＜症例報告＞

糖原病 Ia 型に胆管細胞癌を合併した 1 例

中村 俊文 玉腰 勝敏 竹平 安則 室久敏三郎
 北川 陸生 山田 正美 松下 雅広 川村 欣也
 高木 正博¹⁾ 小澤 享史²⁾ 河崎 恒久³⁾

要 旨：症例は38歳，男性。10歳時，他院にて糖原病と診断された。平成6年5月12日，尿路結石発作のため入院。保存的治療により症状は消失したが，腹部超音波検査にて肝腫大と両葉の多発性腫瘍を認めた。血液検査では高乳酸，高尿酸，高ビリルビン酸，高脂血症を認め，腫瘍マーカーはCA19-9が軽度上昇していた。画像上，腫瘍はいずれも低エコーで，造影CTの早期に辺縁造影効果あり。逆行性膵胆管造影では，胆嚢，肝内胆管第一分枝～総胆管および膵管に異常なし。他臓器に腫瘍を認めず，原発性肝腫瘍と考えられた。腫瘍生検を施行し，胆管細胞癌と診断した。非腫瘍部肝組織のGlucose-6-phosphatase活性は低下しており糖原病Ia型であった。化学療法を施行したが，癌性腹膜炎を併発し，当院受診後1年10カ月で死亡した。糖原病I型は，ときに腺腫の合併を認めることは知られているが，胆管細胞癌が合併した報告は本症例が最初である。

索引用語： 糖原病Ia型 胆管細胞癌

はじめに

糖原病I型には，従来より肝腫瘍の合併が知られており，特に肝腺腫は多数報告されている¹⁻⁴⁾。最近は，画像診断の進歩，生検の普及に伴う腫瘍組織の診断能の向上により，手術，剖検例以外にも肝腫瘍診断が可能となり，これに伴い種々の肝腫瘍合併例が報告されるようになった。今回我々は，糖原病Ia型に肝両葉の多発性肝腫瘍を合併し，腫瘍生検により胆管細胞癌と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：38歳，男性。

主訴：右側腹部痛，右背部痛。

家族歴：父方のいとこ3人に糖原病あり。

既往歴：昭和57年，左尿管結石発作。

飲酒歴，手術歴，輸血歴：共になし。

現病歴：10歳の時，低身長及び肝腫大のため，某院小児科受診し，糖原病と診断された。その後，特に治療は受けていない。昭和57年より，高尿酸血症のため近医で投薬されていたが，平成6年5月12日，突然右側腹部痛，右背部痛が出現し，当院救急外来を受診し入院となった。

入院時現症：身長151cm，体重49kg，体温36.7℃，血圧140/54mmHg，脈拍90/分，整。小児様顔貌。黄疸，浮腫なし。胸部異常所見なし。腹部は，右側腹部痛，右背部叩打痛あり。右季肋下～心窩部にかけて肝を5横指触知した。

入院時検査成績(表1)：肝，胆道系酵素の上昇と高脂血症，高尿酸血症，高乳酸血症，高ビリルビン酸血症

A case of type Ia glycogen storage disease associated with cholangiocellular carcinoma.

Toshifumi NAKAMURA, Katsutosi TAMAKOSHI, Yasunori TAKEHIRA, Binzaburo MUROHISA, Mutsuo KITAGAWA, Masami YAMADA, Masahiro MATSUSHITA, Kinya KAWAMURA, Masahiro TAKAGI¹⁾, Takachika OZAWA²⁾ and Tsunehisa KAWASAKI³⁾

¹⁾Department of Gastroenterological Medicine, Hamamatsu Medical Center.

²⁾Department of Pathology, Hamamatsu Medical Center.

³⁾Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu medical college

¹⁾県西部浜松医療センター消化器科，²⁾同 病理，³⁾浜松医科大学第2内科

＜受付日1997年3月3日＞

表1 入院時検査成績。

Urinalysis		Coagulation test		Blood chemistry		ALP	
Protein	(+)	PT	11.0 sec.	Na	138.7 mEq/L	γ -GTP	286 IU/L
Sugar	(-)	APTT	30.9 sec.	K	4.2 mEq/L	T.Chol	235 mg/dl
Urobilinogen	(±)	Fibrinogen	325 mg/dl	Cl	99.6 mEq/L	TG	469 mg/dl
Bilirubin	(-)	Virus marker		BUN	20.8 mg/dl	ChE	0.78 Δ PH
Sediment		HBsAg	(-)	Creat.	0.92 mg/dl	Amylase	100 SU
RBC	many/HPF	HCV-Ab	(-)	UA	9.1 mg/dl	FBS	57 mg/dl
WBC	3~5/HPF	Tumor marker		T.P.	8.1 g/dl	Lactic acid	89.7 mg/dl
Hematological examination		AFP	4.3 ng/ml	Alb	5.21 g/dl	Pyruvic acid	5.26 mg/dl
WBC	4,400 /mm ³	PIVKA-II	0.06 > AU/ml	γ -glob.	0.91 g/dl	CRP	0.73 mg/dl
RBC	379 $\times 10^4$ /mm ³	CEA	0.8 ng/ml	T-Bil	0.88 mg/dl		
Hb	10.4 g/dl	CA19-9	48.6 U/ml	D-Bil	0.30 mg/dl		
Ht	31.0 %			GOT	493 IU/L		
Plt	17.1 $\times 10^4$ /mm ³			GPT	276 IU/L		
ESR	13 mm/hr			LDH	330 IU/L

図1 腹部単純X線：両腎に数個の陽性結石を認める。

を認めた。ウイルスマーカーは陰性、腫瘍マーカーは、CA19-9が軽度上昇していた。尿検査では潜血陽性、沈渣にて赤血球を多数認めた。

胸部X線写真：異常なし。

腹部X線写真（図1）：両腎に陽性結石を認めた。

以上より、腹部症状は尿路結石に起因すると考えられ、保存的治療により症状は消失した。

負荷試験（表2）：75gOGTTで耐糖能の障害と乳酸値の低下がみられ、グルカゴン負荷試験で血糖値は上昇せず、乳酸値の上昇を認めた。いずれも糖原病Ⅰ型に

表2 75gOGTT(a), グルカゴン負荷試験(b)。

合致した所見であった。

腹部超音波検査（図2）：両腎に結石を認め、肝両葉に多発性腫瘍を認めた。S2の最大径7cmの腫瘍は低エコーで辺縁は不整であり、その周囲にも小さな低エコー腫瘍を多数認めた。また、S8にも径3cmの低エコー腫瘍を認めた。非腫瘍部肝は腫大し、内部は高エ

図2 腹部超音波検査：S2に最大径7cmの低エコー腫瘍(a)と、肝外側区域全体とS8(b)にも多数の腫瘍を認める。

コーであった。脾腫も認めた。

造影CT検査(図3)：S2の腫瘍は動脈早期相で辺縁に強い濃染像を示し、他の腫瘍も同様の所見であった。静脈相では非腫瘍部に比べやや淡い染まりを示した。

腹部血管造影検査(図4)：S2の腫瘍は動脈早期相で強い濃染像を示し、肝左葉には他にも大小多数の濃染像がみられた。また、S8にも同性状の腫瘍濃染像を認めた。

ERCP検査(図5)：胆嚢と総胆管～肝内胆管第一分枝に、不整、狭窄像や結石等は認めなかった。また、臍管にも異常はみられなかった。

上部消化管内視鏡、注腸造影、胸腹部X線、CT及び腹部超音波検査にて、他臓器には腫瘍を認めず。原発性肝腫瘍と考え、組織診断目的にてS2の腫瘍より生

図3 腹部造影CT：動脈相(a)，静脈相(b)。

検を施行した。

肝生検病理組織所見(図6)：腫瘍に被膜形成は見られず、拡大像で線維増生を伴う高分化型管状腺癌であり、腫瘍細胞はいずれもCEA, CA19-9染色ともに陽性を示し、AFP染色は陰性であった。また、alcian blue染色で腫瘍細胞内および腺腔内が陽性であり、粘液産生が考えられた。以上の所見より胆管細胞癌と診断した。非腫瘍部は、細胞周囲への線維増生と一部に小葉改築傾向を認めたが、肝硬変までの進行はみられなかった。また、グリソン鞘の炎症細胞浸潤はごく軽度であった。肝細胞は膨化しており、一部の核には空胞化を認めた。PAS染色では、肝細胞は細胞質に強陽性を示した。非腫瘍部肝組織でGlucose-6-phosphatase活性の低下を認めた。(表3)

非腫瘍部肝電顕像(図7)：膨化した肝細胞は、細胞質内に多量の糖原核を蓄積し、一部の肝細胞の核内にも同様に認められた。

経過：肝腫瘍に対して、肝動脈より抗癌剤による動注療法を計6回施行したが効果なく、癌性腹膜炎を併発し、当院受診後1年10ヵ月で死亡した。

図 4 腹部血管造影検査：左肝動脈造影 (a)，右肝動脈造影 (b)。

図 5 ERCP 所見：胆嚢，総胆管～肝内胆管第一分枝に異常はみられない。

考 察

糖原病は先天的な酵素欠損に基づき，組織に多量の

(a-1)

(a-2)

図 6 肝腫瘍生検組織所見 (a)

- (a-1) 非腫瘍部との境界に被膜形成はみられない。
(H&E×40)
- (a-2) 線維増生を伴う高分化型管状腺癌がみられる。
(H&E×400)

グリコーゲンの蓄積する遺伝性疾患であり，現在 8 型に分類されている。このうち I, II, III, IV, VI, VIII 型が肝への蓄積により肝腫大をきたすことが知られている^{5,6)}。中でも I 型 (von Gierke 病) は糖原病全体の約 39～45% を占め⁶⁾，常染色体劣性遺伝であり，Glucose-6-phosphatase の欠損，輸送障害によりさらに Ia～Ic の 3 亜型に分類されている。本症例は，非腫瘍部肝凍結組織で Glucose-6-phosphatase 活性の低下を証明し⁷⁾，酵素欠損型である Ia 型と診断した。

I 型は多彩な症状を示し，初発症状として腹部膨満，肝腫大として発見されることが多く，低身長，鼻出血を伴う。小児期にはしばしば低血糖症状をきたし，成人では痛風や腎機能障害をきたす。血液検査では，空腹時低血糖，高乳酸，高ピルビン酸，高尿酸，高脂血症を示す。一般には小児期までに診断されることが多いが，その長期予後についての報告は少なかった。しかし近年，糖原病の診断法および高尿酸血症，高脂血

図6 非腫瘍部肝生検組織所見 (b)

- (b-1) 中心静脈周囲からグリソン鞘までのびる細胞間線維増生を認める。グリソン鞘の炎症細胞浸潤は軽度である。(H&E×80)
- (b-2) 肝細胞の細胞質は膨化しており、核の空胞化がみられる。(H&E×600)
- (b-3) 肝細胞は細胞質を中心にPAS陽性物質の沈着がみられる。(PAS×800)

症などの対症療法の進歩により長期生存例が増加し、糖原病I型成人例で肝腫瘍の合併例が多数報告されるようになった。以前より肝腺腫の合併例が報告されているが、発症機序については、未だ明らかにはされて

表3 非腫瘍部肝生検凍結組織 Glucose-6-phosphatase 値⁷⁾.

患者	0.15(Pi release/min/gram)
対照1	6.7
対照2	8.6

図7 非腫瘍部肝電顕所見：細胞質内に多数の糖原核を認める。

いない。また、これまで他に肝細胞癌^{1,8)}、肝芽腫⁹⁾、腫瘍類似病変として限局性結節性過形成^{10,11)}など種々の腫瘍の合併例が報告されている。本症例では、他臓器に腫瘍を認めず、画像所見と腫瘍生検組織より胆管細胞癌と診断した。これまで糖原病に胆管細胞癌を合併した症例は我々の検索した限り認められず、本邦初症例であった。

第12回全国原発性肝癌追跡調査(1992～1993)¹²⁾によると、組織診断による胆管細胞癌の原発性肝癌に占める頻度は4.5%と、肝細胞癌の92.8%に比べて低い。しかし、胆管細胞癌症例の背景因子の検討では、慢性肝炎、肝硬変合併例は15.7%、11.1%、ウイルス性肝疾患例はHBsAg陽性8.5%、HCV抗体陽性23.1%と、肝細胞癌症例と同様、慢性肝疾患を比較的高頻度に合併することが報告されている。他に徳永ら¹³⁾は胆管細胞癌の胆石合併例は29%と報告しており、胆管への慢性炎症が胆管細胞癌の成因の1つとされている。本症例では胆石や胆管炎等、胆管を機械的に直接刺激する様な所見はみられなかった。しかしながら、生来みられた酵素欠損の為、持続的なグリコーゲン蓄積による肝臓への影響があったと考えられる。また、胆管細胞癌の診断時年齢分布¹²⁾によると、40歳未満の症例は全

体の1.7%と極めて低率である。本症例は、発癌に際して糖原病が関与している可能性があると考えられる。

これまで糖原病 I 型では、腺腫多発例^{3,4)}もしくは腺腫と肝細胞癌の同時多発例¹⁴⁾が認められ、ウイルス性肝炎と同様、多中心性発生を示すことが報告されている。また、腺腫の経過観察例で、腫瘍部に肝細胞癌を合併した報告^{1,15,16)}もあり、多段階的発癌機構を有すると思われる。杉原ら¹⁷⁾は肝硬変の過形成結節に肝細胞癌を内包した症例の検討より、肝の壊死、再生の中での多段階的肝発癌を示唆している。本症例では、非腫瘍部の肝組織像で中心静脈周囲からグリソン鞘にのびる細胞周囲の線維増生が認められたが、偽小葉の形成はみられず、グリソン鞘の炎症細胞浸潤はごく軽度であった。これはウイルス性肝炎の組織像とは異なる所見であり、同様の発癌機序であるとは考えにくい。Bannasch ら¹⁸⁾は発癌剤 (nitrosomorpholine) を投与されたマウスの初期の肝臓への影響として、グリコーゲン含有量の多い肝細胞が出現することを挙げており、肝癌発症の前段階であると報告している。また、Parker ら²⁾は、高グルカゴン血症、低インスリン血症が、肝へ慢性刺激を与え、増殖性変化をおよぼす可能性を指摘している。同様のホルモン動態を示す成長ホルモン遺伝子注入マウスの検討でも、肝細胞癌の発症をきたすことが報告されており¹⁹⁾、本症例も、グルカゴン、インスリンの不均衡が癌発症の原因となった可能性が考えられる。

糖原病 I 型の治療は、対症療法としてコーンスターチ療法を行うことにより、肝の縮小を認めた例^{20,21)}や、夜間持続鼻注療法により腺腫が消失した²⁾との報告がみられる。また、肝移植例^{3,4,22)}も報告され良好な成績を認めている。肝腫瘍の発生に本症が深く関与しているのは明らかであり、今後検討されなければならない問題である。I 型については、すでに第17番染色体に Glucose-6-phosphatase 遺伝子が存在し²³⁾、酵素蛋白のアミノ酸配列が解明され塩基配列の変異も報告されている^{24,25)}。症例の積み重ねと分子生物学的検討により、肝腫瘍発症の機序が明らかになり、本症の治療法が確立することを期待する。

結 語

糖原病 Ia 型に伴った胆管細胞癌の 1 例を経験したので、糖原病の腫瘍発生と、胆管細胞癌の背景因子の両面より、文献的考察を加えて報告した。

本症例の要旨は第29回日本肝臓学会東部会で発表した。

謝辞：本稿を終えるにあたり、肝組織の酵素活性検査に御協力いただいた浜松市発達総合医療センター、杉江秀夫先生、伊藤政孝先生に心から感謝いたします。

文 献

- 1) Howell RR, Stevenson RE, Ben-Menachem Y, et al: Hepatic adenomata with type I glycogen storage disease. JAMA 236: 1481—1484, 1976
- 2) 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
- 3) Coire CI, Qizibash AH, Castelli MF: Hepatic adenomata in type Ia glycogen storage disease. Arch Pathol Lab Med 111: 166—169, 1987
- 4) Poe R, Snover DC: Adenomas in glycogen storage disease type I; Two cases with unusual histologic features. Am J Surg Pathol 12: 477—483, 1988
- 5) 岩本孝夫, 大和田操: 糖原病. 小児科臨床 42: 2907—2909, 1989
- 6) 河野典夫, 清水孝郎, 嶺尾郁夫, 他: グリコーゲン病 (糖原病). 日本臨牀 51: 285—296, 1993
- 7) Hers HG, Hoof FV: Enzymes of glycogen degradation in biopsy material. Methods Enzymol: 525—532, 1965
- 8) Fraumeni JF, Miller RW, Hill JA: Primary carcinoma of the liver in childhood; an epidemiologic study. J Nat Cancer Inst 40: 1087—1099, 1968
- 9) Ito E, Sato Y, Kawauchi K, et al: Type Ia glycogen storage disease with hepatoblastoma in siblings. Cancer 59: 1776—1780, 1987
- 10) Goldstein HM, Neiman HL, Mena E, et al: Angiographic findings in benign liver cell tumors. Radiology 110: 339—343, 1974
- 11) Takamura M, Mugishima H, Oowada M, et al: Type Ia glycogen storage disease with focal nodular hyperplasia in siblings. Acta Pediatr Jpn 37: 510—513, 1995
- 12) 岡本英三, 他: 第12回全国原発性肝癌追跡調査 (1992～1993). 日本肝臓研究会
- 13) 徳永尚登: 原発性肝癌に関する研究—胆管細胞癌 (肝内胆管癌) の臨床病理学的研究—. 肝臓 25: 549—556, 1984
- 14) 井 亨, 山中忠太郎, 河井昌彦, 他: 高分化型肝

- 細胞癌と多発性肝腺腫の摘出後に残存腫瘍の消失した糖原病Ia型の38歳女性。特殊ミルク情報 29 : 9—12, 1994
- 15) Miller JH, Gates GF, Landing BH, et al : Scintigraphic abnormalities in glycogen storage disease. *J Nucl Med* 19 : 354—358, 1978
- 16) Grossman H, Ram PC, Coleman RA, et al : Hepatic ultrasonography in type I glycogen storage disease (von Gierke disease). *Radiology* 141 : 753—756, 1981
- 17) 杉原茂孝, 中島 収, 清松和光, 他 : 癌を内包する肝過形成結節の病理形態学的研究。一外科切除例を中心に。肝臓 31 : 324—330, 1990
- 18) Bannasch P, Mayer D, Hacker H-J : Hepatocellular glycogenesis and hepatocarcinogenesis. *Biochim Biophys Acta* 605 : 217—245, 1980
- 19) Orian JM, Tamakoshi K, Mackay IR, et al : New murine model for hepatocellular carcinoma : Transgenic mice expressing metallothionein-ovine growth hormone fusion gene. *J Nat Cancer Inst* 82 : 393—398, 1990
- 20) 横田一郎, 福田邦明, 岡田隆滋, 他 : 糖原病I型におけるコーンスターチ療法の検討。小児科臨床 41 : 1139—1142, 1988
- 21) 富田雅枝, 荒島真一郎, 長野省吾, 他 : 糖原病Ib型における貪食細胞機能異常とコーンスターチ療法。日本小児科学会雑誌 92 : 2107—2112, 1988
- 22) Malatack JJ, Iwatsuki S, Gartner JC, et al : Liver transplantation for type I glycogen storage disease. *Lancet* 1 : 1073—1075, 1983
- 23) Lei K-J, Shelly LL, Pan C-J, et al : Mutations in the glucose-6-phosphatase gene that cause glycogen storage disease type Ia. *Science* 262 : 580—583, 1993
- 24) Kajihara S, Matsuhashi S, Yamamoto K, et al : Exon redefinition by a point mutation within exon 5 of the glucose-6-phosphatase gene is the major cause of glycogen storage disease type Ia in Japan. *Am J Hum Genet* 57 : 549—555, 1995
- 25) Lei K-J, Chen Y-T, Chen H, et al : Genetic Basis of glycogen storage disease type Ia : Prevalent mutations at the glucose-6-phosphatase locus. *Am J Hum Genet* 57 : 766—771, 1995
-