# この症例から何を学ぶか

# 脂肪肝経過観察中に見つかった 4 cm 大の肝細胞癌

### 榎奥健一郎

東京大学医学部附属病院検査部・消化器内科/えのおく・けんいちろう

### 症例の提示

#### 1. 主訴

自覚症状はない.

#### 2. 病 歴

1934年生まれ(診断時 76歳)の男性. 40代か ら高血圧にて近医通院し内服加療を受けてい た. 50代から健康診断で脂肪肝および空腹時 血糖高値を指摘されていた. しかし HbA1c は 5.7~6.3% (IDS)程度であり、特に糖尿病の加療 を受けることはなかった。2005年11月の健康診 断にて腹部超音波検査が行われ脂肪肝および肝 S8に1cm大の淡い低エコー腫瘤が指摘された。 また採血では空腹時血糖 117 mg/dl, HbA1c 5.9% (IDS)と糖尿病. および AST 69. ALT 127. GGT 127 と肝障害が認められた. 当院消 化器内科を紹介受診し、造影 CT では肝 S8 に 0.8 cm 大の乏血性結節が認められた。その後、 AST. ALT の高値は持続していたが、2007年 ごろより緩やかに低下し、2009年以降はほぼ 正常範囲内を推移するようになった(図1).

脂肪肝および肝腫瘤に対して年1回の腹部超音波検査が行われていたが、2011年10月の腹部超音波検査では脂肪肝と肝S8に1.3cmの淡い低エコー腫瘤の所見であり、2005年の所見

と著変ないと考えられた. このときの Fibro-Scan による肝弾性度の測定では 14.0 kPa と  $F3 \sim 4$  相当の肝線維化を疑う所見が得られていた. 2012 年 4 月外来にて PIVKA-II が 1.924 mAu/ml と著明高値を示したため、急遽腹部超音波検査が行われたところ、肝 S8 に  $4.5 \times 2.9 \text{ cm}$  大の低エコー腫瘤が認められた(図 2).

#### 3. 既往歷

50 代:脂肪肝, 68 歳:帯状疱疹.

#### 4. 家族歷

父:脳梗塞(詳細不明), 兄:心筋梗塞, 姉: 乳癌.

#### 5. 生活歴

飲酒:1日にワイン1杯と焼酎水割りを1杯, 喫煙:1日に20~30本.

#### 6. 入院時現症

165.8 cm, 63.6 kg (BMI 23.1 kg/m²), BT 35.9℃, BP 132/72 mmHg, PR 80/min.

身体所見に特記すべきものはなし.

#### 7. 入院時検査所見

血算:WBC  $5.0 \times \pm /\mu l$  (Eosino 2.6%, Baso 0.2%, Mono 5.0%, LYM 18.6%, Neutro 73.6%), RBC  $316 \times \pi /\mu l \downarrow$ , MCV 103.2  $fl \uparrow$ , MCH 33.5 pg, MCHC 32.5 g/dl, RDW 12.6%, Hb 10.6 g/d $l \downarrow$ , Hct  $32.6\% \downarrow$ , PLT  $23.1 \times \pi /\mu l$ .

#### 図1 AST, ALT, GGT の推移

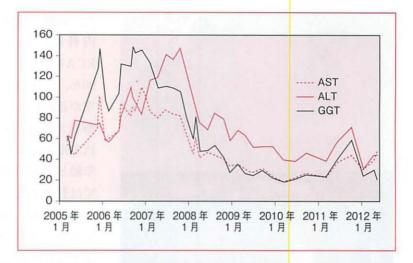


図2 2007年の腹部超音波所見 (左)および2012年の腹部超音波 所見(右)



生化: TP 7.2 g/dl, Alb 4.1 g/dl, LD 216 U/l, AST (GOT) 28 U/l, ALT (GPT) 21 U/l, y-GTP 48 U/l, ALP 270 U/l, T-Bil 0.6 mg/dl, HDL-C 35.3 mg/dl, LDL-C 125 mg/dl, TG 98 mg/dl, IP 3.2 mg/dl, BUN 18.4 mg/dl, Cre 0.99 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 106 mEq/l, UA 6.7 mg/dl, CK 61 U/l, eGFR 56.4.

凝固: PT s 10.9 秒, PT% 100.0%, PT-INR 0.94, ratio 0.94, APTT 25.5 秒, Fbg 491 mg/d/1.

血糖:Glu 166 mg/d*l*↑, HbA1c (N) 5.5%, HbA1c (J) 5.1%.

その他:BNP 10.9 pg/ml, ANA (-), AMA (-).

感染症: TPHA(-), HBs-Ag(-), HBs-

Ab(-), HBc-Ab(-), HCV-Ab(-).

尿定性: SG 1.025, pH 5.5. U-Prot(-), 尿 Glu(-), KET(-), 潜血(-), URO(+-), Bil(-), NIT(-), WBC(-), RBC 1 個未満/HPF, WBC 1 個未満/HPF, 尿細管上皮 1~4個/HPF(2+), ガラス C 100 個以上/WF(4+).

#### 8. 画像所見・生理検査

CXR : CTR 48.8%, CPAs : bilateral sharp, lung fields : clear.

ECG:HR:82 bpm, sinus rhythm, 完全右脚ブロック.

# 鑑別すべき疾患と必要な検査

非 B 非 C 肝障害患者の肝腫瘤の精査である. 肝腫瘤の鑑別としては肝細胞癌, 肝内胆管癌, 転移性肝癌, 肝血管腫, 限局性結節性過形成

Medical Practice vol.30 no.2 2013 331

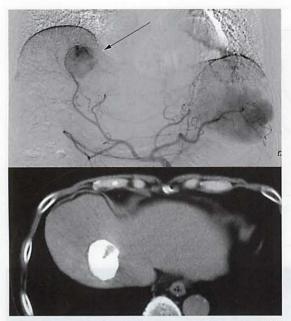


図 3 TACE での動脈造影(上) および TACE 後の評価 単純 CT (下)

focal nodular hyperplasia (FNH)があげられる. 肝腫瘍生検などの侵襲的検査が必要になること もあるが、基本的に造影 CT・造影 MRI など の血流をみる画像検査にてほとんどの場合で確 定診断ができる. 本症例は造影 MRI にて肝 S8 に40 mm 大の腫瘤が認められ、早期濃染・後 期染まり抜けがあり、古典的肝細胞癌と考えら れた(図3). 画像検査にて肝細胞癌と確定診断 がつく場合には、改めて生検をすることはな い. また. 画像検査の補助として腫瘍マーカー の検査も行われる. 肝細胞癌の腫瘍マーカーに はα-FPとPIVKA-IIが広く用いられている. 肝細胞癌の8割でこの二つのいずれかが上昇す るとの報告がある. 本症例でも PIVKA-II が 著明高値を示しており、 肝細胞癌であるとの診 断を補強している. 肝内胆管癌の場合は CA19-9 や CEA など通常の腺癌系の腫瘍マー カーをみる.

# 経 過

本症例は診断時に76歳と高齢であった。ま

た、診断に前後して胸痛の訴えがあり、循環器内科にて精査したところ冠動脈造影にてRCA#1:75%,#290%,#390%,#4PD90%,LAD#775%,#990%,#1090%の狭窄が認められた。冠動脈狭窄に対して経皮的冠動脈形成術(PCI)が必要と考えられ、さらにPCI後には抗血小板薬の開始が必要であった。年齢と心臓の問題を考慮し、肝細胞癌の治療としては肝動脈化学塞栓術 trancecatheter arterial chemoembolization (TACE)が選択された。TACEであれば抗血小板薬の内服を継続したまま施行可能である。まず循環器内科に入院しPCI施行、バイアスピリン、プラビックス内服開始し、その後、消化器内科に入院しTACEが行われた(図4).

### 学ぶべき点

#### 1. 慢性非 B 非 C 肝障害

現在、わが国では、健康診断で脂肪肝と診断される割合は増加の一途をたどっている<sup>1)</sup>.慢性非 B 非 C 肝障害は初期の病期では脂肪肝として見つかることがほとんどであり、現在の脂肪肝の増加は、将来、慢性非 B 非 C 肝障害が進行した結果としての肝硬変・肝細胞癌の増加に結びつくと想定される。実際に、慢性非 B 非 C 肝障害を背景とする肝癌はすでに漸増してきており、原発性肝癌の中で占める割合は年々高くなってきている。当科を受診した肝癌患者の背景肝疾患の内訳を図 5 に示す<sup>2)</sup>.

### アルコール、メタボリックシンドローム と慢性非 B 非 C 肝障害

現在、慢性非 B 非 C 肝障害の背景にはアルコールとメタボリックシンドロームの二つの要因があると考えられている。本症例は高血圧、糖尿病、脂肪肝、狭心症があり、いわゆるメタボリックシンドロームの典型例である。以前よりアルコール摂取が脂肪肝を引き起こし、さらに過量摂取が最終的には肝硬変を引き起こすこ

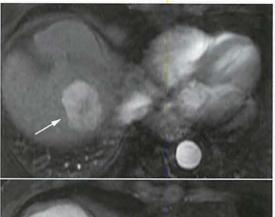
とは知られており、従来は慢性非 B 非 C 肝障害とはアルコール性肝障害のことであった。しかし、現在問題となっているのはアルコールをさほど摂取していないにもかかわらず、脂肪肝を経て肝硬変に至る疾患集団である。脂肪肝のうち、アルコール摂取量が 1 H 2 0 g 以下の脂肪肝を非アルコール性脂肪肝 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)と呼ぶ。NAFLD はアメリカ全人口のおよそ  $10\sim20\%$  に認められ、日本でも報告により幅はあるが  $7\sim30\%$  に NAFLD があると考えられている。当院消化器内科を  $1991\sim2006$  年に受診した非 B 非 C 肝癌 152 人のうち 80 g 以上の飲酒をしていた例は 29% しかなく、症例の 59% は 1 日飲酒量が 20 g 未満であった(図 6)。

NAFLDのほとんどは炎症を伴わないいわゆる単純性脂肪肝だが、10~20%は病理所見にて炎症を伴っており非アルコール性脂肪性肝炎nonalcoholic steatohepatits (NASH)と呼ばれる。NASHの場合、肝炎症の持続とともに肝の線維化が進み最終的には10~20年の経過で肝硬変に至る<sup>2)</sup>。また経過中に肝細胞癌を発癌することも少なくない。NASHの病態進行には酸化ストレスやアディポサイトカイン、鉄などが関与すると考えられているが、詳細なメカニズムはいまだに明らかにされていない。

なお、本症例の飲酒量は多くはないが、このような1日アルコール摂取量が80gに届かない中等度飲酒もメタボリックシンドロームやその一環としての脂肪肝を悪化させることが知られている<sup>3)</sup>. したがって、慢性非B非C肝障害を考えるときには、アルコール、メタボリックシンドロームのそれぞれの要因が互いに関連しながら病勢を形成していると考えるべきと思われる.

#### 3. 採血データと肝障害

本症例では AST, ALT は 2009 年ごろには 低下し正常範囲となっているが, 2011 年 11 月



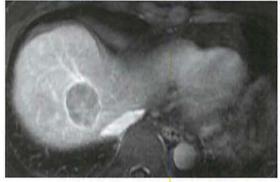


図 4 造影 MRI 動脈相(上) および門脈層(下)

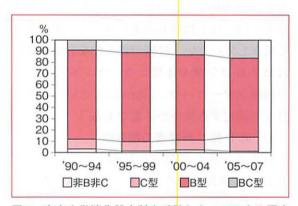


図5 東京大学消化器内科を受診した1,700人の肝癌 患者の背景肝疾患の内訳

での FibroScan の測定値は 14 kPa と高く、肝線維化は新犬山分類で F3~4 と肝硬変かその一歩手前と推定される。AST、ALT の値はその時点に起きている肝障害の程度を反映しているだけであり、残存肝機能や累積した肝炎症による肝線維化といった肝臓の状態については全く情報をもたらさない。本症例で AST、ALT が低下してきたのは慢性非 B非 C 肝障害が進

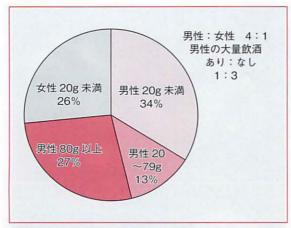


図 6 東京大学消化器内科を 1991 ~ 2006 年に受診した非 B 非 C 型肝癌 152 人の飲酒量

展し肝硬変に到達したからであると考えられる。NAFLDがNASHを経て、最終的に肝硬変に至ったものを burn-out NASH という。注意しなくてはいけないのは、通常の採血データからは肝臓の線維化が進展しているのかどうかをなかなか判断できないということである。例えば本症例の血小板数も血清アルブミン濃度も全く低下していない。肝臓の線維化を評価するにはヒアルロン酸や4型コラーゲンSといった肝線維化マーカーや、FibroScan といった肝弾性度を測定する検査が必要である。

#### 4. 非B非C肝障害の糖尿病

慢性非 B 非 C 肝障害の特徴として高インスリン血症がある. インスリン抵抗性が高いため, 血糖が正常であっても, インスリンは異常高値を示すことが非常に多い. 本症例の場合, 10 年以上前から HbA1c は 5.7~6.3% 程度であったとのことだが, 脂肪肝は指摘されており, おそらく高インスリン血症が持続していた可能性が高いと推測される. 現在, NASH の治療としてインスリン抵抗性を改善する薬剤が検討されている.

# 知っておくべき知識

脂肪肝を含めた慢性非B非C肝障害の一部

は進行性の予後不良の疾患である. 進展に伴い 肝細胞癌の発癌や肝機能の低下が起きる. 自覚 症状が現れたときには、すでに肝障害は大きく 進展していることがほとんどである。そのよう になる前に、リスクのある患者をスクリーニン グできれば良いのだが、肝臓の線維化や炎症の 程度を正確に評価するには肝生検が必要とな る。 肝生検は入院が必要な侵襲性のある検査で ある. 慢性非B非C肝障害の患者数は現在す でに非常に多く、メタボリックシンドロームの 広がりを考えると、今後さらに増加してゆくと 予想される. したがって肝障害の進展が疑われ る患者のすべてに肝生検を行うことは困難であ る. ではあるが. 脂肪肝や肝酵素上昇など慢性 非B非C肝障害の所見がある患者に対しては 少なくとも、年1回の超音波検査、採血検査は 必要と考えられる. 採血の項目にはヒアルロン 酸や4型コラーゲンSといった肝線維化を評 価できる項目を含ませるのが望ましいと思われ る. さらに可能であれば FibroScan や ARFI と いった肝弾性度を直接測定できる装置の使用が 望ましい. スクリーニングの結果として肝線維 化が疑われる症例については、より注意深い経 過観察が必要になる. 3~6ヵ月ごとに腹部超 音波検査を行い、発癌が疑われる場合には造影 CT・造影 MRI などを行う. 肝線維化が進んだ 症例では腫瘍マーカー (α-FP, PIVKA-II)も 定期的にチェックが必要である. 治療法は現 在. 確立したものはないが、食餌療法・運動療 法・薬物療法(ウルソ、ビタミンE、メトホル ミンなど)が検討されている.

#### 文 献

- Kojima, S. et al.: Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. J Gastroenterol 38: 954-961, 2003
- 2) Bellentani, S. et al.: Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Dis 28: 155-161, 2010
- Morgan, T.R. et al.: Alcohol and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 127: S87-96, 2004