

症例報告

## アラジール症候群と診断され長期経過観察中の患者に発生した 肝細胞癌の1例

信州大学医学部付属病院消化器外科, 同 消化器内科\*

増田 雄一 三輪 史郎 名取 恵子 宮川 雄輔  
横井 謙太 鈴木 史恭 横山 隆秀 小林 聡  
宮川 眞一 田中 榮司\*

アラジール症候群 (Alagille syndrome ; 以下, AGS) は常染色体優性遺伝の疾患で, 特異な顔貌, 心血管異常, 組織学的には肝内胆管の消失・低形成などが特徴とされる. 患者は49歳の男性で, 10歳時に当院にて開腹肝生検を施行され, 肝内胆管消失を認め AGS と診断されて以降, 近医にて治療経過観察されていた. 49歳時に腹部超音波検査にて肝右葉に巨大腫瘤を指摘され, 検査目的に当科へ紹介された. 精査にて肝腫瘍は肝細胞癌と診断され, 肝切除術が施行された. 術後経過は良好で術後第19病日に退院した. 切除肝の肉眼検査所見上, 腫瘍の最大径は12.5cmで, 部分的に壊死を認めた. 病理組織学的検査上, 腫瘍は中分化型肝細胞癌と診断され, 背景肝に胆管消失はなく, 慢性肝炎あるいは肝硬変の所見も認められなかった. AGSの長期観察症例, 肝硬変非合併症例の肝細胞癌発生・切除の報告はまれであり, 文献的考察を加えて報告する.

### はじめに

アラジール症候群 (Alagille syndrome ; 以下, AGS) は7万人に1人の割合で出生する常染色体優性遺伝の疾患であり, 肝内胆管の消失または低形成, 彫りの深い顔貌などの特徴を有する<sup>1)~4)</sup>. 症状は無症候性から多くの症候を持つものまで幅があるとされている<sup>5)</sup>. 成人期まで生存する症例の中には胆汁うっ滞により肝硬変に進行するものもあるが, 長期合併症としては脳・心の血管障害が多く, 肝細胞癌の発生は比較的まれである<sup>6)7)</sup>. 今回, 我々は10歳時に肝生検を施行されアラジール症候群と診断された患者に発生した, 肝細胞癌の1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

### 症 例

患者: 49歳, 男性

主訴: なし

家族歴: AGS; 長女(他院外来経過観察中), 長男(当院にて母をドナーとして16か月齢時に肝移

植術を施行).

現病歴: 生後3か月頃より黄疸を繰り返し, 10歳時に当院消化器内科に精査目的に入院となった. 上腹部正中切開にて肝生検(採取部位不詳)を施行され AGS と診断された(Fig. 1). 近医に通院し内服加療を中学生まで継続され特に問題なく経過していたが, 30歳時近医にて肝機能障害を指摘され通院を再開した. 最近は腹部超音波を含む検診のみ受けていた. 2006年11月の腹部超音波検査にて肝右葉に10cm大の腫瘤を指摘され, 今回手術目的に当科紹介受診, 手術目的に入院となった.

既往歴: Immunoglobulin A 腎症 (44歳時腎生検にて診断).

入院時現症: 身長162cm, 体重54kg, 黄疸を認めず, 肝脾は触れず. 眉弓は突出し, 彫りが深くアラジール顔貌を認めた.

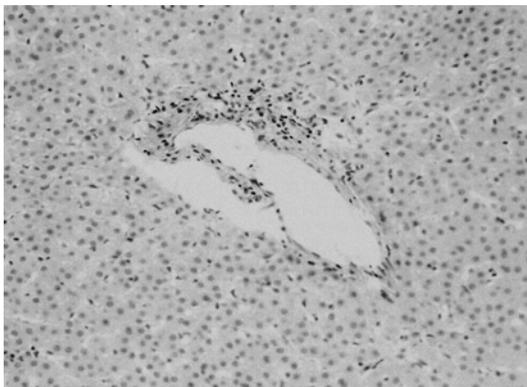
血液検査: 入院時の血液検査を示す(Table 1). Hb 12.1g/dl と軽度貧血を認め, 肝胆道系酵素の軽度上昇を認めた. 腫瘍マーカーは, AFP が31.8ng/

<2008年3月26日受理>別刷請求先: 増田 雄一  
〒390-8621 松本市旭3-1-1 信州大学消化器外科

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood Chemistry	
WBC	7,140 / $\mu$ l	TP	6.2 g/dl
RBC	$394 \times 10^4$ / $\mu$ l	Alb	3.7 g/dl
Hb	12.1 g/dl	T-Bil	0.73 mg/dl
Hct	37.7 %	D-Bil	0.21 mg/dl
Plt	$25.7 \times 10^4$ / $\mu$ l	AST	54 IU/L
Coagulation		ALT	70 IU/L
PT-INR	0.86	LDH	206 IU/L
APTT	27.6 sec.	ALP	780 IU/L
Serology		GGTP	386 IU/L
HCV Ab	(-)	BUN	38 mg/dl
HBs Ag	(-)	Cr	2.18 mg/dl
HBs Ab	49.9	T-Chol	231 mg/dl
HBc Ab	57.2	NH3	28 $\mu$ g/dl
HBV DNA	< 2.6 Log copies/ml	ICGR15	90 %
		Tumor Markers	
		AFP	40.4 ng/ml
		PIVKA-II	2,099 mAU/ml

Fig. 1 Liver biopsy specimen was obtained at 10 year-old. On histologic examination, partial paucity of interlobular bile ducts was evident.



ml, PIVKA2が2,099mAU/mlと高値であった。

腹部CT：左葉外側区は萎縮し、右葉は中心性肥大、末梢肝実質の萎縮があり肝臓の変形を認めた。腫瘍は肝右葉後区域に12cm大の内部不均一でモザイク状の造影早期より濃染され、後期では不均一に造影される多血性腫瘍として描出された(Fig. 2)。

Drip infusion cholangiography (以下, DIC) CT：左肝管に後区域枝が合流する形態を認めた。

腹部MRI：腫瘍は肝右葉後区中心に12cm大の辺縁明瞭、分葉状、線維性被膜を有した、T1強調像でlow intensity、T2強調像でhigh intensity、一部very high intensityに描出され壊死出血を含有する腫瘍として描出された。

以上より、肝細胞癌と診断し肝切除術を施行した。

手術所見：開腹時肉眼検査所見では、非腫瘍部の肝臓は表面平滑、辺縁鈍であった。外側区域は著明に萎縮し、右葉は肥大していた(Fig. 3)。腫瘍は軟で、腫瘍部位は膨隆、表面には小結節が散在していた。腹膜播種、リンパ節腫脹は認めなかった。術中エコーでは、腫瘍は右肝静脈へ近接し、直径10cm大のモザイク状病変として描出された。後区域のメインのグリソンは腫瘍内に巻き込まれてなく、肝segment 6, 7, 8の末梢グリソン枝を処理し腫瘍を切除した。出血は700ml、輸血は行われなかった。

摘出標本：摘出肝重量は712g、腫瘍の大きさは12.5×12cmで、部分的に壊死を伴う白色調充実性腫瘍であった。背景肝には肝硬変を思わせる明らかな再生結節は認めなかった(Fig. 4A)。組織学的には、中分化主体で一部低分化の肝細胞癌で、主腫瘍周囲に多数の微小結節が存在し、肝内転移巣

**Fig. 2** Abdominal CT scan showed heterogeneously enhanced liver tumor with capsule in late phase (Arrow Head), and atrophy of the left lateral segment (White Arrow).



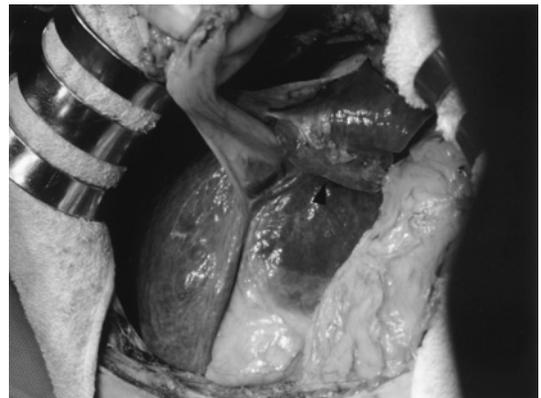
と考えられた (Fig. 4B). 非腫瘍部の肝組織 (Fig. 4C) では、門脈域の線維性肥厚や架橋線維化は認めず、門脈域には少なくとも1個以上の胆管が存在した。サイトケラチン 19 による免疫組織化学染色 (Fig. 4D) も行ったが、肝内胆管減少を示唆する明らかな所見を認めなかった。

術後経過：術後経過は良好。術後第 19 病日退院となった。現在術後 10 か月経過し、再発に対し TAE にて治療中である。

### 考 察

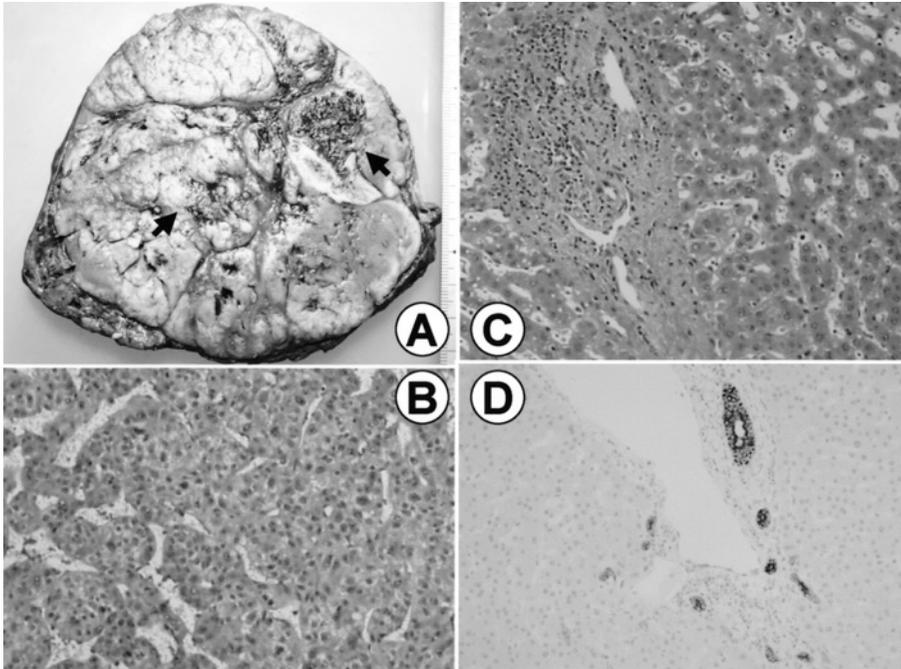
AGS は染色体 20p12 にコードされる *jagged 1* 遺伝子の異常が原因とされる、7 万人に 1 人の割合で出生する常染色体優性遺伝の疾患である<sup>1)~4)</sup>。その遺伝子は胎生期の心血管、胆管、膀胱、腎臓、脊椎などの分化形成に深く関与していることが知られている。したがって、AGS の特徴には肝内胆管の消失、心血管奇形、眼内異常、特異的顔貌、椎体異常、腎機能異常、成長発達遅滞などがあるが、症状の程度には個体差があるとされている<sup>5)</sup>。Emerick ら<sup>6)</sup>によれば 20 年生存率は 75% とされ、5 歳をすぎると肝機能そのものの予後は比較的良好であり、感染や心血管を原因とした合併症で死亡している。また、経時的な肝生検組織の検討では、年齢とともに胆管消失や線維化は進行すると言われている。成人の合併症の中で肝細胞癌

**Fig. 3** Liver surface was smooth, and atrophy of the left lateral segment was seen (Arrow Head).



の発生はまれであり、Lykavieris ら<sup>7)</sup>の検討によれば 162 人のうち 1 人にも認めたと報告されている。AGS 成人例における肝細胞癌の英文報告を PubMed (「Alagille syndrome」 「hepatocellular carcinoma」) をキーワードとして 1975 年 1 月から 2007 年 10 月まで、和文報告を医学中央雑誌 (「アラジール症候群」 「肝細胞癌」) をキーワードとして 1983 年 1 月から 2007 年 11 月まで) にて検索した範囲ではそれぞれ 8 件<sup>7)~14)</sup>、2 件<sup>15)16)</sup>であった。本症例を含め 11 例のうち背景肝を組織学的に評価できたものは 9 例あり、肝硬変が 1 例、肝線維化が 2 例、胆汁うっ滞が 3 例、肝線維化、胆汁うっ滞がないものが 2 例、正常が 1 例であった (Table 2)。Alagille ら<sup>17)</sup>の報告によれば、門脈域の数と小葉間胆管の比が 0.4 未満であるときに小葉間胆管の消失があると診断されている。成人 AGS 患者の肝細胞癌報告例において胆管消失を認めない症例は 11 例中 3 例あったが、当症例のみ幼少期の胆管消失について知りえた。本症例のごとく小児期での肝生検組織検査所見では胆管消失を認めたが、その後の肝生検組織にて胆管を認めた症例は Fujisawa ら<sup>18)</sup>により報告されている。発癌の原因としては慢性的な炎症、胆汁うっ滞、肝線維化の関与が考えられたが、本症例も含め線維化を認めない症例、胆管消失を認めない症例での発癌もあることより、幼少期の胆汁うっ滞による炎症が長期間

**Fig. 4** A : The resected specimen of the liver with a capsulated tumor containing necrotic lesions (Arrow). B : Moderately differentiated HCC (hematoxylin-eosin, original magnification 25×) and C : noncancerous tissue. D : Immunohistochemical staining for cytokeratin 19 revealed the presence of bile duct in each portal tract of noncancerous liver (original magnification was 50×).



**Table 2** Case reports of HCC in adult patients with AGS

Case	Author	(Year)	Sex/Age	Back Ground, Paucity of bile duct, Histology of HCC	Treatment
1	Adams <sup>8)</sup>	(1986)	M/36	Cholestasis, Yes, Well	Rad + Chemo
2	DuCret <sup>9)</sup>	(1986)	M/36	Cholestasis, Yes, ND	Rad + Chemo
3	Rabinovitz <sup>10)</sup>	(1989)	F/25	Fibrosis, Yes, Various degree	ND
4	Le Bail <sup>11)</sup>	(1990)	M/35	Fibrosis, Yes, Mod	Resection → LT
5	Schwarzenberg <sup>12)</sup>	(1992)	M/31	Not Cirrhotic, Yes, ND	ND
6	Keeffe <sup>13)</sup>	(1993)	M/46	Normal, No, ND	LT
7	Halvorsen <sup>14)</sup>	(1995)	M/30	ND, ND, ND	ND
8	Nakano <sup>15)</sup>	(1998)	M/37	Cirrhotic, Yes, Mod	No*
9	Lykavieris <sup>7)</sup>	(2001)	M/44	ND, ND, ND	ND
10	Makiuchi <sup>16)</sup>	(2006)	M/31	Cholestasis, No, Poor-Mod	Resection
11	Our Case	—	M/49	Not Cirrhotic, No, Mod	Resection

AGS : Alagille syndrome, HCC : Hepatocellular carcinoma, Mod : moderately differentiated adenocarcinoma, Poor : poorly differentiated adenocarcinoma, ND : Not Described, Rad : Radiation Therapy, Chemo : Chemotherapy, LT : Liver Transplantation, \* : Diagnosed by autopsy

の経過観察中に何らかの影響を及ぼしていることも考えられた。しかし、症例数が少なく因果関係

を言及することはできなかった。また、本症例においては血清学的にB型肝炎ウイルスの既感染

が疑われたが、血清中ウイルスは測定感度以下であり、摘出標本にはウイルス性肝炎の所見はなく、B型肝炎ウイルスの発癌への関与の可能性は低いと考えられた。

術式は、ICG15分値が90%(KICG値:0.004)と著明な高値であったが、血液学的検査において肝機能は正常範囲を示していたためICG排泄異常症<sup>19)</sup>を疑い、アジアロシンチ検査を施行し耐術可能と判断され、肝部分切除術が選択された。報告された症例において切除しえたもの(移植手術に伴う全肝摘出を除く)は本症例を含め3例のみであった。

画像所見の特徴としては、Halvorsenら<sup>14)</sup>によれば、8例中5例に形態異常を認め、CTでの検討では1例に左葉の萎縮、1例に左葉の消失を認めている。本症例においては、腹部CTで、肝左葉外側区域は萎縮、右葉は中心性肥大、末梢肝実質の萎縮といった肝変形の所見を認めた。DIC-CTでは3次分枝以下の肝内胆管は描出されず、末梢肝実質の萎縮はいずれかの時点での胆汁うっ滞による影響が示唆された。

今回、我々は10歳時にAGSと診断され、成人後肝細胞癌を発生し切除しえた症例を経験したので報告した。本症例を含め、本邦における成人AGS患者の肝細胞癌発生の報告はいまだ3例であり、今後の症例の集積が望まれた。症例数も少なく、肝細胞癌の直接的な因果関係については不明であるが、AGS患者の長期フォローアップの際には肝細胞癌の可能性を考慮し、腹部超音波検査、腹部CT、腫瘍マーカーなどを含めた診療が必要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Alagille D, Estrada A, Hadchouel M et al : Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia) : review of 80 cases. *J Pediatr* **110** : 195—200, 1987
- 2) Roderick NMM, Alastair DB, Bernard CP et al : Pathology of the liver. Fourth edition. Churchill Livingstone, London, 2002, p121—123
- 3) Oda T, Elkahoul AG, Pike BL et al : Mutations in the human Jagged 1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* **16** : 235—242, 1997
- 4) Li L, Krantz ID, Deng Y et al : Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged 1, which encodes a ligand for Notch 1. *Nat Genet* **16** : 243—251, 1997
- 5) 後藤健之, 杉山幸八郎 : 肝内胆管低形成症 (Alagille 症候群 など). *肝・胆・膵* **55** : 297—303, 2007
- 6) Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E et al : Features of Alagille syndrome in 92 patients : frequency and relation to prognosis. *Hepatology* **29** : 822—829, 1999
- 7) Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C et al : Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome : a study of 163 patients. *Gut* **49** : 431—435, 2001
- 8) Adams PC : Hepatocellular carcinoma associated with arteriohepatic dysplasia. *Dig Dis Sci* **31** : 438—442, 1986
- 9) DuCret RP, Cefalu JB, Alford BA et al : Hepatocarcinoma in association with the Alagille syndrome. *Clin Nucl Med* **13** : 920—921, 1988
- 10) Rabinovitz M, Imperial JC, Schade RR et al : Hepatocellular carcinoma in Alagille's syndrome : a family study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **8** : 26—30, 1989
- 11) Le Bail B, Bioulac-Sage P, Arnoux R et al : Late recurrence of a hepatocellular carcinoma in a patient with incomplete Alagille syndrome. *Gastroenterology* **99** : 1514—1516, 1990
- 12) Schwarzenberg SJ, Grothe RM, Sharp HL et al : Long-term complications of arteriohepatic dysplasia. *Am J Med* **93** : 171—176, 1992
- 13) Keeffe EB, Pinson CW, Ragsdale J et al : Hepatocellular carcinoma in arteriohepatic dysplasia. *Am J Gastroenterol* **88** : 1446—1449, 1993
- 14) Halvorsen RA, Garrity S, Kuni C et al : Arteriohepatic dysplasia (Alagille's syndrome) : unusual hepatic architecture and function. *Abdom Imaging* **20** : 191—196, 1995
- 15) 中野達夫, 上野圭一, 月岡雄治ほか : 肝癌を合併した Alagille 症候群の 1 例. *胆道* **12** : 138, 1998
- 16) 牧内雅信, 熊谷悦子, 清水信明ほか : 腎不全にて透析導入となった Alagille 症候群の 1 例. *長野県透析研究会誌* **29** : 28—31, 2006
- 17) Alagille D, Estrada A, Hadchouel M et al : Syndromic paucity of interlobular bile ducts : review of 80 cases. *J Pediatr* **110** : 195—200, 1987
- 18) Fujisawa T, Kage M, Ushijima K et al : Alagille syndrome with a spontaneous appearance of the interlobular bile ducts. *Acta Pediatr Jpn* **36** : 506—509, 1994
- 19) 金 祐鎬, 山口晃弘, 磯谷正敏ほか : Indocyanine green 排泄異常症を伴った肝細胞癌の 1 手術例. *日消外会誌* **28** : 62—66, 1995

**Development of Hepatocellular Carcinoma in an Adult Patient with Alagille Syndrome**

Yuichi Masuda, Shiro Miwa, Keiko Natori, Yusuke Miyagawa,  
Kenta Yokoi, Fumitaka Suzuki, Takahide Yokoyama,  
Akira Kobayashi, Shinichi Miyagawa and Eiji Tanaka\*  
Department of Surgery and Department of Gastroenterology and Hepatology\*,  
Shinshu University School of Medicine

Alagille syndrome (AGS), an inherited disorder with autosomal dominant transmission, presents as liver disease, typical facial evidence, and cardiovascular abnormalities. Liver disease is caused by paucity or hypoplasia of the intrahepatic bile ducts. We report a 49-year-old Japanese man suffering from hepatocellular carcinoma (HCC) who was diagnosed with AGS. At 10 year of age, he had been admitted to Shinshu University Hospital to evaluate liver dysfunction and a heart murmur. Histologically, partial paucity of the interlobular bile ducts was evident—findings all consistent with AGS. At the age of 49, the man was found in ultrasonography to have a liver tumor and referred to for partial hepatic resection, enjoying an uneventful postoperative clinical course. The resected liver specimen weighed 712g and contained a tumor 12cm in diameter. Microscopic examination showed the tumor to be moderately differentiated HCC. A bile duct was seen in each portal tract. No features suggestive of hepatitis or cirrhosis were seen. Eleven cases of HCC were reported in the English literature between 1975 and 2007, as complications of AGS. Six patients with HCC had underlying liver disease such as cirrhosis, fibrosis, or cholestasis. Adult AGS patients without evidence of advanced liver diseases appear to be rarely associated with HCC development.

**Key words** : alagille syndrome, hepatocellular carcinoma, intrahepatic bile duct

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 41 : 1803—1808, 2008]

**Reprint requests** : Yuichi Masuda Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine  
3-1-1 Asahi, Matsumoto, 390-8621 JAPAN

**Accepted** : March 26, 2008