

自己免疫性肝炎の経過中に発症し治癒切除しえた肝細胞癌の1例

斗南病院外科¹⁾, 北海道大学第2外科²⁾

敷島 裕之^{1,2)} 本原 敏司¹⁾ 加藤 達哉^{1,2)}

金子 行宏¹⁾ 加藤 紘之²⁾

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis ; 以下 , AIH) の経過観察中に肝細胞癌を合併した1例を経験したので報告する . 症例は66歳の女性で平成元年4月より AIH の診断にてプレドニンの内服治療を受けていた . 平成11年1月 α -fetoprotein (AFP) の上昇と超音波検査にて肝 S8 に腫瘍を認め , 入院となった . 輸血歴 , 飲酒歴はなく肝炎ウイルスマーカーはすべて陰性であったが , 抗核抗体陽性であった . 各種画像診断にて HCC と診断し , 同年3月肝亜区域切除術 (S8) を施行した . 腫瘍は3.3 × 3.0cm の Edmondson II > III 型の HCC で , tw (-) の治癒切除であった . AIH の HCC 合併例は , 高度進行例として発見されることが多く , 腫瘍マーカーはもとより各種画像診断を積極的に行うことが重要であると考えられた .

はじめに

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis ; 以下 , AIH) は , 病態の発現に自己免疫機序が深く関与する慢性活動性肝炎である . 自己免疫性肝炎に肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma ; 以下 , HCC) を合併することはまれであるとされていたが , 長期観察例の増加に伴い , 近年その報告例は増加している . 今回 , 我々は肝炎ウイルスマーカーが陰性で , プレドニン投与中に肝細胞癌を合併した自己免疫性肝炎の1切除例を経験したので報告する .

症 例

患者 : 66歳 , 女性

現病歴 : 1989年4月より自己免疫性肝炎の診断でプレドニンの内服治療を受けていた . 1999年1月 α -fetoprotein (AFP) の上昇を認め , 腹部超音波検査にて肝 S8 に腫瘍を認め , 精査目的にて入院となる .

既往歴 : 特記すべきことなし . 輸血歴 , 飲酒歴もなく , 薬物常用もなかった .

入院時現症 : 身長156.5cm , 体重50kg , 血圧140/70 mmHg , 脈拍80/分整 . 眼結膜に貧血 , 黄疸はなく , 腹部は平坦で腹水も認めなかった .

入院時検査所見 : プレドニン10mg/日内服中であったが , トランスアミナーゼの軽度上昇 , γ -GTP の上昇 , コリンエステラーゼの軽度低下を認めた . ビリルビン

は正常で総蛋白 , アルブミンも正常であった . 抗核抗体陽性 (Speckled type) であったが , 肝炎ウイルスマーカーはすべて陰性であった . 腫瘍マーカーでは AFP が上昇していた (Table 1) .

腹部超音波所見 : 肝 S8 に径2.8cm の halo を伴う内部不均一な low echoic な腫瘍を認めた .

腹部 CT 所見 : 肝 S8 に単純 CT で周囲が低吸収域で , 造影 CT では周囲がリング状に造影される3.3 × 2.9 cm 大の腫瘍影を認め , dynamic CT では動脈相で腫瘍内部が濃染された (Fig. 1) .

血管造影所見 : 腹腔動脈造影動脈相で腫瘍は右肝動脈前区域枝により栄養されており , 腫瘍血管の増生が見られ , 腫瘍濃染像を認めた . 門脈相では腫瘍は無血管野として描出された .

以上より , 自己免疫性肝炎に合併した肝細胞癌の診断にて手術を施行することとした . Child A , ICGR 15 ; 10.9% (Table 1) と肝機能は比較的良好で , 術中超音波にて daughter nodule もなく超音波ガイド下 , 染色法を用いた S8 subsegmentectomy を行った .

摘出標本所見 : 腫瘍は単結節型で被膜を有する3.3 × 3.0cm 大の黄白色の充実性腫瘍であった . また , 肉眼的にほぼ完成された肝硬変を認めた (Fig. 2) .

組織学的所見 : 大部分は線維性被膜を有する中分化から低分化型の肝細胞癌であり , Edmondson II > III , trabecular type , eg , fc (+) , fc-inf (-) , sf (+) , s0 , vp0 , vv0 , b0 , im0 , tw (-) であった (Fig. 3) . また , 背景肝はほぼ完成された硬変像 (z2) を認めた .

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	4,070 / μ l	Albumin	56 %
RBC	406×10^4 / μ l	α_1 -globulin	2.0 %
Hb	11.8 g/dl	α_2 -globulin	8.2 %
Ht	36.8 %	β -globulin	10.2 %
Plt	8.3×10^4 / μ l	γ -globulin	23.0 %
		IgA	377 mg/dl
TP	7.0 g/dl	IgM	329 mg/dl
Alb	3.9 g/dl	IgG	1256 mg/dl
T-Bil	0.77 mg/dl		
GOT	55 IU/l	ANA X320 (Speckled type)	
GPT	84 IU/l	Anti ds-DNA Ab X5	
ALP	238 IU/l		
LDH	162 IU/l	HBs Ag (-)	
-GTP	161 IU/l	HBs Ab (-)	
CHE	86 IU/l	HBC Ab (-)	
Na	141 mEq/l		
K	4.0 mEq/l	NH3	41 μ g/dl
Cl	104 mEq/l	ICGR ₁₅	10.9%
BUN	18 mg/dl		
Cre	0.7 mg/dl	AFP	676ng/ml
FBS	78 mg/dl	CEA	2.4ng/ml
T-chol	184 mg/dl		
TG	62 mg/dl		
CRP	0.1 mg/dl		

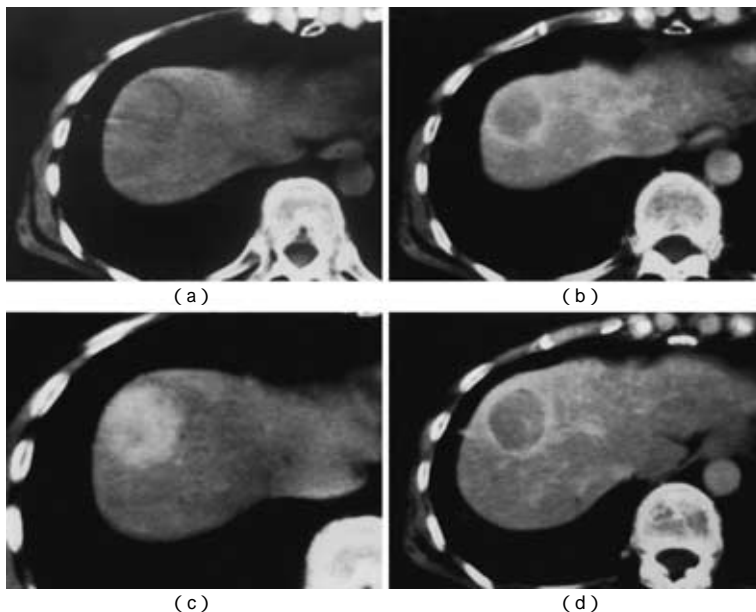
術後経過は良好で, AFPは術後2週で413.7ng/dl, 術後1か月で23.0ng/dlと漸減し, 術後2か月では6.2ng/dlと正常化し, 現在術後1年6か月であるが, AFPは6.9ng/dlであり再発もなく健在である.

考 察

AIHは自己抗体の出現を伴い, その発症, 進展に自己免疫機序が関与する慢性肝疾患である. AIHは慢性活動性肝炎から早期に肝硬変に進展することが特徴の1つにあげられ, 予後は不良であるといわれている¹⁾.

AIHは免疫抑制剤に良好な反応を示すためその予後は著明に改善されてきた. AIHにHCCが合併することはまれだとされてきたが²⁾³⁾, AIHの予後の改善に伴いHCCの合併例が増加している. AIHの臨床経過が長期化するに従い肝硬変への進展をきたし, HCC発生の重要な因子となりHCC合併例が増加するといわれている⁴⁾. 実際組織学的に肝硬変と診断され5年経過しないとHCCの発症は認められないが, 5年以上経過するとHCCが発症し, 以後13年間に29%にHCCの合併が認められることから, 肝硬変と診断され5年以上経過した症例をハイリスクグループとする報告もある³⁾. また, ステロイドをはじめとする免疫抑制剤の長期投与も発症に影響することが指摘されている⁵⁾.

Fig. 1 Computed tomography (CT) scan revealing a low density area (a). Contrast-enhanced CT scan showing a ringed enhancement (b). Dynamic CT scan showing a high density area in the arterial phase (c) and a low density area in the portal phase (d)



すなわちステロイドによるいわゆる腫瘍免疫能の低下する可能性があることがあげられる。またステロイドにより未知の発癌ウイルスの増殖が促進される可能性が推測される。実際 HBV にステロイドレセプターが存在し、ステロイドが直接 HBV の gene expression を増加させることが明らかになっている⁶⁾。

本症例でも HCC が発見されるまで10年間にわたり1日10mg のプレドニン内服治療が長期継続されており、本療法による臨床経過の長期化に伴う肝硬変への進展のみならず免疫能の低下が HCC 発生に少なからず関与した可能性が考えられる。

一方、本症例では HCV の持続感染は認められなかったが、Ryder ら⁷⁾の報告によれば217例の AIH のうち HCC を合併した 8 例(3.7%)について retrospective に HCV 感染の有無を検討し、8 例中 6 例に HCV 関連

指標を検出している。またこれら HCV 感染を伴う 6 例は、他の 2 例より HCC 発症までの期間が明らかに短くなっており、AIH に併発する HCC の病因を考える場合、HCV の持続感染の有無は極めて重要な要素であるとしている⁷⁾。

秋澤ら⁸⁾の報告によれば1984年から1997年までの AIH に合併した HCC は29症例であり、HCC 発症年齢は24～84歳で平均61.2歳、男女比は1:6で女性に多く AIH の男女比と一致していた。AIH に HCC を合併した場合、発見時すでに腫瘍が大きく、また進行した肝硬変のため切除不能例が多く、治療としては TAE など内科的治療が選択される場合が多い⁹⁾¹⁰⁾。本邦において著者らが検索しえた限りでは1998年までに AIH に HCC を合併した報告例は34例であり、そのうち治療切除がなされたのはわずかに4例であった²⁾⁵⁾⁸⁾¹¹⁾ (Table 2)。本症例は経過中に腫瘍マーカー(AFP)の上昇を認め、腹部超音波検査にて HCC が発見された。

Fig. 2 Gross appearance of the cut surface of the resected specimen. The tumor is encapsulated, measuring 33 x 30 mm.

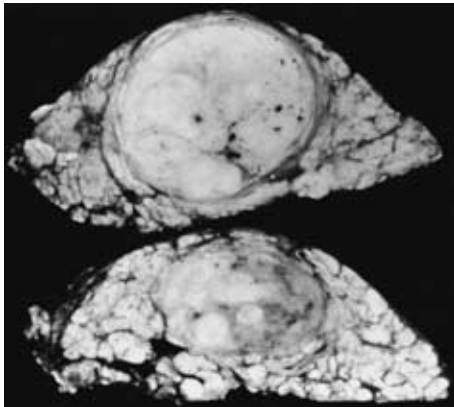


Fig. 3 Histopathological findings showing HCC of Edmondson II > III type

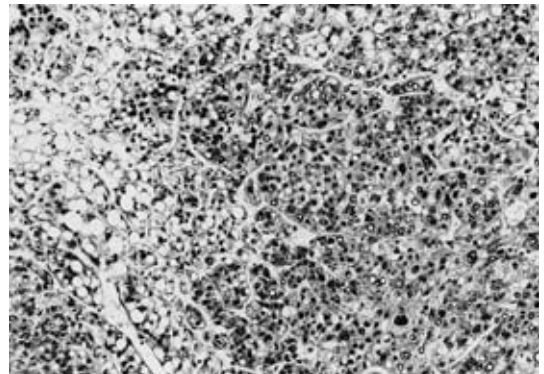


Table 2 Resected cases of HCC with AIH

Author	Year	Age	Sex	Location	Size	Operation	Pathology	Prognosis
Saiyo	1988	70	F	S3	2.3cm	S3 subsegmentectomy	-	-
				S4	2.0cm	Limited resection		
MOTOO	1989	65	F	S3	1.4cm	S3 subsegmentectomy	Edmondson type II	Post ope 2.5y alive
Takahashi	1995	67	F	S3	2.5X1.9 cm	Limited resection	Well diff. type	-
Akisawa	1997	56	M	S6	6X6cm	Rt posterior segmentectomy	Por.~mod. diff. type	Post ope ?y alive
Our case	2000	66	F	S8	3.3X3 cm	S8 subsegmentectomy	Edmondson typell>III	Post ope 1.5y alive

発見時、肝機能は比較的保たれており、腫瘍も単発で大きさも3cm大とそれほど大きくなく亜区域切除にて治癒切除が可能であった貴重な症例といえる。

AIHがステロイドを主体とする免疫抑制療法により予後が改善したのに伴い、HCCの合併は今後増加するものと思われる。AIHとnon-AIHのHCCの腫瘍因子、予後の差については報告がなく、今後AIH合併HCCの症例の増加とともに明らかになっていくものと思われる。AIHの治療を行っていくうえで、HCCの合併をつねに念頭におき腫瘍マーカーはもとより超音波やCTといった画像検査を積極的に行うことが重要であると考えられる。

文 献

- 1) 二木脩司, 春山邦夫, 穀野真一郎ほか: 自己免疫性肝炎に合併し肝シンチグラフィにて hot spot を呈した肝細胞癌の1例. 日消病会誌 94: 220-224, 1997
- 2) 高橋泰人, 前山史朗, 小池淳樹ほか: 腺腫様過形成との鑑別が困難であった初期肝細胞癌合併自己免疫性肝炎の1例. 肝臓 37: 239-243, 1996
- 3) Wang KK, Czaja AJ: Hepatocellular carcinoma in corticosteroid treated severe autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology 8: 1679-1683, 1988
- 4) 中正恵二, 山田盛男, 西上隆之ほか: 自己免疫性肝

炎に合併した肉腫様変化を伴う肝細胞癌の1例. 日消病会誌 32: 597-605, 1996

- 5) Motoo Y, Wakatsuki T, Tanaka N et al: Resected case of hepatocellular carcinoma associated with lupoid hepatitis. J Gastroenterol Hepatol 4: 295-298, 1989
- 6) Tur-Kaspa R, Burk BD, Shaul Y et al: Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element. Proc Natl Acad Sci USA 83: 1627-1631, 1986
- 7) Ryder SD, Koskinas J, Rizzi PM et al: Hepatocellular carcinoma complicating with autoimmune hepatitis: Role of hepatitis C virus. Hepatology 22: 718-722, 1995
- 8) 秋澤洋介, 根本禎久, 津田圭助ほか: 肝細胞癌を合併した自己免疫性肝炎の1例. 医と薬学 38: 1155-1158, 1997
- 9) 西 浩子, 北本幹也, 渡辺恭行ほか: 自己免疫性肝炎に合併した肝細胞癌の2例. 臨と研 73: 129-132, 1996
- 10) 生沼健司, 菅谷 仁, 大塚幸夫ほか: 自己免疫性肝炎の経過中に合併した肝細胞癌の1例. 獨協医会誌 12: 249-255, 1997
- 11) 小形滋彦, 濱陽高穂, 新川 定ほか: 自己免疫性肝炎の経過中に肝細胞癌を合併し切除し得た1例. 日消病会誌 85: 112-113, 1998

A Resected Case of Hepatocellular Carcinoma Associated with Autoimmune Hepatitis

Hiroyuki Shikishima^{1,2)}, Toshiji Motohara¹⁾, Tatsuya Katoh^{1,2)}
Yukihiko Kaneko¹⁾ and Hiroyuki Katoh²⁾

¹⁾Department of Surgery, Tonan Hospital

²⁾The Second Department of Surgery, Hokkaido University

We report a case with hepatocellular carcinoma (HCC) in association with autoimmune hepatitis (AIH). A 66-year-old woman, diagnosed as having AIH in April 1988, was under regular treatment with prednisolone. In January 1999, she was admitted to our hospital with elevation of the serum α -fetoprotein (AFP) level and a mass lesion in the S8 region of the liver detected by ultrasonography. She had no history of blood transfusion or drinking. Hepatitis B virus and hepatitis C virus markers were negative, and serum antinuclear antibody was positive. Imaging studies indicated that the mass lesion was a HCC, and in March 1999, hepatic subsegmentectomy (S8) was performed. The operation was a curative resection. The tumor, 3.3 x 3.0 cm in diameter, was diagnosed histologically as a HCC of Edmondson type II > III. Reports of resection of HCC in cases with AIH have been rare, because of the advanced stage of the cancer at diagnosis. Hence, determination of the serum levels of tumor markers and imaging studies should be performed regularly in these patients.

Key words: autoimmune hepatitis, hepatocellular carcinoma, subsegmentectomy

[Jpn J Gastroenterol Surg 34: 105-108, 2001]

Reprint requests: Hiroyuki Shikishima Department of Surgery, Tonan Hospital
Kita 1 Jou Nishi 6 Choume, Chuouoku, Sapporo City, 060-0001 JAPAN