

# 琉球大学学術リポジトリ

## [症例報告]肝細胞癌を合併したBudd-Chiari症候群の 一部検例

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学医学部 公開日: 2010-06-30 キーワード (Ja): キーワード (En): Budd-Chiari syndrome, hepatocellular carcinoma 作成者: 大湾, 朝二, 照真名, 重順, 親川, 富憲, 佐久川, 廣, 上原, 正照, 嘉手納, 啓三, 金城, 福則, 小張, 一峰, 戸田, 隆義, 真栄城, 優夫, Ohwan, Choji, Terukina, Shigeyoshi, Oyakawa, Tominori, Sakugawa, Hiroshi, Uehara, Masaaki, Kadena, Keizo, Kinjo, Fukunori, Kobari, Kazumine, Toda, Takayoshi, Maeshiro, Masao メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015752">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015752</a>

## 肝細胞癌を合併した Budd-Chiari 症候群の一部検例

大湾 朝二 照喜名重順 親川 富憲 佐久川 廣  
上原 正照 嘉手納啓三 金城 福則 小張 一峰  
戸田 隆義\* 真栄城優夫\*\*

琉球大学医学部第一内科

\*琉球大学医学部附属病院臨床検査部

\*\*沖縄県立中部病院外科

### はじめに

Budd<sup>1)</sup>は、1846年に肝静脈閉塞の3例を報告し、さらに Chiari<sup>2)</sup>は、1899年に自験例の3例と文献上集め得た7例より、閉塞性静脈炎による肝静脈の閉塞をきたした疾患群を報告した。その原因としては梅毒性のものであろうと推測した。Budd-Chiari 症候群は、本来肝静脈閉塞に起因する疾患群を総称して用いられるべきであろうが、本邦においては純粋な肝静脈のみの閉塞はむしろ少なく、大部分が肝部下大静脈の閉塞あるいは狭窄を伴うことが多いようである。そのほとんどが慢性の経過をたどり急性のものは少ない。また下大静脈閉塞による慢性型の本疾患に肝細胞癌を高頻度に合併することが知られている。

今回、我々は9年前に肝部下大静脈膜様閉塞の診断のもとに閉塞部破砕術が施行され、その7年後に肝細胞癌を合併し、2年の経過後に死亡した患者の剖検例を経験した。その病理組織所見の検討、および Budd-Chiari 症候群と肝細胞癌の関係について文献的考察を加えながら報告する。

### 症 例

症 例：65歳、女性

主 訴：全身倦怠感、右季肋部鈍痛

家族歴：弟が消化器系の癌で死亡

既往歴：37歳時に虫垂切除、42歳時子宮筋腫  
飲酒歴なし

現病歴：昭和51年、全身倦怠感、腹壁静脈の

怒張を自覚し某病院を受診した。精査の結果 Budd-Chiari 症候群と診断され、閉塞部破砕術が施行された。その際、大量の輸血を受けた。昭和55年、近医で肝硬変の診断をうけたが、特別な治療をせず、昭和59年4月、めまいを主訴に再び某病院を受診した。肝右葉前区に5×6cmの肝細胞癌を指摘されたが、高度の肝障害のため腫瘍に対する特別な治療をせず外来にて経過観察された。昭和60年10月、右季肋部鈍痛と全身倦怠感を主訴に当院第一内科を受診し入院となった。

入院時現症：身長149cm、体重50kg、血圧100/50、皮膚に黄染、クモ状血管腫、手掌紅斑が認められたが、眼瞼眼球結膜には貧血なく黄染も認められなかった。表在リンパ節は触知しなかった。肺聴診には異常はなかったが、心音で心尖部に Levine III度の収縮期雑音を聴取した。腹部で肝は触知せず、右季肋部に圧痛を認めた。脾は触知しなかったが脾濁音界の拡大を認めた。腹壁静脈には軽度の怒張があり、下肢に浮腫、色素沈着はなく神経学的に異常所見を認めなかった。

入院時検査成績：血液検査では、軽度の白血球と血小板の減少を認めた。血液生化学検査では、総蛋白が6.2g/dlと軽度低下、総ビリルビン1.9mg/dlと軽度上昇していた。GOT 74 IU/dl、GPT 27 IU/dlと GOT 有意のトランスアミナーゼの上昇がみられ、胆道系酵素も軽度の増加を認めた。アルブミン、コリンエステラーゼはいずれも低下し、ICG (15分値) 33%と排泄遅延がみられた。血清学的検査では、CRP (1+)、HB<sub>e</sub>抗原陽性、HB<sub>e</sub>抗体陽性、HB<sub>c</sub>抗体は200倍希釈

でも高力価を示した。また  $\alpha$ -フェトプロテインは、155,920ng/ml と異常高値を示していた (Table 1)。

腹部超音波検査：肝右葉の前後区域にまたがる11.2×10.9cmの結節像があり、内部にはモザイク状で posterior echo enhancement を認めたが周辺低エコー帯はみられなかった (Fig. 1)。脾は著明に腫大し、脾門部では脾静脈の著しい拡張を認めた。

腹部CT検査：肝右葉の前上区域に内部に low density area をもつ腫瘍陰影がみられた (Fig. 2)。

腹部血管造影：選択的肝動脈造影で肝右葉に13×13cmの hypervascular な tumor があり、さらに右葉及び内側区域に多数の娘結節を認めた (Fig. 3)。

入院後経過：当院の第一回入院では、安静の

みで症状は軽減し昭和60年12月18日に退院した。その後通院治療していたが、昭和61年2月下旬より時々上腹部痛が出現し3月8日上腹部の激しい痛みと悪心、嘔吐を訴え再び入院となった。皮膚及び球結膜に黄疸を認め肝は正中線上4横指触知され、前回入院時と比較して明らかに増大していた。総ビリルビン値6.9 mg/dl, GOT 150IU/dl,  $\alpha$ -フェトプロテイン217,680ng/ml と増加を認め、また超音波で腹水を認めた。黄疸は徐々に増強し、3月30日より呼吸困難出現、胸写上著明な肺うっ血の所見が認められた。4月4日、上腹部の激痛と低血圧をきたし、腹部の膨満が著明となった。腹腔穿刺により血性腹水が確認された。以後、貧血の増強、腎不全、呼吸不全の状態となり、4月9日死亡した (Fig. 4)。

#### Laboratory date (Table 1)

##### Hemogram

WBC	3,500/mm <sup>3</sup>
RBC	401×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
Hb	13.0/dl
Ht	39.3%
PLT	8.5×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
PT	15.2 s
HPT	95-%

##### Serological

CRP	(1+)
HBsAg	(+)
anti-HBs	(-)
HBeAg	(-)
anti-HBe	(+)
anti-HBc	(×200) 99.9%
AFP	15.5×10 <sup>4</sup> ng/ml

##### Blood chemistry

T. Bil	1.8 mg/dl
GOT	74 IU/dl
GPT	27 IU/dl
ALP	13.6 GRU
LDH	480 IU/l
r-GTP	50 IU/l
TTT	4.7 KU
ZTT	13.0 KU
T.P	6.2 g/dl
Alb	3.4 g/dl
CHE	0.43 $\Delta$ PH
ICG R <sub>15</sub>	33%

##### Urinalysis

np

##### Stool

occult blood (±)

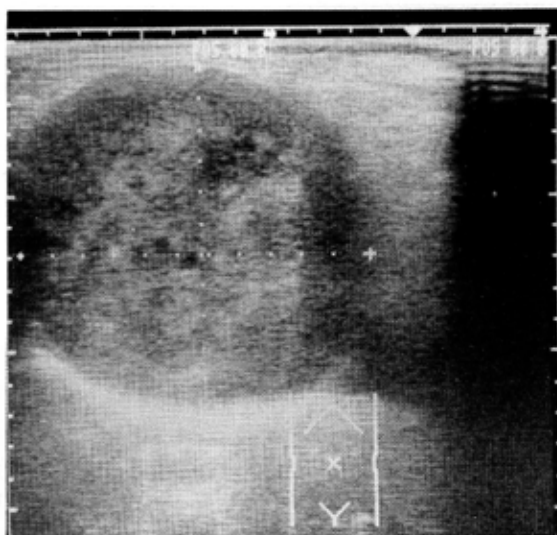


Fig. 1 Ultrasonography indicates the large mass (10.2×10.9cm) in the right hepatic region.

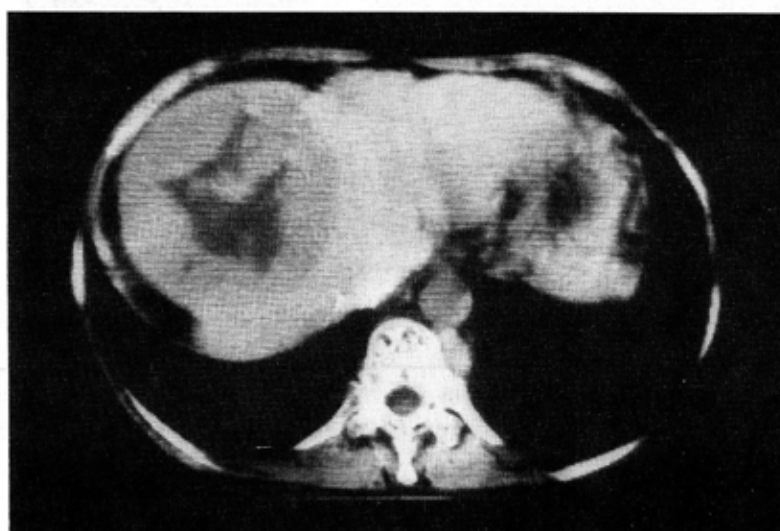


Fig. 2 CT scan demonstrates a large mass with area of low density in the anterior superior region.

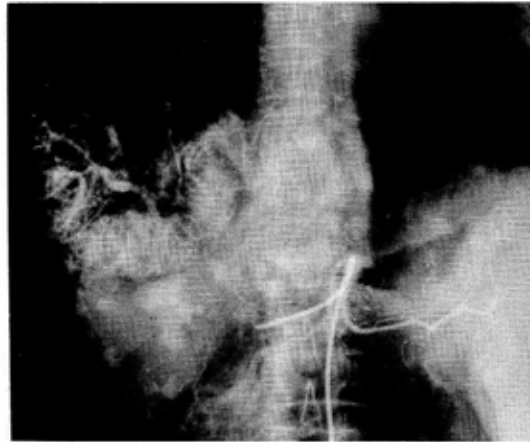


Fig. 3 Celiac arteriography reveals the hypervascular tumor (13×13cm) in the right hepatic region.

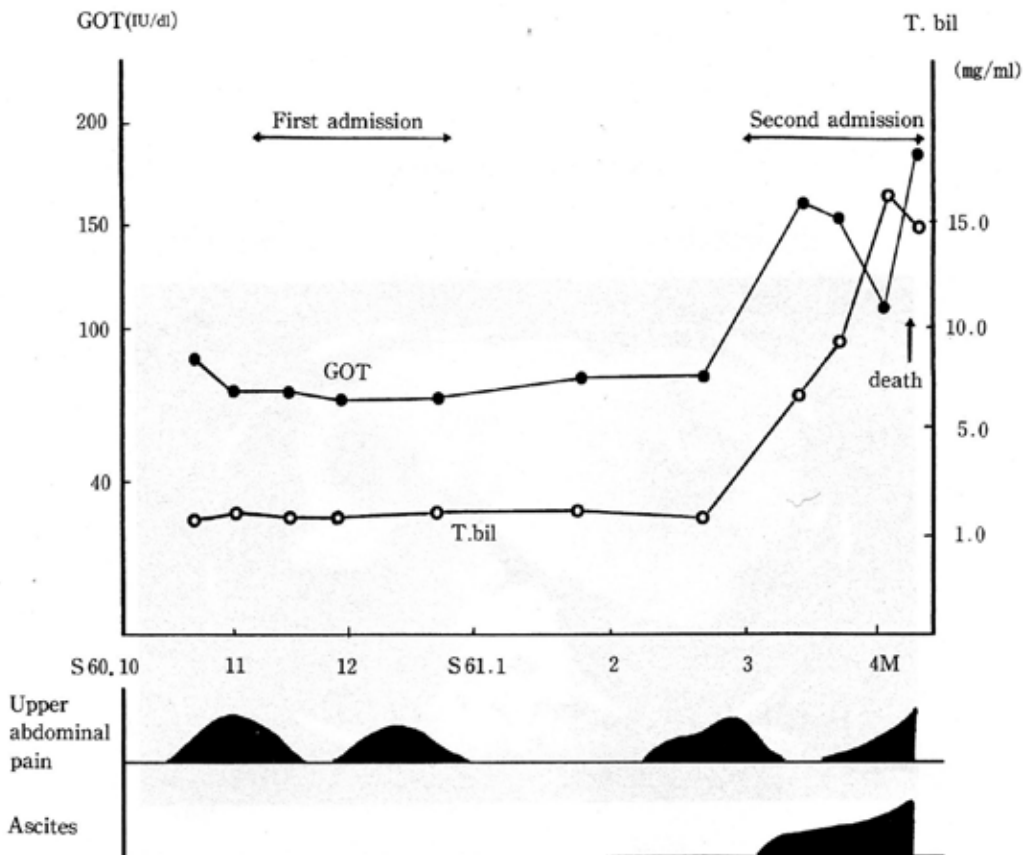


Fig. 4 Clinical course after admission

## 剖 検 所 見

剖検は死後2時間でおこなされた。全身皮膚に黄疸があり、下腿に浮腫を認めた。前胸部正中に22cm、下腹部正中に11cmの手術痕が認められた。腹部は著しく膨満し、開腹すると4,800mlの血性腹水が貯留していたが、凝血塊は認められなかった。

A) 肝臓及び肝部下大静脈：肝は重量3,300gで直径12cmの巨大結節型の腫瘤が右葉上部を占め、右横膜下面と癒着していた。巨大腫瘤の剖面 (Fig. 5) では緑色部と黄褐色部が区別され、中心部は壊死に陥っており周囲肝組織とは薄い線維性組織によって区分され境界は明瞭であった。非腫瘍部の表面には、1～3mmの結節が多数認められた。

組織学的に腫瘍部は Edmondson 分類II度の異型性を示す索状型の肝細胞癌 (Fig. 6) であった。非腫瘍部の間質は広さが0.5mm以下で不規則かつうっ血を伴う偽小葉からなる甲'型肝硬変の像であった。肝静脈には壁肥厚がみられ門脈では門脈域間相互の線維性結合 (P-P結合) がみられた (Fig. 7)。

肝部下大静脈は、右心房流入部より2cm遠位側に3～4cmの厚さで約1cm幅の石灰化した円盤状の膜様物によって狭窄されていた (Fig. 8)。

B) その他の所見：脾は重量360gで著明なうっ血を認め、消化管粘膜には浮腫が高度であった。

C) 転移：他臓器およびリンパ節への転移は認められなかった。

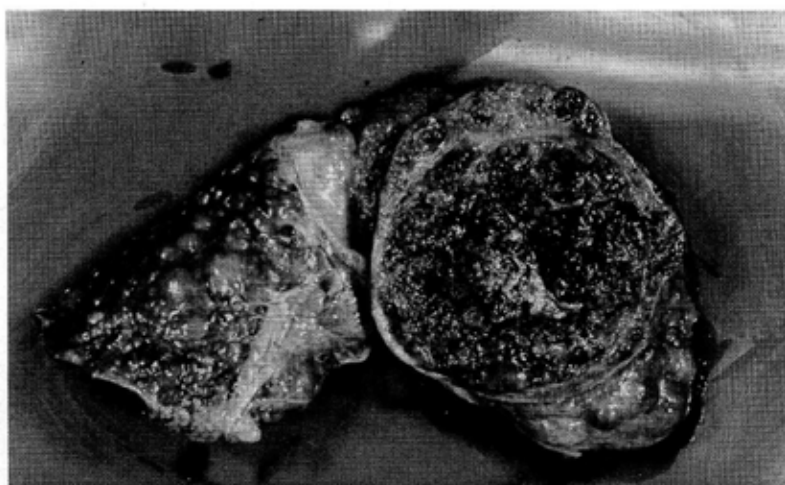


Fig. 5 Central necrosis is observed on the cut surface of the encapsulated tumor. Multiple daughter nodules are also seen in the surrounding liver tissue.

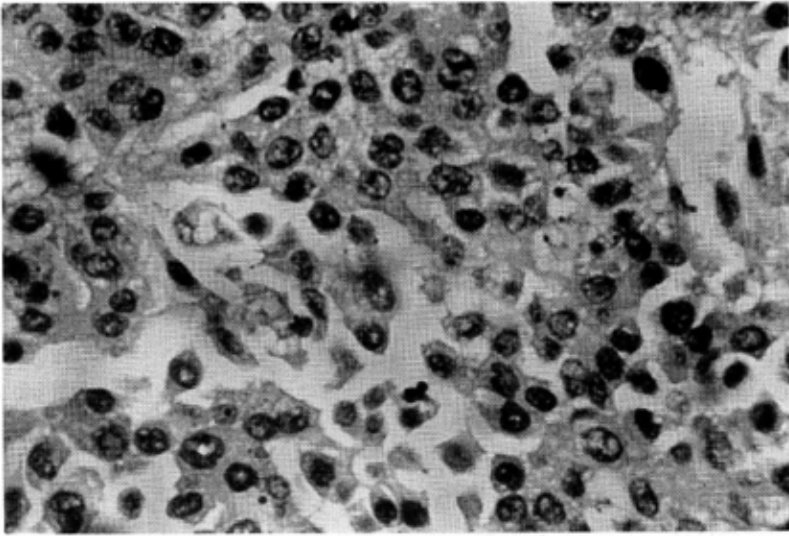


Fig. 6 This photograph shows a Grade II hepatocellular carcinoma by Edmondson's classification. (HE stain,  $\times 400$ )

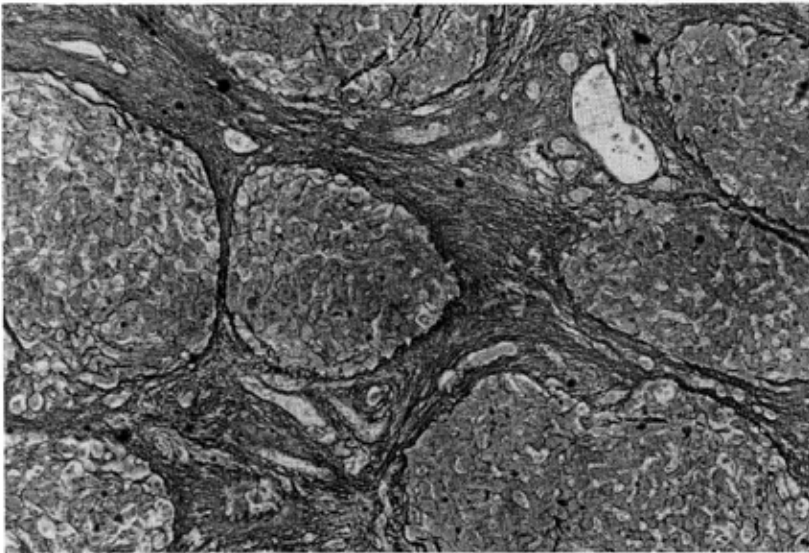


Fig. 7 Micronodular cirrhosis with relatively wide septa is shown. (silver stain,  $\times 40$ )



Fig. 8 Note membranous stenosis with calcification in the hepatic segment of the inferior vena cava.

## 考 察

わが国における Budd-Chiari 症候群の頻度は、剖検例の0.15~0.16%と報告されている<sup>3,4)</sup>。性別では特に差はみられていない。本症候群を成因によって分類すると、原因不明の特発性のものと明らかな原因に附随して起こる二次性のものがあり、わが国では、特発性の大部分は肝部下大静脈の膜様閉塞によるものである。Parker<sup>5)</sup>は、1969年に文献上の149例と自験例15例の本症候群を検討し、それらのうち49例(29.9%)について肝静脈閉塞の原因を明らかにした。その原因として下大静脈の先天異常(膜様閉塞)、外傷、多血症、住血吸虫症、下大静脈の腫瘍、肺癌、肝癌などをあげている。

本症候群の一般にみられる臨床症状は下大静脈閉塞によるものと肝うっ血による門脈圧亢進症状があげられる。下大静脈の閉塞症状として、下肢の浮腫、静脈拡張、色素沈着、潰瘍形成、腹壁から前胸部にかけての静脈怒張がある。また肝静脈血の還流障害による症状として、腹部

不快感、腹痛、食欲不振、悪心嘔吐、肝腫大、腹水の貯留がある。しかし、一般肝機能検査は、ほぼ正常か軽度の異常を呈する場合が多い。本例においても昭和51年 Budd-Chiari 症候群と診断された際、全身倦怠感、腹壁静脈の怒張がみられたが、特に肝機能異常は指摘されていなかった。

本症候群は肝細胞癌の合併率が高いといわれ中村ら<sup>6)</sup>によると41%、Simson<sup>7)</sup>によると47.5%と報告されている。このように本症候群に肝細胞癌の合併率が高いことについて、Simson は長期にうっ血した肝では肝細胞が減少し、その結果肝細胞の turnover が増加することにより腫瘍形成機構が助長されるのではないかと述べている。さらに、南アフリカにおいて Budd-Chiari 症候群に合併した肝細胞癌の HB<sub>s</sub> 抗原陽性率は 22.2%で、一般住民の HB<sub>s</sub> 抗原陽性率(8.7%)よりも高いが肝細胞癌全体の HB<sub>s</sub> 抗原陽性率(33.7%)より低率であった。このことより、HB ウイルスは、Budd-Chiari 症候群の肝細胞癌発生にあまり関与していないであろうと述べている<sup>7)</sup>。



また奥田<sup>9)</sup>は、日本における一般住民の HB<sub>s</sub>抗原陽性率は2%であるが南アフリカでは8.7%と日本の4倍以上あるのにもかかわらず、日本と南アフリカでの Budd-Chiari 症候群における肝細胞癌発生率に差がほとんどなかったことについてふれ、彼も Simson が述べたと同様に HB ウイルスが少なくとも本症候群における肝細胞癌合併の大きな要因ではないであろうと述べている。

本症候群の病理所見の特徴は、中心静脈の拡大と壁肥厚ないし硝子化、小葉中心部の肝細胞壊死を伴う出血、門脈分枝およびリンパ管の管腔が著明に拡大し、うっ血肝の所見を呈することなどがあげられる。さらに、病変が進行すると隣接の中心静脈間相互の線維性結合 (C-C 結合)、引き続いて中心静脈と門脈域間に線維性結合 (C-P 結合) が生じ、うっ血性肝硬変が成立する<sup>9,10)</sup>。本例では、肝静脈の壁肥厚および Sinusoid の拡大がありうっ血に伴う変化も認められたが、P-P 結合が主体であり、通常のうっ血性肝硬変の域を越え肝炎後性の肝硬変と同様の病理組織像を呈していた。

肝細胞癌は大部分(約80%)<sup>11)</sup>が肝硬変に伴なって発症してくるが、肝硬変の成因により多少頻度の差を認める。例えば、B型や非A非B型肝炎ウイルスによる肝硬変は比較的高率に肝細胞癌を発症し、アルコールによるもの<sup>12)</sup>や本邦において比較的にまれな自己免疫性の肝疾患 (PBC, ルポイド肝炎) は肝細胞癌を合併しにくいといわれている<sup>13,14)</sup>。従来より HB ウイルスと肝細胞癌との関係は多方面から研究され、最近 HBV-DNA が肝細胞癌の遺伝子内に組み込まれていることが証明されるようになり<sup>15)</sup> oncogenic virus として位置づけされてきたように思われる。しかし一方で Budd-Chiari 症候群のように慢性のうっ血によっても肝細胞癌が高率に合併することも事実である<sup>7)</sup>。いづれにしても、肝硬変の成因により肝細胞癌の発生頻度に差を認めることは非常に興味のあることであり、本例も肝細胞癌の原因を考える上で貴重な症例と思われた。

ところで、一般に腫瘍の発育は、分化度の高いもの程遅いといわれ、また肝細胞癌では被包を有する方が、有しないものよりも発育が遅い

といわれている<sup>16)</sup>。さらに、癌の増殖、発育をあらわすものとして腫瘍容積倍加時間 (doubling time, 以下 DT) があるが、真島<sup>17)</sup>は、DT が59日以内を rapidly growing type, 60~119日以内を intermediate growing type, 120日以上を slow growing type とし DT と survival time 間には、有意な正の相関があると述べている。本例では、Edmondson II 型の肝細胞癌であり、また癌部と非癌部との境界に被膜を形成していた。さらに、DT が201日と slow growing type を示していた。このことより肝細胞癌と診断された後も2年という長い経過をとっていたと考えられる。

## おわりに

本例は、肝細胞癌を合併した Budd-Chiari 症候群で貴重な興味ある症例であった。本例の病理組織所見は、肝炎後性肝硬変と同様の組織所見であり肝細胞癌合併の成因を判別することは困難であった。今後、Budd-Chiari 症候群の肝細胞癌発生機序については、更に症例を累積し総合的に研究する必要があると思われた。

本稿を終えるに当たり齊藤厚教授の御校閲に謝意を表します。

## 参考文献

- 1) Budd, G: *Krankheiten der Leber*, Deutsh von Henoch Berlin, 1846.
- 2) Chiari, H: Ueber die selbständige Phlebitis obliterans der Hauptstämme der Venae hepaticae als Todesurache. *Beitr. Z. Path, Anat, u.z. allg* 26, 1-18, 1899.
- 3) Takeuchi, J. et al.: Budd-Chiari syndrome associated with obstruction of the inferior vena cava. *Am. J. Med.* 51, 11-20, 1971.
- 4) 橋本紀三, 他: Budd-Chiari 症候群の一部検例. *福岡医誌* 54, 76-87, 1963.
- 5) Parker, RGF: Occlusion of the hepatic veins in man. *Medicine* 38, 376-402, 1959.

- 6) Nakamura, T. et al.: Obstruction of the inferior vena cava in the hepatic portion and the hepatic veins. *Angiology* 19, 479-498, 1968.
- 7) I.W.Simson: Membranous obstruction of the inferior vena cava and hepatocellular carcinoma in South Africa. *Gastroenterology* 82, 171-178, 1982.
- 8) Kunio Okuda: Membranous obstruction of the inferior vena cava, Etiology and relation to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 82, 376-379, 1982.
- 9) Sherlock, S: The liver in heart failure, Relation of anatomical, functional, and circulatory changes. *Br. Heart J.* 13, 273-293, 1951.
- 10) White JT, et al.: Hepatic abnormalities in congestive heart failure. *Circulation* 3, 501-507, 1951.
- 11) Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, et al.: Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 consecutive cases autopsied in ten years. *Cancer* 51: 863-877, 1983.
- 12) Mori W, Shah M: A comparative pathological study of liver cirrhosis and primary hepatic cancer between Cambridge and Tokyo. *Gann* 63, 765-771, 1972.
- 13) 渡辺悟志, 山舖昌由, 石原清, 市田文弘: 原発性胆汁性肝硬変の経過と予後, *肝胆膵* 7, 217-225, 1983.
- 14) 山本祐夫, 黒木哲夫, 溝口靖紘: 自己免疫性肝炎のステロイド療法, *肝胆膵* 9, 947-953, 1984.
- 15) Summers, J., Smolec, J.M., Werner, B.G. et al.: Hepatitis B virus and woodchuck hepatitis virus are members of a novel class of DNA viruses. in *Viruses in naturally occurring cancers*. [ed Essex, M., Todaro, G. and zur Hausen, H.] pp. 459-470, Cold Spring Harbor Laboratory, N. Y., 1980.
- 16) 小幡裕・水本龍二: 肝細胞癌—早期発見のために—久保保彦, 真島康雄編, 中外医学社 49-55, 1986.
- 17) 真島康雄: 超音波断層法による肝細胞癌の発育速度とその臨床的意義, *肝臓* 25, 754-765, 1984.

## **An autopsy case of Budd-Chiari syndrome with hepatocellular carcinoma.**

Choji Ohwan, Shigeyoshi Terukina, Tominori Oyakawa, Hiroshi Sakugawa

Masaaki Uehara, Keizo Kadena, Fukunori Kinjo, Kazumine Kobari

Takayoshi Toda\*, Masao Maeshiro\*\*

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Ryukyus

\*Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, University of Ryukyus. \*\*Department of Surgery, Okinawa Chubu Hospital

Key word: Budd-Chiari syndrome, hepatocellular carcinoma

### **Abstract**

A 65 years old female was admitted to our hospital in October 1985 because of right hypochondralgia. Her medical history revealed that she had undergone an operation for Budd-Chiari syndrome in 1976. A diagnosis of hepatocellular carcinoma was made in April 1984. However, neither a surgical operation nor chemotherapy was carried out due to marked deterioration of liver function.

At our hospital, ultrasonography showed a large tumor measuring  $10.2 \times 10.9$  cm in the right hepatic lobe. A marked elevation of  $\alpha$ -fetoprotein (155,920 ng/ml) was also detected by serologic examination. She died of respiratory and renal failure in April 1986. Post mortal examination demonstrated the presence of membranous stenosis of the inferior vena cava and hepatocellular carcinoma based on liver cirrhosis. The long survival of this patient from the time of detection of hepatocellular carcinoma was ascribed to Grade II hepatocellular carcinoma of Edmondson's classification.

The pathogenesis of hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome was briefly discussed with relation to the present case.