

## ●症 例

## 肺類上皮細胞肉芽腫と好酸球浸潤を認めた原発性胆汁性肝硬変の1例

原 悠<sup>a,b,d</sup> 千先 康二<sup>c</sup> 新海 正晴<sup>a,d</sup>  
 叶 宗一郎<sup>a</sup> 金子 猛<sup>d</sup> 川名 明彦<sup>a</sup>

要旨：症例は1年前から胆道系酵素の上昇を指摘されていた57歳女性。1ヶ月前から乾性咳嗽が出現し、胸部X線にて両側下肺野斑状影を認め当科に入院となった。経気管支肺生検で、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、アンギオテンシン変換酵素高値とツベルクリン反応陰性所見等から肺サルコイドーシスと診断されたが、肺門リンパ節腫大を認めず、下肺野優位の陰影分布、気管支肺胞洗浄液中CD4/8比率正常、肺好酸球浸潤、気管支粘膜網目状毛細血管怒張の欠如といった肺サルコイドーシスとしては非典型的所見が多く存在していた。一方、抗ミトコンドリアM2抗体が高値であり、肝生検にて門脈域へのリンパ球浸潤・胆管の消失・細胆管の増生・類上皮細胞肉芽腫・病変周囲の好酸球浸潤を認め、Scheuer分類II～III期の原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis：PBC）と診断された。本例は、肺・肝ともに類上皮細胞肉芽腫と好酸球浸潤を認める共通した病理像であり、PBCと肺サルコイドーシスの併存ではなく、PBCによる肺病変と考えられた。

キーワード：サルコイドーシス，好酸球浸潤，肉芽腫性肺病変，原発性胆汁性肝硬変，  
 抗ミトコンドリアM2抗体  
 Sarcoidosis, Eosinophilic infiltration, Granulomatous lung disease,  
 Primary biliary cirrhosis, Antimitochondrial M2 antibodies

## 緒 言

原発性胆汁性肝硬変（primary biliary cirrhosis：PBC）は中年女性に好発し、慢性非化膿性破壊性胆管炎（chronic non-suppurative destructive cholangitis：CNS-DC）と肉芽腫形成を病理学的特徴とする自己免疫性疾患である。一方、サルコイドーシスは細胞性免疫異常を呈する原因不明の肉芽腫形成性疾患であり、両疾患の病態の類似性から、PBCと肝サルコイドーシスの一部が、同一entityなのか、あるいは、両者はまったく異なる疾患形態なのかの議論が生じている<sup>1)</sup>。今回、我々は、PBCにおいて肺類上皮細胞肉芽腫と好酸球浸潤を認め、PBCによる肺病変と考えられた1例を報告する。

## 症 例

患者：57歳，女性。

主訴：乾性咳嗽。

現病歴：1年前より胆道系酵素の上昇を指摘されており、ウルソデオキシコール酸（ursoeoxycholic acid：UDCA）600mg/日の内服加療中であった。1ヶ月前から乾性咳嗽が出現し、胸部単純X線写真にて、両側下肺野に斑状影を認めたため、当科に精査目的で入院となった。

既往歴：他院にて10年前から気管支喘息の診断で治療継続中（サルメテロール/フルチカゾンプロピオン酸エステル（500μg）配合剤吸入）。

生活歴：喫煙歴・飲酒歴なし。

家族歴：母親が原因不明の肝硬変にて死亡。

入院時現症：身長149cm，体重49.0kg，体温35.9℃，呼吸数24回/分，胸部聴診上両側側胸部にfine cracklesを聴取した。明らかな眼症状・皮膚所見は認めなかった。

検査所見（Table 1）：白血球9,900/μl，CRP 0.84mg/dlと軽度の炎症反応と血沈66mm/hと亢進を認めた。LDH 246IU/L・ALP 373IU/Lと胆道系酵素が上昇していた。また、γグロブリン分画23.7%，アンギオテンシン変換酵素（ACE）25.0U/L，リゾチーム12.4μg/ml，

連絡先：原 悠

〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2

<sup>a</sup> 防衛医科大学校内科学講座2（感染症・呼吸器）

<sup>b</sup> 自衛隊福岡病院内科

<sup>c</sup> 同 胸部外科

<sup>d</sup> 横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター

(E-mail: bronchiole0723@yahoo.co.jp)

(Received 19 Apr 2011/Accepted 13 Sep 2011)

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood		ESR	66 mm/h	BGA (room air)	
WBC	9,900/ $\mu$ l			pH	7.42
Eo	8.50%	Serology		PaCO <sub>2</sub>	44.1 Torr
Hb	13.7 g/dl	CRP	0.84 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	87.9 Torr
Plt	$39.8 \times 10^4$	IgG	1,593 mg/dl		
		IgA	155 mg/dl	Pulmonary function test	
Coagulation		IgM	124 mg/dl	VC	1,800 ml
PT-INR	0.88	IgE	66 IU/ml	%VC	0.753
		ANA	< $\times 40$	FEV <sub>1.0</sub>	1,480 ml
Biochemistry		DNA-Ab	3.1 IU/ml	FEV <sub>1.0</sub> %	82.7%
T-Bil	0.3 mg/dl	SS-A-Ab	< $\times 1$	%DLco	90.2%
ALT	10 IU/L	SS-B-Ab	< $\times 1$		
LDH	246 IU/L	ACE	25.0 IU/L	BALF	
ALP	373 IU/L	Lysozyme	12.4 $\mu$ g/ml	TCC	$2.3 \times 10^5$ /ml
TP	6.7 g/dl	IL-2R	2,302 U/ml	Cell populations	
$\gamma$ -Glb	23.70%	AMA-M2 Ab	178.9 index	AM	37%
Ca	10.2 mg/dl	MPO-ANCA	< 1.3 U/ml	Ly	26%
Ca (urine)	102 mg/day			Eo	35%
KL-6	332 U/ml	PPD	0 $\times$ 0/9 $\times$ 8 (0 $\times$ 0)	Seg	2%
				Lymphocytes subsets	
				CD4/8	2.88

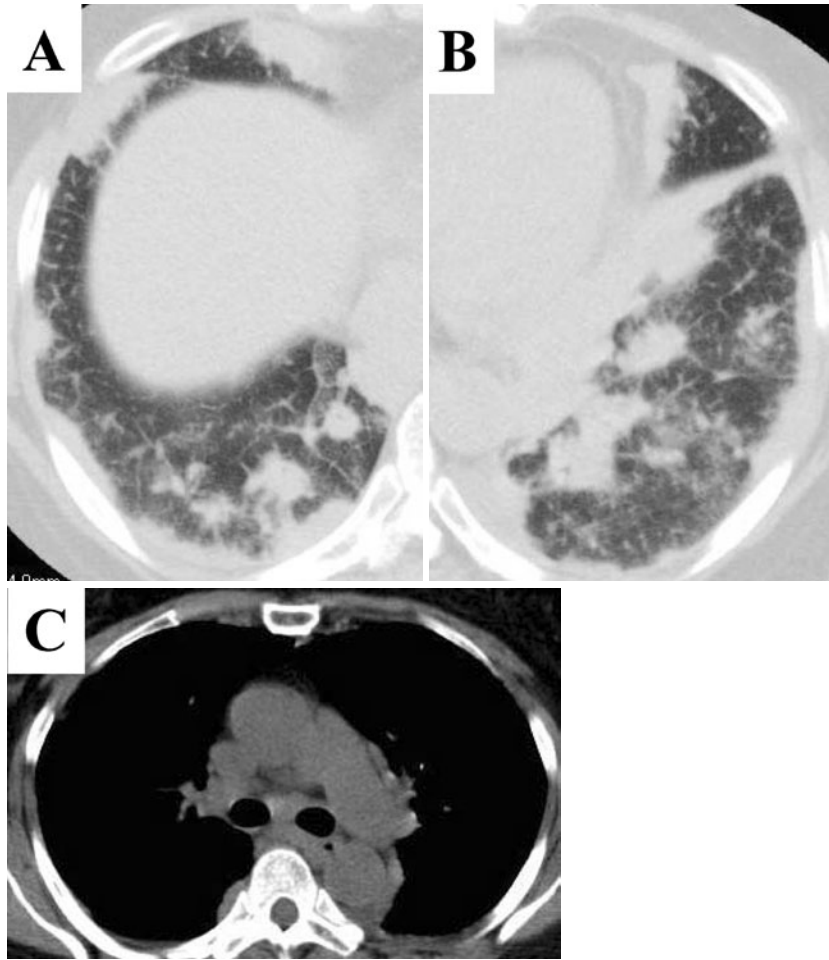


Fig. 1 A chest radiograph revealed ground-glass opacities and patchy infiltrations in the bilateral lower fields. Bilateral hilar lymphadenopathy (BHL) was absent.

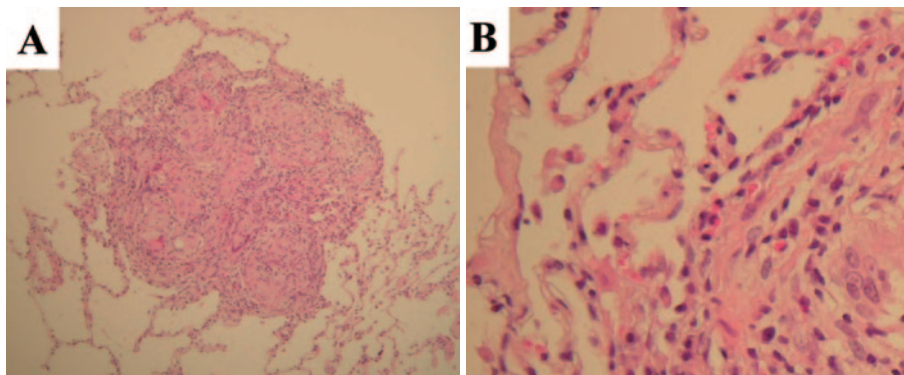
可溶性インターロイキン2受容体 (interleukin-2 receptor : IL-2R) 2,302 U/ml と高値を示した。各種自己抗体の検索では、抗ミトコンドリア M2 抗体 (antimitochondrial M2 antibody : AMA-M2 Ab) が 178.9 index と上昇を認め、その他は正常範囲内であった。ツベルクリン反応は陰性、呼吸機能検査上、%VC 75.3% と軽度の拘束性障害を認めた。明らかな心電図異常はなかった。

画像所見：胸部単純 X 線写真では、両下肺野にスリガラス様陰影と斑状影を認めた。また、両側肺門リンパ節腫脹 (bilateral hilar lymphadenopathy : BHL) は認めなかった (Fig. 1)。高分解能 CT (high-resolution computed tomography : HRCT) では両側下葉優位に、小葉間隔壁の肥厚、胸膜の不整な肥厚に加え、1 cm 大の複数の不整形結節、小葉中心性粒状影、スリガラス陰影を認めた (Fig. 2)。

入院後経過：気管支鏡検査において、気管支粘膜に異常を認めず、サルコイドーシスに特徴的とされる網目状毛細血管怒張 (network formation) やプラーク形成は認めなかった。また、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF) 所見では、総細胞数  $2.3 \times 10^5$ /ml、肺胞マクロファージ 37%、リンパ球 26%、好酸球 35%、好中球 2%、CD4/8 比 2.88 であり、リンパ球と好酸球が増加していた。組織学的検索のため施行した経気管支肺生検では、好酸球浸潤を伴う非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認めたが、抗酸菌染色は陰性であった (Fig. 3)。ACE の上昇、ツベルクリン反応陰性も合わせて、サルコイドーシスが考えられたが、肺門リンパ節腫大を認めず下肺野優位の陰影分布、BALF 中 CD4/8 比率正常、肺好酸球浸潤、気管支粘膜 network formation の欠如といった、サルコイドーシスとしては非典型的所見が多く存在していた。一方、肝硬変の家族歴、胆道系酵素の上昇、AMA-M2 Ab の上昇から PBC を疑い経皮的肝生検を施行したところ、門脈域のリンパ球浸潤、小葉間胆管の消失、細胆管の増生、類上皮細胞肉芽腫、病変周囲の好酸

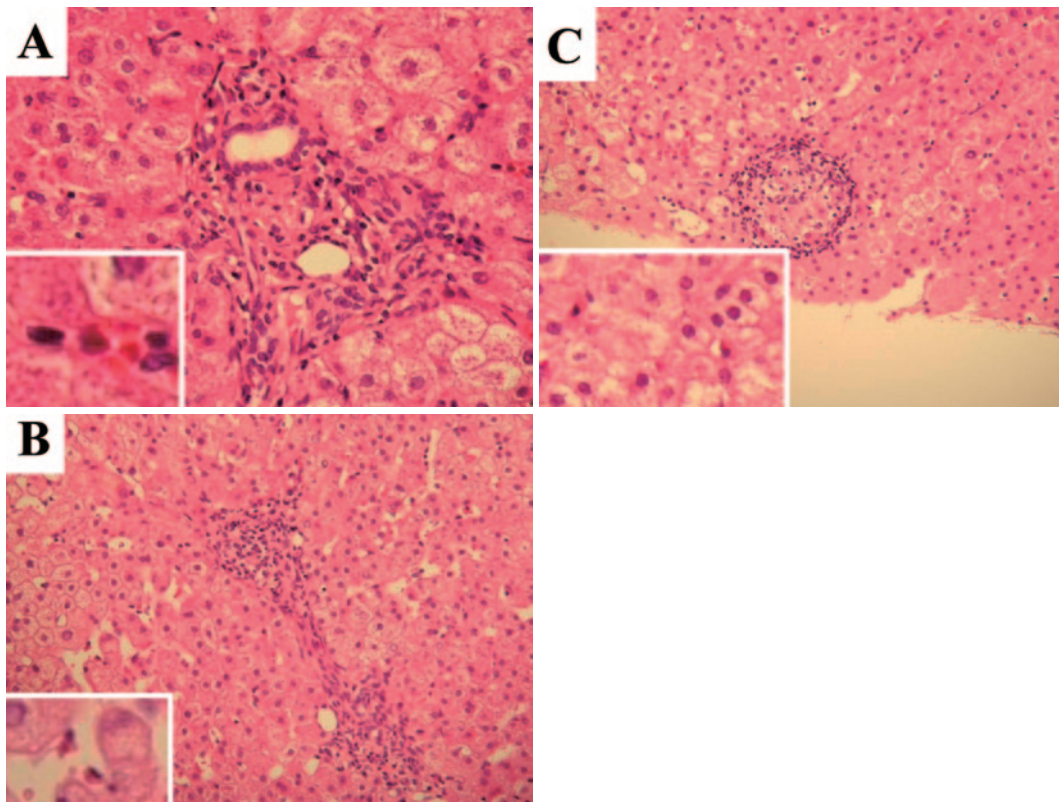


**Fig. 2** High-resolution computed tomography (HRCT) revealed septal line thickenings, irregular pleural thickenings, irregular nodular opacities, centrilobular small nodules, and ground-glass opacities in the bilateral lower lobes. BHL was absent.



**Fig. 3** Photomicrograph of the transbronchial lung biopsy specimens revealed (A) noncaseating epithelioid cell granulomas in the alveolar and bronchiolar walls (H and E stain,  $\times 20$ ) and (B) eosinophilic infiltrations in the alveolar septa and around the granulomas (H and E stain,  $\times 400$ ). The acid-fast organisms were not evident.





**Fig. 4** (A, B) Photomicrographs of transcutaneous liver biopsy revealed lymphocyte infiltrations in the portal regions, disappearance of bile ducts and proliferations of cholangioles (A: H and E stain  $\times 400$ ; B: H and E stain  $\times 100$ ). (C) Photomicrograph revealed partial epithelioid cell granuloma (H and E stain  $\times 100$ ). Also, A, B and C revealed hepatic eosinophilic infiltrations around the affected areas.

球浸潤を認め (Fig. 4), Scheuer 分類 II~III 期の PBC と診断しえた。そのため、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会の『サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2006』において、サルコイドーシスの組織診断群に該当したものの、肺と肝臓の病理組織像の特徴の共通性から、最終的には肺はサルコイドーシスではなく PBC による肺病変と診断した。入院後、乾性咳嗽の悪化、進行する拘束性肺機能障害を認めたため、全身ステロイド療法の適応と判断し、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 0.5 mg/kg を投与した。加療後、乾性咳嗽、肺野陰影は消失、胆道系酵素値も正常化した。現在、PSL は漸減中であるが再燃を認めていない。

### 考 察

PBC とサルコイドーシスの肝病変の異同は以前より議論されており、PBC 様病変を呈する肝サルコイドーシス<sup>2)</sup>の報告や、慢性肝炎・胆汁うっ滞性肝疾患・肝硬変では ACE が上昇する<sup>3)</sup>といった報告もあり、両疾患の鑑別は必ずしも容易でない。Devaney らは、100 例の肝サルコイドーシスを病理学的に検討し、胆汁うっ滞型、

壊死炎症型、脈管型に分類しており、胆汁うっ滞型症例のうち、19 例は慢性胆管炎 (PBC 様病変) を呈したとしている<sup>4)</sup>。肝サルコイドーシスでは、PBC 特有の chronic nonsuppurative destructive cholangitis (CNSDC) を呈することはなく、肉芽腫がより明瞭で数が多いとされる<sup>5)</sup>。また、Eklund らの報告では、14 例の PBC 患者と 38 例のサルコイドーシス患者の検討で、antimitochondrial antibody (AMA) は 13 例の PBC 患者でのみ陽性であった<sup>6)</sup>。Table 2 は、検索可能であった本邦過去 10 年における PBC とサルコイドーシスの合併 13 症例のまとめである。平均年齢は 58.9 歳で、男女比は 1 : 12 と女性がほとんどであった。ACE は、測定症例の平均が 27.4 IU/L で、13 例中 11 例で上昇していた。また、AMA ないし AMA-M2 Ab は、13 例中 12 例で陽性であり PBC の診断根拠となっていた。残りの 1 例は AMA が、初診時陰性にもかかわらず、3 年後に陽性化していた。AMA-M2 Ab は AMA 陰性の PBC でも 58.8% で陽性となることが報告されており<sup>7)</sup>、特異度も高いことから診断能力の高い検査法である。PBC とサルコイドーシスに伴う肝病変の鑑別診断に AMA-M2 Ab はきわめて有

Table 2 Sarcoidosis complicated with PBC in Japan

Case	Age	Sex	ACE	AMA/AMA-M2	Stage of CXR	Stage of PBC	Sarcoid lesions	Treatment	Prognosis of sarcoidosis and PBC
1	52	F	23.3	+ / +	2	II-III	Lung/eye	UDCA	Improved
2	66	F	↑	- / +	1	I	Lung/eye	ICS/LABA	Improved
3	69	F	28.9	?	1	Unknown	Lung/eye	Corticosteroid	Improved
4	57	M	33.9	+ / +	3	I	Lung/liver	UDCA	Stable
5	67	F	w.n.l.	+ / ND	Unknown	II-III	Skin	UDCA	Unknown
6	48	F	31.1	- / +	1	I	Lung/liver	—	Stable
7	73	F	11.6	+ / ND	1	I	Lung	UDCA	Improved
8	67	F	25.7	+ / +	Unknown	II	Lung/liver	Corticosteroid	Stable
9	23	F	28.2	- / +	Unknown	I-II	Skin	UDCA	Improved
10	73	F	42.2	- / +	1	Unknown	Skin/lung	Unknown	Unknown
11	48	F	24.1	+ / -	1	Unknown	Lung	UDCA	Death
12	57	F	28.9	+ / -	1	Unknown	Skin/lung	UDCA	Stable
13	66	F	23.4	+ / -	1	Unknown	Skin/lung	UDCA	Stable

ND, not done; ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long acting  $\beta_2$  agonist; UDCA, ursodeoxycholic acid.

効であると考えられる。本例では、肝臓において類上皮細胞肉芽腫の数が少ないという組織所見に加え、AMA-M2 Ab が陽性であり、PBC として矛盾しないと考えられた。

PBC の肺病変に関する報告は、シェーグレン症候群・CREST 症候群・microscopic polyangitis (MPA) の合併した PBC での肺病変<sup>8)9)</sup>のほかに、Wallace らの PBC に認めた肺病変 4 例中 3 例に肉芽種性肺病変を伴った報告<sup>10)</sup>や、Hoffmann らのサルコイドーシスの所見を認めない PBC による肉芽種性肺病変の報告<sup>11)</sup>などがあり、PBC による肉芽種性肺病変形成の可能性を指摘している。

また、PBC の肺病変と肺サルコイドーシスの異同を考察するため肺好酸球浸潤に着目した。肺サルコイドーシスにおける肺好酸球浸潤に関しては、肺サルコイドーシスと慢性好酸球性肺炎が合併したとの報告が存在する程度で<sup>12)13)</sup>、サルコイドーシスの BALF 所見の検討においても、好酸球増多の報告はない<sup>14)15)</sup>。一方、PBC の病態においては、好酸球との関連性が以前より指摘され、とりわけ病初期での末梢血好酸球増多が報告されている<sup>16)17)</sup>。さらに、寺崎らは、176 個の PBC 組織検体のうち 51 個 (29%) に高度な好酸球浸潤を認めたと報告している<sup>18)</sup>。また、Nagano らは、PBC 生検組織内の好酸球浸潤と interleukin-5 (IL-5) の発現率が相関することを報告している<sup>19)</sup>。興味深いことには、慢性の好酸球性気道炎症を特徴とする気管支喘息も PBC の肝外病変の一つである可能性が提唱されている<sup>20)</sup>。本例においても、気管支喘息の合併が疑われ、これも PBC によって生じた可能性があると考えられた。したがって、非乾酪性類上皮肉芽腫とともに好酸球浸潤が肝臓と肺の両者に共通

して存在していた本例は、肺病変が PBC により形成されたものと考えられた。

以上、本例は、肺門リンパ腫大を認めず、下肺野優位の陰影分布、BALF 中 CD4/8 比率正常、network formation の欠如といったサルコイドーシスとして非典型的所見が多く存在し、さらに、肺と肝臓の両臓器に共通して類上皮細胞肉芽腫と好酸球浸潤を認めたことから、肺病変は、肺サルコイドーシスではなく PBC によるものであると考えられた。

本論文の要旨は第 195 回日本呼吸器学会関東地方会において報告した。

謝辞：病理組織学的検討を担当いただいた久留米大学医学部看護学科自見厚郎教授、英語編集に協力いただいた井上依子女史に深謝いたします。

## 引用文献

- 1) Stanley NN, Fox RA, Whimster WF, et al. Primary biliary cirrhosis or sarcoidosis — or both. *N Engl J Med* 1972; 287: 1282-4.
- 2) 藤田匡邦, 東 征樹, 水野史朗, 他. 長期経過観察中に PBC 様所見を呈した肝サルコイドーシスの一例. *サルコイドーシス* 2001; 21: 63-7.
- 3) Matsuki K, Sakata T. Angiotensin-converting enzyme in diseases of the liver. *Am J Med* 1982; 73: 549-51.
- 4) Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, et al. Hepatic sarcoidosis: Clinicopathologic features in 100 patients. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1272-80.
- 5) 児玉和久, 八辻 賢, 西野隆義, 他. サルコイドーシスを合併した原発性胆汁性肝硬変の 1 例. *診療と新薬* 2008; 45: 27-31.

- 6) Eklund A, Stjernberg N, Uddenfeldt P, et al. Kveim test and mitochondrial antibodies in the differential diagnosis between primary biliary cirrhosis and sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1985; 2: 38-41.
- 7) 阿部和裕. 原発性胆汁性肝硬変における IgM クラス抗 M2 抗体 (ELISA 法) の血清診断的意義. *Western blot 法による解析*. *肝臓* 1996; 37: 714-22.
- 8) Hiraoka A, Kojima N, Yamauchi Y, et al. An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia. *Intern Med* 2001; 40: 1104-8.
- 9) Iannone F, Falappone P, Pannarale G, et al. Microscopic polyangitis associated with primary biliary cirrhosis. *J Rheumatol* 2003; 30: 2710-2.
- 10) Wallace JG Jr, Tong MJ, Ueki BH, et al. Pulmonary involvement in primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 431-5.
- 11) Hoffmann R, Germann EJ, Schmidt U, et al. Primary biliary liver cirrhosis and granulomatous pulmonary infiltrates. *Schweiz Med Wochenschr* 1986; 116: 1098-102.
- 12) Shijubo N, Fujishima T, Morita S, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia associated with non-caseating epithelioid granuloma. *Eur Respir J* 1995; 8: 327-30.
- 13) Tani K, Kashio M, Sano N, et al. A case of sarcoidosis associated with chronic eosinophilic pneumonia. *J Med Invest* 1998; 45: 131-6.
- 14) Danila E, Jurgauskiene L, Norkuniene J, et al. BAL fluid cells in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis with different clinical activity. *Uppsala J Med Sci* 2009; 114: 26-31.
- 15) Kriegova E, Melle C, Kolek V, et al. Protein profiles of bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1145-54.
- 16) Yamazaki K, Nakadate I, Suzuki K, et al. Eosinophilia in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 516-22.
- 17) Zachou K, Rigopoulou E, Liaskos C, et al. Primary biliary cirrhosis presented as peripheral eosinophilia in asymptomatic women with or without elevated alkaline phosphatase. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 425-8.
- 18) 寺崎修一, 中沼安二, 鶴浦雅志, 他. 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) の肝組織内好酸球浸潤の病理組織学的検討. *消化器と免疫* 1992; 26: 198-202.
- 19) Nagano T, Yamamoto K, Matsumoto S, et al. Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis. *J Clin Immunol* 1999; 19: 422-7.
- 20) Terasaki S, Nakamura Y, Hosono M, et al. Three cases of primary biliary cirrhosis associated with bronchial asthma. *J Gastroenterol* 1995; 30: 667-71.

**Abstract****A case of primary biliary cirrhosis with noncaseating epithelioid cell granuloma and eosinophilic infiltrations of the lung**

Yuu Hara <sup>a,b,d</sup>, Koji Sensaki <sup>c</sup>, Masaharu Shinkai <sup>a,d</sup>, Soichiro Kanoh <sup>a</sup>, Takeshi Kaneko <sup>d</sup>  
and Akihiko Kawana <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Division of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine 2,  
National Defense Medical College

<sup>b</sup> Department of Internal Medicine, Japan Self Defense Force, Fukuoka Hospital

<sup>c</sup> Department of Thoracic Surgery, Japan Self Defense Force, Fukuoka Hospital

<sup>d</sup> Respiratory Disease Center, Yokohama City University Medical Center

A 57-year-old woman who had shown an elevated level of biliary tract enzymes for 1 year claimed a persistent dry cough for 1 month. A chest radiograph showed bilateral patchy infiltrations in the lower fields, and she was admitted to our hospital. Transbronchial lung biopsy showed noncaseating epithelioid cell granuloma. We expected to diagnose her with pulmonary sarcoidosis according to the elevating serum angiotensin-converting enzyme level and the negative result of a tuberculin skin test, but the opacities in the lower fields predominancy without hilar lymphadenopathy, normal CD4/8 ratio of bronchoalveolar lavage fluid, and pulmonary eosinophilic infiltration and with the absence of network formation made this case atypical as pulmonary sarcoidosis. Those findings, such as high levels of serum antimitochondrial M2 antibody, lymphocyte infiltrations in the portal regions, disappearance of bile ducts, proliferations of cholangioles, partial epithelioid cell granuloma and eosinophilic infiltrations around the affecting areas, resulted in our diagnosing her with class II to class III primary biliary cirrhosis (PBC) (Scheuer classification). This case was suspected to be pulmonary involvements associated with PBC rather than comorbidities with pulmonary sarcoidosis because it presented with epithelioid cell granuloma and eosinophilic infiltrations in both the lung and the liver.