興味ある経過を辿った肝硬変に原発性肝臓癌の 発生した一例に就て

岡山大学医学部第一内科教室（主任：山岡教授）

講 師 小 坂 淳 夫
副手補 石 口 正 章

〔昭和 29 年 11 月 8 日受稿〕

緒 言

原発性肝臓癌の頻度に就ては、Counciller¹⁾, Mc Indoe は解屍全数の僅か 0.14 % を挙げているが、一方我国では貴家²⁾はその統計の 0.96 % を挙げている。その他岡崎³⁾, 山根⁴⁾, 新島⁵⁾, 岡田⁶⁾, 中村⁷⁾ (通) 等の諸氏の統計でも、本邦では原発性肝臓癌は決して稀でないことを示している。特に岡山地方に於ては、中村(俊)⁸⁾の統計に依れば、解屍全数の 2.92 % を挙げ、全国中最も多発していることを強調している。次に原発性肝癌と肝硬変とが互に合併することは既に諸家の報告せられるところであつて、原発性肝臓癌が肝硬変を伴う例は、貴家 78.2 %, 山根 65.2 %, 中村(通) 92.3 %, 岡崎 58.0 % 等を挙げ、Eggel⁹⁾ 75.6 % を挙げている。

一方肝硬変に剖検上肝臓癌が合併するのを証明された場合は少なく、Askanazy¹⁰⁾は肝硬変 34 例中 2 例に就て肝臓癌の合併した例を見、鈴木¹¹⁾ 4.4 %, 井上一中留一増田¹²⁾ 10.8 %, 新家¹³⁾ 13.3 %, 比企¹⁰⁾ 14.6 %, Rössle¹⁴⁾ 3 % を挙げている。両者の関係に就ては¹⁵⁾肝硬変が肝癌の基礎になつていてと考える者 (Perls 1872, Siegenbeck van Heukelom 1874, Thorel 1895, V. Schmieden 1900, Kretz 1902, Paltauf 1902, Lochlein 1907, Venulet 1907, 山極 1902, 長与 1906, 貴家 1909, 1929 等), 両者が全く偶然に合併すると云う者 (Meigert, Frohmann 1890), 両者共に共通の原因に因り同時に肝臓内に発生するとなす者 (Fetzer 1868, Schuppel 1868, Meyer 1882, Hanot &

Gilbert 1888, Engelhardt 1898, Lindner 1899 等) 等がある。併しながら今日では肝硬変が偶然に合併するとか、肝硬変が肝癌に続発すると云う考は少い。

近来 o-aminoazotoluol その他に依る人工肝臓癌の実験が成功して以来、この方面の興味ある分野は次々と考究されているが、木下教授¹⁵⁾は肝癌発生の原因は又肝硬変を起すことがあるが、肝硬変が肝癌の直接原因となることは疑わしいと述べている。一方木村教授^{15), 16)}はその門下生と共に人工肝臓癌の研究及び比較病理学の立場より今日尚種々の異論はあるとするも、肝硬変が肝癌発生の基地たり得る可能性は考えられて良いと述べている。

私達は適々当初胸腹水を伴い、2 回の穿刺に依り急に良転した肝硬変症患者に 3 年後肝癌を発生した興味ある症例に遭遇した。

家庭の事情に依り死後病理解剖を実施し得なかつたのは残念であるが、種々特異な症状経過を示し、肝硬変と肝癌の発生関係をも示唆する一症例と考え報告する。

症 例

患者 森○吉○ 59 才 男 農業

家族歴 特記するものはない。

既往歴 34 才の時、時折り発熱し、肝臓腫脹を伴い、疼痛のない肝臓疾患に罹り、約 40 日の医治を受け治癒した。性病を否定し、酒、煙草を用いない。

現病歴 昭和 19 年 5 月中旬より全身倦怠を感じ疲労だと考えていた処、2~30 日後から 1

日7~8回の水様性下痢を来した。腹痛はなく唯2日程右下腹部に膨満感があり、検温はしなかつたが37度乃至38度の発熱があつた様である。裏急後重、血液はなかつた。斯様な下痢が5日間続き、某開業医の治療を受け著しく軽快したが、同夜から腹部膨満感がおこり、腹部が次第に膨隆するのに気付いた。その後下痢は1日2~3回程度であつたが、入院2~3日前から1日1行有形便になつた。然し排便前後左下腹部にキリキリする疼痛があつた。尚腹部膨満が起つてから、即ち入院約9日前より時々咳嗽がある。喀痰はない。最近頗る体重が減少した(約1貫半)。食思良好。但し食後腹部膨満感があり苦しい。同年6月3日入院した。

入院時所見

体格中等度。栄養稍々不良。体温36.1度。脈搏66至整実、眼瞼結膜軽度貧血、眼球結膜に黄疸はない。舌清潔、咽頭部著変はない。頸部淋巴腺腫大なく、ウィルヒョウ氏腺の腫大はない。心界、心音正常、左肺野は著変はないが、右肺野には打診、聴診、試験穿刺に依り液の滯溜が証明されたが其限界は奇異で坐位に於て打診上濁音、上界は第8胸椎から始まり、殆ど水平に前胸部に向い右乳腺より上方に孤を描き第3肋骨の胸骨附着端に終る。下界は腋窩線にて肺下縁を離れて上方に孤を描き乳線に於て上界と2横指径に接し再び下方に孤を描いて第5肋骨の胸骨附着端に及ぶ。仰臥位に於ては前胸壁の濁音は消失する。X線撮影所見を参照すれば即ち背下部肋膜腔、上下葉間肋膜腔、限局性に縦隔竇肋膜腔に滯溜液があつて互に交通している様である。肺肝境界は第7肋骨上縁、腹部相当強度に膨満し、臍窩は消失していない。腹壁静脈怒張は認めない。触打診にて著明な遊離腹水が考えられ、その為肝・脾臓の触診は全く不能である。陰囊は腫脹せず下肢脛骨縁に殆ど浮腫なく、膝蓋・アヒレス腱反射共に減弱している。

尿所見。黄褐色軽度混濁、蛋白質・スルフォサリチル酸法(+), 煮沸法(-), ウロビ

リン、ウロビリノーゲン(卅), ウロクロモーゲン(+)顕微鏡所見上著明なものはない。

尿所見。褐色稍々軟、消化稍々不良、潜血反応(+), 蛔虫卵多数、十二指腸虫卵少数。

血液所見。赤血球数448万、血色素量115%, 血色素係数1.28, 白血球数4400, 百分率中性白血球71%, 淋巴球24%, エオジン嗜好白血球0.5%, 単球4.5%, 赤血球沈降速度1時間13耗, 2時間45耗, 24時間100耗, 血圧115~80耗水銀柱, 高田一荒反応強陽性, 梅毒検査ワ氏反応(-), 村田反応(-)。

経過。入院以来平温、平脈。尿量1日500~800耗, 6月7日腹囲臍高85.0釐。6月8日腹部穿刺、腹水を証明、比重1008、弱アルカリ性、リバルタ反応(-), 蛋白量エスバハ0.7%, 顕鏡所見、白血球、赤血球少数、腹水排除後肝臓は季肋弓下僅に触診出来たが、脾臓は不能であつた。同日更に胸部穿刺を實施し、淡黄色透明、稍々腹水より濃く、比重1010、弱アルカリ性、リバルタ反応(-), 蛋白量エスバハ1.2%の胸水を約25耗得。該液の検鏡所見白・赤血球小数のみ。その後次第に尿量が増加し一日量1000耗を突破し腹水の滯溜の傾向殆んど認められず、気分は次第に軽快した。15日胸腹腔穿刺を實施し約450耗の胸水を採取した。所見は前述の夫れと略等しい。最初の腹水排除後一時軽快するかに見えたが、再び尿量減小、腹水も増加し19日臍窩腹囲82釐に達す。扨て腹水約1300耗排除した。その後幸に尿量増加し、1000耗を突破、胸水の滯溜なく腹水は次第に減少し、7月12日腹水は全く消退し、食欲も並行して昂進し7月18日退院した。退院後次第に体力恢復し平常の仕事に従事していた。

昭和23年2月10日右胸部挫傷後の筋痛と心窩部圧痛を訴え当教室外来を訪れたが、当時肝臓3横指触知し、表面は平滑であり、脾臓の腫大は証明されず、尿ウロビリニン体(-)であつた。処が同年6月初旬頃より下肢の倦怠感を覚え初め、15日頃夜寝ていて心窩部を圧すると塊状のものに気付いた。自発痛はないが圧すると軽度の疼痛を感じた。食事とは

無関係に膨満感があるが食思良好、呑酸嘔噯、嘔気、悪心、嘔吐等はなく、便過1日1行、血便なく時に背胸部の緊縛感及び腰痛を覚えた。最近では少くなつたが時々鼻出血がある。黄疽は現れなかつた。6月25日再び入院した。当時顔貌活気に乏しく、全身皮膚褐色調を帯ぶ。可視粘膜に黄疽はない。ウイルスヒヨウ氏腺腫脹せず。肺肝境界第六肋骨、腹部心窩部膨満し軽度の圧痛がある。肝臓右乳線4横指径、正中線臍上部2横指径触知、硬度は増加し、少々表面凹凸、特に季肋弓に近く著しい。辺縁鋭。脾臓左肋骨弓下1横指径腫大。腹水は証明しない。血液像。赤血球数445万。血色素量86%。血色素係数0.96。白血球数6800。百分率中性白血球52.8%。淋巴球25.6%。エオシン嗜好白血球15.2%。単球6.4%。赤血球沈降速度1時間値12耗、2時間値20耗。尿所見。黄褐色軽度濁濁、酸性、比重1024。蛋白ズルフォサリチル酸法(+)、煮沸法(-)、ウロビリニン(+)、ウロビリノーゲン(+)。

尿所見。褐色、消化良好、潜血(-)、十二指腸虫卵1視野2~3個、肝臓チストマ卵(-)。血圧最高147耗水銀柱、最低88耗水銀柱。出血時間5分。凝固時間開始11分30秒、終結15分。血清高田一荒反応中等度陽性。ガラクトーゼ試験陽性。血清総蛋白量8.75%内訳アルブミン5.5%、グロブリン2.42%、アルブミン対グロブリン比2.3。血清ビリルビン量0.27mg%。梅毒検査。ワ氏反応(-)、村田反応(-)、カーン反応(-)。尿ウロビリニン体量0.43mg%。胃X線検査を実施した処、小彎は肝臓腫瘍のため圧迫され変形を認めたが、胃粘膜、蠕動等に変化はなかつた。右横隔膜は運動制限され、輪廓には変形が認められた。

入院以来心窩部に満腹感強く、深部に牽引痛を軽度と感じた以外著変なく、家事の都合上7月7日退院した。退院後は比較的気分良好で、食思も進み、耐え難い腹痛等はなかつた。8月10日頃より次第に気力衰え、就寝し勝ちで、羸瘦は著明となり、全身倦怠感が加り食欲も1椀乃至1椀半に感じた。15日頃より

黄疽が現れ、睡眠は障碍され、一回嘔吐が現れた。18日心窩部に限局した疼痛が激烈に現れ、医師に依り鎮痛剤の注射を受け軽快した。頭痛、全身倦怠、意識障碍、皮膚搔痒感等はなかつたが、21日朝盃約2杯の吐血が現れた。他に皮下出血等はなかつたが同日夕刻急に意識渾濁し眠る様に死亡した。

総括及び考按

患者は昭和19年6月中旬より下痢、次で腹部膨満、腹水滯溜を来し、更に右胸腔に腹水も滯溜して入院し、胸水、腹水夫れも濾出液であり、十分な肝臓機能検査は実施し得なかつたが、血清高田一荒反応、尿ウロビリニン体夫れも強陽性であり、血清梅毒反応陰性で、脾臓の腫大は証明しないが、肝臓は季肋弓下僅に触知し、胸腹水を伴う肝硬変症と診断した。

入院後。醋剝(1日12.0)役与及び2回の腹腔穿刺次で1回の胸腔穿刺に依り、滯溜液排泄を行つた後は再び滯溜することなく、入院後46日にして退院した。

その後約3ケ年間殆んど常人と変らず農業に従事していたが、昭和23年2月右胸部挫傷後の筋痛のため当内科の外来を訪れた。当時肝臓3横指径に触知したのみで表面には変化は認められなかつた。然るに同年6月初旬より下肢倦怠感現れ15日頃腹部膨満に気付き再度入院した。再度の入院時出血傾向あり、腹水なく、肝臓4横指径に触知し、肝臓腫瘍の存在を確認し、又脾腫を認めた。肝臓機能検査所見では著明な瀰漫性肝実質障害を認めたが、黄疽はなかつた。又肝臓腫瘍よりの転移竈、或はその原発竈も認めなかつた。

之等の点より我々は肝硬変の基地の上に原発性肝臓癌が発生したことと考える。その後約5週間して黄疽が現れ、羸瘦強く、1週間後全身衰弱、内出血の疑の下に死亡した。

扱本患者の全経過に於て興味あるものは第一は一過性の腹水であろう。即ち肝硬変に於ける腹水の存在は予後判定上一般に不良と考えられ、M. A. Schnell¹⁷⁾は腹水出現後平均生存期間を16ヶ月と挙げている。然しながら時

に頻回な穿刺に依り(操), ビタミンK・醋剝併用療法に依り(後藤¹⁹⁾), 水銀利尿剤に依る(川口²⁰⁾)等の結果, 腹水の消失した症例が報告されて居り, 金子²¹⁾, 操¹⁸⁾等に依れば時に血行副枝の完成に依り腹水の消失を経験することがあると述べている。所が H. Eppinger²²⁾ は彼の漿液性炎衝の立場から腹水は単なる門脈鬱血に依るものではないとし, 血行副枝が完成したのみに依り之の消退は考えられぬと主張している。私達も亦所謂加答児性黄疸と考えられる患者に, 早期に著明の腹水が現れたのを経験している。本患者に於ては34才の頃肝臓疾患に罹り, 今回の発病前数年は常に下痢に傾いて居た事, 竝に発病より死に至る経過を考えると, 発病前既に潜在性に或程度の慢性瀰漫性肝炎が存在していた事が疑われる。斯る状態の下に何等かの Noxe が作用して, 病状の一過性増進の一徴候として腹水が来たと考えられはすまいか。単純な塩類利尿剤と僅か2回の腹水排除で短期間に腹水は消失し, 其後永く死に至る迄, 再び腹水の瀦溜なく, 而も3年間農事に従事し得た事は当時著明の副行静脈枝を必要とした程肝硬変が高度であつたとは考えられぬ。(上記の Noxe は Eppinger の所謂漿液性炎衝を起す性質のものであつても良い訳であり, 更に肝臓に障害がある時, 是等要因の共同作用が腹膜腔内への濾液の瀦溜を惹起したと考えるのは論理の飛躍であらうか。)

第二の興味は腹水に伴つた右肋膜腔液の瀦溜である。肝硬変に多量の胸水を合併する例を始めて記載したのは Laennec²⁴⁾ である。その頻度に就ては Vedel & Puech に依れば肝硬変の8~9%に起ると言うが, 然し彼等の統計では結核性又は心臓性の肋膜腔貯溜液を合併する肝硬変患者を含め斯様な高率を計上したのであるが, 肝硬変以外に原因がないことを確めた報告は非常に少い。Goffart, Benedetti, Christian, Frothingham 等は夫々少数例を報告している。D. G. Mc Kay, H. F. Sparling & S. L. Robbing はボストン病院に於て1930~1935年間肝硬変600例中よりその

6例を挙げ年令は24~65才, 1例は右側, 2例は左側, 他の3例は両側に瀦溜液を認めている。その発生機転に就ては Meigs は腹胸腔の淋巴道に主なる関係のあることに注目し, 腹腔より胸腔へ瀦溜液の移動があり, 逆向は不可能なることを実験的に証明し, 又両腔液の蛋白量, 荷電状態に於て類似の性状を持つこともこの説を支持する理由となると述べている。Benedetti は横隔膜を通じて液の移動する可能性は認めるが, 肝硬変症の際肋膜腔に液体が瀦溜するのは門脈と奇静脈との間に副枝連絡が出来結果奇脈圧が上昇する為であると考えている。その他低蛋白血症及び低アルブミン血症と胸水成立との関係を述べる者もあるが Goffart 等は之を否定している。茲に於て私達の例をみると, 心臓機能に不全はなく, 肺臓, 縦隔竇, 腎臓等には著変なく, 胸水は濾出液であることから, 先づ肝硬変との関係を考えねばならぬ。私は上記の諸説を必ずしも否定するものでなく, 或は私の経験例に於ても上記の何れかが, 又は幾つかの組合せが, 大きな役割を演じているかも知れぬ。然し既に腹水成因に於いて述べた様な事実が亦胸水成生の場合成り立たぬとは云い切れぬであらう。

第三の点は肝硬変症と肝癌発生との問題である。本例の病初以前よりの慢性瀰漫性肝炎, 所謂肝硬変が代償状態の儘約3ケ年間の年月を経過した事実は肝癌の発生した際も肝臓機能検査に依り肝実質に瀰漫性障害が著明であることが認められたこと, 更に死亡前食道静脈瘤の破裂に依ると思われる吐血, 続いて内出血を見たと考えられることで明かである。

前述の様に両者の関係に就ては未だに一定した知見はないが, 両者共に共通の原因に因り同時に肝臓内に発生するとなす一派の説は時間的な関係が余りに隔つていることから思考し得ない処である。之に反し肝硬変が肝癌の基礎になつたとする Perls 以来の説は本症の経過から見て極めて妥当である。山極教授²⁴⁾等は肝硬変のみならず肝細胞の変化類癥, 壊死等肝臓実質の変化がある時には之に

継続して残存細胞が補綴的に再生増殖して結節状増生を形成し之を発祥の地として漸次腺腫となり更に癌腫を形成するものであると説いて細胞増殖に重点を置いている。R. M. Hoyne²⁵ & J. W. Kernohan も亦肝硬変に於て常に組織の再生機転が認められ、而もそれが過度に現れることあり、之に何等かの機転が加るとこの代償的増殖結節のあるものが時に癌変生を来す場合が考えられると述べ、再生増殖に注目している。又本村教授門下の菅原¹⁵⁾は肝硬変に於ける肝組織の正常離断に依る孤立状組織に注目し、o-amidoazotoluol に依る実験的肝癌発生に於ても糖原配置の不規則性から組織一部の孤立化と栄養の不均等性のあることを重要因子と考えた。一方比較病

理学の立場から牛に肝癌と輪状肝硬変の甚だ少いことに注目し、肝癌発生には肝硬変中組織孤立化の強い輪状肝硬変が問題であるとしている。前述の様に剖検を実施し得なかつたため組織像より両者の関係を判断し得なかつたが、少くとも本症に於ては肝硬変が肝癌にその基礎を与えたと推論して憚らぬであろう。

結 論

59才の男子で胸腹水を伴う萎縮性肝硬変症に罹患し入院し、2回の腹水排除、1回の胸水の排除に依り病症小康を得、3年後原発性肝癌を発生した一例を報告し、之に考察を加えた、

主 要 文 献

- 1) Counciller, Mc Indoe : Arch. int. Med. 37, 1926.
- 2) 貴家：癌。23年，第4冊。
- 3) 岡崎：成医会月報。第395号。
- 4) 山根：日本病理学会。第8年。
- 5) 新島：京都医学会雑誌。第22年，第10号。
- 6) 岡田：十全会。第32巻。
- 7) 中村(通)：海軍々医団雑誌。第21巻，昭7年。
- 8) 中村(俊)：岡山医学会雑誌。第48年，昭11。
- 9) EggeI : Beitr. path. Anat. 30, 1901.
- 10) 早田，村田：長崎医学会雑誌。15巻，9号，昭12.9。
- 11) 鈴木：京都医学会雑誌。大13年。
- 12) 井上，中留，増田：京都医学会雑誌。昭6年～昭7年。
- 13) 新家：慶応医学。昭9年。
- 14) Rössle : Handbuch d. path. Anat. Bd. V/I.
- 15) 菅原：成医会雑誌。第61巻，昭17年。
- 16) 飛岡：癌。36巻，昭17年。
- 17) M. A. Snell : Ann. int. Med. 5, 338, 1931.
- 18) 操：日本消化器病学会雑誌。第32巻，697，昭8年。
- 19) 後藤：日本臨牀。5，第12号，昭22.12。
- 20) 川口：治療及処方。第218号，昭13.4。
- 21) 金子：医事新報。第860号，913，昭14.3。
- 22) H. Eppinger : Leberkrankheiten. 1937.
- 23) D. G. Mc Kay, H. J. Sparling & S. L. Robbing : Arch. int. Med. 79, 1947.
(American. Med. IX, 1947 に拠る)
- 24) 山極：癌。5年，第2冊。
- 25) R. M. Hoyne & J. W. Kernohan : Arch. int. Med. 79, 1947.
(American Med. IX, 1947 に拠る)

1st Inter. Med. Dept., Okayama Medical Faculty.
(Director Prof. K. Yamaoka)

On Liver Cirrhosis which Betook an Interesting Course; to
Which, Primary Liver Cancer has Occurred

By

Kiyowo Kosaka & Masaaki Ishiguchi

Male, aged 59, who had induced some liver cirrhosis accompanied with pleuro-abdominal fluid, had entered a hospital; after that date, owing to removal of ascites that was conducted twice, as well as removal of pleural fluid conducted once, managed to keep more or less sedate state; but after 3 years, started primary liver cancer. The author, at the same time describing such symptoms and process, have investigated about the mechanism to start ascites, along with pathogenesis to start primary liver cancer.