

症例報告

著明な脂肪化を呈し画像上血管筋脂肪腫との鑑別に難渋した 腫瘍径 35mm の高分化型肝細胞癌の 1 例

静岡県立静岡がんセンター肝胆膵外科, 同 画像診断科*, 同 消化器外科**

前田 敦行 上坂 克彦 松永 和哉 金本 秀行
古川 敬芳* 森本 直樹* 坂東 悦郎** 山口 茂樹**

症例は 67 歳の男性で, C 型肝炎の既往があり, 超音波検査で肝 S8 に 3.3cm, 高エコーで中心部低エコーの肝腫瘍を指摘された. 単純 CT では辺縁が著しい低吸収, 中心が等低吸収域であり, 造影で中心部に不整な早期濃染を示した. MRI で辺縁部は T1 低信号 T2 高信号であり, T1 out phase および T2 脂肪抑制で信号低下した. 脂肪成分に富む肝細胞癌の一部脱分化あるいは血管筋脂肪腫と考え, 肝生検を行い高分化型肝細胞癌と診断後に肝部分切除術を施行した. 腫瘍は被膜, 隔壁を有する径 35mm, 黄白色調で, 組織学的には著明な脂肪化を伴った高分化型肝細胞癌であり, 中心は一部中分化型であった. 腫瘍内に門脈域, 胆管が遺残しており, 腫瘍の増殖が置換性であることが示唆された. 著明な脂肪化を呈し 30mm をこえる高分化型肝細胞癌の報告は過去に 2 例のみである. 脂肪化の原因として腫瘍内の血流障害が示唆された.

はじめに

最近では画像診断の進歩とともに, 小さな肝細胞癌も多く発見されるようになった¹⁾. 高分化型肝細胞癌は通常直径が 20mm 以下のことが多く, 腫瘍径が 20mm をこえると肝細胞癌は脱分化を来し, 中分化型あるいは低分化型肝細胞癌の結節が多くを占めるようになる²⁾. しかし, 最近では腫瘍径の比較的大きな高分化型肝細胞癌も報告されるようになってきている^{2)~5)}. 我々は著明な脂肪化を伴った径 35mm の高分化型肝細胞癌の 1 例を経験した. 本症例は脂肪成分を多く含むため, 血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma; 以下, AML と略記) に類似した画像所見を呈し, 鑑別診断を必要とした. 最終的には肝生検を行い組織学的に高分化型肝細胞癌と診断し, 肝切除術を施行した. 自験例と同様に, 著明な脂肪化を伴う 30mm 以上の高分化型肝細胞癌は過去に 2 例の報告を認める⁴⁾⁵⁾のみで, まれな病態と考え画像所見とともに報告する.

症 例

患者: 67 歳, 男性

主訴: 無症状, 肝腫瘍の指摘.

既往歴: 1994 年に C 型肝炎と診断された. 手術歴, 輸血歴, 覚醒剤使用などはなし.

嗜好歴: 飲酒なし. 喫煙 7 本/日を 40 年間.

家族歴: 特になし.

現病歴: 2003 年 4 月に近医で行った C 型肝炎の定期的検査の際に, エコーで肝腫瘍を指摘され, 当院へ紹介となった.

初診時現症: 身長 164cm, 体重 60.0kg. 貧血, 黄疸なし. 前胸部, 顔面に vasular spider を認めた. 胸部に特記すべき所見なし. 腹部平坦, 腹水なし. 浮腫なし. リンパ節腫大を触知せず.

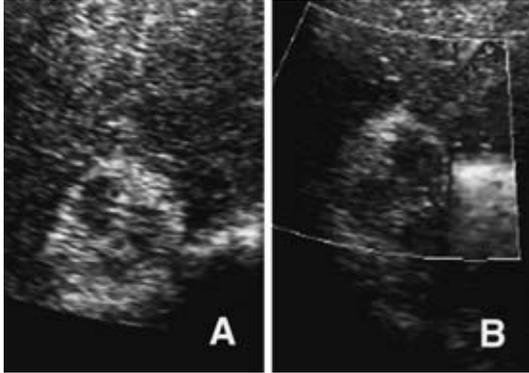
初診時検査結果: 末梢血は WBC 3,460 (標準値: 3,900~9,800)/ μ l, RBC 400 (427~570) $\times 10^4$ / μ l, Hb 13.2 (13.5~17.6) g/dl, Plt 6.3 (13.1~36.2) $\times 10^3$ / μ l と白血球, 貧血と血小板低下を認めた. 生化学検査では Alb 3.4 (4.0~5.0) g/dl, AST 51 (10~40) IU/l, ALT 56 (5~40) IU/l, ALP 448 (115~359) IU/l, γ -GTP 123 (<70) IU/l, ChE 112 (203~460) IU/l, TB 0.7

<2005 年 2 月 23 日受理>別刷請求先: 前田 敦行
〒411-8777 駿東郡長泉町下長窪1007 静岡県立静岡
がんセンター肝胆膵外科

(0.2~1.0) mg/dl, PT 62 (70~140) %と肝, 胆道酵素の上昇および蛋白合成能の低下を認めた. HBsAg (-), HCVAb (+) であり C 型肝炎ウイ

ルスの感染を認めた. また, AFP 148.8 (<10) ng/ml, PIVKAI 71 (<40) MAU/ml と腫瘍マーカーの増加を認めた. ICG R15 36%, K 0.076 であり, liver damage B, Child-Pugh 分類 B (7点) と診断した.

Fig. 1 Abdominal ultrasonography revealed a high echoic tumor of 3.3-cm in diameter, in the antero-superior subsegment of the liver(A). The peripheral part of the tumor was high echoic. Doppler's signal was not observed in the tumor(B).

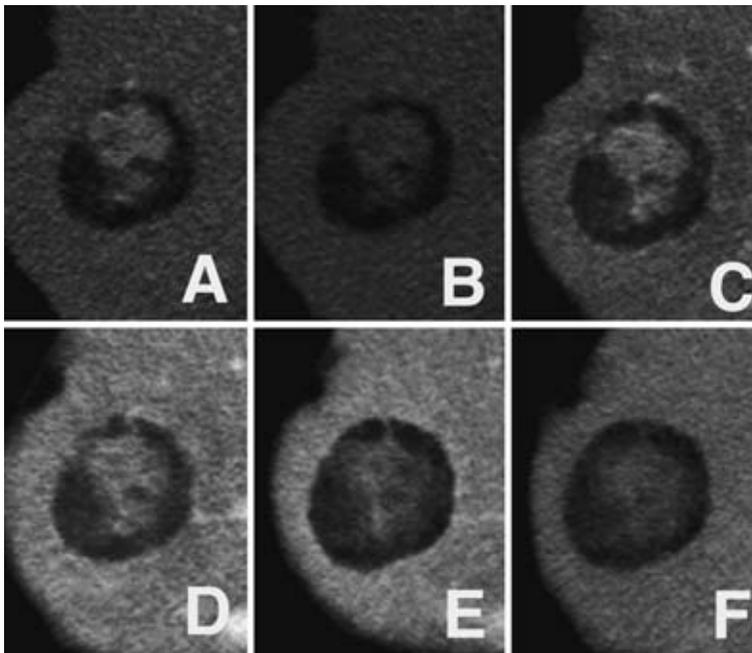


超音波検査結果：肝 S8 に境界が比較的明瞭な径 33mm の腫瘍を認めた. 腫瘍の辺縁部は高エコーであり, 中心に不整な低エコー領域を認めた. 造影エコーによる血流の検出は困難であった (Fig. 1).

CT 結果：単純 CT で, 腫瘍は境界明瞭な 33 mm 大の腫瘤として描出された. 辺縁部は著明な低吸収域 (-20 Hounsfield Unit) であり, 中心部は等吸収域であった. 造影により, 中心部は不均一な早期濃染を示し, 後期相でも造影効果の持続を認めた. 腫瘍の辺縁部にはわずかな造影効果を認めた (Fig. 2).

CT-arterio-portography (以下, CT-AP と略記)

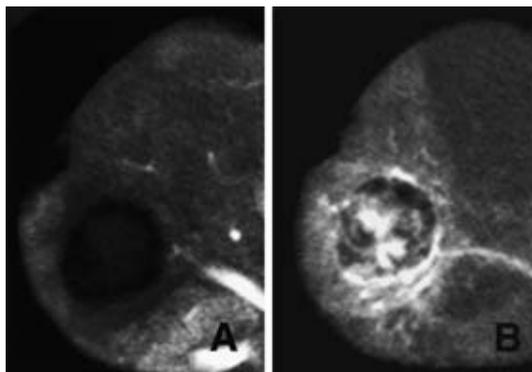
Fig. 2 Dynamic CT study (A, precontrast; B~F, 20, 40, 75, 120, and 180 seconds after injection of contrast medium, respectively). The tumor was well-confined and its marginal part was remarkably low density. The central part of the tumor was enhanced by contrast medium in artery-dominant (C) and portal-dominant (D) phases.



で腫瘍部は perfusion defect としてとらえられ、CT-arteriography (以下、CT-A と略記) では不均一ながらも腫瘍の造影効果を認め、動脈優位の血流支配であると考えた (Fig. 3).

MRI 結果：T1 強調、T2 強調画像とも中心部は

Fig. 3 CT-arteriography (A) demonstrated the tumor as a perfusion-defected area. CT-arteriography (B) showed enhancement effect of the tumor by contrast medium.



等信号であったが、辺縁部は T1 低信号 T2 高信号であった。腫瘍の辺縁部は T1 out phase および T2 脂肪抑制で信号低下を示すため、豊富な脂肪成分を反映しているものと考えた (Fig. 4).

以上の画像所見、検査結果から、脂肪成分に富む肝細胞癌の中心部が脱分化した状態あるいは AML と考えた。鑑別診断を目的として肝生検を行い、高分化型肝細胞癌と組織診断した。ICG 36%、Child-Pugh 分類 B (7 点) であることから、腫瘍核出術に近い S8 部分切除を施行した。術後経過は良好であり、術後 12 日目に退院した。術後 20 か月の現在、無再発生存中である。

切除標本病理学的所見：剖面では、腫瘍は被膜、隔壁を有する 3.5×3.3cm の単結節型で、内部は黄白色調であるが、一部に胆汁産生のある緑色の結節を認めた (Fig. 5)。組織学的には、黄白色調の部分は著明な脂肪化を伴い、比較的核の小さな索状構造を呈する高分化型肝細胞癌が主であった (Fig. 6)。また、胆汁産生を認めた部分の一部には中分化型肝細胞癌が主に分布しており、高分化

Fig. 4 MRI images. The central part of the tumor was iso-intensity on T1-weighted (A) and T2-weighted (B) images. The marginal area was low intensity on T1-weighted image (A) and high intensity on T2-weighted image (B). The intensity of the marginal part was decreased on T1-weighted out-phase image (D) compared to in-phase (C). On T2-weighted fat-suppressed image (E), the intensity of the marginal part was also decreased supposing fat-rich character of the tumor.

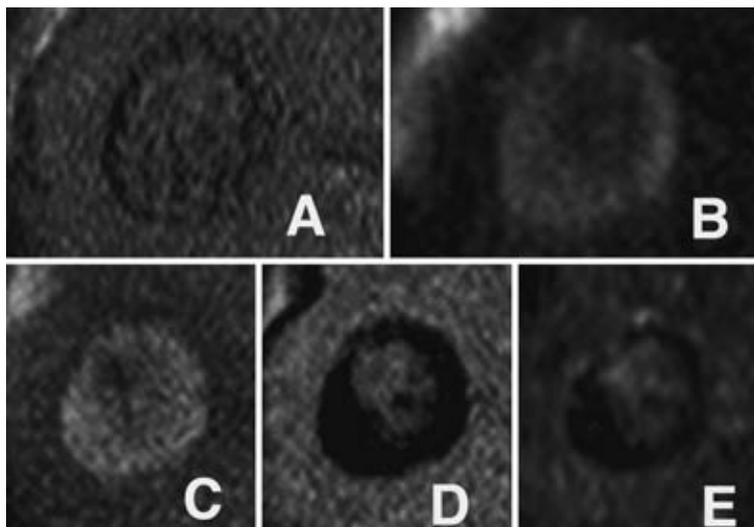


Fig. 5 Cut surface of the resected specimen (A) revealed a whitish yellow tumor, 35-mm in diameter, with a capsule and septa. Lupe image (B) showed that the tumor consisted mainly of fatty tissue.

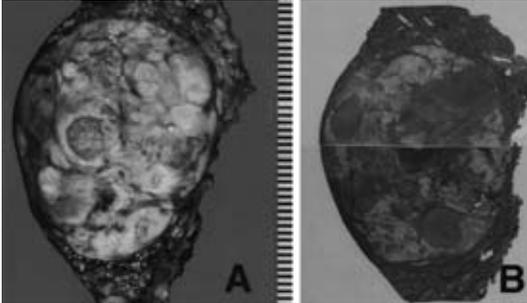
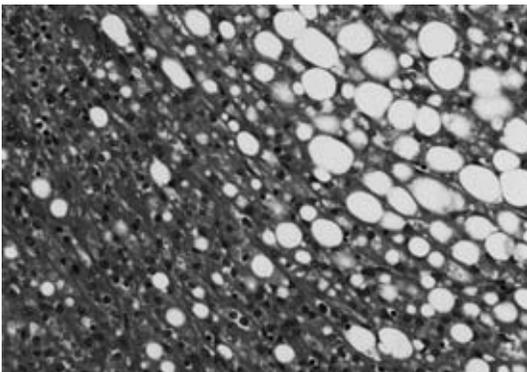
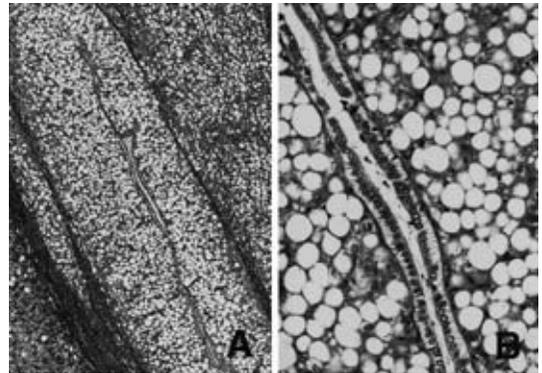


Fig. 6 Photomicroscopic view. The tumor consisted predominantly of thin trabecular well differentiated hepatocellular carcinoma with remarkable fatty change (H.E.×100).



成分との境界は不明瞭であった。高分化型成分が腫瘍のほとんどを占めることから、高分化型肝細胞癌と組織診断した。この症例では腫瘍内に門脈領域と思われる部分と胆管が遺残しているのを認め (Fig. 7), 腫瘍の増殖が置換性であることが示唆された。非腫瘍部分の肝組織は肝硬変の所見であった。原発性肝癌取扱い規約 (第4版) に準じた記載では、単純結節型, Lo-A, Hs, eg, fc(+), fc-inf(+), sf(+), s0, vp0, vv0, va0, b0, im0, p0, sm(-), 非癌部所見LC, Hr0, D(-), T2N0M0 Stage II, 根治度 A2 であった。

Fig. 7 Portal area was compressed by hepatocellular carcinoma with remarkable fatty change remained in the tumor (A) (H.E.×40), and intact biliary epithelium was observed (B) (H.E.×100).



考 察

腫瘍径が1.0cmまでの肝細胞癌は通常高分化のことが多いとされている⁶⁾。特に、早期肝細胞癌は結節内部に多数の門脈域を含み、増殖先端で膨張性に増殖することなく置換性に増殖することから境界は不明瞭となる。しかし、腫瘍径の増大とともに脱分化が生じ、中分化、低分化肝細胞癌へと腫瘍の結節は置き換わってゆく²⁾。また、血流支配も腫瘍径の増大とともに、門脈血流から腫瘍性動脈血流のみへと変わる⁷⁾。腫瘍内の脂肪化は腫瘍径が小さく高分化なものに多く、限局性の代謝障害あるいは血行動態の異常によると推測されている⁸⁾。Kutamiら⁹⁾によれば、腫瘍径1.1~1.5cmの場合には36.4%の症例に脂肪化を認めたが、腫瘍径の増大とともに頻度は低下し3.0cmでは約10%であったとしている。また、脂肪化を伴った部分が存在するとしても、それは腫瘍のごく一部か辺縁に認めるのみである。腫瘍の分化度も腫瘍径の増大とともに変化し、1.6~2.0cmでは約30%の症例に中分化癌が混在するようになる⁶⁾。3cm以上では高分化癌の介在をみることはまれであり、介在するとしても癌結節の辺縁にわずかにみられる程度である。

近年、腫瘍径の大きな高分化型肝細胞癌の報告があるが^{2)~5)}本症例のように著明な脂肪化を伴い、3cmをこえる高分化型肝細胞癌は、我々の調べ

たかぎり佐川らの6.0cmの症例⁴⁾、古賀らの4.5cmの症例報告⁵⁾と自験例の3例のみであった。古賀らの症例では生体防御反応の一部である被膜を有さないため、低悪性のまま増大したのではないかと考察している。一方、佐川らの症例には自験例と同様に被膜・隔壁形成を認めたとしている⁴⁾。

肝臓の脂肪化および発癌との関与については腺腫様過形成、肝腺腫、グリコーゲン代謝異常などが報告されている⁵⁾。早期肝細胞癌に特徴的な脂肪化の原因は十分には解明されていないが、一般に門脈血流あるいは動脈血流の変化、循環障害によると考えられている。Nakashimaらは組織学的な検討により腫瘍径が1.5cm以上の肝細胞癌はそれ以下と比較して腫瘍内の門脈の数が減少あるいは消失し、反対に動脈数が多くなると報告している⁷⁾。また、高分化型肝細胞癌内に存在する門脈数は非腫瘍部の34%であるのに対して、中分化の場合は0.6%であったとも報告している。すなわち、腫瘍径が増大し増殖能を増すとともに中分化型肝細胞癌へと脱分化し、門脈血の供給も減少あるいは消失すると推測される。佐川らの症例では腫瘍のほとんどが高分化型肝細胞癌でありながらも、CT-AP、CT-Aなどの画像診断から動脈血優位であり、門脈血流の減少・途絶および動脈性腫瘍血管の未発達に基づく、癌結節に局限した代謝障害が脂肪化の原因と推察している⁴⁾。古賀らの症例では腫瘍の中心部に既存の門脈や胆管が遺残しており、腫瘍がある程度大きくなるまで門脈優位の栄養を受けており、その後に循環障害が出現し脂肪化が生じたのではないかと考察している⁵⁾。自験例では、組織学的に動脈数の増加を認めなかった。門脈枝そのものの遺残は証明しえなかったが、組織学的に門脈域の遺残と胆管上皮が残されていたことから、いわゆる門脈領域は腫瘍径が3.5cmまで増大したにもかかわらず、最近まで残存していたのではないかと考える。CT-AP、CT-A上動脈支配優位であることから、門脈血流支配から動脈支配へと移行した時期を自験例はとらえたのではないかと推測され、佐川ら⁴⁾や古賀ら⁵⁾の症例と同様の機序、すなわち腫瘍内の循環障害によって著明な脂肪化が生じたのではないかと考えられた。

術前確定診断には、過去の2症例も自験例同様非典型的な画像所見を呈することから肝生検を必要としている。鑑別診断としてはAML、骨髄脂肪腫、血管脂肪腫、脂肪腫などが挙げられている。我々が鑑別診断としてあげたAMLは、腎臓原発の症例が多く報告され¹⁰⁾、ついで肝臓原発の報告が散見される。画像所見は血管、筋、脂肪のそれぞれの成分の構成比により異なるが、脂肪成分の検出が重要である。すなわち、単純でCT値の著しく低いことが診断のうえで助けとなるが、腫瘍内部に造影効果を伴う不整な結節を認めることも多く、特に脂肪成分の少ないAMLの場合は多彩な像を呈し、診断に難渋する場合もある¹¹⁾¹²⁾。したがって、確定診断のため生検が必要となることがある。

今回、我々は著明な脂肪化を伴う腫瘍径35mmの高分化型肝細胞癌症例を経験した。30mmを越える同様の症例は過去に2例のみであった。脂肪化の原因としては血流障害が考えられるが、肝細胞癌の発育進展を考えるうえにも示唆に富む症例と考えられた。

文 献

- 1) Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y et al: Angiography of small hepatocellular carcinomas: analysis of 105 resected tumors. *AJR Am J Roentgenol* **147**: 525—529, 1986
- 2) 斎藤 聡, 池田健次, 鯉田 勲ほか: 腫瘍径40mm以上の高分化型肝細胞癌の1例. *肝臓* **34**: 917—921, 1993
- 3) 濱野美枝, 高崎 健, 山本雅一ほか: 大型の高分化型肝細胞癌切除症例の臨床病理学的検討. *肝臓* **41**: 711—715, 2000
- 4) 佐川 保, 奥 隆臣, 住吉徹哉ほか: 著明な脂肪化を呈した腫瘍径60mmの高分化型肝細胞癌の1切除術. *消画像* **2**: 719—724, 2000
- 5) 古賀裕之, 田口 順, 家村昭日朗ほか: 著明な脂肪化を呈した腫瘍径45mmの高分化型肝細胞癌の1切除例. *肝臓* **43**: 459—464, 2002
- 6) 神代正道: 早期肝癌と類似病変の病理. 早期肝癌の脱分化と増殖. 医学書院, 東京, 1996, p94—95
- 7) Nakashima Y, Nakashima O, Hsia CC et al: Vascularization of small hepatocellular carcinomas: correlation with differentiation. *Liver* **19**: 12—18, 1999
- 8) 村田佳津子, 真鍋隆夫, 岡 博子ほか: 豊富な腫瘍内門脈血流を有する中分化型肝細胞癌の1例.

- 肝臓 44 : 351—357, 2003
- 9) Kutami R, Nakashima Y, Nakashima O et al : Pathomorphologic study on the mechanism of fatty change in small hepatocellular carcinoma of humans. *J Hepatol* 33 : 282—289, 2000
- 10) 天野俊康, 三輪聡太郎, 今尾哲也ほか : 腎血管筋脂肪腫に対する手術および経過観察症例の比較検討. *泌紀* 48 : 67—70, 2002
- 11) 松井 修 : 肝の画像診断. 脂肪性腫瘍. 医学書院, 東京, 1995, p172—173
- 12) 高安賢一 : 肝臓の画像診断. 脂肪性腫瘍. 文光堂, 東京, 1991, p103—104

Well-differentiated Hepatocellular Carcinoma, 35mm in Diameter with Remarkable Fatty Change, Mimicking an Angiomyolipoma on Diagnostic Images—A Case Report

Atsuyuki Maeda, Katsuhiko Uesaka, Kazuya Matsunaga, Hideyuki Kanemoto, Noriyoshi Furukawa*, Naoki Morimoto*, Etsuro Bando** and Shigeki Yamaguchi**
 Division of Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery, Division of Diagnostic Radiology* and
 Division of Digestive Surgery**, Shizuoka Cancer Center Hospital

A 67-year-old Japanese man with hepatitis-C infection was referred to our institute because of a hepatic tumor of 3.3-cm in diameter in the right antero-superior subsegment of the liver. Ultrasonography revealed a hyperechoic lesion with a central low echoic area. CT showed tumor of remarkably low density (–20 Hounsfield Unit) with irregular central enhancement effect by contrast medium. Magnetic resonance imaging also revealed the fat-rich character of the tumor. The tumor was suspected to be a hepatocellular carcinoma (HCC) with partial dedifferentiation or an angiomyolipoma. The patient was diagnosed as having an HCC from the liver biopsy and underwent a partial hepatectomy. On the resected specimen, the tumor was whitish yellow, 3.5cm in diameter, and consisted predominantly of well differentiated HCC with remarkable fatty change. A small part of the tumor was dedifferentiated to moderately differentiated HCC. Histologically, the portal area and biliary epithelium remained in the tumor suggesting the tissue-replacing character of the tumor spread. Only two cases of well differentiated HCC have been reported with remarkable fatty change, and more than 3.0cm in diameter. We attribute this unusual condition to circulatory disorders in the tumor.

Key words : well differentiated hepatocellular carcinoma, fatty change, angiomyolipoma

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 38 : 1439—1444, 2005]

Reprint requests : Atsuyuki Maeda Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Shizuoka Cancer Center Hospital
 1007 Shimo-Nagakubo, Sunto-Nagaizumi, 411-8777 JAPAN

Accepted : February 23, 2005