

2回の肝切除術により再切除後5年以上無再発生存中の 肝外発育型肝細胞癌の1例

山梨医科大学第1外科

松田 政徳 藤井 秀樹 茂垣 雅俊 松本 由朗

症例は57歳の女性。1992年7月14日、肝外発育型肝細胞癌の診断で肝外側区域切除を施行した。腫瘍は細い茎で肝外側区域と連続し、最大径6.5cmの有茎型腫瘍で、肝内に腫瘍性病変は認めなかった。腫瘍は病理組織学的に中～低分化型肝細胞癌で、茎の部分で腫瘍の脈管侵襲を認めた。術後18か月目、内側区域に径1.5cmの腫瘍を認め、再切除術を実施した。再発腫瘍は組織学的に初回切除腫瘍の組織型に類似した中分化肝細胞癌であり、肝内転移再発と考えた。その後は5年以上無再発で生存中である。肝外発育型肝細胞癌は有茎型であっても肝内転移を考慮した系統的肝切除術を選択する必要があることを示唆する症例である。

はじめに

肝外発育型肝細胞癌は比較のまれで、術前診断に難渋する場合も多い。また、通常の肝細胞癌に比較して臨床症状の発現が遅いため、早期に発見されることが少なく、肝内転移や門脈侵襲の頻度が高く、切除率が高い反面予後は不良である¹⁾。今回われわれは、肝外側区域に発生した有茎型の肝外発育型肝細胞癌に外側区域切除を施行し、その18か月後に発見された単発の再発巣を再切除、その後は5年以上無再発生存中の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：57歳，女性

主訴：食後の腹部膨満感

既往歴：日本住血吸虫症の治療歴有り。飲酒歴，喫煙歴なし。輸血歴なし。

家族歴：父が肺癌で死亡。肝疾患なし。

現病歴：1992年1月ごろより、食後に膨満感を感じていたが放置していた。同年4月の健康診断の上部消化管透視検査にて胃に異常を指摘され、精査加療目的で5月当院に入院した。前年も同様の検査を受けているが、この時は異常は指摘されていない。

初回入院時現症：身長155cm，体重55kg。貧血，黄疸を認めなかった。胸部異常なし。心窩部に軽度の圧痛を認めたが腫瘍は触知せず，肝臓，脾臓も触知しな

Table 1 Laboratory data on initial admission

TP	7.7 g/dl	WBC	3,400 / μ l
Alb	4.8 g/dl	RBC	445 \times 10 ⁴ / μ l
ZTT	3.8 KU	Hb	13.2 g/dl
TTT	0.9 KU	Ht	42.3 %
T-Bil	0.6 mg/dl	Plt	129 \times 10 ³ / μ l
D-Bil	0.4 mg/dl		
ALP	119 U/l	HBsAg	-
LAP	66 U/l	HBsAb	-
γ GTP	22 U/l	HBeAg	-
GOT	32 U/l	HBeAb	+
GPT	23 U/l	HBcAb	+
T-chol	210 mg/dl	HCVAb	-
CEA	0.5 mg/dl		
BUN	12 mg/dl	CEA	2.1 ng/ml
ICG15	6.0 %	AFP	74,000 ng/ml
PT%	112 %	PIVKA-II	9.7 AU/ml

かった。

初回入院時検査所見：血算，血液生化学検査，血液凝固検査に異常は認めなかった。ICG_{R15}は6.0%で臨床病期²⁾。HBs抗原陰性，HBs抗体陰性。HBe抗原陰性，HBe抗体陽性。HBc抗体陽性。HCV抗体陰性。AFPは74,000ng/ml，PIVKA-IIは9.7AU/mlと上昇を認めた（Table 1）。

上部消化管造影検査：胃弓窿部は壁外から尾側に半球状に圧排されていた。粘膜面には異常を認めなかった。

上部消化管内視鏡検査：胃弓窿部に半球状の粘膜腫

< 1999年9月22日受理 > 別刷請求先：松田 政徳
〒409 3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110 山梨
医科大学第1外科

Fig. 1 Computed tomography (CT) before the primary operation revealed spherical mass, 6.5cm in diameter, which was connected to the lateral segment of the liver by a thin stalk.



Fig. 2 Resected specimen of the primary operation: Lateral segment of the liver together with spherical mass, 6.5cm in diameter, which was connected to the lateral segment with thin stalk was demonstrated. There was no tumor in the lateral segment of the liver.



瘍様の隆起性病変が存在したが、粘膜面に異常は認められなかった。

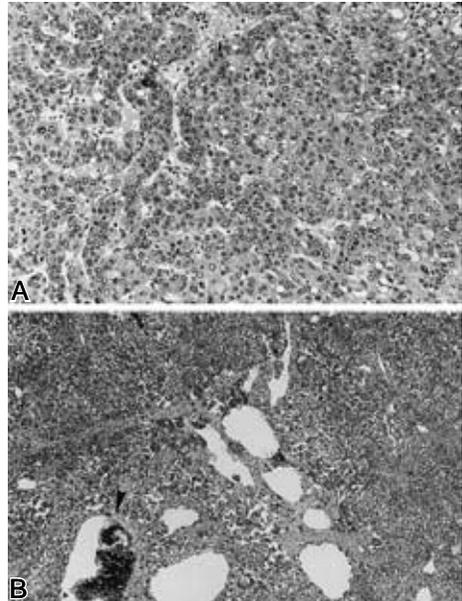
腹部 CT (computed tomography) 検査: 肝外側区域の左側に直径6.5cmの球状の腫瘤像を認めた。造影 CT では、腫瘤の内部が不均一に造影され、肝実質よりも早期に造影剤が消退した。肝臓内に腫瘤像は認めなかった (Fig. 1)。

腹部血管造影検査: 左肝動脈の外側区域枝の末梢にすだれ状の腫瘍血管と腫瘍濃染像を認めた。中肝動脈、右肝動脈領域には異常所見を認めなかった。

以上より、肝外側区域から肝外性に発育した肝細胞癌の診断で1992年7月14日、開腹手術を施行した。

初回手術所見: 腫瘍は肝外側区域の左縁と細い茎で

Fig. 3 A: Microscopic findings of the pedunculated tumor showed moderately to poorly differentiated HCC (H & E, $\times 200$) B: Cancer cells invaded into small vessels in the stalk of the tumor (arrow head) (H & E, $\times 100$)



連続した径6.5cmの球状の腫瘍で、腫瘍は胃弓窿部および横隔膜と癒着していたが、術中迅速病理検査では癌の浸潤はなかった。術中超音波検査で、肝臓は日本住血吸虫症による線維化のため、亀甲様紋様を認めたが腫瘍性病変は認められなかった。肝外側区域切除術と胆嚢摘出術を施行した。

切除標本肉眼所見: 腫瘍は最大径6.5cmで、細い茎で肝臓と連続し肝臓と共通の被膜を有していた。外側区域肝臓には腫瘍は認められなかった (Fig. 2)。

切除標本病理組織学的所見: 腫瘍は中～低分化型肝細胞癌で、茎の部分で脈管侵襲を認め癌細胞が肝臓に浸潤していた。茎には、胆管、門脈、動脈、静脈が存在した。非癌部肝臓のグリソン鞘内に住血吸虫卵を認めたが肝硬変は存在しなかった (Fig. 3A, B)。

術後経過: 術後経過は良好で第21病日に退院。手術後、腫瘍マーカーは著明に低下した。しかし、1993年12月よりAFPが上昇しはじめ (Fig. 4)、1994年1月、腹部CT検査で肝内側区域に0.6cmの低吸収域を認めた (Fig. 5A)、徐々に増大するため、精査加療目的で入院した。血管造影検査では、腫瘍濃染像は不明瞭であったが、CT during arterial portography (CTAP) で内側

Fig. 4 Serial changes of tumor markers and clinical course.

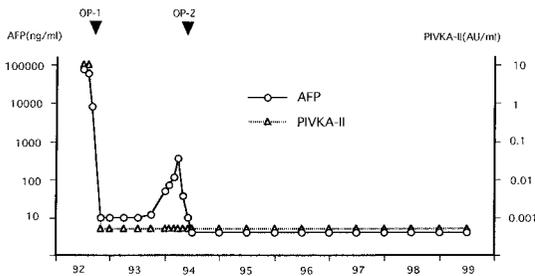


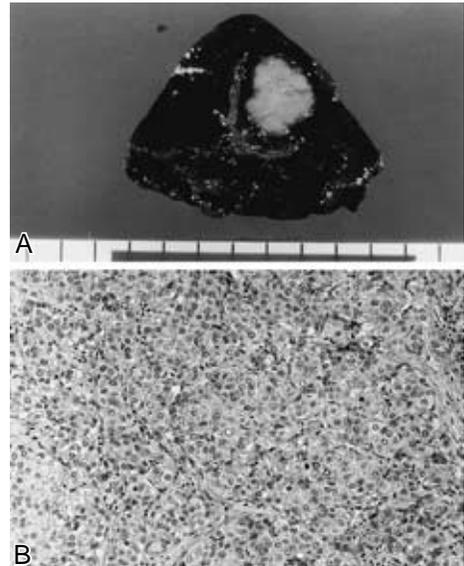
Fig. 5 A : CT revealed single nodular tumor, 0.6cm in diameter, in the medial segment of the liver, in January 1994. B : CT during arterial portography (CTAP) showed perfusion defect, 1.5cm in diameter, in the same part of the medial segment of the liver, two months after the initial CT diagnosis of the recurrence.



区域に1.5cmの perfusion defect を認め (Fig. 5B), 肝細胞癌の再発の診断で1994年 3月24日, 内側区域部分切除術を施行した .

再切除標本の肉眼所見 : 肝内側区域部分切除標本の断面には1.5 × 1.1cm の黄白色調の腫瘍が存在した . 境界は明瞭であるが被膜の形成は認めなかった (Fig. 6 A).

Fig. 6 A : Cut surface of partially resected medial segment of the liver revealed yellowish white tumor, 1.5cm in maximal diameter. B : Microscopic findings of the recurrent tumor showed moderately to poorly differentiated HCC which was similar to the pedunculated tumor resected at the initial operation (H & E, × 200)



再切除腫瘍の病理組織学的所見 : 腫瘍は初回切除腫瘍に類似した中～低分化型肝細胞癌で, 腫瘍内に高分化型肝細胞癌は存在しなかった . 非腫瘍部の肝臓は, 初回手術時と同様の所見であった (Fig. 6B). 以上の所見から, 再発腫瘍は多中心性発生³⁾ではなく, 初回切除腫瘍の肝内転移再発と診断した .

再手術後経過 : 再手術後は外来にて毎月経過観察を行っているが, 5年以上経過した現在も AFP および PIVKA-II の値は正常値で推移し (Fig. 4), 画像上も再発を疑う所見は認めない .

考 察

著者らは, 本症例の再発腫瘍は初回切除腫瘍の肝内転移と診断した . その理由は, 再発腫瘍は組織学的に初回切除腫瘍の組織像に類似した中～低分化型肝細胞癌であり, 直径1.5cm と比較的小さいにもかかわらず腫瘍内に高分化型肝細胞癌の領域を全く認めなかったためである . 再発期間が初回腫瘍切除後18か月と比較的長く, 単発であったが, 著者らが先に発表した多中心性発癌の診断基準³⁾には当てはまらず, 初回腫瘍の肝内転移とするのが妥当と考えたためである . しかし,

clonalityを確定診断するためには、分子生物学的な検討が必要である。本症例のごとく、手術後長期間を経て再発した腫瘍が、異時性多中心性発癌ではなく肝内転移である可能性があり⁵⁾、肝細胞癌切除後再発症例の予後のさらなる向上のためには、再発腫瘍のclonalityを鑑別し、その後の治療方針を決定することが重要と考える。

市川ら⁶⁾は、肝外発育型肝細胞癌を、A)異所性発育型(ectopic growing type)、B)肝外発育型(extra hepatic type)に分類し、B)をさらに、肝との間に肉眼的に明瞭な茎がある、a)有茎型(pedunculated type)と、肝内に腫瘍の一部があり、連続性に進展して腫瘍の大部分が肝外に突出する、b)肝外突出型(protorusive type)に分類している。異所性発育型は肝臓との連絡が全くないもの⁷⁾であり、B)が狭義の肝外発育型肝細胞癌である。著者らの症例は、B)のなかの有茎型に分類されるもの⁸⁾と考える。狭義の肝外発育型肝細胞癌の発生機序としては、副肝葉の癌化⁸⁾⁻¹¹⁾、リーデル葉の癌化¹²⁾¹³⁾、肝被膜のグリソン鞘内へ迷入した肝組織の癌化¹⁴⁾、肝硬変突出部からの発癌¹⁵⁾が推定されている。本症例は茎の部分に胆管を含む脈管を有しており、肝外に突出した腫瘍に正常肝細胞の遺残は認められなかったが、本症例の茎部の組織像がCullenの報告¹⁶⁾した副肝葉の接合部の組織に類似しているため、副肝葉からの発癌と推定される。

狭義の肝外発育型肝細胞癌のうち、肝外突出型は脈管侵襲や肝内転移が認められることが多く、区域切除以上の切除が行われることが多い。一方、有茎型では他臓器へ浸潤している場合は合併切除を要するが、肝内転移や肝内への浸潤が少なく、治癒切除例では良好な予後が期待されると報告⁶⁾¹⁷⁾されている。しかし、有茎型では腫瘍自体の切除が容易なため、基部の肝臓は部分切除されるにとどまる場合も多く、このような症例のなかには残肝再発を認めたものもあり、肝部分切除では不十分で、通常肝細胞癌に対する系統的肝切除術を選択する必要がある。突出型、有茎型を問わずいずれに対しても区域以上の肝切除が望ましいとする報告¹⁸⁾もある。本症例においても、有茎型であるにもかかわらず脈管侵襲を認め、肝内転移を来したことは、この考えを支持するものである。

本症例は初回手術からは6年近く、また、再手術からは5年以上無再発生存している。このような長期生存を可能にしている要因には、2度の肝切除によって肝内転移巣を含めた肝細胞癌がすべて切除されたことに

加え、肝硬変を伴わず肝機能が良好で、異時性の多中心性発癌が認められていないことがあげられる。

有茎性の肝外発育型肝細胞癌であっても、腫瘍径が大きく脈管侵襲を伴うものでは、微細な肝内転移巣の存在を考慮して、区域以上の肝切除を行うことが長期生存を得るために重要であると考えた。

本論文の要旨は第2回日本肝臓学会大会(1998年10月金沢)で発表した。

文 献

- 1) 石幡良一,黒田聖仁,高木 徹ほか:血管造影にてhypovascularityを呈した肝外発育型肝細胞癌の一例.肝臓 35:250-255,1994
- 2) 日本肝臓研究会編:原発性肝癌取扱い規約.第3版.金原出版,東京,1992
- 3) 松田政徳,山本正之,茂垣雅俊ほか:多中心性肝細胞癌の臨床病理学的検討.日消外会誌 25:799-806,1992
- 4) Matsuda M, Yamamoto Y, Nagahori K et al: Histopathological analysis of intrahepatic multiple hepatocellular carcinomas possibility of differential diagnosis of their origin by clonal study. Yamanashi Med J 6:193-206,1991
- 5) Matsuda M, Yamamoto M, Matsumoto Y: Metachronous appearance of a rapidly growing metastatic hepatocellular carcinoma 4 years after removal of the primary tumor analysis of clonal origin and loss of heterozygosity at the HP locus on chromosome 16. Exp Clin Cancer Res 11:303-308,1992
- 6) 市川 長,今岡真義,佐々木洋ほか:肝外発育型肝細胞癌6例の検討 肝外発育型肝細胞癌の分類と外科治療.肝臓 25:806-812,1984
- 7) 堀内成人,北村次男,奥田 茂ほか:肝より孤立して後腹腔腔内に存在したヘパトームの1症例.肝臓 10:259-262,1969
- 8) 三好雅人,岩浅 昇,藤井 浩ほか:肝外に発育し腹腔内出血を起こした肝細胞癌の1例.肝臓 18:765-772,1977
- 9) 行徳 豊,杉原 輝,尼崎辰彦ほか:有茎性肝細胞癌の1剖検例.癌の臨 26:92-96,1980
- 10) 佐々木洋,今岡真義,松井征雄ほか:肝外発育型肝細胞癌の1例.日消外会誌 14:1236-1240,1981
- 11) 荒川正博,鹿毛政義,磯村 正ほか:原発性肝細胞癌の病理形態学的研究 肝外に巨大な腫瘍を形成したいわゆる有茎性肝細胞癌7例の検討.肝臓 23:942-948,1982
- 12) 村井紳浩,藤本憲一,平井健清ほか:肝外発育型肝細胞癌の一例.手術 44:497-499,1990
- 13) 富沢直樹,草場輝雄,大和田進ほか:Riedel葉より発生した肝外発育型肝細胞癌の1治療例.日消外

- 会誌 28 : 864 868, 1995
- 14) Goldberg SJ, Wallerstein H : Primary massive liver cell carcinoma. Rev Gastroenterol 1 : 305 313, 1934
- 15) 清原 薫 ,小杉光世 ,伴登宏行ほか : 肝辺縁部肝細胞癌から肝外発育型肝細胞癌への進展を CT にて証明し得た 1 例 .日消病会誌 95 : 155 160, 1998
- 16) Cullen TS : Accessory lobe of the liver. Arch Surg 11 : 718 764, 1925
- 17) 山口 晋 ,菊池賢治 ,花井 彰ほか : 巨大な肝外発育型肝細胞癌の 3 切除例 . 日消外会誌 24 : 2768 2772, 1991
- 18) 佐藤之俊 ,久保琢自 ,出川寿一ほか : 肝外発育型肝細胞癌の 4 切除例 . 日臨外医会誌 54 : 500 505, 1993

A Case of Extrahepatic-Growing Hepatocellular Carcinoma who Survived More than 5 Years without Recurrence, after Resection of Solitary Intrahepatic Metastasis which was Detected 18 Months after the Primary Resection

Masanori Matsuda, Hideki Fujii, Masatoshi Mogaki and Yoshiro Matsumoto
First Department of Surgery, Yamanashi Medical University

A 57-year-old woman, who was negative for HBsAg and HCV-Ab, underwent lateral segmentectomy of the liver with a diagnosis of extrahepatic-growing hepatocellular carcinoma (HCC) 6.5 cm in diameter, which was connected to the lateral segment of the liver by a thin stalk, in July 1992. Histological diagnosis of the tumor was moderately to poorly differentiated HCC with cancer cell invasion of the portal vein in the stalk of the tumor. There was no tumor in other parts of the liver. Eighteen months after operation, computed tomography (CT) revealed a single nodular tumor, 0.6 cm in diameter, in the medial segment of the liver. In March 1994, partial resection of the medial segment of the liver was performed. Histologically, the recurrent tumor was moderately to poorly differentiated HCC which was similar to the primary tumor, so the diagnosis of this recurrent tumor was metachronous appearing intrahepatic metastasis. She survived more than 5 years without recurrence after the second operation. Clinical course of this patient indicated that even though the HCC shows pedunculated type, systemic hepatic resection should be indicated for curative resection.

Key words : repeat hepatic resection, extrahepatic-growing hepatocellular carcinoma, intrahepatic metastasis

【 Jpn J Gastroenterol Surg 33 : 205 209, 2000 】

Reprint requests : Masanori Matsuda First Department of Surgery, Yamanashi Medical University
Tamaho-machi, Nakakoma-gunn, Yamanashi, 409 3898 JAPAN