

副腎皮質ステロイド剤が重篤な肝障害を 惹起したと考えられるネフローゼ症候群の1例

秋山浩之 石川欽司 堀内正嗣
小橋紀之 小川巖 加藤久晴
木野博文 香取瞭 筑後孝章*

近畿大学医学部第1内科学教室・*第1病理学教室

A case of nephrotic syndrome associated with severe
corticosteroid induced hepatitis

Hiroyuki Akiyama, Kinji Ishikawa, Masatsugu Horiuchi,
Noriyuki Kohashi, Iwao Ogawa, Hisaharu Katoh,
Hirofumi Kino, Ryo Katori and Takaaki Chikugo*

First Department of Internal Medicine and *First Department of
Pathology, Kinki University School of Medicine, Osaka, Japan

ABSTRACT

This is a case report of severe hepatitis induced by the administration of corticosteroids. A 58-year-old female was admitted on August 18, 1986, because of leg edema caused by nephrotic syndrome. Proteinuria improved within two weeks after treatment with prednisolone given orally 50mg per day. SGOT, SGPT and γ -GTP showed transient slight elevation by this treatment. Soon after withdrawal of prednisolone, proteinuria exacerbated. Oral prednisolone, 40 mg per day was started and some amelioration of proteinuria was observed. By this second treatment with prednisolone, SGOT, SGPT and γ -GTP were again elevated. During withdrawal of prednisolone, there was a marked aggravation of proteinuria. Corticosteroid pulse therapy and immunosuppression therapy with cyclophosphamide were begun in February, 1987. SGOT, SGPT and γ -GTP were elevated to 259 U/l, 548 U/l and 2,650 U/l, respectively with slight elevation of total bilirubin. This treatment reduced the proteinuria. After the treatment, SGOT, SGPT and γ -GTP were reduced approximately 50%. Oral prednisolone, 20 mg per day was started as a maintenance dose for proteinuria on May, 1987. During this maintenance dose, SGOT, SGPT, γ -GTP and total bilirubin were again elevated markedly. The patient died of gastric bleeding and acute necrotic pancreatitis on July 3, 1987. The peak value of SGOT, SGPT and total bilirubin measured several days before her death were 1,035 U/l, 531 U/l and 43.9 mg/dl, respectively.

The elevation of SGOT, SGPT and γ -GTP after each administration of prednisolone sug-

gested allergic hepatitis caused by prednisolone. Postmortem examination revealed intrahepatic cholestasis consistent with the diagnosis of allergic hepatitis. This is a relatively rare case of allergic hepatitis caused by steroid therapy.

Key words : corticosteroid, allergic hepatitis, intrahepatic cholestasis, nephrotic syndrome

緒 言

副腎皮質ステロイド剤は臨床的に多方面に使用され、その恩恵は著しいが、本剤の投与による副作用も少なくない。その主なものは尿糖、内分泌系の機能異常、高血圧、消化管潰瘍、精神異常および感染などである。本剤は肝障害の治療薬として用いられることもあるが、ステロイド療法の副作用の一つとして肝障害が発生することが知られている。すなわち、本剤の連用により脂肪肝が発生したという報告は多く¹⁻³ また実験的にコルチゾール投与により脂肪肝が発生し、その原因として末梢脂肪組織からの遊離脂肪酸の動員を予想している⁴。しかし、本剤による薬剤アレルギー性肝炎の報告は稀である^{5,6}。本剤は抗炎症剤、抗アレルギー剤、免疫抑制剤として広く用いられているわけであるが、外用剤使用時には接触性皮膚炎などが報告されており⁷、アレルギー反応に起因する病変を起こす可能性も示唆されている。

われわれはネフローゼ症候群の治療中にステロイド剤の再投与により著明な肝障害の再発を認めた一症例を経験したので報告する。

症 例：58歳 女性 主婦

主 訴：下腿浮腫，腹部膨満

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：20歳のとき胸膜炎，55歳のとき左大腿部脂肪腫（手術で摘出）。輸血，黄疸，飲酒歴はない。

現病歴：1986年3月，下腿浮腫，腹部膨満が生じ，高血圧，蛋白尿もあり，ネフローゼ症候群として某院で入院し加療，3週間で症状は軽減し退院した。退院後症状が再発し，4月30日から当科外来で内服治療していたが，体重増加（7～8 kg/5か月）及び不腿浮腫，腹部膨満が著

明となったため，8月18日入院となった。入院前には副腎皮質ステロイド剤は服用していない。

入院時身体所見：身長 142.5 cm，体重 54.8 kg，体温36.5°C，血圧 154/104 mmHg，脈拍 104/分整，眼瞼結膜に貧血なく，眼球鞏膜黄染なく，リンパ節は触知しなかった。心・肺雑音なく，肝・脾・腎は触知しなかった。腹水があり（腹囲 90.2 cm），両下腿に浮腫が著明であった。

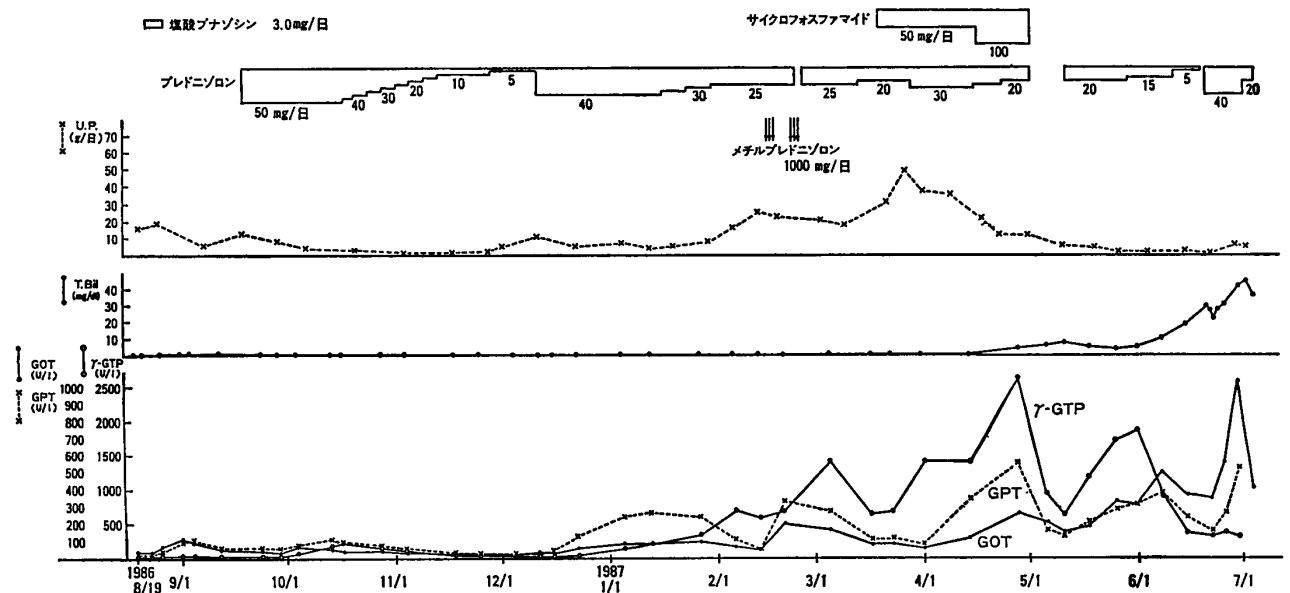
胸部X線，心電図に異常はなかった。血液・尿検査所見は Table 1 に示す。

入院後経過（Fig. 1）：ネフローゼ症候群に対して利尿薬とアルブミン製剤の投与を開始したところ，2週間で下腿浮腫，腹水は消失し，腹囲は 76 cm に減少した。高血圧に対して1986年8月23日塩酸ブナゾシンの内服を開始したが，起立性低血圧が出現したため8月28日に中止した。8月26日頃から血清トランスアミナーゼが軽度上昇し，9月1日に GOT 113 U/l，9月4日に GPT 101 U/l とそれぞれピークを示した後9月上旬にはほぼ正常化した。

腎生検組織像で focal mesangial proliferative glomerulonephritis と診断され，9月19日からプレドニゾン 50 mg/日の経口投与を開始したところ，平均1日 10 g あった蛋白尿は約1カ月半で 0.6 g まで著明に減少した。しかし，プレドニゾン投与開始後約2週間経過した頃から肝胆道系酵素が軽度上昇し，GOT は10月4日に 65 U/l，GPT は10月14日に 102 U/l， γ -GTP は10月17日に 207 U/l とそれぞれピークに達した後本剤の減量とともに低下した。プレドニゾンを 5 mg/日に減量した頃から蛋白尿が増加し始めたため，12月12日から40 mg/日に増量し，蛋白尿は減少した。しかし，

Table 1 Laboratory data on admission

白血球数	$5.3 \times 10^3/\text{mm}^3$	GOT	29U/l
赤血球数	$4.03 \times 10^6/\text{mm}^3$	GPT	22U/l
ヘモグロビン	12.4g/dl	LDH	257U/l
ヘマトクリット	36.5%	γ -GTP	11U/l
血小板数	$34.1 \times 10^4/\text{mm}^3$	ChE	286U/l
Total protein	3.5g/dl	T. Bil	0.1mg/dl
Albumin	1.8g/dl	Amylase	127U/l
Na	143mEq/l	総コレステロール	525mg/dl
K	5.4mEq/l	Triglyceride	278mg/dl
BUN	31mg/dl	HBs 抗原	(-)
Crn	1.0mg/dl	HBs 抗体	(-)
尿蛋白	15.6g/日	AFP	3ng/ml

**Fig. 1** Clinical course

肝胆道系酵素が再上昇し、GOT は1987年1月27日に 106 U/l, GPT は1月13日に 273 U/l, γ -GTP は2月6日に 705 U/l とそれぞれピークを示した。プレドニゾロンの減量とともに蛋白尿が著増したため、2月16日～18日及び2月23日～25日、メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日によるパルス療法を施行した。これにより蛋白尿はやや減少したが、低下傾向であった肝胆道系酵素が一過性に急上昇した後、3月中旬にはほぼパルス療法前の値にもどった。

この頃、全身に掻痒を伴う赤色小丘疹を一過性に認めた。パルス療法の効果は持続せず、3月中旬以後蛋白尿が急増したため、3月21日からサイクロフォスファミド 50 mg/日を開始

したところ開始直後から肝胆道系酵素が急上昇し、4月中旬からは直接ビリルビン優位の総ビリルビンの上昇が出現した。4月末からサイクロフォスファミドによると思われる嘔気、嘔吐が持続し、末梢白血球減少及び発熱が出現したため、5月2日同剤を中止した。嘔気、嘔吐により経口摂取困難となりプレドニゾロンも中止した。その後肝胆道系酵素は急速に低下し、やや遅れて総ビリルビンも低下した。

サイクロフォスファミド中止約1週間後に経口摂取が可能となったため、5月12日からプレドニゾロン 20 mg/日を再開した。その直後から肝胆道系酵素が再上昇し、5月下旬からは総ビリルビンも再上昇した。蛋白尿は順調に低

下したため、5月末から本剤を減量した。その結果、肝胆道系酵素は6月8日に GOT 500 U/l, GPT 378 U/l, 6月1日に γ -GTP 1,880 U/l とピークを示した後低下し、総ビリルビンも6月21日の 29.4 mg/dl をピークにいったん低下した。

6月上旬から下腿浮腫、腹水の再発、胸部X線右上胸水貯留を認め、全身掻痒が出現し、圧痛を伴う肝を触知するようになった。6月21日の段階で肝内胆汁うっ滞型肝炎と考え、黄疸の軽減を目的として同日プレドニゾン40mg/日を再開したところ、トランスアミナーゼ及び総ビリルビンは再上昇し、GOT, GPT は6月30日にそれぞれ 1,035 U/l, 531 U/l, 総ビリルビンは7月2日に 43.9 mg/dl に達した。6月25日に実施した腹部エコーでは、肝は腫大しているが、内部エコーは均一で SOL (space occupying lesion) はなく、肝内胆管の拡張もなかった。7月2日、吐血があり、緊急内視鏡で出血性胃潰瘍が発見され、電気焼却止血を施行した。プレドニゾン減量後、7月4日にはトランスアミナーゼ、総ビリルビンともに低下したが、血清アミラーゼが 4,591 U/l と著明に上昇し、同日、再度少量の吐血があり、緊急内視鏡で電気焼却止血を行ったが、夜間から呼吸困難、血圧低下出現し、翌7月5日午前2時50分死亡した。

剖検所見

肉眼的所見

肝 (Fig. 2) : 重量は 1,000 g で黄褐色を呈し、表面はほぼ平滑、一部に微細な皺襞形成を認め、硬度はやや軟、縁はやや鈍であった。

腎 : 左右とも重量は 110 g, 黄色調が強く弾性硬、表面は癒痕形成が高度で粗大顆粒状を呈した。剖面は平滑、皮髄境界は明瞭で皮質の厚さは 4 mm であった。

脾 : 重量は 170 g (含脂肪織), 色調は黄白色～灰褐色で脂肪壊死を伴う小出血巣を多数認めた。

胃 : 前庭部小弯側に直径約 1 cm の出血性胃潰瘍を認めた。

組織学的所見

肝 (Fig. 3) : 毛細胆管内胆汁栓、肝細胞内色素沈着、胆汁色素を貪食した星細胞の増生、グリソン鞘の拡大及びリンパ球・組織球の浸潤がみられ、肝細胞の piecemeal necrosis 及び一部には bridging necrosis もみられる。中心静脈周囲に小脂肪滴がみられるが、非特異的なもので、脂肪肝の所見はない。

腎 : メサングウム細胞の増殖を伴う糸球体が focal に存在し、メサングウム基質の増加を認める。ボウマン嚢は一部で肥厚しているが半月体形成はない。近位尿細管上皮は腫大し、硝子滴変性を来しており、一部では胞体にビリルビ

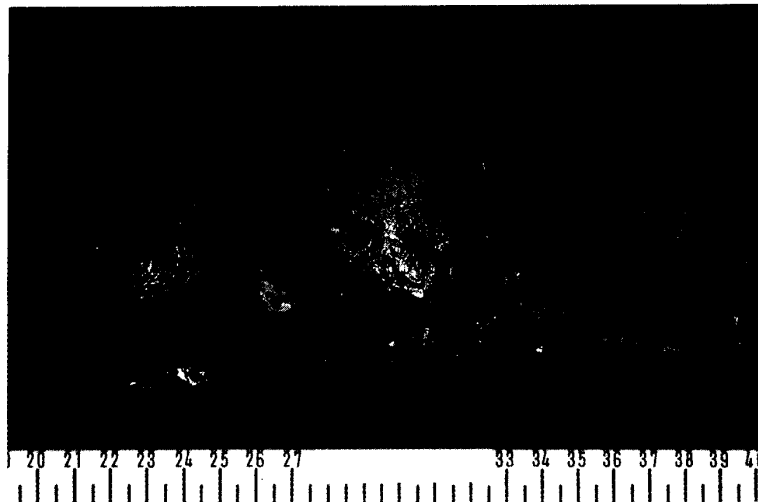


Fig. 2 Macroscopic feature of the liver

ン色素が沈着し、ビリルビン円柱も認める。

膵：膵管の一部が、内に濃縮した膵液を入れて拡張し、膵管上皮は剥離し、多数の好中球浸潤がみられ、膵管から周囲の膵実質に波及している。また同部の腺房及び周辺脂肪織は広範囲に壊死に陥り、出血を来している。腺房の間質は浮腫状で好中球の浸潤及び小出血がみられる。ラ氏島には著変を認めない。

胃：前庭部小弯側に UL II の潰瘍を認め、潰瘍底～潰瘍縁にカンジダの増殖がみられる。また潰瘍底に拡張した露出血管を認める。

考 察

本症例は臨床経過及び病理解剖所見からネフローゼ症候群の治療経過中に発症した、副腎皮質ステロイド剤による薬剤アレルギー性肝炎と考えられ、同剤による薬剤アレルギー性肝炎は稀であるので報告する。

本症例では副腎皮質ステロイド剤の投与により肝胆道系酵素が上昇し、減量によりこれが軽快し、このことは全経過中に再現性をもって5回発生した。しかし、同剤の投与量の変化と肝胆道系酵素及び総ビリルビンの変動には時間的なずれがあり、この時間的なずれによって肝胆道

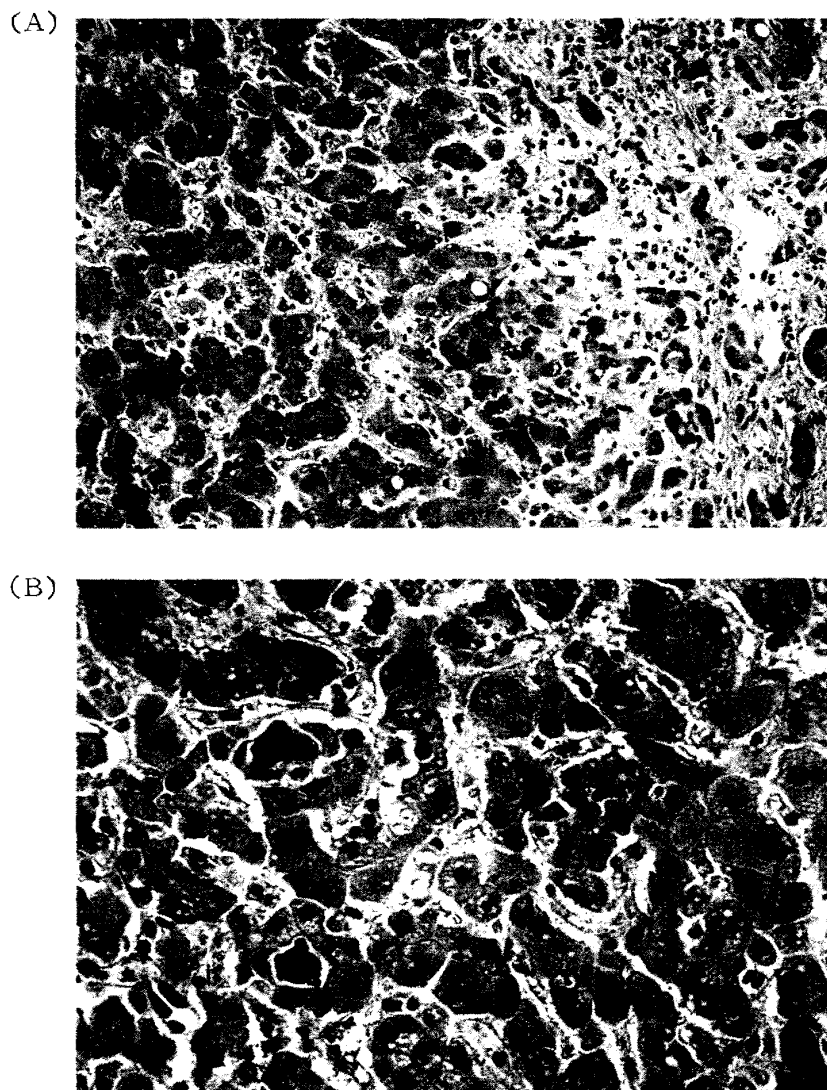


Fig. 3 Histological examination of the liver showing intrahepatic cholestasis and hepatocellular necrosis with inflammatory cell infiltration ((A): HE×250, (B): HE×500)

系酵素及び総ビリルビンの上昇が同剤によるものであると判断するのが困難であったため、また入院の目的であった蛋白尿の治療に対して同剤が極めて有効であったために、この療法を反復することになった。プレドニゾロン 50 mg/日の初回投与時は GOT, GPT の上昇はそれぞれ最高 65 U/l, 102 U/l にとどまった。蛋白尿の治療としてステロイド療法が繰り返されるたびにこれらの酵素の上昇は著しくなり、1987年7月5日の死亡前には GOT 1,035 U/l, GPT 531 U/l に加え、総ビリルビンが 43.9 mg/dl にまで上昇した。1987年4月の著明な肝胆道系酵素の上昇及び4月中旬からの総ビリルビンの上昇にはサイクロフォスファミドによる影響も考えられるが肝胆道系酵素の上昇はその投与前からも生じており、全経過を通じての肝機能障害はプレドニゾロンによるものと考えられる。使用したプレドニゾロン内服薬は数種の賦形剤を含有しているがこれらはいずれも本症例に継続的に投与した他の薬剤にも含有されており、反復した肝胆道系酵素の上昇がこれら賦形剤の影響とは考えられない。

プレドニゾロンによる肝胆道系酵素の上昇の原因として、肝での酵素誘導形成の血清への逸脱や^{8,9}、免疫機構の低下によるウイルス性肝炎の易感染性及易発病性¹⁰、もしくはプレドニゾロンに起因する薬物性肝障害の3つが考えられる。まず副腎皮質ステロイドによる肝細胞でのトランスアミナーゼの誘導形成については古くから指摘されている。これにより肝細胞内に増加したトランスアミナーゼが血中に逸脱して血清トランスアミナーゼが上昇するという説もあるが、この場合病的意義は少なく、本症例のように著明な黄疸を伴うことはないと考えられる。次にウイルス性肝炎の合併については、本症例は入院時及び1987年6月17日の HBs 抗原、HBs 抗体がいずれも陰性であったことから、B型肝炎は否定的である。また、C型肝炎を含むその他のウイルス性肝炎については、当時特異的な検査法が確立されていなかったために完全に否定することはできないが、輸血歴が

なく、肝炎の家族歴もなく、外来通院時及び入院時肝胆道系酵素もすべて正常であることから、その可能性は低いと考えられる。薬物性肝障害の臨床的判定基準としては「薬物と肝研究会」の判定基準が参考となる。この判定基準は5つの項目からなり、本症例では 1) 服用開始後1~4週で肝機能障害の出現を認めることと、5) 再投与による肝障害の発現の2項目をみだし確診と判定しうる。判定項目2)の初発症状としては、発熱・発疹・皮膚掻痒・黄疸があげられている。本症例では1987年3月中旬に約1週間全身の赤色小丘疹を認めている。発熱・皮膚掻痒・黄疸はその後のサイクロフォスファミド投与以後に認めているため、ステロイドによるものかサイクロフォスファミドによるものかは判定できない。判定項目3)の末梢血液像ではステロイド投与により好酸球は減少し好中球は増加するため判定材料にはならない。項目4)のリンパ球培養試験は本症例では陰性であった。この試験は *in vitro* で施行できる薬剤感受性試験の一つであるが、北見ら¹¹の報告によると、リンパ球培養試験陽性例と再投与試験陽性例の一致率は91%と非常に高いものであるが、リンパ球培養試験が陰性であったとしても、その薬剤によるアレルギー性肝炎を否定する根拠にはなりえない。

以上のように本症例はプレドニゾロンによる薬物性肝障害と考えられる。薬物性肝障害とした場合、中毒性かアレルギー性かのいずれかが考えられる。同剤による中毒性肝障害では末梢脂肪組織からの遊離脂肪酸動員による脂肪肝となるが、その場合は通常、本症例のように著明な黄疸を認めることはなく組織学的所見からも脂肪肝は否定的である。従って本症例はプレドニゾロンによる薬剤アレルギー性肝炎と考えられる。副腎皮質ステロイド剤による薬剤アレルギー性肝炎として報告されている例^{5,6}では、いずれも組織学的に肝内胆汁うっ滞所見を認めるが、本症例も剖検上この組織所見を認めている。

薬剤アレルギー性肝炎の機序について、薬物

のような低分子物質は通常免疫原にはなりにくいが、そのような低分子物質でも生体高分子物質と結合することにより免疫原性を獲得しうると考えられており、あらゆる薬物やその誘導体を免疫原とする免疫応答が成立する可能性が示唆されている。本症例もプレドニゾロンが何らかの機序でハプテンとして作用し、患者体内の生体高分子物質をキャリアーとしてハプテン-キャリアー結合体を形成し、患者リンパ球が感作され、免疫・アレルギー的機序の下に肝細胞が破壊されて薬剤性肝炎を引き起こしたものと推測できる。

薬剤アレルギー性肝障害は、臨床的にウイルス性肝炎に類似する、主に肝細胞を主病変とする肝細胞障害型と、本症例のように黄疸の発現を見る胆汁うっ滞型、さらにはそれらの混合型に分類される。肝細胞障害型にはⅡ型ないしⅣ型反応が肝を反応の場として発現していることが予測されている。胆汁うっ滞型の発現にはⅣ型アレルギーの関与が最も可能性があると考えられている。感作リンパ球に薬物を添加して遊出するリンホカインの他に、毛細胆管に障害を与えて胆汁うっ滞を引き起こす毛細胆汁うっ滞因子が存在するという報告もある¹²。胆汁うっ滞はこの他、胆汁酸異常代謝やミトコンドリア障害によるエネルギー供給障害などによっても起こることが知られているが、免疫応答との関連性については不明である。現在のところⅣ型アレルギーによって遊出するリンホカイン依存性胆汁うっ滞が最も可能性のあるメカニズムといえる。本症例は、総ビリルビン上昇及び胆道系酵素上昇から臨床的には胆汁うっ滞型に分類されるが、組織学的には、胆汁うっ滞所見の他に、グリソン鞘の拡大、単核細胞の浸潤、肝細胞壊死などを認め、肝細胞障害も合併している。

本症例は報告例の少ない副腎皮質ステロイド剤によるアレルギー性肝炎を発症したと考えられ、また、再現性を確認しておらず因果関係の確診にはいたっていないが、塩酸ブナゾシン投与直後に一過性の肝機能悪化を認めた。これら

から本症例はなんらかの免疫亢進状態にあったのかもしれない。本症例の基礎疾患である原発性ネフローゼ症候群には免疫亢進状態が合併するという報告が多い。IgA腎症で suppressor T細胞の減少及び IgA bearing B細胞の活性亢進が認められ¹³、同症患者にダニ RAST スコア陽性者が多いこと¹⁴、また微小変化型ネフローゼで suppressor T細胞を標的とする cytotoxic な抗リンパ球抗体が血清中に検出され OKT 4/8 細胞比が上昇すること¹⁵、馬杉腎炎や BSA 腎炎などの実験腎炎においてメサンギウム細胞から分泌されたインターロイキンにより増殖・活性化した T細胞から BCGF (B cell growth factor) が分泌され抗体産生を促すこと¹⁶などの報告がある。

副腎皮質ステロイド剤が肝疾患の治療に導入されて以来、肝内胆汁うっ滞症に対する治療効果が早くから注目されてきたが、現在その治療効果には定説がなく、むしろ副腎皮質ステロイド療法で血清ビリルビンの悪化を来し、中止後血清ビリルビンが低下したという症例も報告されている¹⁷。副腎皮質ステロイド剤は免疫抑制剤という本来の性質上免疫亢進状態の患者に用いられることが多く、それゆえ特にこの薬剤もあらゆる他の薬剤と同様にアレルギー性肝炎の原因となることを念頭に置き慎重に使用しなければならない。

文 献

1. Iancu TC, Shiloh H, Dembo L. Hepatomegaly following short-term high-dose steroid therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986; 5: 41-46.
2. Itoh S, Igarashi M, Tsukada Y, Ichinoe A. Nonalcoholic fatty liver with alcoholic hyalin after long-term glucocorticoid therapy. *Acta Hepato-gastroenterol* 1977; 24: 415-418.
3. 太田康幸, 近藤 一, 吉岡昌則. 脂肪肝の臨床: 薬剤による脂肪肝 (ステロイド剤を中心に). *肝胆膵* 1982; 5(4): 583-589.
4. Hill RB Jr, Droke WE, Hays AP. Hepatic lipid metabolism in the cortisone-treated rat. *Exp Mol Pathol* 1965; 4: 320-327.
5. 西澤芳男. プレドニゾロン起因性薬剤性肝炎の1

- 症例。アレルギー 1983 ; 32(8) : 792.
6. 菊山正隆, 水嶋宣章, 松田裕子ら. ステロイド投与により肝機能障害悪化を見た薬剤性肝障害の5例. 日本消化器学会雑誌 1987 ; 84(2) : 338.
 7. 西澤芳男. プレドニゾロンによる薬疹. 皮膚臨床 1983 ; 25(3) : 275-278.
 8. Matsuzawa T, Katunuma N, Toyoda R, Miyoshi K. Clinical application of aspartate transaminase isoenzyme. J Biochem 1963 ; 54 : 295-297.
 9. Huzino A, Kimura H, Aburaya T, Katunuma N. Leakage of aspartate transaminase from dog heart muscle after experimental myocardial infarction. J Biochem 1963 ; 54 : 452-454.
 10. 門脇純一, 山口 衛, 塩野 寛ら. 副腎皮質ステロイドによると思われるネフローゼ症候群のトランスアミナーゼ上昇. 小児科臨床 1975 ; 28 : 963-967.
 11. 北見啓之, 石井秀夫, 浪久利彦. 薬剤アレルギー性肝障害におけるリンパ球刺激試験の信頼性. SRL宝函 1981 ; 5 : 38-42.
 12. Mizoguchi Y, Ohnishi F, Monna T, et al. Studies on intrahepatic cholestasis : intrahepatic cholestasis induced in rats by the culture supernatant of activated lymphocytes. Hepato-gastroenterol 1981 ; 28 : 292-295.
 13. Nomoto Y, Sakai H, Arimori S. Increase of IgA-bearing lymphocytes in peripheral blood from patients with IgA nephropathy. Am J Clin Pathol 1979 ; 71 : 158-160.
 14. Kojima H, Sato M, Koshikawa S. Allergic diathesis in patients with IgA nephropathy. Nephron 1989 ; 51(1) : 121.
 15. Nakabayashi K, Arimura Y, Yoshida M, Nagasawa T. Anti-T cell antibodies in primary glomerulonephritis. Clin Nephrol 1985 ; 23 : 74-80.
 16. 大貫忠男. 糸球体腎炎の免疫機構. Minophagen medical review 1988 ; 33(3) : 133-140.
 17. 市田文弘, 佐々木博, 市井吉三郎. 胆汁うっ滞 : 特に肝内胆汁うっ滞症について. 臨床と研究 1967 ; 44(9) : 1838-1842.