

症例報告

## 両側副腎，肺への異時性転移に対し外科治療により 長期生存中の肝細胞癌の1例

北海道大学病院第1外科，同 病理部\*

皆川のぞみ 中川 隆公 神山 俊哉  
中西 一彰 蒲池 浩文 植村 一仁  
松下 通明 伊藤 智雄\* 藤堂 省

肝細胞癌治療後の両側副腎，肺への異時性転移に対し外科治療を行い，初回手術より6年間の長期生存を得られた症例を報告する。症例は68歳の男性で，近医で外傷の際に肝S6/7に腫瘤を指摘され1998年2月肝細胞癌の診断で肝右葉切除術を施行した。病理は中分化型肝細胞癌T3N0M0 stage IIIであった。2000年12月左肺S9に約2cmの再発を認め，胸腔鏡補助下左肺下葉部分切除術施行した。2001年7月右副腎再発に対し右副腎腫瘍切除術を施行した。2002年4月肝S4に22mmの腫瘤を認め，RFAを施行した。2004年3月左副腎腫瘤を認め，左副腎摘出術を施行した。初回手術より6年の長期生存が得られ，現在再発病巣なく健存中である。肝細胞癌は転移再発を起こしやすい疾患であるが，肝内病変，肝外病変ともおのおのが治癒切除可能であれば，積極的な手術療法により予後の改善が期待できると考えられた。

### はじめに

肝細胞癌は治癒的切除を行っても再発率が高く，再発後治療が重要な悪性腫瘍である。再発部位としては肝再発が多く，遠隔転移を来した場合は予後不良とされている。遠隔転移部位としては肺，骨が多く，腹膜，リンパ節，副腎がこれに続く。従来，副腎に転移を来した時にはすでに肝内再発や，他部位への遠隔転移も伴うことが多く，外科的切除の対象となることはまれであった。近年，経皮的エタノール注入療法（percutaneous ethanol injection；以下，PEI），経カテーテル肝動脈塞栓療法（transcatheter arterial embolization；以下，TAE）などの集学的治療の進歩により肝内再発病巣に対する有効治療が可能となり，副腎などの遠隔転移に対しても外科的治療を行い長期生存した症例が報告されている。今回，我々は肝細胞癌術後に異時性に肺，右・左副腎に転移を来したもののそれぞれの病変に対して外科的切除を施

行し初回肝切除から約6年間の長期生存が得られた症例を経験したので報告する。

### 症 例

患者：69歳，男性

主訴：症状なし。

現病歴：1997年9月外傷で近医を受診した際に肝腫瘍を指摘される。精査の結果，肝右葉に存在する単発で7.5cm大の肝細胞癌と診断された。1998年1月当科紹介入院となった

既往歴：40歳台に眼底出血，痔核手術。50歳台で第1指損傷にて皮膚形成術。高血圧にて内服治療中である。

輸血歴：なし。

家族歴：肝疾患は認めない。

現症：眼球結膜貧血なし，眼瞼結膜黄染なし。腹部は平坦，軟。肝臓，脾臓，腫瘤は触知しない。

血液生化学検査：初回入院時検査成績を示す（Table 1）。また，治療経過中のAFPとPIVKA-IIの推移を示した（Fig. 1）。

初回手術：肝後区域に7.5cm大の単発の腫瘤を認め，術前診断はT2N0M0 StageIIの肝細胞癌

<2005年3月30日受理>別刷請求先：皆川のぞみ  
〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目 北海道大学病院第1外科

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	5.3×10 <sup>3</sup> ul	AFP	6.7 ng/ml
RBC	4.0×10 <sup>6</sup> ul	AFP-L3	—
Hb	13.5 g/dl	PIVKA-II	19 mAU/ml
Ht	40.9 %	CEA	2.5 ng/ml
Plt	14.6×10 <sup>4</sup> ul	CA19-9	24.3 U/ml
PT	10.9 sec	HBsAg	2.0 > S/N
APTT	29.9 sec	HCVAb	96.5 S/CO
HPT	100 %	ICGr15	27.5 %
		Liver damage A	
TP	6.6 g/dl		
Alb	3.6 g/dl		
GOT	43 IU/l		
GPT	44 IU/l		

であった(Fig. 2A). 1998年2月に肝右葉切除術+リザーバー留置術を施行した. 病理組織学的には中分化型の肝細胞癌で, vp1の脈管侵襲を認めた.

moderately differentiated hepatocellular carcinoma, 7.5×7.5cm, eg, fc(+), fc-nf(+), sf(+), vp1, vv0, b0, im0, sm 0mm, curB, T3N0M0, stage IIIであった(Fig. 2B).

術後は動注化学療法として5FU 250mg + CDDP 10mg/dayを5日間, epirubicin 30mg/weekにてtotal 300mgをリザーバーより投与した.

肺切除術: 胸部CTにて左肺S9に約2cmの腫瘍陰影を認め(Fig. 2C), 2000年12月胸腔鏡補助下左肺下葉切除術を施行した. 病理組織学的には中索状型の中分化型肝細胞癌であった(Fig. 2D).

右副腎切除術: 2001年6月の腹部CTで右副腎にIVCと接する形で4.0×3.5×5.0cmの境界明瞭, 辺縁整, 内部は不均一に造影される腫瘍を認めた(Fig. 3A). 肝細胞癌の右副腎転移の診断で2001年7月右副腎切除術を施行した. 病理組織学的に中分化型肝細胞癌であった(Fig. 3B).

肝内再発: 2002年4月肝S4の22mmの再発に対してRFAを施行した. 治療後にはPIVKA-IIが正常範囲内に低下した(Fig. 1).

左副腎切除術: 2004年1月腹部CTにて左副腎に3.2×2.5×2.0cmの境界明瞭で内部は不均一に造影される腫瘍を認めた(Fig. 3C). この腫瘍は2003年10月のCTでは大きさが2.3×1.7cmであ

り, 腫瘍の増大が確認された. MRIではT1T2ともややlow intensity, dynamic MRIでは徐々に淡く造影され, in phaseとout of phaseによる信号変化を認めず, 副腎腺腫ではなく, 転移性副腎腫瘍として矛盾しない所見であった.

2004年3月以上の画像診断より, 肝細胞癌の左副腎転移と診断し, 左副腎摘出術を施行した. 病理組織学的に偽腺管の形成を一部認め, 核の濃染, 大小不同が目立ち, 低分化型肝細胞癌の所見であった(Fig. 3D).

## 考 察

肝細胞癌は初回手術で治癒切除を行えた症例でも再発率が高く, 再発後の治療が大切な疾患である. 日本肝癌研究会の報告によると剖検例では肝内再発が最も多く, 肺の43.4%, 腹膜の17.8%について副腎は15.2%とまれではない<sup>1)</sup>. しかしながら, 臨床的には治療の対象となるものは肝内再発病変が86.4%と中心的であり, 肺が4.5%, 骨が4.1%, リンパ節が2.2%, 副腎では0.7%と報告されている<sup>1)</sup>. 近年の肝細胞癌に対する経皮的治療の進歩により肝内再発病変のコントロールが比較的低侵襲に繰り返し行うことが可能となり, 肝再発病変の治療中に出現した遠隔転移病巣に対しても外科治療が適応とされる機会は増えつつある.

肝細胞癌の副腎転移の検出にはCTが有用である. 腫瘍マーカーの測定も診断に有効であり, AFPの陽性率は79.1%, PIVKA-IIの陽性率は76.9%と報告されている<sup>2)</sup>. 定期的にAFP, PIVKA-IIを測定することは早期発見に有効であると考えられる. 当症例は初回手術時に腫瘍マーカーが陰性で, 肺, 左副腎, 肝内再発時にPIVKA-IIが上昇, 右副腎転移時には腫瘍マーカーは陰性の状態であった. 左副腎, 肺は病理組織学的に中分化型であり, 右副腎転移巣は他の転移巣と分化度の異なる低分化型肝細胞癌の所見であった. 組織型の異なる転移巣であったため, PIVKA-IIの産生性に違いがあった可能性がある. このように, 長い経過で再発を繰り返す場合, 腫瘍マーカーが必ずしも指標とならない場合があるため, 腫瘍マーカーによる検査のみならず定期的な腹部CTを撮影し変化を観察することが重要である. 副腎

Fig. 1 Transition of the data of AFP and PIVKA-II

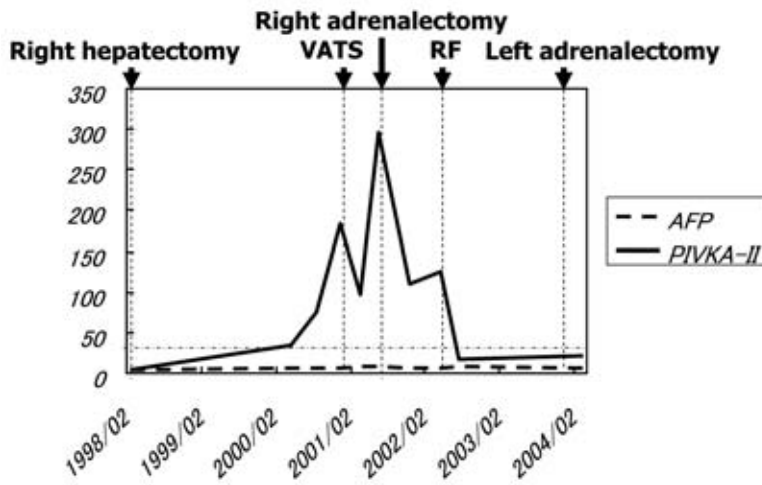
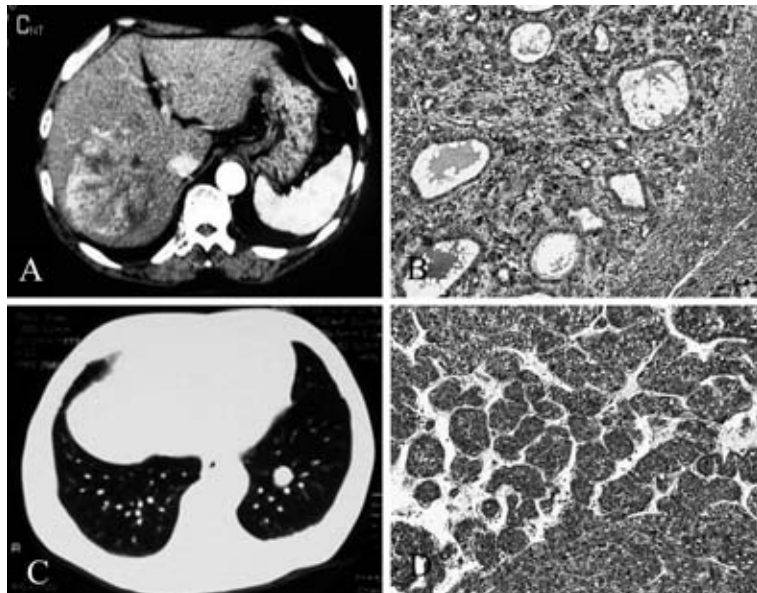


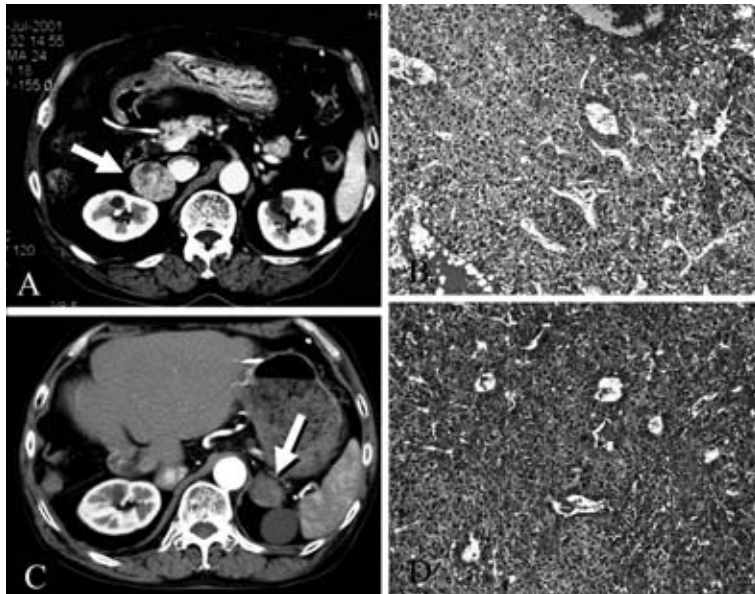
Fig. 2 Abdominal CT shows a tumor about 7.5cm in diameter at the S6/7 of the liver (A). Pathological findings with hematoxylin-eosin staining. The S6/7 tumor of the liver was diagnosed with moderately differentiated hepatocellular carcinoma (B). Chest CT shows an isolated pulmonary metastasis at the S9 of the left lung (C). The S9 tumor of the left lung was diagnosed with moderately differentiated hepatocellular carcinoma (D).



腫瘍を検出した場合には内分泌学的検査，MRIを併用し，早期に他の副腎腫瘍との鑑別を行う必

要がある<sup>3)</sup>。本症例でも左副腎転移の再発の診断に関しては大きさの変化とMRIによる質的診断が

**Fig. 3** Abdominal CT shows a tumor with a size of  $4.0 \times 3.5 \times 5.0$  cm in the right adrenal gland (A). The right adrenal metastasizing tumor was diagnosed with moderately differentiated hepatocellular carcinoma (B). Abdominal CT shows a tumor with a size of  $3.2 \times 2.5 \times 2.0$  cm in the left adrenal gland (C). The left adrenal tumor showed partially pseudo-glandular pattern, deeply-staining nucleus, anisokaryosis, and was diagnosed with poorly differentiated hepatocellular carcinoma (D).



有用であった。

本邦における肝細胞癌副腎転移症例は我々が検索しえた範囲では自験例を含め65例報告されている<sup>2)</sup>。文献は医学中央雑誌で「肝細胞癌」「副腎転移」「肺転移」「手術」を、またPubMedで「hepatocellular carcinoma」「adrenal metastasis」「lung metastasis」をキーワードとして検索した。治療法としては外科切除、TAE、PEITがあり、おのおの43例、14例、2例施行されている。外科切除は肝機能が低下している症例では侵襲が大きい場合がある。TAEは肝機能に影響を与えずに施行可能であるが、副腎への栄養血管は複数あり、不完全な塞栓となることが多い。PEITは穿刺による癌細胞の散布や腫瘍からの出血の危険性がある。また、エタノール注入時に血圧が急上昇する懸念もある。それぞれの治療後の平均生存期間は19.3、17.9、7か月であった。報告例での長期生存は外科

切除をした症例に限られていた。

副腎転移は巨大化すると破裂や出血の危険性があり、副腎静脈を介し腎静脈や下大静脈へ腫瘍塞栓を形成しやすい。Momoiら<sup>4)</sup>は副腎転移切除例20例中7例に下大静脈への腫瘍塞栓を認めている。一度下大静脈への腫瘍塞栓を生じてしまうと、全身への癌細胞の散布が急速に広がる恐れがあるのみならず、肺塞栓の危険性も増し、手術操作に関してもバイパスが必要となる可能性がある<sup>5)</sup>。

当科では1990年1月から2003年12月までの14年間の肝細胞癌517例中、副腎転移手術例は5例であった。5例中3例60%が異時性に両側の再発を来しており、副腎転移症例では両側に転移を来す可能性が高いことを念頭においた術後経過観察が重要である。外科的治療を施行する際にどのような術式を選択するかという点に関しては、一側切除後に比較的早期に対側への転移を認める症

例もあり副腎部分切除を考慮すべきという報告と<sup>6)</sup>, 根治性を高めるためには両側に転移を来しても副腎摘出術を行うべきとの意見がある<sup>7)</sup>. 結論はさらなる長期的予後の検討が必要であるが, 両側副腎摘出後もホルモン補充療法により安定した術後経過を望めること, および PEIT などの局所療法成績を考慮すると, 現状では副腎以外の他病変, 特に肝内再発病巣がコントロールされている患者には積極的に副腎摘出術を施行すべきと考えられた.

肝細胞癌の肺転移は他臓器転移の中で最も高頻度に認められる. 転移性肺腫瘍に対する Thomford の 4 原則は, 1) 患者が手術に耐えられること, 2) 原発巣が治療されていること, 3) 肺以外に遠隔転移がないこと, 4) 肺転移が X 線上片側に限られていること, であった<sup>8)</sup>. その後 1990 年の McCormack の報告以来, 4 原則中の 4) を取り除く傾向にある<sup>9)</sup>. 西野ら<sup>10)</sup>は肝細胞癌切除後の肺転移症例 23 例の検討を行い, 肺転移診断後 1, 3, 5 年累積生存率は肺切群で 88, 45, 45% であるのに対し, 非肺切群で 16, 0, 0% であり有意差を認めたと報告している. 非肺切症例の肺切除断念理由は残肝再発制御の困難な症例, 肺以外の他臓器転移併存例, 肝予備能の低下による耐術不能例などであり, 生存率に有意差を生じるのは当然の結果である. しかし, 肺切除群では肺転移による直接死因は認められないが非肺切除群では 20% が肺転移に起因する病態が直接死因となっていた. 化学療法が奏功した症例も散見されるが<sup>11)~14)</sup>, 肺切除により長期生存が得られた症例が報告されており<sup>15)~17)</sup>, 現状では肺転移症例も早期に発見し切除可能な症例に対しては肺切除術を施行することが予後の改善に重要であると考えられる.

肝細胞癌術後に肺転移, 副腎転移を来し, 外科的治療により長期生存が得られた症例は我々が検索しえた範囲では 1 例のみであった<sup>18)</sup>. 同症例は初回肝切除後 16 か月後に孤立性肺転移に対し肺切除術を施行, その 10 か月後に左副腎に転移を来し切除術を施行し, 初回肝切除術から 34 か月の生存が得られている.

本症例は初回肝切除施行後に肺転移, 肝内再発,

異時性両側副腎転移を来した. 遠隔転移は来しているものの, 肝内再発病巣を含めそれぞれが根治的に治療されており, 初回肝切除より 6 年, 肺切除術より 4 年, 副腎切除術より 2 年 8 か月の長期生存が得られている. 肝細胞癌に対する有効な術後補助療法がない現状では, 定期的な血液検査, 画像診断により肝内, 肝外病変とも早期に発見し, おおのおおを根治的に治療することが予後の改善に重要であると考えられる. 肝細胞癌の複数部位への遠隔転移症例であっても, それぞれを根治的に治療できれば外科的切除の対象となり, それにより良好な予後が期待できると考えられた.

## 文 献

- 1) 山岡義生, 猪飼伊和夫, 板井悠二ほか: 第 15 回全国原発性肝癌追跡調査報告 (1998-1999) (日本肝癌研究会追跡調査委員会). 肝臓 44: 157-175, 2003
- 2) 山下広高, 蜂須賀康己, 古手川洋志: 肝細胞癌左副腎転移の 1 例. 日臨外会誌 61: 2769-2773, 2000
- 3) Fujiyoshi F, Nakajo M, Fukukura Y et al: Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: comparison of four methods of quantitative evaluation. Am J Roentgenol 180: 1649-1657, 2003
- 4) Momoi H, Shimahara Y, Terajima H et al: Management of adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma. Surg Today 32: 1035-1041, 2000
- 5) Morimoto T, Honda G, Oh G et al: Management of adrenal metastasis of hepatocellular carcinoma by asynchronous resection of bilateral adrenal glands. J Gastroenterol 34: 132-137, 1999
- 6) 馬場秀文: 肝細胞癌の異時性副腎転移の 1 切除例. 臨外 53: 1653, 1998
- 7) 徳永敦夫, 徳永行彦, 細木久裕ほか: 肝細胞癌の異時性副腎転移を 2 回切除した 1 例. 外科 63: 1267-1270, 2001
- 8) Thomford NR, Woolner LB: The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. Jpn Thorac Cardiovasc Surg 49: 357-363, 1965
- 9) McCormack P: Surgical resection of pulmonary metastasis. Semin Surg Oncol 6: 297-302, 1990
- 10) 西野佳浩, 広橋一裕, 首藤太一ほか: 肝細胞癌切除後肺転移例に対する肺切所の意義と適応. 日消外会誌 33: 1468-1472, 2000
- 11) 長谷目悦子, 正慶 修, 大西佳文ほか: UFT (DPD Inhibitory Fluoropyrimidines: DIF) が著効した肺転移を伴う巨大肝細胞癌の 1 例. 癌と治療 28: 247-251, 2001
- 12) 貞元洋二郎, 国府島庸之, 板場壮一ほか: UFT

- の著効した骨転移, 肺転移を伴う進行肝細胞癌の1例. 癌と化療 27 : 471—473, 2000
- 13) 相坂康之, 北本幹也, 浅田備之ほか: 多発性肺転移に対し Carboplatin 全身投与が奏功した肝細胞癌の1例. 臨と研 76 : 629—632, 1999
- 14) 中崎晴弘, 渡辺正志, 長谷川行健ほか: 肝細胞癌切除後両側多発肺転移に対し全身化学療法が著効し肺切除した1例. 日消外会誌 33 : 492—496, 2000
- 15) 鈴木通博, 前山史朗, 西川公詞ほか: 多臓器にわたる遠隔転移の切除により長期生存を得た肝細胞癌の1症例. 肝・胆・膵 47 : 797—803, 2003
- 16) 長谷部行健, 中崎晴弘, 渡辺正志ほか: 肝細胞癌術後肺転移例に対し外科治療が奏功した3例. 日臨外会誌 63 : 56—60, 2002
- 17) 吉永 恵, 辻 博治, 古川正人ほか: 切除し得た肝細胞癌切除後肺転移の1例. 胆と膵 20 : 519—522, 1999
- 18) Sasaki Y, Imaoka S, Shibata T et al : Successful surgical management of pulmonary and adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma. Eur J Surg Oncol 17 : 84—90, 1991

### A Case of Hepatocellular Carcinoma with Long-time Survival by Successful Surgical Management of Metachronous Lung and Bilateral Adrenal Metastasis

Nozomi Minagawa, Takahito Nakagawa, Toshiya Kamiyama,  
Kazuaki Nakanishi, Hirofumi Kamachi, Kazuhito Uemura,  
Michiaki Matsushita, Tomoo Ito\* and Satoru Todo

Department of Surgery I and Department of Pathology\*, Hokkaido University of Medicine

We report a rare case of successful surgical management for lung and bilateral adrenal metastasis after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. A 68-year-old man admitted with a tumor about 7.5cm in diameter at hepatic S6/7, accidentally found in traumatic injury, underwent right hepatectomy in February 1998. In December 2000, a metastasizing lesion at S9 of the left lung was detected by chest CT, necessitating video-assisted partial left lung resection. In July 2001, a metastasizing lesion of the right adrenal gland was detected by abdominal CT and the right adrenal gland resected. In April 2002, a tumor about 22mm in diameter at S4 of the liver was detected and treated by radio frequency ablation. In January 2004, a tumor of the left adrenal gland was detected and the left adrenal gland resected. He has survived over 6 years since the first operation, and over 2 year and 8 months since resection of the right adrenal gland. He is alive and well now with no recurrence. Hepatocellular carcinoma easily recurs and metastasizes. In the present situation with no effective chemotherapy for hepatocellular carcinoma, surgical resection of distant metastasis may contribute to long-term survival.

**Key words** : hepatocellular carcinoma, adrenal metastasis, surgery

[Jpn J Gastroenterol Surg 38 : 1445—1450, 2005]

**Reprint requests** : Nozomi Minagawa Department of Surgery I, Hokkaido University of Medicine  
N14W5 Kita-ku, Sapporo, 060-8648 JAPAN

**Accepted** : March 30, 2005