

2019 年 12 月 5 日

CPC : 剖検症例検討会 (日本医師会生涯教育講座)

急性肝障害をきたした難治性疼痛を伴う終末期混合型肝癌の 1 例

司会：消化器内科	小野寺	馨	病理：札幌医科大学病理部	菅原	太郎
臨床：臨床研修医	高橋	昌大	臨床検査科	小西	康宏
臨床研修医	松尾	美紗希	臨床検査科	今	信一郎
消化器内科	上野	あかり			

臨床経過

症例は、72 歳男性。主訴は腹痛、背部痛。C 型慢性肝炎、アルコール性肝炎で、当院消化器内科定期受診していた。平成 28 年に、肝に 25 mm 大の腫瘍性病変を指摘され、肝細胞癌の臨床診断で手術施行された。手術材料の病理検索で、混合型肝癌（肝内胆管癌成分 75% + 肝細胞癌成分 25%）の診断で、術後は消化器内科で経過観察中であった。平成 30 年 10 月の CT で、多発リンパ節腫脹（横隔膜上、肝門部、大動脈近傍リンパ節）を認めた。PET-CT でも同部に異常集積を認め、混合型肝癌の再発と診断した。初発時の病理所見で肝内胆管癌成分が優位であったこと、CA19-9 の上昇を伴っていたことから、肝内胆管癌に準じた化学療法を行う方針となった。平成 30 年 11 月より、Gemcitabine + cisplatin 療法を開始した。しかし平成 31 年 1 月の CT で病変が増大傾向を示し、AFP も上昇を示したため、肝細胞癌に準じた治療に変更、Lenvatinib を開始した。その後も AFP が上昇し、腹痛、背部痛のため平成 31 年 4 月入院となった。

入院時血液検査では、WBC は 11700/ μ L と上昇を認め、Hb は 11.4g/dL と貧血を認めた。血小板は、 21×10^4 / μ L だった。BUN は 26.5 mg/dL、Cr は 1.16 mg/dL と上昇していた。腫瘍マーカーは、CEA は 10.7 ng/mL で、AFP は 798.1 ng/mL、CA19-9 は 615 U/mL、PIVKA-II は 1064.1 mAU/mL と著増していた。CT では既知のリンパ節転移の増大を認め、症状進行と判断。Best Supportive Care (BSC) および Do Not Attempt Resuscitation (DNAR) の方針となった。外来にてトラマドール 300 mg 処方されていたが、腹痛、背部痛が強いため入院後、強オピオイドに変更となった。入院後経口モルヒネが、60 mg、90 mg、120 mg と漸増されたが疼痛は軽減せず。入院 18 日目よりアセトアミノフェン 1000 mg を併用し経口モルヒネからフェンタニルパッチに変更して 4 mg、5 mg、6 mg と増量するも効果不十分であった。入院 28 日目からモルヒネ持続静注 60 mg とアセトアミノフェン 4000 mg の併用とし、疼痛緩和が得

られつつあった。

入院 33 日目の血液検査で、AST が 4027 U/L、ALT が 834 U/L と肝機能障害を認めた。アセトアミノフェンによる肝障害が疑われ、アセトアミノフェンは中止となった。入院 35 日目の朝から突然意識レベルの低下を認め、11 時には脈拍の低下をきたし、心肺停止に至った。ご遺族の同意のもと、死因および肝障害の原因究明のため、病理解剖が行われた。

病理解剖診断

主病変 1) 混合型肝癌術後再発 直接浸潤：脾臓、膈外神経叢、下大静脈、横隔膜、心嚢 播種：横隔膜、腸間膜、腹膜 リンパ節転移：傍大動脈、傍気管、胃漿膜下層、脾周囲 他臓器転移：両側肺 2) 敗血症（肝膿瘍を契機とし、急性脾炎、副腎出血を伴う）

副病変 1) 肺うっ血水腫 2) 肺気腫性変化 3) 胸水（左 70 mL、右 60 mL）腹水（150 mL）貯留 4) 粥状動脈硬化症

病理解剖は、死後 23 時間 38 分で施行された。

開腹したところ、横隔膜の腹腔側に腫瘍の播種を認めた。背部から下大静脈を切り開いていくと、腫瘍が下大静脈に浸潤していた。心嚢を開けると、横隔膜からの播種が心嚢内腔に露出していた。腫瘍は心には至っていないかった。

組織学的に、腫瘍細胞は、主に肝細胞癌様の大～中索状構造や偽腺管を形成して増殖していた。明瞭な腺管形成や粘液産生を示す腺癌の部分は限られていた。免疫組織学的に、肝細胞癌様の部分は、CK7 (-)、CK19 (-)、hepatocyte (+) で、胆管細胞癌様の部分は CK7 (+)、CK19 (+)、hepatocyte (-) であった。CK8、C18 はいずれの成分にも陽性であった。

腫瘍は、肝臓の広範囲に多発していた。肝実質が崩れ膿瘍を伴う領域も目立った。肝実質が崩れていない部分も組織学的には、小葉中心性壊死に陥っていた。小葉中心性壊死は、アセトアミノフェンを含め薬物の中毒性機序による肝障害で観察される所見である。しかし肝炎

やショックでも見られる所見で、今回の症例では、アセトアミノフェンによる急性肝障害が臨床的に疑われたが、腫瘍や膿瘍、壊死等の影響もあげられた。

諸臓器の血管内外に細菌塊が目立った。急性脾炎と副腎出血の所見より敗血症があった可能性があげられる。

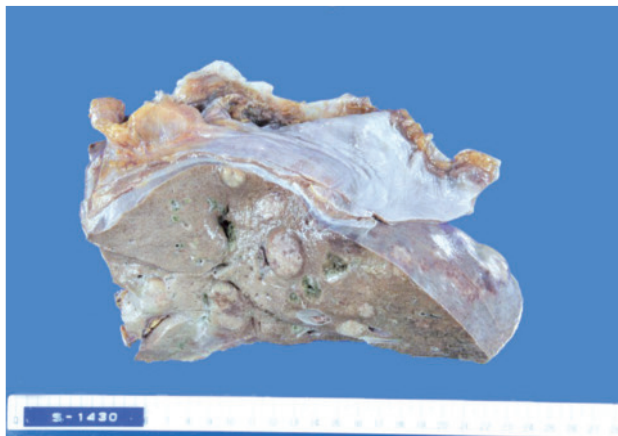


図1 固定後の肝断面の内眼像
多発性肝腫瘍を認める。背景肝の色調は不良である。

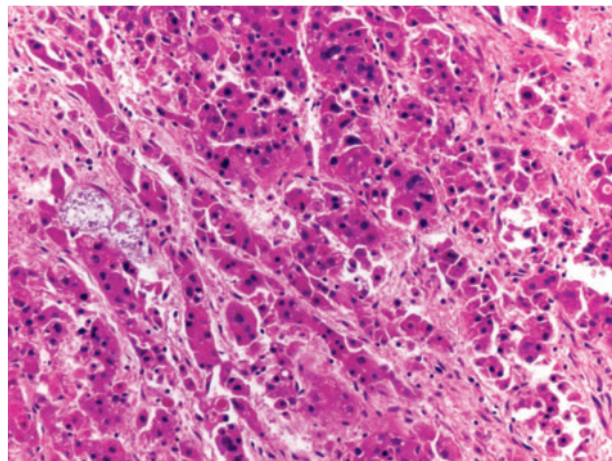


図2 混合型肝癌の組織像①
索状構造を示す肝細胞癌の成分を認める。

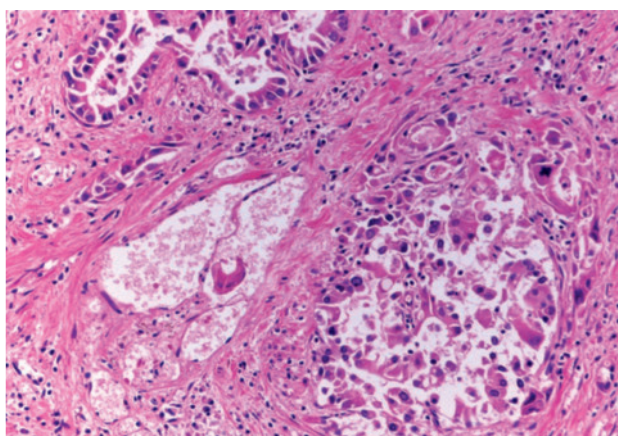


図3 混合型肝癌の組織像②
腺腔形成を示す肝内胆管癌の成分を認める。

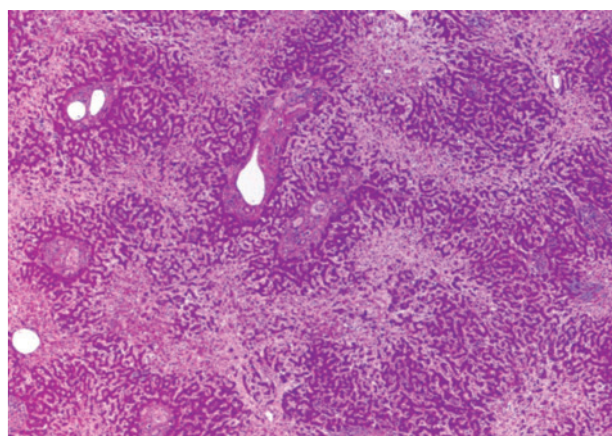


図4 背景肝の組織像
小葉中心性壊死を認める。

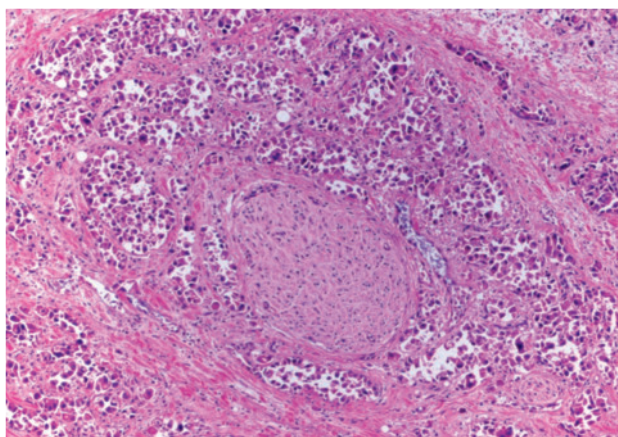


図5 腓外神経叢の組織像
腫瘍の神経浸潤像を認める。疼痛の原因と考えられる。

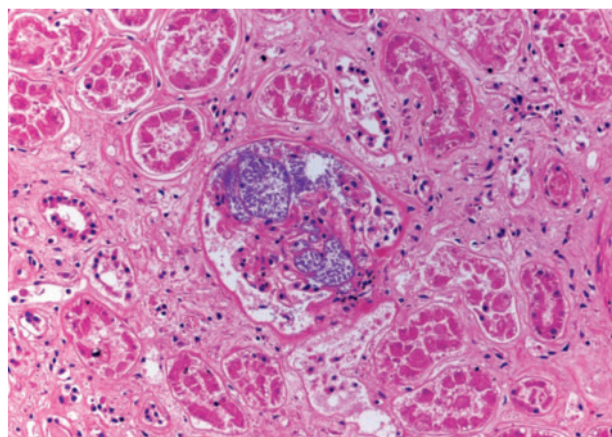


図6 腎の組織像
糸球体毛細血管内に、細菌塊を認める。