肝細胞癌盲腸転移の1切除例

今井紳一郎¹⁾ 小林 聡¹⁾ 横山 隆秀¹⁾ 清水 明¹⁾
古澤 徳彦¹⁾ 酒井 宏司¹⁾ 北川 敬之¹⁾ 荒居 琢磨¹⁾
石曾根 聡¹⁾ 宮川 眞一¹⁾

¹⁾信州大学医学部附属病院消化器外科

症例は64歳の男性で、62歳時に初発肝細胞癌に対して肝右葉切除術を施行した。術後9か月目に両側多発肺転移を認めたため、sorafenibによる化学療法を施行した。肺転移巣は増大するも新規転移巣の出現を認めなかったことから肺転移巣の二期的切除を行う方針とし、肝切除後25か月目に左肺転移巣を、26か月目に右肺転移巣を切除した。肝切除後29か月目の胸腹部造影CTで、盲腸に多血性腫瘍性病変を指摘され、精査の結果、肝細胞癌の盲腸転移と診断した。他に再発・転移巣を認めなかったことから、盲腸切除術を施行した。術後経過は良好で術後10日目に退院した。病理組織学的検査所見では、多形性腫瘍細胞の増生像と、一部の腫瘍細胞に胆汁産生像を認め、肝細胞癌の転移として矛盾しない所見であった。肝細胞癌の肝外転移は肺、骨、リンパ節に好発することが知られているが、消化管に発生することはまれであり、盲腸転移を来した本症例を報告する。

キーワード：肝細胞癌、盲腸転移、消化管転移

はじめに

肝細胞癌の肝外転移は肺、骨、リンパ節に好発することが知られている¹⁾。一方で肝細胞癌消化管転移は報告例が少なく、その頻度も明らかではない。今回、我々は肝細胞癌肝切除後、異時性両側肺転移切除後に盲腸転移を来し、切除を施行した1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：64歳、男性

主訴：なし。

既往歴：高血圧、糖尿病にて内服加療中

飲酒歴：焼酎 1日2合 42年間

喫煙歴：1日60本 30年間

現病歴：62歳時に、肝S7/8に径13cm大の単発肝細胞癌を指摘され、手術目的にて当科へ紹介受診となった。HBs抗原陰性、HCV抗体陰性、Child-Pugh分類A（5点）、ICG排泄率15分値9%と肝予備能は良好であり、肝右葉切除術を施行した（原発性肝癌取扱い規約（第5版補訂版）：H2、St-AP、13.2cm、単純結節型、moderately differentiated hepatocellular carcinoma, eg, fc (+), fc-inf (-), sf (-), s0, n0, vp0, vv1, va0, b0, SM (-) 1mm, NL (f0), T3N0M0 stage III, Hr2, D (-), R (-), 治癒度B)。

Table 1 Laboratory data on admission					
WBC	6,580/ μ l	LDH	123 U/l	HBs Ag	(-)
RBC	422 $\times$ 10 ⁴ / μ l	ALP	419 U/l	HCV Ab	(-)
Hb	12.1 g/dl	γ -GTP	19 U/l		
Ht	36%	BUN	17 mg/dl	AFP	25.4 ng/ml
Plt	25.8 $\times$ 10 ⁴ / μ l	Cre	0.8 mg/dl	PIVKA-II	14 mAU/ml
		Na	142 mEq/l	CEA	3.2 ng/ml
TP	7.2 g/dl	K	4.2 mEq/l	CA19-9	15.4 U/ml
Alb	3.5 g/dl	Cl	107 mEq/l		
T-Bil	0.77 mg/dl	CRP	0.4 mg/dl	ICG R-15	13%
D-Bil	0.13 mg/dl			KICG	0.17
AST	15 U/l	%PT	80%		
ALT	9 U/l				

術後9か月目の胸部CTにて、両肺に多発転移巣を認めた。右肺S3（径6 mm，径7 mm），S6（径7 mm），S8（径7 mm，9 mm），S9（径14 mm），S10（径9 mm），左肺S1+2（径7 mm）の計8病変であり、肺癌取り扱い規約（第7版）に準ずるとT4N0M1a，stage IVに相当した。多発肝外転移であることからsorafenibを800 mg/body/dayで導入し、12か月間継続したが奏効せず、肺転移巣はいずれも増大した。しかしながら、経過中に新規転移巣の出現を認めなかったことから、治療方針について再度検討を行い、患者も切除を希望したことから両側肺転移巣を切除する方針とした。両側病変であったことから二期的切除の方針とし、肝切除術後25か月目に左肺上葉部分切除を、26か月目に右肺上葉S3区域切除と右肺下葉切除を施行した。両側肺転移巣切除後、PIVKA-II値は正常化した。AFP値は低下したものの正常値には復さなかった。そのため、肝切除術後29か月目に胸腹部造影CTを施行したところ、盲腸に多血性腫瘍性病変が指摘された。下部消化管内視鏡検査および腫瘍生検にて肝細胞癌盲腸転移と診断し、手術目的にて当科入院となった。

入院時現症：身長168 cm，体重71.4 kg。左第3肋間および右第4肋間に開胸手術痕を認めた。腹部は平坦，軟で上腹部に逆L字切開の手術痕を認めた。

入院時血液検査所見：AST 15 U/l，ALT 9 U/l，T-Bil 0.77 mg/dlと肝機能障害は認めなかった。腫瘍マーカーはAFP 25.4 ng/mlと上昇を認めたが、PIVKA-II，CEA，CA19-9は基準値範囲内であった（Table 1）。

胸腹部造影CT所見：盲腸に、内腔に突出する径19 mm大の造影早期相で濃染し（Fig. 1A），後期相で濃度低下を示す腫瘍を認めた（Fig. 1B）。造影パターンは肝原発巣と類似しており、肝細胞癌盲腸転移に矛盾しない所見であった。明らかな壁外浸潤を認めず、周囲のリンパ節腫大、播種性病変を認めなかった。また、肝内再発や肺転移も認めなかった。

下部消化管内視鏡検査所見：盲腸に25 mm大の1型腫瘍を認めた（Fig. 2）。腫瘍は不整形であるものの、表面は比較的平滑で易出血性であった。

下部消化管造影検査所見：下部消化管内視鏡検査時に、水溶性消化管造影剤（Gastrografin®）を腫瘍肛門側で散布したところ、腫瘍は盲腸のBauhin弁対側に、22 mm大の陰影欠損像として描出された（Fig. 3）。

生検標本病理組織学的検査所見：軽度の核縁の不整を伴う淡好酸性顆粒状の細胞質を持つ腫瘍細胞が、少量の線維性組織を伴い小血管あるいは洞様血管で隔てられた不規則な索状、一部胞巣状に増殖する低分化なcarcinomaであり、大腸粘膜組織構造や腺管形成は認めなかった。免疫染色検査では、腫瘍細胞質の一部においてAFPが明瞭に陽性となる一方、CK7，CK20はいずれもごく一部の腫瘍細胞でわずかに陽性となるのみであり、CEA，chromogranin A，synaptophysin，CD10は陰性であった。

以上の検査結果から、肝細胞癌盲腸転移と診断した。肝予備能は維持されており、他に再発転移巣を認めなかったことから、盲腸切除術を施行した。

Fig. 1 Abdominal CT shows a tumor in the cecum (arrow), which was enhanced in the early phase (A) and washed out in the late phase (B).

Fig. 2 Colonoscopic examination reveals a type 1 tumor in the cecum.

Fig. 3 Colonoscopy with gastrografin spray visualized the tumor as a filling defect of approximately 22 mm in the cecum (arrows).

手術所見：全身麻酔下で右傍腹直筋切開で開腹した。開腹時、腹腔内に腹水や腹膜播種を認めなかった。盲腸の盲端外側に2 cm 大の弾性軟で不整形の腫瘤を触知した。腫瘍の漿膜面への露出はなく、周囲のリンパ節腫大や播種性病変も認めなかった。回盲部を授動し、Bauhin 弁を温存しつつ腫瘍から2 cm のマージンを確保して、自動縫合器を用いて盲腸を切除した。血行性転移と考えられたことから、系統的リンパ節郭清は施行しなかった。

切除標本肉眼所見：盲腸に20×15×10 mm の0-Isp 型有茎性病変を認めた (Fig. 4)。腫瘤の断面は淡褐色調充実性で、一部に出血を伴っていた。

切除標本病理組織学的検査所見：病変は粘膜から粘膜下層に局限しており、多型性の腫瘍細胞が上皮様の結合を示し、一部には胆汁産生を認めた。免疫染色検査では、CK-AE1/3 (±), CK7 (±), CK20 (±), hepatocyte (+; focal), AFP (±) であり、肝細胞癌の盲腸転移と診断した (Fig. 5)。

術後経過は良好で、術後10日目に退院した。退院後10か月が経過した現在、画像検査で再発所見を認めず、AFP、PIVKA-IIともに基準値内である (Fig. 6)。

Fig. 4 A, B: Views of a resected specimen showing a 20×15×10-mm pedunculated tumor. C: The tumor is localized in the mucosal and submucosal tissues.

Fig. 5 Histopathological and immunohistochemical findings. A: The resected specimen shows proliferation of polymorphic tumor cells. B: Some cells produced bile (arrows). C, D: The tumor cells were weakly positive for AFP and focally positive for hepatocytes.

考 察

肝細胞癌の肝外転移は、肺、骨、リンパ節に好発するが¹⁾、消化管転移の報告は少なく、その頻度は明らかではない。今回、医学中央雑誌（期間：1977年～2014年）にて「肝細胞癌」、「腸転移」をキーワードに会議録を除いて検索した結果、報告例は8例であった^{2)～9)}。また、PubMed（期間：1950年～2014年）にて「hepatocellular carcinoma」と「colonic metastasis」あるいは「gastrointestinal metastasis」をキーワードに検索した結果、報告例は12例であった^{10)～20)}。

検索した肝細胞癌消化管転移報告例に、自験例を加えた合計21例について検討すると、男性18例、女性3例、年齢中央値は64歳（31～82歳）であった（Table 2）^{2)～20)}。初発肝細胞癌に対する治療は、肝切除が施行された症例は13例^{2)～12)17)}であり、肝動脈塞栓術（transcatheter arterial embolization；以下、TAEと略記）3例¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁸⁾、TAE+ラジオ波焼灼術1例¹⁹⁾、化学療法+放射線療法1例¹⁶⁾、化学療法1例²⁰⁾、記載なし2例¹³⁾であった。背景肝の記載があった15例中6例⁵⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾²⁰⁾が肝硬変症例であった。また、門脈腫瘍塞栓を伴っていた症例は7例³⁾⁶⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁹⁾²⁰⁾であった。

消化管転移の診断以前に、消化管以外の臓器への転移を認めた症例は9例であった。転移臓器の内訳は、肺5例⁷⁾⁸⁾¹⁴⁾²⁰⁾、リンパ節4例⁷⁾¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、骨2例¹⁴⁾¹⁵⁾、口唇1例⁸⁾、腹膜播種1例⁹⁾（重複あり）と、肺転移の頻度が高かった。

消化管転移部位の内訳は空腸5例⁵⁾⁷⁾¹⁰⁾¹⁵⁾²⁰⁾、上行結腸4例⁶⁾¹¹⁾¹²⁾¹⁷⁾、胃2例¹³⁾¹⁶⁾、十二指腸2例³⁾¹³⁾、盲腸2例⁹⁾、食道2例¹⁴⁾¹⁹⁾、S状結腸1例¹⁸⁾、横行結腸1例⁴⁾、虫垂および直腸1例²⁾、胃およびS状結腸1例⁸⁾であった（Table 2）。

肝細胞癌消化管転移の診断時期に関しては、原発巣と同時期が2例³⁾¹³⁾のみであったのに対し、異時性転移症例は18例と、全体の9割を占めていた。診断までの期間の中央値は24か月（2～137か月）であった。

肝細胞癌の肝外転移の経路として Nakashima ら²¹⁾は血行性、リンパ行性、浸潤もしくは播種を挙げている。一方、肝細胞癌の消化管転移経路としては、過去の報告では血行性転移の可能性が指摘されている³⁾⁴⁾⁹⁾¹⁵⁾¹⁸⁾²⁰⁾。また、門脈腫瘍塞栓の存在と転移の関連性を指摘する報告³⁾¹⁸⁾もある。自験例においては、初発肝細胞癌切除時ならびに盲腸転移切除時に、リンパ節転移や門脈腫瘍塞栓を認めなかったこと、両側肺転移の既往があったことなどから、消化管転移経路としては、血行性転移が第一に考えられた。

No	Author/Year	Age/Sex	Hepatectomy for primary HCC	Liver cirrhosis	Portal vein invasion	Extrahepatic metastasis other than GI tract	Interval (months)*	Site of GI metastasis	Interval (months)†	GI resection	Outcome after diagnosis of GI metastasis (months)	Cause of death
1	Yang ¹⁰⁾ /1987	31/M	Yes	No	NA	none		jejunum	19	Yes	NA	
2	Fukui ¹¹⁾ /1993	57/M	Yes	Yes	Absent	none		ascending colon	56	NA	NA	
3	Matsuyama ³⁾ /1998	68/M	Yes	No	Present	none		duodenum	Simultaneous	Yes	4, dead	carcinomatosis
4	Kawano ²⁾ /1999	65/M	Yes	NA	NA	none		appendix, rectum	44	Yes	24, dead	liver failure
5	Cosenza ¹²⁾ /1999	82/F	Yes	NA	NA	lymph node	Simultaneous	ascending colon	49	Yes	25, alive	
6	Lin ¹³⁾ /2000	64/M	No	No	Present	NA		duodenum	4	No	2.2, dead	bleeding
7	Lin ¹³⁾ /2000	60/M	No	No	Present	NA		stomach	Simultaneous	No	1.8, dead	bleeding
8	Kume ¹⁴⁾ /2000	56/M	No	Yes	Present	lung, bone	17	esophagus	17	No	2, dead	liver failure
9	Katagiri ⁴⁾ /2001	79/M	Yes	No	NA	none		transverse colon	21	No	7, dead	carcinomatosis and infection
10	Sasaki ³⁾ /2005	82/M	Yes	Yes	Absent	none		jejunum	24	Yes	15, alive	
11	Kim ¹⁵⁾ /2006	65/M	No	Yes	Absent	bone, lymph node	Simultaneous	jejunum	2	Yes	NA	
12	Kim ¹⁶⁾ /2007	68/M	No	NA	NA	lymph node	Simultaneous	stomach	24	No	5, alive	
13	Nozaki ¹⁷⁾ /2008	69/M	Yes	No	Absent	none		ascending colon	24	No	1, dead	NA
14	Matsumoto ⁶⁾ /2009	59/M	Yes	Yes	Present	none		ascending colon	87	Yes	1, dead	liver failure
15	Asayama ⁷⁾ /2009	73/F	Yes	NA	Absent	lung, lymph node	24	jejunum	60	Yes	3, dead	carcinomatosis
16	Yoo ¹⁸⁾ /2010	47/M	No	No	Absent	none		sigmoid colon	18	Yes	4, alive	
17	Fukatsu ¹⁹⁾ /2012	63/M	No	NA	Present	NA		esophagus	36	No	1, dead	liver failure
18	Igawa ²⁰⁾ /2013	60/M	No	Yes	Present	lung	NA	jejunum	NA	Yes	2, dead	liver failure
19	Miyaki ⁸⁾ /2014	79/M	Yes	No	Absent	lung, lip	82	sigmoid colon, stomach	137	No	1, alive	
20	Yabe ⁹⁾ /2014	61/F	Yes	NA	NA	peritoneal dissemination	63	cecum	63	Yes	21, alive	
21	Our case	64/M	Yes	No	Absent	lung	9	cecum	29	Yes	2, alive	

GI; gastrointestinal, HCC; hepatocellular carcinoma, NA; not available

* Interval between diagnosis of primary HCC and extrahepatic metastasis other than GI tract.

† Interval between diagnosis of HCC and GI tract metastasis.

諸家の報告によると、肝細胞癌消化管転移症例では、診断時に高度な肝機能障害や消化管以外の再発巣が併存する例が多く、診断後早期に肝不全死もしくは腫瘍死する例が散見される。実際に、予後記載のある報告例 18 例における、肝細胞癌消化管転移診断後の生存期間中央値は 3 か月（1～25 か月）と予後は不良であった。自験例では、①肝予備能が維持されていたこと、②盲腸以外に再発転移巣を認めなかったこと、③消化管出血が危惧されたことから、盲腸切除術を施行した。肝細胞癌の肝外転移に対する手術治療の意義は確立されておらず、その適応は慎重に検討する必要があるが、消化管転移診断時における肝予備能、原発巣ならびに他臓器転移の状況によっては、切除も治療選択肢の一つとして考慮しうると考えられた。

謝辞：稿を終えるにあたり、本症例の病理診断に関してご指導いただきました信州大学医学部病態解析診断学講座 大月聡明先生に御礼申し上げます。

利益相反：なし

文献

- 1) 工藤 正俊, 有井 滋樹, 猪飼 伊知夫, 小俣 政男, 神代 正道, 坂元 亨宇, ほか. 日本肝癌研究会：第 18 回 全国原発性癌追跡調査報告（2004～2005）（日本肝癌研究会追跡調査委員会）. 肝臓. 2010;51:60-484.
- 2) 河野 至明, 谷崎 裕志, 森 正也. 虫垂および直腸に転移を来した肝細胞癌の 1 切除例. 肝臓. 1999;41:521-4.
- 3) 松山 晋平, 玉井 文洋, 平松 健児, 一本杉 聡, 三宅 昌, 二見 哲夫. 十二指腸転移を来した肝細胞癌の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 1998;59(12):3094-9.
- 4) 片桐 聡, 高崎 健, 山本 雅一, 大坪 毅人, 桂川 秀雄, 福田 千文, ほか. 噴門部胃癌術後の間置横行結腸に転移を来した肝細胞癌の 1 例. Liver Cancer. 2001;7(1):45-50.
- 5) 佐々木 貴浩, 竹中 能文, 内田 智夫, 佐藤 宏喜, 古内 孝幸, 佐久間 正祥, ほか. 肝細胞癌術後に異時性小腸転移を認めた 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2005;66(11):2725-9.
- 6) 松本 浩次, 高野 裕, 神崎 雅樹, 前田 守, 森 博昭, 三好 俊策, ほか. 上行結腸に転移を来した肝細胞癌の 1 切除例. 日本消化器外科学会雑誌. 2009;42(3):257-62.
- 7) 朝山 直樹, 横井 千尋, 櫻井 俊之, 大嶋 隆夫, 酒匂 赤人, 小早川 雅男, ほか. 小腸転移により急速な貧血進行を呈した肝癌の 1 例. Liver Cancer. 2009;15(2):232-8.
- 8) 宮木 英輔, 脇 浩司, 辻 恵二, 斎藤 裕平, 平野 大樹, 田丸 弓弦, ほか. 口唇, 胃, 大腸などまれな臓器への転移巣を同時期に認めた肝細胞癌の 1 例. 日本消化器病学会雑誌. 2014;111:535-42.
- 9) 矢部 信成, 村井 信二, 中太 淳平, 尾戸 一平, 吉川 貴久, 北里 憲司郎, ほか. 肝細胞癌の盲腸転移の 1 例. Gastroenterological Endoscopy. 2014;56:1986-91.
- 10) Yang PM, Sheu JC, Yang TH, Chen DS, Yu JY, Lee CS, et al. Metastasis of hepatocellular carcinoma to the proximal jejunum manifested by occult gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol. 1987;82:165-7.
- 11) Fukui H, Kashiwagi T, Shirai Y, Matsuda Y, Kawata S, Nishimura T, et al. Metastasis of hepatocellular carcinoma to the colon demonstrated by Tc-99m PMT scintigraphy. Clin Nucl Med. 1993;18(6):512-5.
- 12) Cosenza CA, Sher LS, Poletti BJ, Tschirhart D, Noguchi H, Hoffman AL, et al. Metastasis of hepatocellular carcinoma to the right colon manifested by gastrointestinal bleeding. Am Surg. 1999;65(3):218-21.
- 13) Lin CP, Cheng JP, Lai KH, Lo GH, Hsu PI, Chan HH, et al. Gastrointestinal metastasis in hepatocellular carcinoma: radiological and endoscopic studies of 11 cases. J Gastroenterol Hepatol. 2000;15:536-41.
- 14) Kume K, Murata I, Yoshikawa I, Kanagawa K, Otsuki M. Polypoid metastatic hepatocellular carcinoma of the esophagus occurring after endoscopic variceal band ligation. Endoscopy. 2000;32(5):419-21.
- 15) Kim HS, Shin JW, Kim GY, Kim YM, Cha HJ, Jeong YK, et al. Metastasis of hepatocellular carcinoma to the small bowel manifested by intussusception. World J Gastroenterol. 2006;12(12):1969-71.
- 16) Kim JH, Park JW, Choi JI, Kim HB, Koh DW, Lee WJ, et al. Gastric metastasis of hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization: a case report. Korean J Hepatol. 2007;13(1):91-5.
- 17) Nozaki Y, Kobayashi N, Shimamura T, Akiyama T, Inamori M, Iida H, et al. Colonic metastasis from hepatocellular carcinoma: manifested by gastrointestinal bleeding. Dig Dis Sci. 2008;53:3265-6.
- 18) Yoo DJ, Chung YH, Lee YS, Kim SE, Jin YJ, Lee YM, et al. Sigmoid colon metastasis from hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol. 2010;16:397-400.
- 19) Fukatsu H, Miura S, Kishida H, Takagi S, Morishita H, Uchino K, et al. Esophageal metastasis from hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol. 2012;27:1536.
- 20) Igawa A, Oka S, Tanaka S, Nakano M, Aoyama T, Watari I, et al. Small bowel metastasis of hepatocellular carcinoma detected by capsule endoscopy. Case Rep Gastroenterol. 2013;7:492-7.
- 21) Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, Jimi A, Yamaguchi R, Sakamoto K, et al. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 consecutive cases autopsied in ten years. Cancer. 1983;51:863-77.

CASE REPORT

A Resected Cecal Metastasis from Hepatocellular Carcinoma

Shinichiro Imai¹⁾, Akira Kobayashi¹⁾, Takahide Yokoyama¹⁾, Akira Shimizu¹⁾,
Norihiko Furusawa¹⁾, Hiroshi Sakai¹⁾, Noriyuki Kitagawa¹⁾, Takuma Arai¹⁾,
Satoshi Ishizone¹⁾ and Shinichi Miyagawa¹⁾

¹⁾Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine

A 64-year-old man had undergone a right hemihepatectomy for primary hepatocellular carcinoma (HCC) at the age of 62 years. At 9 months after the hepatectomy, the appearance of multiple bilateral lung metastases were observed, and chemotherapy with sorafenib was administered for 12 months. A follow-up CT examination revealed the enlargement of the lung nodules, although no new lesions had developed. Therefore, we performed a two-stage surgery for multiple bilateral lung metastases: a partial resection of the upper lobe of the left lung at 25 months after the hepatectomy, followed by a segmentectomy of segment 3 and a lower lobectomy of the right lung at 26 months after the hepatectomy. At 29 months after the hepatectomy, an enhanced CT examination showed a well-vascularized tumor at the cecum, and the pathological diagnosis of the biopsy specimen from the tumor was compatible with HCC metastasis. Since no other metastasis was detected, we performed a resection of the cecum. He was discharged 10 days after surgery with a favorable postoperative course. A histopathological examination revealed polymorphic tumor cells and bile production, yielding a diagnosis of metastatic HCC of the cecum. The lungs, bones, and lymph nodes are known sites where HCC metastasis sometimes occurs. Gastrointestinal metastasis, however, has been rarely reported. Here, we report a rare case of cecal metastasis of HCC.

Key Words: hepatocellular carcinoma, cecal metastasis, gastrointestinal metastasis

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2016;49(6):548-555]

Reprint requests: Shinichiro Imai Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine
3-1-1 Asahi, Matsumoto, 390-8621 JAPAN

Accepted: December 16, 2015