

## 多血症を主訴としたエリスロポエチン産生肝細胞癌の1例

八千代病院外科

佐藤 太一郎      松本 隆利      森浦 滋明      永田 純一  
高山 祐一      平野 篤志      石黒 成治

エリスロポエチン産生肝細胞癌の1例を報告する。症例は64歳の男性で、多血症と肝腫瘍のため当科に紹介された。CTでは肝右葉に大きな腫瘍を認め、腹部超音波検査では下大静脈腫瘍栓を認めた。血中エリスロポエチン値は1,510mU/mlと著明に上昇していた。経肝動脈の化学療法は無効で入院後61日で死亡した。病理組織診断では索状型の肝細胞癌でエリスロポエチンの免疫組織染色が陽性であった。多血症を伴う肝細胞癌は本邦で8例報告されているのみでまれである。

Key word : erythropoietin producing hepatocellular carcinoma

### はじめに

肝細胞癌に多血症が合併した症例の報告は1958年にMcFadzeanら<sup>1)</sup>以来、欧米では数々の報告がある。1972年Thorling<sup>2)</sup>はerythropoietin(以下、EPと略す)を測定した症例も加えて64例を報告した。一方、我が国ではOkazakiら<sup>3)</sup>の症例(1979)、Watanobeら<sup>4)</sup>の剖検例(1988)の報告以来、多血症を伴った肝細胞癌の症例報告が散見されるようになったが、まだ臨床統計はない。我々は多血症を主訴とした肝細胞癌で、肝生検による肝癌細胞内に免疫組織化学的にEP顆粒を証明した症例を経験したので報告し、併せて本邦報告例をまとめた。

### 症 例

症例：64歳，男性

既往歴：25歳で急性虫垂炎手術，1年前から高血圧症に罹患し，降圧利尿剤を使用していた。

主訴：多血症と全身倦怠

現病歴：平成9年4月頃から食欲不振や疲労感を訴え，体重減少，るい瘦が認められ，多血症に気付いていた。8月になって，近医を受診し，肝腫大を指摘され，コンピューター断層撮影(以下，CTと略す)により，肝に低吸収域を認められたので当院を紹介された。

現症：平成9年9月24日入院。黄疸を認めず。球結膜貧血なし。胸部打聴診で異常はなかった。

腹部はやや膨隆し，濁音あり，圧痛はなかった。腹囲は61.5cmであり，肝は剣状突起下で5横指触れ，辺

縁は鈍。直腸診では腫瘤をふれず，脱肛を認めた。

臨床検査所見：多血症とEPおよびアルファフェトプロテイン(以下，AFPと略す)の著しい高値を認め，GOT，血清アルカリフォスファターゼ(以下，ALPと略す)およびγグロブリンが高値であった。また，HBsおよびHCVはともに陰性であった(Table 1)。

画像診断：超音波検査により肝右葉に巨大な腫瘍陰影を認め，胆石および少量の腹水を認めた。1か月後の超音波断層では腫瘤は右肝静脈を著しく圧排し，下大静脈に腫瘍栓を認めた。

CTでは巨大な腫瘍が肝S<sub>8</sub>を占めていた(Fig. 1)。軽度の脾腫と軽度の腹水がみられた。1か月後のCTでは肺野に大小不同のCoin Lesionが認められた。

選択的肝動脈撮影では肝右葉に腫瘍濃染像を認め

Fig. 1 Enhanced computed tomography showed a large hepatic tumor



Fig. 2 Angiography showed a hypervascular tumor



Fig. 3 Venography showed a defect in the inferior cava



Fig. 4 Microscopy showed a moderate differentiated hepatocellular carcinoma, trabecular type ; H. E. stain , x 400

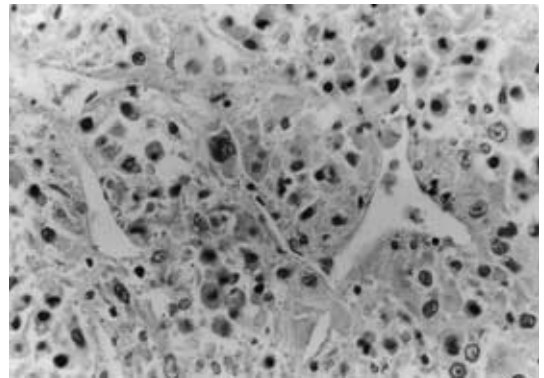
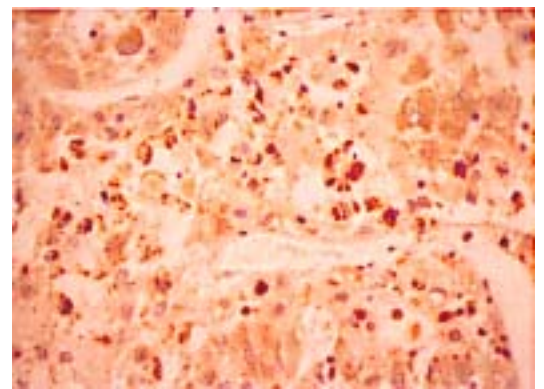


Fig. 5 Immunohistochemistry for erythropoietin is positive ; EP stain , x 400



( Fig. 2 ), 右肝静脈に狭窄を認めた ( Fig. 3 ).

臨床経過：まず、合併症の十二指腸潰瘍の治療と補液から始めた。ジノスタチンスチマラマー (SMANCS®) の肝動注を行ったが効果は認められず、AFP と EP 値は一層上昇した。さらに腹水の著明な増加と頸部のリンパ節転移を来し、血清 EP は 10,600mU/ml に達し、第 61 病日に死去した。

死後に採取した肝腫瘍の病理組織所見：家族の了解のもとで採取した死亡直後の肝穿刺によって得られた組織片は白色調であった。ヘマトキシリンエオジン染色では腫瘍組織は数層の索状構造を呈していた。腫瘍

細胞の細胞質は好酸性で豊富、一部は脂肪化を示した。核は大型で核小体は明瞭であり、好酸性の強い変性腫瘍細胞も散見された。診断は中分化型の肝細胞癌で索状型であった ( Fig. 4 )。PAS 染色は陰性であった。EP に対する免疫組織化学的検討を行ったところ、大部分の癌細胞の胞体が細顆粒状に弱陽性を呈し、顆粒状に強陽性に染色される癌細胞が散見された ( Fig. 5 )。

### 考 察

1958年、McFadzean ら<sup>1)</sup>が香港において肝細胞癌 176例のうち多血症を伴ったものが17例あったと報告した。それ以来、欧米では数々の報告がなされた。

一方、我が国では初めて Okazaki ら<sup>3)</sup>が症例を報告したが、EP は測定しなかった。Watanobe<sup>4)</sup>は剖検例で EP を測定した。以来、西山ら (1990 年)<sup>5)</sup>、大矢ら (1992 年)<sup>6)</sup>、Sakisaka ら (1993 年)<sup>7)</sup>、岡崎ら (1994 年)<sup>8)</sup>が多血

Table 1 Laboratory data

Datum	09/09/24	09/10/24	09/11/10	Datum	09/09/24	09/10/24	09/11/10
WBC	7,700	6,300	6,100	TP	7.08	6.59	7.33
RBC	876	770	730	GOT	61	53	54
Hb	18.2	16.2	15.7	GPT	30	18	16
Hct	61.7	54	51.7	LDH	290	223	227
Platelet	110,000	79,000	8,300	ALP		1,870	2,341
erythropoietin	serum 1,510	plasma 2,960	serum 10,600	T. Bil	2.1	1.9	2.1
AFP	> 50,000	> 50,000	> 50,000	ZTT		30.1	
CEA	< 0.5			T. Chol	334	362	441
bleeding time	4min 00sec	3min 00sec		BUN	11.8	16	27.7
clotting time	11min 30sec	13min 30sec		Creat	0.63	0.45	0.63
Proth. time	65	56		Ammonia		111	147
APT	36	38.2		Fraction of blood plasma protein :			
Fibrinogen	348	324		γ Glob	1.84	2	
Prothro. Time	13.6	14.4		HBs	-		
: control	11.8	11.8		HCV	-		
Urine : Protein( - ); Sugar( - ); Urobilinogen( n )							
Fasting blood sugar level within normal							

Table 2 The cases of Hepatocellular carcinoma with Erythrocytosis in Japan

Author, No	Year	Age	Sex	RBC	Hb	Ht	γ Glob	T. Chol	ZTT	HCV	erythro- poietin	AFP ng/ml	Diagno. Method	Treatment
Okasaki 3	1979	55	M	745	17.5	57	-	159	24.2	-	-	-	Hepatoscinci (Au)	Chemo. Thera. Hepatect.
Watanobe 4	1988	76	F	620	22.6	71	-			Non B	87	330,000	Autopsy	Sympto. Treat.
Nishiyama 5	1990	56	M	637	19.5	-	Hyper- globr.	466		-	421	-	CT, Biopsy	Sympto. Treat.
Ooya 6	1992	46	M	758	20.6	-	-			-	124	-	US & CT	TAE Hepatectomy
Sakisaka 7	1993	57	M	785	17.6	61.4	1.7			HCV AntiB +	266	238,000	CT etc, Biopsy	-
"	"	45	M	616	18.1	59.3	1.4			HBV AntiB +	227	372,000	Angiography, Biopsy	-
"	"	68	M	620	16.7	53.7	1.6			HCV AntiB +	280	226,000	Autopsy	-
Okazaki 8	1994	23	M	848	20.3	-	-	-	-	-	61.7	-	US & CT	Hepatectomy
Ours	1999	64	M	876	18.2	61.7	18.4	334	30.1	-	1,510	> 50,000	US, CT, Angio, Necropsy	TAE

× 10/mm<sup>3</sup> g/dl % g/dl vg/dl U

mU/ml ng/ml

TAE : Transarterial Embolization

症を伴った肝細胞癌の症例報告を報告した。我々は19年間に101例の肝細胞癌を経験したが、多血症を伴ったものはこの症例だけであり、香港や欧米より頻度が少

なかった (Table 2)。

1972年 Thorling<sup>2)</sup>が初めて EP を測定した症例も加えて多血症のある肝細胞癌64例の臨床統計を発表し

た。しかし、初期の報告ではエリスロポエチン刺激因子(ESF)で測定したものが多かった。EPの測定法については従来から種々な方法が報告されており、Thorlingは10種を数えている。Libreら(1965)<sup>9)</sup>が polycythaemic mouse test で血漿中のEPの測定を企てた最初の症例ではないかと思われる。以来この方法が定着して血漿や血清で測定して報告されている。最近では血清や血漿EP濃度の測定が定常化し、肝細胞癌とEP産生の関係が明らかにされつつある。

多血症を合併した肝細胞癌の多くは数か月以内に死亡するが、中には2~3年生き延びるものもあるという。また、最近では少数ながら切除できるようになり、術後は多血症が消失し、血漿EP濃度も正常化すると報告されるに至った。このことから肝癌細胞がEPを産生して多血症が出現すると推定されるに至った<sup>6)</sup>。しかし、腎癌患者で血漿EP高値を示す症例が散見されることから、肝癌細胞が直接EPを産生するのではなく、周辺またはその他の組織が刺激された結果かもしれないとも憶測されてきた。そこでSakisakaら<sup>7)</sup>は2例の肝生検組織および1例の剖検の肝細胞癌の細胞質内にEPを光顕および電顕の免疫組織化学的に証明し、さらに、そのうち1例では血漿EP濃度が肝動脈血より肝静脈血に高値であることを証明し、肝癌細胞がEPを産生していると結論した。我々も肝癌細胞の胞体内にEP顆粒を多数認めた。

治療法については切除術が第1選択であるが腫瘍が大きい場合はあらかじめ化学療法をして腫瘍の縮小をはかることも必要である。Okazakiら<sup>3)</sup>の全身投与や大矢の局所投与がその成功例を報告した。自験例では腫瘍が肝全体に拡大しており、経動脈的化学療法を行ったが及ばなかった。

病理組織所見についてご指導を賜った藤田保健衛生大学

社本幹博教授に深謝いたします。また、病理組織の免疫組織化学については中外製薬から試薬の提供を受けた。

#### 文 献

- 1) McFadzean AJS, Todd D, Tsang KC : Polythemia in primary carcinoma of the liver. *Blood* 13 : 427-435, 1958
- 2) Thorling EB : Hepatocellular carcinoma associated with erythrocytosis. in paraneoplastic erythrocytosis and inappropriate erythropoietin production. *Scand J Hematol (Suppl)* 17 : 44-57, 1972
- 3) Okazaki N, Ozaki H, Zrima M et al : Hepatocellular carcinoma associated with erythrocytosis, A nine year survival after successful chemotherapy and left lateral hepatectomy. *Acta Hepato-Gastroenterol* 26 : 248-252, 1979
- 4) Watanobe H : Hepatocellular carcinoma associated with a rare combination of polycythemia and chronic thyroiditis. *Hepatogastroenterology* 35 : 14-16, 1988
- 5) 西山淑子, 後藤博三, 尾世川正明ほか : 肝と甲状腺の重複癌に合併し、血清エリスロポエチン高値を示した多血症の1例. *臨血* 31 : 263, 1990
- 6) 大矢妙子, 佐藤信行, 山田秀一ほか : 多血症を来した原発性肝癌の1例. *日消病会誌* 89 : 1002, 1992
- 7) Sakisaka S, Watanabe M, Tateishi H et al : Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia : immunohistochemical evidence. *Hepatology* 18 : 1357-1362, 1993
- 8) 岡崎悦夫, 渋谷宏行 : 肝血管腫に介在する肝細胞がエリスロポエチンを産生する症例. *病院病理* 11 : 204, 1994
- 9) Libre EP, Rodillosso PT : Hepatoma with dysproteinaemia and erythrocythaemia. *Arch Intern Med* 115 : 47-48, 55, 1965

A Case of Hepatocellular Carcinoma with Erythrocytosis

Taichirou Satou, Takatoshi Matsumoto, Shigeaki Moriura, Junichi Nagata,  
Yuuichi Takayama, Atsushi Hirano and Seiji Ishiguro  
The Department of Surgery, Yachiyo Hospital

A case of erythropoietin producing hepatocellular carcinoma is presented. A 64-year-old man was referred to the hospital because of a hepatic tumor and erythrocytosis. CT showed a large hepatic tumor in the right lobe and ultrasonography demonstrated tumor thrombus in the inferior vena cava. His serum erythropoietin level was elevated to 1,510 mU/ml. Trans arterial chemotherapy was not effective and the patient died of the tumor on the 61st hospital day. Necropsy of the hepatic tumor revealed hepatocellular carcinoma of a trabecular type and immunohistochemistry for erythropoietin was strongly positive. Eight cases of hepatocellular carcinoma with erythrocytosis in the Japanese literature are reviewed.

Reprint requests : Taichirou Satou The Department of Surgery, Yachiyo Hospital  
1 10 13 Touei-cho, Anjo-shi, 446 8510 JAPAN

---