

平成 26 年度第 3 回剖検検討会 (CPC)

症 例：高カルシウム血症をきたした肝細胞癌の一例
報告者：森 千紗 指導医：山内 明日香

【症例】85歳女性

【入院年月日】2013年3月某日

【死亡年月日】入院第64日

【主治医】柴田 敏朗

【主訴】意識障害

【現病歴】

C型肝硬変症、腰部脊柱管狭窄症、高血圧症、不安神経症、逆流性食道炎にて、近医で治療中。もともとのADLは自立していた。2012年12月 ADL低下と右不全麻痺の疑いにて当院外来受診。著明な高カルシウム血症、低カリウム血症・脱水を認め内科入院となる。高カルシウム血症の原因は、骨粗鬆症に対する薬剤性と判断し、中止および生食補液にてカルシウムは正常化した。補液の影響で著明な胸腹水貯溜をきたした。LCの画像評価の際に肝腫瘤性病変も認めたため、肝腫瘤性病変の破裂や特発性細菌性腹膜炎なども考慮し腹水穿刺などを行ったが、非代償性肝硬変症による腹水と判断した。Alb投与・利尿剤の調整などで改善し肝表面にわずかな腹水を認めるのみとなった。肝腫瘤性病変は積極的な治療は行わない方針となった。2013年2月徐々にカルシウム値の再上昇を認め、今回の入院8日前には補正で14.0mg/dLに上昇した。入院時と異なりPTHrPの明らかな上昇を認め、肝腫瘤性病変からのPTHrP産生によって高カルシウム血症になったものと考えた。ビスフォスフォネートでの治療も考慮したが、肝腫瘤性病変が増大傾向であること、高カルシウム血症にもかかわらず全身状態が良いことなどから、この機会を逃すと退院は不可能であろうと判断し香蘭荘での療養生活との方針となり、今回の入院6日前退院となった。

香蘭荘入所したが食事摂取量が減少していき2013年3月某日 JCS II-10と意識レベル低下あり、当院救急搬送となった。意識障害の原因として高カルシウム血症、肝性脳症の疑いにて内科入院となった。

【既往歴】不詳:C型肝炎、高血圧 74歳:胃潰瘍 78歳:右踵骨骨折

【生活歴】喫煙:なし アルコール:なし

【アレルギー歴】薬物アレルギー:なし 食物アレルギー:不明

【常用薬】

ウルソ顆粒® 5% 6g分3、プロヘパール配合錠® 3錠分3、アレグラ錠® 60mg 2錠分2、リーバクト配合顆粒® 4.15g 3包分3、タケブロン®OD錠15mg 1錠分1、アルダクトンA®錠 25mg1錠、フロゼミド錠® 20mg 1錠分1

【身体所見】

身長143.0cm 体重37.4kg 血圧145/72mmHg 体温36.6℃ 脈拍78/分 SpO2 98%(3Lマスク) 体格:やせ型 意識:GCS6(E4V1M1)傾眠(開眼し、焦点が合っているようには思われるが、発語なし) 皮膚:やや乾燥 瞳孔:3mm/3mm 対光反射:+/+ 頸静脈怒脹:なし 心音:正、雑音(-) 呼吸音:清もやや減弱 腹部:平坦、腸蠕動音低下、軟、板状硬なし、圧痛は評価できず 前脛骨浮腫:なし 足背動脈:両側触知する

【検査所見】

<心電図>HR 82bpm sinus ST-T変化(-)

<胸部Xp>CTR 51.9% CPangle 両側sharp 肺野の透過性 両側やや低下 腫瘤性病変なし 異常陰影なし シルエットサイン陰性

<CT>

頭部:萎縮あるも年相応と思われる 出血なし 頭蓋内占拠性病変なし

胸部:肺野に腫瘤性病変なし 肺炎像なし 胸水なし 大動脈の石灰化あり

腹部:腹水の貯留あり 上行結腸の壁肥厚あり 肝の辺縁凹凸あり 肝S8、S5に57.5×76.9の腫瘤性病変あり

〈血液検査〉

WBC 10200/μL ↑ (Baso0.1%、Eosino0.4%、Neut74.9%、Mono7.1%、Lymph17.5%)、RBC 348×10⁴/μL、Hb 9.7g/dL、Plt7.2 ×10⁴/μL、TP 6.8g/dL、Alb 2.0g/dL ↓、T-Bil 0.8mg/dL、ALP 407IU/L ↑、ChE 84 IU/L ↓、AST 27IU/L、ALT 21IU/L、LDH 204 IU/L、γGTP 27 IU/L、Cre 0.72mg/dL、BUN 26.5mg/dL、eGFR 57.4 mL/min/1.73m²、UA 8.2mg/dL、Na 140mEq/L、K 3.6mEq/L、Cl 110 mEq/L、Ca 11.9mg/dL ↑、IP 2.2 mg/dL、GLU 105mg/dL、CRP 0.98mg/dL、APTT 34.9sec、PT-INR 1.12 PTHrP 3.1Pmol/L ↑ CEA 11.2ng/ml ↑ AFP 19007.6ng/ml ↑ CA19-9 104.4ng/ml ↑ CA125 707.5ng/ml ↑ SCC 1.8ng/ml ↑

【入院後経過】

入院時、GCS 6と意識障害を認めた。入院8日前の血液検査でも補正カルシウム14.0mg/dlと高値を認めており、高カルシウム血症が意識障害の原因とは考えにくかったが、入院同日より生理食塩水の点滴にて治療を試みた。第2病日には意識状態改善したがNH₃ 103 μmol/lであったため意識障害の原因として肝性脳症も疑われ、第3病日からアミノレバンの点滴を行った。しかし意識状態の改善に影響しないと判断し、第6病日に終了とした。第13病日に高カルシウム血症に対しゾレドロン酸による治療を行った。その後、血中カルシウム値は徐々に下降し、第23病日には正常範囲内まで下降した。その後も正常範囲内で推移を続けたため、追加でのゾレドロン酸の使用はせず、経過観察とした。

入院時に低アルブミン血症を認めており無治療で観察していたが、その後も下降が継続するため、第7病日～第10病日にアルブミン輸血を行い、同時にカンレノ酸カリウムの静注もを行い、尿量を確保した。以降は無治療にて経過観察したが、再び下降を認め、低アルブミン血症によると思われる胸水・腹水の増量とそれに伴う呼吸苦・腹痛を認めたため、胸水・腹水の減量目的にて第44病日～第50病日にアルブミン輸血を行い、尿量確保のため同時にカンレノ酸カリウムの静注を行ったが、尿量が十分でなかったため、第49病日～第53病日はフロセミドの静注も追加し、尿量を確保した。

また第23病日の胸部CTにて両側の肺野に小結節の散在を認め、肝腫瘍の転移と考えた

その後も周期的に意識障害を認めたが、無治療で改善を認め、第23病日以降は第62病日まで意識障害を認めなかった。第63病日より意識障害を認めるようになり尿量の急激な減少を認めた。第64病日にはさらに状態悪化し、入院第64日19時15分永眠された。

【臨床診断】

#C型肝硬変 #肝細胞癌の疑い(PTHrP産生腫瘍) #高カルシウム血症

【臨床上問題となった事項】

- ・意識障害の原因は高カルシウム血症や肝性脳症と考えていたが他に原因はなかったか。
- ・造影CTなど肝細胞癌の確定診断のために何をすべきであったか。

【剖検診断】

主病変:胎児性癌+卵黄囊腫瘍、同転移:両側肺、脾臓、両側副腎、横隔膜、門脈、骨髓

副病変:

- 1.両側無気肺(L250,R300g)
- 2.腹水症 胸水(L100mL淡血性、R600mL淡血性)、腹水(500mL黄色澄明)
- 3.C型慢性肝炎+前肝硬変(1000g)
- 4.腎硬化症・慢性腎盂腎炎(L250g,R150g)
- 5.腎・回腸・下行結腸点状出血
- 6.両側下肢浮腫
- 7.膀胱点状出血

8.子宮筋腫

9.大動脈粥状硬化症

10.(高カルシウム血症)

【考察】

本症例は肝細胞癌（PTHrP産生腫瘍）と考えられ、それによる高カルシウム血症・肝性脳症により意識障害を来したものと考えていた。PIVKA IIの測定や造影CTが未施行であり、単純CT・他腫瘍マーカーから肝細胞癌の疑いとされていた。しかし剖検結果では肝腫瘍病変は胎児性癌+卵黄囊腫瘍（胚細胞腫瘍）であり、両側卵巣が同定できず肝原発なのか肝転移なのか断定できなかった。また複数検体によるPTHrP抗体染色ではいずれも陰性であったがホルマリン長期固定による抗原性失活や、腫瘍の産生物質がPTHrP前駆物質であるなどの要因による偽陰性が示唆され、臨床所見からPTHrP産生腫瘍であったと判断した。

ここでは肝原発の胚細胞腫瘍、PTHrP産生腫瘍について文献的考察を述べる。

胚細胞腫瘍は性腺のほか、身体の正中部を中心に発生する。日本では男子の64%、女子の37%が性腺外発生で、性腺外胚細胞の中でも肝臓原発の悪性胚細胞腫瘍は極めてまれである。文献上、胚細胞腫瘍である卵黄囊腫瘍では20例程、複合組織型胚細胞腫瘍でも30例以下の報告であった。さらに今回のような卵黄囊腫瘍の成人発症例は10例のみであり、さらにまれである。

また本症例のようなHHMによる高カルシウム血症は悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の約80%であり、扁平上皮癌（頭頸部癌、咽頭、喉頭、食道、子宮頸部、皮膚など）、腺癌（乳癌、卵巣、胆嚢、膵、膀胱）、腎細胞癌、肝細胞癌、成人T細胞白血病、褐色細胞種などの腫瘍で起こるとある。一般的に頻度が多いのは肺癌、乳癌であり、卵黄囊腫瘍または肝細胞癌でのPTHrP産生はまれであると考えられている。実際に文献を渉猟してみると、卵巣腫瘍のみでの検討では胚細胞腫瘍でのPTHrP産生はまれであるとの報告がある。しかし他の報告ではPTHrP染色は卵黄囊腫瘍で3/3例が陽性であったとしている。また原発性肝癌においてPTHrP産生をするものがまれではあるが報告されている。よって原発巣によるPTHrP産生の有無は不明であるが胚細胞腫瘍でもPTHrP産生を伴う可能性、まれではあるが肝細胞癌でもPTHrPを産生する可能性があることが示唆された。

以上により本症例の胎児性癌+卵黄囊腫瘍と診断は肝原発か肝転移かは不明ではあったが肝原発の症例もまれではあるが報告されているため、AFP上昇を認める肝腫瘍性病変は腫瘍マーカー・造影CTなどで肝細胞癌もしくはそれ以外の肝腫瘍かを鑑別することが必要と考えられた。また肝細胞癌もしくは卵黄囊腫瘍のような胚細胞腫瘍ではHHMを来たすことがまれであり、PTHrP上昇を伴う肝腫瘍性病変を認めた場合は、肝細胞癌だけでなく、他のPTHrP産生を伴う肝原発腫瘍、またPTHrP産生する腫瘍による肝転移など鑑別する必要があると考えられた。

【参考文献】

- 1) 宮内章光：悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症 日本臨床 内分泌症候群Ⅱ：161-162、2006
- 2) 佐々木睦男：肝yolk sac tumor日本臨床 別冊 肝・胆道系症候群Ⅱ：266-269、2010
- 3) 乗富智明：肝悪性胚細胞腫瘍 日本臨床 別冊 肝・胆道系症候群Ⅱ：354-355、2010
- 4) 工藤一弥、関克義、他：婦人科悪性腫瘍患者血中の副甲状腺ホルモン関連タンパク（PTHrP）産婦人科治療 75(5)：569-573、1997
- 5) Fukunishi Hidenobu, et al：卵巣腫瘍におけるParathyroid Hormone-related Proteinの発現に関する免疫組織化学的研究 Journal of Bone and Mineral Metabolism 12(S1)：153-155、1994