

臨床病理検討会報告

低血糖発作を頻回に繰り返した切除不能肝癌の1例

臨床担当：古来 貴寛（研修医）・成瀬 宏仁（消化器内科）

病理担当：工藤 和洋（臨床病理科）・下山 則彦（臨床病理科）

A case of unresectable hepatocellular carcinoma which repeated a hypoglycemic attack many times.

Takahiro KORAI, Hirohito NARUSE, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : unresectable hepatocellular carcinoma – hypoglycemic attack

I. 臨床経過及び検査所見

【症 例】70歳代 男性

【主 訴】胃部不快感

【現病歴】

入院83日前，胃部不快感を主訴に近医を受診した。上部消化管内視鏡検査で萎縮性胃炎との診断をされたが，入院5日前の採血で肝胆道系酵素の上昇を認めたため腹部CTを撮像した。肝腫瘍の疑いとして精査目的に当科紹介受診となった。

【既往歴】

高血圧症，脂質異常症，脊椎すべり症（8年前に脊椎固定術施行）

【生活歴・家族歴】特記すべき事項なし

【入院時現症】

JCS 0 GCS 15

＜バイタル＞血圧144/78mmHg 脈拍71/min, sinus

身長151cm 体重51kg

頭部：眼瞼結膜蒼白（－） 眼球結膜黄染（－）

胸部：肺雑音なし 心雑音なし

腹部：平坦，軟 圧痛なし

四肢：チアノーゼ（－）

【入院時検査所見】

WBC 8000/ μ L RBC 560×10^4 / μ L Hb 13.6g/dL

Ht 44% Plt 46.4/ μ L TB 0.9mg/dL TP 8.3g/dL

ALB 4.2g/dL AST 203IU/L ALT 91IU/L

LDH 391IU/L AMY 86IU/L Na 138mEq/L

K 4.4mEq/L Cl 101mEq/L BUN 19.8mg/dL

Cr 0.64mg/dL CK 47IU/L NH₃ 48mg/dL

CRP 0.86mg/dL Glu 51mg/dL AFP 888647ng/mL

CEA 10ng/mL CA19-9 25U/mL PSA 0.25ng/mL

SCC 0.5mg/dL PIVKA-II 17398mAU/mL

DUPAN-2 1400U/mL SLX 28U/mL NSE 22ng/mL

CYFRA 2.3ng/mL Pro-GRP 39.6pg/ml

IL-2R 1370U/mL

HBs-Ag（－） HBs-Ab（＋） HBc-Ab（＋）

HBV-DNA（－） HCV-Ab（－） HCV-RNA（－）

【入院時画像所見】

＜エコー＞（図1）

肝右葉を占拠する15×13cm大の腫瘍を認めており，中肝静脈の圧排所見を得た。複数の腫瘍が一塊となっている印象。

＜CT＞（図2）

肝S8から右葉後区全体に不整形腫瘍を認める。造影早期に内部に拡張した脈管あるいは一部早期濃染が見られ，平衡相では全体に低吸収を示している。多血性腫瘍であり，肝細胞癌が疑われる。

＜99m-Tc GSA 肝受容体シンチグラム＞

HH15 0.575 LHL 0918とはほぼ正常範囲で，肝予備能は正常。

※HH15=Heart15分値/Heart3分値

LHL15=Liver15分値/(Heart15分値+Liver15分値)

＜EOB-MRI＞（図3）

S8から右葉後区全体に不整形腫瘍を認める。造影早期に内部に拡張した脈管，一部早期濃染が見られ，後期相，肝細胞相で全体に低信号を呈している。肝細胞癌が疑われる。肝細胞相で肝S2，3，4，5領域に数mm～10mm程度の低信号域を認めており，肝細胞癌を否定できない

【入院後経過】

第1病日：血糖値51mg/dl。ツインパール開始。食事は全量摂取可能。

第5病日：血糖値88mg/dl

インスリン0.20 μ U/ml

尿中C-peptide 1.9 μ g/day

血中C-peptide 0.13ng/ml

第12病日：

＜TACE①＞TACE：Transcatheter Arterial Chemo-

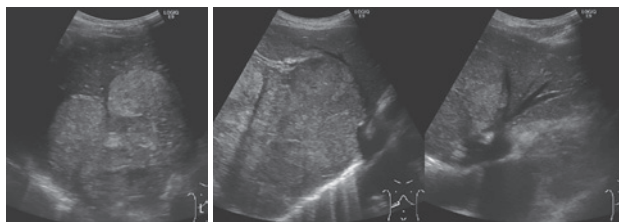


図1 腹部エコー

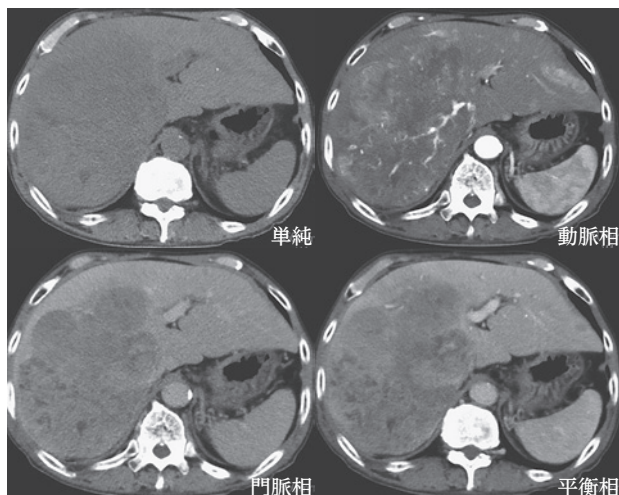


図2 腹部 Dynamic CT

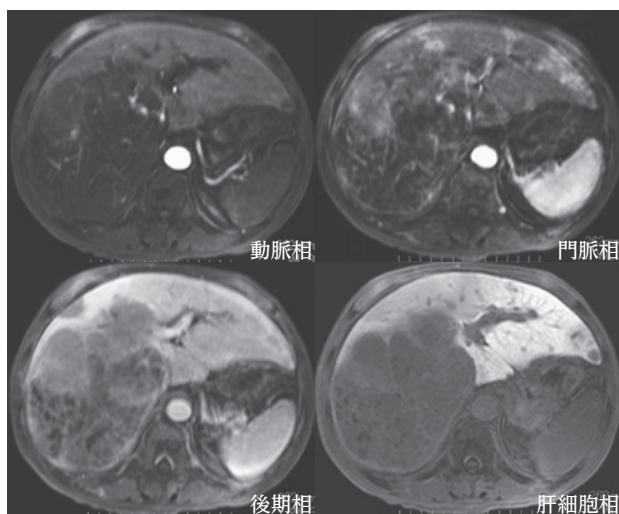


図3 EOB-MRI

embolization (肝動脈化学塞栓療法)

後区域枝に Miriplatin 60mg + Lipiodol 5 ml 注入後, Gelpart で塞栓

前区域枝に Miriplatin 0 mg + Lipiodol 2.5ml 注入後, Gelpart で塞栓

A4分岐部手前から Miriplatin 30mg + Lipiodol 2.5ml 注入

第19病日:

< TACE 後評価 CT >

腫瘍が巨大のためか TACE の効果は不十分と思われた。

第22病日: 血糖値32mg/dl 低血糖遷延。50%ブドウ糖液をメインへ追加混注し対応。

第25病日: IGF-I (Insulin-like growth factor-I) 7.0ng/ml

第27病日: メインをツインパルから50%ブドウ糖液に変更。

第36病日: 食事摂取量は3分の1～半量程度

< TACE ② >

後区域枝に Miriplatin 60mg + Lipiodol 5 ml 注入後, Gelpart で塞栓

前区域枝に Miriplatin 60mg + Lipiodol 5 ml 注入

< TACE 後評価 CT >

Lipiodol 塞栓部位の拡大を認めるが、腫瘍も全体的に増大傾向にある。

第50病日: 呼吸状態が急激に悪化。レントゲンで両肺野透過性低下。

リザーバー 15L で SpO2 70% 台。

第51病日: 呼吸不全進行し、永眠。

Ⅱ. 病理解剖により明らかにしたい点

- 古典的肝細胞癌だったのか
- TACE の効果
- 低血糖の原因
- 検体で IGF-II の免疫染色は施行可能か
- 呼吸不全の原因は胸水か、肝肺症候群か

Ⅲ. 病理解剖所見

【主要所見】

身長150cm, 体重47.9kg。眼球結膜は軽度黄染。皮下脂肪厚腹部 0.2cm。腹水少量。左肺 480g, 23×11.5cm。右肺 565g, 21×14cm。左右共に肺動脈本幹に血栓を認めた。組織標本では左右ともにうっ血水腫, 好中球浸潤がび漫性に見られ, フィブリン析出も見られ肺炎の所見であった。肝臓 2915g, 27×19.5×11.5cm。右葉には18×11.5cm, 黄白色から緑色の充実性腫瘍が形成されており, 壊死が一部に見られた。さらに左葉には1-3cmの腫瘍が多発し肝全体の約8割が腫瘍で占拠されていた。組織学的には中分化型-低分化型肝細胞癌とした。肝内の門脈一次分枝には血栓が形成され, 左枝, 右枝の血栓内に, 癌細胞が若干見られた。脾臓 205g, 脾腫の所見。下大静脈に血栓を認めた。また弓部大動脈, 腹部大動脈内に凝血を認めた。

臨床的には呼吸不全死であるが, 肺炎, 肺動脈血栓症が見られ, 呼吸不全の原因と考えられた。腫瘍量が多いこと, 門脈に血栓が見られることから肝不全も死因に関

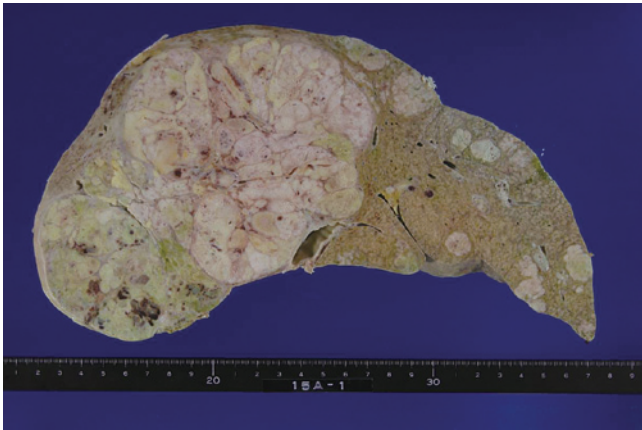


図5 肝腫瘍 固定後 多数の結節と癒合した右葉全体を占める塊状腫瘍。胆汁産生部の緑色の部分と胆汁産生の認められない白色部分がある

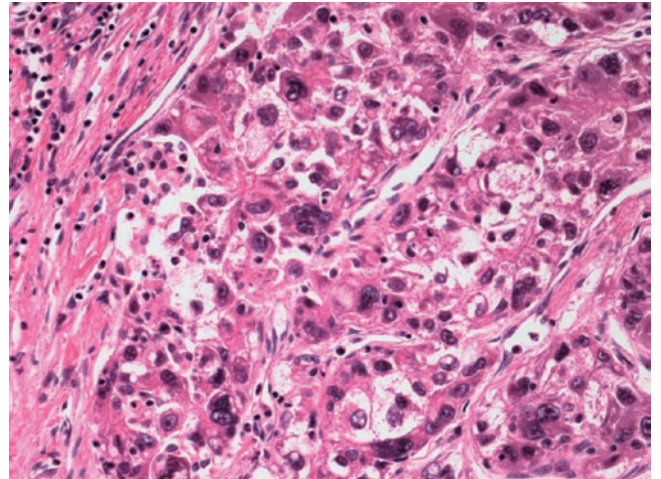


図6 S6腫瘍 HE 異型性の強い腫瘍部

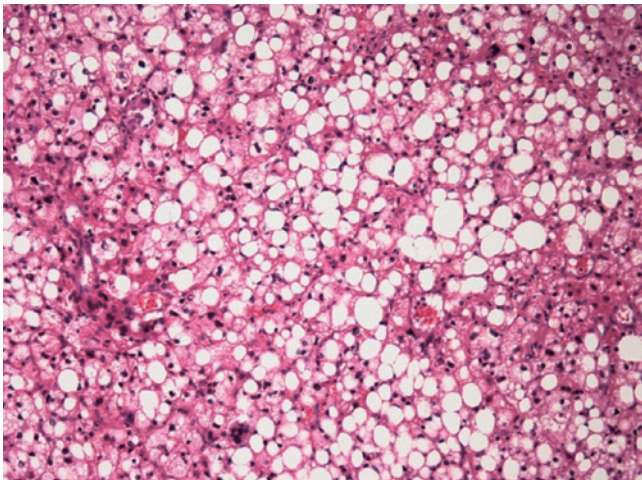


図7 S6腫瘍 脂肪滴を有し、異型性の弱い腫瘍部

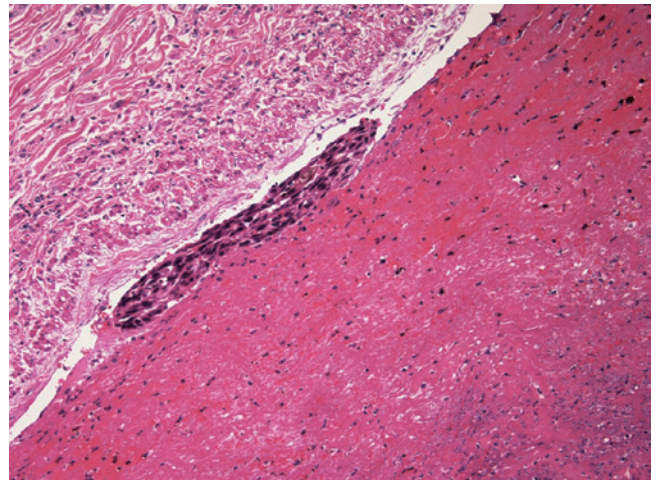


図8 門脈左枝 腫瘍塞栓あり

与していた可能性は否定できない所見であった。さらに、下大静脈、大動脈にも血栓が見られ全身の循環不全による死亡としても矛盾のないと思われる所見であった。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

肝細胞癌 + B型慢性肝炎 A1/F2

中一低分化型肝細胞癌 門脈侵襲あり (Vp4: 対側の門脈枝)。転移なし。

治療効果 治療効果 Grade 1b (「増殖し得る」と判断される癌細胞が 1/3 以上 2/3 未満)。

副病変

1. 血栓症 (肺動脈, 下大静脈, 門脈, 大動脈)
2. 両肺炎
3. 脾腫 205g
4. 腎嚢胞
5. 粥状動脈硬化症

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- 肝右葉の巨大占拠性病変により正常肝は圧排され、病理では残肝で犬山分類 A1/F2 であったが、99m-Tc GSA 肝受容体シンチグラムで肝機能はほぼ正常範囲内であったのはなぜか。

最も悪い部分は A1/F2 であったが、大部分は A1/F1 であった。肝左葉の代償性遠心性肥大により肝機能を維持できていたと考えられる。

- 被膜はあったのか。

明らかなものは認めない。しかし画像上一部被膜を有しているように見える部位がある。はじめは全体を被膜が覆い緩徐に増大していたが、ある時被膜を有さない部位が生じ急速に増大するといった進展形式も考えられる。

- ホルマリン固定後腫瘍は緑色ではなかったか。Green Hepatoma の可能性はなかったか。

肉眼的には明らかでなかった。Green Hepatoma は偽胆管増生による胆汁産生腫瘍であり、本症例におけるビリルビン値、EOB-MRI 肝細胞相で低信号を呈していたことから否定的。肉眼像では多結節型とも塊状ともいえる所見であった。

- 下大静脈血栓症、肺動脈塞栓症との病理診断であったが、本症例では Trousseau's syndrome というのか。

あくまで Trousseau's syndrome の定義は、悪性腫瘍が凝固亢進状態を引き起こし、脳動静脈血栓症のため様々な神経症状を呈する状態であり、本症例は Trousseau's syndrome とはいわないと思われる。

V. 症例のまとめと考察

本例は多発肝細胞癌との臨床診断で TACE を 2 回施行したが十分な効果が得られず、最終的には急性呼吸不全にて死亡した症例である。病理解剖所見からは肝細胞癌を背景として肺炎、肺動脈血栓症を併発し呼吸不全を呈し死亡したと考えられた。

肝細胞癌は原発性肝癌の 94% を占め、その中で HBs 抗原陽性例が 15%, HCV 抗体陽性例が 68%, 男女比は 2.4:1 である。肝細胞癌そのものによる症状は進行状態に至るまでは出現しない。肝予備能に応じ倦怠感、下腿浮腫、腹水、黄疸、肝性脳症などを認める。骨転移、肺転移の頻度が高い。

画像上肝右葉を置換するほどの巨大腫瘍であったが、本症例では胃部不快感を主訴に、その他明らかな症状を認めていなかった。増大が緩徐であり右葉の圧排肝や左葉が代償性に遠心性肥大でき、肝予備能を維持できていた可能性がある。

肝細胞癌の治療は肝予備能、腫瘍の数により治療方針が異なり、Child-Pugh 分類 A、多発腫瘍の本症例では TACE が推奨されており、全身状態を見ながら 2 回施行した。しかし巨大腫瘍のため塞栓物質の流入不十分、腫瘍は増大傾向にあった。TACE の継続、あるいは HAIC: Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy (肝動注化学療法) の選択肢もあったが、治療効果、肝予備能の低下を考慮し積極的治療を終了した。

本症例では、入院中低血糖が遷延し、冷汗、意識消失等低血糖発作が頻回に出現した。ブドウ糖液の持続静注にも関わらず血糖値 60~100mg/dl で推移している (図 4)。一般的には肝巨大腫瘍による血糖消費に伴う相対的低血糖が最も考えられるが、検討会後の検索では腫瘍細胞に IGF-II 陽性であった。IGF-II 産生腫瘍としての側面も含めてさらに検討する価値のある症例である。

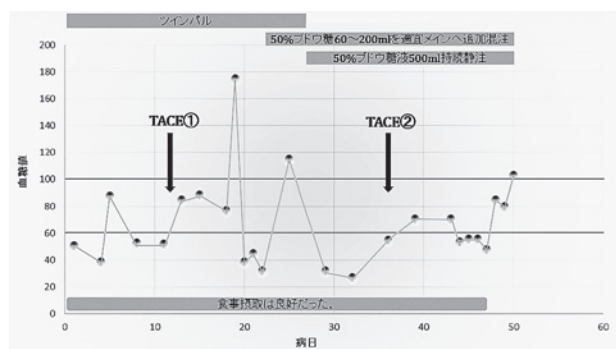


図 4 血糖値の推移 (縦軸: 血糖値 横軸: 病日)