

肝細胞癌を併存した早期の無症候性原発性胆汁性肝硬変症の1例

いわき市立総合磐城共立病院外科

佐埜 勇 川岸 直樹 阿部 道夫 土屋 誉
里見 孝弘 新井 元順 九里 孝雄 渡部 秀一
伊藤 順造 佐々木幸則 児山 香

肝細胞癌を合併した非常にまれな抗ミトコンドリア抗体陰性の早期の無症候性の原発性胆汁性肝硬変症の1例を報告する。症例は71歳の男性で、近医で肝細胞癌を指摘され当院に手術目的で紹介入院。入院時自覚症状なく黄疸、貧血を認めず、腹部所見で心窩部に手拳大の腫瘤を触知するほか異常所見なし。血清学的検査では胆道系酵素が上昇し、HBs抗原陰性、HCV抗体陽性だった。腫瘍マーカーは正常範囲内だった。免疫学的検査ではIgMのみが軽度高値を示したほか正常であった。腹部超音波検査、コンピューター断層撮影、血管造影にて肝左葉外側区域の直径7.0cmの肝細胞癌と診断し、肝左葉外側区域切除術施行。病理学的検査では、腫瘍部は高分化型のEdmondson II型の肝細胞癌で非腫瘍部には細胆管の増殖と中等大以下の小葉間胆管に炎症像のみられるstage 2の早期の原発性胆汁性肝硬変症と診断。経過順調で現在外来通院中である。

Key words: precirrhotic primary biliary cirrhosis, hepatocellular carcinoma

はじめに

原発性肝細胞癌は程度の差はあれ約80%に肝の線維性変化を呈しており、高頻度に肝硬変を発生母地としている。一方、中年以降の女性に好発し、慢性肝内胆汁うっ滞を主病像とする自己免疫性肝疾患である原発性胆汁性肝硬変に併存した原発性肝細胞癌は極めて頻度が少ない。今回、われわれは原発性肝細胞癌を併存した非常にまれな抗ミトコンドリア抗体陰性の早期の無症候性原発性胆汁性肝硬変症を経験したので報告する。

症 例

患者：71歳、男性。

主訴：肝機能障害。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：昭和30年胃潰瘍で胃切除。昭和32年痔核根治術。

現病歴：平成2年1月20日近医で痔核にて粘膜切除術を受けた時、胆道系酵素の上昇を伴う肝機能障害を指摘された。精査の結果肝左葉に肝細胞癌様の腫瘤像が判明し、平成2年2月27日手術目的で当院外科に紹介となった。

入院時現症：身長159cm、体重49kg、体温36.7℃、血圧140/68mmHg、脈拍68/min、意識清明、眼瞼結膜、眼球結膜に黄疸なく貧血なし。皮膚掻痒感なくそのほか肝疾患に特徴的な皮膚所見なし。表在リンパ節を触知せず、心肺所見に異常なし。

腹部所見：腹部平坦、心窩部に手拳大で表面平滑、弾性硬、辺縁鈍な可動性のある肝の腫瘤を触知し同部に圧痛を認めた。脾、腎は触知せずその他の異常所見もなかった。

入院時検査所見：末梢血検査は正常。血液生化学検査では、血清トランスアミナーゼが軽度上昇し血清総ビリルビン値は1.2mg/dlと正常であった。胆道系酵素も上昇していた。腫瘍マーカーは α -fetoproteinを含め正常範囲内であった。HBs抗原陰性、HCV抗体陽性であった。免疫学的検査では、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体、抗核抗体ともに陰性でIgMのみが軽度高値を示した (Table 1)。

腹部超音波検査：S3区域に7.0×7.0×6.0cm大の境界明瞭で内部がモザイク様パターンを示す球形の腫瘤があり、肝表面より突出していた。肝内および肝外胆管の拡張所見は認めなかった (Fig. 1)。

腹部コンピューター断層撮影：S3区域に境界明瞭で内部不均一な7cmの球形の腫瘤があり、その他は脾腫を認める以外異常所見はなかった (Fig. 2)。

<1992年6月17日受理>別刷請求先：佐埜 勇
〒371 前橋市昭和町3-39-15 群馬大学内分泌
研究所比較内分泌教室

Fig. 1 An abdominal ultrasound demonstrated a 7.0-cm mass with mosaic pattern in the left lobe of the liver

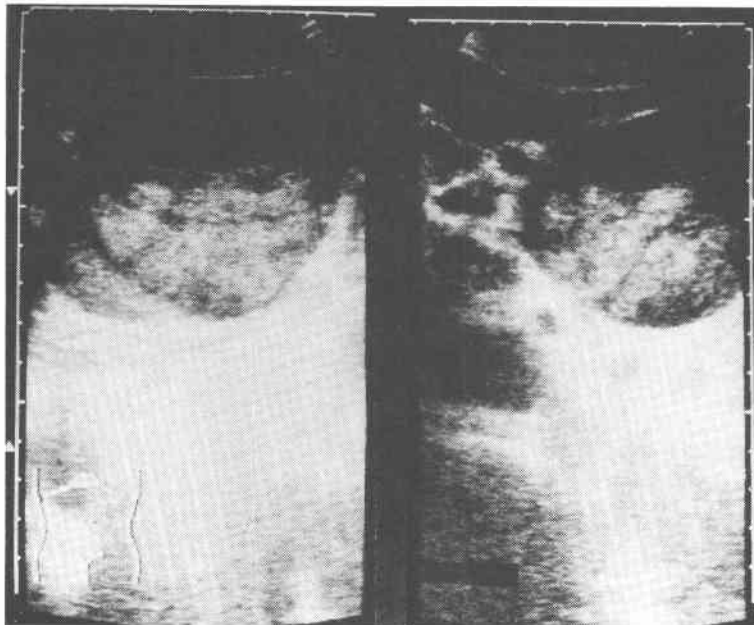
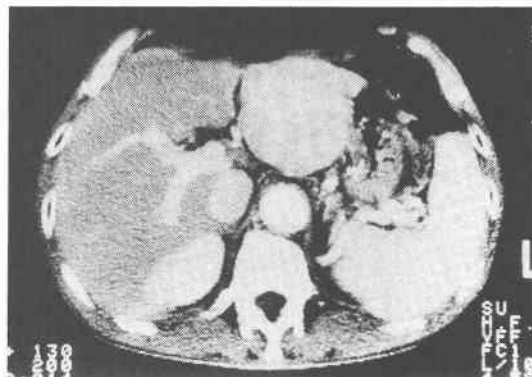


Table 1 Laboratory data

Hematological data		T-Chol	139 mg/dl
RBC	457 × 10 ⁴ /ml	BUN	11.3 mg/dl
Hb	13.1 g/dl	Cr	0.7 mg/dl
Hct	42.2 %	Serological data	
WBC	6.3 × 10 ³ /ml	CRP	4.8 mg/dl
Plt	19.3 × 10 ⁴ /ml	HBsAg	negative
Blood Chemistry		HCVAb	positive
TP	7.5 g/dl	Tumor marker	
alb	4.28 g/dl	α-fetoprotein	
GOT	41 IU/l		6.1 ng/ml
GPT	30 IU/l	CEA	1.4 ng/ml
T-Bil	1.2 mg/dl	CA19-9	11 U/ml
D-Bil	0.3 mg/dl	Immunological data	
ALP	916 IU/l	IgG	1,805 mg/dl
γ-GTP	115 IU/l	IgA	254 mg/dl
LAP	285 G.R.U	IgM	237 mg/dl
TTT	4.6 M.U	AMA	10×
ZTT	18.0 K.U	ASMA	10×
Ch-E	7,680 IU/l	ANA	2.8 IU/ml
ICG	9.1 %	Ceruleplasmin	
LDH	317 IU/l		38 mg/dl
CPK	42 IU/l	Cu	178 mg/dl
S-Amy	129 IU/l	Fe	67 mg/dl
TG	58 mg/dl		

Fig. 2 Enhanced CT showing the mass with irregular enhancement in the left lobe of the liver.



腹部血管造影：肝左葉外側下区域に結節性の腫瘍濃染像を認めた。

以上より、肝左葉外側下区域の肝細胞癌の診断で平成2年3月14日全身麻酔下に開腹術を施行した。

手術所見：肝左葉外側下区域に内臓面に突出し表面に薄く肝実質をかぶり被膜で包まれた径6.0cm大の腫瘍を認めた。腫瘍は左葉内側区域近くまで達していたが外側下区域に局限していた。脈管は圧排されていたが浸潤を認めず門脈内、肝静脈内に腫瘍塞栓は認め

Fig. 3 Resected tumor with a capsule was 6.0×5.8×5.5cm.

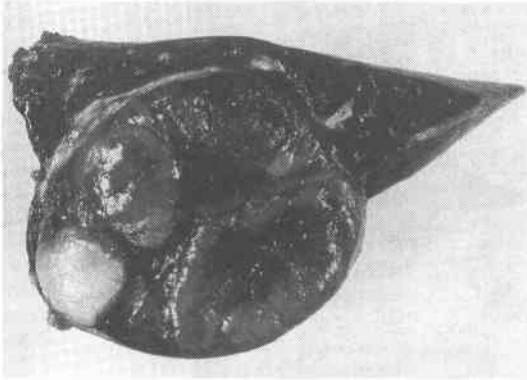
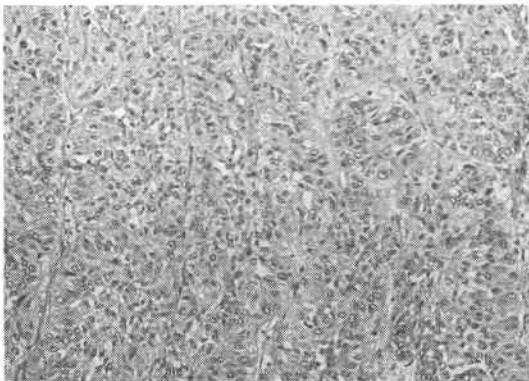


Fig. 4 Histology of the hepatic tumor showing the hepatocellular carcinoma. (Edmondson II) (H-E staining)

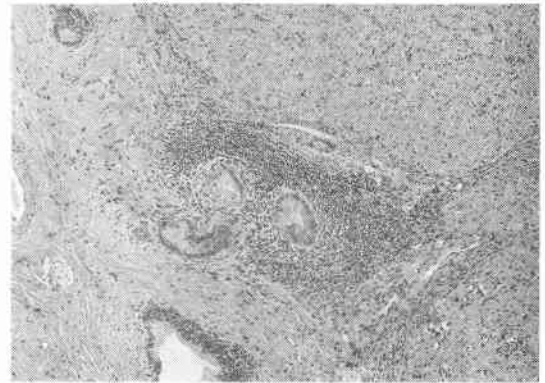


なかった。他区域の肝表面は凹凸なくその他とくに異常所見はなかった。他臓器への浸潤は認めず肝門部リンパ節の腫脹はなかった。以上の所見より肝左葉外側区域切除術を施行した。

摘出標本：腫瘍は6.0×5.8×5.5cmでL, St, H1, Eg, Fc (+), Fc-Inf (-), Sf (-), So, N (-), Vpo, Vvo, Bo, IMo, Po, TW(-), Zo, Stage II, Hrl (L), Roで相対的治癒切除であった (Fig. 3)。

病理所見：腫瘍部の組織学的診断では好酸性で索状パターンを示す Edmondson II 型の肝細胞癌であった (Fig. 4)。非腫瘍部では細胆管の増殖と中等大以下の小葉間胆管に炎症像がみられ、強拡大では胆管上皮細胞自体の変性および浮腫を伴った基底膜の破壊とリンパ球と形質細胞を中心とした炎症性細胞の浸潤がみられるが、bridging fibrosisやseptal fibrosisはみられ

Fig. 5 Degenerative bile ducts compressed by an intense inflammatory infiltrate in non-neoplastic liver. (PBC stage 2) (H-E staining)



ず、Scheuer 分類¹⁾の stage 2の早期の原発性胆汁性肝硬変症であった (Fig. 5)。

術後経過：術後は良好に経過し、皮膚掻痒感、黄疸などは出現しておらず現在外来で経過観察中である。

考 察

原発性胆汁性肝硬変症 (primary biliary cirrhosis: PBC) は、中年以後の女性に好発し不可逆的な過程をとる慢性肝内胆汁うっ滞を主病像とする自己免疫性肝疾患と考えられている。約90%に抗ミトコンドリア抗体 (anti-mitochondrial antibody: AMA) 陽性を示し他の自己免疫疾患を併存しやすいが、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) を併存することはまれとされている。第9回全国原発性肝癌追跡調査報告²⁾によると HCC の手術例と剖検例をあわせた2,641例中1,969例 (74.6%) に肝硬変が併存し164例 (6.2%) に肝線維症がみられた。程度の差はあれ約80%に線維性変化を呈しており、高頻度に HCC は肝硬変を発生母地としていることがわかる。しかし、PBC に併存した HCC は極めて頻度が少ない。われわれの検索しえた範囲では欧米では12例³⁻⁷⁾、本邦では自験例を含め9例⁸⁻¹⁰⁾しか報告されていない。PBC に HCC の発生の少ない理由として PBC が女性優位の疾患であること、肝硬変という病態が PBC の末期になってはじめて出現することが考えられている。第1の理由は HCC は圧倒的に男性に多く女性に少ないことより女性がおよそ90%を占める PBC では必然的に HCC の頻度が少なくなる。次に PBC では肝硬変像は末期になって出現し、しかも肝硬変発現からの生存年数が平均約5.5年間と短いことから肝硬変から HCC 発生までの時間

的要因が乏しいためと考えられる。男性の頻度に関して Melia ら⁴⁾は PBC で死亡した患者について死因を分析し男性の33%が HCC であり女性では5%が HCC で死亡したとして、確かに PBC の HCC の発生は極めてまれであるが、男性例では女性に比べ頻度が比較的高く、肝硬変をきたしてからの生存期間を考慮すると、通常の肝硬変での HCC 発生頻度と大きな差異のない成績であるとしている。一方、本邦では昭和63年度研究報告¹¹⁾によると女性765例中4例(0.5%)、男性94例中1例(1.1%)であるから彼らの報告よりかなり低頻度である。市田ら⁹⁾が指摘しているが欧米の報告例と本邦の報告例で生物学的特性が異なるように欧米と日本ではその発生にも違いがあるのかもしれない。

次いで PBC において HCC の発生がまれである理由として Mallet ら⁵⁾は PBC では銅が肝細胞内に蓄積されこの蓄積された銅が HCC に抑制的に働くためではないかと考察している。自験例も血清銅は178mg/dl と上昇していた。

PBC の stage について報告例^{9)~10)}を検討するとほとんどが HCC 発現時 Scheuer の分類¹⁾で stage 4 であることから、HCC に先行する一般型肝硬変と同様 PBC においても HCC の発現が肝硬変の終末像と考えられている。本邦では自験例のような stage 2 の早期 PBC の例は他になく、欧米でも Gluskin ら⁶⁾と Terris ら⁷⁾の2例のみである。Mallet ら⁵⁾は PBC では再生結節の形成が不定で、しかもそれが病態の末期になってやっと起こることから PBC の HCC 発生がまれであることの原因としている。また高木ら⁸⁾も一般型肝硬変症では旺盛な再生力を有する母地としての肝細胞があるのに比べ、PBC では肝細胞の再生結節形成の不完全さとともにその再生力の弱さを指摘している。自験例では HCV 抗体が陽性であったことから従来肝細胞癌を併存しにくい早期 PBC に肝細胞癌が併存したのは HCV の関与が大きいと思われる。一方最近の研究より Tarao ら¹²⁾は PBC と健常肝、慢性活動性肝炎、代償性肝硬変と比較し PBC において最も肝容積が増大し肝細胞の DNA 合成の亢進がみられ、とくに stage 2 で最高であったとしている。また、Nakanuma ら¹³⁾は早期の PBC に nodular hyperplasia がみられたと報告し、荒川ら¹⁴⁾も肝の過形成変化を伴った PBC の1例を報告している。これらのことから PBC では肝細胞の増生が弱いというよりむしろ最も強いのではないかと考えられ、自験例では stage 2 の時期の細胞増

殖の亢進がなんらかの形で発癌に関与した可能性も考えられる。柴田ら¹⁵⁾によると男性では無症候性で stage の早期のものが多く AMA 陰性の場合慢性肝炎として診察され PBC を発見されずにいる可能性があることを指摘しており、自験例も AMA 陰性で術後の病理組織標本で初めて PBC と診断されている。したがって HCC の肝炎併存例と診断された中に早期の PBC 併存例が見落とされていた可能性があると思われる。

また PBC は免疫異常を伴い多くの自己免疫疾患を合併すること、そしてこれらの自己免疫疾患では他の悪性新生物の発現する頻度が高いことから免疫異常が HCC の発現に関与しているのではないかとする報告⁶⁾⁹⁾もあるが、自験例では AMA、抗核抗体、抗平滑筋抗体がすべて陰性であり IgM が軽度高値を示した以外ほとんど正常であったことから免疫異常からの発癌の関与については強い示唆は得られなかった。以上、PBC の報告が年々増加しその病態の解明、治療手段の必要性が益々高まっているが、PBC における HCC の発現を考える上で自験例は非常に貴重な症例と考えられる。

本症例は第32回日本消化器病学会大会で発表した。

文 献

- 1) Scheuer PJ: Liver biopsy interpretation. 3rd ed. Billiere-Tindall, London, 1980
- 2) 日本肝癌研究会編: 第9回全国原発性肝癌追跡調査報告(1986—1987). 日本肝癌研究会, 京都, 1990, p85—86
- 3) Krasner N, Johnson PJ, Portmann B et al: Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: Report of four cases. Gut 20: 255—258, 1979
- 4) Melia WM, Johnson PJ, Neuberger J et al: Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: Detection by α -fetoprotein estimation. Gastroenterology 87: 660—663, 1984
- 5) Mallet L, Petite JP, Amat D et al: Carcinome hépatocellulaire au cours la cirrhose biliaire primitive: une observation. Gastroenterol Clin Biol 5: 379—384, 1981
- 6) Gluskin LE, Guariglia P, Payne JA et al: Hepatocellular carcinoma in a patient with precirrhotic primary biliary cirrhosis. J Clin Gastroenterol 7: 441—444, 1985
- 7) Terris G, Lande P, Vaury P: Carcinome hépatocellulaire et cirrhose biliaire primitive: une nouvelle observation. Gastroenterol Clin Biol 6: 593—594, 1982

- 8) 高木文昭, 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例検例. 病理と臨3: 664-668, 1985
- 9) 市田隆文, 波田野徹, 笹川哲哉ほか: 原発性胆汁性肝硬変から見いだされた肝細胞癌. 肝・胆・膵21: 969-975, 1990
- 10) 柴枝弘司, 西原利治, 藤川正直ほか: 肝細胞癌を伴った原発性胆汁性肝硬変の1例(付. 原発性胆汁性肝硬変70例における血清AFP). 肝臓 27: 497-503, 1986
- 11) 佐々木博, 井上恭一, 樋口清博ほか: 原発性胆汁性肝硬変(PBC)全国調査集計結果(第9報). 厚生省特定疾患難治性の胆炎調査研究班. 昭和63年度研究報告. 自己免疫性肝炎分科会, 東京, 1990, p247-252
- 12) Tarao K, Shimizu A, Ohkawa S et al: Increased uptake of bromodeoxyuridine by hepatocytes from early stage of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 100: 725-730, 1991
- 13) Nakanuma Y, Ohta G: Nodular hyperplasia of the liver in primary biliary cirrhosis of early histological stages. *Am J Gastroenterol* 82: 8-10, 1987
- 14) 荒川正博, 鹿毛政義, 中原俊尚ほか: 肝の過形成変化を伴った原発性胆汁性肝硬変の1例検例. 肝臓 30: 801-804, 1989
- 15) 柴田 実, 上野幸久, 吉田直哉ほか: 原発性胆汁性肝硬変男性例に関する臨床的検討. 日消病会誌 87: 1846-1850, 1990

A Case of an Early Histologic Stage of Asymptomatic Primary Biliary Cirrhosis Complicated with Hepatocellular Carcinoma

Isamu Sano, Naoki Kawagishi, Michio Abe, Takashi Tsuchiya, Takahiro Satomi,
Motonobu Arai, Takao Kunori, Syuuichi Watabe, Junzou Ito,
Yukinori Sasaki and Kaori Koyama

The Department of Surgery, Iwaki Municipal Iwakikyouritsu General Hospital

We report a very rare case of an early histologic stage of asymptomatic primary biliary cirrhosis (PBC) with hepatocellular carcinoma (HCC), in which antimitochondrial antibody (AMA) was negative. A 71-year-old man was diagnosed as having HCC in another hospital and was sent to this hospital to have an operation for HCC. During the course of illness, he complained of no symptoms and there were neither icterus nor cutaneous signs of chronic liver disease. The abdomen was soft and no masses were palpable except for a palm-sized mass in the epigastric area. The laboratory data showed high elevation levels of serum ALP, γ -GTP and LAP. HBsAg was negative and HCVAb was positive. Serum alphafetoprotein and CA19-9 were within normal limits. Immunological examination showed slightly increased serum IgM, but AMA, ANA and ASMA were negative. Abdominal ultrasonography, CT and angiography revealed a 70 cm mass in the lateral segment of the left hepatic lobe. He underwent laparotomy and lateral segmentectomy. Histologically, the tumor was a moderately well-differentiated HCC (Edmondson II). The non-neoplastic area around the tumor showed inflammatory changes consistent with precirrhotic PBC in stage 2. The patient had an uneventful postoperative course and was doing well 20 months after surgery.

Reprint requests: Isamu Sano GI Labs, Institute of Endocrinology, Gunma University
3-39-15 Syouwacho, Maebashi, 371, JAPAN