

肝原発性サルコイドーシスに起因したと思われる 門脈圧亢進症の1例

国立善通寺病院外科, 同 病理*

藤田 博 矢毛石陽三 吉田 冲 深田 義夫
高橋 敬治 片山 雅己 森 啓一郎*

A CASE OF PORTAL HYPERTENSION DUE TO PRIMARY HEPATIC SARCOIDOSIS

Hiroshi FUJITA, Yozo YAKEISHI, Hiiru YOSHIDA,
Yoshio FUKADA, Keiji TAKAHASHI, Masami KATAYAMA
and Keiichiro MORI*

Department of Surgery, Zentsuji National Hospital

*Department of Pathology, Zentsuji National Hospital

索引用語：肝サルコイドーシス，肝肉芽腫症，門脈圧亢進症

はじめに

サルコイドーシスは原因不明の全身性非乾酪性肉芽腫性疾患であり，主として肺やリンパ節，皮膚にみられるが，ときに肝にも同様の病変が見出されることがある。しかし肝のみの病変の報告は少なく，またこれらの病変は肝機能障害や門脈圧亢進症などの臨床症状を示さぬことが多い¹⁾。

今回われわれは特発性門脈圧亢進症による食道静脈瘤の診断にて食道離断，摘脾を行ったが，肝の組織検査にてサルコイド肉芽腫が見出され，これが門脈圧亢進症に特異的に関与していたと考えられ，極めてまれな症例を経験したので，若干の検討を加え報告する。

症 例

患者：M.W. 59歳女。職業：農業。

主訴：集団検診の精査。

家族歴：特記すべきことはなし。

既往歴：痔出血。

現病歴：胃の集団検診にて食道静脈瘤が発見され，手術適応にて当院紹介となる。自覚症状はなし。

入院時現症：身長151cm，体重45kg，脈拍76/分，整，血圧102~70mmHg，前胸部皮膚にクモ状血管拡張を認めた。眼瞼結膜に軽度の貧血がみられるが，眼球強

膜に黄疸は認めなかった。胸部の理学所見に異常なし。腹部は平坦で，腹水はなく，肝を3横指，脾を5横指触知した。肝の辺縁は鈍で表面は比較的平滑で軟らかく，圧痛は認めなかった。四肢には浮腫はなかった。

検査成績：入院時の検査所見は，末梢血では白血球数2,400/mm³，血小板数104,000/mm³と脾機能亢進を思わせた。肝機能はGOT 54u，GPT 25u，ALP 25uで，ALPの軽度の上昇を示した。

胸部X線所見では特に異常所見なし(図1)。胃食道透視所見は中下部食道に著名な静脈瘤陰影を認めた(図2)。また肝シンチでは肝に特に陰影欠損などは存在しなかったが，著明な脾腫を認めた(図3)。

以上の所見から特発性門脈圧亢進症に伴う食道静脈瘤及び脾機能亢進症の診断のもとに，昭和57年8月16日手術施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹したところ，腹水はなく，肝は外観上ほとんど正常だが，全般に硬度はやや増加していた。脾は著明に腫大し，下極は臍高まで達していた。術中の脾門脈造影で門脈本幹は開存し，脾静脈の拡張蛇行が著明で，食道静脈瘤へ向かう副血行路が認められた(図4)。摘脾，器械吻合器による単純食道離断術を行い，同時に肝生検(楔状切除)を行った。門脈圧は摘脾前300mmH₂O，摘脾後250mmH₂O，食道離断後270mmH₂Oであった。

病理組織所見：肝には孤立性の肉芽腫が多発してみ

図1 術前胸部X線像

肺門部リンパ節腫大など、特に異常はみられない。

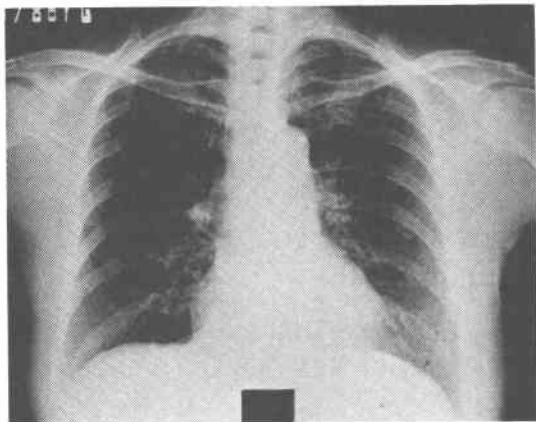
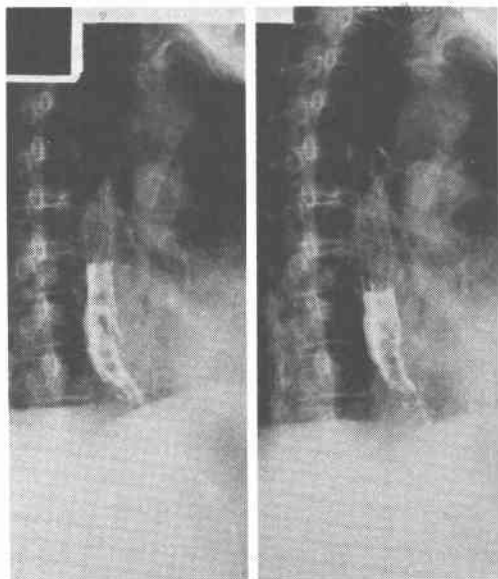


図2 術前食道造影像

中下部食道に著明な静脈瘤陰影がみられる。



られるが、肝の基本構造は保たれ、肝線維症及び、肝硬変像は認められなかった。連続切片による検索を行ったところ、非乾酪性肉芽腫が、全部で20個見られ、境界の鮮明な類球形を呈し、直径が200~400 μ mであった。肉芽腫の多くは、グリソン鞘内に限局し、細胆管、門脈枝をまきこんでいた(図5)が、一部は非グリソン鞘領域にも認められた。肉芽腫内に壊死はみられず、多数の類上皮細胞よりなり、一部多核巨細胞がみられ、巨細胞のなかには、ラングハンス型(図6)

図3 肝シンチ像

肝は軽度取り込みが少ないものの、陰影欠損などは認めない。また著明な脾腫が認められる。

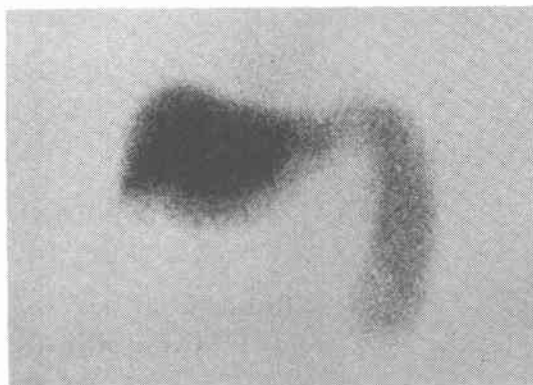
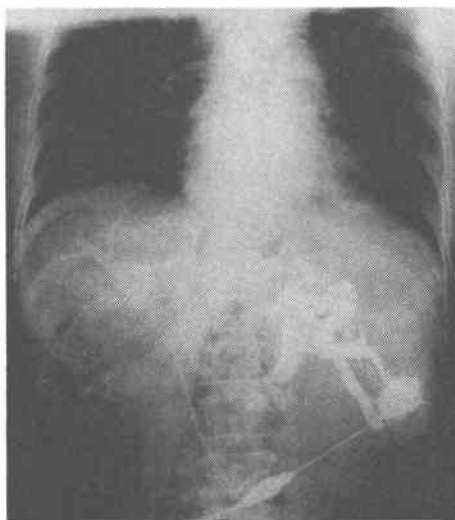


図4 術中脾門脈造影像

門脈は開存し、脾静脈は拡張、屈曲、蛇行が著明で、静脈瘤に向かう副血行路が認められる。



を示すものもあった。類上皮細胞肉芽腫のまわりを、小型リンパ球がとりまいていたが、asteroid body, schaumann 小体は見出しえなかった。肝の鏡銀像では類上皮細胞肉芽腫内に比較的豊富な好銀線維を認め、この肉芽腫が小結節の集合からなることを類推させた。また門脈枝はこの結節内にあり、類上皮細胞や好銀線維の増殖による圧迫を受け、内腔が狭小化していた(図7)。以上の所見より肝サルコイドーシスが最も考えられた。

器械吻合による食道離断の際に切除された食道下部組織では、粘膜内及び結膜下静脈の著明な拡張像が見

図5 楔状生検された肝組織の弱拡大像

グリソン鞘に一致して3個の肉芽腫の形成がみられるが、非グリソン鞘領域に著明な変化はみられない(H.E.染色×10)。

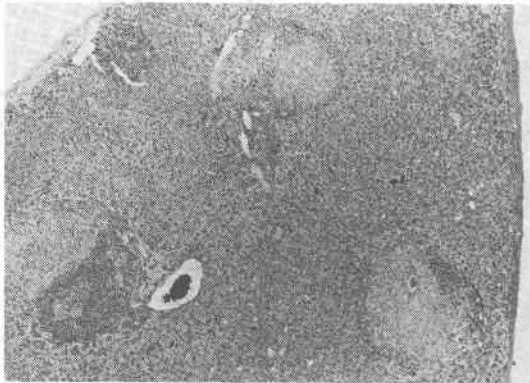
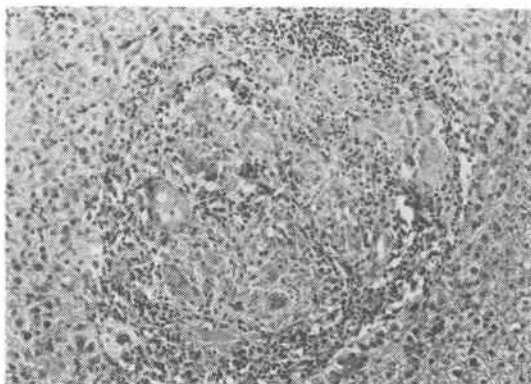


図6 肝肉芽腫の強拡大像

非乾酪性類上皮細胞肉芽腫で、数個の巨細胞も認められる。結節周辺に小型リンパ球浸潤を伴う。(H.E.染色×200)



られ、脾は慢性鬱血像の所見であった。

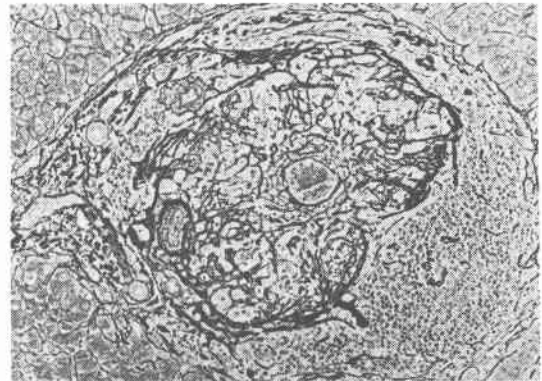
経過：術後の経過は良好で、外来にてステロイド療法（リンデロン1mg/D）を行った結果、7カ月後の肝針生検では肝肉芽腫は消失していた。また1年10カ月後の昭和59年6月3日に胆石、胆嚢炎より腹膜炎を併発し、開腹術を施行したが、その時の肝の楔状切除標本においても、サルコイド結節は認めず、さらに肝炎、肝硬変の組織像も存在しなかった。この時の門脈圧は230mmH₂Oであった。

考 察

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、日本の剖検例ではリンパ節、肺、心について高頻度に肝病変を認め²⁾、その陽性率は60%以上とい

図7 肝肉芽腫の鍍銀像

肉芽腫内には好銀線維の増殖が著明で、門脈枝の“しめつけ”を思わせる。(鍍銀×200)



われる。従来門脈圧亢進症を伴った肝サルコイドーシスの報告はいくつかあるが³⁾⁻⁷⁾、一部の症例に門脈を造影、圧を測定して高値を認め⁸⁾、さらにまれに肝不全、肝性昏睡に至り死亡する重症例もみられている⁹⁾。立花¹⁾はこれら自・他覚的症候と全身性病変の組合せにより、肝サルコイドーシスをgroup A, B, Cの3つに分けているが、われわれの症例は肝組織検査所見の判明した時点でサルコイドーシスの検査を行った結果、肺、リンパ節、皮膚、眼などにサルコイド病変を全く伴わず、肝・脾腫、門脈圧亢進症の臨床症状を示したものであり、極めてまれなgroup Cに当たる。

検査所見においても一般には著明な異常を示さぬことが多いが、一部症例ではALP, GOT, GPTなどの上昇をみることがある。これら肝機能障害を示す症例では高 γ -globulin血症、免疫globulin値異常、特にIgG, IgMの高値を示すことが多い。また遅発性アレルギー減弱化に伴うツベルクリン反応の陰性化、PHA反応性低下がみられる。生化学的検査で最近注目されているAngiotensin converting enzyme活性はサルコイドーシスの患者の70%以上に高値を示す。われわれの症例ではALPの軽度上昇はあるものの、GOT, GPTは正常、IgG, IgMの上昇を認め、ツベルクリン反応は陰性であった。しかしAngiotensin converting enzymeは正常範囲であった(表1)。診断の大きな助けとなるKveim反応は抗原の入手不能にて行いえなかった。

肝に肉芽腫を形成する疾患として、サルコイドーシス、結核、日本住血吸虫、ブルセラ症、ベリリウム中毒症、側頭動脈炎、さらにある種の肝疾患(特に、原

表1 検査経過

date post op	S.57			S.58		S.59
	8/30 2W	9/10 4W	12/13 4M	2/7 6M	8/15 1Y	7/11 2Y
RBC ×10 ⁴	479	437	395	402	375	402
WBC	19900	13500	8800	8000	7200	5500
Plt ×10 ⁴	32.8	22.4				
GOT u	39	42	33	40	51	65
GPT u	27	32	22	20	26	60
ALP u	20	21	10	18	26	24
Bil mg/dl	2.0	0.6	1.0	0.7	1.2	0.7
IgG mg/dl	1370	1650	2900	2350	1750	1170
IgM mg/dl	500	395	382	385	>500	510
IgA mg/dl	175	175	350	350	263	225
ACE mcu/ml		14.0			13.8	8.6
ツ反	1×1				15×12	

* ACE : Angiotensin converting enzyme

発性胆汁性肝硬変)が知られている¹⁰⁾。これらのほとんどは、全身性肉芽腫疾患に関連して肝にも肉芽腫を形成するもので、本例が全身的な症状を伴わないことや、組織学的に肉芽腫に壊死を伴わないことなどにより上記疾患群とは鑑別できる。一方、全身性の症状を伴わず、肝のみにみられる肉芽腫は、肝疾患に起因する肉芽腫のことが多く⁶⁾¹⁰⁾、これらとの鑑別が必要となる。しかし、本例では、胆管炎、肝硬変の所見はなく、原発性胆汁性肝硬変を示す検査所見もみられない。また急性肝炎像もみられない。さらに慢性肝炎に伴う非特異的な肉芽腫の可能性もあるが、本例の場合ほとんどの炎症病巣の中心に多核巨細胞を含む類上皮細胞性の肉芽腫があり、しかもこのような病変はグリソン鞘内にとどまらず、肝小葉内にも孤立性に見られること、また点状壊死もなく、一般的に肝炎像がないことなどより、肝炎に伴う非特異性の反応性肉芽腫とは考え難い。

次に、門脈圧亢進症と本病変との関連についてであるが、多くのグリソン鞘はこの肉芽腫に占拠されており、肝小葉を圧迫し、同時にグリソン鞘内の門脈枝も類上皮細胞や膠原線維による“しめつけ”をうけているので、これによる門脈圧亢進機序の可能性が高い。

本症の治療に関してであるが、原因不明の疾患でもあり、一応全身性サルコイドーシスに準じてステロイド療法を行った結果、肝内の肉芽腫は消失し、また10ヵ月後のツベルクリン反応は陽転化していた。

最後に予後であるが、全身病変を伴った肝サルコイド肉芽腫は全身病変の推移とともに経過するのが通常で、自然消失を認めた症例のほか、一部では著明な線維化をきたし、肝硬変に移行するともいわれている¹⁾。また、軽快、再燃をくりかえすうちに、諸治療が無効となり、肝不全に移行、死亡した報告例もあり⁹⁾、

そのため長期にわたる経過追求が望まれる。われわれの症例は、ステロイド療法にて、一応肝病変は消失したが、今後もひき続き経過観察を行いたいと考えている。

おわりに

術中の肝組織診断で肝サルコイドーシスと診断された食道静脈瘤を伴った門脈圧亢進症の1例を経験したが、全身的な病変を認めず肝のみに病変を認め、しかも食道静脈瘤を伴い更にこれに外科的治療を行い、長期ステロイド治療後、再開腹し、肝組織所見、門脈圧などを追求しえた症例は極めてまれと考え報告した。

なおこの要旨は昭和59年2月、第23回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 立花暉夫：肝サルコイドーシス、吉利 和ほか監修、肝硬変 IIIa、新内科学大系22巻A、東京、中山書店、p215—226、1977
- 2) 岩井和郎、立花暉夫、松井泰夫ほか：サルコイドーシス剖検例の統計的、病理学的観察。日胸疾患会誌 11：749—763、1973
- 3) Cheitlin MD, Sullivan BH, Myers JE et al: Portal hypertension in hepatic sarcoidosis. *Gastroenterology* 38：60—69、1960
- 4) Porter GH: Hepatic sarcoidosis. A cause of hypertension and liver failure Review. *Arch Intern Med* 99：483—495、1961
- 5) Mistillis SP, Green JR, Schiff L: Hepatic sarcoidosis with portal hypertension. *Am J Med* 36：470—475、1964
- 6) Maddrey WC, Johns CJ, Boithnott JK: Sarcoidosis and chronic hepatic disease: A clinical and pathologic study of 20 patients. *Medicine* 49：375—395、1970
- 7) Rosenberg JC: Portal hypertension complicating hepatic sarcoidosis. *Surgery* 69：294—299、1971
- 8) 後藤信昭、大西久仁彦、木村邦夫ほか：門脈圧亢進症を伴った肝サルコイドーシスの2症例（経皮経肝の門脈造影像を中心にして）。*肝臓* 22：1009—1015、1981
- 9) 山崎義龜、土井下健治、中沼安二ほか：長期の経過観察中に門脈圧亢進症の出現をみたサルコイドーシスの1剖検例。日消病会誌 80：1212—1216、1983
- 10) Klatskin G: Hepatic granulomata: Problems in interpretation. *Ann N Y Acad Sci* 278：427—432、1976