

自然破裂を来した肝細胞癌腎転移の1例

村瀬 和正^{1*}, 高橋 義人¹, 菱田 勢始¹, 河田 啓¹
石田健一郎¹, 仲野 正博¹, 谷口 光宏¹, 片山 雅貴²¹岐阜県総合医療センター泌尿器科, ²岐阜県総合医療センター病理診断科A CASE OF SPONTANEOUS RUPTURE OF A METASTATIC RENAL
TUMOR CAUSED BY HEPATOCELLULAR CARCINOMAKazumasa MURASE¹, Yoshito TAKAHASHI¹, Seiji HISHIDA¹, Kei KAWATA¹,
Kenichiro ISHIDA¹, Masahiro NAKANO¹, Mituhiro TANIGUCHI¹ and Masaki KATAYAMA²¹The Department of Urology, Gifu Prefectural General Medical Center²The Department of Pathology, Gifu Prefectural General Medical Center

A 51-year-old Japanese man presented with a history of percutaneous transhepatic portal vein embolization, right hepatic lobectomy for hepatocellular carcinoma, and left upper pulmonary lobectomy for pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma. Owing to the elevated tumor marker levels, ultrasonography and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET-CT) were performed, which revealed a left renal tumor 24 mm in diameter with FDG accumulation; accordingly, renal metastasis of hepatocellular carcinoma was diagnosed. Localized radiofrequency ablation (RFA) was scheduled due to the absence of metastases other than that in the left kidney. The tumor could not be effectively visualized using ultrasonography immediately before RFA; therefore, a CT scan was performed. CT revealed a hematoma around the left kidney resulting from the spontaneous rupture of a left renal tumor; consequently, RFA was discontinued. A left nephrectomy was performed for radical treatment of the left renal tumor. The pathological diagnosis of the resected specimen was left renal metastasis of hepatocellular carcinoma. This is the third reported case in Japan of spontaneous rupture of a metastatic renal tumor from hepatocellular carcinoma.

(Hinyokika Kiyo 70 : 241-245, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_8_241)

Key words : Metastatic renal tumor, Spontaneous rupture, Hepatocellular carcinoma

緒 言

肝細胞癌の腎転移は稀であり、かつ自然破裂を来した症例は少ない。過去の報告例では、肝細胞癌の腎転移巣の自然破裂に対して経動脈的塞栓術が施行されており、保存的治療や腎摘除術を選択した報告はない。また、今回われわれは腫瘍の自然破裂後に肝細胞癌の転移性腎腫瘍に対して腎摘除術を施行した1例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 51歳, 男性。
主 訴 : 転移性左腎腫瘍治療目的
既往歴 : B型肝炎, 肝細胞癌, うっ血性心不全, 喘息様気管支炎, 高血圧
内服 : 抗血栓薬の内服なし。
家族歴 : 特記すべきことなし。
現病歴 : 2010年8月, 喘息様気管支炎に対して入院

加療する際のスクリーニング検査でB型肝炎抗原陽性と診断され, その後の精査で肝細胞癌(cT3N0M0)と診断された。2010年12月, 経皮経肝門脈塞栓術を施行し, 2011年2月, 肝拡大右葉切除術を施行した。術後経過観察中の2012年8月, AFP 218 ng/ml (正常値: 0~10.0 ng/ml), PIVKA-II 97 mAU/ml (正常値: 0~40 AU/ml) と腫瘍マーカーが上昇したため画像診断を実施したところ, 左肺転移を認めた。左肺転移に対して2012年11月, 左上葉肺部分切除術を施行した。術後にAFPとPIVKA-IIは正常化した。2013年5月, 再度AFP 23 ng/ml, PIVKA-II 291 mAU/ml と上昇を認めた。画像診断で両側肺に新たな転移を認めたため, 両側肺部分切除を施行した。術後にAFP, PIVKA-IIは正常化した。2013年8月からソラフェニブ400 mgの投与が開始された。

2013年11月AFP, PIVKA-IIの再上昇を認め, 超音波, FDG-PET-CTで精査したところ, 左腎腫瘍を認めたため, 治療目的に当科紹介受診した。

血液生化学検査所見: WBC 6,200/ μ l, RBC 4.32 $\times$ 10⁶/ μ l, Hb 14.4 g/dl, Ht 42.0%, PLT 1.25 $\times$ 10⁵/ μ l,

* 現: 岐阜大学医学部附属病院泌尿器科

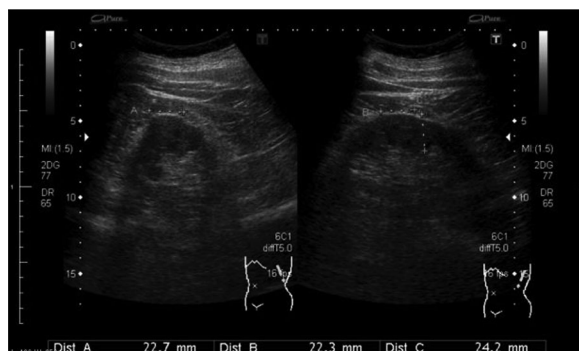


Fig. 1. Ultrasound image displaying a 24 mm lesion occupying the left renal parenchyma (arrow).

TP 7.6 g/dl, Alb 4.7 g/dl, Na 139 mmol/l, K 4.3 mmol/l, Cl 104 mmol/l, AST 62 IU/l, ALT 42 IU/l, γ -GTP 156 IU/l, ALP 118 IU/l, LDH 209 IU/l, T-Bil 0.45 mg/dl, BUN 25 mg/dl, Cr 1.37 mg/dl, PT 94.0%, AFP 90.3 ng/ml, PIVKA-II 649 mAU/ml. 肝酵素, AFP, PIVKA-II の上昇と G3b の慢性腎機能障害を認めた.

画像所見：超音波検査にて左腎実質に最大径 24 mm の腫瘍性病変を認め (Fig. 1), FDG-PET-CT で左腎の腫瘍性病変に結節状高集積を認めたが、他の臓器に転移は認めなかった (Fig. 2).

治療経過：臨床経過、画像診断結果から肝細胞癌の孤立性腎転移と診断した。患者は手術治療を希望していたが、再発転移であることを踏まえ、左腎転移性腫瘍に対する局所治療としてラジオ波焼灼術 (Radiofrequency ablation: RFA) を提案した。患者が RFA 治療を希望したため、実施可能な他院へ紹介した。2013年12月 RFA 実施予定の3日前、左側腹部痛を認めたが患者の自己判断で鎮痛薬を内服し、経過観察した。

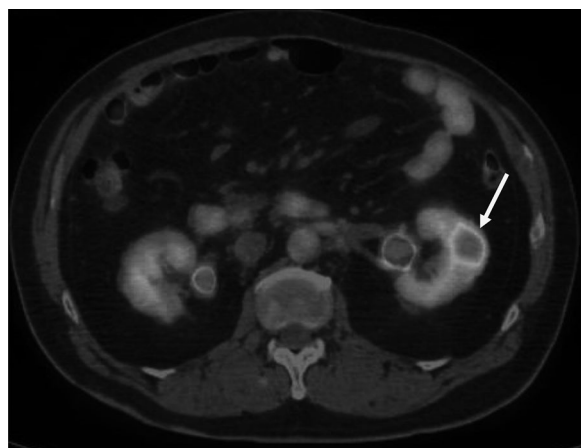


Fig. 2. The fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET-CT) image displaying a nodular hyper-accumulation area in the left renal parenchyma (arrow).

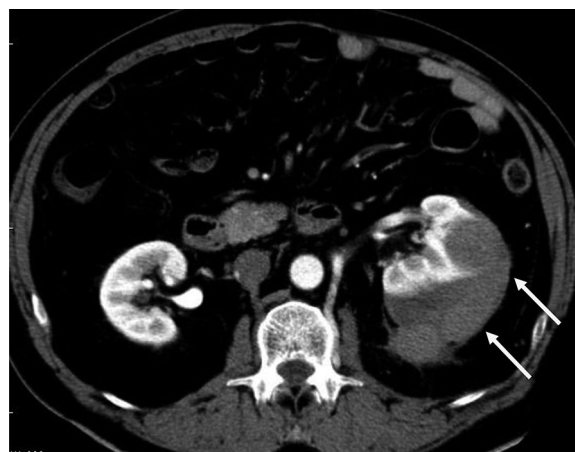


Fig. 3. Computed tomography performed on the day of scheduled radiofrequency ablation revealed hematoma formation in the left renal parenchyma (arrows).

RFA 施行直前の超音波検査で腫瘍描出が困難であったため、CT ガイド下 RFA に変更することにした。単純 CT 検査で左腎被膜内に血腫を認めたため、造影 CT 検査を施行した。造影 CT 検査で血腫の形成は認めるも、造影剤の漏出を認めなかったため、即時腎動脈塞栓術の適応はないと判断し、保存的治療の方針とした (Fig. 3)。貧血、腎機能低下を認めず、疼痛が軽減したため、当院へ転院した。患者に自然破裂した転移性腎腫瘍に対し、経過観察、腎動脈塞栓術、腎摘除術を提案したところ、手術治療を強く希望したため、局所療法として、2014年1月 (転移性腎腫瘍破裂を確認後29日目) 腹腔鏡下左腎摘除術を施行した。

手術所見：肝切除術後であり、腹腔内の癒着の可能性を考慮し、後腹膜アプローチを選択した。患者を右側臥位腎高位とし、後腹膜アプローチで手術を行った。PDBTM バルーンで後腹膜腔を拡張した後、ポートを設置。外側円錐筋膜を切開し、腎下極より剥離を

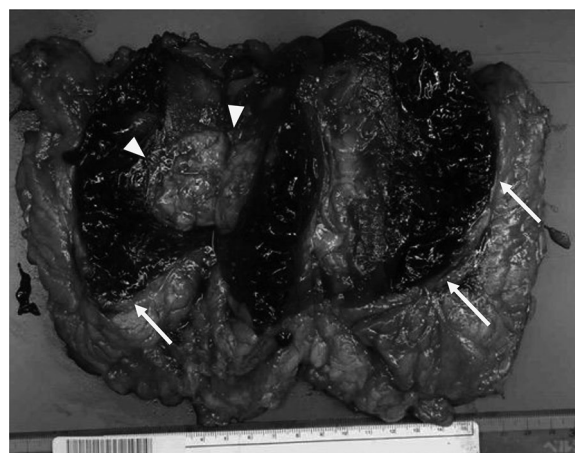


Fig. 4. Excised specimen. The resected specimen with a hematoma around a substantial lesion (arrows) and a metastatic tumor of hepatocellular carcinoma (arrow heads).

すすめると、腎の後方および外側の剥離を行う際、Gerota 筋膜と周囲組織との間に広い範囲で癒着を認め、剥離に難渋した。腎門部血管周囲の癒着は軽度であった。血管の処理後、腎周囲の剥離を行い、副腎は温存した。腎上極は Gerota 筋膜と腹膜の間に強い癒

着を認めたが、腎を遊離させることができた。摘出標本は 767 g で、Gerota 筋膜内に血腫形成を認めた (Fig. 4)。手術時間は393分であり、出血は 204 ml であった。また周術期の輸血は行わなかった。

病理組織学的所見：左腎腫瘍は左腎皮質を主座とし (Fig. 5a)、周囲と境界明瞭で、分葉状に増殖する腫瘍であり、充実胞巣状に増殖を示す癌細胞の浸潤増殖像を認めた (Fig. 5b)。肝細胞癌肺転移に対して施行した肺部分切除術時の標本と類似の組織像を示し、肝細胞のマーカーとして利用され、肝細胞癌の評価に用いられる Hepatocyte paraffin 1 染色で陽性の分布が多い点を鑑みると、肝細胞癌の左腎転移として矛盾しなかった (Fig. 5c)。また、腎周囲に器質化を伴う血腫形成を認めた。

術後経過：術後に腫瘍マーカーは低下したが、正常値には至らなかった。術後3カ月間は画像診断上、再発所見なく経過したが、2014年4月に腰痛を自覚した。MRI 検査で第1腰椎への骨転移と診断した。腰椎転移部への放射線治療を行い、ソラフェニブの投与を継続したが、2014年6月の胸部CT検査で多発肺転移を認め、根治治療困難な状態と診断し、緩和治療へ移行した。2014年12月に原病死した。

考 察

肝細胞癌の肝外転移は肝内転移に比べ少ない¹⁾。肝外転移としては肺、骨、リンパ節、腹膜、副腎、脳の順に多く、腎に転移する例は稀である¹⁾。1972年から1974年までの日本病理剖検輯報によると原発性肝癌の腎転移の割合は2.8%であった²⁾。また、転移経路としては血行性転移が主と考えられており、同時に肺へ転移を来す例も少なくない。本症例でも腎転移発生前に肺転移が認められていることから、腎転移の経路は血行性転移の可能性が高いと考える。一方、Wagle による81例の転移性腎腫瘍のまとめでは、原発巣は肺、乳房、胃、対側腎の順に多かったと報告しているが、肝臓を原発とする転移性腎腫瘍の記載はない³⁾。Faisal らの報告では転移性腎腫瘍の多くは単発性であるが、他の臓器への広範な転移を伴うことも多く、原発腫瘍の診断から数年後に腎に転移が現れることや、複数の異なる原発部位から転移する可能性もあるとしている⁴⁾。中島らは、肝細胞癌剖検例225例のうち腎転移例は5例であったと報告している⁵⁾。文献の検索が可能でかつ治療内容について記載のあった肝細胞癌の転移性腎腫瘍の報告例は、自験例を含めて13例であった (Table 1)。13例のうち10例で腎転移巣に対する治療として腎摘除術が施行されていた⁶⁻¹⁷⁾。

また、本邦の報告では肝細胞癌原発巣の自然破裂発生率は2.4%と報告されている¹⁾。Xia らは肝細胞癌原発巣の自然破裂のリスク因子として腫瘍直径が5~

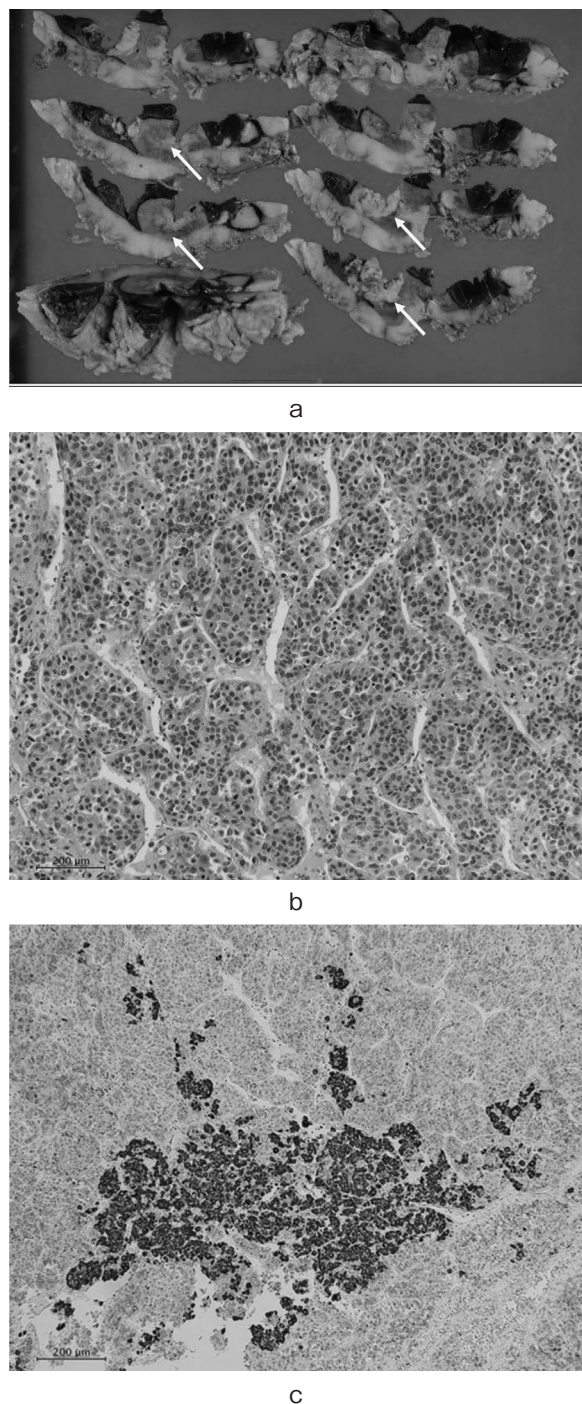


Fig. 5. a) The pathology specimen is shown. The tumor is seen in the specimen (arrow). b) Hematoxylin and eosin staining depicting adenocarcinoma with lobular growth ($\times 200$). c) Hepatocyte paraffin 1 staining displaying a dark brown color, consistent with metastatic tissue from hepatocellular carcinoma ($\times 200$).

Table 1. Cases of metastatic renal tumors from hepatocellular carcinoma

報告者	年齢	性別	腫瘍側	腫瘍最大径 (mm)	他の転移部位	主たる治療法
Hsu YB ⁶⁾	50	男性	右	120	肝臓	腎摘除術
福島 ⁷⁾	52	男性	右	86	肝臓	IFN α
吉田 ⁸⁾	60	男性	左	40	なし	腎摘除術
Mezawa ⁹⁾	69	男性	右	10	肝臓, 肺, 骨	BSC
Sanz ¹⁰⁾	51	男性	左	136	肝臓	腎摘除術
Shiozaki ¹¹⁾	62	男性	左	不明	なし	腎摘除術
古林 ¹²⁾	67	男性	右	40	肝臓, 肺	腎摘除術
D' Antonio ¹³⁾	54	女性	左	300	なし	腎摘除術
Ong ¹⁴⁾	70	男性	右	55	肝臓, 肺	腎摘除術
Kinoshita ¹⁵⁾	76	女性	右	不明	なし	Sorafenib
井上 ¹⁶⁾	78	女性	右	不明	肝臓	腎摘除術
Yamanaka ¹⁷⁾	71	男性	右	21	なし	腎摘除術
自験例	51	男性	左	24	肺	腎摘除術

Table 2. Cases in Japan of spontaneous rupture of metastatic renal tumors from hepatocellular carcinoma

報告者	性別	年齢 (歳)	腫瘍最大径 (mm)	他の転移部位	自然破裂に 対する治療法	腎転移に 対する治療法	予後
Mezawa ⁹⁾	男性	69	10	肝臓, 肺, 骨	動脈塞栓術	BSC	3 カ月で原病死
Kinoshita ¹⁵⁾	女性	76	不明	なし	動脈塞栓術	Sorafenib	1 年以上癌あり生存
自験例	男性	51	24	肺	保存的治療	腎摘除術	12 カ月で原病死

BSC: best supportive care.

7 cm 以上であること、肝硬変の罹患期間が長いこと、HBs 抗原が陽性であることを挙げている¹⁸⁾。単一腫瘍の急速な成長と局所浸潤は肝静脈枝の閉塞をもたらすために腫瘍内の圧力が上昇し、破裂の可能性を高める¹⁸⁾。また、肝硬変により肝臓の合成予備能力が低下し、凝固因子の合成減少に伴い凝固機能障害をもたらす可能性もある。B 型肝炎に感染した後に形成された HBs 抗原抗体複合体は肝内の小動脈に沈着し、局所的な炎症反応を起こすことで血管壁の正常な構造を破壊する。さらに肝細胞癌患者はマクロファージの機能が低下しており、抗原抗体複合体を効果的に除去できないことが自然破裂と関連しているのではないかと考察している¹⁸⁾。

肝細胞癌の転移性腎腫瘍自然破裂例は非常に稀で、本症例は本邦 3 例目であった^{9,15)}。過去 2 例の報告例では、いずれも経動脈的塞栓術が施行されており、自然破裂に対して保存的治療を選択した報告はない。また、腫瘍の自然破裂後に肝細胞癌の転移性腎腫瘍に対して腎摘除術を施行した症例は、検索しえた限り本症例が初の報告である。本症例では肝細胞癌の転移の再発を繰り返しており、当初は手術治療ではなく RFA を予定したが、直前の腫瘍破裂により治療適応外と判断した。腫瘍破裂後に血腫の増大や貧血の進行を認めなかったことから、経動脈的塞栓術でなく保存的治療が可能と判断した。2021 年版肝癌診療ガイドラインで

は、肝外転移巣に対する推奨治療は薬物療法となっているが、切除を含む局所治療を否定しておらず¹⁹⁾、本症例では、転移性腎腫瘍と診断した時点で画像診断上、腎以外の転移を認めなかったこと、腫瘍の自然破裂により RFA が実施困難となったこと、患者希望も踏まえ手術治療の方針とした。

肝細胞癌の転移性腎腫瘍の破裂前の腫瘍径は、本症例では 24 mm、Mezawa らの報告では 10 mm であった。肝細胞癌の転移性腫瘍の自然破裂例は腎以外では脾臓、副腎で 1 例ずつ報告があり、転移巣の腫瘍径は各々、40、21 mm であった^{20,21)}。

転移性腎腫瘍に対しての外科的治療に関して前田らは、術後の 1 年生存率が 26%、2 年生存率が 15.6% であり、腎摘除群、非腎摘除群ではそれぞれ 1 年生存率が 43.9、6.1% と報告しており、腎以外に転移を認めない症例に限れば腎摘除が有効な治療方法と報告している²²⁾。また、外科的治療により全生存期間を約 1 年延長したとの報告やソラフェニブのみでの治療より転移巣に対しての局所外科的治療の併用で生存期間を延ばしたとの報告もあり、臨床的に腎臓以外の転移を認めず、全身状態の良好な例においては、予後延長が期待できる治療法の選択肢となりえると考え^{4,23,24)}。肝細胞癌の腎転移は非常に稀であるが、本症例や Mezawa らの報告の様に転移巣が小径であっても自然破裂するリスクのあることを念頭に治療を行う

必要があると考える。また、自然破裂を来した肝細胞癌腎転移例の予後、治療介入の時期やその方法については、今後のさらなる症例の蓄積が必要と考える。

結 語

肝細胞癌の転移性腎腫瘍が治療経過中に自然破裂した1例を報告した。肝細胞癌の転移性腎腫瘍が小径であっても自然破裂のリスクがあることを踏まえた治療選択をすべきであり、自然破裂後の治療選択に関してはさらなる検討が必要と考える。

文 献

- 1) 工藤正俊, 泉 並木, 久保正二, ほか: 第22回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2012-2013). 肝臓 **62**: 251-299, 2021
- 2) 大熊誠太郎, 小笠原猛史, 川村治雄, ほか: 右腎にのみ転移を認めた原発性肝癌の1症例. 日消病会誌 **75**: 746-751, 1978
- 3) Wagle DG, Moore RH and Murphy GP: Secondary carcinomas of the kidney. J Urol **114**: 30-32, 1975
- 4) Saeed F and Osunkoya AO: Secondary tumors of the kidney: a comprehensive clinicopathologic analysis. Adv Anat Pathol **29**: 241-251, 2022
- 5) Nakashima T, Okuda K, Kojiro M, et al.: Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan: 232 consecutive cases autopsied in ten years. Cancer **51**: 864-877, 1983
- 6) Hsu YB, Lee PH, Sheu JC, et al.: Hepatocellular carcinoma with metastasis to the kidney: report of a case. J Formos Med Assoc **93**: 71-74, 1994
- 7) Fukushima M, Ioyama E, Sakaridani N, et al.: Renal metastasis originating from liver cancer. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi **87**: 710-713, 1996
- 8) 吉田晴恒, 辻 邦彦, 桜井康雄, ほか: 肝切除1年3カ月後に腎転移を来した肝細胞癌の1例. 日消病会誌 **98**: 1283-1288, 2001
- 9) Mezawa S, Homma H, Doi T, et al.: Spontaneous rupture of renal metastasis of hepatocellular carcinoma: management by emergency transcatheter arterial embolization. Cardiovasc Inter Rad **24**: 143-144, 2001
- 10) Sanz Mayayo E, Mayayo Dehesa T, Gómez García I, et al.: Renal metastasis of hepatocellular carcinoma. Actas Urol Esp **27**: 387-390, 2003
- 11) Shiozaki T, Hayakawa K, Tanikake M, et al. Accumulation of ^{99m}Tc -PMT in renal metastasis of: hepatocellular carcinoma. Ann Nucl Med **17**: 333-336, 2003
- 12) 古林信紀, 松本博臣, 柚木貴和, ほか: 転移性腎腫瘍の2例. 泌尿器外科 **19**: 1327-1330, 2001
- 13) D'Antonio A, Caleo A, Caleo O, et al.: Hepatocellular carcinoma metastatic to the kidney mimicking renal oncocytoma. Hepatobiliary Pancreat Dis Int **9**: 550-552, 2010
- 14) Ong KW, Joseph B, Gyomber DV, et al.: Nephrectomy for a renal metastasis of undiagnosed hepatocellular carcinoma arising from an orthotopic liver transplant undertaken for cryptogenic cirrhosis. Korean J Urol **54**: 715-717, 2013
- 15) Kinoshita O, Ichijo Y, Yoneda M, et al.: Spontaneous rupture of renal metastasis from hepatocellular carcinoma. Case Rep Surg 2017 May 22. doi:10.1155/2017/8607061
- 16) 井上博之, 落合登志哉, 中辻拓興, ほか: 肝細胞癌腎転移, 右腎静脈内腫瘍栓に対して右腎摘除術を施行した1例. 癌と化療 **44**: 1820-1822, 2017
- 17) Yamanaka R, Sekino Y, Babasaki T, et al.: Renal metastasis from primary hepatocellular carcinoma: a case report. Int Cancer Conf J **25**: 141-145, 2020
- 18) Xia F, Ndhlovu E, Zhang M, et al.: Ruptured hepatocellular carcinoma: current status of research. Front Oncol **12**: 848903, 2022
- 19) 肝癌診療ガイドライン, 日本肝臓学会編, 2021年版, pp 92-94, 金原出版, 2021
- 20) 白井大吾, 内藤 彰, 山崎国男, ほか: 肝細胞癌脾転移の自然破裂に対し脾動脈塞栓術を行い救命しえた1例. 肝臓 **45**: 533-537, 2004
- 21) 斎藤直人, 畑中 健, 仲野佑哉, ほか: レンバチニブ治療中に腫瘍内出血を経て後腹膜出血を来した肝細胞癌右副腎転移の1例. 肝臓 **61**: 588-596, 2020
- 22) 前田 修, 亀岡 博, 三好 進, ほか: 転移性腎腫瘍の3例. 泌尿紀要 **33**: 572-578, 1987
- 23) Zhou C, Urbauer DL, Fellman BM, et al.: Metastases to the kidney: a comprehensive analysis of 151 patients from a tertiary referral centre. BJU Int **117**: 775-782, 2016
- 24) Berger Y, Spivack JH, Heskell M, et al.: Extrahepatic metastasectomy for hepatocellular carcinoma: predictors of long-term survival. J Surg Oncol **114**: 469-474, 2016

(Received on August 24, 2023)

(Accepted on March 19, 2024)