<症例報告>

自然壊死に陥った肝細胞癌と考えられる1症例

河合 英¹⁾ 原 均¹⁾ 土肥 建彦¹⁾ 森田 真照¹⁾
谷川 允彦¹⁾ 竹下 篤²⁾ 成山 硬²⁾ 栗栖 義賢²⁾
江頭由太郎²⁾ 芝山 雄老²⁾

要 旨：症例はC型慢性肝炎の58歳、男性である。腹部超音波および腹部CT検査にて肝S⁶に直径5cmの被膜を有する腫瘤性病変が認められ、腹部血管造影では被膜のみが濃染された。肝細胞癌の診断のもとに、肝部分切除が施行された。腫瘤は線維性被膜で取り囲まれており、その内部は完全に凝固壊死に陥り、黄白色を呈していた。これは肝動脈塞栓術後の壊死に陥った肝細胞癌結節に酷似しており、壊死巣の一部には脂肪化を伴う索状型肝細胞癌を彷彿とさせる像が認められたことから、肝細胞癌が自然に凝固壊死に陥ったものと考えられる。この病変の発生機序には、結節周囲および被膜の肝動脈枝および門脈枝に高度の狭窄、閉塞がみられたことから、結節への血液供給減少が関係していると推測される。

索引用語： 肝細胞癌 自然消退 凝固壊死 循環障害 血管閉塞

はじめに

癌の自然退縮は稀であり、その発生頻度は約60000～100000例に1例と推定されている¹⁾。肝細胞癌の自然退縮も稀であり、その報告例は少ない^{2～6)}。肝部分切除あるいは病理解剖によって、壊死を免れた肝癌細胞の存在が証明された肝細胞癌の自然完全壊死の報告はわずか5例であり、その発生機序も明らかにされていない^{7～11)}。著者らは、肝部分切除術を施行し、組織学的に完全に凝固壊死に陥ったことが証明された肝細胞癌と考えられる稀な症例を経験したので、その発生機序について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：58歳、男性。

主訴：なし。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：輸血歴はない。他に、特記すべきことなし。

現病歴：昭和62年より、慢性肝炎(非A非B)の診断にて近医で年1回腹部超音波および腹部CT検査を施行されていた。平成12年5月9日、腹部CT検査で肝S⁶に直径5cmの腫瘤性病変が認められたため(図1-a)、精査加療目的にて大阪医科大学一般・消化器外科に6月15日入院となった。なお、平成11年5月29日の腹部CT像をretrospectiveに見直すと、S⁶に直径0.5cmのlow density areaが認められた。

入院時現症：身長160cm、体重61kg。血圧128/84mmHg、脈拍72/分。眼瞼結膜に貧血はなく、眼球結膜に黄疸は認められなかった。腹部は平坦であり、腹水貯留はなく、肝、脾および腎は触知しなかった。

入院時検査成績：肝機能検査(表1)では、黄疸はなく、GOTおよびGPTが軽度上昇していた。血清アルブミンの低下およびプロトロンビン時間延長は認められなかったが、ICG 15分値は22.8%であった。AFPは29.6ng/mlと軽度上昇していたが、PIVKA-IIは

Spontaneous complete coagulative necrosis of hepatocellular carcinoma

Masaru KAWAI¹⁾, Hitoshi HARA¹⁾, Takehiko DOHI¹⁾, Shinsyou MORITA¹⁾, Nobuhiko TANIGAWA¹⁾, Atsushi TAKESHITA²⁾, Katashi NARIYAMA²⁾, Yoshitaka KURISU²⁾, Yutaro EGASHIRA²⁾, Yuro SHIBAYAMA²⁾

¹⁾ Department of General and Gastroenterological Surgery, Osaka Medical College

²⁾ Department of Pathology, Osaka Medical College

¹⁾ 大阪医科大学一般・消化器外科, ²⁾ 同 病理学教室

<受付日2001年2月19日>

図1 腹部CT検査。a：入院1年前，肝S⁶に直径0.5 cmのlow density areaが認められる。b：入院時，肝S⁶に直径5 cmのlow densityな腫瘍性病変がみられる。

図2 腹部超音波検査。肝S⁶に4.4×4.2 cmの内部の不均一な low echoic mass を認める。

表1 入院時検査成績

Peripheral blood		Coagulofibrinolysis	
WBC	$5.89 \times 10^3 / \mu l$	PT	90.0%
RBC	$4.62 \times 10^6 / \mu l$	HPT	67.0%
Hb	15.1 g/dl	Serological test	
Ht	43.7%	HBs ag	(-)
Plt	$110 \times 10^3 / \mu l$	HBs ab	(-)
Blood chemistry		HCV	(+)
T.P.	7.9 g/dl	Tumor marker	
Alb	4.2 g/dl	CEA	0.6 ng/ml
T.Bil.	0.8 mg/dl	AFP	29.6 ng/ml
GOT	53 U/l	PIVKA-II	27 mAU/ml
GPT	53 U/l	CA19-9	14.9 U/ml
ALP	349 U/l	Other laboratory test	
γ -GTP	97 U/l	ICG 15	22.8%

正常範囲内であった。HCV抗体は陽性，HBsAgおよびHBsAbは陰性であった。

腹部超音波検査所見：肝S⁶に4.4×4.2 cmの辺縁整，境界明瞭，内部echoの不均一な円形の腫瘍が認

められた(図2)。

腹部CT検査所見：平成12年6月17日の enhanced CTでは，肝S⁶に境界明瞭な直径約5 cmのlow densityな腫瘍性病変が認められた。その内部はまったく造影

図3 腹部血管造影検査。右肝動脈後下行枝を feeding artery とする腫瘍性病変が認められるが、腫瘍内部は全く造影されない。

図4 切除肝。結節(4.5×4.0×3.8 cm)は黄白色、粥状であり、結合繊維性被膜に覆われている。

されず、周囲には high density な部分が存在していた(図1-b)。

腹部血管造影検査：右肝動脈後下行枝(A6)を feeding artery とする腫瘍性病変が認められたが、被膜のみが濃染されていた(図3)。

なお、上部消化管検査および下部消化管検査には明らかな異常所見は認められなかった。

平成12年6月28日、肝細胞癌として手術を施行した。

手術所見：肝は顆粒状であり、肝線維症の像を呈していた。術中超音波検査では肝S⁶の主病巣以外に腫瘍性病変は認められなかった。胆嚢摘出後、Pringle法下(虚血時間15分×2回：再灌流時間5分)に、肝S⁶の部分切除を施行した。手術時間は195分で、出血量210 mlであった。

摘出標本の病理学的所見：結節(4.5×4.0×3.8 cm)は結合繊維性被膜に覆われており、その内部は黄白色、粥状であった(図4)。結節以外の部は肝線維症の像を呈していた。組織学的には、結節は線維性被膜によって取り囲まれており、その内部には凝固壊死物が充満していた(図5)。被膜に接する壊死巣周辺部では、脂肪変性を伴う肝細胞類似の凝固壊死に陥った大型細胞が索状に配列し、鍍銀線維で取り囲まれていた(図5)。壊死巣内には無構造化した壊死物、黄褐色色素塊、脂肪滴、微細石灰顆粒などが認められた。これらは、肝動脈塞栓術後の凝固壊死に陥った索状型肝細胞癌の像に酷似している。凝固壊死を免れた腫瘍細胞は認められなかった。被膜にはごく軽度のリンパ球浸潤が認められたが、壊死巣内にはリンパ球、好酸球な

図5 結節。a：結節は線維性被膜によって取り囲まれており、その内部には壊死物質がみられる。HE，×40。b：被膜に接する結節周辺部では、凝固壊死に陥った肝細胞類似の大型細胞(粗大脂肪滴を含む)が索状に配列し、鍍銀線維で取り囲まれている。鍍銀染色，×100。

どの炎症性細胞浸潤は認められなかった。被膜と壊死巣との間には泡沫状のマクロファージを伴う肉芽が一部で形成されていた。また、被膜の肝動脈枝および門

図6 結節被膜内の血管。a：肝動脈枝。内膜の線維性肥厚によって内腔が閉塞している。HE, $\times 150$ 。b：門脈枝。再疎通を伴う器質化した血栓がみられる。elastica van Gieson, $\times 40$ 。

図7 非結節部。a：bridging fibrosisを伴う慢性肝炎の像がみられる。また、内膜の線維性肥厚によって内腔が狭窄された門脈枝がみられる。HE, $\times 30$ 。b。胆管増生を伴う線維化巣がみられる。HE, $\times 100$ 。

脈枝にはそれぞれ内膜の線維筋性肥厚による内腔の高度の狭窄、閉塞および再疎通を伴う器質化した血栓が認められた(図6)。結節以外の部は bridging fibrosis を伴う慢性肝炎であった。なお、結節周囲には内膜の線維性肥厚によって内腔が狭窄された門脈枝が認められ、胆管増生を伴う比較的大きな線維化巣が散見された(図7)。

術後経過：順調に経過し、現在まで再発は認められていない。

考 察

本症例の肝内結節性病変は完全に凝固壊死に陥っており、AFPが軽度上昇していたが、PIVKA-IIは正常範囲内であったことから、肝細胞癌であったという確証はない。しかし、肝細胞癌の発生素因であるC型慢性肝炎があること、腫瘍は1年間で直径0.5 cmから5 cmに急速に発育していること、腫瘍は明瞭な被膜を有していることから、肝細胞癌であった可能性が大きいと考えられる。

凝固壊死に陥った肝内結節性病変の原因としては、

寄生虫感染、血管腫、転移性肝腫瘍、肝細胞癌の自然壊死などがある^{12~14)}。寄生虫感染では、壊死巣内に好酸球浸潤およびCharcot-Leyden結晶がみられるが¹⁴⁾、本症例にはこれらの所見も虫体も認められなかった。血管腫の場合には、壊死巣に血管腫特有の細網線維の構築がみられるが¹²⁾、本症例にはそのような所見は認められなかった。また、本症例では他臓器に原発巣を疑わせるような腫瘍が認められないことから、転移性肝腫瘍の可能性は極めて小さい。本症例の病変は肝動脈栓塞術後の凝固壊死に陥った肝細胞癌と極めてよく似ており、肝細胞癌であったと考えられる。肝動脈栓塞術1~2ヵ月後の肝細胞癌の特徴は、癌巣が凝固壊死に陥り、無構造化するが、一部では壊死に陥った癌細胞の索状配列およびそれを圍繞していた格子線維の断裂および消失もみられること、被膜に接する部には泡沫状のマクロファージを伴う肉芽組織の形成、壊死巣内および肉芽組織内の黄褐色色素塊の沈着である¹⁵⁾。本症例の病変はこれらの特徴と一致しており、凝固壊死に陥って1~2ヵ月後の肝細胞癌

とするのが妥当であると考えられる。これは入院時のAFP値が軽度上昇程度であったこととも符合する。

本症例は肝動脈栓塞術などの肝細胞癌に対する治療は全く受けていない。また、肝動脈造影の際の肝動脈内膜下損傷による肝動脈の狭窄、閉塞が肝細胞癌の壊死の原因となるという報告があるが¹⁶⁾、本症例では、肝動脈造影を行った時には腫瘍内への血流はすでに認められず、腹部CTでも腫瘍内部の壊死が強く疑われていたことから、肝細胞癌の凝固壊死は自然発生と考えられる。肝細胞癌の自然壊死の原因には、大量出血、ショックによる肝循環障害、腫瘍の急激な増大、結合織性被膜形成などによる癌結節への血液供給量の絶対的あるいは相対的減少が癌細胞の虚血性傷害を惹起するという説^{2,10,11)}、癌結節内および被膜へのリンパ球などの炎症性細胞浸潤による生体の免疫学的反応とそれに関連するサイトカインが癌細胞を傷害するという説^{10,11,17)}などがある。本症例では、出血、ショックなどの全身循環障害は臨床経過上認められず、癌結節内部および被膜への高度の炎症性細胞浸潤もみられていない。本症例では、その発生機序は明らかではないが、被膜の肝動脈枝には内膜の線維筋性肥厚による高度の狭窄、閉塞が認められ、門脈枝には再疎通を伴う器質化した血栓がみられた。また、癌結節周囲の門脈枝にも内膜の線維筋性肥厚による狭窄が認められた。肝細胞癌の自然退縮症例において、非癌部の比較的太い動脈枝に形成された血栓が肝細胞癌の壊死の原因になったという報告もある¹⁸⁾。実際、肝動脈塞栓術のみで肝細胞癌を壊死に陥らせることができるが、これに門脈塞栓術を加えると、抗腫瘍効果がさらに増強するといわれている¹⁹⁾。したがって、本症例では、肝細胞癌が完全に凝固壊死に陥った原因は癌結節周囲および被膜の肝動脈枝内膜の線維筋性肥厚および門脈枝の器質化血栓および内膜の線維筋性肥厚による高度の虚血性傷害と考えられる。

文 献

- 1) Cole WH : Efforts to explain spontaneous regression of cancer. *J Surg Oncol* 17 : 201-209, 1981
- 2) Lam KC, Ho JCI, Yeung RTT : Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 50 : 332-336, 1982
- 3) Gottfried EB, Steller R, Paronetto F, et al : Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 82 : 770-774, 1982
- 4) Kaczynski J, Hansson G, Remotti H, et al : Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 32 : 147-150, 1998
- 5) Misawa K, Hata Y, Manabe K, et al : Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 34 : 410-414, 1999
- 6) Terasaki T, Hanazaki K, Shiohara E, et al : Complete disappearance of recurrent hepatocellular carcinoma with peritoneal dissemination and splenic metastasis : A unique clinical course after surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 15 : 327-330, 2000
- 7) Andreola S, Audisio RA, Mazzaferro V, et al : Spontaneous massive necrosis of a hepatocellular carcinoma. *Tumori* 73 : 203-207, 1987
- 8) Gaffey MJ, Joyce JP, Carlson GS, et al : Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 65 : 2779-2783, 1990
- 9) Ozeki Y, Matsubara N, Tateyama K, et al : Spontaneous complete necrosis of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 91 : 391-392, 1996
- 10) Markovic S, Ferlan-Marolt V, Helbanja Z : Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 91 : 392-393, 1996
- 11) Izuishi K, Ryu M, Hasebe T, et al : Spontaneous total necrosis of hepatocellular carcinoma : Report of a case. *Hepato-gastroenterology* 47 : 1122-1124, 2000
- 12) Sundaresan M, Lyons B, Akosa AB : 'Solitary' necrotic nodules of the liver : an aetiology reaffirmed. *Gut* 32 : 1378-1380, 1991
- 13) Tsui WMS, Yuen RWS, Chow LTC, et al : Solitary necrotic nodule of the liver : parasitic origin? *J Clin Pathol* 45 : 975-978, 1992
- 14) 中島 収, 渡辺次郎, 田口 順, 他 : 肝の凝固壊死を呈する肉芽性結節に関する臨床病理学的研究. *肝臓* 35 : 527-535, 1994
- 15) 田原章成 : 肝細胞癌の壊死に関する病理組織学的検討。一自然壊死と肝動脈塞栓術による壊死の比較。 *肝臓* 30 : 320-331, 1989
- 16) Takayasu K, Muramatsu Y, Shima Y, et al : Necrosis of hepatocellular carcinoma as a result of subintimal injury incurred by hepatic angiography : Report of two cases. *Am J Gas-*

- troenterol 81 : 979—983, 1986
- 17) Ohba K, Omagari K, Nakamura T, et al :
Abscopal regression of hepatocellular carcinoma after radiotherapy for bone metastasis.
Gut 43 : 575—577, 1998
- 18) Imaoka S, Sasaki Y, Masutani S, et al :
Necrosis of hepatocellular carcinoma caused
by spontaneously arising arterial thrombus.
Hepato-Gastroenterol 41 : 359—362, 1994
- 19) Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, et al :
Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. World J Surg 10 :
803—808, 1986
-