

◎症 例

4年間無治療にて経過を観察した高齢発症原発性胆汁性肝硬変症の一例

芦田耕三, 柘野浩史, 保崎泰弘, 光延文裕, 御船尚志,
西田典数, 岡本 誠, 高田真吾, 谷崎勝朗, 辻 孝夫¹⁾

岡山大学医学部三朝分院
岡山大学医学部第一内科¹⁾

要旨：症例は80才、女性。76才時[平成7年11月]より肝機能異常[アルカリフォスファターゼ高値]を認め、肝機能異常出現1年7ヶ月後、血清学的検索で原発性胆汁性肝硬変症が疑われたが、無治療にて外来で経過を観察を行った。アルカリフォスファターゼ値は漸増傾向を示し、トランスアミナーゼ値の異常も伴ってきたため、平成12年11月精査目的で入院。組織検査等で無症候性原発性胆汁性肝硬変症[PBC]と診断した。PBCは中年・女性に好発する疾患で、高齢[特に後期高齢者]での発症は極めて稀である。4年間の自然経過も含め、興味深いと考えられたので報告する。

検索用語：原発性胆汁性肝硬変症, 高齢, 自然経過

Key words : primary biliary cirrhosis, elderly, natural course

はじめに

原発性胆汁性肝硬変症[primary biliary cirrhosis: PBC]は組織学的に肝小葉間胆管の破壊を特徴とする慢性胆汁うっ滞性の疾患である。

その機序としては自己免疫異常が想定されている。

疫学的には中年女性の好発し、高齢発症は比較的稀とされている。今回我々は他疾患加療中原発性胆汁性肝硬変症を発症し、無治療にて4年間の経過を観察した後期高齢者の一例を経験したので報告する。

症 例

症 例：81歳、女性

主 訴：肝機能異常精査

既往歴：48才時子宮筋腫手術

家族歴・飲酒・喫煙歴：特記すべきものなし

現病歴：

66才時より高血圧・骨粗鬆症等にて当院加療中、

76才時(平成7年11月)よりアルカリフォスファターゼ[Alp]値の漸増を認めたが、外来で経過観察を行っていた。平成9年5月血清学的検索により、原発性胆汁性肝硬変症が疑われたが、このとき組織検査は行われず、経過観察となった。その後もAlp値の増加傾向が持続[図1]し、トランスアミナーゼ値も異常となってきたため平成11年12月精査目的で入院となった。

入院時理学的所見：

結膜：黄疸・貧血なく、頸部に両側性の甲状腺腫を触知した。心肺：異常なし、腹部では右鎖骨中線上1.5横指、硬度増した肝を触知した。脾は触知しなかった。

入院時検査所見[表1]：

末血では軽度の貧血を認めた。肝機能検査ではAlp値は正常上限の3倍を呈し、トランスアミナーゼも軽度異常を示した。空腹時胆汁酸、コレステロール値は正常範囲内であった。B型及びC型肝炎ウイルスに対する抗体いずれも陰性で、

免疫グロブリンではIgGとIgMが異常高値であった。抗核抗体、抗平滑筋抗体は陰性であったが、抗ミトコンドリア抗体は320倍以上で陽性を示した。抗サイロイグロブリン抗体は1600倍、抗甲状腺マイクロゾーム抗体は100倍と甲状腺自己抗体を認めたが、甲状腺機能は正常範囲内であった。

腹部画像所見

腹部エコー検査では肝は辺縁やや鈍化し、内部エコーは軽度粗であった。脾臓は軽度の腫大を認めた。

腹部CTでもエコーとほぼ同様の所見であった。

表1 入院時検査所見

WBC	3500 / μ l	IgG	2293 mg/dl [800-1800]
RBC[$\times 10^4$]	390 / μ l	IgA	208 mg/dl [90-450]
Hgb	11.0 g/dl	IgM	1320 mg/dl [60-280]
Hct	33.2 %	抗ミトコンドリア抗体	320倍以上
Plt [$\times 10^4$]	24.9 / μ l	抗PDH抗体	22.4 U/mL [-20]
T. Pro	8.0 g/dl	HBs抗原	(-)
Alb	3.1 g/dl	HBc抗体	(-)
ZTT	15.7 KU	HCV抗体	(-)
TTT	21.6 KU	抗核抗体	(-)
BUN	14.3 mg/dl	抗平滑筋抗体	(-)
Toho	173 U/L	抗サイロイグロブリン抗体	1600倍
ChE	8.06U/mL	抗甲状腺マイクロゾーム抗体	100倍
AST	57 U/L	SS-A抗体	(-)
ALT	41 U/L	SS-B抗体	(-)
ALP	425 U/L [50-136]		
γ -GTP	211 U/L		
T. Bil	0.7mg/dl		

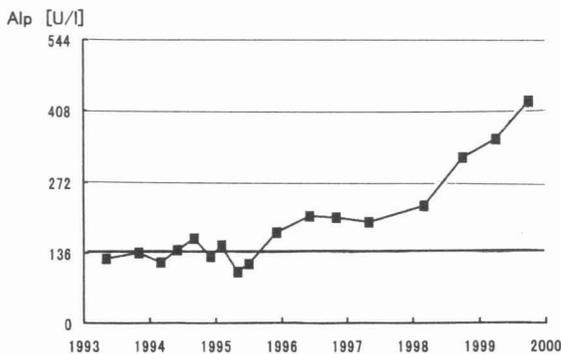


図1 アルカリフォスターゼ値の推移

肝組織では肝小葉構造は保たれていたが、門脈域は軽度拡大し、リンパ球を主体とする中等度の炎症細胞浸潤を認めた。また胆管上皮内へのリンパ球の浸潤も認められ、変形・変性傾向のあ

る胆管が観察され、慢性非化膿性破壊性胆管炎 [Chronic Non-suppurative Destructive Cholangitis : CNSDC] の像と考えられた。肉芽腫は認めなかった。

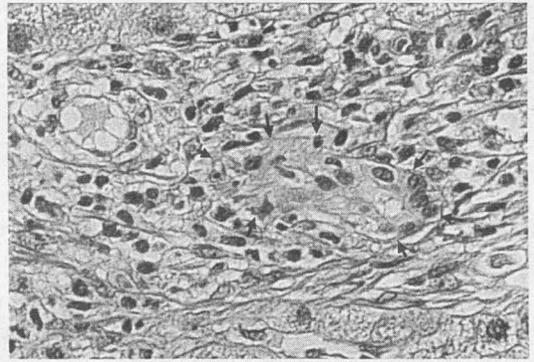


図2 肝組織所見

門脈域にリンパ球を主体とする中等度の炎症細胞浸潤を認めた。胆管上皮内へのリンパ球の浸潤、変形・変性傾向のある胆管が観察され [矢印]、慢性非化膿性破壊性胆管炎 [Chronic Non-suppurative Destructive Cholangitis : CNSDC] の像と考えられた。[HE : X 400]

経過

以上の肝機能検査・肝組織所見よりPBC [Sheuer分類stage I] と診断し、ウルソデオキシコール酸 [UDCA] 600mgにて治療を開始、外来にて経過を観察中である。

考察

PBCの名称は1950年Ahrensら¹⁾により初めて記載され、その臨床経過等について詳細に報告された。その後組織像に関してRubinら²⁾により慢性非化膿性破壊性胆管炎 [Chronic Non-Suppurative Destructive Cholangitis : CNSDC] が本症の病初期における最も特徴的な組織像と報告されている。現在本邦では厚生省「難治性の肝炎調査研究班」の診断基準が用いられている。

本例での推定発症時期はアルカリフォスターゼ値が異常を呈した平成7年11月頃と考えられ、

発症年齢は76才時と推定される。表2はPBCの男女別の年齢別・推定発症年齢別の分布を示している。平成8年の「難治性の肝炎調査研究班」の疫学調査³⁾によると女性では45ないし60歳で発症する事が多く、65歳以降での発症は約12%で本症例の如く後期高齢者[75歳以上]では2%未満と非常に稀である。本症例が高齢で発症となった機序は明らかではない。甲状腺に対する自己抗体が陽性であるなど本例においても自己に対する免疫機構の異常が存在し、発症・病態形成への関与が示唆された。

図1の如く、本症例の観察期間中ALP値は持続的な漸増傾向を認めた。推定発症から約1年半経過した平成9年5月時点でのPBCが疑われ、血清学的検索が行われた。その時と今回での肝機能検査の一部と主なPBCのマーカーの比較[表3]では、平成9年5月の時にはALT値14と正常範囲内であったが、ALPはすでに194と軽度異常を呈した。IgM値は異常高値を示し、抗ミトコンドリア抗体も160倍と陽性であった。この時組織学的検索は行ってないため組織での比較はできないが、血清学的には2年5ヶ月の観察期間を置いて肝機能・免疫グロブリン値[IgG/IgM]・高ミトコンドリア抗体の力価等はすべて増悪をきたした。高齢者無症候性PBCの経過を観察した報告は少ない。大平⁴⁾らは十数年間の経過retrospectiveに検討し、組織学的にも肝機能的にも進展が比較的緩徐であった高齢無症候性PBC一例を報告している。この例のように無症候性PBCは比較的予後が良い疾患とされているが、本例のように次第に肝機能が増悪する症例もあり、無治療で経過観察する場合、注意が必要と考えられた。

また、PBCにおいては無症候性であっても門脈圧亢進症をきたすことが報告されており、本症においては画像検査では側副血路の形成は認めないものの脾腫を認め、門脈圧亢進が推定され、慎重な経過観察が大切と考えられた。

免疫異常を背景とした疾患の多くは一般に若年・中年で好発するとされているが、75歳以上の後期高齢者といえども本症のような疾患の発症・進展をきたすことがあり、臨床上注意が必要と考えられた。

表2 PBCの男女別推定発症年齢分布

年齢	男	%	女	%	計	%
0-	0	0	0	0	0	0
5-	0	0	0	0	0	0
10-	0	0	0	0	0	0
15-	1	0.6	2	0.2	3	0.2
20-	1	0.6	6	0.5	7	0.5
25-	2	1.2	18	1.4	20	1.4
30-	2	1.2	56	4.4	58	4
35-	13	7.8	103	8	116	8
40-	14	8.4	168	13.1	182	12.6
45-	26	15.7	205	16	231	16
50-	26	15.7	233	18.2	259	17.9
55-	23	13.9	190	14.8	213	14.7
60-	33	19.9	147	11.5	180	12.5
65-	16	9.6	92	7.2	108	7.5
70-	6	3.6	38	3	44	3
75-	3	1.8	17	1.3	20	1.4
80-	0	0	4	0.3	4	0.3
85-	0	0	1	0.1	1	0.1
小計	166	100	1280	100	1446	100
不明	36		296		332	
計	202		1576		1778	
高齢者	25	15	152	11.9	177	12.3
後期高齢者	3	1.8	22	1.7	25	1.8

表3 主要なマーカーの変化

	1997年5月[発症1年7ヶ月] → 1999年10月[発症4年]	
ALT [U/L]	14	57 [3-36]
Alp [U/L]	194	425 [50-136]
IgG [mg/dl]	1749	2293 [800-1800]
IgM [mg/dl]	561	1320 [60-280]
抗ミトコンドリア抗体	160倍	320倍以上 [20倍未満]
抗サイロクグロブリン抗体	1600倍	1600倍 [100倍未満]

結 語

以上高齢発症の無症候性PBCを無治療にて経過を観察した一例を経験したので報告した。

- Ahrens E H, Payne M H, Kunkel H G, et al.; Primary biliary cirrhosis. *Medicine* 29; 299, 1950
- Rubin E, Schaffner F, and Popper; Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Am. J. Pathol.*, 46; 387, 1965
- 森 満, 小俣政男, 白鳥康史, 他; 難治性肝疾患の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患に関する疫学研究班平成8年度研究業績集. 23. 1996
- 大平賀子, 大平基之, 松本昭典他; 無症候性非硬変期で長期間経過した原発性胆汁性肝硬変症の高齢者例. *消化器内視鏡* 6; 859. 1997