

症例報告

肺小細胞癌のびまん性肝転移による肝障害を来した剖検例

多根総合病院 消化器内科¹ 中央検査部²赤峰 瑛介¹ 浅井 哲¹ 中尾 栄祐¹ 橋本 斯盧恵¹
一ノ名 巧¹ 田上 光治郎¹ 藤本 直己¹ 吉原 渡²

要 旨

症例は70歳, 男性. 呼吸苦を主訴に, 近医より当院に紹介された. 来院時血液検査・画像所見より急性胆嚢炎・胆管炎, 肺癌の肝転移が疑われ同日当院に入院となった. 入院後の各種検査では胆道感染症は否定的であったが, 肝障害は進行し, 第13病日に永眠された. 病理解剖では, 肝臓は著明に腫大し, 80～90%が肺の小細胞癌で置換されていた. 肺の小細胞癌のびまん性肝転移によって肝障害を来した剖検例は稀である.

Key words : 肺小細胞癌 ; びまん性肝転移 ; 肝障害

はじめに

肝臓は悪性腫瘍の主な転移部位の一つであるが, 腫瘍がびまん性に肝転移し, 肝障害を来すことは稀である. 癌のびまん性肝転移による肝障害の機序としては, びまん性に拡がった癌細胞による正常肝細胞の破壊, 腫瘍による門脈の閉塞による虚血や, 敗血症・心不全などその他の原因によるショックがもたらす非閉塞性の肝組織の梗塞などが考えられている¹⁾. 今回, 肺の小細胞癌のびまん性肝転移による肝障害を来した剖検例を経験したので, 若干の文献的考察を含めて検討する.

症 例

患者 70歳, 男性
主 訴 呼吸苦
既往歴 COPD(在宅酸素療法1～2L), 心房細動(ワーファリン内服なし), 糖尿病. 飲酒はビール350ml/日, 喫煙は20歳から40歳まで40本/日.
家族歴 特記事項なし
現病歴 2013年7月上旬より心窩部痛と食思不振と呼吸苦を自覚していた. 近医を受診した結果, 胸部レントゲン検査で結節影を認めたため当院呼吸器内科に紹介受診予定であった. しかし7月下旬に呼吸苦が増悪し再度近医を受診したところ, 血液所見で炎症反応の

上昇あり, 腹部エコーで胆嚢の壁肥厚・胆嚢結石を認めため肺炎, 胆石性胆嚢炎, 急性肝炎などが疑われ, 入院加療が必要と判断され, 当院に紹介, 救急搬送された.

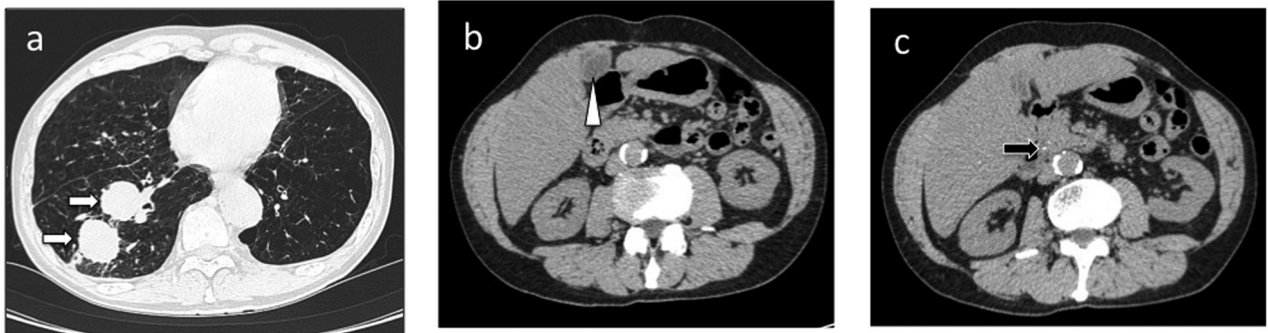
入院時現症 意識清明, バイタルサインは血圧: 156/105mmHg, 脈拍: 120回/分, 呼吸回数: 24回/分, SpO₂: 88% (酸素2L), 体温: 37.2°C.

腹部は平坦, 全体的に硬, 腸蠕動音良好, 心窩部と右季肋部に圧痛あるも反跳痛なし. その他特記すべき異常なし.

検査所見 血液検査では白血球数10,100/ μ l, CRP2.41mg/dlと炎症反応の上昇を認め, T-Bil1.9mg/dl, D-Bil0.8mg/dl, AST76IU/l, ALT39IU/l, ALP377IU/l, γ -GTP555IU/lと肝胆道系酵素の上昇を認めた. またPT%55.2%と凝固能が低下しており, PCT4.4ng/mlと上昇を認めた(表1). 胸部単純CTでは右下葉にそれぞれ35×31mm, 30×30mm大の腫瘍を二つ認め, 右肺門部, 気管前, 気管分岐部にリンパ節腫大を認めた. 腹部単純CTでは胆嚢の軽度壁肥厚と, 下部総胆管に結石を疑わせる石灰化病変を認めた(図1). 胸腹部造影CTではS3, S7, 門脈臍部に径約10～15mmのLow density areaを認め, 肺癌の肝転移が示唆された(図2). 以上のことより, 急性胆嚢炎・胆管炎, 肺癌の肝転移が疑われ同日当院に入院

表 1 来院時の血液所見。炎症反応・肝胆道系酵素の上昇，凝固能の低下を認めた。

■生化学			K	4.6	mEq / l
TP	7.1	g / dl	Cl	107	mEq / l
Alb	3.7	g / dl	血糖	167	mg / dl
A / G 比	1.09	mg / dl	CRP	2.41	mg / dl
Che	230	IU / I	PT (Sec)	15.2	秒
T - Bil	1.9	mg / dl	PT (%)	55.2	%
AST	76	IU / I	PT (INR)	1.30	
ALT	39	IU / I	APTT (Sec)	32.4	秒
LDH	547	IU / I	PCT (プロカルシトニン)	4.4	ng / ml
ALP	377	IU / I	■血算		
γ - GTP	555	IU / I	WBC	10.1	$10^3 / \mu l$
AMY	176	IU / I	RBC	5.21	$10^4 / \mu l$
T - Cho	131	mg / dl	Hb	17.5	g / dl
尿酸	7.2	mg / dl	Ht	49.5	%
BUN	18.6	mg / dl	Plt	16.7	$10^4 / \mu l$
Cre	0.94	mg / dl			
Na	141	mEq / l			

図 1 胸部単純 CT では右下葉にそれぞれ $35 \times 31\text{mm}$ ， $30 \times 30\text{mm}$ 大の腫瘍を二つ認める (a: 白矢印)。腹部単純 CT では胆嚢の軽度壁肥厚 (b: 矢頭) と，下部総胆管に結石を疑わせる石灰化病変 (c: 黒矢印) を認めた。

となった。

入院後経過 胆嚢炎・胆管炎に関してはどちらも Grade I (軽症)²⁾と判断し，入院後絶食，補液，抗生剤 SBT /

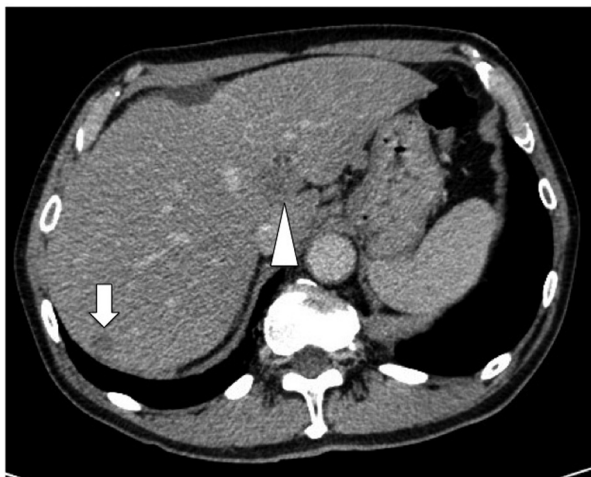


図 2 胸腹部造影 CT では S3，S7 (白矢印)，門脈臍部 (矢頭) に径約 10 ~ 15mm の Low density area を認めた。

CPZ 2g / 日にて治療開始した。肺癌に関しては胆道感染症が改善した後に当院呼吸器内科に紹介する予定であった。入院後に施行した腹部エコーでは，肝実質はモザイク様であり，CT と一致した部位に転移巣と思われる腫瘍影を認めた。また胆嚢は，拡張は認めないものの壁が肥厚しており，明らかな結石・胆泥は認めなかった (図 3)。また磁気共鳴胆管膵管撮影法 (以下 MRCP)，MRI を施行したが MRCP にて胆道閉塞するような明らかな結石，悪性狭窄の所見は認められなかった。また MRI で Th12，L1，L2，L3 (棘突起) で骨転移を疑わせる所見を認めた。その後胆嚢炎・胆管炎によると考えられる炎症反応上昇は保存的に治療していたが改善を認めなかったため第 7 病日に診断的治療目的で内視鏡的逆行性胆管膵管造影法 (以下 ERCP) を施行した。総胆管に明らかな狭窄，拡張，結石は認めず，黄色透明胆汁を吸引し培養に提出したが有意な起茵菌は分離されなかった。ERCP 所見，胆汁の肉眼的所見から胆道感染は否定的であったため SBT / CPZ

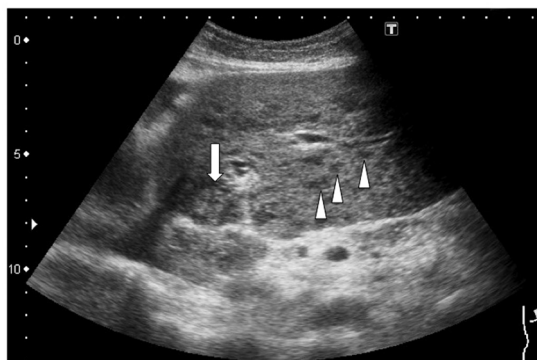


図3 腹部エコーでは、肝実質はモザイク様（矢頭）であり、CTと一致した部位に転移巣と思われる腫瘤影（白矢印）を認めた。

を一時中断した。肝障害に関してはA・B・C型肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルスの検査は陰性であり、抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体、IgG、IgMも陰性であった。また、腫瘍マーカーはCEA1279.0 ng/ml, SLX 26.0 U/ml, SCC 抗原 1.7 ng/ml, シフラ21-17.1ng/ml, NSE146.6ng/ml, ProGRP(血漿)47000.0pg/mlであり、CEA, NSE, ProGRPの著明な上昇を認めていた。第10病日に wheezing を伴う呼吸苦増悪が出現し、血液検査でT.Bil3.0mg/dl, AST136IU/l, ALT41IU/l, ALP721IU/l, γ -GTP 685IU/l, CRP4.46mg/dl, WBC11,300/ μ l, PT% 29.8%と、肝障害の増悪と炎症反応の軽度増悪を認めた。酸素5L/分投与の上、wheezing に対してはメチルプレドニゾン500mg/日を投与して、focusは不明であったが感染症の可能性も完全には否定できなかったため、抗生剤MEPM0.75g/日を開始した。この時に撮影した胸腹部単純CTでは来院時に撮影したものと

比較して肝臓の著明な腫大を認めた(図4)。依然として胆嚢の壁肥厚も認めたため、今一度胆嚢炎の可能性も考慮して経皮経肝胆嚢吸引穿刺法(PTGBA)を施行した。しかし排液された胆汁は黄色透明胆汁であり培養も有意な菌は分離されなかった。また同時に肝障害の原因検索のために、転移と思われる粗大腫瘤を避け、エコー上肝実質と思われる部位より肝生検を施行した。肝生検標本の病理組織は、いずれも既存の肝組織を置換して、比較的小型でN/C比の増大した未分化なcancer cellが浸潤増殖していた。免疫染色の結果、TTF-1, Synaptophysinが明瞭に陽性、p63, ChromograninAは陰性であり、肺の小細胞癌の転移と見なされた(図5)。以上のことより肺小細胞癌の肝転移の診断となった。その後徐々に全身状態が悪化し、第13病日に永眠された。肝臓の転移巣と思われる腫瘤以外の箇所から肝生検を施行したところ、その結果は肺の小細胞癌であった。生検結果から肺小細胞癌のびまん性肝転移による肝機能障害が一番疑わしいが、腹部エコー、CT、MRIでは病態を明らかにすることができなかった。今後の医学の発展のために、ご家族様に承諾を得た後、病理解剖となった。

病理解剖では、右肺下葉に8cm×4cmの腫瘍を認め組織型は肝生検同様に小細胞癌であり、その他の組織型の合併はなかった。既存の肺組織を破壊して浸潤増殖しており、右肺門リンパ節は転移性腫瘍によってほとんど置換され、周囲の静脈にも癌細胞の浸潤がみられた。肝臓は重量が3365gあり、通常の3倍程度に腫大していたが、明らかな塊状の腫瘍は認めなかった。入割すると微細結節部分には赤褐色調の部分と白色調の部分があり、白色調部分は融合して境界不鮮明で均質な領域を作っていた(図6)。組織像は1断面が全割

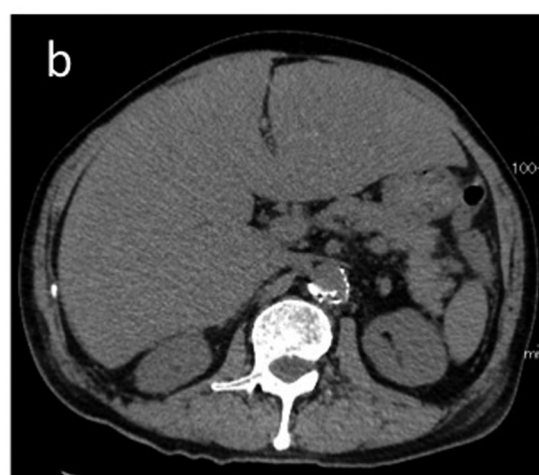
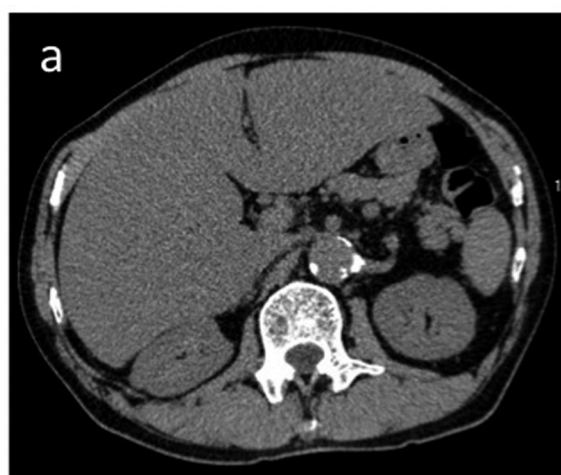


図4 第10病日に撮影した腹部単純CT(b)では、入院時に撮影したもの(a)と比較して肝臓の増大を認めた。

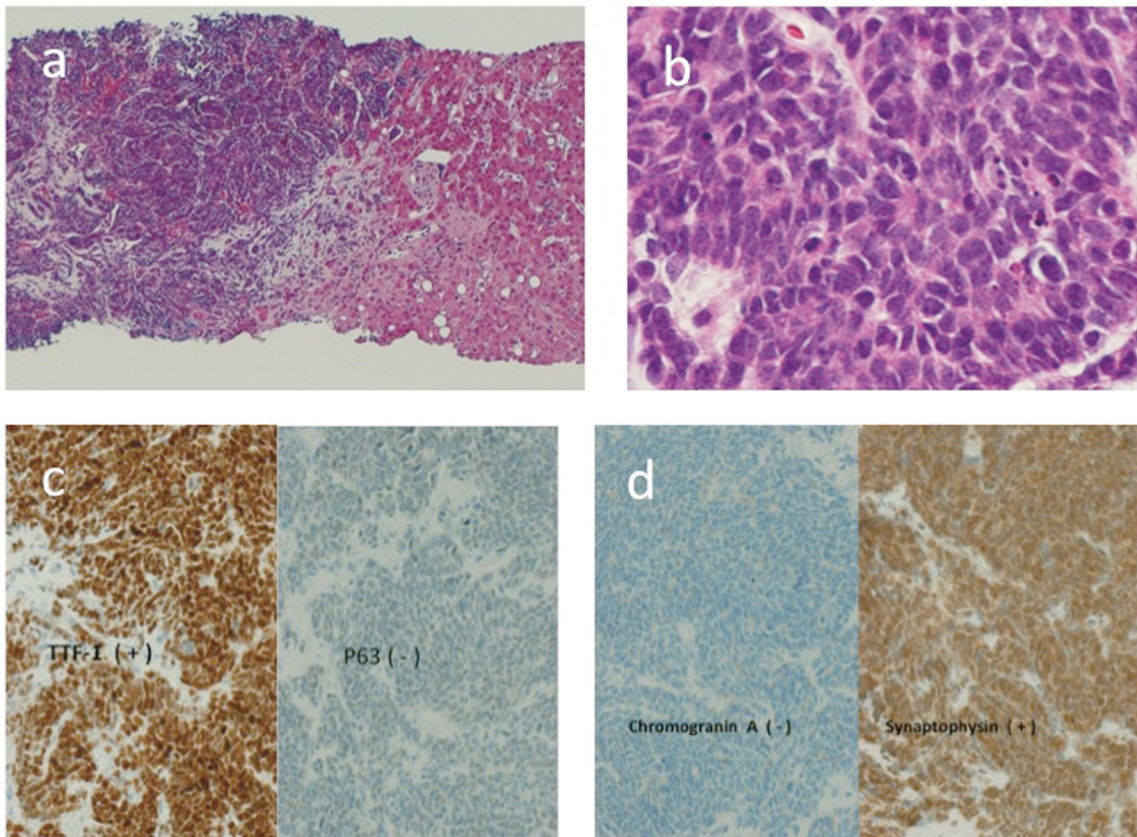


図5 肝生検標本の病理組織は、いずれも既存の肝組織を置換して、比較的小型で N / C 比の増大した未分化な cancer cell が浸潤増殖していた。免疫染色の結果、TTF-1, Synaptophysin が明瞭に陽性、p63, ChromograninA は陰性であり、肺の小細胞癌の転移と見なされた。a : HE 染色 (40 倍), b : HE 染色 (400 倍), c・d : 各種免疫染色 (100 倍)

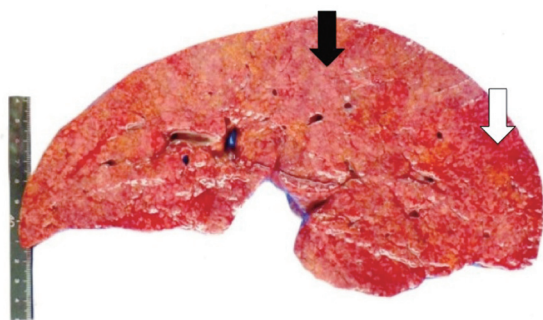


図6 肝臓は入割すると、微細結節部分には赤褐色調の部分（白矢印）と白色調の部分（黒矢印）があり、白色調部分は融合して境界不鮮明で均質な領域を作っていた。

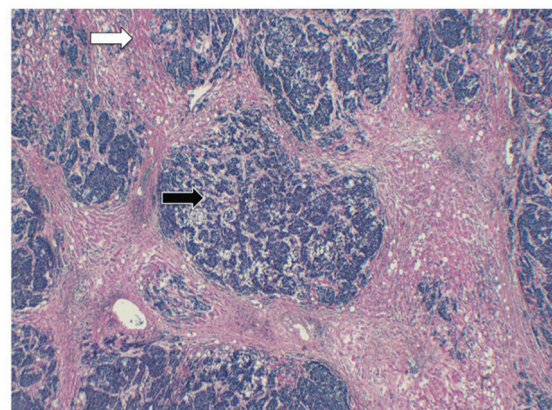


図7 肝臓の偽小葉を置換するように転移した小細胞癌が増殖し、それらが融合して境界不鮮明で広い斑状に見える大きな腫瘍細胞集団を形成するに至っていた。白矢印の示す領域は正常肝組織、黒矢印の示す領域は腫瘍細胞に置換された領域。HE 染色 20 倍。

標本として検討された。基盤には肝硬変があり、線維性隔壁によって多数の小型輪状の偽小葉が形成され、肝細胞の脂肪変性も散見された。この偽小葉を置換するように転移した小細胞癌が増殖し、それらが融合して境界不鮮明で広い斑状に見える大きな腫瘍細胞集団を形成するに至っていた(図7)。肝臓全体の80~90%

が腫瘍で置換されていた。その他椎骨、両側副腎にも軽度の小細胞癌の転移が認められた。

考 察

全腫瘍において、肝臓は最も転移のきたしやすい臓器の一つである。腫瘍で亡くなった患者の36~50%に肝転移が見つかったという報告がある³⁾⁴⁾。しかし腫瘍のびまん性肝転移が原因で肝機能障害を引き起こすケースは珍しい。本症例は肺小細胞癌のびまん性肝転移であったわけであるが、入院後急激に肝臓が腫大し、肝機能の低下を来し、最終的には死に至った。肺小細胞癌は侵襲度が高く、肝転移も多いことが知られているが、同腫瘍の肝転移についてもびまん性に転移することで肝機能障害の進行をきたすことは珍しいと言われている¹⁾⁵⁾。医学中央雑誌にて1982年8月から2013年4月までの期間で「肺癌、肝炎」、「肺癌、劇症肝炎」、「肺癌、びまん性肝転移」のキーワードで検索した結果、会議録を除くわずか2件の報告であった¹⁾⁶⁾。

びまん性肝転移による肝障害を来すその他の癌としては、胃癌⁷⁾、大腸癌⁸⁾、乳癌⁹⁾、尿路上皮由来の癌¹⁰⁾、鼻咽頭領域の癌¹¹⁾、悪性黒色種¹²⁾、血液腫瘍などが報告されており、中でもホジキン・非ホジキンリンパ腫¹³⁾¹⁴⁾、急性・慢性白血病¹⁵⁾¹⁶⁾、悪性組織球増殖症¹⁷⁾などの血液腫瘍が最も多いとの報告がある³⁾¹⁸⁾。

一般的に癌による肝障害は他の原因による肝障害と比較して肝酵素の上昇が軽度であると言われている¹⁹⁾。本例でも肝酵素の上昇は比較的軽度であった。症状としては倦怠感、食欲低下、易疲労感、腹部違和感、腹部膨満感、発熱などの非特異的な症状が少なくなく、このことは肝機能障害が唯一の初期段階の異常所見であることを示唆しており、本例でも症状としては呼吸苦・心窩部痛・食欲不振という非特異的な症状を呈していた。

癌のびまん性肝転移による肝障害の機序としては、びまん性に拡がった癌細胞による正常肝細胞の破壊、腫瘍による門脈の閉塞による虚血や、敗血症・心不全などその他の原因によるショックがもたらす非閉塞性の肝組織の梗塞などが考えられている¹⁾。本例では肝組織の80~90%が腫瘍で置換されていたため、癌細胞による正常肝細胞の破壊が肝障害の主な原因と考えられた。

また本例では、腹部造影CTにて認められた腫瘍と同様の箇所にも腹部エコーでも腫瘍が認められたが、後方視的に見ると腹部エコーではその腫瘍の間のモザイク様の肝実質は、実は低輝度の微小な腫瘍影のびまん性分布であったと考えることができ、実際に剖検ではその微小腫瘍は転移巣であることが判明した。しかし、腹部造影CT、MRIでは同病変は描出困難であった。

単純CTの肝臓での2cmを超える腫瘍の検出率は92%であるが、2cm以下であるとわずか8%であると言われている²⁰⁾。MRIでは2cm以下の腫瘍の検出率は33%、造影CTでは20%というデータ²¹⁾もあるが、今回ほどちらの検査でも検出はされなかった。腹部エコーですらびまん性転移巣の描出はされなかったという報告もある¹⁾。以上のことは癌による肝臓のびまん性転移は画像検査では診断が困難であることを示唆している。しかし本症例で認めたような、腹部エコーにおける肝臓実質の低輝度な微小腫瘍のびまん性分布は今後の臨床において同様の病態を診断するのに忘れてはならない所見であると考ええる。

癌のびまん性肝転移は治療に抵抗性で、劇症肝炎を来すこともあり、死亡率は極めて高い。何例かは血液腫瘍・乳癌で迅速な化学療法で致命的な状況を免れた症例⁹⁾²¹⁾もあるため癌のびまん性の肝転移は早急に診断される必要があるが上記で述べたように症状、血液所見、画像所見では早期に診断をすることは困難である。

著明に進行する肝腫大、肝障害があり、薬剤性、ウイルス性、自己免疫性などその他の機序が否定的である場合、悪性腫瘍のびまん性転移によるものを想起し、原発巣の精査とともに早急に肝生検を施行する必要があると考えられた。

おわりに

今回我々は、肺の小細胞癌のびまん性肝転移による急激な肝障害を来した稀な症例を経験したので報告する。

文 献

- 1) Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, et al.: Diffuse liver metastasis of small cell lung cancer causing marked hepatomegaly and fulminant hepatic failure. *Intern Med*, 49: 1383-1386, 2010
- 2) 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会: 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン2013, 第2版, 医学図書出版, 東京, 57-86, 2013
- 3) Rowbotham D, Wendon J, Williams R: Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. *Gut*, 42: 576-580, 1998
- 4) Myszor MF, Record CO: Primary and secondary malignant disease of the liver and fulminant hepatic failure. *J Clin Gastro- enterol*,

- 12 : 441-446, 1990
- 5) 山沢英明, 石井芳樹, 北村 諭 : 原発性肺癌における肝転移症例の臨床的検討. 肺癌, 36 (1) : 33-40, 1996
- 6) Terashima T, Matsuzaki T, Ogawa R, et al. : Fulminant hepatic failure as the initial manifestation of small-cell lung cancer : report of 2 cases. *Ann Cancer Res Ther*, 16(1) : 16-20, 2008
- 7) Sawabe M, Kato Y, Ohashi I, et al. : Diffuse intrasinusoidal metastasis of gastric carcinoma to the liver leading to fulminant hepatic failure. *Cancer*, 65 : 169-173, 1990
- 8) Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP : Fulminant and subfulminant liver failure : definitions and causes. *Semin Liver Dis*, 16 : 97-106, 1986
- 9) 長倉敬智, 平川秀紀, 板坂勝良, 他 : 潜在乳癌のびまん性肝転移による“carcinomatous cirrhosis”の1例. 日内会誌, 86 : 312-313, 1997
- 10) Alcalde M, Garcia - Diaz M, Pecellin J, et al. : Acute liver failure due to diffuse intrasinusoidal metastases of urothelial carcinoma. *Acta Gastroenterol Belg*, 59 : 163-165, 1996
- 11) Hwang YT, Chen PJ, Kao JH, et al. : Rapid hepatic failure associated with a contracted liver mimicking cirrhosis in a case of nasopharyngeal carcinoma with liver metastasis. *Liver*, 16 : 283-287, 1996
- 12) Te HS, Schiano TD, Kahaleh M, et al. : Fulminant hepatic failure secondary to malignant melanoma : case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 94 : 262-266, 1999
- 13) Lefkowitz JH, Falkow S, Whitlock RT : Hepatic Hodgkin's disease simulating cholestatic hepatitis with liver failure. *Arch Pathol Lab Med*, 109 : 424-426, 1985
- 14) Salo J, Nomdedeu B, Bruguera M, et al. : Acute liver failure due to non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Gastroenterol*, 88 : 774-776, 1993
- 15) Hess CE, Joyce RA : Acute myeloblastic leukaemia presenting as progressive hepatic failure. *South Med J*, 74 : 1028-1029, 1981
- 16) Greer JP, Cousar JB, Miller RF, et al. : T4+ (helper phenotype) chronic lymphocytic leukaemia : a case report with liver failure and literature review. *Med Pediatr Oncol*, 16 : 356-362, 1988
- 17) Beaugrand M, Trinchet JC, Callard P, et al. : Malignant histiocytosis presenting as a fulminant hepatic disease. *Gastroenterology*, 84 : 447-448, 1983
- 18) Elias A, Eleni M, George P, et al. : Metastatic liver disease and fulminant hepatic failure : presentation of a case and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 15 : 1235-1240, 2003
- 19) Rowbotham D, Wendon J, Williams R : Acute liver failure secondary to hepatic infiltration : a single centre experience of 18 cases. *Gut*, 42 : 576-580, 1998
- 20) Heiken JP, Weyman PJ, Lee JK, et al. : Detection of focal hepatic masses : prospective evaluation with CT, delayed CT, CT during arterial portography, and MR imaging. *Radiology*, 171 : 47-51, 1989
- 21) Te HS, Schiano TD, Kahaleh M, et al. : Fulminant hepatic failure secondary to malignant melanoma : case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 94 : 262-266, 1999