

症例報告

肝細胞癌を合併した Budd-Chiari 症候群の 1 例

宮崎大学医学部外科学講座腫瘍機能制御外科

錦 建宏 千々岩一男 松本耕太郎
近藤 千博 内山周一郎 長池 幸樹

症例は 52 歳の女性で、気管支喘息の発作を契機に近医に入院、肝腫瘍と脾腫・上行腰静脈・奇静脈の高度の拡張を認め、精査加療目的で当科紹介入院となった。腹部 CT・血管造影 CT で、肝 S5 に 5.0cm 大の肝細胞癌を認めた。胸部造影 CT で横隔膜直下の下大静脈に膜様閉塞を認め、下大静脈造影検査では同部の膜様閉塞と上行腰静脈、奇静脈を介して上大静脈へ還流する側副血行路を認めた。肝細胞癌を合併した Budd-Chiari 症候群（以下、BCS）と診断し、肝 S5 部分切除術を施行した。BCS に対しては、肝機能は比較的保たれており、側副血行路の発達で膜様構造物を介した上大静脈と下大静脈の圧格差はほとんど認めず、門脈圧も 18mmHg であったため、経過観察とした。BCS における肝細胞癌の合併頻度の報告はさまざまであるが、今回、BCS に B 型肝炎、C 型肝炎ウイルス陰性肝細胞癌を合併した症例を経験したので、文献的考察を含め報告した。

はじめに

Budd-Chiari 症候群（以下、BCS）は、肝静脈 3 主幹や肝部下大静脈の閉塞や狭窄、もしくはこの両者の併存が原因で、静脈怒張、下腿浮腫、腹水、門脈圧亢進症など多彩な症状を呈する疾患と定義されている¹⁾。BCS は発症様式により、急性型と慢性型に大別される。腹痛、嘔吐、急速な肝腫大、および腹水にて発症し、1~4 週間で肝不全により死の転帰をとる急性型 BCS が欧米諸国に多いのに比べ、本邦では下大静脈の閉塞を伴う慢性型 BCS が大半を占め、肝細胞癌の合併が肝不全や食道静脈瘤破裂と併せて BCS の予後因子の一つとして重要視されている²⁾。今回、比較的好まれな B 型、C 型肝炎ウイルス陰性の肝細胞癌を合併した Budd-Chiari 症候群に対して肝切除を施行した症例を経験したので、文献的検索を加え報告する。

症 例

患者：52 歳、女性

主訴：肝腫瘍の精査加療目的

既往歴：小児期より副鼻腔炎、47 歳より気管支喘息。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒；ビール 350ml/日、喫煙；なし。

現病歴：平成 17 年の夏頃、右季肋部に腫瘍を自覚していたが、放置していた。平成 18 年 4 月初旬、気管支喘息発作を契機に他院に入院となり、精査で肝 S5 に 5cm 大の腫瘍、脾腫・上行腰静脈・奇静脈の高度の拡張を認め、平成 18 年 6 月、静脈拡張の精査、肝腫瘍の精査・加療目的で当科入院となった。

現症：身長 152cm、体重 43kg、眼球結膜に黄染なく、眼瞼結膜に貧血を認めなかった。頭頸部、胸部に異常を認めず、腹部では右肋弓下で 3 横指肝臓を触知し、左肋弓下 2 横指に脾臓を触知した。また、右季肋部に約 5×5cm 大の硬い腫瘍触知した。腹壁の上行性皮下静脈は軽度拡張しており、下腿の浮腫と皮下細静脈の拡張を認めた。

血液学的検査：脾機能亢進症による白血球数、血小板数の低下を認め、肝合成能低下によるプロトロンビン時間(PT)、ヘパプラスチン、血清総蛋白、コリンエステラーゼ(ChE)の低下と肝障害に

<2007 年 2 月 28 日受理>別刷請求先：千々岩一男
〒889-1692 宮崎郡清武町大字木原 5200 宮崎大学
医学部腫瘍機能制御外科

よるトランスアミナーゼの軽度上昇, γ -GTP の上昇を認めた. α -fetoprotein (AFP), PIVKA-II の高度上昇を認めた. 肝炎ウイルスマーカーは陰性で原発性胆汁性肝硬変や自己免疫性肝炎は検査結果から否定的であり, 血液凝固能異常を来す疾患も否定的であった. ICG15 分値は 11.1% であった. Child-Pugh 分類および癌取り扱い規約肝障害度とともに B であった (Table 1).

腹部超音波検査所見: 肝 S5 に右肝静脈の末梢に接する 5.1×4.1cm の低エコーの腫瘤を認め, 腫瘍の周囲に少量の腹水を認めた.

腹部造影 CT 所見: 肝表面は凹凸不整で, 尾状葉の腫大と脾腫を認めた. 肝 S5 より表面に突出する 5.0×4.8cm の動脈相で濃染され, 門脈・平衡相で wash out される所見を認めた. 脾門部に静脈瘤を認め, 右上行腰静脈から奇静脈が著明に拡張していた.

血管造影・血管造影 CT 所見: A6 を栄養動脈とする腫瘍濃染を認めた. 血管造影 CT では CTA で濃染され, CTAP で hypoperfusion を示し, 肝

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood count		Chemistry	
WBC	3,700 / μ l	T-P	5.18 g/dl
RBC	3.55×10 ⁶ / μ l	ALB	3.28 g/dl
Hb	11.9 g/dl	T-Bil	0.7 mg/dl
Ht	34.4 %	D.Bil	0.2 mg/dl
Plt	7.5×10 ³ / μ l	AST	43 IU/L
		ALT	49 IU/L
Serology		LDH	153 IU/L
HBs Antigen	(-)	ALP	300 IU/L
HCV antibody	(-)	γ -GTP	211 IU/L
Anti ds-DNA antibody	(-)	ChE	138 IU/L
Anti-mitochondria antibody	(-)	BUN	14.9 mg/dl
Antinuclear antibody	(-)	Cr	0.6 mg/dl
Rupus anti-coagulant	(-)	CRP	0.4 mg/dl
Anticardiolipin antibody (-)		NH ₃	66 μ g/ml
		ICG R15	11.1 %
Coagulation test		Tumor marker	
PT	66 %	AFP	29,285 ng/ml
APTT	29.4 sec		(AFP L3 84.1 %)
HPT	65 %	PIVKA2	20,200 mAU/ml
AT-III	67 %	CEA	3.6 ng/ml
Protein C antigen level		CA19-9	8.2 U/ml
	68 %		
Protein S activity	69 %		

Fig. 1 Abdominal angiography shows hypervascular tumor in the segment 5 of the liver (left). CTA and CTAP show the lesion with high-intense enhancement in the segment 5 of the liver (right upper), and with hypoperfusion (right lower), respectively.

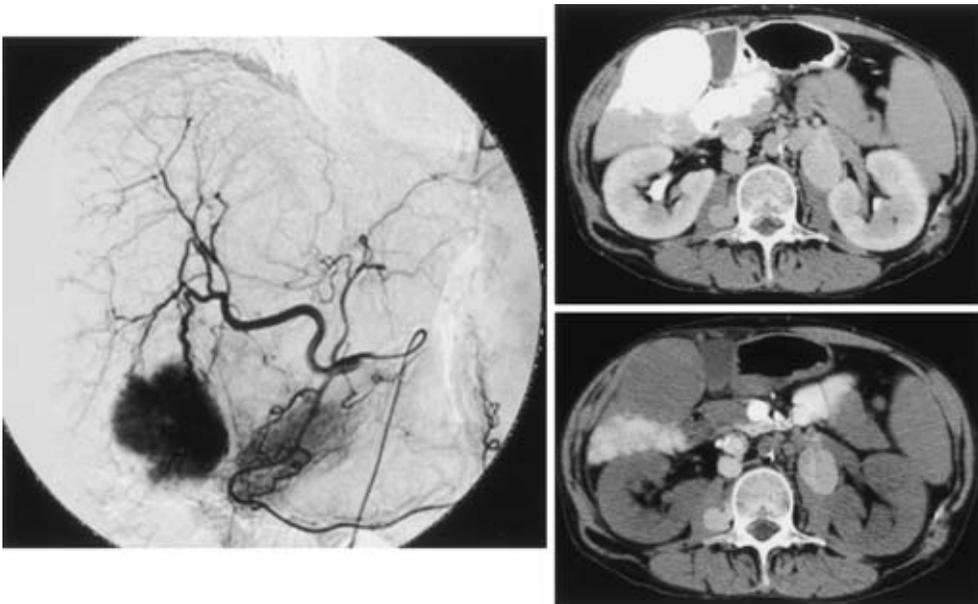
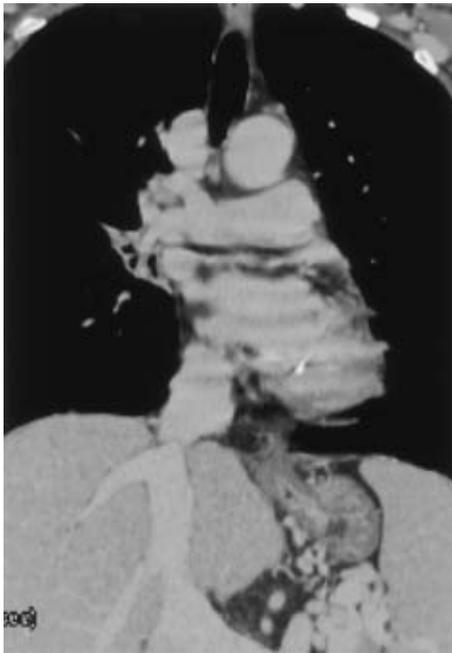


Fig. 2 Chest enhanced CT shows the membranous obstruction in the inferior vena cava at the level of the diaphragm.



細胞癌に compatible な所見を認めた (Fig. 1).

胸部造影 CT 所見：横隔膜直下の肝上部下大静脈に膜様閉塞を認め、その尾側で肝静脈が下大静脈に流入していた (Fig. 2).

下大静脈造影検査所見：下大静脈の閉塞を認め、右肝静脈の開存を認めた。また、右総腸骨静脈からを造影すると、右上行腰静脈、椎骨静脈叢を介して奇静脈が造影され、上大静脈へ還流する側副血行路を認めた (Fig. 3)。下大静脈圧は 4~6 mmHg であった。

PET-FDG 所見：S5 の部分に異常集積を認めた。

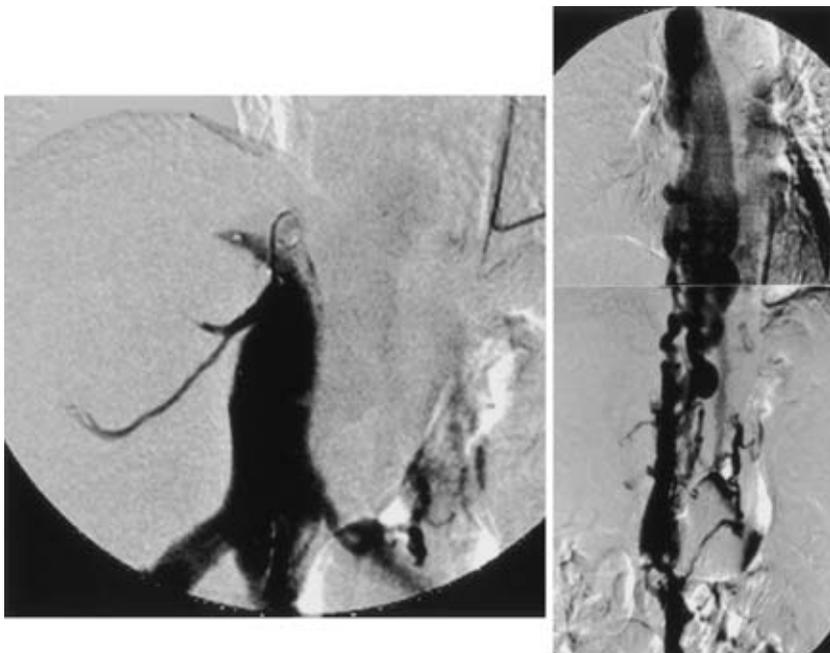
上部消化管内視鏡検査所見：食道・胃静脈瘤は認めなかった。

下部消化管内視鏡検査所見：痔核、静脈瘤を認めなかった。

アジアロシンチグラフィー：ほぼ正常な肝機能を示していた。

入院後経過：上記検査により肝細胞癌を合併した BCS, 杉浦分類 Ia 型と診断した。治療に関して

Fig. 3 Cavography indicates the obstruction (left) and the presence of the collateral route draining to the superior vena cava through the ascending lumbar vein and the azygos vein (right).



は、アシアロシンチグラフィ・ICG15分値の結果から肝機能は比較的保たれており、また肝臓のCT volumetryで全肝；1,286.45cm³、S5 亜区域；130.75cm³(10.16%)であったため、肝切除術を行った。術中所見では、肝臓周囲とダグラス窩に少量の腹水貯留を認めたが、術中迅速細胞診では癌細胞陰性であった。肝臓の辺縁は鈍、色調は暗赤色、表面は結節状で弾性硬であり、肝硬変の所見であった。腫瘍は類円形状で、表面に半球上に突出しており、胆嚢に接していた (Fig. 4)。肝細胞癌

は1cm以上のsurgical marginをとり、肝臓を胆嚢とともに切除した。出血量は1,970mlであった。また、術中エコーで下大静脈に膜様構造物の存在を確認したが、術中に測定した門脈圧は18mmHgとやや高値を示した。BCSに関しては側副血行路が発達しており、術中の下大静脈圧は4~6mmHgで、上大静脈圧は3mmHgとほとんど正常値で、かつ圧格差をほとんど認めなかったため、下大静脈の膜様構造物は経過観察とした。術後は気管支喘息発作を併発したが、内科的治療で軽快し、術後22日目に退院となった。

病理組織学的検査所見：中分化型の肝細胞癌で、背景肝組織は小葉構造の破壊、繊維化を伴う再生結節を認め、肝硬変の所見であった (Fig. 5)。最終病理組織学的診断は moderately differentiated hepatocellular carcinoma, compact type, ig, fc (-), sf (+), s0, vp1, vv0, va0, b0, ims, sm (-, 5mm), lc, f4であった。

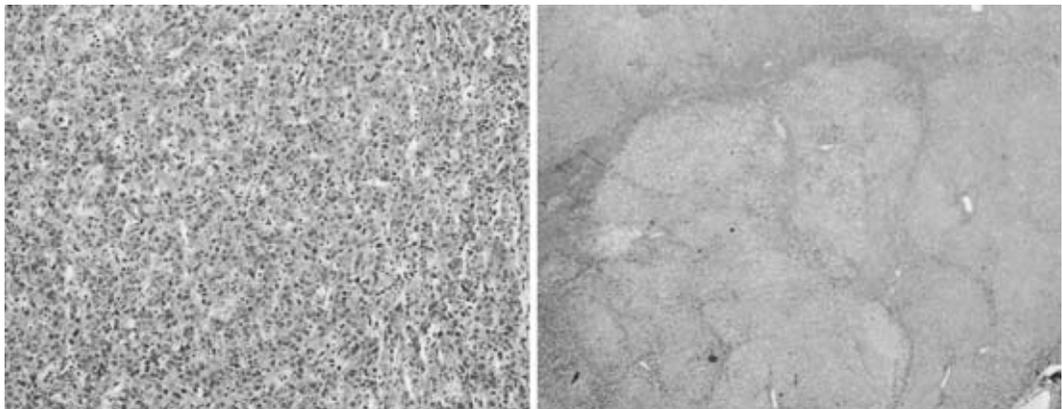
考 察

BCSの肝細胞癌合併率は、国や報告者により大きく異なっている。Kewら³⁾は、南アフリカではBCS 131例中に57例(43.5%)と高率に肝細胞癌合併を認めたと報告している。インドではBCS 54例中6例(11%)⁴⁾、ネパールではBCS 150例中7例(4.7%)⁵⁾に肝細胞癌の合併が報告されている。本邦では、1968年のNakamuraら⁶⁾の報告では

Fig. 4 The edge of the liver is dull, and its surface is granular. The liver is elastic hard with the dark red color. The tumor is hemisphere in the gallbladder liver bed.



Fig. 5 The pathological diagnosis of the tumor is moderately differentiated hepatocellular carcinoma (left) (H & E stain ×100). The liver shows regenerative nodule with fibrosis indicating liver cirrhosis (right) (H & E stain ×125).



BCS 71 例中 29 例 (41%) に肝細胞癌の合併を報告しているが、B 型肝炎、C 型肝炎ウイルスに関する記載はなかった。

今回、我々の症例では、B 型肝炎、C 型肝炎ウイルスは陰性であったが、肝細胞癌におけるウイルス肝炎の関与は本邦では高率である。1995 年の Okuda ら⁷⁾ の報告では、BCS 157 例を 15 年間経過観察したところ、肝細胞癌を合併したのは 10 例 (6.4%) で、B 型肝炎、C 型肝炎の検討では 157 例中、HBs 抗原陽性患者は 3 人 (1.9%) であり (日本人の HBs 抗原キャリアーの頻度と同等)、HCV 抗体は 157 人中 10 人で検討し、そのうち 2 人が陽性であったと報告している。また、最近の國吉ら⁸⁾ の報告では、1979 年から 2003 年の 23 年間に BCS に対して直視下根治術を施行した 46 例中 11 例 (23.8%) で肝細胞癌の合併を認め、いずれも B 型、C 型肝炎ウイルスマーカーは陰性であったと報告している。これらの結果から、BCS では肝炎ウイルスが関与していない肝細胞癌の発生を念頭におくべきことが示唆される。

BCS に肝細胞癌が発生する原因、機序はまだまだ不明な点が多い。BCS における肝臓の病理形態の特徴は肝静脈への血液還流が持続的に妨げられ、うっ血を生じている状態であり、うっ血が慢性的に経過すると線維化が生じ、うっ血性肝線維症となり、うっ血性肝硬変へ移行する¹⁾。原発性胆汁性肝硬変や自己免疫性肝炎などで肝線維症、肝硬変となった例にも肝細胞癌が合併する報告⁹⁾ もあり、また C 型肝炎でインターフェロン療法が著効した場合においても肝線維化、肝硬変が進んだ症例では肝細胞癌が発症する報告¹⁰⁾ もあることから、やはり肝線維化が肝細胞癌を発症させる大きな要因の一つであるといえる。今回の症例では、B 型肝炎、C 型肝炎ウイルスマーカーは陰性であり、肝細胞癌の肝炎ウイルスの関与は否定的であった。また、組織学的には非腫瘍部組織は肝硬変であり、BCS に伴う肝線維化と肝硬変を背景に発症した肝細胞癌であると考えられる。

本症例では自覚症状はほとんど認めず、脾腫、脾機能亢進症による血小板減少を認めたのみであり、肝細胞癌の術前精査中に BCS と診断できた。

BCS の約 8 割は慢性型であり、今回のように無症状で発見されることもある。BCS の原因として、血液疾患 (真性多血症、発作性夜間血色素尿症、骨髓線維症など)、妊娠、経口避妊薬の服用、自己免疫疾患 (全身エリテマトーデス、ベーチェット病、抗リン脂質抗体症候群などに伴う血管病変)、血液凝固疾患 (アンチトロンビン III 欠損症、protein C 欠損症、protein S 欠損症) など血栓症を生じる基礎疾患を有する症例が多いといわれている。しかし、本邦では Okuda ら⁷⁾ は 157 例中 141 例において基礎疾患が不明であったと報告している。また、今まで BCS の膜様閉塞の病因は先天的な血管形成異常、静脈管の異常と考えられてきたが、鹿毛ら¹¹⁾¹²⁾ は、BCS 剖検例における病理組織学的検討からほとんどの膜様閉塞は血栓が器質化したものと報告している。本症例においては、血液凝固疾患、自己免疫性疾患は否定的であり、また、明らかな基礎疾患を有せず、特発性である可能性が高いと考えられた。

BCS に対する治療法として PTA (percutaneous transluminal angioplasty; 下大静脈より閉塞部を針で穿破・開通させ、バルーンで拡張する)、ステント留置: transjuglar intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) などに加え、外科的な直達手術やシャント術などある。本症例では奇静脈、上行腰静脈などの側副血行路が発達しており、上大静脈圧 (3mmHg) と下大静脈圧 (4~6mmHg) の圧格差はほとんどなく、術中に測定した門脈圧は 18mmHg (正常 14.7mmHg 以下) と軽度の上昇を認めるのみであった。また、上部消化管内視鏡検査でも胃食道静脈瘤も認めなかったため、BCS に対する治療は行わなかった。しかし、BCS では比較的高率に肝細胞癌を合併すること、進行すると肝不全や食道静脈瘤により予後が悪化することなどから、肝細胞癌の再発や BCS に対する治療のタイミングを考慮した経過観察が必要である。

なお、本論文は医中誌もしくは Pub Med にて、2002~2006 年まで、「Budd-Chiari 症候群」、「肝細胞癌」をキーワードとして文献を検索し、その参考文献を参照した。

文 献

- 1) 日本門脈圧亢進症学会編：門脈圧亢進症取り扱い規約：VI 病理。金原出版，東京，2004，p65
- 2) 坂東登志雄，北野正剛：臨床病態 Budd-Chiari 症候群。肝・胆・膵 38：65—68, 1999
- 3) Kew MC, McKnight A, Hodgkinson J et al：The role of membranous obstruction of the inferior vena cava in the etiology of hepatocellular carcinoma in Southern Africa blacks. Hepatology 9：121—125, 1989
- 4) Dillawari JB, Mambery P, Chawla Y et al：Hepatic venous flow obstruction (Budd-Chiari syndrome) experience with 177 patients and review of literature. Medicine 73：21—36, 1994
- 5) Shrestha SM, Okuda K, Uchida T et al：Epidemicity and clinical picture of liver in disease due to obstruction of hepatic portion of inferior vena cava in Nepal. J Gastroenterol Hepatol 11：170—179, 1996
- 6) Nakamura T, Nakamura S, Aikawa T et al：Obstruction of the inferior vena cava in the hepatic portion and the hepatic veins. Angiology 19：479—498, 1968
- 7) Okuda H, Yamagata H, Obata H et al：Epidemiological and clinical features of Budd-Chiari syndrome in Japan. J Hepatol 22：1—9, 1995
- 8) 國吉幸男，古謝景春，宮城和史ほか：Budd-Chiari 症候群に伴う肝細胞癌症例の検討。日外会誌 105：688, 2004
- 9) 渋谷秋隆，田中克明：自己免疫性肝疾患における発癌の問題点。Medicica 35：108—109, 1998
- 10) 森山光彦，荒川泰行：インターフェロン治療は肝炎，肝硬変の予後をどう変えたか。肝臓 39：112—113, 1997
- 11) 鹿毛政義，谷川健一：Budd-Chiari 症候群。肝臓 51：371—378, 2005
- 12) Kage M, Arakawa M, Kojiro M et al：Histopathology of membranous of the inferior vena cava in the Budd-Chiari Syndrome. Gastroenterology 102：2081—2090, 1992

Hepatocellular Carcinoma in a Patient with Budd-Chiari Syndrome

Takehiro Nishiki, Kazuo Chijiwa, Koutaro Matsumoto,
Kazuhiro Kondo, Shuichiro Uchiyama and Kouki Nagaike

Surgical Oncology and Regulation of Organ Function, Miyazaki University School of Medicine

Hepatocellular Carcinoma associated with Budd-Chiari Syndrome (BCS) is a relatively rare disease. A 52 year old woman was admitted to the hospital complaining of a bronchial asthma, and liver tumor, splenomegaly, and the dilatation of the azygos vein, and ascending lumbar vein were incidentally found. She was referred to our hospital for further examination and treatment. Hepatocellular carcinoma, 5cm in size, was detected in the segment 5 of the liver. The chest enhanced CT demonstrated the membranous obstruction of the inferior vena cava at the level of the diaphragm. A cavography additionally showed the development of collateral vein, ascending lumbar vein and azygos vein, that communicated with the superior vena cava. BCS associated with hepatocellular carcinoma was evident. Partial resection of the liver was carried out. No treatment was applied to the membranous stricture of the caval vein because of little pressure difference between the inferior vena cava and superior vena cava and of the absence of portal hypertension. We herein report a case of hepatocellular carcinoma associated with BCS and discuss the treatment strategy.

Key words : Budd-Chiari syndrome, hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis

[Jpn J Gastroenterol Surg 40 : 1593—1598, 2007]

Reprint requests : Kazuo Chijiwa Department of Surgical Oncology and Regulation of Organ Function, Miyazaki University School of Medicine
5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki, 889-1692 JAPAN

Accepted : February 28, 2007