

症例報告

原発性胆汁性肝硬変を合併した肝細胞癌の1切除例

兵庫医科大学第1外科

山中 潤 一 藤元 治 朗

原発性胆汁性肝硬変に肝細胞癌を合併する頻度は少なく、その切除例の報告はまれである。症例は79歳の男性で、原発性胆汁性肝硬変の経過観察中に肝腫瘍を指摘され精査加療目的で当科へ紹介入院となった。腹部造影CT早期相で濃染、後期相で低吸収域を示し、肝外側区域を占居する径13cmの腫瘍を認めた。AFP、PIVKA-II高値を伴い、肝細胞癌と診断し、2004年3月肝外側区域切除を施行した。切除標本の病理組織学的検索で中分化型肝細胞癌を認め、非腫瘍部はScheuer II期の原発性胆汁性肝硬変像を呈した。原発性胆汁性肝硬変を合併した肝細胞癌の切除例はこれまでに9例が報告されており、記載のある8例でいずれも1年以上の生存が得られていた。自験例は治癒切除後28か月無再発生存中であり、原発性胆汁性肝硬変合併肝細胞癌においても積極的な治癒切除により良好な予後が得られる症例が存在すると考えられた。

はじめに

原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis; 以下、PBC と略記) は、肝内小葉間胆管の進行性破壊、胆汁排泄障害、肝繊維化を来す自己免疫性肝疾患で、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; HCC) の合併は少ないとされ¹⁾、特にその切除例の報告はまれである²⁾。今回、HBV、HCV陰性で飲酒歴も認めないPBC合併HCC切除後無再発生存中の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：79歳、男性

主訴：自覚症状なし。

既往歴：60歳時よりPBCのため近医にて加療中 (ウルソデオキシコール酸 300mg/日内服)。

家族歴：特記事項なし。

飲酒歴：なし。

喫煙歴：なし。

輸血歴：なし。

現病歴：平成16年2月、近医にてスクリーニング目的で行った腹部エコー、CTで肝腫瘍を指摘され、精査加療目的で当科を紹介され入院となっ

た。

入院時現症：結膜に黄疸、貧血を認めず、表在リンパ節は触知しなかった。剣状突起下に弾性硬で圧痛を伴わない腫瘍を3横指触知した。

入院時検査所見：肝炎ウイルスマーカーは陰性で、免疫グロブリンIgMは154mg/dlと上昇し、抗核抗体は640倍、抗ミトコンドリア抗体M2抗体も90.2U/mlと陽性であった。肝逸脱酵素、胆道系酵素の上昇、アルブミン低下、ICG15分値上昇を認め、肝障害度はBであった (Table 1)。AFP、L₃分画、PIVKA-IIの高値を認めた。Mayo risk scoreは5.73で、予測5年生存率は61%と算出された³⁾。

腹部超音波検査所見：肝外側区域全体に進展し、境界が比較的明瞭で辺縁は凹凸不整、内部がmosaic patternと隔壁様構造を呈する直径13cmの腫瘍を認めた (Fig. 1A)。

腹部造影CT所見：早期相で腫瘍が濃染され、後期相で低吸収域を示した (Fig. 1B, C)。

腹部血管造影検査所見：肝動脈造影でhypervascularな腫瘍を認め (Fig. 1D)、上腸間膜動脈からの経動脈性門脈造影下CT (CT during arterial portography; CTAP) では外側区域の主腫瘍以外に肝内転移を疑う病変を認めなかった。その他、

<2006年10月25日受理>別刷請求先：山中 潤一
〒663-8501 西宮市武庫川町1-1 兵庫医科大学第1外科

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Blood chemistry	
WBC	7,400 / μ l	Alb	3.6 g/dl
RBC	443 \times 10 ⁴ / μ l	T-Bil	0.9 mg/dl
Hb	14.1 g/dl	AST	83 IU/l
Ht	42.4 %	ALT	102 IU/l
Plt	21.8 \times 10 ⁴ / μ l	ALP	481 IU/l
Coagulation		γ -GTP	360 IU/l
PT	106.5 %	LDH	249 IU/l
APTT	25.3 sec	ChE	75 IU/l
Virus markers		T-chol	314 mg/dl
HBs Ag(-), HBs Ab(-)		BUN	25 mg/dl
HBe Ag(-), HBe Ab(-)		Cr	0.81 mg/dl
HBc Ab(-), HCV Ab(-)		Na	141 mEq/l
Tumor markers		K	3.7 mEq/l
AFP	51,600 ng/ml	Cl	101 mEq/l
AFP L ₃	53.3 %	ICGR ₁₅	19 %
PIVKA-II	9,160 mAU/ml		

上部消化管内視鏡検査で食道・胃静脈瘤を認めなかった。以上の所見より、PBCに合併したHCCと診断し、平成16年3月手術を施行した。

手術所見：開腹時、肝左葉外側区域は著明に増大し、尾側へ突出する表面不整で赤褐色の腫瘍を認めた。手術はS2, S3グリソンおよび左肝静脈を根部で切離して肝外側区域切除を施行した。

切除標本所見：切除肝重量は430gで、断面像で径13cmの単純結節周囲増殖型で内部に隔壁構造を伴う黄褐色充実性の腫瘍を認めた(Fig. 2A)。日本肝癌研究会による原発性肝癌取扱い規約ではSt-L, H1, Eg, Fc(+), FC-Inf(+), Sf(+), S0, N0, Vp0, Vv0, Va0, B0, IM0, P0, SM(-)1mm, CH, Hr1(L), D(-), T2, N0, M0, Stage II, 治癒度Bであった。

病理組織学的検査所見：腫瘍部はクロマチンに富む異型性の強い細胞を認め、索状構造、偽腺管

Fig. 1 Ultrasonography showed tumor of 13cm in diameter occupying left lateral sector of liver (A). Abdominal CT scan showed enhanced mass in the early phase (B) and perfusion defect in the late phase (C). Hepatic angiography showed hypervascular stain (arrowheads) (D).

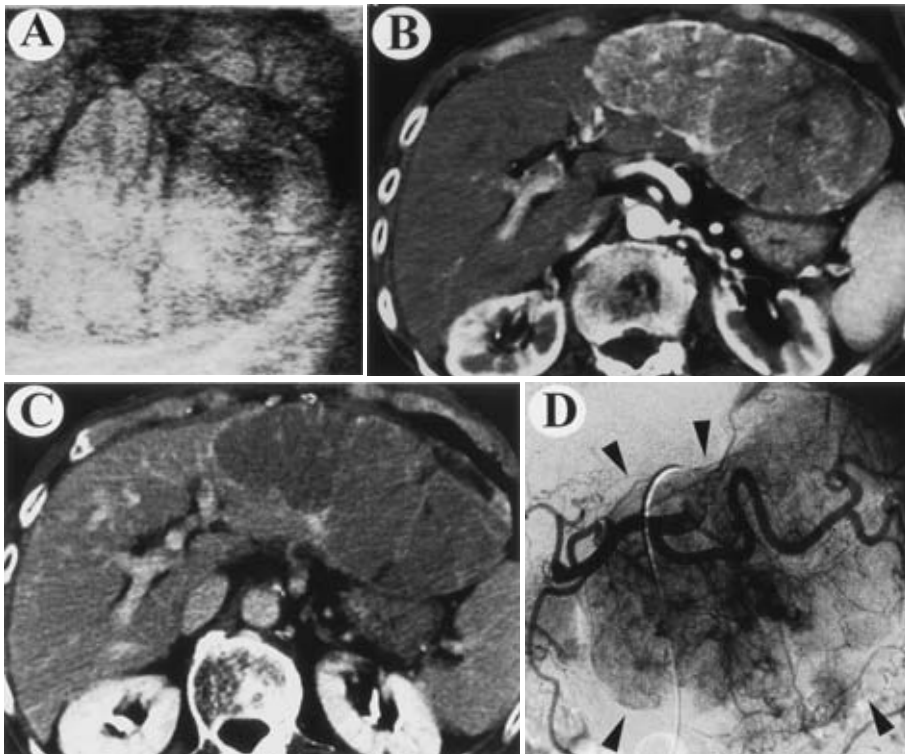


Fig. 2 Cut surface of the resected specimen showed encapsulated solitary tumor with septal formation (A). Microscopic examination revealed moderately differentiated hepatocellular carcinoma (B, HE×100). The non-cancerous area showed lymphocytic infiltration (C, HE×100) and ductular proliferation (D, arrowheads, HE×200) in the portal triad.

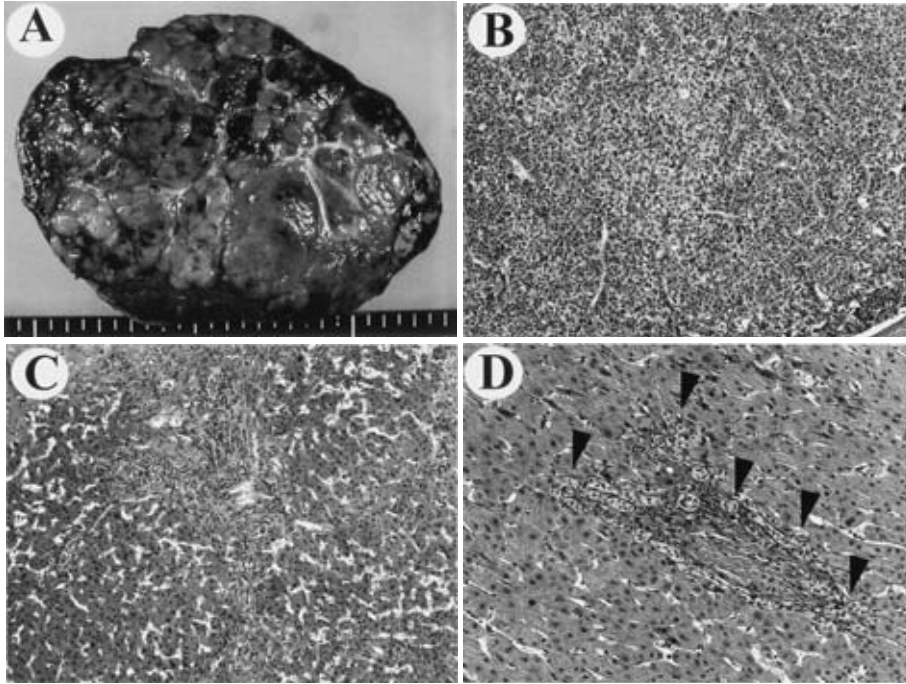


Table 2 A list of 10 resected hepatocellular carcinoma cases associated with primary biliary cirrhosis

Author	Year	Age/Sex	PBC stage	HCC		Viral hepatitis ^{a)}	Type of resection ^{b)}	Prognosis ^{c)}
				Number	Diameter (cm)			
Gluskin ²⁾	1985	77/F	I	1	4.0	unknown	Wedge resection	A (12)
Yano ¹⁵⁾	1993	68/F	IV	1	1.5	HCV	Wedge resection	A (40)
Wakai ¹⁶⁾	1996	69/F	II	1	4.0	none	Right lobectomy	A (48)
Turissini ¹⁷⁾	1997	42/F	IV	1	16.0	none	Left lobectomy	A (12)
Shimizu ¹⁸⁾	1998	66/F	II	1	2.0	none	Wedge resection	A (36)
Morimoto ¹⁹⁾	1999	74/F	II	1	6.0	none	Right lobectomy	A (12)
Sunagawa ²⁰⁾	2003	72/F	IV	2	3.0, 1.0	none	Wedge resection + MCT	N/A
Nakahira ²¹⁾	2003	45/F	II	1	2.8	N/A	Segment 5 resection	A (24)
Kadokawa ²²⁾	2005	75/M	I	1	1.4	none	Wedge resection	D (13)
Present case		79/M	II	1	13.0	none	Left lateral Segmentectomy	A (28)

a) N/A: not available. b) MCT: microwave coagulation therapy. c) A: alive, D: dead. Values in parentheses represent survival months.

構造を有する中分化型肝細胞癌の像を呈した (Fig. 2B). 非腫瘍部は門脈域の線維性の拡大とリンパ球, 形質細胞浸潤を中心とした炎症細胞浸潤を呈し, 偽胆管の増生が認められたが, bridging fibrosis は認められなかった (Fig. 2C, D). 以上の

結果より, Scheuer II 期⁴⁾の PBC に併発した HCC との病理診断を得た.

術後経過: 術後経過は良好で, 術後 20 日目に退院となった. 以後外来で 3 か月ごとに腫瘍マーカー, 腹部超音波検査および造影 CT で経過観察

を行い、術後28か月を経過した現在、無再発生存中である。

考 察

原発性胆汁性肝硬変は、1950年Ahrenらにより最初に報告された肝疾患で、中年以降の女性に好発し、肝内小葉間胆管の進行性破壊、胆汁排泄障害による肝細胞障害および繊維化、抗ミトコンドリア抗体陽性を特徴とする自己免疫性肝疾患である⁵⁾。PBCは一般に慢性かつ緩徐な進行を呈し、英国のPBC症例770人の5年生存率は約75%と報告されている⁶⁾。従来PBCの主な死因は肝不全と食道静脈瘤からの出血であり、HCCの合併によるものは少ないとされ、厚生省班会議による我が国の全国調査でもPBCのHCC合併例は874例中6例(0.6%)で⁷⁾、欧米の報告における合併率(0.4-0.7%)¹⁸⁾と同様であった。近年長期観察例の増加に伴い、HCC合併例の報告が散見されるようになり、肝硬変期に至るとPBCであっても他の肝硬変と同程度の発癌率(1.4-5.9%)が認められ⁹⁾⁻¹¹⁾、剖検例の集計でも同様の発癌率(4.1-4.2%)が報告されている¹²⁾¹³⁾。

Jonesら¹¹⁾は肝発癌の危険因子として男性であること、PBCの進行(Stage III or IV)を挙げ、HCC例では実際の生存期間がMayoモデルから推定された予後より短いことから、HCCの合併がPBCの予後に影響することを報告した。また、Shibuyara¹⁴⁾はStage III, IVの10年累積発癌率は12.3%と、Stage I, IIの7.7%と比較し有意に高率で、Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析による肝発癌の危険因子として、男性、高齢(70歳以上)、輸血歴が選択され、HCC非切除例の平均生存期間は診断後10.2か月であったことを報告している。

PBC合併肝細胞癌の多くは高度肝予備能障害を来した状態で発見されるため、従来その治療方針はウイルス性肝硬変合併肝癌と同様とされ、TAEや経皮的局所療法により治療されている症例が大多数を占めており、予後は不良であった。PBCを合併したHCCに対し肝切除術を施行した症例の報告は極めてまれで、医学中央雑誌およびPubMedを用いて1983年から2006年5月の期

間で、「肝細胞癌」、「原発性胆汁性肝硬変」をキーワードとして国内外の文献報告例を検索したところ(会議録を除く)、1985年Gluskinら²⁾の報告以来、自験例を含め10例²⁾¹⁵⁾⁻²²⁾であった(Table 2)。予後の記載がある9例ではいずれも術後1年以上の生存が得られており、自験例も28か月の無再発生存中であり、良好なquality of life(以下、QOL)が得られている。したがって、PBC、特に男性、高齢、Scheuer Stage III~IV、輸血歴等の発癌リスクを有する症例においてはウイルス性の場合と同様にHCC早期診断および治癒切除を目的とした系統的なスクリーニングが重要と考えられる。

本症例のように、輸血歴、飲酒歴が無く、肝発癌因子としてのウイルスやアルコールの関与が否定的で、Scheuer I, II期の非肝硬変期の発癌のメカニズムについて、沖田ら²³⁾はfree radicalや細胞増殖因子の関与に加え、肝細胞のapoptosisなどが発癌のinitiationとして働き、いわゆるpre-initiated hepatocytesの存在が肝臓内に発癌しやすい環境を形成していると推定している。今後、非硬変期の発癌のメカニズムについては症例の集積による解析が必要であるが、Scheuer I, II期のPBCにおいてもHCC発症の可能性を常に念頭において経過観察を行うべきであると考えられた。

径5cm以下の単発例または径3cm以下で3個以内のいわゆるミラノ基準を満たすHCC症例では肝移植が適応とされている。Caballeriaら²⁴⁾は140例のPBC例のうち5例のHCC合併例について肝移植適応の評価を行ったが、いずれの症例も腫瘍の進行によりミラノ非適合となるかまたは高齢のため移植の適応とならなかったことを報告している。したがって、自験例のように高齢で腫瘍径が5cmを超える大型肝癌で肝移植の適応がない場合であっても、積極的に治癒切除を行うことにより良好な予後とQOLを得られる症例が存在することを報告する意義があると考えられた。

文 献

- 1) Loof L, Adami HO, Sparen P et al : Cancer risk in primary biliary cirrhosis : a population-based study from Sweden. *Hepatology* 20 : 101-104, 1994
- 2) Gluskin LE, Guariglia P, Payne JA et al : Hepato-

- cellular carcinoma in a patient with precirrhotic primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* **7** : 441—444, 1985
- 3) Grambsch PM, Dickson ER, Kaplan M et al : Extra-mural cross-validation of the Mayo primary biliary cirrhosis survival model establishes its generalizability. *Hepatology* **10** : 846—850, 1989
 - 4) Scheuer PJ : Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* **60** : 1257—1260, 1967
 - 5) Walker JG, Doniach D, Roitt M et al : Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* **39** : 827—831, 1965
 - 6) Prince MI, Chetwynd A, Craig WL et al : Asymptomatic primary biliary cirrhosis : clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population base cohort. *Gut* **53** : 865—870, 2004
 - 7) Inoue K, Hirohara J, Nakano T et al : Prediction of prognosis of primary biliary cirrhosis in Japan. *Liver* **15** : 70—77, 1995
 - 8) Furissini S, Kaplan M : Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* **92** : 676—678, 1997
 - 9) Floreani A, Biagini MR, Chiaramonte M et al : Incidence of hepatic and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis (PBC). *Ital J Gastroenterol* **25** : 473—476, 1993
 - 10) Farinati F, Floreani A, De Maria N et al : Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* **21** : 315—316, 1994
 - 11) Jones D, Mefcalf JV, Collier JD et al : Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis and its impact on outcomes. *Hepatology* **26** : 1138—1142, 1997
 - 12) 岡崎京子, 日野啓輔, 沖田 極 : PBC と肝癌. *肝・胆・膵* **39** : 85—90, 1999
 - 13) Nakamura Y, Terada T, Doishita K et al : Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis : an autopsy study. *Hepatology* **11** : 1010—1016, 1990
 - 14) Shibuya A, Tanaka K, Miyakawa H et al : Hepatocellular carcinoma and survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* **35** : 1172—1178, 2002
 - 15) 矢野祐二, 辻 博, 川床利晴ほか : HCV 抗体陽性の原発性胆汁性肝硬変に合併した肝細胞癌の1切除例. *肝臓* **34** : 723—727, 1993
 - 16) Wakai T, Shirai Y, Tsukada K et al : Hepatocellular carcinoma associated with precirrhotic primary biliary cirrhosis successfully treated by a right hepatic lobectomy : report of a case. *Surg Today* **26** : 723—726, 1996
 - 17) Turissini SB, Kaplan MM : Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* **92** : 676—678, 1997
 - 18) Shimizu A, Koyama M, Okuda Y et al : Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis : a case report and review of the Japanese literature. *Hepatogastroenterology* **45** : 2352—2355, 1998
 - 19) Morimoto T, Honda G, Kawai Y et al : Right hepatic lobectomy for hepatocellular carcinoma which developed in primary biliary cirrhosis : report of a case. *Surg Today* **29** : 646—650, 1999
 - 20) Sunagawa H, Takayama H, Yamashiro T et al : Hepatocellular carcinoma in a patient with primary biliary cirrhosis and seronegativity for markers of hepatitis B virus and hepatitis C virus : report of a case. *Surg Today* **33** : 219—223, 2003
 - 21) Nakahira A, Kubo S, Yamamoto T et al : Resection of hepatocellular carcinoma arising from primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* **39** : 302—303, 2004
 - 22) Kadokawa Y, Omagari K, Ohba K et al : Hepatocellular carcinoma in a male patient with early stage (stage I) primary biliary cirrhosis. *Intern Med* **44** : 207—211, 2005
 - 23) 沖田 極, 森 健治 : 原発性胆汁性肝硬変の新しい展開, 合併症—肝細胞癌. *肝・胆・膵* **31** : 1005—1011, 1995
 - 24) Caballeria L, Pares A, Castells A et al : Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis : similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Am J Gastroenterol* **96** : 1160—1163, 2001

Successful Resection of Hepatocellular Carcinoma Associated with Stage II Primary Biliary Cirrhosis

Junichi Yamanaka and Jiro Fujimoto
First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine

There have been a few reports of hepatocellular carcinoma (HCC) in cases with primary biliary cirrhosis (PBC). In particular, resection of HCC in PBC patients has been rarely reported. We report a case of HCC in a 79-year-old male patient with stage-II PBC, in whom successful curative liver resection was performed. Preoperative abdominal CT revealed a heterogeneously enhancing tumor, 13cm in diameter, occupying the left lateral sector. Serum tumor markers including alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin were elevated. The patient was diagnosed as having HCC and underwent resection of the left lateral sector in March 2004. Microscopic examination of the resected left lateral sector revealed moderately differentiated HCC, and a tumor-free area showing evidence of stage-II PBC. There have been nine reported cases of resected HCC associated with PBC. Eight of the nine patients were alive more than one year postoperatively. The patient in this report is alive and well without recurrence until now, 28 months after the surgery. Early detection of HCC by close follow-up of patients with PBC may facilitate curative tumor resection and lead to improved survival.

Key words : biliary cirrhosis, liver cancer, hepatectomy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 722—727, 2007]

Reprint requests : Junichi Yamanaka First Department of Surgery, Hyogo College of Medicine
1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, 663-8501 JAPAN

Accepted : October 25, 2006