

SLEの診断基準をみたし，精神症状を合併したルポイド肝炎の1症例

鬼塚， 智子
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

辻， 博
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

野見山， 賢介
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

藤島， 正敏
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

他

<https://doi.org/10.15017/7218257>

出版情報：福岡醫學雑誌. 92 (7), pp.278-283, 2001-07-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



症 例

SLE の診断基準をみたし、精神症状を合併したルポイド肝炎の1症例

¹⁾九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

²⁾同病態修復内科学

³⁾同精神病態医学

鬼塚 智子・辻 博・野見山賢介・藤島 正敏

飯田 三雄¹⁾・長澤 浩平²⁾・中島 勝秀³⁾

A Case of Lupoid Hepatitis Satisfying Criteria for Systemic Lupus Erythematosus Associated with Psychosis

Tomoko ONIZUKA, Hiroshi TSUJI, Kensuke NOMIYAMA, Masatoshi FUJISHIMA
Mitsuo IIDA¹⁾, Kohei NAGASAWA²⁾ and Katsuhide NAKASHIMA³⁾

¹⁾Department of Medicine and Clinical Science, ²⁾Department of Medicine and
Biosystemic Science, ³⁾Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

Abstract A 26-year-old female was admitted to our hospital because of arthralgia and general fatigue. On examination, she had malar rash and arthritis. Laboratory data revealed AST, ALT and γ -globulin elevation, antinuclear antibody and double-stranded DNA antibody positivity, and LE cell phenomenon. Liver biopsy showed marked lymphocytic infiltration and slight fibrosis in the portal areas. She was diagnosed with lupoid hepatitis, and also satisfied the criteria for SLE including malar rash, arthritis, immunologic disorder and antinuclear antibody. She was administered prednisolone, after which AST and ALT decreased. She developed psychosis and her electroencephalogram showed diffuse slow waves corresponding to psychosis by SLE. Lupoid hepatitis is frequently associated with various systemic manifestations. However, only a few cases of lupoid hepatitis satisfying the criteria for SLE associated with psychosis have been reported.

Key words: Lupoid hepatitis, SLE, Psychosis

はじめに

ルポイド肝炎は Mackay ら¹⁰⁾により提唱された
LE細胞現象陽性で、全身性エリテマトーデス (SLE)

類似の全身症状を呈する慢性活動性肝炎である。一方、
SLEではこれまで重篤な肝障害の合併は稀であると
考えられてきたが、慢性活動性肝炎や肝硬変を合併す
る症例の報告もみられる¹⁶⁾。今回著者らは、SLEの診
断基準をみたし、経過中に精神症状を合併したルポイ
ド肝炎の1症例を経験したので、若干の文献的考察を
加え報告する。

Correspondence to: Hiroshi Tsuji, M. D. Third
Department of Medicine, Fukuoka University School
of Medicine, 7-45-1 Nanakuma, Johnan-ku, Fukuoka
814-0180, Japan

症 例

患者：26 歳，女性，公務員

主訴：関節痛，全身倦怠感

家族歴，生活歴：特記事項なし．飲酒（－）

既往歴：特記事項なし．輸血歴（－）

現病歴：1987 年 8 月献血時にアルブミン/グロブリン比の低下を指摘されたが，肝機能検査に異常はなかった．同年 12 月中旬より全身倦怠感および肩関節痛が，1988 年 1 月頃より手，指，膝および足の各関節痛が出現し増強した．5 月 19 日近医を受診し AST および ALT の上昇， γ -グロブリンの増加を指摘されたた

め 6 月 6 日当科入院となった．

入院時現症：身長 162 cm，体重 58 kg，脈拍 72/分，整．血圧 120/80 mmHg．意識清明．眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄疸を認めなかった．頬部に紅斑を認めたが，手掌紅斑，クモ状血管腫をみなかった．胸部では心音，呼吸音に異常なく，腹部は平坦，軟で肝，胆嚢，脾，腎を触知せず，腹水，下腿浮腫を認めなかった．肩，手，指，膝および足の各関節に腫脹，熱感を認めたが，神経学的検査に異常を認めなかった．

入院時検査成績 (Table 1)：末梢血液検査に異常なく，赤沈は 1 時間値 22 mm と促進していた．検尿，検便に異常をみなかった．血液生化学検査では AST 253

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood		A/G ratio	0.4
RBC	462×10^4	HPT	56.5 %
Hb	14.0 g/dl	R ₁₅ ICG	20.3 %
Ht	39.1 %	FBS	74 mg/dl
WBC	5300	BUN	10 mg/dl
St	9	Creat	0.6 mg/dl
Seg	46	Coagulation test	
Ly	37	PT	13.0 sec
Mo	5	APTT	57.4 sec
Eo	3	Lupus anticoagulant	
Thr	13.7×10^4		+
ESR	22 mm/hr	Sero-immunology	
Urine		CRP	—
Sugar	—	RF	—
Protein	—	ANF	40 ×
Urobilinogen	N	LE cell	+
Bilirubin	—	anti DNA	23 U/ml
Occult Blood	—	anti ds-DNA	+
Feces		AMA	—
Occult Blood	—	SMA	—
Blood chemistry		STS	+
AST	253 U/L	TPHA	—
ALT	334 U/L	HBs-Ag	—
LDH	411 U/L	HBs-Ab	—
ALP	291 U/L	HBc-Ab	—
γ -GTP	101 U/L	anti-HCV	—
T. Bil	1.1 mg/dl	IgG	3809 mg/dl
D. Bil	0.5 mg/dl	IgA	546 mg/dl
T. Chol	159 mg/dl	IgM	186 mg/dl
TG	117 mg/dl	C3	50 mg/dl
T. P.	8.8 g/dl	C4	7 mg/dl
Alb	3.6 g/dl	CH 50	26 U
γ -glob	2.7 g/dl	AFP	<10 ng/ml

U/L, ALT 334 U/L, ALP 291 U/L, γ -GTP 101 U/L と上昇を認めた。血清総蛋白は 8.8 g/dl で、アルブミンは 3.6 g/dl と低下、 γ -グロブリンは 2.7 g/dl と増加し、アルブミン/グロブリン比は 0.4 と低値を示した。ICG 15 分停滞率は 20.3% と上昇を認めた。血液凝固学的検査では部分トロンボプラスチン時間 57.4 秒と延長を認め、lupus anticoagulant が陽性であった。血清免疫学検査では CRP は陰性で、抗核抗体は 40 倍と陽性、LE 細胞現象陽性であった。抗 DNA 抗体は 23 U/ml と陽性、抗 ds-DNA 抗体が陽性であった。抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体はともに陰性であった。血清梅毒反応は生物学的偽陽性を示した。HBs 抗原、HBc 抗体はともに陰性で、HCV 抗体も陰性であった。免疫グロブリンでは IgG および IgA の増加を認め、補体は C4 が 7 mg/dl, CH 50 が 26 U と低下していた。

上部消化管透視では食道、胃、十二指腸に異常を認めなかった。腹部超音波検査では軽度の脾腫を、肝シンチでは腫大した脾への RI の取り込み亢進を認めた。肝生検組織 (Fig. 1) では、門脈域はリンパ球、形質細胞などの単核細胞浸潤および線維化により拡大し、限界板の破壊が認められた。小葉内では肝細胞の変性、巣状肝細胞壊死、好酸体が散見され慢性活動性肝炎の像を呈していた。

以上より、本症例を厚生省「難治性の肝炎」調査研究班の自己免疫性肝炎診断基準⁹⁾により LE 細胞現象陽性の自己免疫性肝炎、ルポイド肝炎と診断した。ま

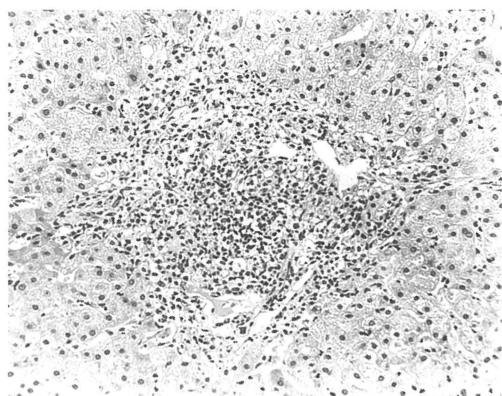


Fig. 1 Liver biopsy shows mononuclear cell infiltration in portal triad. Destruction of limiting plate is found.

た、本症例は遺伝的要因を除いた International autoimmune hepatitis group の scoring system⁶⁾ において総合点数が治療前 17, 治療後 19 となり確定 (definite AIH) であった。一方、本症例は頬部紅斑、関節炎、抗核抗体陽性、および抗 ds-DNA 抗体陽性、lupus anticoagulant 陽性、梅毒反応偽陽性の免疫学的異常と SLE の診断基準⁴⁾²⁰⁾をみたしていた。

臨床経過 (Fig. 2): 入院後、持続する関節痛および全身倦怠感に対し 6 月 27 日より prednisolone 40 mg/日の投与を開始した。AST は投与前 149 U/L から 7 月 8 日には 15 U/L と速やかに正常化し、関節痛、全身倦怠感の自覚症状も消失した。しかしながら、抗核抗体、補体価の改善はみられなかった。7 月 14 日より不眠、躁状態および誇大妄想が出現したため向精神薬 haloperidol 3 mg/日を投与した。7 月 17 日より prednisolone を 30 mg/日、7 月 26 日より 25 mg/日と漸減し、9 月 23 日より 10 mg/日にて維持量とした。精神症状は、prednisolone の減少にもかかわらず軽快せず、脳波検査にて全般性徐波所見を認めた。8 月 1 日より haloperidol を 12 mg/日に増量し、さらに zotepin 150 mg/日を投与した。8 月中旬より精神症状は次第に軽快したため向精神薬を減量し 10 月 21 日に退院した。退院後は 1995 年の妊娠時に予防的に prednisolone を 30 mg/日に増量した以外は 10 mg/日の維持量にて肝機能の増悪あるいは SLE による症状の出現はみられない。2000 年 7 月現在、抗核抗体が 160 倍と陽性、補体は C3 が 45 mg/dl, C4 が 5 mg/dl と低下を認めるものの AST 19 U/L, ALT 19 U/L と肝機能検査は正常である。

考 案

1956 年 Mackay ら¹⁰⁾は LE 細胞現象陽性で SLE に類似した症状を呈する慢性活動性肝炎をルポイド肝炎と命名した。本症例では 2.0 g/dl 以上の高 γ -グロブリン血症、LE 細胞現象を含む自己抗体を認め、肝生検組織像で著明なリンパ球浸潤を伴う慢性活動性肝炎の所見を認めた。さらに、systemic manifestation として関節痛を認め、コルチコステロイド剤が有効であったことから厚生省「難治性の肝炎」調査研究班の自己免疫性肝炎診断基準⁹⁾により自己免疫性肝炎のうち LE 細胞現象陽性であるルポイド肝炎と診断した。

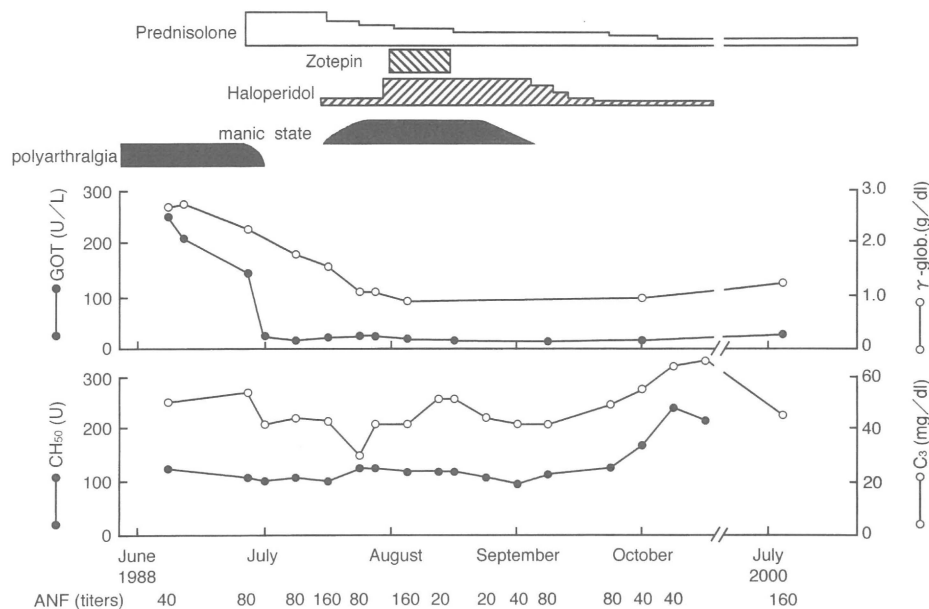


Fig. 2 Clinical course

一方、本症例では頬部紅斑、関節炎、抗核抗体陽性、および抗 ds-DNA 抗体陽性、lupus anticoagulant 陽性、梅毒反応偽陽性の免疫学的異常と SLE の診断基準⁴⁾²⁰⁾をみたし、さらに SLE に特徴的な低補体血症を認めた。

SLE ではこれまで重篤な肝障害の合併は稀であると考えられてきた。Benner ら¹⁾は SLE 剖検 375 例中 24 例に肝の動脈周囲炎、フィブリノイド変性、ヘマトキシリン体の出現を認めたが、重篤な肝の病理学的変化はみられなかったと報告している。しかしながら、Runyon ら¹⁶⁾は SLE 患者 206 例中、43 例に肝障害を認め、組織を検討した 33 例中 3 例に肉芽腫性肝炎を、4 例に慢性活動性肝炎を、4 例に肝硬変を認めたと報告しており、SLE においても重篤な肝障害を合併する症例があると考えられる。

本症例では頬部紅斑、関節炎、抗 ds-DNA 抗体陽性、lupus anticoagulant 陽性および梅毒反応偽陽性の免疫学的異常、抗核抗体陽性と SLE の診断基準⁴⁾²⁰⁾をみたした。Hall ら²⁾はルポイド肝炎 89 例について SLE の診断基準のうち関節炎を 43% に、血液異常を 19% に、胸膜炎を 9% に認め、SLE の診断基準をみたすルポイド肝炎は 8 例 (9%) であったと報告している。しかし、本邦において SLE の診断基準をみたすルポイ

ド肝炎を含む自己免疫性肝炎の報告例は少なく、著者が調べ得た限りでは 15 例であった (Table 2)。本邦における報告例に本症例を加えた 16 例のうち女性が 15 例、男性が 1 例で、平均年齢は 39.9 ± 16.8 (13-62) 歳であった。SLE の診断基準をみたす自己免疫性肝炎では SLE の診断基準のうち抗核抗体を全例に認めるが、次いで免疫学的異常を 13 例 (81.3%) に、血液学的異常を 11 例 (68.8%) に、関節炎を 10 例 (62.5%) に、頬部紅斑を 8 例 (50%) に認め精神症状の合併がみられたのは 2 例 (12.5%) のみであった。

精神症状を合併した自己免疫性肝炎についての報告は少なく、Hall ら²⁾は約 1% であったと報告している。本邦においては神谷ら⁷⁾により夜間せん妄、意識障害をきたしステロイド投与により精神神経症状が消失した 2 症例が、中沢ら¹⁴⁾によりステロイド投与後に精神分裂病様の精神症状が出現した自己免疫性肝炎を合併した SLE の 1 症例が報告されているのみである。

本症例では精神症状はステロイド投与中に出現し、躁状態を主体としていることからステロイド精神病の可能性も考えられた。しかしながら、prednisolone 減量後も精神症状が増悪して 2 ケ月にわたり持続したため向精神薬の増量が必要であったこと、脳波検査では SLE による中枢神経障害に一致した全般性徐波所見

Table 2 Autoimmune hepatitis satisfying criteria for the classification of SLE in Japan

No.	Author	(Year)	Age	Sex	Criteria for the Classification of SLE*											References
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1	Oda H	(1981)	43	F	+		+		+		+		+	+	+	15
2	Tsuda K	(1984)	21	F	+				+	+	+		+	+	+	21
3	Mouri H	(1984)	13	F	+	+		+					+		+	13
4	Hirabayashi T	(1985)	62	M			+		+	+	+				+	3
5	Yokoyama S	(1986)	60	F	+				+				+	+	+	23
6	Moriwaki Y	(1987)	56	F		+							+	+	+	12
7	Nakazawa T	(1987)	21	F	+		+			+		+	+	+	+	14
8	Takagi K	(1988)	46	F				+	+				+	+	+	19
9	Kusagawa M	(1991)	43	F					+				+	+	+	9
10	Shima S	(1991)	51	F			+		+				+	+	+	17
11	Suzuki K	(1993)	33	F	+				+	+				+	+	18
12	Yamagami M	(1997)	16	F	+								+	+	+	22
13	Yoshida T	(1998)	36	F						+	+			+	+	24
14	Iwai M	(1999)	64	F						+	+			+	+	5
15	Makiguchi Y	(1999)	47	F					+		+		+	+	+	11
16	This case		26	F	+				+			+		+	+	
%					50	12.5	25	12.5	62.5	37.5	37.5	12.5	68.8	81.3	100	

* Criteria for the Classification of SLE; 1=Malar rash, 2=Discoid rash, 3=Photosensitivity, 4=Oral ulcers, 5=Arthritis, 6=Serositis, 7=Renal disorder, 8=Neurogenic disorder, 9=Hematologic disorder, 10=Immunologic disorder, 11=Antinuclear antibody.

を認めたことから SLE による中枢神経障害と同様の機序によるものと考えられた。以上より、本症例にみられた精神症状はルポイド肝炎の systemic manifestation のひとつと考えられた。

結 語

SLE の診断基準をみたし、経過中に精神症状を合併した稀なルポイド肝炎の 1 症例を報告した。本症例では SLE の診断基準のうち頬部紅斑、関節炎、抗核抗体陽性、および抗 ds-DNA 抗体陽性、lupus anticoagulant 陽性、梅毒反応偽陽性などの免疫学的異常をみたし、prednisolone の投与により AST, ALT は速やかに正常化し、関節痛、全身倦怠感も消失した。経過中、不眠、躁状態、誇大妄想などの精神症状が出現し、脳波検査にて全般性徐波所見を認めた。本症例に出現した精神症状はルポイド肝炎の systemic manifestation と考えられた。

文 献

- 1) Benner EJ, Gourley RT, Cooper RA and

Benson JA: Chronic active hepatitis with lupus nephritis. Ann. Intern. Med. 68: 405-413, 1968.

2) Hall S, Czaja AJ, Kaufman DK, Markowitz H and Ginsburg WW: How lupoid is lupoid hepatitis? J. Rheumatol. 13: 95-98, 1986.

3) 平林高之, 村山節男, 南須原浩一: ルポイド肝炎に SLE 合併が疑われた 1 例. 砂川市立病院医学雑誌 2: 33-36, 1985.

4) Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 40: 1725, 1997.

5) 岩井眞樹, 原田義規, 岡上 武: SLE に合併した自己免疫性肝炎 (AIH)? 肝臓 40 (Suppl. 2): 111, 1999.

6) Johnson PJ and McFarlane IG: Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. Hepatology 18: 998-1005, 1993.

7) 神谷知至, 大下寿隆, 丸山健行, 鈴木 修, 中元秀友, 大川日出夫, 桐生恭好: 精神神経症状を伴ったルポイド肝炎の 2 症例. 最新医学 42: 2156-2163, 1987.

8) 厚生省「難治性の肝炎」調査研究班: 自己免疫性肝炎診断基準. 日消誌 87: 103, 1992.

- 9) 草川真弓, 大西孝宏, 尾崎守宏, 青木董徳, 武内秀之, 市川毅彦, 山田昌信, 山森雅彦, 伊藤敏秋, 森脇賢二, 伊藤早苗, 村山 卓, 中野 赳: 肝不全にて死亡した SLE の一部検例. 三重医学 35: 187-191, 1991.
- 10) Mackay IR, Taft LI and Cowling DC: Lupoid hepatitis. Lancet 2: 1323-1326, 1956.
- 11) 牧口祐介, 久野和成, 坂本真一, 高橋裕樹, 今井浩三: 特発性 CD 4+リンパ球減少症を伴った SLE 合併自己免疫性肝炎 (AIH) の 1 例. リウマチ 39: 473, 1999.
- 12) Moriwaki Y, Maebo A, Yamada W, Amamoto T, Amuro Y, Hada T and Higashino K: Autoimmune hepatitis or hepatic involvement in SLE?: Gastroenterol. Jpn. 22: 222, 1987.
- 13) 毛利久夫, 津田公子, 坪井賢朗, 住元篤子: SLE 様症状を伴ったルポイド肝炎の 1 例. 交通医 38: 200-201, 1984.
- 14) 中沢敏弘, 志賀 隆, 小松正文, 室井秀一, 菊田 勉, 内田立身: 自己免疫性肝炎を合併し著明な精神症状を認めた SLE の一例. 福島医誌 37: 425, 1987.
- 15) 小田浩之, 難波研一, 神坂和明, 前沢秀憲: 定型的蝶形紅斑を呈したルポイド肝炎の 1 例. 日消誌 78: 1812-1816, 1981.
- 16) Runyon BA, LaBrecque DR and Anuras S: The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Am. J. Med. 69: 187-194, 1980.
- 17) 島さつき, 徳田道昭, 溝口晶仁, 倉田典之, 入野昭三: 慢性活動性肝炎を合併した全身性エリテマトーデス (SLE) の 1 例—自己免疫性肝炎との鑑別について. 日本臨床免疫学会誌 14: 653-658, 1991.
- 18) Suzuki K, Matsuki Y, Hidaka T, Kawaguchi Y, Kawakami M, Hino K and Nakamura H: Double filtration plasmapheresis in a patient with autoimmune hepatitis-systemic lupus erythematosus overlap. Intern. Med. 32: 725-729, 1993.
- 19) 高木一光, 芦田 寛, 石川羊男, 宇都宮譲二: SLE と合併した特発性門脈圧亢進症の 1 例. 肝臓 29: 938-941, 1988.
- 20) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N and Winchester RJ: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 25: 1271-1277, 1982.
- 21) 津田 薫, 松山泰久, 小俣政男, 奥田邦雄, 末石 真: ルポイド肝炎と SLE が合併したと考えられる 1 例. 日消誌 81: 2659, 1984.
- 22) 山上美江, 市川 薫, 向野 哲, 江藤 光, 小松達司: 自己免疫性肝炎を合併し多彩な皮膚症状を呈した SLE. 西日本皮膚科 59: 497, 1997.
- 23) 横山 聡, 新田義朗, 北沢栄次, 奈良成子, 富松昌彦, 佐藤純一, 市川憲之, 片野てい子, 村上義次: 多発性関節痛で発症し SLE の診断基準をみたしたルポイド肝炎の 1 例. 肝臓 27: 839, 1986.
- 24) 吉田俊巳, 鈴木一幸, 阿部弘一, 佐藤慎一郎, 二宮由香里, 増田友之, 佐藤俊一: 急性肝炎様発症し SLE を合併した自己免疫性肝炎の 1 例. 臨床消化器内科 13: 1407-1413, 1998.

(受付 2001-5-18)