

症例報告

原発性肝癌術後7年目に診断した孤発性横隔膜再発の1切除例

鳥取大学病態制御外科学

山田 敬教 岩本 明美 遠藤 財範
廣岡 保明 池口 正英

症例は60歳の男性で、7年前に原発性肝癌(肝細胞癌)に対し、当科で肝外側区域切除が施行された。術後、他院で経過観察中にPIVKA-IIの上昇を認め、当科紹介となった。CT, MRI, Gaシンチなどで全身精査を行ったが病変を指摘できず、その間も腫瘍マーカーは増加傾向を示した。¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography(以下, FDG PET)/CTで脾臓近傍の横隔膜を中心にFDGの強い集積を認め、肝細胞癌の肝外再発と診断し、手術を行った。腫瘍は横隔膜内を主座としており、横隔膜部分切除、脾合併切除を行った。病理組織学的検査では横隔膜内で主に発育進展した中分化型肝細胞癌を認め、原発性肝癌切除後の横隔膜再発と診断した。現在、術後3年経過したが、明らかな再発所見を認めていない。肝細胞癌の再発診断、治療方針決定にFDG PET/CTが有用であった。肝細胞癌の肝外転移は一般に予後不良だが、治療条件を選んだ積極的な切除で肝外再発後の長期予後を望める可能性があると思われた。

はじめに

肝細胞癌(hepatocellular carcinoma; 以下, HCC)の転移、再発形式としては肝内転移および多中心性発生、肺、骨、副腎、脳などへの血行性転移、また腹膜播種やリンパ節転移も挙げられる^{1)~3)}。今回、我々はHCCに対する肝外側区域切除術後7年目に、横隔膜転移と考えられる孤発性再発巣を治療しえた症例を経験したので、考察を加えて報告する。

症 例

症例: 60歳, 男性

現病歴: 38歳時からHBs-Ag陽性を指摘されていた。1999年1月、検診で肝S2, 3にHCCを指摘され、当科で肝外側区域切除が施行された。手術時、肉眼的に腫瘍遺残はなかった。

術後診断: H1, St-L, 4cm, T3, Ig, Fc(-), Sf(-), S1, N0, Vp1, Vv0, B0, IM1(L), P0, SM(-), M0, Stage III, Hr1, D(-), CurB.

病理組織学的検査: Moderately differentiated

HCC, trabecular type, eg, fc(-), fc-inf(-), sf(+), s0, vp2, vv1, b1, sm(-), LC.

術後は近医でフォローされていた。2004年10月からPIVKA-IIの上昇(77mAU/ml)を認めたため、2005年1月精査目的に当科紹介となった。ヨードアレルギーがあり、頭部、胸腹部単純CT、腹部MRI, Ga/骨シンチグラフィーを施行したが明らかな病変を認めなかった。その後もPIVKA-IIは最高745mAU/ml, AFPも最高30.3ng/mlと高値を示し、従来の画像検査で明らかな病変を確認できなかった。2006年7月保険適応外であることを患者に了承を得て、¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography(以下, FDG PET/CT)を施行したところ、脾臓頭側に扁平状のFDGの集積を認めた。同年8月腹部MRIでも脾横隔膜間に扁平な腫瘍を認め、HCCの肝外再発を疑った。その他の再発巣が確認されなかったため、手術目的に入院となった。

既往歴: 46歳時に右臍胸, 53歳時にHCC(S3), ヨードアレルギー(CT造影剤)。

家族歴: 母, 舌癌。

入院時現症: 身長169cm, 体重77kg, 栄養状態

<2009年2月18日受理>別刷請求先: 山田 敬教
〒683-8504 米子市西町36-1 鳥取大学病態制御外科学

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	4,000 / μ l	TP	6.9 g/dl
RBC	466 \times 10 ⁴ / μ l	Alb	4.0 g/dl
Hgb	15.1 g/dl	T-Bil	0.5 mg/dl
Hct	43.9 %	AST	21 IU/l
PLT	21.4 \times 10 ⁴ / μ l	ALT	20 IU/l
		ALP	272 IU/l
PT (%)	94.3 %	γ -GTP	49 IU/l
APTT	31.6 Sec	ChE	189 IU/l
HBs-Ag	(-)	LDH	166 IU/l
HBs-Ab	(+)	CRP	0.81 mg/dl
HBe-Ag	(-)	ICG R15	18 %
HBe-Ab	(+)		
HCV-Ab	(-)	AFP	41.5 ng/ml
		AFP-L3%	14.4 %
		PIVKA-II	525 mAU/ml

良好。眼球，眼瞼結膜に黄疸，貧血なし。心音，呼吸音に異常なし。右胸部の後側方切開痕，上腹部に山型切開痕を認めた。腹部に自発痛および圧痛なし。

入院時血液検査所見：血算，肝腎機能は正常範囲内であった。AFP 41.5ng/ml(L3分画 14.4%)，PIVKA-II 525mAU/mlと高値であった (Table 1)。AFPとPIVKA-IIは初回術直後に一旦正常化した，外来フォロー中に漸増，漸減を繰り返しながら増加傾向を示した (Fig. 1)。

FDG PET/CT：脾臓背側で胸腹腔境界領域にFDGが強く集積する部位を認めた (Fig. 2)。

上腹部MRI：脾臓背側にT1強調像では不明瞭，T2強調像で脾臓に比べて低信号な長径7cm大の扁平な腫瘍を認めた (Fig. 3)。

経過：以上より，HCC術後の孤発性肝外再発と診断して，2006年9月に手術を施行した。

手術所見：右半側臥位，左胸腹連続斜切開で開胸開腹した。胸腹膜播種は認めなかった。腫瘍は脾臓と固着していたため，腹腔側からは観察できなかった。胸腔側より観察すると，腫瘍は横隔膜表面に露出しており，主座は横隔膜内と思われた。腫瘍と左肺下葉とは線維性癒着のみで，浸潤はみられなかった (Fig. 4)。脾臓と横隔膜の剥離は不能と判断し，腫瘍からの距離を1cm確保してEndo-GIA[®]を用いて横隔膜部分切除，脾合併切除を施行した。

切除標本所見：腫瘍の大きさは7 \times 6.5 \times 1.5cm，横隔膜表面に表面軽度凹凸，辺縁顆粒状な局面として露出し，弾性硬であった。腫瘍剖面は黄白色調で，横隔膜内を主座として胸腹腔側両方へ膨張性に発育していた。肉眼上，脾臓への浸潤は認めなかった (Fig. 5)。

病理組織学的検査所見：組織学的に moderately differentiated hepatocellular carcinoma を認め，脾臓の被膜を圧排していたが浸潤は認めず，横隔膜内に留まっていた。腫瘍辺縁で静脈侵襲を認めた。腫瘍組織は初回切除標本と同様の病理組織学的検査所見であった (Fig. 6)。

腫瘍の形態，局在部位，術中所見，病理組織学的検査所見を総合的に判断してHCCの横隔膜再発と最終診断した。

術後経過は良好で，第16病日目に退院した。以後は当科外来にてフォローを行い，2008年10月現在明らかな再発を認めていない。

考 察

HCCは初回治療後の再発率が高く，再発巣に対するさまざまな治療法に関する検討がなされている。HCCの切除後再発に対する治療法は，肝内，肝外いずれかの再発形式かで大きく異なるうえ，肝内においては多中心性発生あるいは肝内転移によっても異なってくる。

肝内再発の治療法としては再切除，IVRによる治療 (TAE, TACE)，経皮的局所治療 (PEIT, MCT, RFA)，化学療法 (全身および肝動注)，放射線治療，肝移植などが挙げられる。第17回全国原発性肝癌追跡調査報告¹⁾によると，再発症例の約半数にTAEが施行され，次いで約1/4に局所治療が選択された。最も根治的な治療法である肝切除があまり選択されなかった理由としては，低肝予備能，多発病変，遠隔転移を有する，performance statusが低い，などの切除を積極的に行えない理由があったと思われる。須郷ら²⁾³⁾は残肝再発の予後良好因子として，1)初回術後2年以降の再発，2)肝外再発を伴わない，3)残肝単発再発，4)肝硬変でない，5)術前TACEを挙げている。Minagawaら⁴⁾は再切除例の多変量解析を行った結果，術後の予後関連因子として，切除時に，1)

Fig. 1 Trend of tumor markers and clinical course

1st operation : Lateral segmentectomy of the liver

2nd operation : Partial resection of the diaphragm with concomitant splenectomy

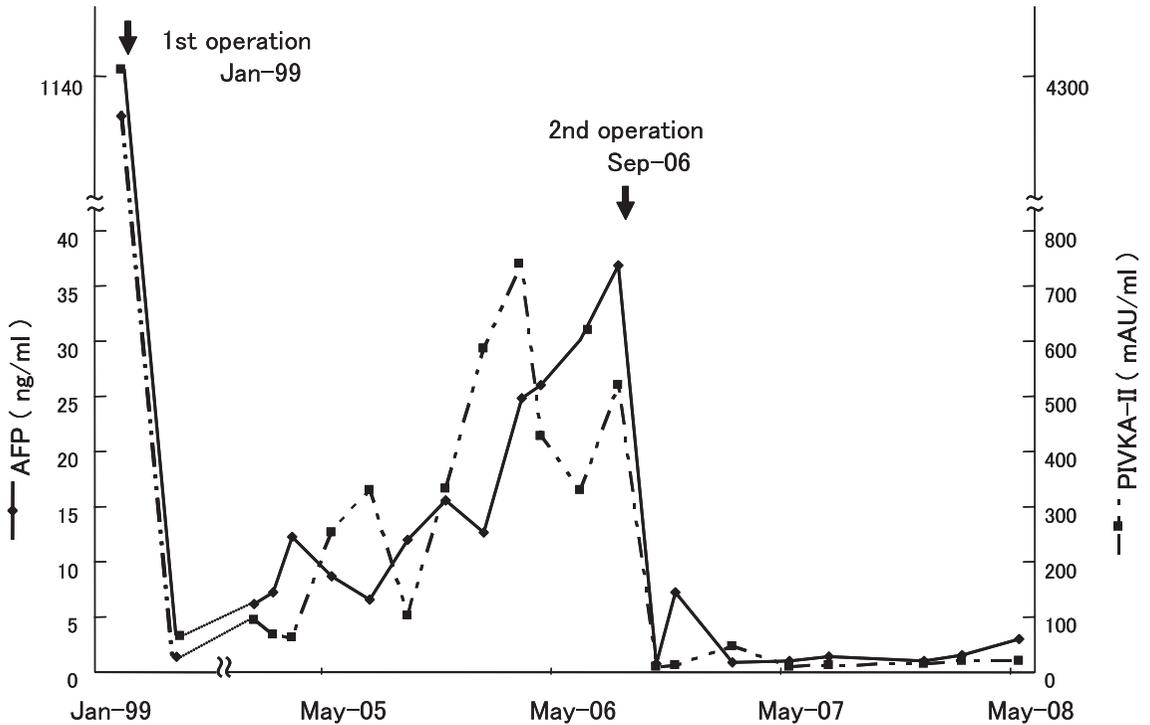


Fig. 2 ¹⁸F-FDG-PET/CT demonstrated abnormal uptake of ¹⁸F-FDG in a border of the left thoracic and abdominal cavity, and in the back side of the spleen (arrows).

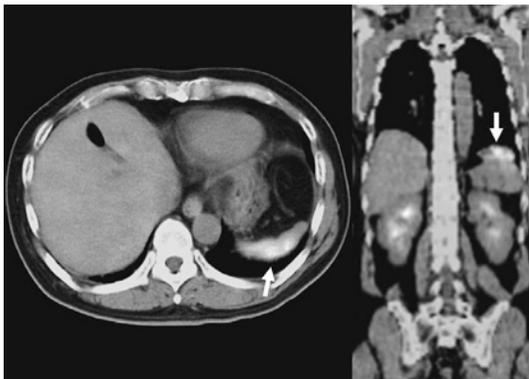
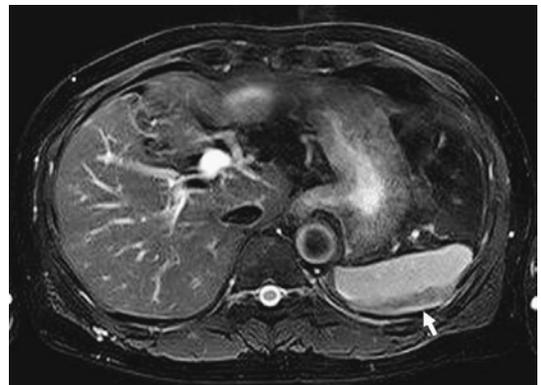


Fig. 3 T2-weighted MRI revealed a flat low intensity lesion (arrow).



門脈腫瘍栓がない, 2) 初回切除時の病変が単発, 3) 初回切除後1年以上無再発であれば有意に予後良好としている. また, 梅下ら⁵⁾は再切除の条件と

して, 1) 肝機能が初回切除時とほぼ変わらない, 2) 再発病巣が3個未満としている. これらの報告から, 肝切除を安全に施行できる肝予備能を有し, performance status 良好な症例への積極的な再発

Fig. 4 The tumor penetrated diaphragmatic pleura without infiltration of the left lung.

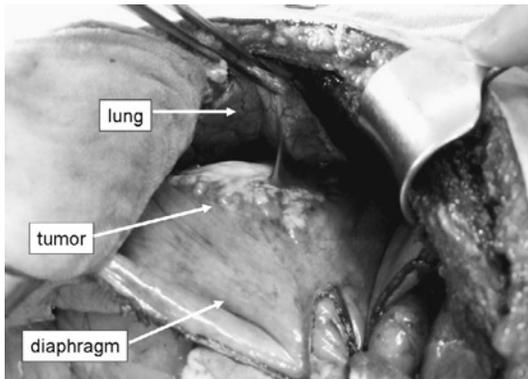
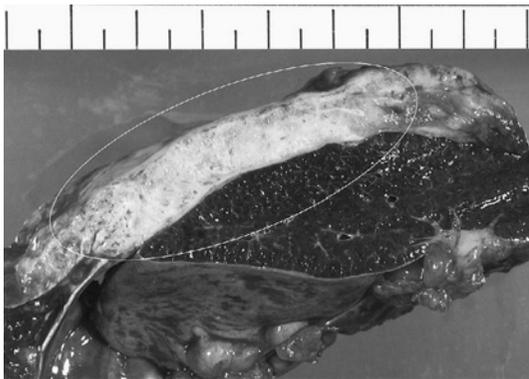


Fig. 5 Macroscopic findings. Cut surface.

The resected specimen showed an uneven, yellow-whitish and elastic hard tumor in the diaphragm, 7×6.5×1.5cm in diameter. The tumor had no obvious splenic infiltration (oval).



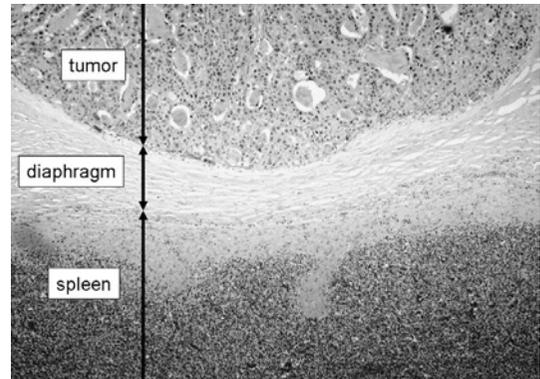
巣切除は適応となると考える。

肝外再発の治療法としては放射線治療，全身化学療法，切除が主に選択されている¹⁾。肝外再発部位としては肺，骨，リンパ節，副腎などに多く^{1)~3)6)}，腹膜再発も時折認められる。腹膜再発の成因はHCCの自然破裂や手術，経皮的治療時の医原性破裂によるものが多いと考えられている⁷⁾。

肝外再発の画像診断にはエコー，CT，MRI，シンチグラフィーなどを用いるのが一般的だが，自験例では再発巣が緩徐な発育を示し，形状も扁平で奇異であったため，形状や大きさなどの経時的

Fig. 6 Microscopic findings. HE stain, ×40

Histopathological findings showed moderately differentiated hepatocellular carcinoma. This tumor wasn't infiltrated the spleen, and was limited in the diaphragm.



変化が少なく，病変部をCTやMRIなどの画像検査では指摘できなかったのではないかと考えられた。これら，従来の検査で病巣を指摘しえず，腫瘍マーカーの上昇のみを認める症例を時に経験する。

最近，さまざまな悪性疾患に対する全身的なスクリーニング方法としてFDG PET/CTの有用性が報告されているが，FDG PET/CTの保険適応疾患にHCCは含まれていない。その理由としては，高分化型HCCでは正常肝細胞に近い細胞機能を有し，FDGの腫瘍細胞内蓄積が不十分となりやすいため診断に用いにくいのが一因とされている。一方，遠隔転移や肝外再発を来しやすく予後不良な中～低分化HCCにおいては遠隔転移診断に有効との報告⁸⁾⁹⁾もあり，自験例でも再発巣の病理組織像が中分化型HCCであったことから，これらの報告を支持する結果で，診断に有用であった。

また，病理組織学的検査を含めた総合診断で自験例を横隔膜再発としたが，HCCの孤発性横隔膜再発は医学中央雑誌で，「肝細胞癌」「横隔膜」「肝外再発」をキーワードとして1983年から2008年まで検索（会議録は除く）を行った結果，報告しているものは認められず，非常にまれな病態と考えられた。

剖検において、HCCの門脈、肝静脈、肝動脈、胆管侵襲はそれぞれ62.8%、33.8%、11.5%、15.0%と比較的高頻度で認められており¹⁾、さまざまな部位への再発の原因となる。横隔膜転移や再発の成因として、肝動静脈、門脈から体循環を経て内胸動脈の分枝の筋横隔膜動脈、大動脈の分枝の上下横隔膜動脈への経動脈経路や腫瘍から下横隔膜静脈への経静脈経路という血行性の腫瘍散布や、肝被膜下を肝後上面の無漿膜野から横隔膜を貫くリンパ管を経由したリンパ行性の腫瘍散布が考えられる。また、Gaoら¹⁰⁾は左三角間膜の組織学的検討で、間膜内に肝細胞、血管、神経束、胆管を認めると報告しており、この間膜を介しての腫瘍散布も考えられる。自験例では、初回手術時の腫瘍局在部位がS2、3であったことから、下横隔膜静脈からの経静脈経路か、リンパ行性転移、もしくは初回手術時に明らかな腫瘍からの浸潤は受けていなかったものの、左三角間膜を介した経路のいずれかの転移形式ではないかと思われた。また、画像上再発が確認されるまで7年かかったことから、少量の腫瘍組織が血管、リンパ管、左三角間膜の横隔膜付着部のいずれかに残存していて緩徐に発育したものと考えられた。

肝外再発の治療の適応や治療法の選択をする際、肝外再発巣を有する患者の予後が多くの場合不良であること¹¹⁾をふまえると、外科的切除は慎重にならざるを得ない。しかし、肝外再発が単発で肝内再発に門脈侵襲を伴わず、performance statusや肝機能が良好であれば予後を期待できるため肝外再発巣を切除できるとする報告¹²⁾や肝外転移巣が孤立性かつ膨張性発育を示し、肝内再発がないか、あっても治療によってコントロール良好な場合に切除可能とする報告¹³⁾があり、自験例のように再発まで長期間要した場合も切除を考慮してよいと思われる。現在、肝外再発症例の長期予後を期待できる最も確実な治療法は外科的切除であり^{12)~15)}、肝内再発の切除条件も留意したうえで、積極的な肝外再発巣切除を施行すべきであると考えた。

なお、本論文の要旨は第62回日本消化器外科学会定期学術集会(2007年7月、東京)において発表した。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会追跡調査委員会：第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002~2003)。肝臓 48：117—140, 2007
- 2) 須郷広之，岩田豊仁，吉本次郎ほか：再発形態と再切除例の長期成績からみた再発肝細胞癌に対する外科治療。日臨外会誌 61：301—306, 2000
- 3) 須郷広之，佐藤泰然，松本浩次ほか：術後再発肝細胞癌に関する多変量解析を用いた予後因子の検討。日消外会誌 36：173—178, 2003
- 4) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T et al：Selection criteria for repeat hepatectomy in patients with recurrent hepatocellular carcinoma. Ann Surg 238：703—710, 2003
- 5) 梅下浩司，左近賢人，永野浩昭ほか：特集 最近の癌再発の診断法と治療法 肝癌。外科 66：290—294, 2004
- 6) 首藤太一，広橋一裕，久保正二ほか：肝細胞癌切除後他臓器転移例の予後因子の検討。日消外会誌 34：1387—1394, 2001
- 7) Sonoda T, Kanematsu T, Takenaka K et al：Ruptured hepatocellular carcinoma evokes risk of implanted metastases. J Surg Oncol 41：183—186, 1989
- 8) Trojan J, Schroeder O, Raedle J et al：Fluorine-18 FDG positron emission tomography for imaging of hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol 94：3314—3319, 1999
- 9) Sugiyama M, Sakahara H, Torizuka T et al：¹⁸F-FDG PET in the detection of extrahepatic metastases from hepato-cellular carcinoma. J Gastroenterol 39：961—968, 2004
- 10) Gao XH, Roberts A：The left triangular ligament of the liver and the structures in its free edge (appendix fibrosa hepatis) in Chinese and Canadian cadavers. Am Surg 52：246—252, 1986
- 11) Yang Y, Nagano H, Ota H et al：Patterns and clinico-pathologic features of extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. Surgery 141：196—202, 2007
- 12) Poon RTP, Fan ST, O'Suilleabhain CB et al：Aggressive management of patients with extrahepatic and intrahepatic recurrences of hepatocellular carcinoma by combined resection and locoregional therapy. J Am Coll Surg 195：311—318, 2002
- 13) 蒔田富士雄，鴨下憲和，小林光伸ほか：肝細胞癌切除術後の肝外転移例の検討。日消外会誌 34：2219—2223, 1999
- 14) Lo CM, Lai EC, Fan ST et al：Resection for extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. Br J Surg 81：1019—1021, 1994
- 15) Lam CM, Lo CM, Yuen WK et al：Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol 41：183—186, 1989

lar carcinoma. *Br J Surg* **85** : 1198—1200, 1998

A Resected Case of Solitary Recurrence in the Diaphragm 7 Years after Surgery for Hepatocellular Carcinoma

Yoshinori Yamada, Akemi Iwamoto, Kanenori Endo,

Yasuaki Hirooka and Masahide Ikeguchi

Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, Tottori University School of Medicine

We report a rare case of hepatocellular carcinoma (HCC) with solitary recurrence in the diaphragm. A 60-year-old man undergoing lateral hepatic segmentectomy for HCC seven years earlier, and referred for elevated serum PIVKA-II concentration showed no clear evidence of HCC recurrence in computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), or gallium scintigraphy. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT), however, showed FDG uptake in the diaphragm near the spleen, necessitating partial diaphragm resection and splenectomy. Histopathological findings confirmed moderately differentiated HCC of the diaphragm. Following an uneventful postoperative clinical course, the man remains in good health 3 years after surgery. We found FDG PET/CT useful for detecting extrahepatic HCC recurrence and deciding on appropriate surgical strategy. Although extrahepatic HCC recurrence is associated with a dismal prognosis, it is noteworthy that extensive surgery improved the prognosis.

Key words : hepatocellular carcinoma, diaphragm, extrahepatic recurrence

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **42** : 1484—1489, 2009]

Reprint requests : Yoshinori Yamada Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, Tottori University School of Medicine

36-1 Nishi-machi, Yonago, 683-8504 JAPAN

Accepted : February 18, 2009