

経口避妊薬との関連が示唆された原発性胆汁性 肝硬変症の1例

川崎医科大学 消化器内科

山下佐知子, 山本晋一郎, 日野 一成
福嶋 啓祐, 大橋 勝彦, 平野 寛

(昭和57年1月9日受付)

A Case of Primary Biliary Cirrhosis Closely Related with an Oral Contraceptive

Sachiko Yamashita, Shinichiro Yamamoto
Kazunari Hino, Keisuke Fukushima
Katsuhiko Ohashi and Yutaka Hirano

Division of Gastroenterology, Department of
Medicine, Kawasaki Medical School

(Accepted on January 9, 1982)

症例は49歳女性で、昭和51年2月、子宮筋腫のため経口避妊薬 **Anovlar** を約50錠服用後、皮膚掻痒感、黄疸が出現した。検査所見では、**IgM** の増加、抗ミトコンドリア抗体強陽性が認められ、肝生検で **CNSDC** 所見は欠くが、非定型的な細胆管の増生が認められた。患者は昭和56年4月、5年間の経過観察後肝不全にて死亡した。死後穿刺肝組織にて胆管の消失および偽小葉形成を認めた。本症例では、**PBC** の発症に対して薬剤が何らかの **trigger** になったとも考えられ、薬物と **PBC** との関連を示唆する興味深い症例と考えられた。

The patient was a 49-year-old female who was given an oral contraceptive (Anovlar) because of myoma of the uterus. After taking approximately 50 tablets, itching of the skin and jaundice appeared.

Immunological investigation showed marked elevation of **IgM** and positive antimitochochondrial antibody.

Liver biopsy revealed cholestasis and atypical proliferation of bile ductules, but failed to show chronic nonsuppurative destructive cholangitis.

She died from hepatic coma about 5 years later.

Necropsy revealed the formation of pseudolobules and disappearance of bile ductules.

This case suggests the close relation between the drug and **PBC**.

I. はじめに

原発性胆汁性肝硬変症 (以下 **PBC** と略す) は、掻痒感、黄疸を初発症状として中年の女性

に好発し、胆管系障害を特徴とする原因不明の慢性疾患である。薬物と **PBC** との関連は不明であるが、Gloverら¹⁾ は methyltestosterone 内服後に、また原田ら²⁾ はサルファ剤内服後に

PBC を発症した症例を報告している。

今回われわれは、経口避妊薬(アノブラル)によると思われる薬物性肝障害にて発症し、約5年の経過観察の後に肝不全にて死亡したPBCの1例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者：S.F. 49歳，主婦。

主訴：黄疸，腹水。

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

現病歴および経過：昭和51年2月はじめ，不正性器出血のため某産婦人科を受診し，子宮筋腫の診断のもとに，2月12日より経口避妊薬であるアノブラル（1錠中ノルエチステロンアセテート4mg+エチニルエストラジオール0.05mg）を約50錠服用した。5月はじめより掻痒感が出現し，続いて黄疸も出現したため

7月4日当院第1回目の入院となった。入院時，クモ状血管腫，手掌紅斑は認めなかったが，両側上眼瞼に扁平状の黄色腫を認めた。皮膚および眼球結膜に軽度の黄疸を認め，肝は右季肋下2cm，剣状突起下5cm触知し，弾性硬で圧痛なく表面は平滑であった。脾は触知せず，腹水も認めなかった。入院後も黄疸が遷延するためprednisolone投与開始したところ，昭和51年11月にはビリルビンは1mg/dlまで下降したため11月12日退院した。その後，外来にて経過観察していたが，昭和53年10月頃より再び掻痒感出現し，昭和55年3月頃より黄疸を認めるようになり，同年12月には腹水も認めたため，昭和56年1月29日第2回目の入院となった。

第2回入院時現症：両側内眼角の黄色腫(Fig. 1)と顔面，背部に褐色の色素沈着を認めた

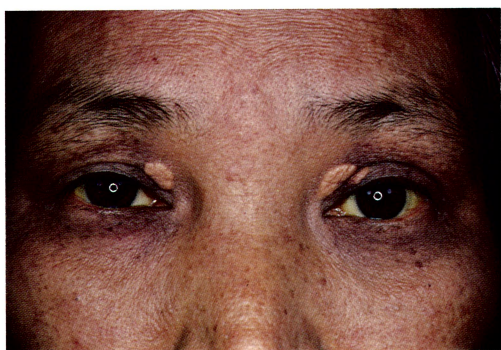


Fig. 1. Xanthoma on the eye lid and pigmentation of the face.



Fig. 2. Pigmentation of the back.

Table 1. Laboratory findings on Ist and IInd admission

		Ist 1976.7	IInd 1981.1
RBC	×10 ⁴	446	389
Hb	g/dl	11.3	7.9
WBC		6300	7500
Platelet	×10 ⁴	24.8	16.8
Blood sugar	mg/dl	95	78
Serum protein	mg/dl	7.5	6.0
alb	%	49.4	39.0
α ₁ -gl	%	5.2	3.7
α ₂ -gl	%	9.9	6.8
β-gl	%	17.9	12.9
γ-gl	%	18.4	37.6
Bil	mg/dl	4.8 (D. 77.3%)	15.4 (D. 96.1%)
Alp	I.U./L	127	179
Chol	mg/dl	331	100
ChE	I.U./dl	255	85
GOT	I.U./L	36	64
GPT	I.U./L	18	36
LDH	I.U./L	67	112
γ-GTP	I.U./L	298	41
BUN	mg/dl	9	18
HBs-Ag		(-)	(-)
HBs-Ab		(+)	(+)
AFP	ng/dl	5	5

(Fig.2). くも状血管腫, 手掌紅斑を認めた. 意識清明だが羽ばたき振戦を認めた. 皮膚および眼球結膜に著明な黄疸を認めた. 肝は右季肋下では触知せず, 剣状突起下で7 cm 触知し, 弾性硬で圧痛はなく辺縁は鈍で, 表面は凹凸不整であった. 脾は1 cm 触知し, 腹水も認めた.

入院時 検査成績: Table 1 に示すように, ビリルビン, アルカリフォスファターゼの著明な上昇に加えて, 第2回目入院では γ -globulinの上昇, コレステロール, コリンエステラーゼの低下があり, 肝硬変症の pattern

Table 2. Immunological findings on Ist and IInd admission

	Ist 1976.7	IInd 1981.1
IgG mg/dl	1560	1521
IgA mg/dl	300	364
IgM mg/dl	848	531
CRP	(-)	(-)
RA	(-)	(-)
LE test	(-)	(-)
ANA	(-)	(-)
AMA	$\times 128$	

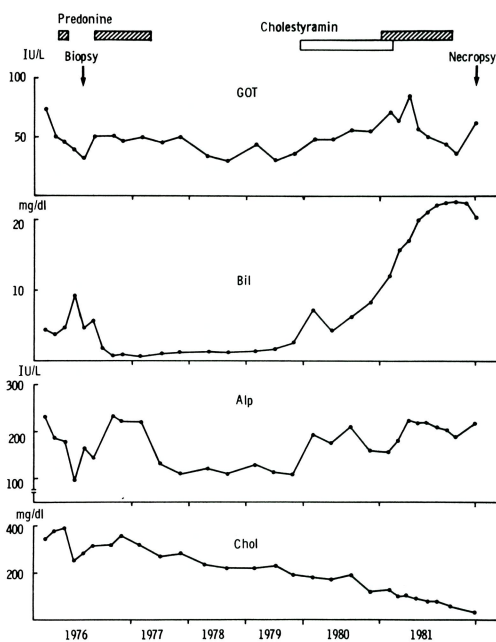


Fig. 3. Clinical course and changes of the laboratory data.

を示した. 免疫学的な検索では Table 2 に示すように, 著明な IgM の増加を認めたが, LE test, 抗核抗体は陰性であった. 第1回目の入院時に行なった抗ミトコンドリア抗体は強陽性を示した.³⁾

臨床検査成績の推移 (Fig. 3): トランスアミナーゼは全経過を通じて大きな変動は認められなかった. ビリルビン値は, 初診時より5~10 mg/dl と遷延したため Prednisolone の投与を試みたところ, 昭和51年11月には1 mg/dl まで下降し, 以後1.5~2 mg/dl を推移していた. しかし死亡1年半前頃より次第に上昇し, 最高23.8 mg/dl まで達した. アルカリフォスファターゼは, 多少の変動はあったが高値を持続した. 総コレステロールは, 初診時331 mg/dl

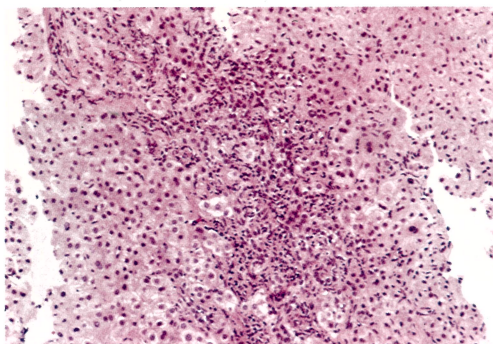


Fig. 4. Liver at needle biopsy. Atypical proliferation of bile ductules are noted. ($\times 100$ H. E.)

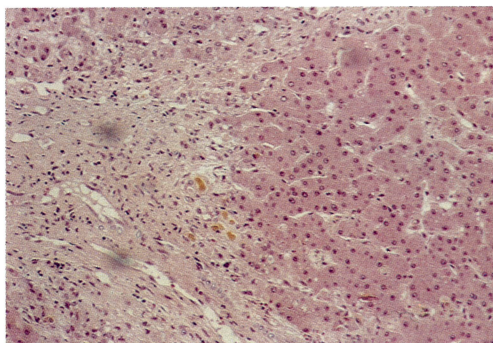


Fig. 5. Liver at necropsy. Regenerative nodules surrounded by dense fibrosis and disappearance of bile ductules. ($\times 100$ H. E.)

と高値を示したが、経過と共に漸時下降した。表には示さなかったが、免疫グロブリン IgM は全経過を通じて高値を示し、最高 880 mg/dl まで上昇した。

病理形態学的所見：昭和 51 年 10 月に第 1 回目の肝生検を行なった。肝小葉には変形，改築傾向があり線維化が中等度みられた。門脈域周辺には肝細胞の脱落があり所々に実質の feathery degeneration がみられ，胆汁色素が毛細胆管および間質に認められ中等度の胆汁うっ滞像を示した。また類洞周辺には線維成分の浸入がみられた。隔壁胆管，小葉間胆管は標本内には認められず，非定型的な細胆管の増殖がみ



Fig. 6. Collagen fiber is noted in the intercellular space. (×6000)

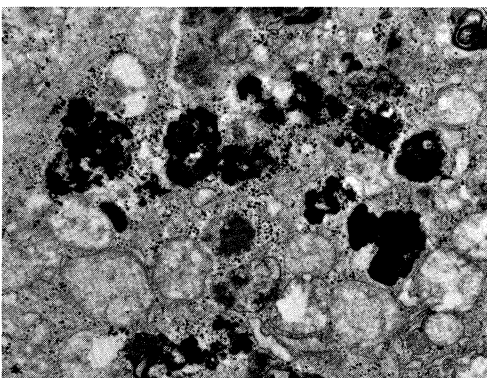


Fig. 7. Bile plug is noted in the intracellular space. (×10000)

られた (Fig. 4)。以上の所見は単純な薬物による胆汁うっ滞像とは異なるが，PBC に特徴的とされる CNSDC (chronic nonsuppurative destructive cholangitis) の所見は認められなかった。肝電顕像では，毛細胆管は拡張し，microvilli の短縮，消失および浮腫性腫脹が認められ，一部に bleb formation が認められた⁵⁾。昭和 56 年 4 月 necropsy による肝生検を行ない，連続切片にて観察した。Fig. 5 に示すように，小～中等大胆管は著明に減少し，胆汁うっ滞像と偽小葉の形成を認めた。肝電顕像では，著明な collagen fiber の増生を認め (Fig. 6)，また電子密度の高い胆汁様物質も認められた (Fig. 7)。

III. 考 察

本症例は経口避妊薬である Anovlar に起因する肝内胆汁うっ滞症で発症し，持続する黄疸を主徴とし，皮膚掻痒感，黄色腫，色素沈着を伴い，著明な IgM の増加と抗ミトコンドリア抗体強陽性を呈し，組織学的に細胆管の増殖があり，発症約 5 年後に胆汁性肝硬変症に進展したが，PBC の発症および進行に対して，薬剤が何らかの trigger になったとも考えられ，薬物と PBC との関連を示唆する興味ある症例である。以下これらの点を中心として若干の考察を加える。

薬物による肝障害について，鮫島⁴⁾による昭和 50 年～53 年の集計によれば，2,120 例あり，そのうちホルモン，ホルモン作用物質によるものは 166 例 (7.8%) で，このうち経口避妊薬によるものは 30 例 (18.1%) であったと報告している。経口避妊薬のうち Anovlar による肝障害の肝生検像では，胆汁うっ滞型 (純うっ滞型) を示すものが多い^{5),6)} が，肝細胞障害を示すものも報告⁷⁾ されている。また，胆汁うっ滞像に加えて巨細胞性肝炎の所見を呈した 1 例も報告⁸⁾ されている。本症例の第 1 回目の肝生検像では，胆汁うっ滞像に加えて非定型的な細胆管の増殖を認め，薬物による胆汁うっ滞像とは多少異なり，むしろ PBC 第 2 期⁹⁾ と類似し

ていた。一般に、薬物性肝障害に際してみられる黄疸は薬剤中止後約85%が3カ月以内に治癒するとの報告⁵⁾があるが、サルファ剤¹⁰⁾等による黄疸遷延例が報告され、市田ら¹⁰⁾は、薬剤起因性肝障害において、年余にわたり遷延する黄疸、慢性肝内胆汁うっ滞症と類似の機能検査異常、黄色腫などをきたすが、抗糸粒体抗体をはじめとする循環抗体の証明、細胞性抗体の異常が証明されないものを慢性薬剤起因性肝内胆汁うっ滞症と呼んでいる。組織学的には小葉内の著明な胆汁うっ滞、小壊死巣を伴い、門脈域では、小葉間胆管、細胆管の著明な減少を認めるが、中等大胆管ないし septal bile duct のレベルでは PBC にみられるような破壊性病変はなく、PBC とは一次的障害部位が異なる¹¹⁾と考えられている。しかしながら、薬物により引き起こされた慢性肝内胆汁うっ滞と PBC との間には、極めて類似した臨床像と病理組織像をもつ例が存在することは明らかである。「厚生省特定疾患調査研究難治性の肝炎・胆汁うっ滞斑」による PBC の診断基準¹²⁾は、(1) 直径 40~80 μ の中等大胆管ないしは septal bile duct に CNSDC を認めるもの、(2) 抗ミトコンドリア抗体が陽性で、組織学的には CNSDC を認めないが PBC の所見に矛盾しないもの、である。さて、われわれの症例を PBC 診断基準と比較してみると、臨床的にも免疫学的検討にても合致する点が非常に多いが、若干問題点も見い出される。すなわち、1) 原因がはっきりしている、2) ステロイド剤が有効で、臨床症状の改善があったこと、3) 組織学的に、中等大小葉間胆管の破壊像とその周囲の肉芽腫形成で代表される CNSDC 所見を欠く、などである。1) については、PBC の成因はいまだ明らかでないが、薬物性肝障害が先行したと思われる症例の報告^{1), 2), 13)}もみ

られる。2) については prednisolone が有効であった点から、薬物性肝障害が存在していた点は異論はないが、薬剤による肝内胆汁うっ滞症から経過中に PBC へ移行したか、あるいは presymptomatic PBC の状態にあって薬物性肝障害を併発したかについては不明である。Read ら¹⁴⁾は、chronic chlorpromazine jaundice において PBC への移行を否定しており、この点に関しては、なお議論の多いところで、その解明は今後の問題と思われる。3) については、Sherlock ら¹⁵⁾は、針生検標本では CNSDC は約 30% に認められるのにすぎないが、外科的切除標本では約 70% に観察されると報告している。この点、本症例では盲目的肝生検であり、CNSDC を認めなかったことは sampling error による可能性は強いが、佐々木らの報告⁶⁾している Anovlar による肝障害の組織所見とは異なっており、むしろ PBC の病理分類⁹⁾にて、第 2 期像と類似していた。

PBC の平均生存年数は約 5 年と報告⁹⁾されているが、本症例においても、昭和 51 年発病後、約 5 年間の経過観察後肝不全にて死亡した。PBC の進行に対して薬剤が何らかの trigger になったとも考えられるが、その詳細は不明であり、今後の検討が期待される。

IV. 結 語

臨床的には薬物性肝障害が先行し、その後 PBC と診断し得た症例を呈示し、薬物性肝障害と PBC との関連について若干の考察を加えた。

本論文の要旨は、日本消化器病学会中国・四国第 39 回地方会(昭和 56 年 11 月 28 日、松山)にて発表した。

文 献

- 1) Globler, G. A. and Wilkerson, J. A.: Biliary cirrhosis following the administration of methyltestosterone. J. A. M. A. 204: 170-173, 1968
- 2) 原田俊則, 児玉隆浩, 縄田和雄, 柳原照生, 児島正治, 西村秀男, 水田 実: 黄色腫症を伴ったサルファ剤に起因する細胆管炎性胆汁性肝硬変の 1 例. 肝臓 12: 277-284, 1971

- 3) 山本晋一郎, 内藤紘彦, 山下佐知子, 下橋勝彦, 平野 寛: 日消誌 74: 1561—1566, 1977
- 4) 鮫島美子: 薬物性肝障害. 山本祐夫, 溝口靖紘編: 薬物性肝障害の実態. 第1版. 東京, 中外医学社. 1980, pp. 1—15
- 5) 浪久利彦, 山田隆治, 山口毅一: 薬物性肝障害の診断. 内科 39: 395—399, 1977
- 6) 佐々木良美, 荒川泰行, 勝原徳道, 桑名 斉, 伊藤 新, 阿部政直, 長谷 克, 安広矩明, 神野大乘, 西岡伸也: 経口避妊薬 (Anovlar) による薬物性肝障害の1例. 肝臓 18: 281—287, 1977
- 7) Thulin, K. E. and Nermark, J.: Seven cases of jaundice in women taking an oral contraceptive, Anovlar. Br. med. J. 1: 584—586, 1966
- 8) 外山久太郎, 新関 寛, 為近義夫, 三井久三, 広門一孝, 柴田久雄, 岡部治弥, 矢島太郎, 奥平雅彦: アノブラルによると思われる巨細胞性肝炎の1例. 肝臓 15: 386—393, 1974
- 9) 市田文弘, 稲垣威彦: 肝内胆汁うっ滞. 市田文弘, 織田敏次, 佐々木 博, 山中正己編: 原発性胆汁性肝硬変. 第1版. 東京, 中外医学社. 1979, pp. 238—263
- 10) 市田文弘, 長沼祐幸, 清水マチ子: 慢性肝内胆汁うっ滞とその周辺. 日本臨床 30: 1875—1883, 1972
- 11) 佐々木博, 佐藤英司, 柴崎浩一: 肝内胆汁うっ滞症. 臨床医 1: 1214—1218, 1975
- 12) 亀田治男: 肝内胆汁うっ滞の病型分類・診断基準. 内科 45: 1019—1022, 1980
- 13) 森藤隆夫, 渡辺 進, 飯塚伸美, 吉田 浩, 粕川礼司, 林 輝昭: 薬剤性肝障害を発症し興味ある血清学的変動を示した早期の原発性胆汁性肝硬変症例. 肝臓 20: 861—867, 1979
- 14) Read, A. E., Harrison, C. V. and Sherlock, S.: Chronic chlorpromazine jaundice. Am. J. Med. 31: 249—258, 1961
- 15) Sherlock, S. and Scheuer, P. J.: The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. New. Engl. J. Med. 289: 674—678, 1973