

偶然発見された無症状の腫瘍内血腫を 合併した小肝細胞癌の1例

なが み はる ひこ¹⁾ ない とう あつし²⁾ ふな つか まさ ひで²⁾
長 見 晴 彦¹⁾ 内 藤 篤²⁾ 舟 塚 雅 英²⁾
やま の い あきら³⁾ や の せい じ²⁾ た なか つね お³⁾
山 野 井 彰³⁾ 矢 野 誠 司²⁾ 田 中 恒 夫³⁾
まる やま り る け⁴⁾
丸 山 璃留敬⁴⁾

キーワード：小肝細胞癌，腫瘍内血腫，非ウイルス性肝癌，
高分化型肝癌

要 旨

今回、我々は腫瘍内血腫を合併した肝細胞癌（以下肝癌）の1例を経験した。症例は72歳の男性で、上腹部エコーにて肝外側区域（S₂）に腫瘍像を認めた。単純、造影CT，リゾビストMRIにて径約4.5×5.5 cm大の腫瘍像を認めた。肝機能検査は正常でB型，C型肝炎ウイルスとも陰性であり血中AFP値，CEA値も正常であった。腹腔動脈造影では肝外側区域（A₂）領域の血管陰影は明瞭には描出されなかった。以上より，高分化型肝癌を疑ったが腫瘍の確定診断はできなかった。手術は肝腫瘍（S₂）を含む肝亜区域切除を施行した。切除標本にて腫瘍は赤色血栓で充満した被膜形成型であり，組織学的に高分化型肝癌であった。文献上，無症状に経過し腫瘍内血腫を合併した6 cm以下の非ウイルス性肝癌症例は自験例が本邦第1例目である。症例報告と同時に肝癌発癌機序，腫瘍内血腫形成機序について文献的考察を加えて報告する。

はじめに

肝細胞癌（以下肝癌）は転移性肝癌とは違い動脈血流が豊富なため大きな腫瘍でも中心部に壊死

を来すことは少ない。まれには壊死とそれに伴った腫瘍内出血を合併する症例もあり，巨大血腫を来した肝癌を文献上散見する¹⁻¹¹⁾。一般に肝癌患者の約10%が経過中に自然破裂を発症するとされているが¹²⁾，その大部分は進行性で腹腔内大量出血を来し臨床的に早い経過を辿り¹³⁾，出血が腫瘍内および被膜下に留まる症例はほとんどない。今回、我々は偶然発見された無症状の腫瘍内血腫を合併した高分化型肝癌の1例を経験した。その

Haruhiko NAGAMI et al.

- 1) 長見クリニック
 - 2) 松江記念病院外科
 - 3) 島根大学医学部消化器総合外科
 - 4) 島根大学附属病院病理部
- 連絡先：〒699-1331 雲南市木次町里方633-1

画像診断, 腫瘍内血腫形成機序, 発癌機序について興味深い点があり若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例: 72歳, 男性

主訴: 特になし

既往歴: 高血圧症, 慢性蕁麻疹, 慢性胃炎。

現病歴: 上記疾患にて外来通院中であった。身長は167 cm, 体重109 kgであり, Baseline Metabolic Index (BMI) は39%であった。血圧は150/86 mmHg, 脈拍68回/分であった。他に理学的に異常所見なし。平成19年4月上腹部エコーを施行したところ肝外側区域 (S₂) に halo sign を伴う内部不均一な腫瘍像を認めた (図1)。

本患者は糖尿病歴はなく, アルコール歴も1日1合で軽度であった。末梢血液, 一般生化学, 尿検査は正常で腫瘍マーカーは alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), carcinoembryonic antigen (CEA), PIVKA II いずれも正常範囲内であった。さらに, 肝炎ウイ

ルスはB型肝炎ウイルス, C型肝炎ウイルスとも陰性であった。腫瘍の検索のため上腹部単純 computed tomography (CT) を撮影したところ吸収域値でわずかに鑑別可能な腫瘍を肝外側区域 (S₂) に認めた (図2)。しかし, この段階では転移性肝腫瘍も鑑別する必要があり胃内視鏡検査, 大腸内視鏡検査を施行したが, 大腸に良性ポリープを認めたのみで, 他に原発巣は認めなかった。一方, 単純CTの後日施行した造影CTにお



図2

上腹部単純CTにおいては非病変部の正常肝と鑑別困難な腫瘍を認めた (→)。



図1

上腹部エコーにおいて肝外側区域 (S₂) に内部エコーが不均一な halo sign を伴う腫瘍を認めた (→)。



図3

上腹部造影CTでは肝外側区域 (S₂) に約4.5×5.5 cm大の solid-typed (→) 腫瘍を認めた。

いては肝 S₂ に約 4.5×5.5 cm 大の境界不明瞭な腫瘍を認めたが、造影効果に乏しく、充実性の腫瘍が考えられた (図 3)。さらにリゾビスト造影 MRI 検査を施行したところ T₁ 強調像では高信号、円形の腫瘍像を認め、T₂ 強調像で腫瘍内部に索状構造が明瞭な、モザイク様を示す低信号の腫瘍を認めた (図 4)。腹腔動脈造影検査では左肝動脈からは明らかな腫瘍濃染像は認めず、左肝動脈 (A₂) は途絶していた (図 5)。自験例では腫瘍発見時期から手術まで約 1 ヶ月間上腹部エコーにて腫瘍像を観察したが、画像診断上の変化は認めなかった。以上の所見より、本疾患は画像

診断的には高分化型肝癌が最も考えられたが、腫瘍マーカーが正常値であること、肝炎ウイルス検査が陰性であることから、術前に肝癌と診断する根拠が不十分であり、明確な鑑別はできなかったが、肝腫瘍として切除術を施行することとした。

平成19年5月に手術を施行した。左肋弓下切開にて開腹した。開腹時所見として肝臓外側区域に約 4 cm 大の弾性軟の腫瘍を認めた。また、腫瘍部以外の肝臓は軽度な線維化を呈し、腫瘍部よりやや硬化していた。術中エコーを施行したところ腫瘍は high density area として描出された。手術は S₂ 領域を含めて肝垂区域切除術を施行した。肝癌取扱い規約¹⁴⁾に従った手術所見は L, Hs 4.5 cm, Eg, Fc(-), Fc-Inf(-), Sf(+), S0, N0, Vp₀, Vv₀, B₀, IM₀, P₀, SM(-), LF であり、TNM 分類では T₂, N₀, M₀, Stage II であった。なお、切除標本の断面像では腫瘍は被膜形成を伴う充実性腫瘍であり、一部薄い隔壁を形成していた (図 6)。また、腫瘍内には比較的新しい赤色血栓より構成されている血腫を認めた (図 7)。組織学的には腫瘍は高分化型肝細胞癌から構成さ

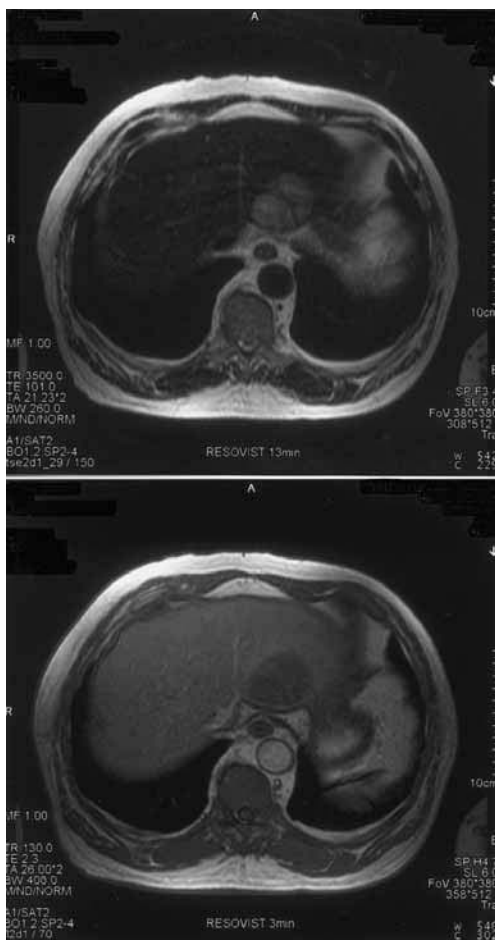


図 4

上腹部 MRI では T₁ 強調像において肝外側区域 (S₂) に僅かな高信号《上段》を呈し、T₂ 強調像にて低信号《下段》の孤立性腫瘍を認めた。

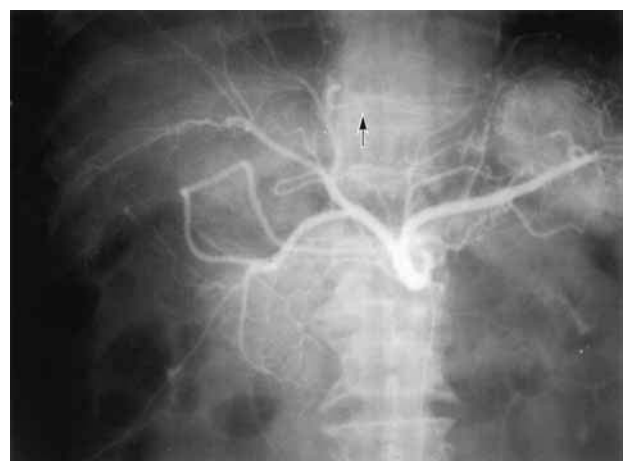


図 5

腹腔動脈造影では動脈相において肝動脈 (A₂) の途絶像を認めた (→)。

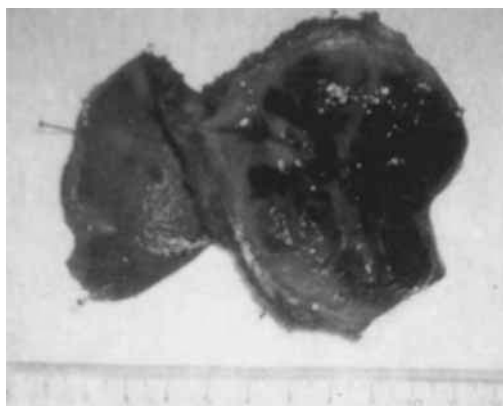


図6

切除標本の肉眼像を示す。被膜を有し中隔を有する腫瘍であり、腫瘍内には比較的新しい血液凝固塊を認めた (→)。

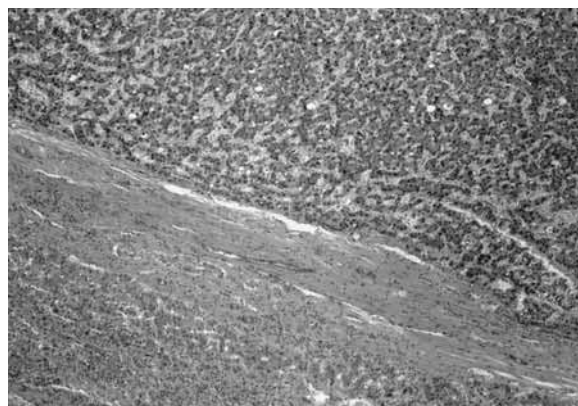


図8

切除標本の病理組織学的所見は被膜及び炎症細胞浸潤を伴う高分化型肝細胞癌であった。(×100倍, H.E.染色)



図7

ホルマリン固定後の切除標本を示す。

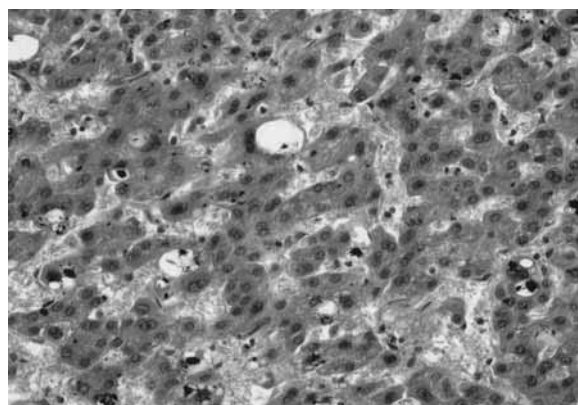


図9

外科的切除された標本の病理組織像は高分子型肝細胞癌を示す。(×400倍, H.E.染色)

れており、被膜周囲には好中球などの炎症性細胞の浸潤があり、また腫瘍細胞内には出血に伴うヘモジデリンの沈着を認めた (図8~10)。本患者の術後の経過は良好で術後15日目に軽快退院した。

考 察

肝癌破裂症例のうち、大半は高度な進行例で大量の腹腔内出血を起し、かつ肝硬変合併例が多いため予後不良例が多い。本症例のように比較的小さい肝癌が自然破裂し腫瘍内出血を来した症例

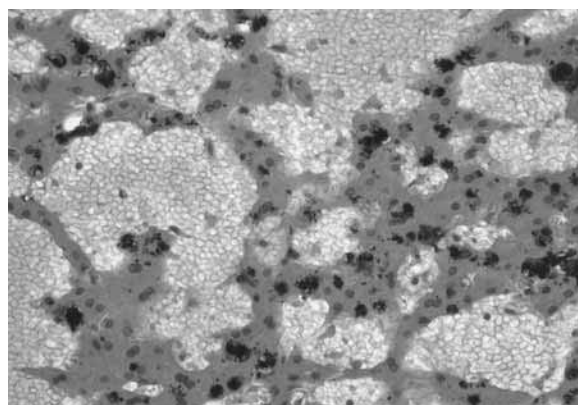


図10

病理組織像では肝細胞癌細胞内に腫瘍内出血ともなうヘモジデリンの沈着像を認めた。(×400倍, H.E.染色)

の報告は極めてまれであり、類似した症例として林ら⁴⁾は1994年に肝被膜下血腫を伴った小肝細胞癌の3症例を報告している。また、長谷部ら²⁾、桂川ら³⁾は腫瘍内血腫によるショック状態を合併した巨大肝癌の症例を報告している。本邦において1980年から2007年までの期間で肝細胞癌の腫瘍内血腫あるいは被膜下血腫のキーワードを用い医学中央雑誌で症例を検索したところ11名¹⁻¹¹⁾が13症例を報告している(表1)。このうち腫瘍径が6 cm以下のものに限れば、有症状例は7例、無症状例は松田ら⁶⁾の報告例と自験例のみである。松田らの症例はC型慢性肝炎の症例であり、非ウイルス性肝癌の腫瘍内血腫の報告例は自験例が本邦では第1例目である。

本症例の正確な診断には腹部エコーおよびCTが有用であり、またリゾビスト造影MRIが有用である。腹部エコーでは肝癌の肝内血腫や被膜下血腫の診断に際し、腫瘍周辺に低エコー域を呈することで診断可能である⁴⁾。一方、CT像はその

出血時点からの時間経過によって血腫の吸収域が異なり、急性期では高吸収域を示すが、出血後10~30日の間に偽被膜が形成される時期に吸収値は低下し、さらに腫瘍内血腫、被膜下血腫がその出血時期を異にする場合には、肝癌のCT像は複雑になり、腫瘍自体の質的診断が困難となる欠点がある。他方、肝内出血量がある程度以上になると高吸収域に腫瘍がマスクされてしまう可能性も危惧される¹⁵⁾。本症例では、診断時点から約1ヶ月の間、上腹部エコーにて画像の変化を追跡したが、そのdensity、腫瘍径はほとんど変化なく推移した。このことは切除標本の肉眼的所見により比較的新しい血液塊を認めたことから、腫瘍内出血が少量ではあるが持続あるいは繰り返していたものと推測される。自験例ではウイルスマーカーはすべて陰性であり、AFPも正常範囲内で肝癌を積極的に疑う根拠はなかった。その後リオビスト造影MRIではT₁強調像では高信号の、T₂強調像にて低信号の腫瘍像が認められ高分化型肝癌

表1 1980年から2007年までの本邦における腫瘍内血腫を伴った肝細胞癌の症例

Year	Case	Author	Age/Sex	(Symptoms)	Diameter (cm)	Location	Histology	Type of bleeding	Treatment	Viral infection
1980	1	Tai ¹²⁾	45/F	rt hypochondrial pain	10	rt lobe	unknown	intra tumor	rt trisegmentectomy	-
1984	2	Hasebe ²⁾	61/F	abdominal pain	unknown	rt & lt lobe	highly differentiated	intra tumor	fenestration	-
1993	3	Katsuragawa ³⁾	52/F	abdominal pain	20	S ₅ S ₆	moderately differentiated	subcapsular	rt trisegmentectomy	-
1994	4	Hayashi ⁴⁾	56/M	abdominal pain	2	S ₄	moderately differentiated	subcapsular	subsegmentectomy	c type
1994	5	Hayashi ⁴⁾	61/M	abdominal pain	4	S _{5/6}	unknown	subcapsular	segmentectomy	c type
1994	6	Hayashi ⁴⁾	36/M	abdominal pain	5	S ₂	unknown	subcapsular	lateral segmentectomy	b type
2000	7	Chiba ⁵⁾	43/M	rt hypochondrial pain	3	S ₇	moderately differentiated	subcapsular	rt lobectomy	c type
2000	8	Matsuda ⁶⁾	71/F	asymptomatic	5.5	S ₆	moderately differentiated	intra tumor	segmentectomy	c type
2002	9	Matsushima ⁷⁾	78/F	asymptomatic	11.5	S ₄ S ₅ S ₆ S ₇ S ₈	moderately differentiated	intra tumor	rt trisegmentectomy	unknown
2005	10	Kashizuka ⁸⁾	59/F	abdominal pain	3	S ₂	poorly differentiated	intra tumor	lateral segmentectomy	b type
2006	11	Tanabe ⁹⁾	74/M	epigastraligical pain	unknown	unknown	unknown	subcapsular	TAE	-
2007	12	Tanaka ¹⁰⁾	78/F	abdominal pain	6	S ₆	unknown	intra tumor	TAE	c type
2007	13	Hiramatsu ¹¹⁾	76/M	abdominal pain	5	S ₄	highly differentiated	subcapsular	segmentectomy	c type
2007	14	Our Case	72/M	asymptomatic	5.5	S ₂	highly differentiated	intra tumor	subsegmentectomy	-

を疑った。通常高分化型肝癌は hypovascular な腫瘍が多いが、今回、血管造影上左肝動脈 A₂ が途絶していたのは肝癌腫瘍内血腫のために血管が圧迫されたためと推測される。

自験例の場合、一番の問題点は術前の確定診断が困難であったということである。手術時の腫瘍触診では弾性軟の腫瘍であった。また切除標本の剖面像では内容物は腫瘍壊死物質ではなく比較的新しい出血塊であった。この無症状に経過した血腫形成の原因は何かという点が重要である。桂川ら⁷⁾は腫瘍内出血を来した巨大肝細胞癌の原因として肝ペリオシス (peliosis hepatitis) を報告しているが、自験例では切除標本の組織像からも肝ペリオシスは原因として考えられない。この他に肝細胞癌は比較的早期から肝内門脈腫瘍血栓や肝内静脈腫瘍血栓症を来し腫瘍血管内圧の上昇がその原因とする長谷部ら²⁾の意見もある。また、長谷部らは腫瘍の性質自体、腫瘍細胞の形態、大きさ、配列形式、繊維増生の状態、増殖速度などのさまざまな条件下では、一度出血すると止血しがたい状態となり血腫が形成されやすいと報告している²⁾。田井ら¹⁾は非肝硬変合併、血中 AFP 値陰性、血中 HBsAg 陰性の症例は出血しやすいと報告している。このほかに腫瘍血管に動脈瘤が形成され、それが破裂した可能性、アミロイド変性によって脆弱化した腫瘍血管破裂などいろいろな原因が考えられる。しかし自験例では腫瘍血管破綻の原因を把握するために、摘出肝の連続スライス肉眼所見および組織学的所見を作製し肝動脈と腫瘍との関係を綿密に追求したが両者の関係は明確にできなかった。したがって、腫瘍内の細動脈あるいは門脈に肝癌が浸潤しいずれかの血管が破綻し腫瘍内血腫をきたした可能性が一番高いと推測される。また CT 像、MRI 像などの

画像所見と肝スライス肉眼所見との対比も行ったが腫瘍内血腫をきたす知見はえられなかった。

文献上は肝細胞癌の腫瘍内血腫合併例の大半はショック状態に陥っているが^{1,2)}、自験例において症状が無症状であったのは本症例が比較的小肝癌であり、出血範囲が小さく腫瘍被膜内に留まっていたためと思われる。

最近、糖尿病と肝癌発癌の関係が指摘されている¹⁶⁾。本症例の場合、非ウイルス症例であり、アルコール歴も軽度であったが、高度肥満があった。Calleら¹⁷⁾によれば肥満患者での肝癌発癌率は BMI 35 以上の場合は非肥満患者に比べ 5 倍高いと報告している。分子生物学的には TNF α 、Interleukin 6 (IL 6) と肝癌発癌との関連性が指摘されている¹⁸⁾。IL 6 および TNF α は転写因子である STAT 3 を活性化しこの STAT 3 が vascular endothelial growth factor (VEGF) による血管新生や cMyc, cyclin D などによる細胞増殖を制御し、発癌と関連するといわれ、肝癌発癌機構について肥満-サイトカイン-肝癌発癌という関連性を指摘する報告もある¹⁹⁾。自験例での発癌機序は不明ではあるが、肥満を契機に各種サイトカインの刺激が原因となった可能性も否定はできないと考える。

自験例のように無症状で、非ウイルス感染性の小肝細胞癌を合併した肝内血腫症例は極めてまれであり、当初は MRI 像の診断により高分化型肝癌を強く疑っていたが、このほかに転移性肝臓腫瘍、外傷性血腫、肝細胞腫、何らかの原因による肝動脈破綻による血腫を鑑別診断として考えていた。術中所見でも腫瘍は非腫瘍部に比較し非常に軟らかく切除すべきか判断が非常に困難であった。このように腫瘍内出血により肝癌像が修飾され、その存在が不明瞭化することもあり、肝内血

腫(被膜下血腫)を見た場合は肝癌の可能性を念頭に置くべきである。また肝内血腫の原因として男女を問わず長期透析例があり、女性の場合は妊娠、子癩、膠原病などがある⁹⁾。本邦では非外傷

性の肝内血腫の原因として肝癌が最も多く、特に肝癌ハイリスクグループにおいて肝内血腫を認められた場合は、第1に肝癌を念頭におき検索する必要がある。

文 献

- 1) 田井久量, 宇井忠公, 立木成之 ほか: 巨大な肝内血腫に認められた硬変非随伴性の肝細胞癌の1例. 日消誌 77: 1183, 1980
- 2) 長谷部千登美, 関谷千尋, 富永義春 ほか: 巨大な肝内血腫を伴った原発性肝癌の1例. 肝臓25: 800-805, 1984
- 3) 桂川秀雄, 高崎 健, 山本雅一 ほか: 腫瘍内大出血をきたした巨大肝細胞癌の治験例. Ther Res 14: 295-298, 1993
- 4) 林麻紀子, 藤永康成, 木船孝一 ほか: 肝被膜下血腫を伴った小細胞癌の3例. 腹部画像診断14: 793-798, 1994
- 5) 千葉哲博, 篠崎正美, 加藤伸太郎 ほか: 被膜下出血にて発症したC型慢性肝炎合併高分子型肝細胞癌の1例. Liver Cancer 6(2): 111-117, 2000
- 6) 松田政徳, 藤井秀樹, 宮坂芳明 ほか: 結節内に出血を伴った細胞癌の1切除例. Liver Cancer 6(1): 26-32, 2000
- 7) 松嶋麻子, 角 泰廣, 澤田 傑 ほか: 巨大血腫を形成した肝細胞癌の1例. Liver Cancer 8(1): 36-42, 2002
- 8) 檜塚久記, 高 濟峯, 久永倫聖 ほか: 腫瘍内出血前後で急速な腫瘍形態の変化を観察した肝細胞癌の1例. 日外科連会誌30(1): 61-65, 2005
- 9) 田辺利朗, 石川博巳, 得居将文 ほか: 被膜下出血で発症した非B非C肝細胞癌切迫破裂の1例. Shiga Med J 28: 90, 2006
- 10) 田中宏一, 松井 啓, 北村敬利 ほか: 腫瘍内出血を起こし特異な画像所見を示した肝細胞癌の1例. Endoscopic Forum for Digestive Disease 23(1): 74, 2007
- 11) 平松有紀, 塩澤俊一, 土屋 玲 ほか: 腫瘍内および被膜下出血をきたした肝外性発育型肝細胞癌の1例. 日外科連会誌32(2): 215-219, 2007
- 12) Liver Cancer Study Group of Japan, Primary liver cancer in Japan: Clinicopathological features and results of surgical treatment. Ann Surg 211: 277-278, 1990
- 13) Cates JD, Thorsen MK, Foley WD et al: CT diagnosis of massive hemorrhage from hepatocellular carcinoma. J Comput Assist Tomogr 11: 81-82, 1987
- 14) 日本肝癌研究会: 原発性肝癌取扱い規約. 第4版, 金原出版, 東京, 2000
- 15) Kim PN, Kim IY, Bae WK et al: Computed tomographic findings of ruptured hepatic malignancy. Gastrointest Radiol 16: 334-336, 1991
- 16) 前田 慎. 糖尿病と肝発癌. 肝・胆・膵54: 377-384, 2007
- 17) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. N Engl J Med 348: 533-539, 2005
- 18) Pikarsky E, Porat EM, Stein I, et al: NF-KappaB functions as a tumour promoter in inflammation with cancer. Nature 431: 461-466, 2004
- 19) Barton BE: Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes. Expert Opin Ther Targets 9: 737-752, 2005