症例報告

糖原病 Ia 型に合併した肝細胞腺腫に対し 2 回の切除術を施行した 1 例

筑波大学消化器外科・移植外科

池田 直哉 福永 潔 橋本 真治 近藤 匡
小田 竜也 佐々木亮孝 大河内信弘

糖原病 Ia 型は先天性糖代謝異常症の一つで、多発肝細胞腺腫を高率に合併する。今回、同腺腫内出血に対し、肝切除術を 2 回施行した 1 例を経験したので報告する。症例は 1 歳時に糖原病と診断され、多発肝細胞腺腫を経過観察されていた 18 歳の女性で、突然の左上腹部痛と発熱を認め、精査で肝外側区域の腺腫内出血と診断された。止血のため選択的肝動脈塞栓療法を施行したが、腹痛や発熱が続いたこと、および悪性腫瘍の可能性を否定できないことから、肝外側区域切除術を施行した。その 3 年後、肝右葉の腺腫内出血を伴い増大傾向が見られた腺腫に対し、再度の肝切除術を施行した。糖原病に伴う多発腺腫には、肝移植術が根本的治療であるが、脳死ドナーが少ない本邦において、切除術を中心とした腺腫治療が有用であると考えられた。また、多発腺腫の治療法を選択する時に、30 歳代で肝癌発生が多いことを留意すべきと思われた。

はじめに

糖原病は、グルコース代謝異常によりグリコーゲンが生体組織に蓄積し、さまざまな症状を引き起こす疾患で、多発肝細胞腺腫を伴うことが知られている¹⁾。今回、我々は糖原病 Ia 型 (Glycogen Storage Disease Type Ia; 以下, GSDIa と略記) に合併した肝臓の多発腺腫に対し、肝動脈塞栓療法および、2 回の肝切除術を施行した症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 18 歳, 女性

主訴: 発熱, 左上腹部痛

既往歴: 1 歳時に当院小児科で GSDIa と診断され、12 歳時に MRI で多発する肝腫瘍を指摘された。糖代謝異常による低血糖発作はほとんど見られず、続発する高脂血症や高尿酸血症は、内服薬で経過観察されていた。

家族歴: 糖原病患者は認めなかった。

第 1 回目の入院。現病歴: 2006 年 5 月、突然の

左上腹部痛、38℃ 台の発熱を認め、3 日後緊急入院となった。

入院時現症: 身長 147cm (同年齢平均の約 -2 SD)²⁾、体重 49.3kg (同、約平均値)、血圧 132/80 mmHg、脈拍 113 回/分、体温 38.3℃。眼球結膜に貧血を認めた。体表リンパ節の腫大は認めなかった。左上腹部に圧痛を認めた。肝臓を右肋弓下に 4 横指触知した。脾臓は触知しなかった。

入院時血液検査所見: WBC 10,700/μl, CRP 23.2mg/dl と炎症所見の上昇を認め、Hb は 8.8g/dl と貧血を認めた。AST, ALT はそれぞれ 149 IU/L, 231IU/L と上昇していた (直近の外來時は正常値)。肝炎ウイルスへの感染はなく、AFP は基準値内であった (Table 1)。

入院時腹部 CT 所見: 単純 CT では、外側区から突出する 10cm 大の腫瘍を認めた。腫瘍内部は背景肝よりやや高輝度で出血と考えられた (Fig. 1A)。造影 CT 早期相では、肝臓両葉に 1~5cm 程度の早期濃染腫瘍が散在し、外側区の腫瘍内には怒張した脈管を認め、平衡相まで造影された。腹腔内出血の所見は認めなかった (Fig. 1B)。

肝外側区域の腺腫内出血の診断で、止血目的に

<2010 年 3 月 24 日受理>別刷請求先: 池田 直哉
〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1 筑波大学消化器外科・移植外科

Table 1 Laboratory data on the first admission

WBC	10,700 /mm ³	TP	7.2 g/dl
Hb	8.8 g/dl	Alb	4.1 g/dl
PLT	46.2 × 10 ⁴ /mm ³	AST	149 IU/L
BS	82 mg/dl	ALT	231 IU/L
PT	90 %	T-Bil	0.7 mg/dl
APTT	44.2 sec	ALP	1,249 IU/L
Na	136 mEq/L	LDH	367 IU/L
K	3.8 mEq/L	ChE	404 IU/L
Cl	94 mEq/L	γGTP	231 IU/L
ICG-R15	7 %	T-Chol	267 mg/dl
AFP	1 ng/ml	TG	881 mg/dl
HBs-Ag	(-)	BUN	10 mg/dl
HCV-Ab	(-)	Cre	0.35 mg/dl
		UA	7.5 mg/dl
		CRP	23.2 mg/dl

Fig. 1 The abdominal CT showed an enlarged liver and a large tumor in the left lateral segment. A plain CT : the tumor had a high density core (arrow head) and a low density envelope. B enhanced CT : a dilated venule was inside of it (arrow). Several small tumors were evident in the other segments.

Fig. 2 The selective hepatic arteriography revealed that the large tumor got blood supply mainly from the winding A2 (A). The tumor staining disappeared after the transcatheter arterial embolization for A2 and A3 using the gelatin sponge (B).

肝動脈塞栓療法 (Transcatheter Arterial Embolization : 以下, TAE と略記) を施行した。

TAE 所見 : 左肝動脈は左胃動脈から分枝していた。腫瘍は蛇行、怒張した A2 からおもに栄養されていた (Fig. 2A)。ゼルフォームを用いて A2, A3 を塞栓すると、腫瘍濃染像は消失した (Fig. 2B)。

TAE 後、腹痛はやや改善したが 38~39℃ 台の発熱は続き、塞栓翌日には低下していた白血球数は、7 日目には再上昇してきた。経過中 2 回施行した血液培養の結果はどちらも陰性で、細菌感染は否定的であった。TAE 7 日後の腹部 CT 所見では、腫瘍塞栓効果は持続していたが、TAE 後の腫

Fig. 3 The removed specimen in the first operation shows that the yellow-colored tumor was prominent in the left lateral segment. There was a large clot at the center.

Fig. 4 The microscopic findings show a trabecular or small tubular structure of hepatocyte-like cells which have eosinophilic cytoplasm and slightly swollen nuclei (HE, $\times 200$).

瘍壊死による随伴症状が強く、再出血や腫瘍破裂の恐れがあり、また悪性腫瘍の存在を完全には否定できないことから、同腫瘍に対し切除術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開で開腹した。腹水は認めなかった。肝臓は著明に腫大し、黄色調の腫瘍は、外側区域に幅広く接して肝外に突出しており、肝外側区域切除術を施行した。

切除標本：切除検体は1,100gで、主腫瘍の内部には凝固した血液を認めた (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：直径11cmから1.5cm

Fig. 5 MRI showed growing hepatic tumors especially in S5 and S6 (arrow head, T2 weighted image). Figure 5A was the MRI image two years after the first operation. Figure 5B was the MRI image 3 years later.

までの5個の腫瘍を認め、3個はTAEにより壊死に陥っていた。腫瘍細胞は肝細胞類似の好酸性の胞体と軽度腫大した核を有しており、索状や小腺管状構造を示していた。異型には乏しく、腺腫と診断された (Fig. 4)。

第2回目の入院。現病歴：術後の定期外来で、約2年後にはS5, S6の2個の腺腫が増大傾向を示し (Fig. 5A)、約3年後には腺腫内出血が出現した (Fig. 5B)。S5, S6の2個の腺腫の最大径は、第1回入院時にはそれぞれ30mm, 35mmであったが、第2回入院時には60mm, 85mmであった。無症状であったが、前回入院時に行ったTAEでは、治療後の随伴症状が強く最終的に切除を行ったこと、術後の病理組織学的検査で悪性腫瘍を確実に鑑別できること、また、肝辺縁に局在した腫

Fig. 6 The removed specimen in the second operation. The left tumor was in S6 and the right one was in S5. The clot was also seen in both tumors.

瘍であり非腫瘍部分の切除量が少ないことから、TAEではなく手術を選択した。

手術所見：J字型切開で開腹した。前回手術の癒着は軽度で、S5、S6の肝部分切除にて腫瘍を摘出した。

切除標本：2個の腫瘍の最大径は8.7cm、6.2cmであり内部に出血を認めた（Fig. 6）。

病理組織学的検査所見：前回手術時と同様の所見であり悪性所見は認めなかった。

術後経過良好で退院し、現在外来にて経過観察中である。

考 察

GSDIaは、Glucose-6-phosphataseの欠損によるグルコースの利用障害により、低血糖、代謝性アシドーシス、高脂血症、高尿酸血症などが引き起こされ、乳児期より成長・発達障害が見られる先天性代謝異常症である。頻回の食事や、コーンスターチを用いた栄養管理と、代謝異常に対する投薬により日常生活が可能である³⁾。しかし、成長に伴い肝細胞腺腫、腎機能障害などが生じ予後を左右するとされる¹⁾。

GSDIaに合併する多発腺腫の発生原因には、低血糖に続発する代謝障害や、グルカゴンの持続的な刺激などが挙げられているが、詳細は不明である⁴⁾。また、加齢とともに増加することが多く、25歳以上では約7割に認められるとされる¹⁾。一方

で、栄養管理後や、透析導入後に腺腫が縮小したとする報告もみられる⁴⁾⁵⁾。また、Coireら⁶⁾は、観察期間は不明だが、多発腺腫を伴うGSDIa患者の11%に肝癌が発生したと報告しており、慎重な経過観察が必要である。

GSDIaに合併する腺腫に対する治療について検討するために、PubMedで「Glycogen storage disease type Ia」、「Adenoma」をキーワードに1981年から2009年まで検索すると、23件の症例報告があり、年齢、性別、腫瘍個数、治療内容について記載のあるものは13件22症例であった。平均年齢は25.3歳で、男性11例、女性11例であった。ほとんどの症例で腺腫は多発し、初回治療として肝切除術が多く行われていた。治療の詳細は、肝部分切除術10例（複数箇所含む）、区域切除以上4例、肝移植術6例、TAE1例⁷⁾、経皮的エタノール注入療法（以下、PEITと略記）1例⁸⁾であった。肝切除術が肝移植術より多く行われていたのは、ドナーの問題や、GSDIa患者の良好な肝機能が背景にあると思われた⁹⁾。しかし、腺腫を2回切除した報告はなく、2回手術を受けた患者は、2回目にすべて肝移植術を受けていた。今回報告した症例は、増大した肝細胞腺腫が切除可能な部位にあり手術を行ったが、多発腺腫が残存しており、今後も腺腫の状態や病状に応じて治療を行っていく必要があると思われる。

GSDIaに合併する多発腺腫の根本的治療法は、肝臓移植手術である⁹⁾。肝移植術は術後免疫抑制療法が必要という欠点はあるが、代謝障害や、腺腫からの発癌の危険性を解決することができる。これまでに、国内で糖原病に対する生体肝移植は16例施行されており、10年生存率70%と他の肝疾患と比較し遜色はない¹⁰⁾。しかし、国内では脳死下臓器提供が少なく、移植を行うのは諸外国より困難である。そのため、切除術やTAEを行わざるをえない症例は多いと思われる。Reddyら¹¹⁾は、GSDIaに伴う多発腺腫患者7人の切除例をまとめ、腺腫増悪までの期間は術後平均約2年で、肝移植術までの治療として切除術が有効であるとしている。しかし、片葉切除以上の大量肝切除を行った3例は、術後出血で再手術を必要とし、うち2

例は多臓器不全となり、1例は術後死亡している¹¹⁾。本症例では、2回の切除術とも切除肝容積が少なく偶発症も生じなかったが、大量肝切除が必要と考えられる場合は切除の適応を慎重にしなければならない。

Kudo¹²⁾は、比較的少数の腺腫では切除術が第一選択であるとする一方、TAEやPEITなどの侵襲の少ない治療は、ドナーの少ない日本では、移植前治療として考慮されるべきと述べている。本症例のTAEは最終的には切除を必要としたが、TAE後のHbは8.0g/dlであり、急性期出血を予防したと考えられた。本症例は2回の肝切除を行ったことから今後は、切除術以外の局所療法の適応についても検討が必要と思われる。

また、GSDIaに伴う肝癌は同様に検索したところ2009年までに、13件18症例の報告があった。肝癌診断時の平均年齢は36.5歳(21~50歳)で、男性に多い傾向を示し(男性13例、女性5例)、原発性肝癌が男性に多いという特徴と一致した。また、肝癌診断時に5例で遠隔転移が見られていた。AFPについて記載のあった16例のうちで、異常高値を示したのは5例のみであり、AFPによる早期診断は困難と思われた。Francoら¹³⁾も、遠隔転移を伴う進行癌でもAFP、CEAの上昇がなく、腫瘍マーカーによる肝癌の早期診断は難しいとし、急速増大などの悪性を疑う所見があれば手術を勧めている。以上より、30歳代という若年での肝癌発生を念頭においた経過観察と、治療法選択が必要と思われた。

一方、多発腺腫を伴った小児GSDIa患者に対して早期に肝移植を施行することで、代謝異常による成長障害や、将来の発癌リスクを低下させる可能性があるが、その有用性については一定の見解は得られていない¹¹⁴⁾。

GSDIaに合併する多発腺腫の根本的治療は肝移植であるが、本邦では脳死下臓器提供が少ないことから、切除術を中心とした腺腫治療は、肝移植までの有用な治療と思われた。

文 献

- 1) Rake JP, Visser V, Labrune P et al : Glycogen storage disease type I : diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European study on glycogen storage disease type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* **161** : S20—S34, 2002
- 2) 大関武彦, 古川 漸, 横田俊一郎 : 今日の小児治療指針. 第14版. 医学書院, 東京, 2006, p836
- 3) Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB : Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. *N Engl J Med* **310** : 171—175, 1984
- 4) Iijima H, Moriwaki Y, Yamamoto T et al : Spontaneous regression of hepatic adenoma in a patient with glycogen storage disease type I after hemodialysis : ultrasonographic and CT findings. *Intern Med* **40** : 891—895, 2001
- 5) Parker P, Burr I, Slonim A et al : Regression of hepatic adenomas in type Ia glycogen storage disease with dietary therapy. *Gastroenterology* **81** : 534—536, 1981
- 6) Coire CI, Qizilbash AH, Castelli MF : Hepatic adenomata in type Ia glycogen storage disease. *Arch Pathol Lab Med* **111** : 166—169, 1987
- 7) Endoh A, Inoue N, Katoh T : A case of glycogen storage disease Ia with multiple hepatic tumors managed by transcatheter arterial embolization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **33** : 333—336, 2001
- 8) Yoshikawa M, Fukui K, Kuriyama S et al : Hepatic adenomas treated with percutaneous ethanol injection in a patient with glycogen storage disease type Ia. *J Gastroenterol* **36** : 52—61, 2001
- 9) Reddy SK, Austin SL, Manzon MS et al : Liver transplantation for glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol* **51** : 483—490, 2009
- 10) 日本肝移植研究会 : 肝移植症例登録報告. 移植 **43** : 458—469, 2008
- 11) Reddy SK, Kishnani PS, Sullivan JA et al : Resection of hepatocellular adenoma in patients with glycogen storage disease type Ia. *J Hepatol* **47** : 658—663, 2007
- 12) Kudo M : Hepatocellular adenoma in type Ia glycogen storage disease. *J Gastroenterol* **36** : 65—66, 2001
- 13) Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D et al : Hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia : a case series. *J Inherit Metab Dis* **28** : 153—162, 2005
- 14) Davis MK, Weinstein DA : Liver transplantation in children with glycogen storage disease : controversies and evaluation of the risk/benefit of this procedure. *Pediatr Transplant* **12** : 137—145, 2008

A Case of Glycogen Storage Disease Type Ia with Multiple Hepatocellular Adenomas that were Resected Twice

Naoya Ikeda, Kiyoshi Fukunaga, Shinji Hashimoto, Tadashi Kondo,
Tatsuya Oda, Ryoko Sasaki and Nobuhiro Ohkohchi
Department of Surgery, University of Tsukuba

Glycogen storage disease type Ia (GSDIa) is a congenital metabolic disorder often associated with multiple hepatocellular adenomas. We report a case of adenomas with internal bleeding requiring hepatectomy twice. A woman diagnosed with GSDIa when one year old was later found to have multiple hepatocellular adenomas and followed up thereafter. At age 18, she was seen for sudden upper left abdominal quadrant pain and fever and diagnosed with adenoma with internal bleeding in the left lateral segment. Hepatic selective transcatheter arterial embolization (TAE) for preventing rupture failed to relieve pain and fever, so we conducted lateral segmentectomy to alleviate symptoms and due to the possibility of malignancy. Three years later, we partially resected her liver due to growing adenomas with internal bleeding. Liver transplantation is a radical treatment for multiple hepatic adenomas in GSDIa. We found adenoma resection useful because liver transplantation was hardly a possibility due to Japan's dire donor shortage. Careful follow-up is especially important to subjects in their 30s due to potential malignancy.

Key words : glycogen storage disease type Ia, hepatocellular adenoma, hepatectomy

[Jpn J Gastroenterol Surg 43 : 1019—1024, 2010]

Reprint requests : Naoya Ikeda Department of Surgery, University of Tsukuba
1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, 305-8575 JAPAN

Accepted : March 24, 2010