

多血症をきたしたエリスロポエチン産生肝細胞癌の1例

島田昌明 岩瀬弘明 都築智之
半井圭子 貝田将郷 土居礼子
桶屋将之

要旨 多血症をきたしたエリスロポエチン産生肝細胞癌の1例を経験したので報告する。症例は73歳の男性で、上腹部腫瘍を主訴に来院した。血液検査で赤血球 677 万/ mm^3 、Hb 19.8 g/dlと多血症を認め、血清エリスロポエチン値は123 (正常値: 8-36) mU/mlと高値であった。画像診断では、肝左葉に直径10 cm大の腫瘍を認め、エリスロポエチン産生肝細胞癌と診断した。肝左葉切除術後、エリスロポエチン値は正常値となり、多血症は改善した。術後10ヵ月で残肝再発のため死亡した。

(キーワード: 肝細胞癌, 多血症, エリスロポエチン)

A CASE OF ERYTHROPOIETIN PRODUCING HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH ERYTHROCYTOSIS

Masaaki SHIMADA, Hiroaki IWASE, Tomoyuki TSUZUKI,
Keiko NAKARAI, Syogo KAIDA, Reiko DOI
and Masayuki OKEYA

Abstract A case of erythropoietin producing hepatocellular carcinoma with erythrocytosis is presented. A 73-year-old male was admitted to our hospital because of an upper abdominal tumor. In laboratory findings on admission, RBC was $677 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Hb was 19.8 g/dl, and serum erythropoietin showed a high level of 123 mU/ml (normal range: 8-36 mU/ml). The imaging diagnosis revealed a tumor about 10 cm in diameter in the left lobe of the liver. The patient was diagnosed as erythropoietin producing hepatocellular carcinoma. Left lobectomy of the liver was performed. The serum level of erythrocytosis disappeared after the operation. Within 4 months after the operation, recurrent tumors appeared in the remaining liver, and the patient died 10 months after the operation.

肝細胞癌患者の腫瘍随伴症候群の1つとして赤血球増多症があり、腫瘍の産生するエリスロポエチンが関与していると考えられている¹⁾²⁾。今回われわれは、多血症をきたしたエリスロポエチン産生肝細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

症例: 73歳, 男性。

主訴: 上腹部腫瘍。

既往歴: 昭和42年, 上顎洞炎にて手術 (輸血あり)。

家族歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 平成13年7月に上腹部違和感出現し、11月より同部位に腫瘍を自覚する。平成14年1月中旬より上腹部痛が出現したため、2月9日当院受診し、肝腫大を指摘され、2月20日精査加療目的にて当科入院した。

入院時現症: 貧血, 黄疸なく, 表在リンパ節を触知せず。胸部に異常所見なし。左季肋下に直径約10 cm大の弾性硬の腫瘍を触知した。腹水, 浮腫は認めず。

入院時検査成績: 赤血球 677 万/ mm^3 、Hb 19.8 g/dl, Ht 60.3%と赤血球増多を認めた。HCV抗体が陽性。

国立名古屋病院 (現: 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター) Nagoya National Hospital 消化器科
Address for reprints: Masaaki Shimada, Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Nagoya Medical, 4-1-1 San-no-maru, Naka-ku, Nagoya, Aichi 460-0001 JAPAN

Received February 9, 2004

Accepted May 21, 2004

腫瘍マーカーは AFP 199,037 ng/ml (正常20ng/ml 以下), PIVKA-II 21,100 mAU/ml (正常40 mAU/ml 未満) といずれも著明な高値を示した. 血清エリスロポエチン 123 mu/ml (正常8-36 mU/ml) と高値であった.

腹部超音波検査: 肝左葉外側区に境界明瞭な10×9 cm 大の内部がモザイク状エコーパターンを呈する占拠性病変を認めた.

腹部 CT 検査: 単純 CT では肝左葉外側区に類円形の低濃度域を呈する腫瘍が認められた. 造影早期相で高濃度域, 晩期相では低濃度域となり肝細胞癌を示唆する所見であった (Fig. 1).

腹部血管造影検査: 肝左葉に比較的濃染する腫瘍像を認めた (Fig. 2).

以上の検査結果より, 多血症をともなうエリスロポエチン産生肝細胞癌と診断した.

手術所見: 平成14年3月13日, 肝左葉切除術が行われた. 切除標本は新生児頭大の腫瘍が肝左葉を占めており, 左葉表面に突出増殖していた. 切除肝は1,200 g, 出血量は590 ml であった.

病理組織学的所見: 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おり, 低分化で異型性の強い細胞が認められた. 診断は肝細胞癌 (T₃, N₀, M₀) で, 背景肝は慢性肝炎を呈していた (Fig. 3). エリスロポエチンによる免疫組織染色は陰性であった. 2月のエリスロポエチン, ヘモグロビン, AFP, PIVKA-II の値は, すべて術後に低下を認めた. 経過は良好で, 術後22日目に退院された. 術後4ヵ月目に腹部 CT で多発性の残肝再発がみられ, それにともない Hb 値, エリスロポエチン値は上昇した. 術後10ヵ月で肝癌のため死亡された.

考 按

肝細胞癌患者の paraneoplastic syndrome の1つに多血症があり, Mc Fadzean らにより1958年にはじめて報告がなされた³⁾. わが国においては, 1979年 Okazaki ら⁴⁾が多血症をともなった肝細胞癌の症例を報告して以来, 2002年までに17例と比較的まれである⁴⁾⁻¹⁸⁾. 肝細胞癌患者の2.2%-12%に出現し¹⁷⁾, 腫瘍径が大きく, AFP 値が高いものに頻度が多い¹⁸⁾が, その機序については十分に解明されていない.

肝硬変患者では脾機能亢進や骨髓低形成を認め, 正球性正色素性貧血, 汎血球減少症をともなうことが一般的であるが, 赤血球増多を合併する場合には, エリスロポエチン産生肝細胞癌の可能性を考慮する必要がある¹⁰⁾.

Sakisaka らは3例の多血症をともなった肝細胞癌患

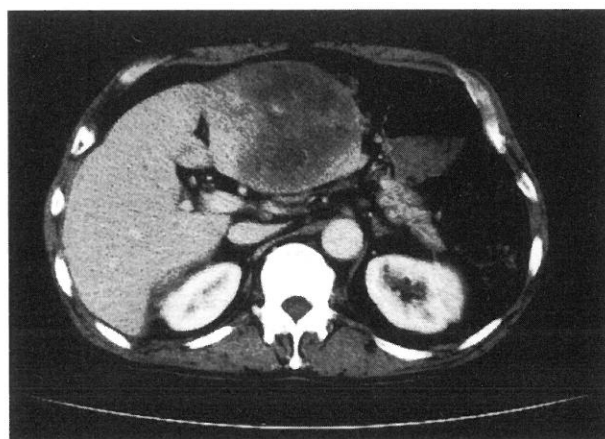


Fig. 1 Enhanced computed tomographic scan showed a large tumor in the left lobe of the liver.

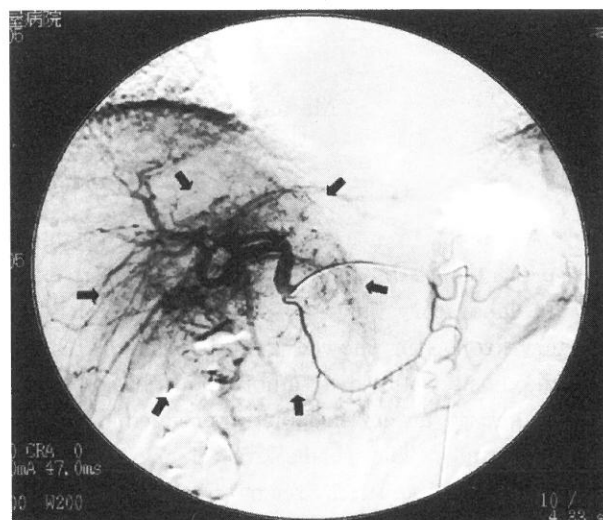


Fig. 2 Abdominal angiography revealed a tumor stain in the left lobe of the liver.

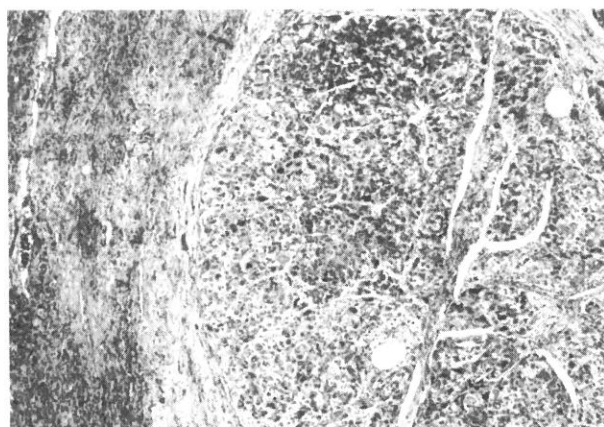


Fig. 3 Microscopy showed a poorly differentiated hepatocellular carcinoma (H.E. stain, x100).

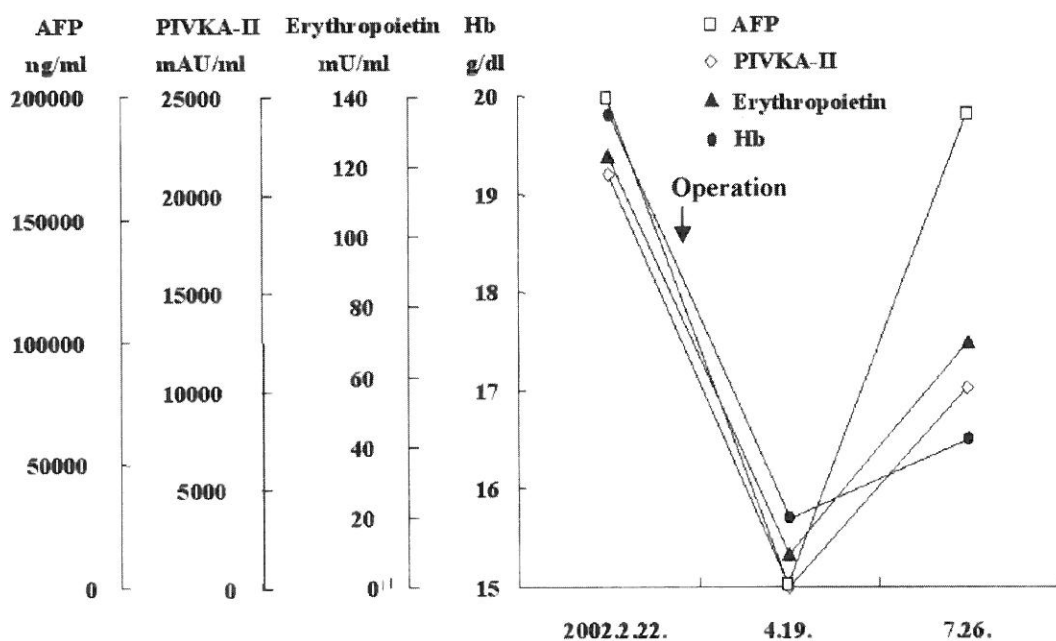


Fig. 4 Clinical course.

者において肝癌細胞質内にエリスロポエチンを光顕の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、血清エリスロポエチン濃度が肝静脈血で肝動脈血より有意に高値であったことを報告した⁸⁾。また、切除がおこなわれた症例では術後、多血症が改善し、血清エリスロポエチン濃度も正常化すると報告されている⁸⁾¹³⁾。以上のことから肝癌細胞がエリスロポエチンを産生して多血症が出現すると考えられている⁸⁾。

自験例では免疫組織化学的に肝癌細胞中にエリスロポエチンは証明できなかったが、肝切除後に術前高値であった血清エリスロポエチン、Hb濃度がともに低下したことから、肝癌細胞からエリスロポエチンが産生され、多血症になったものと考えられた。

治療法については、外科的手術が第1選択である¹³⁾¹⁴⁾。腫瘍が大きく切除困難な場合は化学療法をおこない腫瘍の縮小をはかり、その後切除された報告もみられる⁴⁾⁸⁾。本症例では、腫瘍が肝左葉に限局しており、肝左葉切除術をおこなった。

予後においては、多血症を合併した肝細胞癌は、数ヵ月以内に死亡するケースが多いが、数年生存する症例もある。多血症の有無で肝細胞癌の予後に差があるかどうかについては、十分に検討されておらず、今後さらに症例を重ね検討する必要があると考えられた。

結 語

われわれは、多血症を合併した肝細胞癌を経験した。

切除術により血清エリスロポエチン値が正常化し多血症が改善する場合があるため、早期に診断することが重要である。

文 献

- 1) Kan YW, McFadzean AJS, Todd D et al : Further observations on polycythemia in hepatocellular carcinoma. *Blood* 18 : 592-598, 1961
- 2) Brownstein MH, Ballard HS : Hepatoma associated with erythrocytosis. *Am J Med* 40 : 204-210, 1966
- 3) McFadzean AJS, Todd D, Tsang KC : Polycythemia in primary carcinoma of the liver. *Blood* 13 : 427-435, 1958
- 4) 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
- 5) Urabe A, Saito T, Takaku F : Translation of erythropoietin-mRNA extracted from a human hepatocellular. *Acta Haematol Jpn* 47 : 1722-1726, 1984
- 6) Watanobe H : Hepatocellular carcinoma associated with a rare combination of polycythemia and

- chronic thyroiditis. *Hepato-gastroenterology* **35** : 14-16, 1988
- 7) 西山淑子, 後藤博三, 尾世川正明ほか: 肝と甲状腺の重複癌を合併し, 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
- 8) 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
- 9) Sakisaka S, Watanabe M, Tateishi H et al : Erythropoietin production in hepatocellular carcinoma cells associated with polycythemia : immunohistochemical evidence. *Hepatology* **18** : 1357-1362, 1993
- 10) 王 世鑫, 大橋洋平, 紀平隆行ほか: 赤血球増多症をともなった肝細胞癌の1例. *三重医学* **37** : 395-399, 1993
- 11) 中田博也, 伊藤秀一, 横矢行弘ほか: 免疫組織化学的に証明したエリスロポエチン産生肝細胞癌の1例. *肝臓* **34** : 660-664, 1993
- 12) Muta H, Fukakoshi A, Baba T et al : Gene expression of erythropoietin in hepatocellular carcinoma. *Inter Med* **33** : 427-431, 1994
- 13) 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
- 14) 岡田節雄, 前田 肇, 前場隆志ほか: 赤血球増多症を呈したエリスロポエチン産生肝細胞癌の1例. *日臨外医会誌* **57** : 1436-1439, 1996
- 15) 磯野敏夫, 太枝良夫, 鍋嶋誠也: ホルモン産生巨大肝腫瘍の2例. *手術* **50** : 271-275, 1996
- 16) 佐藤太一郎, 松本隆利, 森浦滋明ほか: 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. *日消外会誌* **32** : 2568-2572, 1999
- 17) Matsuyama M, Yamazaki O, Horii K et al : Erythrocytosis caused by an erythropoietin-producing hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* **75** : 197-202, 2000
- 18) 花野貴幸, 早田哲郎, 今村慎吾ほか: 経過中に赤血球増多と著明な高エリスロポエチン血症が出現した肝細胞癌の1例. *臨と研* **79** : 121-123, 2002
(平成16年2月9日受付)
(平成16年5月21日受理)