肝 癌 を 伴 っ た Wilson 病 の 1 例

東京大学医学部第一内科

鎌倉 恵子[◇] 木村 哲 五十嵐省吾
(旧姓利根川)
藤原 研司 織田 敏次 吉利 和

東京大学医学部神経内科

庄司 進一

A CASE OF WILSON'S DISEASE WITH HEPATOMA

Keiko KAMAKURA, M.D., Satoshi KIMURA, M.D., Shogo IGARASHI, M.D.,
Kenji FUJIWARA, M.D., Toshitsugu ODA M.D.,
and Yawara YOSHITOSHI, M.D.

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo
Shinichi SHOJI, M.D.

The Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

概要 Wilson病に肝癌を併発した希な症例を経験した。患者32才の男。死亡の6年前から振戦を初発症状とする神経症状を示し、東大神経内科でWilson病と診断された。その後18カ月間ベニシラミンの投与を受け、神経症状はかなり改善されたが、死亡2カ月前から右季肋部痛を訴え当科に入院、肝腫瘍、血性腹水を認められ、肝機能検査、肝シンチグラム、肝エコーグラムの所見などとあわせて悪性腫瘍を疑われた。入院第12日目に腹腔内への大量出血のため死亡。剖検の結果、肝はWilson病に典型的な病理学的所見を呈するとともに、広範なヘパトーマの合併があり、肺に転移巣を認めた。

緒 言

肝硬変に肝癌が合併することはしばしばみられるが、とくにわが国では、その合併率が高い(25~35%²⁾⁸⁾)。しかし、Wilson病に肝癌を合併することは、きわめて稀で、1968年にGirardら¹⁾の1例報告をみるに過ぎない。したがってこのような症例を詳細に検討することにより肝硬変から肝癌の発症機構の解明になんらかの手がかりがえられる可能性も考えられよう。

症 例

患者： 32才，男，会社員。

[昭和48年5月12日 第238回関東地方会推薦]

主訴： 腹部膨満感，下半身浮腫，発熱。

家族歴： 長兄(42才)，無症状Wilson病。次兄(39才)，Wilson病。患者および次兄に赤緑色盲。

既往歴： 特記すべきものはない。

現病歴： 昭和41年(26才)，発熱を契機に羽ばたき振戦が現われ、以後昭和45年に至る4年間に、上下肢運動失調、構音障害、嚥下障害、ジストニア様不随意運動などの神経症状がみられるようになった。この間多幸症、知能低下のため精神病院へ入院したこともある。

昭和46年(31才)，東大神経内科へ入院。上記の精神神経症状のほかに、Kayser-Fleischer環が認

められた。腹部理学所見に異常はなく、肝機能検査成績は、黄疸指数が時にやや高値を示したほかに著変はなかつた。血清銅およびセロプラスミンは、それぞれ、 $26.1\mu\text{g/dl}$ 、 $1.0\sim 6.5\text{mg/dl}$ 、尿中銅排泄量も $156\mu\text{g/d}$ と低値を示した。腹腔鏡検査で、肝の表面は石垣様の巨大な結節状を呈したが、悪性所見は認められなかつた。組織学的には、リポフスチンの沈着および核のグリコゲン変性を伴う肝硬変の像が確認された。以上の臨床所見および検査所見により、Wilson病と診断され、以後18カ月にわたり、ペニシラミン 1.2g/d (5日投与、5日休薬)、硫化カリ 60mg/d の投与を受け、尿中銅排泄量も $2,000\mu\text{g/d}$ に増加し、神経症状も軽快した。

昭和47年10月(32才)、 39°C の発熱とともに、右季肋部痛、悪心、食欲不振を訴え、当科外来を受診し肝腫大を指摘された。外来での検査成績は、血色素 12.1g/dl 、赤血球 403万、ヘマトクリット 37%、白血球数正常、CRP (++)。総蛋白 7.74g/dl 、アルブミン 3.98g/dl 、総ビリルビン 0.83mg/dl 、alk-P-ase 17.9 (K-A単位)、LDH 812, GOT 77, GPT 12, TTT 1であつた。その後急速に下半身に浮腫が現われ、貧血も進行したため、同年11月27日に当科へ入院した。

入院時現症：身長 173cm、体重 72.5kg 。やせ、貧血著明、体温 39°C 、意識清明、血圧 138/68、脈拍 102/m、整。Kayser-Fleischer環不鮮明。胸部理学所見、肺肝境界第4肋間。腹部は著しく膨隆し、波動を認め、上行性の腹壁静脈の怒張が著明であつた。腫瘤状で凹凸を有する肝を剣状突起下に8横指、右鎖骨中線上肋骨弓下に3横指触知したが、脾は触れなかつた。腹壁から両下肢にかけて著しい浮腫を認めた。神経学的には、軽い構音障害、上肢運動失調、企図振戦を認めたが、知覚障害はない。病的リンパ節は触れなかつた。

入院時検査成績：表1に示されるように、異常所見はつぎの諸点である。著明な貧血を示したが、白血球増多はなく、核の左方移動もみられなかつた。CRPは6+と強陽性であつたが、AS

表1. 入院時検査所見

血算	Hb 6.4g/dl , RBC 250×10^4 , Ht 20.5%, Pl. 11.1×10^4 , Ret. 59%, WBC 6000 (band 4, seg 76, E 0, B 0, Mono 1, Lymph 19)
血清反応	CRP 6+, ASLO 1:100以下, RA (-), STS (-)
血沈	15mm/h
尿	蛋白(+), 糖(-), ウロビリノーゲン(卅), ビリルビン(-), 沈渣 (RBC 1~5/每視野, WBC 1~5/每視野, 円柱(-))
便	ベンチデン(卅), グアヤック(-), 虫卵(-)
生化学	TP 7.57g/dl , Alb 2.52g/dl , T. Chol. 131mg/dl , T. Bil. 2.19mg/dl (direct 1.0mg/dl , indirect 1.19mg/dl), Alk-P-ase 43.2K-AU , LDH 1496, GOT 162, GPT 23, TTT 1, ZTT 6, Na 135mEq/l , K 4.0mEq/l , Cl 94mEq/l , UA 4.86mg/dl , BUN 21.9mg/dl , Creatinine 0.98mg/dl Alk-P-ase isozyme I (卅), II (卅) LDH isozyme I (25%), II (15%), III (12%), IV (14%), V (35%)
α -fetoprotein	210ng/ml (29/XI), 54ng/ml (7/XII)
HB抗原	(-)
出血、凝固系	Prothrombin Time 14.3秒(46%) 出血時間 5分, 凝固時間 10分
胸部X線像	右横隔膜上昇, 右下肺野に貨幣状陰影, 胸水(+)
心電図	異常なし

LO, 血沈に異常を認めなかつた。尿検査は蛋白(+), ウロビリノーゲン(卅)。血液生化学は、総ビリルビン 2.19mg/dl (直接 1.0, 間接 1.19), alk-P-ase 43.2 (K-A単位), GOT 162, GPT 23 と肝機能障害を疑わせる値を示し、LDHは1496単位と異常に高かつた。alk-P-aseのアイソエンザイムパターンはI (卅), II (卅) と肝・胆道系の閉塞性パターンを呈し、LDHのアイソエンザイムはI 25%, II 15%, III 12%, IV 14%, V 35%でIII, IV, Vの増加がみられ肝障害のパターンを示した。 α -fetoproteinは 210ng/ml (29/XI), 54ng/ml (7/XII) と軽度の上昇を認めた。オーストラリア抗原も(陰性)であつた。プロトロンビン時間は14.3秒と延長していたが、出血、凝固時間に異常はなかつた。胸部X線写真では、右横隔膜の挙上と右下肺野の貨幣状陰影を一個認め、胸水貯留もみられた。

その他の検査所見：胸水、腹水はともに血性で、細胞診ではclass 2。肝シンチグラムは右葉全体を占める大きな欠損像を示し、肝エコーグラムは同部位に腫瘍パターンを示した。消化管X線像では、胃外性腫瘤による胃の圧排像と、S状結腸に小さな良性と思われるポリープを1個認めた。そのほかには上部、下部消化管ともに異常所見を

表2. 臨床経過

	昭和 46.3.4.	昭和 47.10.26.	11.13	11.28	12.4	12.9
	Admission					Death
						Blood Transfusion 5400ml/5days
	Penicillamin 1.2g					
Therapy						Furosemide 80mg
						CER 2g
Hepatomegaly						
Edema						
Hb(g/dl)	14.1	12.1	8.9	6.4	5.9	9.8
WBC (/cmm)	3500	4800	7300	6000	5500	8700
TP(g/dl)	7.3	7.74	5.8	7.57	5.75	5.72
Alb(g/dl)	A/G 1.0	3.98		2.52	2.43	3.14
T. Chol(mg/dl)	196	128	134	131	119	178
T. Bil(mg/dl)	MG 9	0.83	MG 6	2.19	2.04	9.74
Alk-P-ase(K-AU)	7.0	17.9	29	43.2	33.5	72
L D H	400	812	800	1496	1250	5000以上
G O T	20	77	80	162	113	2000以上
G P T	5以下	12	32	23	39	2000以上
T T T	4	1	0.5	1	2	1
Z T T	9		4.9	6	8	6
BUN(mg/dl)	16.5			21.9		53.4
Creatinine(mg/dl)	1.05			0.98		2.72

認めなかつた。下大静脈造影では、肝後面に位置する部分に下大静脈の狭窄を認め、側副血行路の発達が顕著であつた。上肢の静脈圧76mmH₂Oに比べ、股静脈圧は450mmH₂Oと著しく上昇していた。中間尿、喀痰、動脈血および胸水の培養は、一般細菌、結核菌、真菌とも陰性で、発熱の原因となる感染源は確認できなかつた。銅の測定：血清銅22μg/dl、血清セロプラスミン値3.0mg/dl、尿中銅排泄量178μg/dayといずれも低値を示した。

入院後経過：入院当初から全身状態悪く、発熱、やせおよび貧血が著明で、腹水および鼓腸の

ため腹部膨満感強く、呼吸困難もみられた。肝の腫瘍は、上記の理学所見、検査所見から肝の悪性腫瘍と考えられた。alk-P-aseおよびL D Hの高値は転移性肝腫瘍を疑わせたが、右下肺の小さな貨幣状陰影以外には、消化管その他に原発巣としての悪性腫瘍を疑わせる所見がなく、肝原発の悪性腫瘍である可能性も否定できなかつた。セファロリジン2g/d投与により解熱し、呼吸困難も軽減し、小康を得ていたが、入院10日目、体動を契機に突然腹部に激痛を生じ、ショック状態に陥り、意識も混濁した。ヘマトクリット値はさらに低下したが、吐血、下血はなく、腹腔試験穿刺で新鮮

図 1-1. 肝5500 g. 右葉に人頭大の腫瘍があり、左葉は巨大結節性の肝硬変である。

図 1-2. 肝の断面。人頭大の腫瘍は出血性のヘパトーマで、肝内転移がみられる。左葉はWilson病に典型的な巨大結節性の肝硬変で大部分は壊死に陥っている。

図 2-1. 肝組織像 H.E. 染色× 520 solid type hepatoma.

図 2-2. 肝組織像 H.E. 染色× 520 trabecular type hepatoma.

図 2-3. 肝組織像 H.E. 染色×46左葉の肝硬変の部分。巨大結節性の隔壁の薄い肝硬変で Wilson病に特異的な像である。

血様の腹水がえられたため、腹腔内大量出血を起こしたものと考えられた。輸血により血圧、意識状態は一時好転したが、検査上総ビリルビン9.74 mg/dl, LDH 5,000以上, GOT 2,000以上, GPT 2,000以上と著明な肝機能の悪化とともに無尿となり、2日後死亡した。直接死因はWilson病に併発した肝の悪性腫瘍の腹腔内出血で、急激な肝機能の悪化は、出血性ショックによる肝の虚血性壊死が原因と考えられた。

剖検所見： 腹腔内には6lの血性腹水が貯留し、肝は5,500 g、左葉はWilson病に典型的な巨大結節を示し、組織像は乙型の肝硬変で、核のグリコゲン変性、リボフスチン沈着を認め、大部分

図3-1. 大脳基底核 Putamen部 H.E. 染色× 300
脳基質は軽度のspongy stateを示し、グリア細胞は増加し、一部に巨大な異型グリア“Opasky cell”が認められる。

図3-2. 中脳上丘部 H.E. 染色× 300, 増加したグリア細胞には裸核のAlzheimer type II cellに混じ核異型の強いAlzheimer type I cellも認められる。

は壊死に陥っていた(図1, 図2). 右葉には、人頭大の巨大な腫瘤と、その中央部に、腹腔内出血の原因となつた大きな壊死巣を認めた. 断面は、大小様々な出血を伴つた暗赤色の部分と緑色をおびた部分からなり(図1), 腫瘤の大部分はsolid typeのヘパトーマで、一部緑色の部分はtrabecular typeであつた(図2). 肝内には多数の転移巣を認めたが、遠隔転移は、胸部X線写真の貨幣状陰影に一致した右肺下葉への転移巣のみであつた. 下大静脈は巨大な肝により圧迫され、側副血行路が発達し、脾は600gで、うつ血がみられた. 肝の銅染色は陰性、銅含有量は $0.88\mu\text{g/g}$ 蛋白、対照 $1.23\mu\text{g/g}$ 蛋白に比べむしろ低値であつた.

中枢神経には空洞形成は認められず、組織学的に、基底核と脳幹部を主とする異型グリアの出現が特徴的で、Alzheimer I型グリアをはじめとし、Alzheimer II型グリア、Opalski細胞を認めた. グリオシスのある部分に、軽度のspongy stateもみられた. また、主として上丘部に、肥大した内皮細胞を持つ小血管がいくつかみられた. これらの所見は、Wilson病のいわゆるpseudosclerotic typeに相応する所見と考えられる(図3). なお、鉄染色陽性顆粒の沈着が、nucl. subthalamicusのグリア細胞質内に認められた. 脳組織の銅含有量は $4.38\mu\text{g/g}$ 蛋白、対照の $0.66\mu\text{g/g}$ 蛋白に

比べ、かなりの高値を示した.

腎は左右ともに240gで、うつ血、浮腫を認め、大豆大の皮質の壊死が数個みられた. 肺には前記の転移巣のほか、うつ血、浮腫がみられ、気管支肺炎巣の散在を認めた.

考 案

Wilson病は、肝、腎、脳、角膜などへの銅の蓄積、血清セルロプラスミンの低下と、消化管における銅の吸収増大を特徴とする遺伝性の銅代謝異常疾患である. 臨床症状は、振戦、構音障害、運動失調、筋強直などの神経症状と、肝硬変による症状とにわけられる. 発症年齢は4才から40才に亘るが、11才～25才に多いとされている(Merritt). 大部分は5年から10年の経過で、肝不全または感染症を合併して死亡するが、最近では治療法が進み、10年以上の経過を示す症例も少なくない.

この症例は発症が26才、31才で診断が確定し、以後18カ月にわたるペニシラミン、硫化カリ療法を続けていたが、その経過中に、肝癌を合併した点が特徴的である.

Wilson病にみられる肝硬変は大結節性であつて、線維による隔壁は薄いものが多く、細胞質の小脂肪滴による脂肪変性、リポフスチン色素沈着、核のグリコゲン沈着が特徴的の病理所見とされる⁴⁾⁵⁾. Anderson, Popperら⁶⁾は、各年齢のWilson

病患者20例の肝生検および剖検肝組織所見を検討し、この肝硬変を線維増生と核のグリコゲン沈着に限られる休止期から、核のグリコゲン沈着を伴った脂肪変性像のみられる活動期、および壊死期の3期にわけている。

この壊死後性肝硬変については、報告者によりその見解にかなりの混乱があるが、この場合の壊死は、少なくとも劇症肝炎にみられるような広範な壊死ではない。ラットに銅を投与したBarkaら⁷⁾の成績でも、肝細胞内に銅を含みリポフスチンが沈着して、門脈周辺部に線維増生を生じてはいるが、壊死ないし肝硬変の状態には至っていない。銅は主としてライソゾームにとりこまれるが、直接細胞を障害はしない⁸⁾。志方は、同時に存在する低蛋白食餌が肝細胞の障害を助長し、肝硬変に至るとしている⁹⁾。

つぎに肝硬変と肝癌の合併であるが、その頻度は、地域、人種差、生活環境の差など種々の因子により異なる。吉利、織田ら²⁾の報告によると、わが国における肝硬変の肝癌合併率は、肝硬変全体の20~25%、宮地ら³⁾の報告によると30~35%、剖検例のみをとると、合併率は50%を越える。これに対し欧米では、宮地³⁾らの3~10%、とくに高い数値を報告しているElkingtonら¹⁰⁾でも、14~28%であつて、わが国に比べてその合併率が低い。肝癌を合併した肝硬変は、Edmondsonら¹¹⁾によれば、Laennec型(Portal型)が多く76.9%を占め、壊死後性肝硬変がこれに次いでいる。欧米における肝硬変は、脂肪性肝硬変が大部分を占めるために、肝癌の発生がわが国に比べて低いとも考えられる。また、われわれも経験していることであり、Anderson¹²⁾も指摘しているが、肝硬変の再生結節が大きいほど肝癌を合併しやすい。Wilson病の肝硬変は大結節性であり、この点からすれば、ヘパトーマの合併は多くてよいはずである。ヘモクロマトーシスの肝硬変も結節が大きく、この場合は約7%の肝癌合併がみられている¹³⁾。しかし、Wilson病の肝硬変には、肝癌の合併は、前述のとおり、きわめて希である。

その理由として、一つには、Wilson病患者が短命な点があげられよう。Wilson病患者の生存者の年齢分布は、Goldsteinら¹⁴⁾の報告例は20代に、Sternliebら¹⁵⁾の報告は10代と30代にそれぞれピークがあり、40代以上の生存者は6%に過ぎない。通常みられる肝癌の診断確定時の平均年齢が60代(Edmondsonら¹¹⁾)、50.7才(多賀須¹⁶⁾)であるからWilson病患者は、いわゆる癌年齢には達していないことになる。しかし、一般の肝硬変の年齢分布が30代14.6%、40代32.9%、50代34.5%¹⁶⁾となつていのに反し、Wilson病では、10代以下のごく若い時期から肝硬変が発症する。Edmondsonもいうように¹¹⁾、肝硬変が進行するほど、また罹病期間が長いほど肝癌を合併しやすいとすれば、Wilson病の肝硬変においても、通常の肝硬変より若い時期に、肝癌を合併する可能性が考えられてよい。したがつて、短命であることだけが、肝癌合併の少ない理由にならない。治療法が進み、Wilson病患者の寿命がさらに延びると、肝癌の合併率もより高率になるか興味のあるところである。

次に、Wilson病の銅代謝異常が、肝癌の発生を抑制している可能性も考えてみなければならない。銅が肝癌の発生を促進したとする成績¹⁷⁾もあるが、逆に、銅の投与が、エチオニウム肝癌の発生を抑制したとする釜本らの報告¹⁸⁾もあつて一定の見解には達していない。

この症例の肝の銅含有量は $0.88\mu\text{g/g}$ 蛋白で、対照($1.23\mu\text{g/g}$ 蛋白)に比べて、やや低値を示している。肝の銅含有量は、必ずしも均一ではないとする成績もみられるが、治療効果の現われにくい脳¹⁹⁾の銅含有量が、かなり多いことから考えれば、治療前の肝内の銅含有量は、かなり多かつたのかもしれない。この症例では、神経症状出現後、治療開始までの期間は4年間で、Goldsteinら¹⁴⁾、Sternliebら¹⁵⁾の例と比較すると、長い方に属する。しかし、治療開始まで5年以上経過している例は、約20%あり¹⁴⁾¹⁵⁾、しかも、発癌したのは上述のGirardらの1例のみである点を考慮すると、

このように、肝内銅含有量の高い期間が長かつたことが、癌化を促進した可能性は低いであろう。ペニシラミンの投与量は1日1.2gであつて、使用期間は18カ月である。これに対し、Goldsteinら¹⁴⁾、Sternliebら¹⁵⁾の報告でも1～1.5gで、4～5年の使用例が多く、中には10年使用例もあるので、この症例がとくに長期大量使用例とはいえない。なお、ペニシラミン自体の発癌性は、まだ報告されていない。

他方、Girardらの例¹⁾をみると、41才の農夫で19才の時、振戦を初発症状として発症し、22才でWilson病と診断され、36才より死亡するまで5年間にわたりペニシラミン0.9g/d、硫化ナトリウム30mg/dの投与を受けていた。肝は、Wilson病に典型的な大結節性の輪状肝硬変で、ヘパトーマの病理所見は、trabecular typeを呈し、われわれの症例と同様、胆汁分泌能を残した部分もみられた。中枢神経所見もpseudosclerotic typeのものであり、これらの点では両者に類似点が少くない。しかし、この2症例に共通であつて、しかも、肝癌を併発しなかつた他のWilson病患者と、明らかに一線を画することのできる特徴的な因子は現時点では明らかではない。このような症例をつみ重ねることによつて、何らかの共通点を見出す努力が必要であらう。

結 語

発症が26才、31才から18カ月間ペニシラミン治療を受けていたWilson病患者に、肝癌を合併した1症例を報告した。このような合併は、Girardらの1例について、本症例が第2例と考えられる。Wilson病において肝癌合併の少ない理由にかんし、考察を加えた。

病理的検索に御協力いただいた東京大学医学部病理学志方俊夫助教授、長嶋和郎博士に深謝いたします。

文 献

- 1) Girard, P.F. et al.: Dégénérescence hépatolenticulaire et cancer primitif du foie. *Lyon Médical*. 28: 1395～1408, 1968. —2) 吉利 和、織田敏次、鈴木 宏、山中正己、兼高達次、多賀須幸男、田岡賢雄：肝硬変症の予後—東京大学医学部第1内科、1938～1965年の臨床成績—、*日本臨床*, 25: 2575～2582, 1967. —3) 宮地 徹：日本人の肝癌。第16回日本医学会総会誌, 227～229, 1963. —4) Schaffner, F. et al.: Hepatocellular changes in Wilson's disease. *Amer. J. Pathology*. 41: 315～323, 1962. —5) Walshe, T.M. and Cumings, J.N.: Wilson's disease, some current concepts. Blackwell scientific publications. Oxford: 1961, p. 192～197. —6) Anderson, P.J. and Popper, H.: Changes in hepatic structure in Wilson's disease. *Amer. J. Pathology*. 36: 483～497, 1960. —7) Barka, T. et al.: Structural changes of liver cells in copper intoxication. *Arch. Pathology*. 78: 331～349, 1964. —8) Goldfischer, S. and Sternlieb, I.: Changes in distribution of hepatic copper in relation to the progression of Wilson's disease. *Amer. J. Pathology*. 53: 883～895, 1968. —9) Shikata, T.: Liver changes in hepatocerebral disease. *Acta Path. Jap.* 17(2): 191～215, 1967. —10) Elkington, S.G. et al.: Hepatoma in cirrhosis. *Brit. Med. J.* 14: 1501～1503, 1963. —11) Edmondson, H.A. and Steiner, P.E.: Primary carcinoma of the liver. *Cancer*. 7: 462～503, 1954. —12) Anderson, W.A.D.: Pathology. The C.V. Mosby Company, St. Louis: 1971, Vol III 1242. —13) Dubin: hemochromatosis and hemosiderosis. *Amer. J. clin. Path.* 25: 519～544, 1955. —14) Goldstein, N.P. et al.: Wilson's disease. *Arch. Neurol.* 24: 391～400, 1971. —15) Sternlieb, I. and Scheinberg, I.H.: Penicillamine therapy for hepatolenticular degeneration. *J.A.M.A.* 7: 146～152, 1964. —16) 多賀須幸男：肝癌ならびに肝硬変症に関する臨床的研究, 第1編 頻度、病型ならびに病因。日内会誌, 48: 1616～1648, 1960. —17) 荒木正哉、代田四郎：実験的肝臓癌発生に対する銅の影響について。癌, 34: 201～202, 1940. —18) 釜本善之他：エチオン肝臓に及ぼす銅の影響についての検討。肝臓, 14: 227, 1973.