

## 腹腔内出血をおこした肝外発育型肝細胞癌 の 1 剖 検 例

川崎医科大学附属川崎病院 内科

朝倉 康景, 須藤 淳一, 末宗 康宏

小林 和司, 加藤啓一郎, 中嶋伸一郎

大村 晃一, 小林 敏成

同 病理

佐 藤 博 道

(昭和61年3月5日受付)

### An Autopsy Case of Extrahepatically Growing Hepatocellular Carcinoma with Spontaneous Rupture

Yasukage Asakura, Junichi Sudo

Yasuhiro Suemune, Kazushi Kobayashi

Keiichiro Kato, Shinichiro Nakashima

Koichi Ohmura and Toshinari Kobayashi

Department of Medicine, Kawasaki Hospital  
Kawasaki Medical School

Hikomichi Sato

Department of Pathology, Kawasaki Hospital  
Kawasaki Medical School

(Accepted on March 5, 1986)

肝外発育型肝細胞癌は比較的まれな疾患とされているが、著者らは、剖検で確認した1例を経験したので、その臨床病理学的な特徴を中心に報告した。症例は74歳の男性で、食欲不振および肝機能障害があり、肝精査目的で入院した。AFPは28 ng/mlであったが、肝シンチグラムおよびCTで肝細胞癌と診断した。経過中腹腔内出血をおこし死亡した。剖検で、肝左葉下面から突出するEdmondson II型の肝細胞癌が存在した。肝外発育型肝細胞癌は早期治療により良好な予後が期待できるため、その早期診断の重要性について考察を加えた。

A case of extrahepatically growing hepatocellular carcinoma, which has been considered to be a relatively rare disease, was recognized by autopsy and is re-

ported with particular attention being paid to its clinicopathological characteristics. The patient, a 74-year-old man, had anorexia and liver function disorders and was admitted to our hospital for evaluation of the liver. The value of  $\alpha$ -feto-protein was 28 ng/ml, and hepatocellular carcinoma was diagnosed by liver scintigram and CT. The patient died of an intraabdominal hemorrhage during the course of treatment. An autopsy revealed the presence of an Edmondson-II-type hepatocellular carcinoma projecting from the lower surface of the left lobe of the liver. As a good prognosis for extrahepatically growing hepatocellular carcinoma can be expected with early treatment, the importance of its early diagnosis was investigated.

Key Words ① Hepatocellular carcinoma ② Extrahepatically growing type

## はじめに

肝外発育型肝細胞癌は比較的まれな疾患とされているが、最近われわれは、その1例を経験して、文献的考察をおこなったところ、その早期診断の重要性を痛感した。早期診断と早期外科治療の重要性についての考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：74歳，男性。

主 訴：食欲不振。

家族歴，既往歴：特記すべきものはない。

現病歴：昭和58年2月，誘因なく食欲不振が出現し近医を受診した。慢性肝炎の診断で通院治療を受け，食欲不振は改善したが肝機能障害が続くため，精査の目的で9月27日当科へ紹介され入院した。

入院時現症：体格中等大で栄養良。眼瞼結膜に貧血なく，球結膜に黄疸なし。手掌紅斑，くも状血管拡張なし。心肺系には異常を認めなかった。肝は右鎖骨中線上で2横指径に触知した。心窩部から右季肋部にかけて，表面平滑な手拳大の硬い腫瘤を触れた。腫瘤の上方は肝と接着し，軽度の圧痛を認め，呼吸性移動も認められた。脾は触知せず，腹水は認めなかった。

入院時検査成績：Table 1 に示すように，赤血球数 $370 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，血色素量13.9 g/dl と軽度の貧血が認められた。血小板数は $88 \times 10^3/$

$\text{mm}^3$  とやや減少していたが，出血時間，凝固時間の延長は認められず，プロトロンビン時間も10.6秒（対照9.8秒）とはほぼ正常であった。血清蛋白は6.3 g/dl と軽度に低下していたが， $\gamma$ -グロブリンは正常範囲であった。肝機能検査ではGOT 70 IU/l，GPT 47 IU/lであった。 $\alpha$ -フェト蛋白（AFP）は28 ng/ml と軽度高値で，HBs-Ag 陰性，HBs-Ab 陽性であった。

肝シンチグラム（ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -フチン酸）：肝の両葉は軽度腫大しており，肝門部に明瞭な欠損部を認めた。脾への取り込みは認められなかった（Fig. 1）。

入院後の経過：入院5日目の10月1日，突発的な上腹部痛とともにショック状態となり，収縮期血圧は70 mmHgに低下したが，吐下血は認められなかった。腹腔穿刺で血性腹水は認められなかったが，胸部X線写真で右側の横隔膜が挙上しており，横隔膜下への出血を疑った。末梢血液像は赤血球数 $284 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 10.2 g/dl，Ht 30.5%で白血球数7,900/ $\text{mm}^3$ であった。濃厚赤血球，凍結血漿などの投与により，ショック症状は改善し疼痛も消退した。その後，全身状態は比較的良好であった。経過中AFP値は12 ng/ml と上昇は無かったが， $^{67}\text{Ga}$ -クエン酸による肝シンチグラムで， $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -フチン酸による肝シンチグラムの欠損部に一致して集積像を認めた（Fig. 2）。腹部CTスキャンでは腹水を認め，胸骨下15 cmの高さのスライス像で，肝左葉の右側後下方に，等吸収域と低

Table 1. Laboratory data on admission.

Blood		BUN	22 mg/dl	Ch. E.	102 IU/dl
RBC	$370 \times 10^4$	NH <sub>3</sub>	59 $\mu$ g/dl	T. Cholesterol	172 mg/dl
Hb.	13.9 g/dl	Blood sugar	72 mg/dl	LAP	49 IU/l
Ht.	42.0%	Serological test		Serum protein	
WBC	5000	HBs-Ag	(-)	Total protein	6.3 g/dl
ESR	7/1hr	HBs-Ab	(+)	Albumin	55.3%
	20/2hr	$\alpha$ -Fetoprotein	28 ng/ml	$\alpha_1$ -globulin	4.4%
Coagulation test		CRP	(-)	$\alpha_2$ -globulin	8.6%
Platelet	$88 \times 10^3$	RA	(-)	$\beta$ -globulin	14.1%
Bleeding time	2.0 min.	Wa-R	(-)	$\gamma$ -globulin	17.6%
Coagulation time	10.5 min.	Liver function		Urinalysis	
Prothrombin time	10.6 sec.	T. Bilirubin	1.6 mg/dl	Protein	(-)
P. T. T.	29.9 sec.	D. Bilirubin	0.9 mg/dl	Sugar	(-)
Fibrinogen	164 mg/dl	GOT	70 IU/l	Urobilinogen	( $\pm$ )
Biochemical test		GPT	47 IU/l	Bilirubin	(-)
Na	138 mEq/l	LDH	173 IU/l	Sediment	normal
K	4.0 mEq/l	Alk-P	67 IU/l	Feces	
Cl	101 mEq/l	TTT	4.0	Occult blood	( $\pm$ )

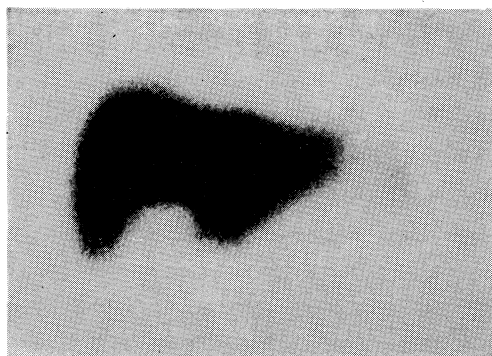


Fig. 1. <sup>99m</sup>Tc-phytate scintigram shows a space occupying lesion in the porta hepatis.

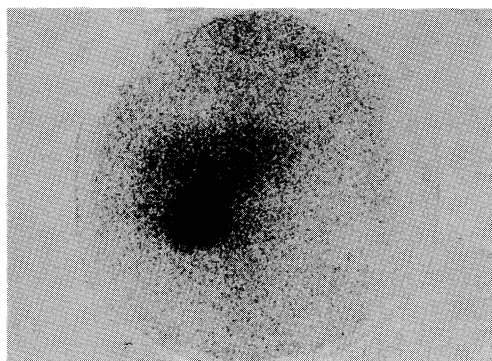


Fig. 2. <sup>67</sup>Ga-citrate scintigram shows an area of increased uptake in the porta hepatis.



Fig. 3. Computed tomography shows an extrahepatic tumor (arrow).

吸収域の混在する約6×6 cm 大の腫瘤陰影を認めた (Fig. 3). その他、肝右葉上部で横隔膜面に突出する直径約4 cm 大の腫瘤陰影が認められた。肝動脈造影は動脈硬化が強く不可能であったが、肝細胞癌の診断で抗癌剤 (テガフル坐薬 1,000 mg/日) を主とした治療を行った。12月5日、約150 cc の吐血があり、胃内視鏡検査で多発性出血性胃潰瘍が認められた。内科的に処置を行ったが止血が困難であり、12月14日には再度腹腔内出血を来し12月16日に永眠された。

剖検所見：骨格は正、体型は細長型、栄養

は貧であった。腹部は中等度膨満し、血性腹水 1,400cc を認め、肝右葉上面で横隔膜下に大量の凝血塊が存在した。

肝重量は腫瘤を含めて 1,640g で、解剖学的左葉中心寄りの下面から大きさ約 15×9 cm の腫瘤が下方に向かってきのこ状に突出しており、その左側が大きさ約 5 cm の範囲で破裂し (Fig. 4, 矢印)、同部に多量の凝血塊を付着し

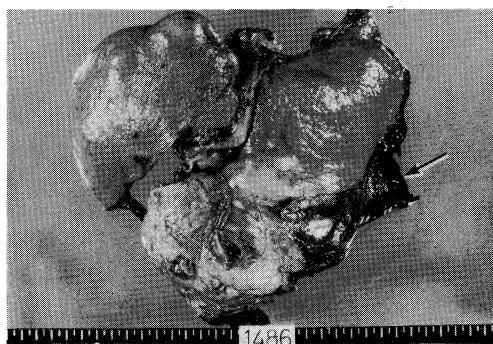


Fig. 4. The liver at autopsy. A large tumor arising from the inferior surface of the left lobe ruptures spontaneously with clot formation (arrow).

ていた。突出した腫瘤は径 5×5 cm の範囲で左葉実質内に連続していた (Fig. 4) が、他臓器との癒着は認められなかった。断面では腫瘤の境界は明瞭で被膜を有し、部分的な分葉構造が認められた。また出血・壊死が強く、非出血部の色調は黄色であった。組織学的には索状型の肝細胞癌で、Edmondson 分類<sup>1)</sup> によれば grade II であった (Fig. 5)。肝内転移は、右

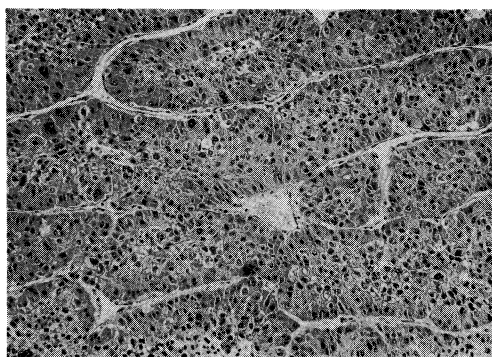


Fig. 5. The tumor shows trabecular formation in microscopic examination (HE×72).

葉に 2カ所 (径が約 4 cm 大と約 1.5 cm 大) みられたが、その他の臓器への遠隔転移はなかった。非癌部は慢性活動性肝炎の像であった。胃には多発性の急性潰瘍があり、出血も伴っていた。その他の臓器には特記すべき所見は無かった。

## 考 察

肝細胞癌が肝内に広く浸潤し、その一部が肝外に向かって発育することはよくあるが、肝内にほとんど癌の拡がりはなく、主に肝外性に巨大な発育を示す例は少ない。<sup>2)</sup> このような例に対して、肝外発育型肝細胞癌という名称が使われている。本邦での発生頻度は欧米に比較すると多いとされているが、<sup>3)</sup> 1957年に加藤ら<sup>4)</sup> が、肝右葉から肝外に発育した肝細胞癌を報告して以来、40例の報告があるにすぎない。異所性肝から発生した場合は別として、これらの症例の中には、有茎性で肝外のみ発育し肝内への進展の認められないものと、明瞭な茎がなく主として肝外に発育しており肝内への進展もみられるものの 2種類がある。この両者間ではその発生機序に病理学的所見に差異がみられることから、市川ら<sup>5)</sup> は肝外に発育した肝細胞癌の分類を試み、

- A. 異所性発育型肝細胞癌
- B. 肝外発育型肝細胞癌 (狭義)
  - a. 有茎性
  - b. 肝外突出型

と分類している。著者らの症例では肝実質との境界は被膜を有し明瞭であったが、肝内に腫瘍の一部があり、連続性に進展して腫瘍の大部分が肝外に突出しており、肝外突出型に属する。

現在まで肝外発育型肝細胞癌 (狭義) の発生機序として副肝葉、<sup>2), 5), 6)</sup> 肝硬変突出部<sup>2), 7)</sup> などからの発生が考えられている。著者らの症例は、肝左葉に腫瘍の一部があり、そこから肝外に突出するように発育しており、非癌部の肝組織は慢性肝炎像を呈していた。したがって、上述したような発生機序は考えられず、肝辺縁の肝実質から発生し、一方は肝外に他方は肝内へ

と増殖したものと考えられる。

小牧ら<sup>8)</sup>が集計した肝外発育型肝細胞癌の本邦報告例 27 例の分析によれば、男性 20 例、女性 7 例、年齢分布は 17~80 歳（平均 56 歳）で、原発巣は右葉 15 例、左葉 11 例、不明 1 例である。また肝硬変の合併は 19 例中 15 例（78.9%）にみられ、いずれも一般の肝細胞癌症例と差異は無いが、AFP 陽性率は、組織学的には Edmondson 分類<sup>1)</sup> の II~III 型が多いにもかかわらず、肝細胞癌の全国集計では 70% 以上が AFP 陽性であるのに対して、肝外発育型肝細胞癌では 18 例中 9 例（50%）と陽性率が低いとされている。本症例も Edmondson 分類<sup>1)</sup> II 型であるにもかかわらず、AFP は軽度の増加にとどまっていた。一般に細胞異型度と AFP の関係において、Edmondson<sup>1)</sup> I 型と IV 型に陰性例が多く、II 型と III 型に陽性例が多いと言われている。<sup>9)</sup> 肝外発育型肝細胞癌では Edmondson 分類<sup>1)</sup> の II~III 型が多いにもかかわらず、AFP の陽性率が低いことは、単に細胞異型の問題ではなく、肝外発育型肝細胞癌の特徴かもしれない。本症の早期診断は、AFP の陽性率が低いことなどにより一般的に難しく、現在までの報告例では後方に突出した場合は後腹膜腫瘍を疑われたり、前方に突出した場合は、腫瘍を触知してはじめて本症が疑われたり、さらに剖検時にはじめて確診されたりしている。3~4 cm 以下の小さい肝外発育型肝細胞癌は非常に少なく、現在までに 2 症例があるのみである。三好ら<sup>5)</sup> のものは径約 3 cm であるが、肝硬変に合併したもので、食道静脈瘤破裂で死亡したあと、剖検で 11×9×6 cm の血腫内に発見されている。市川ら<sup>3)</sup> の報告の 4×3 cm 大のものは、慢性肝炎の経過中に AFP の上昇をみて肝エコーと肝動脈撮影で発見されている。一方、佐々木ら<sup>10)</sup> は一般の肝細胞癌に比べて肝外発育型肝細胞癌では肝の切除範囲が少なく、肝機能障害が比較的高度であって

も切除率が良好であると報告しており、小牧ら<sup>8)</sup> は、腫瘍がかなりの大きさに達しているものが多いわりに、娘結節や他臓器への転移陽性例が低いと報告している。したがって今後、より小さい肝外発育型肝細胞癌を早期に発見し外科的に切除できれば、本型の肝細胞癌の子後は非常に良好であることが期待できる。

市川らの報告<sup>3)</sup> は慢性肝炎の経過中に AFP の上昇をみて肝エコーと肝動脈撮影で発見診断しているが、先にも述べたように本型の肝細胞癌では AFP の陽性率が低いことから、AFP 値の経過を見ることはあまり期待できない。しかし一般の肝細胞癌と同様にほとんどの症例が慢性肝障害（肝硬変または慢性肝炎）を合併していることから、一般の肝細胞癌と同様に慢性の肝障害のある患者には定期的に、肝エコー検査をすることが必要である。しかし、肝エコーでは、右葉最上部が死角となるし、<sup>11)</sup> 特に下面からの肝外発育の場合には、胃・腸管ガスと重なり死角に入ると考えられる。そこで考えられることは、CT による定期的検査である。本法はエコー検査と比較して放射線被曝がある点必ずしも非侵襲的検査とはいえないが、肝外に突出した腫瘍は、濃淡の差のみにより発見される肝内のものよりもより容易にとらえることができると考えられる。ただしこの場合注意しなければならないことは、肝臓の存在する間隔間スライスにとどまらず、その上下を合わせてスライスすることであろう。このようにして、本型の小肝細胞癌を発見切除できるようになれば、まだ確認されていない肝外発育型肝細胞癌の発生機序<sup>3)</sup> も解明されるものと思われる。

## 結 語

腹腔内出血をおこした肝外発育型肝細胞癌の症例を経験したので報告し、その早期診断の重要性を強調した。

## 文 献

- 1) Edmondson, H. A. and Steiner, P. E.: Primary carcinoma of the liver. *Cancer* 7: 462—503, 1954
- 2) 荒川正博, 鹿毛政義, 磯村 正, 元山福祥, 中島敏郎, 久保保彦, 中山和道: 原発性肝癌の病理形態学的研究—肝外に巨大な腫瘤を形成したいわゆる有茎性肝細胞癌7例の検討—. *肝臓* 23: 942—948, 1982
- 3) 市川 長, 今岡真義, 佐々木 洋, 石川 治, 大東弘明, 谷口健三, 岩永 剛, 石黒信吾, 和田 昭: 肝外発育型肝細胞癌6例の検討—肝外発育型肝細胞癌の分類と外科治療—. *肝臓* 25: 806—812, 1984
- 4) 加藤元道: 興味ある肝細胞癌の1例. *日内会誌* 46: 1218, 1957
- 5) 三好正人, 岩佐 昇, 藤井 浩, 鹿岳 研: 肝外性に発育し腹腔内出血をおこした肝細胞性癌の1例. *肝臓* 18: 765—772, 1977
- 6) 行徳 豊, 杉原 甫, 尼崎辰彦, 森 巖, 木下 勇: 有茎性肝細胞癌の1剖検例—およびわが国における報告例の検討—. *癌の臨* 26: 92—96, 1980
- 7) 勝田吉重, 駒井義彦, 友田幸一, 頼 義雄, 森井外吉, 泉 春暁, 沢村隆也, 塩崎安子, 鮫島美子: 有茎性発育を呈した肝細胞癌(著しい間質の反応を伴う)の1剖検例. *癌の臨* 28: 1168—1173, 1982
- 8) 小牧文雄, 香月武人, 藤岡俊昭, 指宿一彦, 住吉昭信, 古賀 孝: 4年2カ月にわたって経過が観察された肝外発育型肝細胞癌の1手術例. *肝臓* 25: 257—262, 1984
- 9) 葛西洋一, 水戸迪郎, 柴田 茂, 岩崎尚弥, 平井秀松, 西 信三, 佐々木憲一: 肝癌の診断と治療. *外治* 23: 623—633, 1970
- 10) 佐々木 洋, 今岡真義, 松井征雄, 石川 治, 谷口健三, 岩永 剛, 青木行俊, 寺沢敏夫, 秋山雅彦: 肝外発育型肝細胞癌の1例. *日消外会誌* 14: 1236—1240, 1981
- 11) 斉藤明子, 秋本 伸, 済陽高穂, 高崎 健, 富松昌彦, 栗原 毅, 小幡 裕: 画像診断 a. 超音波. *内科* 52: 453—459, 1983