<症例報告>

PEIT 後に肉腫様変化を認めた肝細胞癌の2剖検例

三谷 圭二 箱崎 幸也 岩本 淳一
 清家 英二 峯 雅文 武井 一雄
 萱嶋 信介* 松熊 晋 桑原 紀之**

要 旨：C型肝硬変・肝細胞癌(HCC)で肉腫様変化を認め、明らかな血行性(肺・骨髄)転移を伴わず、著明な全身リンパ節転移を認めた2剖検例を経験した。2症例とも治療前の腫瘍生検にて高分化型HCCと診断し、抗癌治療として主にPEITを施行した。PEIT後の経過観察中、腹部エコー・CT検査では明らかなHCC再発や他臓器転移を伴わず、著明な全身リンパ節腫脹を来した。剖検時の残存HCCおよびリンパ節転移巣は2症例とも未分化型HCCであり、症例1では軟骨肉腫および骨肉腫成分、症例2では巨細胞型の腫瘍細胞および肉腫成分を含んでいた。本2症例のように未分化型や肉腫様変化を伴うHCCではリンパ節転移が高頻度であり、HCCの再発が明確でない時には、悪性リンパ腫との鑑別が重要となる。近年 transcatheter arterial embolization(TAE)・エタノール局注療法(PEIT)などの局所治療の増加とともに肉腫様変化を伴うHCCの報告が増加しており、これらの2症例で認められた組織学的変化もPEITやTAEの直接、間接的作用が示唆された。

索引用語： 肝細胞癌 PEIT 肉腫様変化 リンパ節転移

はじめに

肝細胞癌は癌腫の中でも、腎癌・悪性絨毛上皮腫とともに血行性転移の頻度が高く、リンパ行性転移が少ない癌腫とされている。さらにHCCの多くは索状型であり、肉腫様変化を伴うHCCは非常に稀である。最近ではHCCに対する局所療法が多彩になり、TAEやPEIT後に肉腫様変化¹⁾や腹腔内リンパ節転移²⁾を来した症例が報告されている。今後マイクロ波凝固療法をはじめHCCに対する局所療法が盛んになると考えられ、HCC患者の経過観察ではHCCの肉腫様変化やリンパ節転移にも注意を要する。

今回、主にPEITを繰り返し、血行性転移が明らかでなく肉腫様変化や巨細胞の出現を伴う著明な全身リンパ節転移がみられ、悪性リンパ腫との鑑別に苦慮したC型肝硬変合併HCCの2症例を経験したので報告

する。

症 例

〔症例1〕

患者：54歳、男性。

主訴：後腹膜腫瘍精査目的。

既往歴：昭和46年胃潰瘍による吐血にて輸血、平成4年10月より糖尿病にてインスリン使用開始。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成5年、C型慢性肝炎を指摘される。平成6年7月他院で指摘された肝腫瘍の精査目的に、当院内科受診。腹部CT、超音波検査にてS8に肝腫瘍(15mm大)を認め、腫瘍針生検では高分化型HCC(図1)であったため、PEITを施行した(H6年9～10月：エタノールは合計15ml注入)。その後、腹部CT検査にて肝S2に新たに14mm大の腫瘍を認め造影所見を認

Two autopsy cases of hepatocellular carcinoma with sarcomatous change after PEIT

Keiji MITANI, Yukiya HAKOZAKI, Junichi IWAMOTO, Eiji SEIKE, Masafumi MINE, Kazuo TAKEI, Shinsuke KAYASHIMA, Susumu MATSUKUMA, Noriyuki KUWABARA**

*Department of Internal Medicine, Japan Self-Defense Forces Central Hospital

**Department of Pathology, Japan Self-Defenses Force Central Hospital

*自衛隊中央病院内科, **同病理

<受付日1999年3月19日>

図1 肝腫瘍生検組織像：肝S8の腫瘍。高分化型、索状型の肝細胞癌。(H.E.染色, $\times 20$)

めた。超音波検査では不明瞭なため吸引肝腫瘍生検は施行せず、PEITはCTガイド下に施行した(H6年12月：エタノールは合計5ml注入)。以後、平成8年2月までにS6に1個、S4に2個いずれも高分化型HCCを認め、PEITを施行した。(H7年8～9月；S6：9mm大：合計18ml注入, H7年11～12月；S4：10mm大：合計12ml注入, H8年2月；S4：12mm大：合計12ml注入)。平成8年2月の造影CT検査では、既存のHCCの再発や新たなHCCの出現を示唆する所見は認められずPEITは有効と考えられたが、腹部CTおよび腹部超音波検査で後腹膜腫瘍を認め、精査目的に再入院となった。(図2a)。

入院時現症：身長178cm、体重71kg、体温35.8℃。血圧146/73mmHg。脈拍数46/min、整。意識清明。貧血・黄疸なし。肝・脾触知せず。表在リンパ節触知せず。入院時血液検査(表1)：T-bil 0.64mg/dl, ALB 4.1g/dl, GOT 55IU, GPT 84IU, Child分類Aであった。腫瘍マーカーはAFP 153.1ng/mlと軽度高値であったが、PIVKA-IIは正常範囲内であった。

CT検査(図2a, b)：右上縦隔リンパ節・後縦隔から腹腔内リンパ節の著明な腫脹を認めたが、肺、骨髄には転移を疑わせる所見は認めなかった。肝では、S2, S4, S6, S8の腫瘍は低吸収結節で造影CTにおいてもいずれも造影されなかった。S2の腫瘍(長径25mm)には内部辺縁に小石灰化を認めた。

腹部超音波検査：大動脈周囲リンパ節の著明な腫大が認められた。肝S2, S4, S6, S8の腫瘍はhyper-echoic massで、PEIT後の変化と考えられた。

入院後経過：Gaシンチグラフィーでは、後腹膜、上縦隔、頸部、串径部にGaの集積を認めた。腫脹した後腹膜リンパ節の腫瘍生検では、大部分は壊死組織であったが、一部で認められた腫瘍細胞は、円形で胞体が少

図2 CT像 a(腹部)：腹部大動脈の背側右側に長径5cmの後腹膜腫瘍を認めた(細矢印)。また肝S2には直径2cm大の内部に石灰化を伴う腫瘍を認めたが、再発を示唆する造影所見は認められなかった(太矢印)。 b(胸部)：上縦隔右側に著明なリンパ節腫大を認めた。

なくクロマチンの増量した核を有し、細胞接着性に乏しく、悪性リンパ腫に類似していた。

以上より、肝細胞癌の転移は否定的と思われ、悪性リンパ腫(diffuse type)として化学・放射線療法を施行した。治療にもかかわらずリンパ節は頸部・上縦隔を中心に著明な腫大を来し、平成9年1月30日死亡した。

剖検組織所見：肝は1330gの乙型肝炎硬変で、S8, S6, S4およびS2に腫瘍を認めた。S8, S6, S4の腫瘍は線維性瘢痕巣で、HCCの残存は認めなかった。S2の腫瘍は径27mmで大部分は壊死組織であったが、辺縁では、円形で胞体が少なくクロマチンの増量した核を有し、細胞接着性に乏しく、悪性リンパ腫に類似した未分化な腫瘍細胞とともに、軟骨肉腫成分も混在する多彩な組織像を認めた。さらに辺縁では一部に細胞接着性・類洞様構造を示す索状に配列する腫瘍細胞がみられ、AFP組織化学染色が陽性、ピメンチン免疫染色は陰性であり、軟骨肉腫成分も含めHCCと診断した(図3a, b, c)。

表 1 入院時検査成績(症例 1)

Blood cell count		BUN	15 mg/dl
WBC	5300 /mm ³	Crea	0.9 mg/l
RBC	400×10 ⁴ /mm ³	CPK	67 IU
Hb	12.7 g/dl	FBS	100 mg/dl
Ht	38.2 %	Na	143 mEq/l
PLT	6.0×10 ⁴ /mm ³	K	4.3 mEq/l
Blood chemistry		Cl	104 mEq/l
T-P	6.5 g/dl	Ca	8.9 mg/dl
ALB	4.1 g/dl	HbA _{1c}	5.5 %
T-bil	0.64 mg/dl	Coagulation tests	
GOT	55 IU	PT	77 %
GPT	84 IU	HPT	86 %
LDH	410 IU	Tumor markers	
ALP	169 IU	AFP	153.1 ng/ml
γ-GTP	41 IU	PIVKA-II	<0.004 AU/ml
LAP	52 IU	CEA	2.91 ng/ml
TTT	1.5 U	Serological test	
ZTT	7.4 U	CRP	<0.6 mg/dl
ChE	181 IU	Hepatitis Virus Markers	
T-chol	141 mg/dl	HBsAg	(-)
TG	72 mg/dl	HBsAb	(-)
Amylase	165 IU	HCVAb-II	(2+)

図 3 剖検肝 a(肝 S2 の固定標本): 長径 2.7 cm の原発巣と考えられた腫瘤(太矢印)。そのすぐ近傍に 1 cm 大の高分化型の肝細胞癌が新たに認められた(細矢印)。 b: 肝 S2 の原発巣の中心部分は広範に壊死像が認められ、それに隣接して細胞接着性に乏しく胞体成分が少ないリンパ腫類似の腫瘍細胞が認められた。(H. E. 染色, ×200)。 c: 原発巣の未分化型肝細胞癌の腫瘍細胞(太矢印)に接して軟骨腫様を呈する部分が認められた。(H. E. 染色, ×100)

後腹膜リンパ節、上縦隔リンパ節および頸部リンパ節の病理組織像では、壊死が強く辺縁部には上記肝 S2 の腫瘍と同様の悪性リンパ腫に類似した未分化な腫瘍

細胞がわずかに認められた。これらの腫瘍細胞は一部に細胞接着性を認め、AFP 染色陽性、ビメンチン免疫染色陰性であり、前述した肝 S2 の HCC のリンパ腫様

成分の転移と考えられた(図4)。上記リンパ節転移以外に、HCCの肝外への遠隔転移は認められなかった。

尚、原発巣と考えられた肝S2腫瘍のすぐ近傍に剖検時、新たに径10mmの高分化型の肝細胞癌を認めた(図3a)。

〔症例2〕

患者：65歳，男性。

主訴：全身倦怠感，腹部膨満感。

既往歴：30歳時，胃潰瘍穿孔手術時の輸血後急性肝炎。52歳時，慢性活動性肝炎(非A非B型)と診断。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和62年肝硬変と診断される。平成2年6月HCVAb陽性ととともに腹部超音波および腹部CT検査にて肝S4に肝腫瘍(径18mm)が指摘される。肝腫瘍

生検にて，高分化型HCCと診断されPEITを施行(平成2年7月，3ml×4回)。H3年4月，増大傾向にあったS4(径22mm)，S5(径18mm)の肝腫瘍に対してTAE・transcatheter arterial infusion(TAI)施行(シスプラチン50mg，塩酸ドキシルビシン20mg，マイトマイシンC4mg，リピオドール4ml，アビテン少量)。H3年6月～7月S4，S5の肝腫瘍が再度増大傾向にあり，PEIT施行(各々3～4ml×4回，合計約15mlずつ)。H3年10月，多発性肝腫瘍を認め(S4…径26mm，14mm，S5…径10mm，10mm，S8…径8mm)，H3年12月TAE・TAI施工(シスプラチン50mg，塩酸ドキシルビシン20mg，マイトマイシンC4mg，リピオドール5ml，アビテン少量)。その後の腹部CT・超音波検査ではHCCは縮小傾向にあった(H4年6月24日：S4…径9mm，径6mm，S5…径9mm)。H4年8月15日。腹部膨満感と全身倦怠感が出現し再入院となる。

入院時現症：身長169cm。体重65kg。体温36.5℃。血圧172/100mmHg。脈拍数84/min，整。意識清明。貧血を軽度認めるも黄疸なし。左頸部に母指頭大のリンパ節触知。肝・脾触知せず。

入院時血液検査(表2)：Hb 8.9g/dl，Ht 27.2%，PLT $6.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，PT 100%，HPT 64%，T-bil 1.9mg/dl，ALB 3.0g/dl，GOT 85IU，GPT 70IUであり，正球性正色素性貧血とChild Bの肝硬変であった。AFPは97.8ng/mlと軽度高値であったが，PIVKA-IIは正常範囲内であった。

腹部超音波検査：肝S4，S5に，各々径30mmの

図4 後腹膜リンパ節の病理組織像：原発巣同様のリンパ腫類似の細胞が認められた。(H.E.染色，×400)

表2 入院時検査成績(症例2)

Blood cell count		BUN	30.9 mg/dl
WBC	5200 /mm ³	Crea	1.6 mg/dl
RBC	$284 \times 10^4 / \text{mm}^3$	FBS	193 mg/dl
Hb	8.9 g/dl	NH ₃ -N	1.2 μg/ml (<0.9)
Ht	27.2 %	Coagulation tests	
PLT	$6.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$	PT	100 %
Blood chemistry		HPT	64 %
ALB	3.0 g/dl	Tumor markers	
T-bil	1.9 mg/dl	AFP	97.8 ng/ml
GOT	85 IU	PIVKA-II	<0.004 AU/ml
GPT	70 IU	Serological test	
LDH	492 IU	CRP	<0.6 mg/dl
ALP	543 IU	Hepatitis Virus Markers	
γ-GTP	136 IU	HBsAg	(-)
T-chol	148 mg/dl	HBsAb	(-)
Amylase	78 IU	HCVAb-II	(2+)

hyperechoic mass を認めた。

腹部CT検査(図 5a, b): 肝 S4 には、造影早期に径 30 mm のリング状の淡い造影所見を認めた。傍大動脈周囲リンパ節腫大(70×50 mm)を認めた。

入院後経過: 入院後食欲低下、腹水・浮腫が増加し、アルブミン・利尿剤投与するも効果なく平成4年8月31日死亡した。

剖検所見(図 6): 肝は1520 g の乙型肝炎硬変で、S4, S5 に各々径40 mm, 35 mm の腫瘤とびまん性に HCC の小結節が拡がり認めた。腫瘍細胞は AFP 組織化学染色は陽性、ビメンチン免疫染色は陰性であり、低分化型および未分化型 HCC と診断した。肝腫瘍の一部に巨細胞型の腫瘍細胞および肉腫成分を認めた。腫瘍細胞の肝外への遠隔転移としては、全身リンパ節転移(両側鎖骨下リンパ節、傍食道・気管分岐部リンパ節、傍大動脈リンパ節)と胸膜下の多発性小転移巣が認められた。転移巣も、低分化型および未分化型 HCC であった。

考 案

HCC は早期に肝内血管系を侵襲し、門脈腫瘍血栓を形成し易く遠隔転移は血行性転移が主体³⁾で、リンパ節転移の頻度は低いとされている。癌の進行とともにリンパ節転移の頻度も増加し、剖検例ではリンパ節転移の頻度は30～60%と報告されている⁴⁻⁶⁾。しかし、未だ詳細な肝リンパ流経路は明確ではなく、遠隔リンパ節への転移経路も血行性かリンパ行性かは意見の分かれるところである。

肝リンパ流は、表在性と深在性に大別される。表在性リンパ流には、肝表面を上行し横隔膜を貫き縦隔に至るものと、肝表面を下行して肝十二指腸間膜に至るものがある。深在性のリンパ流は、肝静脈より下大静脈に至るものと、グリソン鞘内より逆行性に肝門部に至り肝十二指腸間膜に達するものがある。以上より、HCC は上行性には縦隔、下行性には腸間膜リンパ節への転移を起こし得る。肝硬変例では、結合組織の増生によりリンパ管は閉塞され⁷⁾、HCC のリンパ管侵襲も⁸⁾、リンパ節転移の頻度は低く、範囲も狭いとされている⁸⁾。HCC のリンパ節転移の部位別頻度(表 3)では、頸部・縦隔リンパ節は1.8～10%であり後腹膜・傍大動脈・肝門部リンパ節(4～40%)に比し稀である。本2症例では血行性転移を疑わせる肺・骨髄転移を伴わず、リンパ行性には後腹膜のみならず縦隔・頸部リンパ節まで広範な転移が認められた。三好ら⁴⁾は、肝硬変例で血行性

図5 腹部CT像 a: 肝 S4 に造影早期に 3 cm 大の淡いリング状造影所見が認められた(太矢印)。肝 S5(細矢印)にはエタノール局注後と思われる low density area が認められた。 b: 傍大動脈周囲リンパ節腫大を認めた。

図6 肝組織像(癌部): 低分化型から未分化型の肝細胞癌。一部に巨細胞型の腫瘍細胞が認められた。(H.E.染色, ×200)

表3 肝細胞癌の転移リンパ節別頻度(%)

転移 リンパ節	1954 Edmondson & Steiner	1974 Al-Sarraf	1978 山口	1985 中島	1994 Jiro Watanabe
肝門部	38.8	33	14.7	14.3	13.5
臍周囲	5.5	33	10.7	15.2	13.6
傍大動脈	8.3		8	11.3	10.5
後腹膜	11.1	30	5.8	3.6	
傍胃			5.3	5.6	10.8
腸間膜				2	4.2
脾門				2.2	2.1
肺門部				7.2	7.1
気管周囲	2.7		8.9	8.4	7.7
縦隔		10	4.9	3.4	3.8
鎖骨上					1.8
頸部		3	3.1	2	1.8
単径部			0.4	0.4	0.3
その他				0.6	

転移を伴わずリンパ節にのみ転移する症例は6%と報告している。

最近では、腫瘍生検や PEIT による穿刺経路からの播種性リンパ節転移の報告が散見される^{2,9-12)}が、本2症例では穿刺経路からの転移は認められなかった。2症例とも治療前の肝腫瘍生検では高分化型 HCC と診断されたが、剖検時の残存肝腫瘍は肉腫様変化を伴う低分化型および未分化型 HCC であった。未分化型 HCC ではリンパ節転移の頻度が高く^{13,14)}、また肉腫様変化を伴う例では索状型 HCC に比し約2倍の頻度でリンパ節転移や播種性転移が認められる¹⁵⁾。症例1では、著明な全身リンパ節腫脹を伴い、リンパ節生検でも悪性リンパ腫が強く示唆されたため、極めて診断に苦慮した。HCC の PEIT 等の局所療法後の経過良好でも、リンパ節腫脹を認める時には、HCC のリンパ節転移も考慮しなければならない。

近年リンパ節転移とともに肉腫様変化を伴う HCC の報告が増加し¹⁶⁾、TAE や TAI などの局所治療の影響が示唆されている^{13,16,17)}。また最近では、PEIT の影響と思われる症例も報告されている¹⁾。HCC の肉腫様変化の出現率は4.5%(30/660例)と報告され¹³⁾、殆どの症例は Spindle shaped cell type であり稀に Multi-nucleated bizarre giant cell type が認められる。30例中21例(70%)では、化学療法か TAE・TAI 施行例であった。症例1のように、軟骨肉腫成分を伴う HCC 症例の報告は過去にみられず極めて稀な症例と考えられるが、HCC に対する局所治療後の石灰化像を呈する症

例では、局所治療後の変性壊死による石灰化だけでなく軟骨肉腫や骨肉腫等の肉腫様変化も考慮する必要がある。本2症例とも抗肝癌治療では PEIT が主体であり、PEIT が索状型 HCC の脱分化、肉腫様変化や著明な全身リンパ節転移の原因となった可能性が示唆された。高分化型 HCC が脱分化して未分化型 HCC となり、多分化能を獲得し、表現型として肉腫へ分化する過程に PEIT や TAE・TAI などの抗癌治療がいかに影響を及ぼすのか、その機序に言及する報告は未だみられず、今後の検討を要する。

結 語

HCC に対する PEIT 治療時には、治療効果良好例でも、脱分化・肉腫様変化や、著明な全身リンパ節転移が起こり得ることに留意し、慎重な経過観察をすることが必要である。

文 献

- 1) Kodama N, Yamagata M, Komura K, et al: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change arising in primary biliary cirrhosis. J Gastroenterology 32: 95-101, 1997
- 2) 木村公則, 植松孝広, 野田直宏, 他: 経皮的エタノール注入療法(PEIT)後に腹腔内リンパ節転移をきたした小肝細胞癌の1例. 肝臓 39: 187-192, 1998
- 3) Yamaguchi R: Patho-morphological study of

- primary hepatocellular carcinoma: on metastasis of the hepatocellular carcinoma. J Kurume Med Assoc 41: 947-969, 1978
- 4) 三好康雄, 今岡真義, 佐々木洋, 他: 剖検例からみた肝細胞癌におけるリンパ節転移の検討—肝硬変合併例の有無による比較—. 肝臓 29: 341-346, 1988
 - 5) Nakashima T, Kojiro M, Kakizoe S, et al: Pathomorphological studies on hepatocellular carcinoma: A study of lymphatic metastasis in hepatocellular carcinoma. J Kurume Med Assoc 48: 339-347, 1985
 - 6) Ko S, Nishiwada T, Yoshikawa S, et al: Study on autopsy cases of hepatocellular carcinoma. Nippon Shokakigeka Gakkai Zasshi 25: 1965-1968, 1992
 - 7) 鈎スミ子, 藤原和生, 西 厚生: 肝リンパ管系の形態, 分布, 微細構造と機能—特に肝血管系, 胆管系との関係について—. 日本医師会雑誌 83: 1229-1236, 1980
 - 8) 吉岡正和, 山本正之, 藤井秀行, 他: 肝細胞癌のリンパ節転移とその特徴—胆管細胞癌を対象とした日本病理剖検報告の集計—. 肝臓 26: 1034-1038, 1985
 - 9) Shimada M, Maeda T, Saitoh A, et al: Needle Track Seeding After Percutaneous Ethanol Injection Therapy for Small Hepatocellular Carcinoma. Journal of Surgical Oncology 58: 278-281, 1995
 - 10) Kanematsu M, Hoshi H, Takao H, et al: Abdominal wall tumor seeding at sonographically guided needle-core aspiration biopsy of hepatocellular carcinoma. AJR: 169, 8-9, 1997
 - 11) Gletti O, De Negri F, Pucciarelli M, et al: Subcutaneous seeding after percutaneous ethanol injection of liver metastasis, Radiology 183: 785-786, 1992
 - 12) Cedrone A, Rapaccini GL, Pompili M, et al: Neoplastic seeding complicating percutaneous ethanol injection for treatment of hepatocellular carcinoma. Radiology 183: 787-788, 1992
 - 13) Watanabe J, Nakashima O, Kojiro M, et al: Clinicopathologic Study on Lymph Node Metastasis of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study of 660 Consecutive Autopsy cases. Jpn J Oncol 24: 37-41, 1994
 - 14) 川畑清春: 原発性肝細胞癌の病理形態学的研究—著明なリンパ節転移を示した肝細胞癌を中心に—. 肝臓 21: 203-215, 1980
 - 15) Kakizoe S, Kojiro M, Nakashima T, et al: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. Cancer 59: 310-316, 1987
 - 16) Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S, et al: Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: a special reference to the relationship with anticancer therapy, Cancer Chemother Pharmacol 23(Suppl): S4-S8, 1989
 - 17) Oda Y, Katsuya S, Nakanishi N, et al: An autopsy case of hepatic sarcomatoid tumor; Immunohistochemical comparison with a sarcomatous component of hepatocellular carcinoma. Pathol Int 44: 230-236, 1994
-