

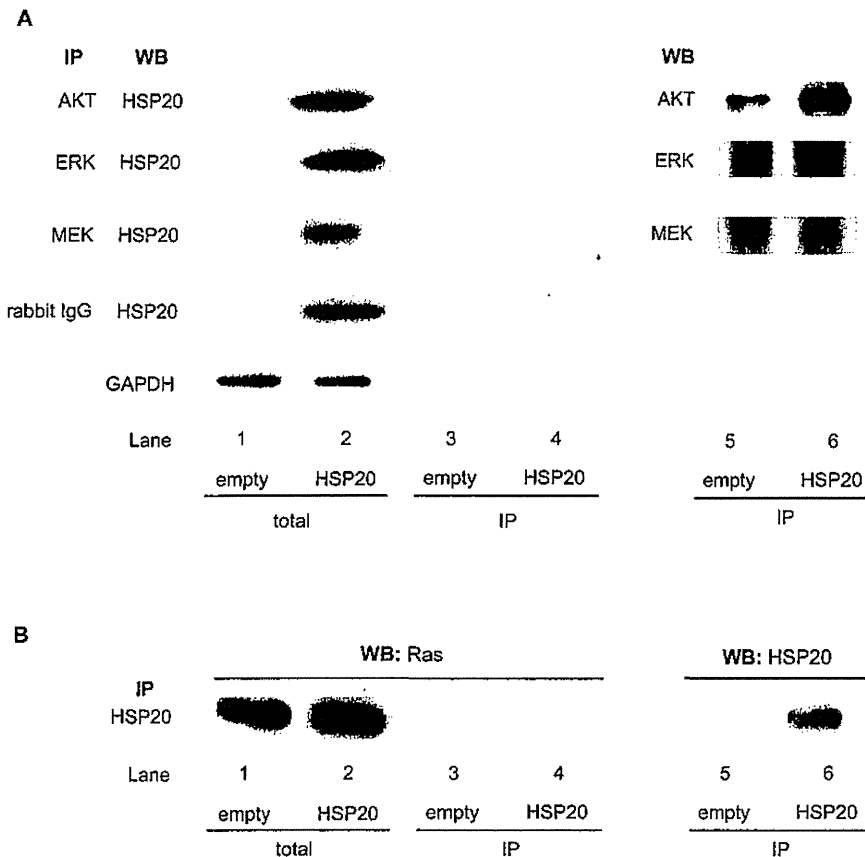


Figure 1. ERK, MEK, AKT and Ras do not directly interact with HSP20. (A) The expressions of HSP20 and GAPDH in the pre-immunoprecipitated cell lysates of control empty vector (lanes 1) or HSP20-overexpressing (lanes 2) HuH7 cells were determined by a Western blot analysis (total). The empty vector and HSP20-overexpressing HuH7 cell lysates were immunoprecipitated (IP) with antibodies for AKT, ERK, MEK and normal rabbit IgG followed by Western blotting (WB) using HSP20 antibodies (lanes 3 and 4). Immunoprecipitation of AKT, ERK and MEK proteins in the HuH7 cells transfected with empty vector or wild-type HSP20 vector was confirmed by WB using AKT antibodies, ERK antibodies and MEK antibodies, respectively (lanes 5 and 6). (B) The expression of Ras in the pre-immunoprecipitated cell lysates of control empty vector transfected (lane 1) or HSP20-overexpressing (lane 2) HuH7 cells were determined by a Western blot analysis (total). The empty vector transfected or HSP20-overexpressing HuH7 cell lysates were immunoprecipitated (IP) with HSP20 antibodies followed by Western blotting (WB) using Ras antibodies (lanes 3 and 4). Immunoprecipitation of HSP20 proteins in the HuH7 cells transfected with empty vector or wild-type HSP20 vector was confirmed by WB using HSP20 antibodies (lanes 5 and 6).
doi:10.1371/journal.pone.0078440.g001

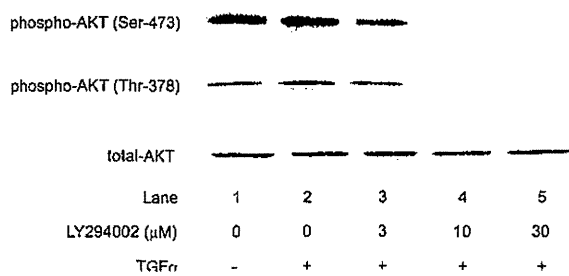


Figure 2. PI3K is an upstream kinase of AKT pathway in the HCC cells. HuH7 cells were treated with the indicated doses of LY294002, an inhibitor of PI3K, for 60 min and then stimulated with 20 ng/ml TGFα for 10 min. The activities of AKT were determined by the levels of phospho-AKT (Ser-473) and phospho-AKT (Thr-378) using a Western blot analysis.
doi:10.1371/journal.pone.0078440.g002

HSP20 also Interacts with PI3K in Human HCC Tissues

Because stable cell lines do not always accurately reflect the clinical situation, we also examined the interaction between PI3K and HSP20 in human HCC tissue specimens. We have previously reported that the HSP20 expression levels are gradually decreased with tumor progression [23]. Although the HSP20 protein levels in the stage III HCC tissue samples were much lower than those in the stage I HCC tissues, as described previously, we found that the PI3K p85, PI3K p110α and PI3K p110β proteins are all expressed in stages I, II and III human HCC (Figure 6A). We also showed that the HSP20 in the HCC tissue samples was coimmunoprecipitated with PI3K p85, PI3K p110α and PI3K p110β suggesting that the HSP20 protein also directly interacts with the PI3K protein in human HCC tissues *in vivo* (Figure 6B).

Discussion

HSP20 reportedly interacts with several cellular proteins, such as 14-3-3 and actin [30,31]. We have previously shown that

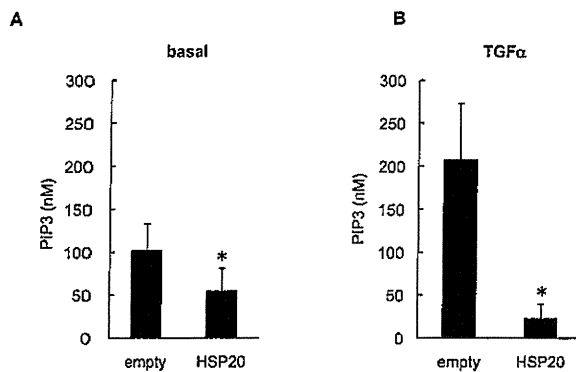


Figure 3. HSP20 represses the PI3K activities in the HCC cells. The HSP20-overexpressing HuH7 cells were stimulated with (B) or without (A) 20 ng/ml TGF α for 10 min. After stimulation, PI3K in the cells were immunoprecipitated followed by determination of the PIP3 producing activities. Values represent the means $\pm$ SD (n=8). *: P<0.05.
doi:10.1371/journal.pone.0078440.g003

HSP20 inhibits the AKT signaling pathway in HCC cells [24]. In normal cardiomyocytes and mesenchymal stem cells, HSP20 has also been shown to interact with phosphorylated AKT and preserve its activity [27,32]. In the present study, we first

investigated the relationship between HSP20 and AKT in HCC. However, we were not able to observe a direct interaction between the HSP20 and AKT proteins in the HSP20-overexpressing HCC cells. It is possible that the effects of HSP20 on AKT might differ between normal cardiomyocytes or mesenchymal stem cells and HCC cells. The binding partner(s) of HSP20 and their interaction(s) might be dependent on the cell types.

Therefore, to explore how HSP20 regulates AKT signaling in HCC, we focused on the interaction of HSP20 with PI3K, an upstream kinase of AKT. We found that the PI3K activity was down-regulated in the HSP20-overexpressing HCC cells compared with the control cells. It has been reported that an increased level of the PI3K p85 α regulatory subunit inhibits the PI3K activity [33]. However, the amounts of both the PI3K p85 α and PI3K p110 α subunits in the HSP20-overexpressing HCC cells were similar to those in the control cells.

PTEN negatively regulates the AKT activity at a point upstream of AKT, and the loss of PTEN function leads to the constitutive activation of the PI3K-AKT pathway [17]. Therefore, we examined whether HSP20 affects and/or associates with PTEN, a phosphatase of PIP3, in the HSP20-overexpressing HCC cells. However, we were not able to find any effect of HSP20 on the PTEN protein expression, and no interaction between HSP20 and PTEN was observed. It therefore seems unlikely that HSP20 can regulate the activity of PI3K via the protein expression levels of either the PI3K or PTEN proteins.

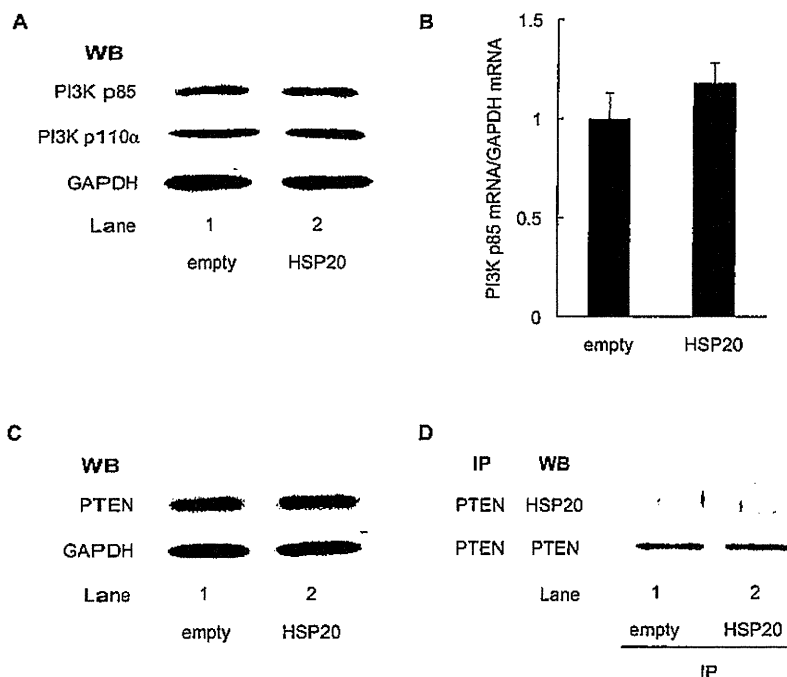


Figure 4. HSP20 does not affect the expression of PI3K and PTEN in HCC cells. (A) The protein levels of PI3K p85 and PI3K p110 α subunits in empty vector transfected (lane 1) and HSP20-overexpressing (lane 2) HuH7 cells were determined by a Western blot analysis using PI3K p85 antibodies and PI3K p110 α antibodies. (B) The expressions of PI3K p85 mRNA and GAPDH mRNA were analyzed by real-time RT-PCR. The relative levels of PI3K p85 were normalized by GAPDH. The values are the means $\pm$ SD (n=3). (C) The protein levels of PTEN in empty vector transfected (lane 1) and HSP20-overexpressing (lane 2) HuH7 cells were determined by a Western blot analysis using PTEN antibodies. (D) The empty vector transfected (lane 1) and HSP20-overexpressing (lane 2) HuH7 cell lysates were immunoprecipitated (IP) with PTEN antibodies, followed by Western blotting (WB) using HSP20 antibodies. Immunoprecipitation of PTEN proteins in the HuH7 cells transfected with empty vector or wild-type HSP20 vector was confirmed by WB using PTEN antibodies.
doi:10.1371/journal.pone.0078440.g004

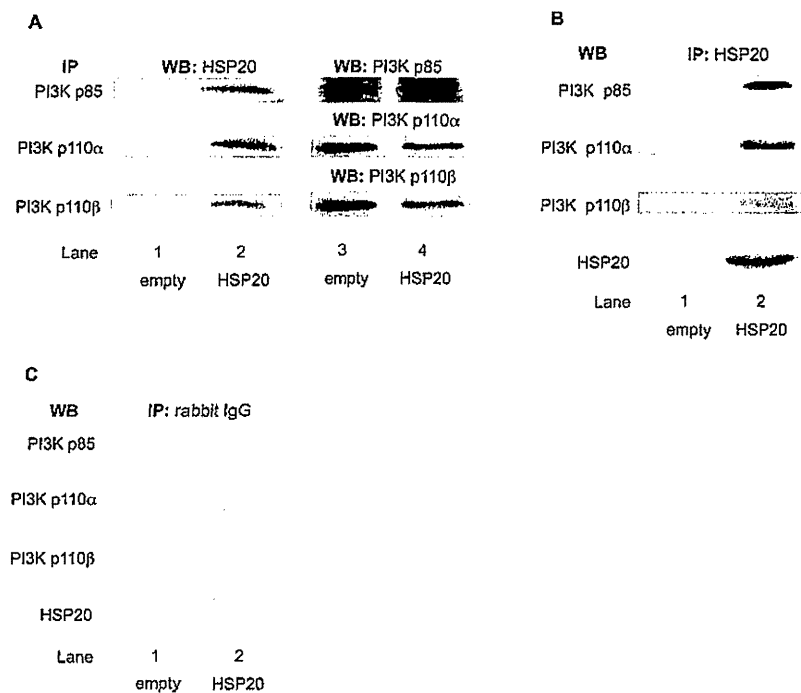


Figure 5. HSP20 directly interacts with PI3K in the HCC cells. (A) The empty vector transfected (lane 1) and HSP20-overexpressing (lane 2) HuH7 cell lysates were immunoprecipitated (IP) with antibodies for PI3K p85, PI3K p110α and PI3K p110β subunits, followed by Western blotting (WB) using HSP20 antibodies. Immunoprecipitation of the PI3K p85, PI3K p110α and PI3K p110β subunits in the HuH7 cells transfected with empty vector or wild-type HSP20 vector was confirmed by WB using PI3K p85 antibodies, PI3K p110α antibodies and PI3K p110β antibodies, respectively (lanes 3 and 4). (B and C) The empty vector transfected (lanes 1) and HSP20-overexpressing (lanes 2) HuH7 cell lysates were immunoprecipitated (IP) with antibodies for HSP20 (B) or normal rabbit IgG (C), followed by Western blotting (WB) using PI3K p85 antibodies, PI3K p110α antibodies, PI3K p110β antibodies or HSP20 antibodies. doi:10.1371/journal.pone.0078440.g005

In this study, we also showed that HSP20 associated with the PI3K p85 subunit and PI3K p110 subunit in the HSP20-overexpressing HCC cell line. Furthermore, we demonstrated that there was an interaction between HSP20 and PI3K in the clinical specimens from patients with HCC. Both the PI3K p85 subunit and PI3K p110 subunit were immunoprecipitated simultaneously by HSP20 antibodies. HSP20 might interact with PI3K p85/p110 dimers. It has been shown that the binding of phosphoproteins to the SH2 domains of PI3K p85 activates the PI3K p85/p110 dimers by inducing a transition from an inhibited to a disinhibited state [20]. Therefore, it is likely that the association of HSP20 with PI3K p85 and/or p110 dimers may prevent the interaction of phosphoproteins with the dimers and inhibit their activation, thus resulting in the suppression of HCC proliferation. There is a possibility that HSP20 directly binds to one of the subunits of PI3K dimers and that another subunit of the PI3K dimer is coimmunoprecipitated. In cases of HSP20 binding to the PI3K p110 subunit, it is likely that HSP20 directly suppresses PI3K activation in response to growth factors independently of the PI3K p85 subunit. On the other hand, when directly associated with the PI3K p85 subunit, HSP20 strengthens the regulatory role of the subunit. However, the precise molecular mechanisms underlying the regulation of PI3K by HSP20 in HCC cells remain to be elucidated.

It has been reported that PIK3A and PIK3R1, the genes that respectively encode the PI3K p110α and PI3K p85 subunits, are somatically mutated in many cancers, including liver cancer, and that these mutations promote the activation of the PI3K-AKT

pathway and oncogenesis [34,35]. Additionally, upregulated levels of the PI3K p110β subunit could induce oncogenic transformation [36]. Therefore, strict control of the PI3K activity is important for preventing oncogenesis. Based on our results, it is probable that the interaction of HSP20 with PI3K and its inhibition of the PI3K activity in HCC might play significant role in HCC development.

Currently, the PI3K pathway is considered to be an attractive target for therapeutic intervention in cancer. One PI3K inhibitor, an improved wortmannin analogue, FX-866, is currently being evaluated in clinical trials in patients with advanced solid tumors [37]. CAL101, a PI3K p110δ selective inhibitor, reportedly demonstrated a clinical benefit in patients with relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma, mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia [19]. These findings suggest that PI3K is indeed a valid target for cancer therapy. However, the details of HSP20 behind controlling PI3K activity are still not fully known and further investigation should be needed to elucidate the precise role of HSP20.

Although we have previously shown that HSP20 inhibits not only the AKT pathway, but also the ERK pathway [24], we were unable to find any interaction of HSP20 with ERK and MEK. It has been reported that the Ras protein acts at a point upstream of both PI3K and ERK [38]. However, we found that HSP20 did not associate with Ras in the HCC cells. PR-39, an endogenous antimicrobial peptide isolated from pig intestines and neutrophils, was reported to bind and inhibit PI3K, and it also decreased the MAP kinase activities and cyclin D1 expression [39]. It seems likely that the HSP20 in HCC might have an inhibitory effect on

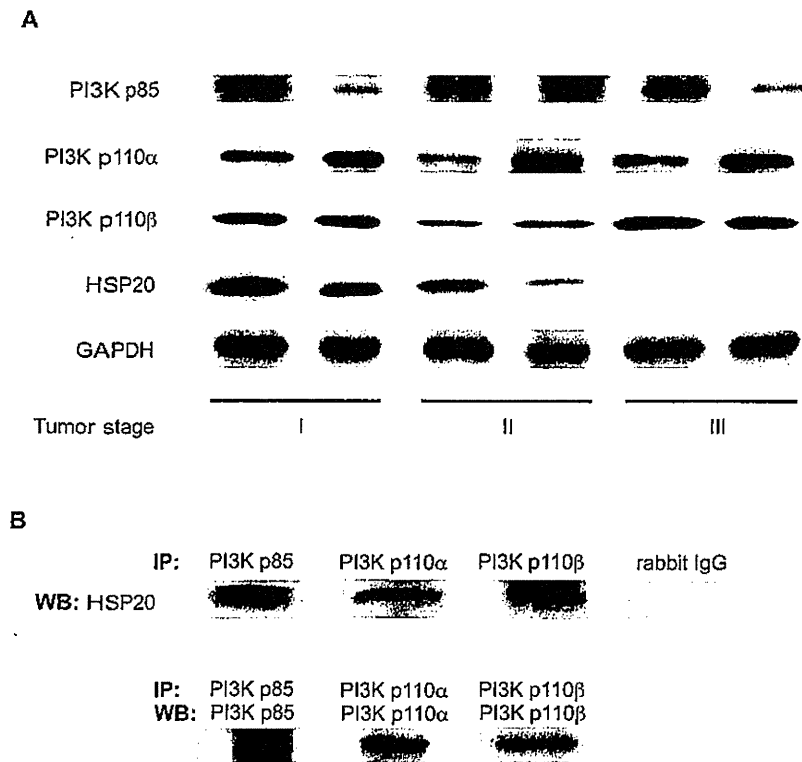


Figure 6. HSP20 interacts with PI3K in human HCC tissues. (A) The protein levels of HSP20 and PI3K p85, PI3K p110α and PI3K p110β subunits in stages I, II and III human HCC tissues were compared by a Western blot analysis. (B) The lysates from a stage II HCC tissue were immunoprecipitated (IP) with antibodies for PI3K p85, PI3K p110α, PI3K p110β or normal rabbit IgG followed by Western blotting (WB) using HSP20 antibodies. Immunoprecipitation of the PI3K p85, PI3K p110α and PI3K p110β subunits in the stage II HCC tissue lysates was confirmed by WB using PI3K p85 antibodies, PI3K p110α antibodies and PI3K p110β antibodies, respectively.
doi:10.1371/journal.pone.0078440.g006

the activation of PI3K and MAP kinase, similar to PR-39. Further investigations are necessary to clarify the exact mechanism underlying how HSP20 affects the development and progression of HCC.

In conclusion, our findings strongly suggest that HSP20 directly associates with PI3K and regulates the PI3K-AKT activity in human HCC.

Acknowledgments

We thank Dr. Yoshiko Banno for her kind instructions reading the immunoprecipitation method. We are also grateful to Yumiko Kurokawa for her skillful technical assistance.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: RM-N OK. Performed the experiments: RM-N TN MS. Analyzed the data: RM-N TK EY OK. Contributed reagents/materials/analysis tools: RM-N TK EY SO AM YK HT. Wrote the paper: RM-N OK.

References

- Becker J, Craig EA (1994) Heat-shock proteins as molecular chaperones. *Eur J Biochem* 219: 11–23.
- Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, Kubota H, Tanguay RM, et al. (2009) Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones* 14: 105–111.
- Mymrikov EV, Seit-Nebi AS, Gusev NB (2011) Large potentials of small heat shock proteins. *Physiol Rev* 91: 1123–1159.
- Shanner L, Morano KA (2007) All in the family: atypical Hsp70 chaperones are conserved modulators of Hsp70 activity. *Cell Stress Chaperones* 12: 1–8.
- Kappé G, Franck E, Verschuure P, Boelens WC, Leunissen JAM, et al. (2003) The human genome encodes 10 α-crystallin-related small heat shock proteins: HspB1–10. *Cell Stress Chaperones* 8: 53–61.
- Taylor RP, Benjamin IJ (2005) Small heat shock proteins: a new classification scheme in mammals. *J Mol Cell Cardiol* 38: 433–444.
- Wang Y, Xu A, Ye J, Kraegen EW, Tse CA, et al. (2001) Alteration in phosphorylation of P20 is associated with insulin resistance. *Diabetes* 50: 1821–1827.
- Flynn CR, Brophy CM, Furnish EJ, Komalavilas P, Tessier D, et al. (2005) Transduction of phosphorylated heat shock-related protein 20, HSP20, prevents vasospasm of human umbilical artery smooth muscle. *J Appl Physiol* 98: 1836–1845.
- Komalavilas P, Penn RB, Flynn CR, Thresher J, Lopes LB, et al. (2008) The small heat shock-related protein, HSP20, is a cAMP-dependent protein kinase substrate that is involved in airway smooth muscle relaxation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294: L69–L78.
- Fan G-C, Kranias EG (2011) Small heat shock protein 20 (HspB6) in cardiac hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol* 51: 574–577.
- Matsuno H, Kozawa O, Niwa M, Usui A, Ito H, et al. (1998) A heat shock-related protein, p20, plays an inhibitory role in platelet activation. *FEBS Lett* 429: 327–329.
- Kozawa O, Matsuno H, Niwa M, Hatakeyama D, Oiso Y, et al. (2002) HSP20, low-molecular-weight heat shock-related protein, acts extracellularly as a regulator of platelet functions: a novel defense mechanism. *Life Sci* 72: 113–124.

13. Aravalli RN, Cressman ENK, Steer CJ (2013) Cellular and molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma: an update. *Arch Toxicol* 87: 227–247.
14. Daveau M, Scotte M, François A, Coulouarn C, Ros G, et al. (2003) Hepatocyte growth factor, transforming growth factor alpha, and their receptors as combined markers of prognosis in hepatocellular carcinoma. *Mol Carcinog* 36: 130–141.
15. Breuhahn K, Longerich T, Schirmacher P (2006) Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 25: 3787–3800.
16. Cantley LC (2002) The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* 296: 1655–1657.
17. Song MS, Salmena L, Pandolfi PP (2012) The functions and regulation of the PTEN tumor suppressor. *Nat Rev Moll Cell Biol* 13: 283–296.
18. Vivanco I, Sawyers CL (2002) The phosphatidylinositol 3-kinase-AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2: 489–501.
19. Chen Y, Wang B-C, Xiao Y (2012) PI3K: a potential therapeutic target for cancer. *J Cell Physiol* 227: 2818–2821.
20. Yu J, Zhang Y, McIlroy J, Rordorf-Nikolic T, Orr GA, et al. (1998) Regulation of the p85/p110 phosphatidylinositol 3'-kinase: stabilization and inhibition of the p110 α catalytic subunit by the p85 regulatory subunit. *Mol Cell Biol* 18: 1379–1387.
21. Zhao L, Vogt PK (2008) Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. *Oncogene* 27: 5486–5496.
22. Taniguchi CM, Winnay J, Kondo T, Bronson RT, Guimaraes AR, et al. (2010) The phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit p85 α can exert tumor suppressor properties through negative regulation of growth factor signaling. *Cancer Res* 70: 5305–5315.
23. Noda T, Kumada T, Takai S, Matsushima-Nishiwaki R, Yoshimi N, et al. (2007) Expression levels of heat shock protein 20 decrease in parallel with tumor progression in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 17: 1309–1314.
24. Matsushima-Nishiwaki R, Adachi S, Yoshioka T, Yasuda E, Yamagishi Y, et al. (2011) Suppression by heat shock protein 20 of hepatocellular carcinoma cell proliferation via inhibition of the mitogen-activated protein kinases and AKT pathways. *J Cell Biochem* 112: 3430–3439.
25. Laemmli UK (1970) Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680–685.
26. Biéche I, Onody P, Tozlu S, Driouch K, Vidaud M, et al. (2003) Prognostic value of ERBB family mRNA expression in breast carcinomas. *Int J Cancer* 106: 758–765.
27. Fan G-C, Zhou X, Wang X, Song G, Qian J, et al. (2008) Heat shock protein 20 interacting with phosphorylated Akt reduces doxorubicin-triggered oxidative stress and cardiotoxicity. *Circ Res* 103: 1270–1279.
28. Su B, Karin M (1996) Mitogen-activated protein kinase cascades and regulation of gene expression. *Curr Opin Immunol* 8: 402–411.
29. Vlahos CJ, Matter WF, Hui KY, Brown RF (1994) A specific inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase, 2-(4-morpholinyl)-8-phenyl-4H-1-benzopyran-4-one (LY294002). *J Biol Chem* 269: 5241–5248.
30. Brophy CM, Lamb S, Graham A (1999) The small heat shock-related protein-20 in an actin-associated protein. *J Vasc Surg* 29: 326–333.
31. Seit-Nebi AS, Gusev NB (2010) Versatility of the small heat shock protein HSPB6 (Hsp20). *Cell Stress Chaperones* 15: 233–236.
32. Wang X, Zhao T, Huang W, Wang T, Qian J et al. (2009) Hsp20-engineered mesenchymal stem cells are resistant to oxidative stress via enhanced activation of Akt and increased secretion of growth factors. *Stem Cells* 27: 3021–3031.
33. Ueki K, Algenstaedt P, Mauvais-Jarvis F, Kahn R (2000) Positive and negative regulation of phosphoinositide 3-kinase dependent signaling pathways by three different gene products of the p85 α regulatory subunit. *Mol Cell Biol* 20: 8035–8046.
34. Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA (2010) The PI3K pathway as drug target in human cancer. *J Clin Oncol* 28: 1075–1083.
35. Jaiswal BS, Janakiraman V, Kljavin NM, Chaudhuri S, Stern HM, et al. (2009) Somatic mutations in p85 α promote tumorigenesis through class IA PI3K activation. *Cancer Cell* 16: 463–474.
36. Vogt PK (2011) PI3K p110 β : More tightly controlled or constitutively active? *Mol Cell* 41: 499–501.
37. Hong DS, Bowles DW, Falchook GS, Messersmith WA, George GC et al. (2012) A multicenter phase I trial of PX-866, an oral irreversible phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 18: 4173–4182.
38. Rodriguez-Viciana P, Warne PH, Dhand R, Vanhaesebroeck B, Gout I, et al. (1994) Phosphatidylinositol-3-OH kinase as a direct target of Ras. *Nature* 370: 527–532.
39. Tanaka K, Fujimoto Y, Suzuki M, Suzuki Y, Ohtake T, et al. (2001) Pi3-kinase p85 α is a target molecule of proline-rich antimicrobial peptide to suppress proliferation of ras-transformed cells. *Jpn J Cancer Res* 92: 959–967.

Topics of HCC

超高齢肝細胞癌患者に対する治療法の選択と予後 —後期高齢者との比較検討—

多田 俊史／熊田 卓*／豊田 秀徳

太田市市民病院消化器内科医長

太田市市民病院副院長*

はじめに

わが国は平均寿命、高齢者数、高齢化のスピードという3点において、世界一の高齢化社会となっている。わが国の高齢化率(65歳以上の人口が総人口に占める割合)は1997年に14.5%であり、いわゆる高齢社会となり、さらに2007年には21.5%となり超高齢社会となった。特に同年には75歳以上の高齢者の割合が10%を超えたことが報告されている¹⁾。

高齢者の増加に伴い、高齢者医療への需要はますます高まってきている。しかし、高齢者に対する医療提供は医療従事者にとって難しいものになっている。その原因としては、加齢に伴う生理的な変化によって疾患の現れ方も治療に対する反応も若年者とは異なること、複数の慢性疾患をもっていること、それに伴い薬剤数が増え相互作用や薬物有害事象が起こりやすいこと、高齢者を対象とした診療ガイドラインが十分に確立されていないこと、さらに若年者に対する診療ガイドラインの適用によ

り必ずしも良好な結果が得られないことなどが挙げられる²⁾。

肝癌はわが国における部位別にみた死亡順位のうち、男性では第5位、女性では第6位に位置し、男女合計では「肝」(肝および肝内胆管)の悪性新生物による死亡数は、依然として上位から4番目に位置しており、その数は3.2万人と推計されている³⁾。

これらの背景に伴い、われわれが日常診療で経験する肝細胞癌(HCC)患者も高齢者が増加しているものと考えられる。本稿では、当院での過去46年間のデータをもとに75歳以上の高齢HCC患者についてその背景、治療および予後について検討を行った。

対 象

対象は、1966～2012年の46年間に当院で経験したHCC患者2,528例中、HCC診断時の年齢が75歳以上の481例である。それらを75～84歳までの後期高齢者(n=445)と85歳以上の超高齢者(n=36)に分類し、各種の検討を行っ

た。検討内容は全2,528例における年代別の年齢層の推移と後期・超高齢者における患者背景、腫瘍背景、治療内容および予後である。

結 果

1. 年代別の年齢層の推移

図1に年代別の年齢層の推移を示す。1990年以前は65歳未満の非高齢者の割合は全体の60%以上を占めていたが、1990年代は高齢者と非高齢者の割合はほぼ同等となり、2000年代に入ると非高齢者の割合が減少し、高齢者の割合が70%以上と増加率が顕著である。そのなかでも、75歳以上の高齢者(後期高齢者+超高齢者)の割合が、1990年代の13.1%と比較して2000年代は30.1%と2倍以上の増加となっている。

2. 後期および超高齢者における検討

1) 患者背景

表1に患者背景を示す。性別、

背景肝、Child-Pugh分類および血小板の比較において、Child-Pugh分類の検討で後期高齢者と超高齢者で有意差が認められた($p=0.012$)。すなわち、後期高齢者に比較して超高齢者では肝予備能不良例の割合が多い結果となった。

2) 腫瘍因子

腫瘍因子に関して、まず腫瘍マーカーの検討において α -fetoprotein (AFP)および*lens culinaris* agglutinin-reactive AFP (AFP-L3)は後期高齢者と

超高齢者では有意差は認められなかった。Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II)に関しては後期高齢者に比較して超高齢者では有意に高値となった($p=0.027$)。続いて最大腫瘍径、腫瘍個数、門脈侵襲(Vp3以上)の検討では両者で有意差は認められなかった。しかし、Stageに関しては両者の間に有意差が認められた($p=0.018$)。

3) 治療内容

図2に初回治療に関する詳細

を提示した。まず治療介入の有無に関しては、治療介入なしの症例が後期高齢者は約25%であったのに対して、超高齢者では約60%であり、後期高齢者の2倍以上の割合であった。続いて治療介入例の検討では、後期高齢者では根治治療と考えられた肝切除および経皮的治療(エタノール注入療法、マイクロウェーブ凝固療法およびラジオ波焼灼療法)の割合が約45%であったのに対して、超高齢者では約20%の症例に対してのみ根治治療が施行されていた。特に超高齢者では肝切除施行例の割合が低値であった。逆に、肝動脈化学塞栓術(TACE)は超高齢者では根治治療とほぼ同じ割合で施行されていた。

治療介入例における治療回数(図3)では、後期高齢者では3回の症例が約10%認められ、さらに4回もしくは5回以上の症例も10%以上認められた。逆に超高齢者では4回以上の症例は認められず、90%以上の症例が1回もしくは2回の症例であった。ただし、両者において

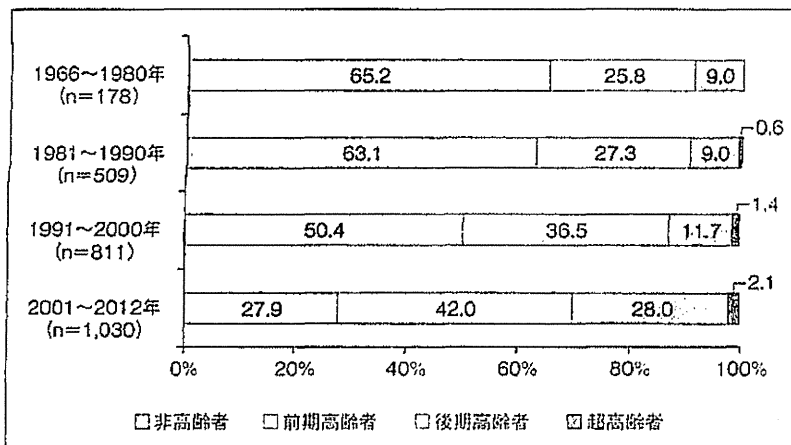


図1. 年代別の年齢層(n=2,528)

表1. 患者背景

	後期高齢者 (n=445)					超高齢者 (n=36)					p 値
年齢(歳)	78(75~84)					86(85~96)					<0.001
性別(男/女)	280/165					23/13					0.949
背景肝(B/C/B+C/非B非C/不明)	25	293	1	111	15	1	25	0	10	0	0.743
Child-Pugh分類(A/B/C)	291/117/37					23/5/8					0.012
血小板($\times 10^4/\mu\text{L}$)	12.9(1.2~90.7)					14.9(4.3~29.1)					0.749
AFP (ng/mL)	26.0 (0.3~660,000)					43.8 (2.4~430,000)					0.221
AFP-L3(陰性/陽性 $\geq 10\%$)	242/103					17/8					0.821
PIVKA-II (mAU/mL)	105(5~75,000)					998(5~75,000)					0.027
最大腫瘍径(cm)	3.1(0.7~17.6)					5.5(1.0~12.6)					0.099
腫瘍個数(単発/多発)	233/212					15/21					0.289
門脈侵襲Vp3以上(なし/あり)	383/62					29/7					0.509
Stage(I/II/III/IV A/IV B)	94	155	100	83	11	8	5	8	12	3	0.018
観察期間(年)	1.5(0.1~15.9)					0.6(0.1~5.1)					0.004

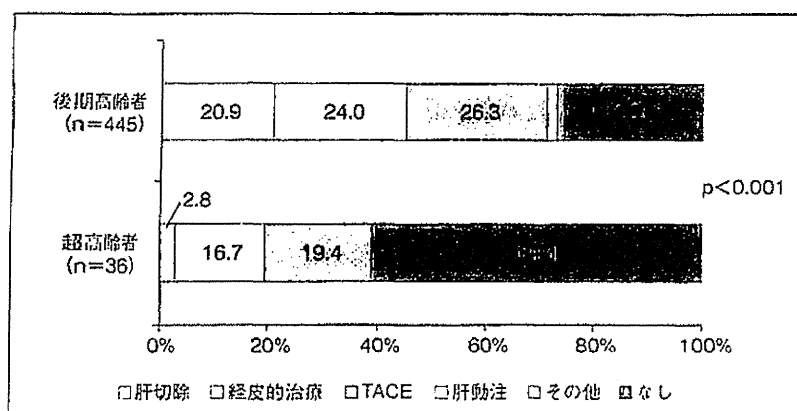


図2. 初回治療

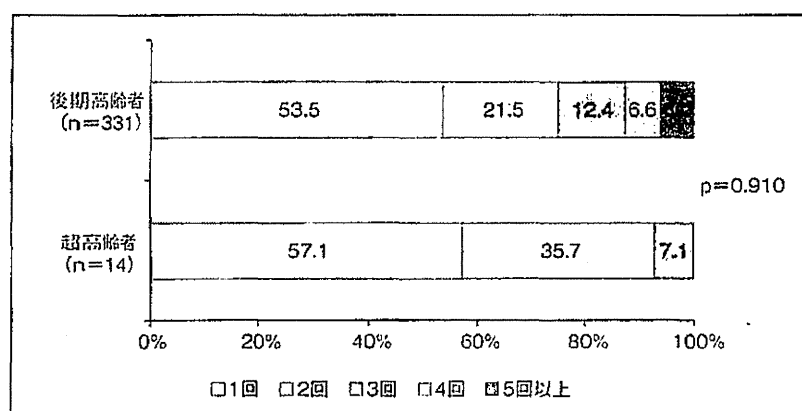


図3. 治療回数(治療介入例)

治療の回数に関しては統計学的な有意差は認められなかった。

4) 生存率および死因

図4に後期高齢者および超高齢者全体の累積生存率を示す。生存期間中央値(MST)は後期高齢者が2.2年であったのに対して、超高齢者では0.7年と有意に超高齢者が短い結果となった($p=0.006$, Log-rank検定)。続いて治療介入例のみの検討(図5)では、超高齢者の症例数が少なく十分な検討とはいえないが、MSTは後期高齢者が3.3年で超高齢者が3.7年であり両者に有意差

は認められなかった($p=0.787$, Log-rank検定)。死因に関しては両者間に有意差は認められなかったが、特に超高齢者では肝疾患関連死以外の死因の症例も一定の割合で認められた(図6)。

考 察

今回の検討からはHCC患者に対する高齢者の占める割合は1990年代以降で増加傾向を示しており、特に2000年代に入りその増加の程度が顕著な結果となった。これらの動向は、1990年代後半に高

齢社会となり、さらに2000年代に超高齢社会となったわが国の社会情勢を反映しているものと推測される。悪性新生物の死亡者数においてHCCの順位が依然として比較的高い順位に位置していることを考慮すると、日常診療において高齢HCC患者を診療する機会はさらに増えるものと思われる。

今回の検討では、高齢者のうち75歳以上を対象とし、75～84歳までを後期高齢者、85歳以上を超高齢者と定義して検討を行った。HCCを発症した後期および超高齢者の患者背景の検討では、肝予備能の比較において両者間に有意差が認められた。すなわち、Child-Pugh分類Cの患者の割合が後期高齢者では8.3%であったのに対して、超高齢者では22.2%と高値であった。これは超高齢HCC患者のなかに、ウイルス性肝炎患者で抗ウイルス療法の介入がなかった症例やburned out NASH¹⁾などの症例が含まれている可能性が考えられた。なお当院の以前の検討ではALT低値例でも高齢者は発症が認められることがあり³⁾、日常臨床では注意する必要がある。

腫瘍因子の検討では、まず腫瘍マーカーではPIVKA-IIにおいて超高齢者のほうが後期高齢者と比較して有意に高値となった。この理由としては、超高齢者の症例数が少なくさらに有意差は認められなかったものの、超高齢者において最大腫瘍径が後期高齢者と比較して大きい結果となっており、腫瘍のvolumeを表している可能性が考えられた。そのほか、腫瘍の

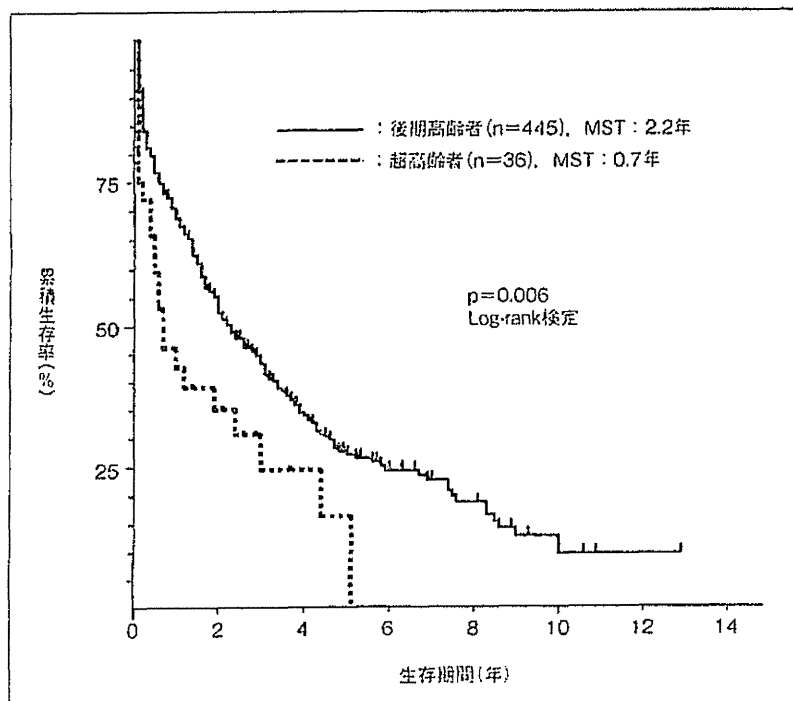


図4. 累積生存率(全症例)

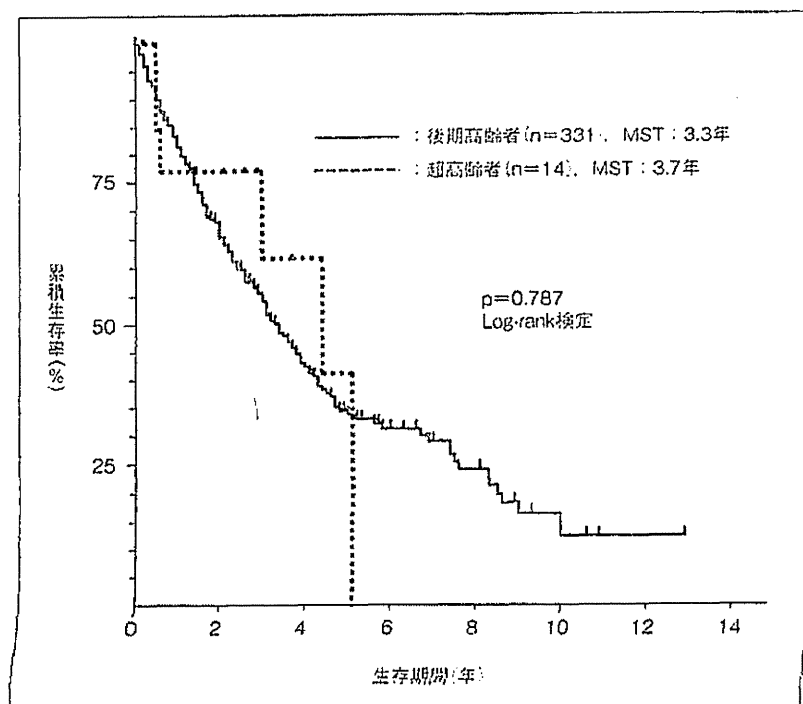


図5. 累積生存率(治療介入例)

進行度(Stage)においても両者間に有意差が認められた。

治療内容の検討では超高齢者の半数以上の症例は治療介入がなされていなかった。これはおそらく、加齢に伴うさまざまな身体状況や他の慢性疾患の併存、QOLや前述した肝予備能の問題が関係しているものと考えられる。癌を発症した超高齢者に対してどこまでの治療介入を行うかは日常診療のなかで常にわれわれ臨床医を悩ます問題であるが、患者やその家族の意見も十分尊重し、医学的な視点のみではなく社会的な視点も十分に考慮し、メリットがあると判断されるときにのみ治療介入をするべきと思われる。治療内容に関してはより根治度が高い肝切除に比較して、侵襲度の比較的低い経皮的治療やTACEなどの治療が超高齢者では多く施行されていた。また治療回数も大多数が2回以内であった。これらは超高齢者に対するQOLなどをより重視したHCCの治療法を選択した結果であることが考えられた。

生存率の検討では超高齢者の予後は後期高齢者と比較して有意に短い結果となったが、これはHCCのみならず、高齢者の生理的状況や慢性疾患の併存が大きく関係しているものと考えられ、肝疾患関連死以外の死因の割合が一定に認められることも考慮すると、妥当な結果であると考えられた。なお症例数の関係から十分な検討とはいえないが、治療介入例においては後期高齢者と超高齢者で生存率に有意差は認められず、

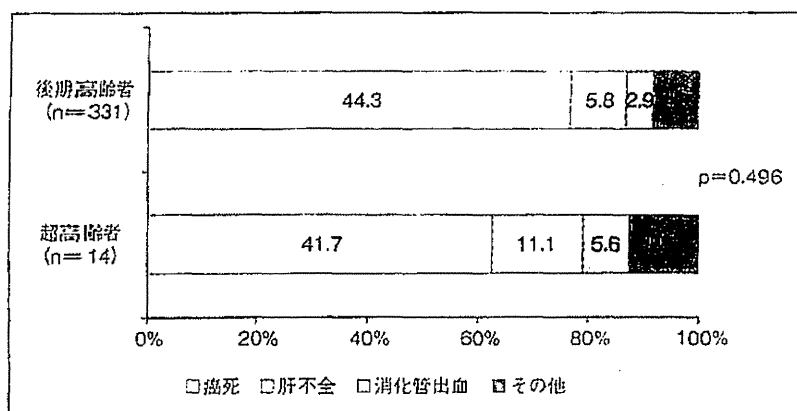


図 6. 死因

超高齢者に対して適切かつ必要な治療介入がなされていた結果を反映しているものと考えられた。

結 論

超高齢HCC患者に対しては患

者の身体的側面だけでなく、社会的な側面なども十分考慮して、治療介入の有無および治療内容の検討をするべきである。また、適切な治療介入がなされた場合は、超高齢者でも予後の延長が期待できるものと考えられる。

References

- 1) 総務省統計局・政策統括官・統計研修所：統計からみた我が国の高齢者(65歳以上). 2012
<http://www.stat.go.jp/data/topics/topi630.htm>
- 2) 日本老年医学会, 他 編：高齢者に対する適切な医療提供の指針. 2012
- 3) 田中純子, 三浦宣彦：わが国における肝癌の疫学, 肝・胆・膵 65 : 985-992, 2012
- 4) 岡上 武：NASHからの発癌機序, 肝癌診療マニュアル(第2版), 日本肝臓学会 編, 東京, 医学書院, 9-11, 2010
- 5) Kumada T, Toyoda H, Kiriya S, et al : Characteristics of elderly hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma patients. J Gastroenterol Hepatol 28 : 357-364, 2013

<症例報告>

肝細胞癌と鑑別が困難であった reactive lymphoid hyperplasia の 1 例

山本 健太^{1)*} 熊田 卓¹⁾ 桐山 勢生¹⁾ 谷川 誠¹⁾
 久永 康宏¹⁾ 豊田 秀徳¹⁾ 金森 明¹⁾ 多田 俊史¹⁾
 北畠 秀介¹⁾ 長谷川綾平¹⁾ 伊藤 隆徳¹⁾ 安藤 祐資¹⁾
 颯田 祐介¹⁾ 田中 達也¹⁾ 曾根 康博²⁾ 福里 利夫³⁾

要旨：71 歳女性。平成 23 年黒色便を主訴に受診し、食道静脈瘤破裂と診断し内視鏡的静脈瘤結紮術を施行した。その後肝腫瘍を認め精査目的で入院した。

US で腫瘍は描出できず、CTAP で低吸収域、CTHA で早期濃染される境界明瞭な腫瘍として描出された。しかし CTHA 造影後期相でコロナ濃染を認めず、EOB 造影 MRI 検査肝細胞相でも腫瘍が典型的な肝細胞癌ほど低信号を示さなかったため Single level dynamic CTHA (SL-CTHA) を施行した。SL-CTHA では中心部の一部を除き腫瘍全体が濃染された。肝細胞癌が否定できず腹腔鏡下肝 S6 部分切除術・胆嚢摘出術を施行した。特発性門脈圧亢進症及び中心部の一部に線維化を含む reactive lymphoid hyperplasia (RLH) と診断した。

RLH は稀な疾患で、SL-CTHA が鑑別の一助になると考えられ、若干の文献的考察をふまえて報告する。

索引用語： reactive lymphoid hyperplasia 肝細胞癌
 Single level dynamic CTHA

はじめに

Reactive lymphoid hyperplasia (RLH) は悪性リンパ腫に類似するリンパ球増殖を認める良性腫瘍¹⁾である。肝臓に発生するのは非常に稀で、肝細胞癌 (HCC) との鑑別が非常に困難である^{2,3)}。今回われわれは Single level dynamic CT during Hepatic Arteriography (SL-CTHA) を行い、詳細に血流動態を把握することができた RLH を経験したため報告する。

症 例

患者：71 歳、女性。

目的：肝腫瘍精査。

家族歴：特記すべきことなし。

嗜好歴：喫煙・飲酒・薬物使用など無し。

職業：美容師。

既往歴：27 歳：肺炎（開腹術：詳細不明）。

現病歴：平成 23 年 9 月、心窩部痛・黒色便を主訴に救急外来を受診した。緊急上部消化管内視鏡検査が施行され食道静脈瘤破裂と診断された。内視鏡的静脈瘤結紮術が施行され緊急入院となった。軽快退院後の外来精査で施行した腹部 MRI 検査で肝腫瘍が指摘され、精査のため入院となった。

入院時現症：身長 160.5 cm、体重 53.9 kg、体温 36.5 度、心拍数 63/分整、血圧 134/55 mmHg。腹部正中の手術創を除き特記すべき身体所見を認めなかった。

入院時血液検査 (Table 1)：軽度の貧血及び血小板の著明な低下を認めた。HBs 抗原・HCV 抗体は陰性であった。HBc 抗体陽性であるが、B 型肝炎ウイルス量は未検出であった。また HCC の腫瘍マーカーは基準範囲内であった。

腹部単純/造影 CT 検査 (Fig. 1)：肝左葉の腫大と脾腫を認めた。腫瘍は肝 S6 辺縁に門脈相 (c) で淡い低吸収域として描出されたが単純 (a)・動脈相 (b)・平衡相 (d) での指摘は困難であった。

1) 大垣市民病院消化器内科

2) 大垣市民病院放射線科

3) 帝京大学医学部病理学講座

*Corresponding author: apatch_fan@yahoo.co.jp

<受付日2013年3月29日><採択日2013年9月3日>

Table 1 Laboratory date on admission

WBC	5120 / μ L	TTT	3.0 U	IgM	63 mg/dL
RBC	299×10^4 / μ L	ZTT	10.6 U	T-Cho	115 mg/dL
Hb	9.5 g/dL	AST	25 IU/l	Na	138 mEq/L
Hct	26.7 %	ALT	17 IU/l	K	4.0 mEq/L
Plt	2.4×10^4 / μ L	r-GTP	57 IU	Cl	103 mEq/L
PT	78 %	T-Bil	1.3 mg/dl	CRP	0.04 mg/dL
APTT	94 %	ALP	215 IU/l	ANA	40 未滿
HBs-Ag	(-)	ChE	147 IU/l	AMA-2	5.0 未滿
HBs-Ab	(-)	LDH	171 IU/l	Anti-LKM-1-Ab	5.0 未滿
HBc-Ab	(+)	BUN	8.3 mg/dl	SMA	20 未滿
HBV-DNA	(-)	Cre	0.4 mg/dl	Insulin	3.1 μ IU/mL
HCV-Ab	(-)	TP	7.0 g/dl	hyaluronic acid	23.8 ng/mL
ICG-R (15)	6.50 %	ALB	3.9 g/dl	AFP	2.7 ng/dL
HbA1c	4.2 %	IgG	1071 mg/dl	AFP-L3	0.5 % 未滿
		IgA	335 mg/dl	PIVKA-II	14.0 mAU/mL

ICG-R (15); indocyanine green test (score at 15 mins)
ANA: antinuclear antibody.
SMA: smooth muscle antibody.
AMA-2: anti-mitochondrial M2 antibody
Anti-LKM-1-Ab: antiliver-kidney microsome-1 antibody

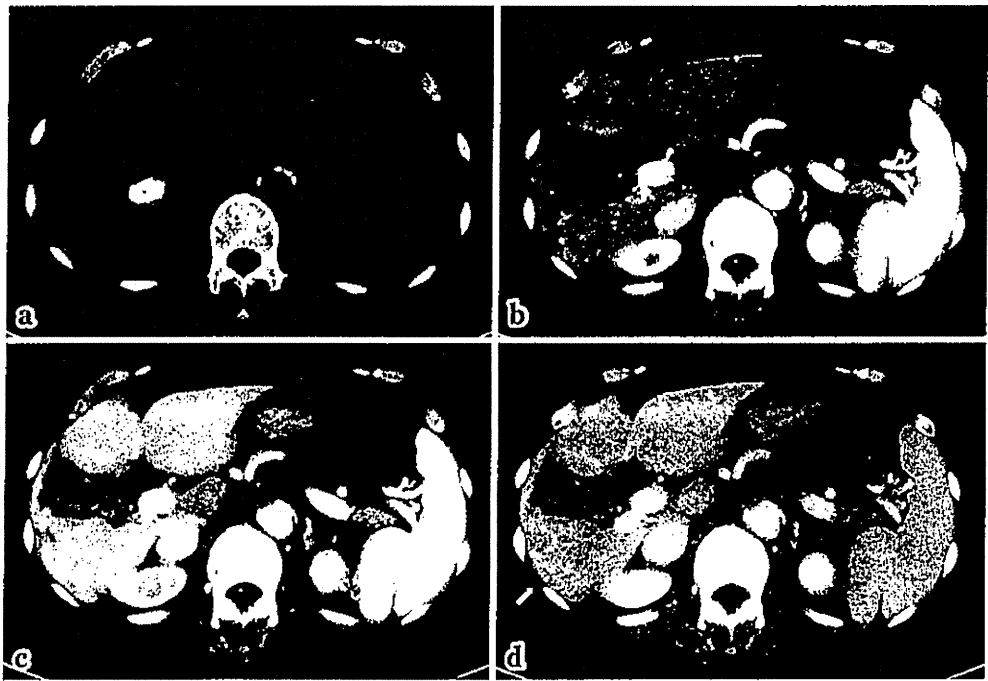


Fig. 1 It was difficult to identify the tumor on the plain, arterial and equilibrium phase. Only on the portal phase, we can identify the tumor as a slight low mass.

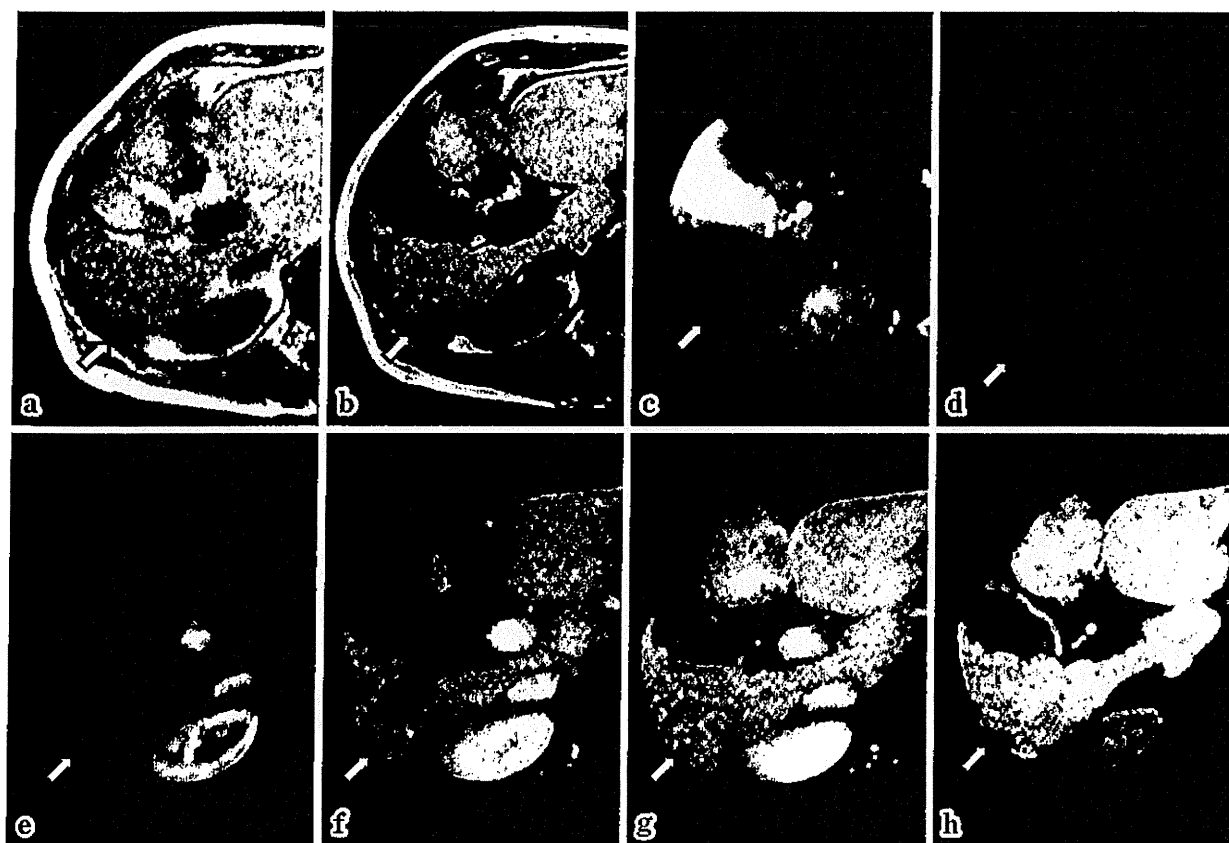


Fig. 2 Magnetic resonance images (MRI) showed a low intensity lesion in in-phase/opposed phase (a/b) on T1 weighted image and a high intensity mass lesion on T2 weighted image. (c) On the diffusion-weighted image the mass was identified as a hyperintense nodule (ADC value $b = 800: 0.73 \times 103 \text{ mm}^2/\text{sec}$). (d) The tumor was identified as a hyperintense nodule on the early phase (e) and it was washed out on the late phase of Gd-EOB-DTPA enhanced MRI. (f/g) On the hepatobiliary phase, the tumor was observed as a hypointense nodule. (h)

腹部単純/造影 MRI 検査 (Fig. 2) : 腹部単純 MRI では S6 辺縁に T1 強調画像で in-phase (a)/opposed phase (b) 共に低信号, T2 脂肪抑制 (c) ではやや高信号の径 9 mm の腫瘤を認められた。Diffusion (d) ではやや高信号の腫瘤として描出された。ADC map ($B = 800$) では ADC 値 0.73 と低値を示した。Gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid (EOB) を用いた腹部造影 MRI 検査では動脈早期相 (e) で濃染されその後 washout (f/g) の所見が認められた。肝細胞造影相 (h) ではやや低信号の結節として描出された。

造影超音波検査 (Sonozoid®; Fig. 3) : 腫瘤は B モードでは描出されなかったが、動脈優位相で腫瘤内に細やかな染色を認め (a, b, c), その後全体が強く染色された (d, e)。門脈優位相では washout され、後血管相では全体が欠損像として描出された (f)。

CT Angiography : CT during Arterial Portography (CTAP) では低吸収域を示し, CT during Hepatic Arteriography (CTHA) 早期相では早期濃染が認められたが、後期相では明らかなコロナ濃染の所見は認めなかった。

SL-CTHA (Fig. 4) : 腫瘤は早期から全体的に濃染されたが (a, b), 中心部の一部は濃染されず (c, d, e) 明確なコロナ濃染は認めなかった (f, g, h)。また血管造影検査からは肝外門脈閉塞症及びバッド・キアリ症候群を示唆する所見は認めなかった。

以上の結果より、明らかなコロナ濃染所見は認められなかった。しかし多血化した HCC が否定できず患者に十分に説明したところ外科的治療を希望されたため肝 S6 部分切除術・胆嚢摘出術を施行した。

摘出標本 (Fig. 5) : 単純結節様に類似する被膜の無

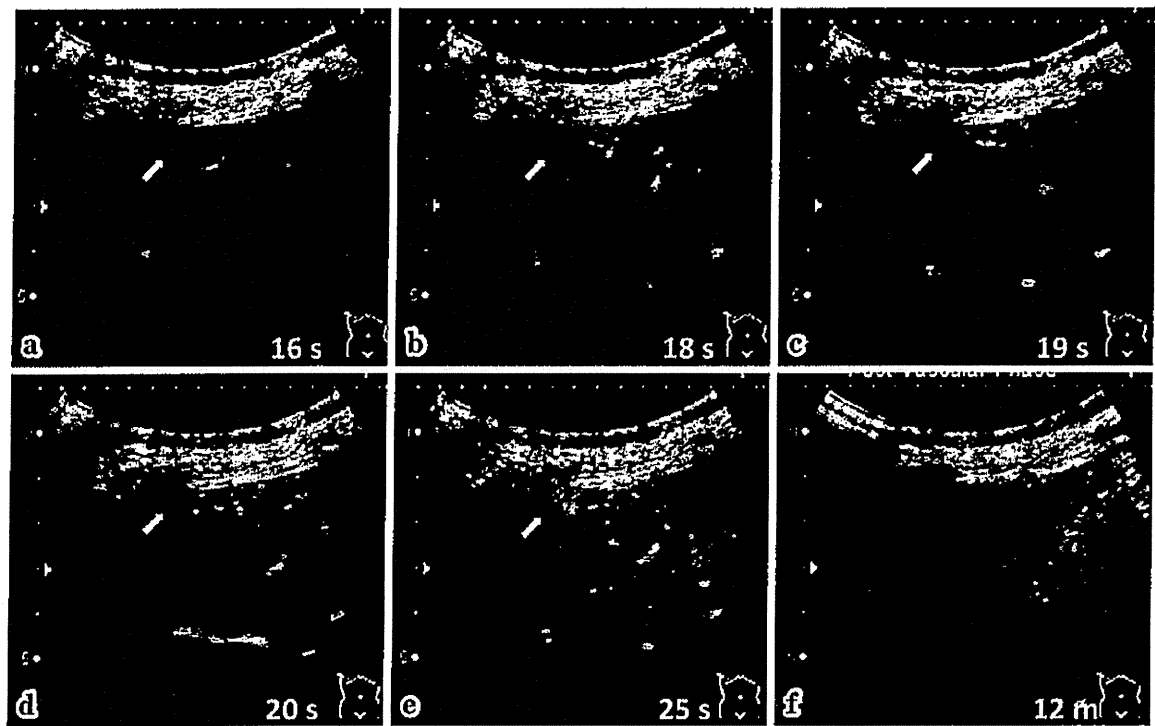


Fig. 3 Sonazoid enhanced ultrasonograms showed hyperperfusion in vascular phase. The entire tumor was perfused in the late phase, and had perfusion defect in the Kupffer phase.

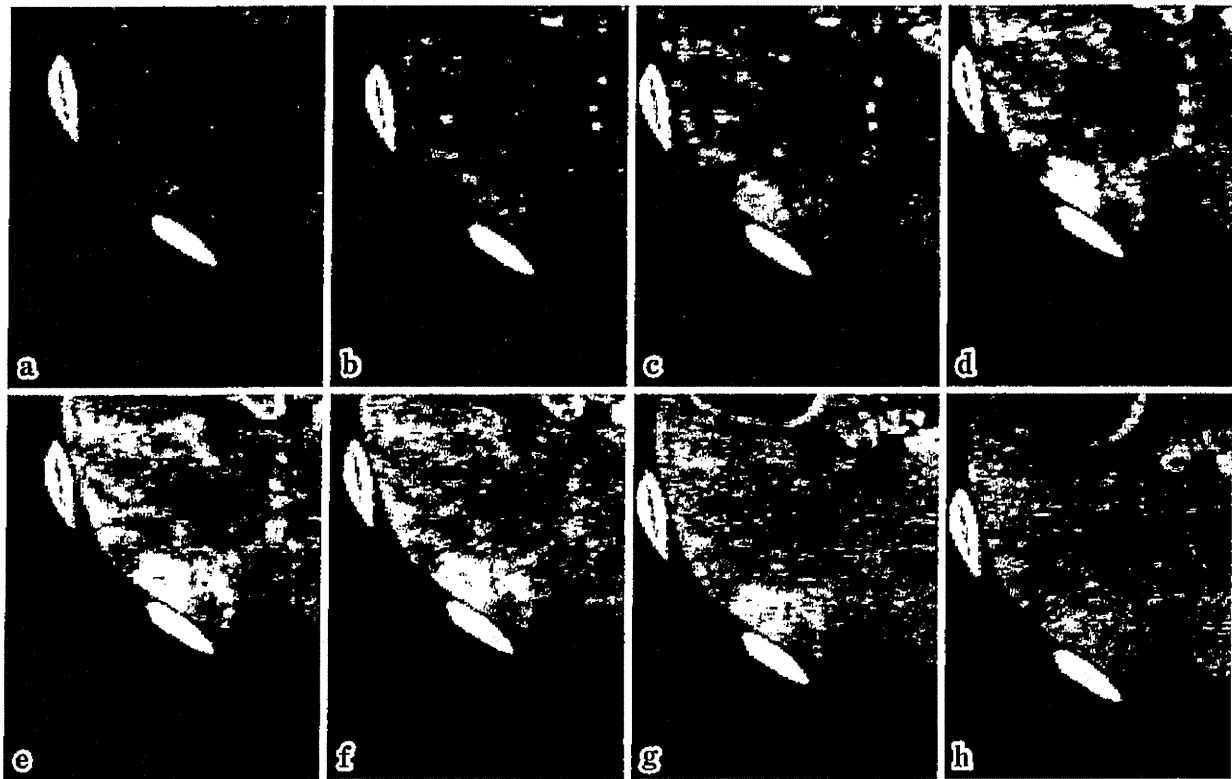


Fig. 4 The tumor showed a early enhancement, but the central of the tumor was not enhanced. The conona enhancement could not be detected.

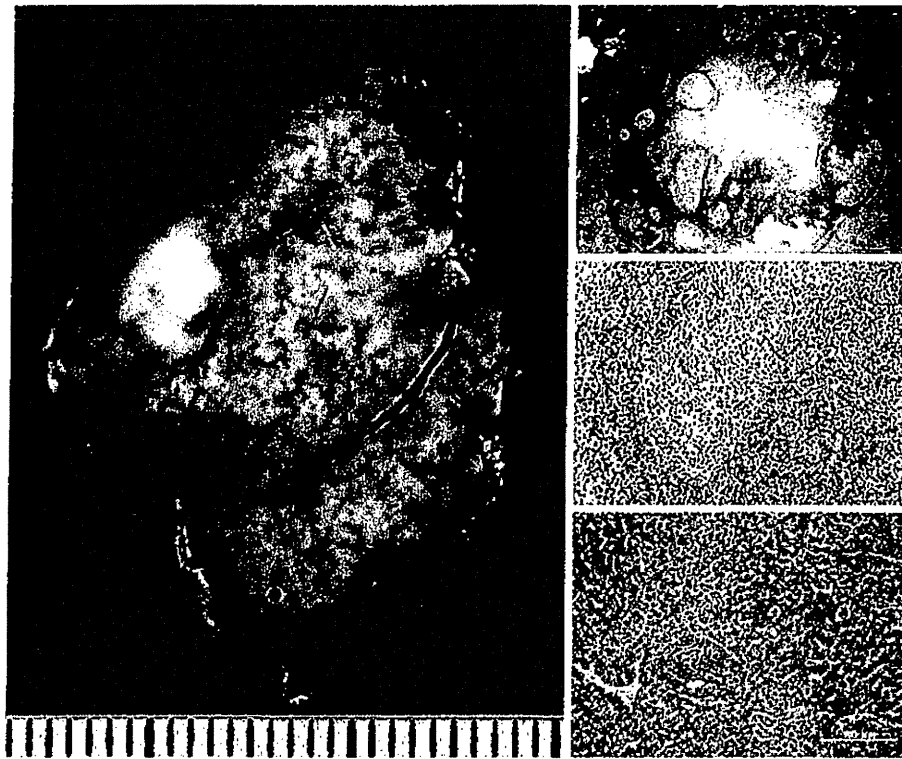


Fig. 5 The histopathological findings of the tumor showed a lot of lymphoid follicles with germinal center. It had central fibrosis. CD20 was positive, CD3, CD138, IgG4 and Bcl-2 overexpression were all negative.

い単結節を形成していた。非腫瘍部の炎症細胞浸潤は少なく、線維化も乏しく肝硬変の所見を認めなかった。しかし門脈の減少と一部の肝内末梢門脈枝と中心静脈の配置がやや不規則であった。門脈域に軽度の線維化を伴っていた。腫瘍は顕著な硝子変性と多数の肥大したリンパ濾胞で形成され、中心は一部線維化を伴っていた。上皮細胞は含まれておらず、免疫染色では CD20 陽性、CD3CD138、及び IgG4 は陰性であった。Bcl-2 過剰発現は認められなかった。

以上より腫瘍は RLH、背景肝は血球減少や脾腫・食道静脈瘤を認め病理所見と総合して特発性門脈圧亢進症と診断した。術後経過は良好で第 15 病日、合併症なく退院した。

考 察

RLH は胚中心の反応性過形成を示し、個々のリンパ球の異型が少なく polyclonal な増殖を認めるものと定義され、悪性リンパ腫に類似するリンパ球増殖を認める良性腫瘍¹⁾である。消化管・肺・眼窩・皮膚などに生じ

ることが知られている⁴⁾が、肝臓に局限する RLH は非常に稀であり、現在までに 40 例が報告されている⁵⁾。その名称に関しても統一されておらず、偽リンパ腫 (hepatic pseudolymphoma) や nodular lymphoid of the liver など様々な疾患名で報告されていた。今日では免疫染色の発達やリンパ腫との混同による誤解を生じることを考慮し、形態学的所見に合わせて反応性リンパ球過形成 (reactive lymphoid hyperplasia) や反応性リンパ濾胞過形成 (reactive follicular hyperplasia) などの名称が使用されることが多い⁶⁾。

1983 年から 2012 年までの期間に医学中央雑誌を用いて「肝臓」、「reactive」、「lymphoid」、「過形成」、「hyperplasia」、「偽リンパ腫」、「pseudolymphoma」のキーワードで会議録を除いて検索したところ 25 件が報告されており、症例報告は 16 例 (Table 2) であった。年齢の中央値は 64 (38-77) 歳であり、男性 2 例・女性 14 例と明らかに女性に多かった。4 例で背景にウイルス性慢性肝炎が認められた。腫瘍は多くが単発で 11 例 (64%) が辺縁に存在し、長径中央値は 17 (7-47) mm であっ

Table 2 Cases of reactive lymphoid hyperplasia

No.	Author	Year	Age	Gender	Diagnosis	Liver disease	Segment	location*	Size (mm)	US	CT	CT (early)
1	Katayanagi	1994	66	F	PL	nothing	7	periphery	10	hypo	low	low
2	Tanizawa	1996	67	F	RLH	nothing	3	periphery	20	hypo	low	Sl.high
3	Endo	1996	38	F	PL	nothing	7	periphery	18	hypo	low	peripheral enhancement
4	Mori	2002	49	F	PL	CH (B)	7.8	central	18	hypo	low	high
5	Okuhama	2003	70	M	PL	nothing	6	periphery	47	hypo	—	Sl.high
6	Shiozawa	2004	51	F	RLH	nothing	3	periphery	20	hypo	low	high
7	Yoshikawa	2005	58	F	PL	—	7	periphery	—	hypo	low	—
8	Mehara	2006	72	F	RLH	nothing	2.3	central	15	hypo	low	high
9	Ohta	2006	63	F	PL	—	posterior lobe	central	16	hypo	low	high
10	Takahashi	2007	77	F	RLH	RK	3	periphery	15	hypo	low	Sl.high
11	Miyamoto	2007	60	F	PL	nothing	8	central	15	hypo	low	Sl.high
12	Yamazaki	2011	71	F	RLH	CH (C)	5	periphery	24	hypo	low	high
13	Yamada	2011	42	M	RLH	CH (B)	3	periphery	—	—	Sl.low	high
14	Tanaka	2011	62	F	PL	nothing	6	central	20	hypo	—	high without central point
15	Osame	2011	60	F	PL	nothing	multiple	central	multiple	—	—	Sl.high
16	Suzuki	2012	65	F	RLH	CH (C)	4	periphery	7	un-clear	low	high
17	our case	2012	71	F	RLH	nothing	6	periphery	9	un-clear	iso	iso

Location*: Was the tumor located on the periphery or central of the liver?

RLH: reactive lymphoid hyperplasia of liver. PL: pseudolymphoma of the liver

CH (B): chronic hepatitis B. CH (C): chronic hepatitis C

surface: the tumor located near the surface of liver

EOB: Gadoliniummethoxybenzyl-diethylenetriamine-enhanced magnetic resonance imaging (MRI)

HBP: hepatobiliary phase

SPIO: superparamagnetic iron oxide

Ope: operative therapy

HP: eliminate *Helicobacter pylori* from the stomach

Sl: Slight

— : undescribed

of liver or pseudolymphoma of the liver (1983-2012)

CT (portal)	CTAP	CTHA (early)	CTHA (late)	MRI (T1WI)	MRI (T2WI)	MRI (Diffusion)	EOB (HBP)	SPIO	Treatment
low	-	-	-	-	-	-	-	-	Ope
-	-	-	-	-	-	-	-	-	Ope
central enhancement	-	-	-	low	high	-	-	-	Ope
wash out	defect	whole enhancement	Sl.high	-	-	-	-	-	Ope
-	-	-	-	low	high	-	-	-	Ope
low	defect	whole enhancement	Sl.high	-	-	-	-	-	Ope
peripheral enhancement	defect	peripheral enhancement	-	-	-	-	-	-	-
low	defect	peripheral enhancement	-	low	high	-	-	-	Ope
wash out	defect	high	ring like area	-	-	-	-	-	HP
peripheral enhancement	-	-	-	Sl.low	high	-	-	low	Ope
wash out	-	-	-	low	high	high	-	low	Ope
wash out	-	-	-	low	high	-	-	-	Ope
high with vessale enhancement	-	-	-	low	high	high	-	-	Ope
-	-	-	-	low	high	high	low	-	Ope
Sl.high with vessale	-	-	-	Sl.low	Sl.high	high	low	-	Ope
wash out	defect	whole enhancement	corona	low	high	-	-	low	Ope
Sl.low	defect	whole enhancement	Sl.high	low	high	high	low	-	Ope

た。また特発性門脈圧亢進症を合併する報告は認めなかった。

画像検査の特徴としては腹部超音波検査では境界明瞭な低エコー腫瘍として描出されることが多く、造影検査では造影 CT、造影超音波共に早期に濃染される血流豊富な腫瘍として描出されることが多い。また CTAP では低吸収域として描出される。SL-CTHA を施行した報告は認めなかった (Table 2)。

これらの特徴から HCC との鑑別点が問題となる。今までの報告では山田ら⁷⁾や Osame ら⁸⁾がダイナミック造影 CT 検査の動脈相で腫瘍内部に肝動脈、門脈の末梢枝が指摘できることが鑑別に有用な所見として報告している。これは肝動脈や胆管が腫瘍内に取り込まれたことにより表現される特徴的な所見として HCC との鑑別に有用であると考えられるが、これらの所見を認めない報告も多い。EOB による造影 MRI 検査では肝細胞造影相で HCC と同様に低信号を示すため鑑別には有用ではない。また superparamagnetic iron oxide (SPIO) を用いた造影 MRI 検査でも同様に有用性は示されなかった。これは Kupffer 細胞及び正常肝細胞が RLH と置き換わり存在しないためと考えられる。さらに報告された症例も少なく、現時点では確実に HCC と鑑別するのに有用な共通する特徴的な所見は明確ではない。

本症例は食道静脈瘤及び脾腫、血小板減少など門脈圧亢進を示唆する所見を認めた。一方で上腸間膜動脈造影門脈相では明らかな異常は認めなかった。門脈圧亢進があるのは脾腫・食道静脈瘤から明らかであり、その他の原因が同定出来ないこと、また病理検査所見を総合して特発性門脈圧亢進症診断のガイドラインに準じて特発性門脈圧亢進症と診断した。腫瘍は B モードで描出ができなかったものの、CTAP で低吸収域、CTHA で早期濃染される境界明瞭な腫瘍として描出された。しかし CTHA 後期相でコロナ濃染を認めず、EOB 造影 MRI 検査肝細胞相でも腫瘍が典型的な HCC ほど低信号を示さなかったため HCC との鑑別が必要と考え SL-CTHA を施行した。

SL-CTHA では中心部の一部が造影されなかった。同部位は線維化した腫瘍中心部に一致していた。線維化巣の造影効果に関しては田中ら⁹⁾が造影 MRI 検査で中心部のみが造影されない LRH を報告しており、線維化巣のみ造影効果を示さない可能性を示している。この所見のみで HCC と鑑別することは困難である。しかし非濃染結節から多血化した HCC の一部などでは辺縁の一部が染まらないことが認められることはあるが、中

心部が造影されないというのは HCC としては比較的稀な所見と考えられる。この所見は SL-CTHA で明瞭に描出された。LRH を考慮するきっかけとなる可能性が示されるため、今後さらなる症例の集積と検討が必要である。

治療については、多くの症例で HCC や転移性肝癌との鑑別ができないことから外科的切除が行われている。しかし一般的に良性腫瘍と考えられており、自然消退した報告¹⁰⁾やヘリコバクター・ピロリの除菌療法により腫瘍の縮小を認めた報告¹¹⁾もある。悪性転化は非常に稀であり 2 年の経過観察の後に低 grade の悪性リンパ腫に変化した報告¹²⁾が 1 例あるのみである。しかしこれは初診時に病理組織所見でリンパ球の大小不同があり、定期的に経過観察を行うことで診断し得るとしている。したがって、RLH を疑う症例では可能であれば肝生検などで診断を行い、注意深く経過観察を行うことで不要な肝切除を避けることができ得ると考えられている。本症では後ろ向きに検討しても肝細胞癌と鑑別は困難であったが、SL-CTHA の結果から肝生検を検討することも必要であったかと考えられた。

まとめ

HCC と鑑別が困難であった RLH の一例を経験した。SL-CTHA の腫瘍中心部が造影されない点は HCC との鑑別の一助となる可能性が示されたが HCC との鑑別は困難であり今後さらなる症例の集積と検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) Yoshikawa K, Konisi M, Kinoshita T, et al. Reactive lymphoid hyperplasia of the liver: literature review and 3 case reports. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 1349—1353. doi: 10.5754/hgel10417. Review
- 2) 市川太郎, 中原 圓, 鳥羽正浩, 他. 肝の偽リンパ腫. *消化器画像* 2001; 3: 103—105
- 3) 田中智浩, 藤田博文, 細野雅義, 他. 肝 pseudolymphoma の 1 例. *外科* 2011; 73: 908—910
- 4) 廣重嘉一郎(福岡市民病院), 田辺雄一. 「日本臨床別冊肝・胆道系症候群 肝臓編(上)」1995, p333—335
- 5) 鈴木史恭, 横山隆秀, 秋田眞吾, 他. 術前に肝細胞癌と診断された肝 Reactive lymphoid hyperplasia の 1 例. *日消外* 2012; 45: 400—409
- 6) 大田泰徳. 肝臓編 肝細胞癌以外の肝腫瘍 肝偽リンパ腫. 「日本臨床 別冊肝・胆道系症候群 II」2010, p357—360
- 7) 山田康成, 森 宣, 高司 亮. Clinical Challenge この画像から何が読めるか? *肝胆脾画像* 2011; 13: 660—663
- 8) Osame A, Fujimitsu R, Ida M, et al. Multinodular pseudolymphoma of the liver: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *Jpn J Radiol* 2011; 29: 524—527
- 9) 田中智浩, 藤田博文, 細野雅義, 他. 肝 pseudolymphoma の 1 例. *外科* 2011; 73: 908—910
- 10) Zen Y, Fujii T, Nakanuma Y. Hepatic pseudolymphoma: a clinicopathological study of five cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2010; 23: 244—250
- 11) Ota H, Isoda N, Sunada F, et al. A case of hepatic pseudolymphoma observed without surgical intervention. *Hepatol Res* 2006; 35: 296—301
- 12) Sato S, Masuda T, Oikawa H, et al. Primary hepatic lymphoma associated with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1669—1673

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

A case of reactive lymphoid hyperplasia of liver mimicking hepatocellular carcinoma: A case report

Kenta Yamamoto^{1)*}, Takashi Kumada¹⁾, Seiki Kiriya¹⁾, Makoto Tanikawa¹⁾, Yasuhiro Hisanaga¹⁾, Hidenori Toyoda¹⁾, Akira Kanamori¹⁾, Toshifumi Tada¹⁾, Syusuke Kitabatake¹⁾, Ryouhei Hasegawa¹⁾, Takanori Ito¹⁾, Yuusuke Andou¹⁾, Yuusuke Satta¹⁾, Tatsuya Tanaka¹⁾, Yasuhiro Sone²⁾, Toshio Fukusato³⁾

We describe a case of hepatic reactive lymphoid hyperplasia (RLH) which developed in a 71-years old Japanese woman. At first she admitted to our hospital because of the esophageal varices rupture. After her treatment, she was found to have a nodule in the liver. Her hepatitis viral-associated antigen/antibody was negative and liver function tests and tumor markers were all within normal limits without her platelet count which was 24,000/ μ l. Gadolinium ethoxybenzyl-diethylenetriamine-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) and Sonazoid-enhanced ultrasonography were suggestive of hepatocellular carcinoma (HCC). CT angiography showed classical HCC enhancement pattern that tumor had increased perfusion at computed tomography during hepatic arteriography (CTHA) and a perfusion defect at computed tomography during arterial portography (CTAP). But the tumor did not have the clearly corona enhancement. We diagnosed atypical HCC. The patient was subjected to laparoscopic partial resection of the 6th segment of the liver and the final histological report showed idiopathic portal hypertension and RLH. She was discharged without complications.

RLH is a rare benign lesion in the liver. This case is very difficult to get the preoperative diagnosis. But we have to collect the more information about RLH to avoid unnecessary surgery.

Key words: reactive lymphoid hyperplasia hepatocellular carcinoma
Single level dynamic CTHA

Kanzo 2013; 54: 755—764

1) Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital

2) Department of Radiology, Ogaki Municipal Hospital

3) Department of Pathology, Teikyo University, School of Medicine

*Corresponding author: apatch_fan@yahoo.co.jp