＝症　例＝

# 潰瘍性大腸炎に合併した原発性硬化性胆管炎の1例

東田　元*・小坂星太郎・東　征樹
中沼　安二**・宮森　勇*

**要旨**：症例は24歳女性．16歳時に潰瘍性大腸炎（UC）と診断され20歳で緩解に至ったが，肝胆道系酵素の上昇を認め当科受診．ERCPにて肝内外胆管の非連続性狭窄および拡張像を，肝生検にて胆管周囲の繊維化像を認め，UCに併発した原発性硬化性胆管炎（PSC）と診断した．本例ではUDCAとステロイドの併用療法が効果的であった．両疾患の合併は本邦では比較的まれで，ステロイド有効例の報告も少なく，貴重な経験と考えられた．

## I　緒　言

原発性硬化性胆管炎（以下PSC）は，原因不明の繊維性閉塞性胆管炎[1]を特徴とする慢性疾患である．欧米諸国では，炎症性腸疾患，特に潰瘍性大腸炎（以下UC）との合併が多いが[2]，本邦では合併頻度は比較的低い．また，ウルソデオキシコール酸（UDCA）以外の薬剤には，十分な治療効果は確認されていない．著者らは，UCの経過中にPSCを併発し，ステロイドおよびUDCAの併用療法が有効であった1例を経験したので報告する．

## II　症　例

患者：24歳，女性．

主訴：肝胆道系酵素の異常．

家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：1987年1月，熱発および下痢にて当科受診し，精査の結果UCと診断した．サラゾスルファピリジン（以下SASP）およびプレドニゾロン（以下PSL）内服にて軽快し，20歳時より緩解期であった．1995年11月，肝胆道系酵素の上昇を指摘され，当科受診．腹部超音波検査で肝内外胆管の壁不整像を認め，精査目的で入院となる．

入院時現症：身長160 cm，体重47 kg，血圧104/64 mmHg，脈拍数80/min，整．貧血や黄疸を認めず．胸・腹部に理学的異常所見を認めず．表在リンパ節を触知せず．

入院時検査成績：肝・胆道系酵素とIgGの上昇が見られたが，抗核抗体，抗平滑筋抗体，抗ミトコンドリア抗体などの免疫学的異常所見はみられなかった（Table 1）．

腹部超音波・CT検査：腹部超音波では肝内門脈周囲に不整な帯状の高エコー像を認め（Figure 1-a, 1-b），CTでは肝内胆管の非連続性の拡張像を認めた（Figure 2-a, 2-b）．肝内外胆管系には，結石や腫瘍などの異常所見を認めなかった．

内視鏡的逆行性膵胆管造影（ERCP）：肝内外胆管にbeaded appearanceを認めた．胆嚢および膵管には明らかな異常所見は認めなかった（Figure 3）．

肝生検組織所見：肝小葉構造は保たれており，肝実質では軽度のクッパー細胞腫大と類洞へのリンパ球浸潤を，門脈域では繊維性変化と炎症細胞浸潤を認めた．小葉間胆管および細胆管はやや増生し，胆管上皮の障害像や小葉間胆管周囲の軽度の繊維化を認めた（Figure 4-a, 4-b）．

注腸X線検査：大腸粘膜は粗造で，全体にハウストラが減少し，pseudopolyposisを認めた（Figure 5-a, 5-b）．回腸末端には，明らかな異常所見は認めなかった．

大腸内視鏡検査：粘膜は血管透見性に乏しく萎縮性変化を示し，一部では潰瘍瘢痕による変形も認められた（Figure 6-a, 6-b）．生検組織では，腺管の減少や軽度の粘膜浮腫，炎症細胞の浸潤などを認めたが，crypt abscessは見られなかった．

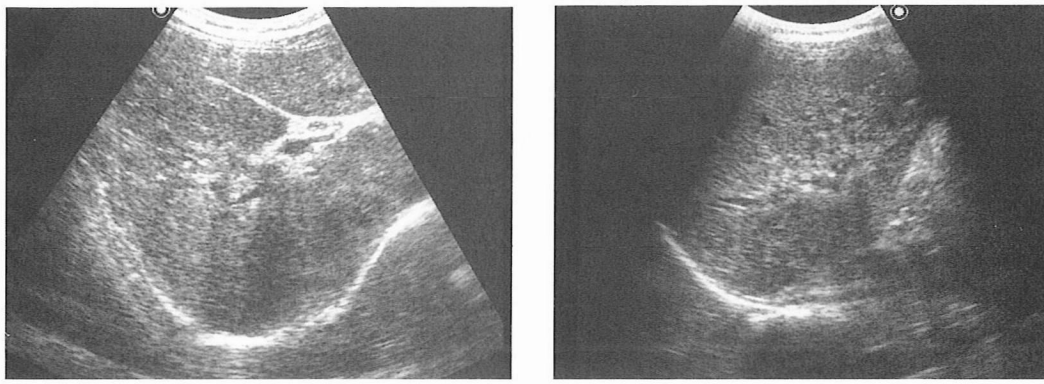
以上より，緩解期の全結腸型UCに併発した肝内外胆管型のPSCと診断した．

Gastroenterol Endosc 1998；40：1897-903.
Gen TOHDA
A Case Report of Primary Sclerosing Cholangitis with Ulcerative Colitis.

*福井医科大学　第3内科，**金沢大学医学部　第2病理
別刷請求先：〒910-11 福井県吉田郡松岡町下合月23-3
福井医科大学　第3内科　東田　元

**Table 1 Labolatory data on admission.**

| | |
|---|---|
| Hematology | |
| WBC | 4,400／mm³ |
| RBC | 419×10⁴／mm³ |
| Plt | 30×10⁴／mm³ |
| ESR | 30 mm／hr |
| Blood chemistry | |
| TP | 7.0 g／dl |
| Alb | 4.2 g／dl |
| T-Bil | 0.7 mg／dl |
| D-Bil | 0.5 mg／dl |
| GOT | 137 IU／l |
| GPT | 77 IU／l |
| LDH | 381 IU／l |
| ALP | 682 IU／l |
| γ-GTP | 153 IU／l |
| ZTT | 12.1 IU |
| TTT | 8.4 IU |
| BUN | 15 mg／dl |
| Cr | 0.5 mg／dl |
| Na | 139 mEq／l |
| K | 4.1 mEq／l |
| Cl | 106 mEq／l |
| Serology | |
| Anti DNA Ab | (-) |
| AMA | (-) |
| ASMA | (-) |
| ANA | (-) |
| LE test | (-) |
| C-ANCA | (-) |
| Thyroid test | (-) |
| Microsome test | (-) |
| IgG | 2107 mg／dl |
| IgA | 230 mg／dl |
| IgM | 240 mg／dl |
| HBs-Ag | (-) |
| HCV-Ab | (-) |
| Tumor marker | |
| CEA | 0.6 ng／ml |
| AFP | 0.1 ng／ml |
| CA19-9 | 12 U／ml |
| HLA typing | |
| A 2, A 26, B 7, B 39, CW 7, DR 1, DR 8, DQ 1, DQ 3 | |
| Stool-occult blood | (-) |



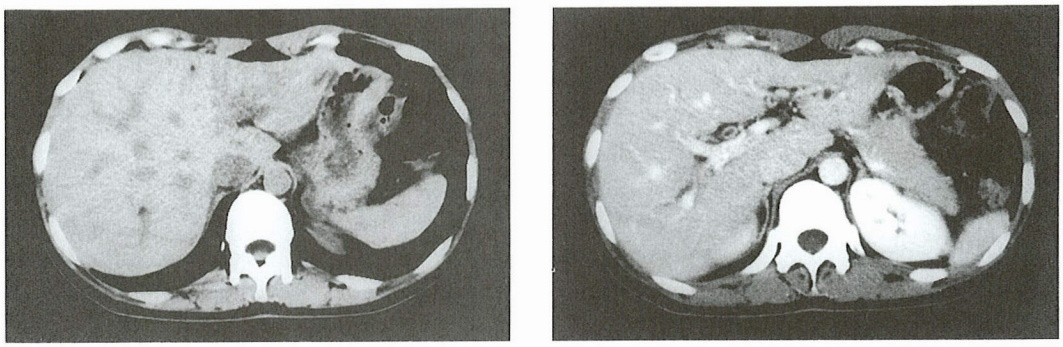
a　　b

**Figure 1 Ultrasonogram showed striated high echo along the portal veins (a). The wall of intrahepatic bile duct was thickened and its echogenicity moderately increased (b).**

入院後経過：UDCA 600 mg/day の投薬により，肝胆道系酵素の改善傾向がみられたが，効果は不十分であった．4 週間後に PSL 20 mg/day を追加投薬し，肝胆道系酵素の著明な改善が得られた．PSL 20 mg/day を 2 週間継続投与した後，5 mg ずつ漸減し，2 カ月後には UDCA の単独投与とした．現在まで肝機能の増悪を認めず，経過良好である（Figure 7）．

## III 考　按

PSC は，Schwartz ら[1]により提唱された繊維性閉塞性胆管炎を特徴とする疾患である．本症例は，LaRusso ら[3]が提唱した①胆管造影における beaded appearance，②組織学的な fibro-obliterative cholangitis，および③胆管手術や胆管結石の既往がないことを満たし，胆道造影所見も PSC に特徴的であった．臨床経過，注腸および大腸内視鏡より UC の診断は確定的で，その緩解期に PSC



a　　b

**Figure 2　Abdominal computed tomography showed a irregullar dilatation of the intrahepatic bile ducts (a) and a enhancement of wall of the intrahepatic bile ducts (b).**

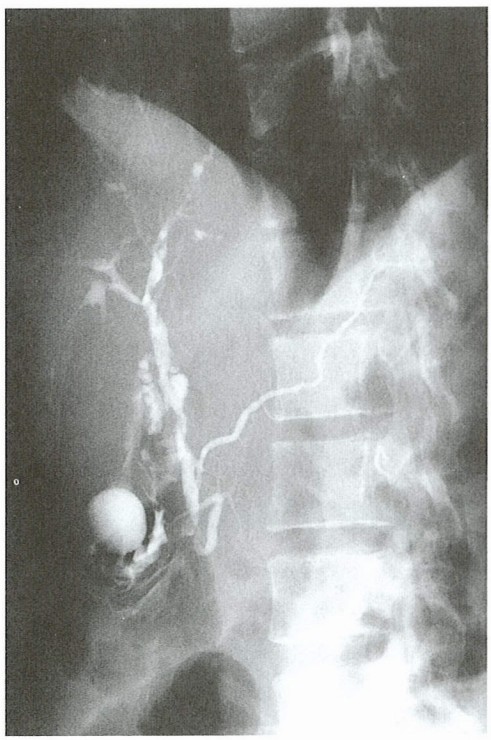
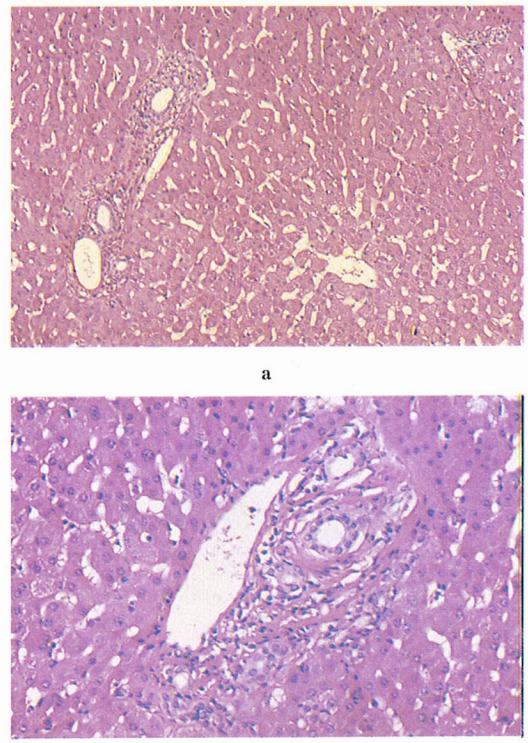


**Figure 3　Endoscopic retrograde cholangiogram revealed beaded appearances of the intrahepatic bile ducts and irregular stricture of the intra- and extrahepatic bile ducts.**



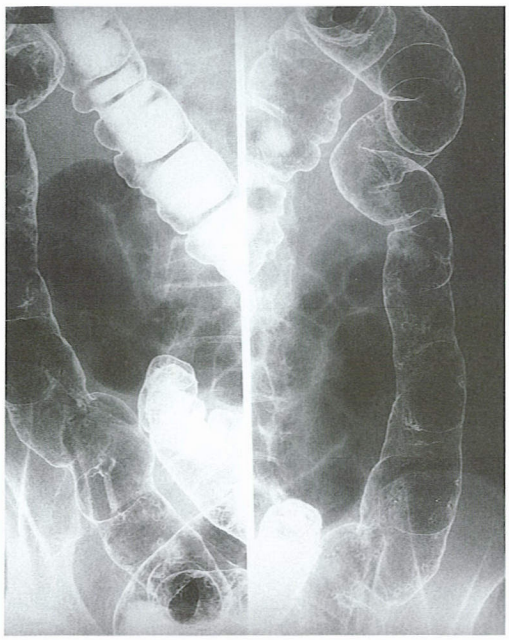
a

b

**Figure 4　Histology of liver biopsy specimen (Hematoxylin-eosin stain). Mild periductal fibrosis of bile ducts and infiltration of inflammatory cells in portal areas were shown. (a : ×200, b : ×400).**

を併発したと考えられる．

PSC は炎症性腸疾患，特に UC を合併しやすく，その頻度は欧米で 50～70%[3),4)]と報告されているが，本邦での合併頻度は 10% 前後[5)]と少ない．1997 年 7 月までにわれわれが医学中央雑誌で検索した限りでは，自験例を含め



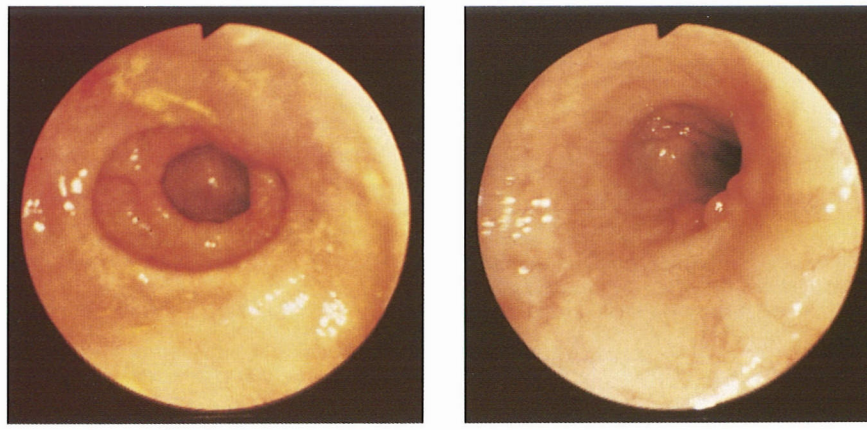
a　　b

**Figure 5　Barium enema study showed the abnormal haustra appearance and multiple polipoid lesions (a, b).**

て36例であった（Table 2）．病因の一つとして，炎症性腸疾患における腸管の粘膜障害により経門脈的に肝臓に流入した腸管由来物質が，門脈域の炎症を引き起こす可能性が考えられている．山田ら[6]は，腸炎の動物モデルに腸内細菌由来の蛋白を注腸し，胆管周囲の炎症細胞が活性化されたと報告している．しかし，炎症性腸疾患を合併するPSC患者に全大腸摘除術を施行したケースでは，明らかな治療効果はみられていない[7]．UCの罹患期間や重症度とPSCの発症との間に相関がなく[3]，両疾患の発症時期にも一定の傾向がないことから，現在のところ両者の因果関係は少ないと考えられる．

本邦におけるPSCは，20歳代および50歳代に発病のピークがみられるが，炎症性腸疾患の合併は若年グループに多く[8]，病変の罹患範囲はPSCでは肝内外胆管型，UCでは全結腸型が多い傾向にある（Table 2）．肝組織所見は，胆管壁および周囲の繊維化に伴う胆管内腔の狭小化が特徴である[9]．本例では，胆管周囲に軽度の繊維化がみられたが，胆管消失や肝実質の慢性胆汁うっ滞はみられなかった．治療はUDCAによる薬物療法が中心であるが，D-ペニシラミンやシクロスポリン，ステロイドなどの免疫調整剤の使用報告もみられる[10]．これらは，PSCの病因論としての免疫異常説[11),12)]に基づくもので，実際にPSCに自己免疫疾患を合併した症例の報告が散見される[13),14)]．

しかし，現在のところ十分な治療効果が証明されているのはUDCAのみで，ステロイドの有効性は低いといわれている[10]．ステロイドは，むしろ活動期のUCとの合併例において，UCの炎症改善目的に使用される場合が多い[10),15)]．本邦におけるPSCのステロド有効例の報告[16)~19)]には，①胆管の繊維化が比較的軽度である，②血中免疫グロブリンが高値である，などの特徴がみられる．Burgert



a　　b

**Figure 6　Colonoscopic examination showed an atrophic mucosa (a) and pseudopolyps (b) in entire colon.**

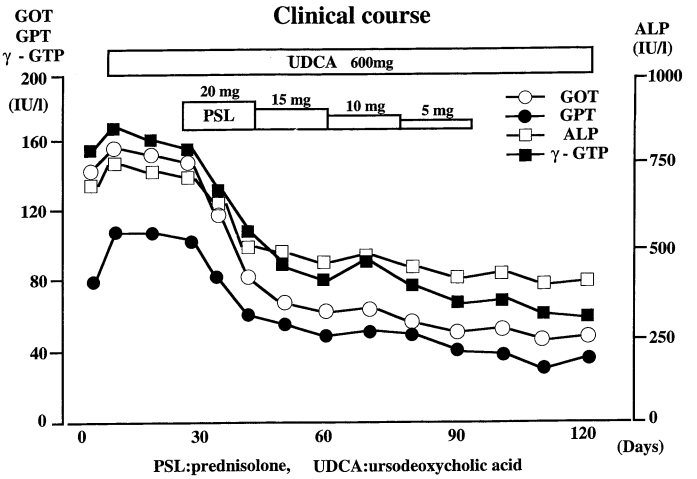



**Figure 7 Clinical course : Treatment and laboratory findings.**

**Table 2 Reported cases of primary sclerosing cholangitis with ulcerative colitis in Japan.**

| Case | Reporter | Year | Age | Sex | Location UC | Location PSC | Precceding disease |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Kawamura | 1977 | 49 | F | Entire | Int. Ext. | PSC |
| 2 | Morita | 1979 | 50 | F | | Int. Ext. | UC |
| 3 | Shimoyamada | 1980 | 13 | F | Entire | Int. Ext. | PSC |
| 4 | Sugawara | 1981 | 52 | F | Entire | Int. Ext. | UC |
| 5 | Imoto | 1981 | 42 | F | Left | Int. Ext. | UC |
| 6 | Komuro | 1983 | 32 | M | | Ext. | UC |
| 7 | Konno | 1984 | 53 | F | Entire | Int. Ext. | UC |
| 8 | Takahashi | 1984 | | | | Int. Ext. | UC |
| 9 | Iwashita | 1985 | 36 | F | Entire | Int. Ext. | Same time |
| 10 | Itoh | 1985 | 62 | M | Left | Int. Ext. | PSC |
| 11 | Morioka | 1986 | 57 | M | Entire | Int. Ext. | UC |
| 12 | Tobori | 1986 | 35 | F | Entire | Int. Ext. | PSC |
| 13 | Yoshida | 1987 | 49 | M | Entire | Int. Ext. | Same time |
| 14 | Okayama | 1987 | 46 | F | Entire | Int. Ext. | PSC |
| 15 | Akimoto | 1987 | 32 | F | Entire | Int. | UC |
| 16 | Hashimoto | 1987 | 17 | F | Entire | Int. Ext. | UC |
| 17 | Hosoda | 1988 | 20 | F | Entire | Int. Ext. | UC |
| 18 | Tanei | 1988 | 71 | F | Right | Ext. | PSC |
| 19 | Hosakawa | 1988 | 23 | F | Left | Int. Ext. | Same time |
| 20 | Takegoshi | 1989 | 44 | M | Entire | Int. Ext. | UC |
| 21 | Matsuhashi | 1989 | 24 | M | Entire | Int. | Same time |
| 22 | Tadami | 1989 | 49 | F | | Int. Ext. | Same time |
| 23 | Nishizaki | 1989 | 28 | M | | Int. Ext. | PSC |
| 24 | Kaise | 1989 | 21 | F | Entire | Int. Ext. | PSC |
| 25 | Hayashi | 1989 | 19 | M | Entire | Ext. | Same time |
| 26 | Niizuma | 1992 | 34 | F | Entire | Int. Ext. | |
| 27 | Ogawa | 1992 | 52 | F | Entire | Int. | PSC |
| 28 | Kiso | 1992 | 18 | F | Entire | Int. | Same time |
| 29 | Yamakawa | 1992 | 64 | F | Right | Int. Ext. | PSC |
| 30 | Nishikawa | 1993 | 57 | F | Entire | Int. Ext. | UC |
| 31 | Adachi | 1994 | 57 | F | Entire | Int. Ext. | UC |
| 32 | Meguro | 1995 | 23 | F | Left | Int. Ext. | Same time |
| 33 | Nishimura | 1995 | 13 | F | Entire | Int. | UC |
| 34 | Mizuno | 1995 | 17 | M | Entire | Int. Ext. | UC |
| 35 | Mizuno | 1995 | 76 | F | Entire | Int. Ext. | PSC |
| 36 | Our Case | 1996 | 24 | F | Entire | Int. Ext. | UC |

Int. : Intrahepatic bile ducts.　　Ext. : Extrahepatic bile ducts.

ら[20]は，10人のPSC患者にPSLを6カ月以上投薬し，7人において改善効果がみられたと報告している．このうち6人が炎症性腸疾患を合併していた．PSLの平均初期投与量は39 mg，6カ月後の平均漸減投与量は23 mgであり，自験例よりも高容量であった．Burgertらはさらに，肝生検やERCPにて観察しえた症例において，1年後の肝組織像および胆管像が改善したことを報告している．これらはいずれも，治療開始時の胆管周囲の繊維化が比較的軽度であった．つまり，胆管周囲の繊維化が完成していない段階では，ステロイドが有効である可能性が示唆される．本例がPSLに良好な反応を示したのも，胆管周囲の繊維化が比較的軽度であったことが一つの理由と考えられる．また，ステロドの低容量連用による長期生存報告[18]もみられ，骨粗鬆症などの副作用がコントロールできれば，UDCA無効例ではステロイド治療も考慮すべきである．

局所療法としては，閉塞性黄疸をきたした症例に対してENBDチューブを用いたステロイド投与などの報告[21]もみられるが，症状の改善は得られていない．胆管狭窄をきたす程度の繊維化がある場合には，ステロイドは治療効果を示さないと考えられた．

一方，ステロイド使用により肝機能の増悪をきたした症例も報告されている[22]．最近のPSCの治療指針[23),24)]でも，長期観察例の検討により，UDCAが治療の第一選択薬剤とされている．ステロイドなどの免疫抑制剤の使用にあたっては，臨床症状，血液検査所見，病理学的所見などを十分に検討した上で，治療を行うべきである．

PSCは予後不良な疾患で，炎症性腸疾患を合併する場合には，胆道癌や大腸癌などの発生が予後を左右すると言われている[25]．本例ではステロイドとUDCAの併用療法が効果的で，現在まで病状の進行を認めていない．今後，胆汁うっ滞による肝病変の進行や悪性病変の出現に十分に注意して，診療をすすめることが大切である．

## IV 結　論

今回，UCの経過中に併発したPSCの1例を経験した．本例では胆管周囲の繊維化が比較的軽度であり，ステロイドとUDCAの併用治療が効果的であった．

## 文　献


1．Schwartz SI, Dale WA. Primary sclerosing cholangitis; review and report of six cases. Arch Surg 1958；79：439-51.

2．Wiesner RH, Porayko MK, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. Diseases of the liver. 7th ed. Lippincott, Philadelphia 1993；411-26.

3．LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J et al. Current concepts; primary sclerosing cholangitis. N Engl J Med 1984；310：899-903.

4．Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. Gastroenterol 1991；100：1319-23.

5．山本孝夫，冨岡　勉，元島幸一ほか．限局性原発性硬化性胆管炎の2例―本邦報告の検討―．胆と膵 1993；14：1411-8.

6．Yamada S, Ishii M, Liang LS et al. Small duct cholangitis induced by N-formyl L-methionine L-leucine L-tyrosine in rats. J Gastroenterol 1994；96：631-6.

7．Cangemi JR, Wiesner RH, Beaver SJ et al. Effect of procto-colectomy for chronic ulcerative colitis on the natural history of primary sclerosing cholangitis. Gastroenterol 1989；96：790-4.

8．滝川　一，高森頼雪．わが国における原発性硬化性胆管炎の疫学．肝胆膵 1996；32：13-7.

9．中沼安二，片柳和義，細　正博．原発性硬化性胆管炎およびその周辺疾患の病理．肝胆膵 1996；32：19-27.

10．Kaplan MM. Medical approaches to primary sclerosing cholangitis. Semin Liver Dis 1991；11：56-63.

11．Chapman RW, Cottone M, Selby WS et al. Serum autoantibodies, ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. Gut 1986；27：86-91.

12．Lindor KD, Wiesner RH, LaRusso NF et al. Enhanced autoreactivity of T-lymphocytes in primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1987；7：884-8.

13．井本　勉，松本秀敏，平出　典ほか．潰瘍性大腸炎およびSjögren症候群を合併した原発性硬化性胆管炎の1例．肝臓 1981；22：1366.

14．竹越國夫，遠山龍彦，奥田洽爾ほか．多発性関節炎および潰瘍性大腸炎を合併した原発性硬化性胆管炎の1例．日消病会誌 1989；36：100-5.

15．織田正也，石井完治，金子　博ほか．PBCとPSCの免疫使用とその治療．消化器病セミナー44 消化器と免疫：治療への応用 1991；9：187-210.

16．望月裕文，三浦　進，村上一彦ほか．ステロイドホルモンが著効を示した原発性硬化性胆管炎（PSC）の1例．日消病会誌 1982；79：2173.

17．松崎　豊，山田俊彦，竹原　健ほか．著明な高γ-グロブリン血症を示し，ステロイド投与が著効を示した原発性硬化性胆管炎（PSC）の1症例．肝臓 1990；31：104.

18．壁谷建志，長嶺竹明，三輪好弘ほか．ステロイド治療が有効であり，長期間観察しえたPSCの1症例．肝臓 1991；32：153.

19．洲鎌理知子，仲地紀哉，外間政宏ほか．ステロイド治療が著効したPSCの1例．沖縄医会誌 1996；35：120.

20．Burgert SL, Brown BP, Kirkpatrick RB et al. Positive corticosteroid responce in early primary sclerosing cholangitis. Gastroenterol 1984；86：1037.

21. 宮林千春, 片倉正文, 四柳関郎ほか. ENBD チューブを用いステロイド局所投与を試みた原発性硬化性胆管炎 (PSC) の1例. 日消病会誌 1989；86：1579.
22. 目黒真理子, 小林研介, 林　弘美ほか. 原発性硬化性胆管炎合併潰瘍性大腸炎の1例. Gastroenterol Endosc 1996；38：64-70.
23. Mitchell SA, Chapman RWG. Review article: the management of primary sclerosing cholangitis. Aliament Pharmacol Ther 1997；11：33-43.
24. Harnois DM, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: evolving concepts in diagnosis and treatment. Dig Dis 1997；15：23-41.
25. Wiesner RH, Grambsch PG, Dickson ER et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. Hepatology 1989：430-6.

論文受付　平成9年9月29日
同　受理　平成10年5月20日

# A CASE REPORT OF PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS WITH ULCERATIVE COLITIS

Gen TOHDA*, Shotaro KOSAKA, Seijyu HIGASHI, Yasuni NAKANUMA** AND Isamu MIYAMORI*

*Third Department of Internal Medicine, Fukui Medical University Faculty of Medicine, Fukui, Japan.
**Second Department of Pathology, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa, Japan.

A 24-year-old women was admitted to our hospital for evaluation of hepatic dysfunction. She was diagnosed as ulcerative colitis in our hospital in 1987 (at age of 16). She was treated with salazosulfapyridine and prednisolone, and she had been well with no relapse for four years. Endoscopic retrograde cholangiogram showed beaded appearances of the intrahepatic bile ducts and irregular stricture of the intra- and extrahepatic bile ducts. Hepatic needle biopsy revealed mild periductal fibrosis. She had no history of bile duct surgery and choledochlithiasis. From overall results, she was diagnosed as primary sclerosing cholangitis. We confirmed that the remission of ulcerative colitis by barium enema study and colonoscopy.

Reported cases of primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis in Japan were reviewed. The most cases had pancolitis, and sclerosing change of intra- and extrahepatic bile ducts. Whether primary sclerosing cholangitis might precede or follow ulcerative colitis remains to be controversial. This case was daignosed before the development of irreversible fibrosis, and responsive to steroid therapy.