

臨床病理検討会報告

治療に難渋した進行肝癌と肺癌の重複癌の1例

臨床担当：高橋 雅之（研修医）・山本 義也（消化器病センター消化器内科）
 病理担当：工藤 和洋（臨床病理科）・下山 則彦（臨床病理科）

A case of intractable double cancer of progressive hepatocellular carcinoma and lung carcinoma.

Masayuki TAKAHASHI, Yoshiya YAMAMOTO, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : double cancer – hepatocellular carcinoma – lung cancer

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】70代 男性

【主 訴】食欲低下

【既往歴】高血圧（50歳代）、アルコール性肝硬変、前立腺肥大（60歳代）、輸血歴なし

【生活歴】喫煙；20本/日×52年間、飲酒；焼酎1合（以前は多飲）、アレルギー；なし

【現病歴】

高血圧、アルコール性肝硬変などで前医通院中に、食欲不振、胸部異常影指摘され当院呼吸器科紹介受診、精査で肺腺癌と診断され、全身化学療法開始となった。

その後、放射線治療導入されたが、CTで肝S8の腫瘍性病変、門脈腫瘍栓を指摘されたため当科紹介受診。精査入院勧めていたが、本人の承諾を得られず経過観察となった。

当科初診から4ヶ月後の外来CTで肝腫瘍・門脈浸潤の増大、および肝内転移を認めため、精査加療目的に入院となった。

【入院時検査所見】

<血算>

WBC 2800/ μ l RBC 319 \times 10⁴/ μ l Hb 9.4g/dl
 Ht 29.6% Plt 15.8 \times 10⁴/ μ l

<生化学>

T.bil 0.5mg/dl TP 7.3g/dl Alb 3.3g/dl
 ZTT 14.4U ALP 290IU/L AST 55IU/L
 ALT 17IU/L LDH 258IU/L γ GTP 106IU/L
 Ch-E 155IU/l Amy 155IU/L T-Chol 149mg/dl
 BUN 17mg/dl Cre 0.9mg/dl Na 142mEq/L
 K 3.7mEq/L Cl 104mEq/L CPK 49IU/L
 BG 100mg/dl CRP 1.34mg/dl

<血清学>

FBS 100mg/dl HbA1c 5.4% CRP 1.34mg/dl

<凝固系>

PT 11.3sec PT-INR 1.02 APTT 24.2sec

Fbg 266mg/dl FDP \leq 5 μ g/ml

<免疫系>

IgG 1709mg/dl IgA 530mg/dl IgM 50mg/dl

ANA (+) AMA (-)

<腫瘍マーカー>

PIVKA-II 97100mAU/ml

AFP 28400ng/ml (L3分画 35.5%)

<感染症>

HBsAg (-) HBsAb (-) HBcAb (+)

HCVAb (-)

【画像所見】

- 腹部超音波検査：肝右葉内に内部不均一、境界不明瞭な低エコー腫瘍を認め、Sonazoid造影ではVascular Imagingで濃染、Kupffer Imagingで低吸収のHCCパターンを示した。
- 腹部造影CT検査：肝右葉前区域に最大径74mm、またS3に13 \times 9mm程度の動脈相で造影され、門脈相でwash outされる腫瘍を認め、HCCの所見（図1）。腫瘍栓により門脈本幹は閉塞しており、門脈左枝は臍部まで腫瘍栓を認める。また肝後面に腹水少量あり。
- 血管造影検査：右肝動脈は上腸間膜動脈より、左肝動

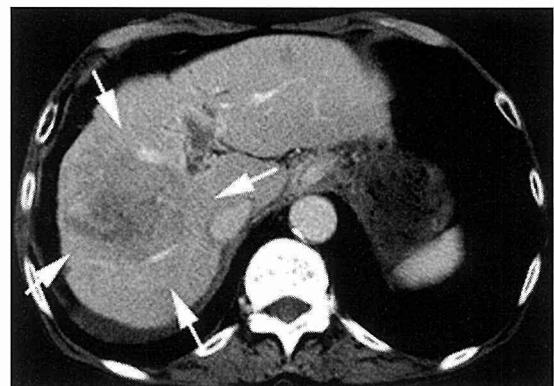


図1 腹部造影CT

脈は腹腔動脈—総肝動脈より分岐していた。右肝動脈からのCTHAで肝右葉内に第1相で濃染，第2相でwash outする腫瘤を認め（矢印），本幹～左枝内の腫瘍栓（矢頭）も右肝動脈より血流を受けていた（図2）。

- 胸部CT：右S1に20×17mmの肺癌を認め，治療により縮小傾向。明らかな転移なし。
- 上部消化管内視鏡検査：食道胃静脈瘤（LmF2CbRC-Lg-cF1）を認めた。
- 頭部MRI検査：明らかな脳転移なし。
- 骨シンチグラム：明らかな骨転移なし。

【診 断】

- # 1. 多発肝細胞癌：浸潤型，VP4，肝内転移あり，T4N0M0 cStageⅣA
- # 2. アルコール性肝硬変：Child-pugh-score GradeB(7)，Liver damade B，食道胃静脈瘤
- # 3. 肺癌：T2N2M0 StageⅢA，全身化学療法後（CBDCA/PCA療法3コース），放射線照射後（66Gy/33Fr）

【入院後経過】

第2病日より放射線照射開始（45Gy/18Fr）。第4病日のAGで，肝動脈の血流一本化できず，動注リザーバー留置ができなかったため持続動注ではなく，one shot動注の方針となった。第11病日，右肝動脈よりシスプラチン（Iacall[®]）75mgを動注。第16病日，腹部膨満感および腹痛増強を認めたため，腹部US施行し肝周囲および下腹部に推定2.3Lの腹水貯留を認め，フロセミド（ラシックス[®]）内服開始。また，腫瘍部の疼痛が続いたため，オキシコドン塩酸塩（オキシコンチン[®]，オキノーム[®]）導入となった。第32病日のCTでは，肝右葉（S5，6，7，8）のHCCおよびVP4腫瘍栓は縮小していたが，肝内転移（S3 16×12mm）は増大（図3），また肺癌（右肺S1 25×20mm）と思われる不定形結節も前回と比較し増大傾向であった。肝内転移および肺癌は増大していたが，右葉に関しては腫瘍縮小効果を認め，また予後規定因子が肝臓であると判断し，2回目の動注化学療法を予定し第38病日に一旦退院となった。

第52病日，2回目の動注目的に入院。入院時の肝予備能はChild-pugh-score GradeA(6)，Liver damade GradeA-Bと考えられた。第53病日AG施行し，右葉に対して右肝動脈よりIacall[®] 50mgを動注。また左葉に関しては，腫瘍増大が著しく（S3に最大50×28mm），門脈腫瘍栓も縮小していたため，主にS3に対し肝動脈化学塞栓療法（Transcatheter arterial chemoembolization；TACE）を施行（epirubicin 30mg+lipiodol 3ml）。治療翌日の第54病日に発熱・腹痛が出現，食事摂取も不良となり，またASTも500台まで上昇したため，補液，肝庇護剤（SNMC100ml/day），抗生剤（SBT/CPZ 1g×2/day）

投与開始した。また，徐々に貧血の進行を認め，輸血（第60，61病日）で一旦改善したが，再び貧血進行したため再度輸血（第68，69病日）し，第69病日に腹水試験穿刺を施行。腹水は血性で，肝癌破裂が強く疑われたが，この時点でvital signは落ち着いており，肝機能も不安定であったため，緊急での肝動脈塞栓療法（Transcatheter arterial embolization；TAE）は施行せず経過観察となった。

第72病日および第109病日にCT施行し，門脈腫瘍栓はやや縮小したが，S2-3（特にリピオドールが沈着していない部分）およびS6のHCCは増大傾向であり，腹水も増加を認めた（図4）。またS8は全体に低吸収化が進ん



図2 CHTA



図3 第32病日のCT

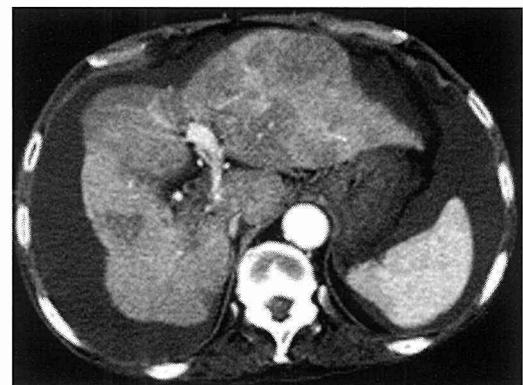


図4 第72病日のCT

でおり、いずれも肝表面に近い部分であることから、出血した可能性も考えられた。

第90病日より黄疸が出現。徐々に総ビリルビンが上昇し始め、第115病日には20点台に。その頃より尿量減少、腎機能も悪化し始めた。肝不全、腎不全と多臓器不全の様相になり、第121病日の夕方より無尿状態となったため、マンニトール投与開始。第122病日には血圧低下傾向も認められたため、DOA（カコージン®）3γから開始した。しかしその後も無尿状態は続き、血圧・脈拍とも徐々に低下、循環不全が顕著となり、第123病日に永眠された。

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 急速に進行した肝癌の病理学的特徴
- 破裂した肝癌の同定
- 腫瘍塞栓の状態
- アルコール性肝硬変の状態
- 肝癌と肺癌の特徴的所見の有無

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長163cm、体重59.2kg。るいそう(+)。腹部膨満著明。黄疸著明。瞳孔は散大し左4mm、右5mm。口腔内異物(-)。体表リンパ節触知せず。右鎖骨下にリザーバーが留置されている。両臍径部皮膚に点状出血を認める。陰囊水腫(+)。死斑背部に中等度。死後硬直なし。下腿浮腫なし。

胸腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚胸部3mm、腹部8mm。腹水は血性で6500ml。横隔膜の高さ左第6肋骨、右第4肋間。胸水は血性で左250ml、右500ml。心嚢液は黄色透明で少量。屍血量600ml。

心臓525g、10.5×11×5.5cm。左室壁厚2cm。心室中隔壁厚1.5cm。右室壁厚0.4cm。心室中隔後壁側が癒痕化しており陳旧性心筋梗塞の所見。

左肺265g、25×9.5×3cm。剖面は著変なし。下葉腹側表面に5mm大の結節性病変を認めた。肝癌の転移の疑いとする。右肺300g、18.5×11.5×3.5cm。上葉肺尖部に5cmの腫瘤性病変が見られ肺癌と考えられた。正中側胸壁および縦隔に浸潤していた(図5)。中葉には約7-8mmの黄褐色調腫瘤を認め肝癌の転移を考えた。また、右肺門部が硬化していた。

肝臓1625g、25×18.5×9cm(図6)。黄褐色調、径数mmの腫瘤性病変がびまん性に認められ肝細胞癌と考えられた。門脈浸潤が右枝(図7)から門脈本幹(図8)、左枝にかけて認められた。背側に被膜の破綻した腫瘍が見られ破裂が疑われたが摘出操作時に破裂した可能

性もある所見。非腫瘍部は微小結節型肝硬変の所見。肝実質内の出血も著明な所見である。脾臓165g、11.5×7×4cm。膵臓125g、17×頭部4.5、体部3、尾部2×2.5cm。著変なし。膵臓の検索中に1.2cm大のビリルビン結石が見られ総胆管結石を疑う所見であった。胆嚢内にはビリルビン結石を数個認めた。

左腎臓185g、11.5×6.5×3.8cm。皮質厚0.5cm。腎全体に黄色調、粟粒状の病変がびまん性に認められる。左尿管内に胆汁の貯留、腎盂粘膜の出血が見られ急性腎盂腎炎を考えた。右腎臓145g、10.8×6.5×3cm。皮質厚0.5cm。著変なし。膀胱では粘膜の出血、浮腫を認めた。左副腎4.3g。右副腎4.7g。左睪丸25.5g。右睪丸25.8g。胸腺39.4g。甲状腺12.2g。

食道では拡張した静脈があるように見え食道静脈瘤とした。胃では大彎側主体に粘膜の発赤を認めた。小腸、大腸は著変なし。

大動脈では軽度の粥状動脈硬化を認めた。椎骨ではL3に黄色調の病変を認め転移性腫瘍の疑いとした。

以上、多発性の肝細胞癌が見られ癌死として問題のない所見である。

【肉眼解剖診断(暫定)】

1. 多発性肝細胞癌+アルコール性肝硬変 門脈浸潤 Vp4 転移 右肺中葉。左下葉転移疑い。
2. 肺癌 右肺上葉 5cm 転移は明らかでない
3. 転移性脊椎腫瘍(L3)
4. 左急性腎盂腎炎
5. 腔水症(血性腹水6500ml、左胸水250ml、右胸水500ml)
6. 出血傾向(血性胸腹水、皮下出血)
7. 脾腫165g
8. 黄疸
9. るいそう・悪液質状態
10. 右肺門部硬化性病変
11. 陳旧性心筋梗塞(心室中隔後壁側)
12. 粥状動脈硬化症

【病理解剖学的最終診断】

主病変

1. 多発性肝細胞癌+アルコール性肝硬変 中分化型肝細胞癌 門脈浸潤 Vp4 転移 両肺。
2. 肺癌治療後状態 低分化腺癌 右肺上葉 5cm 転移なし

副病変

1. 左急性腎盂腎炎
2. 腔水症(血性腹水6500ml、左胸水250ml、右胸水500ml)
3. 出血傾向(血性胸腹水、皮下出血)
4. 脾腫165g

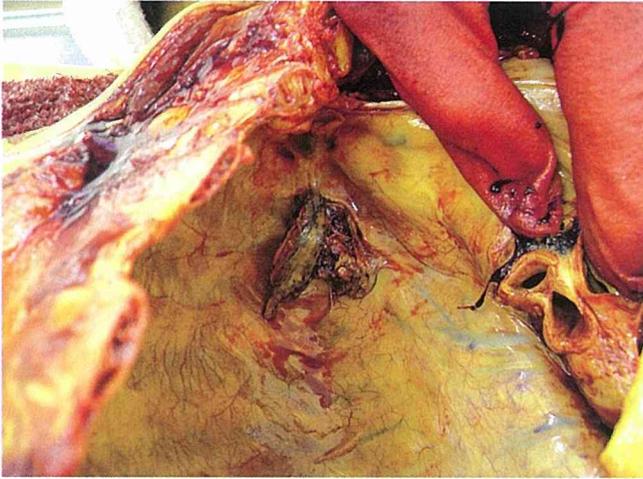


図5 縦隔に浸潤する腫瘍



図6 肝臓



図7 門脈右枝に腫瘍栓 (矢印)



図8 門脈本幹の腫瘍栓

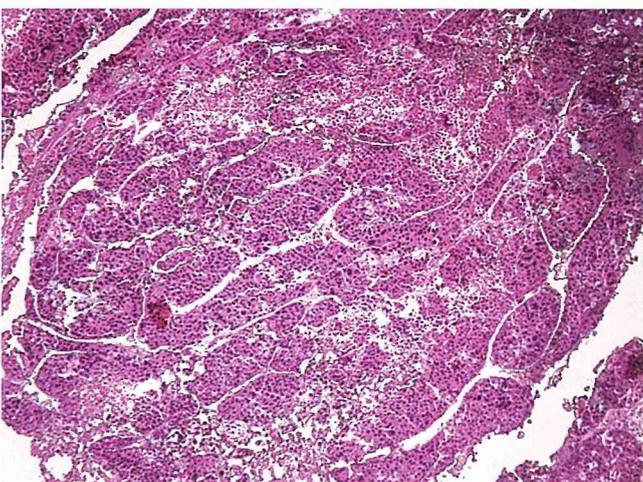


図9 肝腫瘍組織像 中分化型肝細胞癌 (HE 対物10倍)

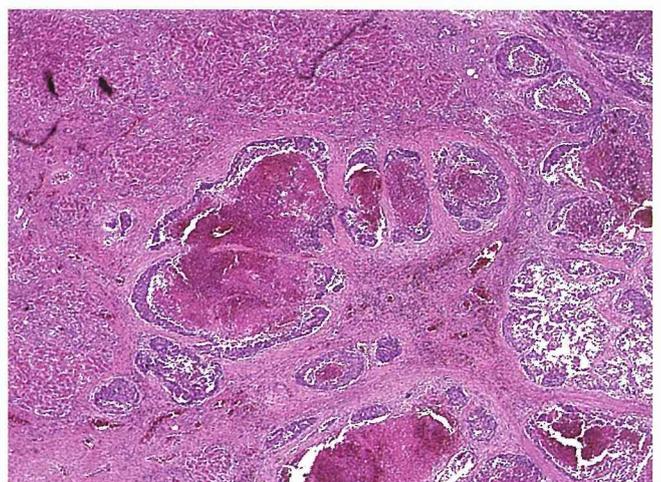


図10 肝腫瘍の壊死 (HE 対物4倍)

5. 黄疸
6. るいそう・悪液質状態
7. 陳旧性心筋梗塞（心室中隔後壁側）
8. 粥状動脈硬化症

【総括】

肝臓ではクロマチンが増量し腫大した核を持ち肝細胞に類似した核を持つ異型細胞が大索状に増生した病変が見られ中分化型肝細胞癌の所見であった（図9）。特殊な組織型は見られなかった。腫瘍中心部の出血，壊死が著明で全体的に3分の2以上が壊死していた（図10）。肝内には微小な門脈腫瘍栓を多数認め、非腫瘍部にも認めた。背景肝は微小結節型肝硬変の所見でアルコール性肝硬変として問題のない所見であった。炎症の活動度は軽度と考えた。

右肺上葉の病変では線維化した病変が見られ、その内部に充実性、索状、管状に増生する異型細胞の増殖性病変を散在性に認めた。肝癌の転移との鑑別が問題となるがCK7陽性、CK20陰性、HSA陰性で肺の低分化型腺癌と診断した。

脊椎は転移性腫瘍が疑われたが、組織標本では過形成性の骨髄のみで腫瘍は確認できなかった。

左腎臓では実質内に高度、びまん性の好中球浸潤が見られ急性腎盂腎炎の所見であった。

多発性の肝細胞癌による癌死として問題のない所見である。

IV. 臨床病理検討会における討議内容

- S3の腫瘍に対してはTACEを施行しているが、治療後も進展はしたのか？

2回目の治療の際に肝左葉の多発HCCに対してはLip-TACEを施行したが、治療直後のリピオドールCTではS3腫瘍全体に沈着を認めたものの、不均一なため治療効果は不十分と考えられた。実際、第72病日および第109病日のCTでリピオドールが沈着している部分は腫瘍が比較的控制されていたが、沈着していない部分を中心に腫瘍の増大を認めた。

- 肝癌破裂が疑われた時に総ビリルビン値の上昇は認めていたか？

貧血の進行を機に肝癌破裂を疑ったが、総ビリルビン値に関しては正常範囲内で推移していた。

- 1回目の貧血進行時にAGをしなかったのはなぜか？

1回目の貧血進行時には、腹部エコーは施行したものの積極的に肝癌破裂による腹腔内出血は認めなかった。また肝機能に関しても、治療後と言うこともありTransaminaseが200～500台と高値であったため、AGまたTAEという選択肢は挙がらなかったと考えられる。

- 腹水試験穿刺で肝癌破裂が疑われた時点で、患者の状態で許せばTAEは施行したのか？

本症例の場合、vital signが安定していたことや肝機能が不安定であった点から、緊急TAEは行わず経過観察とした。だが一般的に、高ビリルビン血症を伴わない肝細胞癌破裂においてはTA(C)Eが第一選択となるので、本症例でも状態次第では適応となったと考えられる。

V. 症例のまとめと考察

治療に難渋した進行肝癌と肺癌の重複癌の1例を経験した。肝腫瘍に対し放射線照射，動注化学療法，TACEを施行し、一時腫瘍および腫瘍塞栓の縮小傾向が見られたが、徐々に病勢コントロールがつかなくなり、肝不全が進行した。また急変には至らなかったが肝癌破裂も来していた。後に腎不全，循環不全も合併，多臓器不全の様相を呈し永眠された。

治療効果に関してretrospectiveに見ると、一時的な腫瘍縮小効果は動注化学療法によるものと言うよりは、放射線照射の効果だったのではないかと考えられる。理由としては①放射線治療計画の段階で門脈腫瘍栓を中心に右葉の肝腫瘍も治療範囲に含まれるように計画されていた点，②肝右葉に対しては2回とも動注化学療法を施行し，1回目の放射線併用動注療法後に腫瘍縮小を認めたが，2回目の動注後に腫瘍の増大傾向を認めていた点が挙げられる。実際，組織学的には腫瘍中心に出血・壊死が見られ治療効果を認めている。一般的に，肝動注化学療法は原理的には全身化学療法に比較して有効であると考えられるが，これらを臨床的に比較した報告はほとんど無い。RCTで比較した成績では抗腫瘍効果は肝動注化学療法で優れているものの生存期間に有意差はなく，奏効率も約40%程度とされている。一方の放射線治療に関しては，脈管腫瘍塞栓を伴う局所進行例の場合，IVRや化学療法単独での長期生存は難しく，同部開存目的に局所照射が考慮されることがある。ある報告によれば，Vp3もしくはVv2以上の脈管腫瘍塞栓を伴う非切除局所進行症例に対する集学的治療として，腫瘍塞栓部を中心とした外照射を行ったところ，17症例の解析で奏効率（CR+PR）35.3%，腫瘍塞栓部奏効率58.9%であったとの報告もある。腫瘍に対する奏効率には動注化学療法と放射線治療では大きな差はないが，今回治療後の腫瘍増大の仕方や円蓋部の低吸収域化の進行など臨床経過から考えると，効果としては動注＜放射線と考えられる。

経過中には肝癌破裂も認め経過観察としたが，その治療意義は今回あまり多くなかったのではないかと考えら

れる。通常であれば緊急 TAE を施行し止血を図るわけだが、結果的に貧血の進行なく経過している。また、最終的には腫瘍の病勢がコントロールできず肝不全が進行してしまっており、仮に TAE を施行したとしても大勢に影響は無かったであろう。破裂した部位に関しても、剖検でははっきりと同定できなかった。

入院時の CT で腫瘍は血管を乗り越えるように増生しており、また進行のスピードも速かったことから、特殊な組織形も疑われたが、剖検では中分化型肝細胞癌の組織像を呈しており、特殊な組織は認めなかった。右 S1 に指摘された肺癌と肝腫瘍との関連性も考えたが、免疫染

色により両者の組織形は鑑別されており、原発性肺癌で良かったと言える。ただし、剖検で別の部位に肝細胞癌の肺転移が見つかっている。

本症例においては肝癌治療アルゴリズムに従い治療法を選択したが、最終的に治療は奏効しなかった。だが腫瘍増大の勢いや患者の全身状態を考えると、これ以上の治療戦略は望めなかったのではないかと思われる。やはり動注療法（特に one shot）での治療は難しく、また中にはこのように急速に進行するような肝癌も存在するという事を認識しておかなければならない。