

臨床病理検討会報告

転移性骨腫瘍で発症した肝細胞癌の1例

臨床担当：神原 悠輔 (研修医)・小川 浩司 (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 hepatocellular carcinoma which the onset was metastatic bone tumor

Yusuke KAMIHARA, Kouji OGAWA, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : Hepatocellular carcinoma – Metastatic bone tumor

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】60歳代男性

【主 訴】左股関節痛

【現病歴】当科入院1ヶ月前頃より左股関節痛を自覚し、入院10日前に近医総合病院を受診。左大腿骨転子下骨折を認め、MRIにて病的骨折と診断された。T1でlowの4cm程のmassあり、脊椎(Th10-L2)にも同様の転移性骨腫瘍を数箇所認めた。同時に腹部造影CTで腹水と肝内の多発腫瘍を認めた。当科入院8日前の血液検査でAFP 39500ng/ml, PIVKA-II 5160mAU/mlと肝細胞癌を疑う所見あり、画像上多発肝腫瘍、両側胸水中等量、腹水大量貯留で肝硬変の所見も認めた。Plt 8.9万/ μ l, HBsAb (+), HBeAg (+)。多発肝腫瘍、転移性骨腫瘍、B型肝硬変にて精査加療目的に当科紹介、同日入院となった。

【既往歴】左鼠径ヘルニア

【生活歴】飲酒歴なし、喫煙歴なし

【家族歴】父：脳卒中、母：老衰

【入院時現症】JCS0, 身長165cm, 体重56.5kg, HR96/min, BP130/62mmHg, PS3。肺音清, 心雑音なし。腹部は膨満, 軟, 圧痛なし, 波動触知する。下肢MMT: 股関節屈曲・進展ともに不能, 左拇趾背屈・底屈ともに4/5, その他全て5。感覚障害なし。

【入院時検査所見】表1に示した。

【CT画像所見(図1)(図2)】

【肝予備能】

- Child-Pugh score : 10 (Grade C)
- ICG 試験 (15分停滞率) : 42.3% (正常15%以下)
- アシアロシンチ (99mTcGSA) : HH15 0.727, LHL15 0.784
→中等度～重度の肝予備能低下
- Liver damage grade : C

表1 入院時検査所見

【Peripheral blood】		【Biochemistry】		BUN	14 mg/dl
WBC	8100/ μ l	T-Bil	2.1 mg/dl	Cre	0.6 mg/dl
neut	82 %	D-Bil	1.3 mg/dl	CRP	2.15 mg/dl
lymph	11 %	TP	6.8 g/dl	NH3	49 mg/dl
mono	7 %	Alb	2.2 g/dl	【Serology】	
eosino	1 %	ZTT	19.0 K.U	IgG	2195 mg/dl
baso	0 %	ALP	883 IU/l	IgA	959 mg/dl
RBC	401×10 ⁴ / μ l	AST	167 IU/l	IgM	71 mg/dl
Hb	13.3 g/dl	ALT	118 IU/l	ヒアルロン酸	461 ng/ml
Ht	39.6 %	LDH	184 IU/l	Ⅳコラーゲン	15 ng/ml
Plt	10.8×10 ⁴ / μ l	γ -GTP	361 IU/l	ANA	(-)
【Coagulation】		Ch-E	53 IU/l	AMA	(-)
PT	13.5 sec	AMY	29 mg/dl	【Tumor marker】	
INR	1.16	CK	16 IU/l	AFP	22870 ng/ml
APTT	28.6 sec	TG	88 U/l	PIVK II	10800 mAU/ml
Fib	173 mg/dl	T-Chol	177 mg/dl	AFPL3	78.1 %
FDP	<5 μ g/ml	Na	136 mEq/l	【Virus marker】	
D-dimer	1.4 μ g/ml	K	3.6 mEq/l	HBsAg	(+)
ATⅢ	46 %	Cl	99 mEq/l	HBsAb	(-)
		Ca	11.5 mg/dl	HBeAg	(+)
		UA	3.6 mg/dl	HBeAb	(-)
				HCVAb	(-)
				HBVPCR	7.8 logcopy

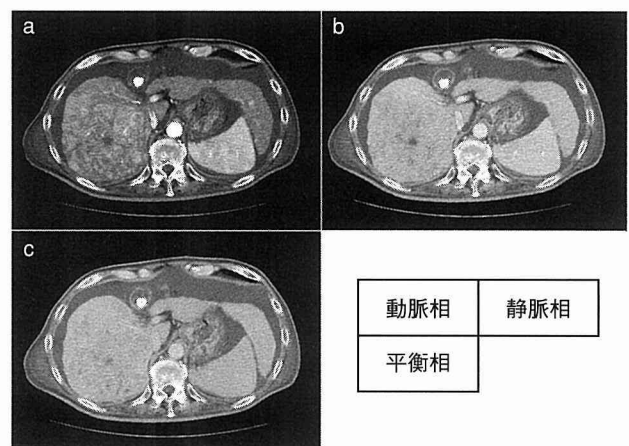


図1 造影CT

a. 動脈相, b. 静脈相, c. 平衡相

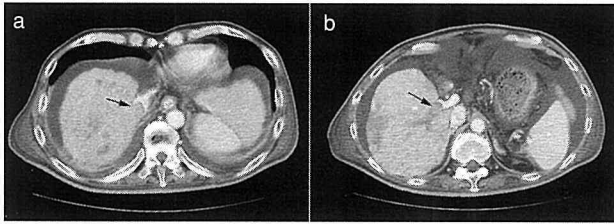


図2 造影CT 静脈腫瘍栓 (矢印)

【入院後経過】

- 第2病日：胸腹部造影CT施行。肝は外側区の腫大、内側区の萎縮あり、辺縁鈍化・表面凹凸不整あり、肝硬変の所見。肝右葉内は後区を主体に小結節が多数癒合したような境界不明瞭な早期濃染あり、造影後期には低吸収を示しており、肝細胞癌の所見 (図1 a-c)。外側区内にも10mm~17mmほどの早期濃染が数個見られる。右葉の門脈後区枝内から門脈右枝、前区枝根部まで腫瘍栓が見られ、右肝静脈根部が不明瞭であり、右肝静脈の下大静脈合流部付近に一部下大静脈内に膨隆するように腫瘍像あり、静脈腫瘍栓と考えられる所見。(図2 a, b)

肝細胞癌の診断 (多発肝細胞癌 Vp3, Vv2-3), Image Mt, Vp3, Vv2-3, B0, M (+), EV (+) →前医MRIの脊椎・左大腿骨転子下の骨転移と合わせT4N0M1, c StageIV bであり、化学療法による予後延長は期待できず。家族へICした結果BSCを選択。同日整形外科外来受診。左大腿骨転子下骨折 (病的骨折) に対して観血的骨接合術施行方針となる。

- 第6病日：整形外科にてγ-nailによる骨接合術施行。
- 第8病日：リハビリ開始。
- 第28病日：トイレ歩行できるまでにQOL改善。麻痺や疼痛なし。
- 第35病日：BUN/Cr上昇あり、GIS施行。黄疸 (+) EV: LmF2CbRC (+), Lg-f: F2CbRC (-)
- 第37病日：経口摂取困難となり、CVC右鎖骨下より挿入。モルヒネの持続静注開始。
- 第40病日：無呼吸状態となりナロキソン投与。意識状態回復するも全身状態悪化。
- 第44病日：永眠。

【臨床評価】

- # 1. 肝細胞癌 T4N0M0 cStageIV b
- # 2. B型肝硬変
- # 3. 転移性骨腫瘍, 大腿骨転子下骨折

II. 臨床上の問題点 (剖検で明らかにしたい点)

1. 癌の広がり程度
2. 血管浸潤程度

3. 背景肝の状態の検討

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長167cm, 体重57.5kg。るいそう (+)。黄疸 (+)。左大腿転子部に5.5cmの手術痕あり。瞳孔は散大し左右とも5mm。体表リンパ節触知せず。死斑背部に軽度。死後硬直著明。下腿浮腫軽度。

胸腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚胸部 1mm, 腹部 5mm。腹水は黄色透明。ただしダグラス窩の腹水は黄色で混濁。3500ml。肝弯曲部の大腸, 胆嚢, 肝臓と大網が癒着している。横隔膜の高さ左第4肋間, 右第4肋骨。胸水左 350ml, 右 100ml (血液混入)。右肺は胸壁と癒着している。心嚢液は黄色透明で少量。屍血量 250ml。

心臓 235g, 9×9×5cm。左室壁厚 1.6cm。心室中隔 1.4cm。右室壁厚 0.3cm。

左肺 555g, 24×10.5×5cm。右肺 645g, 23×12×5cm。いずれも背側中心のうっ血水腫の所見 (図3)。

肝臓 1450g, 29×右葉16, 左葉10×右葉10, 左葉4cm。肝硬変の所見。剖面では肝細胞癌の多発を認める。右葉はほぼ肝細胞癌で置換された状態で後区域枝門脈に腫瘍栓を認める (図4)。右肝静脈は圧排により虚脱していたが腫瘍栓は明らかでなかった。左葉は外側区域の萎縮が著明。肝細胞癌も多発していた。肝門部のリンパ節が腫張していたが剖面では肝細胞癌の転移の所見は明らかでなかった。脾臓 210g, 15.5×6.5×3cm。脾腫の所見。脾臓は後腹膜と癒着していた。210g, 16.5×7×4.5cm。鹼化, 壊死を認め急性脾炎の所見 (図5)。胆汁流出は良好。

左腎臓 195g, 12.5×7×3.5cm。皮質厚 0.5cm。表面に点状出血が見られDICが疑われる所見。剖面はうっ血とする。また、腎盂結石を疑う所見。右腎臓 190g, 12×7×3.5cm。皮質厚 0.5cm。左と同様の所見。膀胱には褐色の尿が見られビリルビン尿と考えられた。左副腎 9.3g。右副腎 4.9g。左睾丸 22g。右睾丸 20.6g。胸腺 21.9g。甲状腺 14.2g。

食道では静脈の拡張が見られ静脈瘤として矛盾のない所見。胃内には血腫が見られた。粘膜の発赤が著明でAGML疑いとする (図6)。空腸内容物は黒色だが濃縮胆汁がタール便かはっきりしない所見。回腸粘膜に発赤が見られた。大腸は著変なし。

大動脈には軽度の粥状動脈硬化を認めた。下大静脈, 肺動脈は著変なし。椎骨には明らかな転移性腫瘍は見られなかった。

以上, 肝細胞癌による癌死として問題ない所見である。肝不全を死因としても問題ない所見である。急性脾

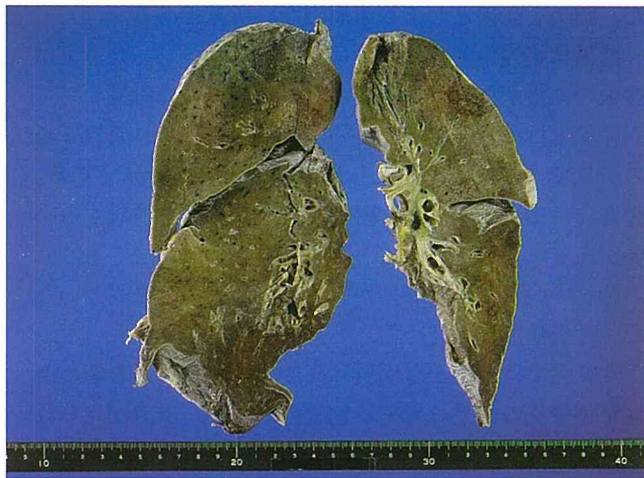


図3 肺 肉眼像

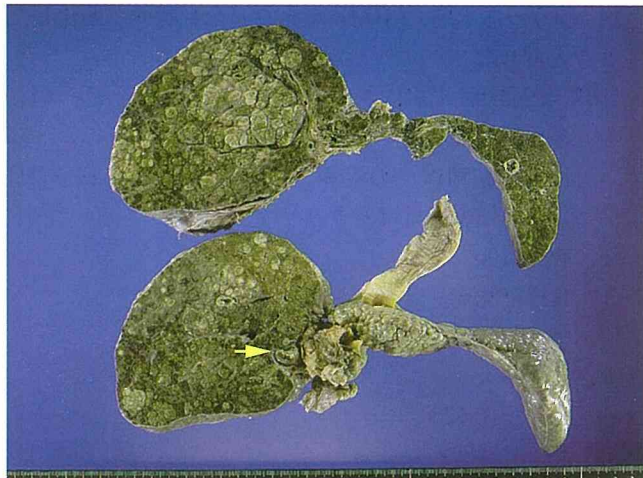


図4 肝臓断面 腫瘍の多発。矢印は腫瘍栓

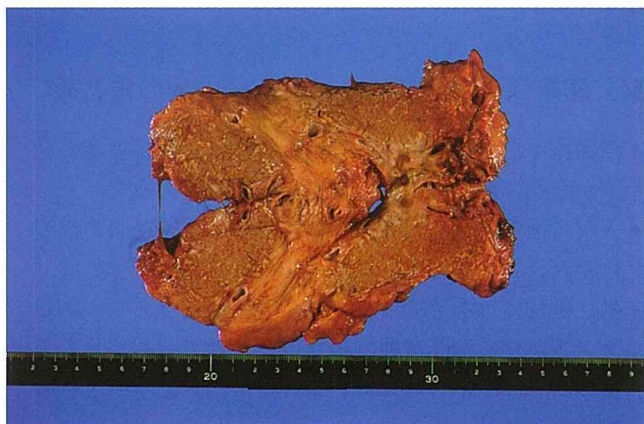


図5 膵臓断面 急性膵炎



図6 胃肉眼像 発赤著明

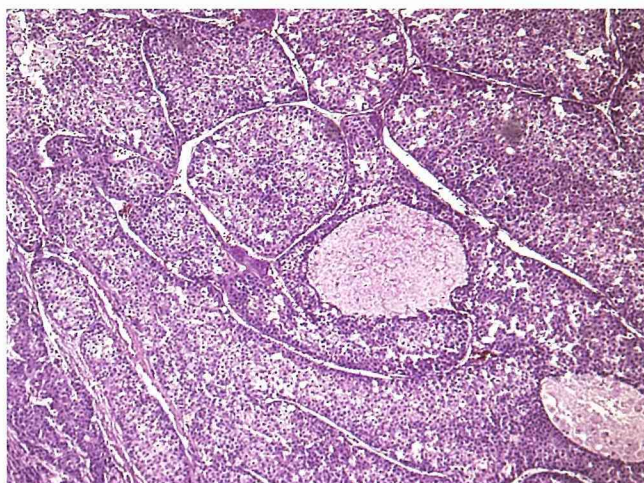


図7 肝腫瘍組織像
大索状に増生する肝細胞癌 (HE 対物10倍)

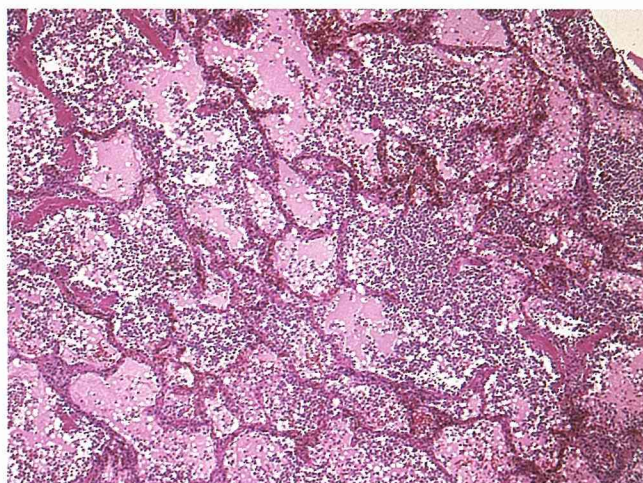


図8 肺組織像 肺炎 (HE 対物10倍)

炎, 肺うっ血水腫, AGML をきたし全身状態が悪化したと考えられた。

【肉眼解剖診断 (暫定)】

1. 多発性肝細胞癌 + B型肝硬変
後区域枝門脈への浸潤 転移 [左大腿骨転子部]
リンパ節転移ははっきりせず
2. 脾腫210g
3. 食道静脈瘤
4. 腹水 3500ml
5. 急性膵炎
6. 肺うっ血水腫
7. AGML 疑い
8. DIC 疑い
9. 粥状動脈硬化症
10. るいそう・悪液質

【病理解剖学的最終診断】

主病変

多発性肝細胞癌 + B型肝硬変 (A2F/4) + 肝うっ血 + 肝細胞壊死

(中一低分化型肝細胞癌, Vp2 (後区域枝門脈への浸潤), 転移: 骨髓, [左大腿骨転子部])

リンパ節転移ははっきりせず

副病変

1. 気管支肺炎
2. 脾腫210g
3. 食道静脈瘤
4. 腹水 3500ml
5. 急性膵炎 + 膵島硝子化
6. 膀胱腹膜炎
7. 急性腎盂腎炎
8. AGML
9. DIC 疑い
10. 粥状動脈硬化症
11. るいそう・悪液質
12. 甲状腺濾胞腺腫 2.2mm

【総括】

肝臓では腫大した核を持つ異型細胞が大索状, 一部充実性に増生している。Edmondson 分類では Grade II の所見で中一低分化型肝細胞癌とする (図7)。変性壊死は腫瘍の1/3未満である。門脈腫瘍栓を多数認めた。背景肝は肝硬変の所見で炎症の活動度は A2程度であった。うっ血とそれによる肝細胞壊死も認められた。肉眼的に指摘されなかった骨髓への転移が組織標本で確認された。

肺では肺胞内にび漫性に好中球浸潤, 滲出反応を認めた (図8)。Gram 陽性球菌 (+)。大葉性肺炎と鑑別を要するがフィブリンが少ないため高度の気管支肺炎とし

た。肺炎を死因としても矛盾のない所見である。

脾臓は組織学的には著変は見られなかった。食道では静脈の拡張が見られ静脈瘤として矛盾のない所見。

膵臓では膵実質の壊死と好中球浸潤が見られ急性膵炎の所見で, 膵炎を死因としても矛盾のない所見である。膵島には硝子化が見られ耐糖能異常の有無を検討する必要がある。

膀胱の腹膜から筋層にかけて出血, 好中球浸潤といった急性炎症所見を認めた。

左腎臓では腎盂から間質に高度の好中球浸潤を認め急性腎盂腎炎の所見。胃では粘膜のびらん, 出血が見られ AGML として矛盾のない所見である。甲状腺には 2.2mm の増殖性病変が見られ濾胞腺腫とした。

以上, 肝細胞癌による癌死として問題ない所見である。肝不全を死因としても問題ない所見である。また, 気管支肺炎を死因としても問題ない所見である。急性膵炎, AGML をきたし全身状態が悪化したと考えられた。

IV. 臨床病理討論会における討議内容のまとめ

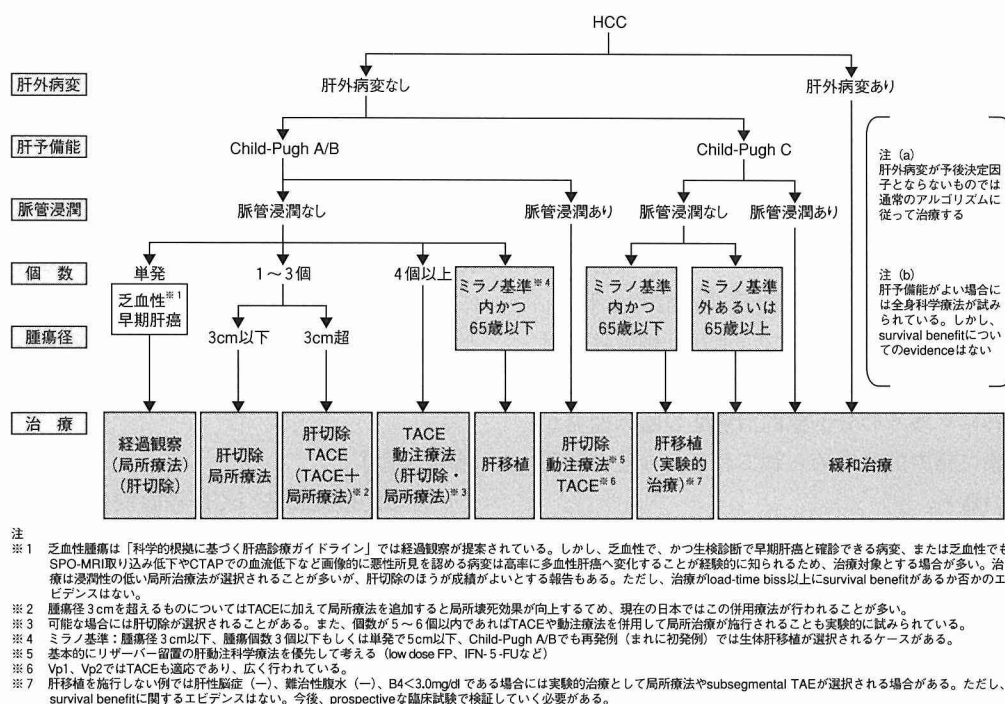
- 無治療であり自然経過にて進行し, 全身臓器機能の低下から死に至った進行肝細胞癌の1例であった。
- 入院時画像所見と比較して剖検時には脈管浸潤の程度はそれほど高度の進行は認めなかった。
- 動注療法は日本でのみ行われている治療であり, エビデンスが無く国際標準ではないとされているが, 大規模なスタディが行われていないために評価不能となっている可能性がある。
- 当院では2010.4 現在ソラフェニブは Child-Pugh Grade A のみ適用としており, 1名の患者で投与中である。

V. 症例のまとめと考察

本症例は B型肝硬変を背景とした肝細胞癌 cStage IV b にて積極的治療を行わず, 死に至った症例である。本症例は肝外病変や脈管浸潤を伴っており, “科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン” や “『肝癌診療マニュアル』における治療アルゴリズム” に基づいて緩和医療を選択したが, 現在ではもし肝予備能が Child-Pugh Grade A/B であれば分子標的薬のソラフェニブという治療選択もありうる^{1), 2)}。

日本肝臓学会によって提案されたコンセンサスに基づく肝癌治療アルゴリズムを表2に示す。このアルゴリズムはまず肝外病変, 肝予備能, 脈管浸潤, 腫瘍個数, 腫瘍径に分け, 治療については根治的治療 (肝切除, 局所療法) と TACE および動注化学療法, 肝移植, 緩和治

表2 肝臓学会編『肝臓診療マニュアル』における治療アルゴリズム



療に分ける。Child-Pugh Cで脈管浸潤がある、あるいは肝外病変がある場合には緩和治療が基本となる。肝外病変があって肝予備能がよい場合には全身化学療法が試みられているが、これについても明確な survival benefit についてのエビデンスはない²⁾。

肝細胞癌は、抗癌剤に抵抗性を示しやすいため、抗腫瘍効果が期待しにくく、また、肝機能が低下しているため、薬物療法に対する忍容性も低い。また、肝外転移をきたしにくく、たとえ肝外転移をきたしても予後を規定するのは肝内病変であることが多い。これらの特性を考慮して、わが国では、肝動注化学療法がしばしば行われている。

肝動注化学療法は、高濃度の抗癌剤を肝内に直接投与し、腫瘍局所の抗癌剤濃度を高めることで、高い抗腫瘍効果が期待できる。また全身性の副作用も軽減することが期待できる。ただし、この治療を行う際にはカテーテルの挿入が不可欠であることや、リザーバーを挿入した肝動注化学療法の場合、管理に手間を要することが問題点としてあげられる。また、カテーテルの留置により血管の障害をきたし、その後の経動脈的治療に支障をきたすこともある。わが国では、シスプラチン、5-FU+シスプラチンや5-FU+インターフェロンなどがよく行われ、高い奏効割合や良好な遠隔成績が報告されている。しかし、大規模な前向き研究やランダム化比較試験などは行われておらず、肝動注化学療法の延命効果は示されていないため、標準治療としてのコンセンサスは得られていない。

このように進行肝細胞癌に対して、これまでは明らかな延命効果を示す抗癌剤がなく、標準的な全身化学療法は確立していなかった。しかし、進行肝細胞癌に対して、分子標的治療薬であるソラフェニブはプラセボ群と比較した第Ⅲ相試験において、有意に良好な生存期間と増悪までの期間を示したため、海外においては進行肝細胞癌に対する標準的な治療薬として位置づけられている。2009年5月20日、わが国でも肝細胞癌に対する分子標的薬 Nexavar (一般名ソラフェニブ) が「切除不能な肝細胞癌」を適応症として認可された。(元々は根治不能腎細胞癌が適応である。)したがって、前述の肝臓学会推奨の治療アルゴリズムのうち、肝予備能のよい群についてはソラフェニブが標準治療として推奨されている⁴⁾。

マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブは、セリン/スレオニンキナーゼである Raf ファミリーに対する阻害作用や、MAP キナーゼシグナル伝達経路の阻害作用を介した腫瘍増殖抑制作用と、VEGFR-2/PDGFR-β シグナル伝達系の阻害作用を介した血管新生抑制作用など、複数の機序を介して腫瘍の進行を抑制することが示唆されている⁴⁾。

プラセボ群を対照として欧米を中心に行われたソラフェニブのランダム化比較試験 (SHARP trial) では、全身化学療法歴がなく、Child-Pugh 分類で A、組織学的に診断された切除不能肝細胞癌患者を対象として、ソラフェニブは400mgを1日2回、計800mg/dayが投与された。ソラフェニブ群に抗腫瘍効果 (奏効割合: 2.3%) はほとんど認められなかったが、増悪までの期間 (中央

値)は、プラセボ群が2.8カ月、ソラフェニブ群は5.5カ月と、有意な延長(ハザード比:0.58, $p=0.000007$)を認めた。また、生存期間(中央値)も、プラセボ群が7.9カ月に対して、ソラフェニブ群は10.7カ月と有意な延長を認めた(ハザード比:0.69, $p<0.001$)。ソラフェニブとプラセボを比較する同様なランダム化比較試験が日本を除く Asia-Pacific 諸国でも行われた。この試験においてもソラフェニブ群はプラセボ群と比べて、増悪までの期間と生存期間において、有意な延長が認められた。以上より、海外では、ソラフェニブは進行肝細胞癌に対する標準治療として位置づけられている。また現在、ソラフェニブ以外にも多くの分子標的治療薬の臨床開発が肝細胞癌を対象に精力的に進められており、今後の展開が期待されている⁵⁾。

進行肝細胞癌に対して、肝動注化学療法と全身化学療法のどちらを選択すべきかは、明らかにされていない。これまでの報告では、肝動注化学療法の抗腫瘍効果は全身化学療法に比べて良好であるが、延命効果に関しては両者にはあまり差がないことが示唆されている。また、これまでに肝動注化学療法と全身化学療法の比較試験も行われているが、両者の生存期間には有意な差は認められていない。現在、大規模なランダム化比較試験により延命効果を示したソラフェニブ(全身化学療法)が国際的には、第一選択の薬物療法と考えられている。

本症例のように肝予備能が Child-Pugh C であるような症例では肝動注化学療法と全身化学療法のどちらも忍容性は悪く、勧められない。また、ソラフェニブは、Child-Pugh A に対する安全性は臨床試験により確認されているが、Child-Pugh B での忍容性については十分

に明らかにされていない。肝機能不良例に対して安全に投与可能な薬物療法の開発も今後の重要な課題となっている。

進行肝細胞癌の薬物療法は、ソラフェニブが標準治療として位置づけられたことにより、海外では全身化学療法が主流である。わが国では高い抗腫瘍効果を期待して、肝動注化学療法がよく行われてきたが、延命効果は明らかにされていない。わが国でも、切除不能肝細胞癌に対してソラフェニブが承認され、今後、全身化学療法と肝動注化学療法のどちらが有用かを明らかにしていく必要があるであろう。

【参考文献】

- 1) 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班:科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン(2005年版),金原出版,東京,2005.
- 2) 日本肝臓学会編:肝臓診療マニュアル,医学書院,東京,2007.
- 3) Kudo M, et al: Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH). *Oncology*, 2007; 72: S2-15.
- 4) Llovet JM, et al: Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2008; 48: 1312-27.
- 5) Llovet JM, et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008; 359: 378-90.