

潰瘍性大腸炎における一過性肝障害の 病態に関する臨床的検討

東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科*

木島 洋 征 杉坂 宏 明 深田 雅 之
村上 重 人 高木 一 郎

日本医療伝道会衣笠病院内科

山内 眞 義*

(受付 平成15年1月31日)

THE RELATION BETWEEN TRANSIENT LIVER DAMAGE AND CLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Hiroyuki KIJIMA, Hiroaki SUGISAKA, Masayuki FUKATA,
Shigeto MURAKAMI, and Ichiro TAKAGI

**Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine*

Masayoshi YAMAUCHI*

Department of Internal Medicine, Kinugasa General Hospital

We studied the relation between transient liver damage and clinical characteristics in 41 hospitalized patients with ulcerative colitis. Transient liver damage was found in 19 (46.3%) of 41 patients after hospitalization. Stepwise regression logistic analysis revealed that intravenous hyperalimentation and age were independent risk factors for transient liver damage. Furthermore, the risk of transient liver damage tended to be greater with iron therapy and a higher ulcerative colitis activity index. However, transient liver damage was not related to fatty liver or treatment with salazosulfapyridines or steroids. Result of regression analysis suggest that a derangement of mucosal integrity and increased mucosal permeability of the colon, probably caused by intravenous hyperalimentation or severe colitis or both, lead to bacterial translocation into the splanchnic circulation. Iron therapy may contribute to transient liver damage in patients with ulcerative colitis.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2003; 118: 133-43)

Key words: ulcerative colitis, liver damage, intravenous hyperalimentation

I. 緒 言

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; 以下 UC) は、様々な腸管外合併症を伴うことが知られており、そのうちの1つである肝胆道系疾患としては、脂

肪肝¹⁾、胆石症²⁾、胆管周囲炎³⁾、原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis; 以下 PSC)⁴⁾⁵⁾、薬物性肝障害⁶⁾⁻⁸⁾などが報告されている。厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班のアンケート調査⁹⁾では、UCの4.6%に何ら

かの肝胆道系疾患が認められている。炎症性腸疾患に肝障害を合併する頻度は、欧米に比して本邦では低率とされているが⁹⁾¹⁰⁾、実際には UC の治療中、2-3 カ月以内に改善する一過性のトランスアミナーゼの上昇を示す症例を少なからず経験する。UC に伴う肝障害の原因として、低栄養や副腎皮質ホルモン製剤（以下ステロイド）の投与などによる脂肪肝¹⁾、salazosulfapyridine（以下 SASP）や免疫抑制剤などの薬物性肝障害⁷⁾⁸⁾が報告されているが、われわれが日常診療で経験する肝障害は、その多くが中心静脈栄養（intravenous hyperalimentation; 以下 IVH）を開始した後、早期から一過性に出現すること、ステロイドや SASP の投与を継続していても肝障害が改善する症例が多いことなどから、UC の治療中にみられる一過性肝障害の原因として、他の要因が関与していることが推測される。そこで今回われわれは、入院治療を要する UC 患者における一過性肝障害の発症に関与する因子について retrospective に解析を行った。

II. 対象と方法

1995 年 1 月から 2001 年 12 月までの 7 年間に、東京慈恵会医科大学第三病院消化器・肝臓内科に入院して治療を行った UC 症例のうち、PSC 合併例、他院からの転院例および妊娠中の増悪例を除く 41 例を対象とした。これら 41 例の入院時の主訴は、下血 29 例、下痢 8 例、腹痛 2 例、体重減少 1 例、また、貧血精査目的の入院 1 例で、全例 UC に伴う症状が増悪し、加療目的にて入院となった。対象症例の内訳は、男性 21 例、女性 20 例、平均年齢 34 歳（15-77 歳）であり、入院時の肝機能は全例正常であった。また、肝胆道系酵素の異常を過去に指摘された例はなく、入院時の肝炎ウイルスマーカー（HBs 抗原、HCV 抗体）は全例陰性であった。また、UC の腸管外合併症として、壊疽性膿皮症を 1 例に認めたのみであった。

入院中にトランスアミナーゼ（AST, ALT）、胆道系酵素（ALP, γ -GTP）のいずれかが基準値を超える肝障害を認めた症例は 41 例中 23 例（56.0%）であった。これらのうちトランスアミナーゼ、胆道系酵素の両方が基準値を超えた症例は 16 例、トランスアミナーゼのみ基準値を超えた

症例は 7 例、胆道系酵素のみ基準値を超えた症例は認められなかった。

各症例により入院中の採血の時期、頻度などに違いがあることから、肝障害の有無により以下のごとく 2 群に分類した。入院中の ALT の最大値が基準値上限（35 IU/L）の 2 倍を超えた例を A 群（明らかな肝障害のある群）とし、入院中の ALT 値が正常範囲あるいはその最大値が基準値上限の 2 倍以下で推移した例を B 群（明らかな肝障害のない群）とした。

1. A, B 群間の比較

A, B 群間において、① 性別、② 入院時年齢、③ 病変の拡がりによる病型（全大腸炎型/左側大腸炎型）、④ 発症様式（初発/再燃）、⑤ 入院中の IVH 施行の有無、IVH 施行例における投与カロリー、IVH の期間、⑥ 入院中の 5-aminosalicylic acid（以下 5-ASA）、SASP 投与の有無、⑦ 入院中のステロイド投与の有無、投与量、⑧ 入院時の内視鏡的活動度（軽度/中等度/重度）、⑨ 入院時の ulcerative colitis activity index（以下 UCAI）、⑩ 入院中の鉄剤投与の有無、総投与量、⑪ 入院中の抗生剤投与の有無、投与期間、⑫ 罹患期間の 12 項目について比較検討した。なお、統計学的検討は、Fischer's exact probability test, Unpaired *t* test および χ^2 test を用い、統計学的有意性は $p < 0.05$ とした。

病変の拡がりによる病型分類および内視鏡的活動度の判定は、厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班の基準¹¹⁾に従った。なお、対象症例には、直腸炎型、右側大腸炎型は認められなかった。UCAI は、Table 1 に示すように吉川ら¹²⁾が提唱したものを一部改変して使用した。なお、免疫抑制剤を用いた例、白血球除去療法、外科的治療を行った例はなかった。

2. A 群における ALT 値の推移

われわれが経験した肝障害は、IVH 施行例に多くみられたことから、A 群における入院中の ALT 値の推移と IVH 施行中の ALT 値の推移について検討した。

3. 画像検査

入院中に腹部超音波検査または腹部 CT を施行した 21 例を対象として、脂肪肝、胆石などの所見の有無を A, B 群間で比較検討した。

Table 1. Ulcerative colitis activity index.

| | | | SCORE | MAX. |
|-------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|
| Clinical symptoms | frequency of diarrhea (for 3 days) | 0~2/day=0 3~4/day=1 5~/day=2 | (□+□+□)×3 | 18 |
| | melena | occult blood (-)=0 occult blood (+~++)=1 macroscopic blood=2 remarkable blood=3 | □×10 | 30 |
| | abdominal pain | none=0 slight=1 moderate=2 severe=3 | □×5 | 15 |
| | general status | well=0 slightly disturbed=1 moderately disturbed=2 severe disturbed=3 | □×10 | 30 |
| | body weight loss | less than 1% (in 1 week)=0 more than 1% (in 1 week)=1 | □×10 | 10 |
| | fever | below 37.5°C=0 37.5~38.0°C=1 38.0~38.5°C=2 over 38.5°C=3 | □×10 | 30 |
| Laboratory data | CRP | ~0.3 mg/dl=0 0.4~3.0 mg/dl=1 3.1~10.0 mg/dl=2 10.1 mg/dl~3 | □×10 | 30 |
| | total protein | ≥6.5 g/dl=0 <6.5 g/dl=1 | □×10 | 10 |
| | albumin/globulin | ≥1.04=0 <1.04=1 | □×10 | 10 |
| | K | ≥3.6 mEq/L=0 <3.6 mEq/L=1 | □×10 | 10 |
| Complications | joint manifestation | (-)=0 (+)=1 | □×5 | 5 |
| | skin manifestation | (-)=0 (+)=1 | □×5 | 5 |
| | others | (-)=0 (+)=1 | □×5 | 5 |
| Index | | | 100×SCORE/MAX. | |

4. ロジスティック回帰分析

肝障害への各変数の独立した影響を明らかにするために、ロジスティック回帰分析を行った。説明変数としては、性別（女性=1/男性=2）、入院時年齢（連続整数）、病変の拡がりによる病型（左側大腸炎型=1/全大腸炎型=2）、発症様式（初発=1/再燃=2）、入院中のIVH施行の有無（無=1/有=2）、入院中の5-ASA、SASP投与の有無（5-ASA=1/SASP=2/なし=3）、入院中のステロイド投与の有無（無=1/有=2）、入院時の内視鏡的活動度（軽度=1/中等度=2/重度=3）、入院時のUCAI（連続整数）、入院中の鉄剤投与の有無（無=1/有=2）、入院中の抗生剤投与の有無（無=1/有=2）、罹患期間（連続整数）である。ロジスティックモデルの構築には、各説明変数の取り込む基準を $p < 0.15$ とし、ステップワイズ法を用いた。ただし統計学的有意性は $p < 0.05$ とした。

5. 鉄と肝障害との関係

活動期UC症例においては、下血や経口摂取不足による鉄欠乏性貧血の合併率が高く、鉄剤によ

る治療を行うことが多い。しかし鉄による肝障害も知られており、鉄剤投与と肝障害の関連性について検討した。Yanoら¹³⁾は、C型肝炎の瀉血療法として、肝機能の安定化のため、血清フェリチン値を20 ng/ml以下に維持することを推奨しており、この報告をもとに、血清フェリチン値、鉄剤投与の有無と肝障害との関連性について検討した。

III. 成績

入院治療を行ったUC 41例の入院時の肝機能は、AST 14±5 IU/L、ALT 13±9 IU/L、ALP（基準値75-300 IU/L）213±57 IU/L、 γ -GTP 18±11 IU/Lと全例正常であり、入院後に明らかな肝障害を合併したA群は19例（46.3%）、明らかな肝障害の合併がなかったB群は22例（53.7%）であった。A群において、肝障害のみられた期間は平均32±20日であった。また、入院中のASTの最大値の平均値は、A群112±82 IU/L、B群22±13 IU/L、ALTの最大値の平均値は、A群183±

76 IU/L, B 群 28±19 IU/L, ALP の最大値の平均値は, A 群 354±134 IU/L, B 群 232±85 IU/L, γ -GTP の最大値の平均値は, A 群 81±56 IU/L, B 群 19±12 IU/L であった.

1. A, B 群間の比較

A, B 群間において, ① 性別, ② 入院時年齢, ③ 病変の拡がりによる病型, ④ 発症様式, ⑤ 入院中の IVH 施行の有無, IVH 施行例における投与カロリー, IVH の期間, ⑥ 入院中の 5-ASA, SASP 投与の有無, ⑦ 入院中のステロイド投与の有無, 投与量, ⑧ 入院時の内視鏡的活動度, ⑨ 入院時の UCAI, ⑩ 入院中の鉄剤投与の有無, 総投与量, ⑪ 入院中の抗生剤投与の有無, 投与期間, ⑫ 罹患期間の各項目について比較検討した成績を Table 2 に示す.

単変量解析の結果, A 群では B 群と比べ, IVH 施行例が有意に多かった. しかし, 投与カロリー, 期間はそれぞれ A 群 36.6±8.1 kcal/kg/day,

29±16 日, B 群 33.1±11.4 kcal/kg/day, 21±12 日と投与カロリー, 期間ともに両群間に有意差を認めなかった. また, IVH 施行中に脂肪乳剤があわせて投与されていた例は, A 群 16 例中 8 例 (50.0%), B 群 7 例中 4 例 (57.1%) であり, IVH 施行例における糖, アミノ酸, 脂肪による投与カロリーの割合は, それぞれ A 群 81.1%, 13.5%, 5.4%, B 群 79.9%, 13.3%, 6.8% と両群間に有意差を認めなかった. なお, IVH 施行例では, 全例に総合ビタミン製剤および微量元素製剤が過不足なく投与されていた.

また, A 群では B 群と比較して鉄剤投与例が有意に多かった. その投与方法はすべて静脈内投与であり, 平均総鉄投与量は A 群 520±570 mg/body, B 群 132±271 mg/body であり, A 群の方が有意に多かった.

さらに, A 群は B 群と比較して入院時の UCAI についても有意に高値を示し, 年齢は高い傾向が

Table 2. Comparison in patients with ulcerative colitis with (group A) and without (group B) transient liver damage.

| | Group A (n=19) | Group B (n=22) |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| ① Sex (male/female) | 8/11 | 13/9 |
| ② Age (years old) (distribution) | 38±19 (16~77) | 30±12 (15~61) |
| ③ Type of the disease (total colitis/left-sided colitis) | 12/7 | 19/3 |
| ④ Onset of the disease (first/reccurrence) | 9/10 | 10/12 |
| ⑤ IVH (+/-) Total calorie (kcal/kg/day) Duration (days) | 16/3 36.6±8.1 29±16 | 7/15 33.1±11.4 21±12 |
| ⑥ Administration of 5-ASA or SASP | 5-ASA 12/SASP 6 none 1 | 5-ASA 7/SASP 13 none 2 |
| ⑦ Steroid (+/-) Dose (mg/kg/day) | 16 (i.v. 15/p.o. 1)/3 0.73±0.50 | 18 (i.v. 7/p.o. 11)/4 0.55±0.39 |
| ⑧ Endoscopic evaluation of disease activity (mild/moderate/severe) | 4/7/8 | 8/10/4 |
| ⑨ UCAI | 58.5±17.6 | 46.3±19.9 |
| ⑩ Iron therapy (+/-) Total dose (mg/body) | 15/4 520±570 | 6/16 132±271 |
| ⑪ Antibiotics (+/-) Duration (days) | 11/8 16±8 | 7/15 15±13 |
| ⑫ Duration of the disease (months) | 18±22 | 15±20 |

認められた。

2. A群におけるALT値の推移

Fig. 1にA群全例(19例)の入院中のALT値の推移を示すが、入院時、入院中の最大値、退院時のALTの平均値はそれぞれ 14 ± 9 IU/L, 183 ± 76 IU/L, 28 ± 14 IU/Lであった。A群のうち入院中に5-ASA, SASPの投与が開始された

症例は、すべて退院時にも同量の5-ASA, SASPが継続投与されていた。

Fig. 2にA群19例のうちIVH施行例(16例)の入院中のALT値の推移を示すが、入院時、IVH中の最大値、IVH終了時、退院時のALTの平均値はそれぞれ 12 ± 7 IU/L, 193 ± 78 IU/L, 75 ± 53 IU/L, 27 ± 19 IU/Lであった。

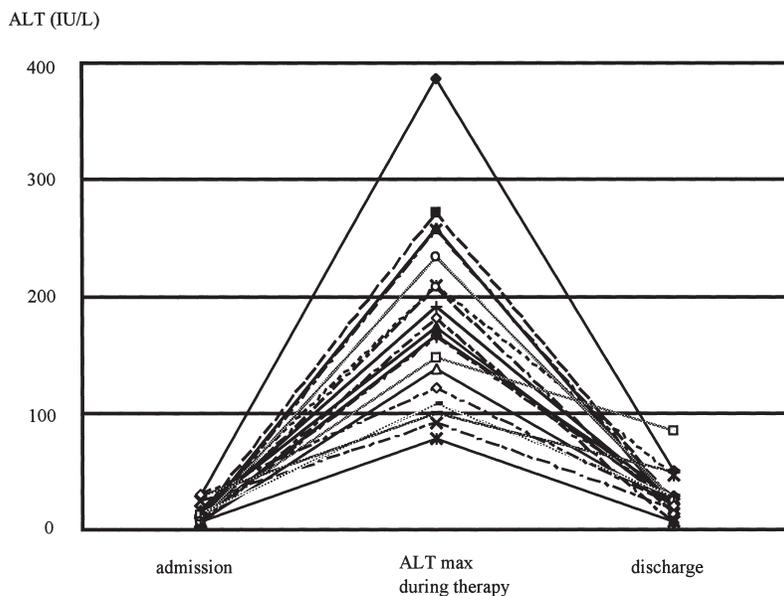


Fig. 1. Maximal increase in ALT in UC patients with transient liver damage.

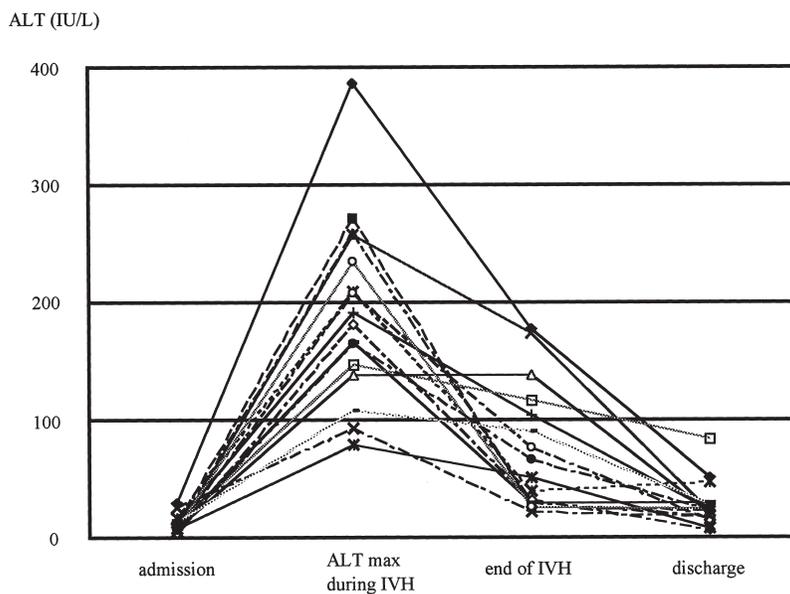


Fig. 2. Time course of ALT in UC patients with transient liver damage treated by IVH.

以上の結果より、今回検討した 41 例の UC に生じた肝障害は一過性であり、5-ASA, SASP の投与および IVH を継続していても肝機能は改善傾向を示していた。また、A 群において IVH 開始後から肝障害が出現するまでの期間は平均 5 日、IVH 開始後から ALT の最大値までの期間は平均 22 日であり、肝障害は IVH 開始後早期より出現していた。

3. 画像検査

A 群では、入院中に腹部超音波検査または腹部 CT が行われた 12 例中 2 例 (16.7%) に軽度の脂肪肝の所見がみられたが、これら 2 例は過去に肝障害を指摘された既往はなく、入院前の画像検査でも同程度の脂肪肝の所見が認められていた。一方、B 群では、9 例中 2 例 (22.2%) に脂肪肝の所見がみられたが、両群間に画像検査上脂肪肝の所見を呈する割合に差は認められなかった。また、画像検査を行った症例では、胆石を指摘された例や PSC を疑う所見を認めた例はなかった。

4. ロジスティック回帰分析

ロジスティック回帰分析を行った結果、IVH 施行 ($p=0.036$)、高年齢 ($p=0.032$) が肝障害の発症に独立して意味のある因子であり、鉄剤の投与 ($p=0.063$) および UCAI 高値 ($p=0.090$) も肝障害の発症に影響をおよぼす傾向があった

(Table 3)。しかし、その他の因子については、肝障害との間に関連は認められなかった。

5. 鉄と肝障害との関係

Fig. 3 に A 群 19 例のうち鉄剤投与例 (15 例) の入院中の ALT 値の推移を示すが、入院時、鉄剤投与中の最大値、鉄剤投与終了時、退院時の ALT の平均値はそれぞれ 13 ± 7 IU/L、 183 ± 76 IU/L、 133 ± 76 IU/L、 28 ± 20 IU/L であった。

入院時、血清鉄および血清フェリチン値が測定されていた 27 例 (A 群 11 例、B 群 16 例) における血清鉄の平均値は A 群 43.7 ± 30.6 μ g/dl、B 群 26.0 ± 14.0 μ g/dl と有意差は認められなかったが、A 群において高い傾向を認めた。また、血清フェリチン値の平均値は、A 群 206.9 ± 257.0 ng/ml、B 群 27.4 ± 18.8 ng/ml と A 群が有意に高値を示した。

Table 3. Factors given by stepwise regression logistic analysis.

| | Odds Ratio | 95% Conf. Interval | $p > Z $ |
|-------|------------|--------------------|-----------|
| IVH | 57.161 | 1.298 2,517.669 | 0.036 |
| Age | 1.172 | 1.013 1.354 | 0.032 |
| Fe | 9.616 | 0.885 104.474 | 0.063 |
| UCAI | 1.056 | 0.992 1.124 | 0.090 |
| 5-ASA | 6.302 | 0.648 61.288 | 0.113 |

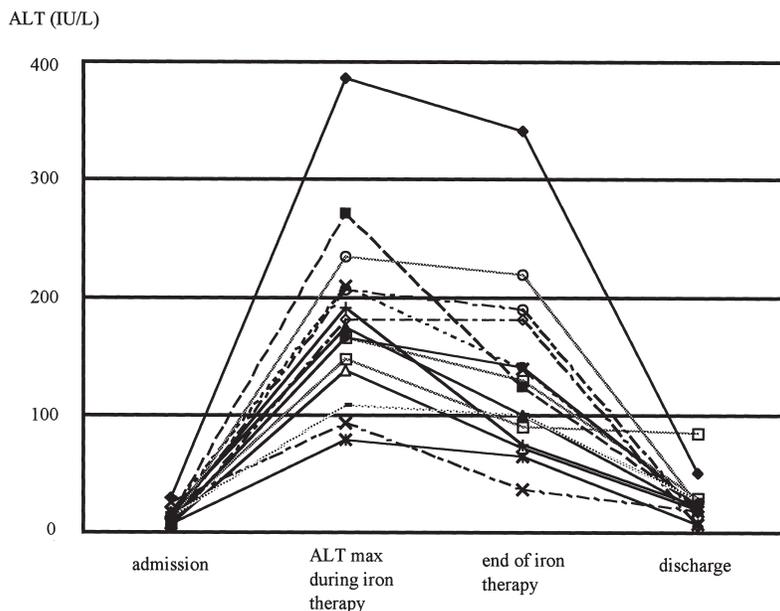


Fig. 3. Time course of ALT in UC patients with transient liver damage treated by iron therapy.

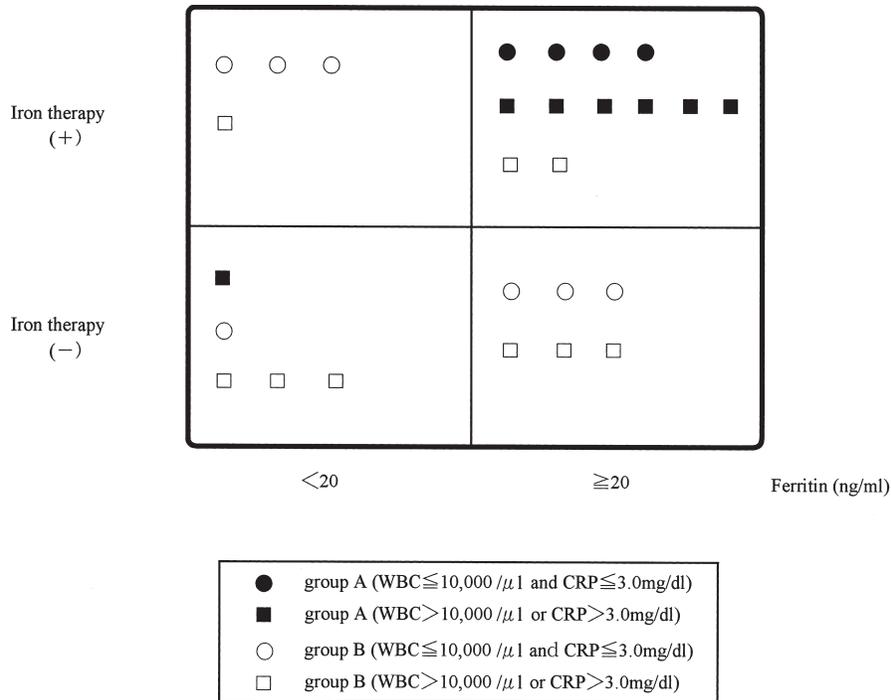


Fig. 4. Factors affecting transient liver damage in relation to the serum ferritin level and iron therapy.

Fig. 4 に示すように、血清フェリチン値が 20 ng/ml 以上で鉄剤の投与がなされている群では、12 例中 10 例 (83.3%) が A 群であった。また、UC に伴う慢性炎症が血清フェリチン値の上昇に及ぼす影響を考慮し、入院時炎症所見が軽度 (WBC ≤ 10,000/μl, CRP ≤ 3.0 mg/dl) であると考えられた 11 例 (A 群 4 例, B 群 7 例) についても検討してみると、血清フェリチン値が 20 ng/ml 以上で鉄剤の投与がなされている群では全例が A 群であった。

IV. 考 察

今回のわれわれの検討から、入院時の肝機能が正常である UC 症例において、入院中に明らかな一過性の肝障害を呈した症例は、41 例中 19 例 (46.3%) であり、その発症には IVH 施行、年齢 (高年齢) の各因子の関与が示唆され、UCAI (高値)、鉄剤の投与についても関与の可能性が高いと考えられた。

UC の腸管外合併症には皮膚病変や関節病変など様々なものがあるが、その中でも肝胆道系疾患が最も多く、脂肪肝¹⁾、胆石症²⁾、胆管周囲炎³⁾、

PSC⁴⁾⁵⁾、薬物性肝障害^{6)~8)} などの報告が多い。欧米では UC における PSC の合併頻度は 2-10%¹⁴⁾ と高率であり、重要な合併症として念頭に置くべき疾患とされているが、わが国ではその合併頻度は 0.3%⁹⁾ と低く、今回の検討においても PSC を発症した例はなかった。Brooméら¹⁰⁾ は 1,274 例の UC 患者についての疫学調査を行い、142 例に肝胆道系疾患の合併を認め、そのうち入院後に一過性の肝障害を呈した例が 60 例 (42.3%) あったと報告している。これらの症例は、今回のわれわれの検討例と同様の病態が考えられるが、その発症機序など詳細は明らかにされていない。

今回の検討の結果、IVH 施行が一過性肝障害の発症に影響をおよぼす因子であることが明らかになった。一般に IVH に伴う肝障害は、強制的な栄養補給によって引き起こされる脂肪肝が原因として考えられている。糖主体の IVH では、高血糖、高インスリン血症となるが、門脈血のインスリン・グルカゴン比が高いとインスリンの脂肪合成作用により肝に脂肪が蓄積する。IVH による脂肪肝の発生を防ぐために、全エネルギー投与量が過剰にならないようにするとともに、ブドウ糖の一

部を脂肪乳剤で置き換えることが有用であり¹⁵⁾、投与カロリーの30%を脂肪で投与することがよいとする報告¹⁶⁾がある。今回検討した症例のうちIVH施行例は、UC重症度分類で中等症以上であり、慢性炎症、下痢、下血などにより経口摂取不良で体重減少を伴っていることが多く、低栄養状態改善のため中等度以上のエネルギー投与が必要であることを考慮すると、IVHによるエネルギー投与量は過剰であるとは言えない。また、IVHによるエネルギー投与量は両群間に差はみられず、IVH施行中の脂肪による投与カロリーの割合は低かったものの、両群間に有意差を認めなかった。さらに、UCに伴う肝障害はIVH開始後平均5日と早期より出現し、IVH終了時(IVH開始後平均29±16日)には肝障害は改善傾向を示した例が16例中15例(93.8%)と大部分であり、画像上も入院後に特異的な変化を認めた症例はなかったことから、IVHによる肝障害の原因が脂肪肝によるものとは考えにくい。Bengoaら¹⁷⁾は、IVHを行った92例の炎症性腸疾患の症例における肝機能を評価し、ALT優位のトランスアミナーゼの上昇を認めた症例のうち4例について肝生検を行った結果、非特異的な変化であり、脂肪浸潤は認めなかったと報告している。この報告はIVHに関連した肝障害が、脂肪肝以外の原因によっても引き起こされうること示唆している。IVH開始後に起こる肝障害の原因として、“bacterial translocation”が関与しているという報告がある。ラットを用いた実験で、IVHにより消化管粘膜が萎縮し、腸内細菌数が増加し、腸管膜リンパ節へ腸内細菌がtranslocationすることが報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。マクロファージの活性化因子であるエンドトキシンは、直接の肝障害作用は有さないが、endotoxin translocationによりエンドトキシンが門脈血中に入ると、肝のマクロファージ系細胞であるKupffer細胞に作用し、フリーラジカル、interleukin-1 (IL-1)、tumor necrosis factor (TNF) α などのケミカルメディエーターを産生させ、肝障害を引き起こすと考えられている²⁰⁾。一般に短期間のIVHでは腸粘膜の萎縮やbacterial translocationは起こらないという報告があるが²¹⁾、UC患者では腸管粘膜のバリア機構が低下しているため²²⁾、短期間のIVHであってもこのよ

うな機序による肝障害が出現しやすい状態であることが考えられる。

肝障害発症に関与する因子として、UCAIが高いことが挙げられ、UCの活動性が高いほど肝障害が生じやすいという結果であった。前述したBrooméら¹⁰⁾の疫学調査によると、一過性の肝障害を示した60例のうち、40例はUCの活動性が高い時期にみられ、2カ月以内には肝障害が改善しており、UCの増悪が肝障害の発症に関与していることが示唆されている。また、Rieglerら²³⁾も肝障害の要因の1つとしてUCの活動性が高いことを挙げている。一方UC患者を対象に、⁵¹CrEDTA経口投与後の尿中排泄を指標に大腸の粘膜透過性を検討した報告²⁴⁾で、大腸粘膜透過性とUC活動度の間に関連関係が認められている。また、UC患者から摘出した腸管を用い、*in vitro*での透過性を調査した報告²⁵⁾でも、組織学的に急性炎症所見の認められる症例では、小分子の指標として用いた¹⁴C mannitolのみならず、大分子の指標として用いたovalbuminの透過性も有意に亢進していることが示されている。これらの報告から、UCの活動度の高い症例ほど大腸粘膜バリアの障害が大きく、バクテリアや様々な有害物質の透過性が亢進していることが示唆され、門脈を介して肝障害に関与している可能性がある。前述したIVHとUCAIは、肝障害発症に対しそれぞれ独立して影響をおよぼす因子であるが、それぞれの因子が大腸粘膜の透過性亢進に関与しているとする、UCの活動性が高く、粘膜バリアの破綻した状態でIVHを行うことによりbacterial translocationが助長されたと考えられ、UCの活動性の低下とIVH終了とともに肝障害が軽快している事実と矛盾しない。

今回の検討では、高齢であることが肝障害の発症に独立して影響をおよぼす因子であった。加齢による肝臓の変化としては、肝重量および肝/体重比が逐齡的に減少し、肝血流量も肝容積とともに逐齡的に減少する²⁶⁾ことが知られている。しかし、今回の検討では平均年齢がA群38歳、B群30歳と加齢変化の出現する年齢には至っていないと考えられ、高齢であることが、UCにおける一過性肝障害の病態にどのような影響をおよぼすかについては明らかではない。

薬物に関しては、5-ASA, SASP, ステロイド, 鉄剤, 抗生剤の各項目について検討したが, 肝障害の発症に影響をおよぼす傾向があると考えられるものは鉄剤のみであった。鉄による肝障害については, その機序について諸説が報告されている。遷移元素である鉄は, ヘム鉄として利用される以外にも生体維持には欠くことのできない必須元素であるが, 過剰の鉄は貯蔵鉄として蛋白と結合した形で貯蔵され, ライソソームに集積し, それを脆弱化し, 膜の流動性を低下させ, ついには蛋白分解酵素を放出し, 細胞壊死を引き起こす (ライソソーム傷害説)²⁷⁾。また, 自由鉄は, フリーラジカルの産生を促進することが知られており²⁸⁾, 直接核酸を損傷するだけでなく, 膜脂質過酸化の引き金となり, 細胞小器官を傷害することが知られている (酸化傷害説)²⁷⁾。臨床においても, ヘモクロマトーシスをはじめ, 鉄剤大量服用により遷延性肝障害を生じた急性鉄中毒例の報告²⁹⁾ やアルコール性肝障害, C型慢性肝炎で鉄による肝細胞毒性が指摘されており^{30)–32)}, 瀉血療法が肝機能を改善させることが明らかにされている¹³⁾³³⁾。入院時に血清フェリチン値が測定されていた27例を検討してみると, 血清フェリチン値が20 ng/ml以上で鉄剤の投与がなされている症例では, 12例中10例がA群であり, 高率に肝障害を認めた。しかし, 血清フェリチン値は, 貯蔵鉄量を反映する以外に, 悪性腫瘍や慢性炎症などで上昇する。よって, UCによる慢性炎症が血清フェリチン値の上昇に及ぼす影響を考え, 入院時WBC \leq 10,000/ μ l, UCAIスコアが10点以下と低い, CRP \leq 3.0 mg/dlの条件を満たす, 炎症所見が軽度であると考えられる11例について血清フェリチン値, 鉄剤投与の有無と肝障害との関連性を検討した。その結果, 血清フェリチン値が20 ng/ml以上で鉄剤の投与がなされている群では, 全例がA群であった (Fig. 4)。これらの結果からも, 鉄剤投与が肝障害発症の一因となっていることが示唆された。

今回行った検討より, UC患者, とくにIVH施行例, 高年齢例, UCAI高値例, 鉄剤投与例においては, 一過性肝障害の出現に注意する必要があると考えられた。

V. 結 語

1. 入院治療を要するUC患者における一過性肝障害の発症に関与する因子について retrospective に解析を行った。
2. UC 41例中19例 (46.3%) に入院後明らかな一過性肝障害がみられた。
3. UCにおける一過性肝障害は, ロジスティック回帰分析よりIVH施行, 高年齢であることと密接に関連し, さらにUCの活動性が高いことや鉄剤投与とも関連性があると考えられた。
4. UCにおける一過性肝障害の原因として, IVHや活動性UCによる大腸粘膜透過性亢進の結果生じた bacterial translocation の関与や鉄剤投与による肝毒性が考えられた。

稿を終えるにあたり, 本研究について貴重なご助言をいただきました東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科 戸田剛太郎教授に深謝致します。また, 統計に関してご指導いただきました東京慈恵会医科大学臨床研究開発室 松島雅人講師に感謝の意を表します。

なお, 本論文の要旨は第87回日本消化器病学会総会 (平成13年4月, 東京) で発表した。

文 献

- 1) Mattila J, Aitola P, Matikainen M. Liver lesions found at colectomy in ulcerative colitis: correlation between histological findings and biochemical parameters. *J Clin Pathol* 1994; 47: 1019–21.
- 2) Lorusso D, Leo S, Mossa A, Misciagna G, Guerra V. Cholelithiasis in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 791–4.
- 3) Levine DS. Pericholangitis in patients with ulcerative colitis, and risk factors for progression to colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1151–4.
- 4) Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Lindstrom E, Loof L, Rolny P, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1319–23.
- 5) Rasmussen HH, Fallingborg J, Mortensen PB, Freund L, Tage-Jensen U, Kruse V, et al. Primary sclerosing cholangitis in patients with

- ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 732-6.
- 6) Nakajima H, Munakata A, Yoshida Y. Adverse effects of sulfasalazine and treatment of ulcerative colitis with mesalazine. *J Gastroenterol* 1995; 8(Suppl): 115-7.
 - 7) 内田 淳, 藤井左知代, 足立芳彦, 赤松尚明, 小松須美生, 北村英次 ほか. Salazopyrin により発熱, 皮疹, 肝障害を呈した潰瘍性大腸炎の1例. *消化器内視鏡* 1995; 7: 763-8.
 - 8) 田中寅雄, 黒水丈次, 高野正博, 守田則一. アザチオプリンにより薬剤アレルギー性肝炎をきたした潰瘍性大腸炎の1例と文献的考察. *日本大腸肛門病会誌* 1999; 52: 347-52.
 - 9) 澤田俊夫, 樋口芳樹, 篠崎 大, 鈴木公孝, 武藤徹一郎, 馬場正三 ほか. 炎症性腸疾患の腸管外合併症(多施設集計). 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成4年度業績集1993. p. 105-8.
 - 10) Broomé U, Glaumann H, Hellers G, Nilsson B, Sorstad J, Hultcrantz R. Liver disease in ulcerative colitis: an epidemiological and follow up study in the country of Stockholm. *Gut* 1994; 35: 84-9.
 - 11) 棟方昭博. 潰瘍性大腸炎診断基準改定案. 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班(班長: 下山 孝)平成9年度研究報告書1998. p. 96-9.
 - 12) 吉川信夫, 笠貫順二, 渡辺東也, 岸 幹夫, 今泉照恵, 吉田 尚 ほか. 潰瘍性大腸炎活動指数(UCAI)の臨床的検討. *Gastroenterol Endosc* 1988; 30: 725-9.
 - 13) Yano M, Hayashi H, Wakusawa S, Sanae F, Takikawa T, Shiono Y, et al. Long term effects of phlebotomy on biochemical and histological parameters of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 133-7.
 - 14) Noak KB, Speer T. Investigation of the patient with abnormal liver function tests. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 83-95.
 - 15) Freund HR. Abnormalities of liver function and hepatic damage associated with total parenteral nutrition. *Nutrition* 1991; 7: 1-6.
 - 16) Fisher RL. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 645-66.
 - 17) Bengoa JM, Hanauer SB, Sitrin MD, Baker AL, Rosenberg IH. Pattern and prognosis of liver function test abnormalities during parenteral nutrition in inflammatory bowel disease. *Hepatology* 1985; 5: 79-84.
 - 18) Alverdy JC, Aoye E, Moss GS. Total parenteral nutrition promotes bacterial translocation from the gut. *Surgery* 1988; 104: 185-90.
 - 19) Lichtman SN, Sartor RB, Keku J, Schwab JH. Hepatic inflammation in rats with experimental small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1990; 98: 414-23.
 - 20) Keller GA, West MA, Cerra FB, Simmons RL. Multiple systems organ failure: modulation of hepatocyte protein synthesis by endotoxin activated Kupffer cells. *Ann Surg* 1985; 201: 87-95.
 - 21) Sedman PC, MacFie J, Palmer MD, Mitchell CJ, Sagar PM. Preoperative total parenteral nutrition is not associated with mucosal atrophy or bacterial translocation in humans. *Br J Surg* 1995; 82: 1663-7.
 - 22) Schultsz C, Van den Berg FM, Ten Kate FW, Tytgat GJ, Dankert J. The intestinal mucus layer from patients with inflammatory bowel disease harbors high numbers of bacteria compared with controls. *Gastroenterology* 1999; 117: 1089-97.
 - 23) Riegler G, D'Inca R, Sturniolo GC, Corrao G, Del Vecchio Blanco C, Di Leo V, et al. Hepatobiliary alteration in patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 93-8.
 - 24) Arslan G, Atasver T, Cindoruk M, Yildirim IS. ⁵¹CrEDTA colonic permeability and therapy response in patients with ulcerative colitis. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 997-1001.
 - 25) Nejdfor P, Wang Q, Ekelund M, Weström BR, Jansson O, Lindström CL, et al. Increased colonic permeability in patients with ulcerative colitis: an *in vitro* study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 749-53.
 - 26) Woodhouse KW, Wynne HA. Age-related changes in liver size and hepatic blood flow. The influence on drug metabolism in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 289-94.
 - 27) Britton RS. Metal-induced hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 1996; 16: 3-12.
 - 28) Saltman P. Oxidative stress: a radical view. *Semin Hematol* 1989; 26: 249-56.
 - 29) 今井一彰, 定光大海, 小屋敷啓子, 井上 健, 鶴田良介, 村上不二夫 ほか. 鉄剤大量服用により遷延性肝障害を生じた急性鉄中毒の1例. *中毒研究*

- 1998; 11: 271-4.
- 30) 岡本哲郎, 加藤淳二, 佐藤 勉, 新津洋司郎. 鉄と肝臓. *G. I. Res* 2000; 8: 303-8.
- 31) Bonkovsky HL, Lambrecht RW. Iron-induced liver injury. *Clin Liver Dis* 2000; 4: 409-29.
- 32) Casaril M, Stanzial AM, Tognella P, Pantalena M, Capra F, Colombari R, et al. Role of iron load on fibrogenesis in chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 220-5.
- 33) Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, Yano M, Isomura T, Sakamoto N. Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 986-8.