

症例報告

## 非 B 非 C 型肝炎患者に発生した若年者肝細胞癌破裂の 1 例

さいたま市立病院外科

岡本 信彦 山藤 和夫 窪地 淳 朝見 淳規  
竹島 薫 林 憲孝 馬場 秀雄

患者は 25 歳の女性で、2007 年 9 月中旬に上腹部痛を自覚し、近医を受診した。腹部超音波検査で肝腫瘍を指摘され当院へ紹介となったが、来院中に腹痛の増強あり救急外来へ搬送となった。当院到着時頻脈、血圧低下を認め、腹部超音波検査上、モリソン窩、ダグラス窩、左横隔膜下に出血が疑われた。肝腫瘍破裂と診断し腹部造影 CT を行ったところ、肝 S3 の腫瘍と、その周囲への血管外漏出を認め、緊急血管造影にて止血術を行った。入院後のダイナミック CT、MRI、造影超音波精査により腫瘍径約 70mm 大の内部に壊死を伴う動脈血流豊富な腫瘍と診断された。AFP、protein induced vitamin K absence (PIVKA)-II 高値であることから肝細胞癌が最も疑われ、手術を予定した。開腹所見では肉眼的に腹膜播種は認めず、肝外側区域切除を施行した。術後経過は良好で術後 7 日目に退院となった。病理組織学的には中分化型肝細胞癌であり、術後 21 か月経過するが現在のところ再発所見を認めていない。

### はじめに

若年者の肝細胞癌は B 型肝炎由来が多く、非 B 型非 C 型肝炎患者に発生することはまれである。また、若年肝細胞癌の破裂による発症例はさらにまれであり、これまでに本症例を含め 3 例の報告があるのみである<sup>1)2)</sup>。今回、我々は非 B 型非 C 型肝炎患者に発生した肝細胞癌破裂の 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：25 歳，女性

主訴：上腹部部痛

既往歴：てんかんにて内服中。

現病歴：2007 年 9 月中旬に上腹部痛を自覚し近医を受診し、超音波検査にて肝腫瘍を指摘され当院へ紹介となった。当院へ来院途中に腹痛の増強あり救急外来へ搬送となった。当院到着時、収縮期血圧 70mmHg、脈拍 130/分とショック状態であり、超音波検査を行ったところ、モリソン窩、ダグラス窩、左横隔膜下に液体貯留を認め腹腔内

出血が疑われた。また、肝 S3 には約 60mm 大の低エコー腫瘍を認めた。

来院時検査所見：来院直後はヘモグロビン 12.7 g/dl であったが、1 時間後には 4.5g/dl と急速な低下を認めた。肝酵素の上昇、黄疸は認めなかった。HBs 抗原、HCV 抗体はいずれも陰性であったが、AFP 5,011.0ng/dl、PIVKA-II 6,022mAU/ml と高値であった。

腹部造影 CT 所見：腹腔内に大量の出血と思われる液体貯留を認めた。造影にて肝外側区域付近からの血管外漏出を認め、S3 を中心に不整形の低吸収域を認めた (Fig. 1)。同腫瘍からの出血が疑われ緊急血管造影検査を行った。

腹部血管造影検査所見：左肝動脈造影で外側区域に一致して濃染像、AP シヤント、血管外漏出を認めた (Fig. 2)。左肝動脈を多孔性ゼラチン粒で塞栓したところ、同部位の濃染像、AP シヤント、血管外漏出所見は消失した。

入院後経過：血管造影後入院とし、輸液、輸血を行い全身状態は改善した。ウイルス型肝炎既往のない若年者であったが、CT、血管造影、腫瘍マーカーの値から肝細胞癌が疑われたため精査を進め

<2010 年 1 月 27 日受理>別刷請求先：岡本 信彦  
〒336-8522 さいたま市緑区三室 2460 さいたま市立病院外科

Fig. 1 Abdominal contrast enhanced CT showed low density area in segment 3 and extravasation was confirmed (arrows).

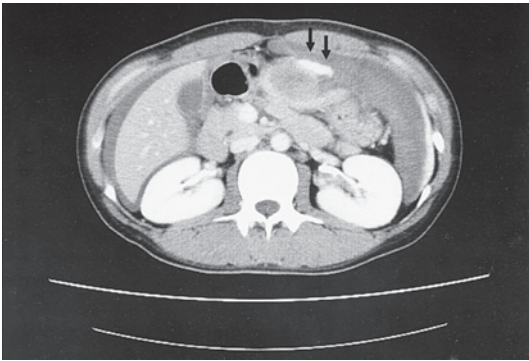
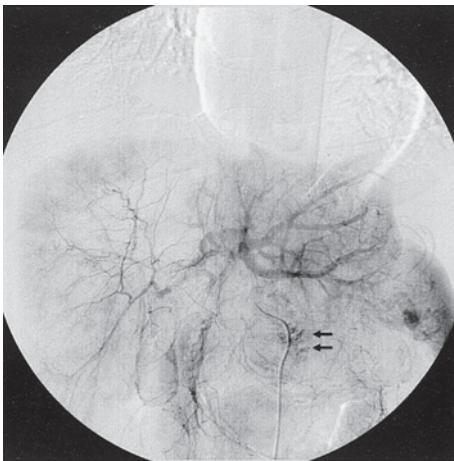


Fig. 2 Celiac arteriography showed extravasation from left hepatic artery (arrows). Tumor stain and arterioportal shunt was observed in the left hepatic segment.

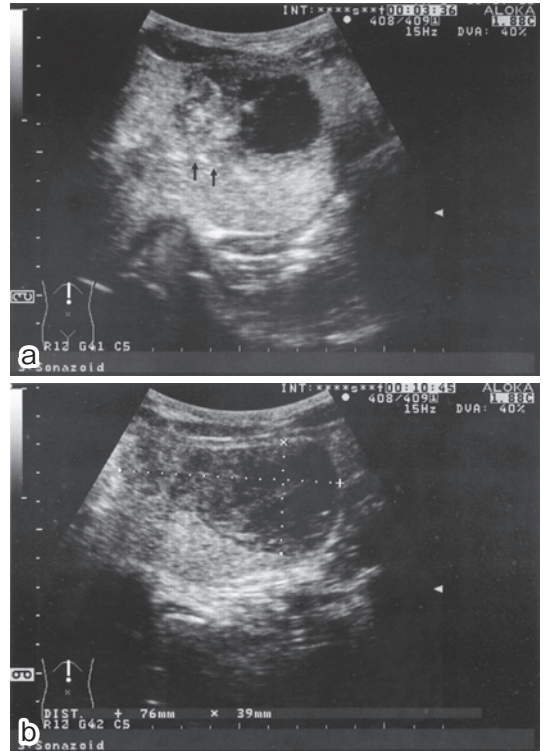


た。

上腹部ダイナミックCT所見：肝外側区域は広範囲に壊死と思われる低吸収域が拡がっていた。左肝動脈は再開通しており、壊死部周囲の門脈臍部側に動脈相で周囲より造影効果の強い部位を認めた。

腹部MRI所見：S3を中心とした肝外側区域にT1強調で辺縁の一部が高信号、その内側が周囲肝組織より低信号、T2強調画像で内部が著しく高信号、その内側が周囲肝組織よりやや高信号の瓢箪

Fig. 3 Ultrasonography showed low echoic mass in segment 3 measuring 76 × 39mm in size. After injection of sonazoid, the tumor was enhanced from the early vascular to the late vascular phase (arrows) (a), and an enhancement defect in the tumor in the parenchymal phase was observed (b).



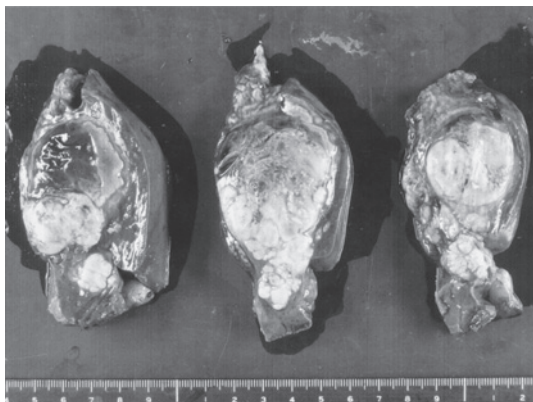
型腫瘤を認め、リゾビストによる信号の低下は認めなかった。腫瘍外側に出血壊死を伴う肝細胞癌として矛盾しないと考えられた。

造影超音波所見：肝S3中心に瓢箪型の76×39mm大の低エコー腫瘤を認めた。辺縁明瞭だが、被膜はなく、一部壊死と思われる無エコー部分を認めた。ソナゾイド注入により、early vascular phaseよりlate vascular phaseまで腫瘍内流入血管は豊富であった。Kupfer phaseで他の部位に腫瘍を思わせる所見は認めなかった (Fig. 3)。

以上より、肝S3原発の肝細胞癌疑いと診断した。肝炎既往がなく、若年であることから肝芽腫の可能性も考えられた。全身状態が安定したため一度退院とし、再入院のうえ手術予定とした。

手術所見：上腹部正中切開で開腹した。腹腔内

**Fig. 4** Macroscopic findings of the resected specimen showed nodule type tumor, 70 × 50 × 40mm in size. The tumor was diagnosed as simple nodule type with extranodular growth.



に少量の血液貯留を認めたが、播種性病変は認めなかった。肝S3破裂部は、腹壁、大網と癒着していた。腫瘍はS4aにわずかに浸潤していたが、門脈臍部への腫瘍浸潤はなかった。G4aの一部を処理すれば門脈臍部左縁でのグリソン一括処理が可能であり、肝外側区域切除を施行した。手術時間3時間5分、出血量280gであった。

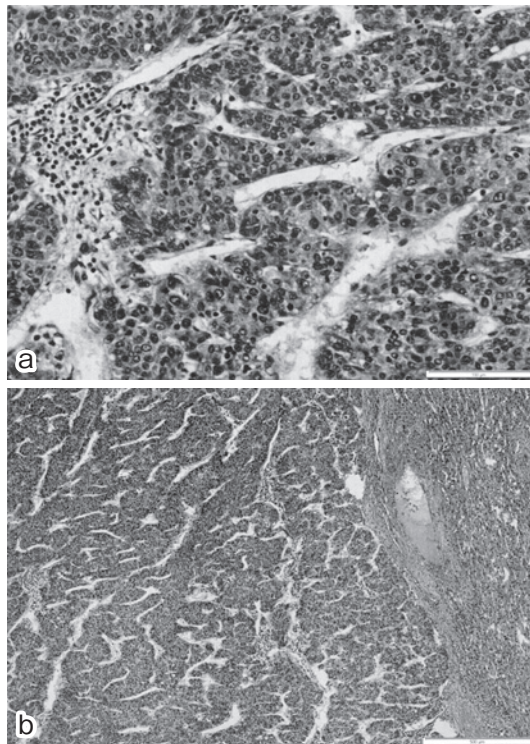
摘出標本肉眼検査所見：腫瘍は70×50×40mm大であり、主腫瘍部では中心部が壊死で辺縁に腫瘍成分を認めた。単純結節周囲増殖型と診断した(**Fig. 4**)。

病理組織学的検査所見：病理組織学的に好酸性の胞体を持つ小型の細胞が集し索状の配列をとる所見を認め、中分化型肝細胞癌と診断された(**Fig. 5**)。被膜を認めるが、被膜外浸潤も見られた。背景肝は門脈域のリンパ球浸潤と軽度の繊維化を伴い、慢性肝炎と診断された。

原発性肝癌取り扱い規約：moderately differentiated hepatocellular carcinoma, trabecular type, im(+), eg, fc(+), fc-Inf(+), sf(+), s0, vp0, vv0, va0, b0, p0, sm(-), fl

術後経過：経過良好で、第7病日に退院した。術後、AFP、PIVKA-IIは正常範囲内へ低下しその後再上昇を認めていない。補助化学療法は施行せず、術後21か月経過するが画像上再発を疑わせる

**Fig. 5** Microscopic examination of resected specimen revealed moderately differentiated hepatocellular carcinoma (hematoxylin and eosin) (a) and a fibrous capsule was seen around the tumor cells (b).



所見を認めていない。入院時に輸血を施行したため、外来で改めて肝炎ウイルスマーカー(HBs抗原、抗体、HBe抗原、抗体、HbC抗体、HCV抗体)、HBV-DNA、HCV-RNAを測定したがいずれも陰性であった。

### 考 察

第17回全国原発性肝癌追跡調査報告(2002~2003)<sup>3)</sup>によると、肝細胞癌新規登録症例16,743例の平均年齢は66.6歳であり、40歳未満が152例で全体の0.9%、30歳未満は52例で0.3%と非常にまれである。また、本邦の肝細胞癌はウイルス性肝炎罹患者が多く、HBs抗原陽性例が全体の15.5%、HCV抗体陽性例が69.6%であった。若年者の肝細胞癌は垂直感染が多いB型肝炎由来が優位となり、40歳以下の肝細胞癌では89%がB型肝炎関連という報告<sup>4)</sup>もある。若年者肝細胞癌の

Table 1 Reported cases of juvenile hepatocellular carcinoma without viral infection in Japan

Author	Year	Age/Sex	Symptom	AFP (ng/ml)	Distant	Treatment	Prognosis
Sato <sup>12)</sup>	1996	23/F	pain	10,320	brain	TAE	24 months dead
Churiki <sup>13)</sup>	1997	17/M	pain	< 3.0	none	TAE, Operation	19 months alive
Kaibori <sup>2)</sup>	2007	20/M	pain	25,100	none	TAE, Operation, TAI	30 months alive
Our case		25/F	pain, shock	5,011	none	TAE, Operation	21 months alive

M : male, F : female

予後は、高齢者と比較して不良とする報告<sup>5)</sup>、有意差がないとする報告<sup>6)~8)</sup>いずれもが報告されているが、Chang ら<sup>8)</sup>の報告によると、40歳以下の若年者肝細胞癌では、40歳以上の高齢者と比較して診断時の病期は進行しているものの、肝硬変の割合が低く良好な肝機能を有していること、それに伴い拡大切除が可能であり切除率が高いことから予後は変わらないとされ、American Joint Committee on Cancer (AJCC) の TNM ステージ I~III で一致させると若年者のほうが予後良好であった。

非 B 非 C 型肝炎患者の肝細胞癌発症に関しては、2000年から2006年まで東京で集積された320例<sup>9)</sup>によると、64名が非ウイルス性であり、2000年の17.8%から2006年の28.6%へと漸増していた。しかし、そのうちの45名は常習的アルコール摂取者であり、10名は非アルコール性脂肪肝疾患を有しており、1例が自己免疫性肝炎、1例が Budd-Chiari 症候群が原因で、臨床的に明白な病因を認めないものはわずか7名であった。また、本症例は既往にてんかんがあり、フェニトインを長期内服中であった。以前よりてんかん患者に対する血管造影剤 Thorotrast による肝癌発症の報告はあるが<sup>10)</sup>、フェニトインによる肝細胞癌発症の報告はない。JMED Plus で1981年~2009年の「肝細胞癌」、「非 B 非 C」、「若年」で検索し、若年者に比較的多いとされる特殊型肝癌である fibro-lamellar carcinoma<sup>11)</sup>を除くと、1996年以降の30歳以下での非 B 非 C 型肝炎患者の肝細胞癌発症例は本症例を含め4例のみであった (Table 1)<sup>2)12)13)</sup>。これらの発症はいずれも上腹部痛または心窩部痛であり、その後の超音波検査または腹部 CT といった腹部画像診断で肝腫瘍を指摘されている。血清 AFP は3例で上昇、1例で陰性であるが、いずれの症例

も画像診断で肝細胞癌と診断している。治療は、脳転移があり、門脈主幹に腫瘍塞栓を認めた1例を除いて肝切除が行われ、そのうち本症例を含めた3例で腫瘍の破裂が疑われて術前の肝動脈塞栓療法 (TAE) が施行されている。非肝炎性の若年肝細胞癌では、背景肝が正常である可能性が高いことから、切除が可能であるならば積極的な手術が必要と考えられた。

一方、肝細胞癌破裂症例については、同様に JMED Plus で1981年~2009年の「肝細胞癌」、「破裂」、「若年」で検索したところ、30歳未満で肝細胞癌破裂を発症しているのは本症例を含めわずか3例のみであった<sup>12)</sup>。このうち1例は外傷による肝細胞癌破裂であり、自然破裂は本症例も含め2例であった。外傷例では緊急手術が行われたが、自然破裂の2例は TAE にて止血した後、術前検査を行い待機的手術が施行された。肝細胞癌破裂の治療に関しては、初期の止血効果は TAE が開腹手術に優るとされ、1期的緊急肝切除と比較して、初期 TAE はその後の切除率、在院死亡率においても良好な結果が得られている<sup>14)</sup>。止血後の治療としては、可能であれば肝切除を行ったほうが TAE のみで経過を見た群より予後良好とされている<sup>15)16)</sup>。

本症例は破裂で発症したため、腹膜播種再発が懸念される。1982年から1985年の追跡調査<sup>17)</sup>での剖検例の検討によると、肝癌の転移様式としては、肺転移 (46.3%)、リンパ節転移 (30.3%) で、腹膜播種 (17.2%) より高頻度であった。また、破裂例においては、第17回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>3)</sup>によると、肝細胞癌登録例の363例 (2.3%) に破裂があり、105例 (0.7%) に破裂を疑っているが、肝外転移の所見として腹膜播種を認めたのは43例 (0.3%) のみと報告されており、転移、再発形

式としては比較的少ない。肝癌の腹膜播種に対する治療としては、再手術による切除の報告も散見される<sup>18)19)</sup>。肝細胞癌の腹膜播種では限局した発症を来す可能性が多いとされ、切除例では長期生存を得られる症例も存在する。このため、特に破裂例においては早期発見による再切除を可能とするためにも、腫瘍マーカーや画像診断による定期的な経過観察が必要と考えられる。本症例では、術後3か月ごとの腫瘍マーカー測定、6か月ごとの腹部造影CTまたは超音波検査を行っているが、現在のところ再発所見を認めていない。

### 文 献

- 1) 沼部 聖, 村上雅彦, 清水久和ほか: 外傷性肝破裂により発見された若年者肝細胞癌の1例. 日臨外医学会誌 **49**: 2183—2186, 1988
- 2) 海堀昌樹, 石崎守彦, 内田洋一郎ほか: 若年者に発症した非B非C型肝細胞癌の1例. 日消外会誌 **40**: 617—622, 2007
- 3) 日本肝癌研究会編: 第17回全国原発性肝癌追跡調査報告. 日本肝癌研究会事務局, 京都, 2006
- 4) Chen CH, Chang TT, Cheng KS et al: Do young hepatocellular carcinoma patients have worse prognosis? The paradox of age as a prognostic factor in the survival of hepatocellular carcinoma patients. *Liver Int* **26**: 766—773, 2006
- 5) Cho SJ, Yoon JH, Hwang SS et al: Do young hepatocellular carcinoma patients with relatively good liver function have poorer outcomes than elderly patients? *J Gastroenterol Hepatol* **22**: 1226—1231, 2007
- 6) Ng IO, Ng MM, Lai EC et al: Pathologic features and patient survival in hepatocellular carcinoma in relation to age. *J Surg Oncol* **61**: 134—137, 1996
- 7) Trevisani F, D'Intino PE, Grazi GL et al: Clinical and pathologic features of hepatocellular carcinoma in young and older Italian patients. *Cancer* **77**: 2223—2232, 1996
- 8) Chang PE, Ong WC, Lui HF et al: Is the prognosis of young patients with hepatocellular carcinoma poorer than the prognosis of older patients? *J Gastroenterol* **43**: 881—888, 2008
- 9) Abe H, Yoshizawa K, Kitahara T et al: Etiology of non-B non-C hepatocellular carcinoma in the eastern district of Tokyo. *J Gastroenterol* **43**: 967—974, 2008
- 10) Olsen JH, Schulgen G, Boice JD et al: Anti epileptic treatment and risk for hepatobiliary cancer and malignant lymphoma. *Cancer Res* **55**: 294—297, 1995
- 11) Edmondson HA: Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *Am J Dis Child* **91**: 168—186, 1956
- 12) 佐藤尚一, 谷岡 一, 永田 広ほか: 脳転移を来した非B非C若年者肝細胞癌の1例. 日消誌 **93**: 758—762, 1996
- 13) 中丸美和, 猪飼伊和夫, 山本正之ほか: 肝炎既往のない若年者肝細胞癌の1例. 日消外会誌 **30**: 2292—2296, 1997
- 14) Lai EC, Lau WY: Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Arch Surg* **141**: 191—198, 2006
- 15) Liu CL, Fan ST, Lo CM et al: Management of spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: single center experience. *J Clin Oncol* **19**: 3725—3732, 2001
- 16) Battula N, Madanur M, Priest O et al: Spontaneous rupture of hepatocellular carcinoma: a Western experience. *Am J Surg* **197**: 164—167, 2009
- 17) The Liver Cancer Study Group of Japan: Primary Liver cancer in Japan. *Ann Surg* **211**: 277—287, 1990
- 18) 山木 実, 江藤高陽, 先本秀人ほか: 肝細胞癌破裂後腹膜播種をきたした1例. 日臨外会誌 **64**: 1226—1229, 2003
- 19) 前田真一, 瀧川譲治, 豊山博信ほか: 肝細胞癌破裂後腹膜播種をきたし、外科的に切除し得た1例. 臨外 **60**: 1461—1464, 2005

### A Case of Ruptured Hepatocellular Carcinoma having neither Hepatitis B nor Hepatitis C Virus Infection in a Young Adult Patient

Nobuhiko Okamoto, Kazuo Yamafuji, Kiyoshi Kubochi, Atsunori Asami,  
Kaoru Takeshima, Noritaka Hayashi and Hideo Baba  
Department of Surgery, Saitama Municipal Hospital

A 25-year-old woman admitted for severe upper abdominal pain was found in ultrasonography to have a low echoic area in the lateral hepatic segment and free fluid was confirmed in the Morrison pouch, Douglas pouch and left subphrenic space. These findings and her shock status on presentation suggested intraabdominal hemorrhage due to hepatic tumor rupture. Enhanced computed tomography (CT) revealed extravasation from the liver tumor in segment 3. She underwent therapeutic arterial embolization (TAE) achieving successful hemostasis. Serum AFP and protein induced vitamin K absence (PIVKA) II were very high, yielding a definitive diagnosis of hepatocellular carcinoma. After initial recovery, she was considered suitable for curative hepatic resection and underwent left lateral segmentectomy. Peritoneal dissemination was not confirmed in laparotomy. Histological examination of the resected specimen showed moderately differentiated hepatocellular carcinoma. She has been regularly followed up and has shown no sign of tumor recurrence in the 21 months since surgery.

**Key words** : ruptured hepatocellular carcinoma, juvenile hepatocellular carcinoma, hepatocellular carcinoma without viral infection

[Jpn J Gastroenterol Surg 43 : 929—934, 2010]

**Reprint requests** : Nobuhiko Okamoto Department of Surgery, Saitama Municipal Hospital  
2460 Mimuro, Midori-ku, Saitama, 336-8522 JAPAN

**Accepted** : January 27, 2010