

## 橋本病と DLE を合併した原発性胆汁性肝硬変の 1 例

鈴木 潤, 矢島 義昭, 目黒 真哉  
渋谷 大助, 大平 誠一, 桜田 弘之  
熊坂 中\*, 長沼 廣\*\*

### はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (Primary biliary cirrhosis, PBC) は, 自己免疫性疾患の一つと考えられており, 他の自己免疫性疾患, 例えば, Sjögren 症候群, 橋本病, 皮膚筋炎, 潰瘍性大腸炎<sup>1)</sup>などの合併が知られている。今回我々は PBC に橋本病と discoid lupus erythematosus (DLE) を合併した症例を経験したので報告する。

### 症 例

**患者:** 64 歳, 女性

**主訴:** 全身搔痒感

**家族歴:** 父親と妹が慢性関節リウマチに罹患しており, 兄は糖尿病に罹患している。

**既往歴:** 40 年前に蓄膿症の手術歴あり。

**現病歴:** 16 年前より肝障害, 胆石症を指摘され近医にて外来治療を受けていた。10 年前からは甲状腺機能の低下も見られたため, 甲状腺ホルモンの補充療法を受けていた。しかし平成 3 年 8 月上旬に同ホルモンの服用を中止してから全身倦怠感, 全身の痒み, 歩行時のふらつきが出現し, 精査目的で平成 3 年 8 月 26 日入院となった。

**入院時現症:** 意識は清明で体格は中等度, 眼球結膜に黄疸は認められなかった。顔面の皮膚には, 隆起部に現局性の潮紅角化面の形成がみられ, 蝶形紅斑様を呈していた (Fig. 1)。甲状腺は軽度腫大し, 弾性硬であった。手掌紅斑を認めたが, クモ状血管腫はなかった。腹部では, 腹水徴候なく, 肝脾も触知しなかった。下腿浮腫も認めなかった。

**入院時検査成績:** Table 1 に示す如く, 肝機能検査では, GOT, GPT の中等度上昇と ALP,  $\gamma$ -GTP に高度の異常がみられた。血清蛋白分画で  $\gamma$ -グロブリンが高値であり, 抗核抗体 (ANA) と抗ミトコンドリア抗体 (AMA) の値も異常を示した。甲状腺機能では h-TSH の高値と FT3, FT4 の低値がみられ, サイロイドテスト, マイクロゾームテストは異常高値であった。

**肝の US 像:** 肝辺縁の鈍化と肝実質 US パターンの不均一化を認めたが, 胆管閉塞所見はなかった。脾腫も認められなかった。

**肝生検:** 9 月 17 日に肝生検をエコー下で施行した所, グリソン鞘において慢性炎症性細胞の出現と中等大の肝管の消失, グリソン鞘から肝実質への線維化, 偽胆管の増生がみられ PBC の Scheuer 分類 Stage III~IV と矛盾しない結果で



Fig. 1. 顔面写真  
蝶形紅斑 (隆起部に限局性の潮紅角化面) の形成がみられる。

仙台市立病院消化器科

\* 同 皮膚科

\*\* 同 病理科

Table 1. Laboratory data on admission

末梢血		血清学	
WBC	10300 / $\mu$ l	AMA	320 倍以上
RBC	$438 \times 10^4$ / $\mu$ l	ANA	160 倍
Platelet	$20.5 \times 10^4$ / $\mu$ l	抗 DNA 抗体	(-)
生化学		LE テスト	(-)
T.P.	8.6 g/dl	血清補体価	47.7 U/ml(<50)
Alb.	3.5 g/dl	IgG	2740 mg/dl
$\gamma$ -gl	2.6 g/dl	IgA	750 mg/dl
総胆汁酸	78.6 $\mu$ M/L(<10)	IgM	595 mg/dl
T-Bil	1.8 mg/dl	HBs 抗原	(-)
GOT	71 IU/L	HBs 抗体	(-)
GPT	45 IU/L	HCV 抗体	(-)
LDH	400 IU/L	甲状腺関係	
ALP	688 IU/L(65-240)	h-TSH	103.26 $\mu$ U/ml(0.3-10.0)
$\gamma$ -GTP	484 IU/L(4-50)	FT3	0.59 ng/ml(1.90-5.00)
T. Chol.	174 mg/dl	FT4	<0.20 ng/ml(0.70-2.20)
T.G.	80 mg/dl	サイロイドテスト	6400 倍
P.T.	102 %	マイクロゾームテスト	6400 倍

あった (Fig. 2, Fig. 3)。

**上部消化管内視鏡所見:** 食道静脈瘤 (Lm F<sub>1</sub>C<sub>B</sub> RC (-))がみられたが、胃、十二指腸には特に異常はみられなかった。

**甲状腺の US 像:** エコー上 atrophic で、かつ内部エコーは不規則であった。

**皮膚生検所見:** 毛孔に一致して角化の亢進が見られた。その周囲にリンパ球浸潤が認められ、DLE に一致する所見であった (Fig. 4)。

**入院後の経過:** PBC に対しては、UDCA を投与し、橋本病に対しては甲状腺ホルモン製剤の投与を開始した。その後徐々に全身倦怠感が改善し表情にも活気が戻ったが、全身掻痒感は持続した。顔面の角化面に対して bufexamac の使用を開始したところ、徐々に改善傾向がみられた。UDCA 投与の結果、GOT、GPT には特に変化は無かったが、胆汁酸値は改善傾向を示した。甲状腺機能もほぼ正常化したため、10月1日に退院となった。

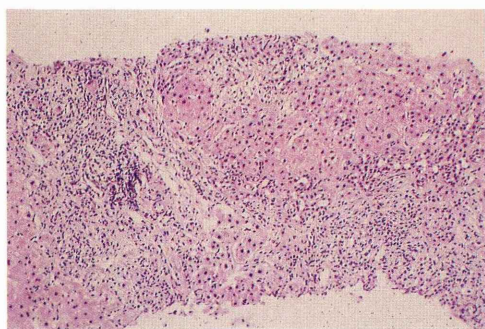


Fig. 2. エコー下肝生検組織像 (H-E)  
グリソン鞘の拡大と、その中心に慢性炎症性細胞がみられる。拡大したグリソン鞘の周囲には偽胆管が目立ち、本来の胆管は消失している。

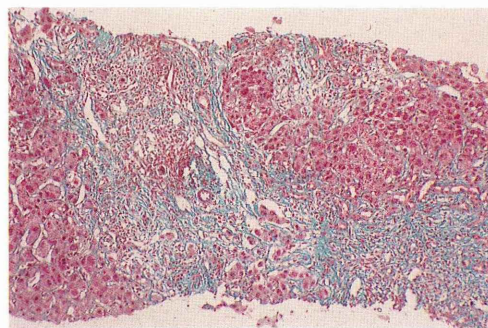


Fig. 3. エコー下肝生検組織像 (E-M)  
グリソン鞘の線維化がみられるが、全体としては結節の形成は認められない。



Fig. 4. 皮膚生検組織像  
毛孔に一致して角化の亢進がみられる。その  
周囲にリンパ球の浸潤が認められる。

## 考 察

PBCの病理学的な特徴としては直径40~80  $\mu\text{m}$ の中等度小葉間胆管に見られる破壊性の胆管炎 (chronic non-suppurative destructive cholangitis: CNSDC)が知られているが<sup>2)</sup>これは発病初期に観察される所見である。本症例ではCNSDCはみられず、小葉間胆管の消失と線維増生がみられ、Stage III~IVと考えられた。

PBCと橋本病の合併は、本邦におけるPBCの全国集計<sup>3)</sup>によると280例中9例(3%)とその頻度は比較的少ない。両者の合併の機序としては、胆管上皮細胞と甲状腺濾胞細胞の抗原としての類似性が推測されている<sup>4)</sup>。その他、血中免疫複合体が形成され、両臓器を傷害するとする説もあるが<sup>5)</sup>、今回の症例がどの機序によるものかは不明である。

DLEは両頬部左右対称性の蝶形紅斑の出現を特徴とし、SLEの皮膚病変と考えられている。抗核抗体陽性例やssDNA抗体陽性例ではSLEに進行する可能性がある<sup>6)</sup>。両者は共に病変部に免疫複合体が認められ、SLEは皮膚、心、腎、関節、骨髄、中枢神経を、DLEは皮膚をtargetとするものである。その意味でDLEはSLEの不全型と考

えることができる。代表的な自己免疫疾患であるSLEとPBCとの合併例は極めて稀で今まで数例の報告例<sup>7,8)</sup>があるに過ぎない。本症例ではDLEを認め、更に抗核抗体が高力価で陽性でありSLEの合併が疑われたが、アメリカリウマチ学会の診断基準<sup>9)</sup>を満たさなかった。

PBCとSLEの合併例においてはANA titerの上昇に伴い、AMA titerは低下する傾向にあることが報告されている<sup>10)</sup>。今回の症例では両者とも高力価であったが、今後の推移を見守る必要がある。

SLEと橋本病の合併は稀でなく、SLE症例10例中3例(30%)<sup>11)</sup>、50例中10例(20%)<sup>12)</sup>で橋本病を合併したとの報告がある。SLEではマイクロゾーム抗体などの甲状腺抗体が高頻度に陽性化することはよく知られている<sup>11)</sup>。マイクロゾーム抗体は補体結合性を有し、甲状腺細胞の破壊をもたらす。それによって遊離した甲状腺抗原が抗体を産出し、更に甲状腺細胞を破壊するとする説もある<sup>13)</sup>。

## ま と め

自己免疫疾患であるPBCには様々な他の自己免疫疾患の合併の可能性がある、その典型例だけでなく不全型も考慮に含め、臨床上注意深く経過観察されるべきものとする。

## 文 献

- 1) Golding, P.L. et al.: Multisystem involvement in chronic liver disease. *Am. J. Med.* **55**, 772-782, 1973.
- 2) Rubin, E. et al.: Primary biliary cirrhosis, chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Am. J. Pathol.* **46**(3), 387-407, 1965.
- 3) 佐々木博 他: 原発性胆汁性肝硬変の全国統計, 肝胆膵 **4**, 171-178, 1982.
- 4) 西戸孝昭 他: 甲状腺疾患を合併した Sjögren 症候群症例の臨床的検討. *内科* **47**, 298-304, 1981.
- 5) 三木知博 他: 慢性甲状腺炎に無症候性原発性胆汁性肝硬変の所見を呈し, 甲状腺ホルモン薬の投与にて改善を見た1例. *日内会誌* **77**, 524-529, 1988.

- 6) Jeffrey, P.C. et al.: Serologic and clinical features of patients with discoid lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* **13**, 748-755, 1985.
- 7) 関 守一 他: Sjögren 症候群を合併した asymptomatic PBC に SLE が出現してきた一症例. *日消会誌* **83**, 2445-2449, 1986.
- 8) Gerald, D. et al.: Primary biliary cirrhosis associated with features of systemic lupus erythematosus. *Dig. Dis. Sci.* **27**, 274, 1982
- 9) Tan, E.M. et al.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **25**, 1271, 1982.
- 10) Stephen, H. et al.: Systemic lupus erythematosus developing in patients with primary biliary cirrhosis. *Ann. Int. Med.* **100**, 388, 1984.
- 11) 三好正規: 膠原病及び辺縁疾患における間脳, 下垂体, 甲状腺機能に関する研究. *日内分泌会誌* **53**, 93-109, 1977.
- 12) 石田 博 他: 全身性エリテマトーデス (SLE) における甲状腺機能異常の検討. *日内分泌会誌* **62**, 989, 1987.
- 13) 坂田茂樹 他: SLE における甲状腺病変. *日本臨床免疫学会会誌* **12**(2), 151-155, 1989.