

症例報告

肝膿瘍と鑑別に難渋した C 型肝炎に併発した肉腫様肝癌の 1 例

岡村一心堂病院外科, 川崎医科大学病理*

正木 裕児 上野 隆 濱田 博隆 秋山 隆*

症例は慢性 C 型肝炎の既往を有する 68 歳の男性で, 2006 年 1 月頃より弛張熱と右側胸部痛が出現し近医を受診した。腹部超音波検査で肝右葉に 6 センチ大の腫瘤を指摘され当院へ紹介となった。腹部 CT では肝後区域に直径 6 センチの ring enhancement を有する単発性腫瘤を認めた。肝膿瘍と診断し経皮経肝膿瘍ドレナージを施行, 灰白色の膿汁を排出した。ドレナージ後も炎症反応高値が遷延したため, 経皮的治療の限界と判断し肝部分切除術を施行した。術後の病理組織学的検査では異型性を伴う類円形~短紡錘形の腫瘍細胞が充実性に増殖しており, 免疫組織染色では Vimentin と MIB-1 に強陽性を示し, かつ鍍銀染色では索状配列が保持されていた。なかでも, MIB-1 標識率は 80% を越え, 強い増殖能を有することをうかがわせた。以上より, C 型肝炎を背景に発生した肉腫様肝癌と診断した。未治療の肝膿瘍, とりわけ肉腫様肝癌が肝膿瘍として発症することは極めてまれであり, 考察を加えて報告する。

はじめに

肉腫様肝癌は原発性肝腫瘍の中でもまれな組織形態である。今回, 我々は早期大腸癌と C 型慢性肝炎が既往症にあり, 肝膿瘍として顕在化したため診断に難渋した肉腫様肝癌の 1 例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者: 68 歳, 男性

主訴: 発熱, 右側胸部痛

既往歴: 10 年前に他院において早期大腸癌で横行結腸部分切除術(深達度 sm, 高分化型腺癌, Stage I, 根治度 A), C 型慢性肝炎(罹病時期および感染経路不明, 無治療)。

家族歴: 特記事項なし。

生活歴: これまで東南アジアや中国へ数十回の渡航歴あり。

現病歴: 平成 17 年 1 月頃より, 38 度台の弛張熱と右側胸部痛を自覚するようになった。1 か月間症状が持続したため近医を受診し, 腹部超音波検査で肝右葉に腫瘤を指摘されたため加療目的に

当院へ紹介となった。

入院時現症: 体温 38.5 度, 栄養状態良好。右側胸部に自発痛を認めた。眼球眼瞼結膜に黄疸・貧血なし。

入院時検査所見: 白血球 $18,500/\text{mm}^3$ (好中球分画 80%), CRP 15.3mg/dl と強い炎症反応を認め, 血沈も 39mm (30min), 105mm (60min) と亢進していた。アルブミン 3.1mg/dl, 総ビリルビン 0.9 mg/dl, AST/ALT 35/27IU/l, γ -GT 170IU/l, 血小板 $42.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ であり軽度の低栄養を認めた。ICG 15 分値は 18.8% と C 型慢性肝炎による肝予備能低下が示唆された。腫瘍マーカーは測定したものすべて正常値であった (CEA, AFP, CA19-9, PIVKA-II)。抗アメーバ抗体は陰性であった。

腹部超音波検査: 肝後区域に境界明瞭な低エコーを示し, 内部に点状高輝度内容物を有する腫瘤性病変を認めた (Fig. 1)。この内容物は体位によって移動した。

腹部 CT: 腹水なし。肝後区域に低吸収域を示す直径 6 センチの腫瘤を認め (Fig. 2a), 動脈相では境界明瞭な ring enhancement を示した。肝内胆管の拡張や肝外リンパ節腫大は認めなかった

<2007 年 1 月 31 日受理>別刷請求先: 正木 裕児
〒704-8117 岡山市西大寺南 2-1-7 岡村一心堂病院外科

Fig. 1 An abdominal ultrasonography revealing a low echoic mass in the posterior lobe of the liver.



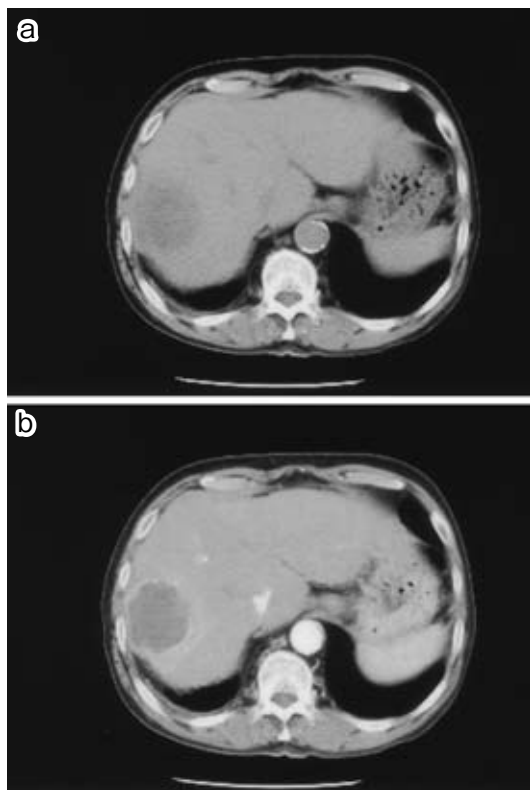
(Fig. 2b).

画像検査所見と臨床経過に加えて、東南アジアへの頻回の渡航歴を有することもあり、肝後区域に発生した単発性肝膿瘍と診断し、超音波ガイド下に経皮的膿瘍ドレナージと肝生検を施行した。ドレナージでは灰白色の膿汁が約 20cc 吸引された。膿瘍腔造影検査では胆管との交通もなかった。ピッグテイルカテーテルを留置し、抗菌剤とあわせて抗アメーバ薬も投与した。

入院後経過：ドレナージ施行後はすみやかに解熱したが白血球数・CRP 高値は遷延した。ドレナージチューブからの排液はその後ほとんどなく、膿培養では多数の好中球が見られるものの細菌は検出されなかった。膿細胞診でも悪性所見はなく、有熱時の血液培養では細菌陰性であった。膿瘍部の生検では壊死組織が採取されるのみで悪性所見はなかった。ドレナージ後も CT での腫瘤サイズに変化はなく、抗菌剤投与にても炎症反応の消退がないため経皮的治療の限界と判断し、ドレナージ後 10 日目に肝切除を行った。

手術所見：J 字切開で開胸開腹。腹水は認めず、肝臓は表面平滑、辺縁はわずかに鈍であった。右葉後区域に手拳大の腫瘤を認めた。膿瘍と思われる部分の肝被膜と横隔膜には厚い白苔が広範囲に形成されており、強固な癒着がみられた (Fig. 3)。ドレナージチューブが刺入されている部分の肝被膜には、内部のドレナージ効果によると思われる

Fig. 2 An abdominal computed tomography showing a liver tumor in the posterior lobe (a) and it was clearly contrasted with ring enhancement (b).



陥凹を認めた。術中超音波でも肝内に他病変はなく、腹膜播種や肝門部リンパ節腫大は認めなかった。以上より、術中も肝膿瘍に矛盾しない所見と考えられ、Pringle 法での血行遮断下に肝部分切除術を施行した。

切除標本検査：12×6×9cm, 450g. 肝腫瘤は周辺肝組織とは境界明瞭で、内部には脆弱な粥状の内容物を有していた (Fig. 4)。明らかな膿瘍腔は存在しなかった。

病理組織学的検査所見：腫瘤内部の粥状物質はすべて腫瘍細胞で、類円形～短紡錘形の核を有する腫瘍細胞が膨張性、充実性に増殖していた。(Fig. 5a)。免疫染色では、上皮細胞系マーカーはすべて陰性であり、MIB-1 (Fig. 5b) と Vimentin (Fig. 5c) のみに陽性を示した。鍍銀染色では肝細胞癌で見られる索状配列が保持されていた (Fig.

Fig. 3 Operative findings revealed liver tumor with thick and whitish exudate on both liver surface and diaphragm.

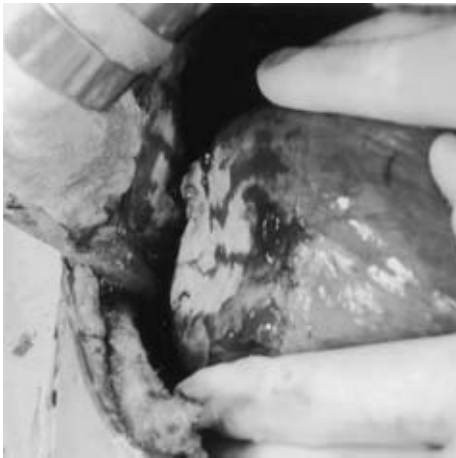
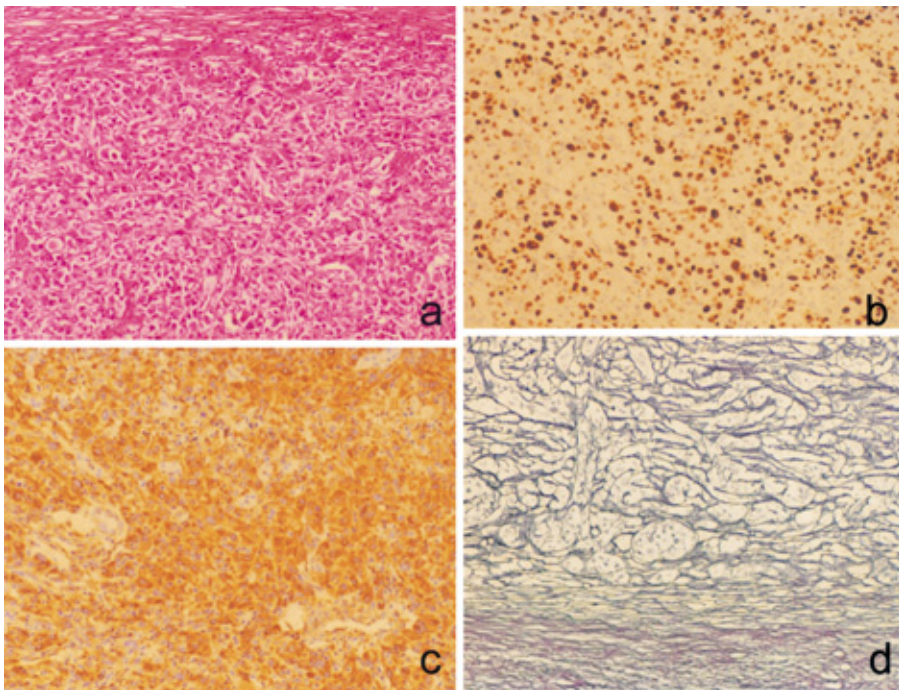


Fig. 4 The cut surface of the resected specimen showed grayish atheromatous tissues.



Fig. 5 Microscopic appearance of the resected specimen revealed that round and spindle tumor cells had grown expansively and solidly (a H.E. stain $\times 200$). Immunohistochemical staining. The tumor cells were strongly positive for MIB-1 (b $\times 200$) and Vimentin (c $\times 200$). MIB-1 labeling index was more than 80%. The trabecular pattern was maintained in silver stain (d $\times 200$).



5d).

以上より、肝膿瘍は腫瘍の中心壊死などに感染

が起り生じた二次的な病態であり、その本体は肝悪性腫瘍と考えられた。他に原発腫瘍と思われ

るものもなく、病理組織学的検査所見を踏まえてC型肝炎に合併した肉腫様肝癌と最終診断した。

術後経過は良好で、約8か月経過したがFDG-PETによっても再発兆候はない。

考 察

肝腫瘍の肉腫様変化や膿瘍形成は、血管内治療やablation therapyなどの後に発生することはこれまででも報告があり、それら治療の合併症として重要である^{1)~4)}。また、肝外悪性腫瘍と肝膿瘍の併存の報告も散見される⁵⁾⁶⁾。しかし、肝膿瘍として、未治療の肝腫瘍そのものが顕在化することは非常にまれであり、我々の検索でも埜村ら⁷⁾の報告があるのみであった。さらに、「肉腫様肝癌」あるいは「肝膿瘍」をキーワードに、1983年~2006年の医学中央雑誌での検索では、自験例に類似した報告は見あたらなかった。PubMedでの検索でも肝癌治療後に肉腫様変化を来したと報告⁸⁾⁹⁾はあるが、未治療例が肉腫様変化を経て膿瘍を形成したという報告はなかった。腫瘍が膿瘍化する原因としては、動脈塞栓術やラジオ波などにより腫瘍が壊死した後に、組織内に胆汁が漏出し腸内細菌による感染が成立することが考えられる。自験例では治療前にすでに膿瘍が形成されているが、未治療の肝癌に膿瘍が形成される機序としては、肝腫瘍が肉腫様肝癌という特殊な組織型であるために、急激な発育により生じた中心壊死が起きた結果、肝内胆管枝が破綻し、腫瘍内に経胆道の感染が起こり膿瘍が形成されたということが考えられる。切除標本において膿瘍腔は確認できなかったが、ドレナージ後の腫瘍の増大により膿瘍腔が消失したためと推察された。肝癌が肉腫様変化を来す要因としては、肝膿瘍形成の際と同様に、TAEやpercutaneous ethanol injection therapy (PEIT)などと因果関係があるとされる一方、未治療例でも肉腫様変化を起こす場合もあり詳細は明らかではない¹⁰⁾。肝腫瘍での肉腫様変化はまれで、Kakizoeら¹¹⁾、Kojiroら¹²⁾の報告によれば剖検例で肝細胞癌の3.9%、5.9%とされている。肉腫様肝癌の臨床的特徴としては、①腹痛や発熱などの随伴症状を有することが多い、②AFP値が低い例が多い、③肝硬変合併例が少ない、④肝外転移を伴うことが

多いなどがあり¹³⁾¹⁴⁾、自験例でも多くの点で合致していた。組織学的特徴として肝癌は一般的に肉腫様変化とともにHP-1などの肝細胞マーカーは消失し、Vimentinなどの肉腫細胞表現型が出現し、索状配列も徐々に消失していく。しかし、自験例ではMIB-1標識率が80%以上と極めて高い増殖能力を示し、Vimentinも強陽性であることから肉腫細胞のphenotypeを豊富に有することが示唆された。このように肉腫細胞への変化が大勢を占めるにもかかわらず、鍍銀染色では依然として肝細胞特有の索状配列が観察された。この2点をもって、この腫瘍を真の肉腫とせず、肝細胞癌を母地とする肉腫様肝癌と最終診断した。

肝膿瘍の起炎菌は大腸菌が最も多いが、本例では生活歴として東南アジアなどへの頻回の渡航や肝右葉後区域の単発性膿瘍ということを鑑み、アメーバ性肝膿瘍の可能性も高いと考えていた¹⁵⁾。そのため、血清アメーバ抗体価は陰性で、膿からもアメーバ虫体は検出されなかったが、抗菌剤に加えempiric therapyとしてmetronidazole投与も併施した¹⁶⁾。

本例は肝右葉に生じた単発性膿瘍で、画像上も典型的なring enhancementを有すること、臨床症状も炎症反応が高値であったこと、腫瘍マーカーも正常値で肝生検でも腫瘍細胞が採取されなかったことなどに加えて、東南アジア諸国への頻回の渡航歴など特殊な生活歴を有することなどから、当初は腫瘍性疾患を全く念頭においてなかった。そのため、肝膿瘍において第1に選択される経皮的ドレナージという、ともすれば今回のケースでは腫瘍のimplantationを起こしかねない処置につながった。基礎疾患にC型肝炎を有することから、悪性腫瘍を完全に否定してから経皮的ドレナージを施行すべきであったと反省させられた。今回はFDG-PETは術前に施行していないが、肝細胞癌において病変部へのFDGの集積度を示すstandardized uptake value (SUV)は予後に関連するという報告もあり¹⁷⁾、術前には施行すべきであったと思われる。肉腫様肝癌に対する治療については切除が第1であり、その悪性度の高さから、肝予備能を考慮しつつリンパ節郭清を付加し

た十分な肝切除が望ましいとするのが一般的である。

画像所見および臨床経過において肝膿瘍に類似する病態であっても、腫瘍性病変が併存することも念頭におき慎重に検査、診断を進めていく必要があると痛感させられた。

文 献

- 1) 葛城邦浩, 広橋一裕, 久保正二ほか: 肝癌に対してマイクロ波焼灼術後に発症した肝膿瘍の2例. 日腹部救急医学会誌 **19**: 1021—1024, 1999
- 2) 柏木宏之, 名久井実, 鈴木理香ほか: ラジオ波焼灼療法後に難治性肝膿瘍を生じた転移性肝癌の1例. 医と薬学 **51**: 303—305, 2004
- 3) Koda M, Maeda Y, Matsunaga Y et al: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change arising after radiofrequency ablation for well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* **27**: 163—167, 2003
- 4) 高野 学, 近藤成彦, 小谷勝祥ほか: 肝膿瘍を契機に発見された直腸癌の1例. 日臨外会誌 **65**: 743—746, 2004
- 5) 安友紀幸, 下沢英二, 磯村 洋: 転移性肝癌との鑑別が困難であった肝膿瘍併発S状結腸癌の1例. 臨外 **59**: 351—354, 2004
- 6) 吉岡一朗, 遠藤 渉, 横田憲一ほか: 肝膿瘍を合併した直腸癌の1例. 気仙沼病医誌 **6**: 19—21, 2003
- 7) 埜村真也, 高島 勉, 仲田文造ほか: 膿瘍を形成し胸腔穿破で発症した肝細胞癌の1例. 日臨外会誌 **65**: 1337—1341, 2004
- 8) Idobe-Fijii Y, Ogi N, Hosho K et al: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change arising after eradication of HCV via interferon therapy. *Clin Imaging* **30**: 416—419, 2006
- 9) Koda M, Maeda Y, Matsunaga Y et al: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change arising after radiofrequency ablation for well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* **27**: 163—167, 2003
- 10) Komada N, Yamagata M, Komura K et al: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* **32**: 95—101, 1997
- 11) Kakizoe S, Kojiro M, Nakashima T et al: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Clinicopathologic and immunohistochemical studies of 14 autopsy cases. *Cancer* **59**: 310—316, 1987
- 12) Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S et al: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: a special reference to the relationship with anticancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* **23** (Suppl): S4—8, 1989
- 13) 石井美佐, 阿部正秀, 平井賢治ほか: 肉腫様の組織像を伴った肝細胞癌についての臨床的検討. 肝臓 **29**: 734—741, 1988
- 14) 森田 康, 金丸太一, 太田恭介ほか: 術後早期に巨大腹壁腫瘍として再発した肉腫様肝癌の1切除例. 日消外会誌 **29**: 2141—2145, 1996
- 15) 大畑 充, 坂本和彦, 鈴木英明ほか: 当院における肝膿瘍40例の臨床疫学的検討 細菌性肝膿瘍とアメーバ性肝膿瘍の比較. 胆と脾 **24**: 371—375, 2003
- 16) 三松謙司, 大井田尚継, 久保田洋一ほか: 細菌性肝膿瘍の治療効果に対する臨床的検討 特にメトロニダゾール経口投与の併用について. 日腹部救急医学会誌 **23**: 1001—1008, 2003
- 17) Hatano E, Ikai I, Teramukai S et al: Preoperative positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose is predictive of prognosis in patients with hepatocellular carcinoma after resection. *World J Surg* **30**: 1736—1741, 2006

A Case of Hepatocellular Carcinoma with Sarcomatous Change that Occurred in a Patient with Chronic Hepatitis C which was difficult to Distinguish from Liver Abscess

Yuji Masaki, Takashi Ueno, Hiroataka Hamada and Takashi Akiyama*

Department of Surgery, Okamura Isshindou Hospital

Department of Pathology, Kawasaki Medical University Hospital*

We report a very rare case of hepatocellular carcinoma with sarcomatous change occurring as a liver abscess. A 68-year-old male who was diagnosed with a liver abscess in ultrasonography and seen for high fever and right chest pain. Abdominal computed tomography (CT) revealed a solitary liver tumor 6cm in diameter with ring enhancement at the posterior lobe. For the liver abscess, we conducted percutaneous drainage and recognized a little grayish pus. We decided to operate when the inflammatory reaction lasted more than 10 days. Pathohistological examination showed diffuse tumor cell growth with mitosis and necrosis. In immunohistochemical staining, tumor cells were strongly positive for vimentin and MIB-1, and were arranged trabecularly in silver staining. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change grows invasively, features a high incidence of extrahepatic metastasis, and follows a rapid clinical course.

Key words : hepatocellular carcinoma, sarcomatous change, liver abscess

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 1490—1495, 2007]

Reprint requests : Yuji Masaki Department of Surgery, Okamura Isshindou Hospital
2-1-7 Saidaiji-Minami, Okayama, 704-8117 JAPAN

Accepted : January 31, 2007