

—— 症例報告 ——

肝細胞癌と鑑別が困難だった転移性卵黄囊腫瘍の1症例

横山 智之, 田邊 康次郎, 亀田 里美
佐々木 恵, 千葉 純子, 横溝 玲
野田 隆弘, 渋谷 里絵*, 長沼 廣*
渡辺 孝紀

はじめに

卵巣卵黄囊腫瘍は、悪性卵巣胚細胞腫瘍のひとつである。悪性卵巣胚細胞腫瘍は1.未分化胚細胞腫、2.卵黄囊腫瘍、3.未熟奇形腫、4.類皮嚢胞がん、5.その他の腫瘍、あるいは混合型に分類され、全卵巣悪性腫瘍の5%に満たない稀な腫瘍群である。卵巣卵黄囊腫瘍は10-20歳代の若年層に多く（中央値19歳）化学療法が著効するため、比較的予後良好の腫瘍であるが、急速に進展することから初診時に遠隔転移を認めることも少なくない。

今回我々は、52歳フィリピン人女性、HBVキャリア（未治療）、画像上卵巣腫瘍と肝腫瘍を認め、AFP、AFP-L3分画およびPIVKA-IIがともに高値を示し、卵巣卵黄囊腫の肝転移と肝細胞癌との鑑別が困難であった症例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

症 例

患 者：52歳 女性 0妊0産。

主 訴：下腹部膨隆感、下腹部痛。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

職 業：飲食業20年間。

喫煙歴：なし。

現病歴：数年前より下腹部から臍上にかけての下腹部膨隆を認めていたが、特に症状なく経過していた。4日前からの急激な下腹部腫瘍の増大

と腹痛を主訴に当院救急センター受診。超音波断層法およびCTにて卵巣腫瘍と肝腫瘍を認め精査加療目的に当科入院。

来 院 時 現 症：BP 123/77 mmHg, HR 92/min, BT 36.8°C, SpO2 97%

上腹部不快感、悪心、下腹部全体の圧痛、下腹部膨隆（右>左）を認めた。

血液検査所見（採血結果を表1, 2に示す）：採血結果から、HBVキャリアであることが判明した。肝酵素の軽度上昇を認めるが、肝予備能は保たれていた。CA125, AFP, PIVKA-IIが高値であった。

CTにて肝右葉に径約12cm大の境界明瞭で辺縁平滑な腫瘍を認めた。

造影CTでは早期相から辺縁が造影され、中心部の造影効果はほとんど認めなかった。腫瘍による肝内門脈・肝静脈の著明な圧排が認められた(図1)。

MRIにて約17cm大の辺縁平滑で隔壁構造を有する、多房性で一部充実性成分を含む嚢胞性腫瘍を認めた(図2-1, 2)。

入院後経過：画像および腫瘍マーカーのパターン、HBVキャリアであることより①卵巣がんの肝転移②卵巣がんと肝細胞癌の重複癌③肝細胞癌の卵巣転移の可能性が考えられた。卵巣腫瘍と肝腫瘍を同時に切除するか、卵巣腫瘍のみ切除するか悩ましいところであったが、卵巣腫瘍の破裂または茎捻転が原因と思われる強い下腹部痛が持続していたことより、まず産婦人科で卵巣腫瘍切除を含む手術を行い、病理結果を確認後に肝腫瘍に対する方針を決めることとした。

仙台市立病院産婦人科

*同 病理診断科

表 1. (血液検査所見)

WBC 5.5 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Hb 11.7 (g/dl)	Plt 26.2 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	CRP 12.89
AST 47 (U/l)	ALT 35 (U/l)	ALP 564 (IU/l)	LDH 813 (IU/l)
γ -GTP 299 (U/L)	T-bil 1.1 (mg/dl)	NH3 27 ($\mu\text{g/dl}$)	
TP 7.2 (g/dl)	Alb 3.3 (g/dl)	BUN 11 (mg/dl)	CRE 0.47 (mg/dl)
Na 141 (mEq/l)	K 4.6 (mEq/l)	Cl 100 (mEq/l)	Ca 8.9 mg/dl
PT-INR 1.24	APTT 32.0 (秒)		
HBe 抗原 (-)	HBe 抗体 (+)	HBe 抗体 (+)	HBe 抗体 IgM (-)
HBVDNA-P 4.1	HBV ゲノムタイプ (A)	HBs 抗原定量 >25,000	HBC 抗体 (-)
	ICG-10' 11.0%	ICG-15' 4.0% (0~10.0)	
ICG-5' 36.0%		CA125 153 (U/ml)	ICG-K 0.220 (0.168~0.206)
CEA 2.5 (ng/ml)	CA19-9 27 (U/ml)	PIVKA-II 1,749 (mAU/ml) (40 未満)	
AFP 40,247 (ng/ml) (20 未満)	AFP-L3 96 (%) (10% 以下)		

表 2. (AFP, PIVKA-II)

病日	5 日	22 日	41 日
AFP (ng/ml)	40,247	32,938	1,204
PIVKA-II (mAU/ml)	1,749	359	43



図 1. (来院時造影 CT)

手術 (第 5 病日: 産婦人科): 右卵巣腫瘍は小児頭大, 表面平滑, 骨盤壁および子宮後面と強固に癒着し, 腫瘍の被膜破綻と内容物の漏出を認めた。子宮および左付属器には悪性所見は認めず, 大網および骨盤内にも明らかな転移性病変は認めなかった。肝腫瘍は上腹部腹壁と近接しており, 触知は腫瘍の尾側のみ可能で, 表面平滑。外科医

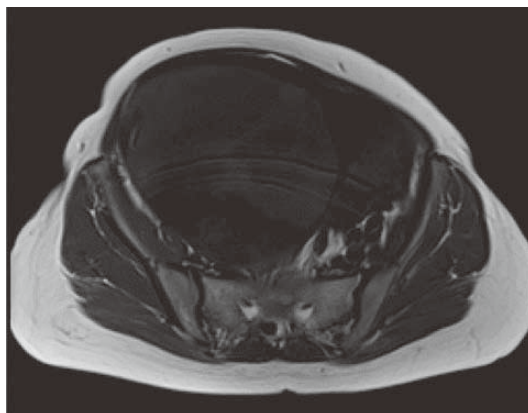


図 2-1. (MRI T1)

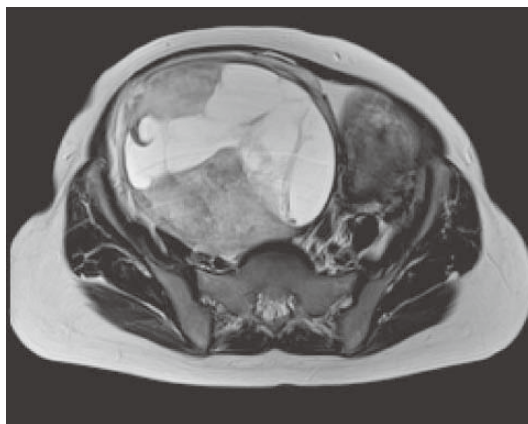


図 2-2. (MRI T2)

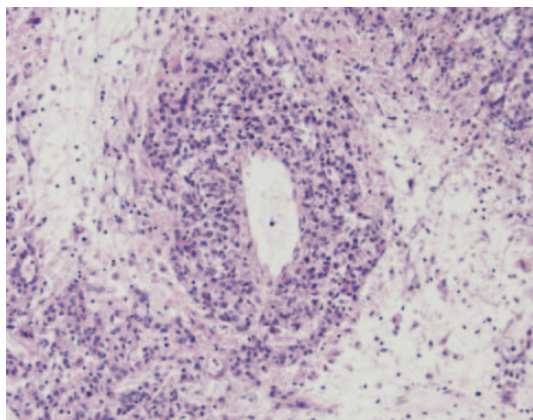


図3. 卵巣腫瘍 (Schiller-Duval小体)

と相談の上、腫瘍内容物の腹腔内漏出や出血のリスクを考慮し肝腫瘍生検は行わず、腹式単純子宮全摘術+両側付属器切除術+大網生検を施行した。

病理所見：肉眼所見では、黄白色充実性病変と囊胞の形成を認めた。組織学的には網状、微小囊胞状、管状、充実性など多彩な構造と、血管周囲の腫瘍細胞集積 (Schiller-Duval 小体) を認め卵黄囊腫瘍と診断された (図3)。

卵巣腫瘍の病理結果が卵黄囊腫瘍であったことから、肝細胞癌の卵巣転移は否定され、① 卵巣卵黄囊腫瘍の肝転移 ② 卵巣卵黄囊腫瘍と肝細胞癌の重複癌が可能性として残された。外科医と相談の上、いずれであっても根治性を損なわない肝腫瘍切除を行う方針とした。

手術 (第22病日：外科)：S7 領域発生の腫瘍は横隔膜へ浸潤しており、肝右葉切除+横隔膜合併切除を施行した。

病理所見：肉眼所見では、径約16 cmの白色充実性病変と囊胞の形成を認めた。組織学的には、血管周囲の腫瘍細胞集積 (Schiller-Duval 小体) を認めた。卵巣腫瘍に類似する像を認め、卵黄囊腫瘍の肝転移の診断とした (図4-1, 2)。

考 察

卵巣腫瘍と肝腫瘍を認めた本症例では、腫瘍マーカーのパターンおよびHBVキャリアであっ

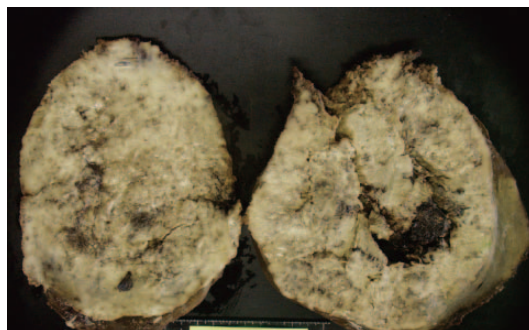


図4-1. 肝腫瘍 (約16 cm 充実性病変と囊胞)

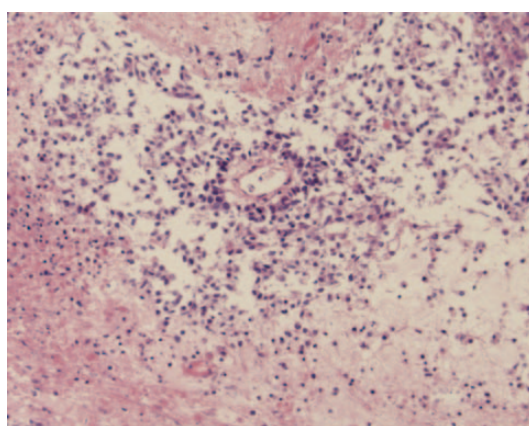


図4-2. 肝腫瘍 (Schiller-Duval小体)

たことから、肝腫瘍が転移性のものか、肝細胞癌なのか術前に診断することが困難であった。それゆえ、肝腫瘍を切除するか否かについて決定することも非常に悩ましかった。以下、肝腫瘍の画像パターン、腫瘍マーカー、肝腫瘍の治療方針に分けて考察を進めていきたい。

1. 肝腫瘍の画像パターン

肝細胞癌の典型的画像パターンは、dynamic CT/MRIで血流豊富で、腫瘍内部のモザイク状構造と造影早期相で濃染、造影後期相で周囲正常肝実質より低吸収となり (wash out)、辺縁のリング状の造影効果を認める (図5)。転移性肝腫瘍では、基本的には原発巣に準ずる所見となり多彩な像を呈する。一般に卵巣癌などの悪性嚢胞性腫瘍からの転移は、血行性転移は希で、腹膜播種性転移であることが多く、増大すれば肝実質内に進



図5. 肝細胞癌（肝胆脾の画像診断より）

展し肝転移巣は嚢胞性であることが多い¹⁾。

本症例では、早期～後期相において腫瘍辺縁に造影効果を認め、腫瘍内部には造影効果を認めず、典型的な肝細胞癌の画像所見ではなく、肝腫瘍の性状が卵巣腫瘍に類似する所見で転移性肝腫瘍を示唆するものであった。しかし、肝細胞癌には、上述した典型像以外にも多彩な像を呈することがあり、採血結果でHBVキャリアであることや、AFP、PIVKA-IIなどの腫瘍マーカーが高値であることから、肝細胞癌の可能性は否定できなかった。

2. 腫瘍マーカーについて

PIVKA (protein induced by Vitamin K absence or antagonist)-IIは、血液凝固因子IIが肝臓で合成される際に必要なビタミンKが欠乏した状態で作られた、凝固活性をもたない蛋白であり、肝細胞癌のマーカーとして汎用されている。

またAFPは卵黄嚢腫瘍、肝細胞癌ともに高値となることが知られている。AFPのレクチン分画はL1, L2, L3の3種類あり、L1分画は慢性肝炎、肝硬変で上昇、L3分画は肝細胞癌で上昇、卵黄嚢腫瘍や精巣腫瘍ではL2とL3分画が上昇を示すパターンとなることが知られている²⁾。

当症例ではPIVKA-IIが1,749 mAU/ml AFP-L3分画が96%と、ともに非常に高値であった。

PIVKA-IIのcut off値を100 mAU/mlとした場合の肝細胞癌診断の感度・特異度を検討した報告は10件あり、感度は0-56%（中央値20.1%）、特

異度は72.2-100%であった³⁾。感度が低い理由は、PIVKA-IIが上昇する病態は肝細胞癌以外に、肝硬変、慢性肝炎、肝内胆汁うっ滞、門脈圧亢進、肝外性閉塞性黄疸、肝機能障害、ワーファリン内服、ビタミンK不足など多岐にわたるためと考えられる。一方で、AFP-L3とPIVKA-IIとを組み合わせた場合の報告は2件あり、Nomuraらはcut off値をそれぞれ10%、40 ng/mlとした場合の感度41.7%、特異度89.8%⁴⁾、Shimauchiらは同じcut off値で検討し、感度66.7%、特異度89.5%と報告している⁵⁾。

肝細胞癌の存在しない当症例でPIVKA-IIが上昇した理由は、17 cmにも及ぶ転移性肝腫瘍により脈圧上昇または胆汁うっ滞を来し、ビタミンKの吸収障害を誘発したためと推察された。またAFP-L3が高かったことは、卵黄嚢腫瘍においてもAFP-L3の上昇を示すことは少なくなく、Kamotoらは25人の胚細胞性腫瘍のうち、24名でAFP-L3分画が50%以上（1.1-88.1%中央値69.9%）であり、臨床現場で使用される検査キットではL2の大部分をL3と認識してしまうことを報告している⁶⁾。

3. 肝腫瘍の治療方針（生検、切除）について

卵巣卵黄嚢腫瘍は化学療法（BEP：ブレオマイシン、エトポシド、シスプラチン）の奏効率が95～98%と著効し、5年生存率は84%⁷⁾、70%は治癒することが知られている。BEP療法の奏効率と肝腫瘍切除の侵襲を考慮すると、肝生検で卵巣がんの肝転移であると確認されれば、肝腫瘍切除は必要ないと考えられたが、卵黄嚢腫瘍の肝転移例は、他部位への転移例と比べ、化学療法が効きにくいことを示唆する症例報告が2件みられた^{8,9)}。

肝細胞癌の治療方針については『肝細胞がんガイドライン』によると、肝障害度がAまたはBで、肝腫瘍が単発であれば腫瘍切除療法を第一選択としている。ただし、術前診断が困難な場合は肝生検を行うことを考慮するとある³⁾。しかし、肝生検の合併症は、腹腔内出血、肝内血腫、胆道出血、胆汁漏、血胸、気胸や、重篤な合併症として腫瘍播種、肝被膜下出血、腹腔内出血などの危険性も

考慮する必要がある¹⁰⁾.

本症例においては、肝腫瘍は外向性発育で、腫瘍を被覆する十分な正常肝組織がないため、生検による腫瘍内容の腹腔内漏出および出血のリスクが非常に高く、生検は適応外と判断した。以上より、① 卵巣がんの肝転移と、② 卵巣がんと肝細胞癌の重複癌のいずれであっても根治性を損なわない治療法として、肝生検を置かずに肝腫瘍切除を行った。

本症例は、HBV キャリアであったこと、腹腔内に明らかな播種像を認めずに肝臓に 17 cm 大の腫瘍を認めたこと、腫瘍マーカー AFP-L3, PIVKA-II の高値を認めたことなど、肝細胞癌と転移性卵巣腫瘍の鑑別が困難で治療方針の決定に苦慮した。このような術前診断が困難な症例では、方針決定と治療に関しては、他科との密な連携が必要であることを認識した。

文 献

- 1) 山下康行：肝胆膵の画像診断 CT・MRI を中心に、秀潤社
- 2) 西岡幹夫：私の α -フェトプロテイン小史 (9). *Waves* **19** : 68-70, 2013
- 3) 日本肝癌ガイドライン：科学的根拠に基づく肝癌

診療ガイドライン，金原出版株式会社，2013

- 4) Nomura F et al : Serum des-gamma-carboxy prothrombin levels determined by a new generation of sensitive immunoassays in patients with small-sized hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* **94** : 650-654, 1999
- 5) Shimauchi Y et al : A simultaneous monitoring of Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin as an early diagnosis of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhotic patients. *Oncol Rep* **7** : 249-256, 2000
- 6) Kamoto T et al : Lectin-reactive alpha-fetoprotein (AFP-L3%) curability and prediction of clinical course after treatment of non-seminomatous germ cell tumors. *Jpn J Clin Oncol* **32** : 472-476, 2002
- 7) 川崎幸彦：外科的摘出術施行後，BEP（プレオマイシン，エトポシド，シスプラチン）療法を施行した卵巣原発卵黄嚢癌併合奇形腫の 8 歳女児例. *小児科臨床* **48** : 1137-1141, 1995
- 8) Yazigi R et al : Endodermal sinus tumor of the ovary : a paradoxical response to chemotherapy. *Gynecol Oncol* **35** : 177-180, 1989
- 9) 吉川史隆：症例から学ぶ婦人科腫瘍学 卵巣病変 卵巣胚細胞腫瘍. *日産婦誌* **57** : 195-198, 2005
- 10) 柴田 実：肝生検の合併症 (2,555 例の経験). *PROGRESS IN MEDICINE* **17** : 2485-2487, 1997