<症例報告>

高齢者の原発性胆汁性肝硬変に合併した B 型, C 型肝炎ウイルス マーカー陰性の肝細胞癌の 1 例

後藤 隆* 小松 真史 正宗 研**

要 旨: 87歳, 女性. 1985年 2 月黄疸, 皮膚掻痒感が出現し町立大森病院入院. 臨床経過, 胆汁うっ滞性の肝機能異常パターン, AMA 320×以上より PBC が強く疑われた. 1994年 9 月より上下肢の浮腫, 10月より異常行動がみられ10月20日再入院. 入院時の検査成績では胆汁うっ滞性の肝機能異常パターン (T.B. 2.8mg/dl, ALP 368IU/l, γ -GTP 46IU/l, GOT 103IU/l, GPT 38IU/l) とともに, NH₃は162 μ g/dl と高値であった. また, IgG 3,080mg/dl, IgM 382mg/dl, AMA 80×, HBsAg (-), HBcAb (-), HBV DNA (-), HCVAb (-), HCV RNA (-), AFP 366ng/ml, PIVKA-II 80.0AU/ml 以上であった. CT, US では肝右葉に 8.5×8.8cm の腫瘍性病変を認めた. 肝組織像で非腫瘍部分は, PBC stage IV に矛盾しない所見と考えられ, 腫瘍部分は低分化型肝細胞癌, 明調細胞型と診断された. 以上より HBV, HCV の感染を伴わない, PBC (stage IV) に合併した HCC と診断した. 肝炎 virus marker が HBsAg (-), HBcAb (-), HCVAb (-), HCV RNA (-) で HBV, HCV の感染を伴わない PBC に合併した HCC の本邦報告例は本症例を含めて 4 例であった.

索引用語: 原発性胆汁性肝硬変 肝細胞癌

はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は, 中年以後の女性に好発し, 主として小葉間胆管や隔壁胆管が侵される慢性進行性の肝内胆汁うっ滞症である. 従来 PBC に肝細胞癌 (HCC) が合併することは稀とされていたが, PBC 報告症例の増加と共に HCC 合併例も散見されるようになり, 本邦で48例報告されている. そのうち HBsAg (-) かつ HCVAb (-) の症例は12例, さらに HCV RNA まで検索されて, HBsAg (-), HBcAb (-), HCVAb (-), HCV RNA (-) である症例は自験例を含め 4 例であった. 我々は, 高齢者の PBC に AFP, PIVKA-II が共に陽性で, エコーガイド下肝生検で確診された低分化型 HCC を合併した 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

症例: 87歳, 女性.

主訴: 皮膚掻痒感, 浮腫, 異常行動.

既往歴: 1979年 6 月左乳癌手術. 輸血歴 (+), 飲酒

歴 (-)

家族歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 1985年 2 月黄疸, 皮膚掻痒感が出現し 2 月から 7 月まで町立大森病院第 1 回入院. 胆汁うっ滞性の肝機能異常パターン (T.B. 11.0mg/dl, D.B. 6.0mg/dl, ALP 12.6KAU, γ -GTP 49IU/l, GOT 59IU/l, GPT 18IU/l), 抗ミトコンドリア抗体320倍以上, IgG 1,980mg/dl, IgM 460mg/dl, HBs 抗原陰性, 腹部 CT にて肝, 胆, 膵, 脾に明らかな異常なく, PBC が強く疑われた. ursodesoxycholic acid (UDCA), 肝底護剤の内服にて肝機能の改善がみられ外来で経過観察したが, 1988年11月より受診していなかった. 1994年 9 月上旬より上下肢の浮腫が出現し, 10月上旬よりつじつまの合わない会話, 大食等の異常行動がみられたため10月20日精査加療目的に第 2 回入院となった.

入院時現症: 身長140.5cm, 体重43.9kg, 血圧120/60mmHg, 脈拍70/分整. 意識清明で会話も特に異常なかった. 眼球結膜に黄疸, 眼瞼結膜に貧血を認めた.

Takashi GOTO*, Masafumi KOMATSU** and Osamu MASAMUNE**

*町立大森病院内科, **秋田大学医学部第 1 内科

<受付日1995年12月25日>

Table 1 Laboratory data on admission (1).

Hematology		TTT	12.4 MU
RBC	$247 \times 10^4 / \mu l$	ZTT	24.0 KU
Hb	8.4 g/dl	TB	2.8 mg/dl
Ht	24.8 %	TP	6.1 g/dl
Plt	$11.3 \times 10^4 / \mu l$	Alb	2.9 g/dl
WBC	5,300 / μl	$\alpha 1$ -gl	3.5 %
Blood chemistry		$\alpha 2$ -gl	6.4 %
GOT	103 IU/l	β -gl	6.5 %
GPT	38 IU/l	γ -gl	35.9 %
γ -GTP	46 IU/l	T-chol	123 mg/dl
ALP	368 IU/l	TG	59 mg/dl
LDH	558 IU/l	PL	159 mg/dl
LAP	68 IU/l	HDL	22 mg/dl
ChE	28 IU/l	NH ₃	162 μ g/dl

Table 2 Laboratory data on admission (2).

Serology		AMA	80 ×
Serum Ig		anti-nuclear Ab	(-)
IgG	3,080 mg/dl	HBsAg	(-)
IgM	382 mg/dl	HBsAb	(-)
IgA	514 mg/dl	HBcAb	(-)
CEA	2.8 ng/ml	HBV DNA	(-)
CA19-9	121 U/ml	HCV Ab	(-)
AFP	366 ng/ml	HCV RNA	(-)
PIVKA-II	>80.0 AU/ml		

表在リンパ節，甲状腺を触知せず。胸部は呼吸音，心音正常で心雑音を聴取せず。左乳房に手術痕を認めた。肝，脾，腎を触知せず。下腿に圧痕性浮腫を認めた。また，軽度の羽ばたき振戦を認めた。手掌紅斑，くも状血管腫，黄色腫は認めなかった。

検査成績：末梢血で Hb 8.4g/dl，MCV 100.3 μ m³，MCH 34.1pg，MCHC 34.0%と正球性正色素性貧血を認めた。血液生化学検査で胆汁うっ滞の肝機能異常パターン(T.B. 2.8mg/dl，ALP 368IU/l， γ -GTP 46IU/l，GOT 103IU/l，GPT 38IU/l)を認めた。NH₃は 162 μ g/dlであった。血清脂質値に特に異常はなかった (Table 1)。

血清学的検査では IgG 3,080mg/dl，IgM 382mg/dlと高値であった。抗ミトコンドリア抗体は80倍陽性であった。肝炎ウイルスマーカーは HBsAg (-)，HBcAb (-)，HBV DNA (-)，第2世代の HCV Ab (-)，5'noncoding regionをprimerとしたPCR法による HCV RNA (-)であった。腫瘍マーカーは CEA 2.8ng/ml，CA19-9 121U/ml，AFP 366ng/ml，PIVKA-II 80.0AU/ml以上であった (Table 2)。

Fig. 1 Ultrasonography shows a mass lesion with mosaic echoes in the right lobe of the liver. **Fig. 2** Computed tomography with contrast enhancement shows a heterogenous enhanced tumor measuring 8.5×8.8cm in segment 8, 7, 5 of the liver.

腹部超音波 (US) 検査では肝右葉に辺縁が低エコー帯を呈し内部がモザイクパターンを示す腫瘍性病変を認めた (Fig. 1)。また，肝の辺縁は鈍で，表面は不整，軽度の texture の乱れを認めた。

腹部コンピュータ断層撮影法 (CT) で，肝右葉 S8を中心に S7と S5におよぶ被膜を伴う 8.5×8.8cmの腫瘍性病変を認めた。腫瘍内部には不規則な low densityを認め，造影剤投与により腫瘍全体に増強効果が認められた。明らかな娘結節は認めなかった。肝辺縁はやや不整であったが脾腫は認めなかった。胸水貯留を両側に認めた (Fig. 2)。

Fig. 3 Histological findings of non tumor portion of the liver in biopsy demonstrate Mallory body (black arrow head) in one of the hepatocytes (a). The number of interlobular bile ducts in the portal area is decreased (b).

Fig. 4 Histological findings of a tumor portion of the liver in biopsy demonstrate a clear cell type of poorly differentiated hepatocellular carcinoma.

エコー下肝生検による肝組織像で、非腫瘍部分の門脈域周囲の肝細胞の一部には Mallory 小体が観察され、また、門脈域には少数の細胆管を認めるのみで小葉間胆管は減少しており、PBC stage IV に矛盾しない所見と考えられた (Fig. 3(a), (b))。腫瘍部分は低分化型肝細胞癌、明調細胞型と診断された (Fig. 4)。

以上より B 型および C 型肝炎ウイルスの感染を伴わない、PBC に合併した HCC と診断した。肝性脳症に対しては分枝鎖アミノ酸 (BCAA) の点滴静注、lactulose, sodium picosulfate の内服にて血中アンモニア値は正常化し異常行動も認めなくなった。肝機能は Stronger Neo-Minophagen C (SNMC) 静注投与、UDCA 内服にて比較的改善された。HCC については患者家族より患者の高齢等の理由より積極治療は拒否

され、このまま経過観察することとした。

考 察

PBC の病因としては自己免疫機序の関与が考えられており、合併症も Sjögren 症候群、リウマチ性関節炎、慢性甲状腺炎などの自己免疫性疾患が多く報告されているが、HCC の合併は稀と考えられていた。また、PBC のうち症候性 PBC は病初期から慢性進行性に経過し、発症後 3～11 年で肝不全や門脈圧亢進症による消化管出血などにより死の転帰をとることが多く、肝不全対策や食道静脈瘤対策が重視されてきた。しかし、1979 年 Krasner ら¹⁾がはじめて PBC 98 症例中 4 症例の HCC 合併例を報告し注目された。本邦では 1983 年石井ら²⁾、岩下ら³⁾が報告して以来、現在まで本症例を含め 48 例²⁻¹⁶⁾の報告がなされている。このうち 35 例が 1990 年以降の報告例であり、近年その報告数が増加している。本邦報告例の平均年齢は 68.6 歳で本症例の 87 歳が最高齢であった。男女比は 1 : 2.2 で、井上ら¹⁷⁾が報告した PBC 全体の男女比 1 : 8 に比べ HCC 合併例では男性例の比率が高かった。このうち HBsAg または HBcAb が陽性の症例は 8 例、HCVAb または HCV RNA 陽性の症例は 11 例であり、HBsAg (－) かつ HCVAb (－) の症例は 12 例⁴⁻¹⁴⁾、さらに HCV RNA まで検索されて、HBsAg (－)、HBcAb (－)、HCVAb (－)、HCV RNA (－) の症例は 1 例¹⁵⁾、さらに HCV RNA まで検索されて、HBsAg (－)、HBcAb (－)、HCVAb (－)、HCV RNA (－) の症例は 1 例¹⁶⁾であった^{6,12,14)}。

PBC に HCC が合併することが比較的稀と考えられる理由として、高木ら¹⁸⁾は PBC は女性に多いこと、組織学的にも明らかな肝硬変は末期にはじめて出現し肝硬変期間が短いこと、他の肝硬変とは元来病変の場

Table 3 Four cases of PBC complicated with HCC without hepatitis viruses markers HBsAg (-), HBcAb(-), HCVAb(-), HCV RNA(-) in Japan.

No.	Author (Year)	Age	Sex	Alcohol	Blood transfusion	Stage of PBC
1.	Suzuki (1991)	69	F	n.d.	(-)	IV
2.	Akiyama (1993)	55	F	n.d.	(-)	IV
3.	Takenawa (1994)	82	F	(-)	(-)	n.d.
4.	Our case	87	F	(-)	(+)	IV

n.d.: not described

を異にし、その再生結節形成の不完全さと肝細胞の再生力が弱いこと等をあげている。

一方、HCCはウイルス性慢性肝疾患、特に肝硬変を基盤とすることが多く、最近ではその約70%がHCV感染と関連しているといわれている。畑ら¹⁹⁾はPBCに合併したHCCの発症に関してはHCVの持続感染の関与が示唆されると報告しており、PBCに肝炎ウイルスの感染が合併した症例では、ウイルス性慢性肝疾患同様HCCの合併に注意することは当然である。しかし、本症例のようにHBV、HCVの感染を伴わないPBCに合併したHCCの症例も前述のごとく自験例を含め、鈴木ら⁶⁾、秋山ら¹²⁾、竹縄ら¹⁴⁾がそれぞれ1例を報告している。これら4例は平均年齢が73歳、すべて女性、組織学的にはstage IVが3例、不明が1例であった(Table 3)。長期の胆汁うっ滞、持続する炎症、肝硬変、高齢など様々な因子が発癌に関与しているものと推察される。また、最近G型肝炎ウイルスが問題になってきており、自験例のように輸血歴のある症例では特にHGV感染の検討も必要になってくるものと考えられる²⁰⁾。今後症例の蓄積により明らかにされることを期待したい。

PBCは年々増加傾向にあり特に無症候性PBCの割合が増加しつつあり、無症候性PBCと症候性PBCの割合は2:1となっており¹⁷⁾、長期観察される症例が増えている。一方、UDCA療法などPBCに有効な治療法の開発や死因の1つである食道静脈瘤破裂に対する対策が進歩してきているため、今後PBCの生存率の延長が期待されるとともにHCCの合併例の増加も危惧される。したがって、PBCの経過観察中にはウイルス性慢性肝炎と同様にHCCの合併も念頭に置き、腫瘍マーカー、US検査、CT等による定期的な経過観察を行い、HCCの早期発見、早期治療につとめることが重要であると思われた。

結 語

B型、C型肝炎ウイルスの感染を伴わない高齢者のPBCに合併したHCCの1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Krasner N, Johnson PJ, Portmann B, et al: Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: report of four cases. *Gut* 20: 255-258, 1979
- 2) 石井秀夫, 吉田和朗, 北見啓之, 他: 原発性肝癌を合併した原発性胆汁性肝硬変の1剖検例. *肝臓* 24: 88, 1983
- 3) 岩下貞厚, 山本彰夫, 渡辺悟志, 他: 肝細胞癌, 悪性リンパ腫を合併した原発性胆汁性肝硬変の1剖検例. *肝臓* 24: 88, 1983
- 4) 市田隆文, 波田野徹, 笹川哲哉, 他: 原発性胆汁性肝硬変から見いだされた肝細胞癌. *肝胆脾* 21: 969-975, 1990
- 5) 宮沢保春, 品川 孝, 玉野稔博, 他: 肝細胞癌を合併した原発性胆汁性肝硬変の1例. *肝臓* 31: 101, 1990
- 6) 鈴木一幸, 山崎 潔, 佐藤俊一, 他: 原発性胆汁性肝硬変における肝細胞癌の合併. その頻度と病因に関する検討. *肝臓* 32: 1185-1187, 1991
- 7) 斉藤吉史, 相川達也, 松崎靖司, 他: 肝細胞癌を合併したPBCの1例. *肝臓* 32: 113, 1991
- 8) 竹崎英一, 村上信三, 西林宏之, 他: 原発性胆汁性肝硬変に合併した肝細胞癌の1剖検例. *臨床消化器内科* 7: 1811-1814, 1992
- 9) 大江 匠, 水野 博, 富永友也, 他: 肝細胞癌(HCC)を合併した原発性胆汁性肝硬変(PBC)の1例. *日消誌* 89: 982, 1992
- 10) 村上 充, 喜田恵治, 松本めぐみ, 他: 原発性胆汁性肝硬変に肝細胞癌を合併した1症例. *日消誌* 89: 982, 1992
- 11) 小村和孝, 北村 亨, 桑迫健二, 他: 原発性胆汁性肝硬変(PBC)に合併した肝細胞癌の1例. *日消誌* 90: 2558, 1993
- 12) 秋山雅彦, 河野通一, 尾崎晋一, 他: 肝臓癌を合併した原発性胆汁性肝硬変の1例. *日消誌* 90: 2582, 1993
- 13) 三浦義明, 金田泰一, 遠山 潤, 他: 原発性胆汁性肝硬変に合併し, 胆管内発育を示した肝細胞癌の1症例. *肝胆脾* 28: 129-134, 1994
- 14) 竹縄 寛, 佐久間郁行, 山岡一昭, 他: 原発性胆汁性肝硬変に合併した肝細胞癌の1例. *日消誌* 91:

- 2127—2132, 1994
- 15) 照屋 寛, 我喜屋出, 新村政昇, 他: HCV 抗体陽性の原発性胆汁性肝硬変症に肝細胞癌を合併した 1 例. *Ryukyu Med J* 14: 83—85, 1994
- 16) 井上文彦, 坂 洋一, 杉山建生, 他: 肝細胞癌を合併した原発性胆汁性肝硬変の 1 例. *日消誌* 91: 1047—1051, 1994
- 17) 井上恭一, 広原淳子, 仲野俊成, 他: 原発性胆汁性肝硬変(PBC)の予後. *臨床消化器内科* 7: 1475—1482, 1992
- 18) 高本文昭, 高橋 敦, 横山 武: 原発性胆汁性肝硬変症に合併した肝細胞癌の 1 剖検例. *病理と臨床* 3: 664—668, 1985
- 19) 畑耕次郎, 長山正二郎, 畠山重秋, 他: HCV 抗体陽性の原発性胆汁性肝硬変に肝細胞癌を合併した 1 例. *肝臓* 33: 167—172, 1992
- 20) Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck Z-Y, et al: Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus. A transfusion-transmissible agent. *Science* 271: 505—508, 1996

An elderly case of primary biliary cirrhosis complicated with hepatocellular carcinoma without hepatitis B and C virus markers

Takashi GOTO*, Masafumi KOMATSU** and Osamu MASAMUNE**

A 87-year-old woman was admitted to Choritsu Ohmori Hospital in February, 1985, with complaints of jaundice and pruritus. The diagnosis of PBC was made by clinical course, cholestatic liver dysfunction and AMA titers more than 1:320. In October, 1994, she was readmitted to Choritsu Ohmori Hospital because of edema and hepatic encephalopathy. On admission, laboratory examination showed cholestatic liver dysfunction; IgG 3080 mg/dl; IgM 382 mg/dl; AMA titers more than 1:80; HBsAg (—); HBcAb (—); HBV DNA (—); HCVAb (—); HCV RNA (—); CEA 2.8 ng/ml; CA19-9 121 U/ml; AFP 366 ng/ml; PIVKA-II more than 80.0 AU/ml. Ultrasonography and computed tomography of the abdomen showed a tumor measuring 8.5 × 8.8 cm in the right lobe of the liver. Echo-guided liver biopsy of the tumor portion revealed a clear cell type of poorly differentiated hepatocellular carcinoma and histological findings of non tumor lesion were compatible with stage IV of PBC.

* Department of Internal Medicine, Choritsu Ohmori Hospital (Ohmori)

** First Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine (Akita)