

## 膵頭後部リンパ節に転移再発し外科的治療にて長期無再発生存が 得られたインターフェロン療法後肝細胞癌の 1 例

東京女子医科大学消化器病センター外科

片桐 聡 山本 雅一 大坪 毅人 桂川 秀雄  
吉利 賢治 濱野 美枝 有泉 俊一 高崎 健

症例は 61 歳の女性。C 型慢性肝炎にてインターフェロン療法を施行し、complete response が得られていた。その 1 年半後の 1995 年 10 月に、直径 3cm の肝癌の診断にて S4S8 切除を施行した。病理所見は索状型の中分化型肝細胞癌、fc ( + ) fc-inf ( + ) vp0 vv0 b0 tw0 im0 であり、非癌肝は慢性肝炎であった。術後半年後の腹部超音波検査にて膵頭部後面に直径 2cm 大の腫瘤を認めた。腹部 CT では円形の境界明瞭な結節で、腹部血管造影にて淡い腫瘍濃染を認めた。肝細胞癌術後リンパ節転移の診断にてリンパ節摘出術を施行した。病理所見ではリンパ節内に solid に増殖する低分化型肝細胞癌を認めた。現在、再手術後 6 年以上が経過したが、肝内、リンパ節とも再発は認めていない。肝細胞癌リンパ節転移再発は比較的まれな再発様式であり、肝内転移巣がなく、転移リンパ節が局限していれば外科的治療により予後は期待できると思われた。

### はじめに

肝細胞癌のリンパ節転移再発は再発症例中の 2.2% を占め、比較的まれな再発部位とされている<sup>1)</sup>。その治療については明確に記した報告は少なく、臨床における取り扱いに際して苦慮することが多い。

今回、インターフェロン療法後の肝細胞癌肝切除術後に膵頭後部リンパ節に転移再発を認め、外科的治療にて長期無再発生存が得られている症例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：61 歳、女性

主訴：なし。

既往歴：1993 年、C 型慢性肝炎の診断にてインターフェロン(以下、IFN)療法を受け、その後、トランスアミナーゼの正常化と HCV-RNA 定性陰性化を認め、complete response と診断された。1995 年 10 月、肝細胞癌にて肝切除を施行されて

いる。

輸血歴：1965 年、出産時胎盤剥離の出血に対して大量輸血施行された。

家族歴：特記すべきことなし。

飲酒歴：なし。

現病歴：1996 年 3 月に肝切除後 follow up の腹部超音波検査(以下、US)にて、膵頭部後面に直径 2cm 大の腫瘤を認め、同年 4 月 10 日精査目的に入院となった。

入院時現症：身長 153cm、体重 50kg、体格中等度、栄養状態良好。腹部は平坦、軟で腹水を認めず、右季肋部に肝は触知せず。眼球結膜に黄染はなく眼瞼結膜に貧血なし。

入院時血液生化学検査所見：軽度の貧血と血小板の低下を認めた。ICG R<sub>15</sub> は 9% で、AFP PIVKA-II は正常であったが、CA19-9 の軽度上昇を認めた (Table 1)。

初回手術所見：1995 年 10 月 16 日に直径 3cm の肝細胞癌の診断にて肝 S4S8 切除をグリソン一括処理法で行った。肉眼型は単純結節周囲増殖型であり (Fig. 1)、病理所見は索状型の中分化型肝

Table 1 Laboratory data on admission

T. P	8.2 g/dl	WBC	7,400 /mm <sup>3</sup>
ALB	4.8 g/dl	Hb	11.7 g/dl
T. Bil	0.5 mg/dl	Plt	13.1 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
D. Bil	0.2 mg/dl		
AST	17 IU/L	TT	66.6
ALT	8 IU/L	%PT	76.4 %
ALP	177 IU/L	HPT	73.9 %
ch-E	348 IU/L		
γ-GTP	22 mU/ml	ICG	9 %
amylase	109 IU/L		
FBS	109 mg/dl	HBs-Ag	( - )
		HBs-Ab	( - )
AFP	7 ng/ml	HCV-Ab	( + )
PIVKA-II	0.03 AU/ml	HCV-RNA	( - )
CEA	2 ng/ml		
CA19-9	57 U/ml		

Fig. 1 The cut surface of the specimen showed hepatocellular carcinoma of 3 cm in dimension.

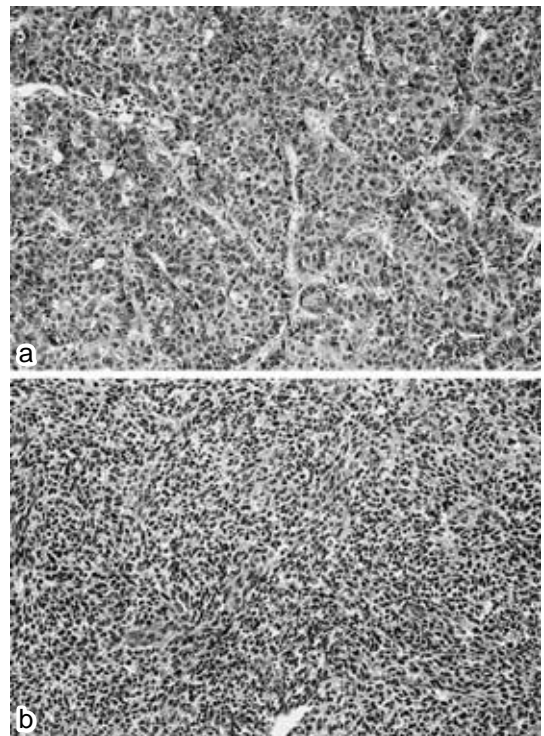


細胞癌で, fc ( + ) fc-inf ( + ) vp0 vv0 b0 tw0 im 0 で,腫大したリンパ節はなく n0 であった .また,一部に sarcomatous change を認めた( Fig. 2 ). 非癌肝は chronic hepatitis であった .術後経過良好にて同年 10 月 23 日に退院となった .

入院時画像診断所見: 腹部 US にて, 臍頭部後面に直径 2cm 大の低エコーを呈する腫瘤を認めた( Fig. 3 ). 腹部 CT にて, 円形の境界明瞭な結節性腫瘤であり ( Fig. 4 ), 腹部血管造影で胃十二指腸動脈領域に淡い腫瘍濃染を認めた ( Fig. 5 ). 肝内転移や多臓器遠隔転移は認めなかった .

以上より, 肝細胞癌術後のリンパ節転移再発と

Fig. 2 Pathological findings showed moderately differentiated hepatocellular carcinoma ( a ) with sarcomatous change ( b )( H&E stain x 20 )



診断, 同年 4 月 23 日開腹となった .

手術所見: 臍頭部後面の肝癌取扱い規約によるところの No. 13 に, 弾性軟の境界明瞭な腫大した 2cm 大のリンパ節を認めた . Kocher 受動を行いリンパ節摘出術を施行した . また, 腹腔内検索から, 肝十二指腸間膜および臍頭周囲に他の腫大したリンパ節はなかった .

病理組織学的所見: 摘出リンパ節内に solid に増殖する低分化型肝細胞癌を認めた ( Fig. 6 ).

術後経過: 経過良好にて 5 月 2 日退院となった . 現在, リンパ節摘出後 6 年以上が経過 . 初回肝切除時に AFP は 4,700ng/ml まで上昇していたが, その後に再上昇はなく, 肝内, リンパ節とも再発は認めず外来通院中である . また, トランスアミナーゼは正常値を保ち, HCV-RNA 定性は陰性化のみである ( Fig. 7 ).

Fig. 3 Abdominal ultrasonography performed 5 months postoperatively disclosed a low echoic mass posterior to behind the pancreas head.( arrow )

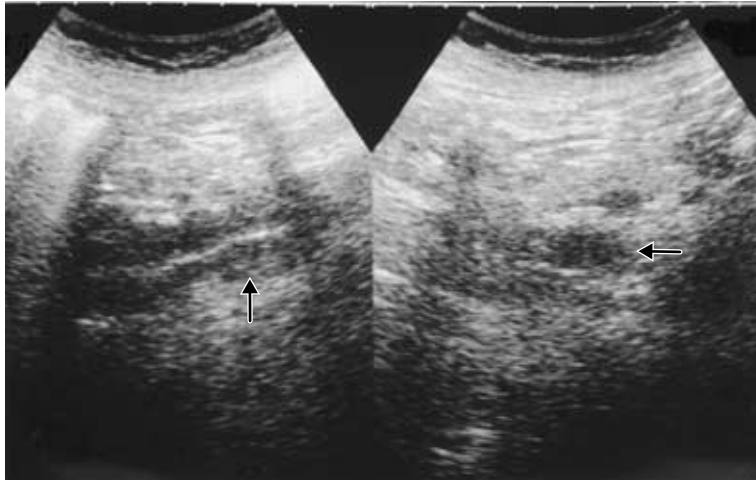


Fig. 4 Abdominal computed tomography revealed a low density tumor at the level of the pancreas head.( arrow )



Fig. 5 Angiography revealed a slightly hypervascular lesion at the gastroduodenal artery.( arrow )



### 考 察

肝細胞癌の再発部位は、第15回全国原発性肝癌追跡調査報告において肝が86.4%で、以下肺4.5%、骨4.1%、リンパ節2.2%の順に記載されている<sup>1)</sup>。当施設で経験した過去10年1,026例の肝切除例における再発部位でもリンパ節は1.8%のみであった<sup>2)</sup>。また、肝細胞癌切除例における同時性リンパ節転移症例は0.74%であった<sup>3)</sup>。このように肝細胞癌のリンパ節転移は比較的まれな転移形態と考えられる。

その一方で、明確な転移リンパ節の治療方針も含んだ報告も散見されるようになってきた。Table 2に残肝再発がない肝切除後のリンパ節転移再発症例の報告を示す<sup>4)-16)</sup>。自験例も含めた16症例中12例に外科的治療が選択されており、5年以上の長期生存例は自験例とUneら<sup>6)</sup>の2例に認め、9例が生存していた。また、明確な記載が

Fig. 6 The lymph node showed poorly differentiated hepatocellular carcinoma with solid growth. ( H & E stain x 20 )

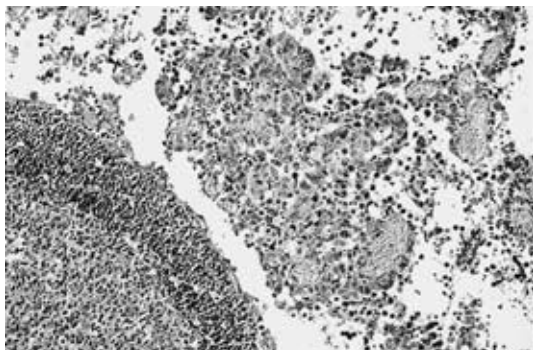
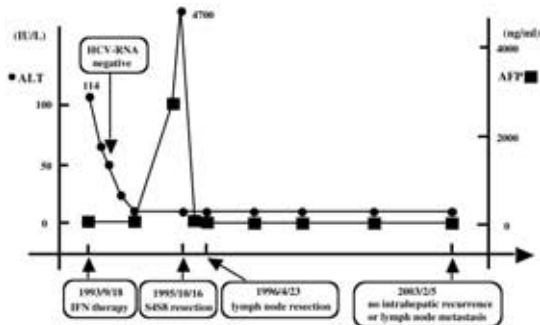


Fig. 7 Clinical course



あった報告の中で、その後にリンパ節再々発をきたした症例はなかった。非切除となった4例中3例は死亡しており、最長生存期間は3年であった。Uneら<sup>8)</sup>、蒔田ら<sup>10)</sup>、坂本ら<sup>11)</sup>、小池ら<sup>16)</sup>は肝内病変がコントロールされていれば、孤立性リンパ節転移には外科的切除で長期予後が期待できると報告している。福田ら<sup>5)</sup>、若林ら<sup>7)</sup>、斎藤ら<sup>9)</sup>は摘出術のみならず初回手術も含め至適リンパ節郭清が重要であるとしている。また、藤森ら<sup>8)</sup>、塩谷ら<sup>15)</sup>は放射線治療も有効な治療に成りえるとしている。しかしながら、リンパ節転移部位については以前に当施設の同時性リンパ節転移症例の検討<sup>3)</sup>から、肝門部または臍頭周囲リンパ節に多い傾向を認め、解剖学的系統的なリンパ流に乗らない skip metastasis も認めた。今回の異時性転移報告 16

Table 2 The cases reports of lymph node metastasis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma

Case	Reference	Primary tumor			Lymph node metastasis				
		Size (cm)	Histology	Liver phrenchyma	Interval (mo)	Site	Treatment	Survival ( mo )	recurrence of lymph node metastasis
1	Nakagawa ( 4 )	?	Ed II	?	43	mediastinum	dissection	4 alive	none
2	Fukuda ( 5 )	2.3	Ed II	Z2	15	# 13b	none	36 died ( hepatic failure )	none
3	Fukuda ( 5 )	5.0	Ed II	Z2	12	# 8a 13a	none	5 died ( hepatic failure )	none
4	Une ( 6 )	6.5	Ed III	Z1	12	# 12	dissection	46 died ( intrahaptic dissemination )	none
5	Une ( 6 )	3.0	Ed II	Z1	10	# 13	dissection	77 alive	none
6	Wakabayashi ( 7 )	5.0	poorly	Z1	14	# 12a b p	none	13 died ( ? )	?
7	Fujimori ( 8 )	18.0	moderately	Z0	76	# 12	radiation	15 alive	?
8	Saito ( 9 )	9.5	moderately	Z0	41	# 5 8a	dissection	?	?
9	Makita ( 10 )	5.0	poorly	?	6	# 8 12 13a	dissection	24 died ( hepatic failure )	none
10	Sakamoto ( 11 )	3.5	moderately	?	34	hilus of the lung	dissection	12 alive	none
11	Inaba ( 12 )	9.0	?	?	1	mediastinum	dissection	17 alive	none
12	Ochiai ( 13 )	2.9	Ed III	?	45	# 12	dissection	39 alive	none
13	Kamata ( 14 )	2.8	Ed II	Z1	24	axillary cavity	dissection	5 alive	none
14	Shiotani ( 15 )	5.0	moderately	Z2	18	mediastinum	dissection	17 diad ( hepatic failure )	none
15	Koike ( 16 )	4.0	Ed I + II	Z1	108	# 7	dissection	14 alive	none
16	Our case	3.0	moderately	Z1	6	# 13	dissection	80 alive	none

例においても肝門部または臍頭周囲リンパ節に多い傾向を認めたが、左胃動脈幹や幽門上、さらに縦隔内や肺門、腋窩などのリンパ節に skip metastasis が認められた。また、むやみなリンパ節郭清は肝細胞癌の根底に慢性肝障害が存在することから術後に難治性の腹水貯留を来しかねない<sup>3)</sup>。以上より、予防的なリンパ郭清には問題がある。また、放射線治療が有効との報告の中に、完全消退した例はない。加えて、リンパ節転移巣を摘出した報告例の中に、リンパ節転移再々発したものはなかった。これらから肝細胞癌術後のリンパ節転移に際しては、術後に肝内のみならずリンパ節転移の存在を念頭においた検索も行い、肝内病巣がないか、あっても十分にコントロールされている場合に限ってのみ、腫大リンパ節を摘出することが望ましいと考える。

今回の症例は肝内病巣がなく、孤立性リンパ節転移に対して切除を行った。術後の経過でもリンパ節再発はなく、残肝内再発も認めないため、長期無再発生存中である。この要因として、リンパ節転移に対して積極的に再切除を行ったのみならず、術前に IFN 療法を施行しトランスアミナーゼと HCV-RNA 定性が持続陰性化していることにも関係がある。IFN 療法において HCV-RNA 定性が陰性化し、あるいはトランスアミナーゼが正常化した群では肝細胞癌の発症抑制効果を認めたと報告されており<sup>17)8)</sup>、また、術前に INF 療法を受けた C 型肝炎ウイルス陽性肝細胞癌患者の術後再発率も低い<sup>19)</sup>。このように、C 型肝炎ウイルスが排除され肝内再発がないことも、長期無再発生存した大きな理由と考えられる。

以上、肝細胞癌のリンパ節転移再発は比較的稀な再発様式であり、肝内転移巣がなく転移リンパ節が限局していれば、外科的治療により予後は期待できると思われた。また、C 型肝炎ウイルスを排除することが長期無再発生存を得るために重要であると思われた。

## 文 献

1) 日本肝癌研究会：第 15 回全国原発性肝癌追跡調査報告(1998-1999)。日本肝癌研究会事務局、京都、2002

- 2) 片桐 聡, 高崎 健, 山本雅一ほか：噴門部胃癌術後の間置横行結腸に転移を来した肝細胞癌の 1 例。Liver Cancer 7 : 45-50, 2001
- 3) 片桐 聡, 高崎 健, 山本雅一ほか：肝細胞癌切除例におけるリンパ節転移陽性例の検討。日臨外会誌 60 : 25-30, 1999
- 4) 中川勝裕, 中原数也, 大野喜代志ほか：巨大な肺門縦隔リンパ節転移を認めた肝癌の 1 例。胸部外科 42 : 857-860, 1989
- 5) 福田 洋, 余喜多司郎, 和田大助ほか：リンパ節転移を認めた原発性肝細胞癌症例の検討。医と薬学 29 : 950-951, 1993
- 6) Une Y, Misawa K, Shimamura T et al : Treatment of lymph node recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. Surg Today 24 : 606-609, 1994
- 7) 若林久男, 宮内章充, 国土泰孝ほか：リンパ節転移を認めた肝細胞癌切除 5 例の検討。日臨外会誌 56 : 789-793, 1995
- 8) 藤森芳郎, 梶川昌二, 中田伸司ほか：肝切除後、孤立性リンパ節転移を来した肝細胞癌の 1 例。日消病会誌 94 : 300-303, 1997
- 9) 斎藤正信, 松久忠史, 高田譲二ほか：胃幽門上リンパ節に転移を認めた肝細胞癌の 1 例。肝臓 39 : 929-933, 1998
- 10) 蒔田富士雄, 岩波弘太郎, 橋本直樹ほか：肝細胞癌治療中にリンパ節転移を発現した 7 例の検討。癌の臨 45 : 1139-1142, 1999
- 11) 坂本和彦, 西田峰勝, 前田義隆ほか：肝細胞癌切除後の肺門リンパ節転移の 1 例。日臨外会誌 60 : 2338-2343, 1999
- 12) 稲葉圭介, 鳥井彰人, 安井健三ほか：孤立性縦隔リンパ節転移を伴った granulocyte colony-stimulating factor 産生肝細胞癌の 1 例。日臨外会誌 60 : 3240-3245, 1999
- 13) Ochiai T, Urata Y, Yamano T et al : A long-term survival case of multiple hepatocellular carcinoma with metachronous lymph node metastasis. Hepatol Res 18 : 152-159, 2000
- 14) 釜田茂幸, 田中寿一, 土屋俊一ほか：孤立性腋窩リンパ節転移を認めた肝細胞癌の 1 例。日臨外会誌 62 : 1263-1268, 2001
- 15) 塩谷 猛, 田中洋一, 坂本裕彦ほか：肝細胞癌の縦隔リンパ節転移巣が食道に穿破した 1 例。日消外会誌 35 : 492-496, 2002
- 16) 小池伸定, 鈴木修司, 今里雅之ほか：肝切除後 9 年経過し孤立性に腹腔内リンパ節転移を来した硬化型肝細胞癌の 1 例。日消外会誌 35 : 512-516, 2002
- 17) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M et al : Interferon therapy reduced the risk for hepatocellular carcinoma : National surveillance program of cir-

rhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Int Med* 131 : 174-181, 1999

18) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y et al : Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C : A-long term observation study of 1,1643 patients using

statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 29 : 1124-1129, 1999

19) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K et al : Influence of previous interferon therapy on recurrence after resection of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 92 : 59-66, 2001

### A Case Report of Lymph Node Metastasis of Hepatocellular Carcinoma after Interferon Therapy with Long Survival by Lymph Node Resection

Satoshi Katagiri, Masakazu Yamamoto, Takehito Otsubo, Hideo Katsuragawa,  
Kenji Yoshitoshi, Mie Hamano, Shunichi Ariizumi and Ken Takasaki  
Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University

The patient was a 60-year-old woman with chronic hepatitis C after interferon therapy with complete response. On October 16, 1995, resection of segments 4 and 8 of the liver was performed for a 3cm hepatic tumor identified in segments 4 and 8. Histopathologically, the hepatic lesion showed moderately differentiated hepatocellular carcinoma (HCC) (fc (+) fc-inf (+) vp0 vv0 b0 tw (-) im0 and concomitant chronic hepatitis. Abdominal ultrasonography performed 5 months postoperatively disclosed a low echoic mass posterior to the near of the pancreas head. Abdominal computed tomography revealed a low density tumor at the level of the pancreas head. Angiography revealed a slightly hypervascular lesion at the gastroduodenal artery. We diagnosed lymph node metastasis of HCC and performed lymph node resection. Histopathologically, the lymph node showed a poorly differentiated HCC with solid growth. Six years later, no intrahepatic recurrence or lymph node metastasis has been observed over the entire course. This case represents an extremely rare presentation of metastatic HCC.

Key words : hepatocellular carcinoma, lymph node metastasis, interferon therapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 36 : 1554-1559, 2003]

Reprint requests : Katagiri Satoshi Department of Surgery, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University  
8-1 Kawada-cho, Shinjyuku-ku, Tokyo, 162-8666 JAPAN