

## 術前放射線治療を施行した成人肝芽腫の1例

岩手県立胆沢病院外科, 岩手県立中央病院病理診断センター\*

一瀬 亮吾 福森 龍也 関根 祐樹 鈴木 雄  
遠藤 義洋 北村 道彦 富地 信和\*

われわれは術前放射線治療を施行した成人肝芽腫の1例を経験したので報告する。症例は60歳の男性, 1998年3月に検診で肝機能異常を指摘され来院した。エコーで肝右葉に径15cmの腫瘤を認めた。Alpha-fetoprotein(以下, AFPと略記)は11,932ng/mlと高値であり肝細胞癌と診断された。放射線治療を40Gy施行した結果, CT上で最大径6.1cmと著明に縮小しAFPも42ng/mlと低下した。その後AFPが再上昇したため, 1999年6月に肝右葉切除ならびに横隔膜合併切除を施行した。肉眼的には肝右葉に出血と壊死を伴う11×7.5×6cmの結節型の腫瘤を認めた。組織学的に, 腫瘍は大部分が肝芽腫(低分化型~未熟型)の像を示していたが一部に肝細胞癌の像も混在していた。術後経過は良好で, 第22病日に退院したが, 左頸部と肺に腫瘍の転移が出現し術後2か月で死亡した。

### はじめに

肝芽腫は小児肝癌の大部分を占め胎生腫瘍の性格を示すもので, 成人発症例はまれである<sup>1)</sup>。今回, われわれは術前放射線治療を施行した成人肝芽腫の1例を経験した。若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者: 60歳, 男性

主訴: 肝機能異常

既往歴: 18歳, 十二指腸潰瘍。30歳代後半に慢性肝炎を指摘され入院を繰り返し, 腹部エコー(平成8年1月12日には脂肪肝の所見のみ)と血液検査で経過観察していた。

家族歴: 母がB型慢性肝炎。

現病歴: 1998年3月に職場の検診で肝機能異常を指摘され来院した。腹部エコーで肝右葉に腫瘤が認められ4月24日入院した。

入院時現症: 身長173cm, 体重70.9kg。結膜に貧血, 黄疸なし。表在リンパ節は触知せず。肝臓を右肋骨弓下に4横指触知した。

入院時検査所見: GOT 67IU/l, GPT 72IU/lと軽度の肝機能障害が認められ, HCV抗体陽性であった。HBs抗原とHBc抗体は陰性だった。AFPは11,932ng/ml, PIVKA-IIは38,200mAU/mlとともに著しい高値を示しICG 15分停滞率は12%と軽度上昇していた。

腹部CT所見: 単純CTにて肝右葉全体を占める直径約14cmの巨大な腫瘍性病変を認めた。晩期相の造影CTでは薄い隔壁を除いて全体に造影効果は弱かった(Fig. 1A)。

腹部エコー所見: 肝辺縁は鈍であり, ほぼ右葉全体を占める内部エコー不均一な直径約15cmの腫瘤を認めた。

以上より, 肝細胞癌と診断したが本人が翌年の定年退職まで手術を拒否したため放射線治療を選択した。放射線治療は肝右葉に対し, 斜め対向2門照射を合計40Gy施行した。その後Field変更して追加照射を予定していたが, 仕事に復帰したいという本人の強い希望で6月15日退院し, 外来にてUFT<sup>®</sup>, クレスチン<sup>®</sup>の内服治療で経過観察していた。11月2日にAFP 42ng/mlと著明に低下, 1999年2月5日のCTでは, 内科入院前の1998年4月22日と比較して最大腫瘍面積の縮小率が83.7%と明らかに腫瘍が縮小し, 腫瘍内に石灰化陰影が認められた(Fig. 1B)。ところが, 同日のAFPは226.0ng/mlと再上昇してきたため, 腫瘍が再び増大する恐れがあると考え, 外科的切除を検討した。CTを中心とする画像診断で腫瘍が単発で限局し, また肝左葉が代償性に肥大し, 肝機能も良好で肝切除に耐えうると判断, 6月2日横隔膜合併切除を伴う肝右葉切除を施行した。

手術所見: 腫瘍は中肝静脈に接していたが, 中肝静脈は温存しつつ, 肝右葉とともに一部左内側区域を切除した。また, 横隔膜に腫瘍の浸潤を認め, 合併切除

<2001年3月28日受理> 刷請求先: 一瀬 亮吾  
〒023 0864 水沢市龍ヶ馬場61 岩手県立胆沢病院外科

Fig. 1 ( A ) Abdominal CT before radiotherapy showed a low-density mass, 14cm in diameter, occupying the whole of the right hepatic lobe ( B ) The mass reduced to 6cm, in diameter, after radiotherapy and in which the calcified masses existed.

( A )  
( B )

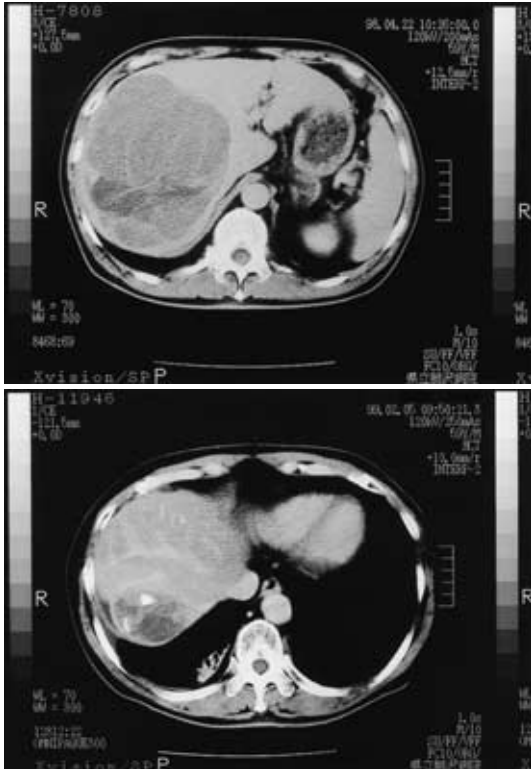
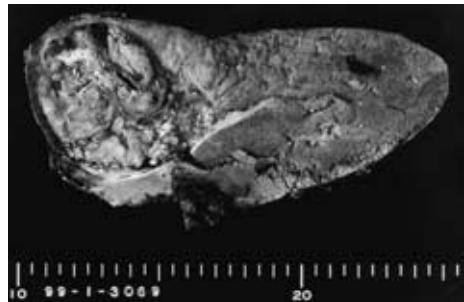


Fig. 2 Macroscopic appearance of the resected liver. The nodular tumor with hemorrhage and necrosis is circumscribed.



肝芽腫の間葉性成分として、石灰化を伴う軟骨組織(成熟～一部未熟型)や類骨組織がみられた。一方、肝細胞癌の成分では好酸性で豊富な胞体を有する大型の腫瘍細胞が索状ないし充実性に増殖し、一部で偽腺管構造を示して増殖する像も認められた。免疫組織学的に、一部の腫瘍細胞に AFP 陽性像( Fig. 5a )がみられ、また増殖能の指標となる MIB-1 ( Ki-67 ) 抗体による免疫染色では、特に肝芽腫の成分で陽性細胞が著増( Fig. 5b )していた。なお、腫瘍組織の約35%は壊死を呈していた。

術後経過：術後経過はおおむね良好で、AFP も正常化した( Fig. 6 )。しかし、8 病日に左頸部に腫脹、圧痛出現し、穿刺吸引細胞診で atypia を示す small round cell が認められ肝芽腫の転移と診断された。22 病日退院したが、40 病日には胸部 X 線で多発肺転移を認めた。58 病日に疼痛と全身状態悪化のため再入院、62 病日多臓器不全で死亡した。

### 考 察

肝芽腫は主に 3 歳以下の小児に発生する比較的まれな固形腫瘍で腎芽腫や神経芽細胞腫よりも少ない<sup>2)</sup>。成人発症例は極めてまれであり、1896 年に Walter<sup>3)</sup> が初の成人例を報告して以来自験例を含めても国内外合わせて 67 例の報告がみられるに過ぎない<sup>1)・15)</sup>。このうち、肝切除術が行われた症例は 17 例であった<sup>1)・7)</sup> が、術後 1 年以上の生存例はわずか 7 例にとどまっている。男女比は 2.3 : 1 と男性に多いが年齢分布に特徴は見られない。

Bortolasi ら<sup>5)</sup>によると肝芽腫は上皮性の成分からなる上皮型と上皮性と間葉性の成分からなる混合型に分類できるが、過去 40 年の成人例肝芽腫 18 例の検討で上皮型の方が有意に予後が良いとしている。自験例の腫

した。

切除標本肉眼所見：肝右葉に境界明瞭で、出血と壊死を伴う結節型の腫瘍( 11 × 7.5 × 6cm )がみられ( Fig. 2 )、また腫瘍内に一部小結節状の軟骨組織( 約 2cm 大 )が認められた。

病理組織所見：腫瘍は結節内に低分化型(胎芽型)～未熟型(未分化型)の肝芽腫( Fig. 3a～d )と中分化～低分化型の肝細胞癌( Fig. 4 )との成分が密接に混在してみられ( mixed type )、前者の成分が約 85%、後者の成分が約 15% からなっていた。腫瘍の多くを占める肝芽腫の成分では類円形ないし立方状を呈する小型の腫瘍細胞が巢状、充実性あるいは索状に密に増殖し、一部で立方状細胞がロゼットを形成して増殖する像や紡錘形細胞が交錯して増殖する像も認められた。また、

Fig. 3 Microscopic features of the hepatoblastoma.

( a ) Solid growth of embryonal and anaplastic tumor cells ( left side ) and cartilaginous island ( right side ) ( b ) Rosette formations of embryonal cells. ( c ) Immature cartilage nodule in the anaplastic cells. ( d ) Osteoid formation in the anaplastic cells.

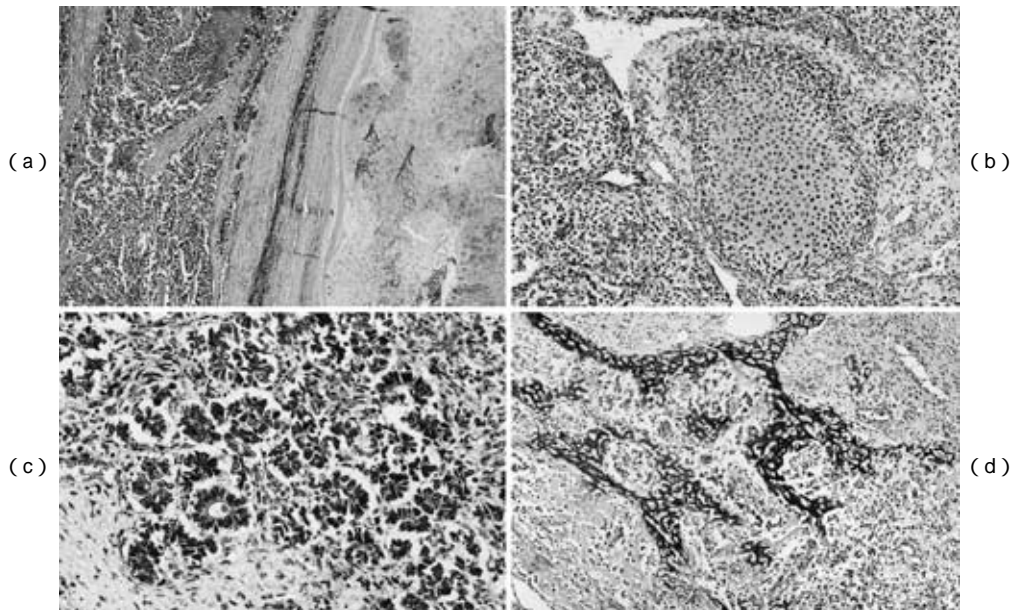
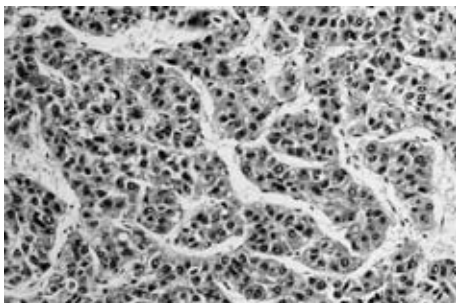


Fig. 4 Microscopic feature of the hepatocellular carcinoma. The tumor cells shows trabecular growth pattern.



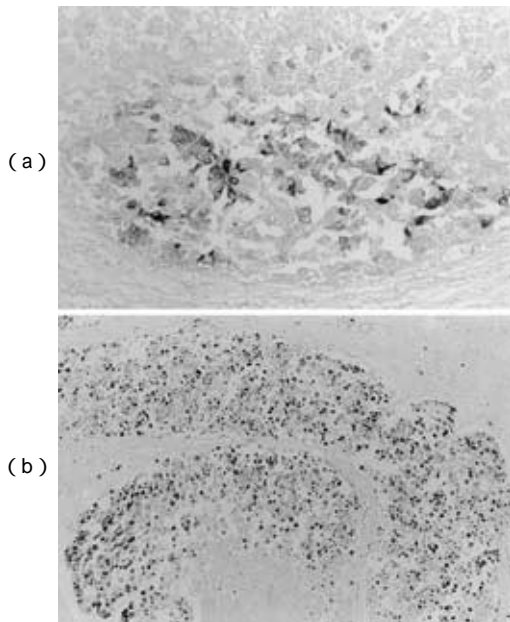
瘍は低分化～未熟型の上皮成分に、軟骨や類骨組織などの間葉系成分が混在した混合型の肝芽腫であり、このため予後が非常に悪かったものと思われる。なお、自験例は、mixed type の悪性肝腫瘍で、大部分に肝芽腫の像を、一部に肝細胞癌の像を混在して認めた。榎本ら<sup>16)</sup>は、肝芽腫と成人型肝細胞癌の混在例は極めてまれで本邦でも 6 例の報告<sup>17)18)</sup>がみられるのみであると述べている。

肝芽腫と肝細胞癌は症状、理学的所見、画像診断での所見が類似しており、それぞれの特徴がないために、術前あるいは剖検前に正確な診断をつけるのは非常に困難である。CT における石灰化が肝芽腫に多いとの報告もあり<sup>4)</sup>、自験例でも放射線治療後に治療前にはなかった肝腫瘍内の石灰化陰影が認められた。切除した肝腫瘍の組織学的検討では、肝芽腫の間葉性成分としての軟骨組織や類骨組織が術前の石灰化陰影に相当する病変とみなされた。検査成績でも特異的なものは見られないが、腫瘍マーカーに関して、Harada ら<sup>4)</sup>によると血清 AFP 値は、小児の肝芽腫においては一般に高値を示すが、成人においては 12 例中 3 例のみが高値を示したとしている。AFP 高値の肝芽腫では、その値の変化が治療効果判定に役立つ場合がある。

成人例肝芽腫の治療では上記の如く術前診断が困難なため肝細胞癌と同じ治療が施されているが、いずれも患者の予後を大きく改善するには至っていない。adriamycin と cisplatin による化学療法が肝芽腫に対し有効との報告<sup>19)20)</sup>もあるが、反対の意見もあり<sup>2)</sup>、有効薬剤、投与法は確立されていない。

自験例は、術前に肝細胞癌と診断され、主に患者の

Fig. 5 Immunohistochemical staining of the hepatic tumor. (a) The cytoplasm of tumor cells are positive for AFP. (b) The nuclei of neumerous tumor cells are stained with MIB-1.



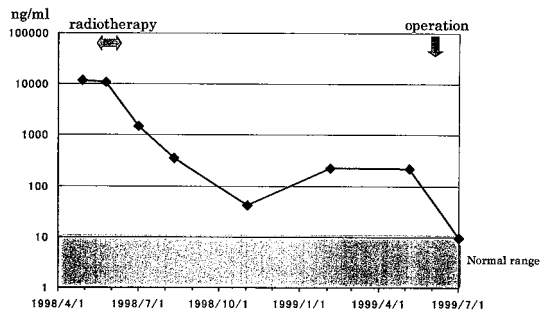
手術拒否という社会的事情により、放射線治療が選択された。一般的に肝腫瘍への放射線療法は無効といわれる<sup>21)</sup>が、近年、50~60Gyの高線量部分肝照射が肝細胞癌に有効とする報告<sup>22,23)</sup>がみられ、当院でも肝細胞癌での有効例を経験している。当初は本症例にも、高線量照射が予定されていた。ところが途中中止で、40 Gyの照射となったものの、腫瘍の著明な縮小とAFPの低下が認められた。

Habrandら<sup>24)</sup>は小児例ではあるが肝芽腫に対する放射線治療の多数例による検討を行い、肝芽腫に25~45 Gy(平均40Gy)の放射線照射が有効で、一方、肝細胞癌ではこの線量での有効性は認めないとしている。また、術後照射の検討では、6~45Gy(平均25Gy)の照射で肉眼的残存病巣の10例中7例に、顕微鏡的残存病巣の4例中3例に有効であったとしている<sup>25)</sup>。以上より成人例においても放射線治療を含めた集学的治療の有効性が示唆される。

文 献

1) Ahn HJ, Kwon KW, Choi YJ et al : Mixed hepatoblastoma in an adult a case report and literature review . J Korean Med Sci 12 : 369 373,

Fig. 6 Change in AFP.



1997

2) Sugino K, Dohi K, Matsuyama T et al : A case of hepatoblastoma occurring in an adult. Jpn J Surg 19 : 489 493, 1989

3) Walter M : Ueber das multiple Auftreten primärer, bösartiger Neoplasmen. Archiv für Klin Chirurgie 53 : 1 58, 1896

4) Harada T, Matsuo K, Kodama S et al : Adult hepatoblastoma : case report and review of the literature. Aust NZ J Surg 65 : 686 688, 1995

5) Bortolasi L, Marchiori L, Dal DI et al : Hepatoblastoma in adult age : a report of two cases. Hepatogastroenterology 43 : 1073 1078, 1996

6) Inoue S, Nagao T, Ishida Y et al : Successful resection of a large hepatoblastoma in a young adult : report of a case. Surg Today 25 : 974 977, 1995

7) 山腰英紀, 下山 潔, 原 正道ほか : 若年成人に発症した高分化型肝芽腫の一例 . 病理と臨 12 : 625 630, 1994

8) Oda H, Honda K, Hara M et al : Hepatoblastoma in an 82-year-old man. Acta Pathol Jpn 40 : 212 218, 1990

9) Green LK, Silva EG : Hepatoblastoma in an adult with metastasis to the ovaries. Am J Clin Pathol 92 : 110 115, 1989

10) Altmann HW : Epithelial and mixed hepatoblastoma in the adult. Pathol Res Pract 188 : 16 26, 1992

11) Kacker LK, Khan EM, Gupta R et al : Hepatoblastoma in an adult with biliary obstruction and associated portal venous thrombosis. HPB Surg 9 : 47 49, 1995

12) Kuniyasu H, Yasui W, Shimamoto F et al : Hepatoblastoma in an adult associated with c-met proto-oncogene imbalance. Pathol Int 46 : 1005 1010, 1996

- 13) Parada LA, Bardi G, Hallen M et al : Cytogenetic abnormalities and clonal evolution in an adult hepatoblastoma. *Am J Surg Pathol* 21 : 1381-1386, 1997
- 14) Slugen I, Fiala P, Pauer M et al : Mixed hepatoblastoma in the adult : morphological and immunohistochemical findings. *Bratisl Lek Listy* 91 : 507-515, 1990
- 15) Mondragon SR, Bernal MR, Sada NLA et al : Epithelial hepatoblastomas in adult. *Rev Gastroenterol Mex* 59 : 231-235, 1994
- 16) 榎本拓茂, 本名敬郎, 原 章彦ほか : 肝芽腫の混在を認めた成人型肝細胞癌の1例. *北里医* 28 : 386-390, 1998
- 17) 三杉和章 : 小児肝癌. 奥平雅彦, 水本龍二, 谷川久一編. *腫瘍鑑別診断アトラス肝臓*. 文光堂, 東京, 1991, p52-57
- 18) 長地史晃, 高橋 広, 木村 茂ほか : 成人型肝癌を合併した肝芽腫の1例. *小児外科* 20 : 1098-1101, 1988
- 19) Quinn JJ, Altman AJ, Robinson HT et al : Adriamycin and cisplatin for hepatoblastoma. *Cancer* 56 : 1926-1929, 1985
- 20) Douglass EC, Green AA, Wrenn E et al : Effective cisplatin based chemotherapy in the treatment of hepatoblastoma. *Med Pediatr Oncol* 13 : 187-190, 1985
- 21) 橋都浩平, 祐野彰治, 仲西博子ほか : 術前化学療法の効果不十分な肝芽腫に対する塞栓療法と術後放射線療法の効果. *小児外科* 27 : 54-58, 1995
- 22) 松浦正名, 石川敦子, 中島信明ほか : 肝細胞癌に対する根治的放射線治療. *日医放線会誌* 54 : 628-635, 1994
- 23) 大原 潔, 菅原信二, 吉田次男ほか : 肝癌集学治療における肝部分照射の放射線耐容. *日医放線会誌* 50 : 146-154, 1990
- 24) Habrand JL, Nehme D, Kalifa C et al : Is there a place for radiation therapy in the management of hepatoblastomas and hepatocellular carcinomas in children? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 : 525-531, 1992
- 25) Habrand JL, Pritchard J : Letter to the editor : role of radiotherapy in hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma in children and adolescents : results of a survey conducted by the SIOF Liver Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 19 : 208, 1991

#### A Case Report of Adult Hepatoblastoma with Preoperative Radiotherapy

Ryogo Ichinose, Tatuya Fukumori, Yuki Sekine, Yu Suzuki,  
Yoshihiro Endo, Michihiko Kitamura and Nobukazu Tomichi\*  
Department of Surgery, Iwate Prefectural Isawa Hospital  
\*Department of Pathology, Iwate Prefectural Central Hospital

We present a very rare case of adult hepatoblastoma with preoperative radiotherapy. A 60-year-old man came to our hospital because of liver dysfunction. On admission, ultrasonography showed a mass lesion, 15 cm in diameter, in the right lobe of the liver. The alpha-fetoprotein (AFP) level was 11,932 ng/ml, and we made a diagnosis of hepatocellular carcinoma. Radiotherapy with a dose of 40 Gy was performed, and the tumor shrank to 6 cm, in diameter, and the AFP level decreased to 44 ng/ml. The AFP level later increased again and we performed right hepatic lobectomy with partial resection of the diaphragm one year after the initial radiotherapy. The tumor was the nodular type, measured 11 × 7.5 × 6 cm, and was hemorrhagic and necrotic. Histologically, most of the tumor was composed of embryonal and anaplastic hepatoblastoma, but hepatocellular carcinoma was detected in a small portion of the tumor. The patient left the hospital on post operative day 22, but died of multiple metastasis to the left neck and both lungs 2 months after the operation.

Key words : adult hepatoblastoma, radiotherapy

[ *Jpn J Gastroenterol Surg* 34 : 590-594, 2001 ]

Reprint requests : Ryogo Ichinose Department of Surgery, Iwate Prefectural Isawa Hospital  
61 Ryuugababa, Mizusawa, 023-0864 JAPAN