

## 蝶形骨洞内の病変から診断された肝細胞癌例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-04-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石川, 竜司, 細川, 誠二, 峯田, 周幸 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00004139">http://hdl.handle.net/10271/00004139</a>

## 蝶形骨洞内の病変から診断された肝細胞癌例

石川 竜司・細川 誠二・峯田 周幸

A Case of Metastatic Hepatocellular Carcinoma  
Who Initially Presented with a Sphenoid Sinus Lesion

Ryuji Ishikawa, Seiji Hosokawa and Hiroyuki Mineta

(Hamamatsu University School of Medicine)

We report a rare case of a patient with a skull base metastasis secondary to hepatocellular carcinoma, who presented with visual impairment as the initial presenting symptom.

A 64-year-old male patient with no symptoms and no history of viral hepatitis was diagnosed as having liver and skull base tumors after being detected, during a medical examination, as having a lung tumor. A few weeks later, he became blind, but there were no ocular motility disorders. Examination revealed a tumor causing bone destruction in the sphenoid sinus, orbital tip and middle skull base, and PET-CT revealed FDG accumulation in the same area. We performed a biopsy of the sphenoid sinus lesion under endoscopic guidance, without any major bleeding, and histopathology revealed a metastatic hepatocellular carcinoma. The patient was treated by TACE, performed twice, for the liver lesions and radiation therapy for the skull base lesions, followed by oral sorafenib treatment for 8 months. Sorafenib was then switched to regorafenib because of PD. Subsequently, we switched the drug to lenvatinib and then ramucirumab, and administered additional stereotactic radiation therapy (SRT) because of visual impairment on the opposite side, but the patient died 3 years 7 months later of uncontrollable rectal bleeding. We think that the skull base metastases occurred in the bone, and not in the cavernous sinus, because the patient had only visual impairment not associated with any ocular motility disorder, disappeared as a first symptoms. Although molecular-targeted drugs that have emerged as treatments for hepatocellular carcinoma have been demonstrated to prolong the survival, radiation therapy is used as local therapy to maintain the QOL in patients with skull base lesions.

**Keywords :** hepatocellular carcinoma, sphenoid sinus, skull base metastasis

## はじめに

肝臓癌は年間4万人以上が罹患する悪性腫瘍であり、肝細胞癌が93.3%を占める<sup>1)</sup>。今回われわれは、当初は無症状であったが、右視力障害で発症した肝細胞癌の頭蓋底転移に対して分子標的薬の投与や、局所療法として放射線療法を施行し、3年以上にわたって両眼の失明を回避し得た1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：64歳、男性。

主訴：右眼の見えにくさ、胸部異常陰影。

既往歴：高血圧（内服薬なし）。

輸血歴：なし。

家族歴：なし。

アルコール：焼酎2杯+缶ビール3本/日。

肝炎ウイルス感染歴：HBs抗原（-）、HBs抗体（-）、HBc抗体（-）、HCV抗体（-）。

現病歴：当科初診2ヵ月前に受けた健康診断で胸部異常陰影を指摘された。健康診断時には無症状であったが、数週間の経過で右眼の見えにくさを自覚するようになった。同月に精査目的に近医総合病院を受診し、胸部およ

び腹部 CT 検査で右肺野 S7 に 8 mm 大の結節, および肝内に多発する占拠性病変を指摘された. 肝転移病変が疑われたが, 上部消化管内視鏡検査および下部消化管内視鏡検査では悪性腫瘍を疑う所見を認めなかった. 頭部 CT 検査では, 右蝶形骨洞から眼窩先端部にかけて骨破壊を伴う腫瘍を指摘された (図 1). 当科初診 1 ヶ月前に精査目的に当院消化器内科を受診し, PET-CT 検査で肝 S5/8 に最大で長径 9 cm, SUVmax = 4.5 の結節, 肝 S8 に 2 個の結節を指摘された. ほかに右肺 S7 に 8 mm 大で SUVmax = 1.0 の結節, 右眼窩先端部付近からトルコ鞍を破壊する SUVmax = 12.0 の病変を指摘された. 生検可能な部位として, 蝶形骨洞からの生検を目的に当科紹介受診となった.

現症: 鼻鏡検査および内視鏡検査では右蝶形骨洞内に腫瘍を確認できなかった. 右眼は失明していたが, 眼球運動は全方向 smooth であった. 咽頭運動は正常であった.

血液検査所見: AFP 4 ng/ml, PIVKA-II 433 mAU/ml, WBC 7050/ $\mu$ l, RBC  $490 \times 10^4$ / $\mu$ l, Hb 14.3 g/dl, plt  $18.1 \times 10^4$ / $\mu$ l, AST 26 U/l, ALT 28 U/l, LDH 183 U/l, ALP 361 U/l, ChE 263 U/l,  $\gamma$ -GTP 41 U/l, 総ビリルビン 1.1 mg/dl, PT 13.6 sec, PT-INR 1.10, APTT 28.7 sec.

画像検査所見: 副鼻腔造影 CT 検査で右蝶形骨洞に充満する腫瘍を認めた. 腫瘍は前床突起やトルコ鞍の骨破壊を伴っており, 眼窩先端部に浸潤していた. 副鼻腔造影 MRI 検査では, 右蝶形骨洞に充満し, 眼窩先端部や中頭蓋窩に浸潤する腫瘍を認めた. 腫瘍内部は T1 強調画像および T2 強調画像で不均一な低信号を呈しており,



図 1 前医での頭部造影 CT 所見 (軸位断)  
腫瘍は蝶形骨洞, 眼窩先端部, 中頭蓋窩に骨破壊性に浸潤していた.

造影効果を伴っていた (図 2).

手術所見: 初診 3 週間後に全身麻酔下に組織試験採取を行った. 総鼻道から右蝶形骨洞自然口を確認したが, 蝶形骨洞外への腫瘍の露出は認めなかった. 蝶形骨洞自然口周囲を鉗除して蝶形骨洞を開放した. 蝶形骨洞内の腫瘍は黄色 (図 3) で軟らかく, 複数回にわたって組織を切除したが, 術中の出血は少量であった. 診断に十分な組織量を採取することができた.

病理組織検査所見: 腫瘍は, 大型類円形の核に明瞭な核小体を有する細胞で構成されており, 偽腺管や索状配列がみられた. 腺腔内には胆汁に相当する褐色色素を含んでいた (図 4). Hep Par1 染色および Glypican-3 染色で陽性を示した (図 5) ことから, 肝細胞癌の転移性病変と診断した.

経過: 確定診断後は肝臓内科での治療を開始した. 肝 S5/8 の腫瘍は肝表面から突出し緊満していたため, 腹腔内破裂予防を目的に初診 1 ヶ月後に肝動脈化学塞栓療法 (TACE) を施行した. また, 初診 2 ヶ月後からは蝶形骨洞転移病変に対する放射線療法を計 40 Gy 施行した. 退院後はソラフェニブの内服を 400 mg から開始し, 初診 6 ヶ月後に肝腫瘍破裂予防を目的に再度 TACE を施行した.

初診 11 ヶ月後までにソラフェニブを 800 mg まで増量したが, 蝶形骨洞転移病変の増大を認めたため, 初診 1 年 1 ヶ月後に抗癌薬をレゴラフェニブに変更した. レゴラフェニブの内服を合計 6 コース施行したが, 7 ヶ月間で肝病変, 頭蓋底転移病変, 椎骨転移病変の増大を認

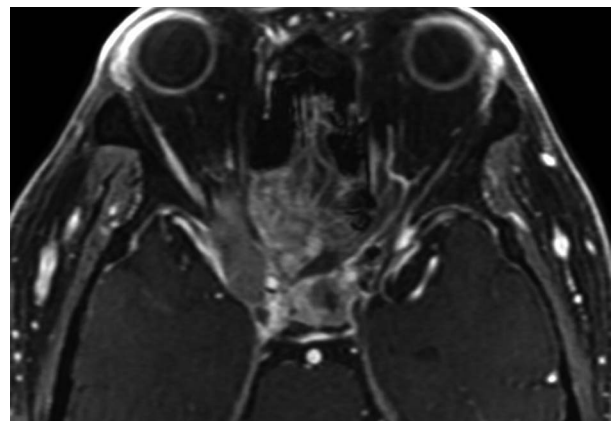


図 2 造影 MRI 所見 (軸位断)  
腫瘍は蝶形骨洞, 眼窩先端部, 中頭蓋窩に浸潤していたが, 硬膜への浸潤は認めなかった.



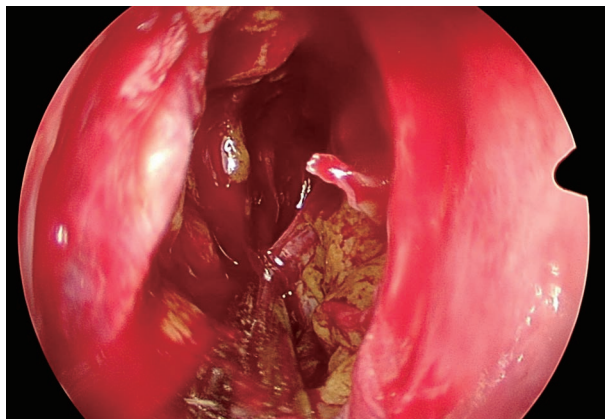


図3 手術時の経鼻内視鏡所見  
蝶形骨洞内に黄色の腫瘍を認めた。

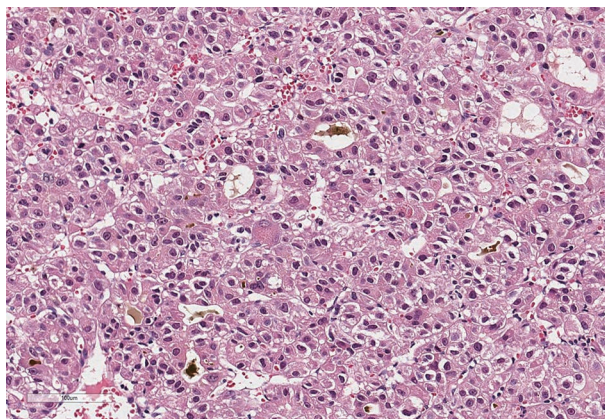


図4 病理組織所見 (HE 染色, 強拡大)  
偽腺管や索状配列がみられ, 腺腔内には胆汁に相当する褐色色素を含んでいた。

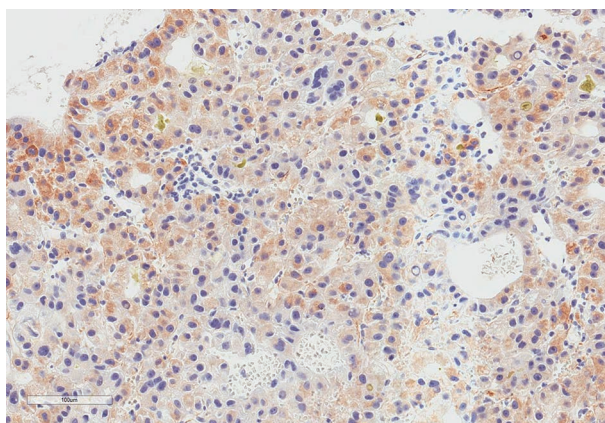


図5 病理組織所見 (Glypican-3 染色, 強拡大)  
びまん性に陽性を示し, 肝細胞癌であることを示唆していた。

めたため progressive disease (PD) と判断し, 抗癌薬をレンバチニブに変更して再増大を認めるまでの1年3ヵ月間投与を継続した。初診3年後からは抗癌薬をラムシルマブに変更し, 同時期に Th8 と L3 の椎骨転移病変に対して放射線療法を施行した。また, 同時期に右眼球運動障害と左視力障害が徐々に進行してきたことから, 椎骨転移病変への放射線療法終了後に頭蓋底病変の増大に対してサイバーナイフ 50 Gy を施行した。

その後も通院でラムシルマブの内服を継続していたが, 初診3年7ヵ月時に入浴後に鮮血の大量下血をきたし, 入院後も止血が得られず, 入院7日後に死亡した。

### 考 察

肝細胞癌は, 肝局所に対する治療として従来から施行されている肝切除に加え, ラジオ波焼灼療法や肝動脈塞栓療法, TACE などの治療法の発展により予後が改善してきているが, 肝外転移例では診断後の生存期間の中央値が8.1ヵ月<sup>2)</sup>と予後不良である。なかでも骨転移は予後不良因子の一つであり, 骨転移例の生存期間の中央値は7.4ヵ月<sup>3)</sup>と報告されている。悪性腫瘍の頭蓋底転移については乳癌や前立腺癌の報告が多いが, 生存期間の中央値は約2.5年<sup>4)</sup>とされている。肝細胞癌の頭蓋底転移は0.4~1.6%にみられるとされるが<sup>5)~8)</sup>, 多くが動眼神経以下の脳神経障害を伴うものであり, 初発症状として単眼が失明した症例の報告<sup>9)</sup>は過去に1例のみであった。本症例は, 無症状時に受けた健康診断を契機に肝細胞癌と肺転移, 頭蓋底骨転移が発見され, 初発症状が視力障害であった非常にまれな症例である。健康診断での胸部異常陰影指摘後, 頭蓋底転移により早期に視力障害を生じたが, 初診時には眼球運動障害を認めなかった。頭蓋底転移としては, 骨または海綿静脈洞への転移のいずれかと考えたが, 初診時には視神経障害のみを認め, 動眼神経麻痺や舌咽神経麻痺は認めなかったことから, 傍鞍部への骨転移と考えた。

切除不能進行肝細胞癌症例に対しては, 標準治療として分子標的治療薬の使用が強く推奨されている<sup>10)</sup>。2008年に進行肝細胞癌に対してソラフェニブが生命予後を改善することが示され<sup>11)12)</sup>, 一次治療の標準治療になった。2017年にはレゴラフェニブが承認され, ソラフェニブによる一次治療後の二次治療薬としてソラフェニブ投与開始からの全生存期間を改善することが示されている<sup>13)</sup>。以後も薬物治療法の開発が進み, レンバチニブも

ソラフェニブとの非劣勢が示され<sup>14)</sup>, 一次治療薬に位置付けられている. 本症例では一次治療としてソラフェニブ, PD となった後の二次治療としてレゴラフェニブを使用し, 初診から3年7ヵ月間にわたり, 従来の報告にある生存期間よりも長期の生存が得られた.

本症例では両眼の失明が懸念されたため, 局所療法を検討した. 一般的に肝細胞癌は多血性腫瘍であることから, 生検時の出血に注意を要する. 多血性の頭蓋底病変に対して栄養血管を選択的に塞栓し, 生検時の出血をコントロールしたところ腫瘍縮小効果を認めた症例の報告<sup>15)</sup>もあることから, 栄養血管が外頸動脈の分枝である場合には腫瘍増大をコントロールするうえで動脈塞栓術を選択肢とし得ると考えた.

しかし, 頭蓋底病変に対する局所療法としては放射線療法が標準治療となっており<sup>16)</sup>, 頭蓋底病変の縮小や頭蓋底病変に起因する神経症状の改善を認めた症例が報告されている<sup>7)</sup>. 外照射療法は多くの施設で施行可能であるが, 脳幹や視神経, 視交叉など QOL に直結する部位への障害が懸念されることから, 抗腫瘍治療が発展して生存期間が延長してきている現状では, 可能な限り周囲組織の障害を避けるように定位手術的照射や定位放射線療法を選択すべきと考える.

### まとめ

健康診断で胸部異常陰影を指摘され, 初発症状として頭蓋底病変による片眼の失明をきたした肝細胞癌の1例を経験した. 蝶形骨洞病変からの生検で診断に至り, 分子標的薬や頭蓋底病変への放射線療法を施行したが, 初診3年7ヵ月後に直腸出血がコントロールできずに死亡した. 初発症状が視力障害のみであったことから, 海綿静脈洞への転移ではなく骨転移と考えられた. 頭蓋底への遠隔転移病変は, 部位によっては QOL を悪化させるため, 局所療法を検討すべきである.

### 参考文献

- 1) 日本肝癌研究会追跡調査委員会 : 第20回全国原発性肝癌追跡調査報告 (2008 ~ 2009). 肝臓 60: 258-293, 2019.
- 2) Uchino K, Tateishi R, Shiina S, et al. : Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. Cancer 117: 4475-4483, 2011.
- 3) He J, Zeng ZC, Tang ZY, et al. : Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from hepatocellular

carcinoma receiving external beam radiotherapy. Cancer 115: 2710-2720, 2009.

- 4) Laigle-Donadey F, Taillibert S, Martin-Duverneuil N, et al. : Skull-base metastases. J Neurooncol 75: 63-69, 2005.
- 5) Hsieh CT, Sun JM, Tsai WC, et al. : Skull metastasis from hepatocellular carcinoma. Acta Neurochir (Wien) 149: 185-190, 2007.
- 6) Trivedi P, Gupta A, Pasricha S, et al. : Isolated skull base metastasis as the first manifestation of hepatocellular carcinoma—a rare case report with review of literature. J Gastrointest Cancer 40: 10-14, 2009.
- 7) Nozaki I, Tsukada T, Nakamura Y, et al. : Multiple skull metastases from hepatocellular carcinoma successfully treated with radiotherapy. Intern Med 49: 2631-2634, 2010.
- 8) Guo X, Yin J and Jiang Y : Solitary skull metastasis as the first symptom of hepatocellular carcinoma: case report and literature review. Neuropsychiatr Dis Treat 10: 681-686, 2014.
- 9) Ito J, Saito T, Iwaba A, et al. : A case of monocular blindness as the initial presentation of hepatocellular carcinoma with skull metastasis. Clin J Gastroenterol 4: 273-277, 2011.
- 10) 日本肝癌学会編 : 切除不能進行肝細胞癌に分子標的治療を行うか? 肝癌診療ガイドライン 2017年版. 184-187頁, 金原出版, 東京, 2017.
- 11) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. : Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 359: 378-390, 2008.
- 12) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. : Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 10: 25-34, 2009.
- 13) Bruix J, Qin S, Merle P, et al. : Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 389: 56-66, 2017.
- 14) Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. : Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet 391: 1163-1173, 2018.
- 15) 金井理絵, 田村芳寛, 前谷俊樹, 他 : 動脈塞栓術が有効であった肝細胞癌蝶形骨洞転移例. 耳鼻臨床 109: 53-61, 2016.
- 16) Hayashi S, Tanaka H and Hoshi H : Palliative external-beam radiotherapy for bone metastases from hepatocellular carcinoma. World J Hepatol 6: 923-929, 2014.

別刷請求先 : 石川竜司  
〒431-3192 浜松市東区半田山1-20-1  
浜松医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科

利益相反に該当する事項 : なし