

臨床病理検討会報告

術後早期に多発再発をきたした
進行肝細胞癌の1剖検例

臨床担当：高野慧一郎（研修医）・山本 義也（消化器内科）
病理担当：下山 則彦（病理診断科）

**A case of progressive hepatocellular carcinoma
with early postoperative recurrence**

Keiichiro TAKANO, Yoshiya YAMAMOTO, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : hepatocellular carcinoma – LCNEC –
hepatic large cell neuroendocrine tumor

要 旨

【症例】60歳代男性。X年10月に肝細胞癌に対し肝切除術を施行されたが、同年11月に多発肝腫瘍を認め、肝細胞癌の再発と判断された。化学療法を施行したが奏功せず、同年12月に死亡した。【考察】本症例は、術後早期に再発腫瘍が生じた。肝切除時の腫瘍の組織型は一部で大細胞神経内分泌癌（LCNEC）が検出され、再発時はいずれもLCNECであった。術前は腫瘍の一部であったLCNECが術後急速に広がったと考えられる。肝腫瘍の組織型として、LCNECは報告数が少なく、治療法の開発、応用に向けてさらなる症例数の報告が待たれる。

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】60歳代男性

【主 訴】腹部膨満、右季肋部痛

【現病歴】

X年9月13日腹満自覚、右季肋部痛あり近医を受診。腹部CT、エコーで肝右葉に巨大腫瘍を認め、10月4日当科紹介受診。エコーで肝右葉に160mm×135mmの腫瘍像を認めた（図1）。造影CTでは、肝右葉を占拠する150mm大、単発の巨大肝腫瘍を認めた（図2）。早期濃染、洗い出しの所見、および血液検査でPIVKA-IIが上昇していたことから、肝細胞癌（hepatocellular carcinoma, 以下HCC）と判断した。脈管浸潤や肝外病変は認められず、最終的にcT2N0M0 Stage IIの診断となり、10月31日当院外科にて肝右三区域切除術を施行された。術後の病理結果は非壊死部では中分化のHCCで、白色調の細胞増殖の激しい部位はLarge cell neuroendocrine carcinoma（以下LCNEC）の所見であり、HCC with LCNECと考えられた。11月19日に当院消化器内科を術後のフォロー目的に再診した際、エコーにて多発肝腫瘍が認められ、術後早期のHCC再発と判断し、11月26日

全身化学療法導入目的に再入院となった。入院時に施行した造影CTでは、尾状葉、外側区内に多数の低吸収域が認められ、外来エコーに比べ急速に腫瘍は増大していた（図3）。Child-Pugh Bと肝予備能は良好ではなかったが、全身倦怠感や食欲不振によるアルブミン低下も加わった状態であると判断し、十分なICの上11月28日より分子標的薬であるレンバチニブを開始した。12月12日に肝機能の増悪ありレンバチニブを中止し、12月17日の採血にて腎不全、肝不全の進行を認めた。その後意識レベルの低下あり、12月25日に循環不全を呈し、死亡した。

【既往歴】

63歳 副鼻腔炎手術（当院耳鼻咽喉科）

表1 入院時血液検査

[血算]		[生化学]			
WBC	7000 / μ L	T-Bil	0.6 mg/dL	血糖	89 mg/dL
RBC	493 万/ μ L	Alb	3.3 g/dL	[免疫]	
Hb	13.2 g/dL	AST	43 g/dL	抗核抗体	(+/-)
Ht	42.5 %	ALT	33 U/L	抗ミトコンドリア抗体	(+)
Plt	38.7 万/ μ L	γ -GTP	188 U/L	IgG	1589 mg/dL
[凝固]		ALP	757 U/L	IgA	226 mg/dL
PT(%)	72 %	BUN	13.9 mg/dL	IgM	266 mg/dL
PT(INR)	1.11	Cre	0.81 mg/dL	[腫瘍マーカー]	
		Na	137 mg/dL	AFP	2.1 ng/dL
		K	4.6 mg/dL	PIVKA-II	1650 mAU/ml
		CL	103 mg/dL	[感染症]	
		CRP	4.12 mg/dL	HBs抗原	(-)
		HbA1c	5.7 %	HCV抗体	(-)

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2020年4月6日 受理日：2020年4月23日

【日常生活動作】

自立 飲酒, 喫煙歴不明

【入院時現症】

身長: 159cm, 体重: 65kg, JCS0

【画像所見】

(1)術前入院時腹部エコー (図1)

右葉に辺縁境界明瞭で内部不均一な160mm×135mmの腫瘤像を認め, 内部均一な65mm×54mm×41mmの高エコー領域を認める. 内部の血流信号は乏しく, 壊死を疑う.

(2)術前腹部造影CT (図2)

肝右葉を置換するような腫瘤を認める. 内部の大部分は低濃度かつ造影不良を示し壊死変性と考えられるが, 辺縁には造影される充実成分が認められ, 形態からも肝細胞癌と考えられる.

(3)再発時腹部造影CT (図3)

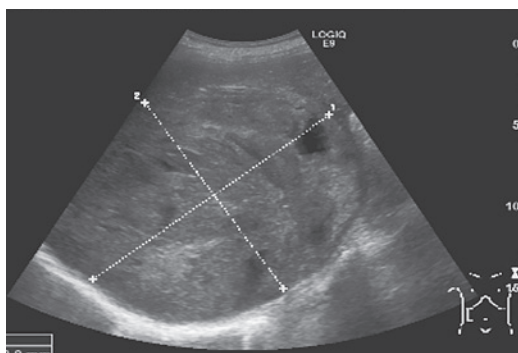


図1 術前入院時腹部エコー検査

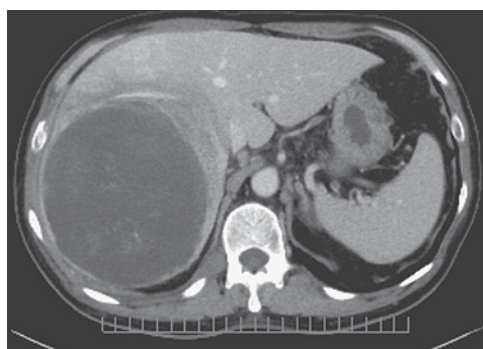
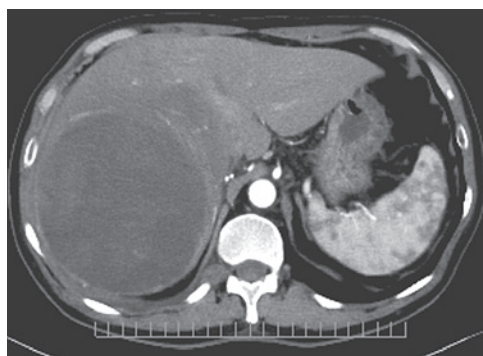


図2 術前入院時腹部造影CT

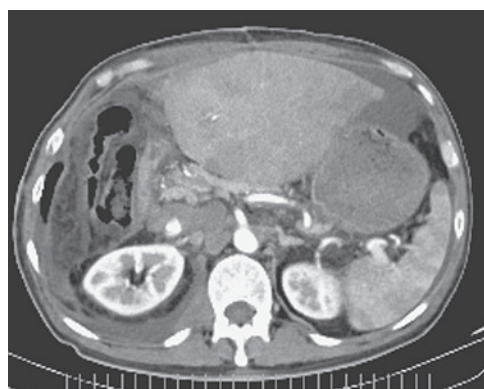


図3 再入院時腹部造影CT

肝は右三区域切除術後. 残存する尾状葉, 外側区内に多数の低吸収域あり, 経過から再発を疑う所見である. 肝部下大静脈は不明瞭化しており, 腫瘍による著明な狭窄が疑われる.

肝門部や大動脈周囲に多数のリンパ節腫大があり, 転移の所見と考えられる. 明らかな早期濃染は認められず, 典型的な肝細胞癌の像ではない.

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 直接死因が何であったのか (腫瘍進展による肝不全→腎不全以外の要因は存在していたのか?)
- 肝細胞癌の最終像 (局所及び転移の状態)
- 肝細胞癌の組織像 (術後早期の再発例で急速に進行していた. 組織学的な特徴はどうだったのか?)

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長 170cm, 体重 68.8kg. 黄疸著明. 瞳孔散大, 左右同大. 死後硬直なし. 左鎖骨上リンパ節腫大有り.

右下腿浮腫著明. 右横隔膜の高さ癒着にて不明.

胸腹部切開で剖検開始. 血性腹水 2000ml, 胸水左少量, 胸水右 2000ml.

上縦隔リンパ節が複数 2 cm 径程度. 心臓 325 g. 弁の硬化なし. 左室壁厚 1.2cm. 右室壁厚 0.4cm.

左室拡張が軽度. 左肺 270g, 右肺 265g. 左右無気肺. 肝臓 2020g. 右葉全体に黄色調壊死性再発結節が認められた. 血性腹水は肝腫瘍からのものかと思われる.

脾19.0×3.0×1.5cm. 著変なし. 脾臓 1658g 脾腫. 腎臓左 130g, 腎臓右 160 g.

食道著変なし. 胃粘膜鬱血あり. 十二指腸～直腸著変なし. 肝彎曲部で結腸と肝臓の癒着有り. 大動脈硬化症なし. 膀胱著変なし. 前立腺著変なし.

以上, 肝癌の再発から肝門部, 後腹膜, 大動脈周囲, 脾周囲, 上縦隔, 左鎖骨下のリンパ節腫脹が認められ, 血清腹水, 右胸水があり, 全体的には癌死として問題のない所見であった.

【病理組織学的所見】

組織では脾頭部壊死性脾炎あり (図4).

前立腺潜伏癌あり Gleason's score 4+3 (図5). 肝再発腫瘍は壊死著明な LCNEC (図6, 7). その他の転移部も LCNEC で HCC 成分は確認できなかった. 組織所見では壊死による腫瘍崩壊症候群の可能性も否定できない. 脾尾部急性脾炎は範囲は狭いが, 最終的な全身状態悪化に関与している可能性は否定できない.

【総括】

本症例は, 肝腫瘍に対し, 右肝三区域切除術施行した後, 早期に再発し急速増大した肝腫瘍であった. 術後の病理検査の結果では, 組織型は HCC に加え, 一部で LCNEC も認められていた. 病理解剖時, 急速に増大した肝腫瘍およびリンパ節の組織型は LCNEC で, また, リンパ節転移の組織型も LCNEC であり, 術後の早期再発腫瘍は, HCC ではなく LCNEC が主体だったことが明らかとなった. 前立腺癌は低-中分化, Gleason's score 4+3 であり, 二重癌の所見であった.

【病理解剖学的最終診断】

- ・肝癌術後再発 大細胞神経内分泌癌 転移: 横隔膜
リンパ節: 左鎖骨下, 上縦隔, 脾周囲, 肝門, 副腎周囲, 腹部大動脈周囲
- ・前立腺潜在癌 Gleason's score 4+3
- ・急性壊死性脾炎

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- ・手術後, 急速再発, 進行の HCC ということだが, 初診時にそのような展開は予想できたのか.

初診時エコーでは, 被膜を有する多血性, また壊死部も有する腫瘍であり HCC 像として矛盾しない所見であったが, 造影 CT において被膜を有する腫瘍の内側に弧状の低吸収域を認め, 必ずしも HCC として典型的とは言えない領域も存在していた. 手術までの3

週間程度で, 腫瘍はかなり増大しており, 一般的な HCC の経過としては, 増大速度がかなり速い印象であった. HCC は進行してゆく過程で, 内部に出血, 壊死, 脱分化などをきたし, 画像上多彩な像を呈することも稀ではないため, 術前に本症例のような腫瘍の進展を予想することは困難である.

- ・本症例は全身化学療法を実施したようだが, 化学療法の適応はあったのか, また, 実際に投与して効果はあったのか.

分子標的薬による全身化学療法の適応は, Child-Pugh 分類 A の HCC に対してである. 本症例の再発時は Child-Pugh 分類 B であったが, 低アルブミン血症は全身状態も影響しているものと判断したこと, 全身化学療法他には治療法がなかったことから, 奏効率の高いレンバチニブの治療効果を期待して, IC の元実施した. しかし, 治療開始時から全身状態は低下傾向で, 投与後に肝機能, 腎機能は徐々に悪化していった.

結果として全身化学療法に耐えることができず, 効果判定はできず, 投与中止となった.

V. 症例のまとめと考察

- ・まとめ: 本症例は, 非ウイルス性の巨大 HCC に対して, 右肝三区域切除術を実施するも, 早期に再発し, その後は全身化学療法を試みたが, 治療反応性の確認前に急速に悪化し, 亡くなった一例である.
- ・考察: HCC は肝癌の大部分を占める組織型である. 日本での HCC の約75%は B 型または C 型肝炎のウイルス感染を背景とする. しかし, 近年肝炎ウイルス感染の見られない HCC が漸増しており, NASH (非アルコール性脂肪肝) の関連が言われている.

肝腫瘍性病変の診療において, 肝硬変などの慢性肝疾患が背景にあり, 画像所見で, 早期濃染, 洗い出しといった典型的な所見が認められ, AFP, または PIVKA-II の上昇を伴えば, HCC と診断可能である. HCC は, 肝炎ウイルス感染患者に対する定期的検査のほか, 検診などでの肝機能異常により偶然に発見される場合が多い. 画像診断としてはエコー検査がスクリーニングに有用であり, 肝腫瘍が疑われた場合は, 造影 CT, あるいは造影 MRI が必要である.¹⁾

本症例では, HBs 抗原, HCV 抗体ともに陰性であり, 肝炎ウイルスの関与は否定的であった. 肥満, 大酒家といった生活習慣上の問題も見当たらず, 画像的にも脂肪肝の所見は認められなかった. 採血データ上, AMA 陽性, IgM 上昇があり, 原発性胆汁性胆管炎の可能性が挙げられるが, 手術標本で非腫瘍部に特

微的な組織像は確認できていない。肝の線維化自体ほとんど認められず、初発時のHCCの成因は判然としない。血液検査にてHCCに特異性の高い腫瘍マーカー（PIVKA-II）の著明な上昇、エコー検査所見からHCCを疑い、造影CTを撮像し、確定診断に至った。このような症例においては、HCCの拾い上げが難しく、大型腫瘍として発見されることも稀ではないため、今後の課題と思われる。

本症例は肝細胞癌の術後、早期に肝やリンパ節に再発腫瘍が生じた。肝切除時の病理標本の組織型は、HCCが優位であったものの、一部で増殖能の高いLCNECも検出されていた。再発時の組織型が何れもLCNECであったことを考えると、術前は腫瘍の一部であったLCNECが、悪性度の高さから術後急速に広

がったと考えられる。本症例は術後化学療法としてレンバチニブを投与していたが、治療効果を確認する間もなく、腫瘍増大に伴う肝予備能の低下を認め早期に中止となった。レンバチニブはHCCを対象とした分子標的薬であり、これまでLCNECに対する報告はなく、本症例においては、長期に継続できたとしても、効果は限定的であったものと推測される。

剖検をした組織において、前立腺で低-中分化癌が発見され、肝癌と前立腺癌の二重癌という剖検診断となった。

【文 献】

- 1) 一般社団法人 日本肝臓学会. 肝癌診療ガイドライン2017年度版. 東京：金原出版；2017

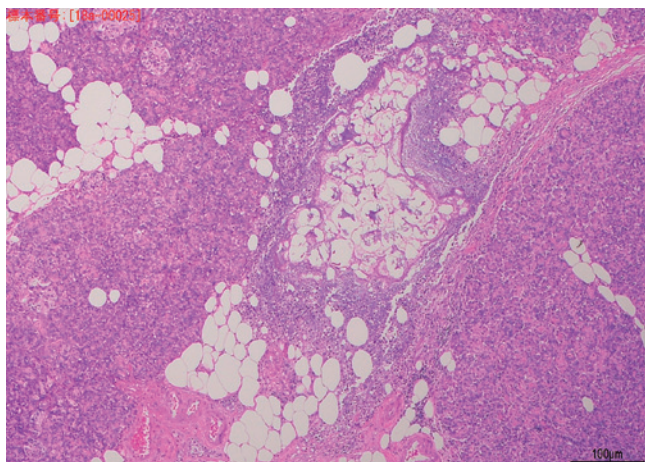


図4 急性壊死性膵炎（対物5倍）

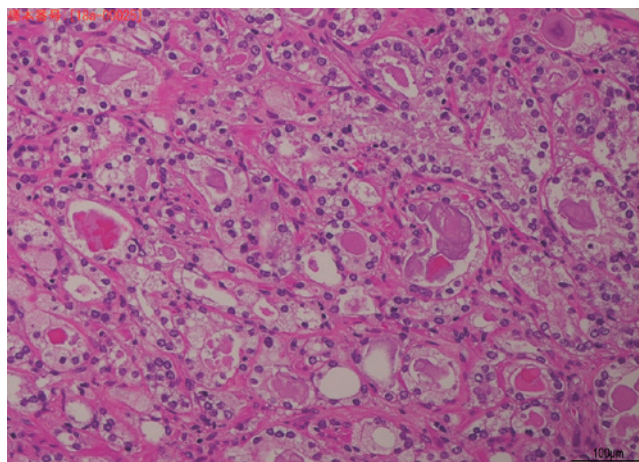


図5 前立腺潜伏癌（対物10倍）



図6 肝臓：肉眼的壊死組織を認める

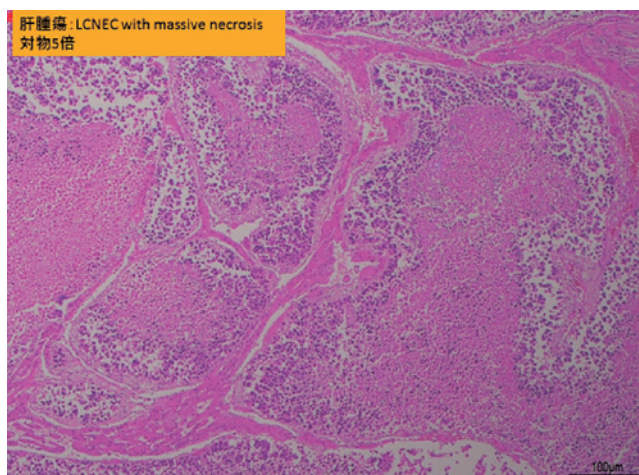


図7 肝臓：肝腫瘍（LCNEC with massive necrosis）