

第 383 回東京医科大学臨床懇話会

肝類上皮性血管内皮腫の一切除例

A Case of Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma

日 時：平成 20 年 7 月 22 日 (火) 18:10~19:40
場 所：東京医科大学八王子医療センター 手術棟 3 階講堂
担 当：東京医科大学八王子医療センター消化器外科
関連診療科：東京医科大学八王子医療センター放射線科
東京医科大学八王子医療センター病理診断部
東京医科大学八王子医療センター消化器内科
司 会 者：粕谷 和彦 (消化器外科講師)
発 言 者：野村 朋壽 (消化器外科)
佐口 徹 (放射線科)
安田 祥浩 (消化器外科)
井上 敏史 (卒後臨床研修センター)
橋本 剛史 (放射線科)
青木 達哉 (外科学第三講座主任教授・臨床懇話会委員長)
島津 元秀 (消化器外科教授)
園田 一郎 (消化器外科)
朝本 有紀 (卒後臨床研修センター)
小林 慎吾 (卒後臨床研修センター)
岩瀬 理 (免疫・血液内科講師)
芹澤 博美 (病理診断部准教授)

粕谷 (司会)：これから第 383 回東京医科大学八王子医療センター臨床懇話会を開催いたします。担当教室は消化器外科、関連診療科は放射線科、同病理診断部、同消化器内科の 4 科、演題名は肝類上皮性血管内皮腫 (Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma. 以下 HEHE) の一切除例です。本症例を演題として取り上げた理由は、日常臨床において肝臓に結節性病変が認められた場合、良・悪性の別だけでなく、その質的診断に難渋することがあるからです。HEHE は非上皮性の低悪性度腫瘍に分類されます。稀な非上皮性の悪性腫瘍の中では比較的頻度が高く、Hypovascular な多発性の画像所見を呈するため、転移性肝腫瘍との鑑別が重要な疾患です。本症例は腫瘍が肝の両葉にまたがったため通常の術式では切除不能と判断されましたが、二期的肝切除を行うことで腫瘍を完全に切除し

得ました。最近の肝切除術の手術方法や安全性についても同時に言及し得る症例と考えます。それでは、まず消化器外科、野村医師に当症例の臨床経過についての説明をお願いします。

症 例 提 示

野村 (消化器外科)：症例は 35 歳の女性。主訴は上腹部から背部の不快感です。既往歴、家族歴に特記事項なし。2006 年 6 月より上腹部から背部の不快感があり、他医を受診。CT 検査で肝血管腫と診断されて経過観察となりました。同年の 11 月に CT 撮影をしたところ、腫瘍径の増大を認め、腹部血管造影と PET-CT と肝生検が施行されました。PET-CT では肝 S8 と S4 に腫瘍を認めました。FDG の集積度を示す max SUV 値は 5.1 から delayed scan にて 6.6 に増加し、癌の集積

パターンを呈しました。経皮肝生検の病理診断では、紡錘系細胞の増生がみられ、特殊染色では Cytokeratin、AE-1/AE-3 (-)、S100 (-)、L26 (-)、CD-3 (-)、CD31 と CD34、Ⅷ因子関連抗原が陽性であり、HEHE と診断されました。腫瘍マーカーCA、CA19-9、PIVKA-II、DUPAN-2、SPAN-1 は、2006年7月、10月、2007年1月の3回ともいずれも正常値で、翌2007

年3月に当院に紹介となりました。

当院入院時検査所見では軽度の炎症所見のみ認めましたが、腫瘍マーカーCEA、CA19-9、AFP はいずれも正常値でした。腹部CT検査では肝S8からS7に及ぶ径8 cm大とS4に径4 cm大、外側区域に径2 cm大の腫瘍を認め、動脈相と門脈相で腫瘍辺縁のみが、静脈相で内部の一部が造影されました。腹部MRI検

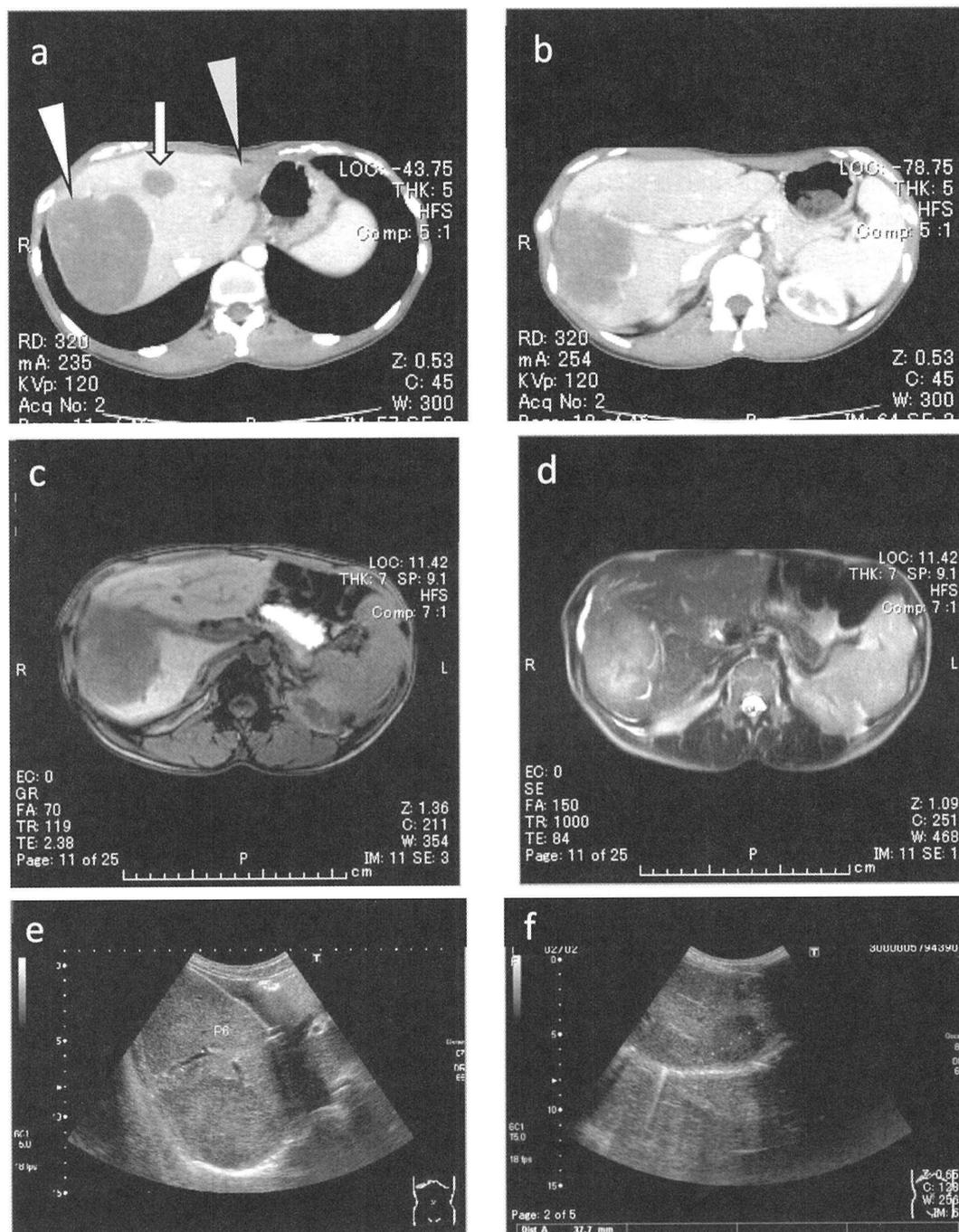


図1 前医の造影CT；肝S8-7にかけて径8 cm (白矢頭)、S4に4 cm (白矢印)、外側区に径2 cmの腫瘍 (灰色矢頭) を認めた (a, b)。前医のMRI；腫瘍は全体的に乏血性であり、T1強調像で低信号、T2強調像で高信号を呈した (c；T1強調、d；T2強調)。前医の腹部超音波像；肝S8-7の腫瘍 (e) も外側区の腫瘍 (f) のいずれも低エコー像を呈した。

査では T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号となり、腹部超音波検査では S8 から S7、S4 に low echo mass を認めました。術前診断では、最大径の腫瘍は前後区域にまたがり、また S4 にも存在する多発性の類上皮血管内皮腫、S2、S3 は線維性変化または腫瘍の診断となりました (図 1a-f)。腫瘍を一次的に切除する場合は予定残肝が S4 の一部と S1 のみで全体の 30% 以下のため、切除不可能と判断しました。そこで、初回手術では S2、3 腫瘍を生検し、同部が腫瘍であった場合は肝外側区切除+門脈右後枝塞栓術を施行し、同部が腫瘍でなかった場合は門脈右後枝塞栓術のみ行うことを治療方針としました。門脈右前枝は腫瘍により既に閉塞していました。

2007 年 4 月、初回手術を施行。肝外側区は線維性変化が強く、針生検では診断困難なため、外側区切除術施行、術中迅速診断に腫瘍なしと診断されましたが、永久標本で後に訂正診断となりました (図 2a)。Umbilical vein より門脈内にバルーン、カテーテルを挿入し、フィブリン糊とリピオドール 4 cc にて後枝を塞栓しました (図 2b)。切除肝重量は 30 g、最終病理診断では CD31 陽性で類上皮血管内皮腫でした。

粕谷：ここまでで前医及び当院での経過と 1 回目の手術の説明がありました。経過についてご質問のある方はいらっしゃいますか。

佐口 (放射線科)：前医の画像をあまり見ていないので教えてほしいのですが、増大したというのはどのぐらい短期間で増大したのですか。

粕谷：当時の受け持ち医である安田先生、お願いします。

安田 (消化器外科)：前医からは最新の CT 写真だけを持参されました。紹介状には増大傾向があったと記載されていましたが、具体的な大きさの変化の程度

は不明です。

佐口：分かりました。僕も最後しか見ていなかったもので分からなかったものですから。PET では、肝外側部区の腫瘍の集積はなかったということでもいいですか。

安田：PET のフィルムも持参されておらず、読影所見だけでした。

粕谷：前医のデータがないのは残念です。1 回目の手術で門脈塞栓術が行われました。実際、どのような方法で施行したかについて、施行医の佐口先生、説明をお願い致します。

佐口：これは経回結腸静脈的な門脈塞栓術 (trasileocolic portal vein embolization; 以下 TIPE) になります。手技は安田先生にやってもらいました。通常、門脈を詰める場合の塞栓物質はフィブリン糊です。当科ではペリプラスト P® というのを使います。他にはエタノール、スポンゼルにリピオドールを混ぜたもの、最近では液体塞栓物質の N-butyl cyanoacrylate (NBCA) を使っています。今回は順行性に門脈の Umbilical portion からカテーテルを入れ、後区域で塞栓物質の逆流を防ぐ形でバルーンを膨らませた状態で塞栓物質を注入しました。事前に A 液と B 液を混合した状態では糊はすぐ固まってしまうので、カテーテルの先端が 2 穴で、つまり A 液とリピオドールを混合した B 液をカテーテル内では分離した状態ゆっくり注入しながら詰めていきました。通常、経皮経肝的門脈塞栓術 (Percutaneous transhepatic portal embolization; PTPE) というのは大体門脈を腫瘍と同側 (=切除予定肝側) から刺す方法で、その場合はバルーンの手前に底が 2 個あいているタイプで、そこから A 液、B 液を入れて詰めることになっています。フィブリン糊のいいところは鋳型状に詰めるの

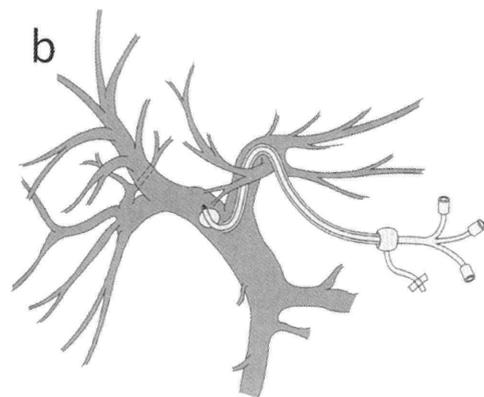
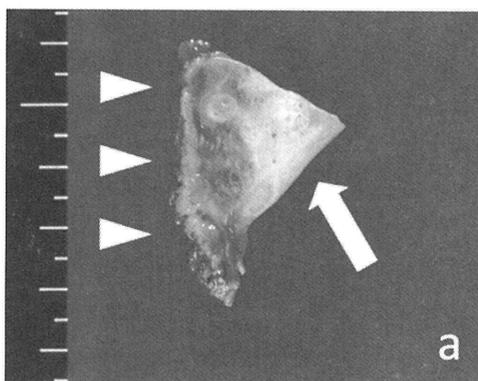


図2 外側区切除標本の割面像；切離面 (白矢頭) と腫瘍部 (白矢印) (a) 門脈塞栓術のシエマ；経門脈臍部 (Umbilical vein) より門脈右枝にカテーテルを挿入 (肝臓外科の要点と盲点、文光堂。幕内雅敏監修より参照転記した) (b)

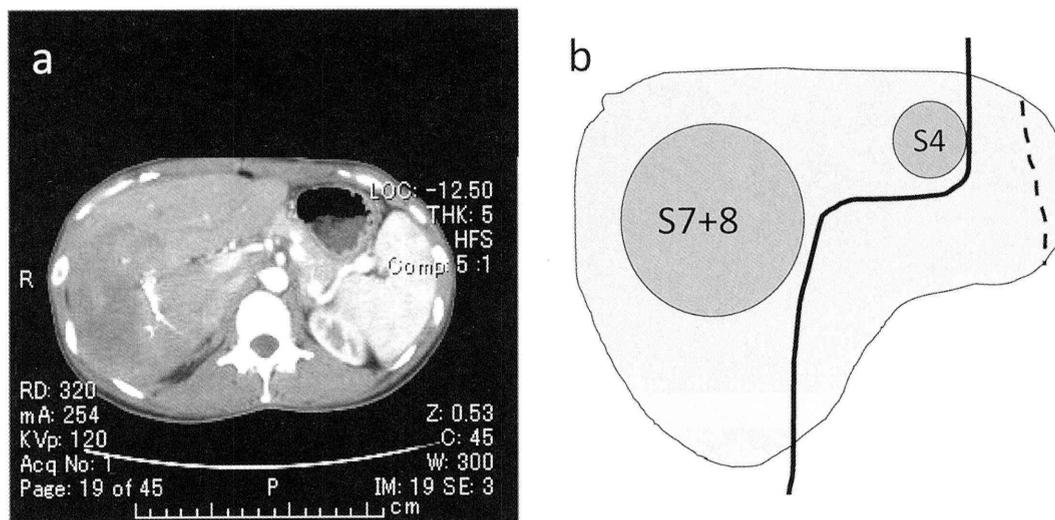


図3 門脈塞栓術 27 日後の CT (a) 第 2 回目の手術のシエーマ；切離予定線 (実線) 肝門索 (点線)

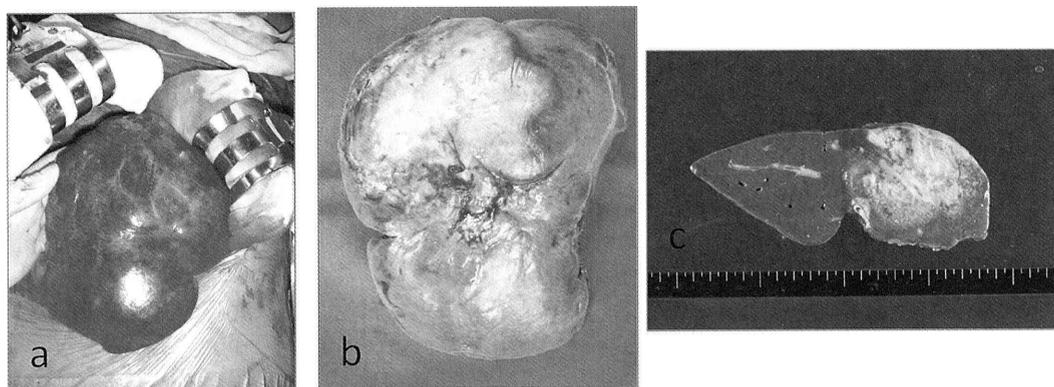


図4 術中写真 (a) 切除標本肉眼像 (b) 切除標本の断面像 (c)

で、同側から詰めた場合、穿刺針を抜去した際に穿刺部の肝表面から出血を起こすことがないというところと、エタノールと違って体に対する合併症や副作用が少ないというところです。

粕谷：経皮的には対側穿刺（残肝側穿刺）はやられていないのですか。

佐口：基本的には同側穿刺です。島津先生からも同側穿刺で頼まれているので、後区域とかであっても体位変換をしながら全例同側穿刺で行っています。

粕谷：それでは、その後の臨床経過について説明をお願い致します。

野村：初回手術後、27 日目に再入院。門脈後枝塞栓後の CT では肝右葉は萎縮し、残肝予定となる S4、S8 は 468 cm^3 と、全肝体積の 44.9% に肥大していました (図 3a)。初回手術より 29 日目に拡大肝右葉切除術を施行しました (図 3b)。出血量は 1,980 ml、プリングル法による肝門遮断を 5 回、計 79 分を行いました。肝切

除量は 790 g。切除標本では、腫瘍は肝の表面に一部露出する白色調の硬結を有し、断面像では S8 から S4 にかけて $90 \times 80 \times 65 \text{ mm}$ 大、S4 に $35 \times 32 \times 30 \text{ mm}$ 大の灰白色腫瘍であり、被膜はなく、境界は不鮮明でした (図 4abc)。病理診断では、腫瘍は類洞内など血管腔内を主座として増殖し、大型多角形の細胞から成り、細胞皮質は広く核は大型不整形でした。病巣部では肝細胞が消失し線維化が進んでいましたが、類洞の構造はよく残存していました (図 5a-d)。初回手術より 1 年 2 カ月現在、外来にてフォロー中ですが、残存肝に再発は認めていません。

肝血管系腫瘍の概要

粕谷：2 回目の手術から、最近外来分の画像までを提示していただきました。この症例は肝類上皮血管内皮という比較的耳なれない腫瘍です。その肝血管系の腫瘍の概念、検査や診断治療の概要について、安田医

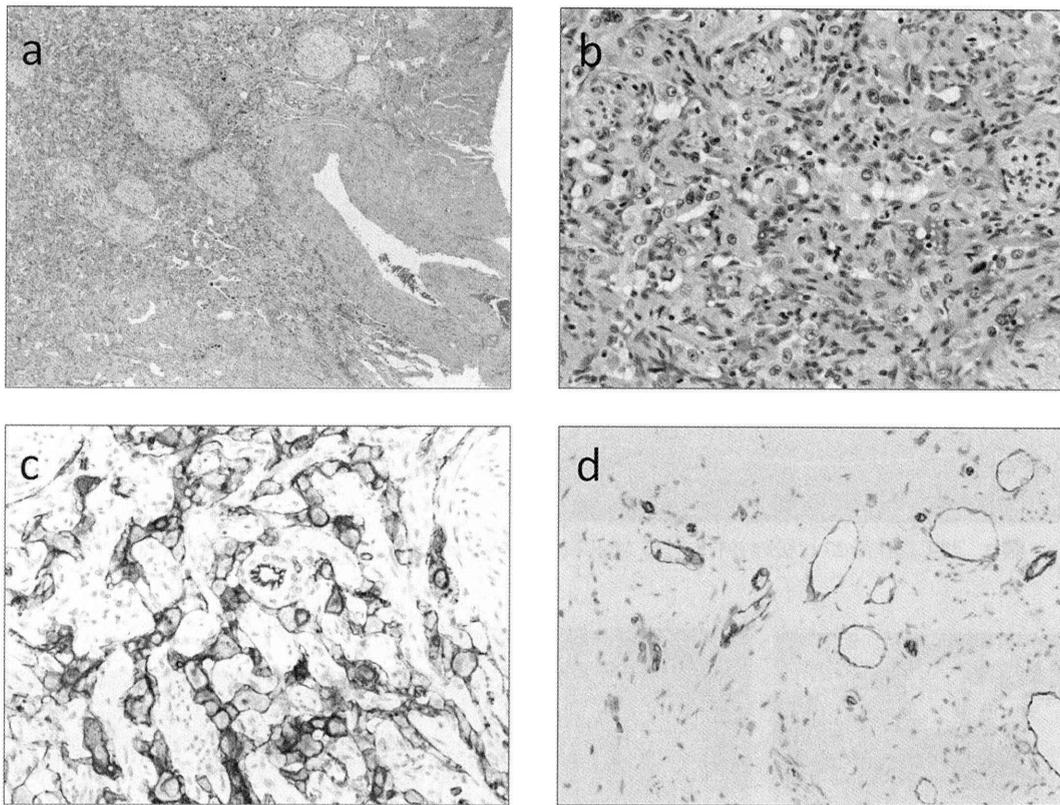


図5 病理所見。HE染色弱拡大 (a) HE染色強拡大 (b) CD31染色 (c) D2-40染色 (d)

師より説明していただきます。

安田 (消化器外科): 肝原発の血管系非上皮性腫瘍としては、主に以下の3つのものがあります。肝血管腫、HEHE、肝血管肉腫です。肝血管腫ですが、良性非上皮性腫瘍の代表で肝良性腫瘍の約80%を占めます。剖検例で3.6%の頻度で認め、女性にやや多いとされています。海綿状血管腫と毛細管性血管腫に大別されますが、肝臓では前者がほとんどです。内皮細胞で覆われた血管網から成る結節性の腫瘍で、結合織性隔壁で分けられた大きな血管腔の集合から成り被膜はありません。大部分は4cm以下ですが30cmに達するものもごくまれにあり、肝内のすべての区域に発生し肝表面直下に存在することもあります。多くは単発ですが約10%に多発例を認めます。画像診断ではMRIが最も鋭敏で多くが確定診断されます。典型例ではT1強調像で均一な低信号、T2強調像で均一な高信号となります。造影CT、造影MRIでは辺縁から中心に向かって造影され、造影が長時間持続します。腫瘍は大きくなるにつれて非典型的な画像を示す症例が増え、他の疾患との鑑別困難な症例が認められるようになります。大部分が無症状で剖検時や他疾患での画像検査時に偶然発見されることが多く、有症状は約

13%で主に腹痛、右季肋部不快感、腹満感などがあります。急速に増大することはまれですが、5cm以上になると周囲臓器への圧迫症状や自然破裂例が多くなります。腫瘍径が15cmを超えると血管腫内の血栓形成により血小板や凝固因子が消費され、DICを呈することがあります (Kasabach-Merritt症候群)。5cm以下で無症状の血管腫例は経過観察でよく、治療の絶対的適応は腫瘍の破裂、腫瘍内出血、Kasabach-Merritt症候群です。相対的な適応は5cm以上の腫瘍で圧迫症状や外傷性破裂の危険性があるもの、悪性疾患との鑑別が困難なものです。治療の第1選択は肝切除術で、切除の困難な例では肝動脈塞栓術や放射線治療が行われます。肝切除で腫瘍の残存がなければ再発はありません。

HEHEは比較的まれな悪性腫瘍で本邦で約90例が報告されています。発生頻度は10万人に1人以下で中年女性に多く、肝臓以外にも脾臓、骨、脳、心臓、軟部組織、胃、リンパ節に発生します。多形性の類上皮細胞様の腫瘍細胞が不規則に集簇し、免疫染色上、VIII因子関連抗原陽性、CD34や31が陽性、通常は非硬変肝から発生します。症状は腹痛が最も多く、次いで肝腫大、体重減少、黄疸などですが約3割は無症状です。

画像診断では特徴的な所見に乏しく、確定診断は困難な場合は病理学的検索が必要となります。経皮的針生検では採取組織量が少ないため、開腹下、または腹腔鏡下腫瘍生検も考慮されます。発見時には約80%以上が多発しており、そのほとんどが肝両葉にまたがっています。発育は比較的緩徐ですが、診断時に約36%の症例で肝外病変(肺、リンパ節、腹膜、骨、脾臓、横隔膜の頻度)を有しています。治療の第1選択は外科切除ですが、肝両葉多発や肝外病変を有する切除不能例が多く、切除率は15%程度です。切除例の5年生存率は欧米の治療例で75%、無治療例でも約30%で予後は比較的良好ですが、急速に悪化する症例もあります。欧米では切除不能症例に対して積極的に肝移植が行われています。限局していれば肝外病変を有する症例でも肝移植の適応とされ、5年生存率は50%を超えています。本邦でも1例の生体肝移植が報告されていますが、約8カ月後に腰椎転移にて亡くなっています。化学療法は、5-FUを中心にマイトマイシン、アドリアマイシン、塩酸エピルビシンの肝動注やIL-2、interferon α -2bの全身投与が行われていますが、有効性については明確ではありません。

肝血管肉腫は肝原発悪性腫瘍であり、剖検例中0.26%で非上皮性悪性腫瘍の中では最も高頻度です。本邦では約150例が報告され、高齢男性に多く、トトロラスト、塩化ビニール、砒素などとの関連が指摘されていますが大多数は原因不明です。血管内皮細胞由来の腫瘍細胞は、免疫染色上VIII因子関連抗原、CD34、CD31が陽性となります。症状は腹痛、肝腫大、腹水など非特異的なものが多く、腫瘍の破裂により急性腹症の症状を示すこともあります。約3割の症例で腫瘍の破裂があり、腫瘍内出血によるDICを合併する症例も認められます。画像診断では特徴的な所見に乏しく、HEHEと同様に確定診断は困難なことが多く、確定診断には病理学的なものが必要です。経皮的針生検では腹腔内出血や腹膜播腫の危険性があることもあり、開腹下、または腹腔鏡下腫瘍生検を考慮する必要があります。発見時には肝両葉に多発例が多く、肺や脾臓などに転移することも多くみられます。治療の第1選択は外科的切除ですが、多発、転移、破裂やDIC合併例も多く切除可能症例は少ないです。切除不能症例に対し放射線療法、5-FU、シスプラチン、アドリアマイシンなどの肝動注、IL-2の全身投与が行われていますが、有効性は認められていません。平均生存期間は4-5カ月と極めて予後不良で、切除例にお

いても長期生存例はごくわずかです。

鑑別診断のまとめです。HEHE、肝血管肉腫、一部の巨大血管腫では造影CT、MRIのパターンが類似しており、画像診断のみでの鑑別は困難です。転移性肝腫瘍や肝内胆管癌、肝細胞癌との鑑別が困難な例もあります。多発例や腫瘍が増大するなど悪性を疑う画像所見では病理学的検索が必要です。低侵襲のため経皮的針生検も考慮されますが、腹腔内出血や腹膜播腫の危険性があること、採取組織量が少なく確定診断が困難な例が多いことを理解しなければいけません。このような場合は開腹下、または腹腔鏡下腫瘍生検が考慮されます。HEHEと肝血管肉腫では病理学的にも診断困難例が存在します。

粕谷：安田医師の説明のように、血管系の腫瘍というのは、もちろん典型例では鑑別診断可能なのですが、診断に難渋するような例も少なくないようです。症例ごとに十分ディスカッションが必要だということのような印象を受けます。何か質問はありますでしょうか。

井上(臨床研修医)：肝血管系腫瘍を生検されるということですが、先ほども出血や播腫の可能性があるので、どのような段階で生検を判断されますか。生検の禁忌などはあるのでしょうか。

安田：1番目の質問ですが、画像所見で診断できれば一番いいと思うのですが、先ほどお話ししたように多発例や腫瘍が大きくなる例などで画像診断が困難な場合は生検が必要になってくると思います。文献的には針生検も行われていますが、肝血管肉腫に対し針生検した症例の10%に腹腔内出血を認めて死亡したという報告もあります。安全を第一に考えるならば、全身麻酔下に腹腔鏡の生検が一番いいと思います。生検の時期ですが、肝血管肉腫などは予後が4-5カ月なので、診断に迷った場合は生検を考慮するのがいいと思います。肝生検の禁忌ですが、一般的にはDICと血小板減少等の出血傾向です。

肝血管系腫瘍の画像診断

粕谷：この症例の画像診断が難しいと思います。放射線科の橋本先生より、この症例の詳細を振り返って説明をお願い致します。

橋本(放射線科)：HEHEの教科書的な所見、CTとかの所見をお話しします。単純CTでは肝実質より低吸収を示し、時に内部に石灰化を見ることが多いです。造影CTでは腫瘍の早期相での染まりは弱く、門

脈相や平衡相で辺縁から染まってきます。これらの所見は胆管細胞癌などの線維成分の多い腫瘍で見られる delayed enhancement と同様と考えられ、特徴的とは言えません。このように画像上からは転移性肝癌や硬化性胆管癌との鑑別が困難な例が多いと思われまます。MRI では T1 強調像で低信号、T2 で高信号ですが、この信号パターンも多くの腫瘍に見られる非特異的所見です。ダイナミック造影 MRI でも、CT と同様に Hypovascular で辺縁から染まってくる造影パターンも示します。血管造影では Hypovascular という報告が大部分なのですが、Hypervascular な腫瘍の報告も見られました。Fujii らによると、HEHE はその発育形式から結節型とびまん型に分類され、結節型からびまん型に変わっていくとされます。結節型から変化したびまん型の HEHE の画像的特徴として、腫瘍が肝の辺縁や被膜直下に沿って存在し、Hypovascular から徐々に vascularity が増加してきます。腫瘍内に多くの Hypovascular spot が発生し、一部石灰化が出てきます。3つ目の画像的特徴として、肝表面の輪郭を変えないと述べています。本症例の場合も最初は血管腫と考えられ、生検にて診断された後に当院を紹介されたため、当科に求められたのは腫瘍の広がり診断と個数と手術に向けた治療計画でした。ダイナミック造影の動脈相、門脈相、静脈相では、血管腫や転移とは所見が異なっていると思います。所見として肝右葉を主座として一番大きな腫瘍があり、S4 にも同じような造影パターンを呈する腫瘍がありました。外側区にも腫瘍があるのですが、これだけは静脈相で染まっていた (図 1a)。本症例の特徴としては、多発肝腫瘍、35 歳の若年発症、非肝硬変であることが挙げられます。普通、転移や血管腫ですとダイナミック造影で辺縁からの綿花状濃染やリング状濃染が見られますが、本症例ではそれらの所見が全く見られないというか、乏しいので、変な画像だなという印象を受けます。腫瘍内にネクロシスのような液状成分や膿瘍のような液状成分も見られないし、胆管細胞癌を考えさせるような末梢胆管の拡張もありません。肝細胞癌にしては早期濃染も肝硬変のバックグラウンドもありません。胆管細胞癌にしては辺縁のリング状濃染も内部の壊死もなく、すごく均一に染まっています。多発肝腫瘍ということで肝転移を鑑別に挙げなければいけないと思うのですが、若い女性ということと原発腫瘍が全く見当たらないことから否定されます。血管腫にしては増大傾向があったということや、綿花状の濃染パターンが

ないということ考えにくい。肝膿瘍に関しまして、内部の液状成分や臨床経過、発熱がないということ、肝限局性結節性過形成 (FNH) にしても、早期濃染や持続的な染まりがないということから否定的でした。画像的特徴としては、線維成分が多い腫瘍なのだろうと。CT 所見は右葉前区域を主座として後区域にも進展し、門脈後区や胆管枝も浸潤していました。そのため右前区域切除だけでなく、右葉切除が必要と評価しました。肝 S4 の病変も右前区域の主病変と類似の造影パターンでしたので、これも肝の HEHE と診断しました。しかし左葉外側区の腫瘍だけが染まってくるので、この病巣が本当に HEHE なのか、非腫瘍性の病変なのかというのは画像からは断定しかねました。MRI では T1 で低信号、T2 で高信号です (図 1c、d)。血管腫とは異なる不均一な高信号で、他の病変部と少し異なっていました。ダイナミック造影でも辺縁から徐々に染まるパターンでした。

治療計画は先ほど野村先生がお話しされたとおりです。門脈の右前区域が腫瘍でつぶされているので、手術と一緒に後区域を詰めることによって、正常な肝実質を 1 回目の手術の時に代償性に肥大させる二期的な手術を行ったとお聞きしています。1 回目の手術時に TIPE を行いまして、2 回目の手術で残す予定の S4 の腹側と尾状葉が十分大きくなっているのを見ていただけたと思います (図 3a)。2 回目で拡大右葉切除を行い、残肝量が 300 g で十分残せたとお聞きしています。拡大右葉切除術直後の CT 像ですが、S4 の P と S1 が十分残っています。

粕谷：橋本先生、ありがとうございます。本例の画像診断について、質問はありますでしょうか。

島津 (消化器外科)：ちょっとコメントなのですが、この症例は、外側区を初め取るか取らないかを針生検による迅速病理で決める予定でした。実際はかなり瘢痕化したような萎縮した外側区で、針生検ではとても組織を取れそうもなく、外側区全体を切除しても腫瘍を切除しても手術侵襲は変わらないと判断し、HEHE が分からない時点で外側区域を切除したのが本当のところでした。術中迅速では、「瘢痕」という診断でした。迅速病理の限界だと思いますが、腫瘍ではないということで断端はあまり気にせず、腫瘍断端ぎりぎりのところで外側区の切除をしています。もう 1 点は、術中門脈塞栓術は TIPE というご説明だったのですが、Trans-Umbilical です (図 2b)。肝門索から門脈内にカテーテルを入れていきますから、腸管は全くいじって

ない。そういう方法もあるということです。開腹していれば、むしろ腸間膜静脈から入れるよりも肝門索を開存させて入れるほうが楽だろうなと我々は思っていました。

肝の外科手術

粕谷：今回は肝を二期的に切除しています。肝の外科手術というのは日進月歩でありますので、予備能の評価や術式について、当科の園田より説明してもらいます。

園田（消化器外科）：今回は、若い先生もご出席いただいているようですので、少し基本的なところを含めてお話ししたいと思います。原発性の肝癌取り扱い規約による肝区域の分類は Healy らの分類を用いています。また、Couinaud の亜区域という分類もあります。胆嚢床と下大静脈を結んだものをカントリー線と呼び、この線を境に肝臓の右葉、左葉と分類され、右の肝静脈を境に右葉は後区域、前区域と分けています。左葉は、鎌状間膜を境に内側区域と外側区域に分け、左肝静脈を境に背側を S2、腹側を S3 に分けています。さらに後区域のグリソンの枝分岐の頭側部を S7、尾側部を S6、さらに前区域のグリソンの枝分岐の頭側部を S8、尾側部を S5 と分けています。

肝機能評価法として Child-Pugh 分類（評価項目：脳症、腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン活性）があり、各項目ポイントを加算して、その合計点で分類します。もうひとつは日本肝癌研究会の肝障害度の分類で、Child-Pugh 分類の脳症に代わり ICGR 15% が項目になっています。当科の手術の適応ということについては、この肝障害度分類と CT での Volumetry を用い、切除後の残肝体積比を CT 上で算出して、40% 以上であれば手術可能と評価しています。肝癌手術の死亡率は 1980 年から 1981 年の調査では 7.9% でしたが、2002 年から 2003 年の調査では 0.8% でした。その後、術前評価あるいは手術手技や周術期管理が著しく向上しているの、かなり安全に肝切除が行われるようになってきていると思われる。本症例に腹水はなく、総ビリルビン値が 0.3、アルブミンが 3.9、ICGR15 が 4.1、PT 活性値が 102% で、肝障害度 A でした。ただし、一期的に完全切除することになりますと、S4a と S1 しか残すことができませんので、残肝容積率は 20% 以下と予想されました（切除不能値）。そこで今回は外側区域切除と門脈塞栓術というものをまず行って、二期的に拡大右葉切除を

するという結論に達しました。

肝外側区域の切除術は P3 と P2 門脈枝を切離し、動脈、胆管も同様に切離し、左の肝静脈を切離して、外側区域を取る手術法です。

門脈塞栓術のために、肝門索からカテーテルを挿入しているところです（図 2b）。後区域枝と前区域枝の分岐までバルーンを持って行って、フィブリン糊を注入しています。他施設の門脈塞栓術のデータですが、門脈右枝を塞栓させ 2 週間後には右葉については 64% から 47% に萎縮しています。左葉は肥大し、全肝の約 10% が右葉から左葉に移ったと報告されています。本症例では残肝容積率が大体 44.9% というような結果が出ています。拡大右葉切除は、右肝動脈、門脈の右枝を切離します。今回は右側の尾状葉枝は残す線で切離し、中肝静脈の本幹を露出温存した形で切離しました。S4b の腫瘍がありますので、中肝静脈の分枝を結紮し、拡大右葉切除を施行しました。

粕谷：肝切もかなりいろいろなオプションがあるようですが、基本的なところは肝臓の予備能と体積ということが大事になるのだと思います。この外科手技的なことで何か質問がある方はいらっしゃいますか。

朝本（臨床研修医）：今回二期的な肝切除が可能であるということなのですが、例えば三期的なもの、あるいはそれ以上のものが可能であるとも考えられるのですが、実際可能なのでしょうか。

園田：系統的な切除を行った場合、残肝の体積、肝予備能を参考にして決めていかなければいけません。解剖学的な血管の走行に依ることもあります。肝門部では胆管を含めて走行の変異がかなりあるので、個々について検討を要します。ただ二期的、三期的切除は一般的には肝転移で可能となります。

青木（外科学第三講座）：園田先生の説明の途中、ちょっと聞いていなかったのですが、S4a は全部取った……。

園田：S4a は取らずに b を取っています。

島津：中肝静脈は根部で腫瘍浸潤がありました。したがって、青木先生のご質問では b のドレナージがどうなっているかというところが疑問であると思うのですが、鎌状間膜沿いの細かい肝静脈があって、b は恐らくそこからドレナージされることを術中確認しました。中肝静脈を切ってしまうと、S4 の動脈は生きていても、drainage vein が切れているとうっ血する場合があります、この場合は drainage vein があったからこのような術式ができました。

小林 (臨床研修医): 門脈塞栓することによって、動脈から栄養されている HCC が急に大きくなることはありますか。

佐口: 門脈を詰めることによって相対的に非塞栓側の肝血流がふえるので、Hypervascular の HCC に関しては大きくなる可能性があります。この腫瘍に関しては、経過を追った限りではそれほど大きくなっていない印象があります。その腫瘍の特性にもよるのではないかと考えています。

僕から質問してもいいですか。HEHE の文献では、多発性 HEHE がそれぞれ違う成長様式を示すことがあるようです。今から考えると、外側区の病変も HEHE でよかったのかなと。経皮的に後枝を塞栓して、その後手術することができたのかどうかを教えてくださいののですが。

園田: 門脈右枝塞栓後に右葉切除するとしても、同時に 60% 以上左葉を切除してしまいます。もし切除するのであれば、術前に CT の Volume-metry を正確に算出し検討する必要があります。

佐口: 外側区の大部分が病変で置換されていたため正常肝実質が全然なかったのが、実際には右葉しかないという前提となります。そのため、門脈後枝を塞栓すれば切除可能かと思いました。あと非常に変な形の肝臓だったので、病変があることによって萎縮を起こすことがあるというのが文献で述べられているので、この左葉外側区の病変によって、もともとあった左葉が萎縮して変形したのか、そこら辺はどう考えられていますか。

園田: その可能性もあるのかもしれませんが。

岩瀬 (免疫・血液内科): 内科からすると、この外科的話は想像を絶するというか、想像もできない内容です。ただお話を伺う限りでは、かなりなテクニックが使われて今回アプローチされたように思います。今回の症例は欧米では素直に肝移植を選んでいくのかどうか。日本であっても、施設によってはそちらのほうを積極的に選んでいかれたのかどうかを教えてくださいのならば。

園田: 肝移植に関しては、やるやらないは別として、ただ健康保険の適応とはなりません。そういったものを抜きにしてやるよといった場合には当院でも考えてもよかったのかもしれませんが。その辺は、患者さんとのコミュニケーションではないかなと思います。

島津: 実際にこの患者さんには、切除はかなり多段階的な工夫が必要であるのと、外側区の断端がもし腫

瘍であれば断端陽性になる可能性が高い。要するに UP に接していますので、左葉切除をしなければなりません。そうすると肝全摘になってしまうので、患者さんには肝移植のオプションも話しました。ただ、保険がきかないということ、日本では生体肝移植はできないこともあり、経済的に肝移植は不可能ということでした。そのためできるだけ切除の方向で検討しましょうということになりました。

肝血管系腫瘍の病理診断

粕谷: では、病理のほうから芹澤先生の発表をお願い致します。

芹澤 (病理診断部): それでは、病理のほうから、本症例は最初に外科的な切除、また診断が難しいというあたりがなぜかというのを先にお見せしてからのほうがよかったかもしれません。肝臓の血管性の腫瘍として代表的なものは3つですが、1つは小児の血管内皮腫です。それから海綿状の血管腫、それから今回の HEHE と血管肉腫。この血管肉腫は男女比でいくと男性が圧倒的に多いです。それ以外の良性、中間悪性腫瘍は女性のほうが多い。年齢的にはそれほどの偏りはありません。Infantile hemangioendothelioma というのは、文字どおり6カ月未満の乳児時期が大部分ですので、ちょっと例外的です。何が中間悪性かということになりますが、簡単に言えば病変が多発することと病変の広がり血管内皮ですので、肝臓で言いますと類洞の内皮を置きかえる形で肝臓の中が広がっていることです。さらに肝静脈とか門脈とかいった血管系にも広がっていきます。なぜ類上皮型かといいますと、類上皮という言葉は時々あちらこちらで出るのですが、細胞が大型であって細胞質が広いのです。上皮、特に扁平上皮のような形態を呈するということから名前がつけられています。通常、血管内皮というのは平たい細胞で、標本上では細長く見えます。細胞質は狭いのが普通ですが、広々として、しばしば瘢痕化をします。初回の術中迅速の標本の割面を全部切り、かなり中心に近いところから標本をつかったのですが、見事に瘢痕に近いところでした。初回の切除標本では、肝臓の表面は白っぽくなって見えています。ただ、腫瘍があるだろうなということは分かりますけれども、大きな突出や陥凹はないようです。割面では三角になっていますが、三角のこの部分が本来の肝臓の被膜です。病変は大変白い。血管内皮腫という血管性ならば、赤くてもいいじゃないかとお考えになる方もい

らっしゃるかもしれません。血管ですが、血管の内側をつくっている内皮細胞が腫大、増殖をしておりますので、血管の内腔というのはさほど広くありません。また血流も多くないというのがこの色(白色)の結果だと思います。もう一つ、瘢痕がありました。一般に悪性腫瘍では中心が瘢痕化しやすいため普通なのかもしれませんが、中心部は抗原線維が多いということになります。白と正常の肝組織の境目部分には、若干血液量が増えている様子が分かります。ですから、充血性のこの辺縁帯を伴って中心部が貧血状態の瘢痕というような形になっています。拡大肝右葉切除時の標本も中心部が瘢痕化しています。標本では境界が明瞭には見えないのですが、肉眼では結構はっきりしています。大型のグリソンの一部を見ている標本では、ほとんど正常な肝細胞は見えません。少し裂隙状に見えている部分に何か細胞が見えました。こういうところに腫瘍がふえているのです。細胞密度の高いところでは、正常肝組織の構造が全然分からなくなっています。大型の類円形核、円形で細胞質が少し広めに見える、これが腫瘍細胞です。どこからどこまでが腫瘍で、何が胆道系とか正常な細胞が残っているのか、非常に分かりにくいのですが、腫瘍細胞がすべてを占めているわけではなく、結構肝細胞とか胆管上皮、これも神経とかが残り、既存の構造が必ずしもすべて壊されているわけではありません。腫瘍細胞は2核のように見えますし、細胞質が灰色で大型です。どこからどこまでが腫瘍細胞なのか分かりません。腫瘍細胞のすき間があいているのが、本来の血管と腫瘍がつくった血管と両方まざっています。診断をする側としては、この血管内皮、つまり血管らしき構造の内側に小さな細胞があると思いますが、これはおそらく腫瘍ではない血管内皮です。この位置にある大型の細胞というのが腫瘍細胞なのです。そうすると、腫瘍細胞と腫瘍でない内皮細胞が混在している場所もあります。診断する上で、血管内皮にかなり特異的に反応するCD31という抗体を反応させたものです。茶色く見えているのが陽性細胞なのですが、この陽性細胞の並んでいる部分が血管腔とさせていただいてもいいと思います。血管内皮細胞が存在する場所ということです。そうすると何となくですが、本来の肝臓の類洞の構造が残存していると思われるところがあります。そこで、血管肉腫と類上皮血管内皮腫との鑑別が問題になるわけです。血管肉腫の場合には、基本的に構造はほとんど破壊してふえますので、文字どおり腫瘍だらけという

組織像になります。血管内皮の場合には、構造を残しながら増えるという傾向が強いものですから、増殖先進部ではどちらも、良性悪性、血管肉腫でも同じようになりますけれども、残り方です。肝組織の基本構造の残り方が血管内皮腫のほうがはるかにいいと思いますか、よく残っています。瘢痕化して術中迅速で判断がうまくできなかった部位をCD31で染色しますと、小さな血管があります(図5c)。ここで見えている血管内皮というのは大変小さくて、異形成とはあまり感じられません。顕微鏡の視野の中で腫瘍と言えるのは、核が結構大き目の細胞が腫瘍かもしれません。このように腫瘍細胞はかなり少なく、正常としか区別のできない血管内皮と毛細血管が見えているというところになります。

その他の血管性病変をちょっと画像でお見せしたと思います。乳児の血管内皮腫です。これは限局型なので、基本的に切除してしまえば、それで十分治療ができる。こちらは多発、しかも、かなり広範囲に広がっているタイプです。組織像も特徴的なのですけれども、このような病変となりますと、切除というわけにはいかないだろうと思われます。こちらは海綿状血管腫です。大きさもいろいろだと思われますし、数としても一番多いわけです。小さなものであればほとんど問題にならないわけです。そういう診断をいつ、どういうタイミングでするかだと思われます。血管腫は拡張した血管の中に血液が充満していますので、通常は赤黒くなります。血管肉腫の場合、肝臓全域に黒っぽく見えているのが腫瘍の密度の高い部分だと思います。そこだけが腫瘍ということはまずないので、腫瘍密度の高い部分が肝臓全域に広がってしまっています。この状態は解剖症例でしか今まで見ることはできませんし、肝臓だけに病変がとどまっているということはまずあり得ません。血管肉腫の増殖の早さからいまして、治療の対象にはなりにくいだろうと思われます。剖面で黒く見えるところは血液の多い部分で、ここだけが腫瘍ということではありません。赤っぽいところは肝実質の部分ですが、肝実質の中にも類洞の中を腫瘍細胞が広がっているとみなされます。血管肉腫の先進部は、というのはそうになっています腫瘍細胞が類洞の構造の中に入っていきます。それがだんだんに数を増やすことによって、肝臓を壊していくわけです。

粕谷：芹澤先生、ありがとうございます。病理、また全体でも結構ですので、質問のある方はいらっしゃいますか。

佐口：この症例は画像上だと門脈と肝静脈が一部腫瘍に入って消えるような画像になっています。文献的には、門脈、肝静脈に浸潤することがあると書いてあるのですが、この症例に関して、大きな門脈や肝静脈は腫瘍部でどうなっていましたか。

芹澤：結構太目の血管が腫瘍の内腔を占めています。わずかにすき間があるのですけれども、ほとんど閉塞した状態の場所が何か所かあります。腫瘍細胞と抗原線維がまざったような状態で、大きな血管を塞いでいるというところが幾らでも見つかります。

佐口：最初、肉眼的な所見で出していたいただいた辺縁部のリング状の赤い部分がありました。これは実はMRIの今回きちんとした画像をつくれなかったのですけれども、後期相ぐらいで、ほとんどこれと同じような部分だけが染まっています。特異的ではないのですけれども、早期のリング状濃染というのが画像的には一つの特徴であるのですが、肝転移とか胆管細胞癌なんかでも肉眼的な画像でこういう形になるのですか。

芹澤：この形は多いのではないのでしょうか。特異性はあまりないかもしれません。ただ、こちらに癌腫という形で引っ込むことが多いかと思います。この症例はむしろ多少膨らみがあるぐらいで、あまり引っ込んでいないのが少しは違うかぐらいで、それも腫瘍によって違います。ここは出っ張ってというか、被膜上で隆起するものもありますから、ぱっと見て肉眼像から言えばこの色でしょうか。この色が「あれ」と思わせると思います。ほかの腫瘍とは大分雰囲気の違いの色です。

島津：これは、周りがちょっと赤っぽい部分と真ん中の部分、白っぽくなっている瘢痕みたいな部分と、あとは外側区、初めに肉眼的には瘢痕みたいに見えるのと、組織学的には違いがあるわけですか。

芹澤：先ほどお見せしましたこの手のものというのは、大体辺縁付近です。辺縁付近の赤味を帯びたところです。瘢痕の部分は非常に血管も乏しいですし、腫瘍細胞も乏しい。抗原線維が圧倒的に多いという、そんな構造です。

島津：そうすると、少しヘテロジェナイティがあるみたいなのですが、angiosarcoma と非常に似ている

部分というのがこの腫瘍の中であるのでしょうか。

芹澤：こういうところですね。普通はどこで区別するのかという問題も大きいと思います。例えば今回の症例の診断におきましても、ほかの病理の先生に標本を見ていただければ、これは肉腫ではないかとか、当然意見が出てきます。何を根拠に血管肉腫ではないと言うのかということになりますが、根拠のひとつは肝臓の破壊度が低いということです。瘢痕がありますが、血管肉腫の場合には、瘢痕というよりは出血、腫瘍細胞の密度の高い領域が軟部組織の普通の肉腫の形なのです。Hypocellular で Hypervascular になるからかもしれません。本症例のように瘢痕化してしまうものは良性腫瘍が多いのですが、悪性腫瘍で瘢痕化する血管の場合は微妙ですが。かなり大型で異形の強い細胞が混ざってしまっていて、それも悪性、つまり血管肉腫ではないのかという考えを支持します。しかし核分裂と分裂期のある時期を認識するタンパク質である MIB1 で染色してみますと、陽性細胞は 30% までいていないのです。通常は軟部腫瘍で悪性のおよその基準というのは 10% 以上です。ハイグレードな悪性という 50% を超えてくるというような数字になります。10% 以上 30% 以下という、悪性の範囲だけれども、それほど増殖能力は早くはないのではないのかという判断です。

粕谷：芹澤先生、どうもありがとうございました。

画像診断も病理も手術も非常に難しい症例だったと思います。全体として何か質問はありますか。では、島津教授、閉会に当たって一言お願いいたします。

島津：もう議論が尽くされ、大体血管腫瘍の概念が整理されたのではないかと思います。この腫瘍は、外科医にとっても極めてまれで、一生に 1 回切除できるかどうかというか、遭遇できるかどうかというような症例だと思います。類縁疾患の血管腫は検診でたくさん見つかる腫瘍ですから、そういうごく一般的な腫瘍と思う中にこういうものが含まれているということで、非常に示唆に富む症例だったと思います。

粕谷：では、これをもちまして、383 回の臨床懇話会を終了いたします。長い時間ありがとうございました。

(重松 宏 編集委員査読)