

自然退縮したと考えられる小肝細胞癌の1例

松井英男¹

1 はじめに

悪性腫瘍の自然退縮は、外科手術、放射線治療あるいは化学療法などを行わないにもかかわらず腫瘍が自然に退縮する病態を指し、原発巣の局所治療後に転移巣が消失するものも含まれる^{1),2)}。このような病態には、アポトーシスや免疫環境、さらには腫瘍の血流などの微小環境が関与すると考えられており、がん遺伝子や抑制遺伝子の変化とも関係がある¹⁾。今回、小肝細胞癌のラジオ波焼灼後10年にわたる経過観察中に再発をきたしたが、腫瘍が自然退縮したと考えられる1例を経験したので報告する。

2 症例

患者は90歳代の女性で、C型慢性肝炎による肝硬変を背景にした肝細胞癌のフォローアップを受けていた。基礎疾患としては高血圧症、アルツハイマー型認知症、骨粗鬆症などがある。

既往歴としては、1993年に健康診断で肝機能障害を指摘されたため大学病院を受診し、肝生検の結果C型慢性肝炎と診断されている。肝細胞癌に関しては、2009年に腹部超音波検査(US)でS4のlow echoic mass (径0.8cm)を指摘された。しばらく経過観察をされたが、2011年にS4のmassは1.3cmになり、新たにS8にもlow echoic mass (径0.7cm)が出現した。腹部造影CT検査で、S8のmassは早期濃染を認めたため、肝細胞癌の診断で経皮的ラジオ波焼灼術(RFA)が施行された。背景肝はF4A2であり、焼灼後にAFPは23 ng/mlから10 ng/ml前後に低下した。

患者は、2012年5月に当院初診となった。飲酒や喫煙歴はなく、血液検査データでは、血色素と血小板の減少、軽度肝機能障害に加えてアルブミン値の低下があり、AFPは10.4 ng/ml (<10ng/ml)と正常上限であった(表1)。また、USでは、S4に2つの病変(high echoic mass, 径1.1cmとlow echoic mass, 径1.5cm)が指摘された(図1)。さらに、腹部造影CT検査では、S4表面に乏血性腫瘍を1つ認めたが、それ以前のCT所見との差はなかったため経過観察となった(図2)。なお、この時の内服薬は、アムロジピンベシル酸塩、アルファカルシドール、ウルソデオキシコール酸であった。

¹ 医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア 理事長

表1 当院初診時の血液検査所見

WBC	3.4	x千/ μ l
RBC	397	x万/ μ l
Hb	11.1	g/dl
Hct	34.1	%
PLT	9.7	x万/ μ l
Alb	3.5	g/dL
LD	186	U/L
AST	43	U/L
ALT	27	U/L
γ -GTP	48	U/L
ALP	203	U/L
T-Bil	0.9	mg/dL
BUN	17.8	mg/dL
Cre	0.81	mg/dL
AFP	10.4	ng/mL
PIVKAll	13	mAu/mL



図1 初診時 S4 に認められた2つの病変

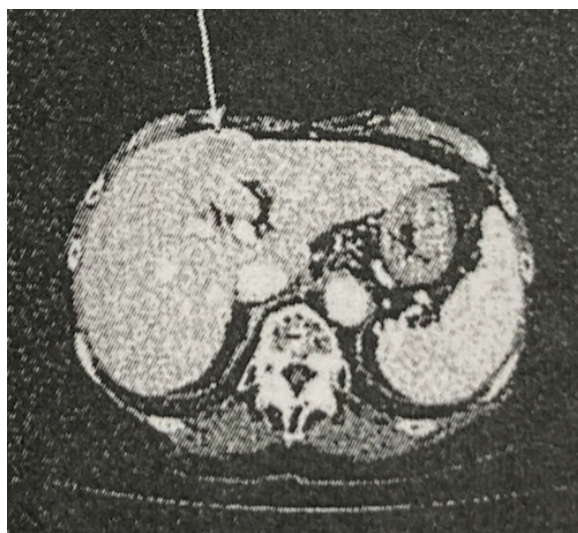


図2 腹部造影 CT 検査像（動脈相）S4 表面に低吸収域を呈する腫瘍（矢印）を認める

2013年8月にS4の腫瘍は径1.9cmに増大し、多血化のため再度RFAが施行された。また、その後レジパスビル・ソホスブビル（ハーボニー®配合錠、ギリヤド・サイエンシズ社）の内服をした結果、AFPは15.6 ng/mlから7.7 ng/mlまで低下し、HCV RNAは消失したためウイルス学的著効達成（SVR）と考えられた。さらに、2017年2月に施行した腹部CT検査上、腫瘍は消失していた。患者はこの頃から認知機能の低下を認め、アルツハイマー型認知症の診断でガラントミン臭化水素酸塩（レミニール®、ヤンセンファーマ）の内服治療を開始した。

2019年1月にはAFP値が22.7 ng/mlに上昇したが、3月に行われた腹部単純CT検査では腫瘍は確認できなかった。患者は、高齢で認知症があることに加えコロナ禍ということもあって、在宅でのUSと血液検査による経過観察となった。

AFPの推移は、2019年1月から2021年1月にかけて漸増し、2022年1月に4,924 ng/mlとピークになった後に急激な低下を認め、2023年3月には185.8 ng/mlまで低下した（図3）。

測定した2点の日時を D_1 、 D_2 とし、その時のAFP値を M_1 、 M_2 とすると、腫瘍マーカーの倍加時間(Td)は、 $Td = (D_2 - D_1) \text{Log}2 / \text{Log} (M_2 / M_1)$

と計算される。この結果から、倍加時間は、増殖の早い時期は100日程度で遅い時期は300日程度と考えられた。また、その推移をみると、倍加時間が延長する二つのピークを認め、その後急峻にマイナスに転じていた（図4）。

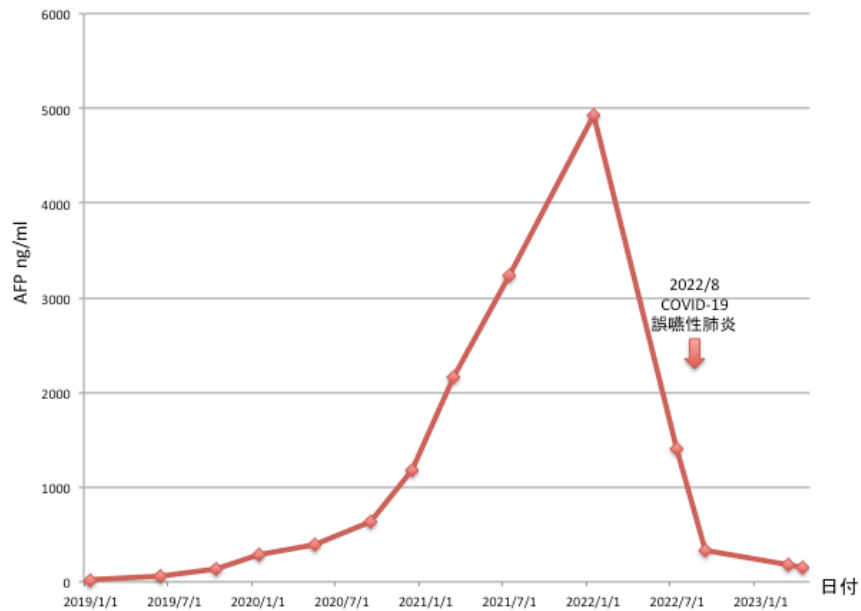


図3 AFPの経時的変化

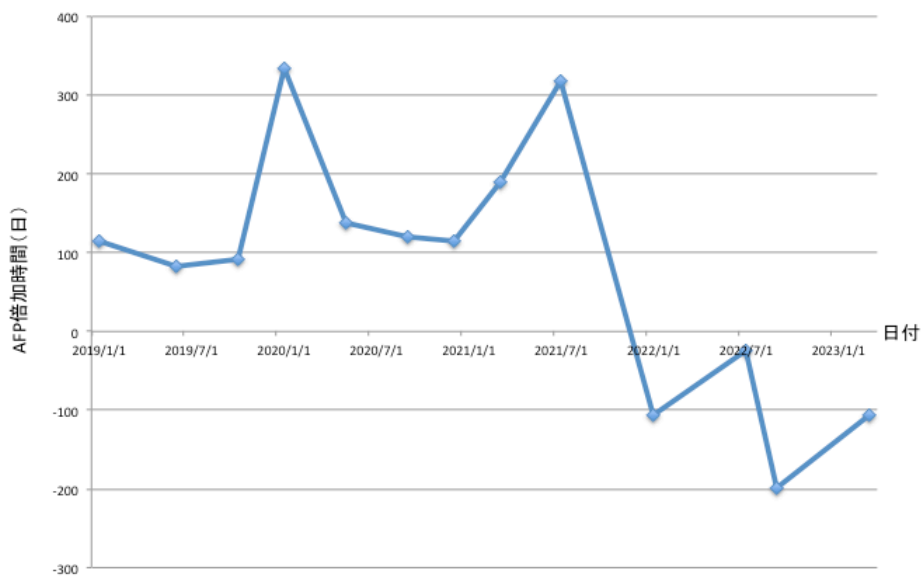


図4 腫瘍倍加時間の推移

2020年9月のUS所見としては、S4表面に径1.2cmのhigh echoic massを認めたが(図5)、2021年1月には、腫瘍は径2.2cmまで増大し、モザイク状を呈していた。2023年3月の時点では、S4の腫瘍は径1.5cmのiso~high echoic massであったが、ドップラーUSでは内部の血流は乏しかった(図6)。

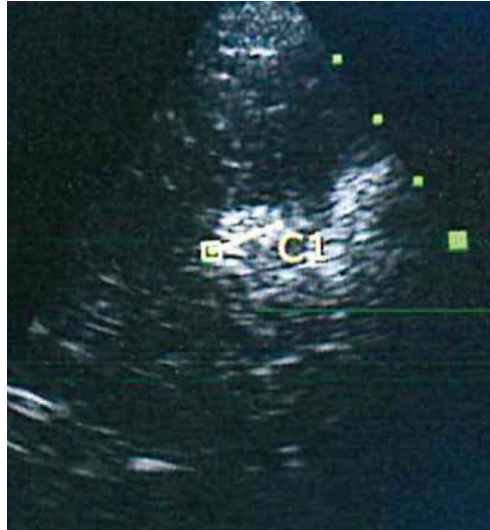


図5 S4表面に1.2cm大の高エコー領域を認め肝癌の再発と考えられた

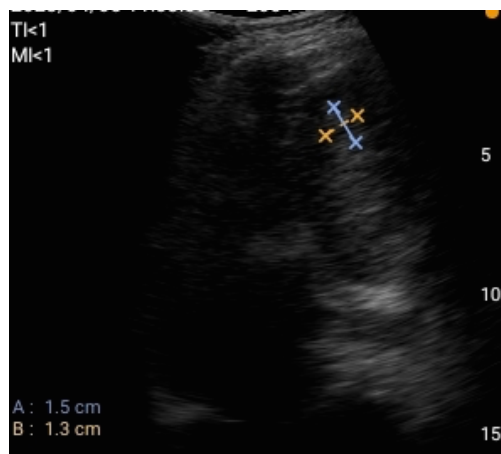


図6 S4の腫瘍は1.5cmに縮小し、モザイク状を呈していた

この間の臨床経過としては、2022年8月、患者は37.9度の発熱をきたし、SARS-CoV-2のPCR検査で陽性となったため、軽症のCOVID-19と診断しモルヌピラビル(ラゲブリオ®、メルク社)の内服治療を行った。その後、状態は回復したものの、Ct値の高いPCR陽性状態が続いた。ところが、患者は再度の発熱と呼吸不全をきたし、両側下葉の誤嚥性肺炎の診断で入院となった。入院後は、酸素療法ならびに抗菌薬

(SBT/ABPC)の投与で軽快し、酸素も不要になったため退院したが、経口摂取が十分でないために施設での点滴治療を継続した。退院時の血液検査では炎症所見は軽快し、軽度の肝機能障害を認めたものの AFP は 334.9 ng/ml にまで低下していた。2023 年 3 月現在、患者は食事や車椅子に乗ることができるまでに回復している。

3 考察

肝細胞癌に対する RFA 後の 10 年にわたる経過観察で、血清 AFP 値や US 所見から腫瘍の再発が疑われ、患者が高齢であることや認知症を伴っていることから経過観察を行ったところ、AFP の急激な減少と腫瘍径の縮小から、自然退縮したと考えられる症例を経験した。再発時の腫瘍径は 1.2cm ほどであり、腹部単純 CT 検査では検出できなかった。再発が疑われた時の US 所見としては、腫瘍は S4 の単発性の high echoic mass として描出されたが、これは脂肪成分を含む高分化型腺癌であった可能性がある。その後、腫瘍はモザイク状を呈したが、これは典型的な肝細胞癌の所見と考えられた。患者は通院が困難であったことから、携帯型超音波診断装置による経過観察を行ったが、これは経過を見る上で有用であった。また、AFP の倍加時間は 100 日から 300 日の間で推移し、2 峰性の変化が見られた。Nathani らによる、20 の研究と 1374 病変を対象としたシステマティックレビューによる検討では、肝細胞癌の倍加時間（容積）は 4.6 ヶ月（約 130 日）（95% CI 3.9-5.3 ヶ月 $I^2=94%$ ）であり、3 ヶ月未満を急速な増殖、9 ヶ月より長い場合を緩徐な増殖とした場合、35%は急速群に、37.6%が緩徐群に分類された³⁾。また、サブグループ解析では、アジアでの倍加時間は他の地域に比べ短かく（4.1 vs. 5.8 ヶ月）、急速増殖に関連する因子として、B 型慢性肝炎、腫瘍径の小さなもの、AFP 倍加時間、さらに低分化型が挙げられた³⁾。腫瘍細胞の対数増殖は、アポトーシスや免疫の状態、その臓器の状態（肝硬変や肺線維症など）などの影響を受けるので理論値とのずれが生じる。また、長期間にわたって計測したものでは、経過中に倍加時間が変化する可能性も考えられる⁴⁾。今回、AFP を用いて倍加時間を計測したが、肝細胞癌の容積倍加時間と AFP 倍加時間は相関することから⁴⁾、本症例も経過中に緩徐な増殖と考えられる時期を認めたと考えている。

また、腫瘍の最大径はほぼ 2.2cm であったが、これに到達して以降、AFP が最大値になるまでにはさらに 1 年ほどの期間は腫瘍径が増大しなかった。この原因としては、US 上では捉えられなかった皮膜のようなものが形成され、それによって腫瘍の増大が阻まれた結果、その後の急速な退縮につながった可能性が考えられる。また、US 上でも血流が確認できなかったことも病態に影響しているであろう。また、退縮後であっても腫瘍は完全には消失しておらず、AFP 値から考えても腫瘍が残存している可能性が

ある。実際、自然退縮が見られても、その後の手術で得られた切除標本から癌細胞が検出されたとの報告⁵⁾⁷⁾もあるので、状況が許せば追加の治療も検討する必要があるだろう。

自然退縮を比較的起こしやすい腫瘍としては、神経芽腫、精巣胚細胞腫瘍、悪性黒色腫、腎細胞癌などがある¹⁾。近年の画像診断の進歩により、肝細胞癌の自然退縮例の報告も増えているが、本症例のように腫瘍径が2cm以下の報告は少ない^{2), 6), 8), 12)}。自然退縮の原因としては、腫瘍の虚血と全身の免疫反応の二つが重要と考えられている^{1), 2), 9), 10)}。そもそも肝細胞癌の治療に肝動脈化学塞栓術(TACE)や血管新生阻害薬を用いることからわかるように、血流がなくなれば腫瘍の増殖が抑えられる。肝臓の血管には動脈と門脈があり、肝癌では動脈が優位となっているが、これらの血栓により腫瘍が退縮することが報告されている^{2), 10)}。また、腫瘍が急速に増大し、皮膜に包まれている場合や、腫瘍が末梢に存在する場合にも虚血により退縮が起こる可能性があり¹⁰⁾、本例もこれに当てはまると考えられた。

一方、禁酒や禁煙、漢方薬、遷延する発熱、糖尿病治療、肥満患者の減量、ビタミンKの投与などによって全身の免疫反応が起こることが知られている^{2), 10)}。また、CD4+あるいはCD8+のTリンパ球は、肝細胞癌に対して抗腫瘍効果を有し、自然退縮例ではIL-18, TNF- α , CD163陽性マクロファージなどの増加が認められ、免疫学的にホットである可能性がある²⁾。本症例では、飲酒や喫煙歴や糖尿病の既往はなく、漢方薬その他可能性のある薬剤(ACE阻害薬やSGLT2阻害薬)の内服はしていなかった。ただし、AFP値の下降中ではあるが、COVID-19と誤嚥性肺炎をきたしていることから、自然免疫が活性化された可能性はある。SARS-CoV-2感染による腫瘍の自然退縮は、腎細胞癌での報告¹¹⁾があるのみである。

小肝細胞癌の自然退縮における遺伝子変異に関する検討としては、Fransesらの報告がある¹²⁾。慢性肝疾患やアルコール飲酒歴のない64歳の男性で発見された2cm大の腫瘍に対し、肝生検で肝細胞癌とCD8+およびCD56+のリンパ球浸潤が認められた。また、次世代シーケンスによる遺伝子検査の結果、TP53とDAXX(Death domain-associated protein)のミスセンス変異を認め、腫瘍遺伝子変異量(TMB)が40変異/Mbと高率であった。その後腫瘍は自然退縮し、手術により瘢痕組織を切除した結果、腫瘍細胞は認められなかったものの、CD8+細胞の浸潤が確認されている。

4 まとめ

90歳代の女性で、C型慢性肝炎による肝硬変を背景に持つ小肝細胞癌に対してRFAを行った後に再発をきたし、その経過観察中に自然退縮を起こしたと考えられる症例を

経験し、以下の点が明らかになった。

- 1) AFPによる腫瘍倍加時間は、100日から300日ほどで、AFPが最高値に到達するまでに二峰性の変化が見られた。
- 2) 腫瘍径が最大になってからAFPが最高値になるまでに遅延が見られた。
- 3) 自然退縮には、腫瘍の虚血や免疫的な病態の関与が示唆された。
- 4) 高齢で認知症などがあって通院困難な患者の経過観察では、携帯型超音波装置による腫瘍の観察や、AFPの推移を見ることは有用であった。

謝辞 肝臓癌の治療ならびに資料を提供していただいた、東京大学医学部附属病院消化器内科大塚基之先生（現 岡山大学消化器・肝臓内科学教授）、認知症の診断と治療にご協力いただいた医療法人社団創福会 ふくろうクリニック等々力 山口 潔先生（東京大学医学部附属病院老年病科非常勤講師）、誤嚥性肺炎の治療に尽力いただいた日産厚生会 玉川病院呼吸器内科竹内孝夫先生に感謝いたします。

文献

- 1) Ricci SB and Cerchiari U. *Oncol Lett.* 1:941-945, 2010
DOI: 10.3892/ol.2010.176
- 2) Sakamaki A, et al. *World J Gastroenterol.* 23(21):3797-3804, 2017
DOI: 10.3748/wjg.v23.i21.3797
- 3) Nathani P, et al. *Gut.* 70(2):401-407, 2021
DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321040
- 4) 真島康雄. *肝臓.* 25(6):754-756, 1984
- 5) Meza-Junco J, et al. *Ann Hepatol.* 6(1):66-69, 2007
- 6) Sasaki T, et al. *Case Rep Gastroenterol.* 7:147-152, 2013
DOI: 10.1159/000350501
- 7) Kimura T, et al. *Surg Case Rep.* 7:162, 2021
DOI: 10.1186/s40792-021-01246-z
- 8) Okano A and Ohana M. *Case Rep Oncol.* 8:94-100, 2015
DOI: 10.1159/000375486

- 9) Huz JI, et al. HPB. 14:500-505, 2012
DOI: 10.1111/j.1477-2574.2012.00478.x
- 1 0) 大部誠道他. 肝臓. 63(2):51-61, 2022
- 1 1) Buchler T, et al. Curr Oncol. 28:3403-3407, 2021
DOI: 10.3390/currenol28050294
- 1 2) Franses JW, et al. JCO Precision Oncology. June 17 1040-1043, 2021
DOI: 10.1200/PO.21.00092

A case of small hepatocellular carcinoma thought to have been spontaneously regressed.

(v2.5) Published on line in 17 April, 2023 in Kawasaki Takatsu Shinryo-jo kiyo

本稿の著作権 : creative commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)