症例報告

腎性貧血に対する蛋白同化ホルモン療法後に
発生した若年性肝癌（透析症例）の1例

池田 弘 福島 正樹 山野 智子 岡野 信明
妹尾 浩 中塔 辰明 毛利 裕一 浅野 健一郎
吉田 総一郎
倉敷中央病院内科

key words : hepatocellular carcinoma, androgenic-anabolic steroid, peliosis hepatis, hemodialysis, hepatitis C virus

〈要旨〉

症例：36歳，男性。慢性腎炎から腎不全に至り，1979年より透析導入。腎性貧血に対し1988年までに104単位の輸血，7年間の蛋白同化ホルモンの服用歴あり。1979年より軽度の肝障害が持続し，HCV抗体が陽性であった。1992年1月超音波にて肝内腫瘍性病変を指摘され精査入院となった。肝内に10～32mmの3個の低エコー腫瘍を認め，血行動態からは動脈血優位で門脈血流は低下あるいは欠如していた。さらに腫瘍倍化時間は200日以上とslow growingな腫瘍で，生検組織像は高分化型肝癌であった。なおAFP，PIVKA-IIは正常範囲内であった。画像・組織所見，若年性肝癌である点，非腫瘍部が慢性非活動性肝炎である点よりHCVに関連した肝癌としては非典型的であった。本例では蛋白同化ホルモンにより誘発されるpeliosis hepatisも認められたことより，本例の肝腫瘍は蛋白同化ホルモンにより誘発された可能性が高いと考えられた。

Hepatocellular carcinoma induced by androgenic-anabolic steroid therapy for uremic anemia in a young hemodialysis patient

Hiroshi Ikeda, Masaki Fukushima, Tomoko Yamano, Nobuaki Okano, Hiroshi Seno, Tatsuaki Nakato, Yuichi Mouri, Kenichiro Asano, Soichiro Yoshida

Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital

Multiple hepatocellular carcinomas (HCCs) developed in a 36-year-old man who had been on hemodialysis for 13 years. Because of severe uremic anemia, he had received 104 units of blood and been treated with an androgenic-anabolic steroid for 7 years. Laboratory studies showed mild liver damage and HCV-Ab positivity, but serum levels of AFP and PIVKA-II were within the normal range. The nodules in the liver were slow-growing and showed hypervascularity in the arterial phase and hypovascularity in the portal phase. One of the nodules was diagnosed as well-differentiated HCC by ultrasound-guided biopsy. The surrounding non-tumorous tissue showed chronic inactive hepatitis with hemosiderosis. Peliosis hepatis was also noted.

These findings suggested that the nodules were induced by androgenic-anabolic steroid therapy. Therefore, careful follow-up is necessary when dialysis patients are given androgenic-anabolic steroids.

はじめに

透析患者での肝癌発生の報告が散見され，近年C型肝炎ウイルス（HCV）との関連が注目されているが，その発生については不明な点が多い。今回我々は腎性貧血に対し大量輸血，蛋白同化ホルモンの投与を行った後に発

生した若年性肝癌の1例を経験した。本例は輸血によると思われるC型肝炎も合併していたが，非透析例の肝癌とは背景肝病変，画像組織所見が大きく異なっており，発癌に蛋白同化ホルモンが強く関与していると考えられた。本邦の透析患者における肝癌症例で蛋白同化ホルモ

池田 弘 倉敷中央病院内科 〒710 倉敷市美和1-1-1 (086-422-0210)

〔受付：平成5年9月16日，受理：平成6年1月25日〕

ンとの関連を記載したものはなく、透析患者の肝癌発生を考える上で興味深く若干の文献的考察を加えて報告する。

症例呈示

症例：36歳，男性。

既往歴：6歳，慢性糸球体腎炎。

家族歴：伯父2人慢性腎不全（透析中）。

現病歴：慢性腎炎から腎不全にいたり，1979年1月より透析導入。腎性貧血に対し1979年より1988年まで104単位の輸血を受けるとともに表1に示す蛋白同化ホルモンの投与を受けていた。1992年1月スクリーニングで行った腹部超音波検査にて肝内に腫瘍性病変を指摘され，CT，MRIにて肝癌の可能性が否定できないため1992年8月10日血管造影による精査目的にて入院となった。

入院時検査成績（表2）：HCV抗体陽性の肝障害が存在するが程度は軽く肝予備能も良好であった。Hemosiderosisによる血清鉄，Ferritinの上昇を認めるが，AFP，PIVKA-IIといった腫瘍マーカーは陰性であった。

画像所見

画像上4個の腫瘍性病変が検出された。各腫瘍の画像所見の特徴を図1に示す。T₁，T₂，T₃は画像上は同一の

性質の腫瘍であると考えられ，腫瘍径の増大とともに門脈血流が低下していることから，悪性腫瘍である場合は腫瘍径の大きいT₁あるいはT₂の悪性度が高いと考えられ，T₁に対し後述する超音波ガイド下腫瘍生検を行った。T₄は血流動態からは門脈血が優位であり造影CTでpooling像がみられることより類洞が拡張した状態と考えられ，sizeに変化がないことより腫瘍性の変化よりも血管系の異常と考えられpeliosis hepatisと診断した。

生検所見

T₁は細胞密度の増加は認めるが索構造は良く保たれており，偽腺管構造が認められる。個々の細胞の異型度も軽度で高分化型肝癌と診断した（図5a）。非腫瘍部は非活動性の慢性肝炎で（図5b），著明な鉄沈着を伴っていた（図5c）。

経過

病変が多発していることより切除は困難と考え，1992年8月27日にT₁，T₂，T₃に対し肝動脈塞栓療法（TAE）を施行した。さらに6か月後にT₁の再発部にエタノール局注療法（PEIT）を追加した。以後現在に至るまでT₁，T₂，T₃は造影CT上造影効果のない低吸収域のままで，他部位にも再発はみられていない。

考案

透析患者はその免疫能の低下等より悪性腫瘍の発生頻度が健常人に比べて高いと報告され，本邦におけるOtaら¹⁾の検討では消化器系癌では胃癌（28.8%）に次いで肝癌（7.3%）が多いとされている。さらに近年C型肝炎ウイルス（HCV）が発見され透析患者は高頻度でHCVに罹患していることが判明し^{2,3)}，肝癌のリスクファクターとして注目されている。一般に肝癌のリスクファクターとしては肝炎ウイルス，ヘモクロマトーシス，アフラトキシン，トロトラストなどがあげられているが⁴⁾，本邦においては肝炎ウイルス特にHCVの関与が大多数である^{5,6)}。本邦における肝癌の特徴を組織型別にまとめたも

表1 The history of oral hormonal therapy for uremic anemia

Feb. 20, 1979 ~ June 21, 1979	fluoxymesterone	25 mg/day
June 22, 1979 ~ Jan. 7, 1980	fluoxymesterone	15 mg/day
Jan. 8, 1980 ~ May 31, 1980	fluoxymesterone	25 mg/day
June 1, 1980 ~ Sep. 16, 1980	metenolone acetate	25 mg/day
Sep. 17, 1980 ~ Mar. 30, 1983	fluoxymesterone	25 mg/day
July 20, 1983 ~ July 10, 1984	mepitiostane	15 mg/day
July 11, 1984 ~ Jan. 7, 1986	mepitiostane	25 mg/day

表2 Laboratory data on admission

WBC	5,400/mm ³	TP	6.2 g/dl	UA	8.2 mg/dl
RBC	372×10 ⁴ /mm ³	Alb	3.6 g/dl	Cr	13.1 mg/dl
Hb	11.7 g/dl	ZTT	3.7 KU	BUN	62 mg/dl
Ht	34.4%	TTT	0.8 KU	Na	138 mEq/l
Plt	15.0×10 ⁴ /mm ³	ChE	352 IU/l	K	4.2 mEq/l
PT	11.1 sec (99%)	T-Bil	0.3 mg/dl	Cl	99 mEq/l
		D-Bil	0.2 mg/dl	Ca	5.2 mEq/l
HBsAg	(-)	GOT	36 IU/l	P	3.0 mg/dl
anti-HCV	(+)	GPT	71 IU/l	Fe	198 µg/dl
TPHA	(-)	ALP	234 IU/l	Ferritin	2,480 ng/ml
		LAP	119 IU/l	UIBC	27 µg/dl
AFP	3 ng/ml	γ-GTP	108 IU/l		
PIVKA-II	<0.10 AU/ml	K _{icg}	0.22

	Site	Size (mm)	US	CT		Hepatic angiography	CTAP	Tumor doubling time (days)
				plain	CECT			
T ₁	S ₇	31×31	hypo	low	+	hyper	hypo	280
T ₂	S ₄	30×30	hypo	low	+	hyper	hypo	>300
T ₃	S ₄	14×14	hypo	ND	ND	hyper	hypo	?
T ₄	S ₅	10×10	ND	low	+*	hypo	hyper	>300

CECT : contrast-enhanced CT

CTAP : CT during arterial portography

ND : not detected

* : enhancement (+) in late phase

図 1 Characteristics of nodules

図 2 Ultrasonogram. (a) T₁, (b) T₂, (c) T₃. The nodules show hypoechoic lesions.

のが表 3 であるが^{8,9)}、本例では高分化型肝癌であったにもかかわらず、血管造影所見はむしろ中～低分化型肝癌を示唆する所見であった。さらに本例は慢性非活動性肝炎を母地とする若年発症の肝癌であったが本邦における若年性肝癌の多数は B 型肝炎ウイルスを基礎に持つものが多いこと^{9,10)}、HCV 関連の発癌は肝硬変を母地にするものが多いこと¹¹⁾も報告されている。以上より本例においては HCV, hemosiderosis が発癌のリスクファクターとして存在するものの通常の発癌とは異なる機序が考えられた。透析患者の肝腫瘍発生例のうち背景肝疾患等が検討できた報告¹²⁻²⁶⁾をまとめると以下の 2 群に大別できる。

I 群：基礎に肝硬変が存在せず、AFP が陰性の肝腫瘍。組織型は高分化肝癌あるいは腺腫で若年者に多い¹²⁻¹⁵⁾。

II 群：基礎に肝硬変を有し、AFP がしばしば陽性となる肝腫瘍。50 歳以上に多い¹⁶⁻²⁶⁾。

本例は I 群に属すると考えられるが、海外での I 群の報告例では蛋白同化ホルモンとの関連が注目されている^{12,13)}。透析例以外でも蛋白同化ホルモンによる肝腫瘍の報告がみられるが、報告された肝腫瘍は腺腫あるいは高分化な肝癌が多く、肝硬変を伴わず AFP はしばしば陰性で若年発症が多いとされている²⁷⁾。しかも蛋白同化ホルモンで発生した肝腫瘍の血管造影像は動脈造影で腫瘍濃染を呈するものが多いとされている²⁸⁾、組織上は腫瘍内にグリソン鞘を欠く（門脈血流に乏しい）とされ²⁹⁾、本例の肝腫瘍に類似するものである。

さらに本例でみられた peliosis hepatis は類洞が限局性に著しく拡張し内部に血液を満たした状態で、時に肉眼でも観察可能な嚢胞状になることがあり、成因として性ホルモンとの関与が報告されている³⁰⁾。ホルモン誘発肝腫瘍と peliosis hepatis の合併について岡ら²⁷⁾は文献的に 48 例中 6 例 (12.5%) の頻度でみられたと報告して

図 3 Abdominal CT. (a,b) plain CT, (c, d) dynamic CT in early phase, (e) dynamic CT in late phase. T₁ (a, c ; arrow) and T₂ (b, d) show low-density area enhanced in early phase. T₄ (a, c, e ; arrowhead) show definitely low-density area in early phase and high-density area in late phase.

図 4 Hepatic angiography and CT during arterial portography (CTAP). T₁, T₂, T₃ reveal tumor stain in hepatic angiography. However, T₄ is not detected. CTAP demonstrates T₁ (c ; arrow), T₂ (d), T₃ (e) as low-density areas and T₄ (c ; arrowhead) as high-density area.

図 5 Biopsy specimen from T₁ reveals well-differentiated hepatocellular carcinoma (a). Non-tumorous tissue shows chronic inactive hepatitis (b) with hemosiderosis (c). (a,b ; H & E, $\times 100$, c ; iron stain, $\times 200$)

表 3 Characteristics of hepatocellular carcinoma based on viral hepatitis

Histological differentiation	Arterial vascularity	Portal vascularity	Tumor doubling time (days)
well moderately~poorly	iso~hypo hyper	iso~hypo hypo	>100~200 <100

おり両者は密接な関連をもっているといえる。この点からも本例における肝腫瘍は蛋白同化ホルモンと強く関連したものであると考えられた。

現在腎性貧血に対してはエリスロポエチンが使用されるようになり輸血、蛋白同化ホルモンの使用頻度が激減しているが、すでに大量に使用されている症例も多くこのような症例では肝腫瘍発生の可能性も念頭において画像による経過観察が必要と思われた。しかしながら蛋白同化ホルモンで発生した肝腫瘍の予後はその組織型からも良好とされ、薬剤の中止によって自然退縮するものもあるといわれている²⁷⁾。本例においても TAE および PEIT により現在のところ再発がみられていない。透析患者に対する TAE および PEIT の報告^{14,16,19~22,24,25)}は少ないが慎重に行えば安全に施行することができ、透析患者に発生した肝腫瘍に対する有効な治療法になると思われた。

結語

腎性貧血に対する蛋白同化ホルモンと密接に関連したと思われる若年性肝癌を経験した。本邦の透析例での発癌は HCV 抗体陽性の肝硬変を母地にするものが多数であるが、蛋白同化ホルモンも発癌のリスクファクターの一つと考えられ十分な注意が必要と思われた。

稿を終えるにあたりご校閲を賜りました川崎医科大学腎臓内科大澤源吾教授に深謝します。

文献

- 1) Ota K, Yamashita N, Suzuki T, Agishi T : Malignant tumours in dialysis patients : A nationwide survey. In "Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association, vol. 18" ed Robinson BHB, p 724-730, Pitman, London, 1981
- 2) Hayashi J, Nakashima K, Kajiya W, Noguchi A, Morofuji M, Maeda Y, Kashiwagi S : Prevalence of antibody to hepatitis C virus in hemodialysis patients. Am J Epidemiol 134 : 651-657, 1991
- 3) 浅野健一郎, 福島正樹, 池田 弘, 牧野恵子, 吉田総一郎, 土居偉雄, 日下昌平 : C100-3 抗体, HCV 第二世代抗体および PCR を用いた血液透析患者における HCV キャリアの検討. 透析会誌 26 : 1141-1146, 1993
- 4) 田中純次, 戸部隆吉, 有井滋樹, 森野高晴, 峰松壮平 : 肝細胞癌の動向と病因論. 肝胆膵 15 : 719-727, 1987

- 5) 上司裕史, 原田英治, 大林 明, 矢倉道泰, 福田 彰, 片山 透, 岡 輝明, 市川光洋, 宮村達男: 各種慢性肝疾患, 肝細胞癌と HCV 抗体 (C100-3 抗体) —とくにアルコール多飲者の肝疾患と HCV 抗体との関連について—. 肝臓 32: 235-242, 1991
- 6) Yuki N, Hayashi N, Kasahara A, Hagiwara H, Katayama K, Fusamoto H, Kamada T: Hepatitis B virus markers and antibodies to hepatitis C virus in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 37: 65-72, 1992
- 7) Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, Yoshikawa J, Takashima T, Nakanuma Y, Unoura M, Kobayashi K, Izumi R, Ida M, Kitagawa K: Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. Radiology 178: 493-497, 1991
- 8) 朽尾人司, 富田周介, 工藤正俊, 三村 純, 濱田充生, 箕輪和士, 榎田博史, 岡部純弘, 平佐昌弘, 伊吹康良, 小森英司, 織野彬雄, 藤堂彰男: 肝細胞癌の腫瘍発育速度—US angiography による動脈性 vascularity との関連について—. 肝臓 33: 758-765, 1992
- 9) 伊東俊子, 江川春延, 太田 恵, 小笠原鉄郎, 佐々木雅佳, 山形 倫, 林 仁守, 当麻 忠: 若年性肝細胞癌の臨床的検討. 日消誌 89: 996, 1992
- 10) 安原満夫, 宇根良樹, 中島保明, 佐藤直樹, 三沢一仁, 嶋村 剛, 増子佳弘, 内野純一: 若年女性に発症した肝細胞癌の検討. 日消誌 90: 1207, 1993
- 11) 小俣政男: ウイルス性肝発癌の臨床. MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW 38: 158-160, 1993
- 12) Zevin D, Turani H, Cohen A, Levi J: Androgen-associated hepatoma in a hemodialysis patient. Nephron 29: 274-276, 1981
- 13) Kalar PA, Guthrie JA, Dibble JB, Turney JH, Brownjohn AM: Hepatic adenomas induced by norethisterone in patients receiving renal dialysis. Br Med J 294: 808, 1987
- 14) 梁井美加, 辻 博, 野見山賢介, 上杉憲子, 石束隆男, 村井宏一郎, 赤木公博, 小野山薫, 藤島正敏, 吉田康洋, 安永親生, 中村定敏: 血液透析患者に合併した肝細胞癌の 1 症例. 福岡医誌 81: 209-213, 1990
- 15) 月城孝志, 市田隆文, 岡田和彦, 杉山和子, 土田敏博, 宮際 幹, 高野吉行, 井上恭一, 渡辺明治: 慢性腎不全透析患者において認められた多発性肝腫瘍の 1 症例. 肝腫瘍生検と画像第 3 巻 (谷川久一, 神代正道編), p 138-144, 国際医書出版, 東京, 1990
- 16) 田村久美子, 新谷保美, 玉木康民, 永田由利子, 金沢孝治, 右見正夫, 増田和彦, 藁原洋一, 新野秀樹, 井口博善, 岩朝 昭: 慢性透析患者の肝臓に対する肝動脈塞栓術の経験. 四国医誌 42: 302, 1986
- 17) 佐藤雄一, 中島一朗, 洲之上昌平, 寺岡 慧, 高橋公太, 東間 紘, 阿岸鉄三, 太田和夫: 透析患者に発生した肝細胞癌の 1 例. 透析会誌 22: 920, 1989
- 18) 村山久夫, 由井 弘: 透析患者の合併症とその画像 III 肝・胆・脾. 臨床透析 6: 1139-1145, 1990
- 19) 吉田俊巳, 大沢一嘉, 後藤寿則, 千葉茂樹, 中村義明, 近藤公亮, 佐々木清寿, 関根耕作, 片山佐登志, 盛合 理, 三浦義明, 中館一郎, 山崎 潔, 佐藤俊一: 透析中に抗癌剤の血中動態を検討した慢性腎不全合併肝細胞癌の 1 例. 癌と化学療法 17: 2257-2260, 1990
- 20) 武田福治, 百瀬卓志, 上東洋一, 生方英一, 佐野元昭, 中村孝司, 小出桂三, 清水直容, 平田 貢: 長期透析患者に併発した肝細胞癌に TAE 療法を実施し 2 年間の生存を得た 1 例. 透析会誌 24: 1015-1016, 1991
- 21) 平井正孝, 増田宏昭, 水野芳樹, 石原克哉: 透析患者に生じた肝細胞癌の 1 例. 透析会誌 24: 1415-1417, 1991
- 22) 山口直人, 入江ふじこ, 中村雅美, 高野勝久, 後藤達宏, 五十嵐雅也, 吉田 聡, 渡辺孝太郎, 小山哲太, 深尾 立, 飯塚 正, 大場正二, 成田光陽: 糖尿病, 肝硬変を伴う透析患者における再発性の肝細胞癌の 1 例. 透析会誌 25 (Suppl): 451, 1992
- 23) 佐藤千史, 坂本直哉, 丸茂文昭: 長期透析と C 型肝炎. 透析会誌 26: 609-610, 1993
- 24) 岩井謙仁, 石井啓一, 上川慎則, 金澤利直, 柏原 昇, 浅井省和, 守屋賢治, 染矢克己, 大山武司: 透析患者に発生した肝細胞癌への油性化学塞栓術に対して血液吸着を使用した 1 例. 透析会誌 26: 700-702, 1993
- 25) 池田謙三, 堀上健幸, 平野章治: 肝細胞癌合併透析症例の治療経験および発生の背景因子. 透析会誌 26: 901, 1993
- 26) 杉山 敏, 宇佐美潤, 露木幹人, 岡崎嘉樹, 山本富男, 前田憲志: 肝臓を合併した糖尿病性腎不全の 4 例. 透析会誌 26: 901, 1993
- 27) 岡 輝明, 石田 剛, 志賀淳治, 森 亘: 蛋白同化ステロイド長期投与例に発生した肝腫瘍の 3 剖検例. 病理と臨床 6: 337-346, 1988
- 28) Sherlock S, Dooley J: Drug and the liver; he-

- patic tumors. In “Diseases of the liver and biliary system, 9th edition” ed Sherlock S, Dooley J, p 345-349, Blackwell, London, 1993
- 29) 町並陸生：肝細胞腺腫，「取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス 肝臓（奥平雅彦，水本龍二，谷川久一編）」，p 148-149, 文江堂，東京，1991
- 30) 若林 隆：肝紫斑病（Peliosis hepatis）の発生病理．最新医学 37：324-337，1982