

10年間の免疫抑制療法後に肝細胞癌を合併した ルポイド肝炎の1男性例

依田 英俊¹⁾ 関 健¹⁾ 袖山 健¹⁾
清沢 研道¹⁾ 古田 精市¹⁾ 相沢 孝夫²⁾

1) 信州大学医学部第2内科学教室

2) 慈泉会相沢病院内科

A Male Case of Lupoid Hepatitis Associated with Hepatocellular Carcinoma after 10 Years' Immunosuppressive Therapy

Hidetoshi¹⁾ YODA¹⁾, Takeshi SEKI¹⁾, Takeshi SODEYAMA¹⁾

Kendo KIYOSAWA¹⁾, Seiichi FURUTA¹⁾ and Takao AIZAWA²⁾

1) Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

2) Internal Medicine, Zisenkai-Aizawa Hospital

A male patient with lupoid hepatitis associated with hepatocellular carcinoma is reported.

A 57-year-old man was diagnosed as having lupoid hepatitis in 1980 on the basis of liver dysfunction, hypergammaglobulinemia, negative HBs antigen, positive LE cell, LE test, antinuclear antibody, anti-DNA antibody and liver histology of chronic active hepatitis. He had received immunosuppressive therapy from 1980 to 1989 and liver dysfunction had improved. In December 1988, his serum AFP was elevated to 1659.9 ng/ml and ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging showed a massive space occupying lesion in the right hepatic lobe.

Abdominal angiography showed tumor vessels and tumor stains. Serum anti-HCV antibody was negative. He was diagnosed as having hepatocellular carcinoma. He died in March 1989 and the histological findings showed posthepatic type liver cirrhosis and Edmondson II+III type hepatocellular carcinoma. *Shinshu Med. J.*, 38: 293-299, 1990

(Received for publication January 12, 1990)

Key words: lupoid hepatitis, male case, hepatocellular carcinoma, immunosuppressive therapy

ルポイド肝炎, 男性例, 肝細胞癌, 免疫抑制療法

I はじめに

ルポイド肝炎は1956年に Mackay ら¹⁾により初めて報告され, LE 細胞現象が陽性であり, 高 γ グロブリン血症や各種の自己抗体が陽性であるなどの特徴を示す慢性活動性肝炎である。本症は他の慢性肝炎に比べて予後不良であるが肝細胞癌の発生頻度はきわめて低率であるとされる²⁾³⁾。著者らが検索し得た限りで

は, 肝細胞癌を合併したルポイド肝炎は現在までに14例⁴⁾⁻¹⁷⁾であり, しかも, 男性例はわずか1例¹⁷⁾にすぎない。

著者らは10年間の免疫抑制療法後に肝細胞癌の発生を認めた男性のルポイド肝炎を経験したので報告する。

II 症 例

患 者: 57歳, 男性, 自営業。

Table 1 Laboratory data on admission

Urinalysis		ZTT	7.9 U
Protein	(±)	TTT	4.2 U
Sugar	(-)	NH3	25 µg/dl
Urobilinogen	(N+)	BUN	32 mg/dl
Bilirubin	(-)	Cr	0.8 mg/dl
CBC		Na	137 mEq/l
WBC	14,000 /mm ³	K	4.0 mEq/l
Band	18.0 %	Cl	107 mEq/l
Seg	72.0 %	Serological examination	
Lymph	1.0 %	CRP	18.0 mg/dl
Baso	3.0 %	HBsAg	(-)
Eosino	0.0 %	anti-HBs	(-)
Mono	6.0 %	anti-HBc (×200)	28 %
Atyp. Lymph	0.0 %	anti-HCV	(-)
RBC	294×10 ⁴ /mm ³	AFP	1,659.9 ng/ml
Hb	8.9 g/dl	CA19-9	224.0 U/ml
Ht	27.3 %	CEA	2.7 ng/ml
Plt	16.0×10 ⁴ /mm ³	IgG	2,659 IU/ml
Coagulation		IgA	378 IU/ml
TT	48 %	IgM	133 IU/ml
PT	13.2 sec	RA	30.0 IU/ml
APTT	33.3 sec	LE test	(-)
FDP	10 µg/ml	LE cell	(-)
ESR	35 mm/hr	ANA	× 320
Blood chemistry		anti-DNA	3.3 U/ml
TP	4.7 g/dl	anti-SS DNA IgG	70 U/ml
Alb	2.2 g/dl	anti-SS DNA IgM	2 U/ml
γ-gl	0.8 g/dl	anti-DS DNA IgG	10 U/ml
T. Bil	1.0 mg/dl	anti-DS DNA IgM	1 U/ml
GOT	43 IU/l	anti-RNP	(-)
GPT	17 IU/l	anti-Sm	(-)
LDH	341 IU/l	anti-SS-A	(-)
ALP	5.8 K-AU	anti-SS-B	(-)
γ-GTP	17 IU/l	AMA	(-)
Ch-E	0.9 ΔpH	ASA	(-)
T-Chol	68 mg/dl	ICG R15	19 %

主 訴：吐血。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1978年に人間ドックにて初めて肝機能異常を指摘された。1980年4月に黄疸を伴う肝炎の増悪がみられ当科へ入院した。生検肝組織像は慢性活動性肝炎であり形質細胞の浸潤がみられた。さらに、γグロブリン高値(2.9g/dl)、HBs抗原陰性、LE細胞現象

陽性、LE試験陽性、抗核抗体陽性、抗DNA抗体陽性等の検査結果よりルポイド肝炎と診断した。免疫抑制療法により肝炎の臨床所見と高γグロブリン血症は改善され、LE細胞現象、LE試験、抗DNA抗体は陰性化した(Fig. 1)。1988年12月8日に多量の吐血があり当科へ緊急入院となった。

入院時現症：身長171cm、体重60kg。血圧124/60 mmHg。脈拍120回/分、整。貧血あるも黄疸なし。手

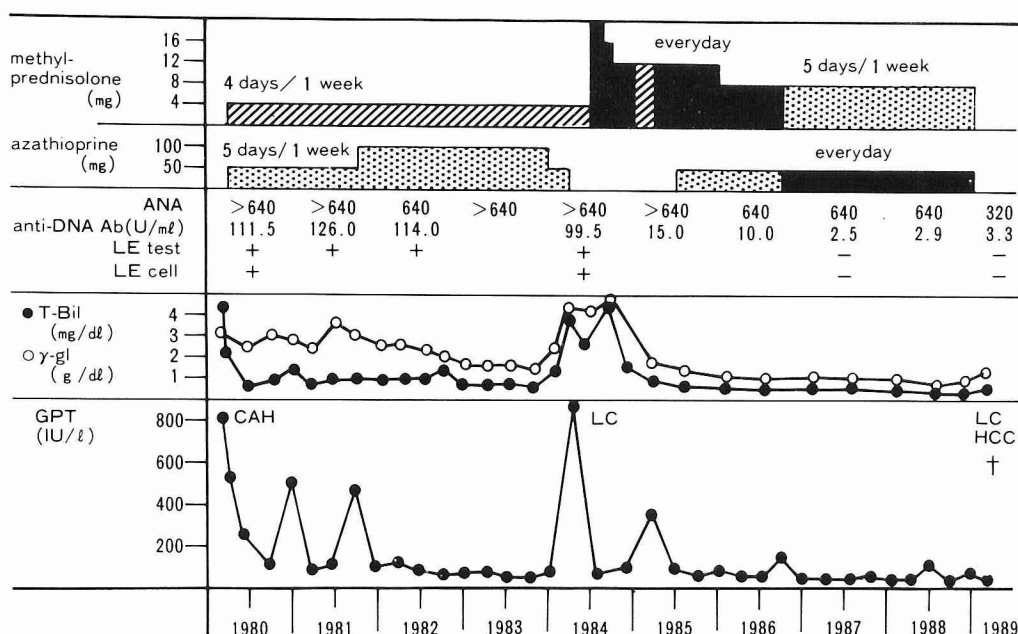


Fig. 1 Clinical course of the case. ANA : antinuclear antibody, CAH : chronic active hepatitis, LC : liver cirrhosis, HCC : hepatocellular carcinoma

掌紅斑，クモ状血管腫あるも女性化乳房なし。左鎖骨上窩に小豆大のリンパ節を2ヶ触知した。胸部に異常所見なし。腹部では辺縁鈍，表面不整，弾性硬の肝を正中で2横指触知した。少量の腹水貯溜を認め，脾濁音界は軽度拡大していた。脛骨前浮腫は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1) : 高度の低蛋白血症と低コレステロール血症を認めたが，他の肝機能検査値の異常は軽度であった。HBs 抗原および200倍稀釈血清中のHBc 抗体は陰性であった。HCV 抗体 (Ortho HCV Antibody ELISA Test System, Ortho Co. Tokyo) は陰性であった。AFP は1659.9ng/ml と高値を示した。抗ミトコンドリア抗体，抗平滑筋抗体は陰性であった。

入院後経過 : 緊急内視鏡検査にて胃噴門部静脈瘤からの出血を認めたため，硬化療法を行いこれを止血した。

腹部超音波検査 (Fig. 2) で肝右葉に直径1~3cmの多数の高エコー病変から成る巨大な腫瘍を認めた。腫瘍は造影CT検査 (Fig. 3) では軽度の濃度増強効果を示した。magnetic resonance imaging (MRI) 検査 (Fig. 4) で腫瘍は，T1 強調画像では正常肝組織と比較して低信号領域，T2 強調画像では高信号領域

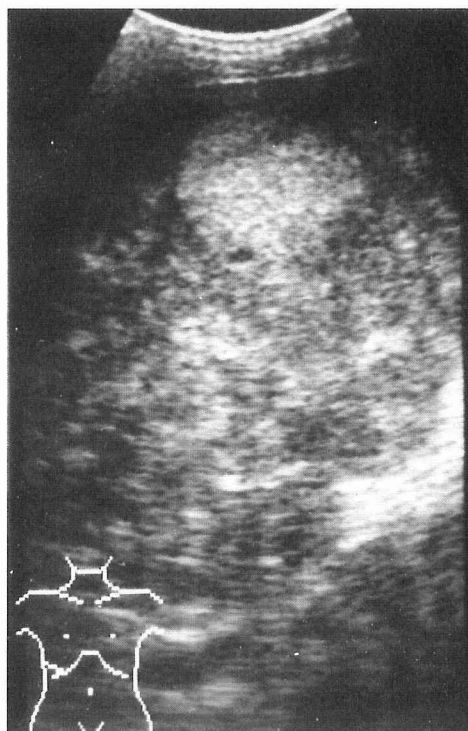


Fig. 2 Ultrasonography shows a huge echogenic mass in the right hepatic lobe.

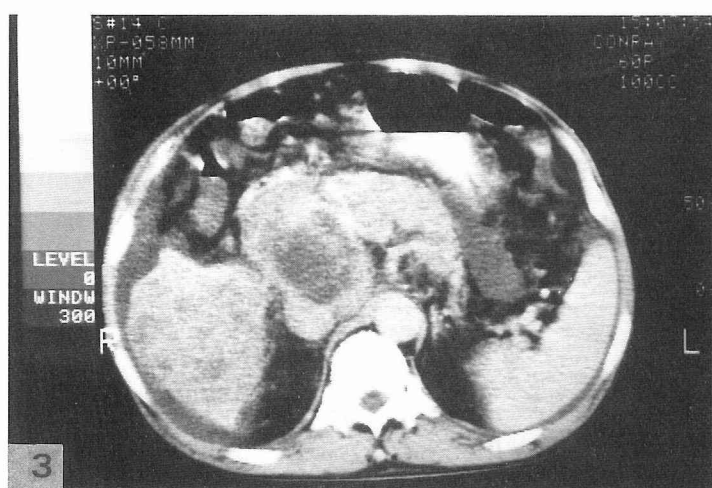


Fig. 3

Computed tomography following injection of intravenous contrast medium shows a slightly enhanced mass in the right hepatic lobe and a large tumor near the pancreatic head.

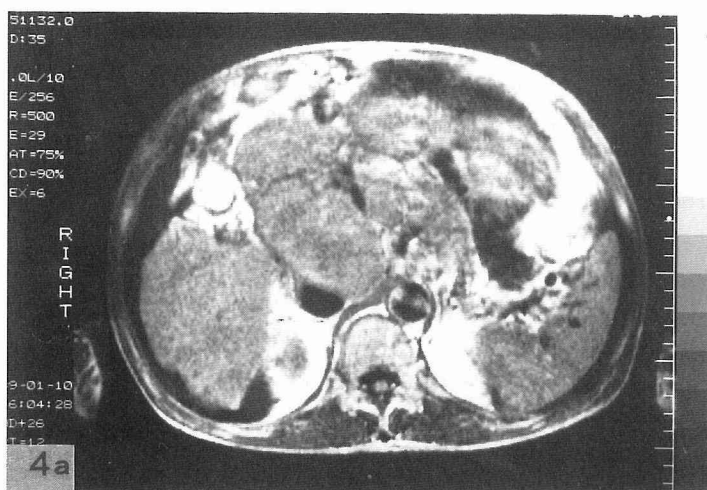
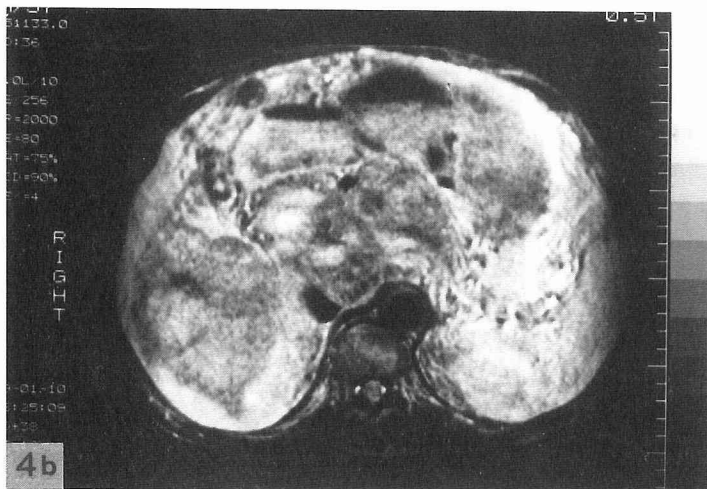


Fig. 4

Magnetic resonance imaging of the case.

a T1-weighted image (SE 500/29). The tumor in the right hepatic lobe is shown as a slightly low intensity mass.



b T2-weighted image (SE 2000/80). The tumor in the right hepatic lobe is shown as a high intensity mass.

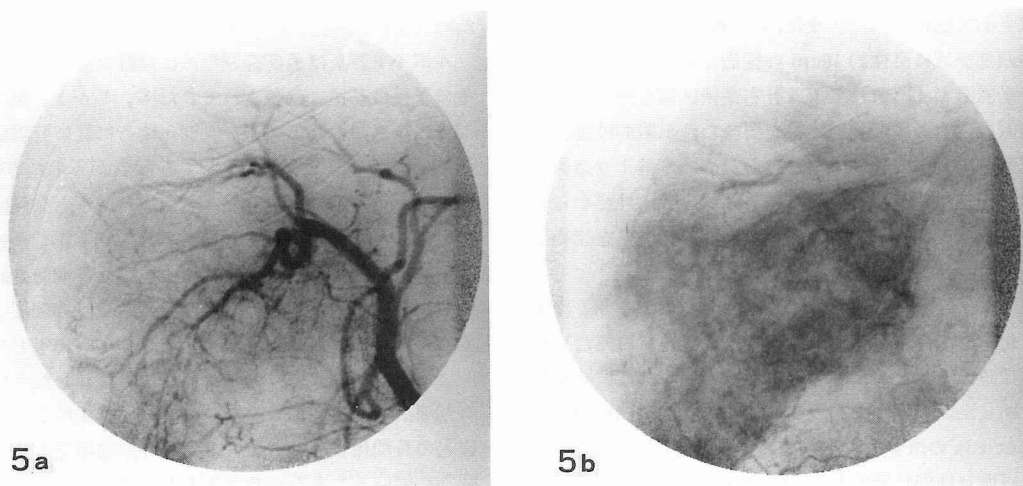


Fig. 5 Digital subtraction angiography shows tumor vessels and tumor stains in the right hepatic lobe. a: early phase, b: late phase

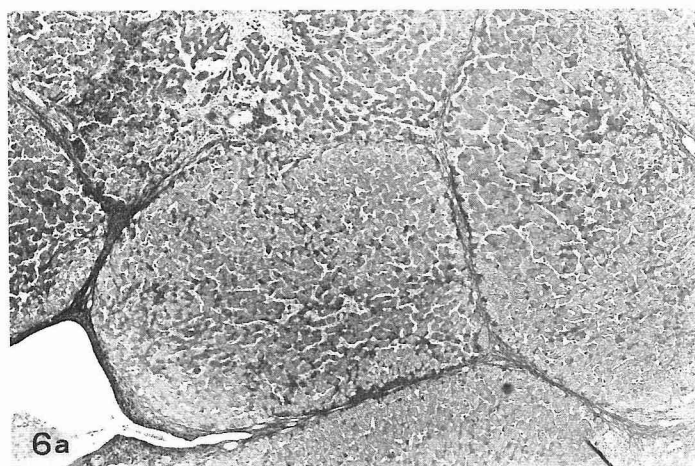
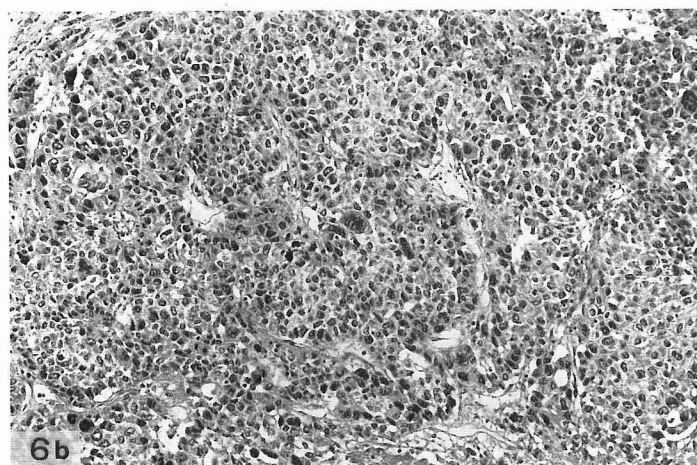


Fig. 6
Histological findings of necropsy.
a Non-tumorous part reveals liver cirrhosis of post-hepatic type. (Azan, $\times 30$)



b Tumorous part reveals hepatocellular carcinoma of Edmondson II + III type. (HE, $\times 80$)

域として認められた。また、CT 検査、MRI 検査にて脾頭部領域に直径約 10cm の腫瘍性病変を認めた。総肝動脈造影 (Fig. 5) では肝右葉後区域を中心に腫瘍血管の増生および腫瘍濃染を認めた。上腸間膜動脈性門脈造影では門脈は腫瘍塞栓のために本幹より造影されなかった。ERCP 検査では下部総胆管に外部からの圧排所見を認めたが胆嚢、脾臓には異常所見を認めなかった。

以上より肝細胞癌と診断した。5-FU と PSK による化学療法を施行したが、1989年3月4日に死亡した。死亡時の肝組織像は非癌部 (Fig. 6a) は乙型肝炎変であった。炎症性細胞浸潤は軽度であり、piecemeal necrosis の所見も認めなかった。癌部 (Fig. 6b) の肉眼所見は塊状型であり、組織学的にはほとんどが充実型で一部で索状型を示し、癌細胞の異型度は Edmondson II + III 型であった。脾頭部領域の腫瘍性病変に関しては組織学的検索がなされていないが、肝との連続性がなく、かつ、肝細胞癌が発生する以前には認められていないことより、肝細胞癌の転移によるリンパ節腫大と考えられた。

Ⅲ 考 察

本症例は発症時に LE 細胞現象、LE 試験、抗核抗体、抗 DNA 抗体が陽性であり、 γ グロブリンが高値を呈し、肝組織像は慢性活動性肝炎で、形質細胞の浸潤がみられた。さらに、免疫抑制療法が奏効したことよりルポイド肝炎と診断された。発症から 10 年後に AFP の上昇を認め、超音波検査、CT 検査、MRI 検査、腹部血管造影所見より肝細胞癌と診断された。本症例のごとく Mackay ら¹⁾ の診断基準に基づいて確実に診断されたルポイド肝炎に肝細胞癌を合併した症例は、現在までに欧米で 4 例⁴⁾⁻⁷⁾、本邦で 10 例⁸⁾⁻¹⁷⁾ が報告されている。これらのうち男性例は佐竹ら¹⁷⁾ が報告している 1 例のみであり、本症例は肝細胞癌を合併した男性ルポイド肝炎の第 2 例目の報告である。肝細胞癌を合併した男性ルポイド肝炎の報告がきわめて少ない原因は、本来ルポイド肝炎に肝細胞癌が発生し難い点に加え、ルポイド肝炎自体が圧倒的に女性に高率である

ため (女性例 97%)²⁾ と考えられる。

ルポイド肝炎は免疫抑制療法に良好な反応を示し、その予後は著明に改善されてきた¹⁸⁾。しかし、免疫抑制療法が奏効し臨床経過が長期化するに従い肝細胞癌の発生頻度が増加してきたとする報告がみられる⁷⁾。さらに、免疫抑制療法に伴う免疫能の低下も発癌に関与している可能性があるとして推察されている¹¹⁾。前述の肝細胞癌合併ルポイド肝炎 14 例中治療法が明記されている 11 例^{4)-8) 10)-12) 14) 15) 17)} では全例に免疫抑制療法が施行されており、その臨床経過は 5 年から 15 年と長期間であった。本症例においても約 10 年間にわたり免疫抑制療法が施行されており、免疫抑制療法による臨床経過の長期化と免疫能の低下とが肝細胞癌発生に強く関与していることを示唆するものと考えられる。

ルポイド肝炎は組織学的に炎症所見が強く、その多くは肝細胞の脱落が広範な甲型肝炎変に進展する¹⁹⁾。井本ら¹⁴⁾ は、この肝細胞の脱落壊死が強い点をルポイド肝炎に肝細胞癌の発生が低率である原因の 1 つとして考えている。しかし、本症例では免疫抑制療法により肝炎所見は改善され、死亡時には乙型肝炎変に進展していた。田辺ら¹⁰⁾、Motoo ら¹¹⁾、井本ら¹⁴⁾ も免疫抑制療法により肝炎所見が改善し、肝細胞癌発生時には乙型肝炎変に進展した同様の症例を報告している。したがって、免疫抑制療法による肝炎所見の改善および乙型肝炎変への進展も肝細胞癌発生の一因となっている可能性が示唆される。

本症例では血中 HBs 抗原と 200 倍 稀釈血清 での HBc 抗体は陰性、血中 HCV 抗体も陰性であった。これらの結果から、本症例での肝細胞癌の発生に関しては、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV) の関与は除外できると考えられる。

Ⅳ おわりに

肝細胞癌合併男性ルポイド肝炎の 1 例を報告した。本症例においては免疫抑制療法による臨床経過の長期化、肝炎所見の改善および乙型肝炎変への進展等が肝細胞癌の発生に関与していると考えられた。HBV、HCV の発癌への関与は考えられなかった。

文 献

- 1) Mackay, I. R., Taft, L. I. and Cowling, D. C. : Lupoid hepatitis. *Lancet*, 2 : 1323-1326, 1956
- 2) 門奈丈之, 黒木哲夫, 山本祐夫 : ルポイド肝炎および近縁疾患の全国統計. *肝胆脾*, 4 : 163-170, 1982
- 3) 黒木哲夫, 小林純三, 門奈丈之, 山本祐夫 : 自己免疫性肝炎. *日本臨牀*, 46 増刊号 : 841-846, 1988
- 4) Jakobovits, A. W., Gibson, P. R. and Dudley, F. J. : Primary liver cell carcinoma complicating autoimmune chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci*, 26 : 694-699, 1981

- 5) Burroughs, A.K., Bassendine, M.F., Thomas, H.C. and Sherlock, S. : Primary liver cell cancer in autoimmune chronic liver disease. *Br Med J*, 282 : 273-278, 1981
- 6) Bjarnason, I., Magnusson, B. and Bjornsson, S. : Idiopathic chronic active hepatitis and hepatic cell carcinoma. *Acta Med Scand*, 211 : 225-229, 1982
- 7) Wang, K.K. and Czaja, A. J. : Hepatocellular carcinoma in corticosteroid-treated severe autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*, 8 : 1679-1683, 1988
- 8) 宮崎招久, 江下明彦, 松崎研一郎, 横井幸男, 市川尚一, 北見啓之, 浪久利彦 : ルポイド肝炎に合併した肝細胞性肝癌の1症例. *日本消化器病学会雑誌*, 81 : 1280-1281, 1984
- 9) 大林直嗣, 森近 豊, 森近 茂, 伊藤俊雄, 糸島達也, 有馬暉勝, 渡辺明治, 長島秀夫 : ルポイド肝炎から進展した肝硬変症に肝細胞癌と早期胃癌を合併し, 肝動脈塞栓術が著効した1症例. *日内会誌*, 73 : 1232, 1984
- 10) 田辺利男, 美馬聡昭, 羽二生輝樹, 水尾仁志, 金井博史, 鮫島博人, 椎野年治, 平田 済, 福田守道 : 急性肝炎発症から7年を経過して原発性肝細胞癌を合併したルポイド肝炎の1症例. *肝臓*, 26 : 1229-1235, 1985
- 11) Motoo, Y., Wakatsuki, T., Tanaka, N., Hinoue, Y., Kobayashi, K., Hattori, N., Matsui, O., Izumi, R., Nakanuma, Y. and Ohta, G. : Resected case of hepatocellular carcinoma associated with lupoid hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 4 : 295-298, 1989
- 12) 有馬省哉, 吉田 健, 橋口 治, 木村俊一, 大石誠一, 藤山重俊, 根良勝郎, 佐藤辰男 : ルポイド肝炎に肝細胞癌を併発した1例. *肝臓*, 28 : 772-777, 1987
- 13) 大竹宏治, 小島昭重, 金鎭 俊, 貫野 徹, 関 守一, 針原重義, 黒木哲夫, 小林絢三 : ルポイド肝炎に肝癌を合併した1例. *肝臓*, 27 : 1809, 1986
- 14) 井本 勉, 松本秀敏, 井上恭一 : ルポイド肝炎に合併した肝細胞癌の1剖検例. *肝臓*, 27 : 1809, 1986
- 15) 安東正晴, 山本 博, 伊藤俊雄, 有馬暉勝, 渡辺明治, 長島秀夫 : Lupoid Hepatitis に肝細胞癌を合併した1例. *肝臓*, 27 : 1809, 1986
- 16) 久保井広志, 山根孝久, 中村 厚, 岡 博子, 貫野 徹, 荒川哲夫, 溝口靖紘, 針原重義, 小林絢三 : ルポイド肝炎に肝細胞癌を合併した1症例. *日本消化器病学会雑誌*, 84 : 1008, 1987
- 17) 佐竹洋一郎, 高田清式, 柳澤浩介, 河村伸一, 塩坂孝彦, 藤田 繁, 小林 譲 : ルポイド肝炎に原発性肝細胞癌を合併した1男性例. *日内会誌*, 77 : 126, 1988
- 18) Kirk, A.P., Jain, S., Pocock, S. and Sherlock, S. : Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut*, 21 : 78-83, 1980
- 19) Sherlock, S. : Chronic active lupoid hepatitis. In : *Disease of the liver and biliary system*. 7th ed., pp.287-294, Blackwell, Oxford, 1985

(2. 1. 12 受稿)