

肝原発性 yolk sac tumor の 1 例

弘前大学医学部第2外科 (指導: 小野慶一教授)

鳴海 俊治 百田 行雅 須貝 道博 佐々木陸男

むつ総合病院外科

大沼 裕行 松田 恵司 伊藤 恭雄

肝原発 yolk sac tumor はまれな疾患で現在までの報告は3例のみだが、27歳女性の1例を経験した。主訴は右側腹部痛、右肩方散痛で腹部 ultrasonography (以下 US) にて肝膿瘍を指摘された。生化学検査では α -fetoprotein (以下 AFP) と lactate dehydrogenase (以下 LDH) が非常に高値を示した。吸引細胞診で肝細胞癌が強く疑われ、肝右葉切除を施行した。術後病理組織検査で肝原発 yolk sac tumor と診断された。術後4か月目に咳嗽と腹部腫瘤を訴え、computed tomography で右胸水と大網転移が認められ、AFP の再上昇も認めた。Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin による化学療法 (PVB) で胸水の消失、転移の著明な縮小、AFP と I 型優位の LDH の低下をみた。しかしその7か月後、AFP と LDH の急増、転移の増大、腹水が発現し、術後1年4か月目で肝不全にて死亡した。本症の診断には US と血管造影が有用で、AFP と I 型優位の LDH は病状をよく反映した。治療は PVB による化学療法が有効であった。

Key words: yolk sac tumor, α -fetoprotein

はじめに

Yolk sac tumor は α -fetoprotein (以下 AFP) 産生腫瘍であり、通常性生殖腺に多く発生するとされるが肝原発例は非常にまれであり、現在に至るまでわずかに3例の報告例²⁻⁴⁾をみるのみである。今回われわれは、肝原発の yolk sac tumor の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

患者: 27歳, 女性。

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和61年4月より右側腹部痛ならびに右肩痛出現し、むつ総合病院内科受診。胸膜炎の診断にて入院し、腹部 ultrasonography (以下 US) にて肝腫瘤を指摘された。精査にて肝癌を疑われ、手術的に昭和61年5月16日同外科転科となった。

現症: 体格・栄養は中等度であり、貧血、黄疸は認めなかった。また腹部は平坦、軟で肝、脾は触知されなかった。

入院時検査成績: 末梢血検査は正常範囲を示した。生化学検査では GOT, GPT は正常値を示したもの

の、LDH 937IU/L と高値を認め、また AFP は 24,707 ng/ml と非常に高値であった。

腹部 US: 肝右葉後区域を中心として約10×8cm の腫瘤がみられた。腫瘤内部は不均一な high echo を呈し、分葉状であった。また周辺低エコー帯も観察された (Fig. 1)。

腹部 computed tomography (CT): 腫瘤は辺縁平滑で境界明瞭であり、内部はおおむね low density を呈していたが、一部では肝と isodensity を示した

Fig. 1 Abdominal ultrasonogram shows high echoic mass with a peripheral low echoic band

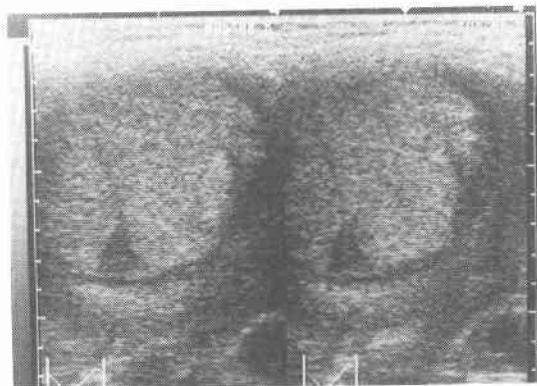


Fig. 2 Abdominal enhanced CT scan shows a large tumor in the posterior segment of the right lobe of the liver

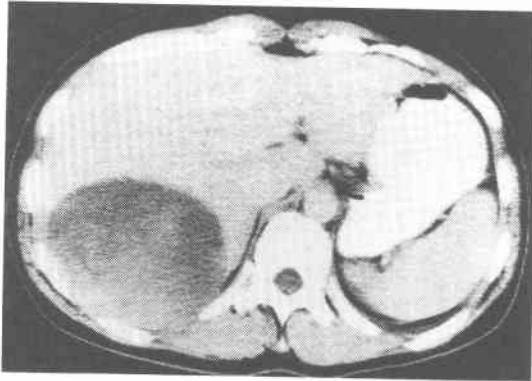
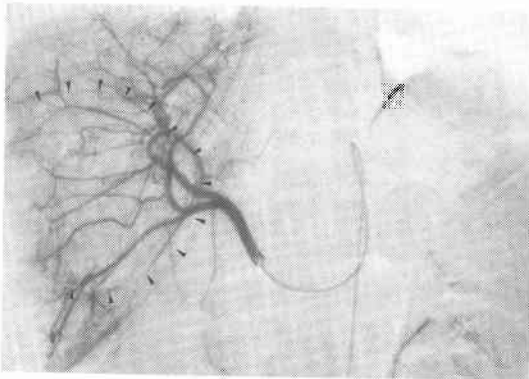


Fig. 3 Selective angiogram of proper hepatic artery shows no tumor stain



(Fig. 2).

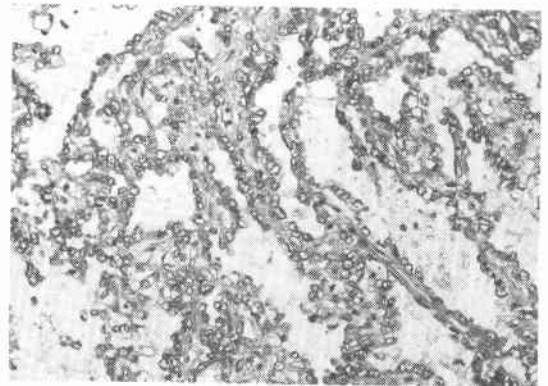
腹部血管造影：固有肝動脈よりの造影では、肝動脈は腫瘍により圧排され偏位していたものの、腫瘍血管や腫瘍濃染像は認められず、腫瘍は hypovascularity を示した (Fig. 3)。また、右下横隔動脈から腫瘍血管が認められ、毛細血管相で弧状の pooling がみられたが、門脈への腫瘍の浸潤は明らかでなかった。

細胞診で肝癌が強く疑われ、同 5 月 20 日手術を施行した。右肋骨弓下切開にて開腹したところ、肝右葉後区域に灰白色の腫瘤を認め、一部横隔膜への浸潤がみられた。腹腔内を検索したが他臓器には腫瘤はなく、肝原発腫瘍と考えられた。肝右葉切除、肝十二指腸間膜リンパ節郭清、ならびに右横隔膜部分切除を施行した。切除肝は 1,540g で右葉後区域に約 11×11×9.5cm の被膜を有する腫瘤を認めた。断面は灰白色で辺縁に斑状の出血巣をみ、中心部は泥状壊死を示していた

Fig. 4 Gray-white tumor has a central necrosis with peripheral bleeding spots



Fig. 5 The epithelioid, or cuboidal tumor cells form a loose meshwork (H-E staining)



(Fig. 4).

組織所見では上皮様および立方状の腫瘍細胞が小血管の周囲を取巻き、粗な網状構造を示していた。また、血管を覆うように Shiller-Duval body が散見された (Fig. 5)。AFP 染色では AFP が微粒子状に細胞質に局在していた。細胞外 AFP はほとんど観察されなかった (Fig. 6)。以上から本症例は肝原発性 yolk sac tumor と診断された。

術後 AFP はすみやかに低下し経過良好にて退院となった。しかし、4 か月後に右胸水貯留による咳嗽の出現並びに腹腔内腫瘤を触知するようになり、同時に AFP と I 型優位の LDH の再上昇を認めた。そこで Cisplatin (CDDP) 20mg/m²/day, Peplomycin (NK) 3mg/m²/day, Mitomycin (MMC) 3mg/m² による化学療法を施行したが顕著な効果は認められなかった。次いで CDDP 20mg/m²/day, Vinblastin (VLB) 0.3

Fig. 6 AFP is distributed fine-granularly in the cytoplasm of the tumor cells

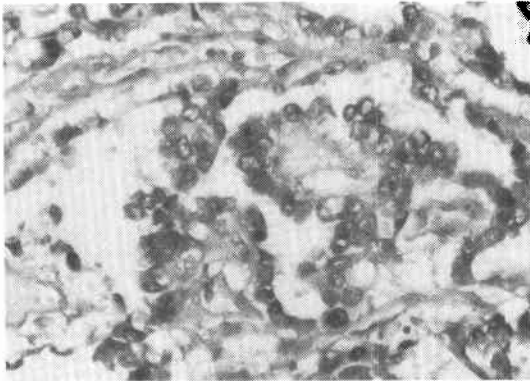
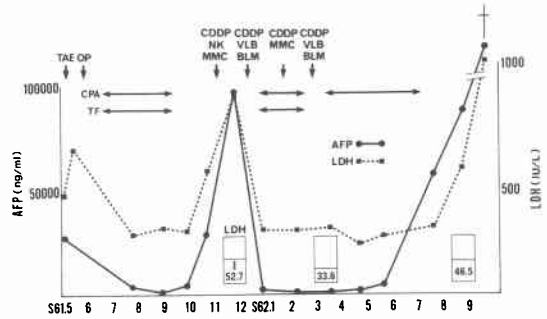


Fig. 7 Clinical course



mg/kg, Bleomycin (BLM) 30mgによる Cisplatin, Vinblastin, and Bleomycin combination chemotherapy (PVB)を施行したところ、胸水の著明な消退ならびに腹腔内腫瘍(大網転移)の著明な縮小をみ、同時に AFP ならびに LDH も低下した。PVBは2クール施行した。しかし、7か月後再び腫瘍の増大傾向と腹水が出現するようになり、AFPとLDHが急増するとともに黄疸が発現し、術後1年4か月で肝不全にて死亡した (Fig. 7)。

考 察

Yolk sac tumor は胎生期の yolk sac と類似した組織像を呈し、AFP を産生するまれな悪性胚細胞腫であ

る。通常は睾丸や卵巣などの性腺に発生するが、性腺外には縦隔や後腹膜など正中線上に発生するとされる¹⁾。肝に原発した yolk sac tumor は1975年 Hart²⁾によって初めて報告されて以来、いまだ3例の報告³⁾⁴⁾をみるのみであり (Table 1)、極めてまれである。

本症は増大するまで無症状であるとされ、報告例では腹部膨満、右季肋部痛を主訴としており、1例は肝破裂を初発症状としている。自験例の主訴は、増大した腫瘍による放散痛と考えられる右肩痛であるが、いずれの報告例においても腫瘍は長径10cmを越えており、本症の早期発見は困難であると考えられる。また、その病状の進行は早く、報告例3例ではいずれも術後5~7か月で死亡しており、自験例が最長生存例である。

血清生化学的検査においては、AFP が病状の推移を

Table 1 Reported cases

| Author | Hart (1975) | Okamatsu et al. (1980) | Konno et al. (1981) | Our case (1987) |
|-------------------------|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Age | 18-month-old | 2-year-old | 29-year-old | 27-year-old |
| Sex | male | male | female | female |
| Symptoms | abdominal distention | shock (liver rupture) | rt. upper quadrant pain | abdominal mass |
| AFP | / | / | 184000 ng/ml | 24707 ng/ml |
| LDH | / | 1253 IU/L | 1440 IU/L | 937 IU/L |
| Shape of tumor | massive | with short pedicle | massive | massive |
| Location | lt. lobe→rt. lobe | lt. lobe | rt. lobe | rt. lobe |
| Size | 14×13×6 cm | 13×10×6 cm | 17×15×10 cm | 11×11×9.5 cm |
| Weights | 710 g | 615 g | 760 g | 1540 g |
| Adhesion, Invasion | great omentum transverse colon rt. diaphragm | diaphragm lt. abdominal wall | rt. diaphragm rt. peritoneum | diaphragm |
| Swelling of lymph nodes | (-) | (-) | hepatic hilum | (-) |
| Ascites | (-) | / | / | (-) |
| Chemotherapy | AMD, MTX, CTX | AMD, VCR, ADM | VCR, AMD, CTX | CDDP, NK, MMC CDDP, VLB, BLM |
| Radiation therapy | (+) | (+) | (-) | (-) |
| Survival time | 6.5 months | 7 months | 160 days | 16 months |

よく反映するとされ⁹⁾、本症の診断ならびに経過観察において不可欠であるとされる。自験例では Fig. 7 に示すごとく、術前24,707ng/mlと高値であったAFPは術後すみやかに低下し1,405ng/mlとなっている。しかし右胸水ならびに、腹部腫瘤の出現などにみる病状の悪化をみた時点では、101,484ng/mlと著明な上昇を示し、化学療法により再び43ng/mlまで低下するも250,358ng/mlと再上昇を来し死の転帰をとっており、AFPは病勢をよく反映すると考えられた。近年、concanavalin A⁶⁾やモノクローナル抗体⁷⁾などにより、肝細胞癌由来のAFPとyolk sac tumor由来のAFPとを鑑別できるという報告もみられ、本症の診断に有効であると考えられる。悪性腫瘍患者ではしばしばLDHの上昇がみられるが、多くはII, III, IV型のアイソザイムパターンを示す。本症においてはI型優位のパターンをとるとされるが⁹⁾、自験例ではAFPとほぼ同様の経過を示しており、同じように病状の把握に有効であると思われる。

本症の画像診断においては森田ら⁹⁾が放射線学的診断を中心に報告している。自験例ではUSにおいて特徴的所見が得られた。すなわち、被膜を有し中心部にhigh echo lesionとそれをとりまくlow echo lesionとが分様状に観察され、充実性部分と壊死部分の混在を呈していると考えられるが、肝細胞癌で通常観察されるモザイク状パターンとは異なり、本症を診断する上で重要であると思われる。また、血管造影では森田らの報告と同様にやはりhypovascular tumorの所見を呈し、毛細血管相で弧上のpoolingを認めたがいわゆる腫瘍濃染像は認められなかった。

腫瘍の形態では1例が有茎である他はすべて塊状を呈し、特に好発葉はないと考えられる。また周囲臓器との癒着や浸潤も多く、報告例では横隔膜や腹壁また大網、横行結腸などが挙げられている。特に横隔膜は自験例も含めすべての症例に浸潤または癒着がみられており、その診断ならびに治療においては注意を要する。リンパ節の腫脹、転移はほとんど認められていない。

本症の病理組織像は特徴的であり⁹⁾、hematoxylin-eosin (H-E) 染色では立方状および上皮様の腫瘍細胞が粗な網状構造を呈する。また、血管を覆うようにSchiller-Duval bodyがみられる。また、PAS染色ではPAS陽性物質が腫瘍細胞ならびに細胞間質にみられる。

冒頭にも述べたようにyolk sac tumorは通常性生殖腺に好発し性生殖腺以外に発生することはまれである。また、性生殖腺外に発生したものは治療においては極めて抵抗性を示し、その予後は全く不良である。性生殖腺原発のyolk sac tumorにおいて放射線療法の有効性や、種々の化学療法による長期生存例の報告がみられるが、肝原発例では満足のものであるものはない。放射線療法が不可欠であるとする報告もあるが、生存期間でみたかぎりにおいては、それほど有効性を認めえない。化学療法では胚細胞性腫瘍において種々の方法が試みられているが、その中でもPVB療法が有効であるとされる¹⁰⁾。これは副作用の面からみてもCDDPによる腎障害、VLBによる骨髄抑制、BLMによる肺繊維症とそのtarget organを異にしており、理想的な組合せであると考えられる。自験例でもPVBによる化学療法が非常に有効であったと考えられ、また副作用も一時的な骨髄抑制をみるのみであり、本療法をもっと早期に施行すべきであったと反省させられた。

なお、本論文の要旨は、第31回日本消化器外科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Brown NJ: Teratomas and yolk-sac tumours. *J Clin Pathol* 29: 1021-1025, 1976
- 2) Hart WR: Primary endodermal sinus (yolk sac) tumor of the liver. *Cancer* 35: 1453-1458, 1975
- 3) 岡松孝男, 永井正彦, 李 雨元ほか: 肝のYolk sac tumor. *小児外科* 12: 821-826, 1980
- 4) 今野哲朗, 玉置 明, 柿田 章ほか: 肝破裂を呈した原発性肝Yolk sac tumorの1例. *日消病会誌* 78: 1668-1672, 1980
- 5) 内野純一, 品田佳秀, 秦 圭享ほか: Yolk Sac Tumorの臨床病理像と治療成績. *外科* 39: 363-368, 1977
- 6) 金子道夫, 土田嘉昭, 斎藤純夫: 肝腫瘍における α -フェトプロテイン産生能. *小児外科* 14: 443-451, 1982
- 7) Kitagawa K, Ohkouchi E, Hata J et al: Monoclonal antibodies with fine specificities distinguishing alphafetoproteins of hepatoma and yolk sac tumor origin. *Jpn J Res (Gann)* 77: 1012-1017, 1986
- 8) 網巻 宏, 竹内治子, 仲村恵子ほか: yolk sac tumorにおける血清LDH-1の増加について. *医のあゆみ* 104: 736-737, 1978
- 9) 森田 稜, 篠原正裕, 伊藤和夫ほか: 肝原発ヨークサック腫瘍の1例. *臨放線* 28: 989-992, 1983
- 10) 古竹敏彦, 三木恒治: 卵巣腫瘍の臨床. *癌と治療* 11: 2468-2478, 1984

A Case of Primary Yolk Sac Tumor of the Liver

Shunji Narumi, Yukimasa Momota, Michihiro Sugai, Mutsuo Sasaki, Hiroyuki Ohnuma*,
Keiji Matsuda* and Yasuo Itoh*

Second Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine

*Department of Surgery, Mutsu Municipal Hospital

A primary yolk sac tumor of the liver, which is very rare with only 3 previous reports worldwide, occurring in a 27-year-old woman is described. She complained of right flank pain that radiated to the right shoulder. Ultrasonography revealed a liver tumor and serum alpha-fetoprotein (AFP) and lactate dehydrogenase (LDH) levels were highly elevated. As an aspiration biopsy indicated a possible diagnosis of hepatocellular carcinoma, right hepatectomy was performed. The definite diagnosis of primary yolk sac tumor was established by postoperative pathological examination. Four months later, she complained of severe cough and an abdominal mass. Pleural effusion and a metastatic great omental tumor were uncovered by chest X-ray and computed tomography. An anticancer regimen (PVB chemotherapy) containing CDDP, VLB, and MMC was given twice in two months and had a marked effect, leading to diminution of the pleural effusion and a decrease in the size of the abdominal tumor and in the levels of AFP and type 1-dominant LDH. However, the abdominal tumor and ascites increased again, with extreme increases in AFP and LDH, 7 months after the last PVB treatment. She died of hepatic failure 16 months after the surgery. Ultrasonography and angiography seemed to be useful for the diagnosis of this rare disease. The serum level of AFP and type 1 dominant LDH well reflected the clinical course. PVB chemotherapy was very effective in palliation of this disease.

Reprint requests: Shunji Narumi Second Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine,
5 Zaifu-cho, HIrosaki, 036 JAPAN
