姉・弟に発症した原発性肝癌の1家族例

国立姫路病院内科

伊東 俊夫◇ 後藤 文礼 寺田 忠之

大田 研治 小西 信哉 山取 要

神戸大学医学部第三内科

垣田 照雄 磯部 敬 藤田 拓男

A FAMILY CASE OF HEPATOMA IN SIBLINGS

Toshio ITOH, MD, Bunrei GOTOH, MD, Tadayuki TERADA, MD, Kenji OHTA, MD,

Nobuya KONISHI, MD and Kaname YAMADORI, MD

Department of Internal Medicine, Himeji National Hospital, Himeji

Teruo KAKITA, MD, Takashi ISOBE, MD and Takuo FUJITA, MD

The Third Division, Department of Medicine, Kobe University School of Medicine, Kobe

概要 姉・弟に蛋白尿を伴った原発性肝癌の発生をみた1家族を経験した。症例1（姉）は15才、女性で、昭和51年11月全身倦怠感を訴え、近医で蛋白尿・糖尿を指摘された。その後2年間肝機能検査は正常であったが、倦怠感・右肩関節痛を時々訴えていた。昭和53年1月入院。肝臓は γ -MCLで2cm触知。GOT48, GPT10, ChE0.74, LDH350, γ -GTP124, α_1 -fetoprotein 15 μ g/ml, HBs抗原・抗体(-), HBe抗体(-), HBe抗原・抗体(-), 補体C₃, C₄正常, BUN, クレアチニン, PSP試験正常, Fishberg濃縮試験, RPF, RBFは低下, 50g OGTTは糖尿病パターン。皮内試験陰性。肝シンチは多発性欠損像を示し、腹腔鏡下肝生検で、肝硬変を伴った原発性肝癌であった。症例2（弟）は10才の男性で、昭和51年全身倦怠感・発熱を認め10月入院。入院時顔面・下肢浮腫、蛋白尿、低補体血症を認めたが、肝腫大はない。急性糸球体腎炎として治療したところ、徐々に肝腫大が現われ、 α_1 -fetoproteinが100ng/ml以上と高値を示した。HBs抗原・抗体は陰性であった。昭和52年1月肝動脈結紮術施行し、その際の肝生検では肝硬変を伴った原発性肝癌であった。両例とも死亡したが、剖検は許されなかった。HBs抗原陽性家系に肝癌が多発することはよく知られているが、HBs抗原陰性家族の姉・弟に蛋白尿を伴った肝癌が発生したことは極めてめずらしい。原発性肝癌の発生を考える上で、大変興味ある症例と考え報告した。

はじめに

本邦における成人の原発性肝細胞癌（以下原発性肝癌）の発生頻度は欧米に比べて高いとされるが、一方小児の原発性肝癌の頻度も決して少ない。近年HBs抗原家系に原発性肝癌が多発することは、大林らの報告¹⁾以来世界各地で注目され²⁾³⁾、B型肝炎ウイルス（HBV）と原発性肝癌と

[昭和56年10月6日受稿]

の関連がいわれている。一方HBV感染マーカーが証明されない、いわゆる非B型肝炎とHBV以外のウイルスとの問題は今後追求すべき重要な問題である。今回我々は姉・弟に蛋白尿を伴ったいわゆる非B型肝炎の1家族例を経験したので報告する。

症 例

症例1（姉例）： 15才、女性、中学生。

図1. 家系図

主訴： 全身倦怠感，易疲労感。

既往歴： 9才扁桃炎，12才虫垂炎切除術，輸血を受けた既往はない。

家族歴： 昭和53年1月31日父，母，末弟はいずれも，HBs抗原（R-PHA法），HBs抗体（PHA法）， α_1 -fetoprotein（R-PHA法）は陰性であつた（図1）。

現病歴： 昭和51年11月（14才）全身倦怠感にて，近医受診。蛋白尿，糖尿を指摘され，治療後軽快した。その際の検査成績はalk-P-ase 39.6KA，GOT 26，GPT 9，LDH 461，LAP 168，BUN 9.7，

表1. 入院時検査成績(1)
(症例1)

RBC	525×10 ⁴ /mm ³	TP	5.5 g/dl
Hb	15.0 g/dl	A/G	1.8
Ht	49.0 %	α_1 G	4.7 %
WBC	9600 /mm ³	α_2 G	11.9
Neutro		β G	7.9
Stab	66 %	γ G	11.1
Seg	13	HBsAg (RIA) (-)	
Lymph	18	Ab (RIA) (-)	
Mono	3	HBcAb (-)	
Plat	21×10 ⁴ /mm ³	HBsAg (-)	
Reticulo	11 %	Ab (-)	
Prothrombin T		α_1 -FP	15 μ g/ml
P	12.4 sec	CEA	0.72 ng/ml
N	11.4	VDRL (-)	
Thrombo T	40 %	TPHA (-)	
PTT	33.9 sec	Na	143 m mol/l
Bil	1.0 mg/dl	K	4.1
Alp	13 KA	Cl	107
isozyme	n. p	Ca	2.3
GOT	48 RFK	P	2.1
GPT	10		
ChE	0.74 4pH	50g-OGTT	
LDH	350 U	Glucose	mg/dl
LAP	61 U	IRI	μ U/ml
γ -GTP	124 U	U-glucose	
MAO	24.2 U	0'	84 4.3 1 %
TTT	2.3 U	30'	216 26.0 2 %
ZTT	2.9 U	60'	253 34.0 5 %
ICG (15')	24.5 %	90'	194 72.0 3 %
T Chol	132 mg/dl	120'	163 72.0 3 %
		180'	40 17.0 2 %

クレアチニン0.6，C₃ 120mg/dlであつた。52年1月頭痛，気分不良にて姫路日赤病院受診。自律神経発作との事で，phenobarbital，diphenyl-

表2. 入院時検査成績(2)
(症例1)

CRP	(+2)	BUN	14 mg/dl
RA	(-)	Creat.	0.8 mg/dl
ASLO	20 U	Ccr	81 ml/min
CHAT	X64(+)	PSP test	
Paul-Bunnell	X28(+)	15	43 %
Coombs T. (D)	(-)	120	85
Thyroglobulin T.	(-)	Fishberg Concentration T.	
Microsome T.	(-)	起床時	1.010
ANF X80 (+) Diffuse		1 hr	1.016
LE test	(-)	2 hr	1.019
LE cell	(-)	3 hr	1.021
DNA test	X160	RPF	291 cc/min
anti-DNA Ab	7.0 U/ml	RBF	509 cc/min
IgG	720 mg/dl	GFR	123 cc/min
A	190	FF	0.423
M	200	Feces	
C ₃	98	Occult blood	(-)
C ₄	44	Ova, parasites	(-)
C ₃ activator	18	Urinalysis	
Fibrinogen	640 mg/dl	S. G.	1.026
FDP	(-)	PH	6
u-FDP	0.5 μ g/ml	protein	120 mg/dl
T cell	52.5 %	glucose	0.5 %
B cell (sig)	3.5 %	Urobilinogen	(±)
skin test		Bilirubin	(-)
PPD	(-)	Sed	n. p
SK-SD	(-)	upper GI series	n. p
Candida	(-)	Chest X-P	n. p
DNCB	(-)	ECG	n. p

表3. 入院時検査成績(3)
(症例1)

	53. 1. 31	53. 5. 10
Influenza A (CF)	< 4	
B (CF)	< 4	
Mumps (CF)	4	< 4
RS (CF)	< 4	8
Adeno (CF)	< 4	< 4
Herpes simpl (CF)	16	32
zoster (CF)	< 4	< 4
Cytomegalo (CF)	< 4	4
Measles (CF)	8	< 4
Parainfl 1 (HI)	< 32	
2 (HI)	< 32	
3 (HI)	32	
Rubella (HI)	16	< 8
Coxsackie B 1 (CF)	8	8
3 (CF)	8	4
A 9 (CF)	< 4	< 4
Echo 4	(CF) < 4	
7	(CF) < 4	(HI) 8
11	(CF) < 4	(HI) < 8
	53. 2. 28	53. 4. 4
EB (VCA)	< 40	< 40

hydantoin服用し軽快した。同年6月尿糖(+), 空腹時血糖86mg/dl。同年12月右肩関節痛があり, すぐに軽快したが, 53年1月(15才)再び右肩関節痛, 易疲労感, 全身倦怠感を自覚し, 国立姫路病院受診。 α_1 -fetoprotein陽性にて1月26日入院した。

入院時現症: 身長152.8cm, 体重42kg, 眼球強膜に黄疸なく, 眼瞼結膜は貧血状でなく, 胸部異常なし。表在性リンパ節触知せず。肝1横指触知。辺縁鈍, 表面は凹凸不整で硬い。脾は触知せず。浮腫, 腹水なし。神経学的所見異常なし。

入院時検査成績(表1, 2, 3): 末梢血では, 赤血球がやや増加していた。いわゆる肝機能検査ではGOTがやや上昇し(GOT>GPT), γ -GTP, LAP, alk-P-aseも上昇していた。又ICG15分値は24.5%と異常値を示していた。血清総蛋白は減少し, 蛋白分画で α_2 グロブリンの軽度上昇を認めた。 γ グロブリンはやや低下し, IgGが低下していた。B型肝炎ウイルス系の各種抗原抗体系では, HBs抗原はRIA, R-PHA法で, HBs抗体はRIA, PHA法で, HBc抗体は電気泳動法で, HBe抗原, 抗体はマイクロオクトロニー法で測定したが, すべて陰性であった。 α_1 -fetoproteinはR-PHA法で15

$\mu\text{g/ml}$ と高値であった。CEAは正常範囲内であった。抗核抗体は80倍で陽性(Diffuse pattern), DNAテストは160倍で陽性であったが, RIAでは正常範囲内であった。補体 C_3 , C_4 は正常であった。各種細胞性免疫能検査ではskin testで, PPD, SK-SD, Candida, DNCBがすべて陰性, 末梢血T細胞の減少と細胞性免疫能の低下を示唆する結果であった。尿検査では, 尿蛋白, 尿糖陽性であったが, 沈渣では異常を認めない。腎機能検査では, BUN,

図3. 腹腔鏡。
(症例1)

図2. 肝シンチグラム
(症例1)

図4. 肝生検組織像(HE染色, 弱拡大, 右下強拡大)
(症例1)

クレアチニン、PSP試験は正常であつたが、Fishberg濃縮試験で濃縮能の低下を認めた。又、eff. RPF, RBFは共に低下していた。50g OGTTで糖尿病パターンを呈していた。ウイルス検査では特に異常は見い出せない。肝シンチグラム(図2)で、多発性欠損像を認め、腹腔鏡検査(図3)では、肝表面に比較的大きな結節状隆起を多数認め、一部腫瘤状隆起を呈していた。肝生検像(図4)では、間質結合組織が増生し、肝硬変像を示しているが、諸所に多形性の強い異型細胞の増殖があり、肝硬変症を伴った肝細胞癌で、増殖した細胞には肝細胞に似た円形の核をもつものもあるが、巨大な核をもち濃染するものも多く、索状構造は明らかでなく、巨細胞型といえるものであつた。

経過： OK-432を併用したMFC-DS療法にて治療を開始したところ、化学療法開始前に訴えていた右側胸部から右季肋部にかけての疼痛は化学療法後軽快したが、3月上旬より腹水(汙油性)を認め、利尿薬投与にて一時軽減していたが、5月下旬より意識が低下し、昭和53年6月2日死亡した。剖検は許されなかつた。

症例2(弟例)。 10才、男性、小学生。

主訴： 全身倦怠感、浮腫。

既往歴： 昭和49年(8才)血管性紫斑病。

現病歴： 昭和51年9月末発熱、10月初め全身倦怠感、下痢があり、同年10月6日姫路日赤病院受診、入院となつた。

入院時現症： 眼球強膜に黄疸なく、眼瞼結膜は貧血状でなく、眼瞼浮腫状で、胸部異常なし。表在性リンパ節触知せず。肝触知せず。脾、1横指半触知。下肢浮腫あり。神経学的所見異常なし。

入院時検査成績： 赤血球数419万、ヘモグロビン13.5g/dl、ヘマトクリット39%、白血球数3600、血液像異常なく、血小板数14.6万。尿検査で蛋白が(+)~(++)、糖陰性で、沈渣で赤血球多数であつた。CRP(±)、RAテスト陰性、LEテスト陰性、ASLO 60Todd単位と上昇を認めない。血清総蛋白は7.0g/dl、A/G 1.17、 α_1 gl 4.0%、 α_2 gl 11.7%、 β gl 11.6%、 γ gl 18.5%と α_2 glの上昇を認めた。空腹時血糖88mg/dl、補体C₃ 56mg/dlと低下を認め

図5. 肝生検組織像(HE染色)
(症例2)

た。BUN 18.7mg/dl、クレアチニン0.45mg/dl、Na 148mEq/l、K 4.4mEq/l、Cl 107mEq/lと正常範囲内であつた。

入院後経過： 脾臓を少し触知したものの、浮腫、尿量減少、蛋白尿、血尿、補体C₃の低下等より急性糸球体腎炎として経過観察され、その後浮腫も消失、血圧も正常で、一般状態良好となつた。昭和51年11月肝機能検査を施行したところ、GOT 204、GPT 71、ChE 0.827、LDH 450、LAP 742と異常値を示したが、薬物性肝障害の可能性もあり、経過をみていたところ、同年12月肝腫大を認める様になり、その際の検査成績はGOT 134、GPT 49、LDH 527、LAP 850、 γ -GTP 148、alk-P-ase 31.4 KA、血清総蛋白6.7、A/G 1.02、 α_1 gl 10.0%、 α_2 gl 16.2%、 β gl 8.8%、 γ gl 14.3%、HBs抗原(R-PHA法)陰性、HBs抗体(PHA法)陰性であつたが、 α_1 -fetoprotein(R-PHA法)が100ng/ml以上と異常高値を示した。その後肝脾腫が進むため、52年1月4日県立こども病院に転院、根治手術不可能と判断され、肝動脈結紮術のみ施行された。その際の肝生検像(図5)では、間質の結合組織増生が強く、肝硬変像を呈し、一部では明るくぬけてみえる胞体をもつ細胞群が索状構造を示しながら増殖しており、肝硬変を伴った明細胞性肝癌であつた。剖検は許されなかつた。

考 案

小児の肝癌の分類については、内外に優れた報告があるが^{4)~6)}、日本病理学会小児悪性腫瘍組織分類委員会の最終試案(1973年11月)⁷⁾によれば、小児期(新生児から15才位まで)にみられる肝原発の悪性腫瘍のうち、明らかに非上皮性成分のみよりなるものを除いたものを小児肝癌と称し、胎児性腫瘍の性格の強い腫瘍(肝芽腫)と、主として学童以上にみられ、成人の肝癌に類似した腫瘍(成人型肝癌)および胆管細胞癌の3基本型と一つの特殊型に分類される。我々の2症例は剖検ができなかつたが、共に肝硬変を合併した成人型肝癌と考えられる。

HBs抗原陽性多発家系に原発性肝癌が多発することは、大林らの報告¹⁾以来世界各地で注目され、B型肝炎ウイルスと原発性肝癌との関連が問題になつている。原発性肝癌患者血清中のHBs抗原陽性率は対照群に比し有意に高く、肝硬変症例の30%に、原発性肝癌症例の40~60%に認めるが、原発性肝癌の症例では血中のHBs抗原の値が低いとされる⁸⁾。本症例では、第1例(姉)はHBs抗原・抗体、HBc抗体HBe抗原・抗体すべて陰性、第2例(弟)はHBs抗原・抗体は共に陰性、又父、母、末弟のHBs抗原・抗体、 α_1 -fetoproteinは共に陰性で、いわゆる肝疾患家族集積例に多くみられるmaternal transmissionは否定的である。A型肝炎ウイルスは一過性の感染で、肝や血液中に持続的に存在することはなく、急性感染のあと感染防御抗体の産生により排除されるとされ、現在までのところA型肝炎ウイルスが肝癌と関連があるという証拠は全く見いだされていない。我々の2症例およびその家族中にA型肝炎に罹患したと思われるものはなく、本症例とA型肝炎ウイルスとの相関は認められない。西岡はHBV感染マーカーの証明される肝癌をB型肝炎、証明されないものを非B型肝炎と分類しているが⁹⁾、我々の2症例は共に非B型肝炎と考えられる。輸血後肝炎の重要な原因であるいわゆる非A、非B型肝炎ウイルス、さらに他の腫瘍ウイルスと非B型の肝硬変・肝癌との関連は今後追求すべき重要な問題であるが、現

在のところ不明な点が多い。A型、B型肝炎ウイルス以外の既知のウイルスで肝障害を起こすものには、アデノウイルス、ヘルペスウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルス、風疹ウイルス、アレンウイルス等が報告されているが¹⁰⁾、これらのウイルスが肝癌を引き起こしたという報告は、我々が調べた範囲内ではない様である。我々の2症例はウイルス検査では特に異常は見い出せなかつた。

姉・弟2症例とも原発性肝癌と診断される前に蛋白尿を指摘されている。単なる合併というよりは、やはり肝癌・肝硬変との関連と考えるのが妥当であろう。肝硬変患者にしばしば“cirrhotic-glomerulosclerosis”と呼ばれる特徴のある腎病変が併発することが報告されている¹¹⁾。しかし明らかな蛋白尿を呈する症例はまれで、糸球体病変は顕著でなく、肝硬変症に合併する障害は、むしろ腎内循環動態の異常が主体をなしているという¹²⁾。又Teshimaらは、¹²⁵Iをラベルした補体C₁qを用いたRIAで、癌患者約50%に免疫複合体を血中に認め、約10%の癌患者に低補体価を示したという¹³⁾。実際気管支癌、乳癌、結腸癌、胃癌などの患者に免疫グロブリン、補体成分が糸球体基底膜にび慢性顆粒状に沈着した膜性腎炎合併の報告があり、腫瘍抗原-抗体複合体による腎症が想定されている¹⁴⁾。さらにウイルス感染症に伴う免疫複合体型腎炎も存在するとされる¹⁵⁾¹⁶⁾。2症例共にこれらの可能性が考えられるが、剖検、免疫複合体の測定ができなかつたため推測の域を出ない。

症例1は蛋白尿以外に糖尿を伴っている。家族歴に糖尿病は特にないが、50gOGTTで糖尿病パターンを呈している。慢性肝炎・肝硬変での糖負荷後のinsulinogenic index (Δ IRI/ Δ BS)は種々の報告があるが¹⁷⁾¹⁸⁾、IRIの反応はhyperresponsiveで遅延するという¹⁹⁾。本症例の場合“肝性糖尿病”の可能性が十分に考えられる。

結 語

姉・弟に蛋白尿を伴った若年性の原発性肝癌の1家族例を報告し、その発症機序等に若干の考察を加えた。この2症例はいわゆる非B型肝炎で、日

本病理学会小児悪性腫瘍組織分類委員会の最終試案に従えば、肝硬変を伴った成人型肝癌である。

謝辞 この症例を報告するにあたり、御協力いただいた、姫路日赤病院小児科 三輪知己先生、県立こども病院病理伊東宏先生、三木市民病院内科 千葉勉先生、国立姫路病院病理 桂栄孝先生に感謝致します。

文 献

- 1) Ohbayashi A: Australia antigen in familial cirrhosis. *Lancet* I: 244, 1971.
- 2) Vogel CL: Hepatitis-associated antigen in ugandan patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* II: 621, 1970.
- 3) Nishioka K, et al: GANN Monograph on Cancer Research, 14: 167, 1970.
- 4) Ishak KG, et al: Hepatoblastoma and hepatocarcinoma in infancy and childhood. *Cancer* 20: 396, 1967.
- 5) Misugi K, et al: Classification of primary malignant tumors of liver in infancy and childhood. *Cancer* 20: 1760, 1967.
- 6) Kasai M: Histological classification of liver-cell carcinoma in infancy and childhood and its clinical evaluation. *Cancer* 25: 551, 1970.
- 7) 日本病理学会小児悪性腫瘍組織分類委員会. 日小外誌 10: 142, 1974.
- 8) 志方俊夫: 肝臓, 山村雄一, 他監修, 中山書店, 東京, 1977, p114.
- 9) 西岡久壽彌: ウイルス肝炎と肝細胞癌. 内科

- 46: 262, 1980.
- 10) 市田文弘: 感染症と肝障害. 内科 44: 34, 1979.
- 11) Callard P, et al: Immune complex type glomerulonephritis in cirrhosis of the liver. *Am J Pathol* 80: 329, 1975.
- 12) 成清卓二: 腎炎と免疫. 中外医学社, 東京, 1978, p60.
- 13) Teshima H, et al: Circulating immune complexes detected by ^{125}I -C₁q deviation test in sera of cancer patients. *J Clin Invest* 59: 1134, 1977.
- 14) Constanza ME, et al: Carcinoembryonic antigen-antibody complex in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. *New Engl J Med* 289: 520, 1973.
- 15) Combes BP, et al: Glomerulonephritis with deposition of australia antigen-antibody complexes in glomerular basement membrane. *Lancet* II: 234, 1971.
- 16) 高橋昭三: ウイルス抗原抗体Complex. 日本臨床 33: 2762, 1975.
- 17) 千葉 勉: 肝硬変症における膵内分泌動態の臨床的研究. ホルモンと臨床 25: 545, 1977.
- 18) 井村裕夫, 他: 糖尿病の診断 (3) 一次性糖尿病と二次性糖尿病鑑別の試み, ii) 血漿インスリンおよびグルカゴン測定の意義. 日内会誌 66: 27, 1977.
- 19) 加納 隆: 肝疾患と糖尿病. 医学のあゆみ 113: 655, 1980.