<症例報告>

慢性肝炎に発生した肝細胞癌切除後10年目に
再切除した肝硬変併存肝癌の1例

国場 良和 末永 昌宏 山中 秀高 初野 剛*

要 旨: 慢性肝炎を併存した肝細胞癌に対して切除を行った10年経過後に肝硬変併存肝癌として再切除を行った症例を経験した。症例は63歳男性で、初回手術は1982年に非 A 非 B 型慢性肝炎に伴う肝癌の診断で肝左葉切除術を施行した。術後追跡中、第2世代 HCV 抗体系を採用するようになった1992年7月より HCV 抗体陽性となり、C 型慢性肝炎であることが判明した。同年8月、腹部超音波検査にて肝右葉前下区域の腫瘤性病変を認め、精査の結果再度発生した肝癌と診断し、肝部分切除術を施行した。病理組織学的所見では、索状高分化型及び中分化型肝細胞癌で非癌部肝組織は肝硬変の所見を呈していた。初回肝切除時慢性肝炎に併存した肝癌であったものが、10年の経過後に再度肝癌が発生し、再手術時には非癌部が肝硬変化していたという事実は C 型慢性肝炎の自然経過を示すとともに、この両時点での肝癌の切除の報告は文献上なく極めて興味ある重要な症例と考え報告した。

索引用語: 肝細胞癌 肝再切除 C 型肝炎ウイルス HCV 抗体

はじめに

非 A 非 B 型慢性肝炎を背景に発生した肝細胞癌に対して肝切除を行い、10年経過後に HCV 抗体陽性によって C 型ウイルス肝炎に起因する事が判明した。さらに経過中に肝癌の再度発生を認め、再切除を行ったところ、非癌部が肝硬変を示していた症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 63歳、男性 (元教員)。

主訴: 腹部超音波検査にて肝内占居性病変。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 30歳虫垂切除術。1年前より糖尿病にて経口血糖降下剤を服用中であった。

現病歴: 1982年3月19日門脈左枝第一分枝腫瘍栓を伴う肝左葉の肝細胞癌で肝左葉切除術を施行した。初回手術所見は最大径90mm Fc (+) IM₂ VP₃ Stage IV TW (+) であり、肉眼標本では、剖面像は肝左葉を占居する広範な壊死組織の混在した所見を呈し、さらに門脈左枝第一分枝に門脈腫瘍栓を認めた (Fig. 1)。病理組織学的所見では好酸性の胞体で、大きな核を有した中分化型の多層の索状構造を持った肝細胞癌で、Ed-

mondson 分類ではIII型に相当する組織所見であった。非癌部の肝組織は小葉内に巣状壊死を一部認め、グリソン鞘内には軽度の細胞浸潤と結合組織の小葉内侵入、すなわち線維化を認める慢性肝炎の所見であった。なお piece-meal necrosis は認めなかった (Fig. 2)。初回手術後の定期的な追跡中は GOT は260から70、GPT は140から50の間を変動しつつ、常時 GOT 優位に経過していた。1990年12月より C100-3抗体による HCV 抗体、いわゆる第一世代抗体により測定していたが陰性であった。1992年7月に第2世代 HCV 抗体で陽性を認めた。同年8月に施行した定期の腹部超音波検査にて肝右葉前下区域の腫瘤性病変を認め、精査目的で入院となった。

入院時理学所見: 身長167cm、体重67.5kg。血圧150/96mmHg。貧血、黄疸はなく、くも状血管腫、腹壁静脈の怒張はなかった。表在リンパ節を触知せず、心肺異常もなかった。腹部は平坦、軟で圧痛、腫瘤、腹水を認めず、肝脾を触知しなかった。両側肋弓下切開、及び上腹部正中切開の腹壁手術創の癒痕を認めた。

入院時検査所見: Table に示すように、血小板7.7万/ μ l と低下を認め、肝機能検査では、GOT 134IU/l、

Yoshikazu KOKUBA, Masahiro SUENAGA, Hidetaka YAMANAKA and Tsuyoshi HATSUNO*

*名古屋記念病院外科

<受付日1995年5月31日>

Fig. 1 Cross section of the specimen. The arrow indicated the tumor thrombus in the left portal vein. (A) Cut surface of a slice of the specimen. (B)

GPT 79IU/l と GOT 優位の上昇を認め、 γ -GTP も 228IU/l と上昇を認めた。蛋白分画では γ -globulin 18%であった。ヘパラスチンテストは68%, K-ICG は0.116/min で R_{15} は24%と中等度の肝細胞機能障害を示唆する所見を認めた。ウイルス血清学的検査では HBs抗原、抗体は陰性であった。 α -fetoprotein (以下 AFP)は7ng/ml と正常範囲内であった。なお初回肝切除前の AFP 値は2,000ng/ml であった。

腹部超音波検査：肝右葉前下区域に21×17mm の低エコーの腫瘤影を認めた (Fig. 3)。

腹部 CT 検査：単純及び造影 CT では、腫瘍性病変を指摘することはできなかったが、腹部血管造影後に注入されたりピオドール CT では、肝右葉前下区域に径約2cm の一様なりピオドールの集積を示し、腫瘍の存在部位が明らかとなった (Fig. 4)。

腹部血管造影検査：Digital subtraction angiography では、肝右葉前下区域枝を栄養血管とした早期より濃染する腫瘍を認めた (Fig. 5)。

Fig. 2 Microscopic findings (HE). Morphological type of tumor was thin trabecular pattern with large nuclei and acidophilic cytoplasm. (A) Adjacent liver tissue showed chronic active phase of hepatitis with cellular infiltration. (B)

Table Laboratory data on admission

Complete Blood Cell Count		Blood Coagulation	
WBC	4200 / μ l	PT	12.0 sec
RBC	512 $\times 10^4$ / μ l	APTT	36.1 sec
Hb	15.3 g/dl	Fibrinogen	190 mg/dl
Ht	44.2 %	FDP	1.2 μ g/ml
PLT	7.7 $\times 10^4$ / μ l	AT-III	25 mg/dl
Blood Chemistry		TT	67 %
TP	7.2 g/dl	HPT	68 %
ALB	4.1 g/dl	Tumor Marker	
T.BIL	1.4 mg/dl	AFP	6.6 ng/ml
D.BIL	0.5 mg/dl	PIVKA-2	0.06 AU/ml
GOT	134 IU/l	Serological Test	
GPT	79 IU/l	HBs-Ag	(-)
LDH	393 IU/l	HBs-Ab	(-)
ALP	117 IU/l	HCV-Ab	(+)
γ -GTP	228 IU/l	ICG Clearance Test	
LAP	49 IU/l	KICG	0.116 /min
CHE	0.75 Δ pH	R ₁₅	24 %
Amylase	96 IU/l		
TTT	3.0 U		
ZTT	11.3 U		
BUN	14 mg/dl		
Cr	0.9 mg/dl		
Na	140 mEq/l		
K	4.1 mEq/l		
Cl	104 mEq/l		
Ca	4.6 mEq/l		
GLU	149 mg/dl		
TCH	123 mg/dl

Fig. 3 US (August 14, 1992) showed a hypoechoic mass (21 $\times$ 17mm in diameter) in the anterior-inferior segment of the liver.

入院後経過：以上，初回手術後10年経過していること，及びAFP産生能が異なることから再度発生した肝細胞癌と診断し，1992年9月7日に手術し，肝右葉前下区域部分切除術を施行した。切除肝重量は65gで

Fig. 4 Enhanced CT (August 3, 1992) showed no space occupying lesions in the liver. (A) Lipiodol CT (August 31, 1992) revealed a mass lesion in the anterior-inferior segment. (B)

Fig. 5 Digital subtraction angiography (August 20, 1992) showed a hypervascular tumor with remarkable staining.

Fig. 6 Cross section of the specimen. Arrow indicated the capsulized tumor with central hemorrhagic area.

Fig. 7 Microscopic findings. Morphological type of tumor was trabecular pattern with well differentiated hepatocellular carcinoma with fibrous capsule (HE). (A) Azan-Mallory staining revealed reticular fibrous network as shown in post-necrotic cirrhosis. (B)

あった。

肉眼標本所見：切除標本の剖面では径18×15mmの細小肝癌で被膜形成を認め、中心に出血巣を認めた (Fig. 6)。

病理組織所見：癌部は索状配列を示し、核、細胞質の大小不同が目立つ中分化型の部分と、細胞異型に乏しく核胞体比が大きい細索状型の高分化型肝細胞癌の混在する像を呈していた。非癌部肝組織は線維性隔壁と偽小葉の形成を認めた乙型肝炎硬変の所見を呈していた (Fig. 7)。本症例の10年の間隔をもった二度の肝切除時の AFP 産生能の差異と組織像の差異より、肝癌の再発ではなく再度発生と考えられた。

考 察

Chiron 社の報告により、非 A 非 B 型慢性肝炎患者の血清よりウイルスの遺伝子のクローニングが成功し¹⁾、これまで非 A 非 B 型慢性肝炎と診断されていたものの多くは C 型肝炎ウイルスの慢性感染によるものであることが明らかとなり²⁾、またこのウイルスの持続感染が慢性肝炎から肝硬変及び肝細胞癌への進展にも自然経過として深く関与する事が明らかとなってきた。病態の進展の速度に関しては輸血歴など感染時期が明らかな C 型慢性肝炎の検討で、感染から平均 9 年で慢性非活動性肝炎、18年で慢性活動性肝炎、27年で肝癌に進展するという推測³⁾や平均10年で慢性肝炎、21.2年で肝硬変、29年で肝癌へと進展するという推測⁴⁾の報告がある。今回の報告例では、第 2 世代抗体測定系によって HCV 抗体の陽性化を認め C 型慢性肝炎と診断が下されたのは1992年 7 月であるが、初回手術前には輸血歴など明らかな感染の機会を示す既往はなく、手術時すでに非 A 非 B 型慢性肝炎の背景が認められたことは、以前より慢性感染の状態であったと推測される。初回手術後10年経過の後に再度肝癌の発生を認めたが、再切除時の非癌部肝組織は偽小葉と線維性隔壁によりびまん性に置換され肝硬変の像を呈していた。この変化は C 型慢性肝炎の自然経過としての持続感染による病態の進展を示唆する所見であるが、初回手術後の追跡中、初期より GOT は GPT より優位の型で変化しておらず、アルブミン合成能、蛋白分画、凝固能などに大きな変化はなかったことから、術前の ICG 検査値の低下はあったものの、今回手術前に肝硬変化していることは念頭になかった。

肝癌は、その特異な病因により再発や新たな発生がより多く認められ、臨床においては早期診断及び治療にさまざまな試みがなされてきた。さらに、再発時の

治療に関しては、腫瘤の数、存在部位、占居範囲など病変に関わる事項や、随伴する慢性肝炎や肝硬変症による門脈圧亢進症、食道静脈瘤などの諸病態や凝固線溶系機能、蛋白合成能、解毒機能、網内系機能などに反映される肝予備能により外科的切除以外にもエタノール注入療法⁵⁾、経カテーテル動脈塞栓療法⁶⁾、マイクロターゼ凝固療法⁷⁾など種々の治療法が選択されてきて、病態に応じた適切な治療法の選択の必要性が唱えられている。肝癌再発後の治療においても同様であるが、再切除となると肝硬変併存がさらに大きな問題となり、本邦でもまとまった報告は殆どない。しかし、再切除は、累積生存率において最も良好であるという報告も認められる⁸⁻¹¹⁾。それを可能にするためにも早期での発見が重要となるが、追跡中AFPは有用であるものではあっても本例のごとく必ずしも初回時と同様な経過をとるものと限らず、定期的な画像検査の施行による注意深い経過観察が必要と考えられる¹⁰⁾。

原発性肝癌の再発時の肝再切除に関する総括的な報告はNagasueらの20例¹¹⁾、共著者のSuenagaの18例の報告などがあるが、非癌部肝組織が慢性肝炎と肝硬変を示した同時点での肝切除の報告はない。日本肝癌研究会の原発性肝癌に関する追跡調査の第10報¹²⁾によると、肝切除で非癌部で慢性肝炎は18%あり、その長期追跡を綿密に行えば本例のようにC型慢性肝炎の肝硬変化がみられるはずである。しかし、その前に再発死亡しているのか、あるいは追跡不十分か、あるいは肝硬変化して再発しても再切除を行っていないのか、肝硬変化しても再発していないのかいずれは不明ではあるが、少なくとも本症例はC型慢性肝炎の追跡中に重視される必要のある肝硬変化と再発ではない二度の肝癌発生の経過をもち、二度とも肝切除できたという点で極めて重要な症例と考えられる。

結 語

慢性肝炎を伴う原発性肝細胞癌に対する肝左葉切除術後、10年経過後の再度発生に対して、再切除術を施行した。AFP産生能の異なること、経過観察中にHCV抗体陽性が判明したこと、また再切除時の非癌部肝組織が肝硬変化していたことより、C型慢性肝炎から肝硬変への自然経過の中で二度の肝細胞癌を生じ、共に肝切除できたという、文献上報告例をみない貴重な症例として報告した。

文 献

- 1) Choo Q-L, Kuo G, Weiner AJ, et al: Isolation

of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244: 359-361, 1989

- 2) Kuo G, Choo Q-L, Alter HJ, et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-364, 1989
- 3) 林 紀夫, 竹原徹郎, 萩原秀紀, 他: C型肝炎ウイルス. *最新医学* 47: 1459-1465, 1992
- 4) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al: Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma. Analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 12: 671-675, 1990
- 5) 杉浦信之, 高良健司, 大藤正雄, 他: 超音波映像下経皮的腫瘍内エタノール注入による小肝細胞癌の治療. *肝臓* 24: 920, 1983
- 6) Yamamoto R, Sato M, Kawabata M, et al: Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 148: 397-401, 1983
- 7) 馬田裕二, 才津秀樹, 松本 敦, 他: 小肝癌の新しい外科治療, 系統的マイクロターゼ凝固壊死療法の有用性について. *肝臓* 31: 832, 1990.
- 8) Nagasue N, Yukawa H, Ogawa Y, et al: Second hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 73: 434-438, 1986
- 9) Kanematsu T, Matsumata T, Takenaka K, et al: Clinical management of recurrent hepatocellular carcinoma after primary resection. *Br J Surg* 75: 203-206, 1988
- 10) Suenaga M, Sugiura H, Kokuba Y, et al: Repeated hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma in eighteen cases. *Surgery* 115: 452-457, 1994
- 11) Nagasue N, Yukawa H, Chang Y-C, et al: Assessment of pattern and treatment of intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 171: 217-222, 1990
- 12) 日本肝癌研究会: 第10回全国原発性肝癌追跡調査—第10報—. *肝臓* 34: 805-813, 1993

A case report of repeated hepatic resection for recurrent
hepatocellular carcinoma with cirrhosis after
the previous resection with chronic
hepatitis 10 years ago

Yoshikazu KOKUBA, Masahiro SUENAGA, Hidetaka YAMANAKA
and Tsuyoshi HATSUNO*

We reported a rare case of repeated hepatic resection for recurrent hepatocellular carcinoma accompanied by chronic hepatitis and cirrhosis respectively. The patient was 63 years old male with the history of left hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with non-A non-B chronic hepatitis in 1982. In the postoperative periodic examination, his serological test for HCV 2nd generation has been positive since July 1992. Then he was diagnosed as recurrent hepatoma of the right anterior-inferior segment (S₅) in August 1992 and underwent hepatic re-resection. The surgical specimen of partial hepatectomy showed well differentiated hepatocellular carcinoma with established cirrhosis microscopically. The patient was seronegative for HBs antigen and HBs antibody, and seropositive for HCV antibody. This results showed continuous HCV infection caused chronic hepatitis and cirrhosis with hepatocellular carcinoma, respectively. There were no previous reports of repeated hepatic resection in the both stages as in this case.

* Department of Surgery, Nagoya Memorial Hospital (Nagoya)