

●症 例

原発性胆汁性肝硬変，尋常性乾癬に通常型間質性肺炎を合併した1例

朝戸 裕子^{a,*} 田辺 利朗^{b,f} 倉持みずき^b
 佐藤 則子^c 島田 哲也^d 河端 美則^e

要旨：原発性胆汁性肝硬変と尋常性乾癬を合併した，間質性肺炎の1例を経験した。症例は66歳，女性。乾性咳嗽を主訴に来院し，両肺に間質影を認め，胸腔鏡下肺生検で通常型間質性肺炎と診断した。尋常性乾癬は40歳代より発症し，臨床的に診断された。原発性胆汁性肝硬変は胆道系酵素の上昇，抗M2抗体陽性と肝臓針生検結果から診断し，シェーグレン症候群は合併していなかった。原発性胆汁性肝硬変と尋常性乾癬は，ともに自己免疫疾患でありまれに合併することが知られるが，通常型間質性肺炎合併の報告はなく，きわめて珍しい症例と考えられたため報告した。

キーワード：通常型間質性肺炎，原発性胆汁性肝硬変，尋常性乾癬

Usual interstitial pneumonia, Primary biliary cirrhosis, Psoriasis vulgaris

緒 言

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis : PBC) は自己免疫によって生じる肝臓疾患であり，シェーグレン症候群をはじめ種々の膠原病と合併しやすいことが知られている¹⁾。一方，尋常性乾癬は，境界鮮明な紅斑と銀白色雲母状鱗屑を主徴とする皮膚の炎症性角化症であり，関節炎や膠原病との合併が知られている²⁾。この両者の合併に関してはいくつかの報告があり³⁾⁴⁾，また各々に間質性肺炎を合併したとの報告もある^{5)~8)}。今回，尋常性乾癬，PBCを合併した通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia : UIP) の症例を経験した。3者の合併の報告は検索した範囲でみられないため報告する。

症 例

患者：66歳，女性。

主訴：乾性咳嗽。

連絡先：朝戸 裕子

〒351-0102 埼玉県和光市諏訪2-1

^a独立行政法人国立病院機構埼玉病院呼吸器内科

^b同 消化器内科

^c同 皮膚科

^d同 臨床検査科

^e埼玉循環器呼吸器病センター病理診断科

^f公立山城病院消化器内科

*現 東京警察病院呼吸器科

(E-mail: asatoyk-twmu@umin.ac.jp)

(Received 1 May 2013/Accepted 10 Jul 2013)

既往歴：20歳代 急性肝炎 (詳細不明)，40歳 子宮癌にて手術，40歳代から尋常性乾癬とぶどう膜炎に罹患。

生活歴：喫煙歴 15本/日×34年，住居 木造建築 (築40年)，ペット ウサギ (2~3年)，粉塵曝露歴なし。

現病歴：以前より冬期に咳嗽が続くことが多く，初診から2年ほど前にX線検査を受けた際に肺野の異常を指摘された。また肝機能障害も以前より指摘されていた。

初診前年の12月26日より，特にきっかけなく，喀痰の絡む感じとともに激しい乾性咳嗽が出現した。同時に平地歩行時の息切れも認め (MRC 3度)，近医の紹介により1月6日国立病院機構埼玉病院呼吸器内科を初診した。乾癬や肝障害を伴う間質性肺炎を認めたことから，病態の把握のため外来および入院にて精査を行った。初診時関節症状や口腔内乾燥，朝のこわばりなどは認めず，乾癬の増悪傾向もなかった。また，皮膚の搔痒感もなかった。

身体所見：身長147cm，体重50kg。結膜に貧血，黄疸を認めず，口腔内乾燥やリンパ節腫大，甲状腺腫もなかった。呼吸音は両側肺底部でfine cracklesを聴取した。心音は清，不整脈なし。腹部は平坦・軟で，肝脾腫，腹水は認めなかった。四肢では浮腫はないが，主として膝蓋部から下腿前面に，直径5~30mm程度の落屑を伴う境界鮮明な紅斑が散在し，典型的な尋常性乾癬の所見であった (図1)。

検査所見 (表1)：胆道系酵素優位の肝障害を認め，抗核抗体陽性，抗M2抗体陽性であった。KL-6，SP-D上昇を認めたが，気管支肺胞洗浄では特記すべき所見はなかった。Human leukocyte antigen (HLA) の分析では，

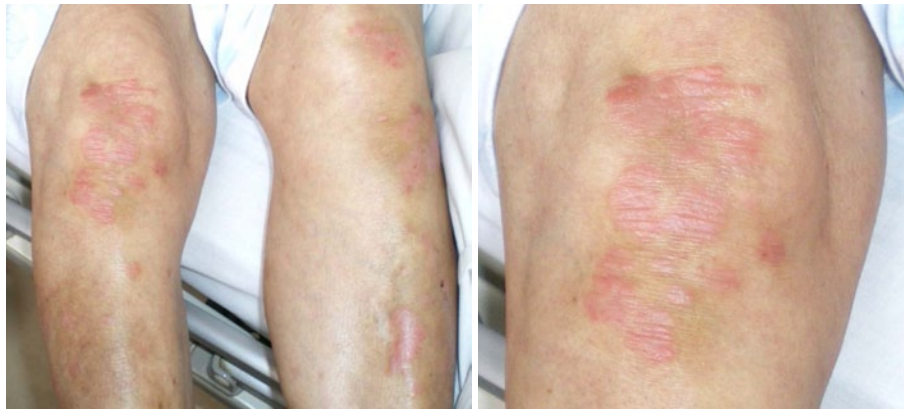


図1 皮膚所見. 膝蓋部から下腿にかけて, 銀白色の落屑を伴う局面を認める. 左: 両側下腿で病変の強い部分. 右: 右膝蓋部の拡大写真.

表1 検査所見

| | | | |
|-------------------------------|-------------------------|------------|------------------------|
| 尿検査 | | 免疫学 | |
| 蛋白 | (-) | CRP | 0.17 mg/dl |
| 糖 | (-) | RAHA | <40 |
| 潜血反応 | (-) | 抗核抗体 | ×160 倍 |
| 血液 | | 抗 SS-A | (-) |
| WBC | 8,250/μl | 抗 SS-B | (-) |
| RBC | 388×10 ⁴ /μl | 抗 Scl-70 | (-) |
| Hb | 13.2 g/dl | IgG | 1,973 mg/dl |
| Ht | 40.6% | IgM | 115 mg/dl |
| Plt | 16×10 ⁴ /μl | IgA | 329 mg/dl |
| 生化学 | | 抗ミトコンドリア抗体 | <20 |
| TP | 8.5 g/dl | 抗 M2 抗体 | 67.3 |
| Alb | 4.1 g/dl | KL-6 | 1,249 U/ml |
| T-Bill | 0.5 mg/dl | SP-D | 125.9 ng/ml |
| AST | 49 U/L | ウイルス | |
| ALT | 35 U/L | HBsAg | (-) |
| ALP | 554 U/L | HCV | (-) |
| LDH | 273 U/L | 気管支肺胞洗浄 | |
| γGTP | 194 U/L | 総細胞数 | 26×10 ⁴ /μl |
| CK | 71 U/L | Mφ | 90% |
| BUN | 21.4 mg/dl | Neutr | 3% |
| Cr | 0.81 mg/dl | Lymph | 5% |
| UA | 5.6 mg/dl | Eo | 2% |
| AML | 202 U/L | CD4/CD8 | 1.3 |
| Na | 139 mmol/L | 培養 | 正常菌叢 |
| K | 4.7 mmol/L | 抗酸菌 | 陰性 |
| Cl | 102 mmol/L | 細胞診 | クラス II |
| BS | 113 mg/dl | 肺機能検査 | |
| HbA1c (JDS) | 5.8% | VC | 1.92 L |
| 動脈血ガス分析 | | %VC | 87.7% |
| pH | 7.406 | FEV1 | 1.48 L |
| PaO ₂ | 78.6 Torr | FEV1% | 84.1% |
| PaCO ₂ | 39.8 Torr | HLA | A2, B71, B48, CW7, CW8 |
| HCO ₃ ⁻ | 24.4 mmol/L | | |
| SaO ₂ | 95.7% | | |



図2 初診時胸部X線写真とCT画像。(A)胸部X線写真, 下肺野優位, 両側肺の胸膜下を中心に網状影が広がっている。(B, C)CT画像. 主として胸膜直下に, 網状影やすりガラス影とともに牽引性気管支拡張, 気腔の拡大を認める。

乾癬にリンクしやすいとされる HLA-CW6 は検出しなかった。

画像所見：胸部X線では, 下肺野優位, びまん性に網状影を認め, CTでは胸膜直下, 下肺野優位にすりガラス影と蜂巣肺が広がっていた(図2)。

病理学的検索：胸腔鏡下肺生検を左S5およびS8より実施した。鏡検(図3)では, 胸膜直下に構造変化を伴う陳旧性の線維化病変が散在性にみられ, さらにfibroblastic fociやリンパ球の集簇部位, 胞隔炎の部分を経て正常肺へと移行していた。時間的・空間的多相性を認め, UIPと判定した。一方, 肝臓では(図4)小葉構造が比較的保たれ, spotty necrosis, 肝細胞核の大小不同, 小葉中心性の中滴性脂肪化を認めた。Piecemeal necrosisはないものの, グリソン鞘領域の辺縁が不明瞭, かつ胆管上皮の脱落などもみられるため, Scheuer分類I期のPBCとして矛盾しなかった。

臨床経過：初診後の評価で肺病変がUIPと判明し, 自覚症状, 画像所見とも安定していたため特別な治療介入は行わず, 禁煙と咳嗽に対する対症療法で経過観察した。初診から2年後に左下葉に扁平上皮癌を発症したが, 手術は希望せずsupportive careの方針となった。しかし, この頃から乾癬が悪化傾向となり, 肺に関しても息切れと肺野の間質影が増悪した。その数ヶ月後に, 消化管出血で入院し, いったん軽快するも胆のう炎合併を機に急

変し, 間質性肺炎診断から全経過2年8ヶ月で死亡した。剖検は行われなかった。

考 察

本例はPBCと尋常性乾癬にUIPを合併した, きわめて珍しい症例であった。病歴上, 若年時より肝障害を指摘され, 肝炎ウイルス感染は証明されず, 当初からPBCであった可能性も考えられた。診断時点でも掻痒感などの自覚症状はなく, 胆道系肝酵素の上昇と抗M2抗体陽性, 病理所見から無症候性PBCとみなすことができた。また, シェーグレン症候群(Sjögren syndrome: SS)をはじめとする各種膠原病については, 臨床症状や血液検査で合併を指摘できず, 自己免疫疾患としては尋常性乾癬のみを合併していた。

PBCに尋常性乾癬を合併しやすいことに関しては, いくつかの報告がある。Howelら³⁾のpopulation-based case-control studyによると, PBCでは乾癬の合併割合が高く, オッズ比を4.6と報告している。我が国でもOhiraら⁴⁾が6例の合併例を報告しており, 当該施設でのPBC101例中5.9%に相当するとしている。近年, ゲノムワイド関連解析によりPBC発症感受性遺伝子が多数判明しており, 中村⁹⁾が詳細に解説している。それによると, 多数のPBC発症感受性遺伝子のなかでも, 染色体2q上のSTAT4は乾癬においても疾患感受性遺伝

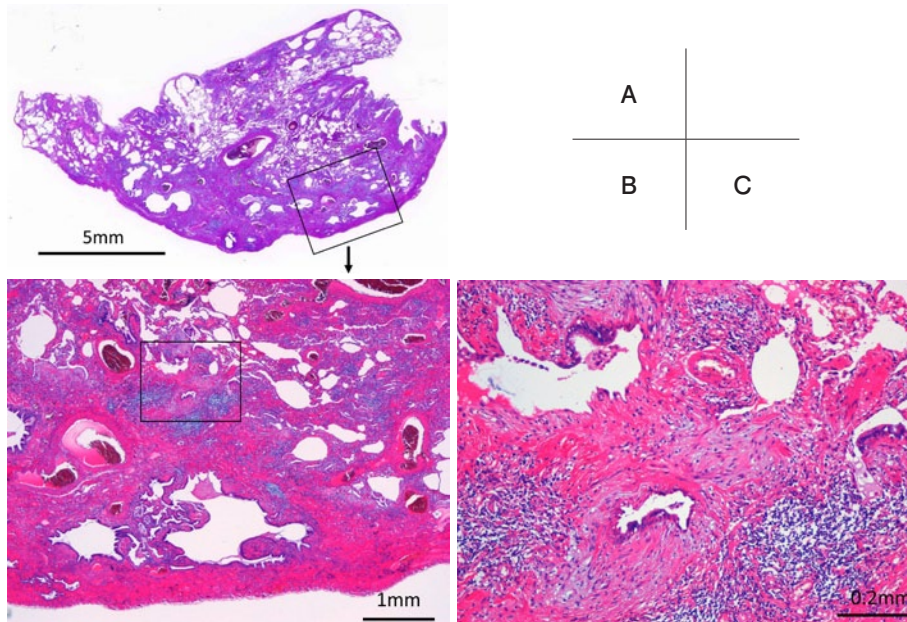


図3 肺生検の所見. hematoxylin-eosin (HE) 染色. (A) 全体像. 胸膜直下に強い線維化を認める. (B) A の囲み部分を弱拡大したもの. 強い線維化と拡大した気腔, リンパ球の浸潤, 肺胞壁肥厚を認め, 病変は多相性を呈する. (C) B の囲み部分をさらに拡大. リンパ球浸潤と fibroblastic focus を認める.

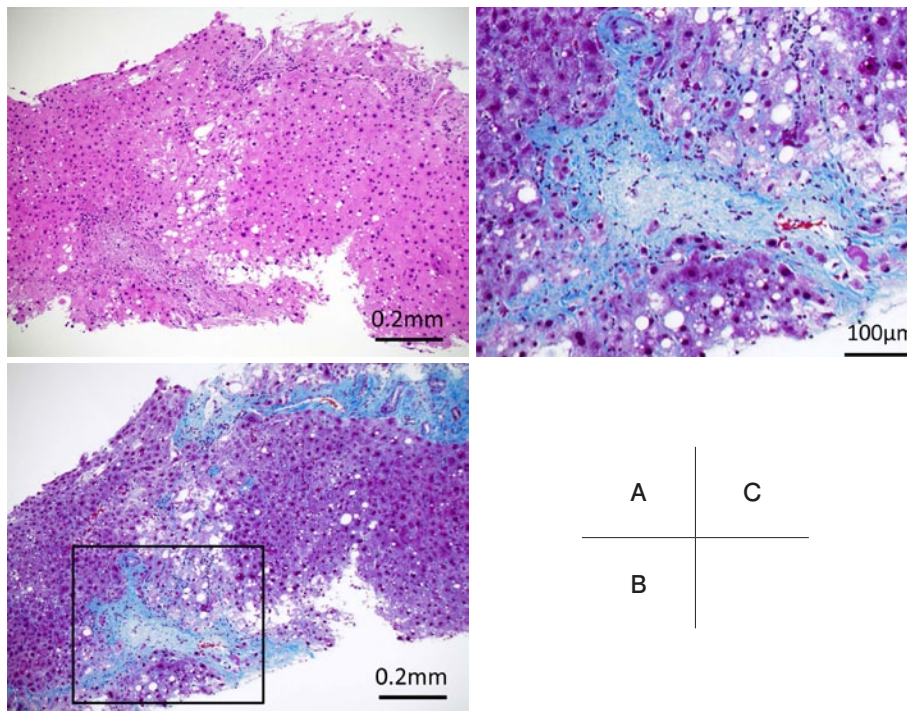


図4 肝生検. (A) 全体像の弱拡大, HE 染色. (B) A と同じ部位の Masson 染色. (C) B の囲み部分を拡大. グリソン鞘領域の辺縁が不明瞭となり, 胆管上皮が脱落している.

子の一つとされている. STAT4 は T 細胞の Th1 への分化・増殖や, Th17 細胞の分化経路に位置する遺伝子と考えられており, PBC における Th1, Th17 環境への

シフトについて言及がなされている. 一方乾癬でも, 病態には T 細胞が重要な役割を果たすことが知られている. 特に, Th1, Th17 細胞により誘導される皮膚の炎症が指

摘されており¹⁰⁾, PBC 合併との関係においては, 何らかの共通の免疫異常が関与している可能性が考えられた. Griffiths ら²⁾は若年発症の乾癬で HLA-CW6 との関連を指摘しているが, 本症例では検出されなかった. Ohira ら⁴⁾の報告でも 6 例すべてに HLA が解析されているが, CW6 を検出した症例はなく, 人種差の可能性も考えられるため, 今後の知見の蓄積が必要と考えられた.

PBC と間質性肺炎の合併に関し, Liu ら⁵⁾は, 109 名の PBC のうち, 11 名に間質性肺疾患を合併し, そのうち 10 例が SS を合併していたと報告している. 肺生検が実施された 5 例に関し病理所見の詳細には触れていない. Shen ら⁶⁾は, 重喫煙者を除外した 178 例の PBC を対象に prospective な検索を行い, 28 例 (15.7%) が間質性肺疾患を合併していたと報告している. 特筆すべきは, 膠原病合併例に有意に間質性肺疾患合併が多いという指摘である. 肺生検が行われた症例が 5 例あり, そのうち 3 例が lymphoid interstitial pneumonia だったとしている. 我が国からも Hiraoka ら⁷⁾が, 間質性肺炎を合併し SS と関節リウマチを伴う PBC 症例を報告している. そのなかで, PBC と間質性肺炎合併の報告例を集積し報告しており, SS 合併が多いものの, 本症例同様に膠原病を合併していない症例があることも紹介している. 一方, 尋常性乾癬と UIP の合併については徳永ら⁸⁾が報告しており, 本例同様乾癬が下腿に限局し, 乾癬性関節炎や乾癬性紅皮症などの重篤な病型ではない点, および喫煙歴を有する点で本症例と類似していた. 特発性肺線維症は喫煙関連でも生じることが知られ¹¹⁾, その病理像は UIP であり, 喫煙歴のある本症例においては, PBC や乾癬にみられる免疫異常を背景に UIP を発症したものか, 単なる偶然の合併であるのかはわからなかった.

以上, PBC と尋常性乾癬を合併した UIP の 1 例を報告した. PBC に合併する免疫異常として尋常性乾癬の存在は必ずしも珍しいものとはいえないが, その両者に UIP を合併したという報告はなく, 非常にまれな症例と考えられた.

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし.

引用文献

- 1) Selmi C, et al. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011; 377: 1600-9.
- 2) Griffiths CEM, et al. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-71.
- 3) Howel D, et al. An exploratory population-based case-control study of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 31: 1055-60.
- 4) Ohira H, et al. Six cases of primary biliary cirrhosis complicated by psoriasis. *Hepatol Res* 2004; 30: 111-5.
- 5) Liu B, et al. Interstitial lung disease and Sjogren's syndrome in primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1299-306.
- 6) Shen M, et al. Primary biliary cirrhosis complicated with interstitial lung disease. A prospective study in 178 patients. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 676-9.
- 7) Hiraoka A, et al. An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia. *Intern Med* 2001; 40: 1104-8.
- 8) 徳永隆成, 他. 尋常性乾癬に合併した Usual interstitial pneumonia (UIP) の 1 例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 692-6.
- 9) 中村 稔. PBC の疾患感受性遺伝子による病態の解明. *Jpn J Immunol* 2012; 35: 503-10.
- 10) Coimbra S, et al. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol* 2012; 51: 389-98.
- 11) 田口善夫. 喫煙に関連する間質性肺疾患. *COPD FRONT* 2005; 4: 103-9.

Abstract

A case of usual interstitial pneumonia associated with primary biliary cirrhosis and psoriasis vulgaris

Yuko Asato^{a,*}, Toshiro Tanabe^{b,f}, Mizuki Kuramochi^b, Noriko Sato^c,
Tetsuya Shimada^d and Yoshinori Kawabata^e

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Saitama National Hospital

^bDepartment of Gastrointestinal Medicine, National Hospital Organization Saitama National Hospital

^cDepartment of Dermatology, National Hospital Organization Saitama National Hospital

^dClinical Laboratory Department, National Hospital Organization Saitama National Hospital

^eDivision of Diagnostic of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^fDepartment of Gastrointestinal Medicine, Yamashiro Public Hospital

*Present address: Tokyo Metropolitan Police Hospital

We experienced a case of usual interstitial pneumonia associated with primary biliary cirrhosis and psoriasis vulgaris. The subject was a 66-year-old female who had suffered from dry cough. Her chest X-ray examination revealed diffuse interstitial shadows on both lung fields. Usual interstitial pneumonia was diagnosed after video-associated thoracic surgery. Psoriasis has occurred since her 40s and has been diagnosed clinically without histological examination. The diagnosis of primary biliary cirrhosis was established by elevated biliary enzymes, the positivity of anti-M2 antibody, and histological examination of liver obtained by needle biopsy. She had not suffered from Sjogren's syndrome. Because primary biliary cirrhosis and psoriasis vulgaris are both caused by autoimmune mechanisms, they occur simultaneously in rare cases. However, a case in which all three of these diseases coincided has never been reported; thus we report this patient.