

症例報告

## Wilson 病に合併した胆管細胞癌の 1 例

東邦大学医療センター大橋病院第 3 外科, 同 病院病理<sup>1)</sup>, 同 第 2 小児科<sup>2)</sup>

齋藤 智明 渡邊 学 田中 英則 浅井 浩司  
大沢 晃弘 松清 大 草地 信也 長尾 二郎  
高橋 啓<sup>1)</sup> 清水 教一<sup>2)</sup>

39 歳の男性で, 11 歳より Wilson 病 (以下, WD) の診断にて内服加療 (銅キレート薬) していた。39 歳時, 肝 S8 に 40mm 大の腫瘍性病変を認め, 精査加療目的にて入院となった。各種画像検査を施行後, 経皮的針生検を施行し, 高分化型腺癌と診断された。経皮経肝門脈塞栓術を施行した後に肝右葉切除術, リンパ節郭清術を施行した。最終病理組織学的診断は腫瘤形成型の中分化型胆管細胞癌であった。WD に合併した胆管細胞癌の発生は非常にまれであり, 若干の文献的考察を加え報告する。

### はじめに

Wilson 病 (以下, WD) は先天性銅代謝異常症の代表的疾患の一つであり, その代謝異常は, 肝臓から胆汁中への銅排泄障害が主因であり, 肝臓, 大脳基底核, 角膜や腎臓などの全身諸臓器障害を呈する重篤な疾患である<sup>1)2)</sup>。臨床経過として, 慢性の肝障害より肝硬変へ移行することが知られているが, WD に合併した原発性肝癌の報告はまれであり, なかでも胆管細胞癌の合併は極めてまれである。今回, 我々は WD に合併した胆管細胞癌の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

症例: 39 歳, 男性

主訴: 特になし

家族歴: 父, 胆管細胞癌にて死亡。叔父, 肝細胞癌にて死亡。祖父, 肝動脈破裂にて死亡。

現病歴: 11 歳時, 鼻出血・頭重感・黄疸・褐色尿を認め近医を受診した。肝生検にて肝細胞中の銅含有量の上昇を認め, WD と診断され銅キレート薬である D-ペニシラミン内服を開始した。

16 歳時より 8 年間 D-ペニシラミンの内服を自

己中断していた。その後, 躁うつ症状が出現し, 精神科を受診。向精神薬と D-ペニシラミン 800 mg/日の内服を再開し, 小児科と精神科にて定期的に経過観察されていた。

36 歳時, 他院腹部 CT にて S6 に 16mm, S7 に 12mm, S8 に 10mm の腫瘍性病変を認め, 多発性肝血管腫の診断のもと経過観察されていた。39 歳時の腹部 CT にて, 肝 S8 の腫瘍が 40mm へと増大を認めたために精査・加療目的にて入院となった。

入院時現症: 身長 178cm, 体重 93kg, BMI 30.9, 体温 36.3℃, 血圧 138/93mmHg, 脈拍 90 回/分, 整。Kayser-Fleisher 角膜輪は認めず。腹部にも異常所見は認めず。

入院時血液検査所見: 血清セルロプラスミン <2.0mg/dl と低値を認めるほか異常所見は認めなかった (Table 1)。

腹部超音波検査所見: 肝 S8 に約 40mm 大, 境界明瞭, 辺縁不整, 内部不均一な low echoic lesion を認めた (Fig. 1)。

腹部造影 CT 所見: 肝 S8 に造影早期から後期にかけて, 内部不均一に染まる辺縁不整の腫瘍性病変を認めた (Fig. 2a, b)。

腹部 SPIO 造影 MRI 所見: 腹部造影 CT 所見と同様に肝 S8 に腫瘍性病変を認めた。

<2009 年 2 月 18 日受理>別刷請求先: 齋藤 智明  
〒153-8515 目黒区大橋 2-17-6 東邦大学医療センター大橋病院第 3 外科

Table 1 Laboratory date on admission

WBC	5,300/ $\mu$ l	T-Bil	0.5mg/dl	CK	122IU/l
RBC	$489 \times 10^5$ / $\mu$ l	D-Bil	0.0mg/dl	CRP	0.1mg/dl
Hb	14.5g/dl	ALP	312IU/l	NH3	49 $\mu$ g/dl
Ht	43.0 %	$\gamma$ -GTP	46IU/l	BS	120mg/dl
PLT	$10 \times 10^5$ / $\mu$ l	AST	36IU/l		
		ALT	49IU/l	Cu	15 $\mu$ g/ml
Na	141mEq/l	LDH	376IU/l	cerulopl- asmin	<2.0mg/dl
K	4.6mEq/l	CHE	350IU/l	ICG	15%
Cl	104mEq/l	T-CHO	163mg/dl	HCV-ab	(-)
BUN	8mg/dl	HDL-CHO	58mg/dl	HCV-Ag	(-)
CRE	0.8mg/dl	TG	167mg/dl	CEA	3(<5)
TP	7.6g/dl	Fe	57 $\mu$ g/dl	CA19-9	29.1(<37.0)
ALB	4.6g/dl	UIBC	296 $\mu$ g/dl		
		TIBC	383 $\mu$ g/dl		

Fig. 1 Abdominal ultrasonography showed a low-iso echoic mass, about 40mm in diameter in the S8 segment of the liver (arrow)

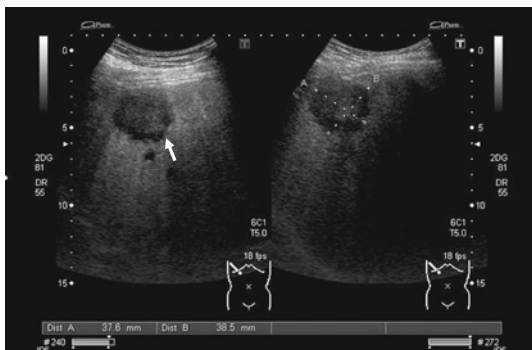
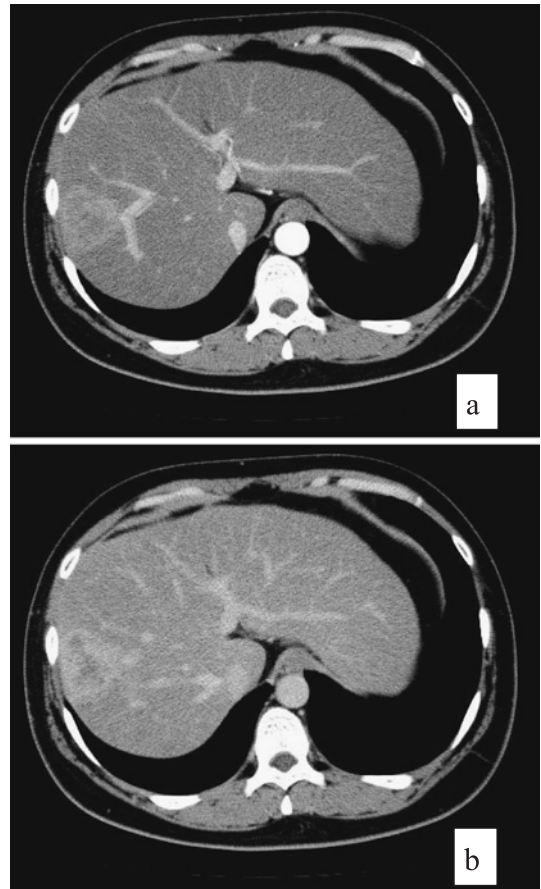


Fig. 2 a, b : Dynamic CT scan showed low density mass, about 4cm in diameter in the S8 segment of the liver. The outline of this tumor was enhanced irregular and vague from early phase to late phase. This figure is late phase film.



腹部血管造影検査所見：肝 S8 に腫瘍濃染像を認めた (Fig. 3a)。また、腫瘍部位は CT during arterial portography (CTAP) にて perfusion defect を認め (Fig. 3b)、CT during hepatic angiography (CTA) にて濃染像を認めた (Fig. 3c)。

上部消化管内視鏡検査所見、下部内視鏡検査所見では明らかな腫瘍性病変を認めなかった。

諸検査施行後に、腫瘍の超音波下肝生検を施行し高分化型腺癌と診断された。経皮経肝門脈塞栓術を施行後、肝右葉切除術、リンパ節郭清術を施行した。

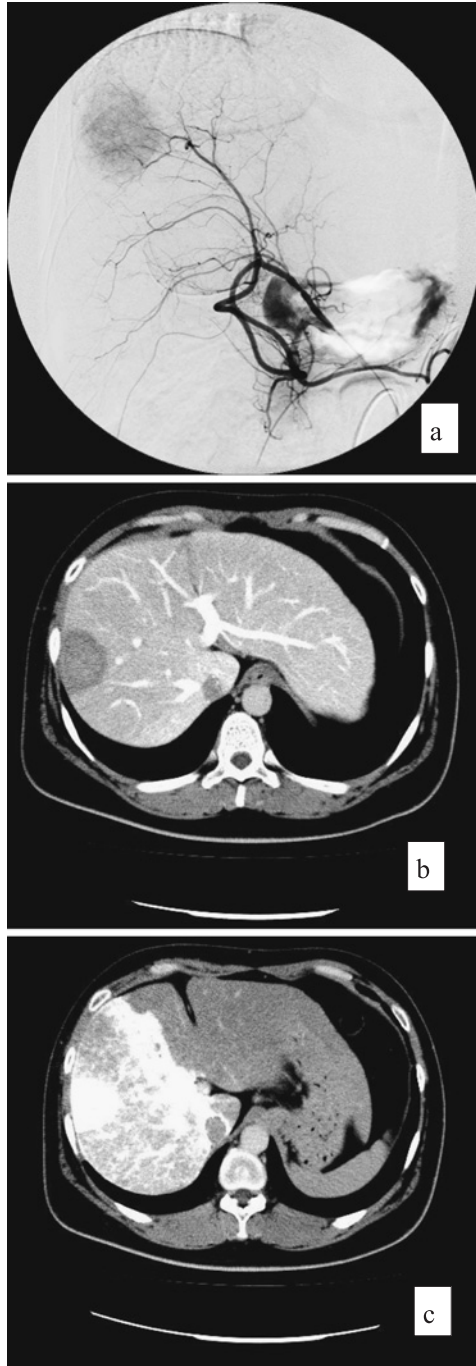
病理組織学的検査所見：肉眼的検査所見において肝 S8 に 40mm の辺縁不整、境界明瞭な白色調

の結節性腫瘍を認めた (Fig. 4a)。結節部では、大小不同の核を有する異型腺管の増殖を認めた (Fig. 4b)。非腫瘍部の肝組織には肝線維症と脂肪化を伴っていた (Fig. 5a)。銅染色であるロダニン染色検査を施行したが、非腫瘍部肝細胞内にごく一部陽性像を認めたのみで、腫瘍部分では陽性細胞を見出せなかった (Fig. 5b)。

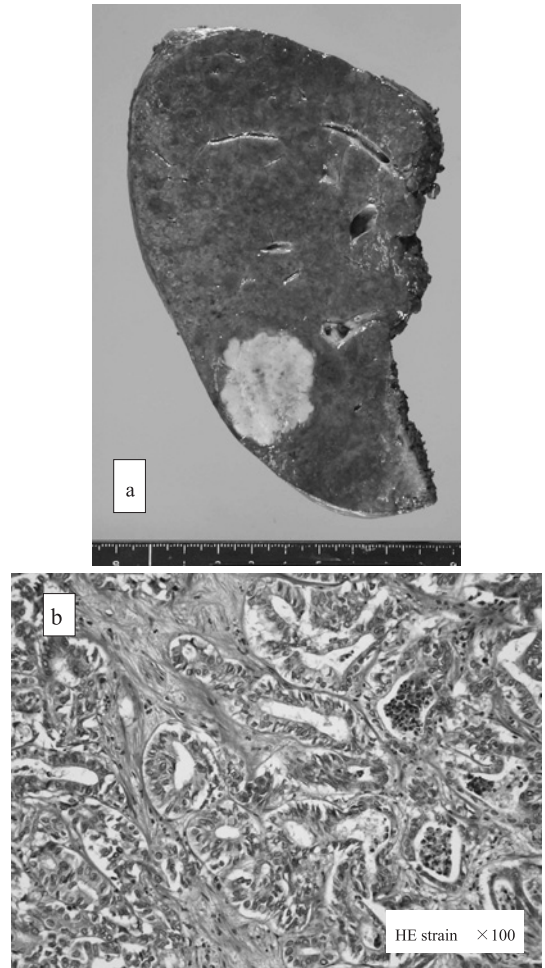
銅含有量：組織中の銅の含有量は、正常肝細胞内は 256 $\mu$ g/ml (正常値<15 $\mu$ /dl)、腫瘍組織内は 23.2 $\mu$ g/ml と上昇を認めた。

最終診断は腫瘤形成型の中分化度胆管細胞癌、eg, fc (-), sf (-), lf, n (-) Stage II であつ

**Fig. 3** a : Abdominal angiography showed hyper-vascular lesion located in S8. b : CT during arterial portography (CTAP) showed perfusion defect in the tumor area. c : CT during hepatic angiography (CTA) showed highly enhanced tumor.



**Fig. 4** a : Macroscopic findings of the resected tumor specimen. The tumor measured 35×30×45mm, and was white nodule. b : Microscopic findings of the resected tumor moderately differential adenocarcinoma.



た。

術後、特記すべき合併症を認めず、術後14日目に退院となった。

#### 考 察

WDは先天性銅代謝異常症の代表的疾患の一つで、常染色体劣性遺伝形式をとる。出生35,000～45,000人に1人の頻度で発生するとされており先天性代謝異常症の中では比較的頻度の高い疾患である<sup>1)2)</sup>。

Fig. 5 a : Histopathology of non-neoplastic liver parenchyma. The cirrhotic liver was remarkable for mild chronic hepatitis. b : Rhodanine stain was positive for copper granules in the liver cells (arrows).

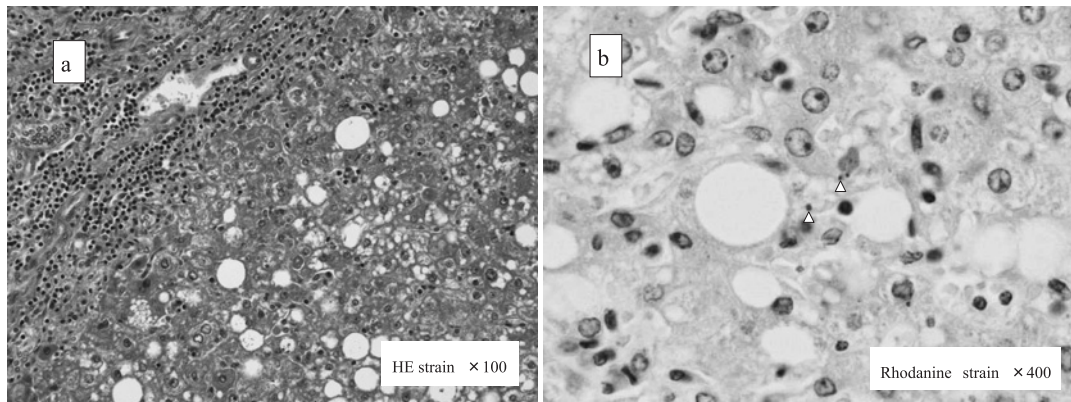


Table 2 Clinical characteristics of patients with Wilson's disease and hepato cellular carcinoma

References	Sex	Age (yr)	Duration of Clinical disease (year)	Duration of penicillamine treatment (year)	Therapy for HCC	Hepatic Cu content (normal range, $\mu\text{g}$ )	Patient status
Lygren <sup>12)</sup> (1959)	M	14	1.5	0	—	NA	Died
Girard <sup>13)</sup> (1968)	M	41	22	5	—	NA	Died
Kamakura <sup>14)</sup> (1975)	M	32	6	1.5	—	0.88 (< 1.23)	Died
Terao <sup>15)</sup> (1982)	M	40	17	11	—	103 (< 55.8)	Died
Wilkinson <sup>9)</sup> (1983)	M	31	12	9.5	—	48 (< 50)	Died
Buffet <sup>16)</sup> (1984)	M	57	12	12	—	428 (< 50)	Died
Guan <sup>17)</sup> (1985)	F	27	6	3.5	Hepatectomy	104 (< 50)	Alive at the time of this writing
Madden <sup>18)</sup> (1985)	M	61	26	0.02	NA	3.65 (< 1.0)	Died
Imhop <sup>19)</sup> (1985)	M	40	22	NA	Chemoembolization	NA	NA
Polio <sup>20)</sup> (1989)	M	33	1.25	1.2	—	31 (< 50)	Died
Cheng <sup>21)</sup> (1992)	M	39	33	33	—	NA	Died
Walshe <sup>26)</sup> (2003)	M	46	38	38	LT	19 (< 10)	Alive at the time of this writing
Walshe <sup>26)</sup> (2003)	M	42	30	30	—	NA	Died
Iwadate <sup>22)</sup> (2004)	M	23	6	6	—	NA	Died
Kumagi <sup>23)</sup> (2005)	M	60	4	3	Chemoembolization	198 (< 10)	Died
Savas <sup>10)</sup> (2006)	M	12	6	6	LDLT	70.6 (10-35)	Alive at the time of this writing
Musa <sup>25)</sup> (2006)	M	22	15	0	LT	197 (74-104)	Alive at the time of this writing
Ruliang <sup>24)</sup> (2007)	M	29	NA	NA	LT after Chemoembolization	316 (10-35)	Alive at the time of this writing

NA : Not available LT : Liver Transplantation LDLT : Living donor liver transplantation HCC : Hepato cellular carcinoma

本疾患は、肝臓から胆汁中への銅排泄が障害され、肝臓、大脳基底核、角膜や腎臓などに沈着し、全身諸臓器障害をもたらされる重篤な疾患である<sup>2)</sup>。一方で、WDと同様の常染色体劣性遺伝形式

をとる疾患に先天性鉄代謝異常であるヘモクロマトーシスがある<sup>3)</sup>。

両疾患ともに肝細胞中に金属である銅または鉄が過剰蓄積することにより、細胞毒性効果として



**Table 3** Clinical characteristics of patients with Wilson's disease and cholangio cellular carcinoma

References	Sex	Age	Duration of clinical disease	Duration of penicillamine treatment	Therapy for CCC	Hepatic Cu content (normal range, µg)	Patient status
Walshe <sup>26)</sup> (2003)	F	28	16	2	—	NA	Alive at the time of this writing
Walshe <sup>26)</sup> (2003)	F	40	25	9	—	36 (< 0.57)	Alive at the time of this writing
Walshe <sup>26)</sup> (2003)	F	85	23	22	—	NA	Alive at the time of this writing
Present case	M	39	29	21	right lobectomy	256 (< 15)	Alive at the time of this writing

活性酸素が産生され、活性酸素による細胞障害から肝細胞壊死を来し肝硬変に至る<sup>4)5)</sup>。

肝硬変の患者において、遺伝性ヘモクロマトーシスを伴っている症例は肝癌へ進行するリスクが200倍高いとされている<sup>6)</sup>が、WDは肝細胞内の過剰な銅が肝細胞を保護するという報告のある一方で<sup>7)~9)</sup>、発癌因子となるという報告も認められ、WDと肝癌との関連は一定の見解が得られていない<sup>10)11)</sup>。

「Wilson disease」「carcinoma」をキーワードにPubMed (1965年から2008年7月までの文献)で我々が検索したかぎり、WDに合併した肝細胞癌は18症例(**Table 2**)<sup>9)10)12)~26)</sup>、胆管細胞癌は自験例を含め4症例であり、WDに合併した肝胆道系の癌は非常にまれと言える(**Table 3**)<sup>26)</sup>。自験例では画像検査所見で診断に至らなかったために、肝生検を施行した。WDに合併した胆管細胞癌の平均年齢は48歳(39~85歳)、平均病悩期間は23年であった。自験例以外に胆管細胞癌の手術症例はなく、今回、我々はICGR15値が15%、予定非癌部肝切除量が65.5%であったため、経皮経肝門脈塞栓術を施行後に、慢性肝炎を伴った肝腫瘍に準じて肝切除術を施行した。WDを合併した悪性腫瘍の予後は不明であった。

また、これまでに報告されているWDに合併した肝細胞癌・胆管細胞癌症例から肝細胞中の銅の含有量と発癌との関係を検討した。全22症例中、記載があったのは14例で、この内、細胞中の銅含有量が正常範囲であった症例は3例のみで、他の

11例は基準値以上であった。

このように、肝細胞中の銅の含有量が基準値以上である症例に癌の発生が多く見られる傾向にあった。しかし、肝細胞中の銅が発癌を抑制するとの報告もあり、肝細胞中の銅含有量と発癌との関係は、今後症例数の集積とともにさらなる検討が必要と考えられた。

## 文 献

- 1) 清水教一：先天性銅代謝異常症の臨床と病理. 病理と臨 22 : 57—61, 2004
- 2) 青木継捻：遺伝性銅代謝異常症. 脳と発達 37 : 99—109, 2005
- 3) Limdi JK, Crampton JR : Hereditary haemochromatosis. QJM 97 : 315—324, 2004
- 4) 荻野哲也, 下野雅健, 岡田 茂：鉄沈着と酸化ストレス. 肝・胆・膵 47 : 489—495, 2003
- 5) 青木継捻：遺伝性銅代謝異常症の臨床とその分子病態. Biomed Res Trace Elements 15 : 307—315, 2004
- 6) Stal P : Iron as a hepatotoxin. Dig Dis 13 : 205—222, 1995
- 7) Sternlieb I : Copper and the liver. Gastroenterology 78 : 1615—1628, 1980
- 8) Kamamoto Y, Makiura S, Sugihara S : The inhibitory effect of copper on DL-ethionine carcinogenesis in rats. Cancer Res 33 : 1129—1135, 1973
- 9) Wilkinson ML, Portmann B, Williams R : Wilson's disease and hepatocellular carcinoma : possible protective role of copper. Gut 24 : 767—771, 1983
- 10) Savas N, Canon O, Ozcay F et al : Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease : a rare association in childhood. Pediatr Transplant 10 : 639—643, 2006
- 11) Teru K, Horiike N, Michitaka K et al : Wilson's disease with hepatic presentation : clinical fea-

- tures. *J Gastroenterol* **39** : 1165—1169, 2004
- 12) Lygren T : Hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) and juvenile cirrhosis in the same family. *Lancet* **1** : 275—276, 1959
  - 13) Girard PF, Vachon A, Tommasi M et al : Hepatolenticular degeneration and primary cancer of the liver. *Lyon Med* **219** : 1395—1400, 1968
  - 14) Kamakura K, Kimura S, Igarashi S et al : A case of Wilson's disease with hepatoma. *日内会誌* **64** : 232—238, 1975
  - 15) Terao H, Itakura H, Nakata K et al : An autopsy case of hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. *Acta Hepatol Jpn* **23** : 439—445, 1982
  - 16) Buffet C, Servent L, Pelletier G et al : Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. *Gastroenterol Clin Biol* **8** : 681—682, 1984
  - 17) Guan R, Oon CJ, Wong PK et al : Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease in a young woman. *Postgrad Med J* **61** : 357—359, 1985
  - 18) Madden JW, Ironside JW, Triger DR et al : An unusual case of Wilson's disease. *Q J Med* **55** : 63—73, 1985
  - 19) Imhop M, Lehmann L, Wasmer HP et al : Wilson end primares Leberzaell-Karzinom. *Munch Med Wochenschr* **127** : 1001—1002, 1985
  - 20) Polio J, Enriquez RE, Chow A et al : Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* **11** : 220—224, 1989
  - 21) Cheng WS, Govindarajan S, Redeker AG et al : Hepatocellular carcinoma in a case of Wilson's disease. *Liver* **12** : 42—45, 1992
  - 22) Iwadate H, Ohira H, Suzuki T et al : Hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. *Intern Med* **43** : 1042—1045, 2004
  - 23) Kumagi T, Horiike N, Abe M et al : Small hepatocellular carcinoma associated with Wilson's disease. *Intern Med* **44** : 439—443, 2005
  - 24) Ruliang X, Moueen B, Isabel FM et al : Hepatocellular carcinoma associated with an atypical presentation of Wilson's disease. *Semin Liver Dis* **27** : 122—127, 2007
  - 25) Musa A, Ozgur H, Osman E et al : Two unusual cases with Wilson's disease : hepatoma and fulminant hepatitis treated with plasma exchange. *J Natl Med Assoc* **98** : 1989—1991, 2006
  - 26) Walshe JM, Waldenstrom E, Sams V et al : Abdominal malignancies in patients with Wilson's disease. *Q J Med* **96** : 657—662, 2003

### Cholangiocellular Carcinoma Associated with Wilson's Disease

Tomoaki Saito, Manabu Watanabe, Hidenori Tanaka, Koji Asai,  
Akihiro Osawa, Hiroshi Matsukiyo, Shinya Kusachi, Jiro Nagao,  
Kei Takahashi<sup>1)</sup> and Norikazu Shimizu<sup>2)</sup>

The Third Department of Surgery, Department of Pathology<sup>1)</sup> and Second Department of Pediatrics<sup>2)</sup>,  
Toho University Ohashi Medical Center

We report a rare case of cholangiocellular carcinoma associated with Wilson's disease (WD). A 39-year-old man diagnosed with WD at age 11 and administrated a copper chelating agent was hospitalized for further examination and treatment at age 39 after a tumorous lesion 40mm in diameter was found. A series of imaging tests and percutaneous needle biopsy indicated well-differentiated adenocarcinoma. Following percutaneous transhepatic portal embolization, he underwent right hepatic lobectomy and lymph node dissection. The definitive histopathological diagnosis was moderately-differentiated cholangiocellular carcinoma with tumor formation.

**Key words** : Wilson's disease, hepatocellular carcinoma, cholangiocellular carcinoma

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **42** : 1574—1579, 2009]

**Reprint requests** : Tomoaki Saito The Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine  
2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, 153-8515 JAPAN

**Accepted** : February 18, 2009