<症例報告>

臍頭後部リンパ節転移より門脈内進展を認めた巨大肝細胞癌の1例

森本 修邦 永野 浩昭 左近 賢人 太田 英夫
山本 為義 新井 勲 近藤 礎 堂野 恵三
梅下 浩司 中森 正二 若狭 研一* 門田 守人

要 旨：進行肝癌においては、門脈本幹内の腫瘍栓の進展を認めることがあるが、通常腫瘍栓は主腫瘍から直接進展しており、転移リンパ節からの進展は非常に稀である。今回我々は、巨大進行肝癌で、臍頭後部リンパ節転移から直接門脈本幹内に腫瘍栓を形成した非常に稀な症例を経験した。症例は51歳、女性。右季肋部痛を主訴に近医を受診。腹部CTにて肝腫瘍を指摘され、当科へ紹介受診となった。CT上肝右葉全体を占める巨大腫瘍と対側葉にも肝内転移と思われる腫瘍を認め、また門脈本幹に腫瘍栓と臍頭部背側にリンパ節腫大を認めた。手術は拡大肝右葉切除を施行し、転移リンパ節は臍頭部への進展を認めたので、臍頭十二指腸切除術を追加した。さらに腫瘍栓は転移リンパ節より門脈本幹内に直接進展していたので、門脈を合併切除し、腫瘍栓を摘出した。術後補助療法としてインターフェロン(Interferon 以下 IFN)併用動注化学療法を施行したが、治療効果は認められず、癌死した。

索引用語： 肝細胞癌 リンパ節転移 門脈内腫瘍栓

はじめに

肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma 以下 HCC)症例においては、腫瘍の増大に伴い、門脈内腫瘍栓を認める。この門脈内腫瘍栓は、通常主腫瘍からの直接進展がほとんどである。今回我々は、肝細胞癌のリンパ節転移巣より直接門脈内へ進展し、本幹に腫瘍栓を形成した極めて稀な症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：51歳、女性。

主訴：右季肋部痛。

既往歴、家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：右季肋部痛にて2001年1月近医を受診した。腹部CTにて肝腫瘍を指摘され、精査加療目的に

て2001年2月当科を紹介受診した。

入院時現症：身長157cm、体重46kg。貧血、黄疸、腹水は認めず。右季肋下に肝を4横指触知した。

入院時血液検査所見：ウイルスマーカーでは、HBs抗原、HCV抗体陰性で、生化学検査では γ -GTP 133 IU/l、ALP 564 IU/l、LDH 1602 IU/l、CRP 4.7 mg/dlと胆道系酵素の上昇と炎症反応を認めた。ICG 15分値は3%と良好であったが、入院時(3月7日)の止血検査ではPT 42%と、外来検査時(2月9日)のPT 90.4%に比し、急激に低下していた。また腫瘍マーカーはAFP 229 ng/ml、PIVKA-II 2332 AU/mlと異常高値を認めた(表1)。

腹部CT所見：肝右葉全体を占める巨大腫瘍を認め、対側葉にも複数の肝内転移と思われる腫瘍を認め

A case of giant hepatocellular carcinoma with tumor thrombus from lymph node metastasis into portal vein trunk

Osakuni MORIMOTO, Hiroaki NAGANO, Masato SAKON, Hideo OTA, Tameyoshi YAMAMOTO, Isao ARAI, Motoi KONDO, Keizo DONO, Shoji NAKAMORI, Koji UMESHITA, Ken-ichi WAKASA*, Morito MONDEN

Department of Surgery and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Osaka University

*Department of Pathology, Osaka City University Medical School

大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科学

*大阪市立大学大学院医学研究科診断病理学

<受付日 2002年1月30日>

表 1 入院時血液検査

検血		生化学		止血	
WBC	7030/mm ³	GOT	36 IU/l	PT	42%
RBC	365×10 ⁴ /mm ³	GTP	14 IU/l	APTT	36 秒
Hb	10.4 g/dl	γ-GTP	133 IU/l	HPT	57%
Ht	31.4%	ALP	564 IU/l		
PLT	30.2×10 ⁴ /mm ³	LDH	1602 IU/l		
ウイルスマーカー		T. Bil	0.5 mg/dl	腫瘍マーカー	
HBs Ag	(-)	TP	6.9 g/dl	AFP	229 ng/ml
HBs Ab	(-)	Alb	3.0 g/dl	PIVKA-II	2332 AU/ml
HBe Ag	(-)	Ch-E	2391 U/l	CEA	1 ng/ml
HBe Ab	(-)	CRP	4.7 mg/dl	CA 19-9	<5.0 U/ml
HBc Ab	(-)	ICG R15	3%		
HCV Ab	(-)			臨床病期 I	

た(図 1-a)。また門脈内の腫瘍栓と脾頭部背側に径 5 cm 大のリンパ節腫大を認めた(図 1-b, c)。また CT volumetry を施行したところ, 有効全肝容積 1360 ml, 有効残肝容積 900 ml (66%) で, 肝機能と合わせ肝切除可能と考えた。

腹部血管造影所見: 肝右葉を中心として両葉にわたって多発性の hyper vascular lesion を認めた。また門脈右枝から本幹にかけて腫瘍栓を認め, 腫瘍からの直接浸潤が疑われた。

手術所見: 門脈腫瘍栓, リンパ節転移を伴う肝細胞癌の診断にて, 拡大肝右葉切除術を施行した。リンパ節は脾頭部に浸潤していたので, 脾頭十二指腸切除 (Pancreatoduodenectomy 以下 PD) を追加した。術前に指摘されていた腫瘍栓は, 主腫瘍からではなく, 脾頭後部の転移リンパ節より門脈本幹内に直接進展していたので, 腫瘍栓を摘出し, 浸潤部の門脈を合併切除し, 端々吻合にて再建した。リンパ節は, 13 番以外に腫大していた 12 番, 16 番をさらに摘出した。また残肝左葉内の腫瘍に対する術後補助療法を目的として, 肝動脈内挿管術とリザーバー留置を施行した。切除肝重量 2203 gr. Hr₃, D(+), 13, 12 b₁, 12 p₂, 16 b₁, SM(-), H₄, Vp₄, Vv₀, B₀, IM₃, P₀, T 4 N 1 M 0, Stage IV-A, 治癒度 C であった。

図 1 腹部 CT: 肝右葉全体を占める巨大腫瘍(矢印)を認め, 対側葉にも複数の肝内転移と思われる腫瘍(矢印)を認めた(図 1-a)。また門脈内の腫瘍栓(矢印)(図 1-b)と脾頭部背側に径 5 cm 大のリンパ節腫大(矢印)を認めた(図 1-c)。

切除標本肉眼所見：主腫瘍は、最大径19 cm, Eg, Fc(-), Sf(-), massive typeであった(図2)．臍頭後部リンパ節(13番)は、最大径5.4 cmであった(図3)．門脈内腫瘍栓は 長径6 cm, 浸潤部の門脈を合併切除した(図4)．

病理組織学的所見：主腫瘍は、poorly differentiated hepatocellular carcinoma, Edmondson IV>III型, trabecular type, fc(+), sf(+), fc-inf(+), vp₄, vv₀, va₀, s₁, b₀, sm(-)であった(図5)．左葉内の腫瘍も主腫瘍と同じ低分化型で、肝内転移と診断された．摘出した13番リンパ節は、主腫瘍と同様、低分化型肝細胞癌の所見であり、また門脈腫瘍栓の門脈壁への浸潤像を認めた(図6)．追加摘出した12 b₁, 12 p₂, 16 b₁のリンパ節には転移を認めず、非癌部は正常肝であった．術後の補助療法のためにIFNレセプター(以下IFNR)の免疫染色を施行したところ¹⁾、陰性であった．

術後の経過：術後23日日からIFN 併用動注化学療法(5 FU 2000 mg/week, IFN α 1500万単位/

図2 切除標本(主腫瘍)：最大径19 cm, Eg, Fc(-), Sf(-), massive typeであった．

図3 切除標本(臍頭後部リンパ節)：リンパ節は臍頭部に浸潤し、強固に癒着していた(矢印)．最大径5.4 cm．

図4 切除標本(門脈内腫瘍栓)：腫瘍栓は、転移リンパ節より門脈本幹内に直接伸展していたので、腫瘍栓を摘出し、浸潤部の門脈(矢印)を合併切除し、端々吻合にて再建した．

図5 病理組織像(主腫瘍)H.E染色, 200倍：poorly differentiated hepatocellular carcinoma, Edmondson IV>III型, trabecular typeであった．

図6 病理組織像(腫瘍栓)H.E染色, 40倍：門脈内腫瘍栓の門脈壁への浸潤像を認めた(矢印)．

week)^{2,3)}を2クール施行したが、抗腫瘍効果は認められず、術後69日目の腹部CTで、残肝内の腫瘍増大と癌性腹膜炎を認め、術後77日目に癌死した。

考 察

HCCにおけるリンパ節転移の頻度は、剖検例では31.6%と比較的多いが、手術例では2.0%と少なく⁴⁾、転移形式としては稀である。リンパ節転移の好発部位は剖検例では、① 臍周囲リンパ節51.9%、② 肝門部リンパ節48.8%、③ 大動脈周囲リンパ節38.8%の順で多く⁵⁾、その個数は、多発例がほとんどで、原発巣の特徴は、塊状型やびまん型の浸潤傾向の強い進行肝癌に多い⁶⁾。

さて、本症例においては、HCCでは非常に稀なりリンパ節転移を伴うのみならず、転移したリンパ節より門脈本幹内への腫瘍栓を形成した。そこで、このような稀な病態に対し、文献的考察を加えた。まず、臍頭後部のリンパ節転移を来した症例は、切除例で13例の報告がある(表2)。そのほとんどが12番リンパ節への転移を伴い、13番のみの転移は同時性が2例^{7,8)}、異時性が2例^{9,10)}の4例であった。4例ともに、主腫瘍が肝S5あるいはS6に存在し、肝動脈右枝から臍背部に向かうリンパ流路に沿って、臍頭後部にリンパ行性転移を来したと推察されている⁹⁾。本症例も同様の転移を来した可能性が高く、このリンパ節転移巣から、前、後上臍十二指腸静脈を介して、臍頭後部から直接門脈本幹内へ癌細胞が流入し、腫瘍栓を

形成したと思われた。HCCの腫瘍内血流の主な流出静脈は門脈であり、そのため門脈への進展を来し、腫瘍栓などを形成しやすいと考えられている¹¹⁾。リンパ節転移巣においても同様で、本症例のように、その流出静脈である門脈への進展より腫瘍栓形成を来す症例が存在することが示された。このような報告は、臨床例、剖検例を含め、文献上は検索し得なかった。

次に、これまでのHCCのリンパ節転移の切除例の報告では、通常そのリンパ節転移巣は、ほとんどが非浸潤性の発育を示すため、容易に摘出できる場合が多く^{7~9)}、^{12~18)}、その予後についても、長期生存例が報告されている¹⁰⁾。しかし、本症例では、転移リンパ節の臍頭部への浸潤性発育と門脈内進展のために、本幹内に腫瘍栓を形成するという特異な進展形式を示した。浸潤性リンパ節転移のため、臍頭十二指腸切除を伴う肝切除を施行した報告は、自験例以外に2例あり¹⁹⁾、ともに低分化型で、門脈浸潤、肝内転移を伴い、予後不良であった(表2: case 13, 14)。

最後に、本症例の治療について述べる。最近、本例のような進行肝癌に対し、機能が良好であれば手術により予後の延長が期待できるといった報告例^{20~22)}もあり、術後補助療法としての肝動注療法やTAEなどが検討されている^{23,24)}。当科においても、門脈内腫瘍栓、肝内転移を伴う高度進行肝癌に対し、肝機能良好例では、主腫瘍を切除し、術後にIFN併用動注化学療法を施行し、良好な治療成績を得ている^{2,3,25)}。

表2 リンパ節転移を伴うHCC切除例

Case No.	Age/Sex	原発巣の部位	腫瘍径 (cm)	組織型	転移リンパ節	予後
1	57/M	S 6	3	undifferentiated	13	生存
2	—	S 5, S 6	14	poorly	13	癌死
3	59/M	S 5	3	moderately	13	生存
4	59/M	S 6	—	—	13	生存
5	38/M	S 2-4	—	undifferentiated	1, 3, 8, 12, 13	肝不全死
6	64/M	S 6	5.7	poorly	12, 13	生存
7	—	S 6-7	—	moderately	12, 13, 14, 16	死亡
8	—	S 6-7	4	—	12, 13, 16	癌死
9	51/M	S 7	3.5	poorly	12, 13, 8	肝不全死
10	57/M	S 4-8	—	poorly	12, 6, 8, 13	死亡
11	60/M	S 1-3	—	poorly	3, 7, 8, 12, 13	肝不全死
12	58/M	S 7-8	5	poorly	8, 12, 13	肝不全死
13	52/M	不明	15	poorly	4	肝不全死
14	44/M	不明	4	poorly	8	肝不全死
* 15	51/F	S 4-S 8	19	poorly	13	癌死

* 自験例，—：不明

これらの知見をふまえて、本症例では術前の肝機能を考慮し、肝切除と術後 IFN 併用動注化学療法を選択した。加えて、入院後に急激な凝固系 (PT, HPT) の低下を認め、その原因が門脈内腫瘍栓の急速増大にあり、肝不全への移行が予想された。そこで、肝切除により現時点での肝不全は回避されるものの、術後治療が効果を認めなければ、早期に癌死する可能性があることを含め、その治療成績と予後について十分に説明し、患者本人と御家族の、同意と強い希望が得られたため、なかば緊急回避的に肝切除を先行した。術前の肝機能評価は、非癌部肝組織が正常肝であることと一致していた。術後の動注化学療法が残存肝に及ぼす影響についても、術後 23 日目より IFN 併用動注化学療法を開始しており、正常肝の術後残肝再生は、約 3 週間でその peak に達するという報告²⁶⁾と合わせると、その影響はなかったと考えた。事実、周術期より回復し、肝不全兆候もなく、入院経過中に何度も外泊され、緊急回避措置としての肝切除は成功したと思われる。しかしながら、術後補助療法の治療効果は認められなかった。この原因については、当科における HCC の細胞株を用いた検討では、細胞株の IFNR の発現と相関しており、発現細胞株は、増殖抑制効果があるが、非発現株は、その効果が認められない可能性がある²⁷⁾。そのため臨床例においても原発巣の IFNR の発現の有無と治療効果について同様の関係があるのではないかと推察される。以上より、本症例においては、肝切除により腫瘍の急速増大による肝不全への移行は回避し得たものの、残念ながら肝癌治療としての予後改善には寄与しなかった。したがって、このような減量肝切除の適応については、IFNR の検索など補助療法の適応も含め、今後の課題であると考えらる。

結 語

臍頭後部リンパ節転移より門脈内腫瘍栓を形成した、非常に稀な巨大肝細胞癌の1例を経験した。

文 献

- 1) Kondo M, Nagano H, Sakon M, et al : Expression of interferon alpha/beta receptor in human hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 17 : 83-88, 2000
- 2) Sakon M, Nagano H, Monden M, et al : Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon- α therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94 : 435-442, 2002
- 3) 永野浩昭, 江口英利, 左近賢人, 他 : IFN 併用動注化学療法. *日本臨床* 59 : 748-752, 2001
- 4) 日本肝癌研究会 : 第 14 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1996-1997). 進行印刷出版, 東京, 2000
- 5) 中島敏郎, 神代正道, 柿添三郎, 他 : 原発性肝癌の病理形態学的研究-肝細胞癌のリンパ節転移について-. *久留米医学会雑誌* 48 : 339-351, 1985
- 6) 長地史晃 : 肝細胞癌のリンパ節についての病理学的研究. *愛媛医学* 8 : 104-116, 1989
- 7) 横田祐介, 高安賢一, 古川啓芳, 他 : 臍頭後部リンパ節転移を認めた肝細胞癌の1治療例. *日消外誌* 22 : 2853-2856, 1989
- 8) 片山幸治, 浅原利正, 岡本有三, 他 : リンパ節転移を認めた小肝細胞癌症例の1例. *肝臓* 33 : 411-415, 1992
- 9) 三澤一仁, 宇根良衛, 中島保明, 他 : 臍頭後部リンパ節に転移再発した肝細胞癌の1例. *日消外誌* 22 : 2091-2094, 1989
- 10) 宇根良衛, 三澤一仁, 嶋村 剛, 他 : 原発性肝細胞癌に対するリンパ節転移からみた治療. *癌の臨床* 39 : 536-540, 1993
- 11) Ueda K, Matsui O, Kawamori Y, et al : Hypervascular hepatocellular carcinoma : Evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography. *Radiology* 206 : 161-166, 1998
- 12) 本告正明, 永野浩昭, 左近賢人, 他 : リンパ節転移を契機に発見された細小肝細胞癌の1切除例. *肝臓* 41 : 775-780, 2000
- 13) 山下祐一, 黒脇敏彦, 君村 博, 他 : リンパ節転移を認めた肝細胞癌の3切除例. *肝胆脾* 22 : 963-966, 1991
- 14) 上辻章二, 山村 学, 中川 学, 他 : 臍頭後部リンパ節転移を伴った肝細胞癌の1治療例. *癌の臨床* 37 : 581-585, 1991
- 15) 森田俊治, 後藤満一, 永野浩昭, 他 : リンパ節転移をきたした肝細胞癌の2切除例. *日消外誌* 26 : 2449-2453, 1993
- 16) 斉藤正信, 松久忠史, 高田譲二, 他 : 胃幽門上リンパ節に転移を認めた肝細胞癌の1例. *肝臓* 39 : 929-933, 1998
- 17) 中井隆志, 岡 博子, 山崎 修, 他 : 再発時に

- 現した門脈腫瘍栓(Vp3)と巨大な孤立性リンパ節転移を同時切除した肝細胞癌の1例. 肝臓 41:501-506, 2000
- 18) 中川勝祐, 中原数也, 大野喜代志, 他: 巨大な肺門縦隔リンパ節転移を認めた肝癌の1例. 胸部外科 42:857-860, 1989
- 19) 片桐 聡, 高崎 健, 山本雅一, 他: 肝細胞癌切除例におけるリンパ節転移陽性例の検討. 日臨外誌 60:1745-1750, 1999
- 20) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, et al: Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. Ann Surg 233:379-384, 2001
- 21) Tanaka A, Morimoto T, Ozaki N, et al: Extension of surgical indication for advanced hepatocellular carcinoma: Is it possible to prolong life span or improve quality of life? Hepatogastroenterol 43:1172-1181, 1996
- 22) 岡部 寛, 猪飼伊和夫, 山岡義生: Vp₃ 肝癌切除後長期生存例の経験. 手術 54:261-266, 2000
- 23) 川原田嘉文, 山際健太郎: Stage IV-A 進行肝癌に対する肝切除を中心とした集学的治療の現況. 癌と化学療法 27:1489-1495, 2000
- 24) 高木健太郎, 小山高宣, 長谷川正樹, 他: 肝細胞癌肝切除後の再発高危険群に対する再発予防効果の検討. 癌と化学療法 25:597-600, 1998
- 25) Miyamoto A, Umeshita K, Sakon M, et al: Advanced hepatocellular carcinoma with distant metastases, successfully treated by a combination therapy of alpha-interferon and oral tegafur/uracil. J Gastroenterol Hepatol 15:1447-1451, 2000
- 26) Yamanaka N, Okamoto E, Kawamura E, et al: Dynamics of normal and injured human liver regeneration after hepatectomy as assessed on the basis of computed tomography and liver function. Hepatology 18:79-85, 1993
- 27) Eguchi H, Nagano H, Yamamoto H, et al: Augmentation of antitumor activity of 5-fluorouracil by interferon α is associated with up-regulation of p27 kip1 in human hepatocellular carcinoma cells. Clin. Cancer Res 6:2881-2890, 2000
-