

症例報告

肝炎ウイルス関与を否定しえた自己免疫性肝炎に合併した肝細胞癌の2切除例

熊本大学大学院消化器外科学, 同 消化器内科学*

増田 稔郎 別府 透 石河 隆敏 杉山 眞一
高森 啓史 金光敬一郎 広田 昌彦 高岡 了*
田中 基彦* 馬場 秀夫

肝炎ウイルス関与を否定しえた自己免疫性肝炎 (AIH) に合併した肝細胞癌 (HCC) の2切除例を報告する。症例1は36歳の女性で, AIHに対し, 23年間のプレドニゾロン (PSL) 内服治療中, HCCを指摘され, 肝切除術を施行した。腫瘍は径4.8cmで, 高分化型HCCの内部に中~低分化のHCCを認めた。背景肝は慢性肝炎で, 血中のHBV-DNA, HCV-RNAともに陰性であった。症例2は68歳の女性で, AIHに対して20年間のPSL内服治療中, HCCを指摘され, 肝切除術を施行した。腫瘍は径2.5cmで, 中分化型HCCであった。背景肝は慢性肝炎で, 血中, 肝組織中のHBV-DNA, HCV-RNAともに陰性であった。AIHにおけるHCCの発生機序としては, AIHの肝硬変への進行, ステロイドの長期投与, ウイルス性肝炎の合併などが想定されており, これらを詳細に検討する必要がある。2症例とも背景肝は慢性肝炎であり, AIHに対して長期間PSL内服治療を受けていた。HBV, HCVの関与は少ないと考えられた。

はじめに

自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis; 以下, AIHと略記) における肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; 以下, HCCと略記) の合併はまれとされてきたが, AIHの長期治療例が増えるにつれて, 合併例の報告が増加している¹⁻⁴⁾。我々は, 肝炎ウイルス関与を否定しえた肝硬変のないAIHに合併した2例のHCCに対して肝切除を施行したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1: 37歳, 女性

主訴: 自覚症状なし。

現病歴: 昭和55年(13歳時)に全身倦怠感と黄疸が出現し, 当院内科を受診。HBs抗原, 抗核抗体, LE細胞陰性。肝組織検査所見は慢性活動性肝炎で, 高 γ グロブリン血症 (2.64g/dl) を認め, 自己免疫性肝炎と診断された。プレドニゾロン (pre-

donisolone; 以下, PSLと略記) 維持量5~15mg/日で約23年間治療を受けていた。平成14年12月に肝外側区域にHCCを指摘され, 当科へ紹介された。

入院時現症: 腹部は柔らかく平坦。肝, 脾を触知せず。左下腹部に卵巣摘出術の術創を認めた。

入院時血液検査: Plt $11.9 \times 10^4/\text{mm}^3$, Alb 3.6 mg/dl と低下を認めた。AST 67U/l, ALT 108U/l, ALP 489U/l, γ GTP 155U/l と肝障害, 胆道系酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーではPIVKA-II 75mAU/ml と軽度の上昇を認めた。血中のHBV-DNA とHCV-RNA は陰性であった。

血管造影CT所見: 肝外側区域に, 肝動脈造影下CT (CT arteriography; 以下, CTHAと略記) にて濃染され, 門脈造影下CT (CT during arterial portography; 以下, CTAPと略記) では不染となる直径20mmの結節を認めた。その周囲に, CTHAにて境界明瞭な不染となり, CTAPでは周囲肝と同様に造影される領域を認めた (Fig. 1A, B)。

<2006年9月27日受理>別刷請求先: 増田 稔郎
〒860-8556 熊本市本荘1-1-1 熊本大学大学院消化器外科学

Fig. 1 CT arteriography demonstrated a well-enhanced tumor of 20 mm in diameter and a non-enhanced area around the tumor (arrow) (A). CT during arterial portography showed an unenhanced area. Peripheral area of the tumor was enhanced as well as surrounding liver parenchyma (arrow) (B). Abdominal MRI using superparamagnetic iron oxide showed an unclear tumor in T1-weighted image (arrow) (C), and high intensity tumor in T2-weighted image of (arrow). Peripheral area of the tumor was enhanced as well as surrounding liver parenchyma (D).

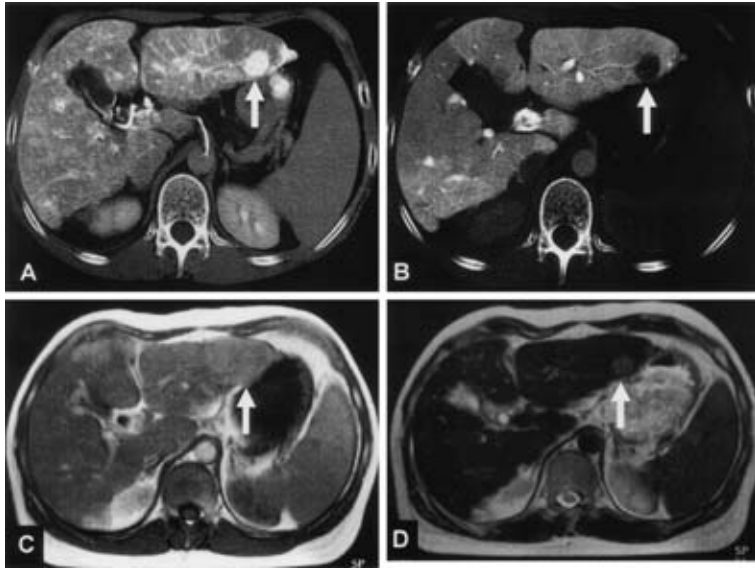
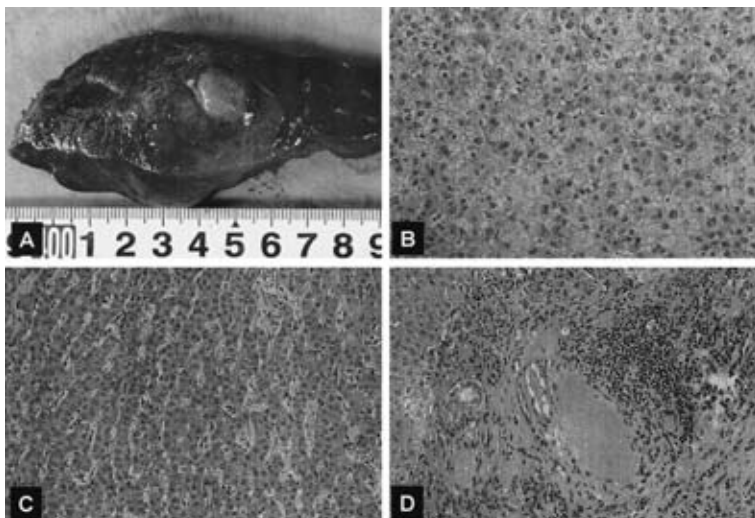


Fig. 2 The surface of resected specimen (A) showed a tumor diagnosed as moderate to poorly differentiated HCC (B), and that was surrounded with well differentiated HCC (C). The non-tumorous lesion was diagnosed as chronic hepatitis (F2 ~ 3, A1 ~ 2) (D).



腹部造影MRI (superparamagnetic iron oxide 造影; 以下, SPIO と略記) 所見: T1 強調画像では腫瘍は不明瞭. T2 強調画像にて肝 S2/3 に 2cm 大の SPIO 取り込み不良域を認めた. CTHA で認められた辺縁の不染色領域には SPIO の取り込みを認めた (Fig. 1C, D).

以上より, HCC と診断し, 平成 15 年 1 月, 肝部分切除術を施行した.

手術所見: 単純結節型, L, H1, St-L, 4.8×2.5 cm, Eg, Fc (+), Fc-Inf (+), Sf (-), S0, N0, Vp0, Vv0, Va0, B0, IM0, P0, SM (-): 20mm, CH, M0, Stage II, Hr0 (L), D (-), 治癒度 A2 であった.

病理組織学的検査所見: 4.8×2.5cm の高分化型 HCC の内部に 1.3×1.3cm の中分化型 HCC を認めた. 背景肝は F2~3, A1~2 で, 慢性肝炎であった (Fig. 2). 術後 3 年を経過した現在, 無再発生存中である.

症例 2: 68 歳, 女性

主訴: 自覚症状なし.

現病歴: 昭和 60 年, 肝障害を認め, 当院内科を受診. 抗核抗体陽性, 抗平滑筋抗体陽性. 肝生検での肝組織所見は慢性活動性肝炎で, AIH と診断され, PSL 10mg/日 を約 20 年間に服治療中であつた. 平成 16 年 9 月に AFP が 1,073ng/mL と上昇し, 肝 S8/7 に HCC を指摘された. 前医にて経皮的ラジオ波凝固療法を施行されたが, 治療部位再発を来したため, 当科へ紹介された.

入院時現症: 腹部は柔らかく平坦. 肝, 脾を触知せず. 臍上部に腹腔鏡下肝生検の術創を認めた.

入院時血液検査所見: AST 38U/l, ALT 59U/l, ALP 372U/l, γ GTP 91U/l と肝障害, 胆道系酵素の軽度上昇を認めた. 腫瘍マーカーでは AFP 1,304ng/ml, L3 分画 80% と高値であった. 血中の HBV-DNA, HCV-RNA は陰性であった.

血管造影 CT 所見: CTHA にて, 肝 S8/7 に辺縁に不染色領域を伴った, 強く造影される 2cm 大の結節を認めた. CTAP では径 5cm 大の不染色領域を認めた. その右背側の造影域は A-P shunt が疑われた (Fig. 3A, B).

腹部造影MRI (SPIO) 所見: CTHA で濃染となっていた結節領域および周囲の不染色領域は SPIO 取り込み不良域となり, その右背側の領域はわずかに SPIO の取り込みを認めた (Fig. 3C, D).

以上より, HCC と診断し, 平成 16 年 11 月, 右肝静脈の合併切除を伴う肝前上亜区域切除術を施行した.

手術所見: 単純結節周囲増殖型, A, H1, Mt-A, 2.5×1.2cm, Eg, Fc (+), Fc-Inf (+), Sf (+), S0, Vp1, Vv0, Va0, B0, IM0, P0, SM (-): 12mm, CH, M0, Stage III, HrS (S8+ α), D (-), 治癒度 B であった.

病理組織学的検査所見: 中分化型 HCC で, 背景肝は F3, A3 であった (Fig. 4). また, 肝組織中の HBV-DNA, HCV-RNA の検索を行ったが, いずれも陰性であった.

術後 5 か月目に肝外側区域に急速な再発を認め, A3 の分枝より選択的に肝動脈化学塞栓療法 (以下, TACE と略記) を行った. その 4 か月後に肝 S5, S1 に新しい再発を認め, 肝切除術より 1 年後に癌死された.

考 察

AIH における HCC の発生機序としては, AIH の肝硬変への進行, ステロイドの長期投与, ウイルス性肝炎の合併などが想定されている^{1)~3)}. AIH を基礎疾患とする HCC は少ないといわれてきたが, 最近, 報告が増加している^{1)~8)}. 医学中央雑誌, PubMed を用い, 「AIH」, 「HCC」をキーワードとして 1963 年から 2006 年までについて文献検索し得た国内外の症例数は 103 例であった. これに自験例の 2 例を加えた 105 例について検討した.

AIH における HCC 発生は, 合併したウイルス性肝炎に起因する可能性がある. Ryder ら⁹⁾ は AIH に合併した HCC 8 例の検討を行い, HCV 抗体陽性例が 2 例, HCV 抗体は陰性で, 末梢血中の HCV-RNA 陽性例が 2 例, HCV 抗体, 末梢血中 HCV-RNA は陰性で, 肝組織中の HCV-RNA のみ陽性なものが 2 例認められたと報告し, AIH における HCV 感染の関与を示唆している. さらに, AIH に対して免疫抑制剤が投与されている場合,

Fig. 3 CT during arterial portography showed a 5 cm in diameter of non-enhanced lesion in segment 8 to 7 of the liver (arrow) and a right-backward enhanced lesion reflected arterial-portal shunt (A). CT arteriography showed a well-enhanced tumor with surrounding non-enhanced area (arrow) (B). Abdominal MRI using superparamagnetic iron oxide showed a poorly enhanced tumor in T1-weighted image (arrow) (A) and a high intensity tumor in T2-weighted image (arrow) (B).

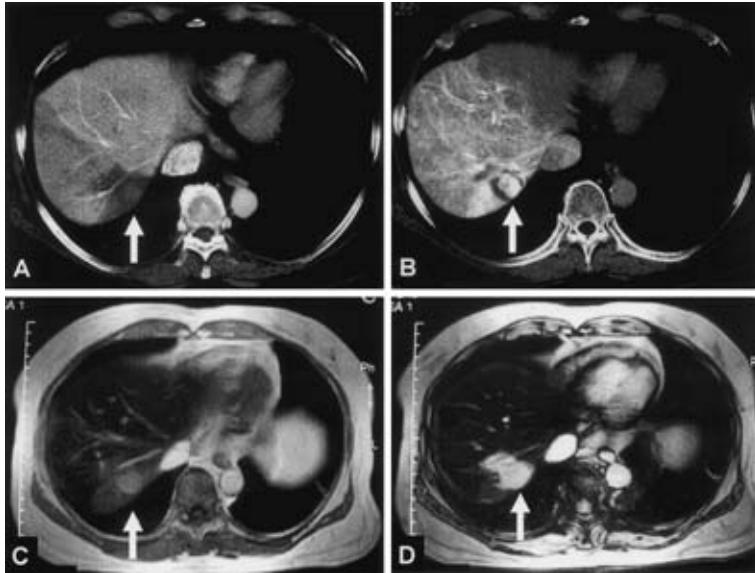


Fig. 4 The surface of resected specimen (A), and the microscopic findings (B) showed a moderately differentiated HCC (C) and the separated necrotic area treated with radio-frequency ablation (D).

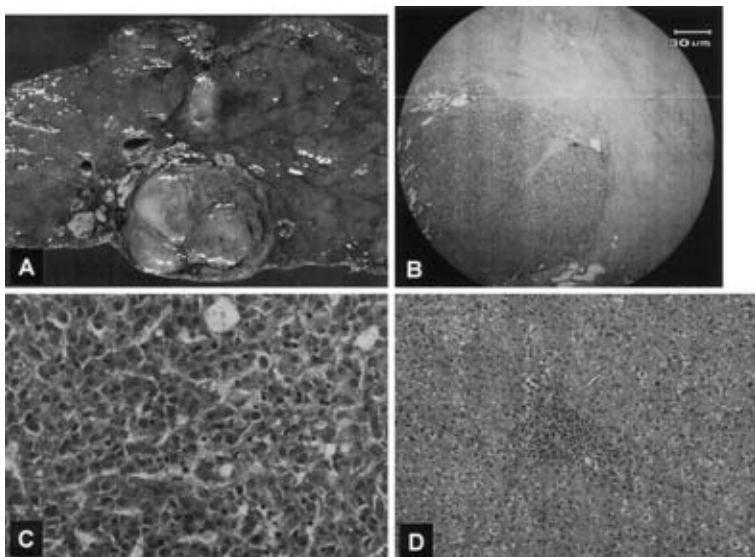


Table 1 Reported cases of hepatocellular carcinoma with nonviral autoimmune hepatitis

Author	Year of publication	Age	Gender	Histology of the liver	Treatment for HCC	HBsAg	HBV-DNA (blood and tissue)	HCV Ab	HCV-RNA (blood and tissue)	Steroid for AIH
Kashiwagi ¹⁰⁾	1996	64	F	LC	TAE	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Kashiwagi ¹⁰⁾	1996	75	F	CAH	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Kashiwagi ¹⁰⁾	1996	71	F	LC	TAE	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Komada ¹¹⁾	1998	80	F	CAH	TAE	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Kojima ¹²⁾	1998	75	F	ND	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Yamazaki ¹³⁾	1999	82	M	LC	TAE	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Park ¹⁶⁾	2000	49	M	LC	resection	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)
Nakata ³⁾	2000	67	F	LC	resection	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Ogata ¹⁴⁾	2000	77	M	CAH	TAE	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Hori ¹⁵⁾	2003	89	F	LC	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Our case 2		68	F	CAH	resection	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)

AIH : autoimmune hepatitis, LC : liver cirrhosis, CAH : chronic active hepatitis, TAE : transcatheter arterial embolization, ND : not determined

HCV 抗体 の 発 現 が 抑 え ら れ て い る 可 能 性 が あ る と 述 べ て お り , HCV の 感 染 を 完 全 に 否 定 す る た め に は 血 中 , 肝 組 織 中 の HCV-RNA を 測 定 す る こ と が 必 要 だ と 強 調 し て い る⁹⁾ . 一 方 , Nishiyama ら⁴⁾ は 血 中 の HCV-RNA 陽 性 例 と HCV-RNA 陰 性 例 に つ い て , AIH 診 断 から 肝 癌 発 症 ま で の 期 間 を 検 討 し , 両 群 の 間 に 差 は な く , AIH に お け る HCC 発 症 の HCV の 影 響 は 少 ない と 報 告 し て い る .

HBs 抗 原 , HCV 抗 体 の 両 者 を 測 定 し て い る 61 例 で は , HBs 抗 原 陽 性 例 は な か っ た も の の , 7 例 の HCV 抗 体 陽 性 例 を 認 め た . HCV-RNA と 同 様 に , 血 中 , 肝 組 織 中 の HBV-DNA を 測 定 し て い な い 症 例 で は ウ イ ル ス 性 肝 炎 の 関 与 を 完 全 に 否 定 で き ず , AIH の み に 起 因 し た HCC と は 断 定 で き な い た め , AIH に 合 併 し た HCC 症 例 で は 血 中 , 肝 組 織 中 の HBV-DNA の 検 索 が 必 須 で あ る . 血 中 , 肝 組 織 中 の HBV-DNA と HCV-RNA が 測 定 し て あ り , か つ 両 者 が 陰 性 , す な わ ち ウ イ ル ス 性 肝 炎 の 関 与 を 完 全 に 否 定 で き る 症 例 は , 自 験 例 1 例 を 含 め て 11 例 の み で あ っ た (Table 1)^{3)10)~16)} .

1988 年 , Wang ら¹⁷⁾ は AIH から 肝 硬 変 に 進 展 し , 5 年 以 上 経 過 し た も の が HCC 発 症 の high risk group で あ る と 報 告 し た . し か し そ の 後 , 多 く の AIH 症 例 に ウ イ ル ス 性 肝 炎 が 関 与 し て い た 可 能 性 が 示 唆 さ れ る と , 同 施 設 の Park ら¹⁶⁾ は 2000 年 , HBV , HCV の 感 染 が 完 全 に 否 定 で き れ ば ,

AIH から 肝 硬 変 に な っ て 5 年 以 上 た っ て も HCC 発 症 は 少 ない と 報 告 し て い る . HCC 発 症 時 の 背 景 肝 組 織 が 明 確 に 記 載 し て あ る 81 例 で 検 討 す る と , 肝 硬 変 例 が 54 例 (67%) で , 非 肝 硬 変 例 は 27 例 (33%) と 報 告 例 の 約 3 分 の 1 を 占 め た . AIH に お け る HCC の 発 生 が 必 ず し も 肝 硬 変 を 背 景 と す る と は 限 ら な い と 考 え ら れ , AIH 自 体 に よ る 肝 組 織 の 破 壊 が HCC の 発 症 に 関 与 す る 可 能 性 が 示 唆 さ れ た¹²⁾ .

従 来 , AIH に お け る HCC の 発 癌 に お い て は , ステロイドの長期投与による免疫抑制が関与する可能性が指摘されてきたが , ステロイドが肝細胞の壊死 , 炎症を軽減させ , それにより発癌のプロモーションが抑制されるという報告もある⁵⁾⁷⁾ . AIH に 対 す る ステロイド治療について記載のある 91 例 に つ い て 検 討 す る と , ステロイド未使用例は 23 例 (25%) で あ っ た . ステロイド未使用例での AIH の 診 断 から HCC 発 症 ま で の 期 間 は 平 均 6.4 年 , ステロイド使用例での AIH の 診 断 から HCC 発 症 ま で の 期 間 は 平 均 11.3 年 で あ っ た . AIH で は , ステロイドはむしろ発癌抑制に働いている可能性もある⁴⁾⁹⁾ .

血 中 , 肝 組 織 中 の HBV-DNA , HCV-RNA が 陰 性 , 肝 硬 変 な し , ステロイド未使用という三つの条件をすべて満たす症例はわずか 3 例であつた¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾ . これらの症例は純粋な AIH を 母 地 と し

たHCCの発癌の可能性があり、AIH自体が前癌病変となりうるといえる。3例とも75~80歳と高齢で、AIHの診断からHCC発見までの期間は5~10か月、2例はTAEを施行し、1例は無治療であった。

AIH症例が経過観察されている場合、合併したHCCの大部分が比較的早期に発見されているにもかかわらず予後は不良である。その理由としては、肝予備能の低下した状態で発癌し、治療の選択肢が制限されることが挙げられ¹⁸⁾、死因としては肝不全死が多いとされている⁷⁾。

HCCに対する治療としては、肝切除、局所凝固療法、TACE、全身化学療法などが行われている。発見時すでに腫瘍が大きいことが多く、また進行した肝硬変のために切除不能例が多いため、TACEなどの内科的治療が選択されることが多い⁷⁾¹⁹⁾。今回検索しえたかぎりでは、肝切除を施行した症例は21例であった。Nishiyamaら⁴⁾は、AIHに合併したHCCでは肝機能を温存するために、局所凝固療法が望ましいとしている。AIHに合併したHCCの治療として肝移植を施行した例はなかったが、Medinaら²⁰⁾はAIHに対する治療としての肝移植の成績は5年生存率83~92%、10年生存率75%と良好であると報告している。今後、AIHに合併したHCCに対する治療として肝移植も選択肢になりうると考えられた。

症例1は組織学的には高分化型HCCの内部に中分化のHCCを内包していた。AIHに合併したHCCにおいて、このような症例は自験例を含めて3例あり¹⁵⁾、うち2例の背景肝は慢性肝炎であった。慢性肝炎を母地として高分化型のHCCが発症し、脱分化した可能性があると考えられた。

症例2は肝切除術後早期に急速な再発、進行を認め、手術より1年後に癌死した。ステロイドによって免疫能が低下し、HCCの再発、進行を促進した可能性があると考えられた。

AIHにおけるHCCの発癌機序の解明のためには、HBV、HCV感染を完全に否定することに加えて肝硬変の有無、ステロイド使用の有無を詳細に検討する必要がある。

文 献

- 1) 石崎有澄美, 正木尚彦, 秋山純一ほか: 肝細胞癌を合併した自己免疫性肝炎の2例. 肝臓 **41**: 727—735, 2000
- 2) 正木尚彦, 林 茂樹: 自己免疫性肝炎に合併した肝細胞癌. 日臨 **59**: 455—464, 2001
- 3) 中田岳成, 小山 洋, 小松大介ほか: 自己免疫性肝炎による肝硬変に合併した肝細胞癌の1例. 日臨外会誌 **62**: 1487—1491, 2001
- 4) Nishiyama R, Kanai T, Abe J et al: Hepatocellular carcinoma associated with autoimmune hepatitis. J Hepatobiliary Pancreat Surg **11**: 215—219, 2004
- 5) 吉岡慎一郎, 田宮芳孝, 坂田研二ほか: 自己免疫性肝炎に合併した肝細胞癌の1症例. 肝・胆・膵 **47**: 827—834, 2003
- 6) Hardee JT, Breth GF, El-serag HB: Hepatocellular carcinoma associated with autoimmune hepatitis. J Clin Gastroenterol **37**: 271—272, 2003
- 7) 水野秀城, 山下竜也, 山下太郎ほか: 化学療法が著効した自己免疫性肝炎に伴う肝細胞癌の1例. 肝臓 **45**: 116—120, 2004
- 8) 大石和弘, 安原彰浩, 榎野博史ほか: 肝炎ウイルス陰性の自己免疫性肝炎に合併した肝細胞癌の1例. 内科医会誌 **16**: 77—79, 2004
- 9) Ryder SD, Koskinas J, Rizzi PM et al: Hepatocellular carcinoma complicating autoimmune hepatitis: role of hepatitis C virus. Hepatology **22**: 718—722, 1995
- 10) 柏木元実, 加藤義和, 三橋裕子ほか: 原発性肝細胞癌を併発した自己免疫性肝炎の3例の臨床的検討. 肝臓 **37**: 154, 1996
- 11) Komada N, Onaga M, Yamagata M et al: A case of hepatocellular carcinoma associated with autoimmune hepatitis. Hepatol Res **11**: 49—56, 1998
- 12) 小島 博, 矢倉道泰, 村居晴洋ほか: 当院で経験した混合型肝癌の2例. Liver Cancer **4**: 94—98, 1998
- 13) Yamazaki K, Kamiyama T, Shiba S et al: An aged male patient with autoimmune hepatitis complicated by hepatocellular carcinoma. Intern Med **38**: 422—425, 1999
- 14) 尾形靖一郎, 前山史朗, 戸部直孝ほか: 自己免疫性肝炎に合併した肝細胞癌の1男性剖検例. 肝臓 **41**: 48—52, 2000
- 15) Hori K, Fukuda Y, Tomita T et al: Hepatocellular carcinoma complicating autoimmune hepatitis without either hepatitis C viral infection or corticosteroid therapy. J Gastroenterol **38**: 197—199, 2003
- 16) Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ et al: Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci **45**: 1944—1948, 2000
- 17) Wang KK, Czaja AJ: Hepatocellular carcinoma in corticosteroid-treated severe autoimmune

- chronic active hepatitis. *Hepatology* **8** : 1679—1683, 1988
- 18) 宮坂有香, 吉岡篤史, 小野圭一ほか: 非B非C型原発性肝癌の臨床的検討. 多摩消シンボ誌 **18** : 24—28, 2004
- 19) 敷島裕之, 本原敏司, 加藤達哉ほか: 自己免疫性肝炎の経過中に発症し治療切除しえた肝細胞癌の1例. 日消外会誌 **34** : 105—108, 2001
- 20) Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R : Immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* **17** : 1—16, 2003

Two Cases of Resected Hepatocellular Carcinoma with Non-Viral Autoimmune Hepatitis

Toshiro Masuda, Toru Beppu, Takatoshi Ishiko,
Shinichi Sugiyama, Hiroshi Takamori, Keiichiro Kanemitsu,
Masahiko Hirota, Ryo Takaoka*, Motohiko Tanaka* and Hideo Baba
Department of Gastroenterological Surgery and Department of Gastroenterology and
Hepatology*, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

We report two cases of resected hepatocellular carcinoma (HCC) with nonviral autoimmune hepatitis (AIH). Case 1 : A 36-year-old woman treated for AIH for 23 years with prednisolone underwent partial hepatectomy for HCC. The tumor was 4.8 cm in diameter, and involved moderate to poorly differentiated HCC surrounded by well differentiated HCC. The non cancerous lesion showed chronic hepatitis. HBV-DNA and HCV-RNA were negative in serum. Case 2 : A 68-year-old woman treated for AIH for 20 years with PSL underwent systematic hepatectomy for HCC. The tumor was 2.5 cm in diameter, and histologically involved moderately differentiated HCC. The non cancerous lesion showed chronic hepatitis. HBV-DNA and HCV-RNA were negative in liver tissue and serum. It is supposed that HCC in AIH is caused by liver cirrhosis, long-term administration of steroids, or association of chronic viral hepatitis. It is necessary to check them. The non cancerous lesions in both cases showed chronic hepatitis. Both women had been treated for AIH with PSL for long periods, and had little relation to HBV or HCV.

Key words : hepatocellular carcinoma, autoimmune hepatitis, hepatic resection

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 277—283, 2007]

Reprint requests : Toshiro Masuda Department of Gastroenterological Surgery, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University
1-1-1 Honjo, Kumamoto, 860-8556 JAPAN

Accepted : September 27, 2006