<症例報告>

門脈一次分枝に腫瘍塞栓を認めた小肝細胞癌の1切除例

山本 隆嗣 久保 正二 広橋 一裕 首藤 太一
酒部 克 小川 雅生 田中 肖吾 上西 崇弘
田中 宏 木下 博明

要 旨：症例は57歳，男性．B型ウィルス性慢性肝炎に対しINF療法著効後，経過観察されていたが，肝S3に腫瘍陰影を認めた．腫瘍径2.0 cmにも拘わらず，門脈臍部から左一次分枝にかけて脈管侵襲を伴っていた．ウィルスDNAが陰性化しており，術後多中心性再発の可能性が低いことや，肝機能がよく，被侵襲門脈を含めた系統的肝切除に耐える肝予備能があったことから，尾状葉を含めた左葉切除を施行した．腫瘍は中分化型肝細胞癌であり，免疫組織化学検査で接着因子の発現が高度であった．術2年6カ月後現在，生存中である．小肝癌で高度な門脈侵襲を有する症例は稀である．腫瘍が門脈臍部近傍に存在したのに加え，癌細胞の血管内皮への接着能力が高いため，小肝癌であっても，容易に脈管侵襲を形成したのではないかと考えられた．高度門脈侵襲がみられても一括切除が可能ならば，肝機能が良好で多中心性発癌のリスクの小さい症例に対しては本症のように切除治療も考慮される．

索引用語： 小肝癌 門脈侵襲 VEGF CD44 肝癌切除予後

はじめに

腫瘍径2 cm以下の小肝細胞癌(肝癌)の殆どは肝内転移や脈管侵襲を伴わず，腫瘍塞栓が予後を左右することは少ない．今回，著者らは腫瘍径が2 cm以下でありながら門脈左一次分枝にまで脈管侵襲が認められた稀な肝癌の1切除例を経験したので報告する．

症 例

症例：57歳，男性．

既往歴：32歳；虫垂炎に対し虫垂切除術．32歳；肺結核に対し内服治療．44歳；B型ウィルス性慢性肝炎に対しインターフェロン療法．

家族歴：特記事項なし．

飲酒歴：ビール500 ml/週を約30年間．

現病歴：1987年にB型ウィルス性慢性肝炎と診断され，当院内科でインターフェロン α 治療(39日間250 F μ /日)うけ，sero-conversionし肝機能は正常化

していた．この後，経過観察されていたが1997年4月にCT上S8に径1 cmの占拠性病変が指摘され，肝生検により高分化型肝細胞癌と診断，経皮的マイクロウェーブ焼灼術，肝動脈塞栓術(TAE)が施行された．腫瘍は完全壊死となり，この後も引き続き経過観察されていた．1999年3月S3に超音波検査像上，径1.5 cmの占拠性病変が指摘され，1999年5月25日当院内科入院となった．

入院時現症：頭頸胸部に特異所見なく，皮膚に黄染なし．腹部心窩部正中に肝を2横指触知した．

入院時検査所見：入院時血液生化学的検査は以下のように，ほぼ正常であったが，PIVKA-IIは異常高値であった．

AST 29 IU/l, ALT 30 IU/l, ALP 213 IU/l, ChE 544 IU/l, LDH 263 IU/l, LAP 54 IU/l, γ -GTP 46 IU/l, CK 46 IU/l, BUN 11 mg/dl, Cre

A case of small hepatocellular carcinoma with infiltration into the left portal vein

Takatsugu YAMAMOTO, Shoji KUBO, Kazuhiro HIROHASHI, Taichi SHUTO, Katsu SAKABE, Masao OGAWA, Shogo TANAKA, Takahiro UENISHI, Hiromu TANAKA, Hiroaki KINOSHITA

Department of Gastroenterological and Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery, Osaka City University Graduate School of Medicine

大阪市立大学大学院医学研究科消化器外科・肝胆膵外科

<受付日2001年12月19日>

0.7 mg/dl, TP 7.2 g/dl, Alb 4.0 g/dl, T-bil 0.8 mg/dl, Amylase 150 IU/l, Na 143 mEq/l, K 4.6 mEq/l, Cl 105 mEq/l, BS 91 mg/dl, T-cho 191 mg/dl, TG 104 mg/dl, CRP 0.1 mg/dl, WBC 3800/ μ l, Hb 15.3 g/dl, Ht 47.9%, Plt 14.7/ μ l, プロトロンビン活性値 103%, Hep T 85%, NH₃ 62 μ g/dl, AFP 5.6 ng/ml, PIVKA-II 423 mAU/ml, CEA 6.0 ng/ml, CA19-9 17 U/ml, ICG 15 分値 7.8%.

入院時画像所見: Dynamic CT 像上, 肝 S3 と S4 の境界領域に早期相でダルマ状に濃染する異常陰影が

図1 門脈臍部近傍の S3 に enhance される陰影を認め(上矢印), 門脈左一次分枝内腔も enhance されている(下矢印).

認められた(図1). 超音波検査像では, 胆嚢内に結石と門脈 umbilical portion 直上に 2.0×1.6 cm の低エコー領域が認められ, 門脈内に umbilical portion から左一次分枝にまで至る高エコー領域が認められ, 門脈塞栓の伸張が疑われた(図2). 腹部血管造影像上, S3 と S4 の境界領域に境界不明瞭な動脈濃染像が認められた. 動脈相濃染像も CT と同様の所見を呈し(図3a), 門脈相像では門脈左一次分枝の欠損を認めた(図3b). 同時に撮影された CT during arteriography はダイナミック CT とほぼ同様の像を呈し(図4a), CT during arterial portography では門脈左一次分枝の欠損を認め, S3 領域の門脈血流欠損像を呈していた(図4b).

以上より門脈左一次分枝にまで進展した腫瘍栓を伴う肝癌(T2, N0, M0, Stage II, Liver damage A)と診断した¹⁾.

手術および病理所見: 術中超音波検査においても, 術前診断と同様の所見が得られた. 肝機能も比較的良好なことより, 系統的な肝切除が可能と判断, 尾状葉 Spiegel 部を含む拡大左葉切除および胆嚢摘出術を施行した.

原発性肝癌取扱い規約上¹⁾, 手術・肉眼所見は H₁, St-L, 2.0 cm, 単結節周囲増殖型, Eg, Fc(-), sf(-), S₁, N₀, Vp₃, Vv₀, Va₀, IM₀, B₀, P₀, LC, SM(-), 5 mm(門脈), Hr₂, D(-), 治癒度 B であり(図5), 組織学的所見は中分化型肝細胞癌, 大索状型, eg,

図2 超音波像, 門脈臍部に腫瘍塞栓と思われる, やや high な echoic lesion を認める(矢印).

図3 DSAでCTと同様にダルマ状の濃染像(a, 矢印)を認め、門脈相では左一次分枝以遠で門脈の陰影欠損(b, 矢印)を認める。

図4 CTA(a)は図1と同様のenhanceを呈し、CTAP(b)で門脈臍部からの門脈陰影欠損と、S3全体の陰影欠損を認める。

fc(-), sf(-), s₀, vp₃(図6), vv₀, va₀, im₀, sm(-), 5 mm, b₀, Chronic hepatitis with severe bridging fibrosis; mildly activeであった。また、抗 vascular endothelial growth factor (VEGF) 抗体

(Oncogene, MA), 抗 CD 44 抗体 (DAKO, Kyoto) を用いた LSAB 法による免疫組織化学染色を行ったところ、VEGF は染色されなかったが、CD 44 は原発巣・門脈侵襲部ともに強く染色された(図7)。

術後経過：術後経過は良好で、術2年5カ月後まで再発の兆候はみられなかったが、平成13年10月肝S5に再発を認めたため、TAE・ラジオ波焼灼術を施行、現在経過観察中である。

考 察

一般に肝癌は腫瘍径が2 cmをこえると、その侵襲病態が大きく変化し予後が大きく違うことが知られている²⁾。このため、International Union Against Cancer (UICC)や日本肝癌研究会の発行する原発性肝癌取り扱い規約において、直径2 cmをT因子の基準として用いている^{2,3)}。

肝癌は脈管—特に門脈—侵襲の高い癌としても知られており、肝癌全体で15.5%、切除症例全体では門脈侵襲を認めるものは、14.1%であり、高率である²⁾。しかし、単発の2 cm以下の症例に限って言えば、門脈侵襲はきわめて稀で、著者らが経験した単発の腫瘍径2 cm以下の肝癌81例においても組織学的に腫瘍近接の周辺血管に顕微鏡レベルで脈管侵襲を認める(vp₁)2例のみで、肉眼的に門脈侵襲が確認し得たのは本例のみであった。また、門脈一次分枝までの腫瘍栓を伴う単発、腫瘍径2 cm以下の肝癌の報告例は著者らが行った文献検索上報告例がみられず、本症はきわめて稀と考えられた。

肝癌の脈管侵襲において、VEGF, CD 44等の増殖因子・接着因子の関与が注目されている。VEGFは

図5 腫瘍(a, 矢印)は2 cmと小さいが周辺の小さな門脈に腫瘍塞栓を認め、塞栓は左一次分枝にまで至る(b, 矢印)。c: 脈管, 腫瘍, 腫瘍栓の位置関係のシェーマ。

血管透過性を亢進させる蛋白であるのみならず, 毛細血管の増殖を促進させる機能も知られている。肝癌⁴⁾以外にも多くの癌で転移能に関与していることが報告され^{5,6)}, 加えて, 血管内皮の VEGF receptor (flt-1, KDR/flt 1)の発現との相互関係が重要視されている⁷⁾。CD 44 は白血球・赤血球・血管内皮等に発現される膜タンパクで細胞や細胞外基質との接着に関わり⁸⁾, 最近では癌細胞にも発現することが知られており^{9,10)}, 血管内皮への接着を助けることにより腫瘍の血管侵襲に関与することが注目されている^{11,12)}。今回我々は自験例が小肝癌であるにも拘わらず, 高度な門脈侵襲を来していた背景を VEGF, CD 44 を用いて, 浸潤・転移能のポテンシャルから検討したところ, 自験例では主腫瘍および門脈侵襲部のいずれの癌細胞も免疫組織化学上 CD 44 の発現が高度であった。すなわち, 本症例は門脈臍部近傍に存在したのに加え, 腫瘍細胞血管内皮への接着能力が高く, 容易に脈管侵襲を形成した結果, 高度な門脈侵襲がみられたのではないかと推察している。

一般に Vp_3 の症例の予後は悪く, 肝切除を施行し得ても 5 年生存率は Vp_2 で約 25%, Vp_3 以上で約 15%と報告されており^{2,13~15)}, また前場らは腫瘍塞栓を有する肝癌切除例 20 例を検討しており, Vp_2 では

5 年生存率 48%であったとしているが Vp_3 の切除例は術後 1 年以内に全例再発し, 1 年以上の生存が得られなかったと報告している¹⁴⁾。このように外科的治療は成績が悪く, 多くの高度門脈侵襲症例は肝動脈塞栓療法などの IVR 療法が中心として施行されるが, IVR 治療であっても, 1 年生存率は約 20%^{16,17)} と不良である。

本症例では, 直径 2 cm 以下の単発肝癌という予後良好因子と, Vp_3 という予後不良因子が併存したため, その病態を考慮した治療法選択が問題となった。自験例では肝機能がよく, 1) Spiegel 葉および腫瘍栓占拠門脈を含めた系統的肝切除に耐える肝予備能があったこと, 2) B 型肝炎の INF 療法で sero-conversion し, 血清中 B 型肝炎ウイルス DNA が陰性化しており, 切除できれば, 術後多中心性再発の可能性が低くなること^{18~20)} から, 系統的切除を選択した。術 2 年 5 カ月後, 再発を来したが比較的良好な予後を得ている。したがって門脈一次分枝に腫瘍栓がみられても, 肝機能が良好で多中心性発癌のリスクの小さい症例に対しては本症のように外科治療も一考すべきであると考えられた。

まとめ

我々は小肝癌でありながら門脈左枝一次分枝にまで

図6 門脈左一次分枝内には viable な肝細胞癌を認め(a, HE 染色, $\times 20$), thick trabecular pattern を呈する(b, HE 染色, $\times 200$).

図7 主腫瘍(a), 門脈内腫瘍栓(b)ともに CD 44 は強陽性で周囲の間質細胞の一部や内皮も染色される(LSAB 染色, $\times 200$).

脈管侵襲を認めた稀な肝癌切除例を経験した。門脈左一次分枝に腫瘍栓を伴う場合でも肝機能が良好で発癌リスクが小さい場合、外科切除も考慮されたと考えられた。

文 献

- 1) 日本肝癌研究会：「原発性肝癌取扱い規約」日本肝癌研究会編，第4版，金原出版株式会社，東京，2000，p1-68
- 2) 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)」日本肝癌研究会肝癌追跡調査委員会編，日本肝癌研究会，京都，2000，p1-106
- 3) International Union Against Cancer. UICC : Digestive system tumours, liver. In : TMN classification of malignant tumours, Edited by Sobin LH, Wittekind C. Fifth Edition, Wiley-Liss, Inc., New York, 1997, p74-77
- 4) Li XM, Tang ZY, Qin LX, et al : Serum vascular endothelial growth factor is a predictor of invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma. J. Exp. Clin. Cancer Res. 18 : 511-517, 1999
- 5) Zhang HT, Craft P, Scott PA, et al : Enhancement of tumor growth and vascular density by transfection of vascular endothelial cell growth factor into MCF-7 human breast carcinoma cells. J. Natl. Cancer Inst. 87 : 213-219, 1995
- 6) Warren RS, Yuan H, Matli MR, et al : Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. J. Clin. Invest. 95 : 1789-1797, 1995
- 7) Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, et al :

- Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res.* 55 : 3964–3968, 1995
- 8) Gunthert U, Hofmann M, Rudy W, et al : A new variant of glycoprotein CD 44 confer metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 65 : 13–24, 1991
- 9) Harn HJ, Ho LI, Yu CP, et al : The variant mRNA isoform of human metastasis gene (CD 44 V) detected in the cell lines of human hepatocellular carcinoma. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 32 : 233–238, 1994
- 10) Sumiyoshi Y, Yamashita Y, Maekawa T, et al : Expression of CD 44, vascular endothelial growth factor, and proliferating cell nuclear antigen in severe venous invasional colorectal cancer and its relationship to liver metastasis. *Surg. Today* 30 : 323–327, 2000
- 11) Matsumura Y, Train D : Significance of CD 44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation. *Lancet* 340 : 1053–1059, 1992
- 12) Yamamoto T, Hirohashi K, Uenishi T, et al : Relationship of vascular endothelial growth factor and adhesion molecule expression in human hepatocellular carcinoma with the tendency to extrahepatic metastasis. *In* : Cells of the Hepatic Sinusoid, Edited by Wisse E, Knook DL, Zanger RD, Arthur MJP, vol. 8, Kupffer Cell Foundation, Leiden, 2001, p173–175
- 13) 西田峰勝, 前田義隆, 高尾康一郎, 他 : 局所療法としての VP 3 肝癌に対する腫瘍栓摘出術. 癌と化学療法 25 : 1374–1377, 1998
- 14) 前場隆志, 田中 聡 : 腫瘍塞栓を合併する肝細胞癌の切除成績. 香川県内科医誌 30 : 17–21, 1993
- 15) 高崎 健, 小林誠一郎, 武藤晴臣, 他 : 門脈枝(1次または2次分枝)に腫瘍塞栓を持った原発性肝癌に対する術前肝動脈塞栓術の効果について. 日消外誌 19 : 1612–1617, 1986
- 16) 大上庄一, 大石 元, 打田日出夫 : Interventional angiography による肝細胞癌門脈腫瘍栓の治療. 消化器病セミナー 26 : 55–66, 1987
- 17) 山田龍作, 諏訪和宏, 佐藤守男 : 肝細胞癌門脈腫瘍栓例に対する治療法とその成績. 消化器外科 10 : 929–935, 1987
- 18) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al : Clinicopathological criteria for multicentricity of hepatocellular carcinoma and risk factors for such carcinogenesis. *Jpn. J. Cancer Res.* 89 : 419–426, 1998
- 19) Kubo S, Nishiguchi S, Hirohashi K, et al : Clinical significance of prior hepatitis B virus infection in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer* 86 : 793–798, 1999
- 20) Kubo S, Hirohashi K, Tanaka H, et al : Effect of viral status on recurrence after liver resection for patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Cancer* 88 : 1016–1024, 2000
-