

●症 例

肝細胞癌発症と同時期に高齢発症のループス胸膜炎が疑われた1例

苦瓜 夏希^a 安藤 克利^b 佐藤 弘一^{a,b} 山本 章人^{a,b} 高橋 和久^b

要旨：症例は79歳，男性．胸水貯留と肝臓に多発する腫瘍性病変を指摘され，当院を受診した．血清および胸水中の抗核抗体強陽性，補体値の低下，胸水中の抗核抗体/IgG比の上昇や画像所見よりループス胸膜炎と肝細胞癌の合併を疑い，ステロイド治療を開始したところ胸水は改善した．ループス胸膜炎は，全身性エリテマトーデスの1症状として若年女性に発症することが多く，胸膜炎による胸水で発症する例や高齢男性の発症例の報告は少ない．本例のような肝細胞癌の合併例はまれであり，腫瘍に伴う二次性発症の可能性も考慮された．

キーワード：ループス胸膜炎，胸水，肝細胞癌

Lupus pleuritis, Pleural effusion, Hepatocellular carcinoma

緒 言

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は，遺伝的・環境的要因により産生された自己抗体が免疫複合体を形成し，皮膚，関節，肺，腎臓，漿膜などに沈着することで多臓器に病変をきたす疾患である¹⁾．一般的に蝶形紅斑をはじめとする皮疹や関節痛，蛋白尿などの症状で若年女性に発症し，ループス胸膜炎は，SLEの1症状として全体の11~20%に合併する²⁾．一方，胸膜炎による胸水で発症する例や高齢男性の発症例の報告は少なく³⁾，これらの症例は悪性腫瘍や感染症に伴う胸水との鑑別を要し，診断に難渋することが多い⁴⁾．今回我々は，肝細胞癌と同時期に発症したループス胸膜炎の1例を経験した．本例は高齢男性であり，その発症が典型的でないことから，腫瘍に伴う二次性発症の可能性も示唆された．

症 例

症例：79歳，男性．

主訴：労作時呼吸困難．

家族歴：特記すべき事項なし．

喫煙歴：5年前に禁煙，30本/日×46年．

既往歴：高血圧・糖尿病（食事療法），慢性心不全．

内服薬：フロセミド (furosemide) 40 mg/日，アスピリン (aspirin) 100 mg/日．

現病歴：中等度大動脈弁狭窄症，慢性心不全に対して，他院にて内服加療中であった．2012年10月頃より左胸水貯留が出現した．胸水は滲出性であったため，結核性胸膜炎，悪性腫瘍などが疑われ精査されたが，確定診断に至らず利尿剤の内服を追加された．しかし同時期に撮影したCT画像で，中等度の胸水に加え，肝臓内に複数の腫瘍性病変が認められたため，精査目的に当院を紹介受診した．

腹部超音波検査では，肝左葉S3，4にそれぞれ2 cmと3 cm大の，辺縁が低エコーで内部が高輝度の腫瘍性病変が検出され，造影CTでは動脈相で淡い造影効果を認めた（図1）．血液検査ではHCV抗体が陽性で，HCV-RNAは，5.9 log IU/mlと高ウイルス量であった．また， α フェトプロテイン (α -FTP) およびPIVKA-IIが，それぞれ19.5 ng/ml，363 mAU/mlと上昇していたことから慢性C型肝炎，肝細胞癌と診断し，肝動脈塞栓術による治療を検討した．しかし，本人が肝臓疾患に対する積極的治療を希望しなかったため，相談のうえ，無治療にて経過観察していく方針とした．

一方，胸水に関しては，利尿剤の追加等にもかかわらず増量し（図2A），労作時呼吸困難が増悪したため精査加療目的に当院呼吸器内科に入院となった．

入院時身体所見：体温36.2℃，血圧122/98 mmHg，脈拍92/min・整，SpO₂ 95%（室内気），呼吸数18回/min．胸部聴診にて左下肺野の呼吸音は減弱し，心音は第2肋間胸骨右縁を中心にLevine I/VIの収縮期雑音，

連絡先：安藤 克利

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

^a 東部地域病院内科

^b 順天堂大学医学部・大学院医学研究科呼吸器内科
(E-mail: kando@juntendo.ac.jp)

(Received 22 May 2013/Accepted 19 Aug 2013)

および IV 音を聴取する。下腿浮腫を軽度認めたが、そのほかの身体所見で異常を認めなかった。

胸部 X 線検査：左優位に両側胸水の貯留と心拡大を認める (図 2A)。

入院後経過：血液学的検査 (表 1) では、血小板数、PT 時間は、それぞれ $13.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、14.5 秒と軽度異常にとどまっていた。CRP は 1.58 mg/dl と炎症反応の軽度上昇を認めたが、CEA、CYFRA などの腫瘍マーカーは正常範囲内であった。胸水は、リンパ球優位の滲出性で、CEA、ヒアルロン酸、ADA 値の上昇は認めず、培養および細胞診を複数回提出したが、いずれも異常を認めなかった。

このため診断に難渋したが、再度、血液および胸水検査を施行したところ、血清中の抗核抗体が 1,280 倍以上と強陽性で、C3、C4 はそれぞれ 36 mg/dl、10 mg/dl と著明に低下していた。さらに胸水中の抗核抗体も強陽性で、C3 は 10.1 mg/dl と低下をきたし、抗核抗体/IgG 比は 0.94 と血清中抗核抗体/IgG 比 0.39 と比較して高値

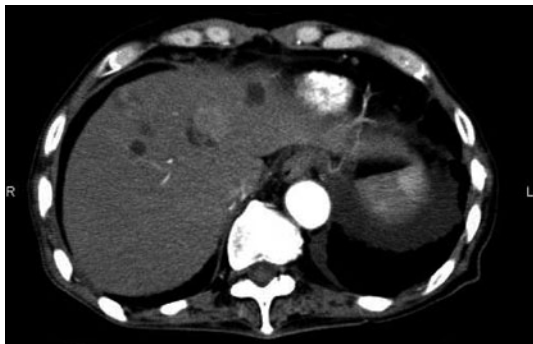


図 1 腹部造影 CT 検査所見。肝 S3、S4 領域に動脈相で淡い造影効果のある腫瘤性病変が認められ、肝細胞癌が疑われる。

であった。以上より、血液および胸水所見からループス胸膜炎を強く疑ったが³⁴⁾⁵⁾、SLE の診断基準のうち、抗核抗体陽性、免疫学的異常、および漿膜炎 (胸水、胸膜炎) の 3 項目を満たすのみであった。このため、本人および家族に、①SLE の診断基準は満たさないものの、ループス胸膜炎が強く疑われること、②治療はステロイドをはじめとする免疫抑制剤であるが、感染症、糖尿病の増悪などのリスクがあること、③慢性心不全を合併しており、治療効果や予後が改善に寄与するかは不明であることを説明したところ、ステロイド治療を希望したため、3 日間のパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1,000 mg/日] とプレドニゾロン (prednisolone) 50 mg/日 (1 mg/kg) による後療法を開始した。その結果、呼吸困難は軽減し、投与開始 7 日後の胸部 X 線検査では胸水の改善を認めた (図 2B)。

しかし胸水の改善にもかかわらず、日常生活動作 (ADL) の改善は乏しく廃用の進行をきたしたため、今後の通院加療は困難と考えられた。このため、本人、家族と相談のうえ、プレドニゾロンは 20 mg まで減量、継続していく方針とし、訪問診療を導入のうえ、退院になった。

考 察

本例は、高齢男性であるもののループス胸膜炎の発症が強く疑われた症例である。SLE の診断基準は米国リウマチ学会 (ACR) の分類基準のうち、①抗核抗体陽性、②免疫学的異常、および③漿膜炎の 3 項目を満たすのみであったが³⁰⁾、ステロイド治療を開始したところ胸水は改善した。一方、その発症時期が肝細胞癌の出現と同時であったため、本症が二次性に発症した可能性も考えられた。

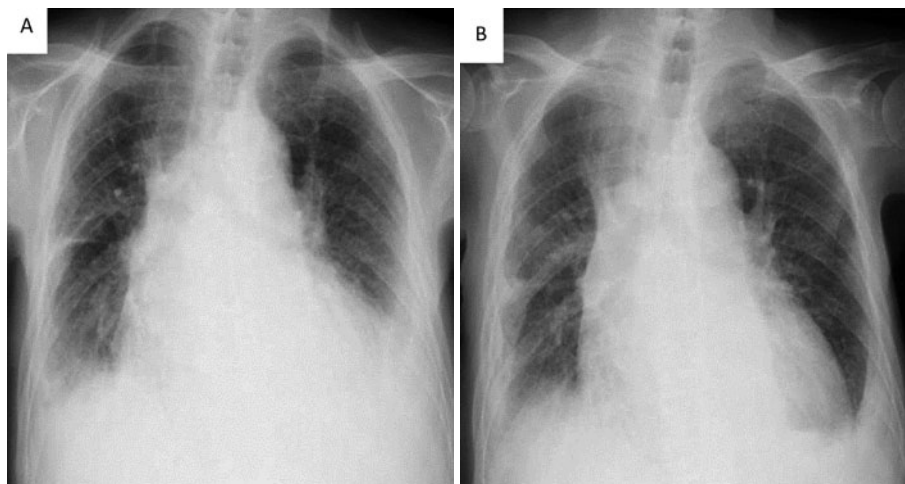


図 2 胸部 X 線検査所見。入院時、左胸水の中量貯留を認めたが (A)、ステロイド治療開始後、胸水は減少した (B)。

表1 入院時血液および胸水検査所見

血算		クレアチニン	0.80 mg/dl	免疫学的検査		胸水検査	
白血球数	4,610/μl	Na	138 mEq/L	抗核抗体	≥1,280 倍	比重	1.023
好中球	62.6%	K	3.9 mEq/L	(Speckled)	(>1,280 倍)	細胞数	525 /μl
リンパ球	26.7%	Cl	103 mg/dl	抗 DNA 抗体	4.2 IU/ml	好中球	±
赤血球数	4.57 × 10 ⁶ /μl	CRP	0.3 mg/dl	抗 ds-DNA 抗体	10 IU/ml	リンパ球	3+
血色素量	13.9 g/dl	BNP	2,650 pg/dl	抗 ss-DNA 抗体	800 IU/ml	リバルタ反応	陽性
ヘマトクリット	2.2%	腫瘍マーカー		抗 Sm 抗体	陰性	グルコース	129 mg/dl
血小板数	13.8 × 10 ⁴ /μl	α-FTP	19.5 ng/ml	抗 RNP 抗体	陰性	LDH	779 U/L
生化学		PIVKA-II	363 mAU/ml	血清補体価	14.0 U/ml	総蛋白	4.5 g/dl
AST	85 IU/L	CEA	3.0 ng/ml	C3	36 mg/dl	ヒアルロン酸	33,300 ng/ml
ALT	52 IU/L	CA19-9	11.3 U/ml	C4	10 mg/dl	IgG	1,360 mg/dl
LDH	473 IU/L	感染症		IgG	3,106 mg/dl	ADA	36.8 U/L
ALP	203 IU/L	HBs 抗原	陰性	IgA	607 mg/dl	抗核抗体	1,280 倍
γ-GTP	17 IU/L	HBs 抗体	陰性	PR3-ANCA	陰性	C3	10.1 mg/dl
総ビリルビン	1.0 mg/dl	HCV 抗体	陽性	MPO-ANCA	陰性	細菌培養	陰性
総蛋白	7.1 g/dl	HCV-RNA	5.9 log IU/ml	凝固系		細胞診	class II
アルブミン	2.9 g/dl			PT	14.5秒		
尿素窒素	16.2 mg/dl			APTT	48.3秒		
				D-ダイマー	10.3 μg/ml		

SLEは20~40歳代の女性に好発するが、60歳以上の発症は少なく70歳以上は1%未満とまれである⁷⁾。高齢発症例は、若年者と比較して男性の発症率が高く、蝶形紅斑などの皮膚症状、特異的自己抗体の陽性率や腎病変、関節炎の合併が低いとされる³⁾。一方、間質性肺炎や心膜炎・胸膜炎の発症が増加することから、通常のSLEとは特徴が異なり、高齢男性に発症した際には診断に難渋することが多い³⁾。特に複数の薬剤を内服中の症例では薬剤誘発性ループスとの鑑別や、本例のようにHCV感染が確認される場合には、持続感染に伴うSLE様症状の除外が重要になる⁸⁾。しかし一般的にHCVの持続感染に伴うSLE様症状では、抗核抗体の力価が低く高度な肝機能障害を伴うことが多いとされ⁹⁾、本例は臨床所見や経過から鑑別可能であった。また高齢発症例では、ステロイド治療に対する反応が良好で予後も比較的良好とされる¹⁰⁾。本例はSLEの診断基準を3項目満たすのみであったが、胸水中の抗核抗体陽性、補体低値や抗核抗体/IgG比が高値であったため、ループス胸膜炎を疑い治療を開始し奏効した¹¹⁾。

本例の肝細胞癌との関連について、偶発的もしくは腫瘍随伴性に生じたものかいずれであるかは、明らかではない。一般的に肝細胞癌は、低血糖、赤血球増多症、高コレステロール血症、高カルシウム血症などの腫瘍随伴症候群をきたすことが多く、その頻度は1.2~14.0%と他の悪性腫瘍と比較して比較的高率である¹²⁾。今井らは肝細胞癌と自己抗体の関連性について検討しており、約24%の症例で抗核抗体やリウマトイド因子が陽性となり、肝臓癌の切除後に自己抗体が陰性化した症例があったことを報告している¹³⁾。一方、自己抗体発現の機序としては、

癌細胞の壊死に伴い出現する核内蛋白に対する生体反応の可能性を示唆しているが、いまだ明確には解明されていない¹³⁾。一方、肝細胞癌とSLE発症の関与を示唆する報告については、2013年4月までに医学中央雑誌、PubMedより検索しえた範囲内では自験例を含め4例の報告にとどまっていた^{14)~16)}。これらの4症例は平均年齢が71歳(62~80歳)といずれも高齢で、うち3例は漿膜炎(胸膜もしくは心膜炎)で発症し、多くがステロイド治療で奏効していた。しかし肝細胞癌の治療によってSLEの病勢が改善したとの報告はなく、SLEが二次性に発症したか否かは不明であり、今後の集積が期待される。

今回我々は、肝細胞癌発症と同時期にループス胸膜炎の発症が強く疑われる1例を経験した。本例はステロイド治療が奏効したが、高齢発症ループスでは、SLEの診断基準を明確に満たさず診断に苦慮する可能性が考慮される。本例のような合併例は報告が少なく、その発症が典型的でないことから、腫瘍に伴う二次性発症の可能性も示唆された。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Von Feldt JM, et al. Systemic lupus erythematosus. Recognizing its various presentations. Postgrad Med 1995; 97: 79-86.
- 2) 森本真司. 全身性エリテマトーデスと肺疾患. 呼吸器内科 2011; 20: 361-6.

- 3) Rovensky J, et al. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 235-9.
- 4) 島袋活子, 他. 右胸膜炎が初発症状の全身性エリテマトーデス (SLE) の1例. *呼吸* 2012; 12: 1092-5.
- 5) 田中良哉. 各種疾患にみられる呼吸器病変 自己免疫疾患 全身性エリテマトーデス (SLE). *日本臨床別冊呼吸器症候群 II*. 大阪: 日本臨床社. 2009; 607-11.
- 6) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725.
- 7) Kellum RE, et al. Systemic lupus erythematosus. A statistical evaluation of mortality based on a consecutive series of 299 patients. *Arch Intern Med* 1964; 113: 200-7.
- 8) Ramos-Casals M, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *J Rheumatol* 2009; 36: 1442-8.
- 9) Ramos-Casals M, et al. Hepatitis C virus infection mimicking systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2801-6.
- 10) Chang WT, et al. Systemic lupus erythematosus with initial presentation of empyematous pleural effusion in an elderly male patient: A diagnostic challenge. *J Microbiol Immunol Infect* 2013; 46: 139-42.
- 11) Bitran J, et al. Ascites as the major manifestation of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 782-5.
- 12) Kassianides C, et al. The clinical manifestations and natural history of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1987; 16: 553-62.
- 13) 今井明彦, 他. 肝癌患者にみられる自己抗体について. *肝臓* 1986; 27: 1539-45.
- 14) 吉田一枝, 他. 肝癌とシェーグレン症候群を伴った高齢発症男性 SLE の1例. *リウマチ科* 1990; 6: 677-83.
- 15) 大澤雅子, 他. 肝硬変, 肝細胞癌の経過観察中に発症した男性高齢者の治療抵抗性 SLE の1例. *日老医誌* 2000; 37: 416-7.
- 16) 石黒晴哉, 他. 経過観察中に全身性エリテマトーデスを発症した, 肝細胞がん合併原発性胆汁性肝硬変の1例. *肝臓* 2011; 52: 679-86.

Abstract

An elderly case of lupus pleuritis accompanied with hepatocellular carcinoma

Natsuki Nigauri^a, Katsutoshi Ando^b, Koichi Sato^{a,b}, Akihito Yamamoto^{a,b} and Kazuhisa Takahashi^a

^aDepartment of Internal Medicine, Tobu Chiiki Hospital

^bDivision of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine

A 79-year old man was referred to our hospital because of multiple tumors in the liver and refractory left exudative pleural effusion. The blood examinations revealed an increase in tumor markers, such as α -fetoprotein and PIVKA II, and typical findings on the computed tomography suggested the hepatocellular carcinoma (HCC). Meanwhile, we detected positivity for antinuclear antibody (ANA) and decreased complement in both his serum and pleural effusion. Furthermore, the ANA/IgG ratio was higher in pleural effusion than in serum. Accordingly, we ultimately diagnosed lupus pleuritis accompanied with HCC. We considered treatment of HCC followed by lupus pleuritis, but he refused any invasive therapy. We then initiated steroid treatment for only lupus pleuritis. As a result, his pleural effusion almost disappeared within one week. Lupus pleuritis is one of the manifestations in systemic lupus erythematosus (SLE) that is found primarily in young women. Therefore, presenting by an elderly man or with pleural effusion is a rare clinical event, and patients who are accompanied with HCC have seldom been reported. Since the clinical course in our case was atypical, it has the possibility of paraneoplastic pathogenesis.