<症例報告>

放射線化学療法が著効した肺転移をともなう肝細胞癌副腎転移の 1 例

高橋 祥^{1,4)*} 本間 久登¹⁾ 秋山 剛英¹⁾ 女澤 慎一¹⁾ 小池 和彦¹⁾
 平田健一郎¹⁾ 古川 勝久¹⁾ 文屋 学²⁾ 西岡 井子³⁾ 河野 豊⁴⁾
 高田 弘一⁴⁾ 佐藤 勉⁴⁾ 新津洋司郎⁴⁾

要旨：症例は 77 歳男性。C 型肝硬変にて近医通院中に肝細胞癌 (stage III) を発症し当院にて動脈塞栓術 (TAE) とラジオ波焼灼療法 (RFA) を施行。18 カ月後に AFP の著増と CT にて左副腎腫脹を認め、諸検査にて副腎転移と診断した。患者の治療選択により UFT300mg の内服を開始するも効果なく、TAE を施行するも、腫瘍濃染に乏しく、一部の栄養血管のみ TAI を施行した。しかし 5 カ月間、腫瘍の増大傾向に変化なく全身化学療法を開始した。投与法は 5-FU 500mg/body/day を 1 週間持続静注、cisplatin 10mg/body/day を週 2 回投与するレジメンを 2 週投与 1 週休薬で 1 コースとした。2 コース終了時、副腎転移は著変なく、肺転移巣は縮小していたが、AFP の上昇を認めたため、3 コース目より放射線療法 (RT) を 40Gr/16f にて併用したところ、CT では副腎転移は 50% へ縮小し RT 終了後も FP 療法を継続し、5 コース終了時点で、副腎転移は著明に縮小し、肺転移巣は消失した。近年の肝細胞癌発症年齢の高齢化から、遠隔転移症例での低侵襲治療の選択機会が増すものと推察され、今後検討されるべき治療法と思われた。

索引用語： 肝細胞癌 副腎転移 放射線療法 化学療法

はじめに

原発性肝細胞癌副腎転移の治療法としては切除・動脈塞栓術・エタノール局注療法・全身化学療法などが報告されているが、治療方針に関しては一定の見解は得られていない。また、これまでの報告は切除例が多いものの、原発巣のコントロール状態、肝予備能、全身状態や年齢によっては切除が困難であることも少なくない。近年副腎転移に対して放射線療法の有用性が報告された¹⁾が、今回我々は肺転移をともなった肝細胞癌副腎転移に対し 5-FU、cisplatin (CDDP) 全身化学療法 (FP 療法) と放射線療法が著効した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：77 歳、男性。

主訴：AFP 上昇精査。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：昭和 57 年閉塞性動脈硬化症 (右総腸骨動脈人工血管バイパス術)、平成 5 年閉塞性動脈硬化症 (左総腸骨動脈人工血管バイパス術)、平成 10 年健診にて C 型慢性肝炎を指摘され近医にて IFN 治療するも副作用強く中止。平成 13 年より C 型肝硬変の診断となり外来加療されていた。

嗜好：飲酒・喫煙歴なし。

現病歴：平成 14 年 12 月に HCC stage III を認め当院紹介受診。肝 S6/7 の HCC に RFA を (Fig. 1-a)、肝 S4 に Lipiodol-TAE を施行後 (Fig. 1-b) 外来通院中であったが、AFP の上昇と左副腎腫脹を認め精査目的に入院となる。

入院前経過：TAE と RFA 後、腫瘍マーカーに変化なく経過するも、平成 16 年 4 月には CT にてわずかに左副腎の腫脹を認め (Fig. 1-c)、同年 6 月には更なる腫

1) 札幌協立病院消化器科

2) 文屋内科消化器科医院

3) NTT 東日本札幌病院放射線科

4) 札幌医科大学第 4 内科

*Corresponding author: sho@sapmed.ac.jp

<受付日 2005 年 12 月 1 日> <採択日 2006 年 2 月 16 日>

Fig. 1 Clinical course before therapies and CT findings

Serum AFP level was stable for 6 months after RFA for S7/8 (a) and TAE for S4 (b), when Lt. adrenal gland was not swelling (c). A further 12 months later, serum AFP level was elevated and adrenal tumor was detected (d).

Table 1 Laboratory data

Peripheral blood		Coagulation test		Blood chemistry	
WBC	4800 / μ l	PT	60 %	TP	7.3 g/dl
Seg.	55 %	APTT	35.0 sec	Alb	3.7 g/dl
Lym	34 %			T-Bil	0.4 mg/dl
EOS	3 %			AST	40 IU/l
Mono.	8 %			ALT	32 IU/l
RBC	382×10^4 / μ l	<u>Tumor marker</u>		LDH	148 IU/l
Hb	12.3 g/dl	AFP	1166 ng/ml	ALP	248 IU/l
Hct	36.5 %	L3	50.1 %	γ -GTP	43 IU/l
Plt	9.3×10^4 / μ l	PIVKA-II	14 mAU/ml	s-Amy	140 IU/l
<u>Endocrinological findings</u>				Na	142 mEq/l
plasma catecholamine				K	3.5 mEq/l
adrenaline	23 ng/ml			Cl	105 mEq/l
noradrenaline	349 ng/ml			BUN	13.9 mg/dl
dopamine	15 ng/ml			Cr	0.71 mg/dl
cortisol	10.8 ng/dl			FBS	110 mg/dl
aldosterone	29 pg/ml			HbA1c	5.7 %
urinary 17-OHCS	3.8 mg/dl			<u>Serological findings</u>	
urinary 17-KS	6.0 mg/dl			CRP	0.3 mg/dl
				HBs Ag	(-)
				HCVAb	(+)

脹を認めた (Fig. 1-d).

入院時現症：身長 170cm，体重 65.0kg，体温 36.4℃，

眼瞼結膜に貧血を認めない，眼球結膜に黄染を認めない。

心窩部に肝を，左季肋部に脾をそれぞれ 2 横指触

Fig. 2 Angiography

- a. Left middle adrenal arteriography (MAA) via left inferior phrenic artery (IPA)
 b. Left inferior adrenal arteriography (IAA) via left testicular artery (TA)
 c. He had received left iliac bypass, iliaco-iliac cross over bypass.
 d. After TAI, partial deposit of lipiodol was recognized.

Table 2 Therapeutic regimen

知する。表在リンパ節を触知しない。

入院時検査成績：血算ではHb 12.3g/dlと正球性正色素性貧血と血小板の減少を認めた。プロトロンビ活性の低値を認め、腫瘍マーカーはAFP-L3分画は50.1%と高値を認めた。HCV抗体が陽性であった。内分泌学的検査ではアルドステロンの低値を認めた(Table 1)。

腹部CT所見：左副腎に一致して直径20mmの造影効果の乏しい充実性腫瘤を認めた (Fig. 1-d)。

血管造影所見：左下横隔動脈から分岐する中副腎動脈と左腎動脈由来の精巣動脈より分岐する下副腎動脈より腫瘍濃染を認めた (Fig. 2-a, -b)。

臨床経過：内分泌学的検査はアルドステロンの低値を認めたが電解質異常、筋力低下や低血圧などの臨床所見は認められず、また、副腎シンチにても異常集積を認めず (data not shown)。これらの所見より副腎腫瘍は否定的であり、AFPの上昇にもかかわらず腹部CTにて肝再発を認めず、骨シンチにても異常集積なく (data not shown) 骨転移も否定的であり、AFPの上昇と副腎の腫大は同時性であることから、副腎腫瘍は肝細胞癌副腎転移と診断した。肝原発巣はコントロールされており全身状態も良く、Child-Pugh分類にて grade Bと比較的肝予備能も良好であったため、転移巣の治療として外科切除の適応とも思われたが、ASO術後 (Fig. 2-c) であることから外科的処置を希望されず、内科的

Fig. 3 Figure shows the dose distribution of the MLC (multi-leaf collimeter) shaped three fields irradiation. A 45 degree wedge was used for anterior two beams to obtain dose uniformity in the target volume.

Fig. 4 Clinical course and CT findings

Because UFT and TAI were not prevented tumor progressing, FP therapy was performed. But serum AFP level had kept elevated, RT was additively performed. After 5 cycles of combined therapy, adrenal metastasis was markedly regressed.

Fig. 5 CT findings

After combined therapy, lung metastases (a) were not detectable (b).

治療として平成 16 年 9 月より UFT 300mg による全身化学療法を開始した。2 カ月後、転移巣の増大傾向に著変なく、局所療法として動脈塞栓術を併用することとし、Epirubicin 20mg と Lipiodol 2ml にてそれぞれ 3 回の TAI (transcatheter arterial chemoinfusion) を施行した。しかし、治療後の CT では副腎腫瘍への Lipiodol の沈着は不良であり (Fig. 2-d), UFT+TAI 無効例と判断し、平成 17 年 2 月より全身化学療法を FP 療法に変更し開始した。投与法は 5-FU 500mg/day を 24 時間で第 1 日から第 7 日まで持続静注し, CDDP 10mg/day を 2 時間で第 1・4 日に静注し, これらを 2 週投与後 1 週間休薬とし, 計 3 週間を 1 コースとした (Table 2)。2 コース終了後、腫瘍径は増大傾向を止めたものの、AFP はさらに上昇を呈したため、3 コース目途中の平成 16 年 4 月より副腎転移巣に総線量 40 グレイ/16 分割 (40 Gy /16f) にて放射線療法を併用し施行した。治療計画には CMS 社 Xio の 3 次元治療計画システムを、治療装置は三菱 MHCL-15DP をそれぞれ用い、10MV-X 線の固定多門 (3 門) 照射でマルチリーフコリメーターを用いた原体照射を行った (Fig. 3)。また、FP 療法 2 コース終了後より、Grade 2 の粘膜障害を認めたため、5-FU を 350mg へと減量したが AFP は著明に減少し副腎

腫瘍はほぼ消失した (Fig. 4)。また、肺転移巣も消失した (Fig. 5)。平成 17 年 12 月現在再発を認めず、外来にて weekly FP 療法を継続中である。

考 察

全国原発性肝癌追跡調査報告²⁾によると、肝細胞癌の副腎転移は剖検例にて肺 43.3%、腹腔内臓器 17.9%、腹膜 14.4% に次いで、骨と同等に 12.3% に認められ、その転移経路として右側は血行性転移に加えて直接浸潤も考えられているが、左側は血行性転移とされている³⁾。

2000 年までの肝細胞癌副腎転移の本邦報告 60 例をまとめた山下ら⁴⁾によると、副腎転移巣への治療法は手術、TAE、PEIT がありそれぞれ 39 例、14 例、2 例の報告があり、治療法別の平均生存期間はそれぞれ 19.3 (2-91) カ月、17.9 (3-47) カ月、7 カ月であり、60 カ月以上の長期生存例は手術症例に限られていた。本症例では肝内病変もコントロールされており外科的切除にて長期生存も可能と思われたが、ASO に対する手術を 2 回施行されていることから、副腎腫瘍の外科的切除は拒否されたため、内科的治療を進めた。

最初に選択した UFT は、tegafur と uracil の配合剤であり、生体内において分解が進みにくく、腫瘍内 5-FU 濃度選択的に増加するという特徴を持ち、遠隔転移

Fig. 6 Dynamic CT findings

(a: post 1st FP, b: post 2nd FP) After 2 cycles of systemic chemotherapy, the size of adrenal metastasis was almost no change, but intratumoral vascularity turned to be more heterogeneous.

を来した HCC に対し部分緩解を得た報告⁵⁾もあるが、本症例には効果を認めなかった。また、5-FU と CDDP の併用は肝動注や全身投与にて奏効した報告^{6)~8)}があり、in vitro でも併用の有効性は確認されている⁹⁾。本症例においても FP 療法前後で CT 上副腎転移巣の増殖抑制が示唆され、肺転移巣には著効していた。遠隔転移をともなう肝細胞癌に対する化学療法の治療成績は生存期間の中央値は 4.6 カ月、1 年生存率は 20.3% とする報告¹⁰⁾もあるが、本症例のごとく有効例もあり全身状態の良い症例には積極的に治療すべきとおもわれる。なお、肝細胞癌に対する化学療法としては IFN 併用 5FU 化学療法が注目されている¹¹⁾が、C 型慢性肝炎に対する IFN 治療での副作用の経験からこれを拒否され施行しなかった。

また、本症例では放射線療法を併用している。肝細胞癌の放射線感受性は比較的高いものの、肝内病変に対しての治療では当初は 30Gy 以上の全肝照射による radiation hepatitis が報告されたことと¹²⁾、他の治療法の進歩から、治療の第一選択とはならなかったが、近年は治療装置の進歩により限局して照射することが可能となりその有効性が再検討され、かつ、より高線量

で照射が可能な肝外病変へも応用されている。Zeng ZC ら¹⁾は 22 例の副腎転移症例に対し放射線療法を施行し自覚症状の改善と奏効率 73%、平均生存期間 10 カ月の良好な成績を得ている。

本症例では FP 療法で副腎転移の増大傾向は抑制されたものの AFP の更なる上昇を来したため、追加で放射線療法を施行しているが、肺転移巣の消失から副腎転移の縮小も化学療法のみでの抗腫瘍効果であった可能性は否定できない。本症例での FP 療法 1 コース目施行後 (Fig. 6-a) と 2 コース目施行後 (Fig. 6-b) の CT の比較にても、副腎転移の動脈相での vascularity は治療後にはやや低下しており、副腎転移巣の化学療法単独での増殖抑制が示唆される。しかし、同じ副腎腫瘍内でも依然 vascularity の高い領域が混在しており、同領域へは放射線療法が奏効した可能性があり、AFP の低下や加速度的な腫瘍縮小の経過から本症例の副腎転移巣の縮小には化学療法と放射線療法による相加効果があつたと推察した。相乗効果に関しては明らかな報告は認められなかった。本症例のごとく副腎転移に対し全身化学療法と放射線療法が施行された報告は認められなかった。

なお、本症例でも認められた低アルドステロン症の原因としては、剖検例にて副腎の癌細胞への置換や圧排による希薄化による機能低下が推察されている¹³⁾が、両側の副腎皮質の 90% 以上が破壊されないと機能低下症状は出現しないとの報告もある¹⁴⁾。本症例では ACTH や前駆体ホルモンの検索が不十分であるが、現在アルドステロン値は正常となっており、本症例では癌細胞による圧排がその機能低下の原因と推察された。

上述の治療法別に成績を比較すると、放射線療法と化学療法それぞれの治療成績は、手術ならびに TAE と比較すると劣るものの、前者は低侵襲で tumor volume をコントロールでき、後者は micro-metastases に対する治療という観点も含まれ、この併用治療は肝原発巣のコントロールの良好な stage IVB 肝細胞癌に対する治療として積極的に検討されるべきと思われた。

結 語

放射線化学療法が著効した肺転移をともなう肝細胞癌副腎転移の 1 例を報告した。近年の肝細胞癌発症年齢の高齢化から、今後全身状態や肝予備能によっては遠隔転移症例での低侵襲治療の選択機会が増すものと推察され、検討されるべき治療法と思われた。

本論文の要旨は第 97 回日本消化器病学会北海道支部例会(札幌)において発表した。

文 献

- 1) Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, et al. Radiation therapy for adrenal gland metastases from hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 61—67
- 2) 日本肝癌研究会. 第 16 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2000—2001)
- 3) Okuda K, Arakawa M, Kubo Y, et al. Right-sided pedunculated hepatocellular carcinoma: a form of adrenal metastasis. *Hepatology* 1998; 27: 81—85
- 4) 山下広高, 蜂須賀康己, 古手川洋志. 肝細胞癌左副腎転移の 1 例. *日臨外会誌* 2000; 61: 2769—2773
- 5) 大山伸一, 伊藤義彦, 玉井拙夫, 他. UFT 単独投与により腫瘍が著明に縮小した門脈腫瘍塞栓および

右副腎転移を伴う肝細胞癌の 1 例. *癌と化学療法* 1994; 21: 111—114

- 6) Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 2002; 95: 588—595
- 7) Tanioka H, Tsuji A, Morita S, et al. Combination chemotherapy with continuous 5-fluorouracil and low-dose cisplatin infusion for advanced hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 1891—1897
- 8) 大西 康, 矢島義昭, 林 千恵, 他. 動注リザーバーを用いた low dose CDDP, 5-FU 反復動注療法で完全緩解した右副腎転移をともなう進行肝細胞癌(Vp3)の 1 例. *日消誌* 2002; 98: 1089—1094
- 9) Furukawa S. In vitro chemosensitivity of hepatocellular carcinoma for hepatic arterial infusion chemotherapy using the MTT assay with the combinations of antitumor drugs. *Kurume Med J* 2004; 51: 25—33
- 10) Okusaka T, Okada S, Ishii H, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma patients with extrahepatic metastases. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 251—257
- 11) Sakon M, Nagano H, Dono K, et al. Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 2002; 94: 435—442
- 12) Ingold JA, Reed GS, Kaplan HS, et al. Radiation hepatitis. *AmJR* 1965; 93: 200
- 13) Taylor HC, Shah B, Pillay I, et al. Isolated hyperreninemic hypoaldosteronism due to carcinoma metastatic to the adrenal gland. *Am J Med* 1988; 85: 441—444
- 14) Zimm S, Gardner DF, Walsh JW, et al. Addison's disease as the sole clinical manifestation of recurrent bronchogenic carcinoma. *South Med J* 1981; 74: 1016—1018

A case report of advanced hepatocellular carcinoma with pulmonary and adrenal metastases that was treated with chemoradiotherapy

Sho Takahashi¹⁾⁴⁾, Hisato Homma¹⁾, Takehide Akiyama¹⁾, Shinichi Mesawa¹⁾, Kazuhiko Koike¹⁾,
Kenichiro Hirata¹⁾, Katsuhisa Kogawa¹⁾, Manabu Bunya²⁾, Seiko Nishioka³⁾, Yutaka Kawano⁴⁾,
Kohichi Takada⁴⁾, Tsutomu Sato⁴⁾, Yoshiro Niitsu⁴⁾

We report a 77-year-old man was admitted to our institution because of stage III hepatocellular carcinoma (HCC) and HCV-positive liver cirrhosis. Following transarterial chemoembolization (TAE) and radiofrequency ablation (RFA) was performed. 18 months after the first therapy, slight elevation of serum AFP level was pointed out and a metastatic lesion of the left adrenal gland was detected by computed tomography (CT). Another examinations were helpful in diagnosing the tumor as adrenal metastasis of HCC. He wished to be orally administered of UFT (300mg /day) at first, and followed three times TAI (transcatheter arterial chemoinfusion) to some feeding artery was performed, but that lesion had poor tumor stain. A further 5 months later, the tumor keeping progressive, systemic chemotherapy (FP) was carried out. The FP therapy consisted of 5-FU (500 mg /body/day on day 1 to day 7/week, continuous infusion) and CDDP (10mg /body/day in 250ml normal saline, infusion for 2 hours, on day 1 and 4/week) for 2 consecutive weeks with a subsequent one-week rest period. After 2 cycles of systemic chemotherapy, adrenal metastasis was no change and lung metastases were regressed. But serum AFP level was additionally elevated, radiotherapy (40Gy /16f) was additively performed. After 5 cycles of combined therapy, adrenal metastasis was markedly regressed and lung metastases were not detectable.

Kanzo 2006; 47: 258—265

1) Department of Gastroenterology, Sapporo Kyoritsu Hospital

2) Bunya Clinic of Gastroenterological Internal Medicine

3) Department of Radiology, NTT East Sapporo Hospital

4) Fourth Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine