

不明熱で発見された肉芽腫性肝炎の1症例

野村 洋^{1)*} 大久保喜雄¹⁾ 佐藤悦郎¹⁾

山崎 諭¹⁾ 関口守衛¹⁾ 清沢研道²⁾

1) 信州大学医学部第1内科学教室

2) 信州大学医学部第2内科学教室

A Case of Granulomatous Hepatitis with Fever of Unknown Origin

Hiroshi NOMURA¹⁾, Yoshio OKUBO¹⁾, Etsuro SATOU¹⁾

Satoshi YAMAZAKI¹⁾, Morie SEKIGUCHI¹⁾ and Kendo KIYOSAWA²⁾

1) 2) Departments of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

A 59-year-old man was admitted to our hospital on August 2, 1989, because of high fever, night sweats, anorexia, chills and general fatigue. He had hepato-splenomegaly on abdominal CT. Laboratory data showed anemia, marked elevation of ESR and mild elevation of alkaline phosphatase and γ -glutamyl transpeptidase. Liver biopsy revealed granulomas with Langhans' giant cells. Tuberculosis, sarcoidosis, primary biliary cirrhosis and viral infections were ruled out by appropriate tests.

Prednisolone administration improved the symptoms and clinical data. *Shinshu Med J* 42: 43-47, 1994

(Received for publication August 4, 1993)

Key words: granulomatous hepatitis, fever of unknown origin

肉芽腫性肝炎, 不明熱

I 緒 言

肝臓は肉芽腫形成をきたしやすい臓器の1つであり、その原因として結核、ブルセラ、トキソプラズマをはじめとする種々の感染症、全身性疾患であるサルコイドーシス、Wegener's 肉芽腫症、原発性胆汁性肝硬変、および薬剤などがあげられている¹⁾。今回我々は、基礎疾患がなく不明熱で発症し、ステロイドが著効した肉芽腫性肝炎を経験したので報告する。

II 症 例

症 例: 59歳, 男性。食料品販売業。

※別刷請求先: 野村 洋

〒390 松本市旭3-1-1 信州大学第1内科学教室

主 訴: 発熱。

家族歴: 結核既往者なし。その他特記すべきことなし。

既往歴: 飲酒歴, 日本酒(1日2合, 18歳~59歳まで)。

現病歴: 1988年12月中旬, 咳嗽, 発熱, 寝汗が誘因なく出現した。1カ月で10kgの体重減少があり1989年1月4日某病院に入院した。白血球増多(11,800/mm³) および赤沈亢進(60~94mm/hr)があり, 腹部CTおよび腹部超音波検査にて肝脾の腫大を認めた。38°C以上の発熱が持続し, 副腎皮質ステロイド剤の投与にて一時的に解熱するも同剤中止により発熱が再び出現するため, 精査加療目的で1989年8月2日当院入院となった。

表1 入院時検査所見

Peripheral blood		T. Chol.	100mg/dl
WBC	11,800/mm ³	Na	132mEq/l
Band	32.5%	K	4.2mEq/l
Seg.	42.5%	Cl	102mEq/l
Eos.	0.5%	Ca	8.3mg/dl
Mono.	4.5%	FBS	77mg/dl
Lympho.	20.0%	Serology	
RBC	323×10 ⁴ /mm ³	CRP	6.40mg/dl
Hb	7.8g/dl	HBs antigen	(-)
Ht	24.9%	IgG	2,382mg/dl
Plt	15.9×10 ⁴ /mm ³	IgA	286mg/dl
ESR	34mm/hr	IgM	111mg/dl
Urinalysis	normal	IgE	348IU/ml
Feces		CH ₅₀	39.0U/ml
Ova	(-)	C ₃	93mg/dl
Occult blood	(-)	C ₄	39.6mg/dl
Blood chemistry		CEA	1.0ng/dl
T. P.	5.9g/dl	ACE	23.9U/ml
alb.	42.7%	S-lysozyme	14.3MCG/ml
α ₁ gl	6.1%	ASO	(-)
α ₂ gl	7.8%	Cold aggl.test	(-)
β gl	9.3%	RA test	(-)
γ gl	34.1%	LE test	(-)
BUN	28mg/dl	ANA	(-)
Creatinine	1.3mg/dl	AMA	(-)
U. A.	5.0mg/dl	ASMA	(-)
T-Bil.	0.6mg/dl	Anti-PCNA-Ab	(-)
AL-P	306mIU	TPHA	(-)
GOT	19KU	Paul Bunnell test	(-)
GPT	14KU	Toxoplasma-Ab	(-)
γ-GTP	54mIU	Brucella-Ab	(-)
LDH	135mIU	Weil Felix test	(-)
ZTT	14.7KU	Cytomegalo-Ab	(-)
TTT	11.4KU	EB-VCA	(-)

入院時現症：身長162cm，体重50kg。体温38.2℃。脈拍は96/分，整，血圧136/70mmHg。軽度貧血を認めるが黄疸はない。表在リンパ節は触知しない。両前胸下部で呼吸音の減弱があり，心雑音はない。肝脾は触知せず。神経学的に異常所見を認めない。

入院時検査成績：表1に示すごとく，尿，便に異常はないが，末梢血では白血球の増加，総鉄結合能（TIBC）低値を示す小球性低色素性貧血を認めた。また，血液生化学検査では低蛋白血症（総蛋白（T. P.）5.9g/dl，アルブミン（ALb）2.5g/dl）を認めた。血清学的検査ではC-反応性蛋白（CRP）6.40mg/dl，

赤沈（ESR）34mm/hr，血清リゾチームは14.3MCG/mlと高値を示したがアンギオテンシン変換酵素（ACE）活性は正常であった。ウイルス抗体では，EB，サイトメガロ，水痘，ヘルペスともに陰性であった。一般細菌検査は，咽頭，喀痰，尿，便，胆汁，血液および生検肝ともすべて陰性であった。結核菌検査も喀痰，胃液，胆汁，生検肝において陰性であった。免疫学的検査は，抗核抗体，抗ミトコンドリア抗体，抗平滑筋抗体も陰性で，Weil-Felix test，クリプトコッカス抗体，トキシプラズマ抗体ともすべて陰性であり，ツ反は陰性（0×0/2×3mm）であった。職

不明熱で発見された肉芽腫性肝炎の1症例

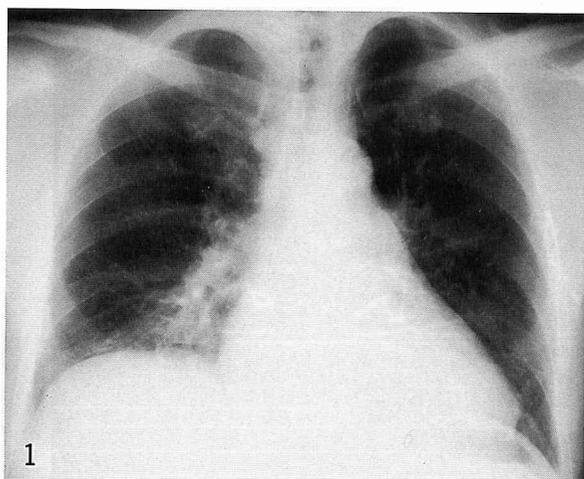


図1 入院時胸部単純X線写真
肺野に異常所見を認めなかった。

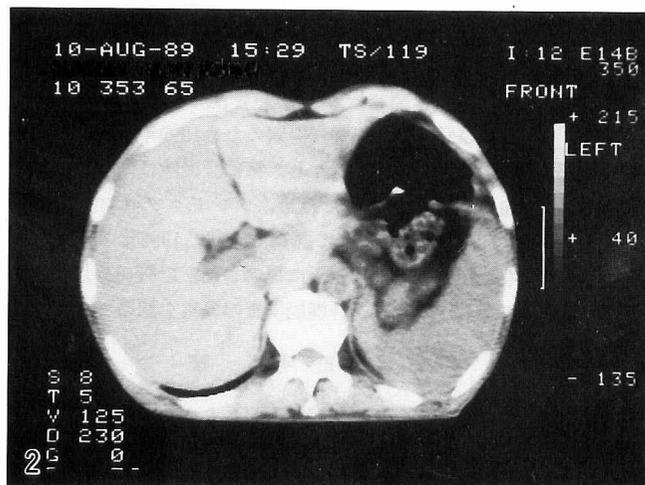


図2 腹部CT
肝脾腫を認めた。

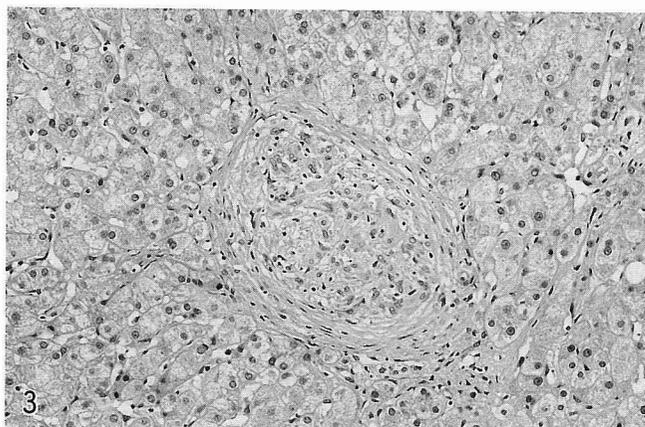


図3 肝生検組織像 (HE 染色, $\times 250$)
肝小葉実質内の肉芽腫性病変。周囲に
小血管形成を伴う線維化を認める。

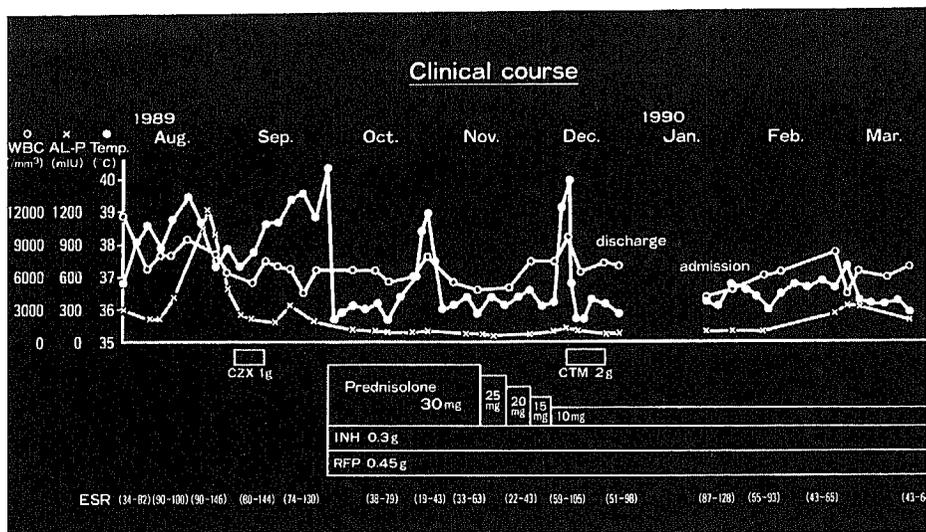


図4 臨床経過

プレドニゾロンの投与により解熱した。

業上食肉に接する機会があったが、brucella抗体も陰性であった。眼底、骨髓生検は異常所見を認めなかった。胸部レントゲン写真では右横隔膜の挙上を認めるが肺野には異常所見を認めなかった(図1)。気管支鏡検査ではリンパ節による気管支壁の圧迫や内腔の狭窄、気管支粘膜の血管拡張と増生、サルコイド結節、結核に特徴的な潰瘍、狭窄所見は認められなかった。Gaシンチグラフィでは肝臓と脾臓への集積増加を認め、腹部超音波検査と腹部CTでは肝脾腫を認めた(図2)。腹腔鏡検査では肝表面は赤褐色調で被膜肥厚や白色苔被を認め、脾臓の腫大を認めた。肝生検組織所見は肝小葉内に巨細胞(Langhans巨細胞)を伴う肉芽腫が散在性に多数あり、一部に好中球と好酸球を混ざる非乾酪性肉芽腫を認め、門脈域は胆管周囲にリンパ球浸潤、一部胆管の増生を認めた(図3)。しかし、胆管周囲の肉芽腫は少なく、胆管消失、形質細胞浸潤、Schaumann bodyやasteroid bodyも認めなかった。

臨床経過：上記の結果より granulomatous hepatitisと診断し、図4に示すように1989年9月20日よりプレドニゾロン30mg/日の投与を開始した。同時に結核症の新たな発症の予防のためイソニアシド(INH)0.3g/日、リファンピシン(RFP)0.45g/日を併用した。プレドニゾロン投与当日より40°Cの高熱は消失した。自覚症状、検査所見を参考にして徐々にプレドニゾロンを漸減し、同年12月26日退院となった。その

後、発熱は認めなかったが赤沈の亢進(87mm/hr)および肝肉芽腫の経過観察のため1990年1月23日一時再入院となった。しかし、特に肝機能は増悪所見なく血沈の改善を認めたため、プレドニゾロンの投与は7.5mg/日に減量して経過観察後、1992年1月に薬剤を中止して通常の生活に復帰した。以後18カ月経過しているが、発熱、肝機能検査の異常を認めていない。

III 考 察

肝臓は肉芽腫形成が最も起こりやすい臓器の1つであり、一般的には肝生検標本の3~10%に肉芽腫が見出されている¹⁾。原因疾患として種々の感染、Hodgkin病、Wegener's肉芽腫、炎症性腸疾患、サルコイドーシス等の全身性疾患、原発性胆汁性肝硬変、慢性活動性肝炎、肉芽腫性肝炎等の肝胆道系疾患またはハロセン、ヒドララジン、クロルプロマジン、ペニシリン等の薬物の投与やフェニルブタゾン、スルフォナミド等の外因性物質との関連が考えられているが、肝臓のgranulomaの多くは原発性胆汁性肝硬変、サルコイドーシス、結核によることが知られている。しかし、肝肉芽腫の8%~20%は原因不明とされている²⁾。本例は、不明熱の他はリンパ節腫脹、皮疹等の臨床所見および乾酪性肉芽腫を認めず、すでにコルチコステロイドが投与されていたため、ツ反、ウイルス抗体価が陰性を示した可能性は残るものの基礎疾患はないと思われた。

Simon と Wolff²⁾は基礎疾患を認めない持続性の不明熱を認める肝内肉芽腫の13例について報告し、その報告では、発症年齢は21~61歳、罹病期間は8カ月~20年で、全例39°C以上の発熱、悪寒、発汗があり、筋肉痛、関節痛は9例で認められた。肝腫大は軽度3例、中等度3例、高度1例、脾腫は軽度4例、中等度3例であった。赤沈は10例が1時間値50mm以上、アルカリホスファターゼ(AL-P)は軽度上昇12例、中等度1例、トランスアミナーゼの軽度上昇5例、ビリルビン上昇1例、アルブミン減少5例であった。本症例では肝腫大中等度、脾腫中等度、および慢性炎症によると思われる小球性低色素性貧血を認めたが、肝機能はほぼ正常でγ-GTPとAL-Pの軽度上昇を認めた。本例の組織学的所見は、SimonとWolffの11例と同様な非乾酪性肉芽腫を認めた。しかし、結核の乾酪性肉芽腫や、サルコイドーシスに特徴的な肉芽腫の分割像(segmentation)³⁾や、原発性胆汁性肝硬変にみられる胆管病変部とそれに隣接する肉芽腫、形質細胞浸潤は認められなかった。気管支鏡検査においてもサルコイドーシスおよび肺結核を思わせる所見はなかった。本例では喀痰、胃液、胆汁などの検査により抗酸菌は

陰性であったが、結核の発症の予防のため抗結核剤を投与した。治療では、副腎皮質ステロイドを投与することにより自覚症状、検査所見は著明に改善し、SimonとWolffのhepatic granuloma 9例に対するコルチコステロイドの著効例と同様であった。Zoutmanら⁴⁾の11年間に経験された23例の不明熱を伴う肉芽腫性肝炎の報告では、6例は腎結核やヒストプラズマ症やQ熱であり、17例はidiopathic granulomatous hepatitisであった。このうち7例はプレドニゾンや抗炎症剤を投与せずに改善し以後再発はなかった。残りの10例のうちインドメタシン投与あるいはプレドニゾンの投与により改善を認めている例が4例あり他の6例は長期投与例であり、プレドニゾンを24~79.5カ月間投与していた。我々の経験した症例はプレドニゾンを29カ月間投与し症状の改善を認め、プレドニゾン中止後も再発を認めていない。

IV 結 語

基礎疾患がなく発熱が持続した肉芽腫性肝炎の1例を経験したので若干の文献的考察を試みた。

文 献

- 1) Fauci AS, Wolff SM: Granulomatous hepatitis. In: Popper H, Shaffner F(eds), Progress in liver diseases, vol 5, pp 609-621, Grune and Stratton, New York, 1976
- 2) Simon HB, Wolff SM: Granulomatous hepatitis and prolonged fever of unknown origin: a study of 13 patients. Medicine (Baltimore) 52: 1-21, 1973
- 3) 湯之上健一, 野本 実, 市田文弘: 肝の肉芽腫に関する組織学的検討. 肝臓 25: 779-787, 1984
- 4) Zoutman DE, Ralph ED, Frei JV: Granulomatous hepatitis and fever of unknown origin: an 11year experience of 23 cases with three years' follow-up. J Clin Gastroenterol 13: 69-75, 1991

(5. 8. 4 受稿)