

骨転移部位により特異な臨床症状を呈した再発肝細胞癌の3例

山梨医科大学第1外科

河野 哲夫 山本 正之 飯塚 秀彦
三浦 和夫 吉岡 正和 菅原 克彦

肝切除術後に骨転移部位に関連して特有の臨床症状を呈して発見された再発肝細胞癌の3例を、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例1: 58歳男性, 術後2年3か月目にC₄以下の神経支配領域の対称性知覚鈍麻, 四肢の運動麻痺, 膀胱直腸障害が認められ脊髄横断症状を呈した。Magnetic resonance imagingで第4頸椎の棘突起から左椎弓にかけての腫瘍陰影と脊髄の右方偏位が認められ, 肝細胞癌の頸椎転移と診断した。症例2: 53歳男性, 術後6か月目に突然左胸部痛, 呼吸困難が出現した。血胸を認め, Computed tomographyにより左第3肋骨に連続する腫瘍陰影を認めたことより, 肋骨転移巣破裂による胸腔内出血と診断した。Transcatheter arterial embolizationにより止血し一時的に症状は緩解した。症例3: 61歳男性, 術後6か月目に止血困難な鼻出血が出現した。生検の結果, 肝細胞癌の鼻中隔, 鼻腔粘膜転移が強く疑われ, 右外頸動脈結紮術が行われたが, 止血しえず死亡した。

Key words: bone metastasis of hepatocellular carcinoma, cervical vertebral metastasis, rib metastasis

はじめに

肝細胞癌の遠隔転移は, 肺, リンパ節, 横隔膜, 後腹膜, 副腎などに多い。骨転移は日本肝癌研究会集計では12.1%と報告されているが¹⁾, 致命的な臨床症状が現われることは比較的少ないと思われる。今回われわれは, 肝切除術施行後経過観察中に骨転移をきたし, その転移部位の特殊性により興味ある臨床症状を呈した肝細胞癌の3例(頸椎転移による脊髄横断症状, 肋骨転移巣破裂による血胸, 鼻中隔, 鼻腔粘膜転移による止血困難な鼻出血)を経験した。転移部位の確認方法とその治療に対して述べるとともに, 肝細胞癌の骨転移について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例1: 58歳, 男性。

主訴: 右上腹部痛。

既往歴: 8歳日本住血吸虫症, 28歳胃潰瘍で胃切除術施行。

輸血歴: 胃切除術時(量不明)

家族歴: 弟37歳胃癌で死亡。

現病歴: 昭和60年9月ごろより右上腹部痛が出現し

た。昭和61年5月腹部 ultrasonography (以下US)により肝腫瘍を指摘され当科に紹介入院となった。

入院時身体所見: 前胸部にクモ状血管拡張を認めた以外に異常は認めなかった。

検査成績: 貧血, 黄疸はなかったが, GOT, GPT, LDH, ZTT, TTTの軽度上昇を認めた。腫瘍マーカーでは α -fetoprotein (以下AFP)が3,026ng/mlと異常高値を示した。腹部 computed tomography (以下CT)では肝後区域に直径6cmの内部不均一で境界不明瞭な低吸収域とさらにその周囲に娘結節と思われる多数の低吸収域を認めた。

手術所見: 単結節周囲増殖型肝細胞癌²⁾(以下日本肝癌研究会原発性肝癌取扱い規約による記載)の診断で7月3日肝右葉切除術を施行した。M-PA, 12.0×7.0×8.4cm, H₂, 単結節周囲増殖型, Eg, Fc(+), Fc-Inf(+), Sf(+), S₂, N(-), Vp₁, Vv₁, B₀, IM₂, P₀, Z₀, EV(-), 臨床病期I, Stage III, T₃, N₀, M₀, Hr2(P, A), R₀, TW(-), 相対的治療切除であった。

術後経過: 半年後に内側区域に直径1cmの単発の再発巣を認め transcatheter arterial embolization (以下TAE)を施行した。さらに半年後に2回目を施行した。昭和63年8月には外側区域に直径2cmの再発巣を

<1990年2月14日受理> 別刷請求先: 河野 哲夫
〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110 山梨医科大学第1外科

認め3回目を施行した。術直後正常化したAFPはこの間でも再上昇しなかった。TAEにより腫瘍の増大は認めなかったが、昭和63年10月初旬より左手のしびれ感、運動障害が出現し、順次左下肢、右上下肢に広がった。C₄以下の神経支配領域の対称性知覚純麻、四肢の運動麻痺、両側アキレス腱反射消失、両側バビンスキー反射陽性、膀胱直腸障害が認められ、いわゆる脊髄横断症状を呈していると考えられた。骨シンチグラムでは中部頸椎に淡い集積像を、magnetic resonance imaging (MRI) では縦緩和時間 (T₁) および横緩和時間 (T₂) 強調矢状断像において第4頸椎に腫瘍陰影を、T₁強調横断像において第4頸椎の棘突起から左椎弓にかけての腫瘍陰影と同部における脊髄の右方偏位が認められた (Fig. 1)。以上より肝細胞癌の第4頸椎転移と診断した。対症療法を試みたが、昭和64年1月7日呼吸不全のため死亡した。

症例2: 53歳, 男性。

主訴: 全身倦怠感, 腹部膨満感

既往歴: 26歳, 胃潰瘍で胃切除術施行

輸血歴: 胃切除術時 (600ml)

家族歴: 特記することはない。

現病歴: 昭和57年10月全身倦怠感, 腹部膨満感が出現し、近医で腹水を指摘され入院治療を受けた。昭和59年10月再び腹水が出現した。昭和60年1月腹部US

により肝腫瘍を指摘され、精査目的で当科紹介入院となった。

入院時身体所見: 右肋骨弓下鎖骨中線上約4cmで辺縁鈍で弾性硬の肝臓を触知した。腹水は認めなかった。

検査成績: 脾機能亢進症による汎血球減少症を呈していた。腫瘍マーカーではAFPが119ng/mlと高値を示した。腹部CTでは肝内側区域、後下区域にそれぞれ直径3cm, 1.5cmの低吸収域を認めた。

手術所見: 多結節型肝細胞癌 (内側、後区域) の診断で昭和60年6月6日両区域の亜区域切除術を施行した。内側区域内腫瘍: S-M, 3.7×3.0×2.8cm, H₁, 単結節型, Eg, Fc (+), Fc-Inf (+), Sf (+), S₁, N(-), Vp₀, Vv₀, B₀, IM₀, 後区域内腫瘍: S-P, 1.4×1.0×1.0cm, H₁, 単結節型, Eg, Fc(+), Fc-Inf(-), Sf(-), S₀, N(-), Vp₀, Vv₀, B₀, IM₀, P₀, Z₁, EV(+), 臨床病期II, Stage IV-A, T₄ N₀ M₀, HrS (M), HrO (P), R₀, TW(-), 相対的非治癒切除であった。内側区域は組織学的に混合腫瘍であった。

術後経過: 同年10月ごろより左胸部痛が出現した。12月13日夕方突然左胸部の激痛、呼吸困難が出現しショック状態を呈し緊急入院となった。胸部単純X線写真上左胸腔に多量の胸水貯留を認め胸腔穿刺を施行

Fig. 1 (a) MR imaging of the sagittal section shows a metastatic lesion at the 4th cervical vertebra causing narrowing of the spinal cord (indicated by arrows).
(b) MR imaging of the horizontal section shows a shift of the spinal cord to the right (indicated by an arrow).

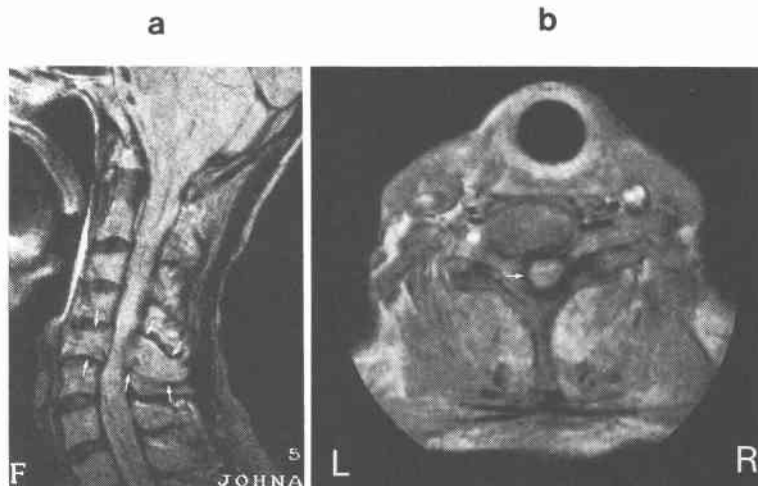
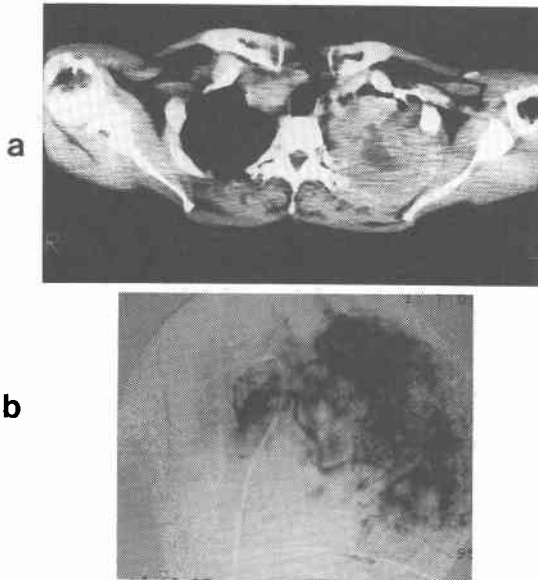


Fig. 2 (a) A computed tomogram shows a large mass connected with the left 3rd rib in the thoracic cavity.
(b) A aortogram shows multiple tumor-stains from the superficial cervical artery indicating hemorrhage.



した。約1,500mlの血性胸水を認めた。胸部CTでは左肺尖部に左第3肋骨に連続する腫瘍陰影とその周囲に血腫様陰影を認めた(Fig. 2)。頸部血管造影では浅頸動脈の分枝により栄養される腫瘍濃染像と多数の出血性小斑点状陰影を認めた。左第3肋骨転移巣の破裂による胸腔内出血と診断し、Gelform細片を用いたTAEを施行した。止血は成功し一時的に症状は緩解し転院したが昭和61年3月病死した。

症例3：61歳，男性。

主訴：全身掻痒感，体重減少。

既往歴：43歳，肺結核で右肺上葉切除術施行。

輸血歴：肺切除術時（量不明）

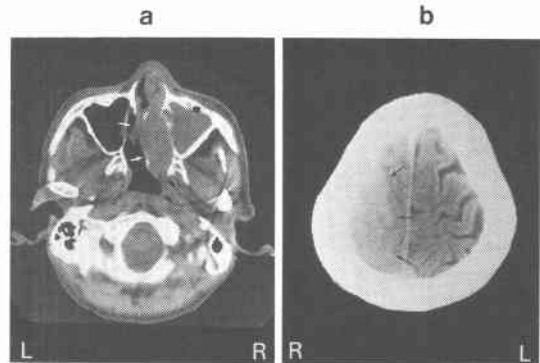
家族歴：特記することはない。

現病歴：昭和58年ごろより全身掻痒感が出現し，昭和60年1月近医で肝機能異常を指摘され精査のため当院第1内科に入院した。肝細胞癌の診断で手術目的のため当科に転科した。

入院時身体所見：右肋骨弓下鎖骨直線上に約6cmの辺縁鈍で弾性硬の肝臓を触知した。

検査成績：貧血はなく，GOT，GPT，LDH，LAPの上昇を認めたが，T. Bil，ZTT，TTTは正常範囲内

Fig. 3 (a) A computed tomogram shows a soft tissue-density area in the right nasal cavity connected with the nasal bone (indicated by arrows).
(b) A computed tomogram shows a large high density area in the right parietal lobe of the brain (indicated by arrows).



であった。腫瘍マーカーではAFPが378ng/mlと高値を示した。腹部USでは肝後区域に12×12cmの周囲に音響陰影を伴う内部不均一な高エコー域を認めた。下大静脈は左方に圧排され，右肝静脈は腫瘍部付近で描出されなかった。

手術所見：単結節型肝細胞癌の診断で昭和60年3月19日肝右葉切除術を施行した。S-PA，12.0×12.0×9.0cm，H₂，単結節周囲増殖型，Eg，Fc(+)，Fc-Inf(+)，Sf(+)，S₂，N(-)，Vp₀，Vv₁，B₀，IM₁，P₀，Z₀，EV(+)，臨床病期II，Stage III，T₃，N₀，M₀，Hr2(P，A)，R₀，TW(+)，相対的非治癒切除であった。

術後経過：食道静脈瘤硬化療法，単径ヘルニア根治術を施行し6月30日退院した。術後一旦正常化したAFPは退院時には58ng/mlと再上昇した。8月3日TAE目的で近医に入院したが，11日頃より鼻出血が出現した。鼻腔内腫瘍からの出血と判断し生検したところ癌細胞が認められた。各種止血操作にても効果がなく出血が持続するため，9月9日当院耳鼻咽喉科に緊急入院となった。入院後も鼻出血は持続し，さらに片頭痛，左手の中指，環指および左下肢の運動障害が出現した。頭部CTでは鼻中隔より連続し右鼻腔内および右上顎洞内に充満する腫瘍陰影と右頭頂部に6×4cmの高吸収域が認められた(Fig. 3)。肝細胞癌の鼻中隔，鼻腔粘膜転移および脳転移と診断した。止血目的で10月11日右外頸動脈結紮術を行ったが効果はなく出血は持続した。AFPは2,039ng/mlと著明に上昇した。次第に全身状態は悪化し呼吸不全で11月3日死亡

した。

3例とも剖検は施行できなかった。

考 察

肝細胞癌は脈管侵襲がおりやすい悪性腫瘍であり、その多くは血行性、リンパ行性に転移し剖検時に

Table 1 Site and frequency of metastasis in hepatocellular carcinoma

	Edmondson (1954)	Mori (1956)	Araki (1974)	Nakashima (1983)	Yamada (1986)	LCSG* (1988)
Total cases	65	104	482	225	98	951
% of metastasis	55.4%	70.2%	65.8%	64.0%	74.5%	-
Lung	58.4%	65.8%	62.5%	51.6%	61.2%	46.7%
Lymph nodes	58.3%	42.5%	53.0%	26.7%	30.0%	30.5%
Diaphragm	16.7%	17.8%	7.3%	10.2%	9.2%	
Peritoneum	11.1%	27.4%	12.6%	5.8%	14.3%	16.6%
Pleura	8.3%		4.7%			
Adrenal gland	8.3%	8.2%	11.4%	8.4%	18.4%	12.9%
Bone	8.3%	6.8%	10.5%	5.8%	9.2%	12.1%
Spleen	5.6%	6.8%			6.1%	
Gall bladder	2.8%	8.2%	6.6%	5.8%	11.2%	
Pancreas	2.8%	6.8%	8.2%	3.6%		
Kidney		5.5%	6.3%	2.2%	4.1%	
Brain		4.5%	0.4%	2.7%		1.9%
Thyroid	2.8%		0.6%	0.8%		
Pericardium	2.8%	2.0%				
Myocardium	2.8%	2.1%				
Douglas' pouch				6.2%	3.1%	
Stomach		5.5%		5.8%	4.1%	
Heart		4.1%		1.3%	2.0%	
Esophagus		1.4%		0.4%	3.1%	
Colon					3.1%	
Skin					1.0%	1.6%

* Liver Cancer Study Group of Japan

Table 2 Frequency of bone metastasis in hepatocellular carcinoma

author	No. of cases	No. (%) of cases of bone metastasis
Takae (1929)	110	16 (14.5)
Charache (1939)	1125	18 (1.6)
Carnahan (1950)	1391	45 (3.2)
Edmondson (1954)	100	3 (3.0)
Mori (1956)	104	5 (4.8)
Maeyama (1966)	39	4 (10.3)
Niyaji (1967)	442	33 (7.2)
El-Domeiri (1971)	137	14 (10.2)
Yanase (1972)	4140	278 (6.7)
Araki (1974)	482	32 (6.6)
Ishizu (1976)	38	6 (15.8)
Tokunaga (1977)	3800	270 (7.1)
Yamaguchi (1978)	225	13 (5.8)
Haratake (1978)	78	7 (9.0)
Okazaki (1985)	87	14 (16.1)
Sindou (1985)	1135	105 (9.3)
LCSG* (1988)	884	107 (12.1)

* Liver Cancer Study Group of Japan

は55.4~74.5%の頻度で遠隔転移を認める^{1)3)~7)}(Table 1)。転移部位としては、肺、リンパ節、横隔膜、後腹膜、副腎、骨、胆嚢などに多い。

肝細胞癌の骨転移は、従来は比較的まれなものとしてきたが、諸家の報告では、1.6~16.1%と報告されておりかなり開きがある (Table 2)。骨転移部位は、椎骨が最も多く、次いで肋骨、胸骨、骨盤、頭蓋骨、大腿骨の順に多い。

肝細胞癌の血行性骨転移は、下大静脈から右心系、肺、左心系を経て大循環系によって骨へ達すると考えられているが、この経路では通常肺転移を認めとされている。一方、Batsonは椎骨静脈叢を介する経路を報告し、癌細胞が無弁の椎骨静脈叢へ逆流し、肺循環を介さずその豊富な分枝により直接骨転移が成立すると考えている⁸⁾。症例2では、剖検が行われていないが、画像診断上肺転移は認めず肋骨に転移していたことから、椎骨静脈叢を介した経路が考えられる。

骨転移による症状としては、局所の疼痛、腫脹、病的骨折などが主であり、致命的な合併症の出現は少ない。Byrneは頸椎転移により上肢の脱力と反射の減弱した例⁹⁾を、原武は胸椎転移のため脊髄横断症状を呈した例¹⁰⁾を報告している。症例1は第4頸椎転移のためC₄以下の神経支配領域の知覚鈍麻、四肢の運動麻痺、膀胱直腸障害が認められ、いわゆる脊髄横断症状を呈したという点で示唆に富んだ症例である。右下肺野に転移巣を認めたがほかに異常がなかったため頸椎転移がなければさらに延命した可能性があったと思われる。一方、症例2は肋骨転移巣が突然破裂し胸腔内出血をきたしたまれな症例である。大量出血によりショック状態に陥ったが緊急TAE施行により止血しえた。

症例3においては脳転移が同時に認められたが、肝細胞癌の脳転移は諸家の報告をまとめてみると0~4.5%であり、同じ血行性転移でも肺転移に比べてきわめて少ない。肝細胞癌の脳への転移経路としては、血行性に転移するというのが一般的であるが、肝細胞癌の脳転移が少ない理由として、1)肝細胞癌そのものの性質、2)臓器親和性、3)一般に肝細胞癌は予後が悪く、脳転移あるいはそれによる症状が出現する前に、他の合併症で死亡する症例が多いことがあげられる¹¹⁾。最近の報告例をみると、TAEあるいは免疫化学療法など集学的治療の進歩にとともに、肝細胞癌症例の生存期間は延長してきており^{11)~14)}、脳転移の頻度も今後増加することが予想される。

画像診断の進歩により遠隔転移巢の確認が可能となるものが増加してきており、たとえ姑息的であっても、一時的に遠隔転移より出現する臨床症状を緩解させて、生存期間の延長をはかることが今後の課題となつてきていると思われる。

症例1, 2については第25回日本肝癌研究会(平成元年5月, 金沢)において発表した。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌に関する追跡調査—第8報—。肝臓 29：1619—1626, 1988
- 2) 日本肝癌研究会編：臨床病理原発性肝癌取扱い規約。金原出版, 東京, 1987
- 3) Enmondson HA, Steiner PE: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsies. Cancer 7: 462—503, 1954
- 4) 森 亘：ヘパトームの転移に関する研究—特に肝硬変症との関係について—。日消病会誌 45：224—236, 1956
- 5) 荒木嘉隆, 宮崎達男：原発性肝癌—日本人肝癌の臨床統計的研究—。日臨 32：2231—2262, 1974
- 6) Nakashima T, Okuda K, Kojiro M et al: Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 consecutive cases autopsied in ten years. Cancer 51: 863—877, 1983
- 7) 山田俊彦, 曾我憲二, 太田宏信ほか：骨転移を伴った肝細胞癌の臨床病理学的研究。肝臓 27：1550—1558, 1986
- 8) Batson OV: The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases. Ann Surg 112: 138—149, 1940
- 9) Byrne MJ, Scheinberg MA, Mavligit G et al: Hepatocellular carcinoma: Presentation with vertebral metastases and radicular compression. Cancer 30: 202—205, 1972
- 10) 原武謙二, 中沼安二, 太田五六ほか：脊髄横断症状を主症状とした肝細胞癌の1剖検例。日消病会誌 75：552—556, 1978
- 11) 川野芳朗, 杉原茂孝, 富松久信ほか：肝細胞癌における稀有な胃, 脳, 心への血行性転移。癌の臨 28：1157—1162, 1982
- 12) 徳山勝之, 小池聡之, 高嶋成光ほか：有茎性発育と切除後稀有な遠隔転移再発にて死亡した原発性肝癌の1症例。癌の臨 30：174—180, 1984
- 13) 中村裕一, 田村厚久, 藤本秀明ほか：右心房内発育, 肺動脈腫瘍塞栓症, および脳転移を生前に診断し得た肝細胞癌の1例。日消病会誌 82：319—323, 1985
- 14) 松尾秀徳, 調 漸, 富田逸郎ほか：肝細胞癌脳転移の1例。日内会誌 77：62—66, 1988

Three Cases of Recurrent Hepatocellular Carcinoma with Bone Metastasis Appearing with Particular Symptomes

Tetsuo Kohno, Masayuki Yamamoto, Hidehiko Iizuka, Kazuo Miura,
Masakazu Yoshioka and Katsuhiko Sugahara
First Department of Surgery, Yamanashi Medical College

Recurrence of three hepatocellular carcinomas after primary liver resection was discovered in the bones by particular symptoms relating to their location. Case 1: a 58-year-old male, 2 years and 6 months after the operation, had sensory disturbance below C₄, paraplegy and vesicorectal disturbance, and signs of transection. MR imaging showed a metastatic lesion at the 4th cervical vertebra and a shift of the spinal cord to the right. We diagnosed the condition as cervical vertebral metastasis of the hepatocellular carcinoma. Case 2: A 53-year-old male, 6 months after the operation, had sudden severe left chest pain and dyspnea. He received hemothorax and a computed tomogram showed a large mass protruding from the left 3rd rib in the left chest cavity. The pleural bleeding was diagnosed as being caused by rupture of the metastatic region at the rib. TAE was effective in stopping the bleeding. Case 3: A 61-year-old male, 6 months after the operation, had uncontrolled nasal bleeding. Biopsy revealed metastasis of hepatocellular carcinoma to the nasal bone and nasal mucosa. Ligation of the right external carotid artery was not able to stop the bleeding.

Reprint requests: Tetsuo Kohno First Department of Surgery, Yamanashi Medical College
1110 Shimokawato, Tamacho-cho, Nakakoma-gun, Yamanashi, 409-38 JAPAN