

CASE REPORT

肝細胞癌を合併した原発性肺癌の1例 —肝転移との鑑別に関する考察を含めて—

水品佳子^{1,2}・大竹俊哉^{3,4}・坂東政司²・
磯田憲夫⁴・遠藤俊輔⁵・杉山幸比古²

A Case of Primary Lung Cancer Accompanying by Hepatocellular Carcinoma

Yoshiko Mizushina^{1,2}; Toshiya Otake^{3,4}; Masashi Bando²;
Norio Isoda⁴; Shunsuke Endo⁵; Yukihiro Sugiyama²

¹Division of Pulmonary Medicine, Haga Red Cross Hospital, Japan; ²Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University, Japan; ³Division of Gastroenterology, Haga Red Cross Hospital, Japan; ⁴Division of Gastroenterology, Department of Medicine, ⁵Division of General Thoracic Surgery, Department of Surgery, Jichi Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The incidence of non-B non-C hepatocellular carcinoma (HCC) has been increasing in recent years. When it accompanies lung cancer, it is often difficult to distinguish it from liver metastasis. **Case.** A 68-year-old man presented at our hospital with bloody sputum. He contracted diabetes mellitus at 50 years of age. Tests for anti-HBs antigen and anti-HCV antibody were negative. Computed tomography (CT) showed a mass in the right S³ of the lung and swelling of hilar and mediastinal lymph nodes. An enhanced nodule was seen in S8 of the liver. We diagnosed it as squamous cell carcinoma by bronchoscopy (cT2aN2M1b-HEP, stage IV). We performed chemotherapy with cisplatin and paclitaxel. The primary lung mass and lymph nodes greatly decreased in size, but there was no reduction in the nodule in S8 of the liver. After chemotherapy, the liver nodules gradually grew. Dynamic CT of the liver and gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) showed typical HCC features, and elevated levels of alpha-fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) are compatible with HCC. Laparoscopic radiofrequency ablation (LRA) was performed, and the liver nodule disappeared. We made a diagnosis of HCC from biopsy of the nodule when LRA was performed. We considered it to be cT2aN2M0, stage IIIA. Video-assisted thoracoscopic surgical (VATS) right upper lobectomy with mediastinal and hilar lymph node dissection (ND2a) was performed. Thereafter, the patient was followed with no recurrence of lung cancer or HCC. **Conclusion.** In patients with lung cancer, we should consider the possibility of HCC, when a liver tumor is the only distant metastatic lesion. Radiological investigations and measurement of AFP and PIVKA-II are useful and LRA should be a good choice for therapy.

(JLCC. 2012;52:884-889)

KEY WORDS — Non-B non-C hepatocellular carcinoma, Liver metastasis, Alpha-fetoprotein (AFP), Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II), Laparoscopic radiofrequency ablation (LRA)

Reprints: Yoshiko Mizushina, Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University, 3311-1 Yakushiji, Shimotsuke, Tochigi 329-0498, Japan (e-mail: mizushina@jichi.ac.jp).

Received May 21, 2012; accepted July 25, 2012.

要旨 — **背景.** 非B非C型肝細胞癌は近年増加傾向で、肺癌と合併した場合には、肝転移との鑑別に苦慮す

る場合もある。 **症例.** 68歳男性。血痰を主訴に当院を受診した。50歳より糖尿病を指摘されていた。HBs抗原、

¹芳賀赤十字病院呼吸器科；²自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門；³芳賀赤十字病院消化器科；自治医科大学⁴内科学講座消化器内科学部門，⁵外科学講座呼吸器外科学部門。

別刷請求先：水品佳子，自治医科大学内科学講座呼吸器内科学

部門，〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1 (e-mail: mizushina@jichi.ac.jp)。

受付日：2012年5月21日，採択日：2012年7月25日。

HCV 抗体は陰性であった。CT にて肺腫瘍、肝腫瘍を認め、肺扁平上皮癌 (cT2aN2M1b-HEP, stage IV) と診断した。シスプラチン、パクリタキセル併用療法を行い、肝腫瘍以外は著明に縮小した。その後、肝腫瘍の軽度増大を認め、追加で施行した造影 CT, MRI 検査, AFP, PIVKA-II 上昇から肝細胞癌が疑われた。腹腔鏡的ラジオ波焼灼療法を施行し、その際の生検にて肝細胞癌と診断した。肺癌の病期は cT2aN2M0, stage IIIA となり、肺野残存病変に対し、胸腔鏡下右上葉切除、縦隔リンパ

節郭清術 (ND2a) を施行し、以後再発なく経過している。
結論. 原発性肺癌に非 B 非 C 型肝細胞癌を合併した 1 例を経験した。肺癌の診断において、遠隔転移が孤発性肝腫瘍である場合には、非 B 非 C 型肝細胞癌の可能性も念頭に精査を行うことが重要であり、また確定診断も可能な腹腔鏡的ラジオ波焼灼療法は有用な治療選択肢と考えられた。

索引用語——非 B 非 C 型肝細胞癌, 肝転移, AFP, PIVKA-II, 腹腔鏡的ラジオ波焼灼療法

症 例

症例：68 歳男性。

主訴：血痰。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：50 歳より糖尿病。

生活歴：喫煙 50 本/日×40 年、機会飲酒。

現病歴：2009 年 11 月より血痰が出現し、同年 12 月当院初診となった。50 歳より糖尿病と診断されており、初診時 HbA1c 9.9% であった。右 S³ に不整な腫瘤影、縦隔肺門リンパ節 (#4R, #10R) 腫大を認め、原発性肺癌が疑われた (Figure 1)。気管支鏡検査を施行し、右 B³b からの擦過・洗浄細胞診は class V, squamous cell carcinoma であった。腹部造影 CT では、肝 S8 に造影効果を伴う 11 mm の腫瘍を認めた (Figure 1)。肝機能障害は認

めず、HBs 抗原、C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) 抗体陰性であり、肝転移が疑われた。肺扁平上皮癌 (cT2aN2M1b-HEP, stage IV) と診断し、2010 年 1 月よりシスプラチン (80 mg/m², day 1) + パクリタキセル (175 mg/m², day 1) を合計 4 コース行い、原発巣・縦隔肺門リンパ節は著明に縮小し、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) ガイドラインで 75% 縮小 (partial response : PR) であった。しかしながら、肝腫瘍は縮小がみられなかった (Figure 2)。

その後、維持化学療法は施行せず外来経過観察を行っていたが、肺病変の増大は認めないものの、肝腫瘍のみが軽度増大傾向であった。2010 年 8 月に PET 検査を施行したところ、肝 S8 腫瘍の standardized uptake value (SUV) は早期相 2.93, 遅延相 3.11 と上昇していた。それ以外は肺野・縦隔を含め、悪性を示唆する所見は認めな

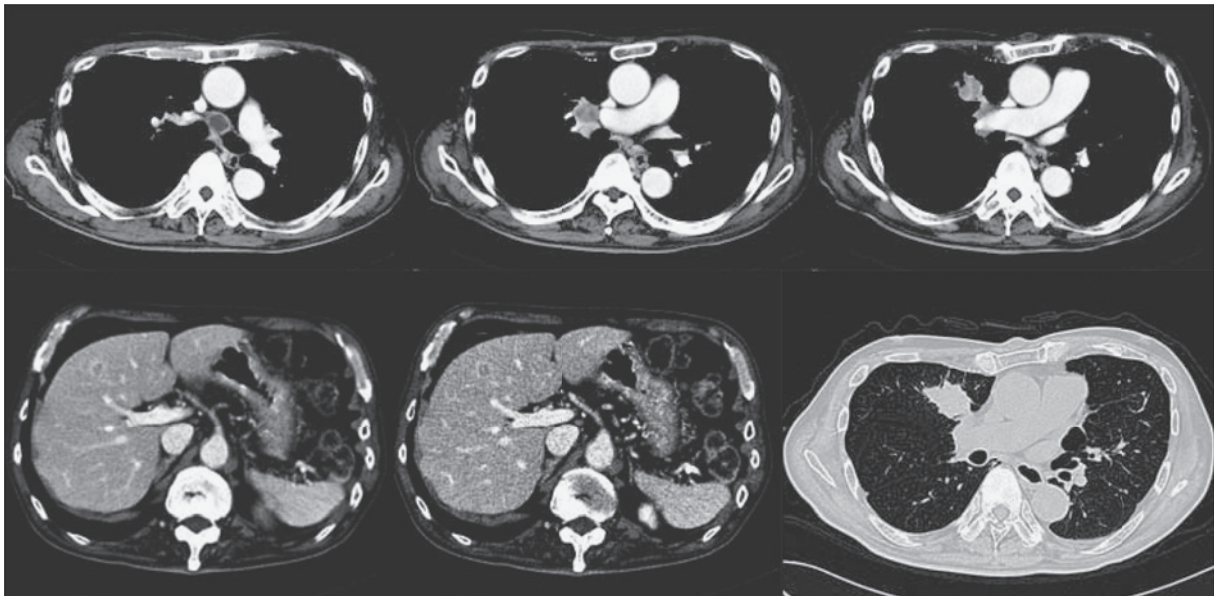


Figure 1. Computed tomography (CT) on the initial visit shows a mass in the right S³ of the lung and swelling of lymph nodes #4R and #10R. An enhanced nodule is shown in S8 of the liver.

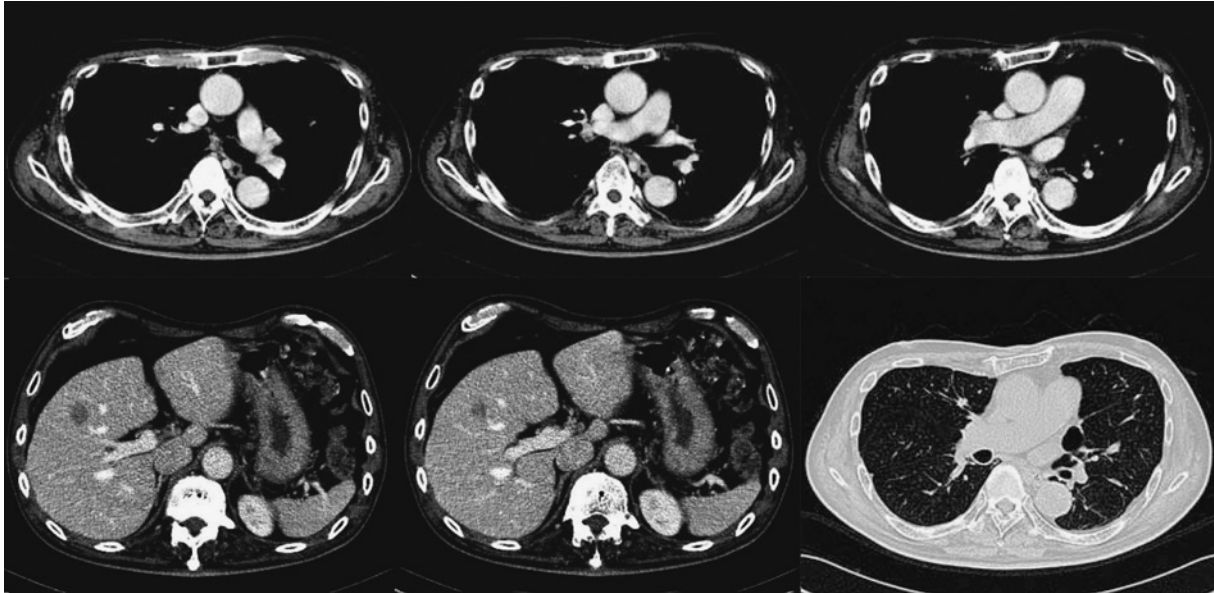


Figure 2. CT after chemotherapy shows great mass reduction in the right S³ of the lung and lymph nodes. However, there is no reduction in size of the nodule in S8 of the liver.



Figure 3. Dynamic CT of the liver. The nodule is enhanced in the early phase but the enhancement was washed out in the delayed phase.

かった。肝細胞癌を合併している可能性を考慮し測定した alpha-fetoprotein (AFP), protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) は、70.2 ng/ml, 480 mAU/ml と上昇していた。肝臓 dynamic CT では、肝 S8 腫瘍は 22 mm 大で早期濃染され、後期相では洗い出し (wash-out) されていた (Figure 3)。gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) 造影 MRI では、肝 S8 腫瘍は動脈相で増強効果を認め、門脈相では wash-out され、肝細胞相では欠損像となっていた (Figure 4)。以上の結果から、肝細胞癌の可能性が考えられた。2010 年 11 月肝 S8 腫瘍に腹腔鏡的ラジオ波焼灼療法 (laparoscopic radiofrequency ablation: LRA) を施行した。術後腫瘍は消失し、AFP, PIVKA-II は正常化した。手術時の腫瘍生検結果は hepa-

tocellular carcinoma であった。背景肝組織の炎症は軽度で、線維化は一部でわずかに認められる程度だった (A1, F0~1)。

その間も肺病変の再増大の所見はなく、また肝転移と考えた病変は肝細胞癌であったため、cT2aN2M0, stage IIIA となることから、肺野残存病変に対し、根治手術を行う方針とした。2011 年 2 月胸腔鏡下右上葉切除、縦隔リンパ節郭清術 (ND2a) を施行した (Ef. 3)。病理組織標本では陳旧性の線維化は認めるものの、原発巣・縦隔肺門リンパ節とも腫瘍性病変の残存はみられなかった。

初診後 2 年 3 ヶ月、肺癌・肝細胞癌ともに無再発で外来経過観察中である。

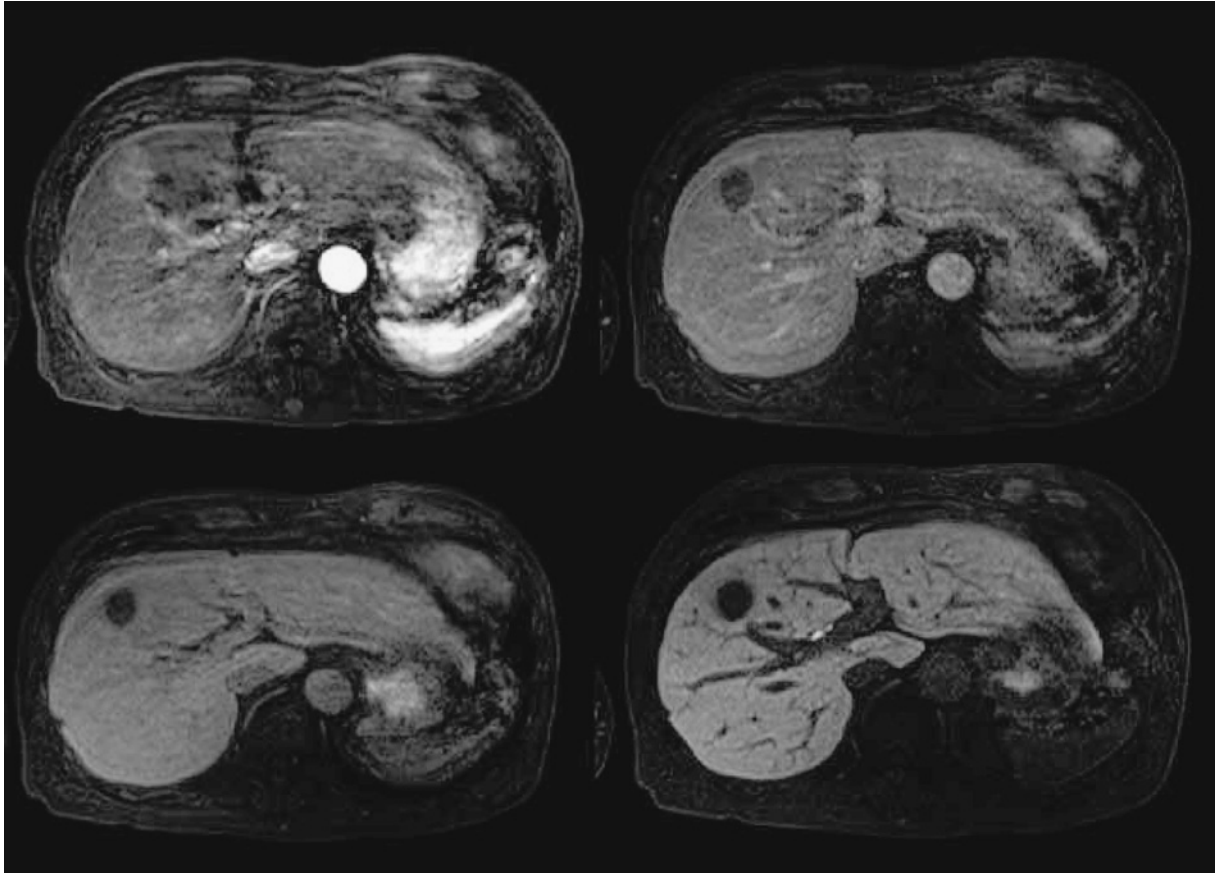


Figure 4. Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging (MRI). The nodule in S8 of the liver is enhanced in the arterial phase, but the enhancement is washed out in the portal phase, and becomes a defect in the hepatobiliary phase.

考 察

本症例は、基礎疾患に糖尿病を認め、原発性肺癌に非B非C型肝細胞癌を合併した。糖尿病は肝障害の発生および肝細胞癌の発症を約2倍に高め、また米国での一般住民を対象とした研究から、糖尿病は飲酒や肝炎ウイルス感染とは独立して、肝細胞癌の発症を約3倍に押し上げると報告されている。^{1,2} また近年、肥満、内臓脂肪蓄積に基づく脂肪肝である非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)が増加し、40歳以上の男性の約50%、女性の約20%が罹患していると言われており、¹ NAFLDの10~15%で炎症と線維化を伴う非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH)を発症している。¹ 2型糖尿病からもNASHが発症し、NASHはHCVより頻度は低いが、発症することが知られており、5年発癌率はNASH 11.3%、HCV 30.5%と報告されている。^{3,4} NASHからの発症には、インスリンシグナルの増強によるPI3K-Aktの活性化やPI3Kを制御する癌抑制遺伝子 *PTEN* の関与、脂肪

組織から産生される $TNF\alpha$ の関与、さらに $TNF\alpha$ により活性化される転写因子 $NF-\kappa B$ や $JNK/AP-1$ の関与が報告されている。^{3,4}

本症例では、造影 dynamic CT や Gd-EOB-DTPA 造影 MRI で比較的典型的な肝細胞癌の所見を示した。肝転移の画像診断としては、造影 CT、造影 MRI、超音波、PET 検査を行う。造影 dynamic CT では、典型的な多血性肝細胞癌は動脈相で濃染され、門脈相・平衡相での wash-out を示す。Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は、2008 年より臨床応用可能となった細胞外液性と肝細胞特異性を有する MRI 用造影剤を用いた検査である。注入後しばらくは細胞外液性造影剤として作用するため肝血流動態の把握が可能であり、T1 強調像を用いたダイナミック・スタディーによって腫瘍の早期濃染をとらえることが可能である。さらに時間がたつと EOB 基を利用して肝細胞に取り込まれ、肝細胞相と呼ばれる造影剤注入後約 10~20 分以降の相では肝細胞機能を有する肝実質は造影されて T1 強調像で高信号となるが、持たない腫瘍は取り込まれないため周囲肝実質に対して著明な低信号化を示す。⁵ 1

cm以上の多血性肝細胞癌では、いずれのモダリティでも検出は容易であるが、小さな乏血性腫瘍はGd-EOB-DTPA造影MRIの肝細胞相でしか確認することができない。⁶ 肝転移は典型的な多血性肝細胞癌と比較するとしばしば乏血性であり、Gd-EOB-DTPA造影MRIにより、より微小な病変も含め検出が可能である。^{7,8} またPETは、肝臓が¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)を生理的に集積する臓器であることから、小さな病変の検出は困難なことが多い。⁷ 乏血性肝細胞癌と肝転移を画像的に完全に区別することは困難と考えられるが、内部の壊死が強いものはMRIのT2強調画像で高信号として描出されることがあり、また線維化に富んだ腺癌の転移では造影dynamic CTの平衡相で内部に造影効果を認めることが診断の一助となる。⁶

また本症例では、血清AFP、PIVKA-IIの高値を認め、肝細胞癌を疑う根拠となった。非B非C型肝細胞癌ではAFP陽性率29.4%、PIVKA-II陽性率60.0%と、AFPに比べてPIVKA-IIの陽性率が高いことが報告されている。⁹ 一方で、AFP産生肺癌の報告もあり、¹⁰ 肝様腺癌(hepatoid adenocarcinoma)が代表的であるが、極めて稀である。PIVKA-IIは肝細胞癌に特異的で、感度45.0%、特異度92.8%と報告されている。画像所見や基礎疾患から、肝転移と肝細胞癌の鑑別が必要と考えられる症例に関しては、積極的にAFPおよびPIVKA-IIを測定することが重要であると考えられた。

今回、肝細胞癌の治療にLRAを施行した。肝細胞癌の治療には手術と局所療法があり、その5年生存率に有意差はないと報告されている。¹¹ 局所療法としては、エタノール局所注入療法、マイクロ波凝固療法、ラジオ波凝固療法などがあり、今回施行したLRAの適応は、Child-Pugh AおよびBで、病変の最大径4 cm以下、病変数3個以下、脈管侵襲のないものとされている。¹² 腹腔鏡的にラジオ波焼灼を行うことのメリットは、①複数回の穿刺が可能であり、より広範囲の治療をすることができる、②超音波腹腔鏡を用いることにより、肝内のほぼすべての部位の腫瘍の治療が可能である、③体外エコーでは描出されない病変に対してもアプローチ可能である、④止血が確実にできる、⑤1回の治療で終了し、入院期間の短縮を図ることができる、ことなどがあげられる。止血を確実にすることにより、播種を予防することも可能としている。¹³ また、合併症としては、腹水貯留、胸水貯留、血性胸水、腹壁血腫、肝静脈閉塞などが報告されているが、保存的に改善するものがほとんどであり、安全な治療方法と言える。¹² 本症例では、肝腫瘍治療時に生検を同時に行い、確定診断を行うことも可能であった。肝転移の治療としてのLRAは、大腸癌肝転移、有症状の神経内分泌腫瘍の肝単独転移、小型で個数が少ない異時性胃

癌肝転移で特に持続肝動注療法併用例、内臓転移を伴わない乳癌肝転移などで効果が期待できるとされているが、¹⁴ 肺癌肝転移における治療効果の報告はない。ただし、本症例のように、LRAを施行することで、治療と同時に確定診断を行い、肝転移を否定することで手術可能な臨床病期となり、根治を望める可能性もあることから、遠隔転移が孤発性肝腫瘍のみであり、肝細胞癌が否定できない症例に関しては積極的にLRAを施行する意義があるものと考えられた。

結 論

肺癌の病期診断において、遠隔転移が孤発性肝腫瘍のみである場合、非B非C型肝細胞癌の可能性も念頭に、dynamic CT/MRIを中心とした画像診断、AFPおよびPIVKA-IIの測定を行うことが重要であると考えられた。また、肝細胞癌が疑われた症例に関しては、確定診断および安全で確実な治療が可能であるLRAを積極的に考慮すべきと考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：坂東政司〔講習料〕日本ペーリンガーインゲルハイム（株）

REFERENCES

1. 河田純男. 肥満症と癌. 日内会誌. 2011;100:975-982.
2. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*. 2005;54:533-539.
3. 波多野悦朗, 上本伸二. 肝細胞癌の分子機序. 日消誌. 2011;108:1347-1353.
4. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, Tani M, Tokushige K, Shiratori K. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:248-254.
5. 村上卓道, 岡田真広, 兵頭朋子, 今井康陽. 肝臓に対するCT・MRI診断—CTAPは必要か?—. 外科治療. 2011;105:443-452.
6. 曹 博信. 非イオン性ヨード造影剤による造影CTの肝腫瘍性病変の診断能. 臨床放射線. 2011;56:1050-1064.
7. 粕谷和彦, 永川裕一, 鈴木芳明, 土田明彦, 青木達哉, 杉本勝俊, 他. 肝微小転移の画像診断, 治療的診断, 病理診断. 臨外. 2011;66:1297-1305.
8. 入江裕之, 野尻淳一, 蒲地紀之, 大塚貴輝, 江頭秀哲, 笹栗弘平, 他. MRIによる遠隔転移診断—Gd-EOB-DTPAによる肝転移診断—. 胆と膵. 2009;30:935-940.
9. 小池和彦, 伊坪真理子. 非B非C型肝細胞癌症例の臨床的検討—発癌高危険群の予知—. 消化器内科. 2011;53:426-433.
10. Oshiro Y, Takada Y, Enomoto T, Fukao K, Ishikawa S, Iijima T. A resected case of metachronous liver metastasis from lung cancer producing alpha-fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist

- II (PIVKA-II). *Hepato gastroenterology*. 2004;51:1144-1147.
11. 大崎往夫, 木村 達, 西川浩樹, 金 秀基, 坂本 梓, 恵 荘裕嗣, 他. 肝細胞癌に対する外科切除とラジオ波凝固療法—治療法選択の現状と選択の基準—. *J Microwave Surg*. 2011;29:91-97.
 12. 磯田憲夫, 井戸健一, 小野和則, 佐藤義明, 穂積正則, 斧 測泰裕, 他. 腹腔鏡的ラジオ波焼灼療法(LRA). *日本臨 牀*. 2001;59(Suppl 6):596-600.
 13. 磯田憲夫, 井戸健一, 小野和則, 佐藤義明, 穂積正則, 斧 測泰裕, 他. 大型肝癌に対する腹腔鏡的ラジオ波焼灼療法. *消化器科*. 2002;34:540-546.
 14. 別府 透, 美馬浩介, 馬場秀夫. 転移性肝癌の局所凝固療法. *Surgery Frontier*. 2011;18:270-277.