<症例報告>

肉芽腫性炎症を伴った梅毒性肝炎の 1 例

的野 智光^{1)*} 徳永 志保¹⁾ 杉原 誉明¹⁾ 永原 天和¹⁾ 植木 賢¹⁾
岡本 欣也¹⁾ 大山 賢治¹⁾ 法正 恵子¹⁾ 岡野 淳一¹⁾ 前田 直人¹⁾
孝田 雅彦¹⁾ 村脇 義和¹⁾ 堀江 靖²⁾

要旨：症例は 54 歳，男性．全身倦怠感を主訴に受診し，胆道系酵素の著明な上昇を認めた．肝炎ウイルスマーカー，抗核抗体は陰性であったが，梅毒血清反応が陽性で，陰茎に硬結を認めた．腹腔鏡検査では，肝表面に白色調小結節を認め，肝組織では肉芽腫性炎症を認めた．早期梅毒性肝炎と診断し，amoxicillin (AMPC) 内服を開始後，胆道系酵素は速やかに改善した．早期梅毒性肝炎の報告は比較的稀であり，組織学的に肉芽腫性炎症を認める例も少なく，若干の文献的考察を加えて報告する．

索引用語： 早期梅毒性肝炎 腹腔鏡検査 肉芽腫性炎症

はじめに

先天性梅毒や晩期梅毒において肝障害を合併することはよく知られているが，早期梅毒での肝障害の報告は比較的稀である^{1)~5)}．従来早期梅毒性肝炎の診断は治療診断が主体であり，駆梅療法により検査や症状の改善を認めた場合に診断されていた．一方，肝組織で肉芽腫性炎症を認める病態はいくつか知られているが，梅毒性肝炎における肉芽腫形成の報告は稀である．今回我々は，肉芽腫性炎症を伴った早期梅毒性肝炎の 1 例を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：54 歳，男性．

主訴：全身倦怠感．

既往歴：33 歳アルコール性肝炎，50 歳頃より高血圧症，高尿酸血症．

生活歴：20~33 歳は 5 合/日以上，33 歳より機会飲酒，喫煙：25 本/日×23 年，43 歳以降禁煙．

家族歴：父肺癌．

内服薬：アロプリノール 200 mg，カンデサルタン 4 mg．

現病歴：以前より高血圧症，高尿酸血症にて内服加療していた．平成 19 年 12 月下旬女性との性的交渉があった．平成 20 年 1 月 20 日より 38℃ 以上の発熱，倦怠感，陰茎の腫脹・疼痛を自覚し，2 月初旬近医泌尿器科受診したところ，性器ヘルペスと診断され，valaciclovir hydrochloride 500 mg を 10 日間投与された．受診時の血液検査で AST 43 IU/L，ALT 63 IU/L，ALP 335 IU/L， γ -GTP 79 IU/L と軽度肝障害を認めていた．その後も微熱が持続し，倦怠感，陰部腫脹の改善がみられないため，3 月中旬内科を受診した．肝機能検査にて AST 209 IU/L，ALT 321 IU/L，ALP 2395 IU/L， γ -GTP 823 IU/L と肝障害増悪を指摘され，精査加療目的に当科紹介入院となった．

入院時現症：身長 175 cm，体重 65 kg，体温 37.4℃，血圧 120/82 mmHg，脈拍 100/分，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄疸なし，頸部リンパ節触知せず，胸部は聴打診上異常所見は認めず，腹部は平坦，軟で肝脾は触知しなかった．下腹部恥骨上部の腫脹，圧痛を認めた．また両側鼠径リンパ節は大豆大に腫大しており，陰茎に硬結を認めた (Fig. 1)．明らかな皮疹はみられなかった．

入院時検査成績 (Table 1)：検血一般は異常を認めず，生化学検査では，総ビリルビン 1.7 mg/dl，AST 195 IU/L，ALT 312 IU/L，ALP 2706 IU/L， γ -GTP 950 IU/L と著明な肝障害を認めた．肝炎ウイルスマーカーはすべて陰性であり，抗核抗体や抗ミトコンドリア抗

1) 鳥取大学医学部機能病態内科学

2) 鳥取大学医学部附属病院病理部

*Corresponding author: matono@med.tottori-u.ac.jp

<受付日 2009 年 5 月 7 日> <採択日 2009 年 11 月 9 日>

Fig. 1 The finding of penis with the induration

体も陰性であった。単純ヘルペスウイルス-IgM は陰性であったが、梅毒血清反応は TP 抗体 13.4 と高値であり、RPR 法 64 倍と強陽性であった。

腹部超音波および CT 検査では、肝は辺縁鈍、両葉とも腫大していたが、分葉肝、胆嚢萎縮や脾腫はみられなかった。

入院後経過 (Fig. 2) : 血液検査成績からウイルス性肝炎、自己免疫性肝疾患は否定的であった。好酸球増加はみられず、IgE RIST も陰性であることから薬物性肝障害も否定的であった。微熱や下腹部・陰茎の腫脹および血清 FTA-ABS-IgM は陽性であり、胆道系酵素の上昇を伴った肝機能障害を伴っていることから、梅毒性肝炎を疑って腹腔鏡検査を施行した。右葉は辺縁鈍、腫大し、全体的に赤色調であった (Fig. 3)。肝表面は平滑で、赤色紋理、白色紋理は認めなかったが、約 2 mm 程度の白色調小結節が 5 個以上散在していた。白

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	6900 / μ l	IgM-HA	(-)
RBC	4.51×10^6 / μ l	HBs-Ag	(-)
Hb	13.3 g/dl	HBs-Ab	(-)
Ht	39.1 %	HBc-Ab	(-)
PLT	29.2×10^4 / μ l	IgM-HBc	(-)
PT	106 %	HBV-DNA (PCR)	< 2.6 LGE
APTT	39.2 sec	HCV-Ab	(-)
fibrinogen	693 mg/dl	HCV-RNA	(-)
T.Bil	1.7 mg/dl	IgM-HEV	(-)
D.Bil	0.7 mg/dl	ANA	(-)
TP	8.8 g/dl	AMA	(-)
Alb	4.1 g/dl	HSV-IgM	(-)
AST	195 IU/L	HSV-IgG	(+)
ALT	312 IU/L	EBV anti-VCA-IgM	(-)
ALP	2,706 IU/L	EBV anti-VCA-IgA	(-)
γ -GTP	950 IU/L	CMV-IgM	(-)
LDH	266 IU/L	CMV-IgG	(+)
CHE	378 IU/L	Rubella virus-IgM	(-)
CPK	134 IU/L	Rubella virus-IgG	(+)
AMY	50 IU/L	<i>C.trachomatis</i> -IgM	(-)
BUN	10 mg/dl	<i>C.trachomatis</i> -IgG	(-)
Cr	0.93 mg/dl	HIV-Ab	(-)
CRP	2.33 mg/dl	TPHA	(+)
T.chol	354 mg/dl	RPR	$\times 64$
TG	255 mg/dl	FTA-ABS	(+)
IgG	2,290 mg/dl	FTA-ABS	$\times 5,120$
Fe	65 μ g/dl	IgM-FTA-ABS	(+)
Ferritin	540 ng/ml	IgM-FTA-ABS	20 (< 20)
IgE RIST	425 IU/ml		

Fig. 2 Clinical course

Fig. 3 Laparoscopy shows small white nodule (arrows) in hepatic surface.

色調小結節を含めて針生検を行ったところ、病理組織学的検査では、類洞に軽度の好中球の浸潤があり、門脈域にはリンパ球浸潤を認めた。一部の門脈域は、結節状に肥厚し、胆管内腔の変形、胆管上皮細胞配列の乱れ、小葉間胆管が障害されていた。CD138 に特異的に染まる多数の形質細胞とリンパ球を中心とした上皮細胞内への炎症細胞浸潤がみられた (Fig. 4a, b, c)。梅

毒トレポネーマの検出のために行ったワルチンスタリー染色は陰性であった。以上より、第2期梅毒、早期梅毒性肝炎と診断した。駆梅療法として、AMPC 1500 mg/day の内服治療を開始した (Fig. 2)。内服後、梅毒トレポネーマが一度に多量に死滅することによる 38.9℃ の発熱 (Jarisch Herxheimer 反応) がみられたが、翌日には解熱した。内服治療後、陰茎の腫脹は軽快し、肝

Fig. 4 Microscopic findings of the liver biopsy specimen. a) Granulomatous inflammation (arrow) in portal area, $\times 40$, HE. b) Many plasma cells and lymphocytes infiltrates in portal area, $\times 600$. c) Immunohistochemical staining for CD138 demonstrate positive for plasma cells (arrows), $\times 600$.

胆道系酵素は改善を認め、退院となった。梅毒抗体価は一時的に上昇したが、その後改善を認め、4週間の内服にて治療を終了した。

考 察

第2期梅毒は、感染後平均1.5カ月であり、第1期変と共存することがある。スピロヘータが増殖し、全身の免疫応答を生じるため、発熱や倦怠感、皮疹、全身リンパ節腫脹などの全身症状が強い。

梅毒に伴う肝障害は、従来先天性梅毒や3期梅毒にみられる内臓病変として知られていたが、第1期から2期にかけての早期梅毒においても肝障害を合併する報告^{1)~5)}が散見され、早期梅毒性肝炎と言われている。1943年 Hahn が早期梅毒 33,825 人中 80 人 (0.24%) に肝炎が認められたと報告⁶⁾し、1975 年 Feher らが早期梅毒 175 例中 17 例 (9.7%) に肝障害を認めたと報告している⁷⁾。最近では、2004 年岸本ら⁸⁾によると梅毒患者 14 例中 6 例に肝機能障害を合併し、そのうち 1 例は急性 B 型肝炎を合併しており、5 例は早期梅毒性肝炎と診断し、梅毒に伴う肝障害は従来の報告よりも多いものと推測される。

早期梅毒性肝炎について明確な診断基準は確立されていないが、その特徴は以下の通りである^{9)~14)}。①早期梅毒の臨床診断が確実である。②黄疸を呈することは稀である。③肝障害は ALP 高値を特徴とし、総ビリルビン、AST、ALT は正常あるいは軽度の上昇にとどまる。④組織学的には、門脈域への多核球あるいは単核球の浸潤が主体で、経過が長くなると肉芽腫様病変を形成することがある。巣状壊死などの肝実質細胞の変化は比較的軽い。Treponema が認められることは少ない。⑤駆梅毒療法が著効する。

本例では、ALP や γ -GTP などが高値を呈しており、総ビリルビンや AST、ALT は軽度の上昇にとどまるなど上記基準と合致する点が多く、また駆梅毒療法が著効し、陰茎部の腫脹が軽快してきたことから、早期梅毒性肝炎と診断した。本例では、腹腔鏡検査で肝表面に散在する白色調小結節を 5 個以上認めた。その一部を生検したところ、病理組織学的検査では、一部の門脈域が、結節状に肥厚し、胆管内腔の変形、胆管上皮細胞配列の乱れ、小葉間胆管が障害されていた。これは、2 期梅毒でみられる胆管障害の組織所見と一致している¹⁵⁾。また中心部は、CD138 に特異的に染まる多

数の形質細胞とリンパ球を中心とした上皮細胞内への炎症細胞浸潤がみられ、肉芽腫性炎症を認めた (Fig. 4b, c). 組織学的所見から、臨床的に胆道系酵素が高値であったことを裏付けるものであった。

一般に肝臓に肉芽腫性炎症を形成する疾患としては、結核、梅毒、住血吸虫、伝染性単核球症、サルコイドーシス、原発性胆汁性肝硬変、Wegener 肉芽腫症、サルファ剤などによる薬物性肝障害などがあり^{15)~18)}、サルコイドーシスと結核の頻度が高く、肉芽腫性肝疾患の大部分を占めている。しかし、その他の疾患では肉芽腫性炎症が肝表面上に出現することは少なく、腹腔鏡下に観察できることはほとんどないとされている¹⁷⁾。Feher らが早期梅毒性肝炎と診断した 15 例中 7 例に肝組織内に *Treponema pallidum* を認めたという報告⁷⁾があるが、本例では *Treponema pallidum* はみられなかった。その発生機序は、直接障害の可能性が高いが、自己免疫機序を介した障害の可能性も報告されており、今後の検討が必要である。

本症例では、上下部消化管内視鏡検査ではとくに異常は認めなかったが、稀に胃病変や大腸病変などが報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。消化管梅毒では、*Treponema pallidum* が血行性に全身に散布される 2 期に胃梅毒として診断されるものが多い。胃梅毒では、心窩部痛や胃部不快感などの上腹部症状を有しているが、上部消化管検査による胃病変が診断の契機となることがある。一方、近年欧米では同性愛者の肛門性交による直腸梅毒が急増してきており、本邦でも稀に報告例がみられる。病所見としては、肛門性交による歯状線口側に好発する陰部外硬性下疳と、2 期梅毒の血行感染と考えられ、肛門より離れた部位にみられる易出血性の潰瘍、びらんが多い。

海外において、近年 HIV 感染者の梅毒性肝炎の報告も散見される²¹⁾²²⁾。その特徴としては、肝障害は中等度に留まるが、ALP 高値を呈しており、HIV 感染者の梅毒性肝炎合併患者の平均 CD4 陽性細胞数は、317 個/mm³ であり、その数は平均 rapid plasma regain (RPR) 値と相関していたとの報告がある²¹⁾。また、梅毒による劇症肝炎に対して肝移植にて救命しえた症例も報告されている²³⁾。我が国では、梅毒は戦後より 2003 年まで減少が続いていたが、その後やや増加に転じている²⁴⁾。患者の年齢は幅広いが、早期梅毒は 20 代をピークとした若年成人に多く、最近の患者増加も、この 20 代から 30 代が中心で 50 代以降は明らかに減少している。2006 年には厚生労働省の性感染症の報告数によると 637 名

であるが、実際には届けられていないケースも多く、HIV 感染者の増加とともに梅毒患者も増加傾向にあると推測される。以上より今後早期梅毒性肝炎も増加してくることが予想され、肝炎の鑑別診断の一つとして考慮しておく必要がある。

文 献

- 1) 関川修司, 長尾泰孝, 辰巳奈津子, 他. 黄疸をともなった早期梅毒性肝炎の 1 例. 日消誌 2003; 100: 583—586
- 2) 尾崎隆男, 後藤研誠, 河辺慎司, 他. 性感染症による急性肝炎を反復した 17 歳男子例. 小児科 2003; 44: 1578—1583
- 3) 中西 満, 永坂 敦, 若浜 理, 他. 著明な肝実質障害を伴った早期梅毒性肝炎の 1 例. 肝臓 2000; 41: 759—763
- 4) Ozaki T, Takemoto K, Hosono H, et al. Secondary syphilitic hepatitis in a fourteen-year-old male youth. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 439—441
- 5) Note P, Nonno FD, Licci S, et al. Early syphilitic hepatitis in an immunocompetent patient: really so uncommon? *Int J STD AIDS* 2008; 19: 65—66
- 6) Hahn RD. Syphilis of the liver. *Am J Syphil Gonorrh Vener Dis* 1943; 27: 529—562
- 7) Feher J, Somogyi T, Timmer M, et al. Early syphilitic hepatitis. *Lancet* 1975; 2: 896—899
- 8) 岸本恵美, 土屋知子, 滝澤三久, 他. 2 期梅毒の 3 例. 皮膚臨床 2004; 46: 1667—1672
- 9) Baker AL, Kaplan MM, Wolf HJ, et al. Liver disease associated with early syphilis. *N Engl J Med* 1971; 284: 1422—1423
- 10) Campisi D, Whitcomb C. Liver disease in early syphilis. *Arch Intern Med* 1979; 139: 365—366
- 11) Veeravahu M. Diagnosis of liver involvement in early syphilis. *Arch Intern Med* 1985; 145: 132—134
- 12) Schlossderg D. Syphilitic hepatitis: A case report and review of literature. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 552—553
- 13) Young MF, Sanowski RA, Manne RA, et al. Syphilitic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 15: 174—176
- 14) Lee RV, Thornton GF, Conn Ho, et al. Liver disease associated with secondary syphilis. *N Engl J Med* 1971; 284: 1423—1425
- 15) Kanel GC, Korula J. Miscellaneous conditions. In: *Atlas of liver pathology*, Edited by GM Borden, 2nd

- ed., Elsevier, Philadelphia, 2005, p315—335
- 16) 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 1984 ; 25 : 779—787
  - 17) 川村 正, 渡辺俊明. 肝臓の肉芽腫性疾患. 「腹腔鏡検査アトラス」市田文弘編, アークメディア, 東京, 1990, p196—202
  - 18) Reynolds TB, Campra JL, Peter RL. Granulomatous Liver disease. In: Hepatology A Textbook of Liver Disease, Edited by D Zaikim, TD Boyer, Vol. 2., 3rd ed., W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, p1472—1489
  - 19) 小林広幸, 測上忠彦. 消化管梅毒. 胃と腸 2002 ; 37 : 379—384
  - 20) 岸健太郎, 田村茂行, 水谷澄夫, 他. 早期梅毒性肝炎を合併した梅毒性直腸炎の 1 例. 胃と腸 2001 ; 36 : 110—114
  - 21) Mullick CJ, Liappis AP, Benator DA, et al. Syphilitic hepatitis in HIV-infected patients: a report of 7 cases and review of the literature. Clin Infect Dis 2004; 39: 100—105
  - 22) Crum-Cianflone N, Weekes J, Bavaro M. Syphilitic hepatitis among HIV-infected patients. Int J STD AIDS 2009; 20: 278—284
  - 23) Lo JO, Harrison RA, Hunter AJ. Syphilitic hepatitis resulting in fulminant hepatic failure requiring liver transplantation. J Infect 2007; 54: 115—117
  - 24) 小坂 円, 岡部信彦. 発生動向調査からみた性感染症の最近の動向. 日性感染症会誌 2006 ; 17 (suppl) : 90—98

A case of early syphilitic hepatitis with hepatic granulomatous inflammation

Tomomitsu Matono^{1)*}, Shiho Tokunaga¹⁾, Takaaki Sugihara¹⁾, Takakazu Nagahara¹⁾, Masaru Ueki¹⁾, Kinya Okamoto¹⁾, Kenji Ooyama¹⁾, Keiko Hosho¹⁾, Jyunichi Okano¹⁾, Naoto Maeda¹⁾, Masahiko Koda¹⁾, Yoshikazu Murawaki¹⁾, Yasushi Horie²⁾

A 54-year-old man was admitted because of general fatigue and liver dysfunction. Positive results were obtained from serological testing for syphilis. An induration was identified on the penis, and small, white nodules were observed on the liver surface by laparoscopy. Pathological examination of the small nodules showed granulomatous inflammation. Spirochetes were not seen around the portal area in liver tissue. Early syphilitic hepatitis was diagnosed and amoxicillin administered for 4 weeks. Serum levels of transaminases and alkaline phosphatase rapidly normalized with treatment.

Key words: early syphilitic hepatitis   laparoscopy   granulomatous inflammation

Kanzo 2009; 50: 719—724

---

1) Division of Medicine and Clinical Science, Department of Multidisciplinary Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University

2) Department of Pathology, Tottori University Medical Hospital

*Corresponding author: matono@med.tottori-u.ac.jp