症例報告

血中 PIVKA-II が高値であった
肺原発 hepatoid adenocarcinoma の一手術例日暮 亮太¹⁾ 村松 高¹⁾ 古市 基彦¹⁾ 四万村三恵¹⁾
竹下 伸二¹⁾ 石本真一郎¹⁾ 諸岡 宏明¹⁾ 楠美 嘉晃²⁾
塩野 元美¹⁾¹⁾ 日本大学医学部心臓血管・呼吸器・総合外科分野²⁾ 日本大学医学部病理病態学系病理学分野**A Case of Pulmonary Hepatoid Adenocarcinoma:
Serum Protein Induced by Vitamin K Antagonist II Level Was High**
Ryota HIGURE¹⁾, Takashi MURAMATSU¹⁾, Motohiko FURUICHI¹⁾, Mie SHIMAMURA¹⁾,
Shinji TAKESHITA¹⁾, Shinichirou ISHIMOTO¹⁾, Hiroaki MOROOKA¹⁾,
Yoshiaki KUSUMI²⁾ and Motomi SHIONO¹⁾¹⁾ Department of Cardiovascular, Pulmonary and General Surgery, Nihon University School of Medicine²⁾ Division of Pathology, Nihon University School of Medicine

A 63-year-old man exhibited an abnormal shadow in the lung during a routine physical examination and was admitted to our hospital. He was diagnosed with either hepatocellular carcinoma or poorly differentiated adenocarcinoma by percutaneous CT-guided lung tumor biopsy. Preoperative blood test showed normal serum AFP (alpha-fetoprotein) levels and high serum PIVKA-II (protein induced by vitamin K antagonist II) levels. Histologically, tubular adenocarcinoma with sheet-like proliferation and atypical trabecular cells were observed. Five years after surgical resection of the tumor, there has been no apparent recurrence.

Key words: lung cancer, immunohistochemistry, tumor marker
肺癌, 免疫組織化学, 腫瘍マーカー

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2016; 75 (1): 31–33)

要旨 63歳, 男性. 健診で胸部異常影を指摘され受診. 胸部CTで左S1+2に腫瘍影を認め, PETで集積を認めた. CTガイド下肺生検で, 肝細胞癌もしくは胃肝様腺癌と診断. 血中AFP濃度とPIVKA-II濃度は, 後者で上昇を認めた. 原発巣検索したが, 肝臓, 上部消化管に所見なく, 肺原発と考え, 左上葉切除術施行. 腫瘍は異型細胞のシート状増生を認め, 肺原発 hepatoid adenocarcinoma の診断を得た. 現在術後5年, 再発を認めていない.

はじめに

肝様腺癌 (hepatoid adenocarcinoma) は肝細胞様の細胞形態をした稀な悪性腫瘍で, 胃・大腸・卵巣・膀胱・肺での発生が報告されている. 多くの場合血中AFPの著明な上昇を伴う腫瘍であるが, 今回血中AFPは正常で, PIVKA-IIが高値の肺原発 hepatoid adenocarcinoma の一手術例を経験したので報告する.

症 例

患者: 63歳, 男性.

主訴: 胸部異常影

現病歴: 職場健診の胸部X線画像で, 左上肺野に異常影を指摘され, 紹介受診. 気管支鏡検査では診断に至らず, PETでは, 腫瘍に一致した強い集積を認めた. CTガイド下経皮肺生検では, 肝細胞癌または胃肝様腺癌の転移を疑う低分化腺癌と診断された. 腫瘍マーカーとしては血中PIVKA-IIは上昇していたが, AFPは正常であった. 上部消化管内視鏡, 肝臓MRI検査で腫瘍性病変は認められず, 肝細胞に分化した原発性肺癌が考えられ, 手術の方針となった.

既往歴: 特記すべきことなし.

血液検査所見: 一般血液検査で異常を認めなかった. AFPは18.0 ng/ml (基準値: 20.0 ng/ml以下)で正常, PIVKA-IIは130 mAU/ml (基準値: 40 mAU/ml以下)と上昇を認めた.

受付: 2015年8月17日, 受理: 2015年10月6日

本論文の要旨は, 第73回日本臨床外科学会総会(2011年11月, 東京)で発表した.

Fig. 1 Chest roentgenogram showing a round shadow in the left upper lung field (arrow).

Fig. 2 Chest computed tomography showing a 35×35 mm round tumor adjoining the lateral pleura in the left upper lobe (arrow).

Fig. 3

(A): Resected specimen. The tumor reveals a well defined boundaries and, not invade in the visceral pleura.
 (B): Histological findings demonstrating the tumor cell resembling a hepatocellular carcinoma and sheet-like or trabecular hyperplasia of atypical cells is demonstraiting. Hematoxylin and Eosin staining (40×).
 (C) (D): The tumor cell immunohistochemically stained with antibody to AFP (C) and PIVKA-2 (D) (400×).

胸部 X 線画像所見 (Fig. 1)：左上肺野に胸壁に接する径 35 mm 大の辺縁整な腫瘤影を認めた。

胸部 CT 所見 (Fig. 2)：左 S1+2 に胸壁に接する辺縁整境界明瞭な径 35 mm 大の腫瘍を認めた。

手術所見：後側方切開にてアプローチし、第 5 肋間床で開胸、左上葉切除を施行した。

病理組織学的所見：腫瘍の大きさは 45×30×40 mm で、充実性の境界明瞭の腫瘍であった (Fig. 3A)。組織学的には、核小体の目立つ異型細胞がシート状や腺腔形成を示しながら増生していた (Fig. 3B)。AFP、PIVKA-II 免疫組織学染色で抗体への陽性像を認めた (Fig. 3C, 3D)。

術後経過：術後経過良好のため、術後第 10 病日に退院した。術後 PIVKA-II が 14 mAU/ml へ速やかに減少し、現在術後 5 年、明らかな再発を認めていない。

考 察

Hepatoid adenocarcinoma は非胚細胞性・非肝原発性で肝細胞様の形態を示す腺癌として 1985 年 Ishikura らにより AFP 産生胃癌として、初めて報告された¹⁾。現在まで発生頻度は少ないものの発生母地は胃、大腸、卵巣、膀胱、肺など様々な臓器からの発生が報告されている。肺原発のものとしては、1990 年に Ishikura らが初めて報告し、その診断基準として、1) AFP 産生をする癌であり、腫瘍細胞がシート状または索状増殖を示し、腺管または乳頭状腺癌の混在であること、2) 肝細胞癌に類似し、シート状、索状構造の中で、核は中央に位置し、豊富で好酸性の細胞質を有する細胞が存在することの 2 つを挙げている²⁾。本症例でも、異型細胞の腺腔形成とシート状構造を示した増生と、免疫組織学的染色で AFP 陽性細胞が認められており、Ishikura らの診断基準を満たし、肺原発の hepatoid adenocarcinoma と診断した。この肺原発の hepatoid adenocarcinoma は、現在のところ文献的に 22 例が報告されており、血中 AFP を測定した 14 例の血中 AFP 濃度は、最小値は 181 ng/ml、最大値は 334,500 ng/ml (平均 47,180 ng/ml) と幅は大きい³⁻⁵⁾。しかし、本症例では、免疫染色で AFP 陽性細胞の存在が認められるにも関わらず、血中 AFP 濃度は 18.0 ng/ml で正常値であった。この血中 AFP 値が上昇していないことは、一番の好発臓器である胃における hepatoid adenocarcinoma においても同様の報告がされており、免疫染色での AFP 陽性細胞と血中 AFP 値とは相関関係がなく、AFP 産生能が診断の必要条件とは考えられていないのが実情である⁶⁾。

一方、PIVKA-II は 1984 年に Liebman らの報告によって肝細胞癌の腫瘍マーカーとして用いられるようになり、PIVKA-II の肝細胞癌に対する特異度は約 92% と高い⁷⁾。本症例では血中 PIVKA-II 濃度の上昇を認め、過去の肺原発 hepatoid adenocarcinoma の報告でも 22 例中 2 例が測定され、いずれも血中 PIVKA-II 濃度の上昇を認めている (1: 2,980, 2: 3,890 mAU/ml)^{3,4)}。血中 AFP 濃度の上昇が認められず、PIVKA-II 濃度のみが上昇を認

めた、肺原発 hepatoid adenocarcinoma の症例は本症が初である。

本症例のように血中 AFP 濃度と PIVKA-II 濃度の解離についての報告は肝細胞癌においては多く、両者はそれぞれ腫瘍の異なった性質を反映しているのではないかと推測されている⁸⁾。しかし、再発時に初発時と異なる腫瘍マーカーの上昇がみられる症例もあるため、常に同時測定が推奨されると思われる。

結 語

我々は血中 AFP 濃度の上昇しない肺原発の hepatoid adenocarcinoma の一手術例を経験した。Hepatoid adenocarcinoma が疑われた場合、血中 AFP、PIVKA-II の両方を評価する必要があると考える。

文 献

- 1) Ishikura H, Fukasawa Y, Ogasawara K, et al. An AFP-producing gastric carcinoma with features of hepatic differentiation: A case report. *Cancer* 1985; **56**: 840-848.
- 2) Ishikura H, Kanda M, Ito M, et al. Hepatoid adenocarcinoma; a distinctive histological subtype of alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; **417**: 73-80.
- 3) Nasu M, Soma T, Fukushima H, et al. Hepatoid carcinoma of the lung with production of alpha-fetoprotein and abnormal prothrombin: an autopsy case report. *Mod Pathol* 1997; **10**: 1054-1058.
- 4) Oshiro Y, Takeda Y, Enomoto T, et al. A resected case of metachronous liver metastasis from lung cancer producing alpha-fetoprotein (AFP) and protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II). *Hepatogastroenterology* 2004; **51**: 1144-1147.
- 5) Haninger DM, Kloecker GH, Bousamra IM, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: report of five cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2014; **27**: 535-542.
- 6) Supriatna Y, Kishimoto T, Uno T, et al. Evidence for hepatocellular differentiation in alpha-fetoprotein-negative gastric adenocarcinoma with hepatoid morphology: a study with in situ hybridisation for albumin mRNA. *Pathology* 2005; **37**: 211-215.
- 7) Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-γ-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; **310**: 1427-1431.
- 8) 竹並和幸, 高崎 建, 山本雅一, 他. 肝細胞癌切除例における術前 alpha-fetoprotein 及び PIVKA-II 測定の臨床病理学的意義. *日消外会誌* 2000; **33**: 25-31.