<症例報告>

舌癌切除3年後、異時性重複癌として肝炎ウイルスマーカー陰性の非硬変肝に発生した肝細胞癌の1切除例

新井 達広¹⁾ 橋本 直明¹⁾ 松浦 広¹⁾ 佐渡 敬¹⁾
出張 玲子¹⁾ 鈴木 丈夫²⁾ 牛嶋達次郎³⁾ 関川憲一郎¹⁾
松川 雅也¹⁾ 高倉 裕一¹⁾ 是永 建夫²⁾ 三浦 泰朗⁵⁾
万代 恭嗣⁵⁾ 北村 成大⁶⁾ 岸田由起子⁴⁾ 山崎 一人⁴⁾
薬丸 一洋⁴⁾

要 旨：68歳男性，3年前舌癌(stage I)治療切除の既往がある．高血圧で受診中，ALP上昇から腹部超音波検査を施行され，肝に径8cmの低エコー性腫瘤を指摘された．慢性肝疾患はなく，6kgの体重減少を自覚していた．腫瘤は，CT上S6から尾側に突出する増強される単結節性腫瘤で，MRIではT1強調で等信号，T2強調でやや高信号．⁶⁷Gaシンチで集積あり．血中HBs抗原，HBc抗体，HCV抗体，HGV RNAはいずれも陰性，AFP 8 ng/ml，PIVKA-II 1.4 AU/mlだった．上部下部消化管，胆膵肺等に悪性腫瘍なし．肝生検組織で一部に低分化を伴う中分化型肝細胞癌と診断された．血管造影でも濃染し，抗癌薬併用肝動脈塞栓療法と半年後の肝切除で治療され，肝切除3年半後の現在健在である．本例は，舌癌切除の3年後，異時性重複癌として，肝炎ウイルスマーカー陰性の非硬変肝に発生した肝細胞癌で，極めて稀な例と考えた．

索引用語： 肝細胞癌 舌癌 重複癌

はじめに

わが国の肝細胞癌症例の大部分は，肝炎ウイルスマーカー陽性の肝硬変症例である¹⁾．従って，肝炎ウイルスマーカー陰性の非肝硬変症例に画像診断上，肝内占拠性病変が発見され，しかも，他臓器癌の既往がある場合，転移性肝癌を疑うのが一般的である．

しかしわれわれは，舌癌切除3年後，異時性重複癌として肝炎ウイルスマーカー陰性の非硬変肝に発生し

た肝細胞癌の1切除例を経験したので報告する．

症 例

症例：68歳，男性，無職．

主訴：体重減少，肝腫瘍性病変の精査．

既往歴：1994年5月，舌扁平上皮癌(Stage I)のため，当院耳鼻咽喉科で舌部分切除術を受けた．切除標本の組織所見を示す(図1)．

家族歴：特記すべきことなし．

Hepatocellular carcinoma developed in non-cirrhotic liver negative for hepatitis virus markers, 3 years after resection of tongue cancer : A case of double cancer

Tatsuhiko ARAI¹⁾, Naoaki HASHIMOTO¹⁾, Hiroshi MATSUURA¹⁾, Takashi SAWATARI¹⁾, Reiko DEHARI¹⁾, Takeo SUZUKI²⁾, Tatsujiro USHIJIMA³⁾, Kenichiro SEKIGAWA¹⁾, Masaya MATSUKAWA¹⁾, Yuichi TAKAKURA¹⁾, Tateo KORENAGA²⁾, Yasuo MIURA⁵⁾, Yasutsugu BANDAI⁵⁾, Shigehiro KITAMURA⁶⁾, Yukiko KISHIDA⁴⁾, Kazuto YAMAZAKI⁴⁾, Kazuhiro YAKUMARU⁴⁾

¹⁾Department of Gastroenterology, ²⁾Radiology, ³⁾Otolaryngology and ⁴⁾Pathology, Tokyo Teishin Hospital

⁵⁾Department of Surgery, and ⁶⁾Pathology, Social Insurance Central General Hospital

¹⁾東京逋信病院消化器科, ²⁾同 放射線科, ³⁾同 耳鼻咽喉科, ⁴⁾同 病理科

⁵⁾社会保険中央総合病院外科, ⁶⁾同 病理科

<受付日2001年8月29日>

図1 舌部分切除標本組織像。中心部潰瘍を認め、辺縁に局限した高分化扁平上皮癌の初期浸潤像を認める。筋層等への浸潤なく、切除端に腫瘍を認めなかった。50倍。

飲酒歴：清酒2-3合/日を50年。喫煙歴：なし。

現病歴：1974年より高血圧を加療中で、一時軽度のアルコール性肝障害を疑われた。1997年2月、血清ALP値の上昇を偶然指摘され、腹部超音波検査を受けて肝S6に径8cmの腫瘍性病変を指摘された。造影CT検査所見と併せて、限局性結節性過形成(FNH)を疑われ、同年5月26日入院した。入院までの9ヵ月間に6kgの体重減少を認めた。

現症：身長153cm、体重58kg、血圧110/60mmHg、脈拍70/分・整、体温36.5℃。結膜に貧血、

黄疸なし。手掌紅斑なし、浮腫なし、表在リンパ節腫脹なし。舌は術後変化による短小あり。胸部は心音、呼吸音に異常なし。腹部は平坦、軟で圧痛なし。肝を前腋窩線で3cm触知し辺縁やや鈍。脾腫なし。神経学的異常所見は認めない。

入院時検査所見(表1)：血算、凝固系は異常なし。血液生化学では γ -GTPの上昇のみ認め、ICG15分値は6.4%と正常範囲だった。血清学的検査では、B型、C型、G型肝炎ウイルスマーカー陰性、腫瘍マーカーではPIVKA-IIの上昇を認めた。

胸部X線単純撮影、心電図、上部消化管内視鏡検査は異常なかった。腹部X線単純撮影で結腸肝曲付近のガス像に圧排所見、注腸造影では同部の上方からの壁外性圧排像と大腸憩室の多発を認めた。圧排は肝腫瘍によると考えられた。

腹部超音波所見(図2)：肝S6-7に径8cmの、辺縁明瞭でハローを伴わない、中心部高エコーを有する低エコー性の腫瘍性病変を認めた。

腹部造影CT所見(図3)：肝S6から尾側に突出した径75×66mmの辺縁明瞭で内部に中心瘢痕様の低吸収域を伴い周辺部は増強される腫瘍性病変を認めた。胆膵は異常なしだった。

腹部MRI所見(図4a, b)：腫瘍は肝S6から尾側に突出しており、T1強調像で周囲の肝組織と等信号、T2強調像ではやや高信号の領域として描出され、内

表1 入院時血液検査所見

血算：			
WBC	5700/ μ l	γ -GTP	134 IU/l
RBC	447×10 ⁴ / μ l	BA	2.9 μ mol/ml
Hb	14.1 g/dl	T. Chol.	157 mg/dl
Hct	41.0%	TG	94 mg/dl
Plt.	32.3×10 ⁴ / μ l	HDL-C.	41 mg/dl
血沈：		Amy	162 IU/l
生化学：		Na	141.8 mEq/l
TP	7.0 g/dl	Cl	106.4 mEq/l
Alb	62.3%	K	4.1 mEq/l
α 1	2.8%	Ca	5.0 mEq/l
α 2	7.1%	iP	3.5 mg/dl
β	10.4%	Cr	1.0 mg/dl
γ	17.4%	BUN	15 mg/dl
GOT	30 IU/l	FPG	84 mg/dl
GPT	32 IU/l	凝固：	
LDH	162 IU/l	aPTT	31.5 sec
T. Bil	0.8 mg/dl	PT	94.3%
ALP	200 IU/l	Fib.	229.2 mg/dl
血清：			
		CRP	0.01 mg/dl
		STS	(-)
		HBsAg	(-)
		HBsAb	(-)
		HBcAb	0 %(-)
		HCVAb	(-)
		HCV-RNA	(-)
		HGV-RNA	(-)
腫瘍マーカー：			
		AFP	8 ng/ml
		CA 19-9	20.2 U/ml
		PIVKA-II	1.4 AU/ml
		CEA	1.9 ng/ml
		SCC	1.0 ng/ml
		ICG R15	6.4%

図2 腹部超音波所見：肝S6-7に径8 cmの、辺縁明瞭でハローを伴わない、中心部高エコーを有する低エコー性の腫瘍性病変を認めた。

図3 腹部造影CT所見：肝S6から尾側に突出した径75×66 mmの辺縁明瞭で内部に中心瘢痕様の低吸収域を伴い周辺部は増強される腫瘍性病変を認めた。

部信号は均一だった。

シンチグラム：腫瘍は、 ^{99m}Tc 肝シンチグラムでは欠損像、 ^{67}Ga シンチグラム(図5)では集積像として描出された。

肝腫瘍生検所見(図6 a, b)：索状配列と類洞構造を有する中分化型肝細胞癌(Edmondson II 型)の所見であった。一部には索状構造を欠く大型で異型性の強い腫瘍細胞の密な増殖(低分化型肝細胞癌, Edmondson III 型)も認められた。

入院後経過：入院後の画像検査、肝腫瘍生検から、肝S6から下方に突出するように発生した肝細胞癌と診断し、血管造影下に抗癌薬併用の肝動脈塞栓療法を行った。即ち、血管造影では、肝S6に右肝動脈から造影される血管増生像と、強い腫瘍血管濃染像を認め(図7)、ジノスタチンスチマラマー(SMANCS)4 mg

図4 腹部MRI所見：肝S6から尾側に突き出した内部信号均一な腫瘍像を認める。腫瘍は、a) T1 強調画像では周囲の肝組織と等信号、b) T2 強調画像ではやや高信号の領域として描出された。

図5 ^{67}Ga シンチグラム所見：肝右葉外側下部に集積像を認める。

(リピオドール4 ml に溶解)とアドリアマイシン30 mg を動注し、ゼルフオルムによる塞栓術を行った。術後CTで良好なりピオドール沈着を腫瘍部分に認め、また血清PIVKA-II値は正常化した。しかし、肝炎ウイルスマーカーが陰性で非癌部は非硬変肝と考えられること、腫瘍が肝の辺縁部に存在することか

図6 肝腫瘍生検組織所見。a)索状配列と類洞構造を有する中分化型肝細胞癌(Edmondson II型), 200倍。b)一部には索状構造を欠く大型で異型性の強い腫瘍細胞の密な増殖を認めた(Edmondson III型, 低分化型肝細胞癌), 200倍。

ら、一層の治療の完全性を考慮して、翌年1月12日、肝S6亜区域切除術を施行した。切除標本断面(図8a)では腫瘍は大部分壊死性泥状であり、組織学的に、腫瘍被膜内に約2mm大の微小な生存肝細胞癌(中-低分化型)の領域を認めた(図8b, c)。非癌部肝組織には肝硬変は認められずほぼ正常肝だった(図8d)。病理診断は肝細胞癌, 単結節型, 径65×58mm, Lo (P, St), Hs, Eg, Fc(+), Fc-Inf(+), Sf(+), S1, N(-), Vp0, Vv0, B0, IM0, P0, TW(-), Z0, CS I, EV(-), T2 N0 M0, Stage IIだった。

考 察

本症例の特徴は、(1)B型, C型, G型肝炎ウイルス感染または既往を示すマーカーがいずれも陰性、(2)非癌部肝組織がほぼ正常肝、(3)AFPが正常で、PIVKA-IIが高値を呈した肝細胞癌、(4)TAE後被膜内に残存した肝細胞癌を切除し得たこと、(5)舌癌切除の既往を有する異時性重複癌、の5点である。

わが国ではHBs抗原とHCV抗体がともに陰性の

図7 右肝動脈血管造影像。右肝動脈から造影されるS6の血管増生像と強い腫瘍血管濃染像を認めた。

原発性肝癌の頻度は、11.1%であり¹⁾、本例のようにHBc抗体も陰性の例はさらに低頻度と考えられる²⁻⁶⁾。本例では、肝組織中のHBV-DNA, HCV-RNAは検出しなかったが、近年、HBs抗原とHCV抗体がともに陰性の肝細胞癌の組織中からPCR法でHBVゲノムが検出され⁷⁾、このような例の肝発癌におけるHBVの意義が明らかにされている。本例は輸血歴なく、血中HGV-RNAは陰性だった。

わが国の肝細胞癌症例のうち、併存肝疾患がない例の頻度は、剖検例で4.2%(22/525)と少数である¹⁾。また、文献的にも、慢性肝疾患のない肝細胞癌例の報告は少ない^{2-6, 8)}。木村らは肝細胞癌118例中、本例と同様に、非癌部組織が正常肝でIIBs抗原、HBs抗体、HCV抗体がいずれも陰性の例は2例のみだったと報告しており⁸⁾、本例は稀な症例と考えられる。

PIVKA-IIが上昇する疾患は、肝疾患では肝細胞癌が特徴的であり、それ以外の肝疾患での1.0 AU/ml以上の上昇は512例中2例と稀だった⁹⁾。本例でもPIVKA-IIの上昇が肝細胞癌を考える1つの根拠となった。一方、本例のAFPは正常だった。浜村らはAFP低値(<100 ng/ml)でPIVKA-IIの上昇を呈した肝細胞癌は、頻度9.3%(22/237)、大半が男性で、1個または数個の大結節性であることが特徴だったとしているが¹⁰⁾、本例もこれに合致した。

TAEは肝細胞癌の治療に広く用いられているが、被膜内、被膜外浸潤には効果の乏しいことが知られている¹¹⁾。本例もTAE後被膜内にviableな小病巣が残存したが、TAE後の腫瘍と共に切除でき、治療の一層の完璧を期することができた。

本症例は舌癌治療切除後2年9カ月で肝腫瘍を指摘

図8 肝S6部分切除標本所見。a) 断面で腫瘍は大部分壊死性泥状だったが、b) 腫瘍被膜内に微小な残存病巣を認めた。10倍。c) 同部は組織学的には中～低分化型肝細胞癌だった。中央に薄い隔壁を有し、左側は核の大きさがほぼ均一な索状配列で一部に偽腺管形成も認め、右側は核の大小不同と細胞配列も乱れがあり、前者に比べて分化度が低い。200倍。d) 非癌部肝組織はほぼ正常肝だった。40倍。

された。舌癌の既往から、当初転移性肝癌も疑われたが、文献的には、舌癌の遠隔転移、頭頸部癌の肝転移は低頻度で、Stage Iでの術後遠隔転移は極めて稀である¹²⁻¹⁴⁾。また近年、HCV感染者での頭頸部癌の合併が報告されているが¹⁵⁾、本例ではHCV抗体も血中HCV-RNAも陰性だった。また、肝細胞癌での重複癌例の頻度は6.1%～13.8%で、胃癌との異時性重複癌が多く^{5,16-19)}、舌癌は稀である¹⁶⁾。本例は消化器系の検索で他に腫瘍性病変を認めず、舌癌と肝細胞癌との重複癌だった点が極めて稀と考えられた。

結 語

舌癌治癒切除3年後、異時性重複癌として肝炎ウイルスマーカー陰性の非硬変肝に発生した肝細胞癌の1切除例を、稀な症例と考え報告した。

本論文の要旨は第34回日本肝癌研究会(1998年10月金沢)で報告した。

文 献

- 1) 肝癌追跡調査委員会、原発性肝癌に関する追跡調

査―第12報―。肝臓 38:317-329, 1997

- 2) 藤田祝子, 吉川敏一, 上村 学, 他: 慢性肝疾患のない25歳女性に発症した肝細胞癌の1例。日消誌 92:1092-1097, 1995
- 3) 佐藤尚一, 谷岡 一, 永田 広, 他: 脳転移を来した非B非C型若年者肝細胞癌の1例。日消誌 93:758-762, 1996
- 4) 長谷川浩司, 馬場 優, 石原知明, 他: 肝炎ウイルス非感染、肝炎・肝硬変非合併正常肝組織から発生した2例の肝細胞癌の分子生物学的特性について。示唆に富む肝疾患(佐藤俊一編), 新興医学出版社, 東京, 163-170, 1999
- 5) 中島弘明, 高橋仁公, 柿崎 暁, 他: 肝炎ウイルスマーカー陰性、肝硬変非併存巨大肝細胞癌と大腸癌、胃癌の同時性3重複癌の1例―癌関連遺伝子に関する免疫組織化学的検討を含めて―。肝臓 41:199-204, 2000
- 6) De Mitri MS, Pussin K, Baccarini P, et al: HCV-associated liver cancer without cirrhosis. Lancet 345:413-441, 1995

- 7) Yotsuyanagi H, Shintani Y, Moriya K, et al :
Virological analysis of “non-B, non-C” hepatocellular carcinoma in Japan : frequent involvement of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 181 : 1920–1928, 2000
- 8) 木村浩之, 中島年和, 小笠原孟史, 他 : 肝硬変非合併肝細胞癌の臨床病理学的検討. *癌の臨床* 39 : 531–535, 1993
- 9) Takikawa Y, Suzuki K, Yamazaki K, et al :
Plasma abnormal prothrombin (PIVKA-II) : A new and reliable marker for the detection of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 7 : 1–6, 1992
- 10) Hamamura K, Shiratori Y, Shiina S, et al :
Unique clinical characteristics of patients with hepatocellular carcinoma who present with high plasma des- γ -carboxy prothrombin and low serum α -fetoprotein. *Cancer* 88 : 1557–1564, 2000
- 11) Okuda K, Ohnishi K, Takayasu K : Arterial embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma. in *Neoplasms of the liver*, ed. by Okuda K and Ishak KG, p.327–334, Springer-Verlag, Tokyo, 1987
- 12) 黒川英雄, 山下善弘, 村田朋之, 他 : 口腔扁平上皮癌の予後因子に関する検討—Stage I, II 症例について—. *癌の臨床* 44 : 71–74, 1998
- 13) Papac RJ, et al : Distant metastases from head and neck cancer. *Cancer* 53 : 342–345, 1984
- 14) Kalnins IK, Leonard AG, Sako K, et al :
Correlation between prognosis and degree of lymph node involvement in carcinoma of the oral cavity. *Am J Surg* 134 : 450–454, 1977
- 15) Nagao Y, Sata M, Itoh K, et al : High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Hepatol Res* 7 : 206–212, 1997
- 16) 吉川 澄, 三方彰喜, 井上正宏, 他 : 原発性肝癌と他臓器癌との重複癌症例の検討. *癌の臨床* 36 : 23–28, 1990
- 17) 宮永 修, 宮本祐一, 白浜正文, 他 : 肝細胞癌と他臓器癌との重複癌症例の検討. *癌の臨床* 35 : 1729–1734, 1989
- 18) 四宮幸子, 馬場 崇, 東 宜彦, 他 : 肝細胞癌の重複癌合併症例に対する検討. *医療* 48 : 297–299, 1994
- 19) 蒔田富士男, 岩波弘太郎, 橋本直樹, 他 : 肝細胞癌と他臓器癌の重複症例の検討. *癌の臨床* 46 : 132–136, 2000