

5-4) 肝臓病変

1) 全体像

本症では、肝臓にサルコイド病変を形成している例は多いが、自覚症状や検査所見の異常を呈する例は少ないとされている。

これまでの報告でみると日本人の肝病変の出現率は5.6%で、男女差を認めない¹⁾。一方、サルコイドーシスの剖検例の検討では、320例中137例(44.6%)に肝病変が見られたとのことから²⁾、症状の現れない潜在性肝病変を有する例が多くいることが示唆される。病態は不明であるが、剖検による報告では、脾病変の有病率(43.6%)と同じであることから、肝病変の発現には血行性の関与が伺える²⁾。症状は、通常認めないが、あっても腹痛や掻痒感を自覚する程度である。肝細胞障害や門脈圧亢進症を惹起するような重症の場合は発熱、全身倦怠感や体重減少、黄疸を呈することがある^{3,4)}。多くは理学的所見にも乏しいが、所見を認める場合には肝腫大を触知することがもっとも多い^{3,5)}。肝臓サルコイドーシスは概して症状や所見に乏しく、発見に時間がかかることが多い⁴⁾。

2) 検査・診断

血液中の肝機能検査値(ALP, γ -GTP, ALT, ASTなど)が異常を示すことは少ないが³⁾、異常を示す場合には、異常値の程度は生検した肝臓組織内の障害の程度に正の相関を示す⁶⁾。画像所見は、CTでは肝実質がびまん性に不均一な低吸収域として認められることがあるものの、局所性の病変を見つけることは困難なことが多い。他には肝腫大やリンパ節腫大を認めることがある⁷⁾。MRIではびまん性に多発性の等信号あるいは若干高信号の結節として認めることがある⁷⁾。確定診断は組織診断で、非乾酪性肉芽腫を証明することである。診断には2つの場合がある。1つは、画像や肝機能検査から肝臓の疾患が疑われ、生検の結果非乾酪性肉芽腫が証明されてサルコイドーシスが疑われる場合である。この場合は、全身検索と特徴的な検査所見(①両側肺門部リンパ節腫脹、②血清ACE活性高値または血清リゾチーム値高値、③血清可溶性インターロイキン2受容体高値、④Gallium-67 citrateシンチグラムまたはfluorine-18 fluorodeoxyglucose PETにおける著明な集積所見、⑤気管支肺胞洗浄検査でリンパ球比率上昇、CD4/CD8比が3.5を超える上昇、のうち2項目以上陽性)によりサルコイドーシスと診断される⁸⁾。逆に呼吸器や皮膚など他の臓器で非乾酪性肉芽腫が証明されてサルコイドーシスと診断されていて、血清肝機能値異常や画像上で肝臓の異常所見を認め、他に原因となりうる肝疾患が否定されて肝臓サルコイドーシスと診断される場合がある⁸⁾。病理組織学上、鑑別が必要なのは原発性胆汁性肝硬変症、クローン病、感染症(C型肝炎、B型肝炎、結核など)、薬剤性(カルバマゼピン、フェニトインなど)による肉芽腫である^{7,9)}。原発性胆汁性肝硬変症では、自己抗体である抗ミトコンドリア抗体が90%以上の患者で陽性で、診断的価値が高い¹⁰⁾。

3) 治療・予後

現在までの所、肝臓サルコイドーシス治療に特化した前向きは無作為化比較試験は行われていない。したがって、治療薬の選択、治療の導入時期、治療期間についての合意は無い⁷⁾。ただし、現在での考えでは、多少の肝機能異常があっても症状が無ければ、治療を行わずに経過観察とし⁹⁾、実際に患者の多くは治療を要さない⁴⁾。一方、重度の肝機能障害があって、肝炎様あるいは胆汁鬱滞に伴う症状が認められれば、治療の対象となる^{4,9)}。治療ではグルココルチコイドが第一選択薬となる。導入時は概ね 30mg/日(最大で 60mg/日)で投与する。症状や肝腫大が認められる際には 10~15mg/日を維持量にするのが望ましい⁹⁾。英国での無作為化比較されていない検討では、グルココルチコイドで一定の効果が報告されている¹¹⁾。

予後は一般には良好で、血清の肝機能異常や肝腫大は上記の治療で改善し得る。しかし、胆管の線維化や肝硬変、さらに進展して門脈圧亢進症を呈するとコルチコステロイドや他の治療によっても改善が期待できない⁴⁾。

4) 代替治療

グルココルチコイドの長期使用による副作用が懸念されたり、治療に不応の難治例に対しては、メトトレキサート (MTX)、アザチオプリン (AZA)、サリドマイド、インフリキシマブなどが用いられる^{7,9)}。しかし、これらについては、症例報告の域を出るものはほとんど無い。インフリキシマブにおいては、既にコルチコステロイドを服用している肺外サルコイドーシス症例を対象に、前向き無作為化二重盲検プラセボ対照試験を行った報告がある¹²⁾。しかし、その中で肝臓症例は少なく、効果の評価は定まっていない。

文献

- 1) Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008; 31: 372-379.
- 2) Iwai K, Takemura T, Kitaichi M, et al. Pathological studies on sarcoidosis autopsy. II. Early change, mode of progression and death pattern. *Acta Pathol Jap* 1993; 43: 377-385.
- 3) 立花暉夫. 肝臓・脾臓・消化器. サルコイドーシスとその他の肉眼腫性疾患. pp94-101. 日本サルコイドーシス/肉眼腫性疾患学会. 東京. 2006.
- 4) Judson MA. Hepatic, splenic, and gastrointestinal involvement with sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23: 529-541.
- 5) Devaney K, Goodman ZD, Epstein MS, et al. Hepatic Sarcoidosis. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1272-1280.
- 6) Cremers J, Drent M, Driessen A, et al. Liver-test abnormalities in sarcoidosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 17-24.

- 7) Esfen JM, Culver D, Plesec T, et al. Clinical presentation and protocol for management of hepatic sarcoidosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 349-358.
- 8) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会. サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き-2015 ドラフト.
URL: <http://www.jssog.com/www/top/shindan/shindan2-1new.html>
- 9) Ayyala US, Padilla ML. Diagnosis and treatment of hepatic sarcoidosis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006; 9: 475-483.
- 10) 難病情報センター. 原発性胆汁性肝硬変(PBC). URL: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/252>.
- 11) Kennedy PTF, Zakaria N, Modawi SB, et al. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 721-726.
- 12) Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Efficacy of infliximab in extra pulmonary sarcoidosis: results from a randomized trial. *Eur Respir J* 2008; 31: 1189-1196.