

## 転移性骨腫瘍で発症した細小肝細胞癌の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

西本和央, 西野俊彦, 椎木英夫, 金内雅夫, 土肥和紘

奈良県立医科大学整形外科教室

夏目由美子

奈良県立医科大学放射線科学教室

廣橋伸治

奈良県立医科大学第1病理学教室

市島國雄

A CASE OF SMALL HEPATOCELLULAR CARCINOMA DETECTED  
BY BONE METASTATIC LESIONKAZUO NISHIMOTO, TOSHIHIKO NISHINO, HIDEO SHIIKI,  
MASAO KANAUCHI and KAZUHIRO DOHI*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

YUMIKO NATSUME

*Department of Orthopedics, Nara Medical University*

SHINJI HIROHASHI

*Department of Radiology, Nara Medical University*

KUNIO ICHIJIMA

*First Department of Pathology, Nara Medical University*

Received April 28, 1997

*Abstract*: A 68-year-old male was referred to our clinic because of pain of left tuber of ischium. Bone roentgenogram of pelvis showed destructive change of the left pubic bone. Laboratory data on admission showed positive anti-HCV antibody, elevation of protein induced by vitamin K antagonists-II (PIVKA-II), elevation of GOT and GPT, depression of cholinesterase, and hypergammaglobulinemia. Biopsy of the pubic bone suggested metastasis of hepatocellular carcinoma, whereas no masses were detected by computerized tomographic (CT) scan and ultrasound (US) scan of liver. He underwent 60 Gy of irradiation for bone lesion. Three months later, PIVKA-II was increased and US scan of liver showed hypoechoic masses that were clearly enhanced on both CT and MRI. This is an extremely rare case with hepatocellular carcinoma that manifested with bone metastasis and elevation of PIVKA-II before detectable liver mass.

Index Terms

PIVKA-II, hepatocellular carcinoma, bone metastasis

はじめに

肝細胞癌は、病理学的診断によって確定されるが、実地臨床では超音波検査、CT、MRI、血管造影などの画像検査や腫瘍マーカーから診断される。

近年、肝細胞癌に対する各種の腫瘍マーカーが開発されているが、 $\alpha$ フェトプロテイン(AFP)と protein induced by vitamin K antagonists - II (PIVKA-II)が代表的である。一般に、PIVKA-IIが、AFPに比して特異度が高いが、感度が低く、ことに腫瘍径2 cm程度では陽性率が低い<sup>1)</sup>。

今回著者らは、原発巣が不明の時期に PIVKA-IIが高値を示し、骨転移巣で発症した肝細胞癌の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：68歳、男性。

主 訴：左坐骨結節部痛。

家族歴：特記事項はない。

既往歴：特記事項はない。

現病歴：平成5年11月3日に左坐骨結節部痛を自覚し、同月5日に近医を受診した。骨盤骨X線像で左恥骨部に骨融解像が認められたので、転移性骨腫瘍が疑われた。原発巣の検索を目的として11月10日に当科に紹介された。

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Serology	
Protein	(-)	CRP	0.1 mg/dl
Occult blood	(-)	IgG	2,143 mg/dl
Stool		IgA	313 mg/dl
Occult blood	(-)	IgM	216 mg/dl
Hematology		anti-HCV Ab	(+)
RBC	559×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	HBs Ag	(-)
Hb	16.8 g/dl	Tumor marker	
Ht	48.0 %	AFP	10.6 ng/ml
WBC	7,900 / $\mu$ l		(<20.0 ng/ml)
Plts	22.4×10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	PIVKA-II	6.3 AU/ml
Blood Chemistry			(<0.1 AU/ml)
TP	6.5 g/dl	CEA	3.5 ng/ml
Alb	3.2 g/dl		(<5.0 ng/ml)
GOT	55 IU/l	CA19-9	16.4 U/ml
GPT	76 IU/l		(<37 U/ml)
LDH	346 IU/l	PA	2.3 ng/ml
ChE	237 IU/l		(<3.6 ng/ml)
BUN	11 mg/dl	PAP	1.8 ng/ml
Scr	0.8 mg/dl		(<3.0 ng/ml)
UA	6.4 mg/dl	$\gamma$ -SM	3.9 ng/ml
Na	138 mEq/l		(<4.0 ng/ml)
K	3.7 mEq/l	Erastase-I	188 ng/dl
Cl	97 mEq/l		(100~400 ng/dl)
		SCC	1.3 ng/ml
			(<1.5 ng/ml)

( ): normal range

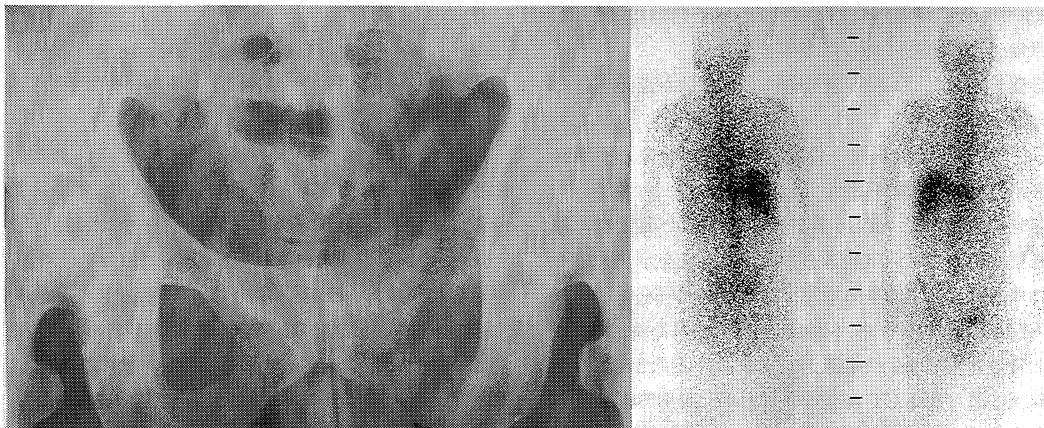


Fig. 1-A. Bone roentgenogram of pelvis. There is an osteolytic lesion in the left pubic bone.

B. Ga scintigram. There is an abnormal hot area in the left pubic bone.

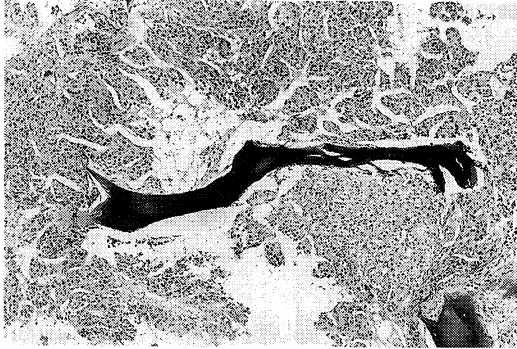


Fig. 2. Biopsy specimen obtained from pubic bone showed proliferation of atypical cells that had hyperchromatic nuclei and abundant eosinophilic cytoplasm, and that exhibited an arrangement in trabeculae. Hematoxylin Eosin,  $\times 100$ .

入院時身体所見：身長 170 cm. 体重 68 kg. 脈拍 64/分, 整. 血圧 120/70 mmHg. 眼瞼結膜に貧血はなく, 眼球結膜に黄染もない. 胸部・心・肺に異常所見はない. 腹部は平坦, 軟で, 肝・脾・腎を触知しない. 脊椎に叩打痛はなく, 左坐骨結節にも圧痛はない. 下腿浮腫はない. 神経学的に異常所見はない.

入院時検査成績：検尿, 検便, および血液学的検査には異常がなかった (Table 1). 血液生化学検査では, GPT 優位のトランスアミナーゼの上昇, コリンエステラーゼと血清アルブミンの低下, および高 $\gamma$ グロブリン血症が認められた. また, 第2世代 HCV 抗体も陽性で, 腫瘍マーカーでは PIVKA-II が 6.3 AU/ml の異常値を示した. しかし, 他の腫瘍マーカーである AFP, CEA, CA 19-9, 前立腺特異抗原, 前立腺性酸フォスファターゼ,  $\gamma$ -セミノプロテイン, エラスターゼ I, および SCC 抗原は, 正常範囲にあった.

骨盤骨レントゲン像：左恥骨に骨融解像が認められた (Fig. 1-A).

Ga シンチグラム所見：骨盤骨レントゲン像と同部位に異常集積像が認められた (Fig. 1-B).

恥骨骨生検所見：第 16 病日に施行された恥骨の骨融解部生検組織では, 索状構造や偽腺管形成を示す大小不同の核を持つ異型細胞の増殖が認められた (Fig. 2).

入院後経過：HCV 抗体陽性, PIVKA-II 高値, および左恥骨の骨融解部生検組織から肝細胞癌が疑われたので, 腹部超音波と腹部 CT が施行されたが, 腫瘍陰影は認められなかった (Fig. 3-A). さらに, 消化管, 泌尿器, 肺, および甲状腺を検索したが, 原発巣は認められなかった. 疼痛の軽減を目的として左恥骨部に放射線療法が

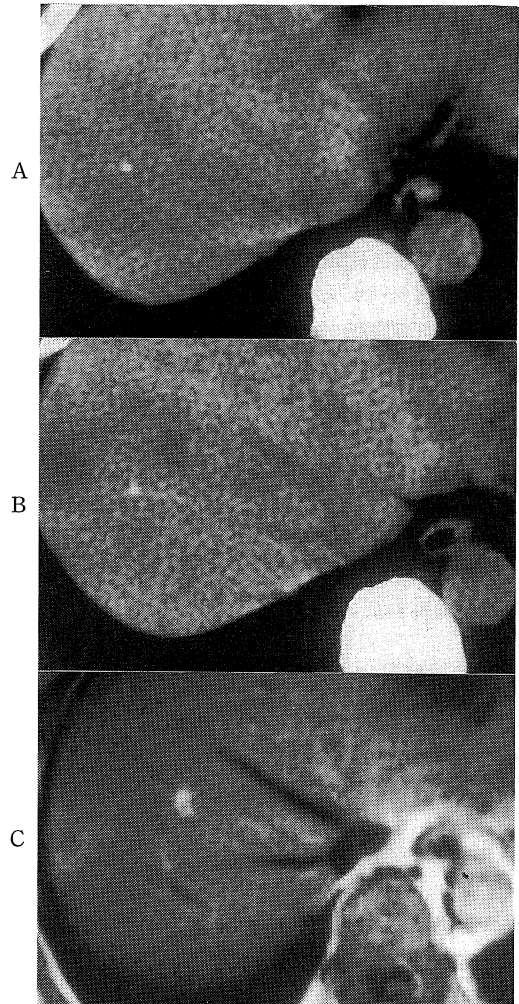


Fig. 3-A. Enhanced CT of liver on admission. No occupying lesion is evident.

B. CT of liver performed 3 months later revealed low density area in S8.

C. Enhanced MRI of liver showed ringed lesion in delayed scan.

施行された. 3 ヶ月後に測定した PIVKA-II は 19.8 AU/ml に上昇しており, 腹部超音波検査では S3, S5, S6, S7, および S8 にそれぞれ直径 10 mm 前後の境界不鮮明な低エコー域が発見された. 単純 CT では S6 と S8 に直径 10 mm 前後の淡い低吸収域が認められ (Fig. 3-B), 同部はダイナミック CT でリング状の濃染像を示した. また, ダイナミック MRI T1 強調画像では, S6 と S8 の腫瘍像に早期の濃染と, delayed scan でリング状の濃染 (Fig. 3-C) が得られており, 肝細胞癌の所見に一致した.

## 考 察

### 1. 肝細胞癌の骨転移

肝細胞癌の骨転移の頻度は、一般に肝細胞癌剖検例では5-15%、肝細胞癌の骨転移を初発症状とした初発例では約5%と報告されており、低いといえよう<sup>2-6)</sup>。一方、転移性骨腫瘍447例の原発巣を検討した報告によると、乳腺(41%)が最も高頻度であり、肺(16%)、子宮(11%)、消化器系(10%)、泌尿器系(6%)、頭頸部(2%)の順に高く、肝胆道系疾患は4例(1%)にすぎない<sup>7)</sup>。したがって、本例のように肝細胞癌が転移巣によって発見されることはきわめて稀と考えられる。

### 2. 肝細胞癌腫瘍マーカーとしての PIVKA-II の意義

腫瘍径が2 cm以下の細小肝細胞癌は、高分化型の病変が多い。その栄養血管は肝動脈よりは門脈であることが多く、hypovascularである<sup>8)</sup>。そのため、CTや血管造影による画像診断は、超音波検査に比して検出率が低い<sup>9)</sup>。しかも、超音波検査の検出能は、約6 mmが限界と考えられている<sup>10)</sup>。したがって5 mm以下の肝細胞癌は、通常の画像診断では検出できない。

PIVKA-IIは、プロトンビリン前駆体のグルタミン酸残基がビタミンK欠乏やビタミンK拮抗薬投与などでγ-カルボキシグルタミン酸に転換されない異常プロトンビリンである。1984年にLiebman, et al.<sup>11)</sup>は、肝細胞癌例の約90%でPIVKA-IIが異常高値を示したことから、肝細胞癌の新しい腫瘍マーカーになると報告した。それ以来、本邦でも、肝細胞癌診断に対するPIVKA-IIの有用性が報告されている<sup>12,13)</sup>。PIVKA-IIの全国調査を実施した鈴木<sup>14)</sup>は、PIVKA-IIの肝細胞癌に対する感度が49.2%、特異度が94.3%であったと報告している。さらに、腫瘍径とPIVKA-II陽性率との関係については、陽性率は、腫瘍径が直径2 cm以下の細小肝細胞癌では16.3%、腫瘍径が2~5 cmでは32.7%、腫瘍径が5~10 cmでは69.4%であり、腫瘍径の増大とともに上昇したという<sup>15)</sup>。PIVKA-IIの上昇が肝細胞癌検出の契機となった報告<sup>14)</sup>はみられるが、本例のようにPIVKA-II陽性の時期に肝細胞癌が明らかでなく、3カ月後に原発巣が明らかになった症例はみられない。

肝細胞癌でのPIVKA-IIの免疫組織学的検討によると、PIVKA-IIは、肝細胞癌細胞に特異的に陽性であり、正常肝細胞では染色されない<sup>16)</sup>。肝細胞癌で産生されていると考えられる<sup>15-17)</sup>。腫瘍径が2 cm以下の肝細胞癌でのPIVKA-IIは、全例で1 AU/ml以下である<sup>18-21)</sup>。本例のように原発巣が明らかでない時期からのPIVKA-II高値(6.3 AU/ml)は、PIVKA-IIが原発巣で

産生されていることでは説明し難く、転移巣での産生が考えられる。

## おわりに

恥骨転移で発症し、画像診断で肝内腫瘍がみられない時期からPIVKA-IIの上昇を示した稀な肝細胞癌例を報告した。

本論文の要旨は、第146回日本内科学会近畿地方会(1995年、京都市)において発表した。

## 文 献

- 1) 鈴木 宏, 全国 PIVKA-II 臨床研究会: 異常プロトンビリン(PIVKA-II)の全国調査に基づく肝細胞癌に対する臨床評価. 肝・胆・膵 26: 1023-1030, 1993.
- 2) 山口龍介: 原発性肝癌の病理形態学的研究—肝細胞癌の転移について—. 久留米医学会誌 41: 949-969, 1978.
- 3) Nakashima, T., Okuda, K., Kojiro, M., Jimi, A., Yamaguchi, R., Sakamoto, K. and Ikari, T.: Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan. 232 consecutive cases autopsied in ten years. Cancer 51: 863-877, 1983.
- 4) Okazaki, N., Yoshino, M., Yoshida, T., Hirohashi, S., Kishi, K. and Shimosato, Y.: Bone metastasis in hepatocellular carcinoma. Cancer 55: 1991-1994, 1985.
- 5) Liaw, C. C., Ng, K. T., Chen, T. J. and Liaw, Y. F.: Hepatocellular carcinoma presenting as bone metastasis. Cancer 64: 1753-1757, 1989.
- 6) 山田俊彦, 曾我憲二, 太田宏信, 野本 実, 上村朝輝, 市田文弘: 骨転移を伴った肝細胞癌の臨床病理学的研究. 肝臓 27: 1550-1558, 1986.
- 7) 高田典彦: 転移性骨腫瘍. medicina 26: 872-875, 1989.
- 8) 斉藤明子: 高分化型(Edmondson I型)肝細胞癌の病態の検討. 東京女子医科大学雑誌 61: 423-429, 1991.
- 9) 高山忠則, 幕内雅敏, 高安賢一, 木村守和, 山崎 晋, 長谷川博: 小型肝細胞癌の早期診断—肝切除 235 症例における病巣検出状態と効果的発見法の検討. 肝臓 29: 1374-1381, 1988.
- 10) 中島影一, 伊藤秀一, 井口幹崇, 西本研志, 石口 正, 有井研司, 岡 久渡, 雑賀宏宏, 徳山 博, 塩谷昭

- 子, 山西徹治, 原 猛, 中田秀則, 横矢行弘, 河合純, 西岡新吾: 径1 cm 以下の小肝細胞癌2例. 和歌山医学 46: 515-522, 1995.
- 11) Liebman, H. A., Furie, B. C., Tong, M. J., Blanchard, R. A., Lo, K. J., Lee, S. D., Coleman, M. S. and Furie, B.: Des- $\gamma$ -carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med., 310: 1427-1431, 1984.
  - 12) 藤山重俊, 森下愛文, 佐藤辰男: 肝炎患と異常プロトロンビン. 肝胆膵 11: 539-548, 1984.
  - 13) Okuda, H., Obata, H., Nakanishi, T., Furukawa, R. and Hashimoto, E.: Prothrombin of abnormal prothrombin (des- $\gamma$ -carboxy prothrombin) by hepatocellular carcinoma, A clinical and experimental study, J Hepatology 4: 357-363, 1987.
  - 14) 小野寺博義, 金沢義彦, 菱沼民生, 小田和浩一, 中野 昇, 武田鐵太郎, 庄司忠實: PIVKA-II陽性が発見の契機となった肝細胞癌の2例. 臨床と研究 68: 299-302, 1991.
  - 15) 福里利男, 町並陸生, 富松昌彦, 奥田博明, 小幡裕, 大久保昭行: 異常プロトロンビン(PIVKA-II)の肝癌細胞内局在の臨床的及び病理学的意義. 肝臓 31: 714, 1990.
  - 16) 南野隆一: 肝細胞癌におけるPIVKA-IIの免疫組織学的検討. 肝臓 32: 775-781, 1991.
  - 17) 谷本憲治, 恩地森一, 灘野成人, 久門 泉, 道堯浩二郎, 堀池典生, 太田康幸: モノクローナル抗体を用いたPIVKA-IIの肝組織染色法に関する検討. 臨床病理 37: 1139-1142, 1989.
  - 18) 藤山重俊, 平岡武久, 守 且孝, 伊津野清徳, 坂本喜與志, 金子文秀, 佐藤辰男: 肝細胞癌におけるPIVKA-IIの臨床的評価. 臨床と研究 71: 229-237, 1994.
  - 19) 奥田博明, 山縣英晴, 古川みどり, 中西敏己, 安島豊子, 小幡 裕, 鈴木隆文, 高崎 健, 羽生富士夫: 多施設での肝細胞癌におけるPIVKA-IIの臨床的評価. 臨床と研究 69: 2935-2943, 1992.
  - 20) 近藤忠亮, 江草國之, 岩川五郎, 大林諒人, 吉川浩英, 吉田智郎, 奥野哲二, 宮田 明, 山路茂樹, 有正修道, 森近 茂, 田中義人, 上西一弘: 肝細胞癌におけるPIVKA-IIの臨床的評価. 臨床と研究 67: 1333-1340, 1990.
  - 21) 仲吉朝邦, 池間 稔, 大湾朝尚, 平山良克, 山城章裕, 前原信人, 佐久川廣, 親川富憲, 金城複則, 齊藤 厚: 肝細胞癌の早期診断におけるPIVKA-IIの有用性に関する検討. Ryukyu Med. J. 12: 389-393, 1992.