

糖原病 I 型に合併した肝癌の 1 例

長野赤十字病院外科

若林 正夫 花崎 和弘 五十嵐 淳
袖山 治嗣 川村 信之 宮崎 忠昭

糖原病 I 型を合併した肝癌の初回および再発に対して 2 回の切除を行った 1 例を経験したので報告する。症例は 40 歳の男性。小児期より体格は小さく、23 歳より痛風と診断されていた。肝機能障害を指摘され来院、腹部超音波検査、computed tomography、血管造影で肝 S₃ に腫瘤を認め、空腹時血糖の低下、AFP の上昇、肝生検組織の glucose-6-phosphatase の低下より糖原病 I 型に合併した肝癌と診断し肝左葉外側区域切除術を施行した。術後 7 か月目に手術創部に腫瘤が出現し、computed tomography で肝 S₇ に腫瘤を認めたため、肝癌再発と診断し肝 S₇ 部分切除、腹壁腫瘤切除を施行、また術中に大網および右副腎にも腫瘤を認めたため大網切除と横行結腸部分切除、右副腎摘出術を施行した。病理組織診断はいずれも hepatocellular carcinoma であった。再手術後 1 年 10 か月を経た現在経過観察中である。

Key words: hepatoma, glycogen storage disease, metastatic adrenal gland tumor

はじめに

糖原病 I 型は、glucose-6-phosphatase (以下、G6 Pase と略す) 欠損または低下による、糖原の分解過程の異常を本態とする代謝性疾患であるが、近年、本疾患患者の生存年数の延長に伴い、高尿酸血症、肝癌などの合併症が注目されている¹⁾。われわれは糖原病 I 型に合併した肝癌に対し初回および再発に対して 2 回の肝切除を行った症例を経験したので報告する。

症 例

患者：40 歳、男性

家族歴：両親はいとこ結婚。

既往歴：23 歳より痛風と診断されている。

現病歴：小児期より体格は小さく、クラスでいちばん背が低かった。1993 年 7 月より肝機能異常を指摘され近医で投薬を受けるも改善されないため、1994 年 3 月当院内科を紹介され、腹部超音波検査 (ultrasonography; 以下、US と略す) を行ったところ、肝 S₃ に腫瘤を認めたため入院した。精査の結果糖原病 I 型に合併した肝癌と診断され手術目的で 7 月 5 日外科に転科した。

入院時所見：身長 161cm、体重 51kg で痩せ型。貧血、黄疸なく腹部は平坦で、腫瘤は触知せず。顔貌は丸く、

首の短い人形様の特有な容姿であった。

入院時検査所見：空腹時血糖の低下、血中尿酸および乳酸の増加を認めた。腫瘍マーカーでは α -fetoprotein (以下、AFP と略す) 996ng/ml、protein induced by vitamin K antagonists-II (PIVKA-2) 0.3 AU/ml と上昇を認めた。また glucagon 負荷試験で血糖の上昇は認められず、肝生検組織の生化学検査で G6 Pase の低下を認めた (Table 1)。

US では肝 S₃ に 3.5×4.3×6.4cm の癒合した結節

Table 1 Preoperative laboratory findings

WBC	5,900/mm ³	Uric acid	10.5 mg/dl
RBC	335×10 ⁴ /mm ³	Lactec acid	63.8 mg/dl
HgB	9.9 g/dl	AFP	996ng/ml
Ht	30.7 %	PIVKA-II	0.3 AU/ml
Plt	34.8×10 ⁴ /mm ³	CEA	1.5 ng/ml
T.P	7.0 g/dl	CA19-9	34 U/ml
Alb	3.8 g/dl	ICG(15min)	7.0 %
T-Bil	0.4 mg/dl	fasting blood sugar	61 mg/dl
D-Bil	0.1 mg/dl	HBs-Antigen	(-)
Alp	254 IU/l	HCV-Antibody	(-)
γ -GTP	307 IU/l	Biochemical analysis of	
LDH	305 IU/l	liver biopsy specimen	
GOT	60 IU/l	(μ mol/min/g liver)	
GPT	18 IU/l	deoxycholate(-)	0.41
BUN	19.0 mg/dl	deoxycholate(+)	0.10
Crea	1.1 mg/dl		

Fig. 1 Contrast enhanced computed tomography revealed hepatic tumor of S₃ with high density mass. (↑)

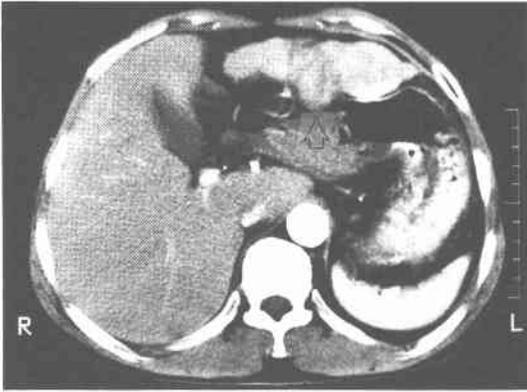
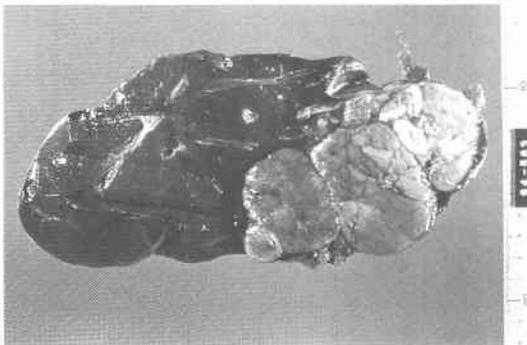


Fig. 2 The resected liver tumor was localized in the S₃ measured 10×7×6cm.



状の腫瘍を認めた。

腹部 computed tomography (以下, CT と略す) 所見: 肝 S₃ に造影剤にて強く enhance される 8×6cm の腫瘍を認めた (Fig. 1)。また両側腎に多数の結石を認めた。

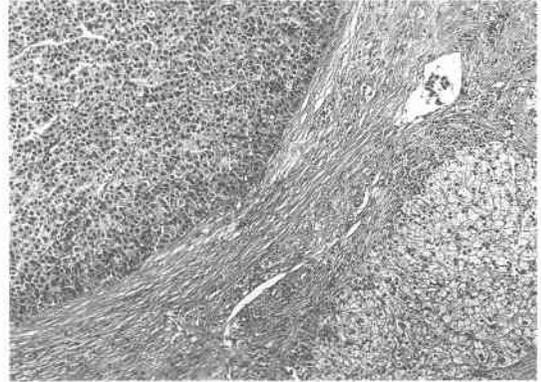
血管造影所見: 肝左葉 S₃ の枝を feeder として異常血管の増生と濃染像を認めた。

手術所見: 1994年7月14日肝外側区域切除術を施行。原発性肝癌取扱い規約²⁾にしたがうと L Hs Eg Fc (+) Fc-Inf (+) Sf (+) S₁ N (-) Vp₁ B₀ IM₁ P₀ TW (-) Z₀ T₃ N₀ M₀ Stage III であった。

摘出標本肉眼所見: 肝 S₃ に 10×7×6cm 大の充実性の腫瘍を認め、断面では境界明瞭で周囲に浸潤による小結節を伴っていた (Fig. 2)。

病理組織学的所見: hepatocellular carcinoma, trabecular type, 中分化型であり被膜形成を伴ってい

Fig. 3 The liver tumor is histologically diagnosed to be hepatocellular carcinoma. (H.E. ×120)



るが、ところどころ被膜内浸潤や周囲門脈枝への浸潤像を認めた (Fig. 3)。肉眼的に腫瘍のない部分の肝組織について PAS 染色を施行したところ陽性の顆粒が認められ diastase-PAS 染色で消化されていることから、細胞質に多量のグリコーゲンが存在すると考えられた (Fig. 4)。

術後経過良好にて 8 月 9 日退院した。

外来にて経過観察していたところ、1995年2月手術創部に腫瘍が出現し、CT で肝 S₇ および腹壁に腫瘍を認めた (Fig. 5) ため肝癌再発と診断し、1995年6月15日に手術を行った。

手術所見: 肝 S₇ および腹壁のほか大網および右副腎に腫瘍を認めたため、1) 肝 S₇ 部分切除、2) 腹壁腫瘍切除一欠損部修復 (腹壁欠損部はマーレックスメッシュで覆い、左前胸部より有茎植皮術を施行)、3) 大網切除と横行結腸部分切除、4) 右副腎摘出術を施行した。

摘出標本肉眼所見: 1) 肝は 5.5×4.8×5.5cm、灰白色境界明瞭な腫瘍で一部に出血を伴っていた。原発性肝癌取扱い規約²⁾にしたがうと、P HS Eg Fc (+) Fc-Inf (-) Sf (+) S₁ N (-) Vp₀ B₀ IM₀ P₁ TW (-) Z₀ T₂ N₀ M₁ Stage IV-B であった (Fig. 6A)。2) 腹壁腫瘍は 5.5×4.6×5.0cm で断面は境界明瞭で壊死性分葉状であった (Fig. 6B)。3) 横行結腸近傍の大網に 6×4×1cm の出血性腫瘍を認めた (Fig. 6C)。4) 右副腎に一部に出血を伴う小腫瘍を認めた (5g, 4.0×2.7×1.5cm)、(Fig. 6D)。

病理組織学的所見: 肝は trabecular type, 中分化型で hepatocellular carcinoma の再発に相当する像であり、明らかな血管侵襲像は認められなかった。腹壁、

Fig. 4 PAS staining of resected normal liver tissue showed the positive granule. (A) ($\times 200$). Positive granule is digested for diastase-PAS staining. (B) ($\times 200$). A | B

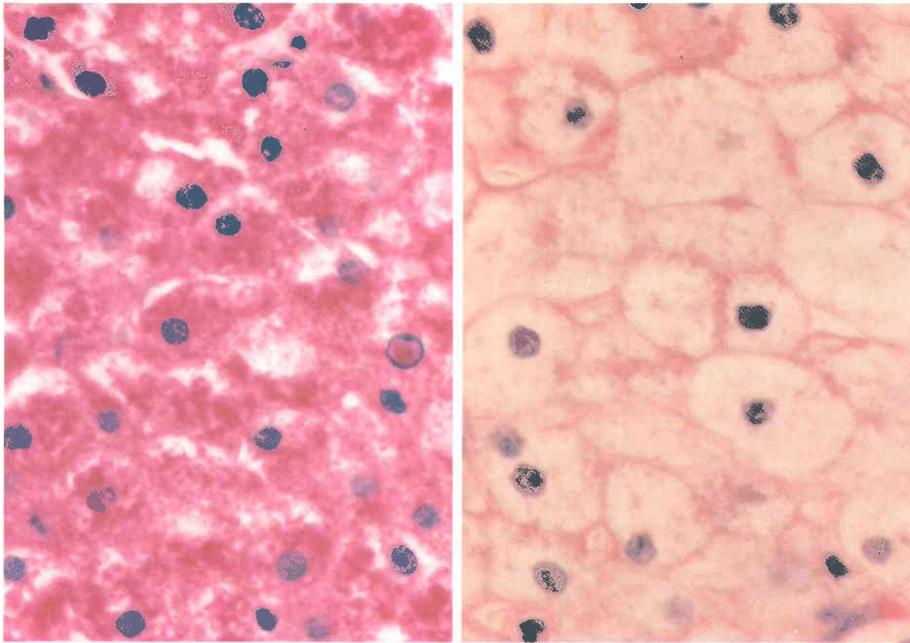
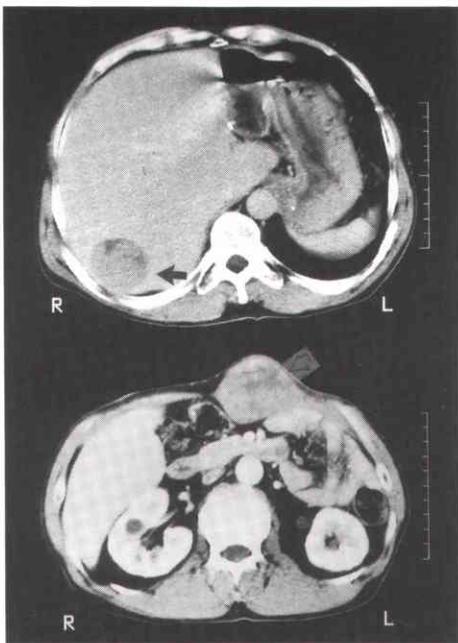


Fig. 5 Computed tomography revealed recurrent mass. (A) : liver (\uparrow), (B) : abdominal wall (\uparrow)

A
B



大網, 右副腎はいずれも中分化型の hepatocellular carcinoma の像を認め転移と診断した.

術後経過良好で7月13日退院した.

現在経過観察しており, 1997年3月肝S₈に再発を認め経皮的エタノール注入療法 (PEIT) を施行した. 3月27日のCTでは肝S_{1,5,6,8}に再発を認めている.

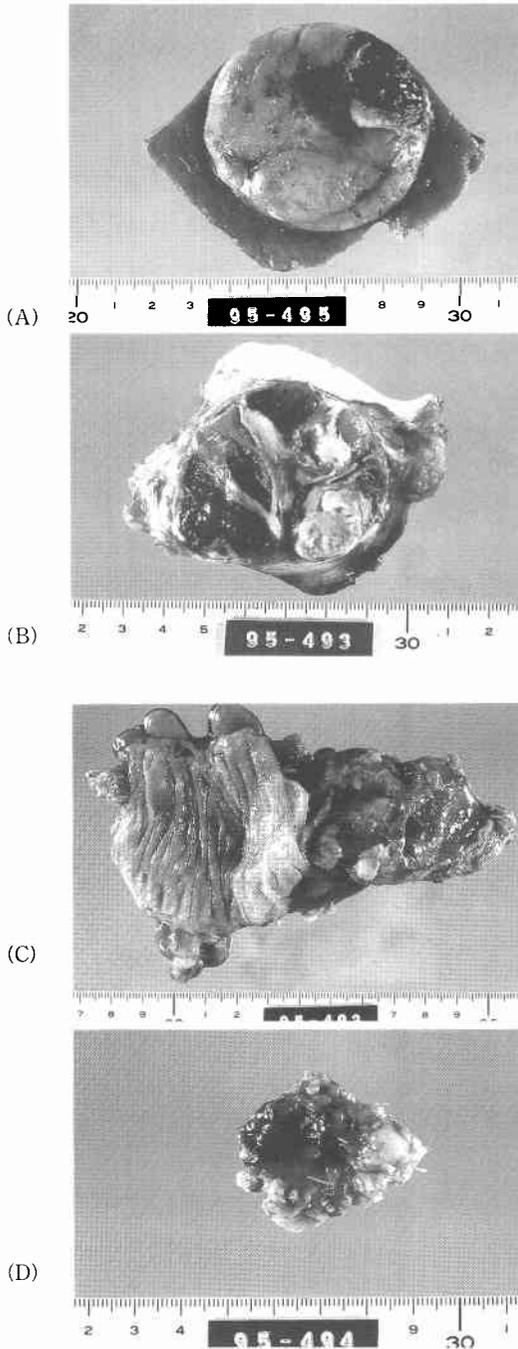
考 察

糖原病 I 型は肝 G6Pase が欠損しているためグルコース-6-リン酸 (G6P) はグルコースに変換できず, 肝臓や腎臓に多量にグリコーゲンが蓄積する常染色体劣性遺伝の先天性代謝異常症である³⁾. 乳児期より低身長, 人形様顔貌がみられ, 乳酸性アシドーシスを伴う低血糖をきたす. 本症の確定診断は生検肝での G6 Pase 活性の低下を証明する必要がある. 本例は G6 Pase 活性が低下しており糖原病 I 型と診断した. 1955年に Mason と Anderson⁴⁾が本疾患に肝腫瘍を合併した1女児例を報告して以来, 高頻度に肝腫瘍を合併する特徴が目されるようになった^{5)~8)}. しかしながら肝癌の合併例は少なく, 1987年福田⁹⁾の報告では8例であり, その後われわれの検索したかぎり3例⁶⁾⁸⁾¹⁰⁾であり本例も含め12例にすぎない.

糖原病に肝癌が合併する原因については, 肝細胞に

Fig. 6 Macroscopic findings of the tumor.

(A) : The resected liver tumor was localized in the S₇, measured 5.5×4.8×5.5cm. (B) : Abdominal tumor was measured 5.5×4.6×5.0cm. (C) : Greater omentum tumor was measured 6×4×1cm. (D) : Right adrenal gland was measured 4.0×2.7×1.5cm.



蓄積した異常代謝産物が carcinogen として働く説⁹⁾, 長期間の低血糖に起因する慢性的な glucagon の刺激が肝細胞に増殖的变化を起こし, それが悪性化を促すとする説⁶⁾⁷⁾がある。したがって, 糖原病 I 型と診断されたならば, 肝癌の発生を防ぐためにも治療の原則は血糖を正常に維持することであり, 最近は夜間の血糖維持を目的とした夜間持続注入療法や頻回食事療法に代わるコーンスターチ療法が効果をあげている³⁾。

糖原病 I 型は幼児期より著明な肝臓腫大とそれによる腹部膨満で発見されることが多く¹¹⁾, 肝癌合併例も若年者にみられるといわれており⁴⁾⁵⁾, 32歳が最高年齢であった⁹⁾。われわれの症例は40歳で肝機能異常から初めて糖原病 I 型と診断され, 同時に肝癌合併も発見されたまれな例と思われる。糖原病の治療法が改善し, 長期生存例が多くなってきた現在, 肝癌合併は大きな問題であるため AFP や PIVKA-2 の測定および画像診断の定期的な検査により早期に腫瘍の発見, 治療を行うことが重要である。

肝癌の合併が発見されたならば外科的切除を考慮する。本例は初回入院時 AFP 996ng/ml と上昇しており, 1994年7月に外側区域切除術を施行し退院時60ng/ml に低下した。その後1995年2月になり AFP 8ng/ml であったが腹壁に腫瘍が出現し, CT 上肝 S₇にも腫瘍を認めたため再手術を施行した。肝細胞癌の再発例に対しても切除可能ならば積極的に肝切除を行うことが予後の向上につながるといわれている¹²⁾。われわれの症例も再入院時切除可能と判断し, 再手術を行った。再手術時は肝 S₇部分切除, 腹壁腫瘍切除のみならず, 術前 CT で確認できなかった大網および右副腎にも転移が発見され, 術中に治癒切除可能と判断した。肝 S₇の癌は転移再発か多中心性発生かが問題となる。再手術時, 肝のみならず, 腹壁, 大網および右副腎にも転移を認めたため, 転移再発と考えたが, その後の経過中に CT 上肝 S_{1,5,6,8}に腫瘍を認めていることより多中心性発生と考えた。文献的にも糖原病 I 型には多中心性発生が多い^{1)4)~6)8)}。また肝細胞癌は比較的遠隔転移の少ない癌であるが, 近年, 画像診断の進歩に伴い副腎転移の臨床報告例が散見されるようになった¹³⁾。しかしながら転移性の副腎腫瘍は他の転移を伴ったものが多くを占めているため根治的切除は極めてまれである¹⁴⁾。われわれの症例は副腎のほかにも腹壁, 大網に転移を認めたが治癒切除可能であった。

稿を終るにあたり肝生検組織の G6Pase の測定にご協

力いただきました東北大学医学部病態代謝学教室の諸先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 金塚 完, 猪岡英二, 滝島 任ほか: 内分泌と代謝をめぐるCPC(122). 痛風結節を伴った糖原病I型に続発した肝癌. 医のあゆみ 114: 172-177, 1980
- 2) 日本肝癌研究会編: 原発性肝癌取扱い規約, 第3版. 金原出版, 東京, 1992
- 3) 成澤邦明: 糖原病および関連疾患. 肝グルコース-6-ホスファターゼ欠損症. Mol Med(臨増) 32: 20-21, 1995
- 4) Mason HH, Andersen DH: Glycogen disease of the liver (von Gierke's disease) with hepatomata. Case report with metabolic studies. Pediatrics 16: 785-800, 1955
- 5) Zangeneh F, Limbeck GA, Brown BI et al: Hepatorenal glycogenesis (type I glycogenesis) and carcinoma of the liver. J Pediatr 74: 73-83, 1969
- 6) Miller JH, Gates GF, Landing BH et al: Scintigraphic abnormalities in glycogen storage disease. J Nucl Med 19: 354-358, 1978
- 7) Howell RR, Stevenson RE, Ben-Menachem Y et al: Hepatic adenomata with type I glycogen storage disease. JAMA 236: 1481-1484, 1976
- 8) Grossman H, Ram PC, Coleman RA et al: Hepatic ultrasonography in type I glycogen storage disease (von Gierke disease). Radiology 141: 753-756, 1981
- 9) 福田正己, 八木橋操六, 黒滝日出一ほか: 肝癌と全身性Amyloidosisを合併したIa型糖原病の1剖検例. 病理と臨 5: 703-708, 1987
- 10) Sumitomo S, Momoi T, Mikawa H et al: Type Ia glycogen storage disease with multiple hepatic adenomas and a highly differentiated hepatic carcinoma: a case report and review of the literature. Ann Pediatr Japon 34: 47-55, 1988
- 11) 黒崎敦子, 煎本正博: 先天性代謝性疾患に伴う肝腫瘍の画像診断. 臨放線 29: 547-554, 1984
- 12) Kakazu T, Makuuchi M, Kawasaki S et al: Repeat hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 40: 337-341, 1993
- 13) 天野徳高, 横山健郎, 柏原英彦ほか: 肝細胞癌の副腎転移の1手術例. 日消外会誌 23: 2639-2643, 1990
- 14) 鎌迫 陽, 川本俊輔, 田中礼一郎ほか: 同時性副腎転移を伴った結腸癌の1切除例. 日消外会誌 28: 2308-2311, 1995

A Case of Hepatoma with Glycogen Storage Disease Type I

Masao Wakabayashi, Kazuhiro Hanazaki, Jun Igarashi, Harutsugu Sodeyama,
Nobuyuki Kawamura and Tadaaki Miyazaki
Department of Surgery, Nagano Red Cross Hospital

A case of hepatoma with glycogen storage disease type I is described. A 40-year-old man was admitted to the hospital because of liver dysfunction. Imaging modalities using ultrasonography, computed tomography, (CT) and angiography revealed a liver tumor in the left lateral segment. Since examination of peripheral blood revealed a decrease in fasting blood sugar, and an increase in α -fetoprotein, and tissue biopsy of the liver showed a decrease in glucose-6-phosphatase, we diagnosed the tumor as hepatoma with glycogen storage disease type I. The patient underwent left lateral segmentectomy of the liver. Seven months later, we detected local recurrence by CT in the abdominal wall and the remnant liver in the right posterior segment. Eleven months after the initial hepatectomy, the patient underwent a repeated hepatectomy, and resection of the abdominal wall tumor, greater omentum, transverse colon and right adrenal gland. Histological findings of all resected specimens were hepatocellular carcinoma. The postoperative course was uneventful and the patient was discharged one month after the second operation.

Reprint requests: Masao Wakabayashi Department of Surgery, Nagano Red Cross Hospital
1512-1 Wakazato, Nagano, 380 JAPAN