

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川厚生病院医誌 (1994.12) 4巻2号:133~138.

同一亜区域内に発生した多中心性発生と考えられる肝細胞癌の一例

大田人可、村中茂人、水上裕輔、高橋邦幸、渡 二郎、山
野三紀、村上雅則、都丸 久、折居 裕、峯本博正、桜井
康雄、齋藤博哉、桜井宏治、里 梯子

同一亜区域内に発生した多中心性発生と考えられる 肝細胞癌の一例

大田人可¹⁾ 村中茂人 水上裕輔
高橋邦幸 渡二郎 山野三紀
村上雅則 都丸久 折居裕
峯本博正 桜井康雄²⁾ 齋藤博哉
桜井宏治³⁾ 里悌子

要 旨

同一亜区域内に大小2個の肝細胞癌（肝癌）を認め、諸検査の結果、多中心性発生と考えられた症例を報告する。

症例は59歳の男性。肝機能異常のため当科を紹介され入院した。C型肝硬変とともに肝腫瘍所見を認めた。腹部超音波検査（US）で肝右葉後下区に径32mmのモザイク状と径12mmの低エコーの2個の腫瘍を認めた。腹部CT、血管造影（DSA）、リピオドールCTでは大きい方の腫瘍しか描出されなかった。US下肝腫瘍生検を施行し、大きい方は中-低分化型肝癌、小さい方は高分化型肝癌の所見であった。

同じ亜区域内に2個の肝癌を認め、しかも大きさが異なる場合、一般的には小さい方の病変が大きい方の病変の肝内転移とみなされることが多い。しかし、本症例では画像診断上所見が異なり、肝腫瘍生検でも分化度が異なり、多中心性に発生した肝癌と考えた。肝癌の発生・診断・治療方針などを考えるうえで興味ある症例である。

Key Words : 肝細胞癌, 多中心性発生, 肝内転移, PEIT

はじめに

肝細胞癌（以下肝癌と略す）は比較的小さな時期から多発する傾向があり、谷川らは主病変が2cm以下の肝癌でも200例中約1/3の症例が多発であったと報告している¹⁾。自験例でも、5cm以下では約40%、2cm以下では約30%が多発例であった²⁾。一般的に、肝内に複数個の肝癌結節が存在する場合に、肝内転移によるのか、多中心性発生によるのか迷う症例もみられるが、この点については第3版肝癌取扱い規約³⁾にその内容が明記され、現時点で一応のコンセンサスが得られている。すなわち、1) 門脈腫瘍栓あるいは、これを基盤とし

て増殖したと考えられる癌病変 2) 最大の癌腫の近傍に近く、離れるに従って数が少なくなるような癌病変群 3) 孤立性の癌病変でも、最大の癌腫の近傍にあり、それに比して明らかに小さく、かつ組織型がそれと同様か、分化度が低い癌病変を肝内転移病変と考え、それらの定義から明らかに転移性といえない場合、多中心性発生の可能性が高いとみなしている。

今回われわれは同一亜区域に大小2個の肝癌病変がみられ、組織学的検討の結果、多中心性発生と考えられた症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者：59歳の男性。

既往歴：30年前、椎間板ヘルニアの手術。その時輸血歴がある。

主訴：全身倦怠感。

¹⁾旭川厚生病院 消化器科 〒078 旭川市1条通24丁目

²⁾同 放射線科

³⁾同 病理科

表1 入院時検査成績

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	2900 /mm ³	T.P.	6.6 g/dl
RBC	406x10 ⁴ /mm ³	Alb	3.0 g/dl
Hb	14.5 g/dl	TTT	9.4 U
Ht	41.9 %	ZTT	24.7 U
Plt	7.2×10 ⁴ /mm ³	ChE	0.40 ΔpH
PT	64 %	ALP	6.8 KA. U
AT III	59 %	GOT	140 K.U
HPT	52 %	GPT	124 K.U
		LDH	367 U
		γ GTP	77 U
		LAP	235 GR.U
Tumor marker		Viral marker	
AFP	338 ng/ml	HBsAg	(-)
PIVKA II	<0.07 AU/ml	Anti-HBs	(-)
		Anti-HCV	(+)
ICG R ₁₅	33.2 %		
Clinical stage II			

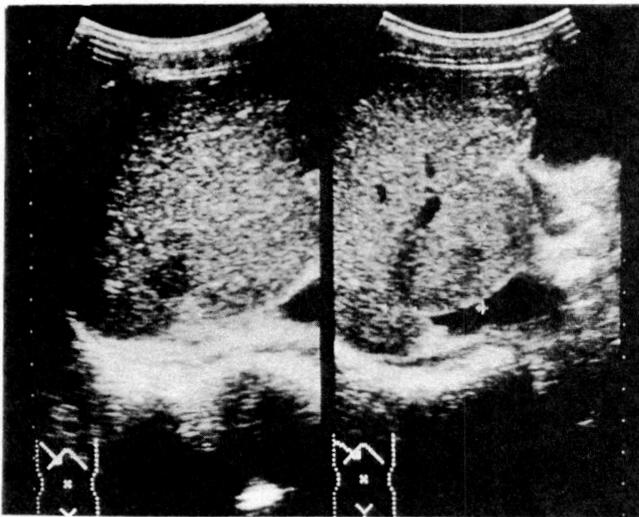


図1：腹部超音波検査所見

肝右葉後下区 (S₆) に径32mmのモザイク状の腫瘍とそのすぐ近傍に径12mmの低エコーの腫瘍像を認める。

現病歴：数年前から近医に肝機能異常のため通院していたが、最近全身倦怠感が以前より強くなり、血液検査でも GOT, GPT 値の上昇がみられ、また AFP 値も上昇しており当科を紹介され入院した。

入院時現症：心窩部に肝を2横指触知した。

入院時検査成績 (表1)：末梢血では白血球数2900/mm³と低下している。PTは62%。腫瘍マーカーはAFPは338ng/mlと高値を示すが、PIVKA IIは陰性。

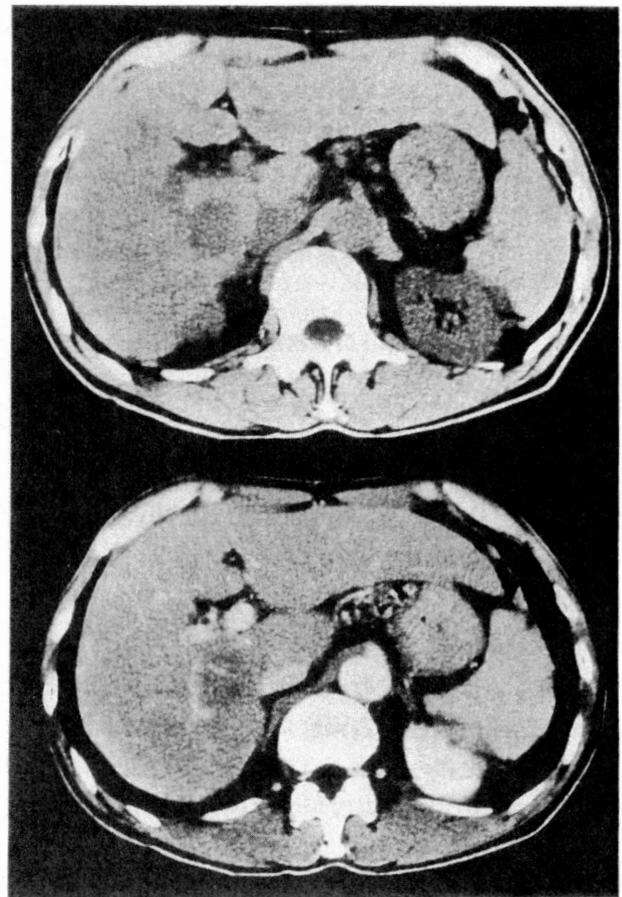


図2：腹部CT検査所見 (a : plain, b : enhance)

S₆に径約30mmのlow density areaを認める。

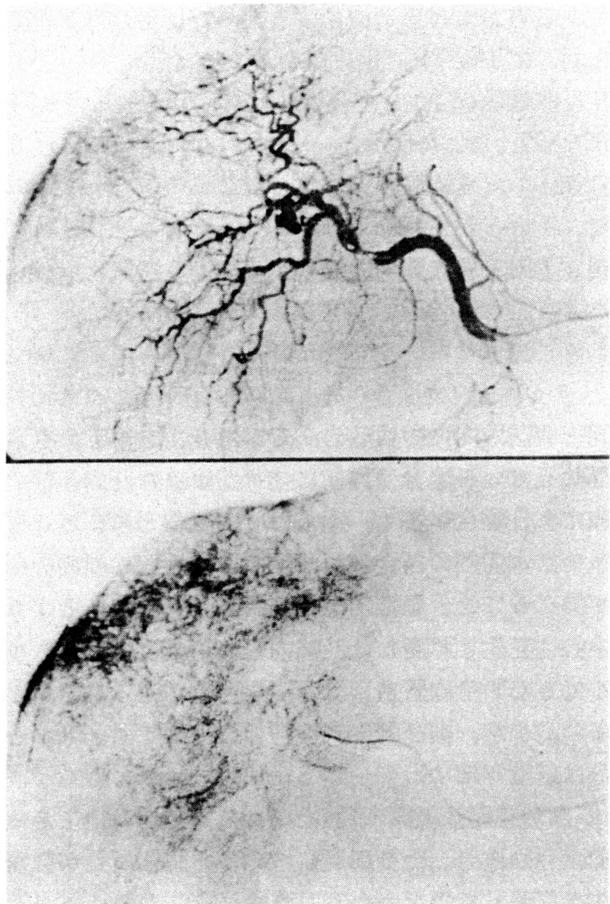


図3：腹部血管造影検査所見(DSA) (a：動脈相, b：静脈相)
腫瘍血管ははっきりしないが、S₆に淡い腫瘍濃染所見を認める。

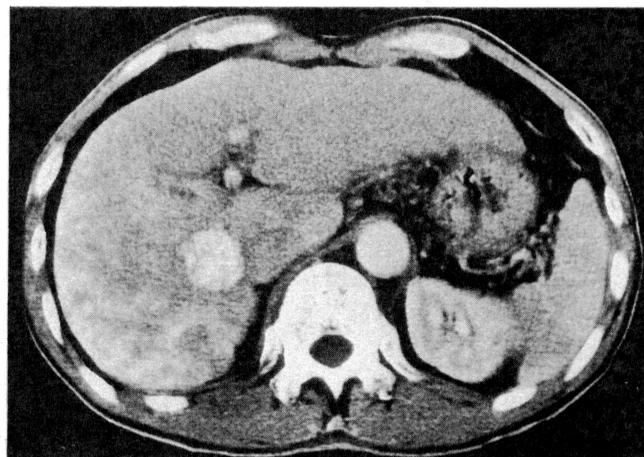


図4：リピオドール CT 所見
リピオドール TAE 1週間後の CT 所見であるが、リピオドールの貯留した病変は1個のみ描出されている。リピオドールの集積は斑点状で不完全であり viable な腫瘍の残存が疑われる。

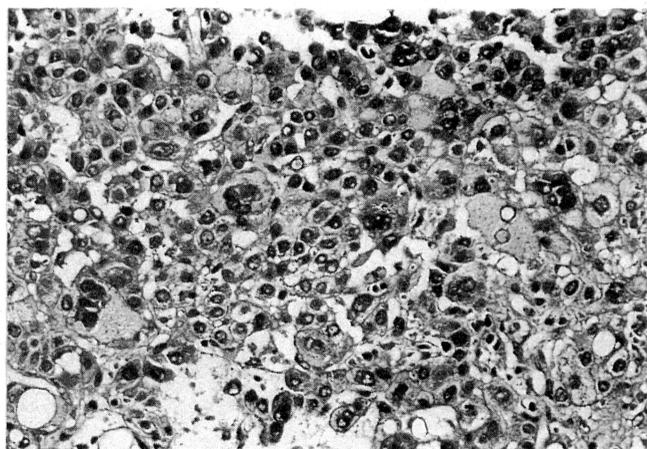


図5：S₆の大きい病変の生検所見 (HE 染色, x75)
索状構造は完全に乱れており, 大小異なる異型 hepatocyte からなる腫瘍がみられ中から低分化型肝癌の所見である。

ICGR₁₅は33.2%, GOT, GPT 値はそれぞれ140K.U, 124K.U と上昇, Alb 3.0g/dl, chE 0.40ΔpH と低下を認める。ウイルスマーカーでは HCV 抗体が陽性。肝癌の臨床病期 (clinical stage) はIIであった。腹部超音波所見 (図1)：肝右葉後下区 (S₆) に径32mm のモザイク状の腫瘍と, そのすぐ近傍に径12mm の低エコーの腫瘍像を認める。

腹部 CT 検査所見 (図2)：a が plain, b が enhance で S₆ に径約30mm の LDA を認めるが, 小さな病変は描出されていない。

なお, 本症例では事情により MRI は行っていない。腹部血管造影 (DSA) 所見 (図3)：動脈相 (a) ではわかりにくい, 静脈相 (b) で淡い腫瘍濃染像がみられる。腫瘍濃染は1個である。このとき, リピオドール TAE (lip-TAE) を行った。

リピオドール CT 所見 (図4)：lip-TAE 1週間後の

CT 所見であるがやはり病変は1個のみしか指摘できない。また, リピオドールの集積は斑点状で不完全であり viable な腫瘍の残存が疑われた。

超音波以外の画像診断では S₆ の病変は大きいほうの1カ所のみしか描出されておらず, 組織学的診断のため, それぞれの病変から21ゲージ majima 針で腫瘍生検⁴⁾を行った。

肝腫瘍生検所見：S₆ の大きいほうの病変からの腫瘍生検 (図5) では, 索状構造は完全に乱れており, 大小異なる異型 hepatocyte からなる腫瘍がみられ, 中から

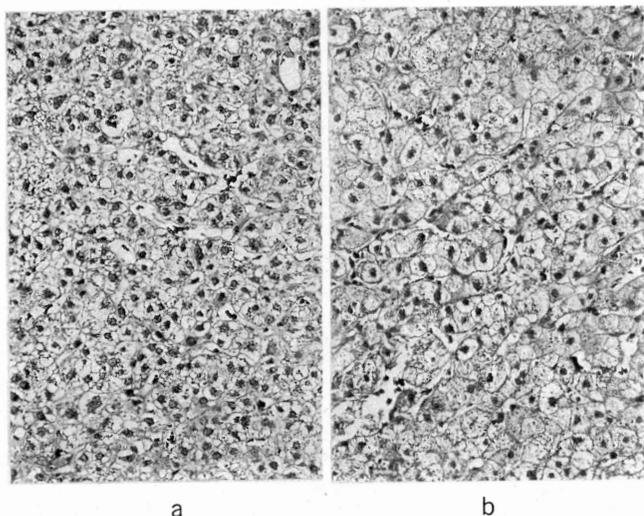


図6：a—S₆の小さい病変の生検所見，b—周辺の肝硬変の組織（コントロール）（HE染色，×62.5）索状構造をとっており，核胞体比が高く，コントロールの組織に比べて細胞密度が2倍弱になっており高分化型肝癌の所見である。

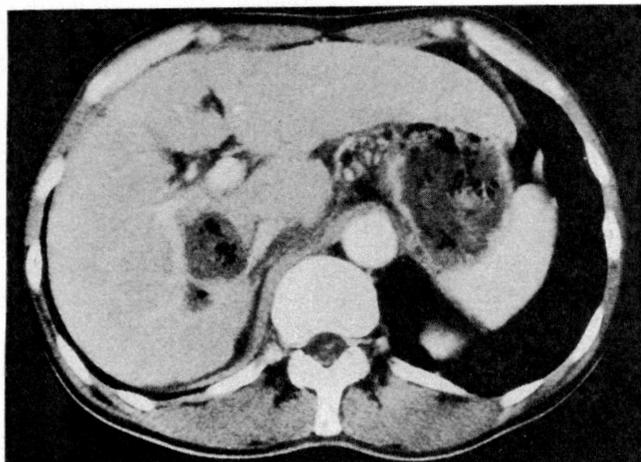


図7：PEIT後CT
S₆に大小2カ所の low density area がみられている。造影効果は全くなく PEIT の効果は十分と判定した。

低分化型肝癌の所見を示す。小さいほうの病変の腫瘍生検組織（図6a）では，索状構造をとっており，核胞体比が高く，図6bのcontrolの組織（周辺の肝硬変の組織）に比べて細胞密度が2倍弱となっており，高分化型肝癌の所見と言える。

この2病変は同じ亜区域の近傍にあり，大きさもそれぞれ32mm，12mmで，画像診断ではそれぞれ所見の違いがみられ，また組織学的にも片や中—低分化，一方は高分化であり，多中心性発生と考えた。臨床病期が

IIである点および患者の希望もあり，切除はせず両病変に対してPEITを行った。

PEIT後CT（図7）：大小2カ所のLDAがみられるようになった。なお，retrospectiveにみても治療前のCTでは小さいほうの肝癌は描出されているとはいえなかった。

現在PEIT後7か月たつが，再発なく元気に通院中である。

II. 考 案

同一亜区域内に複数個の病変があり，しかも大きさが異なっている場合は最初に述べたような肝内転移の定義にあう場合が多く，通常は肝内転移と考えることが多い。本症例の場合は，画像診断上2個の腫瘍の所見が異なること，組織学的にも所見が異なることより多中心性発生と診断した。肝内転移病巣であれば，小さくてもCTや血管造影で明瞭な所見が得られることが多い。また，細径針による肝腫瘍生検では，とれる組織はごく一部であり全体を反映しない場合もありうる。しかも肝癌は組織多彩色⁵⁾のあることが特徴であるので，今回検討した2病変についても生検所見が腫瘍全体を反映していないかもしれない。しかし，もし小さい病変が肝内転移であれば，高分化の肝癌組織は理論的には混在しないので，この結果より多中心発生と考えてよいとした。肝癌取扱い規約にも次のような記載がある。「腺腫様過形成や既存の肝構築を保つ初期の高分化型肝細胞癌，さらに中分化あるいは低分化癌組織の辺縁に高分化癌組織の存在を認める肝細胞癌はその場で発生し増殖しつつある病変が強く推定され，これら複数病変は多中心性発生と考えられる。」また，最近の報告でも肝硬変に出現してくる小肝癌の多くは多中心性発生である可能性が示されている^{6,7)}。さらに，以前から多中心性発生に関して分子生物学的手法を使った検討もされているが^{8,9)}一般には普及していない。

診断に関しては，今回小さな方の病変は超音波以外で検出できなかった。さらにわずかな動脈血流を検出できるとされる，炭酸ガスをmicrobubbleとして用いたUS angiography¹⁰⁾も行っているが所見は得られなかった。今回は施行しなかったが，MRIや門脈CT¹¹⁾を行えば検出できた可能性もある。最近はより小さな腫瘍の検出をめざして，また小さな腫瘍性病変の血流の変化についても詳しく検討されており¹²⁾，今後はいろいろな検査をいかに有効に組み合わせてゆくかが大事

である。

今回の症例から多発した病変の場所が近くでも多中心性発生がありうる事が判明した。本症例は大きさが異なっていたが、われわれは以前に同一亜区域に15 mm程度の大きさの3個の病変を認め3個とも腫瘍生検で高分化型肝癌を証明し多中心性発生とみなした症例を経験している(未発表)。要はそれぞれの病変について、画像診断所見、組織学的所見を十分検討し結論を出せばよく、病変が近いか遠いかは肝内転移か多中心性発生の区別の参考にはあまりならないと考えられる。

治療方針に関してであるが、肝内転移であればTAEを中心として治療してゆく。病変がhypervascularであればTAEは有効である。病変の個数が限定されていたり、hypervascularでない場合はPEITを加えてゆく方がよい。多中心発生であればひとつひとつの病変に対して「根治」をめざして治療を選択する¹³⁾。内科的治療ではPEIT, TAE・PEIT併用が局所のコントロールに有用である¹⁴⁾。本症例では大きい方の病変にはTAE後にPEITを行い、小さい方はPEIT単独で行った。手術についても肝予備能の良い症例(臨床病期I)については適応になる場合もあるが、小さい肝癌の多発の場合はなかなか適応にならないのが実情である。

治療後の経過また予後について若干触れる。肝内転移ならばすでにほかにも病巣があるかもしれないと考える。多中心性発生の場合でも治療後に異時性の多中心性発生による病変が出てくる可能性は十分あるが生命予後的には肝内転移よりはよいであろうと思われる。現時点でみえている肝癌をとりあえずコントロールしておくべきである。その後の再発に関してはまた十分に経過観察が必要¹⁵⁾。PEIT後は、局所再発よりもむしろ非治療部再発を十分念頭において経過観察が必要となる。本症例の場合は大きい病変はすでに中分化から低分化肝癌の所見であるのでこの病変からの肝内転移巣がすでに画像診断のとらえられないレベルで存在している可能性を十分考えておかななくてはならない。

ま と め

同一亜区域内に発生した多中心性発生と考えられる肝癌症例を報告した。肝癌の発生・診断・治療方針・予後などを考えるうえで示唆に富む症例であった。

文 献

- 1) 谷川久一：肝癌治療の進歩，特に治療法の選択，外科治療 64：172—176，1991
- 2) 大田人可，村住和彦，塚平俊久，ほか：多発早期肝細胞癌の臨床，消化器科 16：529—535，1992
- 3) 日本肝癌研究会：「原発性肝癌取扱い規約」，金原出版，東京，26，1992
- 4) 真島康雄，藤本隆史，岩井一郎，ほか：新しいエコー下細径針組織生検法による肝細胞癌の組織診断とその意義：肝臓 29：628—636，1988
- 5) Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M : Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. Liver 7 : 18—26, 1987
- 6) 中島 裕：肝硬変における肝細胞癌の多中心性発生に関する病理形態学的検討：肝臓 35：791—797，1994
- 7) Takenaka K, Adachi E, Nishizaki T, et al : Possible multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma : a clinicopathological study. Hepatology 19 : 889—894, 1994
- 8) Sakamoto M, Hirohashi S, Tsuda H, et al : Multicentric development of hepatocellular carcinoma revealed by analysis of hepatitis B integration pattern. Am J Surg Pathol 13 : 1064—1067, 1989
- 9) Tsuda H, Oda T, Sakamoto M, et al : Different pattern of chromosomal allele loss in multiple hepatocellular carcinoma as evidence of their multifocal origin. Cancer Res 52 : 1504—1509, 1992
- 10) Kudo M, Tomita S, Tochio H, et al : Sonography with intraarterial infusion of carbon dioxide microbubbles (sonographic angiography) : value in differential diagnosis of hepatic tumors. AJR 158 : 65—74, 1991
- 11) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, et al : Benign and malignant nodules in cirrhotic livers : distinction based on blood supply. Radiology 178 : 493—497, 1991
- 12) 工藤正俊，富田周介，枳尾人司，ほか：初期高分化型肝癌の血管構築：血流イメージングによるin vivo解析，肝臓 33：283—291，1992
- 13) Ikeda K, Saitoh S, Tsubota A, et al : Risk factors for tumor recurrence and prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma. Cancer 71 : 19—25, 1993
- 14) 大田人可，村住和彦，塚平俊久，ほか：肝細胞癌治療における経カテーテル動脈塞栓術と経皮的エタノール注入法の併用効果，癌の臨床 39：12—16，1993
- 15) 大田人可，村住和彦，松本昭範，ほか：肝細胞癌に対する内科的治療後の再発症例の検討，肝臓 35：52—59，1994

Multicentric Development of Two Hepatocellular Carcinoma Nodules which occurred in the Same Sub-segment of the Liver

Hitoyoshi OHTA¹⁾, Shigeto MURANAKA, Yusuke MIZUKAMI, Kuniyuki TAKAHASHI, Jirou WATARI, Miki YAMANO, Masanori MURAKAMI, Hisashi TOMARU, Yutaka ORII, Hiromasa MINEMOTO, Yasuo SAKURAI²⁾, Hiroya SAITOU, Kouji SAKURAI³⁾ and Teiko SATO

A 59 year-old-male was admitted to the hospital for evaluation and management of liver dysfunction. He was diagnosed as having liver cirrhosis related to hepatitis C virus. Ultrasound examination revealed two masses in the postero-inferior segment of right lobe of the liver. One was 32 mm in diameter, and the other 12 mm in diameter. Other morphological examination could not detect the smaller lesion. Pathological diagnosis of the two nodules obtained by aspiration biopsy were moderate to poorly differentiated hepatocellular carcinoma (HCC), well differentiated HCC, respectively. It was speculated from morphological and pathological findings that these two HCC nodules were developed independently in the same sub-segment. Multicentric occurrence of HCC is considered even in a same sub-segment of the liver.

Key Words : Hepatocellular carcinoma, Multicentric occurrence, Intrahepatic metastasis, Percutaneous ethanol injection therapy

¹⁾Dept. of Gastroenterology, Asahikawa Kosei General Hospital, 1-24 Asahikawa, 078, Japan

²⁾Dept. of Radiology

³⁾Dept. of Pathology