

症例 1

解説

移植術前の評価

臨床診断: Child-Pugh Aの代償性肝硬変に合併したHCC疑い
PRETEXT病期分類 II

腫瘍個数は2個、腫瘍径はS6に2cmとS2に1cm, 肝外転移なし
ミラノ基準*の範囲内

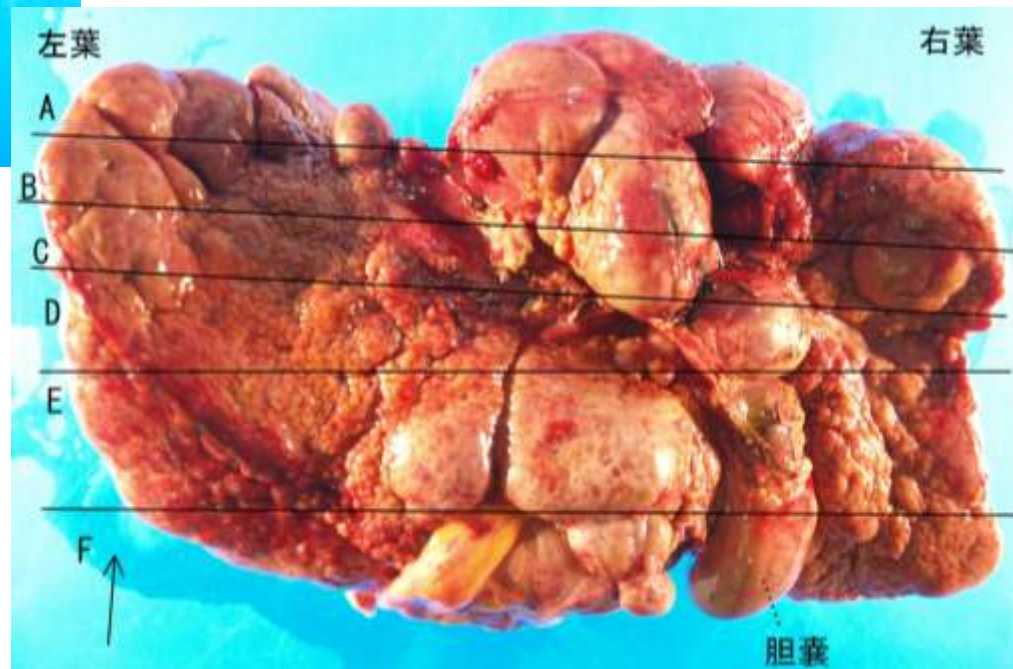
* 単発: 腫瘍径5cm以下、多発: 3個以下で腫瘍径3cm以下

S6は肝臓の表面に近くのためラジオ波焼灼療法は不可能.
S2は早期濃染像がなく肝動脈化学塞栓療法が難しい.
部分切除は、異時性多中心性発癌のリスク高く、術後肝不全の
進行が懸念される.

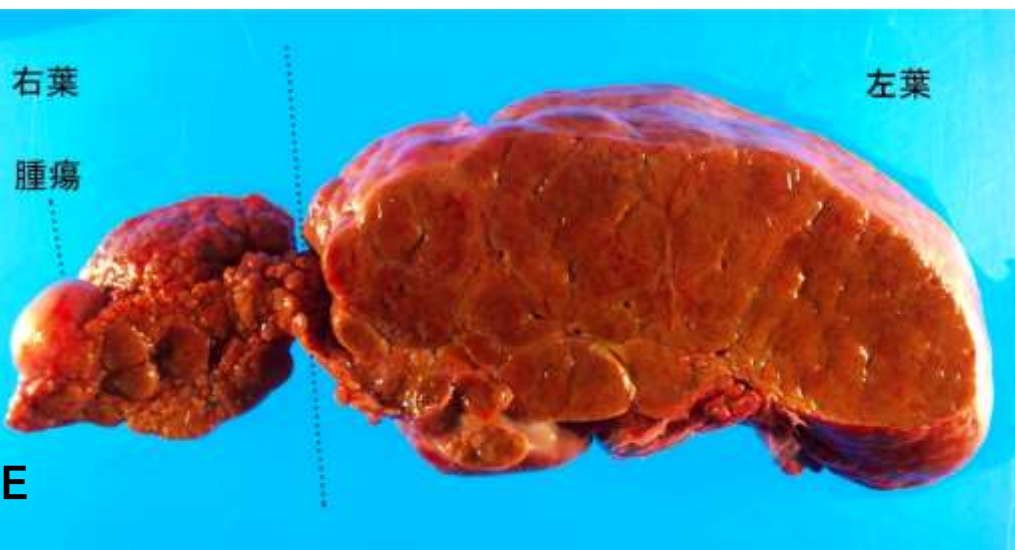


13歳10ヶ月時に父をドナーに生体肝移植を施行した.

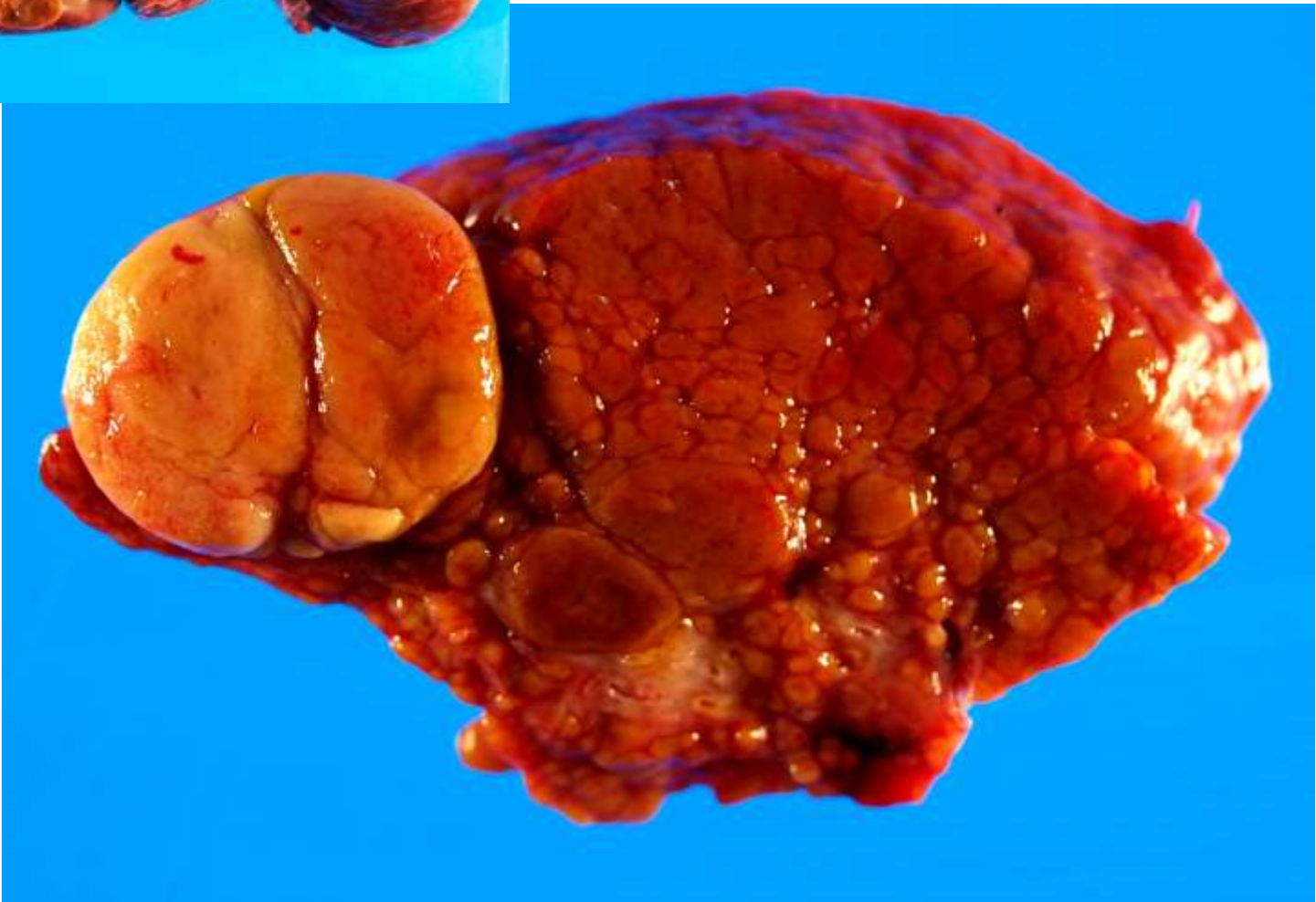
摘出肝



重量: 1039g,
大きさ: 21.7 × 13.8 × 5.2cm
右葉は萎縮し, 左葉は過形成



右葉S6結節
最大徑1.8cm大

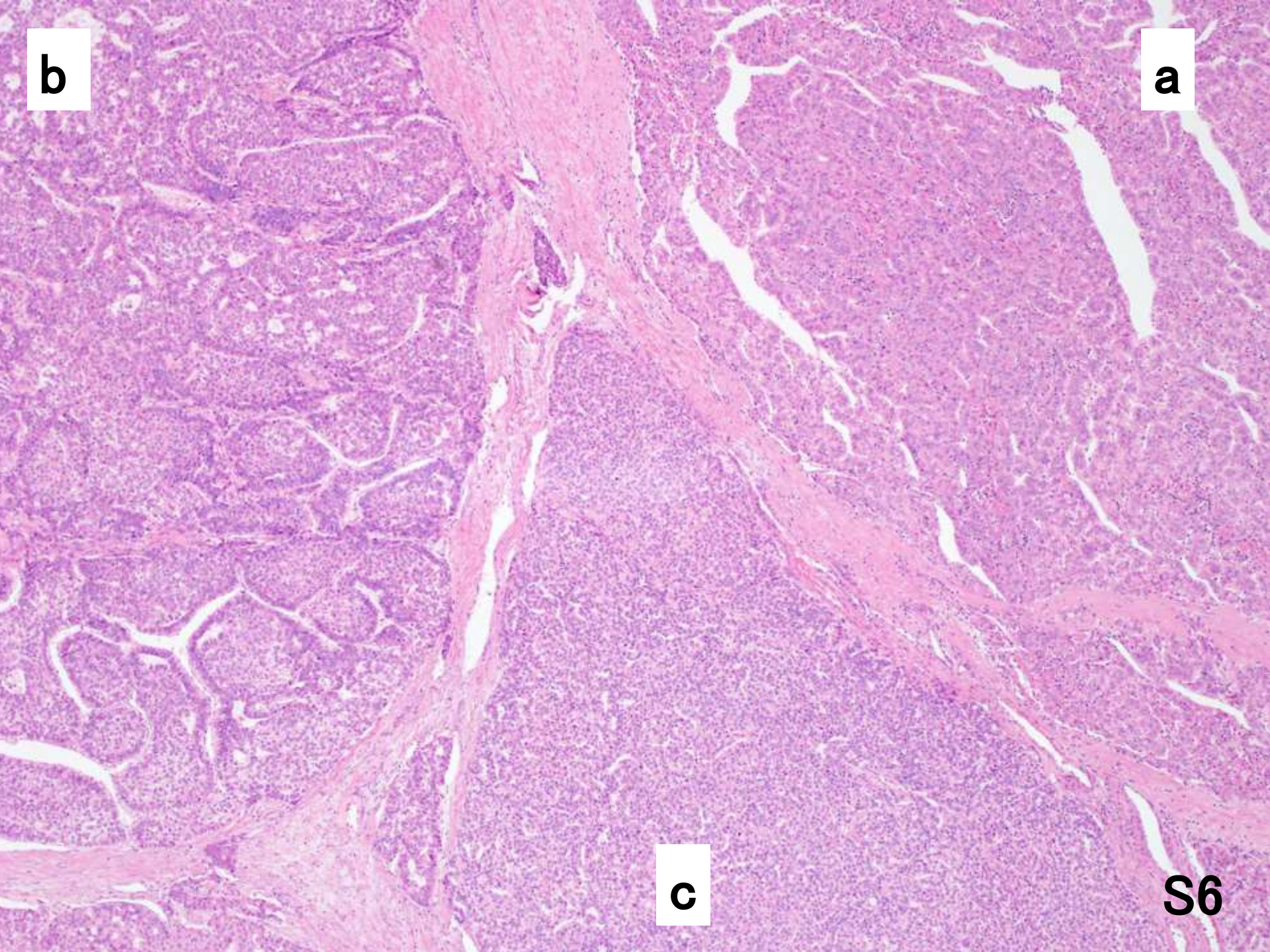


b

a

c

S6



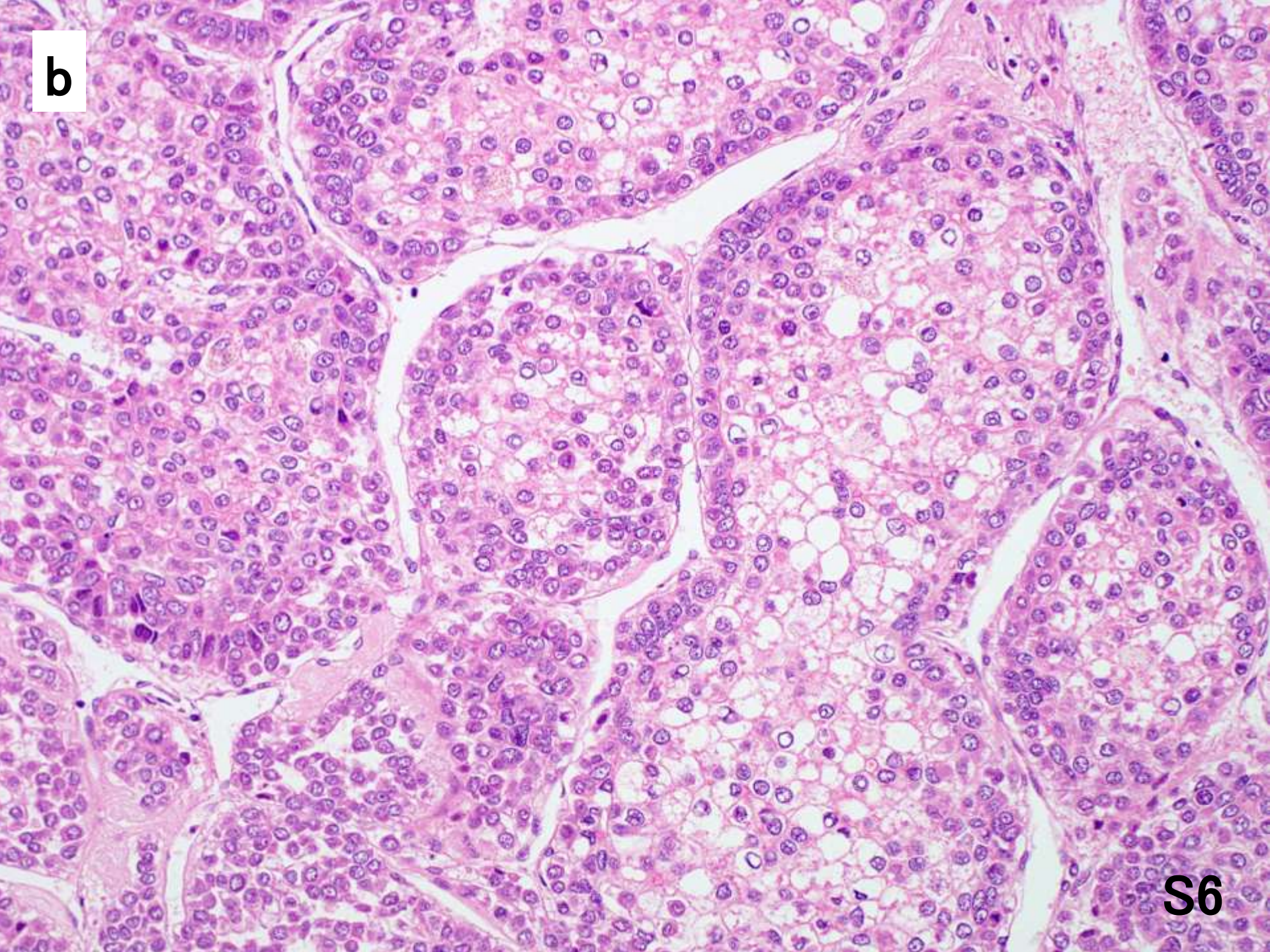
a



This histological image shows a cross-section of testis tissue. The seminiferous tubules are densely packed and filled with developing sperm cells at various stages of maturation. The tubules are separated by thin layers of interstitial tissue. The overall structure is organized into a regular, repeating pattern of tubules.

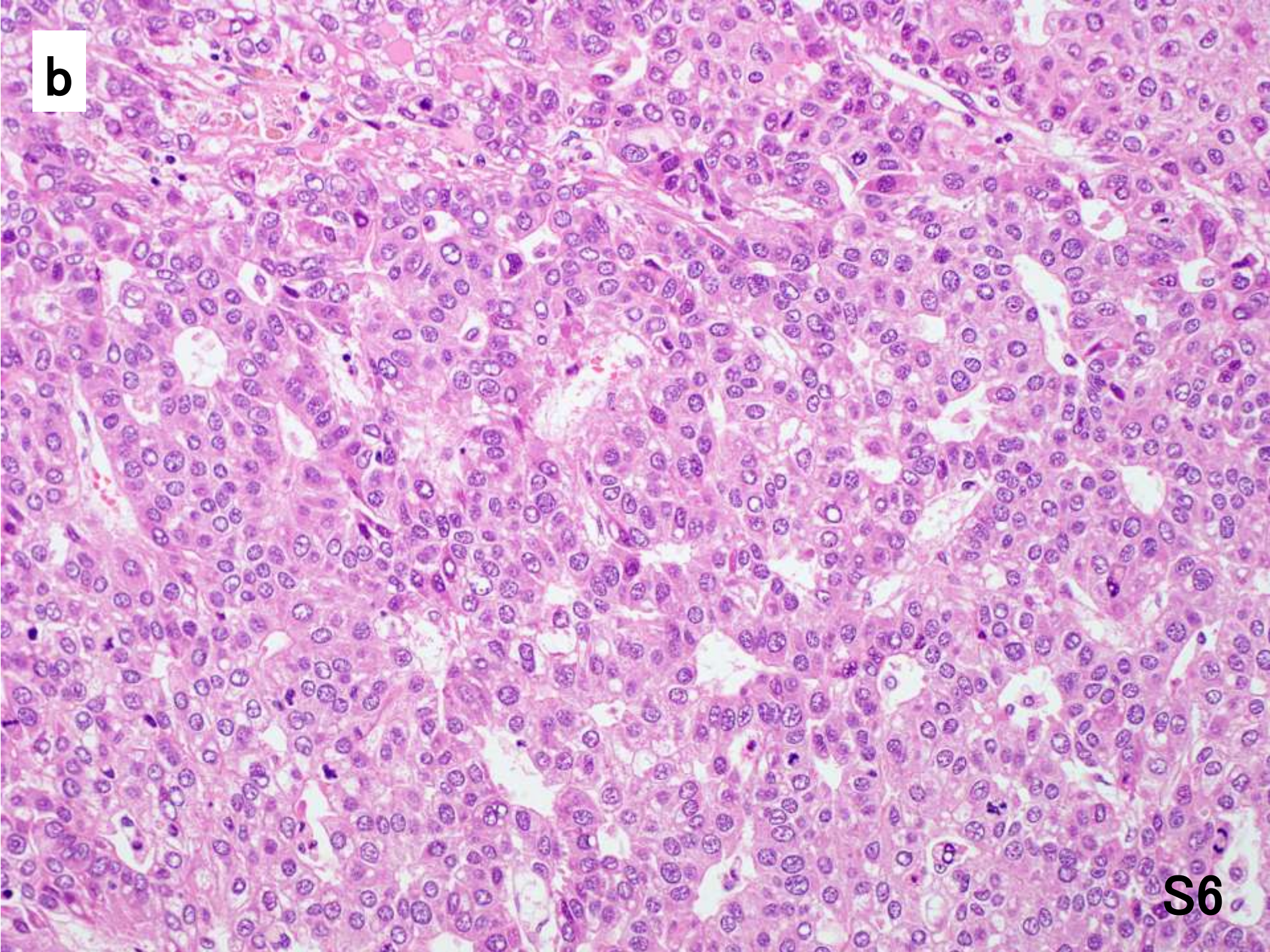
S6

b



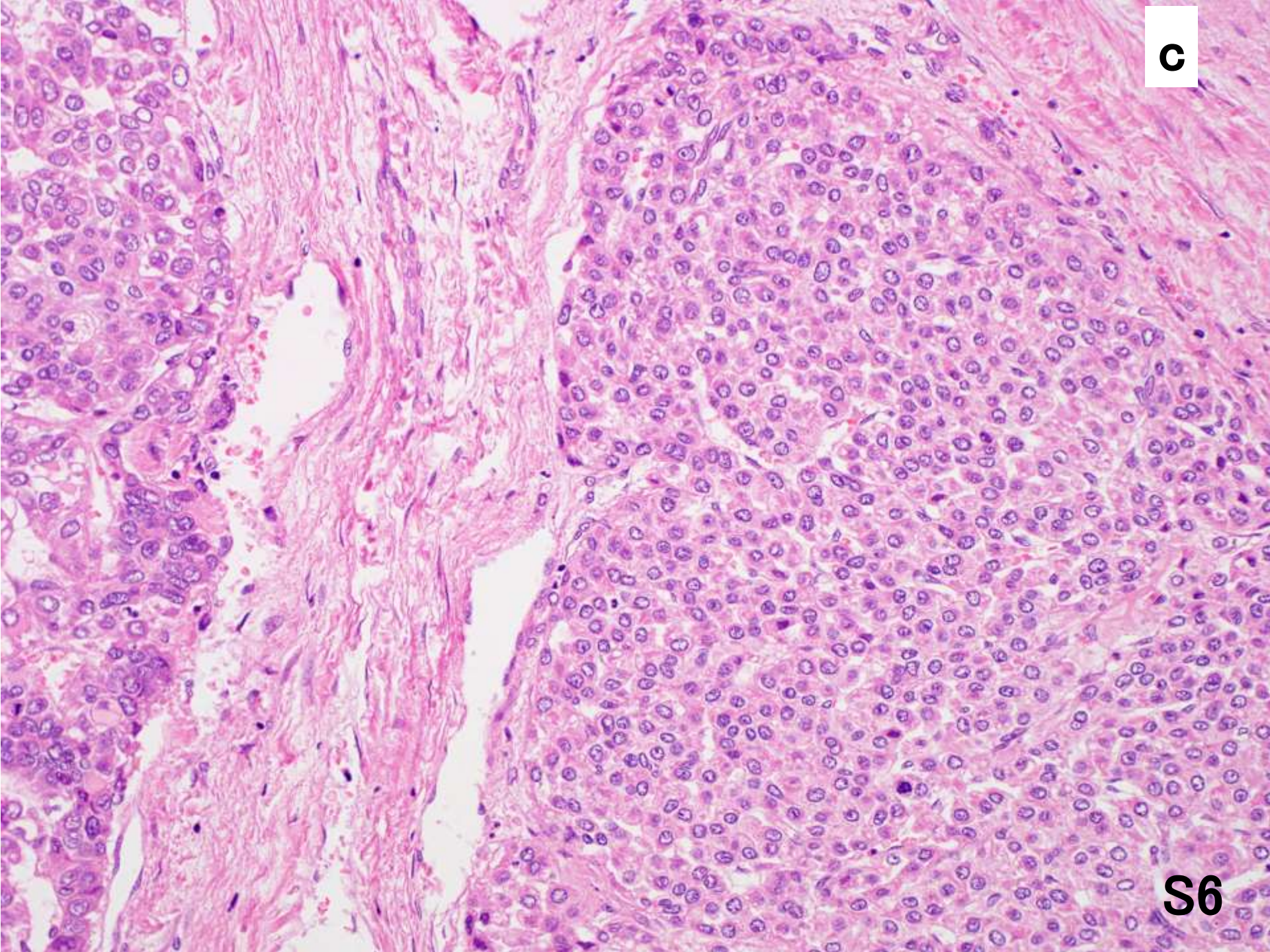
S6

b



S6

C

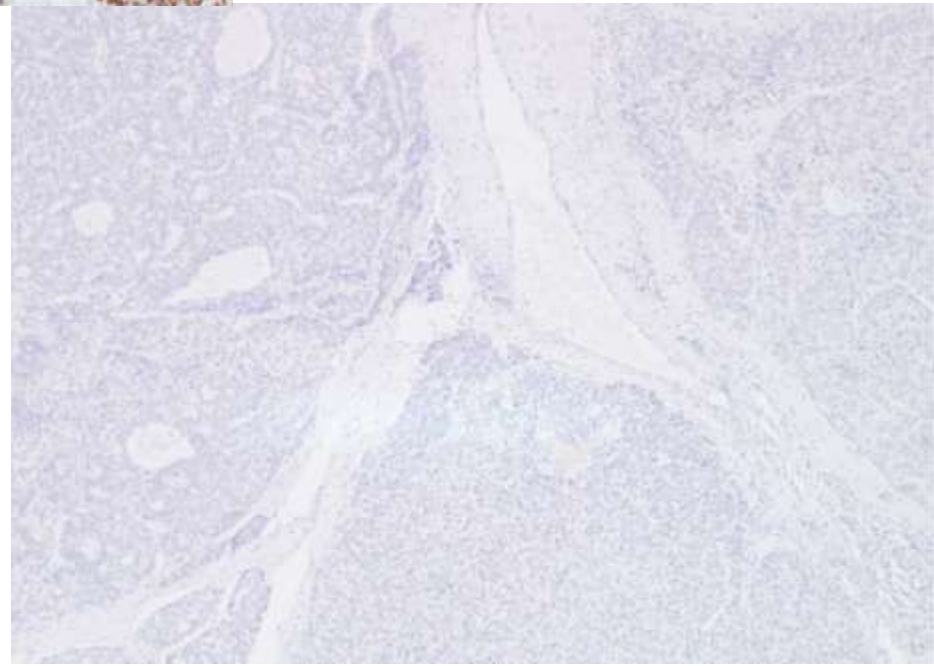
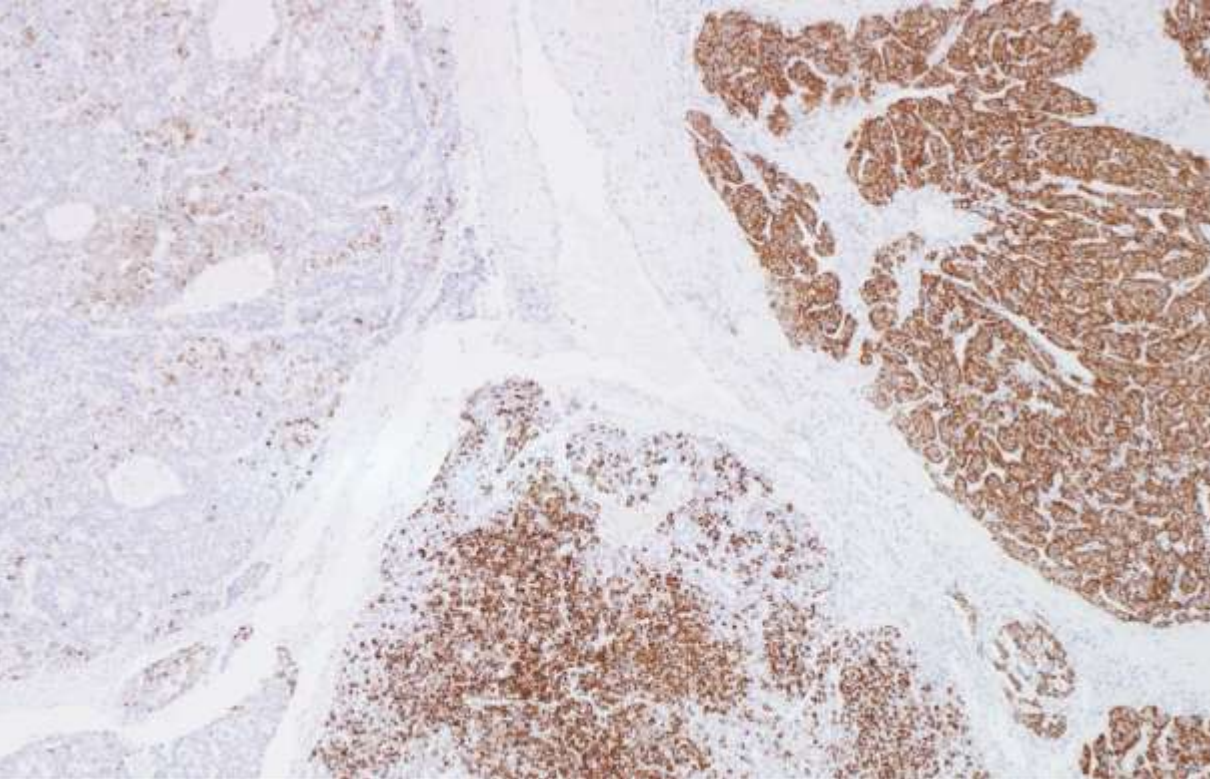


S6

S6

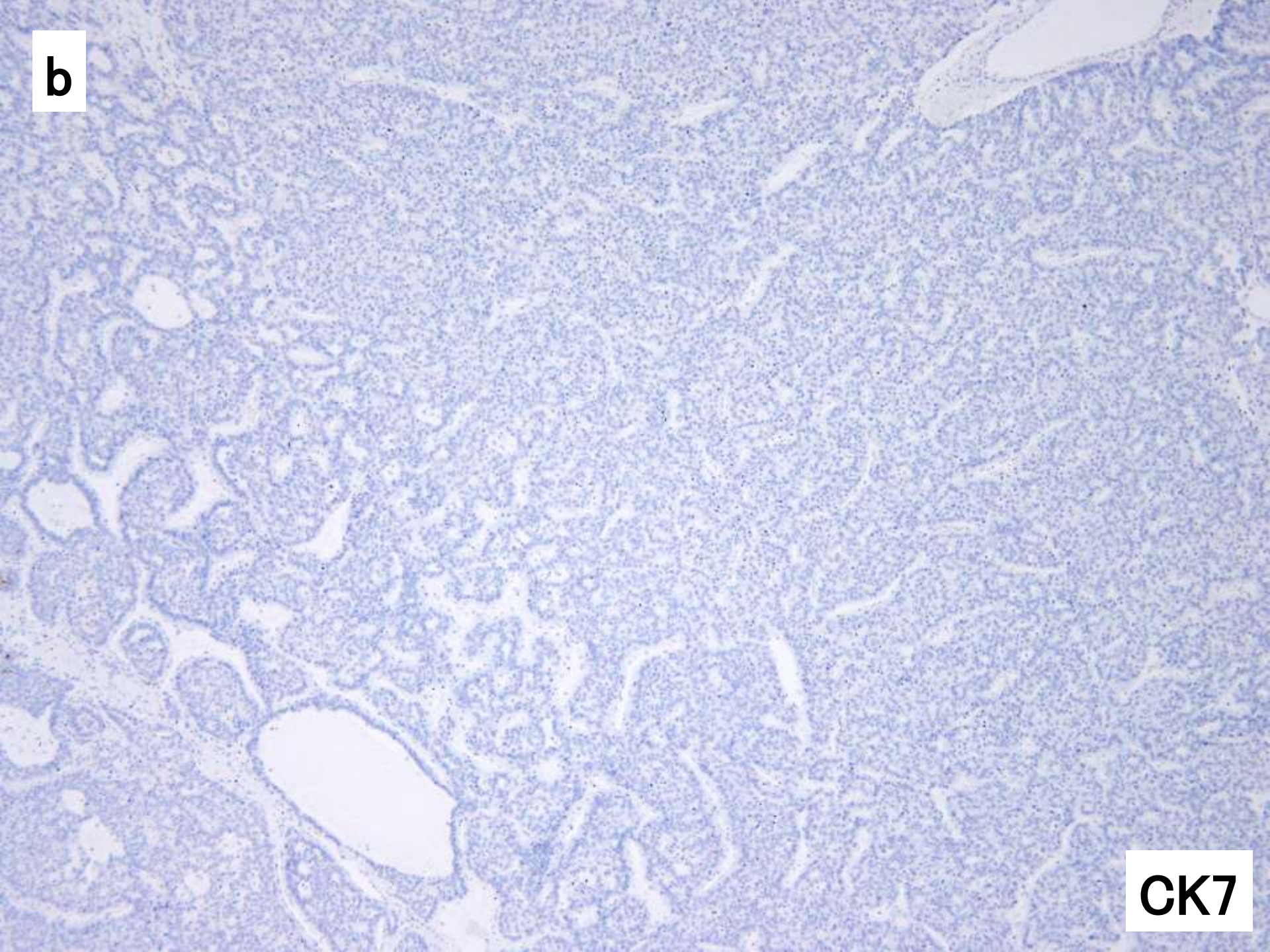
HepPar1

CK19

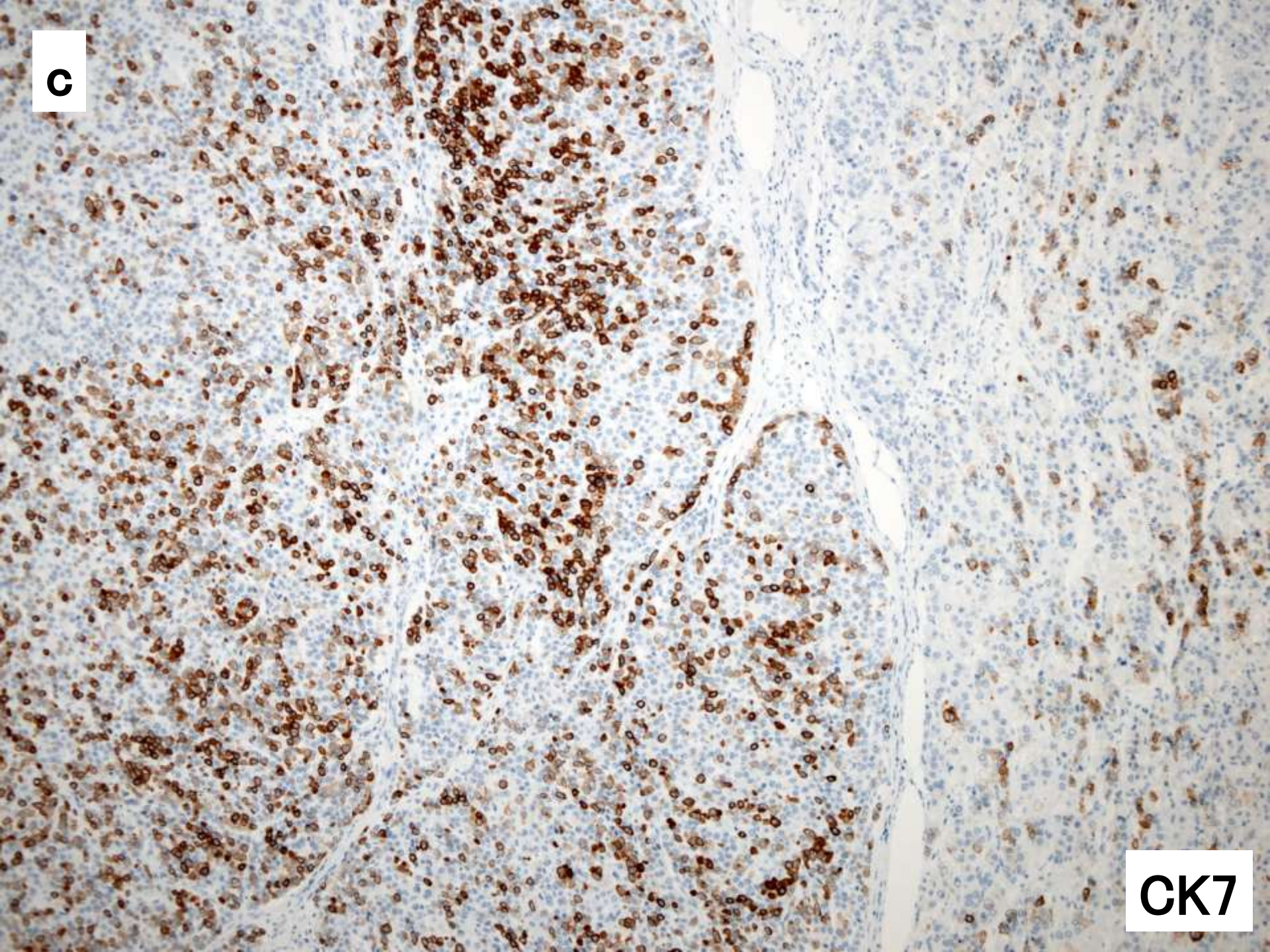


b

CK7

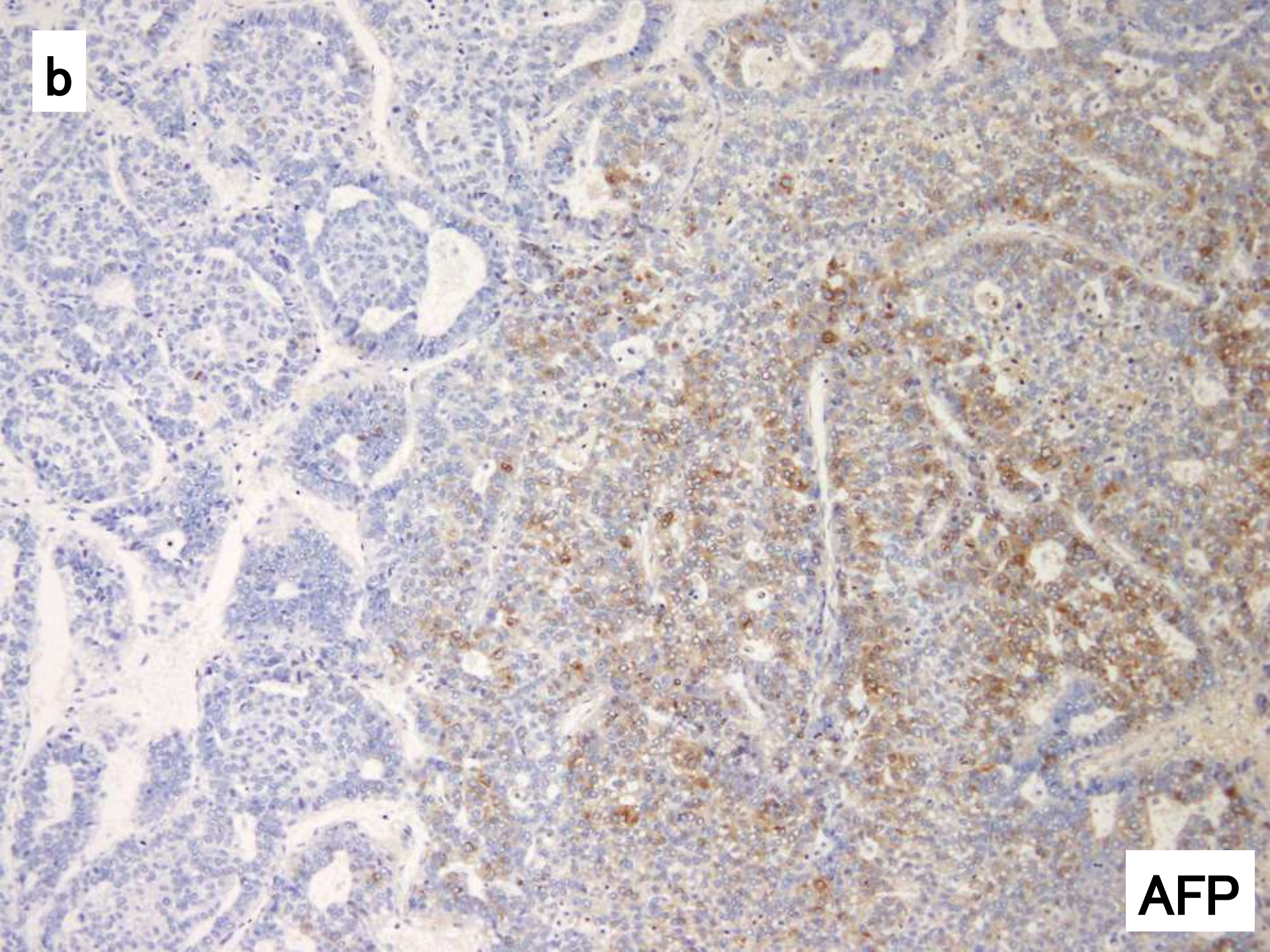


c



CK7

b

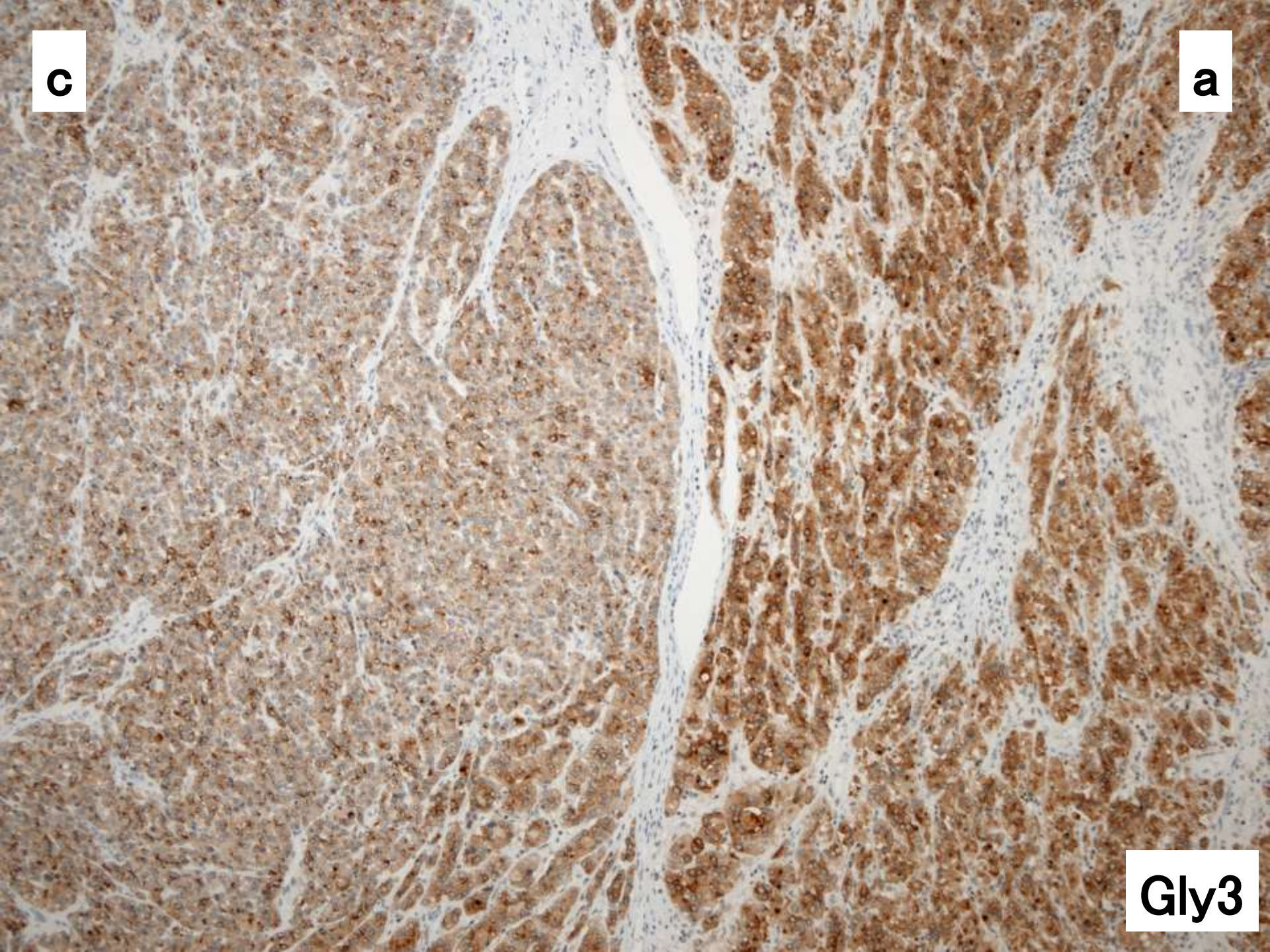


AFP

c

a

Gly3



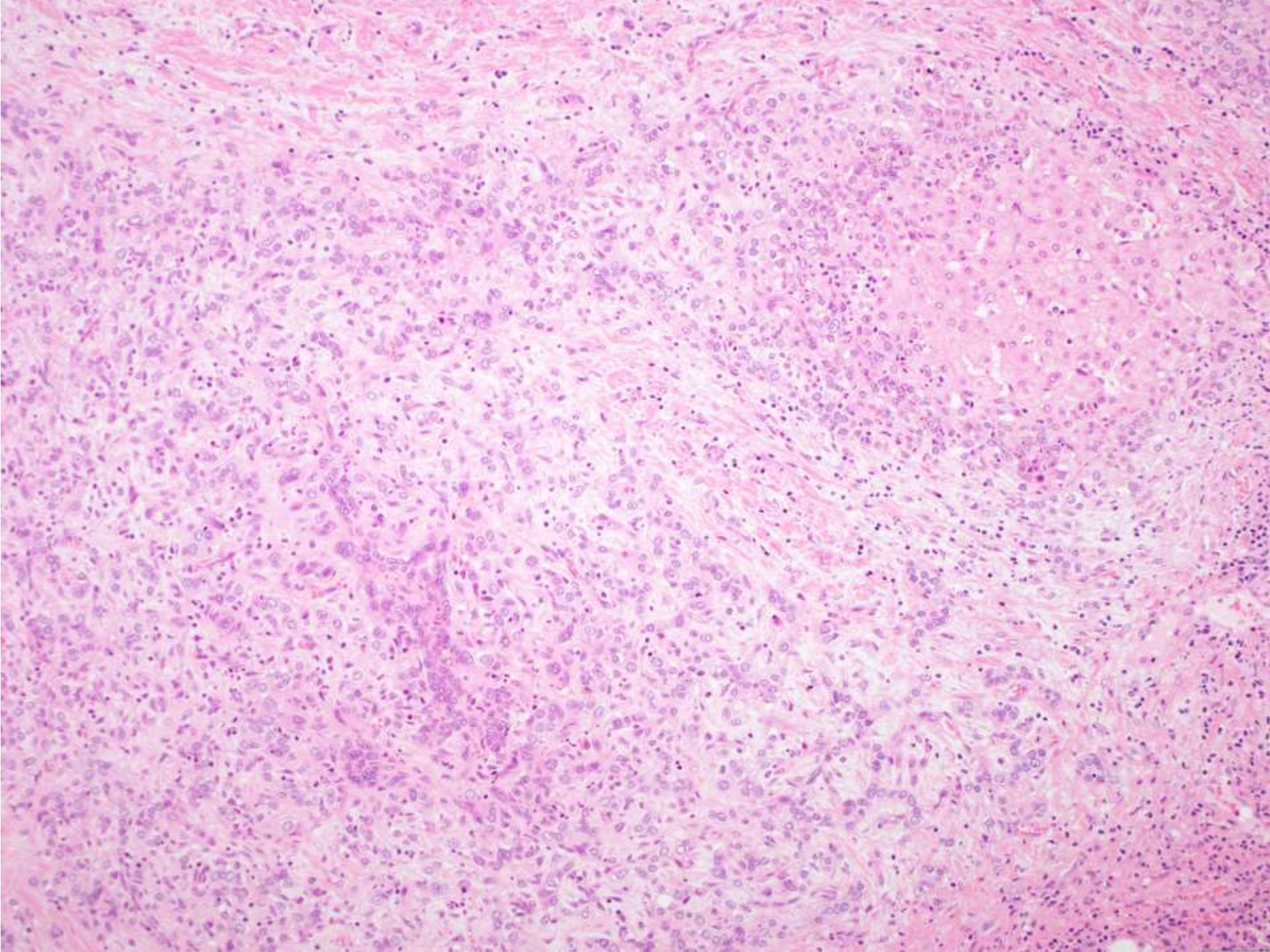
右葉

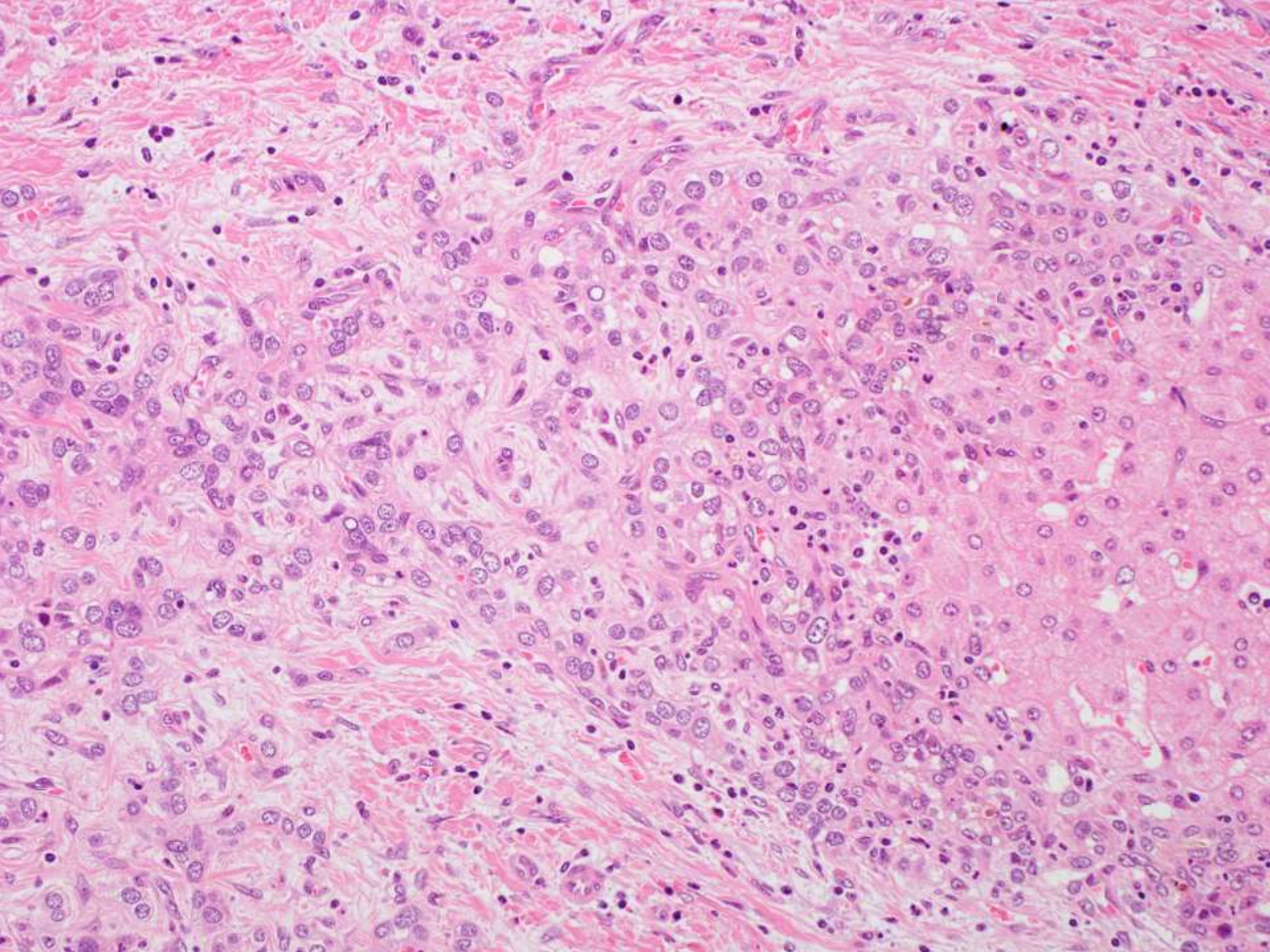


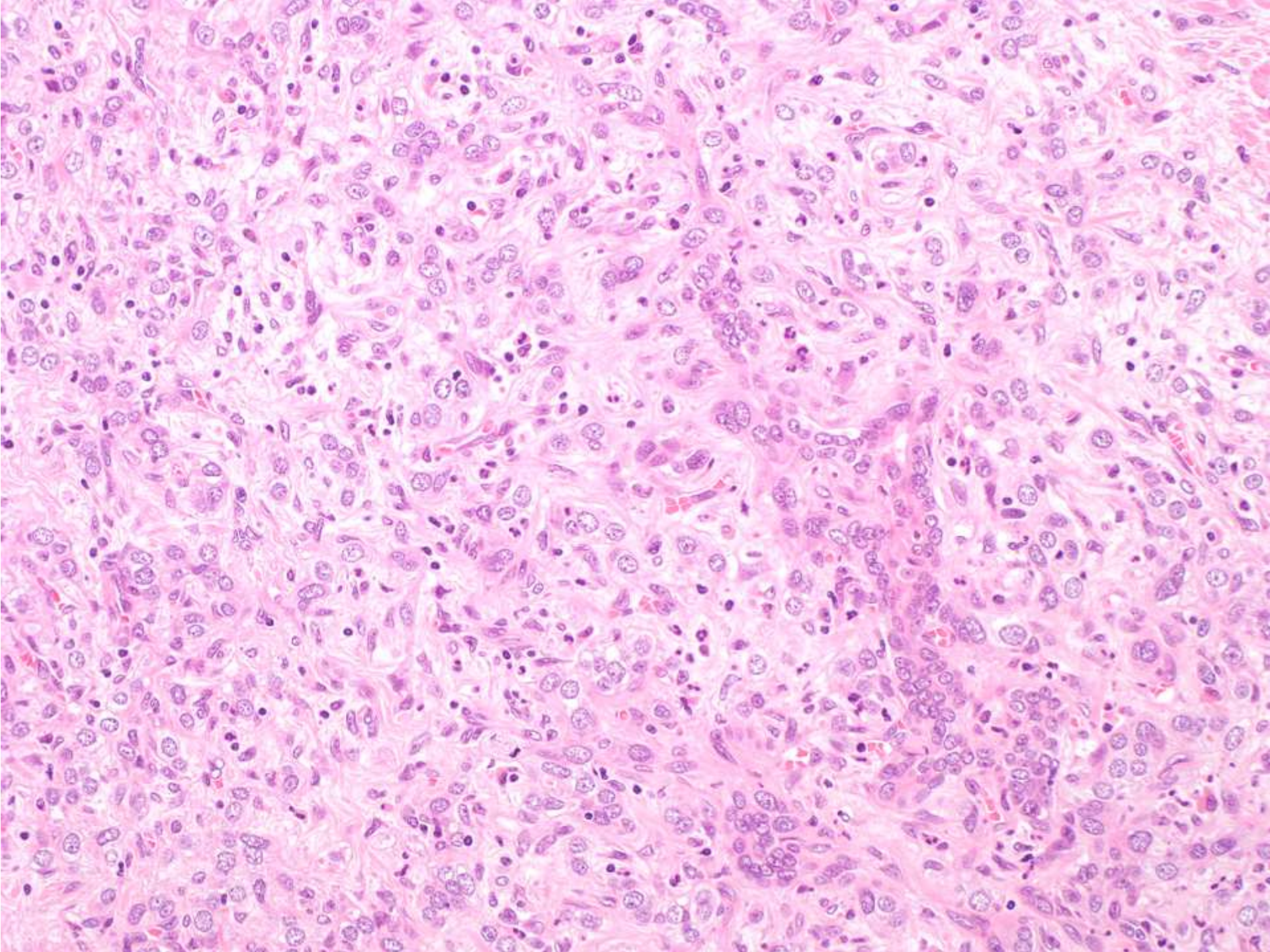
右葉S6娘結節

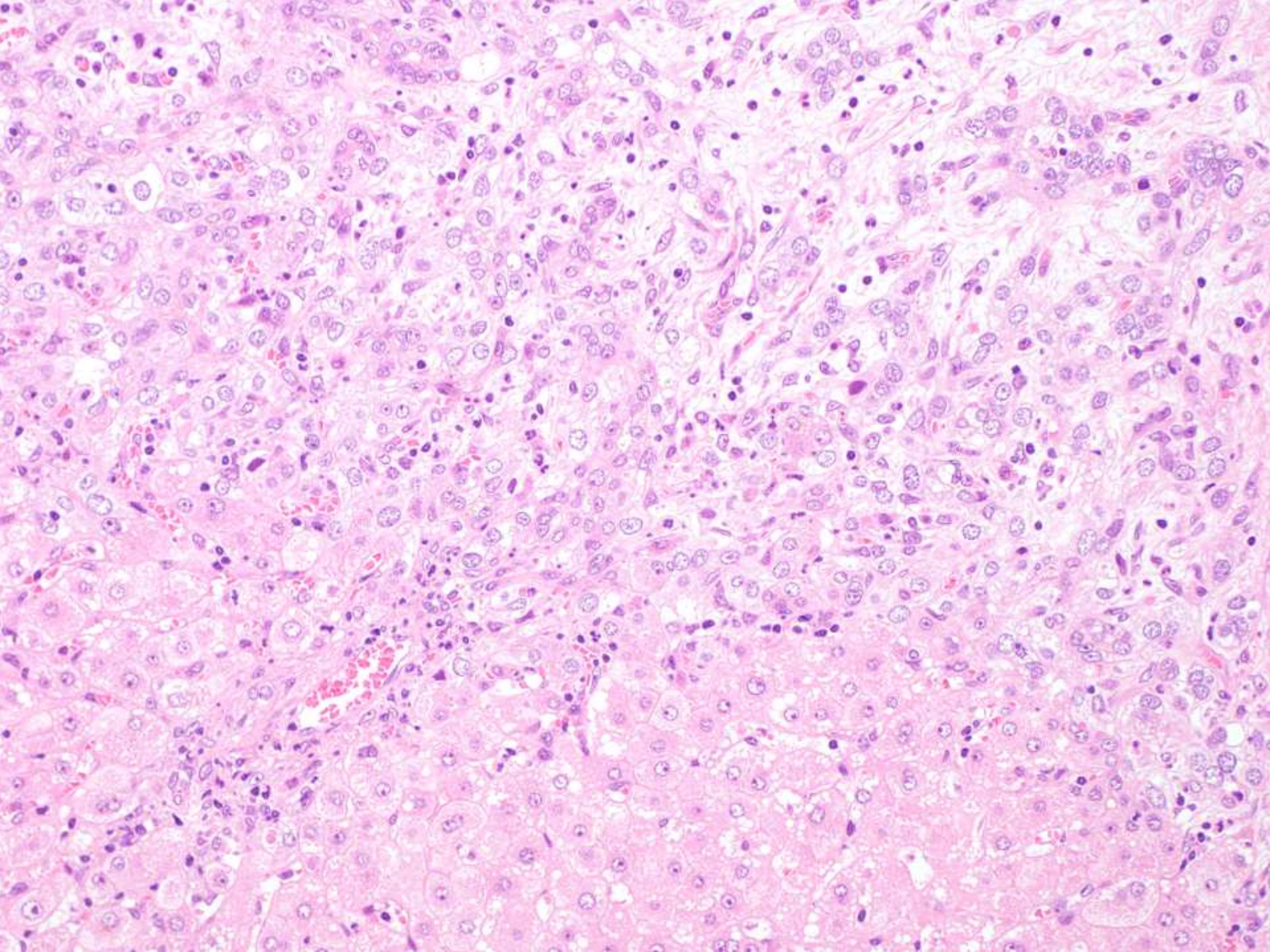
S6腫瘍から1.5cm頭側

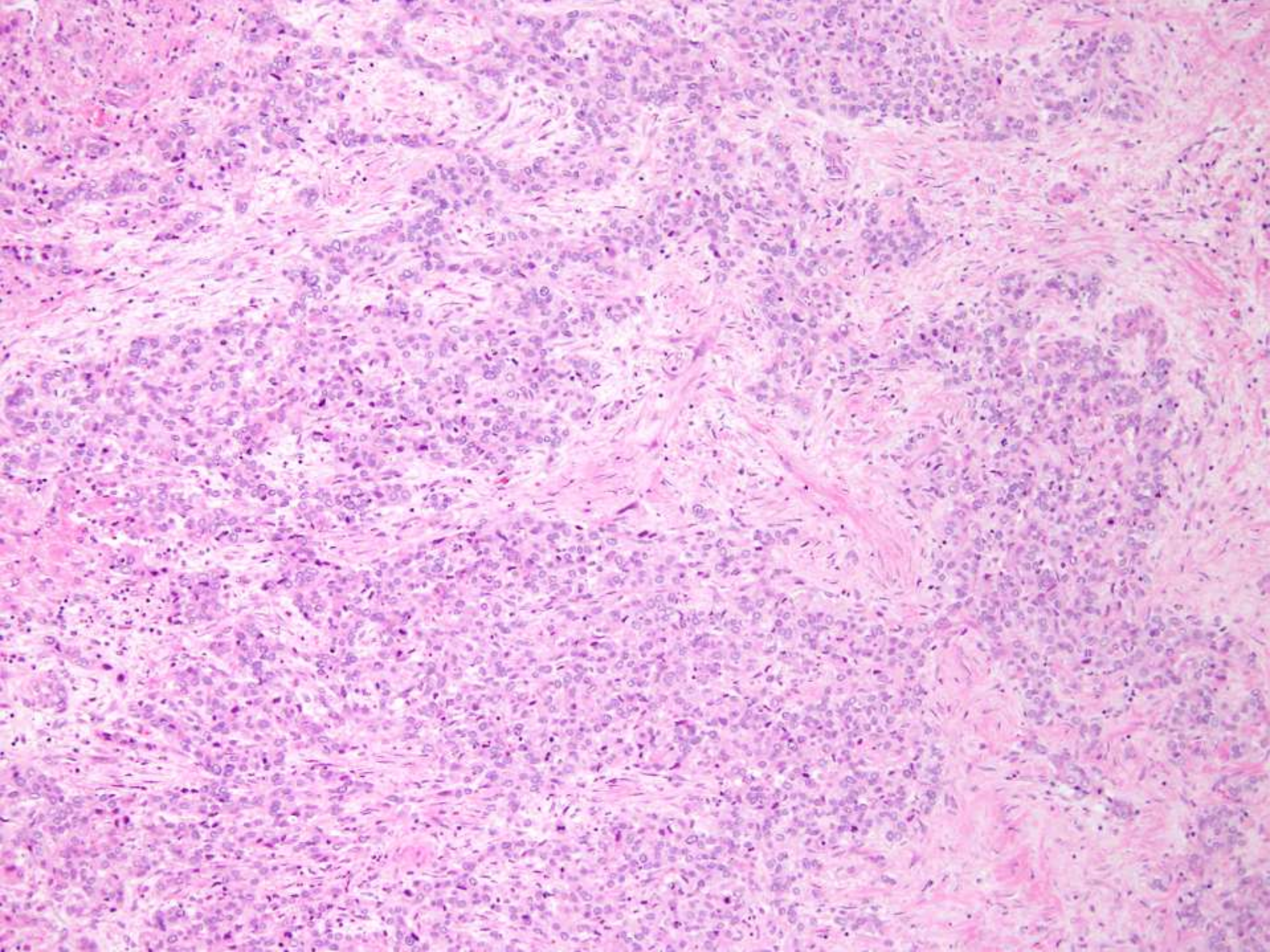


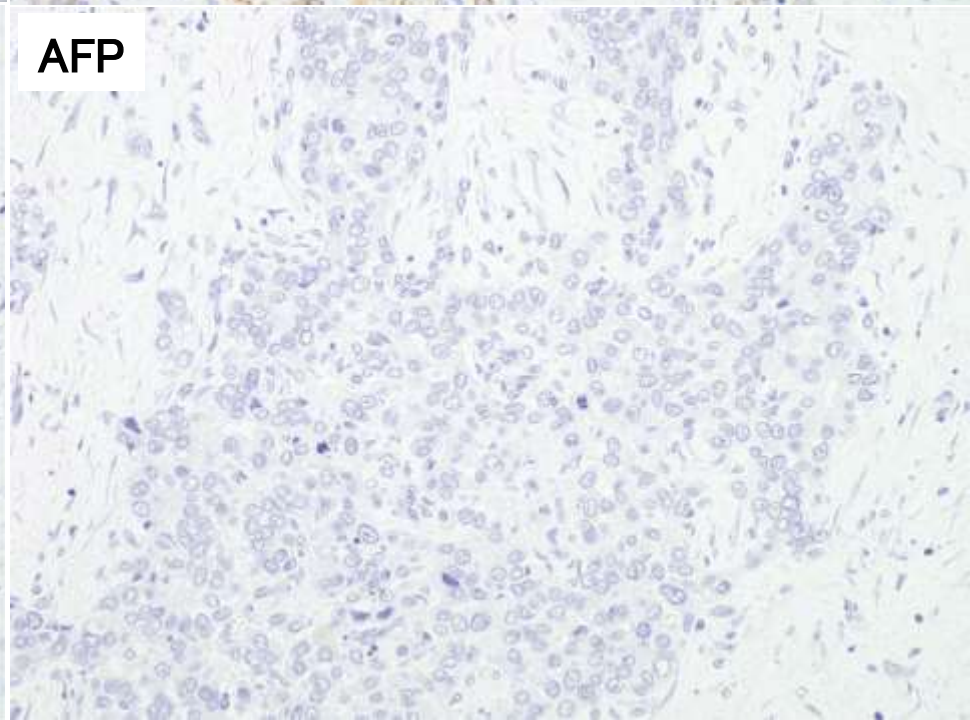
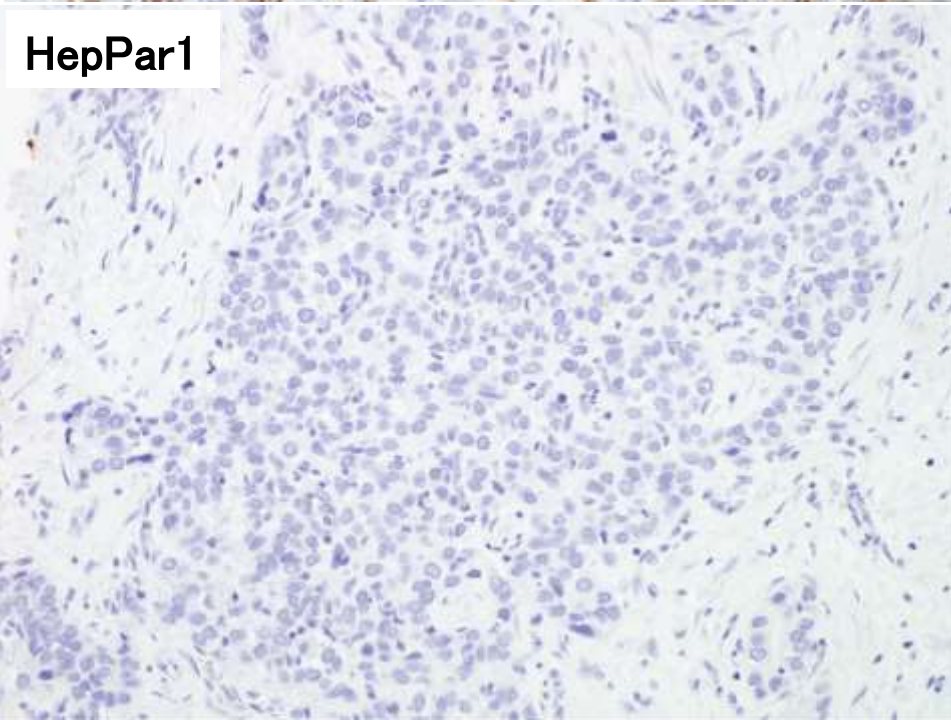
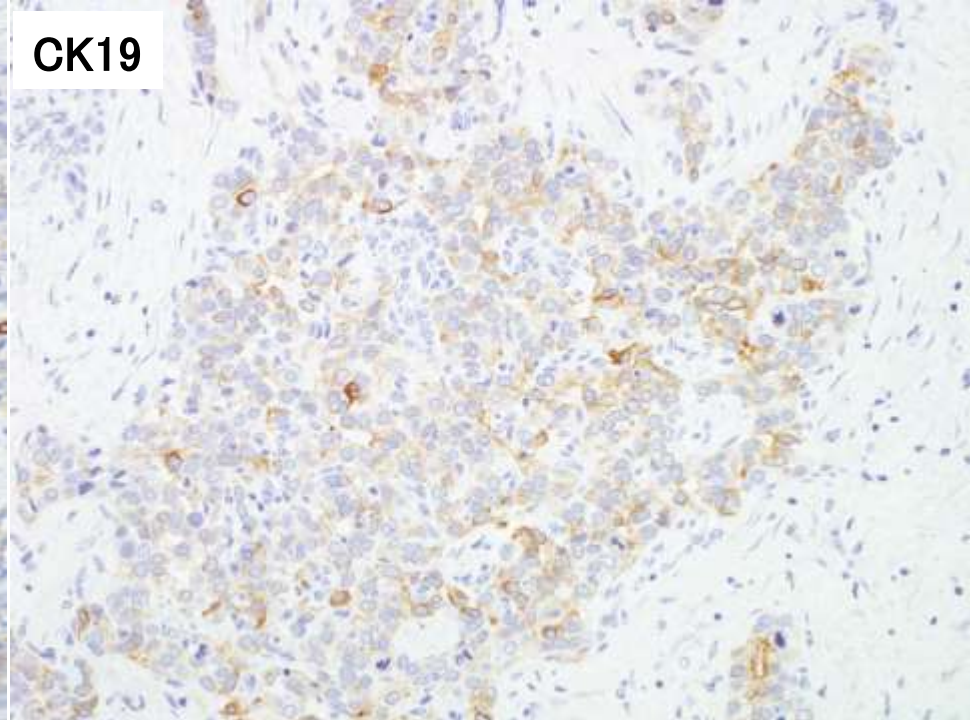
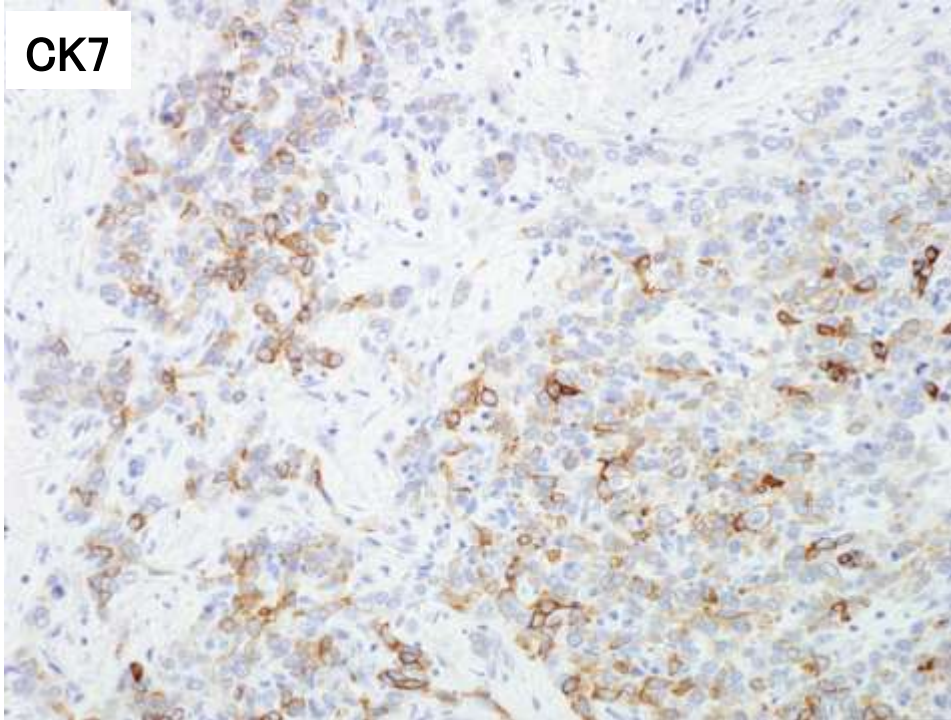


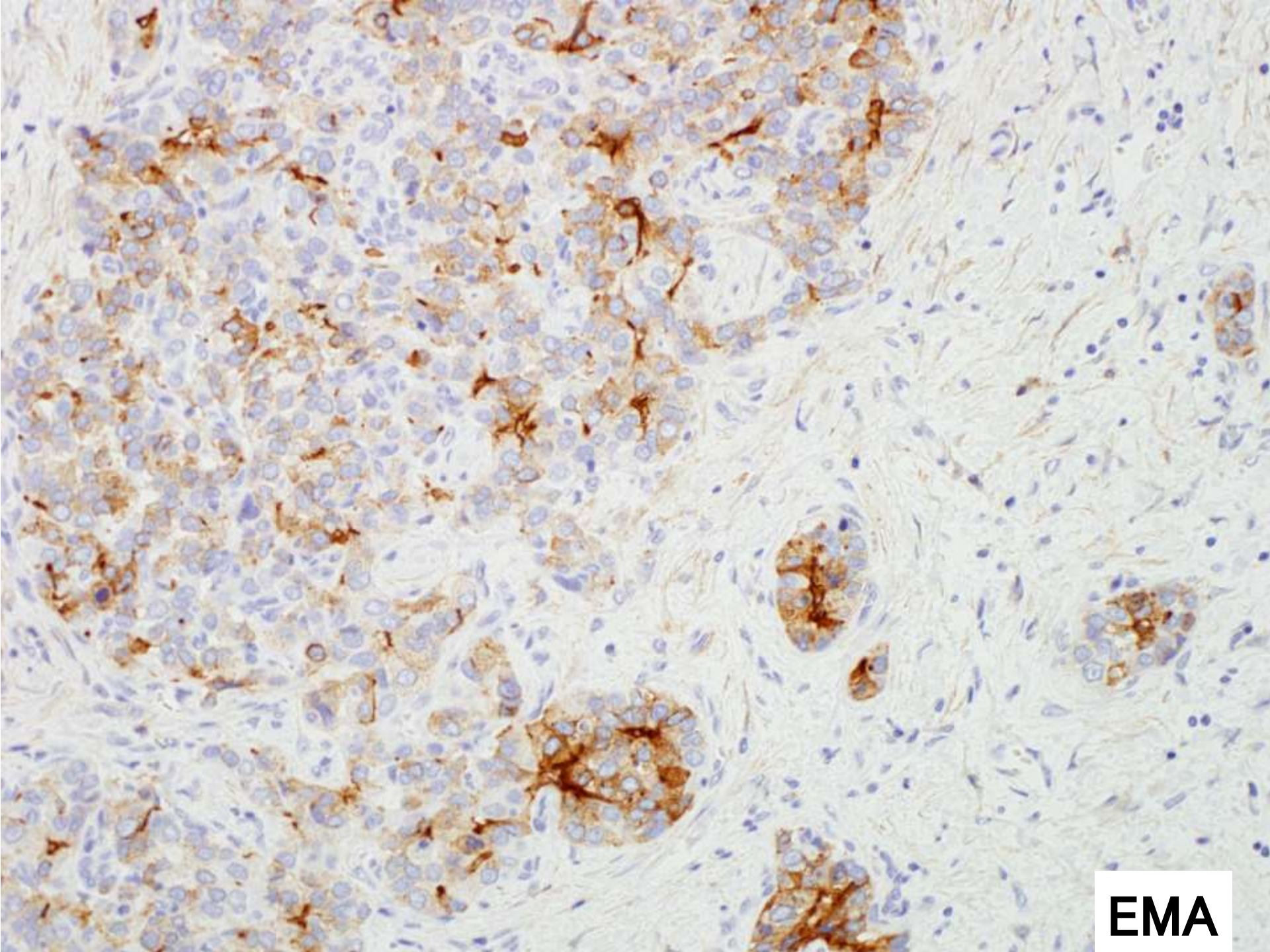




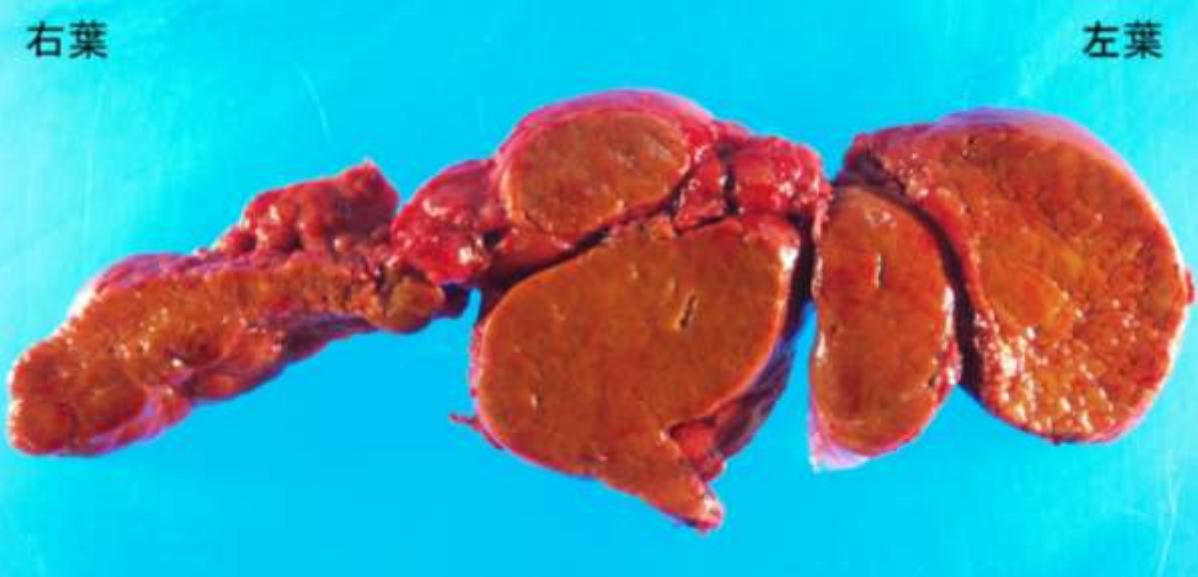








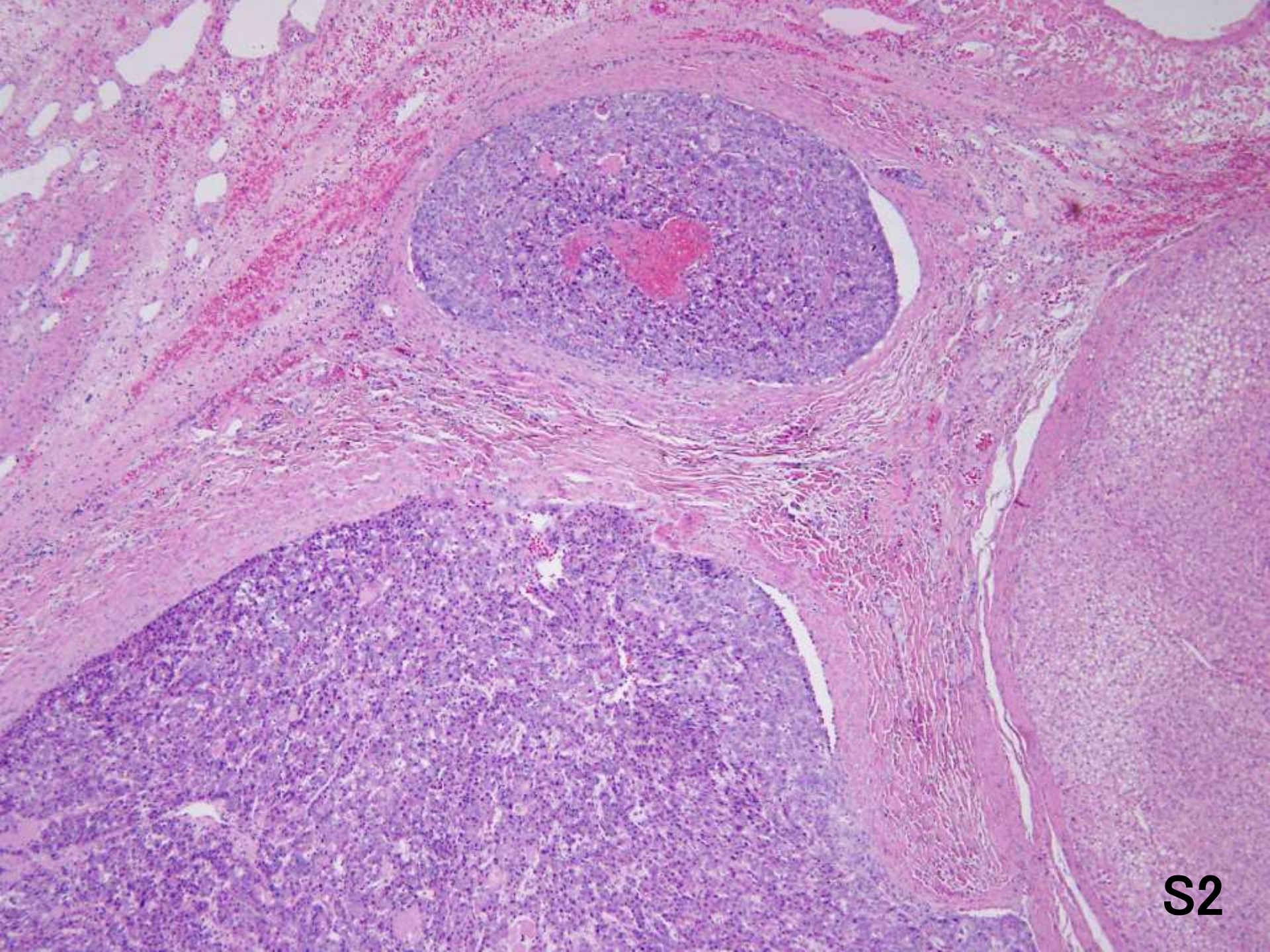
EMA



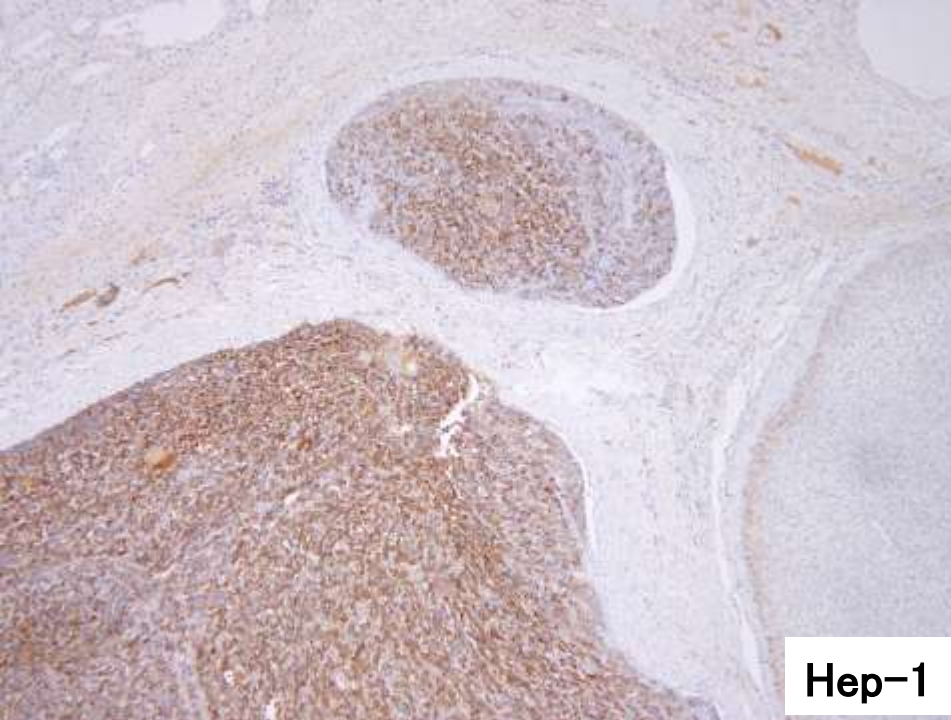
S2結節

1cm大





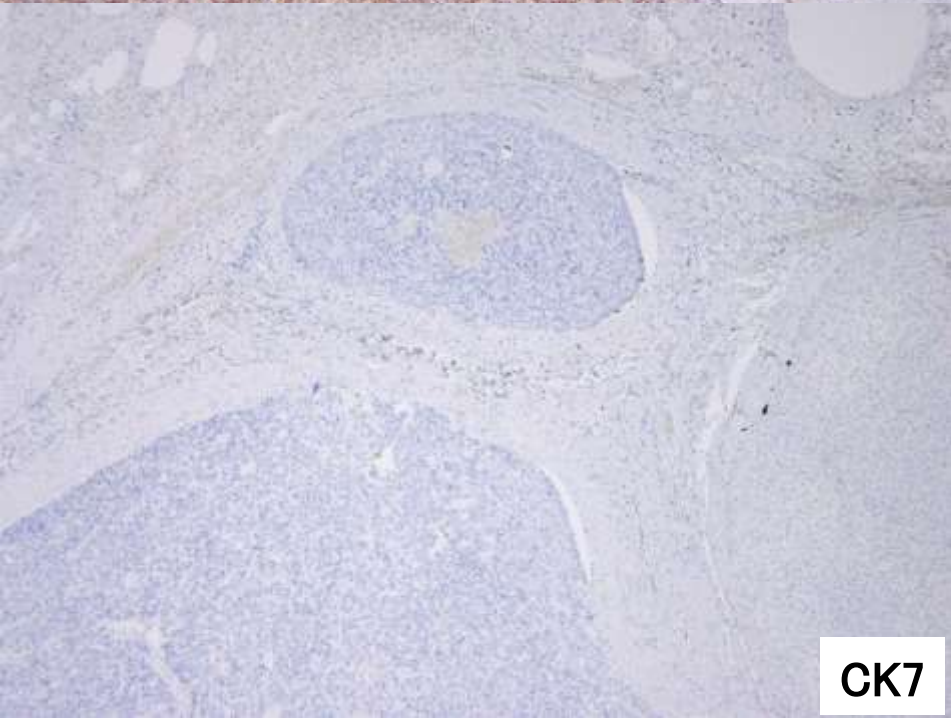
S2



Hep-1



Gly 3



CK7

Immunophenotype

	S6			S6 daughter	S2
	Well diff.	Mod. Diff.	Poor. diff		
HepPar1	+	一部+	+	—	+
AFP	一部+	一部+	—		
CK7	一部+	—	+	+	—
CK19	—	—	—	+	—
CD56	—	—	—	一部+	—
CD117	—	—	—		—

***EBER-ISH陰性**

組織学的診断のまとめ

- EBVによる重症肝炎後の硬変肝に発生した多発肝腫瘍（現在までに報告例なし）
- S6 main tumor: Hepatocellular carcinoma
- S6 daughter tumor:
Combined hepatocellular–cholangiocellular carcinoma with stem cell features, intermediated–cell type
- S2 tumor: Hepatocellular carcinoma

Combined hepatocellular–cholangiocellular carcinoma

- A tumor containing unequivocal, intimately mixed elements of both HCC and cholangiocarcinoma (ChC).
- <1% of all liver carcinomas.
- Subtype:
 - Classical type
with stem–cell features
(typical, intermediated–cell, cholangiocellular)
- with stem–cell features:
 - Positive for CK19, CD56, CD117(KIT), EpCAM

症例1 診断

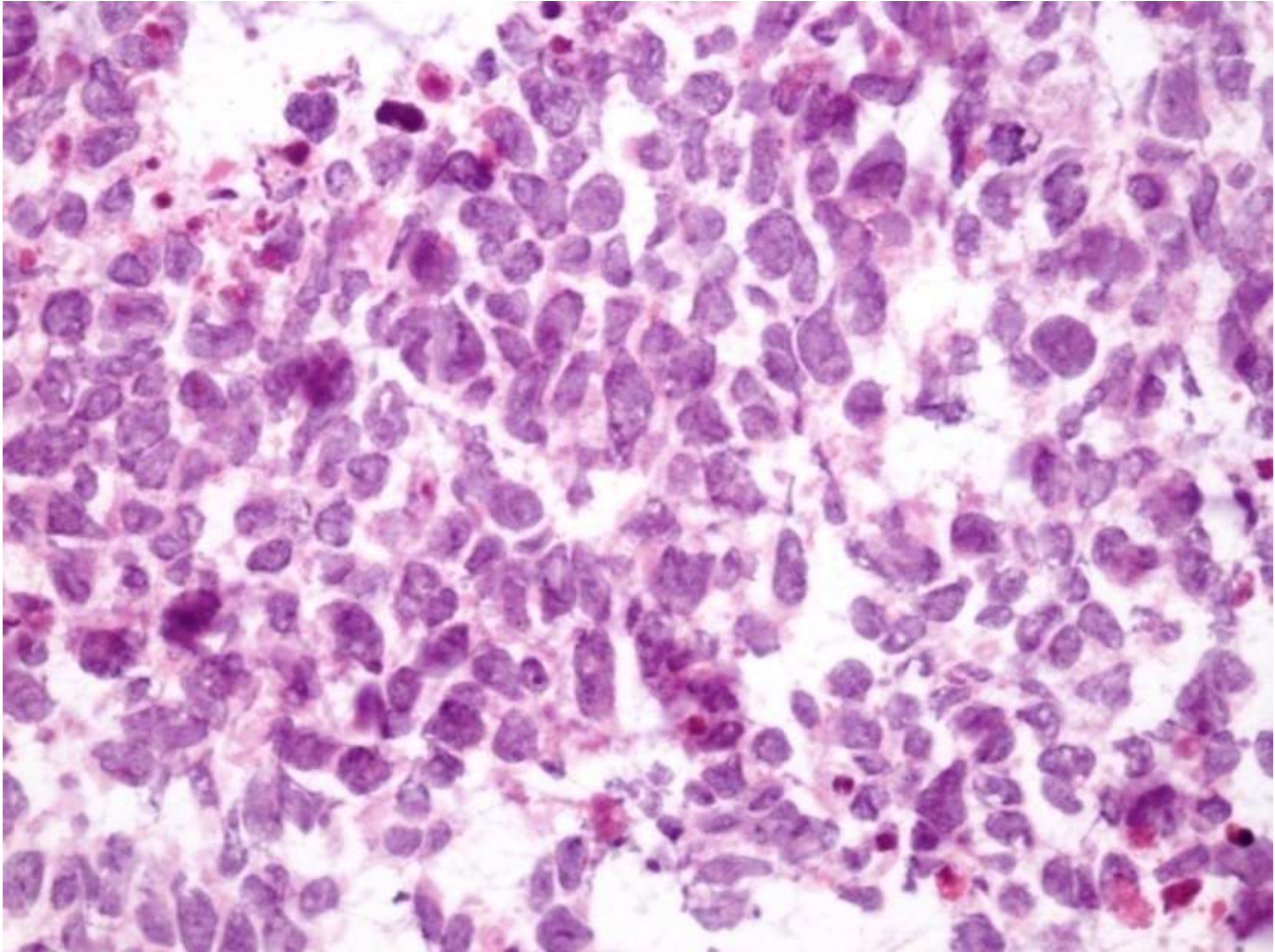
- Liver cirrhosis**
- Combined Hepatocellular – cholangiocellular carcinoma**
with stem cell features, intermediated-cell type



症例 2

解説

術中迅速診標本

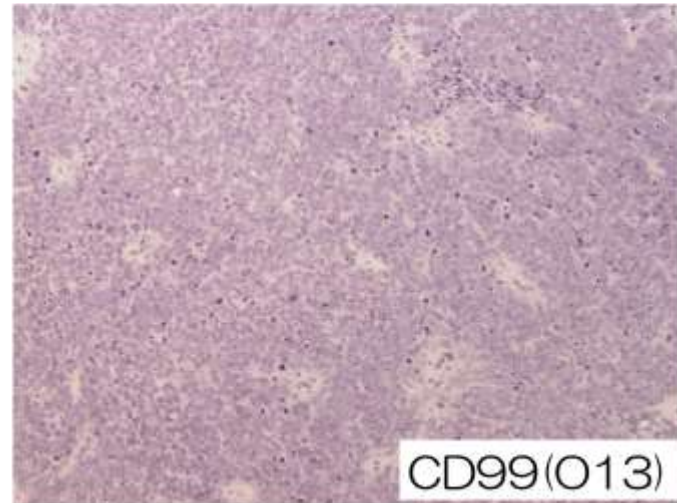
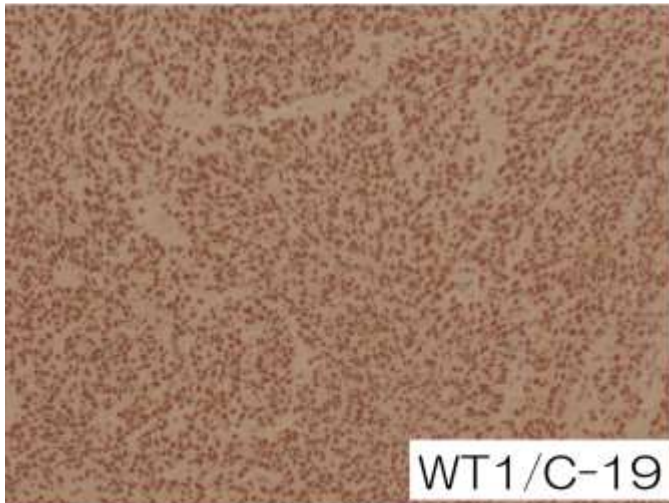
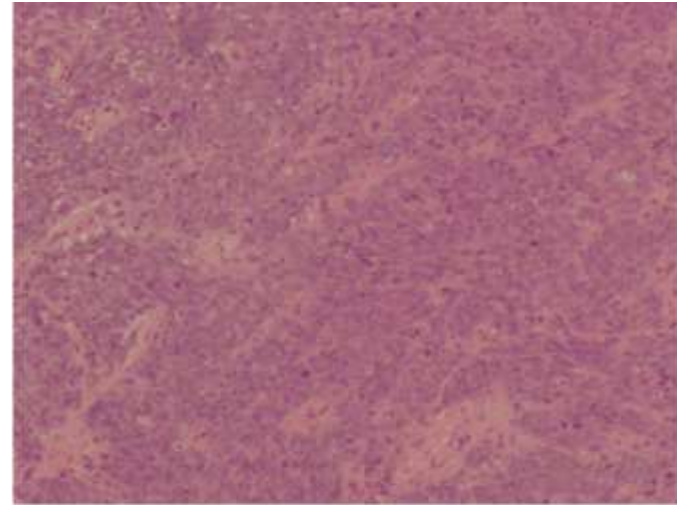
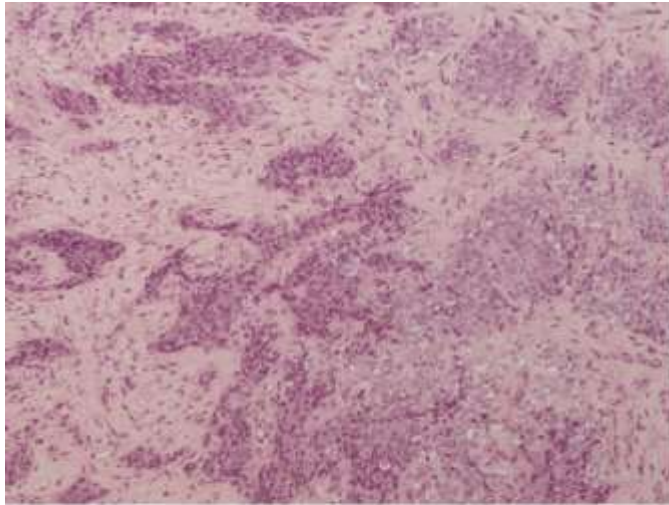


鑑別診断

- Ewing / PNET family tumor
- Rabdoid tumor
- Desmoplastic small round cell tumor

☆Small round cell tumor の像をとる疾患が
鑑別となる

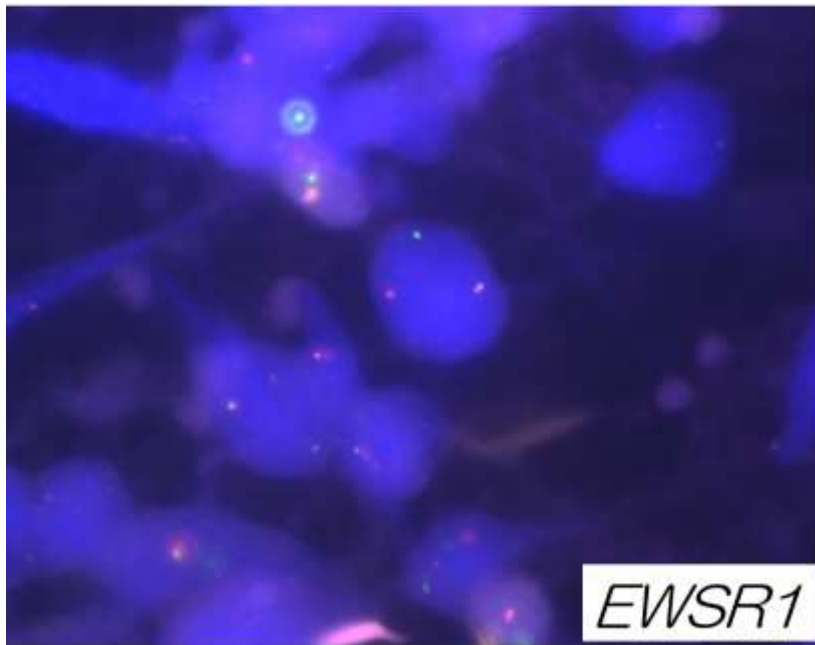
病理組織像



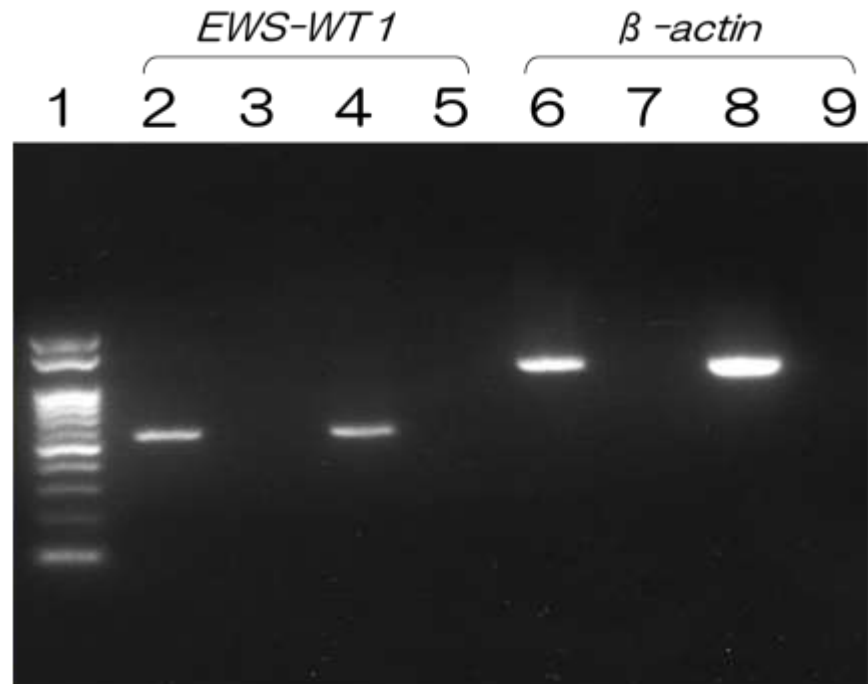
免疫染色結果のまとめ

抗体名		抗体名	
Vimentin	+	PGP9.5	+: focal
BAF47/INI-1	+	desmin	+: focal
WT1(C19)	+	CD99	—
TH	+: focal	myogenin	—

遺伝子診断



Split signal (+)



1:100 bp ladder marker
2,6:症例
3,5,7,9:陰性コントロール
4,8:陽性コントロール

Desmoplastic small round cell tumor

- 非横紋筋肉腫 軟部組織肉腫に分類され，小児および青年期男子に好発する稀な腫瘍.
- 好発部位は腹腔，特に後腹膜，骨盤腔，大網および腸間膜.
- 治療に抵抗性で，予後不良なことが多い.
- 確定診断には特異的な染色体転座 $t(11;22)(p13;q12)$ により，形成される *EWS-WT1* キメラ遺伝子の証明が必要.

症例2 診断

Desmoplastic small round cell tumor



症例 3

解説

尿素サイクル異常症

- 尿素サイクル・・・主に肝においてアンモニアから尿素を産生する経路.
- 尿素はオルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの4つのアミノ酸から構成.
- 尿素を生成する過程の遺伝的障害によって高アンモニア血症を呈する.
- 発症頻度： 1： 8,000～44,000人
- 本邦報告： CPS1欠損症: 80万人に1人、OTC欠損症: 8万人に1人、シトルリン血症1型: 53万人に1人、アルギニノコハク酸尿症: 7万人に1人、アルギニン血症: 220万人に1人

尿素サイクル異常症の診断

- 臨床的・生化学的・分子遺伝学的検査
- 血漿アンモニア濃度, pH, CO₂, アニオンギャップ, 血漿アミノ酸定量分析, 尿中有機酸, オロト酸分析.
- 血漿アンモニア濃度 150 μ mol/L 以上, アニオンギャップ・血清グルコース濃度が正常の場合は強く疑う.
- CPS1, OTC, NAGS欠損症の確定診断は肝生検による酵素活性測定.

主な尿素サイクル異常症の特徴

疾患名	主症状	上昇するアミノ酸		オロット酸	遺伝形式
		血中	尿中		
CPS1欠損症	高アンモニア血症	グルタミン, グルタミン酸		—	AR
OTC欠損症	高アンモニア血症	グルタミン, グルタミン酸		++	XLR
シトルリン血症 1型	高アンモニア血症	シトルリン		++	AR
アルギニノコハク酸尿症	高アンモニア血症, 肝腫大, 毛髪異常	アルギニノコハク酸, シトルリン	アルギニノコハク酸,	+	AR
アルギニン血症	高アンモニア血症, 痙性対麻痺	アルギニン	アルギニン, リジン, シスチン	++	AR
NAGS欠損症	高アンモニア血症	グルタミン, グルタミン酸		—	AR
オルニチンアミノ基転移酵素欠損症	高アンモニア血症, 脳回転状脈絡膜変性症	オルニチン		+/-	AR

AR: 常染色体劣性遺伝, XLR: X連鎖遺伝

当センターで肝移植が施行された 代謝性疾患(2005-2013)

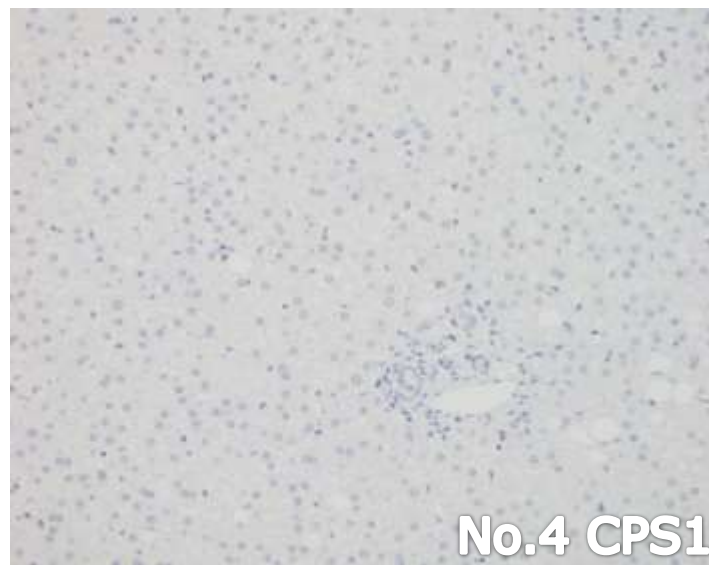
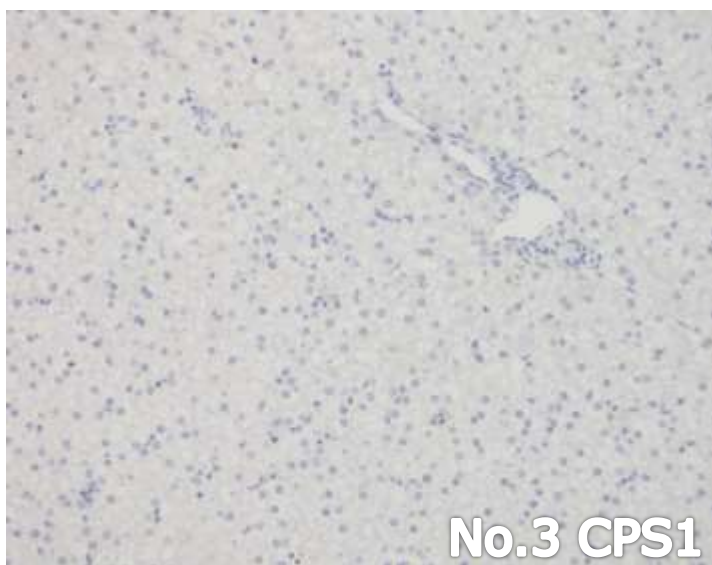
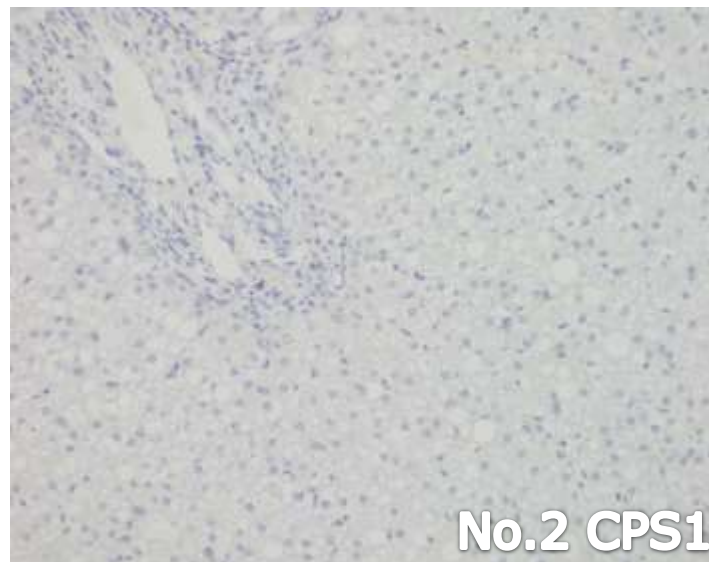
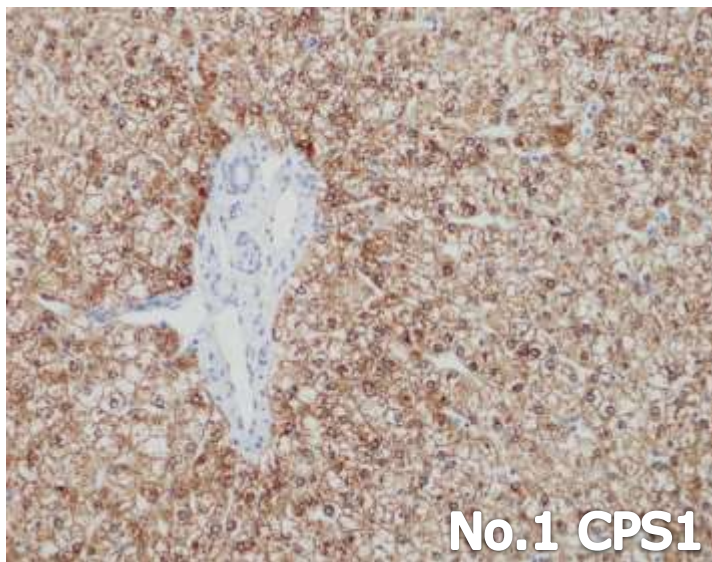
- CPS1欠損症…4例
- オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症(OTCD)…6例
- シトリン欠損症(NICCD)…1例
- メチルマロン酸血症(MMA)…14例
- プロピオン酸血症(PPA)…2例
- 糖原病 I b型, III a型(GSD)…11例
- 胆汁酸合成酵素欠損症(O7α HD)…1例
- 高シュウ酸尿症(Oxalosis)…5例
- ウィルソン病(Wilson' s disease)…2例

結果

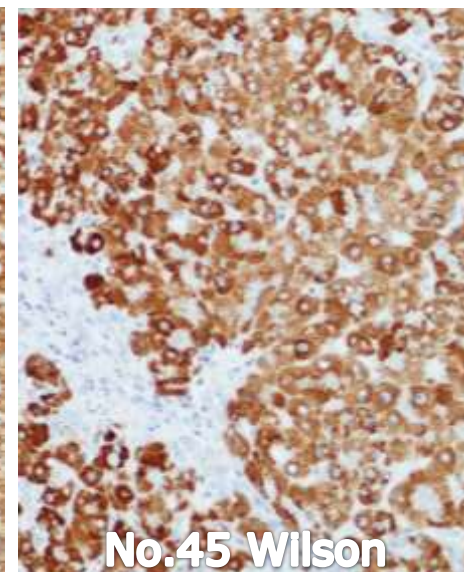
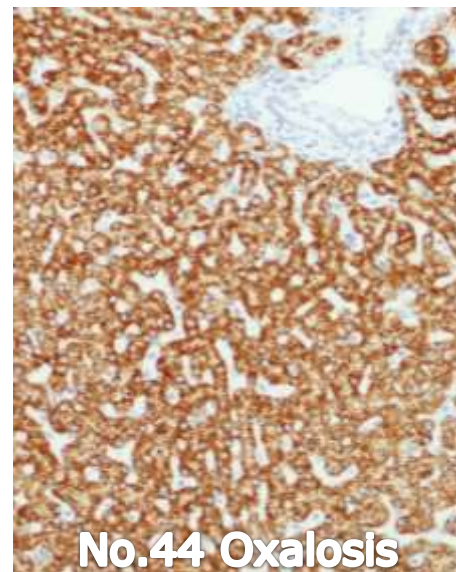
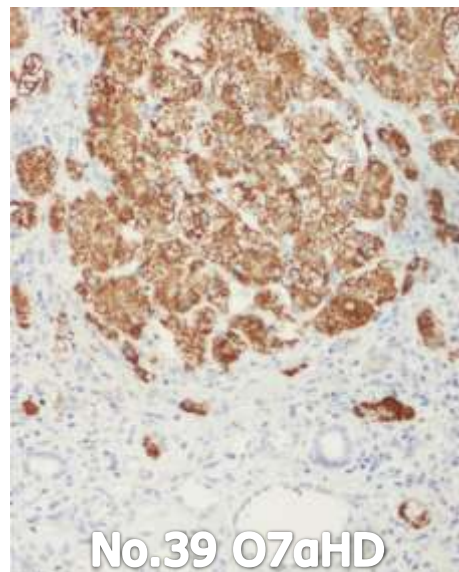
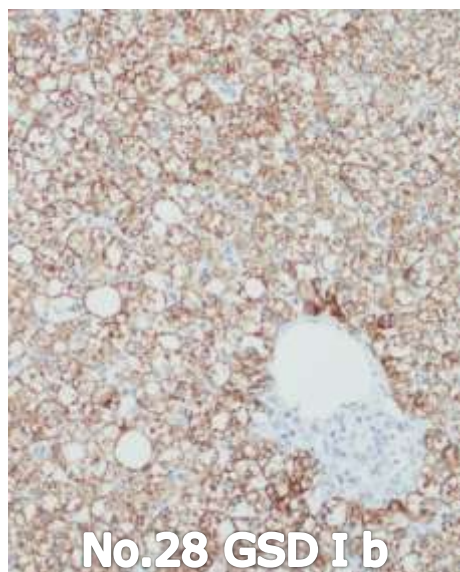
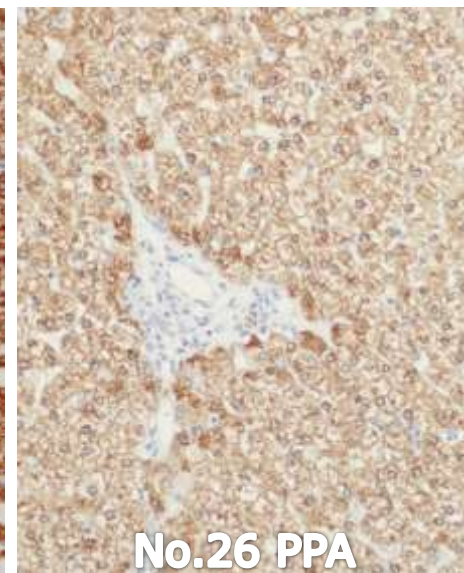
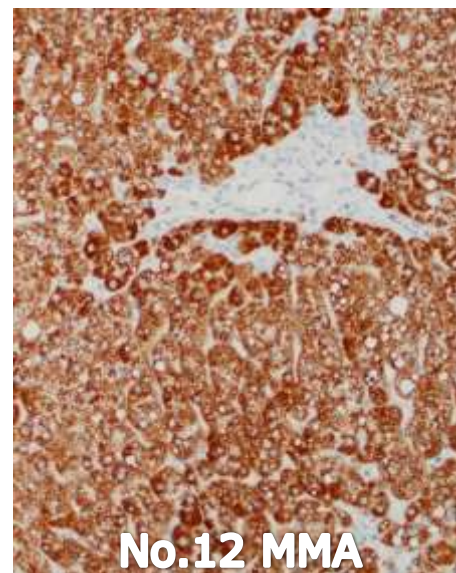
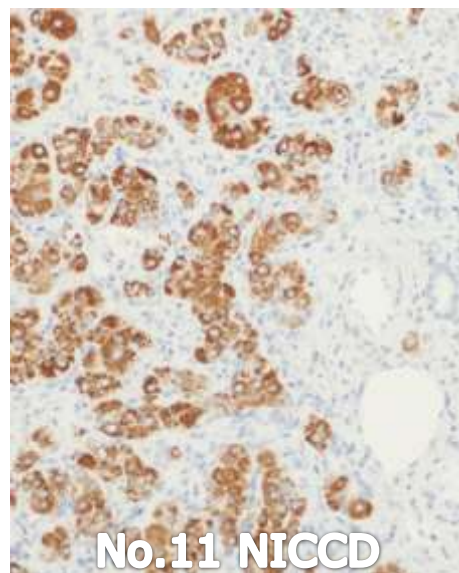
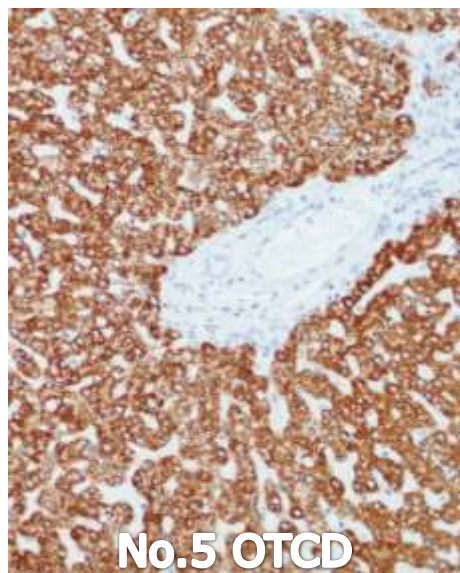
No.	年齢	性別	原疾患	HepPar1
1	11m	F	CPS1	+
2	7m	M	CPS1	-
3	7m	F	CPS1	-
4	9m	F	CPS1	-
5	2y9m	F	OTCD	+
6	5m	M	OTCD	+
7	7m	M	OTCD	+
8	5m	M	OTCD	+
9	3m	M	OTCD	+
10	17y11m	M	OTCD	+
11	8m	F	NICCD	+
12	4y10m	M	MMA	+
13	7y2m	F	MMA	+
14	5y2m	M	MMA	+
15	7m	F	MMA	+
16	2y8m	M	MMA	+
17	4y4m	F	MMA	+
18	1y	F	MMA	+
19	1y5m	M	MMA	+
20	2y2m	F	MMA	+
21	5y6m	M	MMA	+
22	9m	M	MMA	+
23	2y10m	F	MMA	+

No.	年齢	性別	原疾患	HepPar1
24	10m	F	MMA	+
25	1y2m	M	MMA	+
26	2y	F	PPA	+
27	7m	F	PPA	+
28	8y4m	F	GSD I b	+
29	3y6m	F	GSD I b	+
30	3y10m	F	GSD I b	+
31	1y1m	M	GSD I b	+
32	1y4m	F	GSD I b	+
33	11y5m	M	GSD I b	+
34	2y6m	M	GSD I b	+
35	1y3m	F	GSD I b	+
36	21y8m	M	GSD IIIa	+
37	3y4m	F	GSD I b	+
38	29y5m	M	GSD I b	+
39	8m	F	O7αHD	+
40	17y8m	M	Oxalosis	+
41	15y8m	F	Oxalosis	+
42	10y5m	F	Oxalosis	+
43	7y9m	F	Oxalosis	+
44	6m	F	Oxalosis	+
45	11y	M	Wilson's disease	+
46	10y8m	F	Wilson's disease	+

結果



結果



HepPar1 染色の有用性

- HepPar1染色は、肝組織におけるCPS1欠損症の組織診断に有用であると考えられた.
- しかしながら、ミスセンス変異を有するCPS1欠損症では、HepPar1染色陽性となることもあるため注意する必要がある.

症例3 診断

CAS1(カルバミルリン酸合成酵素1)
欠損症

