

若年者肝細胞癌症例の検討

長崎大学第2外科, *島根医科大学

近藤 敏 瀬川 徹 一瀬 浩郎 江藤 敏文
 浦 一秀 松元 定次 元島 幸一 井沢 邦英
 角田 司 土屋 涼一*

245例の肝細胞癌 (HCC) 中40歳未満の若年者症例を13例 (5.3%) 認めたのでその特徴について検討した。13例中肝疾患の既往, 家族歴, HBs 抗原陽性の3因子をいずれも欠くのは3例のみであった。非若年者に比べ若年者 HCC では肝硬変の合併率が53.8%と有意に低かったが, 逆に HBs 抗原陽性率は66.7%と有意に高かった。血清 alpha-fetoprotein 値400ng/ml 以上の頻度が75%と有意に高く, 3分の1の症例で10,000ng/ml 以上の異常高値を示した。切除例の病理組織所見で両者に違いはなかったが, 若年者 HCC の核 DNA 量は aneuploid が80%を占めていた。若年者 HCC は非若年者に比べ進行例が多い傾向を示したが, その予後に有意な差はなかった。非切除例の予後は不良であったが, 切除例では長期生存も得られており, 早期発見・早期治療が望まれた。そのためには HB キャリアーの厳重な経過観察が重要であると考えられた。

Key words: juvenile hepatocellular carcinoma, hepatitis B virus, liver cirrhosis, alpha-fetoprotein, DNA ploidy pattern

結 言

わが国における肝細胞癌 (以下 HCC) は比較的高齢者の発症が多く¹⁾, slow growing な経過をたどるものが多い²⁾といわれている。これに対し南アフリカの HCC は若年者発症例が多く, rapid growing な経過をたどる³⁾などわが国の HCC とはかなり異なった特徴を有している。わが国の若年者 HCC は南アフリカの HCC と類似した点があるとの報告もあるが⁴⁾, 頻度が少ないためにその病態に対して統一した見解は得られていない。今回われわれの教室で経験した若年者 HCC に対して, その特徴を検討したので報告する。

対象および方法

1970年から1989年までの20年間に当教室で経験した245例の HCC を対象とした。このうち40歳未満の13例 (5.3%) を若年者 HCC とした。年齢分布は10歳代1例, 20歳代1例, 30歳代11例であり, 平均年齢は33.7歳であった。男女比は約3:1であった。非若年者 HCC の平均年齢は58.5歳であり, 男女比は約4:1であった (Table 1)。

検討項目として初発症状, 背景因子, 併存肝病変,

<1991年1月16日受理> 別刷請求先: 近藤 敏
 〒852 長崎市坂本町7-1 長崎大学医学部第2外科

Table 1 Subjects

	Age	Male	Female	Total
Juvenile	10~19	1	0	1
	20~29	1	0	1
	30~39	8	3	11
Mean Age	33.7	10	3	13
Non -juvenile	40~49	23	4	27
	50~59	94	15	109
	60~69	54	15	69
	70~	18	9	27
Mean Age	58.5	189	43	232

血清 alpha-fetoprotein 値 (AFP), 腫瘍の肉眼的進行度, 切除例における病理組織所見・腫瘍細胞の核 DNA 量, 治療と予後について検討した。腫瘍細胞の核 DNA 量はパラフィン包埋組織より Schutte らの方法⁵⁾に準じて裸核単離細胞を得, Vindelov ら⁶⁾の方法により Propidium iodide で染色し, FACSCAN (Beckton Dickinson 社製) を用いて10,000個の細胞につき DNA ヒストグラムを作製することにより測定した。有意差検定には χ^2 検定を用い $p < 0.05$ を有意差ありとした。また生存率は Kaplan-Meier 法により算出した。

結 果

1) 初発症状

若年者 HCC の初発症状としては腹痛が最も多く、53.8%を占めていた。ついで全身倦怠感46.2%、腹部膨満感23.1%、食思不振23.1%、黄疸7.7%などであり、全例なんらかの症状を有しており無症状で発見された症例はなかった。

2) 背景因子

肝疾患の既往歴のある症例を6例(46.2%)認めた。このうち5例は慢性肝炎(1例はすでに肝硬変として治療中であった)であり、残り1例には詳細不明であるが黄疸の既往を認めた。家族歴に肝疾患のある症例は5例(38.5%)であり、うち1例には母の同胞にHCCを認めた。飲酒歴は2例(14.4%)に認めたが、輸血歴のある症例はなかった(Table 2)。

3) 併存肝病変

若年者 HCC と非若年者 HCC の肝硬変合併率、HB 関連マーカーについて比較検討した。若年者 HCC では肝硬変を合併した症例が7例あり、合併率は53.8%であった。これは非若年者 HCC における肝硬変合併率80.3%に比較して有意に低値であった(p<0.05)。HBs 抗原陽性率においては、若年者 HCC が66.7%と非若年者 HCC の31.3%より有意に高率であった(p<0.05)。HBe 抗原陽性率では若年者 HCC 20%、非若年

Table 2 Backgrounds of juvenile HCC patients (CH: chronic hepatitis, LC: liver cirrhosis, HCC: hepatocellular carcinoma)

No	Age-Sex	Past History	Family History	HBsAg
1	15M	-	uncle, aunt: HCC	+
2	29M	-	-	-
3	33F	-	-	?
4	33M	CH	father: LC	+
5	34F	-	-	+
6	35M	-	-	-
7	36M	-	parents, brother: CH	+
8	36M	CH	mother, brother: CH, uncle: HCC	+
9	36M	-	-	+
10	36M	LC	mother: LC	+
11	38M	CH	-	+
12	38M	CH	-	-
13	39F	Jaundice	-	-

Table 3 Liver cirrhosis and HBV markers in juvenile and nonjuvenile HCC patients

	LC(+)	HBsAg(+)	HBeAg(+)
Juvenile	53.8%*	66.7%*	20.0%
Nonjuvenile	80.3%*	33.1%*	18.2%

* P<0.05

者 HCC 18.2%と両者の間に差を認めなかった(Table 3)。

4) 血清 AFP 値

治療前の血清 AFP 値が400ng/ml以上を示したの は若年者 HCC では75%であり、非若年者 HCC の45% に比較して有意に高値であった(p<0.05)。若年者肝 癌のうち4例(33.3%)は10,000ng/mlを超える異常 高値を示した(Table 4)。

5) 腫瘍進行度

肝癌取扱い規約による stage 分類で比較すると若年 者および非若年者 HCC の間に有意差はなかった。し かし若年者 HCC では Stage IV が53.8%と過半数を 占め、進行例が多い傾向を示した。これに関連して、 有意差はなかったものの腫瘍破裂の頻度は非若年者 HCC では6.5%に過ぎなかったのに対して若年者 HCC では23.1%認められた(Table 5)。

6) 病理組織所見

若年者 HCC 5例、非若年者 HCC 120例の切除症例 において病理組織学的に被膜形成(fc)、被膜浸潤(fc- inf)、門脈内腫瘍塞栓(vp)、肝内転移(im)の各因子 について検討したが、両者の間に有意な差は認めな かった。Edmondson 分類で比較すると若年者 HCC ではII型が4例(80%)、III型が1例(20%)であった。 非若年者 HCC ではI型1.1%、II型64.4%、III型 32.2%、IV型2.2%と若年者 HCC と同様の傾向であ った(Table 6)。

7) 腫瘍細胞の核 DNA 量

若年者 HCC 症例5例についてフローサイトメト リーによる腫瘍細胞の核 DNA 量を検討した。その結

Table 4 Serum alpha-fetoprotein of juvenile and nonjuvenile HCC patients

AFP ng/ml	Juvenile(n=12)	Nonjuvenile(n=205)
~20	8.3%	20.0%
~400	16.7%	35.1%
~1000	8.3%	8.8%
~10000	33.3%	20.5%
10000~	33.3%	15.7%

Table 5 Stage and incidence of tumor rupture of juvenile and nonjuvenile HCC patients

	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Rupture
Juvenile(n=13)	7.7%	7.7%	30.8%	53.8%	23.1%
Nonjuvenile(n=229)	8.7%	24.9%	31.9%	34.5%	6.5%

Table 6 Histopathological findings of juvenile and nonjuvenile HCC patients

	Juvenile(n=5)	Nonjuvenile(n=120)
fc(+)	100%	90.0%
fc-inf(+)	60%	50.8%
vp(+)	60%	42.5%
im(+)	40%	29.2%
Edmondson I	0%	1.1%
II	80%	64.4%
III	20%	32.2%
IV	0%	2.2%

Fig. 1 Proidy pattern of juvenile HCC patients

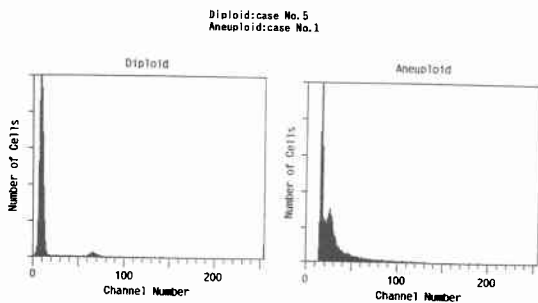
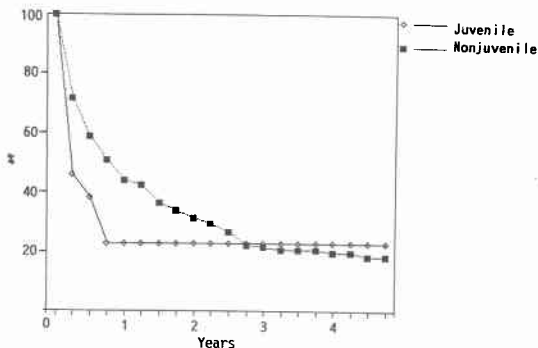


Fig. 2 Cumulative survival curve of juvenile and nonjuvenile HCC patients

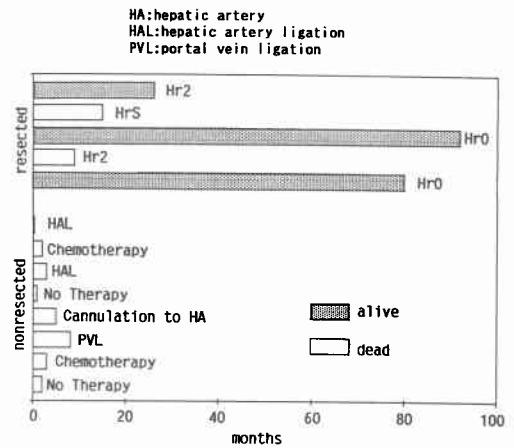


果 DNA diploid は 1 例のみであり、4 例 (80%) は aneuploid であった (Fig. 1).

8) 治療および成績

若年者 HCC では Stage I の 1 例と Stage III の 4 例の計 5 例に肝切除手術を施行しており、切除率は 38.5% であった。非若年者 HCC の切除率は 51.5% であり、若年者 HCC に比べてやや高いが両者の間に有意な差は認めなかった。Kaplan-Meier 法による累積生存率の比較では若年者 HCC と非若年者 HCC の間

Fig. 3 Survival time of juvenile HCC patients



に有意な差は認めず、3 年生存率は若年者 HCC で 23.1%、非若年者 HCC で 22.3% であった (Fig. 2).

若年者 HCC の予後を治療法別に比較した。肝切除術式として部分切除 2 例、区域切除 1 例、右葉切除 2 例が施行された。非切除症例に対する治療法は肝動脈結紮 2 例、門脈枝結紮 1 例、肝動脈カニューレションによる抗癌剤注入 1 例、全身抗癌剤投与 2 例、無治療 2 例であった。非切除 8 例の平均生存期間は約 3 か月で全例 8 か月以内に死亡した。一方、肝切除術を行った 5 例中 3 例は生存中であり、平均生存期間は約 3 年 8 か月と比較的良好であった。また最長生存例は初回手術後 7 年 8 か月の時点においても再発の兆候なく健在であった (Fig. 3).

考 察

わが国の HCC は比較的高齢で発症することが多い¹⁾。その特徴として臨床的に東南アジアや南アフリカの HCC に比較して HB キャリアーからの発症例が少なく、肝硬変を併存する例が多いこと⁴⁾、また slow growing な経過をたどる例が多いこと²⁾などがあげられている。病理組織学的には被膜形成性で、膨脹性発育例が多い²⁾とされている。

ところでわが国では頻度の高くないといわれている若年者 HCC であるが、第 9 回全国原発性肝癌追跡調査報告⁷⁾ (以下全国集計) では 40 歳未満の若年者 HCC の頻度は 3.1% であり、教室における若年者 HCC の頻度 5.3% と大きな差はなかった。この若年者 HCC が非若年者 HCC とは異なった性格を有しているのではないかという指摘がなされている⁴⁾。具体的には、HBs 抗原陽性率が高い⁸⁾、AFP 陽性率が高く異常高値例が多

い⁸⁾⁹⁾、腫瘍随伴症候群(PNS)合併例が多い⁴⁾¹⁰⁾、予後が不良である⁸⁾¹¹⁾などの報告がなされている。今回のわれわれの分析では肝硬変合併率、HBs抗原陽性率、AFP陽性率において若年者と非若年者HCCの間に有意差を認めた。

志方¹²⁾によるとわが国のHCCの85%が肝硬変を伴っており、残り15%のうち半数はごく軽いグリソン鞘の線維化を認め、残りの7~8%は非癌部の肝臓に何ら特別な変化を認めなかった。教室例でも非若年者HCCでは80.3%の肝硬変合併率であり同様の傾向を示したが、若年者HCCでは53.8%と低値であった。南アフリカのHCCの肝硬変合併率は50~60%と報告³⁾¹³⁾されており、われわれの若年者HCC症例の値に近かった。この原因として、若年者HCCでは肝炎発症より発癌までの時間が短いために肝硬変まで至らなかったためと考えられる。

全国集計ではHBs抗原陽性率は22.4%であり、年々低下している。教室例においても非若年者HCCでは32.1%であった。しかし若年者HCCでは66.7%と高率であり、発癌においてHBウイルスがより重要な役割を果たしていると考えられた。

血清AFP値に関しては一般的に南アフリカや東南アジアのHCCでは陽性率が高い¹⁴⁾¹⁵⁾が、日本¹⁶⁾や欧米¹⁷⁾では陽性率は低いといわれている。若年者HCCでは日本や欧米でも陽性率が高く、異常高値が多いと報告されている⁸⁾⁹⁾。教室例でも同様の傾向を示し、若年者HCCの3分の1が10,000ng/ml以上の高値を示した。

若年者HCCではPNSの合併率が高いと言われて⁴⁾¹⁰⁾。しかしわれわれの教室の若年者HCCではPNSの合併例は1例もなかった。

全国集計によると全HCC症例中、初発症状を有するのは47.7%と半数以下であった。しかし教室の若年者HCCには無症状で発見されたものは1例もなかった。しかも初発症状で最も多かったのは腫瘍による直接症状と考えられる腹痛であった。これらの事実より、腫瘍進行度分類における有意差は認められなかったが、若年者HCCでは進行例が多い傾向にあると考えられた。進行例が多い原因としては早期発見に対する努力不足が大ききように思われた。多くの症例はHBキャリアーであり、慢性肝炎の存在が確認されているにも関わらず、若年者であるために非若年者に比べHCCに対する十分な検査が行われなかったと考えられる。さらに腫瘍破裂の頻度が高いことなどより腫瘍

増殖速度が速い可能性は否定できないが、今回は直接比較検討できなかった。

切除例における病理組織学的検討では両者の間に違いを認めなかった。しかしフローサイトメトリーによる核DNA量の測定において、若年者HCCではaneuploidが80%を占めた。これは祐森⁸⁾の報告による53%より高値であり、症例数は少ないものの若年者HCCが非若年者HCCより悪性度が高い可能性を示唆するものと考えられた。

若年者HCCは予後不良¹¹⁾といわれているが、今回の検討では切除率はやや低いものの、若年者HCCと非若年者HCCの累積生存率には有意差はなかった。非切除例では確かに短期間の間に全例死亡したが、切除例では長期生存も得られており、必ずしも予後不良であるとは思われなかった。

HBウイルスと発癌の関係については多くの研究がなされているが、その機序はいまだ明らかにされていない¹⁹⁾。わが国のHCCの多くが肝硬変を経て長い時間をかけ発癌に至るのであるが、なぜ一部の症例で早期に発癌をきたすのかについては今後さらに検討していかなくてはならない。またB型肝炎より慢性化しやすいC型肝炎と発癌の関係についても検討の必要がある。しかし、現時点で若年者HCCの予後を改善する最も有効な方法はHBキャリアーの厳重な経過観察によるHCCの早期発見、早期治療であると考えられた。

文 献

- 1) Okuda K and the Liver Cancer Study Group of Japan: Primary liver cancer in Japan. *Cancer* 45: 2663-2669, 1980
- 2) Okuda K, Musha H, Nakashima Y et al: Clinico-pathological features of encapsulated hepatocellular carcinoma. A study of 26 cases. *Cancer* 40: 1240-1245, 1977
- 3) Kew MC, Geddes EW, Mancnab GM et al: Hepatitis-B antigen and cirrhosis in Bautu patients with primary liver cancer. *Cancer* 34: 539-541, 1974
- 4) 古沢明彦, 鶴浦雅志, 野ツ侯和夫ほか: 若年者肝細胞癌の臨床病理学的検討. *日消病会誌* 86: 2765-2772, 1989
- 5) Schutte B, Reynders MMJ, Bosman FF et al: Flow cytometric determination of DNA ploidy level in nuclei isolated from paraffin-embedded tissue. *Cytometry* 6: 26-30, 1985
- 6) Vindeløv LL, Christensen IJ, Nissen NI: A detergent-trypsin method for the preparation

- of nuclei for flow cytometric DNA analysis. *Cytometry* 3: 323-327, 1983
- 7) 日本肝癌研究会: 第9回全国原発性肝癌追跡調査報告(1986-1987), 1990
 - 8) Leuschner I, Harms D, Schmidt D: The association of hepatocellular carcinoma in childhood with hepatitis B virus infection. *Cancer* 62: 2363-2369, 1988
 - 9) 池田恵一, 中川原章: 小児の肝癌. 肝・胆・膵 5: 1013-1021, 1982
 - 10) 鈴木利光, 小島国次: 高コレステロール血症を伴うヘパトーマ, 特にその組織像と蓄積脂肪について. 新潟医学会誌 86: 517-525, 1972
 - 11) Ohaki Y, Misugi K, Sasaki Y et al: Hepatitis B surface antigen positive hepatocellular carcinoma in children. Report of a case and review of the literature. *Cancer* 51: 822-828, 1983
 - 12) 志方俊夫, 下田敏彦: HB抗原と肝硬変・肝癌. 診断と治療 68: 934-938, 1980
 - 13) 奥田邦雄: 肝癌の疫学, ことにアフリカ, 東南アジア, 中国における肝細胞癌について. 服部 信編. ウイルス肝炎から肝細胞癌へ. 癌と化学療法社, 東京, p317-328, 1984
 - 14) Purves LR, Bersohn I, Geddes EW: Serum alpha-fetoprotein and primary cancer of the liver in man. *Cancer* 25: 1261-1270, 1970
 - 15) Lin TY, Chu SH, Chen MF et al: Serum alpha-fetoprotein and variant alkaline phosphatase of the liver in Taiwan. *Cancer* 30: 435-443, 1972
 - 16) Sakurai M: A histopathological study on the effect of alcohol on cirrhosis and hepatoma of autopsy cases in Japan. *Acta Pathol Jpn* 19: 283-314, 1969
 - 17) Foli A, Sherlock S, Adinoff M: Serum α 1-fetoprotein in patients with liver disease. *Lancet* 2: 1267-1269, 1969
 - 18) 祐森泰郎, 越智次郎, 三浦賢佑: ヒト肝細胞癌の flow cytometry による核 DNA 量の検討. 日消病会誌 87: 83-89, 1990
 - 19) 北川知行: 肝癌発生と多因子・多段階発癌. 肝・胆・膵 10: 87-90, 1985

A Study of Juvenile Hepatocellular Carcinoma

Satoshi Kondo, Toru Segawa, Katsuro Ichinose, Toshifumi Etoh, Kazuhide Ura,
Teiji Matsumoto, Kouichi Motojima, Kunihide Izawa,
Tsukasa Tsunoda and Ryoichi Tsuchiya*
Second Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine
*Shimane University Medical School

Clinicopathological analyses were performed on 13 cases of juvenile (less than 40 years old) hepatocellular carcinoma (HCC), which were 5.3% of all HCC patients treated in our clinic. Only 3 patients lacked positive HBsAg and a past history and family history of liver disease. Cirrhosis was present in 53.8% of the juvenile HCC patients, which was significantly lower than in nonjuvenile HCC patients. HBsAg was present in 66.7% of juvenile HCC patients, significantly higher than in those with nonjuvenile HCC patients. Three-fourths of the juvenile HCC patients had serum alphafetoprotein levels of more than 400 ng/ml, which was a significantly higher incidence than in nonjuvenile HCC patients. There was no difference in histopathological findings between juvenile and nonjuvenile HCC patients. Flow cytometry showed that 80% of the juvenile HCC patients were aneuploid in nuclear DNA content. Though juvenile HCC patients tended to be more advanced than nonjuvenile HCC patients, there was no statistical difference in outcome between the two groups. The outcome for patients with nonresected juvenile HCC patients was very poor, but some patients with resection achieved long survival. It is necessary for HB carriers to be followed up carefully for early diagnosis and treatment.

Reprint requests: Satoshi Kondo Second Department of Surgery, Nagasaki University School of Medicine
7-1 Sakatomomach, Nagasaki, 852 JAPAN