

## 多彩な自己免疫疾患を合併した肝癌の1例

大元 謙治, 山本晋一郎, 山本 亮輔, 井手口清治, 古城 研二, 斎藤 逸郎,  
大海 庸世, 日野 一成, 平野 寛, 岡 大介\*, 植木 宏明\*, 福嶋 啓祐\*\*,  
廣川 満良\*\*\*

患者は60歳男性で, 昭和58年3月に口腔内と腹部, 下肢に水疱及び糜爛が生じ生検にて尋常性天疱瘡と診断された。同年6月に肝機能異常を指摘され腹部超音波, CT, 血管造影検査にて肝細胞癌と診断された。更に同年10月には眼瞼下垂や上肢挙上困難が出現し, テンシロンテスト陽性, 抗アセチルコリン受容体抗体陽性, 誘発筋電図等にて重症筋無力症と診断された。また経過中, 甲状腺機能低下症も合併しシェーグレン症候群も疑われた症例を経験した。これらの疾患に共通の病因を想定するのは困難であるが細胞性免疫の異常を認めており, 何らかの自己免疫的素因を共通の基盤として多彩な病態が併発したものと考えられた。

(昭和62年7月9日採用)

## A Case of Hepatocellular Carcinoma with Various Autoimmune Diseases

Kenji Ohmoto, Shinichiro Yamamoto, Ryosuke Yamamoto, Seiji Ideguchi,  
Kenji Kojoh, Ithuro Saito, Tsuneyo Ohumi, Kazunari Hino, Yutaka Hirano,  
Daisuke Oka\*, Hiroaki Ueki\*, Keisuke Fukushima\*\* and  
Mitsuyoshi Hirokawa\*\*\*

This case was a 60-year-old male patient who developed painful mouth ulcerations and bullae on the abdominal wall and the lower legs in March 1983. Pemphigus vulgaris was diagnosed by a biopsy of the mouth. In June 1983, hepatic dysfunction was found and a diagnosis of hepatocellular carcinoma was made by echography, computed tomography and angiography. In addition, he developed ptosis of the upper lids and weakness in his arms. A diagnosis of myasthenia gravis was confirmed by a positive sign on the tensilon test and antiacetylcholine receptor antibody and the waning phenomenon by repetitive electromyographic stimulation. In the course of those diseases, his condition was also complicated by hypothyroidism and he was suspected to have the Sjögren syndrome. The relation of those coexistent diseases was not clear. The possibility that a primary

川崎医科大学 消化器内科  
〒701-01 倉敷市松島577

Division of Gastroenterology, Department of Medicine,  
Kawasaki Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki  
701-01, Okayama, Japan

\* 同 皮膚科  
\*\* 同 総合臨床医学  
\*\*\* 同 人体病理

Department of Dermatology  
Department of Family Practice  
Department of Human Pathology

immunological disturbance led to the development of the association with hepatic cancer and various autoimmune diseases is suggested. (Accepted on July 9, 1987)

Kawasaki Igakkaishi 14(1): 122-129, 1988

**Key Words** ① **Hepatocellular carcinoma** ② **Pemphigus vulgaris**  
③ **Myasthenia gravis** ④ **Autoimmune diseases**

## はじめに

重症筋無力症と尋常性天疱瘡の合併率は0.2~0.5%<sup>1)</sup>でまれとされているが、天疱瘡と悪性腫瘍の合併率は12~19%と比較的多く、このような症例には他の自己免疫疾患が併発しやすいとの報告<sup>2)</sup>がある。我々は尋常性天疱瘡と肝癌の経過中に多彩な自己免疫疾患を合併した症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

患 者：60歳，男性

主 訴：全身倦怠感

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：昭和38年に胃潰瘍のために胃切除を受けこの時輸血を受けた。また1日5合30年以上のアルコール歴がある。

現病歴：昭和58年3月に口腔内に糜爛が生じ摂食困難となった。更に水疱が腹部及び下肢に

**Table 1.** Laboratory data on admission

WBC	7100 / $\mu$ l	Alb	53.7 %	ツ反応 (-)	
RBC	470 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	$\alpha_1$ -Glb	3.9 %	IgG	1166 mg/dl
Hb	13.5 g/dl	$\alpha_2$ -Glb	16.3 %	IgA	242 mg/dl
Ht	41.7 %	$\beta$ -Glb	11.4 %	IgM	86 mg/dl
Plat	31.8 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	$\gamma$ -Glb	14.4 %	$\beta_1$ A	94 mg/dl
				$\beta_2$ E	51 mg/dl
ESR	62 mm/1h 92 mm/2h	PPT	10.5 sec	CH50	65.4
CRP	2.3 mg/dl	PTT	22.4 sec		
		Fib	503 mg/dl	T-cell	73 %
SP	6.3 g/dl	HPT	96 %	B-cell	6 %
Alb	3.3 g/dl			OKT3	80.7 %
Glb	3.0 g/dl	Na	139 mEq/l	OKT4	46.1 %
A/G	1.1	K	3.4 mEq/l	OKT8	42.8 %
BS	137 mg/dl	Cl	99 mEq/l	OKT4/8	1.08
Bil (T)	0.4 mg/dl			PHA	22000 cpm
AIP	112 IU/l	R15 ICG	5.0 %	ConA	15000 cpm
Cho	148 mg/dl				
$\gamma$ GTP	94 mg/dl	HBsAg (-)		RA (-)	
LDH	70 IU/l	HBsAb (-)		LE test (-)	
ChE	159 IU/dl			抗核抗体 (+)	
GPT	38 IU/l	CEA	2.1 ng/ml	抗DNA抗体 (-)	
GOT	28 IU/l	AFP	3000 ng/ml	抗上皮細胞間抗体 (+)	
Crn	0.9 mg/dl	CA19-9	30 U/ml	抗サイログロブリン抗体 (-)	
BUN	15 mg/dl	POA	5.1 U/ml	抗マイクログロブリン抗体 (-)	
UrA	5.2 mg/dl			抗ACh受容体抗体 (+)	
Amy	327 IU/l	検尿：糖 (++)		抗SS-A抗体 (-)	
		便潜血 (-)		抗SS-B抗体 (-)	

も出現した。口腔内病変の生検にて尋常性天疱瘡と診断され当院皮膚科にてプレドニソロンの投与を受けていた。同年6月に倦怠感が出現し肝機能異常を指摘されたが放置していた。更に同年10月には眼瞼下垂、首や手に力が入らない、筋肉の疲労感等が出現し、精査目的にて当科に昭和58年11月4日入院となった。

**入院時現症：**身長158 cm、体重59 kg、血圧128/80 mmHg、脈拍72/分整、体温36.0°Cであった。口腔内及び陰部に水疱、糜爛を認めた。結膜に貧血、黄疸はなく、心肺に異常所見を認めなかった。腹部触診にて肝脾腫大があり、心窩部に9×10 cmの腫瘤を触知した。腹水、浮腫は認めなかった。神経学的には意識清明であったが両側眼瞼下垂、近位筋優位の筋力低下を認めた。テンシロンテストは陽性であった。感覚障害や錐体路徴候は認めなかった。

**検査成績 (Table 1)：**血沈は亢進しCRPは陽性であった。血液生化学では血糖の軽度上昇、胆道系酵素の上昇、コリンエステラーゼ値の低下、GPT、GOTの上昇を認めた。蛋白

分画では $\alpha_2$  globulinの上昇を認めた。出血傾向、電解質、ICG 15分値は正常範囲であった。HBs抗原抗体は陰性であった。腫瘍マーカーでは $\alpha$  fetoproteinが3000 ng/mlと上昇を認めた。検尿では尿糖(++)以外は正常でツベルクリン反応は陰性、補体系の軽度上昇を認めた。リンパ球サブセットではOKT8の軽度上昇を認め、PHA、ConAでのリンパ球幼若化テストは正常コントロールに比してやや低下し細胞性免疫能の低下を示した。自己抗体では抗核抗体252倍、抗上皮細胞間抗体126倍、抗アセチルコリン受容体抗体8.9 nmol/lと陽性であった。

尺骨神経刺激による誘発筋電図 (Fig. 1) では20 Hzにてwaning現象を認め重症筋無力症と診断した。なお、胸部レントゲン、胸部CTにて胸腺腫は認められなかった。

腹部CT (Fig. 2)にて肝右葉後上区域と左葉外側下区域に腫瘤を認め、腹腔動脈造影 (Fig. 3)にて肝右葉上区域に直径9 cm、左葉外側下区域に直径12 cmのhypervascular

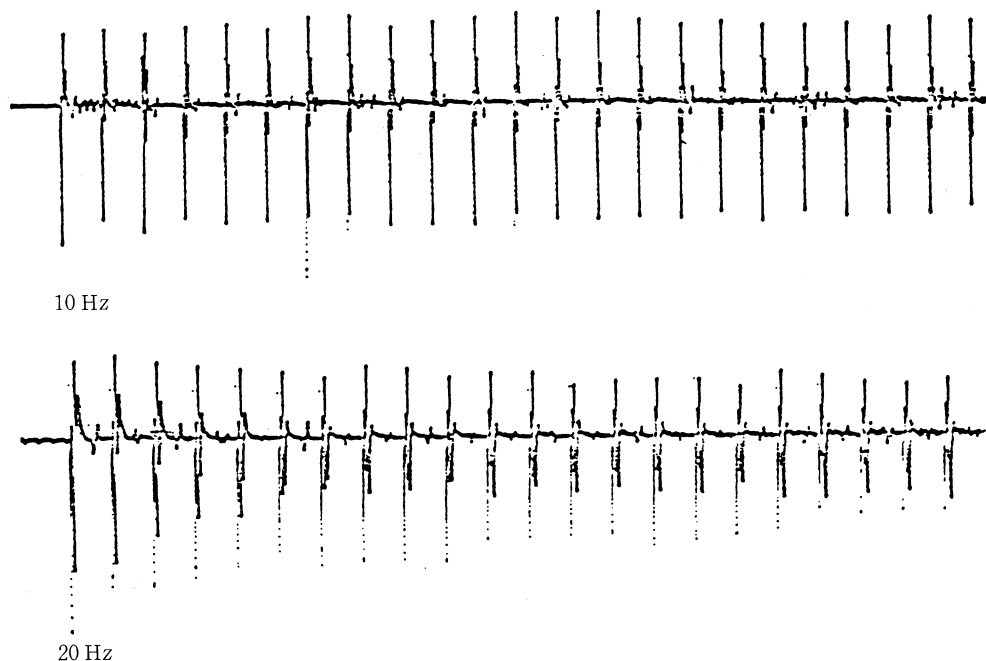


Fig. 1. Waning phenomenon by repetitive stimulation of electromyography

tumor を認め肝細胞癌と診断した。

口腔内病変の生検組織像 (Fig. 4A) では基底層直上で棘融解像がみられ、真皮上層にはリンパ球を主体とする細胞浸潤がみられた。患者血清を用いた蛍光抗体間接法 (Fig. 4B) では表皮細胞間に特異的な蛍光を認め尋常性天疱瘡と診断した。

**臨床経過 (Fig. 5):** 尋常性天疱瘡に対して prednisolone 60 mg, azathioprine 50 mg より開始し、症状の増悪のたびに増量漸減した。

重症筋無力症は抗 cholinesterase 剤の投与にて症状は軽快した。

肝細胞癌に対しては肝動脈塞栓術 (TAE) を6回、超音波誘導下腫瘍内注入療法 (it) を計10回施行した。

口腔内糜爛は軽快増悪を繰り返しこれに伴って口腔内カンジダ症も軽快増悪を示した。

昭和60年10月頃より倦怠感、食欲不振を訴え  $RT_3U$  19.1%,  $T_4RIA$  3.4  $\mu g/dl$ ,  $T_3RIA$  53 ng/dl, TSH 94.0  $\mu U/ml$  を示し原発性甲状腺機能低下症が出現した。しかし甲状腺腫や抗甲状腺抗体は陰性であった。乾燥甲状腺末の投与にて治療を開始し軽快傾向を認めた。

更に昭和60年12月頃より口腔内、眼球乾燥症状を訴え乾燥性角結膜炎があり Vanselow<sup>3)</sup> の診断基準により probable Sjögren 症候群と診断した。

昭和61年6月頃より肝不全症状が出現し同年7月23日に肝不全のために死亡した。

剖検による肝臓の組織像 (Fig. 6) では Edmondson II 型の肝癌と診断された。

甲状腺 (Fig. 7) では、濾胞は小型化しコロイド量も減少していた。間質には結合組織が増加していたが、濾胞の破壊像やリンパ濾胞の形成や濾胞上皮の

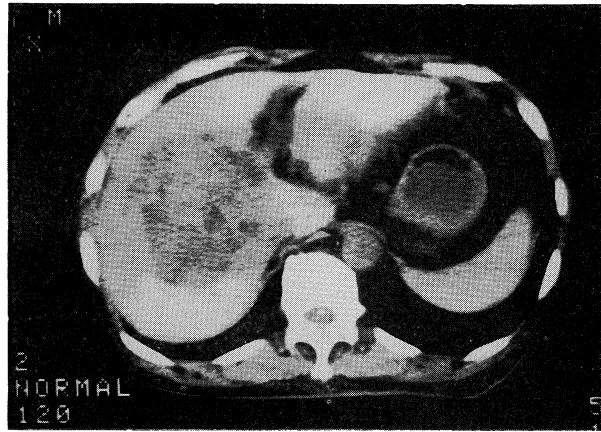


Fig. 2. Findings of computed tomography. Hepatic tumors are noted.

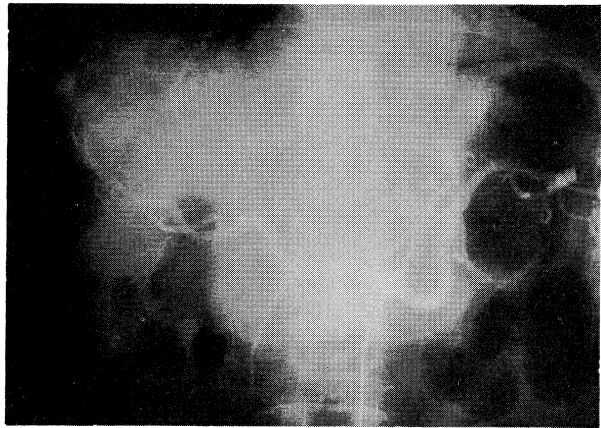


Fig. 3. Findings of celiac angiography. Hypervascular hepatic tumors are noted.

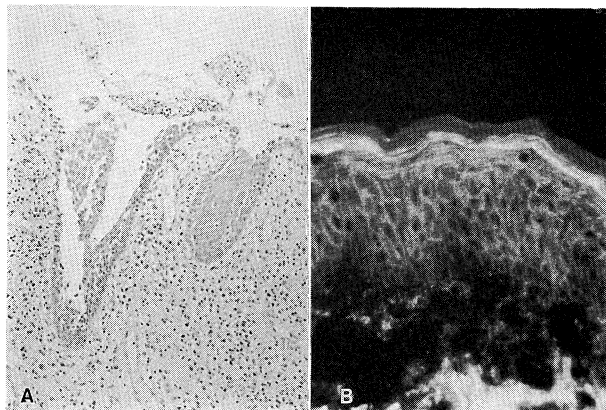


Fig. 4. Biopsy findings of the mouth show suprabasal acantholytic bulla (A: HE,  $\times 50$ ). Intercellular epithelial antibodies are showed by indirect immunofluorescent (B:  $\times 100$ ).



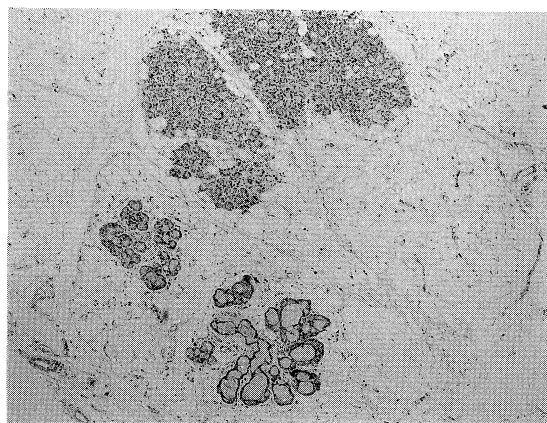


Fig. 8. Histological findings of the submaxillary gland (HE,  $\times 20$ )

過中に重症筋無力症、原発性甲状腺機能低下症が合併し Sjögren 症候群も疑われた症例であった。なお、本例では剖検にても胸腺腫は確認されなかった。

## 考 察

厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班（班長青木國雄 1986年）によると本邦での天疱瘡の患者数は男 273 人、女 572 人合計 845 人で人口 10 万人あたり 0.72 人である。重症筋無力症の患者数は男 1230 人、女 3288 人合計 4518 人で人口 10 万人あたり 3.86 人でともにまれな疾患とされている。天疱瘡と重症筋無力症あるいは胸腺腫との関係は注目を浴びているが、我々の検索した範囲ではこれらの合併の報告は 30 例あり、そのうち天疱瘡と重症筋無力症との合併例が 10 例、<sup>4)~11)</sup> 天疱瘡と胸腺腫との合併例が 8 例、<sup>2), 4), 12)~15)</sup> 三者の合併例が 12 例<sup>4), 5), 16)~23)</sup> 報告されている。また重症筋無力症の 0.2~0.5% に天疱瘡が合併するとの報告<sup>1)</sup> や重症筋無力症の 15~45% に抗上皮細胞間抗体がみられるとの報告<sup>24), 25)</sup> がある。Burnet<sup>26)</sup> は自己免疫機転における胸腺中心説を主張している。つまり胸腺の免疫監視機構の変化のため禁止クローンが分化増殖し自己成分に対する抗体をつくり自己免疫現象を来すという理論である。旗野<sup>19)</sup> は種々の自己免疫疾患においても

胸腺の検索が必要であると述べ、吉永、今村ら<sup>22), 23)</sup> は胸腺腫と重症筋無力症や天疱瘡、ネフローゼ、再生不良性貧血の合併例を報告し病因としての胸腺腫の意義を考察している。以上のように天疱瘡と重症筋無力症や胸腺腫の間に共通の病因的意義が示唆されているが現在のところいまだ明らかにされていないようである。

一方、水疱症と悪性腫瘍との関係においては加齢による偶発的合併であるとの報告<sup>27)</sup> と 12~19% に悪性腫瘍の合併がみられ両者の関連性を強調する意見<sup>2)</sup> もある。千見寺ら<sup>28)</sup> は悪性腫瘍を合併した水疱性類天疱瘡において腫瘍の切除や治療に伴い皮疹が消長した症例を報告し両者の関連性を想定している。本邦においては天疱瘡に合併した悪性腫瘍は 8 例報告<sup>29)</sup> されており、内訳は胃癌 3 例、子宮癌 2 例、上顎洞癌 1 例、総胆管癌 1 例、悪性リンパ腫 1 例であった。Krain & Bierman<sup>2)</sup> は尋常性天疱瘡 42 例中 5 例 12% に悪性腫瘍の合併があり統計的に有意であると報告している。更に Krain<sup>30)</sup> は文献的に天疱瘡と悪性腫瘍または胸腺腫との合併例 26 例を報告しており 14 例 54% がリンパ網内系腫瘍であり、12 例 48% と比較的高率に他の自己免疫疾患の合併を認めたと報告している。また 26 例中 9 例は悪性腫瘍、10 例は天疱瘡が先行していたが、残り 7 例ではどちらが先か不明であったと述べている。更に天疱瘡と悪性腫瘍の合併する病因として、1) 悪性腫瘍が天疱瘡抗体を産生する。2) 悪性腫瘍が表皮細胞間物質と類似の抗原決定基を持ち、悪性腫瘍に対して作られた抗体が表皮細胞と交差反応する。3) 天疱瘡の治療に用いられるステロイドにより悪性腫瘍の発生が助長される。4) 自己免疫的素因の上に両疾患が発生するとの説を挙げている。また木花ら<sup>31)</sup> は悪性リンパ腫に天疱瘡が合併した症例を報告し、悪性リンパ腫の治療によりリンパ腫組織や正常組織が破壊され、この破壊組織に対して個体が抗体を作るのではないかと報告している。Katz ら<sup>32)</sup> は強皮症の経過中に尋常性天疱瘡や悪性リンパ腫を併発した症例を報告し異

常な免疫応答特に T cell 機能の異常を原因と考えた。尋常性天疱瘡は比較的まれな疾患であり報告例も少ないので悪性腫瘍の合併や重症筋無力症などの他の自己免疫疾患との関連性や因果関係についてはいまだ推計学的検討に問題があり今後の検討が必要と思われた。

重症筋無力症に合併する自己免疫疾患の報告において甲状腺機能低下症の合併は0.4~5.7%と報告<sup>1)</sup>されているが、Becker ら<sup>33)</sup>は重症筋無力症の19%に thyroiditis の組織像を認めたと述べ、kiessling ら<sup>34)</sup>は甲状腺機能や抗甲状腺抗体の検討から preclinical な抗甲状腺抗体や甲状腺機能異常があり重症筋無力症の40%に甲状腺異常例があるとしている。また重症筋無力症に Sjögren 症候群の合併は0.4~0.6%<sup>1)</sup>と比較的まれとされている。

我々の症例においては尋常性天疱瘡と肝癌の

経過中、比較的短期間に重症筋無力症や原発性甲状腺機能低下症が合併し Sjögren 症候群も疑われた例であった。これらの疾患に共通の病因を想定するのは困難であるが細胞性免疫能の異常を認めており、Krain が述べているように何らかの自己免疫的素因を共通の基盤として多彩な病態が併発したものと考えたい。

## お わ り に

尋常性天疱瘡と肝細胞癌の経過中に重症筋無力症、原発性甲状腺機能低下症が合併し Sjögren 症候群も疑われた症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

本論文の要旨は第56回日本内科学会中国四国地方会(昭和62年5月30日 倉敷)において発表した。

## 文 献

- 1) Oosterhuis, H. J. G. H.: Myasthenia gravis. Edinburgh, London, Melbourne and New York, Churchill Livingstone. 1984, pp. 115—119
- 2) Krain, L. S. and Bierman, S. M.: Pemphigus vulgaris and internal malignancy. *Cancer* 33: 1091—1099, 1974
- 3) Vanselow, N. A., Dodson, V. N., Angell, D. C. and Duff, I. F.: A clinical study of Sjögren's syndrome. *Ann. intern. Med.* 58: 124—135, 1963
- 4) 菅原 信, 原田敬之, 西川武二, 旗野 倫, 水野嘉夫, 土屋雅春: 天疱瘡と液体抗体並びに細胞免疫. 第75回日本皮膚科学会学術大会抄録集. 日皮会誌 86: 176, 1976
- 5) Peck, S. M., Osseman, K. E., Weiner, L. B., Lefkovits, A. and Osseman, R. S.: Studies in bullous diseases. *New Engl. J. Med.* 279: 951—958, 1968
- 6) Jablonska, S., Chorzelski, T. and Blaszczyk, M.: Immunosuppressants in the treatment of pemphigus. *Br. J. Dermatol.* 83: 315—323, 1970
- 7) Ridley, C. M.: Pemphigus vulgaris, myasthenia gravis and membranous colitis. *Postgrad. Med. J.* 46: 168—171, 1970
- 8) Maize, J. C., Dobson, R. L. and Provost, T. T.: Pemphigus and myasthenia gravis. *Arch. Dermatol.* 111: 1334, 1975
- 9) Strauss, A. J. L., van der Geld, H. W. R., Kemp, P. P. G., Jr., Brunner, N. G. and Goodman, H. C.: Immunologic concomitants of myasthenia gravis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 124: 744, 1965
- 10) Namba, T., Brunner, N. G. and Grob, D.: Association of myasthenia gravis with pemphigus vulgaris, *Candida albicans* infection, polymyositis and myocarditis. *J. neurol. Sci.* 20: 231—241, 1973
- 11) Yamazaki, J. and Saito, Y.: Coexistence of pemphigus erythematosus and myasthenia gravis. *Jpn. J. Dermatol.* 82: 122, 1972
- 12) Kough, R. and Barnes, W. T.: Thymoma associated with erythroid aplasia, bullous skin eruption and the lupus erythematosus cell phenomenon: Report of a case. *Ann. intern.*

Med. 61: 308—315, 1964

- 13) Stillman, M. A. and Baer, R. L.: Pemphigus and thymoma. *Acta Derm. Venereol. (Stockh.)* 52: 393—397, 1972
- 14) Lynfield, Y. L., Pertschuk, L. P. and Zimmerman, A.: Pemphigus erythematosus provoked by allergic contact dermatitis. *Arch. Dermatol.* 108: 690—693, 1973
- 15) 晒千津子, 川津智是, 三木吉治: 異所性胸腺腫を合併した落葉状天疱瘡. 第26回日本皮膚科学会中部支部学術集会抄録集. 日皮会誌 86: 492, 1976
- 16) Beutner, E. H., Chorzelski, T. P., Hale, W. L. and Hausmanowa-Petrusewicz, I.: Autoimmunity in concurrent myasthenia gravis and pemphigus erythematosus. *JAMA* 203: 845—849, 1968
- 17) Hausmanowa-Petrusewicz, I., Chorzelski, T. P. and Strugalska, H.: Three years observation of myasthenia syndrome concurrent with other autoimmune syndromes in a patient with thymoma. *J. neurol. Sci.* 9: 273—284, 1969
- 18) Jablonska, S., Chorzelski, T. P. and Leboida, J.: Koexistenz von Pemphigus Erythematosus und Myasthenia Gravis. *Hautarzt* 21: 156—160, 1970
- 19) 旗野 倫: 紅斑性天疱瘡と重症筋無力症と胸腺と. 臨皮 25: 1094, 1971
- 20) Vetter, J. M., Saikia, N. K., Wood, J. and Simpson, J. A.: Pemphigus vulgaris and myasthenia gravis. *Br. J. Dermatol.* 88: 437—441, 1973
- 21) Tagami, H., Imamura, S., Noguchi, S. and Nishitani, H.: Coexistence of peculiar pemphigus, myasthenia gravis and malignant thymoma. *Dermatologica* 152: 181—190, 1976
- 22) 吉永花子, 山田瑞穂, 今村貞夫: 胸腺腫, 重症筋無力症, ネフローゼ, 再生不良性貧血を伴った落葉状天疱瘡の1例. 日皮会誌 87: 251—261, 1977
- 23) 今村貞夫, 田上八郎, 井階幸一, 段野貴一郎, 吉永花子, 山田瑞穂: 天疱瘡と重症筋無力症, 胸腺腫について. 日皮会誌 87: 802—804, 1977
- 24) Noguchi, S. and Nishitani, H.: Immunological studies of a case of myasthenia gravis associated with pemphigus vulgaris after thymomectomy. *Neurology* 26: 1075—1080, 1976
- 25) Thivolet, J., Beyuin, A. and Andre, D.: Anticorps “pemphiguslike” et “pemphigoidlike.” *Dermatologica* 140: 310—317, 1970
- 26) Burnet, F. M.: Role of thymus and related organs in immunity. *Brit. med. J.* 2: 807—811, 1962
- 27) Ahmed, A. R., Chu, T. M. and Provost, T. T.: Bullous pemphigoid, clinical and serologic evaluation for associated malignant neoplasms. *Arch. Dermatol.* 113: 969, 1977
- 28) 千見寺ひろみ, 田辺義次, 岡本昭二: 悪性腫瘍を合併した水疱性類天疱瘡の5例. 臨皮 34: 855—860, 1980
- 29) 島貫公義, 宮田道夫, 有馬進太郎, 柏井昭良, 金澤暁太郎, 平本 力, 矢尾板英夫: 皮膚疾患を伴った消化器癌症例の検討. 日消外会誌 18: 2131—2136, 1985
- 30) Krain, L. S.: The association of pemphigus with thymoma or malignancy: A critical review. *Br. J. Dermatol.* 90: 397—405, 1974
- 31) 木花 光, 石川謹也, 橋本 隆: 悪性リンパ腫に合併した抗核抗体陽性の尋常性天疱瘡. 臨皮 37: 359—362, 1983
- 32) Katz, A. L., Nashel, D. J., Goard, C. P. and Bauer, H.: Pemphigus vulgaris and lymphoma in a patient with scleroderma. *South. med. J.* 72: 1463—1466, 1979
- 33) Becker, K. L., Titus, J. L., McConahey, W. M. and Woolner, L. B.: Morphologic evidence of thyroiditis in myasthenia gravis. *JAMA* 187: 994—996, 1964
- 34) Kiessling, W. R., Pflughaupt, K. W., Ricker, K., Haubitz, I. and Mertens, H. G.: Thyroid function and circulating antithyroid antibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 31: 771—774, 1981