

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

癌の臨床 (1994.07) 40巻8号:907～911.

アルコール性肝線維症に合併した肝細胞癌の1例

大田人可、村住和彦、藤城貴教、村住ゆかり、松本昭範、
大平基之、藤本佳範、並木正義



症例

アルコール性肝線維症に合併した肝細胞癌の1例

大田人可*¹ 村住和彦*¹ 藤城貴教*¹
 村住ゆかり*¹ 松本昭範*¹ 大平基之*¹
 藤本佳範*¹ 並木正義*¹

A Case of Hepatocellular Carcinoma associated with Alcoholic Liver Fibrosis : Ohta, H.*¹, Murazumi, K.*¹, Fujiki, T.*¹, Murazumi, Y.*¹, Matsumoto, A.*¹, Ohhira, M.*¹, Fujimoto, Y.*¹ and Namiki, M.*¹ (*¹ 3rd Dept. of Internal Medicine, Asahikawa Med. Univ., Hokkaido)

A case of hepatocellular carcinoma (HCC) associated with alcoholic liver fibrosis is reported. A 67-year-old man was admitted to our hospital for evaluation of a hepatic tumor detected by his local doctor. Morphologic examination revealed multiple HCC masses. Underlying hepatic disease was diagnosed by laparoscopy and liver biopsy as alcoholic liver fibrosis. Serum hepatitis B surface antigen, hepatitis B core antibody, hepatitis C virus antibody (second generation), and hepatitis C virus RNA (by polymerase chain reaction methods) were negative. Although some cases of HCC associated with alcoholic liver cirrhosis have been reported, HCC with noncirrhotic alcoholic liver fibrosis seems to be very rare. This case report considers the relationship between alcohol and HCC.

Key words : Hepatocellular carcinoma, Alcoholic liver fibrosis

Key code : 1550, 81703 ; 56, 81703.

Jpn. J. Cancer Clin., 40(8) : 907~911, 1994.

症例

はじめに

近年、わが国でもアルコール消費量が増大し、アルコール性肝障害の発生が増え、社会的にも重要な問題となっている。従来、アルコール性肝疾患には肝細胞癌（肝癌）の合併は少ないとされていたが、武内ら¹⁾の全国集計によると、アルコール性肝硬変に合併する肝癌症例は確実に増加している。さらに、最近ではC型肝炎ウイルス（HCV）の関与を血清学的に調べられるようになり、アルコール性肝疾患におけるHCVの関与の有無も明らかにされるようになった^{2,3)}。今回、われわれはHCVの関与しない、いまだ肝硬変に至らないアルコール性肝線維症に肝癌を合併した1例を経験したので報告する。

患者：67歳，男性。

主訴：特になし。近医で肝腫瘤を指摘された。

家族歴：特別なものはない。癌家系ではない。

既往歴：特別なものはない。

職業：信用金庫職員。

生活歴：シベリアに3年間抑留されていた。

現病歴：生来健康であったが、1985年の検診で、はじめて肝機能異常を指摘された。それ以来近医に通院していたが、1992年2月の腹部CT検査で腫瘍性病変が発見され、精査目的で当科に紹介され入院した。

アルコール歴：1日3～5合を40年間続け、積算飲酒量は約1.5トンになる。なお、1986年以降は禁酒している。

入院時検査成績（表1）：肝機能検査でGOT 103 IU/l, GPT 102 IU/l, γ GTP 165 IU/lと軽

*1 旭川医科大学第三内科学教室

表1 入院時検査成績

Blood chemistry		Peripheral blood	
T.P.	7.2 g/dl	WBC	5,420 /mm ³
Alb	4.3	RBC	479×10 ⁴
TTT	2.5 MU	Hb	16.3 g/dl
ZTT	4.8 KU	Ht	49.0 %
T.Bil	1.0 mg/dl	Plt	19.2×10 ⁴ /mm ³
D.Bil	0.4		
T.Cho	263		
T.G.	174	AFP	8.3 ng/ml
ChE	442 IU/l	PIVKA II	0.76 AU/ml
ALP	257		
GOT	103	HBsAg	(-)
GPT	102	Ab	(-)
LDH	409	HBcAb	(-)
γGTP	165		
LAP	64	HCVAb (C100-3)	(-)
		(second)	(-)
FBS	146 mg/dl	HCV-RNA	(-)
HbA _{1c}	8.4 %		

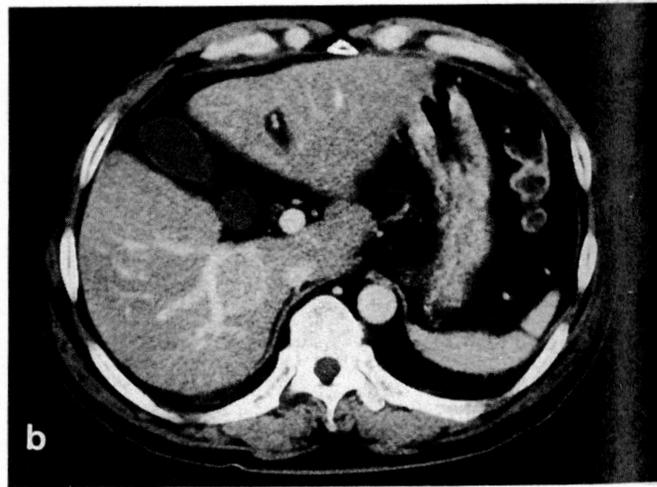


図1 腹部CT検査所見(造影)

右葉前上区(S8)に直径35mm, 左葉内側区(S4)に直径22mmの腫瘤所見(a), 右葉後下区(S6)に直径35mmの腫瘤所見(b)を認めた。

度から中等度の高値を示した。腫瘍マーカーでは、AFP陰性だがPIVKA IIは0.76 AU/lと上昇していた。HBs抗原抗体・HBc抗体すべて陰性。HCVに関してはC100-3抗体, 第二世代HCV抗体, HCV-RNAすべて陰性。

腹部超音波検査所見: 右葉前上区(S8)に径35mmモザイク, 後下区(S6)に径35mm低エコー, 左葉内側区(S4)に径22mm低エコーの腫瘤像を認める。

腹部CT所見(図1): 造影CTを示すが, S8, S6, S4にそれぞれenhanceされる腫瘍を認める。

腹部MRI所見: T1強調でlow intensity, T2強調でhigh intensityの所見をS8, S6, S4に認め, 肝癌として矛盾ない。

肝動脈造影(DSA)所見(図2): S8, S6, S4に腫瘍濃染像を認め, また, 外側区にも径6mmの濃染像をみる。以上の画像より多発肝癌と診断

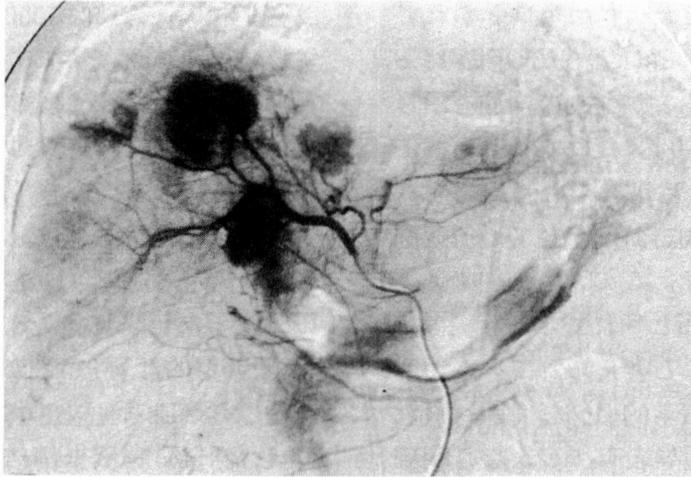


図2 肝動脈造影所見 (DSA)

S8, S6, S4にそれぞれ腫瘤濃染像を認めた。左葉外側区にも直径6mmの濃染所見がみられる。

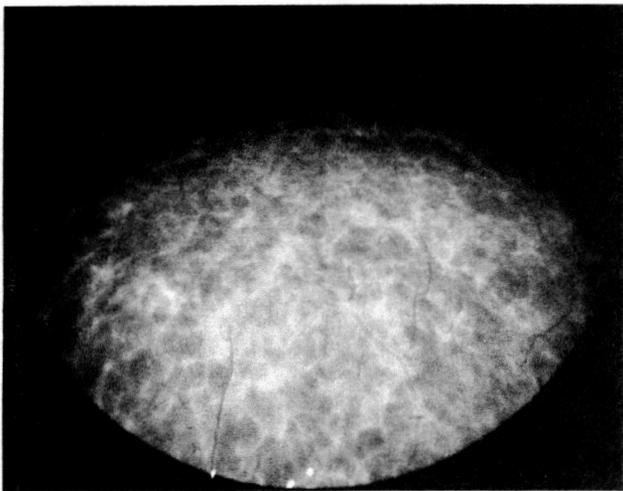


図3 腹腔鏡検査所見

肝はやや腫大し表面に線維化と軽度の凹凸はあるが結節形成は認めない。肝線維症と診断した。

した。

腹腔鏡検査所見(図3)：基盤の肝病変をみる目的で腹腔鏡検査を施行したところ、肝はやや腫大し表面に線維化と軽度の凹凸はあるが結節形成は認めず、慢性肝炎の所見はなく、肝線維症と診断した。

肝生検所見(図4)：門脈域は線維性に拡大し bridging fibrosis の所見を示す。中心静脈周囲の線維化や pericellular fibrosis の所見をみる。小葉内の変化は軽く、肝細胞に中等度の脂肪沈着を認める。アルコール性肝線維症と診断した。

以上より、アルコール性肝線維症を基盤とした多発肝癌と診断し、transcatheter arterial embol-



図4 肝生検所見

門脈域は線維性に拡大し bridging fibrosis の所見をみ、中心静脈周囲の線維化を認める。小葉内の変化は軽く、中等度の脂肪化をみる。アルコール性肝線維症と診断した(アザン染色×20)。

ization (TAE) による治療を行っている。

考察

現在、肝癌の多くはウイルス性の慢性肝炎および肝硬変を基盤として発生している。従来、アル

コール性肝硬変には肝癌の合併は少ないとされていたが、武内ら¹⁾の全国集計では1976年の11.8%から1985年には25.5%とかなりの増加を示している。しかし、この時期はまだウイルス、特にHCVに関して血清学的には調べられておらず、アルコールとウイルスの両方が関与している症例も含まれていると思われる。このように従来アルコール性肝疾患に伴う肝癌とされてきた症例の多くにHCVが関与していると考えられていたが、最近ではHCVについて血清学的に詳しく調べられるようになり、HCVの関与の有無がかなり明確に判断できるようになった。すなわち、アルコール性肝硬変と肝癌について最近の考え方としては、アルコール性肝硬変における肝癌の合併はHCV(-)よりHCV(+)が有意に高率であり、大酒家の肝癌の約6割がHCV(+)であるといわれている^{2,3)}。しかし、残りの症例の中にウイルス(B型肝炎ウイルスも含めて)の関与しないものがあるとみられている。

次に、アルコール性肝線維症に合併した肝癌は、アルコール性肝硬変に合併するよりかなり頻度は低いとみられる。日本肝癌研究会の第10回全国原発性肝癌追跡調査報告⁴⁾で、肝線維症を基盤とした肝癌例は手術例で2,180例中101例(4.6%)、剖検例で837例中28例(3.3%)とされている。この報告では肝線維症がアルコール由来であるのか否か、また、ウイルス性慢性肝炎との合併の有無などについては全く明らかにされていないが、おそらく純粋なアルコール性肝線維症はこの数よりかなり少ないと思われる。アルコール性肝線維症からの肝癌発生に関しては、いま述べた全国集計以外はあまり報告がない。実藤ら⁵⁾は、肝線維症(前硬変)を背景にした肝癌の1手術例を報告している。大量の酒飲歴はなく、HCVに関してはまだ記載がないが、おそらくウイルス性肝硬変に近い状態で、アルコール性肝線維症とはいえないと思われる。加藤ら⁶⁾は、85例のアルコール性肝線維症の症例をprospectiveに観察したところ、7年以降で4例肝癌が発生したが、すでにその時点で肝硬変の状態になっていたと述べている。さらに太田ら⁷⁾は、アルコールが原因と考えられる肝癌21例中19例(90%)が肝硬変、2例(10%)がアルコール性肝線維症を母地としていたと述べて

いる。なお、これは1990年の報告でありHCVについての記載はなかった。

本症例はHBs抗原陰性、HBc抗体陰性であり、血清学的にはB型肝炎ウイルス(HBV)の関与はないと考えられるが、HBVの発癌への関与について、Brechôtら⁸⁾は、HBs抗原陰性のアルコール性肝硬変に併発した肝癌20例にHBV-DNAの組み込みがみられたと報告した。しかし、その後は否定的な報告^{9,10)}が多く、日本でもHoriikeら¹¹⁾が、HBs抗原陰性のアルコール性肝硬変に併発した肝癌13例全例にHBV-DNAの組み込みは認めず、おそらくHBVは関与せずに発癌がおこるとみられている。

また、本症例ではHCVについてはC-100-3抗体、第2世代HCV抗体、HCV-RNAすべて陰性で、現時点では血清学的にHCVの関与はないといえる。また、組織学的にも、門脈域の炎症細胞浸潤などウイルス性慢性肝炎を示唆する所見はなく、組織学的にもHCVの関与は否定的である。さらに、HCVはRNAウイルスであるので肝細胞DNAには組み込みできず、発癌に遺伝子レベルでの関与はしていないと思われる。

本症例のようなウイルスの関与が否定的なアルコール性肝疾患を基盤とする肝癌は、肝硬変の場合は近年増加しているが、肝線維症においては非常にまれであると思われる。アルコール性肝疾患における発癌機序に関しては、アルコール自体の直接的な発癌性についてはいまだ証明されておらず、アルコールはco-carcinogenまたは発癌のプロモーターとして働くことが示されている¹²⁻¹⁶⁾。本症例においては、なんらかのprocarcinogenや発癌因子(これは未知のウイルスや環境因子の可能性もある)を摂取したうえで、大量飲酒がprocarcinogenからcarcinogenへの転換を促進し、さらにはプロモーターとして働き、肝癌発生に至ったのではないかと推測している。本症例は、1986年以降禁酒しているが、その時点ですでに肉眼ではいまだとらえられないレベルではあるが、癌としての性質を持った細胞集団が存在していたと考えられる。その後は、アルコール以外の因子がプロモーターとして働き、徐々に癌が増殖・進展したのであろう。また、禁酒後に肝癌の発生が多いという報告も散見されてお

り^{2,6,17,18)}、本症例もその点が、肝癌の増殖・進展に何らかの影響を与えているかもしれない。なお、肝硬変に至っている場合は、肝硬変組織でDNA損傷の修復障害があるという報告¹⁹⁾もあり、肝硬変そのものが発癌のリスクを高めていることも考えられるが、本症例ははまだ肝硬変に至っていない肝線維症である点、興味ある症例と思われる。

今後、アルコール性肝疾患に伴う肝癌症例について検討する際、血清学および組織学的にウイルスの関与があるか否かをはっきりさせることが重要である。このような症例を蓄積し、その実態をつかむとともに、発癌機序に関しても、分子生物学的アプローチも含めて今後さらに検討してゆきたい。

以上、アルコール性肝線維症に合併した肝癌の1例を報告した。アルコールと肝の発癌との関わりを考えるうえで参考になる症例と思われる。

文 献

- 1) 武内重五郎, 奥平雅彦, 高田 昭・他: わが国におけるアルコール性肝障害の実態(その2) —1985年全国集計の成績から—。日消会誌 **84**: 1623-1630, 1987
- 2) 吉原治正, 鎌田武信: アルコールと肝細胞癌発症。消化器科 **13**: 197-203, 1990
- 3) 松田芳郎, 高田 昭: アルコール—アルコール性肝硬変の病態—。肝胆膵 **26**: 207-216, 1993
- 4) 戸部隆吉: 第10回全国原発性肝癌追跡調査報告。日本肝癌研究会, 京都, 1992
- 5) 実藤隼人, 水野修一, 尾関恒雄・他: 肝線維症(前硬変)を背景に多中心性発生を示した微小肝細胞癌の1手術例。産業医科大学雑誌 **10**: 331-336, 1988
- 6) 加藤活大, 西村大作, 佐野 博・他: アルコール性肝障害の長期予後。日消会誌 **87**: 1829-1836, 1990
- 7) 太田康幸, 道堯浩二郎: アルコール性肝線維症, 肝硬変症, 肝細胞癌の関連。消化器科 **13**: 204-211, 1990
- 8) Brechôt C, Nalpas B, Courouge AM et al: Evidence that hepatitis B virus has a role in liver-cell carcinoma in alcoholic liver diseases. *New Engl J Med* **306**: 1384-1387, 1982
- 9) Fong TL, Govindarajan S, Valinluck B et al: Status of hepatitis B virus DNA in alcoholic liver disease; A study of a large urban population in the United State. *Hepatology* **8**: 1602-1604, 1988
- 10) Harrison TJ, Anderson MG and Murray-Lyon IM: Hepatitis B virus DNA in the hepatocyte-A series of 160 biopsies. *J Hepatology* **2**: 1-10, 1986
- 11) Horiike N, Michitaka K, Onji M et al: HBV-DNA hybridization in hepatocellular carcinoma associated with alcohol in Japan. *J Med Virology* **28**: 189-192, 1989
- 12) Yamauchi M, Nakahara M, Maezawa Y et al: Prevalence of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis and prior exposure to hepatitis C. *Am J Gastroenterol* **88**: 39-43, 1993
- 13) Lieber CS, Garro A, Leo MA et al: Alcohol and cancer. *Hepatology* **6**: 1005-1019, 1986
- 14) Takeda A, Nei J, Takase S et al: Effect of ethanol on experimental hepatocarcinogenesis. *Hepatology* **6**: 65-72, 1986
- 15) Tanaka T, Nishikawa A, Iwata H et al: Enhancing effect of ethanol on aflatoxin B1-induced hepatocarcinogenesis in male ACI/N rats. *Jpn J Cancer Res* **80**: 526-530, 1989
- 16) Adachi S, Moriwaki H, Muto Y et al: Reduced retinoid content in hepatocellular carcinoma with special reference to alcohol consumption. *Hepatology* **14**: 776-780, 1991
- 17) Lee FI: Cirrhosis and hepatoma in alcoholics. *Gut* **7**: 77-85, 1966
- 18) 進士義剛, 西内明子, 亀田幸男・他: アルコール性肝疾患の長期形態学的経過。消化器科 **13**: 161-173, 1990
- 19) Collier JD, Guo K, Burt AD et al: Deficient repair of DNA lesion O⁶-methylguanine in cirrhosis. *Lancet* **341**: 207-208, 1993

(受付: 1994.2.9)