症例報告

肝膿瘍消退部位に発見された肝細胞癌の1例

大石 康介¹⁾ 坂口 孝宣¹⁾ 稲葉 圭介¹⁾ 森田 剛文¹⁾
 鈴木 淳司¹⁾ 福本 和彦¹⁾ 馬場 聡²⁾ 鈴木 昌八³⁾
 今野 弘之¹⁾

¹⁾ 浜松医科大学第2外科

²⁾ 浜松医科大学附属病院病理部

³⁾ 磐田市立総合病院外科

症例は75歳の男性で、2004年2月、肝外側区域および後区域の *Klebsiella pneumoniae* による肝膿瘍の敗血症性ショックで他院に入院した。抗生剤投与により膿瘍は縮小し、全身状態は改善した。10か月後に膿瘍は消失し、経過観察中止となった。2007年1月の検診にて肝胆道系酵素上昇を指摘され、腹部超音波検査、CTで以前の肝膿瘍存在部位に一致する肝外側区域に6cm大の腫瘍を認めた。肝炎ウイルス検査は陰性であったが、血清AFP値は上昇していた。厚い不整な被膜の内部に隔壁を有する画像検査所見より、混合型肝癌と診断して肝左葉切除術を施行した。病理組織学的検査では多結節癒合型の肝細胞癌で、腫瘍辺縁部に肉芽細胞や異物巨細胞を含む炎症性瘢痕組織がみられ、以前膿瘍が存在した部位に肝細胞癌が顕在化したものと考えられた。発生原因が不明な肝膿瘍では治療後も定期的な経過観察が重要である。

キーワード：肝細胞癌、肝膿瘍、*Klebsiella*

はじめに

細菌性肝膿瘍は経胆道性の感染、憩室炎や痔瘻など消化管病変からの経門脈性の感染、肝動脈塞栓術や焼灼術などの肝腫瘍治療後合併症として発生する場合が多い。しかし、肝膿瘍の約15%は上記のような要因がない特発性である¹⁾。画像診断法の進歩により、肝膿瘍を契機に発見される肝細胞癌症例が散見されるようになった^{2)~13)}が、肝膿瘍が消退した後に同一の部位に肝細胞癌が発生した報告はなく、今回、我々が経験したまれな1例につき、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：75歳、男性

主訴：なし（肝腫瘍の精査、治療）。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：飲酒、喫煙歴なし。海外渡航歴なし。

現病歴：2004年2月、悪寒戦慄を主訴に他院に入院した。原因検索の腹部CTで肝外側区域、右葉後区域に蜂巣状に造影される不整な低吸収域を認めた（Fig. 1a）。血液培養検査で *Klebsiella pneumoniae* が検出され、敗血症性ショックを伴う細菌性肝膿瘍と診断された。抗生剤による治療にて膿瘍の縮小と全身状態

Fig. 1 Enhanced abdominal computed tomography reveals liver abscesses (shown by arrows) in the lateral segment (a). The abscesses have almost disappeared after conservative medical management (b).

Table 1 Laboratory data on admission			
Hematology		Coagulation	
WBC	3,800/ μ l	PT	11 sec
RBC	400×10^4 / μ l	%PT	104%
Hb	13.4 g/dl	APTT	28.2 sec
Ht	39.7%	%APTT	97%
PLT	23.4×10^4 / μ l		
		Serology	
Biochemistry		CRP	0.18 mg/dl
TP	7.9 g/dl	HBs-Ag	(-)
ALB	4.5 g/dl	HBs-Ab	(-)
ChE	252 IU/l	HBe-Ag	(-)
T. Bil	0.6 mg/dl	HBe-Ab	(-)
D. Bil	0.1 mg/dl	HBc-Ab	(-)
GOT	32 IU/l	HCV-Ab	(-)
GTP	19 IU/l	HCV-RNA	(-)
γ -GTP	139 IU/l		
LDH	244 IU/l	Tumor markers	
BUN	16.5 mg/dl	CEA	1.9 ng/ml
CRE	0.7 mg/dl	CA19-9	18.1 U/ml
Na	140 mEq/l	AFP	33.6 ng/ml
K	4.6 mEq/l	PIVKA-II	9 mAU/ml
Cl	101 mEq/l		

の改善が得られた (Fig. 1b). 消化管および胆道系を精査したが、肝膿瘍の原因疾患を認めなかった。10 か月後に膿瘍は同定不可能となり、定期的な通院が中断した。

2007 年 1 月、検診で肝胆道系酵素の上昇を指摘され、同院を受診した。腹部超音波検査で肝腫瘍が疑われ、精査加療目的に当科紹介となった。

入院時現症：貧血、黄疸なく、胸腹部所見に異常を認めなかった。

血液検査所見：肝胆道系酵素が軽度上昇していたが、血清肝炎ウイルス関連検査は陰性であった。AFP 値は 33.6 ng/ml と上昇していたが、CEA, Carbohydrate antigen 19-9 (以下、CA19-9 と略記) などは正常範囲内であった (Table 1)。

腹部超音波検査所見：辺縁不整な周辺低エコー帯を伴う腫瘍を肝外側区域に認めた。

Fig. 2 CT during left hepatic arteriography shows a 6-cm tumor in the lateral segment. The tumor was heterogeneously enhanced in the early phase. In the late phase, peripheral area and septum-like structures of the tumor were irregularly enhanced.

Fig. 3 The cut surface of the resected specimen shows an irregularly circumscribed tumor (a). Sparse scarred tissues can be observed in the peripheral area of the tumor (b, Hematoxylin and eosin stain, original magnification $\times 10$).

腹部造影 CT 所見：肝外側区域の以前に肝膿瘍があった部位に辺縁不整な 6 cm 大の腫瘍を認めた。

肝動脈造影下 CT 所見：腫瘍は早期より内部が不均一に造影され、後期相ではハッ頭状の腫瘍の不整な厚い被膜および腫瘍内部の隔壁様構造が強く造影された (Fig. 2)。

上部および下部消化管内視鏡検査に異常はなく、画像所見から混合型肝癌を最も疑い、2007 年 3 月手術を施行した。

手術所見：開腹時、腹水はなく、肝臓は正常肝であった。肝外側区域の腫瘍は漿膜面に露出し、門脈臍部に近接していた。このため左尾状葉含めた肝左葉切除、肝十二指腸間膜内および総肝動脈周囲リンパ節郭清を行った。術中迅速病理診断で左肝管断端に悪性像はなかった。

切除標本：腫瘍は 6×4×4 cm、割面の大部分は淡黄色調で、腫瘍辺縁部は凹凸不整であるものの、周囲組織との境界は明瞭であった (Fig. 3a)。また、腫瘍辺縁部に瘢痕様の線維成分に富む部分を認めた (Fig. 3b)。

病理組織学的検査所見：腫瘍中心よりやや離れた部位に、腫瘍細胞塊に圧排されるように膠原線維の多

Fig. 4 Microscopic examinations show scarred tissues including fibrous-rich and necrotic components, surrounded by trabecular granulation cells and multinuclear giant cells in the peripheral area of the tumor (a, Hematoxylin and eosin stain, original magnification $\times 40$). (b) The tumor mainly consists of well to moderate differentiated hepatocellular carcinoma cells ($\times 200$). Trabecular granulation cells (c) and multinuclear giant cells (d) can be observed around necrotic tissues ($\times 200$).

い浮腫状の組織や壊死巣が存在していた (Fig. 3b, 4a)。腫瘍細胞は、索状配列を呈する高分化から中分化型の肝細胞癌であり (Fig. 4b)、肝細胞抗原特異抗体 (OCH-IE5) による免疫染色検査で陽性、胆管上皮細胞表面マーカーである cytokeratin 19 の免疫染色検査は陰性であった。血管侵襲や胆管侵襲は認めなかった。また、強拡大観察上、正常肝組織に接する腫瘍辺縁部壊死巣の周囲には索状の肉芽細胞や多核巨細胞が認められ、肝膿瘍に由来する炎症性瘢痕組織と考えられた (Fig. 4c, d)。原発性肝癌取扱い規約 (第5版)¹⁴⁾に基づく記載では、St-L, 6 cm, eg, fc (+), fc-inf (+), sf (+), s₁, n₀, vp₀, vv₀, va₀, b₀, im (-), sm (-), n1, t2, n0, m0, stage II であった。

術後 AFP 値は正常化し、54 か月後の現在まで再発なく経過観察中である。

考 察

細菌性肝膿瘍の成因は、胆管炎などに伴う経胆道性、消化管の炎症に伴う経門脈性、敗血症などに伴う経動脈性、外傷に伴う二次感染¹⁾のほか、最近では肝悪性腫瘍に対する焼灼術や血管内治療などの治療合併症として発生する医原性のものがある^{15)~17)}。いずれにも該当せず、原因不明なものは特発性とされる。悪性腫瘍が原因となる場合は肝胆道系悪性腫瘍が最も多いが¹⁸⁾、消化管悪性腫瘍などの悪性腫瘍と肝膿瘍が併存した報告もある^{18)~20)}。

肝膿瘍と肝腫瘍との鑑別は決して容易ではないが、近年の画像診断法の進歩により、肝膿瘍を契機に肝細胞癌が発見される症例が散見されるようになった^{2)~13)}。「肝細胞癌」、「肝膿瘍」、「hepatocellular carcinoma

Table 2 Case reports of HCC associated with liver abscess

Author (Year)	Age	Sex	Liver background	Pathogenic bacteria	AFP	PIVKA-II	Treatment	Prognosis
Tezuka (1993) ⁴⁾	64	F	normal	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.5	<0.06	BSC	3.5 M, dead
Elias (1996) ⁵⁾	78	F	normal	<i>Salmonella enteritidis</i>	ND.	ND.	BSC	2 M, dead
Lee (2002) ⁶⁾	50	M	normal	<i>Salmonella</i> group B	2164	ND.	BSC	1 M, dead
Nomura (2004) ⁷⁾	54	M	HCV	not detected	normal	normal	partial resection	20 M, alive
Inoue (2006) ⁸⁾	87	M	normal	not detected	3.8	2130	BSC	4 M, dead
Masaki (2007) ⁹⁾	68	M	HCV	not detected	normal	normal	partial resection	8 M, alive
Narumoto (2008) ¹⁰⁾	64	M	normal	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	215	777	left hepatectomy	7 M, dead
Ooho (2009) ¹¹⁾	73	M	normal	<i>Escherichia coli</i>	1.9	61	lateral segmentectomy	ND.
Chong (2009) ¹²⁾	35	F	normal	<i>Escherichia coli</i>	normal	normal	resection	alive
Chong (2009) ¹²⁾	80	M	normal	not detected	normal	normal	BSC	22 M, alive
Hagiwara (2009) ¹³⁾	67	M	alcoholic cirrhosis	<i>Salmonella</i> O9 HG	355.4	ND.	BSC	55 days, dead
Our case	75	M	normal	<i>Klebsiella</i>	33.6	9	left hepatectomy	54 M, alive

ND.: not described, BSC: best supportive care.

(英文報告)], 「liver abscess (英文報告)」をキーワードとして, 医学中央雑誌は1983年から2010年まで, PubMedは1950年から2010年まで検索し, 肝細胞癌の治療経過中に続発した膿瘍形成例を除外すると, 肝膿瘍と肝細胞癌が併存した症例報告は11例であった (Table 2)^{4)~13)}. 実際, 肝細胞癌の約1~2%に膿瘍を伴うとする報告もある²⁾³⁾. しかし, 本症例のように肝膿瘍消退後に期間をおいて膿瘍発生部位に肝細胞癌の発生をみた症例は文献検索をしたかぎりではみられなかった.

これら報告の肝細胞癌発現に伴う肝膿瘍の成因として, ①腫瘍による肝門側の胆管閉塞, ②腫瘍組織の壊死に伴う感染, ③肝内結石症の合併が考えられている²⁾⁹⁾¹⁰⁾²¹⁾. また, 慢性炎症が肝細胞癌の発癌に促進的な因子や微小環境の原因となることは, 従来からの肝細胞癌発癌機構として支持されてきた理論²²⁾であり, ④膿瘍による慢性炎症により二次的に肝細胞癌が発生した可能性, も考えられる.

本症例では病理組織学的に腫瘍中心からやや離れた部位に線維組織増生を主体とする炎症瘢痕を認めた. 瘢痕内部の壊死巣を囲む索状の肉芽細胞 (Fig. 4c) や多核巨細胞 (Fig. 4d) は肝膿瘍に由来する炎症性瘢痕組織と考えられ¹³⁾, かつて肝膿瘍が存在した部位が腫瘍近傍に接していたことを裏付ける. 今回の病理組織学的検査では, 微小癌細胞塊が肝内胆管枝に浸潤し, これを閉塞させることで胆汁鬱滞を起こし, 胆道感染に続発した膿瘍を形成した可能性がある¹²⁾. この後, 胆管外に存在したであろう微小原発部位は, 画像上膿瘍部瘢痕として腫瘍としては同定されずに放置され, のちに数年の経過をもって癌細胞塊が判別可能な大きさに増大した¹²⁾と考えられる. 膿瘍の慢性炎症による二次的肝細胞癌発癌の可能性については否定できないが, 病理組織診断から上記のような診断とした. 肝右葉後区域に発生した肝膿瘍は, 抗生剤投与により軽快し再発もなかったことから, 外側区域に発生した肝膿瘍により引き起こされた胆管炎による二次性の胆管炎性肝膿瘍と考えられた²³⁾.

従来, 肝膿瘍を併発した肝細胞癌の予後は極めて悪く, 肝切除術を施行できたのは10例中3例のみで, 治療法によらず平均3.5か月 (全例6か月以内) と報告されていた²⁾. しかし, 最近の報告には, 患者の全身状態をみきわめたうえでの肝切除術が生存に寄与したと考えられる症例がある (Table 2)⁷⁾⁹⁾¹²⁾. 今後の症例の蓄積により, 肝膿瘍を合併した肝細胞癌に対する積極的な外科切除の意義が明らかになることを期待したい.

特発性肝膿瘍の診療では, 膿瘍が消失, 治癒した後も, 潜在的な肝腫瘍性病変の存在や膿瘍による慢性炎症による発癌も念頭に置き¹²⁾, 定期的な画像診断と経過観察を行うべきと考えられた.

利益相反: なし

文献

- 1) Branum GD, Tyson GS, Branum MA, Meyers WC. Hepatic abscess. *Ann Surg.* 1990;212(6):655-62.
- 2) Yeh TS, Jan YY, Jeng LB, Chen TC, Hwang TL, Chen MF. Hepatocellular carcinoma presenting as pyogenic liver abscess: characteristics, diagnosis, and management. *Clin Infect Dis.* 1998;26(5):1224-6.
- 3) Huang CI, Wang LY, Yeh ML, Hsieh MY, Huang JF, Lin ZY, et al. Hepatocellular carcinoma associated with liver abscess. *Kaohsiung J Med Sci.* 2009;25(10):537-43.
- 4) 手束 一博, 林 亨, 猪井 順也, 井上 修志, 松田 仁伸, 松茂 知, ほか. 肝膿瘍の経過観察中に発見された肝細胞癌の一例. *国立高知病院医学雑誌.* 1993;2:57-60.
- 5) Elias N, Naschitz JE, Dubin Z, Yeshurun D. Salmonella enteritidis liver abscess within hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol.* 1996;166(4):993.
- 6) Lee CC, Poon SK, Chen GH. Spontaneous gas-forming liver abscess caused by Salmonella within hepatocellular carcinoma: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2002;47(3):586-9.
- 7) 埜村 真也, 高島 勉, 仲田 文造, 畑間 昌博, 西野 裕二, 平川 弘聖. 膿瘍を形成し胸腔穿破で発症した肝細胞癌の1例. *日本臨床外科学会雑誌.* 2004;65(5):1337-41.
- 8) 井上 広之, 山根 隆志, 大山 美納子, 紅葉 英樹, 福岡 陽子, 村田 美紀, ほか. 特異な臨床経過をとった肝細胞癌の一例. *甲南病院医学雑誌.* 2006;23:20-2.
- 9) 正木 裕児, 上野 隆, 濱田 博隆, 秋山 隆. 肝膿瘍と鑑別に難渋したC型肝炎に併発した肉腫様肝癌の一例. *日本消化器外科学会雑誌.* 2007;40(8):1490-5.
- 10) 成木 壮一, 山本 宏, 浅野 武秀, 貝沼 修, 趙 明浩, 竜 崇正. 肝膿瘍を伴った混合型肝癌の1例. *日本臨床外科学会雑誌.* 2008;69(3):645-9.
- 11) 大穂 有恒, 山下 尚毅, 梶原 英二, 牧野 一郎, 金城 満. 肝膿瘍を伴った肝細胞癌の1例. *臨牀と研究.* 2009;86(8):1055-6.
- 12) Chong VH, Lim KS. Pyogenic liver abscess as the first manifestation of hepatobiliary malignancy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009;8(5):547-50.
- 13) Hagiwara S, Ogino T, Takahashi Y, Yamada T, Ishihara K, Matsumura N, et al. Hepatocellular carcinoma mimicking liver abscesses in a cirrhotic patient with severe septic shock as a result of Salmonella O9 HG infection. *Case Rep Gastroenterol.* 2009;3(1):56-60.
- 14) 日本肝癌研究会編. 原発性肝癌取扱い規約第5版. 東京:金原出版;2008. p. 15-21.
- 15) 加藤 徳雄, 永坂 敦, 高木 貴久子, 工藤 俊彦, 若浜 理, 西川 秀司, ほか. 肝細胞癌に対する肝動脈塞栓術後発症したガス産生肝膿瘍の1例. *市立札幌病院医誌.* 2002;62(1):3-6.
- 16) 太田 茂安, 鈴木 昌八, 鈴木 一也, 稲葉 圭介, 横井 佳博, 中村 達. 肝細胞癌に対するマイクロ波凝固療法後に発生した気管支胆管瘻の1例. *日本臨床外科学会雑誌.* 2002;63(10):2402-5.
- 17) 飯田 洋也, 安井 智明, 相原 司, 生田 真一, 吉江 秀範, 山中 若樹. 胆管空腸吻合とラジオ波治療の併施により肝膿瘍, 敗血症をきたした肝細胞癌合併肝内結石症の1例. *日本臨床外科学会雑誌.* 2009;70(9):2767-71.
- 18) Yeh TS, Jan YY, Jeng LB, Hwang TL, Chao TC, Chien RN, et al. Pyogenic liver abscesses in patients with malignant disease. *Arch Surg.* 1998;133(3):242-5.
- 19) Hiraoka A, Yamashita Y, Uesugi K, Koizumi Y, Yamamoto Y, Doi H, et al. Three cases of liver abscesses complicated with colon cancer without liver metastasis: importance of screening for digestive disease. *Intern Med.* 2007;46(24):2013-7.
- 20) 今井 敦, 田口 宏一, 菊池 弘展, 本間 友樹, 湊 正意, ほか. 肝膿瘍を契機に発見された直腸癌の1例. *日本臨床外科学会雑誌.* 2010;71(10):2665-71.
- 21) Yeh TS, Chen TC, Hsieh LL, Jan YY, Jeng LB, Hwang TL, et al. Hepatocellular carcinoma complicated with coexisting hepatolithiasis: pitfalls in diagnosis and management. *Dig Dis Sci.* 1998;43(11):2483-8.
- 22) Stauffer JK, Scarzello AJ, Jiang Q, Wiltout RH. Chronic inflammation, immune escape, and oncogenesis in the liver: a unique neighborhood for novel intersections. *Hepatology.* 2012;56(4):1567-74.
- 23) Law ST, Li KK. Is pyogenic liver abscess associated with recurrent pyogenic cholangitis a distinct clinical entity? A retrospective analysis over 10-year period in a regional hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23(9):770-7.

CASE REPORT

Hepatocellular Carcinoma Found after a Pyrogenic Liver Abscess

Kosuke Oishi¹⁾, Takanori Sakaguchi¹⁾, Keisuke Inaba¹⁾, Yoshifumi Morita¹⁾,
Atsushi Suzuki¹⁾, Kazuhiko Fukumoto¹⁾, Satoshi Baba²⁾, Shohachi Suzuki³⁾ and
Hiroyuki Konno¹⁾

¹⁾Second Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine

²⁾Department of Pathology, Hamamatsu University School of Medicine

³⁾Department of Surgery, Iwata City Hospital

We report a rare case of hepatocellular carcinoma (HCC) originating from a healed pyrogenic liver abscess. A 75-year-old man was treated with antibiotic therapy for multiple abscesses in the posterior and lateral hepatic segments caused by *Klebsiella* infection. Abscesses disappeared 10 months later, and regular follow-up was interrupted. Two years later, a 6-cm liver tumor was found at the same site of lateral segment liver abscess by CT scan. The tumor was thick with an irregular capsule and septums, and was diagnosed from radiological findings and elevated serum alpha-fetoprotein as combined hepatocellular and cholangiocarcinoma, necessitating the left hepatectomy with hilar lymphnode dissection. Histopathologically, the confluent multinodular HCC had no aspects of cholangiocarcinoma. The scarred tissue, presumably from the healed liver abscess was found inside the tumor. HCCs are sometimes associated with liver abscesses, but HCCs arising from a previous liver abscess are rare. Regular stringent checkups with diagnostic imaging are required following idiopathic liver abscess treatment.

Key Words: liver abscess, hepatocellular carcinoma, *Klebsiella*

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2013;46(2):91-97]

Reprint requests: Kosuke Oishi Department of Surgery, Kikugawa General Hospital
1632 Higashi-yokochi, Kikugawa, 439-0022 JAPAN

Accepted: October 31, 2012