

二次性硬化性胆管炎を併発した全身性肥満細胞症の一例 Systemic mastocytosis complicated by secondary sclerosing cholangitis : A Case Report

篠原 翔平^{1*}、北川 悠¹、井浦 孝紀¹、吉河 亨¹、宮本 憲幸¹、山本 浩之²、若狭 健太郎³、菊地 慶介⁴
Shohei Shinohara^{1*}, Yu Kitagawa¹, Koki Iura¹, Toru Yoshikawa¹, Noriyuki Miyamoto¹
Hiroyuki Yamamoto², Kentaro Wakasa³, Keisuke Kikuchi⁴

1 JA 北海道厚生連帯広厚生病院 放射線科、2 JA 北海道厚生連帯広厚生病院 総合診療科、
3 JA 北海道厚生連帯広厚生病院 血液内科、4 JA 北海道厚生連帯広厚生病院 病理診断科

1 Department of Radiology, Obihiro Kosei-general hospital.

2 Department of General Medicine, Obihiro Kosei-general hospital.

3 Department of Hematology, Obihiro Kosei-general hospital.

4 Department of Pathology, Obihiro Kosei-general hospital.

2025年3月12日論文受領、修正依頼2025年4月1日、最終受理2025年4月20日

【要旨】症例は66歳の男性。倦怠感、心窩部不快感、体重減少などを自覚したが改善みられず、症状が出現5か月後に前医を受診し、貧血、好酸球上昇、肝脾腫を認めた。当院総合診療科および血液内科へ紹介となり、経過観察となっていたが、その4か月後に倦怠感増悪のため入院となった。CTで多発骨硬化像や多発リンパ節腫大、肝脾腫を認め、硬化性胆管炎様の画像所見を呈していた。頸部リンパ節生検および仙骨生検で肥満細胞浸潤を認め、KIT 遺伝子変異も伴っていたことから慢性全身性肥満細胞症の最終診断となった。全身性肥満細胞症において肥満細胞浸潤は全身の臓器に起こりうるが、硬化性胆管炎様の所見を呈する報告は稀である。画像検査において多発骨硬化や多発リンパ節腫大といった全身性の所見に加えて硬化性胆管炎様の所見を呈した場合に、全身性肥満細胞症を考慮すべきである。

【責任著者の連絡先】篠原 翔平

〒080-0024 北海道帯広市西14条南10丁目1 JA 北海道厚生連帯広厚生病院 放射線科

【キーワード】Systemic mastocytosis, Sclerosing cholangitis, diffuse bone sclerosis

【利益相反】開示すべき利益相反状態はない。

【グラント】なし

【Abstract】 The patient was a 66-year-old man. His chief complaints were fatigue, epigastric discomfort, and weight loss. Five months after the onset of symptoms, he visited his previous doctor, who reported anemia, an increase in eosinophils, and hepatosplenomegaly. He was referred to our hospital's Department of General Medicine and Department of Hematology and was followed up by these departments because there were no obvious abnormalities. Four months later, he was admitted to the hospital due to worsening fatigue. A CT scan revealed multiple areas of bone sclerosis, multiple enlarged lymph nodes and hepatosplenomegaly; furthermore, sclerosing cholangitis-like imaging was performed. A biopsy of the cervical lymph nodes and a biopsy of the sacrum revealed mast cell infiltration, and a KIT gene mutation was also found, so the patient was diagnosed with chronic systemic mastocytosis. In systemic mastocytosis, mast cell infiltration can occur in multiple organs, but there are few reports of complicated sclerosing cholangitis. When imaging tests reveal sclerosing cholangitis-like findings in addition to systemic findings, such as multiple cases of bone sclerosis and multiple cases of lymph node enlargement, systemic mastocytosis should be considered.

【諸言】

肥満細胞症とは、皮膚または他の組織及び器官への肥満細胞浸潤を特徴とする疾患群であり、皮膚肥満細胞症と全身性肥満細胞症に大別される。全身性肥満細胞症は、骨髄や皮膚、リンパ節、消化管、肝、脾、骨など全身の臓器に肥満細胞浸潤が認められる。また、頻度は稀だが、二次性硬化性胆管炎の原因としても報告がある。今回、二次性硬化性胆管炎を合併した全身性肥満細胞症の一例を経験したため、画像所見を含めて若干の文献的報告を加えて報告する。

【症例】

患者：66歳男性。

主訴：食思不振、倦怠感、体重減少。

現病歴：X年秋頃から胃の調子が悪く、狭心症発作時のような苦しさが時々出現していた。近位での検査で異常は認めなかったが、症状が持続するため、2か月後に当院総合診療科を受診。採血にて白血球および赤血球の2系統血球減少、好酸球上昇、可溶性IL2受容体の上昇、CTで脾腫を認めたため、造血管腫瘍疑いで当院血液内科へ紹介。いずれの所見も軽度であり経過観察となっていた。その3か月後に倦怠感の増強・眩暈・食思不振を認め、前医へ入院。炎症反応の高値を認め、レボフロキサシンの内服を開始し改善みられたため、5日後に退院。その5日後に精査目的に当院総合診療科へ入院となった。

既往歴：不安定狭心症、高血圧、脂質異常症、胃食道逆流症
生活歴：喫煙歴 10本×40年(24歳から64歳まで)

内服歴：ロスバスタチン、ボノプラザン、硝酸イソソルビド、オルメサルタン、クロピドグレル

身体所見：意識清明、身長175.0cm、体重67.7kg、BMI 22.1kg/m²、体温36.6℃、脈拍100/分、整。血圧110/68mmHg。SpO₂ 97% (室内気)。胸部、体部、両側下腿に圧排しても消退しない褐色の皮疹が多数あり。その他、身体所見に特記事項なし。
血液検査：赤血球403×10⁴/μl、Hb 11.5 g/dl、Ht 35.9%、白血球5200/μl、血小板47.5×10⁴/μl、BUN 11.4 mg/dl、Cr 0.67 mg/dl、UA 5.2 mg/dl、AST 20 IU/l、ALT 41 IU/l、LD 153 IU/l、ALP 604 U/L、γ-GTP 563 U/L、CK 16 U/l、CRP 1.88 mg/dl、Na 139 mEq/l、K 3.9 mEq/l、Cl 106 mEq/l、血糖115 mg/dl、HbA1c 6.0%、PT 59%、APTT 46.5秒、Dダイマー 0.8 ng/ml、可溶性IL2受容体 2861U/ml、CEA 2.1ng/ml、CA19-9 2U/ml以下、PSA 0.91 ng/ml

尿検査：蛋白1+、ビリルビン1+、潜血-

入院後に頸部単純CTを撮影し、頸部リンパ節腫大が出現していた。18F-FDG PET/CTを撮影したところ、脾臓、骨髄、右頸部リンパ節への集積を認め、悪性リンパ腫が疑われた(図1 A, B, C)。また、肝S4に局所的な高集積を認めたため、3phase dynamic CTでの精査を行い、肝嚢胞感染の所見

を認めた(図1 D, 図2)。また、動脈相で肝実質の早期濃染や肝外胆管のびまん性壁肥厚、肝内胆管の拡張を認め、胆管炎と考えられた。また、門脈相で肝右葉に地図上の造影不良域を認め、胆管炎に伴う炎症性変化が疑われた(図3)。その他、全身骨に多発する斑状・不整形な硬化像を認め、骨髄線維症や転移が考えられた(図4)。また、両側内深頸、顎下、左鎖骨上窩、腸間膜領域、腹部大動脈周囲のリンパ節腫大を認めた。リンパ腫が疑われ血液内科にて骨髄生検が施行されたが有意な所見は認めなかった。また、血管内リンパ腫の可能性も疑われ皮膚科でランダム皮膚生検が施行されたがこちらも有意な所見は認めなかった。胆管の精査としてMRCPを施行したところ、肝外・肝内胆管に硬化性胆管炎を疑う広狭不整を認めた(図5丸)。ほかに組織採取の標的臓器として頸部リンパ節や肝、骨が拳がったが、侵襲度やFDG PETの集積から頸部リンパ節、骨から追加で生検を施行した。これらの病理学的所見より全身性肥満細胞症の診断となった。

病理組織学的所見(図6)：

頸部リンパ節、仙骨および腸骨からの生検結果を示す。頸部リンパ節で、淡明胞体を有する大型異型リンパ球がびまん性に増殖し、非腫瘍性の小型リンパ球・好酸球浸潤や高内皮細静脈の増生を認めた(図6A)。免疫染色にて淡明胞体を有する異型単核細胞がc-kit、CD-30陽性を示した(図6B)。また、仙骨で、骨髄全域に高度線維化と骨梁肥厚が認められ、MF-3相当の骨髄線維症の像を呈していた。これを背景として淡明胞体を有する円形ないし紡錘形細胞が増殖し、好酸球浸潤を伴っていた(図6C)。免疫染色にて円形ないし紡錘形細胞は、c-kit陽性、S-100、CD1a陰性を示した(図6D)。腸骨においても淡明胞体を有する円形ないし紡錘形細胞が増殖し、好酸球浸潤を伴っていた(図6E)。c-kit陽性を示す円形ないし紡錘形細胞の占拠率は約20%であった(図6F矢印)。以上より全身性肥満細胞症の診断となった。

診断および経過：

第6病日より肝嚢胞感染疑いに対してセフメタゾール開始。第25病日に頸部リンパ節生検および仙骨生検にて全身性肥満細胞症の診断となった。追加検査としてトリプターゼを採取し、189 μg/L(基準値20 μg/L)と高値であった。これは全身性肥満細胞症に矛盾しない結果であった。また、画像検査や腫瘍マーカーなどからその他の悪性腫瘍は否定的であった。フェキソフェナジン、ファモチジン、プレドニン内服を開始。第34病日に炎症反応の改善と、CTにて肝嚢胞感染の縮小を認めたためセフメタゾール終了。第36病日に退院。現在9か月経過しているが、外来フォローにて前述の薬剤内服が継続となっている。画像フォローは行われていないが、自覚症状や

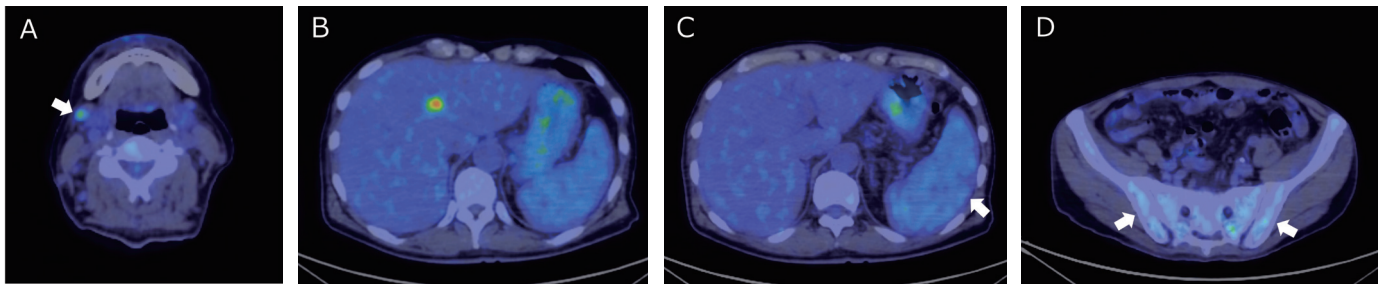


図1 FDG-PET/CT

脾臓、骨髄、右頸部リンパ節への軽度の集積を認めた。造影CTでリング状の濃染を示したS4結節に一致して局所的なFDG高集積(SUVmax8.4)を認めた。

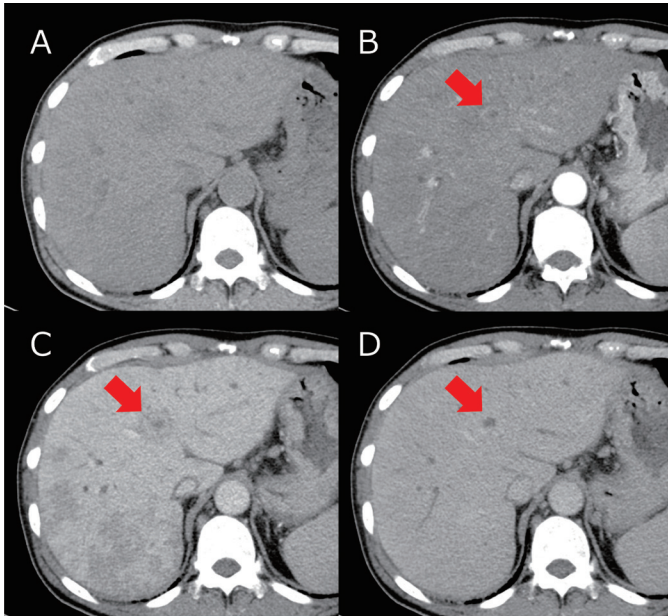


図2 造影CT

A: 単純CT, B: 動脈相, C: 門脈相, D: 平衡相
過去のCTで肝S4に嚢胞を認めており、今回のCTで嚢胞壁に早期濃染を認め、肝嚢胞感染が疑われた。

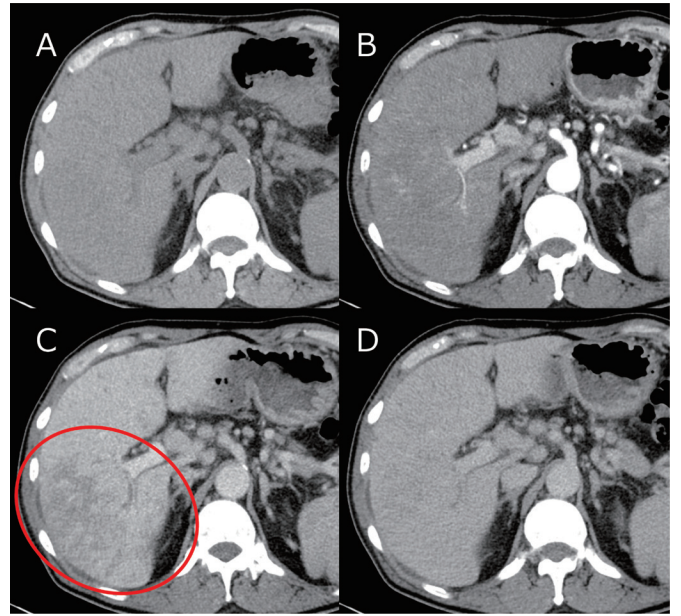


図3 造影CT

A: 単純CT, B: 動脈相, C: 門脈相, D: 平衡相
門脈相で肝右葉に地図上の造影不良域を示し、肝外胆管にびまん性の壁肥厚を認め、肝内胆管の軽度拡張も伴っていた。

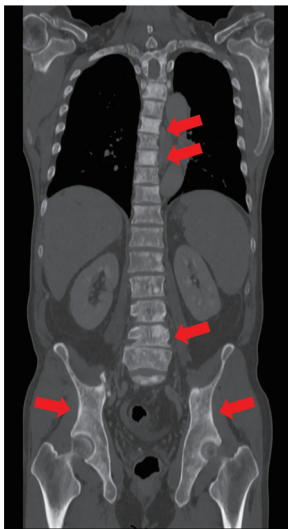


図4 造影CT(冠状断)

全身の骨に斑状或不整形な硬化像が多発していた。

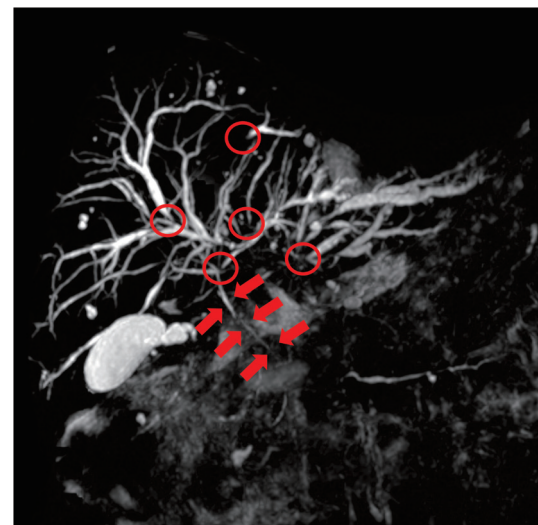


図5 MRCP

肝内胆管に多発する狭窄と末梢胆管の拡張を認めた(丸)。また、肝外胆管の著明な狭小化を認め、硬化性胆管炎の所見を呈していた(矢印)。

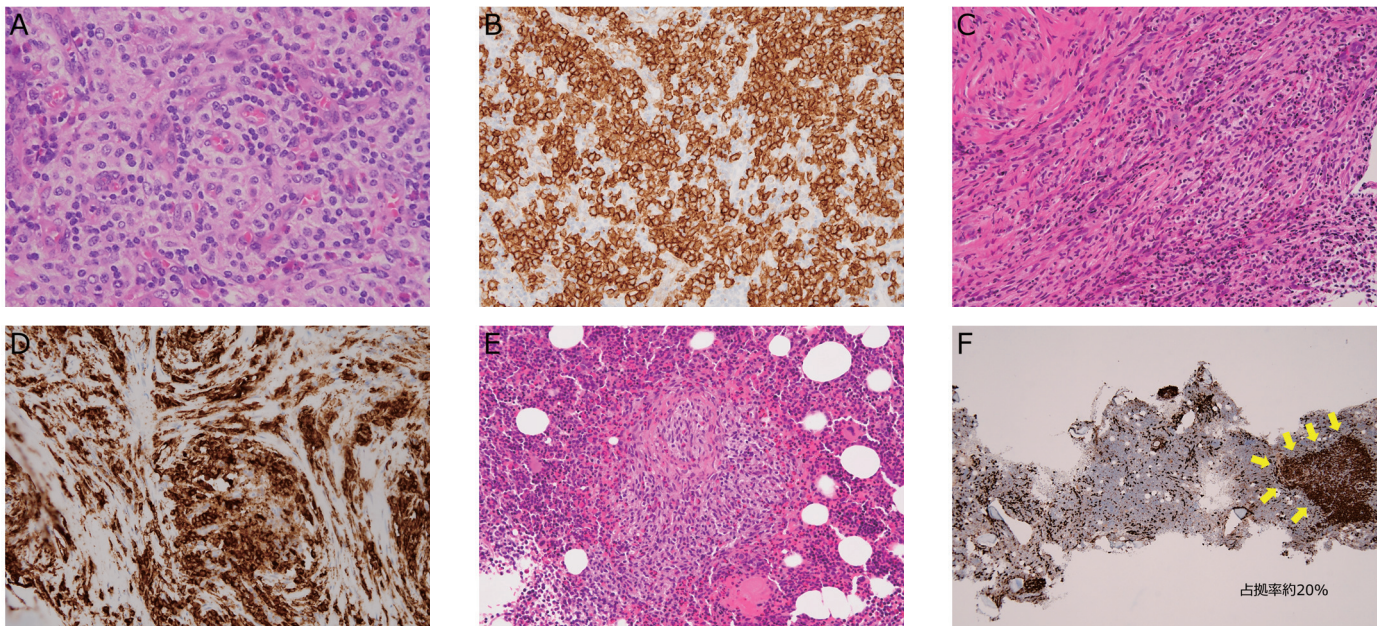


図6
 A：リンパ節(HE, x400), B：リンパ節(c-kit, x400), C：仙骨(HE, x200), D：仙骨(c-kit, x200), E：腸骨(HE, x200), F：腸骨(c-kit, x40)
 頸部リンパ節で、淡明胞体を有する大型異型リンパ球がびまん性に増殖し、非腫瘍性の小型リンパ球・好酸球浸潤や高内皮細静脈の増生を認めた(A)。免疫染色にて淡明胞体を有する異型単核細胞がc-kit, CD-30陽性を示した(B)。また、仙骨で、骨髄全域に高度線維化と骨梁肥厚が認められ、MF-3相当の骨髄線維症の像を呈していた。これを背景として淡明胞体を有する円形ないし紡錘形細胞が増殖し、好酸球浸潤を伴っていた(C)。免疫染色にて円形ないし紡錘形細胞は、c-kit陽性、S-100, CD1a陰性を示した(D)。腸骨においても淡明胞体を有する円形ないし紡錘形細胞が増殖し、好酸球浸潤を伴っていた(E)。c-kit陽性を示す円形ないし紡錘形細胞の占拠率は約20%であった(F矢印)。以上は全身性肥満細胞症の所見であった。

採血は明らかな増悪なく経過している。

【考察】

肥満細胞症は、皮膚または他の組織及び器官への肥満細胞浸潤を特徴とする疾患群であり、皮膚肥満細胞症と全身性肥満細胞症に分類される。症状は、腫瘍細胞の顆粒から放出されるヒスタミンやロイコトリエン等に起因するものと、腫瘍細胞の浸潤に基づくものに分けられる。

全身性肥満細胞症の画像所見として、骨、肝臓、脾臓、リンパ節、消化管、中枢神経といった多臓器に渡って報告がある¹。この中で骨病変の関与が最大90%で認められ、予後因子としても機能する²。骨病変は溶骨性、造骨性、混合性のいずれも報告されており、CTによる評価が有用である。また、MRIでは骨髄への浸潤に伴ってT1強調像で低信号、T2強調像で高信号を示し、緩徐な増強効果を示す³。本例のようにびまん性骨硬化をきたす場合には、骨転移や悪性リンパ腫、白血病、骨髄線維症などが鑑別に挙げられる。

肝病変の関与は61%でみられ、腹水を伴った肝腫大および門脈周囲リンパ節腫大を呈する^{4,5}。これは肥満細胞が門脈や類洞を閉塞し門脈圧亢進を引き起こすことに由来すると考えられている⁶。画像所見として門脈相での不均一な造影不良を呈

することが報告されている。

全身性肥満細胞症における胆管病変は稀だが、本症例のMRCPにみられるような硬化性胆管炎様の肝内胆管に多発する狭窄と末梢胆管の拡張、および肝外胆管の狭小化を呈することが報告されている¹。頻度は稀とされているが、2016年原発性硬化性胆管炎診断基準⁷において鑑別すべき2次性硬化性胆管炎として全身性肥満細胞症も挙げられており、全身性血管炎やアミロイドーシス、サルコイドーシスといった頻度の高い疾患に加えて、全身性肥満細胞症も鑑別に挙げることが重要である。その他、脾臓や消化管、中枢神経にも病変をきたすことが報告されている^{8,9}。

FDG-PETの集積に関してはDjelbani-Ahmedらの19例の報告によると、くすぶり型や進行性の全身性肥満細胞症の病型では、いずれの臓器においても有意なFDGの取り込みは観察されなかったと報告している¹⁰。しかしながら、本例では脾臓や骨髄、リンパ節へのFDG集積を認めていた。本例の病型は慢性全身性肥満細胞症であり、病型の違いによってFDG集積に差が生じる可能性が示唆される。

画像検査は全身性肥満細胞症の診断や病型分類^{11,12}に含まれており、重要である(表1)。全身性肥満細胞症の診断基準において病理学的に肥満細胞浸潤を有することが求められており、

表1 全身性肥満細胞症の病型分類(WHO分類 2022)

	B所見	C所見	骨髓スメア肥満細胞比率
骨髓肥満細胞症	0	0	
慢性全身性肥満細胞症	2項目まで	0	
くすり型全身性肥満細胞症	2項目以上	0	
進行性全身性肥満細胞症		1項目以上	20%まで
肥満細胞白血病		1項目以上	20%以上
造血器腫瘍を伴う全身性肥満細胞症			

B所見	C所見
①下記 i - iii のいずれかを満たす i) 組織学的に骨髓への肥満細胞浸潤が30%以上 ii) 血清トリプターゼ値 > 200ng/ml iii) 骨髓細胞末梢白血球における変異アレル頻度(VAF)が10%以上 ②脂肪細胞減少を伴う骨髓過形成、または好中球・接割球・巨核球が10%未満を示す骨髓異形成 ③臓器腫大・臓器障害を伴わない肝脾腫蝕知やリンパ節腫大(CTやエコーで2cm以上)	①血球減少(絶対好中球数 < 1000/μlまたはHb < 10g/dlまたは血小板 < 100000/μl) ②腹水や肝機能障害を伴う肝腫大 ③脾機能亢進を伴う蝕知可能な脾腫 ④低アルブミン血症や体重減少を伴う吸収不良 ⑤病的骨折を伴う巨大骨融解(2cm以上) ⑥臓器への肥満細胞浸潤が原因となる命にかかわる臓器障害

画像所見に基づいた生検部位の決定が求められる。

本症例は、骨、肝、脾、リンパ節に病変が見られ、特に肝には硬化性胆管炎様の所見を認めた。1995年から2024年まで「全身性肥満細胞症」、「硬化性胆管炎」およびPubMedにて「systemic mastocytosis」「Sclerosing cholangitis」をキーワードとして会議録を除き検索した結果、全身性肥満細胞症を背景とした二次性硬化性胆管炎の報告症例数は本例を含めて6例であり稀と思われる¹³⁻¹⁷。二次性硬化性胆管炎をきたす鑑別疾患として上述のように全身性血管炎やアミロイドーシス、サルコイドーシスなどが挙がり、また、びまん性骨硬化をきたす鑑別疾患として骨転移や悪性リンパ腫、白血病、骨髓線維症などが挙がる。それぞれ単独のみの所見では鑑別を絞り切れないが、2つの所見を合わせて鑑別を検討した際に全身性肥満細胞症も挙げる必要がある。

【結語】

骨硬化像、肝脾腫、リンパ節腫大に加え硬化性胆管炎様の画像所見を呈する場合は全身性肥満細胞症を念頭に置いて診断を行うことが重要である。

【引用文献】

1. Elsaiey A, Mahmoud HS, Jensen CT, Klimkowski S, Taher A, Chaudhry H, Morani AC, Wong VK, Salem UI, Palmquist SM, Elsayes KM. Mastocytosis-A Review of Disease Spectrum with Imaging Correlation : Cancers (Basel). 2021 : 13 (20) : 5102.
2. Riffel P, Schwaab J, Lutz C, Naumann N, Metzgeroth G, Fabarius A, Schoenberg SO, Hofmann WK, Valent P, Reiter A, Jawhar M. An increased bone mineral density is an adverse prognostic factor in patients with systemic

mastocytosis. : J Cancer Res Clin Oncol. 2020 : 146 (4) : 945-951.

3. Leone A, Criscuolo M, Gulli C, Petrosino A, Carlo Bianco N, Colosimo C. Systemic mastocytosis revisited with an emphasis on skeletal manifestations : Radiol Med. 2021 : 126 (4) : 585-598.
4. Metcalfe DD, Mekori YA. Pathogenesis and Pathology of Mastocytosis : Annu Rev Pathol. 2017 : 12 : 487-514.
5. Avila NA, Ling A, Worobec AS, Mican JM, Metcalfe DD. Systemic mastocytosis : CT and US features of abdominal manifestations : Radiology. 1997 : 202 (2) : 367-72.
6. Narayanan MN, Liu Yin JA, Azzawi S, Warnes TW, Turck WP. Portal hypertension and ascites in systemic mastocytosis : Postgrad Med J. 1989 : 65 (764) : 394-6.
7. Nakazawa T, Notohara K, Tazuma S, Tanaka A, Isayama H, Tsuyuguchi T, Mori T, Takikawa H. The 2016 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis : J Gastroenterol. 2017 : 52 (7) : 838-844.
8. Sokol H, Georgin-Lavialle S, Grandpeix-Guyodo C, Canioni D, Barete S, Dubreuil P, Lortholary O, Beaugerie L, Hermine O. Gastrointestinal involvement and manifestations in systemic mastocytosis : Inflamm Bowel Dis. 2010 : 16 (7) : 1247-53.
9. Boddaert N, Salvador A, Chandris MO, Lemaître H, Grévent D, Gauthier C, Naggara O, Georgin-Lavialle S, Moura DS, Munsch F, Jaafari N, Zilbovicius M, Lortholary O, Gaillard R, Hermine O. Neuroimaging evidence of brain abnormalities in mastocytosis : Transl Psychiatry. 2017 : 7 (8) : e1197.
10. Djelbani-Ahmed S, Chandris MO, Mekinian A, Canioni

- D, Brouzes C, Hanssens K, Pop G, Durieu I, Durupt S, Grosbois B, Besnard S, Tournilhac O, Beyne-Rauzy O, Agapé P, Delmer A, Ranta D, Jeandel PY, Georgin-Lavialle S, Frenzel L, Damaj G, Eder V, Lortholary O, Hermine O, Fain O, Soussan M. FDG-PET/CT findings in systemic mastocytosis : a French multicentre study : *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 : 42 (13) : 2013-20.
11. Pardanani A. Systemic mastocytosis in adults : 2023 update on diagnosis, risk stratification and management : *Am J Hematol*. 2023 : 98 (7) : 1097-1116.
12. Li JY, Ryder CB, Zhang H, Cockey SG, Hyjek E, Moscinski LC, Sagatys E, Song J. Review and Updates on Systemic Mastocytosis and Related Entities : *Cancers (Basel)*. 2023 : 15 (23) : 5626.
13. Marbello L, Anghilieri M, Nosari A, Minola E, Cairoli R, Ricci F, Morra E. Aggressive systemic mastocytosis mimicking sclerosing cholangitis : *Haematologica*. 2004 : 89 (9) : ECR35.
14. Baron TH, Koehler RE, Rodgers WH, Fallon MB, Ferguson SM. Mast cell cholangiopathy : another cause of sclerosing cholangitis : *Gastroenterology*. 1995 : 109 (5) : 1677-81.
15. Papachristou GI, Demetris AJ, Craig F, Lee KK, Rabinovitz M. Cholestatic jaundice and bone lesions in an elderly woman : *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2004 : 1 (1) : 53-7 ; quiz 1 p following 57.
16. Waldburger N, Rupp C, Klinke S, Wiczorek K, Gotthardt D, Kirchner T, Schirmacher P, Straub BK. Aggressive systemic mastocytosis of the liver with cholangitis : *Hepat Oncol*. 2015 : 2 (4) : 343-347.
17. Addepally NS, Klair JS, Girotra M, Jones J, Aduli F. Systemic Mastocytosis Causing Refractory Pruritus in a Liver Disease Patient : *ACG Case Rep J*. 2016 : 3 (4) : e152.