

肝炎既往のない若年者肝細胞癌の1例

京都大学医学研究科消化器外科¹⁾, 福井赤十字病院外科²⁾, 同 放射線科³⁾

中力 美和¹⁾ 猪飼伊和夫¹⁾ 山本 正之¹⁾ 松下 利雄²⁾
野口 正人³⁾ 左合 直³⁾ 山岡 義生¹⁾

20歳未満で発症する肝細胞癌は少なく、またそのほとんどはB型肝炎のキャリアーである。今回、我々は肝炎既往のない17歳男性の肝細胞癌を経験した。症例は腹痛で発症し、両葉にまたがる多発性肝腫瘍が指摘された。入院精査中に腫瘍の破裂を示唆する強度の腹痛をきたし動脈造影を施行されたが、造影剤の漏出は認めなかった。肝動脈塞栓療法が施行され、腫瘍へのリピオドールの集積は良好であった。しかし腫瘍は完全壊死には至らなかったため発症1年後に当院に紹介され、肝左三区域切除を施行された。腫瘍は低分化型肝細胞癌で非癌部には肝炎を認めなかった。また血清の肝炎関連ウイルスマーカー、HBV-DNA、HCV-RNA はすべて陰性であった。

Key words: juvenile hepatocellular carcinoma, hepatocellular carcinoma without hepatitis infection

1. 緒 言

20歳未満の肝癌は0.4~0.9%で極めて少なく、また発癌にはB型肝炎との関連が強く示唆されている¹⁾²⁾。今回、17歳男性でB型・C型肝炎ウイルス関連抗原、抗体がすべて陰性であった肝細胞癌の1例を経験したので報告する。

2. 症 例

患者：17歳、男性

主訴：心窩部痛

家族：肝疾患、悪性腫瘍を含め特記すべきことなし。

既往歴：13歳時、骨折時に輸血の既往歴あり。長期投薬歴、アルコール歴なし。

現病歴：生来健康であったが、1994年9月25日、突然強い上腹部痛を覚え近医を受診した。腹部超音波検査(以下、US)・Computed Tomography(以下、CT)にて肝に多発性腫瘍が存在し、腫瘍の一部は肝外に突出していた。また肝表面に少量の貯留液が認められた。急性腹症、および転移性肝癌を疑われ、精査・加療目的にて入院した。

入院後、上部・下部消化管の精査を施行されたが特に異常を認めなかった。入院4日目に再び強い上腹部痛と血圧の低下が認められたため肝腫瘍の破裂を疑い、緊急肝動脈造影が施行された。血管外への造影剤の漏出は確認できなかったが、肝内に多数の腫瘍濃染

が認められ、肝動脈塞栓療法(以下、TACE)が施行され症状は軽快した。TACE後のCTでは肝腫瘍へのリピオドールの集積は良好で、肝以外には腫瘍を認めず原発性肝腫瘍と診断された。その後新たな肝腫瘍の出現は認められなかったが、リピオドール集積不良部が出現したため2回のTACEが施行された。しかし腫瘍は完全壊死には至らず、発症より1年後に手術目的にて当科に紹介された。なお、初診時よりAFP、PIVKA-IIなどの腫瘍マーカーは陰性であった。

入院時現症(1995年9月)：身長171.5cm、体重68kg。皮膚、眼球結膜に黄染を認めず、蜘蛛状血管腫、手掌紅斑も認めなかった。腹部は平坦・軟で肝は右季肋下3cmに触知し、表面平滑、弾性軟であり、腫瘍は触知しなかった。他に特記すべき所見は認めなかった。

入院時血液生化学検査：GOT、GPT、T-Bilなどを含め、肝機能は正常範囲内であった。各種肝炎関連ウイルスマーカーは抗原抗体ともにすべて陰性で、HBV-DNA・HCV-RNAもともに陰性であった。AFP、PIVKA-IIをはじめ腫瘍マーカーも正常範囲内であった(表1)。

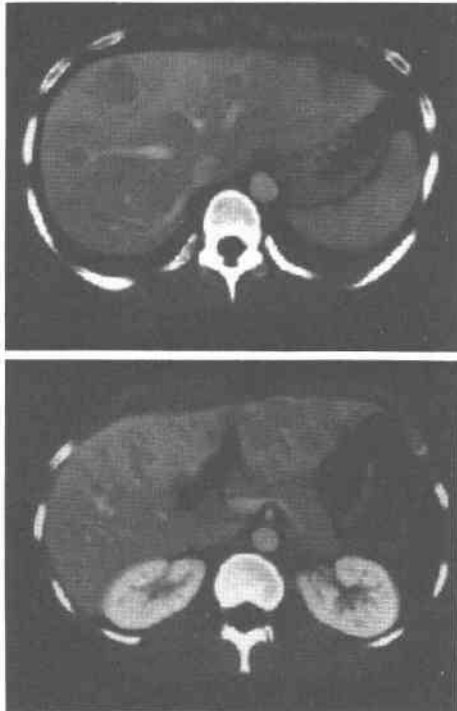
発症時造影CT(1994年9月26日)：単純CTにて肝外側区域、内側区域、前区域および前・後区域の境界に低吸収域のSOLがあり、造影CTでは内部は不均一で周囲が輪状に造影された。前区域の主腫瘍は最大径5cmで肝外に突出し、内側区域、外側区域には径1~2cmの腫瘍が多発していた(Fig. 1)。

緊急血管造影(1994年9月30日)：肝前区域、内側区

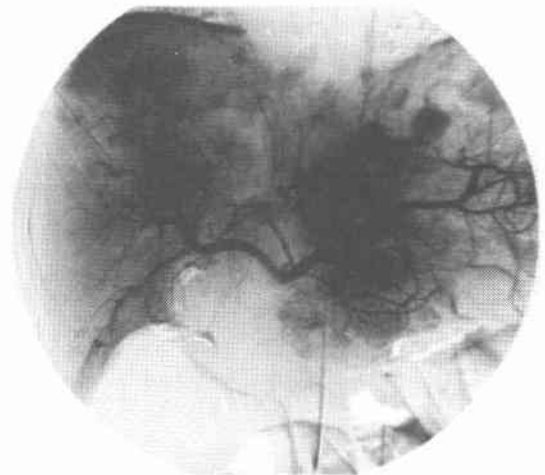
<1997年9月9日受理>別刷請求先：猪飼伊和夫
〒606-01 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学医学研究科消化器外科

Table 1 Laboratory data on admission

GOT	20 IU/L	HBs-Ag	(-)
GPT	11 IU/L	HBs-Ab	(-)
ALP	198 IU/L	HBc-Ab	(-)
γ -GTP	25 IU/L	HBe-Ag	(-)
CHE	295 IU/L	HBe-Ab	(-)
T-Bil	0.6 mg/dl	HA-Ab	(-)
Alb	4.6 g/dl	HCV-Ab	(-)
PT	97 %	AFP	<3.0 ng/ml
ICGr15	3 %	PIVKA-II	<1.0 ng/ml
HBV-DNA	(-)	CA19-9	<5 U/ml
HCV-RNA	(-)	CEA	<0.06 AU/ml

Fig. 1 The contrast enhanced CT (94,9,26). There were space occupying lesions at the liver.

域、外側区域に多数の腫瘍濃染を認めたが、血管外への造影剤の漏出は確認できなかった。門脈造影では特に異常を認めなかった (**Fig. 2**)。左、中、右肝動脈からマイトマイシンC計10mg、アドリアマイシン計30mgとリピオドール10mlおよびスポンゼル細片にてTACEを施行した。

Fig. 2 The emergent celiac angiography (94,9,30). There were multiple tumor stains at the liver. The extravasation was not observed.

TACE後のCTにて腫瘍へのリピオドールの集積は良好であったが、腫瘍は完全壊死には至らず周囲に再増殖が認められたため、その後2回のTACEが施行された。

術前CT(動脈相)(1995年9月6日):肝前区域のリピオドール集積部の周辺が淡く造影された。リピオドールの集積した前・後区域の境界および外側区域の腫瘍の周辺には造影される部分は認めなかった (**Fig. 3**)。

以上から肝前区域の腫瘍は完全には壊死に陥っていないと診断され、外科的治療を目的に当科に紹介されて、1996年10月6日手術を施行した。

Fig. 3 The arterial phase of CT before the surgery. (95,9,6). There was an enhanced lesion around the SOL with lipiodol accumulation at the anterior segment, which suggested the regrowth of the tumor.



手術時所見：肝臓は慢性肝炎，肝硬変の所見を認めなかった。S8・S4にかけて径4cmの腫瘍を認め，外側区域にはおよそ1cmの腫瘍を多数触知した。S7, S8の境界近傍の後区域に8mm大の2個の腫瘍を触知したが，それら以外に肝後区域には腫瘍を認めず，S7の2個の腫瘍を含めて左3区域切除術を施行した。

肝癌取扱い規約：ALMP-Mt (5.5×5.5×5.0cm, 1.0×1.0cm, 0.8×0.8cm, 0.7×0.7cm, 0.5cm以下多数)，H₄，Eg，Fc(-)，Sf(-)，S₂(Gall bladder)，N(-)，Vp₀，Vv₀，B₀，IM₃，P₀，TW(+)，Z₀，T₄，N₀，M₀，Stage IV-A，Hr-3+ (LMAcp)，R₀，相対的非治癒切除。

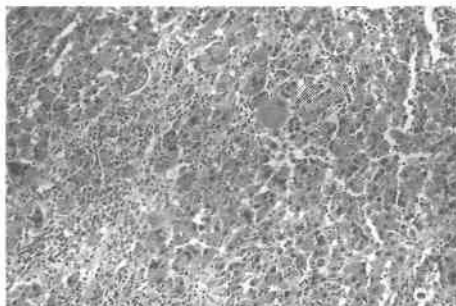
肉眼的病理所見：内側区域，外側区域，後区域に多発した腫瘍のほとんどは完全に壊死していたが，前区域の主腫瘍は壊死部と非壊死部が混在しており，外側区域の腫瘍1つは壊死に陥っていなかった(**Fig. 4**)。

組織学的病理所見：前区域の主腫瘍は広範に壊死が認められるものの，巨核，異型の巨細胞を混じた，好

Fig. 4 Macroscopic findings. Viable lesion and necrotic lesion are intermingled in the main tumor of the anterior segment.



Fig. 5 Histopathological findings. HE stain ×100. Poorly differentiated hepatocellular carcinoma is shown. The main tumor has also the viable lesion and necrotic lesion.



酸性胞体をもつ異型細胞が不規則な索状あるいは胞巣を形成しつつ増殖していた。腫瘍細胞の核は類円形のものも多く，大きい核小体を有し，胞体は概して広く，均質好酸性で低分化型肝細胞癌であった(**Fig. 5**)。

また，非癌部の肝組織は炎症細胞浸潤を認めず，またビクトリア・ブルーにて染色されず HBs-Ag は陰性であった。

術後経過：経過良好で1年7か月経過した現在，無再発生存中である。

3. 考 察

本邦では肝細胞癌の症例はほとんどが HBs-Ag 陽性または HCV-Ab 陽性の肝炎関連肝癌であり，中でも C 型肝炎によるいわゆる C 型肝炎が多く，全体の 76% を占める³⁾。C 型肝炎では水平感染により慢性肝障害から肝硬変を来した上で発癌するとされており，50 歳以降の中高齢者に肝細胞癌が発症することが多い。一方，若年者，特に 20 歳未満の肝癌は 0.4~0.9% と極めて少なく B 型肝炎由来の肝癌が優位となる¹⁾²⁾。年齢別にみると肝細胞癌の HBs-Ag 陽性率は 30

歳代で70%ともっとも高く、20歳代以下ではおよそ40%、40代以降は著減し、HCV抗体陽性者が優位となる³⁴⁾。B型肝炎の慢性化症例のほとんどは垂直感染によるものであり、B型肝炎ウイルスゲノムの肝細胞への組み込み、特にX遺伝子を含めた多段階発癌の可能性が示唆されており、C型肝炎には認められないこの遺伝子組み込みが若年者における発癌と関連が深いと考えられている。これに対して、肝炎の関連のない非B非C型肝炎は11%と少ない³⁾。またHBs抗原陰性の症例でも、その肝癌組織中40%にHBV-DNAが検出されるという報告があり、自験例のように全く肝炎の既往のない症例はさらに少ないと考えられる⁵⁾。非B非C型肝炎の中にはアルコール性肝硬変、Hemochromatosisや原発性胆汁性肝硬変に伴うもの、Anabolic steroidや経口避妊薬などによる薬剤性のものなどがあげられるが、わが国での報告例は少なく、自験例はいずれにも該当しない^{2)6)~10)}。また、若年者肝癌の特異なタイプとしてFibrolamellar typeもあげられるが、組織学的に異なっている。本症例は非B非C肝癌であるうえ、発癌の誘因となる既往歴も特定できないまれな症例と考えられる。

若年者の肝細胞癌はB型肝炎由来であることが多く、一般に肝硬変の合併が少ないか肝障害が認められても軽度である^{4)11)~13)}。また、AFP高値例が多いこともよく指摘されているが^{1)4)11)~13)}、このことはB型肝炎細胞癌においてAFPがC型、非B非C型に比べて8~10倍もの値をとる事が多いこと¹⁴⁾、若年者肝癌の多くがB型肝炎由来であることと関連していると推測される。一方、自験例は非B非C肝癌でありAFPは正常範囲内であった。

症候的には若年者の肝癌では腹痛、腫瘍の破裂をみるものがそれぞれ73%、23%と中高年者より高率であり、有症状例が多い¹²⁾。進行度については近藤らによるとStage IVが半数以上をしめ、国外の報告でも腫瘍が両葉を占居する例が50~70%を占めるとされ、進行度が高い傾向にあるが¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾、切除率は中高年者と比べて変わらない³⁾。これは肝機能が比較的良好に保たれており、中高年より肝切除の耐術能が高いことによると推測される。

若年者の肝癌では腫瘍の完全切除が予後の改善に重要であり、外科的治療が第1選択と報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。自験例は腫瘍破裂をきたしたため緊急TACEを施行し良好な腫瘍壊死効果が得られたが、経過観察中に局所再発および肝内転移をきたした。肝4区域に

およぶ進行肝癌であったが、幸いにも完全切除でき1年半たった現在も無再発生存中である。したがって、併存肝病変合併の少ない若年者肝癌ではたとえ高度進行肝癌であっても腫瘍の完全切除が可能であるならば、可及的早急に手術を施行するべきであると考えられる。

文 献

- 1) Guglielmi M, Perilongo G, Cecchetto G et al: Rationale and result of the international society of pediatric oncology (SIOP) Italian pilot study of childhood hepatoma; surgical resection d'emblee or after primary chemotherapy? *J Surg Oncol Suppl* 3: 122-126, 1993
- 2) Collier JD, Curless R, Bassendine MF et al: Clinical feature and prognosis of hepatocellular carcinoma in Britain in relation to age. *Age and Aging* 23: 22-27, 1994
- 3) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌に関する追跡調査—第12報—。日本肝癌研究会事務所, 京都, 1996
- 4) Namieno T, Kawata A, Satou N et al: Age-related, different clinicopathologic features of hepatocellular carcinoma patients. *Ann Surg* 221: 308-314, 1995
- 5) 小池克郎: HBVと肝発癌。外科治療 73: 493-501, 1995
- 6) Farinati F, De Maria N, Naccarato R et al: Hepatocellular carcinoma in alcoholic cirrhosis: Is sex hormone imbalance a pathogenic factor? *Euro J Gastroenterol Hepatol* 7: 145-150, 1995
- 7) Bloom PD, Gordeuk VR, MacPhail AP: HLA-linked hemochromatosis and other forms of iron overload. *Dermatol Clin* 13: 57-63, 1995
- 8) Farinati F, Floreani A, Chiamonte M et al: Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 21: 315-316, 1994
- 9) Kosaka A, Takahashi H, Katsuta K et al: Hepatocellular carcinoma associated with anabolic steroid therapy; report of a case and review of the Japanese literature. *J Gastroenterol* 31: 450-454, 1996
- 10) Tavani A, Negri E, La Vecchia C et al: Female hormone utilisation and risk of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 67: 635-637, 1993
- 11) 古沢明彦, 鶴浦雅志, 野ツ俣和夫ほか: 若年者肝細胞癌の臨床病理学的検討。日消病会誌 86: 2765-2772, 1989
- 12) 近藤 敏, 瀬川 徹, 一瀬浩郎ほか: 若年者肝細胞癌症例の検討。日消外会誌 24: 1196-1200, 1991
- 13) 横井 一, 北川真人, 川原田嘉文ほか: 若年者B

- 型肝細胞癌の臨床病理学的検討—背景因子, 腫瘍進展度, 切除後の予後—. 日臨 53(増): 698—703, 1995
- 14) 田中照二, 猫橋俊文, 増井良臣: B型原発性肝細胞癌の臨床統計学的研究. 日臨 53(増): 680—686, 1995
- 15) Vos A: Primary liver tumours in children. Euro J Surg Oncol 21: 101—105, 1995
- 16) Pazdur R, Bready B, Cangir A: Pediatric hepatic tumors; clinical trials conducted in the United States. J Surg Oncol Suppl 3: 127—130, 1993
- 17) Wheatly JM, Laquaglia MP: Management of hepatic epithelial malignancy in childhood and adolescence. Semin Surg Oncol 9: 532—540, 1993

A Case of Juvenile Hepatocellular Carcinoma without Hepatitis Infection

Miwa Churiki¹⁾, Iwao Ikai¹⁾, Masayuki Yamamoto¹⁾, Toshio Matsushita²⁾,
Masato Noguchi³⁾, Tadashi Sago³⁾ and Yoshio Yamaoka¹⁾

Department of Gastroenterological Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine¹⁾
Department of Surgery²⁾ and Radiology³⁾, Fukui Red Cross Hospital

We report a 17-year-old male patient with hepatocellular carcinoma (HCC) without hepatitis. His first complaint was severe epigastralgia which suggested tumor rupture. CT and US revealed multiple tumors in both lobes of the liver. But emergency selective angiography did not reveal extravasation, and transcatheter arterial chemoembolization was performed. With no particular findings in the upper and lower gastrointestinal tract, he was diagnosed as having primary liver cancer. He had neither hepatitis B or C virus related antigens nor antibodies. One year after the onset, he was referred to our hospital and underwent a left trisegmentectomy of the liver. He is doing well without recurrence 19 months after surgery. This is a rare case of juvenile HCC without a past history of viral hepatitis.

Reprint requests: Iwao Ikai Department of Gastroenterological Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine
54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, 606-01 JAPAN