

臨床病理検討会報告

低血糖症状をともなった胆管細胞癌の1剖検例

臨床担当：松浦 啓吾 (研修医)・成瀬 宏仁 (消化器内科)
 病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

A case of cholangiocellular carcinoma with hypoglycemia

Keigo MATSUURA, Hirohito NARUSE, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : cholangiocellular carcinoma – NICTH – IGF-II

要 旨

症例は70歳代，男性．心窩部痛を主訴に近医受診し肝腫瘍疑いで，当院に紹介となった．精査の結果，胆管細胞癌 cStage IVB の診断となり，化学療法を開始したが，全身状態の悪化により，自宅での緩和治療の方針となった．その後，意識障害を来し救急搬送されたところ，著明な低血糖を認めた．低血糖改善後も意識障害は遷延し，死亡した．剖検施行し．腫瘍細胞を抗 IGF-II 抗体で免疫染色したところ陽性を示し，低血糖症状を呈した背景に，胆管細胞癌による IGF-II の産生があったと推測された．

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】70歳代男性

【主 訴】心窩部痛

【現病歴】

X年3月頃より心窩部痛を自覚し，4月17日近医を受診した．胸腹部単純CTで肝外側区に直径30mmの腫瘍性病変と末梢胆管拡張を認め，4月19日当院消化器内科を紹介受診し，精査加療目的に4月23日同科入院となった．

【既往歴】

脳幹梗塞 (60歳)，糖尿病，高血圧

【家族歴】

がんの家族歴あり (父・不明，兄・大腸癌)

【生活歴】

飲酒歴：焼酎1合/日，喫煙歴：20本/日，24-64歳

【入院時検査結果】

入院時血液検査所見 (表1)

生化学検査で，Glu 206mg/dL，HbA1c 6.7%と軽度耐糖能異常を認めた．肝胆道系酵素の上昇は認めなかった．肝炎ウイルスマーカーはHBs抗原，HBs抗体，HBc抗体，HCV抗体がいずれも陰性であった．腫瘍マーカーはCA19-9が316U/mLと有意な上昇を認めた．

表1 入院時血液検査

[血算]		[生化学]		[血清診断]	
WBC	4700 / μ L	T-Bil	0.6 mg/dL	HBs 抗原	(-)
Neu	71.2 %	TP	7.2 g/dL	HBs 抗体	(-)
Lym	20.0 %	Alb	3.9 g/dL	HBc 抗体	(-)
Mon	5.9 %	ALP	228 U/L	HCV 抗体	(-)
Eos	2.1 %	AST	23 U/L	抗核抗体	(+) 40倍
Baso	0.8 %	ALT	15 U/L	抗ミトコンドリア抗体	(-)
RBC	451 $\times 10^4$ / μ L	LDH	197 U/L	AFP	2.0未満 ng/mL
Hb	13.8 g/dL	γ -GTP	43 U/L	CEA	48.1 ng/mL
Plt	25.9 $\times 10^4$ / μ L	AMY	82 U/L	CA19-9	316 U/mL
		Na	137 mEq/L	PIVKA-II	17 U/mL
		K	5 mEq/L		
		PTSec	12.2 Sec		
		Cl	103 mEq/L		
		PT%	88.6 %		
		Ca	9.2 mEq/L		
		APTT	317 Sec		
		BUN	18.3 mg/dL		
		Fib	523 mg/dL		
		Cr	0.90 mg/dL		
		FDP	6 μ g/mL		
		CRP	3.38 mg/dL		
		AT III	84 %		
		Glu	206 mg/dL		
		HbA1c	6.7 %		

【入院時画像所見】

腹部エコー (図1)：

肝 S2/3に30 \times 28mmの腫瘍性病変の存在を認める．



図1 腹部エコー

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2020年2月3日 受理日：2020年3月2日

やや境界不明瞭だが一部辺縁に低エコー帯を伴っている。腫瘍より末梢の胆管拡張あり。

腹部 CT (図 2) :

肝 S2, 3内に37×36mm 程の辺縁不整な腫瘤性病変を認めた。腫瘍内部は不均一であり、動脈相では造影効果が乏しく、門脈相および平衡相で徐々に不均一な造影増強効果を認めていることから、肝内胆管癌を疑う。病変より末梢側で肝内胆管 B2, B3の拡張認める。

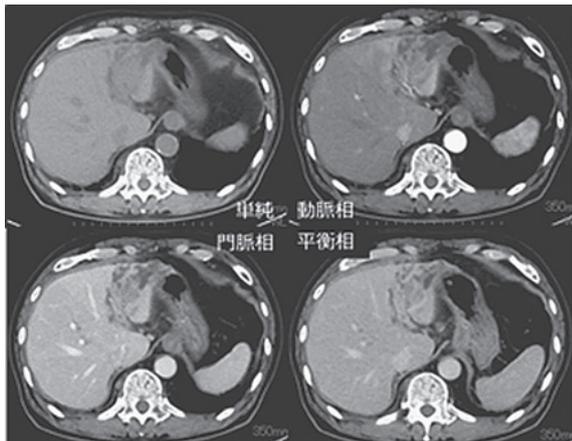


図 2 腹部 CT



図 3 MRCP

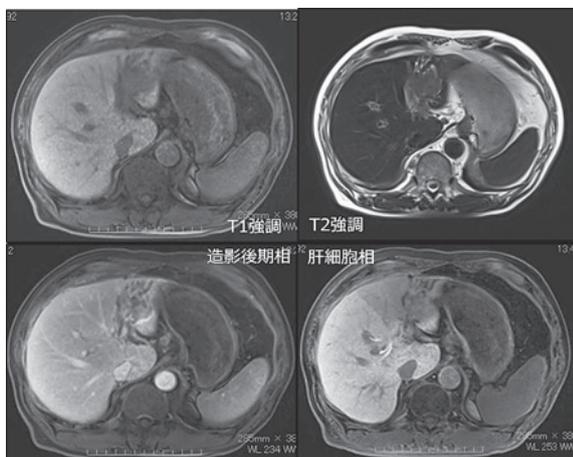


図 4 腹部 MRI (EOB-MRI)

また腹部大動脈周囲リンパ節の複数個腫大、左鎖骨上リンパ節の腫大、肝十二指腸間膜内リンパ節や腹腔動脈周囲リンパ節、右横隔膜下リンパ節腫大を認める。また傍結腸溝周囲の腹膜や大網、膀胱直腸窩に数ミリ大の結節影を認める。

MRCP (図 3) :

肝左葉外側区の B2, 3胆管拡張あり、B2根部の狭窄認める。また B4の完全閉塞を認める。胆嚢、肝外胆管の病的拡張は見られなかった。HASTE 横断像で嚢頭後部に24mmのリンパ節腫大を認める。

EOB-MRI (図 4) :

肝 S3に40mm程の T1強調で低信号、T2強調で淡い高信号を示す腫瘤を認める。造影ダイナミック像では明瞭な早期濃染はみられないが、後期相にて遷延性に不均一な造影増強効果を認める。肝細胞相では左葉全体に信号低下を認める。

頭部 MRI :

拡散強調像で左被殻に小さな高信号域あり、ADC の低下も見られ、比較的新鮮な梗塞を疑う。脳幹部に異常信号は認めない。

【病理所見】

胆管ブラシ細胞診 (図 5) :

腺上皮細胞の中に、核が腫大、濃染し、核形不整、細胞重積性、配列不整がみられる細胞集塊を認め、adenocarcinoma が疑われる。

胆管生検 (図 6) :

ほぼ正常な円柱上皮とともに核腫大、極性の乱れを伴う不定形な円柱上皮を断片状に認め、adenocarcinoma の所見と考えられる。

【入院後経過】

4月23日入院となり、ERCP 下で、肝門部胆管と肝管狭窄部より胆管ブラシ擦過細胞診 (図 5) と胆管生検 (図 6) を施行し、減黄目的にENBD チューブを留置した。各種画像所見と病理所見より胆管細胞癌 cT3N1M1 cStage IVB との診断に至った。ERCP 後に急性膵炎を発症しウリナスタチン、シチコリン、ガベキサートメシル酸塩の投与を開始した。臨床症状と画像所見の改善を確認し5月3日退院となった。5月11日よりシスプラチンとゲムシタピンによる化学療法を開始し、6月5日より2コース目を施行した。6月28日治療効果評価目的に胸部腹部造影 CT 撮影したところ、原発巣、リンパ節転移の縮小と癌性腹膜炎の増悪を認めた。また多発肺結節を認めたが、転移か炎症かは不明であった。7月より全身倦怠感や摂食不良を認めパフォーマンスステータスの低下あり、化学療法を中止し、入院にて支持緩和療法が繰り返行われていた。7月29日朝に家族が起こしにいったところ、反応がないため当院へ救急搬送された。肺炎

に伴う敗血症と血糖値24mg/dLと低血糖を認め、全身評価的に撮影した胸腹部造影CTでは胆管細胞癌、癌性腹膜炎の増悪認められた。低血糖に対しては血糖補正をしたものの、意識障害が遷延し低血糖遷延による代謝性脳症が疑われた。髄液検査含めた原因検索も考慮されたがご家族が希望されず、緩和療法を継続した。その後も意識障害は遷延し、8月14日朝から呼吸状態悪化し、徐々に血圧および心拍数の低下あり、同日午前6時24分死亡確認された。遺族の承諾を得られ剖検を施行した。

Ⅱ. 病理解剖により明らかにしたい点

- (1) 原発巣の肉眼的分類、画像所見との違い
- (2) 意識障害と低血糖の原因

Ⅲ. 病理解剖所見

【剖検所見】

身長 172cm, 体重 55.8kg. 瞳孔散大左右同大. 死後硬直なし. 左鎖骨上リンパ節腫大あり. 死斑背部に中等度. 黄疸, 浮腫は認められない.

腹部切開で剖検開始. 腹水, 黄色透明5000ml以上. 大網に転移結節あり. 腹膜に播種性結節あり. 膀胱直腸窩に腹膜転移あり. 横隔膜転移結節あり.

心臓 420g. 右房・右室・肺動脈に連なる血栓が形成されていた. 左室にも凝血塊が認められた.

肺左 645g. 下葉実質性. 肺水腫+無気肺の状態. 転移も認められた. 肺右 440g. 両肺は壁側胸膜と線維線維素性に癒着しており, 線維線維素性胸膜炎の状態. 胸膜炎と肺動脈血栓症による心不全状態が呼吸不全を来していたと考えられる所見であった.

肝 1000g, 肝門部から左葉に癌巣が広がっており, 肝門部胆管癌として問題のない所見 (図7). 肝細胞にGlycogen顆粒は認められなかった. 腫瘍細胞はHE染色で核異型が目立ち, 腺腔を形成と共に粘液の産生を認め中分化状腺癌と考えられた (図8). 免疫染色ではIGF-II染色で陽性. Insulin染色で陰性であった. (図9) 肝外胆管壁内に転移結節はあるが, 閉塞は認められなかった. 臍周囲リンパ節腫脹あり. 臍は周囲リンパ節ともに260g. 断面はほぼ正常. 脾臓 100g. 著変なし. 腎臓左 125g. 腎臓右 110g. 皮質厚左右とも0.5cm. 鬱血なくほぼ正常な肉眼像だが組織では糖尿病性腎症の所見. 副腎左 4.2g. 副腎右 2.3g. 著変なし. 睪丸左 15g, 睪丸右 20g. 食道: 逆流性食道炎. 胃: 逆流性胃炎. 十二指腸~直腸まで著変なし.

【病理解剖学的最終診断及び総括】

主病変

二重癌 1) 胆管細胞癌 肝左葉肝門部原発 中分化管状腺癌 IGF-II産生腫瘍 転移: 胸膜, 両肺, 横隔膜大網, 腹膜, 骨盤腹膜, リンパ節 (臍周囲, 大動脈周囲)

2) 前立腺癌, 潜在癌, 高分化腺癌, Gleason's score3+3 副病変

1. 肺動脈血栓症+右房・右室壁材血栓
2. 左肺水腫+両側無気肺 左645g, 右440g
3. 腹水 5000ml
4. 糖尿病性腎症

以上, 播種性病変の目立つ肝門部胆管癌, 右房, 右室~肺動脈血栓症があり, 線維性胸膜炎, 肺鬱血と相まって呼吸不全を来したと考えられた. 低血糖は腫瘍細胞がIGF-IIを産生していたためと考えられた.

Ⅳ. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

(1) 原発巣の肉眼的分類

胆管細胞癌は腫瘍形成型, 胆管浸潤型, 胆管内発育型の3型に分類される. 画像所見からは胆管浸潤型が主と考えられたが, 肉眼的所見からは肝実質への浸潤が強く腫瘍形成型が主病態と考えられた.

(2) 意識障害及び低血糖の原因

意識障害の原因として低血糖があったと推測した. 肝内胆管癌の腫瘍細胞が抗IGF-II抗体による免疫組織染色で陽性だったことから, 低血糖は悪液質による食思不振に加え, 腫瘍細胞がIGF-IIを産生していたためと考えられた. また鑑別疾患としてソマトメジンC産生腫瘍やインスリノーマもあがったが, 上記疾患を疑う所見は認めなかった.

Ⅴ. 症例のまとめと考察

著明な低血糖症状を呈した背景に, 胆管細胞癌によるinsulin-like growth factor (IGF)-IIの産生があったと推測された1剖検例を経験した.

悪性腫瘍が低血糖の原因となることは多く, 機序としては糖新生の低下, 腫瘍の過剰な糖利用, 肝グリコーゲンの放出低下により低血糖を来することが想定されている. 本症例では, 剖検後の肝門部胆管癌の腫瘍組織を抗IGF-IIモノクローナル抗体で染色したところ陽性を示し, 従来の悪性腫瘍の糖代謝への影響に加えて, 臍外腫瘍による低血糖 (non-islet cell tumor hypoglycemia: NICTH) が合併していたと推測された.

NICTHは, 本邦における内因性空腹時低血糖症を来す原因でインスリノーマに次いで多いとされている¹⁾. 本邦では肝細胞癌, 胃癌, 肉腫等の報告がある^{2, 3, 4)}.

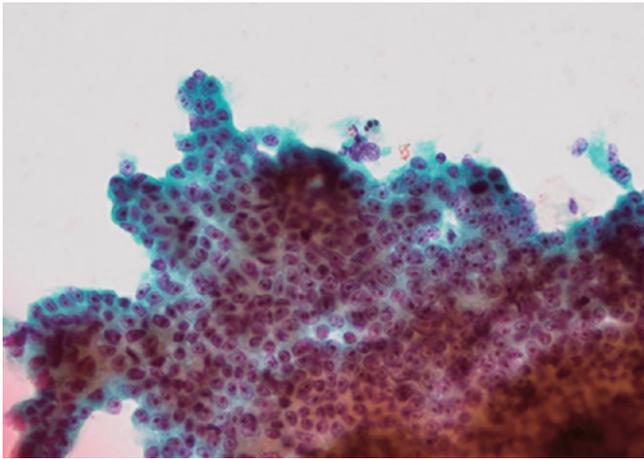


図5 胆管ブラシ

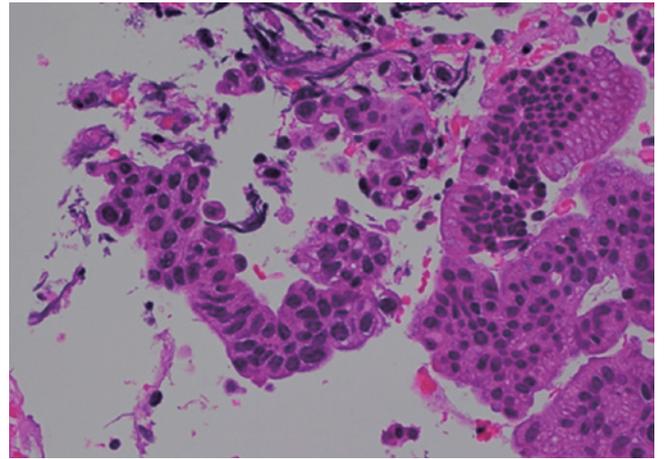


図6 胆管生検

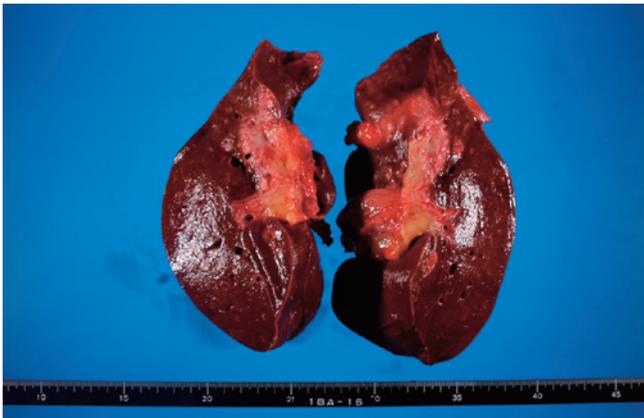


図7 肝門部に腫瘍を認める

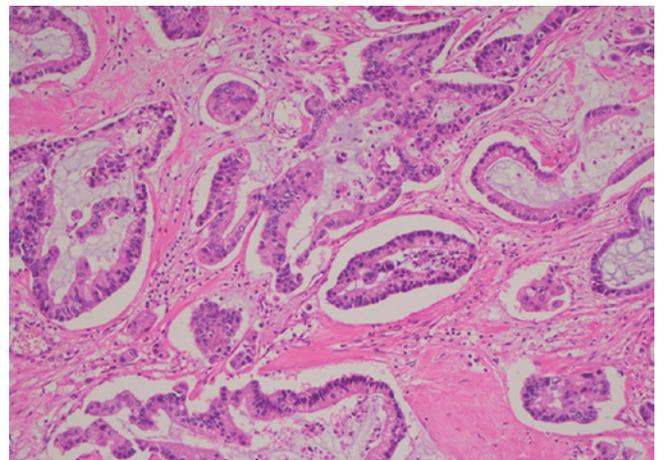


図8 腫瘍細胞 (HE 染色)

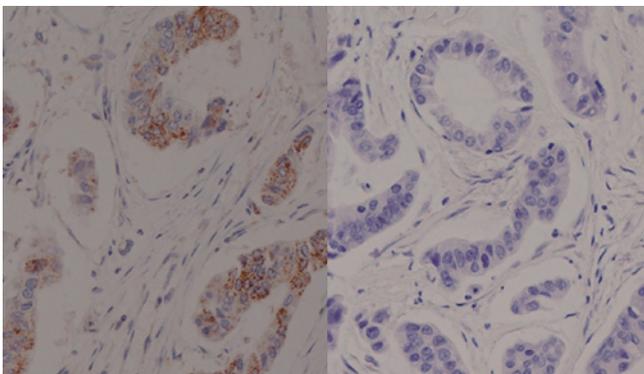


図9 腫瘍細胞の IGF-II/Insulin 染色

NICTHは、腫瘍から通常より高分子のIGF-IIが産生されることで惹起されると認識されている⁵⁾。

IGF-IIはプロインスリンに類似した構造を持つペプチドホルモンであり、インスリンの約1/10程度の力価であるが、インスリンレセプターと結合することで、血糖降下作用を有する。通常のIGF-IIは特異的な結合蛋白と結合した上で、糖蛋白と結合し三量体を形成するものが多い。そのため、毛細血管壁を通過しレセプターと結合する遊離型は制限されている。これに対して、高分子型IGF-IIは糖蛋白と結合して三量体を形成しないために、毛細血管壁を通過できる二量体や遊離型のIGF-IIが大部分を占める。結果として、多くがレセプターと結合し、血糖降下作用を発揮することで低血糖を惹起すると推測されている⁶⁾。

IGF-II産生によるNICTHを診断する際には、IGF-IIの血清での存在と腫瘍から産生されていることを証明する必要がある。血清中のIGF-IIを検出する方法としては、ウエスタンブロット法が用いられる事が多く、正常型に加えて高分子型のIGF-IIも検出することが可能である。また、IGF-IIの局在証明としては、抗IGF-IIモノクローナル抗体を用いた腫瘍細胞の免疫染色や腫瘍組織でのIGF-IIのmRNAの発現増大が用いられている。

自験例においては、剖検検体の肝内胆管癌の腫瘍細胞に抗IGF-IIモノクローナル抗体で免疫染色を施行したところ陽性を確認した。一方で、血清IGF-IIの存在に関して、ウエスタンブロット法を自施設で施行することが困難であった背景もあり、本症例は血清診断を行うことができなかった。前述したように、悪性腫瘍自体が低血糖を惹起するため、血清中での高分子型IGF-IIの存

在を証明できない本症例では、NICTHの確定診断には達することができなかった。本邦におけるIGF-II産生あるいはNICTHを来したと推測される胆管細胞癌の報告例は、医学中央雑誌では1990年から2020年1月の範囲では、会議録での1例のみであり、稀な病態であると推測される。今後、さらなる症例の集積による病態の確立や診断法の確立が望まれる。

【文 献】

- 1) Takayama-Hasumi S, Eguchi Y, Sato A, Morita C, Hirata Y. Insulin autoimmune syndrome is the third leading cause of spontaneous hypoglycemic attacks in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 211-214.
- 2) 成瀬宏仁他: 著明な低血糖症状をともなった高分子型 insulin-like growth factor II 産生肝細胞癌の1剖検例. *日消誌* 2016; 113(12): 2057-2066.
- 3) Hiroshi Maruyama, Mitsutoshi Tatsumi, et al. A case of gastric cancer with non-islet cell tumor hypoglycemia detected by insulin-like growth factor II. *Pathol Int* 2010; 60(8): 595-597.
- 4) 佐藤竜児, 辻野元祥, 肥塚直美, 他: IGF-II 産生 S 状結腸間膜原発肉腫により遷延性低血糖を来した一例. *日内分泌会誌* 2000; 76 (suppl): 151-154.
- 5) Hizuka N, Fukuda I, Takano K, et al. Serum insulin-like growth factor II in 44 patients with non-islet cell tumor hypoglycemia. *Endocr J* 1998; 45 (suppl): S61-65.
- 6) 福田いずみ他: 低血糖についての新しい知見 IGF-II 産生腫瘍と低血糖 *糖尿病* 2011; 54(12): 886-887.