

臨床病理検討会報告

集学的治療が奏功した高度脈管浸潤を伴う 肝細胞癌の1例

臨床担当：千葉 泰之（研修医）・山本 義也（消化器内科）
病理担当：工藤 和洋（病理診断科）・下山 則彦（病理診断科）

A case of hepatocellular carcinoma with vascular invasion treated by multidisciplinary therapy.

Yasuyuki CHIBA, Yoshiya YAMAMOTO, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA
Key Words : hepatocellular carcinoma – Cirrhosis – Vascular invasion – Radiation

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】80歳代 男性

【現病歴】

元来C型肝硬変，食道静脈瘤などで前医に通院していた。死亡8年前，肝S5の肝細胞癌（HCC）に対してラジオ波焼灼術（RFA）施行。死亡3年前にはS5の他，S8，S3に多発再発を認め，RFAのほか，肝動脈化学塞栓療法（TACE）にて治療がなされた。死亡2年9ヶ月前にも再発が疑われ，当院消化器内科に紹介受診となった。

【既往歴】

幼少期 左足背火傷による皮膚損傷

30歳代 喘息（現在治療なし）

36歳 胆石（胆嚢摘出）

58歳 C型肝炎（IFN 施行）

【生活歴】 Allergy：なし Smoking：なし Alcohol：
機会飲酒程度

【現 症】

身長159cm，体重55.6kg，BMI 21.9，眼瞼結膜貧血なし・眼球結膜黄疸なし

【初診時検査所見】

T.Bil 0.7mg/dL，TP 7.7g/dL，Alb 4.6g/dL，
ZTT 11.9U，ALP 360IU/L，GOT 28IU/L，
GPT 24IU/L，LDH 186IU/L， γ -GTP 48IU/L，
Ch-E 325IU/L，Amy 72IU/L，Na 141mEq/L，
K 4.3mEq/L，Cl 103mEq/L，BUN 16mg/dL，
Cre 0.7mg/dL，CRP 0.26mg/dL，BS 106mg/dL，
WBC 3000/mm³（Neu 75%，Lym 18%，Mon 6%，
Eos 1%，Bas 0%），RBC 401×10⁴/mm³，
Hb 12.6g/dL，Hct 38.4%，MCV 95.8fl，
MCHC 31.4pg，MCHC 32.8%，Plt 6.4×10⁴/mm³，
PT 10.1sec，INR 0.94，APTT 31.5sec，

HBs Ag（-），HBs Ab（+），HCV Ab（+），
HCV RNA（-），

AFP 7.0ng/mg，PIVKA-II 17mAU/mL，
ICG-R15 15.1%

【初診時画像所見】

腹部超音波：肝尾状葉腫大，表面不整・辺縁鈍。S3に29×29mm・S5/8に34×22mmの高エコー領域あり，ともに治療後HCC部位と思われる。

アジアロ肝機能シンチ：HH15 0.63，LHL15 0.897（軽度の肝機能低下），肝体積 1082ml

【初診後経過】

血管造影では確実な再発部の同定には至らなかったがS8にTACE施行した。死亡2年5ヶ月前のCTでP8根部に20mm大の門脈浸潤をも疑う再発がみられ（図1），7月にTACE施行されたが十分な効果は得られず，肝動注リザーバー造設しPEG-IFN，5-FU併用動注化学療法（fluorouracil arterial infusion and interferon therapy；FAIT）療法合計3コース施行した。

死亡1年10ヶ月前のCTでは同部位の濃染領域や門脈腫瘍栓は著明に縮小しておりほぼ完全寛解の状態であった。しかし，S4に新規病変を認め（図2），TACE，RFA併用で治療がなされた。

その後外来にて経過観察していたが，死亡1年5ヶ月前に腹痛を主訴に当院救急外来受診。右肝管への腫瘍浸潤による胆道出血に伴う閉塞性胆管炎と診断し（図3），内視鏡的処置後（図4）に腫瘍栓に対し放射線照射（50Gy/25回）とLFP動注化学療法併用し治療開始したところ，部分寛解以上の効果が得られ胆道系の問題はコントロールされた。

その後もLFP療法継続していたが，死亡9ヶ月前4コース目のLFP治療中に腹水増加傾向となったため，その後は治療を再開せず，利尿剤，アルブミン製剤を併用して経過観察していた。死亡4ヶ月前には左大腿骨近

位骨幹部に転移が認められ、放射線照射 (45Gy/15回) がなされた。

腹水は中等量貯留していたが、経口摂取は比較的良好であり補液は不要であった。死亡1ヶ月前になって腎機能障害が目立つようになり、利尿剤の増量は難しくなっていた。その後腎不全・肝不全徴候が急速に進行し始め、某日昼過ぎに突然心肺停止となり、BVMにて呼吸補助を試みたが心拍再開せず、妻立会いのもと午後1時24分永眠された。



図1 死亡2年5ヶ月前のDynamicCT S8再発部位

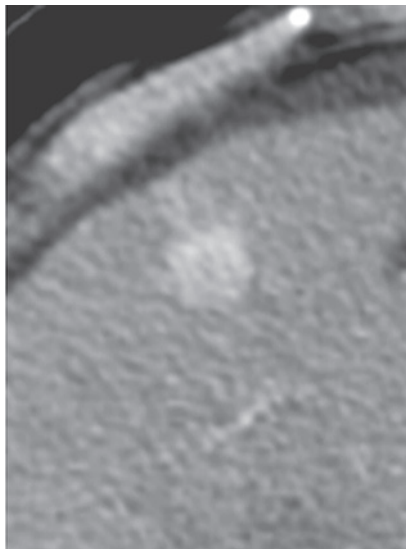


図2 死亡1年10ヶ月前の腹部造影CT S4に新規病変

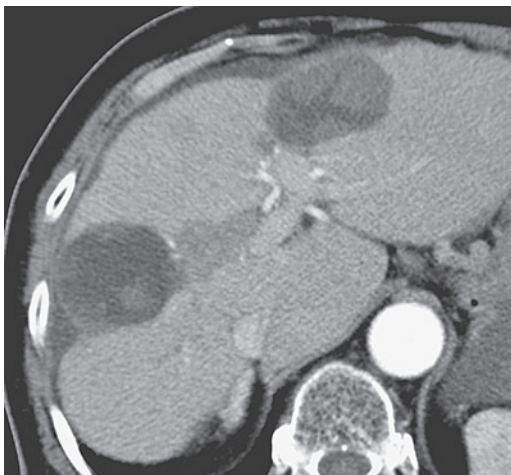


図3 腹部造影CT 右肝管への腫瘍浸潤による胆道出血に伴う閉塞性胆管炎

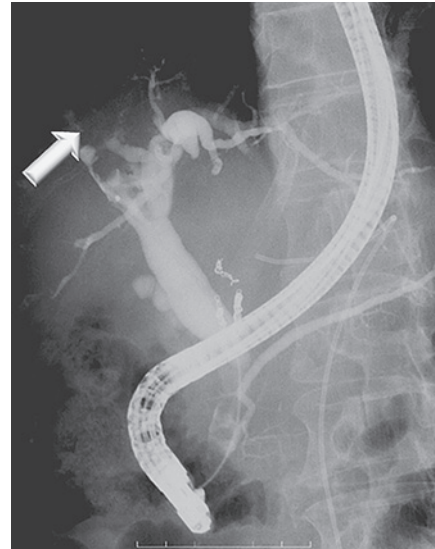


図4 ERCP 右肝管への腫瘍浸潤による胆道出血に伴う閉塞性胆管炎

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 動注, 放射線療法の効果
- 門脈・胆管浸潤の状況
- 放射線治療の背景肝への影響 (放射線治療後の肝は萎縮がみられることが多いことから)
- 急激な肝不全出現の原因
- 肝癌破裂の有無 (この症例では急激に貧血の進行を認めたため)

III. 病理解剖所見

【所見】

身長158cm, 体重56.5kg。上半身に黄疸あり。腹部膨満著明 (図5)。右側腹部にドレーンチューブあり。右大腿にリザーバー留置。死斑背部に軽度。死後硬直中等度。足背部に浮腫あり。

胸腹部切開で剖検開始。腹水は血性で1000ml。腸管は空気による拡張が著明で麻痺性イレウスが疑われる所見。脾彎曲の大腸が癒着で狭窄していた。

心臓 315g。著変なし。左肺250g, 22×11cm。右肺300g, 21×12.5cm。結節が多発しており肝癌の転移として問題ない所見 (図6)。

肝臓 865g, 21×14×8.5cm (図7)。S8治療後部位は白色調で, 4.3×2.5×3.5cm, 嚢胞化した病変が見られ, 内腔には胆汁および胆泥を認める (図7白色矢印)。組織標本では線維性結合織が偽嚢胞を形成し, 内部に壊死物質, 胆汁色素が付着している所見であるが carcinoma の残存は認められなかった (図8)。S3治療後部位は3.3×2.4×3.5cm で胆汁腫が疑われる所見 (図7白色矢頭)。



図5 著明な腹部膨満



図6 肺断面像 腫瘍の多発

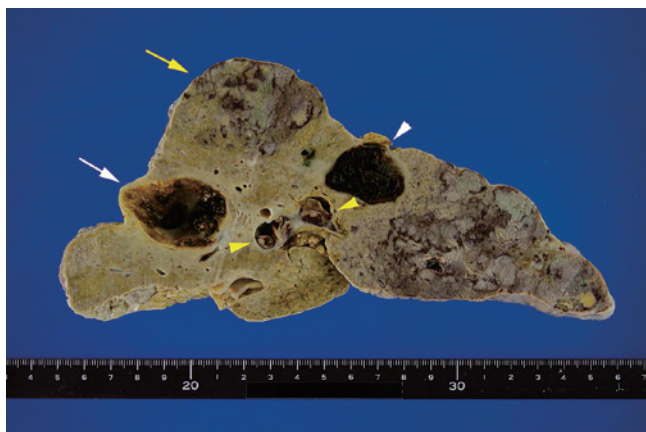


図7 肝臓断面 S8 (白色矢印), S3 (白色矢頭), S4腫瘍 (黄色矢印) 門脈 (黄色矢頭) に塞栓

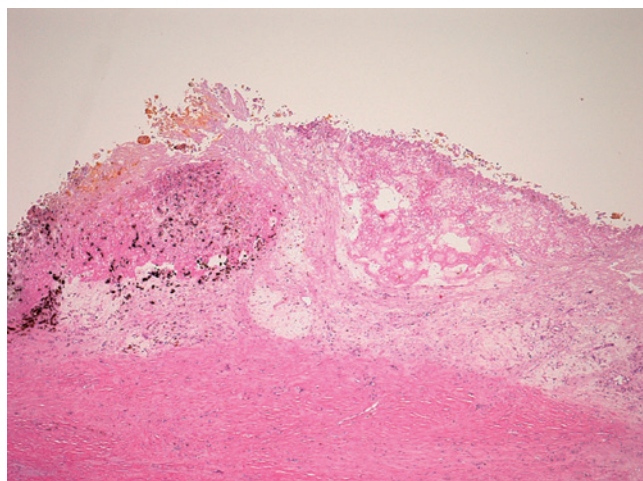


図8 肝 S8治療後部位には癌の残存なし (HE 対物4倍)

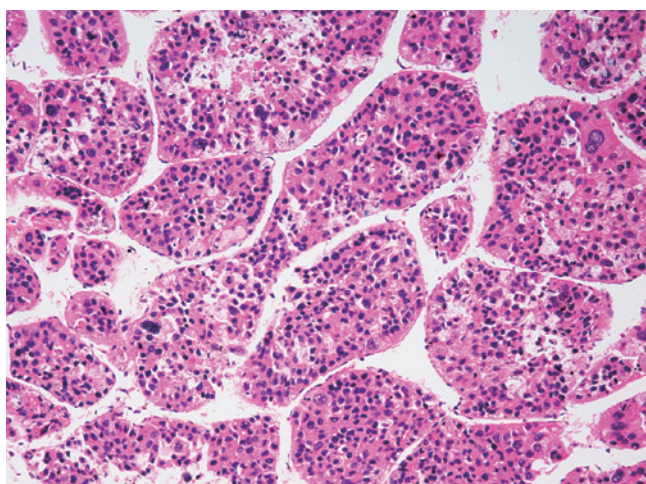


図9 肝 S4には中分化型肝細胞癌 (HE 対物20倍)

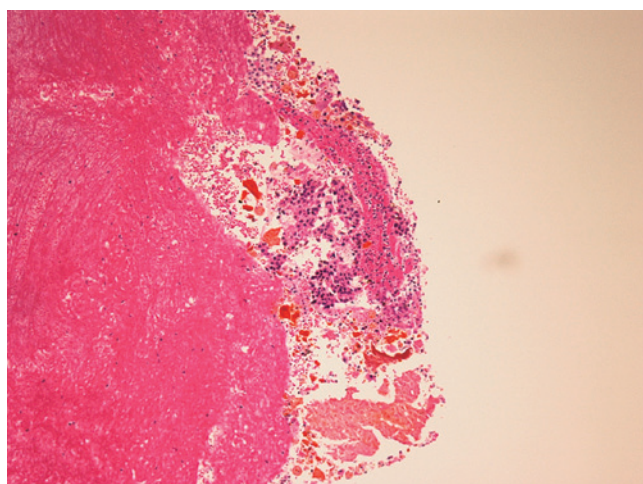


図10 門脈内の塞栓 血栓がほとんどであるが、微量の癌細胞あり (HE 対物10倍)

組織学的には胆汁色素が貯留した偽嚢胞を認めるが carcinoma の残存は認められなかった。S4には5×4.3×4.5cm、腹側に突出する腫瘤を認め肝細胞癌と考えられた(図7黄色矢印)。組織学的には大索状、島状に増生する異型細胞が見られ、中分化型肝細胞癌の所見であった(図9)。増殖しようと判断される癌細胞が1/3から2/3で治療効果 Grade 1b とする。肝左葉にはびまん性に腫瘤が見られ肝細胞癌と考えられた。組織標本でも中分化型肝細胞癌の所見であった。右葉尾側に白色の部分が見られた。同部位は組織学的に線維化、細胆管の増生が主体で、carcinoma の残存も認めた。肝内から脾静脈合流部頭側までの門脈に塞栓を認めた(図7黄色矢頭)。組織学的に門脈内は血栓がほとんどであるが、門脈一次分枝に微量の癌細胞を認めた(図10)。背景肝は肝硬変の所見。炎症反応は乏しく新犬山分類 A0/F4 とする。脾臓180g、脾腫の所見。膵臓著変なし。膵体部頭側の小網内には出血した腫瘤を認め、リンパ節転移が疑われる所見。胆摘後状態で右上腹部は癒着著明。

左腎臓80g、8.5×5cm。右腎臓90g、8×5.5cm。良性腎硬化症を考える所見。膀胱粘膜に出血を認めた。左睾丸26g。右睾丸16.3g。萎縮あり。

下部食道に静脈瘤を認めた。胃粘膜は粘膜内出血著明。胃の小弯側の脂肪織にはリンパ節構造の不明瞭な癌組織を認めた。リンパ節転移としても矛盾はない。小腸は出血著明で、壊死が非連続的に認められた。組織標本でも壊死が見られた。大腸は横行結腸に点状から斑状の出血を認め、直腸にも出血を認めた。

前立腺左葉の約0.8×0.3cmの範囲で小型腺管の密な増生を認める。免疫組織化学染色では基底細胞を欠く所見で前立腺癌の所見である。

以上から肝癌による癌死と考えられた。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

1. C型肝硬変+肝細胞癌 中分化型肝細胞癌 門脈侵襲あり 転移 肺, 胃小弯リンパ節
2. 前立腺癌 Gleason score = 4 + 3 = 7

副病変

1. 腸管拡張+分節状壊死+脾弯部結腸狭窄
2. 腹腔内癒着+胆摘術後
3. 門脈塞栓症
4. 血性腹水1000ml
5. 脾腫
6. 食道静脈瘤
7. 黄疸
8. 下腿浮腫
9. 出血(上腕皮下出血, 膀胱粘膜内出血, 胃・直腸粘膜内出血)

10. 良性腎硬化症
11. 粥状動脈硬化症

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

●本症例にて放射線療法を併用した理由。

現在の肝細胞癌治療アルゴリズムに放射線療法は含まれていないが、脈管浸潤を伴う場合、最近では設備のそろった施設では放射線治療が行われる傾向にあり、当科では生存期間の延長も認められている。

●長期生存が得られた理由。

一般的に胆管浸潤を伴う肝細胞癌の場合、黄疸や胆道出血の制御に難渋する例が多く致死的となり、無治療では多くが2-3ヶ月で死亡する。本症例では放射線療法・動注化学療法を併用して腫瘍をコントロールできた点が長期生存に寄与したと考えられる。

●肝萎縮は放射線療法の影響だったのか。

臨床的には放射線療法施行後より萎縮は顕著となっていたが、病理学的に放射線療法による萎縮か否かは不明。また、本症例では集中的に腫瘍部位を照射したため、背景肝への影響は最小限におさえられていると考えられ、様々な治療法の併用により総合的に萎縮したと考えられた。

●最終的には癌死だったのか。

癌の容積を考慮すると正常肝の減少による肝不全死が最も妥当ではないかという意見が出た。腸管壊死が認められ、これに感染が重なって肝不全の増悪を認めた可能性も否定できない。

V. 症例のまとめと考察

本症例では、集学的治療により腫瘍は一時的にも画像上完全寛解が得られるまでに改善していたが、腫瘍の完全な制御はできておらず、再発や増悪を認めていた。また肝予備能の低下に伴い次第に腹水貯留が顕著となり、最終的には肝不全・腎不全の状態であった。これらのことから、肝動注化学療法や放射線療法の効果や正常肝への影響について追究する必要があると考えられた。また、末期には急激な貧血の進行も認めていたため、肝癌破裂の可能性も考えられた。

病理解剖の所見から考察すると、過去の治療部位は壊死、偽嚢胞化していることから治療効果は認められていたと判断できるが、肝S4や左葉に増生する腫瘍は制御し得ていなかったと考えられる。背景肝が線維化や肝硬変を来していることも考慮すると、腫瘍の増生に伴い正常肝組織の減少から急激な肝不全の進行に至ったと思われる。また、明らかな肝癌破裂の所見は認められなかつ

たが、消化管全域にわたり粘膜出血を来していることから、腫瘍の進展に伴う凝固異常を発症し、各部位での出血を来したために急激な貧血に至ったと考えられる。

胆管内発育型肝細胞癌は全肝細胞癌症例の0.7～9%と言われている。黄疸、腹痛を初発として発症することが多いとされるが、黄疸や胆道出血の制御に難渋する例も多く、頻度は高くないが致死的である。

脈管浸潤を伴う肝細胞癌の場合、本邦では治療に様々な工夫がなされている。第一に、肝予備能が保たれ安全に切除可能な場合は肝切除が選択される。非切除例の場

合、脈管浸潤が軽度であればTACEが、中等度以上であれば肝動注化学療法や分子標的薬 Sorafenib が選択される。Sorafenib は適応が Child-Pugh A の症例に使用が限定されているため、現状では肝動注化学療法が第一選択となっている。また、放射線治療は単独あるいは動注化学療法との併用で行われる。

本症例では、度重なる腫瘍の再発を認めたものの、様々な治療法を駆使した集学的治療が奏功し、経口摂取や自宅退院など患者のQOL向上につながったと考えられる。