

## 悪性リンパ腫の完全寛解中に発生し切除をした肝細胞癌の1例

群馬大学医学部第2外科

小林 功 大和田 進 森下 靖雄

化学療法で完全寛解が得られた悪性リンパ腫に、原発性肝細胞癌を併発し、外科的に治癒切除しえた症例を経験したので報告する。症例は43歳の女性。1987年12月、悪性リンパ腫で、Vincristin, Cyclophosphamide, Adriamycin, Predonisolone の組み合わせによる VEPA 療法を3コース行い、完全寛解を得た。1990年12月に、 $\alpha$  feto-protein (AFP) の上昇があり、画像診断で肝癌と診断され、1991年3月に肝右葉切除を施行した。本症例は悪性リンパ腫と肝細胞癌の異時性重複癌である。1985年より5年間の日本病理剖検輯報で悪性リンパ腫に合併した重複癌の発生頻度は9%で、肝細胞癌も0.8%にみられた。悪性リンパ腫の化学療法の進歩により、異時性重複癌は増加するものと思われる。

**Key words:** complete remission of malignant lymphoma, hepatocellular carcinoma

### はじめに

血液癌に対する化学療法の進歩により完全寛解例が増加し、第2次発癌も治療の対象となってきた。今回、化学療法で完全寛解が得られた悪性リンパ腫に、原発性肝細胞癌を併発し、外科的に治癒切除しえた症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者：43歳、女性

主訴：発熱、易疲労感

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1987年10月、発熱と易疲労感のため当院第3内科を受診した。咽頭腫瘍の生検で、大型で核小体の目立つ核、くびれた類円形の核を有する細胞のびまん性浸潤像を認めた。LSG分類上、diffuse large cell, B cell type の所見で、non-Hodgkin lymphoma (NHL) の stage III B と診断した。Vincristin, Cyclophosphamide, Adriamycin, Predonisolone の組み合わせによる VEPA 療法を3コース行い、同年12月に咽頭腫瘍が消失し完全寛解を得た。

現病歴：non-Hodgkin lymphoma の強化、維持療法施行後の1990年12月に、 $\alpha$  feto-protein (AFP) の上昇があり、画像診断で肝腫瘍が疑われ、当科に入院した。

入院時現症：身長160cm、体重53kgで栄養状態は良好であった。皮膚、粘膜に黄疸や貧血はなく、胸部も

聴打診上異常所見はなかった。表在リンパ節を触知しなかったが、右季肋下に肝を2横指触知した。

入院時検査成績：一般血液検査では貧血はなく、HBs抗原陽性で、AFPは1448ng/mlと上昇していた。血液生化学検査上、GOT(43mU/ml)とGPT(39mU/ml)が軽度上昇していたが、アルブミン、ChE、ZTT、TTT値などは正常であった。ICG(15分値)は11.3%

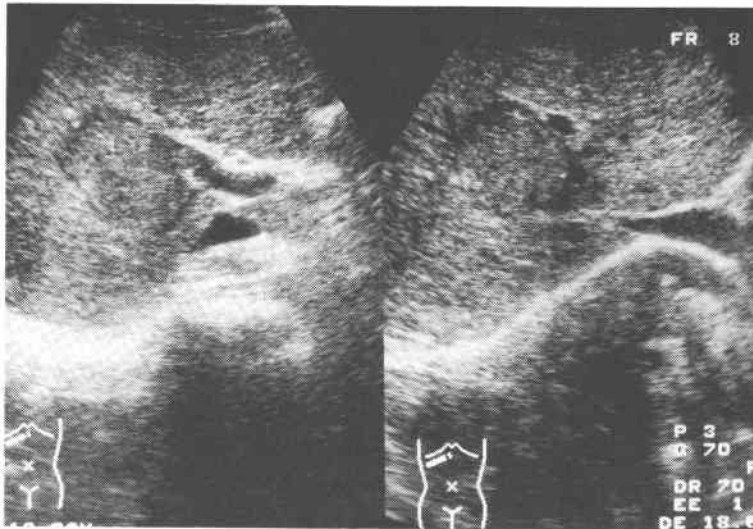
**Table 1** Laboratory data on admission

Urine		LDH	526 U/l
protein	(-)	ALP	251 /l
sugar	(-)	$\gamma$ -GTP	43 IU/l
keton	(-)	ICG <sub>15</sub>	11 %
blood	(-)	BUN	10 mg/dl
sediment	WBC 0-1/F	Cr	0.7 mg/dl
	RBC 0-1/F	Amylase	255 IU/l
Peripheral blood		Na	139 mEq/l
Ht	41 %	K	4.2 mEq/l
Hb	13 g/dl	Cl	105 mEq/l
RBC	$423 \times 10^4 /mm^3$	T-choi	154 mg/dl
WBC	$8,400 /mm^3$	Coagulation test	
plt	$11 \times 10^4 /mm^3$	PT	14.1 sec
Biochemistry			115 %
T-P	7.4 g/dl	APTT	52.5 sec
Alb	4.3 g/dl	Fibrinogen	269 mg/dl
A/G	1.4	HPT	55 %
ZTT	7.8 Unit	Tumor marker	
TTT	3.8 Unit	CEA	4.1 ng/ml
T-Bili	0.7 mg/dl	AFP	1,448 ng/ml
D-Bili	0.2 mg/dl	CA19-9	17 U/ml
GOT	43 IU/l		
GPT	39 IU/l		

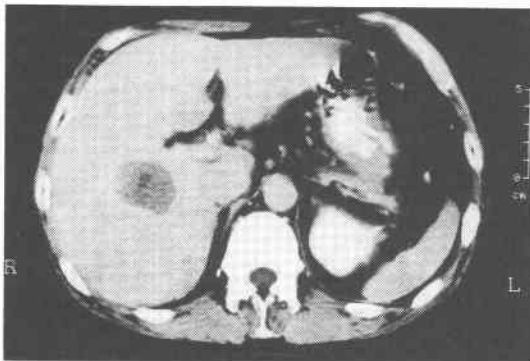
<1993年9月8日受理>別刷請求先：小林 功

〒371 前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部第2外科

**Fig. 1** Ultrasonographic Findings, showing a hypoechoic mass with central isoechoic area.



**Fig. 2** CT scan of the liver, showing clearly demarcated low density area.



**Fig. 3** Macroscopic appearance of the hepatic tumor measuring 4.5×4.2cm.



であった(**Table 1**)。胸部単純X線写真上、肺門リンパ節の腫脹はなかった。腹部超音波検査で、肝前区域に約4cm大の腫瘤があり、中心部が isoechoic で、周辺が低エコー、内部がモザイクパターンを示した(**Fig. 1**)。腹部CT検査で、肝前区域に辺縁明瞭な円形の hypodensity mass を認めた。腹部血管造影で右肝動脈前上行枝より栄養される腫瘍濃染像を認めた(**Fig. 2**)。肝前区域の肝細胞癌と診断し、1991年3月肝右葉切除を施行した。切除標本では大きさ4.5×4.2cmの腫瘍で、被膜を持ち、内部は灰白色充実性、一部で被膜を超えて浸潤していた(**Fig. 3**)。病理組織所見上、腫瘍細胞の核は大きく、細胞形質の量は少なく、好酸

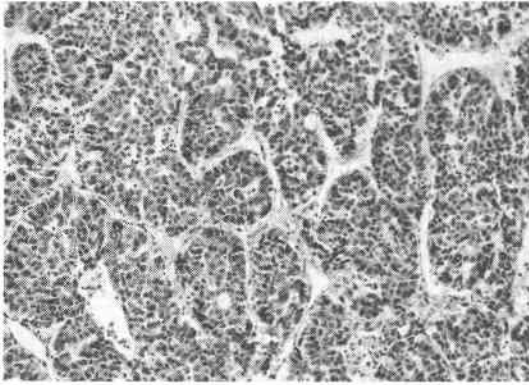
性顆粒は目立たない。細胞が充実性に結節を形成して発育し、胆汁産生や偽腺管形成はほとんど認めない Edmondson III 型の所見であった<sup>1)</sup>。門脈、静脈、胆管への浸潤はなかった。非癌部の肝組織は薄い結合織で偽小葉が形成され、乙型肝炎の所見であった(**Fig. 4**)。

術後経過は順調で術後6か月目の現在、悪性リンパ腫、肝細胞癌ともに再発の兆候は認めず、全身状態は良好である。

#### 考 察

本症例は悪性リンパ腫と肝細胞癌の異時性重複癌と考えられる<sup>2)3)</sup>。1985年より5年間の日本病理剖検報

**Fig. 4** Microscopic findings of the hepatic tumor, which is classified into the Edmondson III type hepatocellular carcinoma.



報<sup>4)</sup>より、悪性リンパ腫に合併した重複癌の発生頻度と関連臓器をみると、全悪性リンパ腫の9%に重複癌がみられ、胃癌、甲状腺癌、肺癌、前立腺癌の順に多く、肝細胞癌も35例にみられた(**Table 2**)。悪性リンパ腫と肝細胞癌の重複癌として詳細が判明しているのは本症例を含めて5例<sup>5)6)</sup>で、そのうち、治癒切除できたのは、3例であった(**Table 3**)。5例中4例に肝硬変を認めた。治癒切除できた3例の悪性リンパ腫に対する化学療法は、全例VEPA療法で、本症例が完全寛

解まで3クール、他の2例は2クールであった。完全寛解から肝癌発見までの期間はおのおの6か月、21か月、36か月と本症例が最も長く、大きさも最大であった。

欧米論文では、Heimannらが悪性リンパ腫症例23例中7例に肝硬変を合併し、うち4例でHepatitis B antigen陽性であったと報告しているが、肝細胞癌との重複例はTalamoらの肝原発悪性リンパ腫のみであった<sup>7)8)</sup>。

肝細胞癌の80%前後に肝硬変を伴っており、Hepatitis B, Hepatitis Cなどのvirusが誘発すると考えられている。また、Hepatitis B viral infectionが肝の悪性リンパ腫を誘発するという報告もある<sup>7)</sup>。本症例はB型肝硬変を背景として肝細胞癌が発生したと考えられる。一方、癌化学療法による2次発癌の可能性も問題となるが、アルキル化剤によるものの多くは白血病であり、免疫抑制剤の長期投与によるものは主としてリンパ系である<sup>9)10)</sup>。本症例は悪性リンパ腫の治療目的でアルキル化剤であるCyclophosphamideやPrednisoloneなどの免疫抑制剤を用いており、Hepatitis B virusが肝細胞癌の発生をpromotionした可能性は否定できない。原発性悪性リンパ腫はしばしば肝に浸潤することが知られており、Hodgkin病で約70%、non-Hodgkin病で約30%に肝浸潤を認める<sup>6)</sup>。し

**Table 2** Malignant lymphoma with double cancer

Total Malignant Lymphoma	Double Cancer	Stomach	Thyroid	Lung	Prostate	Liver	Colon Rectum
4,468	402 (9.0%)	54 (1.2%)	52 (1.2%)	43 (1.0%)	38 (0.9%)	35 (0.8%)	25 (0.6%)

**Table 3** Reported cases of malignant lymphoma with hepatoma

Case	Reporter	Age Sex	Lymphoma Type	Duration after complete remission of Malignant Lymphoma	Hepatoma Location Size
1	Maekawa (1988)	69 M	NHL Small cell Stage III	6M	S7, 8 40×38mm
2	Oosaki (1988)	61 M	NHL Large cell Stage IA	21M	S2 27×24mm
3	Our case	43 F	NHL Large cell Stage IIIB	36M	S8 45×42mm
4	Kawamoto (1988)	58 M	NHL Small cell	—	S6 53×46mm
5	Iwashita (1984)	69 F	Unknown	—	Unknown

たがって肝悪性リンパ腫と肝細胞癌を鑑別する必要がある。肝細胞癌の超音波像は、1) 辺縁低エコー帯の存在、2) lateral shadow、3) 後方エコーの増強、4) 内部エコーのモザイクパターンなどが特徴である。一方、肝悪性リンパ腫の超音波像は腫瘍全体が均一な低エコー像を呈することが多い。CT像は肝細胞癌のパターンが多彩であるのに対し、肝の結節状悪性リンパ腫は全体的に低濃度陰影を示すとされているが、両者の鑑別は必ずしも容易ではない<sup>5)</sup>。肝細胞癌の血管造影所見は腫瘍濃染像を特徴とするが、肝悪性リンパ腫は一般に hypovasclar なことが多く所見に乏しい。本症例の場合、画像上の診断は典型的な肝細胞癌であった。悪性リンパ腫の化学療法の進歩により、完全寛解となり生存期間が延長すれば、このような異時性重複癌は増加するものと思われる。それゆえ、血液癌でも常に重複癌の発生を念頭におき、診断治療にあたるのが大切である。

#### 文 献

- 1) 日本肝癌研究会：原発性肝癌取扱い規約。金原出版、東京、1987
- 2) 渡辺 昌：重複癌とは一病理の立場から。重複癌の基礎と臨床。最新医 40：1574—1579, 1985
- 3) 関根 毅：重複癌とは一病理の立場から。重複癌の基礎と臨床。最新医 40：1580—1586, 1985
- 4) 日本病理学会：日本病理剖検輯報。昭和60年61年、63年、平成1年度。日本病理剖検輯報刊行会、東京、1985, 1986, 1987, 1988, 1989
- 5) 前川 平、堀土雅秀、藤井 浩ほか：悪性リンパ腫の完全寛解中に併発し、治癒切除しえた肝細胞癌。日内会誌 77：808—813, 1988
- 6) 川本智章、井戸健一、木村 健ほか：肝硬変及び肝細胞癌を合併した肝原発悪性リンパ腫の1剖検例。肝臓 29：1404—1409, 1988
- 7) Talamo TS, Dekker A, Gurecki J et al: Primary hepatic malignant lymphoma: Its occurrence in a patient with chronic active hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B viral infection. Cancer 46：336—339, 1980
- 8) Heimann R, Ray MB, Desmet VJ: HBsAg, chronic lymphoproliferative disorders, and cirrhosis of liver. J Clin Pathol 30：817—821, 1977
- 9) 阿部達生：二次白血病, therapy-linked leukemia の臨床と病因に関する考察。京都府医大誌 92：1—15, 1983
- 10) 阿部達生：がん化学療法における二次白血病。癌の臨 30：1543—1550, 1984

### Hepatocellular Carcinoma Following Complete Remission of Malignant Lymphoma —A Case Report—

Isao Kobayashi, Susumi Ohwada and Yasuo Morishita

The Second Department of Surgery, Gunma University, School of Medicine

A 43-year-old woman with hepatocellular carcinoma following complete remission of malignant lymphoma is reported. After three years of complete remission of malignant lymphoma, her  $\alpha$  fetoprotein level increased to 1448 ng/ml. Ultrasonograms and computed tomograms revealed a tumor in the posterior superior segment of the liver. Radical right hepatectomy was performed. Histologically, the tumor was Edmondson III, hepatocellular carcinoma. Follow-up examination of secondary malignant disease is important for cancer patients, and can contribute to in the quality of life.

**Reprint requests:** Isao Kobayashi Second Department of Surgery Gunma University School of Medicine  
3-39-15 Shouwa, Maebashi, 371 JAPAN