

症例報告

肝細胞癌とホルモン産生副腎腺腫の重複腫瘍の1例

名古屋掖済会病院外科

山中 秀高 西垣 英治 岡島 明子 杉浦 友則  
川井 覚 岡田 禎人 北川 喜己 河野 弘  
松浦 豊

今回、肝細胞癌とアルドステロン産生副腎腺腫のまれな重複例を経験したので報告する。症例は64歳の男性。心筋梗塞、狭心症で入院中、血液検査で高Naと低K血症、肝機能異常、HCV陽性、PIVKA-IIの高値を認めた。ホルモン検査、立位負荷やACE阻害剤負荷試験で不応性の低レニン血症と高アルドステロン血症を認めた。腹部CT検査で肝S8と左副腎に造影される腫瘤を、腹部血管造影検査で肝S8に腫瘍濃染像を、副腎シンチで左副腎のhot tumorを認めた。肝硬変合併肝細胞癌およびアルドステロン産生副腎腺腫と診断した。心筋梗塞、狭心症治療中、肝細胞癌は動脈塞栓術、Conn's症候群は投薬治療で経過観察し、心機能の安定後、肝前区域切除術、左副腎全摘出術を施行した。摘出標本で肝細胞癌と左副腎腺腫と診断され、非腫瘍部肝は乙'型肝硬変であった。肝硬変合併肝細胞癌では続発性アルドステロン症による副腎病変も念頭に置くべきと思われた。

はじめに

肝細胞癌と副腎腫瘍の重複は非常にまれである。しかし、肝硬変では続発性アルドステロン症を来し、副腎病変を合併することがある。今回、肝細胞癌とアルドステロン産生副腎腺腫の重複例を文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：64歳、男性。

主訴：低カリウム血症、肝および副腎腫瘍。

既往歴、家族歴：特記事項なし。

現病歴：心筋梗塞で入院中、高Na、低K血症を認め、腹部CT検査で肝と左副腎腫瘍を指摘され当科へ転科した。

現症：貧血、黄疸なし。腹部は平坦、軟で肝、脾、腫瘍など触知せず。

血液検査成績：AST、ALT、LDHの上昇、HCV陽性、高Naと低K血症、高血糖、腫瘍マーカーのPIVKA-IIの高値を認めた。

ICG負荷試験：R15の高値とK値の低下を認めた。

ホルモン検査：高アルドステロン血症および尿症、低レニン血症を認めた。血中アルドステロンは立位負

荷試験で上昇、ACE阻害剤負荷試験で軽度抑制されたが、レニン活性は反応がなかった（Table 1）。

腹部超音波検査：肝S8と左副腎に内部均一な低エコー腫瘤を認めた。

腹部CT検査：肝S8と左副腎に後期相で造影される腫瘤を認めた（Fig. 1a, b）。非腫瘍部肝は辺縁鈍、不整で、また、脾腫を認めた。

腹部血管造影検査：肝S8に腫瘍濃染像を認め、非腫瘍部の動脈は不整であった（Fig. 2）。

副腎（アドステロール）シンチ：左副腎腫瘍に一致してhot spotを認めた（Fig. 3）。

以上より、肝硬変合併肝細胞癌およびConn's症候群を呈するアルドステロン産生副腎腺腫と診断した。心筋梗塞の治療中、肝細胞癌は動脈塞栓術、Conn's症候群は投薬を行い、心機能の安定後、手術を施行した。

術中所見：肝S8に周囲瘢痕を伴う腫瘍を認め肝前区域切除術を施行した。左副腎腫瘍は被膜外浸潤や周囲リンパ節腫大はなく、左副腎全摘出術を施行した。

摘出標本：肝S8に境界不明瞭な瘢痕組織に囲まれた30×20mmの腫瘍を認めた。非腫瘍部は乙'型肝硬変であった（Fig. 4a）。左副腎上極に明橙色、境界明瞭、弾性硬、中心出血を伴う30×18mmの腫瘍を認めた（Fig. 4b）。

Table 1 Laboratory data

WBC	7,000 /ul	TP	7.3 g/dl
RBC	424 × 10 <sup>4</sup> /ul	Alb	3.9 g/dl
Hb	13.2 g/dl	AST	152 IU/l
Ht	39.0 %	ALT	81 IU/l
Plt	130 × 10 <sup>3</sup> /ul	LDH	674 IU/l
HBs	( - )	T-Bil.	1.0 mg/dl
HCV	( + )	D-Bil.	0.5 mg/dl
APTT	31.8 s	ALP	201 IU/l
PT	96 %	γ -GTP	148 IU/l
TT	105.9 %	Ch-E	1.08 pH
HPT	77.6 %	FBS	198 mg/dl
ICG test		BUN	11.6 mg/dl
R <sub>15</sub>	15.88 %	Cr	0.7 mg/dl
K	0.141	Na	147 mEq/l
AFP	6.1 ng/ml ( 10 > )	K	2.2 mEq/l
PIVKA- II	2.63 AU/ml ( 0.1 > )	Cl	103 mEq/l
Serum			
Cortisone	13.8 ug/d ( 5.6 21.3 )		
Adrenaline	0.04 ng/m ( 0.17 > )		
Noradrenaline	0.11 ng/m ( 0.15 0.57 )		
Dopamine	0.02 > ng/m ( 0.03 > )		
Urine Aldosterone 19.2 ug/day ( 0.6 0.9 )			
Serum	Aldosterone	Renin activity	
at rest	38.1 ng/dl ( 2 13 )	0.1 ng/ml/hr ( 2 15 )	
after 2 hour standing	59.8 ( 3 21 )	0.4	
ACE inhibitor test			
after 1 hour	24.3	0.1	
after 2 hour	26.0	0.4	

Fig. 1 Abdominal CT showed enhanced liver tumor in S8 ( a ) and left adrenal gland tumor on late phase ( b )

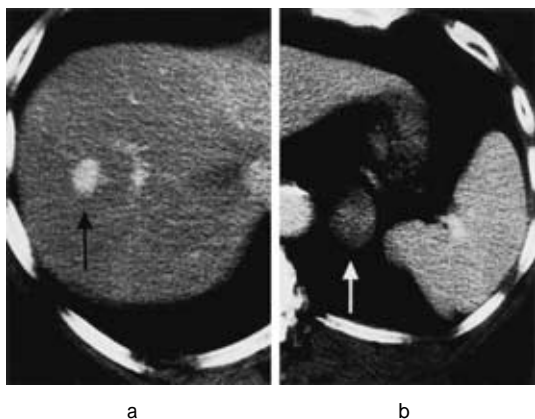


Fig. 2 Abdominal angiography showed tumor stain in S8 of liver. Intrahepatic artery except tumor showed irregularity.

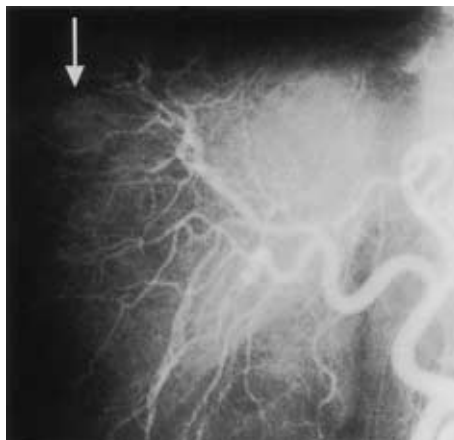
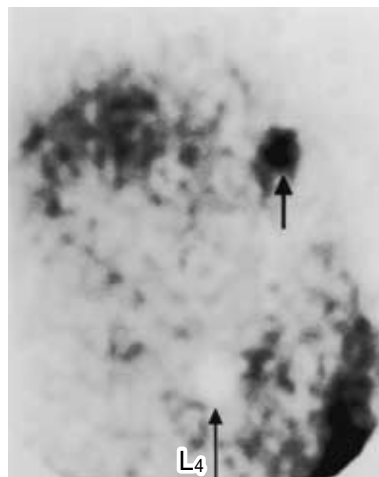
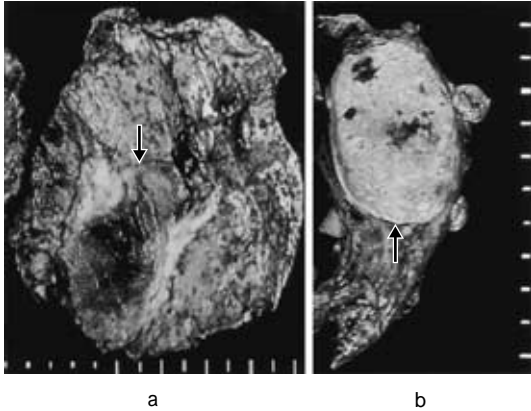


Fig. 3 Adrenal gland ( adosterol ) scintigram showed hot spot in left adrenal gland.



病理組織：肝腫瘍は動脈塞栓術で完全壊死となり、壊死細胞の形態から肝細胞癌と診断され、分化度、発育形態は不明で、結節型、St-A ( S8 ), Hs, T2, fα ( - ), sf ( - ), S0 ,N0 ,vp0 ,vv0 ,va0 ,B0 ,jm0 ,P0 ,M0 ,LC, stage II であった ( Fig. 5a ) . 副腎腫瘍は核の大小不同を伴うが異型の少ない、細胞質の豊富な淡明細胞と細胞質の少ない緻密細胞が混在し、細血管性間質の周囲に小胞巣状増殖しており腺腫と診断された ( Fig. 5b ) .

Fig. 4 Resected specimens showed liver tumor 30 × 20 mm in diameter sorounded by cicatrical tissue and liver cirrhosis except tumor ( a ) and bright orange color, clear margin, slightly elastic hard nodular tumor 30 × 18 mm in diameter, with small hemorrhage on upper pole of left adrenal gland ( b )



術後1か月目に血中レニン活性3.6ng/ml/hr, 血中アルドステロン5.7ng/dlと正常化し, 経過観察中である.

### 考 察

肝細胞癌との重複他臓器腫瘍は平成8および9年度の日本剖検輯報54,344例(以下, 剖検輯報と略す)<sup>2)</sup>中, 胃癌が最も多く, 以下大腸癌, 前立腺癌と続き, 副腎は過形成を含め10例, 0.26%, 腺腫で4例, 0.10%と非常にまれである( Table 2 ). 逆に肝細胞癌の副腎転移は第14回全国原発性肝癌追跡調査報告<sup>3)</sup>で剖検例560例中76例, 13.57%と高率である. 以上より, 肝細胞癌に副腎病変を認めた際は転移が最も疑われる. しかし, 剖検輯報で肝硬変のみの症例を含めた副腎病変は36例(0.74%)で, 過形成14例(0.29%), 腺腫18例(0.37%), 癌4例(0.08%)であり( Table 3 ), これは肝硬変や肝細胞癌のない副腎病変が136例(0.25%)で, 過形成49例(0.09%), 腺腫65例(0.12%), 癌22例(0.04%)より, 高率である( Table 4 ). 以上より, 肝硬変合併肝細胞癌では 肺癌と副腎腺腫の重複例<sup>4)</sup>や胃癌と副腎腺腫の重複例<sup>5)</sup>の報告もあり, 転移以外の病

Fig. 5 Microscopically, liver tumor was revealed hepatocellular carcinoma with complete necrosis by transarterial embolization ( HE × 40, × 400 )( a ) and adrenal gland tumor showed pseudopapillary proliferation of mild atypical clear cell with rich cytoplasm and compact cell with poor cytoplasm, around anginous interstitial tissue as diagnosed adenoma ( HE × 200 )( b )

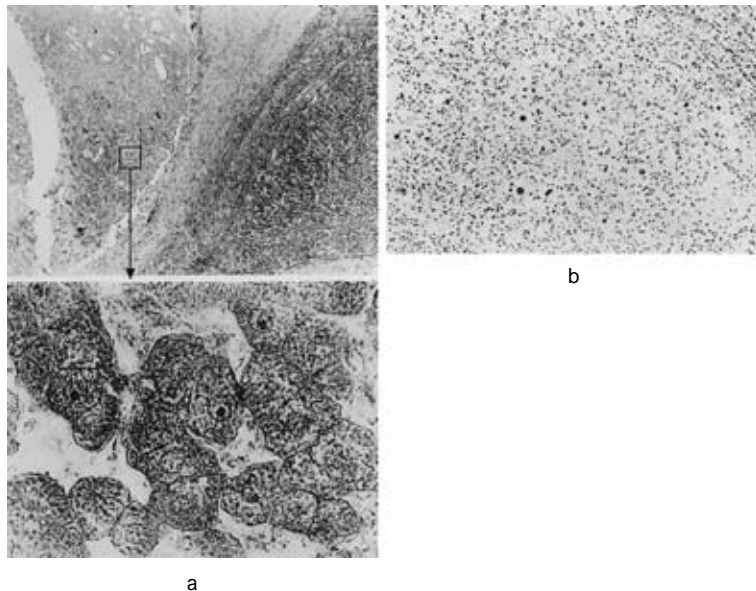


Table 2 HCC + other organ tumor

coexistent tumor	total 3,818 cases of HCC	
	cases	( % )
gastric cancer	154	( 4.03 )
colorectal cancer	126	( 3.30 )
prostatic cancer	97	( 2.54 )
lung cancer	71	( 1.86 )
thyroid cancer	66	( 1.73 )
renal cancer	48	( 1.26 )
pancreatic cancer	32	( 0.84 )
esophageal cancer	27	( 0.71 )
thyroid adenoma	25	( 0.65 )
breast cancer	22	( 0.58 )
urothelial bladder cancer	20	( 0.52 )
malignant lymphoma	20	( 0.52 )
uterine leiomyoma	18	( 0.47 )
uterine cancer	14	( 0.37 )
leukemia	13	( 0.34 )
benign pancreatic tumor	11	( 0.29 )
laryngeal cancer	11	( 0.29 )
gastric leiomyoma	11	( 0.29 )
adrenal gland	10	( 0.26 )
hyperplasia	4	( 0.10 )
adenoma	4	( 0.10 )
cancer	2	( 0.05 )
miscellaneous tumor	64	( 1.68 )

Verification of total Japanese autopsy 54,344 cases between 1996 to 1997

Table 3 Regions of adrenal gland with LC and LC + HCC

cases	LC 1,055	LC + HCC 3,818	Total 4,873
hyperplasia	4( 0.10 )	10( 0.95 )	14( 0.29 )
Aldosteronism	3( 0.08 )	3( 0.28 )	6( 0.12 ) [ 46.15 ]
adenoma	14( 1.33 )	4( 0.10 )	18( 0.37 )
Aldosteronism	3( 0.28 )	4( 0.10 )	7( 0.14 ) [ 53.85 ]
carcinoma	2( 0.19 )	2( 0.05 )	4( 0.08 )
Aldosteronism	0( 0.00 )	0( 0.00 )	0( 0.00 )

LC : Liver cirrhosis HCC : Hepatocellular carcinoma( % )

[ ] : % against total aldosteronism of 13 cases

Verification of total Japanese autopsy 54,344 cases between 1996 to 1997

Table 4 Regions of adrenal gland without LC nor HCC

	Total	Primary aldosteronism
hyperplasia	4( 0.09 )	4( 0.007 ) [ 33.33 ]
adenoma	6( 0.12 )	8( 0.01 ) [ 66.67 ]
carcinoma	2( 0.04 )	0( 0.00 ) [ 0.00 ]

LC : Liver Cirrhosis HCC : Hepatocellular carcinoma

( ) : % [ ] : % against total aldosteronism of 12 cases

Verification of total Japanese autopsy 54,344 cases between 1996 to 1997

変も考慮する必要があり，上記の報告例は生前診断されなかったが自験例は術前診断され，ホルモン検査や副腎シンチが有用と思われた．

次に，肝硬変で副腎病変が多い要因を検討すると肝硬変は続発性アルドステロン症を来すことがあり<sup>6)</sup>，その関与が考えられたが，頻度および副腎病変の報告はない．そこで，剖検輯報で検討するに，肝硬変例のアルドステロン症は過形成 6 例 ( 0.12% )，腺腫 7 例 ( 0.14% )，計 13 例 ( 0.26% ) であった ( Table 3 )．これは非肝硬変例の原発性アルドステロン症の過形成 4 例 ( 0.007% )，腺腫 8 例 ( 0.01% )，計 12 例 ( 0.021% ) より高かった ( $\chi^2$  検定で  $p < 0.01$  ) ( Table 4 )．さらに，副腎病変では肝硬変例のアルドステロン症で癌はなく，過形成 6 例 ( 46.15% )，腺腫 7 例 ( 53.85% ) で，非肝硬変例の原発性アルドステロン症の過形成 4 例 ( 33.33% )，腺腫 8 例 ( 66.67% ) や厚生省特定疾患「副腎産生ホルモン異常症」調査研究班<sup>7)</sup>の原発性アルドステロン

症の過形成 14 例 ( 7.25% )，腺腫 178 例 ( 92.23% )，癌 1 例 ( 0.05% ) と比較し，過形成が高率である．以上より，肝硬変では続発性アルドステロン症による副腎病変合併が多く，病変は過形成から腺腫へと形質変換するが癌化はないと推察される．

原発性アルドステロン症は基礎疾患のない低レニン血症で続発性と鑑別され，副腎腺腫は病理組織で原発生か続発性かの鑑別は困難で臨床所見による．自験例は低レニン血症より原発性アルドステロン症と診断され，非常にまれと考えられたが，HCV 陽性で肝細胞癌が発生しており，肝硬変の期間が長い為，副腎病変が過形成から腺腫へと形質変換し，恒常的な高アルドステロン血症のフィードバックにより低レニン血症を呈した続発性アルドステロン症である可能性もあり，今後の症例の集積と検討が待たれるところである．

## 文 献

- 1) 日本病理学会編：日本病理剖検輯報．第 39 輯(平

- 成8年度剖検例集載). 日本病理剖検報刊行会, 東京, 1997
- 2) 日本病理学会編: 日本病理剖検報. 第40輯(平成9年度剖検例集載). 日本病理剖検報刊行会, 東京, 1998
- 3) 山岡義生: 第14回全国原発性肝癌追跡調査報告(1996~1997). 肝臓 41: 799-811, 2000
- 4) 廣田誠一, 小林 晏, 星山俊潤: 肺癌, 肝癌, 副腎皮質腺腫を合併した一剖検例. 厚年病年報 13: 341-346, 1986
- 5) 長岡博志, 中山 巖, 石松俊之ほか: 肝細胞癌と胃癌の重複癌に副腎腺腫を合併した1剖検例. 癌の臨 35: 404-410, 1989
- 6) 辻井 正, 植村正人: 電解質異常. 山村雄一, 吉利和監修. 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史磨ほか編. 最新内科学大系. 49巻. 中山書店, 東京, 1991, p134-143
- 7) 猿田亨男: 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班, 鉦質コルチコイド分科会総括. 日内分泌会誌 67: 722-726, 1991

A Case of Double Tumor of Hepatocellular Carcinoma and  
Hormon-Producing Adrenal Gland Adenoma

Hidetaka Yamanaka, Eizi Nishigaki, Akiko Okazima, Tomonori Sugiura, Satoru Kawai,  
Yoshito Okada, Yoshimi Kitagawa, Hiroshi Kono and Yutaka Matsuura  
Department of Surgery, Nagoya Ekisaikai Hospital

We report a rare case of coexisting hepatocellular carcinoma and aldosterone-producing adrenal gland adenoma. 64-year-old man admitted for acute myocardial infarction and angina pectoris was shown by laboratory data to have hypernatremia, hypokalemia, liver dysfunction, positive hepatitis C virus antibody and elevated PIVKA-II. Hormonal examination, standing shoulder and tolerance of angiotensin-converting enzyme inhibitor showed no responsive hyporeninemia or hyperaldosteronemia. Abdominal computed tomography showed an enhanced liver tumor in S8 and a left adrenal gland tumor. Abdominal angiography showed a tumor stain in S8 of the liver, and adrenal gland scintigraphy showed a hot tumor in the left adrenal gland. He was diagnosed with hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis and aldosterone-producing adrenal gland adenoma. During medication for acute myocardial infarction and angina pectoris, we conducted transarterial embolization for hepatocellular carcinoma and drug control for Conn's syndrome. After heart function stabilized, he underwent hepatectomy of the anterior segment and left adrenalectomy. Resected specimens showed hepatocellular carcinoma and left adrenal gland adenoma. Liver cirrhosis was also recognized. It is important to think region of the adrenal gland caused by secondary aldosteronisms in hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis.

Key words : Conn's syndrome, secondary aldosteronism, hepatocellular carcinoma

[ Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 374-378, 2002 ]

Reprint requests : Hidetaka Yamanaka, Department of Surgery, Nagoya Ekisaikai Hospital  
4-66 Syonen-cho, Nakagawa-ku, Nagoya, 454-8502 JAPAN