

臨床病理検討会報告

肝細胞癌に対して分子標的薬投与後 7日目に死亡した1例

臨床担当：藤野 光優 (研修医)・甲谷理紗子 (消化器内科)
病理担当：櫛引 英恵 (病理診断科)

An autopsy case of hepatocellular carcinoma 7 days after induction of molecular targeted drugs

Miyu FUJINO, Risako KOYA, Hanae KUSHIBIKI

Key Words : Hepatocellular carcinoma – molecular targeted therapy – Lenvatinib

要 旨

症例は60歳代男性。高血圧、糖尿病で前医通院中であつた。血小板増多を認め、当院血液内科へ紹介となつたが血液検査で小球性低色素性貧血とALP、 γ -GTPの上昇を認めたため腹部超音波検査を施行した。検査の結果多発肝腫瘤を認めたため当院消化器内科へ紹介となり多発肝細胞癌cStage III (T3N0M0)の診断となつた。直ちに分子標的薬(Lenvatinib)の投与を開始したが、投与開始7日目に死亡に至つた。剖検では肝臓に多発結節を認め、一部の肝細胞癌に亀裂を認め周囲に血腫形成も生じていた。肝細胞癌破裂による出血性ショックが直接的死因と推察される。また入院時より体表に灰青色の色素沈着を認めていた。剖検では皮膚や眼球結膜、大動脈内膜、甲状腺、軟骨などにも同様の色素沈着が認められ、各種染色の結果、ミノサイクリン長期内服による可能性が高いと考えられた。

I. はじめに

外科切除や肝移植、局所療法、TACEが適応とならない切除不能進行肝細胞癌で、PS良好かつ肝予備能が良好なChild-Pugh分類A症例に、一次治療としてSorafenibまたはLenvatinibによる治療が推奨される¹⁾。

今回、推奨されている分子標的治療薬であるLenvatinibを用いて治療を開始し、7日目に突然死亡に至つた症例を経験した。また入院時より体表に灰青色の色素沈着を認めていた。両者について文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

60歳代 男性

【主 訴】 血小板増多

【現病歴】 X年8月27日に血小板増多の精査目的に当院血液内科を受診した。血液検査で、小球性低色素性貧血とALP、 γ -GTPの上昇を認めたため腹部超音波検査を施行し、多発肝腫瘤を認めたため、精査加療目的に当院消化器内科に紹介となつた。

【既往歴】 両股関節骨折(29歳)、両股関節骨折術後、抜釘手術(30歳)、左股関節再骨折・胸部圧迫骨折(54歳)、左股関節再骨折・左人工股関節置換術後、人工関節MRSA感染、高血圧、糖尿病(56歳)、鉄欠乏性貧血(69歳)

【内服歴】 ピオグリタゾン、ビソプロロール fumarate、ベニジピン塩酸塩、トリクロルメチアジド、ボノプラザン fumarate、レバミピド、ロキソプロフェン、硫酸鉄、アスコルビン酸、ミノサイクリン、シロドシン、エキサセレン、ミラベグロン

【生活歴】 喫煙：10本/日(20-69歳)、飲酒：焼酎5合(20代)、ビール1本/日(30代から)、アレルギー：なし

【入院時現症】 JCS0、身長158cm、体重68kg、脈拍90回/分、血圧138/87mmHg、体温37.1℃、SpO₂ 99% (room air)、眼球結膜黄染なし、眼瞼結膜蒼白なし、頸部リンパ節触知せず、肺音清、心雑音なし、腹部平坦・軟・圧痛なし、右季肋部に腫瘤触知、両側下腿に軽度浮腫あり、眼球結膜や皮膚全体に灰青色調の変化あり(3-4年前より)

【血液検査】 (表1)

初診時の血液検査では肝胆道系酵素上昇と小球性低色素性貧血を認めた。HBs抗原、HCV抗体は陰性で、腫瘍マーカーではPIVKA-IIとAFP L3分画の上昇を認めた。

(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：2021年12月27日 受理日：2022年3月10日

表1 初診時血液検査所見

<生化学>		<血算>		<免疫>	
T-Bil	0.5 mg/dL	WBC	103 ×10 ³ /μL	HBs 抗原	(-)
TP	7.1 g/dL	neut	81.2 %	HBc 抗体	(-)
Alb	2.8 g/dL	Lym	8.9 %	HBVDNA	(-)
ALP	992 U/L	mon	7.6 %	HCV 抗体	(-)
AST	46 U/L	eos	2 %		
ALT	23 U/L	bas	0.3 %	<腫瘍マーカー>	
LD	193 U/L	RBC	361 ×10 ⁴ /μL	CEA	3.2 ng/mL
γ-GTP	344 U/L	Hb	9.2 g/dL	CA19-9	10.3 U/mL
Na	136 mEq/L	Ht	27.8 %	PIVKA-II	5210 mAU/mL
K	4.8 mEq/L	Plt	78.9 ×10 ³ /μL	total AFP	3 ng/mL
CL	104 mEq/L	MCV	77 fL		(L3分画46.9%)
BUN	22 mg/dL				
Cre	0.97 mg/dL	<凝固検査>			
eGFR	59.5 ml/min/	PT (%)	79.7 %		
Fe	58 μg/dL	PT (INR)	1.06		
ferritin	149 ng/mL	APTT	30.3 秒		

【腹部造影 CT】(X年9月10日)(図1)

S8に辺縁不整な13cm 大の巨大腫瘤影を認め、その他肝両葉にわたり最大4.5cm 程度 of 多発腫瘤影を認めた。動脈相で早期濃染、平衡相で洗い出しを認め、その他尿管浸潤や遠隔転移の所見は認められなかった。

【EOB-MRI】(X年9月15日)(図2)

造影 CT 同様の早期濃染、洗い出しを認め、肝細胞相では低信号を示す病変の他に、肝実質と等信号からやや高信号を示す領域を認めた。

Ⅲ. 入院後経過

各種画像検査、背景肝は Child-Pugh 分類 A (6点)、T3N0M0 cStage III の切除不能肝細胞癌として分子標的薬 Lenvatinib 12mg/day を入院の上導入することとなった。

入院翌日に Lenvatinib を導入後、7日目の昼まではバイタルサインは著変なくこの日の昼食も全量摂取していたが同日14時12分に病棟ナースコールで体調不良を訴えた直後、JCS300、血圧測定不能となり心肺蘇生を開始した。アドレナリン 1 mg 6A 使用後も心電図波形は無脈性電気活動 (PEA) のままであり15時09分に死亡確認となった。

突然死の原因究明や Lenvatinib の抗腫瘍効果、全身の皮膚の灰青色変化の原因を明らかにするためにご家族同意のもと剖検を施行した。

Ⅳ. 剖検所見

身長 154cm、体重 68.2kg。瞳孔縮瞳、左右同大 (4/4 mm)。眼瞼結膜蒼白、眼球結膜に黒色素沈着を認めた。死後硬直は下顎軽度、上下肢共に認めず、死斑も認められなかった。体表リンパ節触知せず、両下肢に軽度の pitting edema を認めた。両膝～下腿全面にかけて

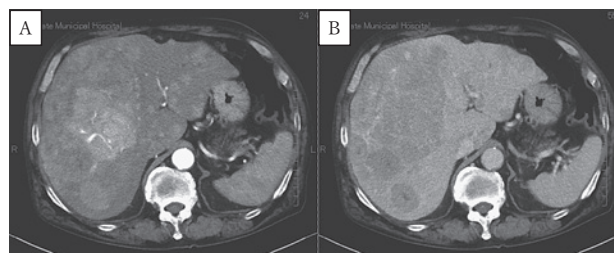


図1 腹部造影 CT (A: 動脈相 B: 平衡相)

A: 肝 S8 を中心に早期濃染を示す辺縁不整な多発腫瘤影を認める

B: A と同部位に造影剤の洗い出し像を認める

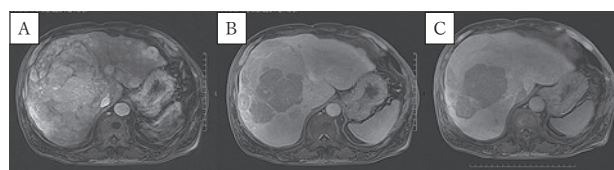


図2 EOB-MRI (A: 動脈相 B: 平衡相 C: 肝細胞相)

A: CT と同部分の多発腫瘤影に早期濃染を認める

B: CT と同部分の多発腫瘤影に造影剤の洗い出し像を認める

C: 低信号を示す病変の他に肝実質と等信号～やや高信号を示す病変を認める

黒色の斑状色素沈着、全身性に灰青色の色素沈着を認めた。腹部膨満、軟、波動を触れた。左臀部側面に人工骨頭置換術後と思われる手術跡、潰瘍を認めた。横隔膜の高さは右第5肋骨、左第5肋骨。腹水 2400ml (血性)、胸水左 30ml、右 475ml (両側ともに黄色透明) を認めた。心臓は525g、左前下行枝に軽度石灰化があり肉眼的には明らかな梗塞像を認めないが組織学的には左心室後壁に軽度の虚血性瘢痕を認めた。また肉眼的に左室内腔に黒色素沈着を認め、組織学的にも血管壁の色素沈着を認めた。肺は左右ともに260g で右肺には組織学的に軽度の炎症細胞浸潤があり、軽度の気管支肺炎を認めた。肝臓は3035g、肉眼的に多発結節を認め、最大径は13×14cm であった。肝表面に突出している一部の結節表面には亀裂を認めた (図3)。亀裂部を含む腫瘍断面には肉眼的に亀裂部に沿って血腫形成があり (図4)、固定後には緑色調と白色調の腫瘍が認められた。組織学的には緑色調腫瘍は中～高分化型肝細胞癌 (図5A)、白色調腫瘍は低～中分化型肝細胞癌の所見であった (図5B)。亀裂部周囲には組織学的に出血、変性、壊死が認められた (図6)。膵臓は170g、断面に明らかな脂肪壊死は認めなかった。脾臓は140g で断面に明らかな梗塞巣は認めなかった。右腎 155g、左腎 160g であり、組織学的に Kimmelstiel-Wilson 結節や糸球体のメサングウム細胞の増殖、fibrin cap などの糖尿病性腎症を疑う所見が認められた。消化管に関しては結腸に低異型度管状腺腫が1つ認められた、前立腺は組織学的に Gleason score 3+4=7 の前立腺癌が認められた。左右喉頭破裂

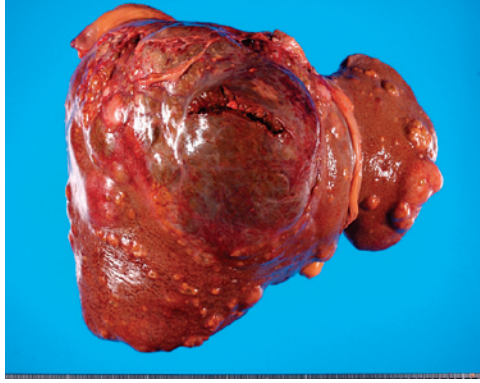


図3 多発結節と一部の結節表面に亀裂を認める肝臓

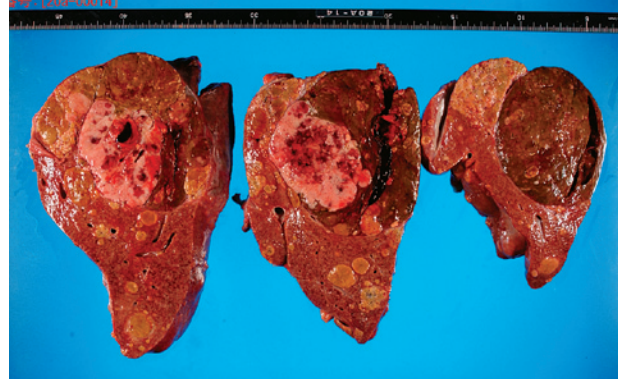


図4 肉眼的に亀裂部に沿って血腫形成を認める腫瘍断面

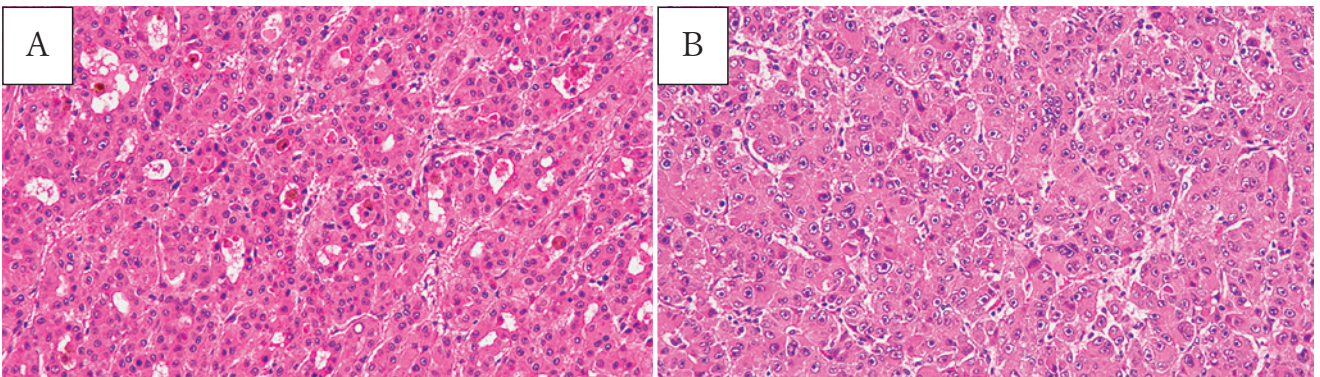


図5 肝細胞癌の組織像 (HE 染色対物20倍)

A : 中～高分化型肝細胞癌

B : 低～中分化型肝細胞癌

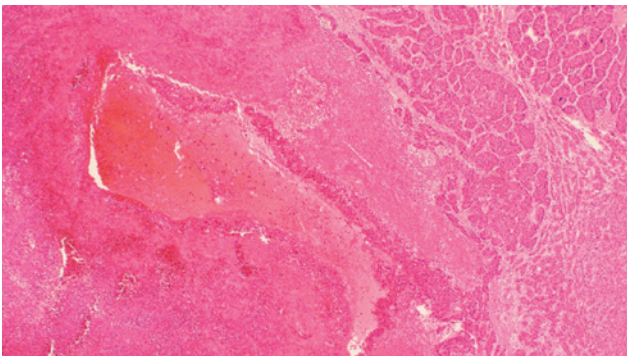


図6 亀裂部周囲の組織像 (HE 染色対物4倍)
出血, 変性, 壊死が認められた.

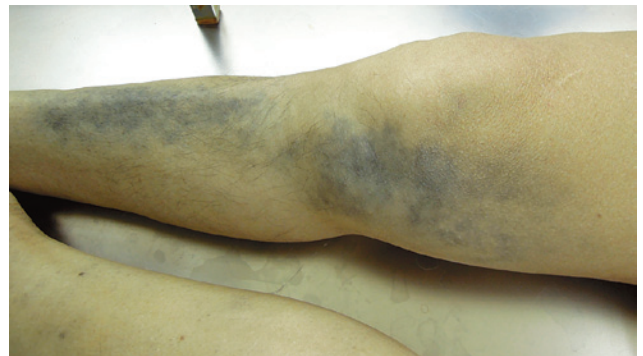


図7 色素沈着を伴う皮膚所見

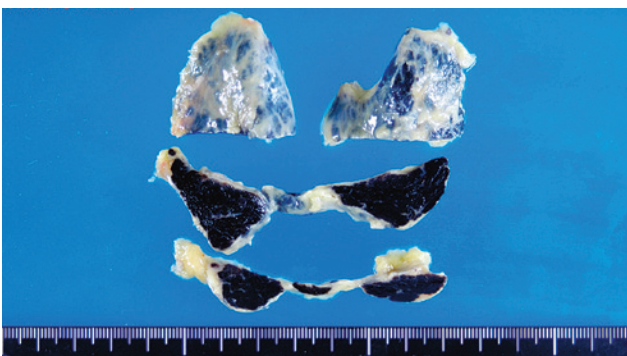


図8 固定後の甲状腺断面像
全体的に黒色調を呈していた.



図9 椎間板に色素沈着を伴う脊椎

部に固定後白色隆起性病変が認められ、左披裂部は浸潤癌で、右披裂部は上皮内癌であった。どちらも組織学的に扁平上皮癌で中分化型の所見であり、リンパ節転移は認めなかった。

また色素沈着が目立った臓器としては皮膚(図7)、眼球結膜、大動脈内膜、甲状腺(図8)、椎間板(図9)などであった。特殊染色結果としてはBerlin blue染色陽性、Fontana-Masson染色陽性、Kossa染色陰性、Rubanic acid陰性であった。アルカプトン尿症を鑑別として考え尿のアルカリ化を行ったが黒色変化を認めなかった。

以上の所見から肝細胞癌破裂による出血性ショックが死因と考えられた。また全身の皮膚の灰青色変化については、皮膚以外にも眼球結膜や大動脈内膜、甲状腺、軟骨などにも認められ、ミノサイクリンの長期内服が原因であると考えられた。

【病理解剖学的最終診断】

1. 肝細胞癌破裂(Lenvatinib治療後、腹腔内出血2400mlを伴う)
2. 喉頭癌
3. 前立腺癌
4. 右肺軽度気管支肺炎
5. 両側糖尿病性腎症
6. 結腸低異型度管状腺腫
7. 大動脈弁石灰化
8. 色素沈着症(主に皮膚、血管内皮、甲状腺、腎臓、膀胱など)

V. 考 察

本症例は肝細胞癌に対して分子標的薬であるLenvatinib投与後7日目に突然心肺停止となり死に至った一例である。本症例の直接死因及び色素沈着の原因について考察を行う。

まず直接死因についてであるが、臨床所見からの死因の考察としては直前まで食事を全量摂取できるほどの全身状態であり、かつ突然の心停止であったことや心停止後の血液ガス検査でHbの低下が認められたこと、肝細胞癌の大きさが最大14cmほどの巨大腫瘍であったことなどを考慮すると肝細胞癌破裂の出血による出血性ショックが最も可能性の高い直接死因として挙げられた。剖検の結果、腹腔内出血が2400mlあり、肝S8に認められる巨大腫瘍表面に亀裂が認められたこと、及び亀裂を含む腫瘍剖面に亀裂部分に沿って血腫形成が認められたことより、直接死因としては肝細胞癌破裂の出血による出血性ショックと矛盾しない所見であった。

肝細胞癌破裂の原因としては、自然破裂や分子標的薬

(Lenvatinib)の副作用による腫瘍出血の可能性が考えられる。肝細胞癌自然破裂例のショック合併率は8.7-41.6%との報告があり、肝細胞癌患者の死亡原因の6.4%を占めていると言われている¹⁾。またLenvatinibを導入した切除不能肝細胞癌68例のうち5例で腫瘍出血を認め、出血発症までの日数は導入から2-11日(平均4.4±2.2日)であった²⁾。出血した5例のうち4例は、9cm以上の巨大な腫瘍であったとの報告もある²⁾。本症例の腫瘍も最大径が14cmであり、出血を引き起こしやすい巨大腫瘍であったと考える。組織学的所見において肝腫瘍内の亀裂部周囲に出血や変性、壊死を認めていたが、今回の肝細胞癌破裂の原因が自然破裂か、または分子標的薬による副作用かの特定は困難であると考えられる。

Lenvatinibとはマルチキナーゼ阻害薬であり、血管内皮細胞増殖因子受容体1-3(VEGFR1-3)や線維芽細胞増殖因子受容体1-4(FGFR1-4)、血小板由来増殖因子受容体 α (PDGFR α)、RET(rearranged during transfection)、幹細胞増殖因子受容体(KIT)などを阻害する³⁾。副作用には出血の他、高血圧や蛋白尿、手足症候群、下痢・食思不振・嘔気・嘔吐などの消化器症状、甲状腺機能低下症、骨髄抑制、血栓塞栓症、消化管穿孔などが挙げられる。Lenvatinibはvascular endothelial growth factor receptor(VEGFR)を阻害することで抗腫瘍効果を発揮するが、血管内皮細胞の再生も阻害するため、出血を引き起こすとされている³⁾。

本症例は治療開始時に脳症、腹水ともなく、血清T-Bil値0.3mg/dL、血清Alb値2.8g/dL、PT79.7%でChild Pugh分類A(6点)であり、肝外転移・脈管浸潤なく、腫瘍個数4個以上であったため分子標的薬の導入が治療選択肢として挙げられ、治療開始時点での1st lineであったLenvatinib導入は適切な治療であった。

次に色素沈着の原因についてであるが、本症例のように局所性ではなくびまん性色素沈着の原因としては薬剤性や腫瘍性などが考えられる。薬剤性としてはテトラサイクリン系抗菌薬であるミノマイシンや抗マラリア薬、アミオダロン、プレオマイシン、クロルプロマジンなどが挙げられる⁴⁾。本症例では人工骨頭置換術後のMRSA感染症に対してミノマイシン200mg/dayを約13年間に服用中であり被疑薬として疑った。この色素沈着はミノマイシン100-200mg/dayを1年間に服用した場合に最もよく見られると言われている⁴⁾。皮膚に色素沈着を引き起こす機序としては炎症や下腿鬱滞などにより真皮の血管が破綻し皮膚へ移行したミノマイシンとヘモジデリンがキレート合成し合成物が組織球に貪食されて、ライソゾームの酸化作用で黒化するとされている⁵⁾。また甲状腺の色素沈着の機序としては甲状腺に沈着したミノマイシン代謝産物に甲状腺ペルオキシダーゼが作用し黒変す

るとされている⁶⁾。

またミノサイクリンの色素沈着には4つの型がある。I型は最も一般的なもので癬痕または炎症部位にある青黒色の斑点であり、ミノサイクリンの鉄キレート作用によって癬痕部位への色素顆粒の沈着が原因と考えられている。II型は元々は正常な皮膚であった脛骨や前腕に青灰色の色素沈着を生じ、ミノサイクリンの色素性代謝物の沈着との関連が指摘されている。III型(ダーティースキン症候群とも呼ばれる)は、最もまれで、日光暴露部位、特に顔に茶色く濁った変色を生じるものである。この型は、表皮および真皮のマクロファージにおけるメラニンレベルの上昇に関連している。IV型はIII型と同じ病因だが、既存の癬痕にのみ発生し、日光にさらされた部位に限定されない⁴⁾。以上を踏まえると本症例はII型の色素沈着であったと考える。

VI. まとめ

分子標的薬開始後7日目に死亡に至った症例を経験した。さらに抗菌薬の長期投与により全身に色素沈着をきたした症例であった。

切除不能進行肝細胞癌に対して分子標的薬の使用は推奨されている治療法である。今回の死因は肝細胞癌の自然破裂や分子標的薬(Lenvatinib)の副作用による腫瘍出血の可能性が考えられるが、どちらが原因かを特定することは困難であった。

また全身に認められた灰青色の色素沈着については、ミノマイシンによる組織への色素沈着と考えられた。抗

菌薬の長期投与による組織への色素沈着は非常に貴重な症例であると考え、本症例では死因を明らかにすることに加えて色素沈着の原因を推定することができたため、今回の剖検は非常に意義のある症例であったと考える。

【文献】

- 1) 福井貴巳, 水井慎一郎, 桑原生秀, 他: 肝細胞癌破裂による出血性ショック, 呼吸不全に対して集学的治療を施行後, 切除可能となった1例. 日救急医学会誌. 2010; 21: 351-7.
- 2) Uchida-Kobayashi S, Kageyama K, Yamamoto A, et al. Lenvatinib-Induced Tumor-Related Hemorrhages in Patients with Large Hepatocellular Carcinomas. *Oncology*. 2021; 99: 186-191.
- 3) 池田公治 (2018) 『チームレンバチニブによる肝細胞癌治療』メディカルレビュー社
- 4) Valena Fiscus, Andrew Hankinson, Richard Alweis. Minocycline-induced hyperpigmentation. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2014; 4(3): doi: 10.3402/jchimp.v4.24063.eCollection2014.
- 5) Gordon G, Benjamin M, Michael J, et al. Hyperpigmentation of the skin Associated With Minocycline Therapy. *Arch Dermatol*. 1985; 121: 618-623.
- 6) Attwood HD, Dennett X. A black thyroid and minocycline treatment. *BMJ*. 1976; 2: 1109-1110.