autoantibodies in the serum of patients with Felty's syndrome. Br J Haematol

- 68: 37, 1988
- 6) Blendis LM, Parkinson MC, Shilkin KB, et al: Nodular regenerative hyperplasia of the liver in Felty's syndrome. *Q J Med* 43: 25—32, 1974
- 7) 塩津英俊: 肝に多発する肝細胞の過形成性結節(結節性再生性過形成)の臨床病理学的研究. *順天堂医* 37: 218—230, 1991
- 8) 鹿毛政義, 福田一典, 荒川正博他: 特発性門脈圧亢進症の肝の結節性病変に関する病理形態学的検討. 特発性門脈圧亢進症調査研究班, 昭和57年度研究報告書, 16—23
- 9) 渡邊文絵, 佐藤 実: 脾臓摘出後に汎血球減少症および関節症状が改善した Felty 症候群の 1 例. *リウマチ* 32: 347—354, 1992
- 10) Moore RA, Brunner CM, Sandusky WR, et al: Felty's syndrome: Long-term follow-up after splenectomy. *Ann Int Med* 75: 381—385, 1971
- 11) 井上哲文, 岩本幸子, 広瀬俊一他: Felty 症候群の病態および治療に関する研究. *日内会誌* 73: 78—85, 1984
- 12) Khan MA, Kushner I: Improvement of rheumatoid arthritis following splenectomy for Felty syndrome. *JAMA* 14: 1116—1118, 1977
- 13) Abdou NI, NaPombejara C, Balentine L, et al: Suppressor cell-mediated neutropenia in Felty's syndrome. *J Clin Invest* 61: 738—743, 1978
- 14) Spivak JR: Felty's syndrome: An analytical review. *Johns Hopkins Med J* 141: 156—162, 1977

A CASE OF FELTY'S SYNDROME WITH PORTAL HYPERTENSION

Jiro YOSHIMOTO, Toyohito IWATA, Kuniaki KOJIMA, Masaki FUKASAWA,
Tomoe BEPPU and Shunji FUTAGAWA

Second Department of Surgery, Juntendo University, School of Medicine

A 51-year-old woman was admitted to another hospital because of repeated hematemesis which started on September 21, 1994, and was diagnosed as having Felty's syndrome. The patient had been suffering from rheumatoid arthritis for about 10 years and had been pointed out a splenomegaly and esophageal varices 3 years before. The patient was admitted to the hospital for close examination and treatment on January 4, 1995. Physical examination on admission revealed pigmentation in the skin of bilateral legs. Decreases in white blood cells and platelets counts, positive response to antinuclear antibody, and an increased level of rheumatoid factor were noted. Abdominal CT visualized remarkable splenomegaly. On catheter examination via the hepatic vein, there were some findings suggestive of idiopathic portal hypertension (IPH). For the esophageal varices, endoscopic sclerotherapy was conducted the three times, and thereafter a Hassab operation and hepatic biopsy were performed on March 8. Histopathologic findings of the liver were compatible with IPH. Upper gastrointestinal endoscopic study conducted on the first month after the operation confirmed disappearance of the esophageal varices, and the white blood cells and platelets counts were normalized.