

症例報告

自然退縮を来した肉腫様変化を示す肝細胞癌の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*

松永 和哉 上坂 克彦 前田 敦行
金本 秀行 古川 敬芳*

症例は71歳の女性で、C型肝硬変の経過観察中、肝外側区域から肝外へ発育する11cm大の肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; 以下, HCC) および腹膜播種結節を認めた。前医で肝動脈塞栓術が施行されたのち紹介された。急速に発育し腹腔内破裂を来したHCCと診断し、肝外側区域部分切除、脾・胃壁・左横隔膜合併切除、右横隔膜下播種結節切除を施行した。切除標本の病理組織学的検索で肉腫様HCCと診断した。切除後2か月のCTで腹膜播種再発を認めた。全身状態を考慮し経過観察としていたところ、術後4か月目のCTで、腫瘍はかなりの部分自然退縮した。自然退縮は約4か月間持続したが、その後は再度急速に増大し、最後は胃への直接浸潤による消化管出血で失った。この間、一部の再発巣は完全消退のままであった。一般に、肉腫様変化を来したHCCは急速に発育し不良であり、本症例のように自然退縮を来すことは極めてまれと考えられた。

はじめに

肉腫様変化を伴った肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; 以下, HCC) は、一般的に急速な経過をたどり、その予後は不良である¹⁾。今回、我々は破裂した肉腫様HCCの切除後に腹膜播種再発巣が一時的に自然退縮した興味ある経過をたどった症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 71歳, 女性

主訴: 上腹部痛

既往歴: 33歳, 子宮筋腫手術。このとき輸血歴あり。56歳, C型肝炎を指摘された。糖尿病のため70歳よりインスリン導入。

嗜好歴: 飲酒なし。喫煙なし。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 2003年2月, 前医にてC型肝炎の経過観察中にCTで肝外側区域に1.5cm大の造影効果を有する腫瘍を指摘された (Fig. 1)。2003年5月, 上腹部の激痛があり, CTでこの腫瘍が急速に

増大していることが診断され, 前医で肝動脈塞栓術 (transcatheter arterial embolization; 以下, TAE) が行われた。以上の経過の後, 当院に紹介入院となった。

入院時現症: 身長155cm, 体重54kg, 貧血黄疸なし。38.3度の熱発を認めた。胸部に特記すべき所見なし。上腹部に圧痛を伴う腫瘍を触知した。

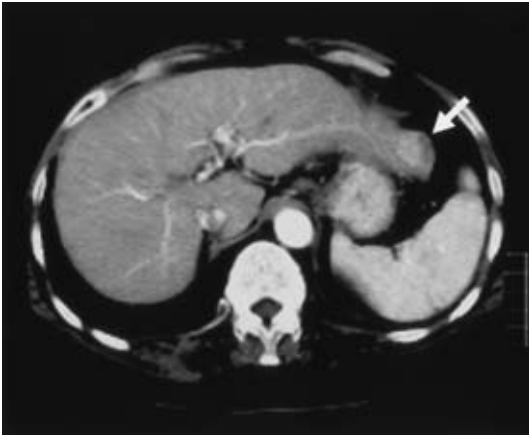
入院時検査所見: 炎症反応の上昇, 肝逸脱酵素の上昇, 蛋白合成能の低下, 凝固能の低下を認めた。HCV抗体陽性であった。腫瘍マーカーはAFPとL3分画が高値であった (Table 1)。

腹部造影CT (当院初診時): 肝外側区域左端から肝外へ突出する11×9cmの腫瘍を認めた。この腫瘍は辺縁不整で, 造影早期より辺縁に造影効果がみられ, 後期相では低吸収となった。腫瘍の一部にはリピオドールの不完全な集積を認めた。また, 右横隔膜下には播種を疑う結節を認めた。肝表面には軽度の腹水を認めた (Fig. 2)。

以上の諸検査から, 本例は典型的ではないものの, HCCが肝外性に急速に発育し破裂したものと診断した。術前評価で, Child-Pugh分類はC (10点), 肝癌取扱い規約 (第6版) による肝障害度は

<2007年5月30日受理>別刷請求先: 松永 和哉
〒411-8777 駿東郡長泉町下窪1007 静岡県立静岡がんセンター肝胆膵外科

Fig. 1 Contrast enhanced CT at the previous hospital revealed a hypervascular tumor (white arrow), 1.5 cm in size, in the left lateral segment of the liver.



Bであった。いわゆる幕内基準²⁾からすると、腹水の存在のため肝切除の適応外であったが、経過からするとこの腹水は腫瘍破裂による血性腹水であり、かつ腫瘍の大部分は肝外に発育していたため、肝切除量はわずかであり耐術可能と判断した。

手術所見：2003年6月に手術を施行した。非腫瘍肝は完成された肝硬変であり、腹腔内には300 mLの血性腹水を認めた。腫瘍は肝外側区域左端から発生し、その大部分が肝外性に発育していた。この腫瘍は脾門におよび、左横隔膜、胃漿膜に浸潤していた。また、右横隔膜下に播種結節を認めた。以上の所見から、肝外側区域部分切除、脾合併切除、左横隔膜・胃部分切除、右横隔膜下播種結節切除を施行した。手術時間は3時間47分であった。出血量は856gであり、術中に濃厚赤血球2単位、新鮮凍結人血漿を8単位使用した。

切除標本固定後剖面：肝外側区域左端から肝外に大きく突出し、脾門にいたる乳白色で多結節の腫瘍を認めた。被膜、隔壁の形成は認めなかった。腫瘍の最大径は11cmであり、横隔膜に浸潤を認めた (Fig. 3)。また、右横隔膜下の播種結節も同様に被膜・隔壁を有さない乳白色の結節であった。

病理組織学的検査所見：ヘマトキシリン・エオジン (以下、HE) 染色では、この腫瘍は小型の異

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	10,440 / μ L	AST	210 IU/L
RBC	333×10^4 / μ L	ALT	238 IU/L
Hb	10.5 g/dL	ALP	438 IU/L
Ht	30.1 %	LDH	392 IU/L
Plt	11.9×10^4 / μ L	T.B.	1.2 mg/dL
		ChE	80 IU/L
HBs-Ag	(-)	T-cho	83 IU/L
HCV-Ab	(+)	TP	6.3 g/dL
AFP	23.3 ng/mL	ALB	2.3 g/dL
AFP L3	47.4 %	PT	59 %
PIVKA-II	31 MAU/mL		
CEA	3.8 ng/mL	ICGR15	35 %
CA19-9	37 U/mL	KICG	0.085
CA125	66 U/mL		

Fig. 2 Contrast enhanced CT on admission showed a hypovascular irregular tumor, 11 cm in maximum diameter, with lipiodol deposits in the left upper abdomen (white arrows). A peritoneal disseminated tumor was also found in the right subphrenic space (gray arrow).

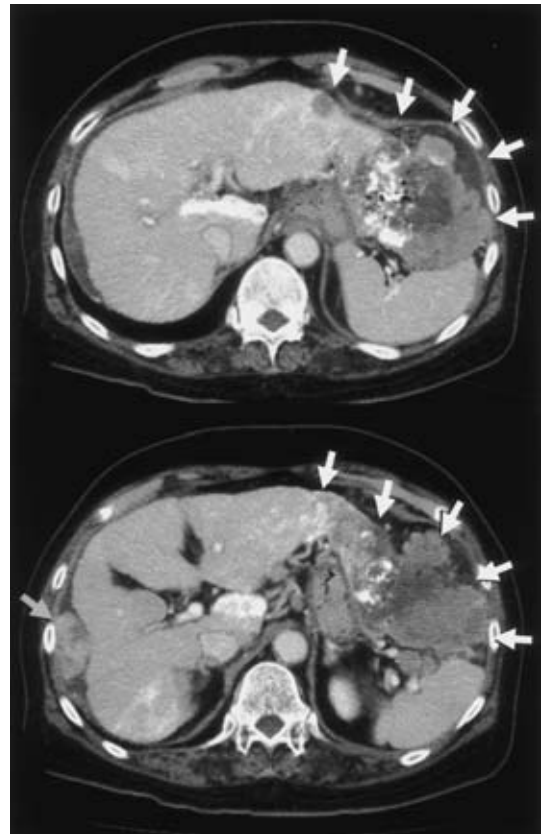
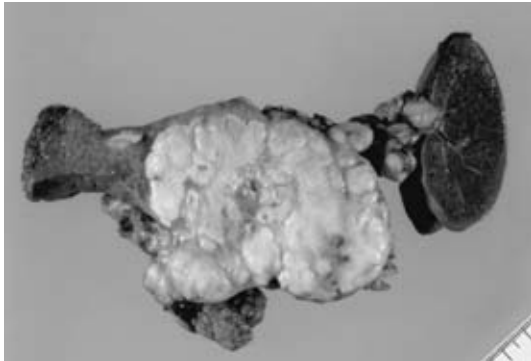


Fig. 3 Cut surface of the resected tumor: Partial resection of the left lateral segment of the liver with combined resection of the spleen, stomach wall and diaphragm was performed. A huge multinodular whitish tumor without capsular formation originated from the left lateral segment of the liver and grew extrahepatically.



型紡錘細胞の密な増殖からなる肉腫様の部分 (Fig. 4a) と、N/C 比が高く、辺縁比較的明瞭な細胞質を有する上皮様細胞の部分 (Fig. 4b) が混在していた。上皮様細胞が見られる部位での免疫染色では、Hep Par-1 は陰性であったが、上皮系マーカーである EMA, AE-1/3 および CAM5.2 が陽性となった。また、間葉系マーカーである Vimentin も強陽性を示した。いっぽう、肉腫様細胞の部分では Vimentin が強陽性を示したほかに α -SMA および AE-1/3 が一部で陽性を示した。しかし、CK 7, CK 19, CK 20, S-100, HHF 35, Desmin, α -SMA, Myo D1 による免疫染色は上皮様細胞の部位と肉腫様細胞の部分のいずれにおいても陰性であった。以上の所見から、病理組織学的には上皮系性格と間葉系性格を併せ持つ極めて低分化ないし未分化な癌腫の形態を有し、かつ免疫組織学的検索のすべてにおいて明確な分化を示さなかったことに臨床所見を併せ肉腫様変化を来した HCC と診断した。

術後経過：術後 2 週後の造影 CT では、残肝、腹腔内には腫瘍は存在しなかった。しかし、術後 2 か月目の造影 CT で、肝切除を行った局所 (40×33 mm)、正中創直下 (50×28mm) および右横隔膜下 (25×15mm) に播種再発を認めた (Fig. 5a)。患者

の全身状態および肝機能を考慮し、積極的な治療は一切行わず、対症療法のみで経過を観察した。経過中に頻回に熱発を来したため、非ステロイド系抗炎症剤 (以下、NSAID) を投与した。ところが、術後 4 か月目の造影 CT では、すべての再発巣が自然退縮していた。さらに、術後 5 か月目の造影 CT では、右横隔膜下の再発巣は完全に消滅し、肝切除局所の再発巣もわずかに認識できる程度 (22×16mm) まで縮小していた。正中創直下の再発巣は縮小するも、他の病巣よりは縮小は少なかった (39×24mm)。しかし、術後 7 か月目以降には、残存播種結節は再度増大傾向に転じた。患者は肝性脳症を繰り返すようになり、最後は播種結節が胃へ浸潤し、同部位からの消化管出血により術後 11 か月で失った。なお、死亡直前の CT においても右横隔膜下に再発した播種結節は完全消退を維持した状態であった (Fig. 5b)。また、術後の腫瘍マーカーは、AFP は一旦正常化し、その後は 3.0~13.9ng/mL の範囲で上下し、PIVKA-II は、100 MAU/mL 前後を推移した。

考 察

悪性腫瘍の自然退縮はまれな病態であり、Everson ら³⁾はこの現象を治療を行っていないか著明な効果を発揮することが不十分と思われる治療を行っている時に、腫瘍が部分的、ないしは完全に消失するもの、と定義している。また、その発生頻度について Cole⁴⁾は、悪性腫瘍の 60,000 から 100,000 分の 1 程度であり、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、神経芽細胞腫、腎細胞癌などで多いと報告している。一方、HCC に関しては、その頻度は前述疾患ほどは多くなく、Pubmed で「HCC」「spontaneous regression」をキーワードとして 2000 年から 2004 年までに自然退縮した HCC を集積した文献を検索した結果、過去の症例を含めた最多症例数の検討を行った Kato ら⁵⁾は、自身の 2 例の報告を含め、英文報告は 47 例としていた。

HCC の自然退縮の成因はいまだもって明らかにはされていないが、いくつかの推測がなされている。Kato ら⁵⁾が集計したものによると、1) 腫瘍浸潤や腫瘍栓により動脈ないしは門脈の血流を失って 2 次的に腫瘍梗塞が発生するもの、2) 消化

Fig. 4 Microscopic findings of the resected specimen showed both sarcomatous (a) and epithelial components (b). (HE, $\times 100$)

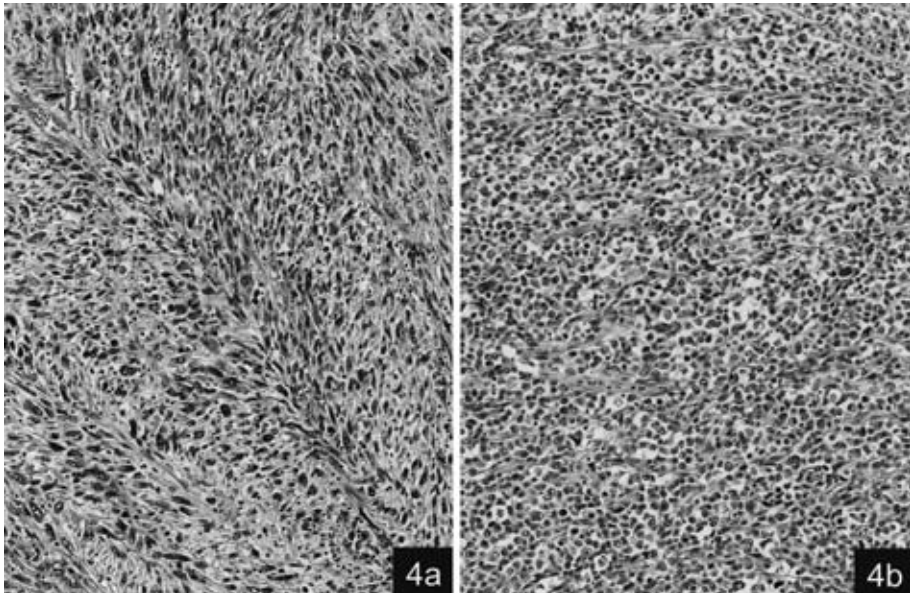
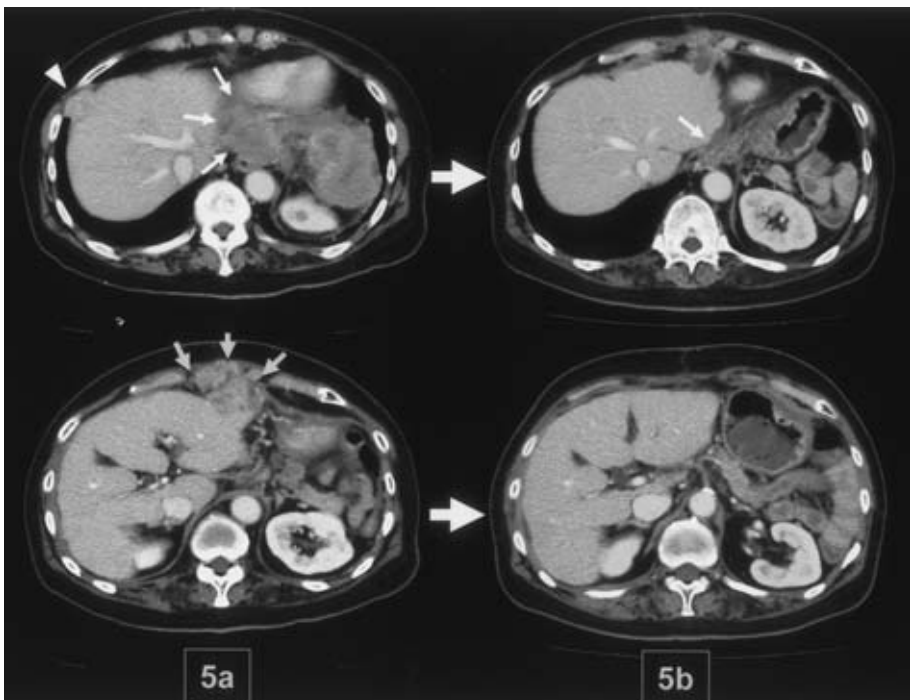


Fig. 5 Follow up CT : Contrast enhanced CT two months after the surgery (a) revealed recurrent tumors near the liver stump (white arrows), beneath the midline wound (gray arrows), and in the right subphrenic space (arrowhead). CT five months after operation (b) showed marked regression of the tumors.



管出血や腫瘍の急速な増大により肝が乏血状態および乏酸素状態に陥るもの、3)免疫機能が経過中に関与するもの、4)腫瘍を増殖させるような物質(アンドロゲンや飲酒、喫煙)を中止したことによるもの、などがあげられる。本症例では、再発播種結節の多くは急速に増大しており、このため腫瘍の内部で乏酸素状態が発生し、壊死を来して退縮した可能性があると考えられる。また、本症例はしばしば高熱を発していた経緯があった。Stoelben^ら⁹⁾は、感染が生じた後や高熱が出現した時の免疫機能が退縮の過程に関与している可能性を推測している。本症例では、残念ながら免疫機能を調べていないが、高熱を繰り返した既往は腫瘍免疫の何らかの関与を疑わせる。近年、悪性腫瘍の中で、サイクロオキシゲナーゼ2(以下、COX-2)が高発現し、発癌過程で重要な働きを果たしているものがあるとの報告^{7)~9)}があり、またNSAIDのなかにはこのCOX-2に対する阻害作用があるものがあることが知られている。HCCとCOX-2との関連性についての報告も散見され、Hu⁸⁾は、COX-2の過剰発現は肝細胞の発癌に強く相関し、COX-2抑制物質はHCCの増殖を効果的に抑制すると報告し、Kondo^ら⁹⁾は、非腫瘍肝組織におけるCOX-2の発現の増加がHCC症例の無病生存率を有意に低くすると述べている。本症例は術後も原因不明の熱発を繰り返しており、頻回にNSAIDを使用していたことから、COX-2阻害作用が腫瘍の退縮に関与していた可能性も推測される。

HCCの肉腫様変化は、HCCの約4~13%に見られると言われている¹⁰⁾。肉腫様HCCは腹膜播種、リンパ節転移、全身転移を起こしやすく、その予後は極めて不良で、初発症状からの生存期間は平均6か月との報告¹⁾もある。HCCの肉腫様変化は無治療肝癌に発生することは少なく、TAEや経皮経肝エタノール注入療法などの治療後に多く発生する¹¹⁾¹²⁾。最近では、ラジオ波焼灼後に発生したとの報告¹³⁾も散見される。HCCの肉腫様変化の機序に関しては明らかとはなっていないが、積極的な抗癌治療によりHCCの形質変化が生じたと推測するものが一般的である^{11)~13)}。本症例の場合、初回肝腫瘍指摘から急速増大を確認するまで

の3か月間は無治療で経過していた。また、経過中に突然の上腹部痛を経験しているが、この時点で腫瘍はすでに急速に増大、破裂した可能性が考えられる。さらに、前医におけるTAEから切除までの期間が短いことから、本症例では腫瘍自身ははじめから肉腫様変化を起こしていた可能性が考えられる。

本症例のHE染色における病理組織学的検索では、典型的なHCCの像は認めなかった。また、HE染色で腫瘍の一部に上皮由来の形態を示す像があり、かつ免疫組織学的検索において、上皮系性格、間葉系性格のいずれも示された。しかし、免疫染色で肝細胞由来であることも胆管細胞由来であることも示されず、特定の肉腫への分化も証明されなかった。本症例を肉腫様変化を示すHCCとするためには、腫瘍の一部にHCCの成分が本来証明されるべきである¹⁾。その意味では、本症例の組織型をspindle cell carcinomaとすべきであろうという意見もあろう。しかし、これはどの組織型にも分類不能な場合にいわば除外診断的に使われることが多い命名である。本腫瘍はC型肝硬変を基礎として発生していること、AFP上昇、L3分画上昇が認められること、画像上多血性腫瘍であったことなどの臨床的特徴を加味すると、総合的には肉腫様変化を示すHCCとするのが最も妥当であると考えられた。

文 献

- 1) 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** : 4-8, 1989
- 2) 幕内雅敏, 高田忠利, 山崎 晋ほか : 肝硬変合併肝癌治療のStrategy. *外科診療* **29** : 1530-1536, 1987
- 3) Everson TC, Cole WH : Spontaneous regression of cancer. WB Saunders, Philadelphia, 1966, p11-87
- 4) Cole WH : Efforts to explain spontaneous regression of cancer. *J Surg Oncol* **17** : 201-209, 1981
- 5) Kato H, Nakamura M, Muramatsu M et al : Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma : two case reports and a literature review. *Hepatol Res* **12** : 180-190, 2004
- 6) Stoelben E, Koch M, Lossnitzer H et al : Sponta-

- neous regression of hepatocellular carcinoma confirmed by surgical specimen : report of two cases and review of the literature. *Langenbeck's Arch Surg* **383** : 447—452, 1998
- 7) 山田靖哉, 大平雅一, 平川弘聖 : COX-2 と癌治療研究. *癌と化療* **31** : 1147—1151, 2004
- 8) Hu KQ : Cyclooxygenase 2 (COX2)-prostanoid pathway and liver diseases. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **69** : 329—337, 2003
- 9) Kondo M, Yamamoto H, Nagano H et al : Increased expression of COX-2 in nontumor liver tissue is associated with shorter disease-free survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* **7** : 1410—1418, 1999
- 10) 松岡欣也, 平井隆二, 太田徹哉ほか : 肝切除後急速に腹膜播種をきたした肉腫様変化を示す混合型肝癌の一例. *日消外会誌* **35** : 1654—1658, 2002
- 11) 杉原茂孝, 柿添三郎, 伊藤裕司ほか : 肉腫様変化を示す肝細胞癌の臨床病理学的研究. *肝臓* **29** : 71—76, 1988
- 12) 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
- 13) 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

Spontaneous Regression of Sarcomatous Hepatocellular Carcinoma —Report of a Case—

Kazuya Matsunaga, Katsuhiko Uesaka, Atsuyuki Maeda,
Hideyuki Kanemoto and Hiroyoshi Furukawa*

Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Division of Diagnostic Radiology*,
Shizuoka Cancer Center Hospital

A 71-year-old woman treated for hepatitis C liver cirrhosis was diagnosed with hepatocellular carcinoma (HCC) 11cm in size in the lateral hepatic segment showing extrahepatic growth with a peritoneal disseminated nodule. Following transcatheter arterial embolization elsewhere, she was referred to us and underwent partial resection of the left lateral segment with combined resection of the spleen, stomach wall, and left diaphragm, and resection of the right subphrenic disseminated nodule under a preoperative diagnosis of ruptured HCC. The pathological diagnosis was sarcomatous HCC. Two months after complete resection, recurrent disseminated peritoneal nodules were detected in CT, which showed spontaneous regression without anticancer therapy in CT four months after surgery. This phenomenon continued for four months and the patient died of gastric bleeding due to direct invasion to the stomach. Sarcomatous HCC generally grows very rapidly and spontaneous regression such as in this dismal case is considered quite rare.

Key words : sarcomatous hepatocellular carcinoma, spontaneous regression, peritoneal dissemination

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **40** : 1921—1926, 2007]

Reprint requests : Kazuya Matsunaga Division of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Shizuoka Cancer Center Hospital
1007 Shimonagakubo, Nagaizumi-cho, Sunto-gun, 411-8777 JAPAN

Accepted : May 30, 2007