

鳥取赤十字病院臨床・病理討議会（CPC）

CPC（A17-02）

研修医 田賀 栄之

患者：75歳，女性

主訴：発熱

現病歴：39℃の発熱を主訴に，当院救急外来を受診された．

既往歴：便秘症，両側変形性膝関節症，腎盂腎炎

生活歴：喫煙：10本×50年，飲酒：なし

家族歴：不明

来院時現症：身長：154cm，体重：53kg，BMI：22.3kg/m²，体温：37.9℃，脈拍：112/分，血圧：142/74 mmHg，SpO₂：88%（room air），両肺に副雑音なし，心窩部に著明な膨隆あり，腹部は固く圧痛あり，下腿浮腫なし．

検査所見：

血液検査では，炎症反応，肝胆道系酵素，各種腫瘍マーカーが上昇していた（表1）．腹部超音波検査では，腫大した肝全体に多発性腫瘤があり，腫瘤の境界は不明瞭で，高エコーと低エコーが混在し，内部は不均一だった（図1）．今回入院する約500日前に，虚血性腸炎で偶然撮影されていた腹部造影CTがあり，それには小さな嚢胞性病変があるのみで，肝に大きな異常は見当たらなかった（図2）．しかし，今回の入院時に改めて撮影した腹部造影CTでは，肝内に大小様々の多発嚢胞性病変があり，辺縁には被膜様の造影効果があり，肝内胆管の拡張もあった（図3）．腹部単純MRIでは，嚢胞はT1強調像で低信号，T2強調像で高信号であり，内容液はDWI低信号でADC値高値であり，少なくとも膿瘍ではないと考えられ（図4），さらに，一部の嚢胞にT2強調像にて高信号/低信号の液面形成があり，出血性変化が示唆された（図5）．これらの検査所見からは，肝粘液性嚢胞性腺癌が疑われた．

入院後経過：

第1病日，肝膿瘍合併の疑いにてメロペネムの投与を開始した．第3病日からほぼ絶食状態であった．

表1 入院時の血液検査

検体検査					
●血算			●腫瘍マーカー		
WBC	17,790 /μℓ	Na	142 mEq/ℓ	CEA	170.7 ng/ml
Hb	10.2 g/dℓ	K	2.8 mEq/ℓ	CA19-9	7,628 U/ml
Ht	30.7 %	Cl	104 mEq/ℓ	DUPAN-2	361 U/ml
MCV	89.2 fl	BUN	13 mg/dℓ	SPan-1	885.8 U/ml
MCH	29.7 pg	クレアチニン	0.65 mg/dℓ	NSE	21.6 ng/ml
MCHC	33.2 %	eGFR	67 ml/min	可溶性IL2レセプター	1,489 U/ml
Plt	41.2 /μℓ	アミラーゼ	37 IU/ℓ	CA125	199 U/ml
●生化学			CPK	156 IU/ℓ	
AST (GOT)	77 IU/ℓ	CRP	14.69 mg/dℓ		
ALT (GPT)	49 IU/ℓ	血糖	138 mg/dℓ		
LDH	506 IU/ℓ	総蛋白	6.2 g/dℓ		
ALP	1,066 IU/ℓ	アルブミン	2.6 g/dℓ		
γ-GTP	676 IU/ℓ	Cho-Es	154 IU/ℓ		
T-BIL	1.0 mg/dℓ	尿酸	2.7 mg/dℓ		

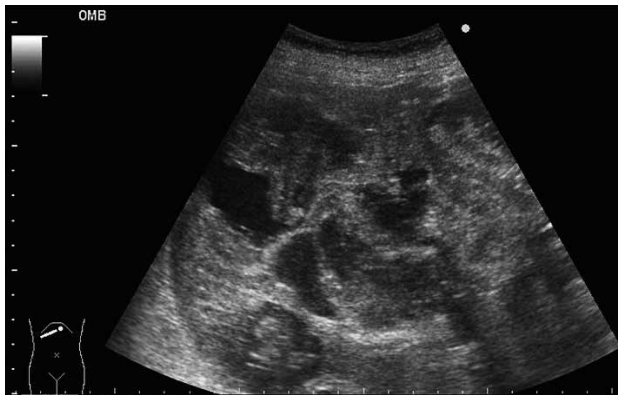


図1 入院時の腹部超音波検査（右季肋部下縁走査）
腫大した肝全体に多発性腫瘍があった。腫瘍の境界は不明瞭で、高エコーと低エコーが混在し不均一だった。

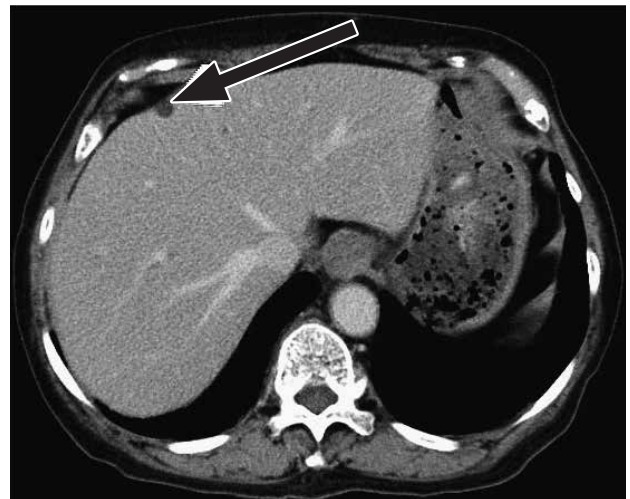


図2 腹部造影CT
偶然、今回入院する約500日前に、虚血性腸炎で撮像された造影CT検査。赤い矢印が示す小さな嚢胞性病変がある以外に、肝臓に特記すべき所見はなかった。

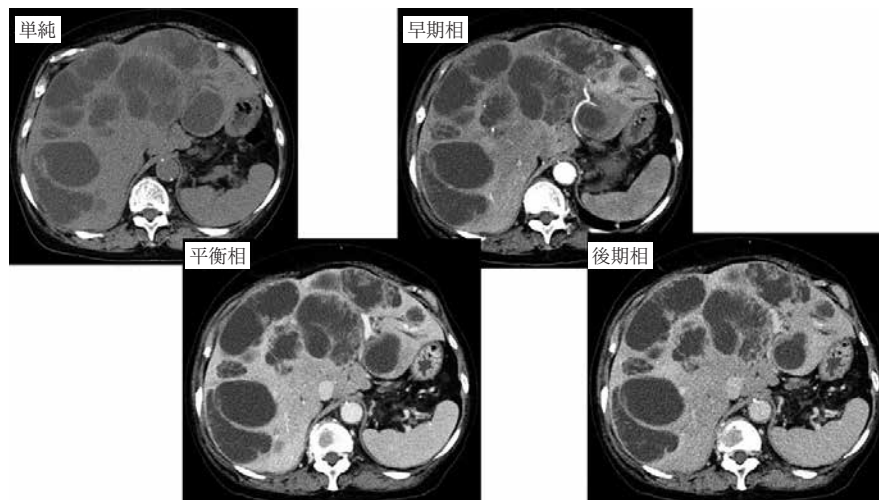


図3 入院時のダイナミックCT検査
肝内に大小様々の多発嚢胞性病変があった。辺縁には被膜様の造影効果があり、肝内胆管の拡張もあった。

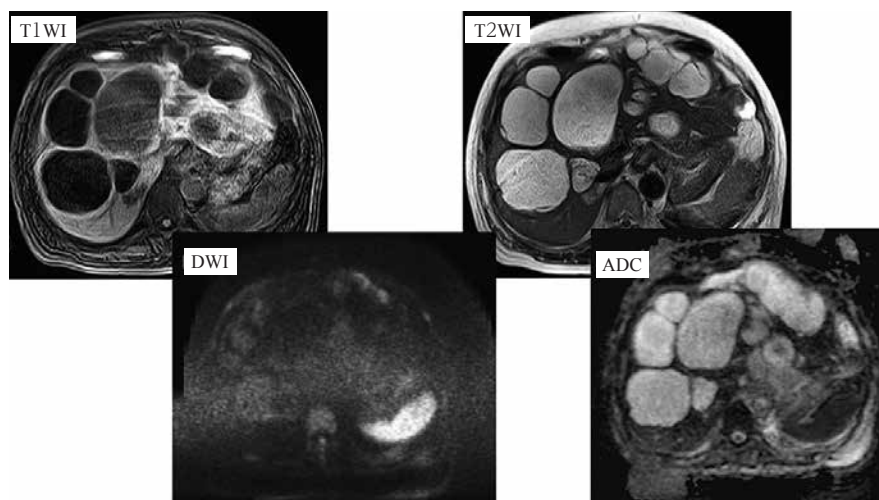


図4 入院時の腹部単純MRI検査
嚢胞はT1強調像で低信号/T2強調像で高信号だった。内容液は、DWI低信号で、ADC値高値であり、少なくとも膿瘍ではないと考えられた。

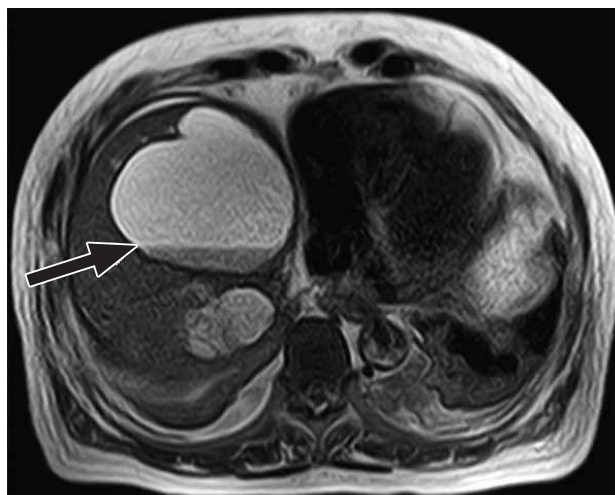


図5 入院時の腹部単純MRI検査. T2強調像
赤い矢印で示しているように、一部の嚢胞にT2強調像にて高信号/低信号の液面形成があり、出血性変化が示唆された。

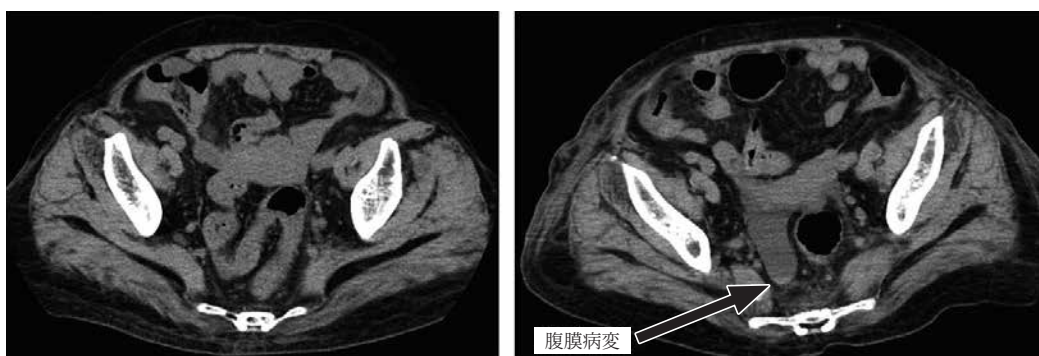


図6 腹部単純CT検査
第9病日、腹水と腹膜病変が出現した。(左図は第1病日、右図は第9病日)

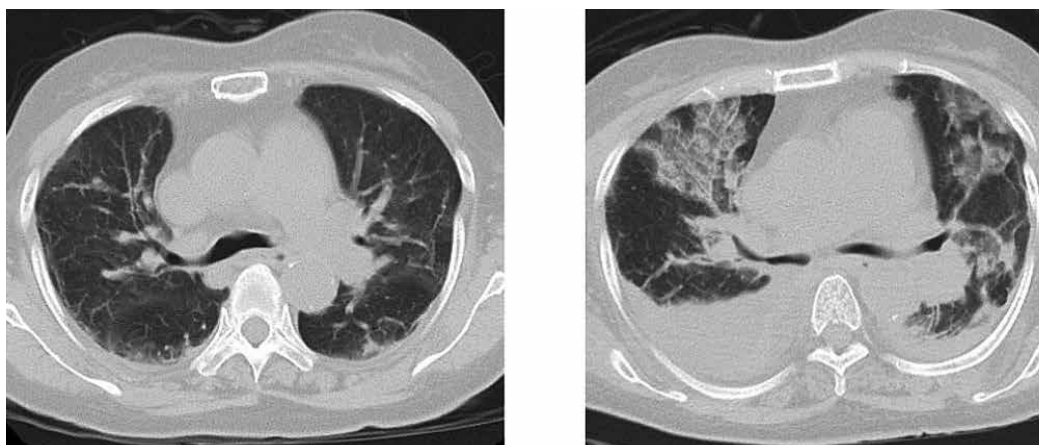


図7 胸部単純CT検査
第9病日、フォロー CT検査にて、胸水と多発すりガラス陰影が出現した。(左図は第1病日、右図は第9病日)

第9病日、フォロー CTで腹水と腹膜病変 (図6)、および、胸水と多発すりガラス陰影がそれぞれ出現した (図7)。第16病日、黄疸が出現した。

第17病日以後、死亡する第39病日まで、一時的に簡単な会話はできることがあるが、呼名には反応するが視線は合わないなどの意識障害が持続し、nasalカニュラを外すとSpO2が70%代~80%代に低下するなど呼吸不全も持続していた。第38病日、下顎呼吸、四肢末梢冷感、足底チアノーゼが出現し、死亡した。なお、入院後から死亡するまで一貫して発熱は持続していた。

病理解剖の目的（臨床上の疑問点）：

病理解剖の目的として、①肝病変の病理組織診断の確定。臨床診断では肝粘液性嚢胞性腺癌が疑われていた。②腹水出現の原因精査。臨床的には肝腫瘍の腹膜播種による癌性腹膜炎が疑われていた。③入院後から一貫して発熱が持続しており、臨床的には腫瘍熱が疑われていたが、その他に発熱源となるものがあったのか、④両肺すりガラス陰影の原因精査。臨床的には、癌性リンパ管症などが疑われていた。⑤最後に、直接的な死因の精査。

病理医の所見および分析

病理医 山根 哲実

病理所見

〈肉眼所見の要点〉

皮膚と眼球結膜は著しく黄染し、全身は浮腫状であった。腹部は膨満し、波動を触知した（表2）。肝重量3,600gと著しく腫大し（図8）、肉眼的には多房性嚢胞性腫瘍だった。嚢胞壁には充実部や乳

表2 肉眼所見の概要

外表所見

身長：163cm，体重：62kg（推定）
 体格：中，栄養：中
 皮膚：黄疸（+++），蒼白（++），色素沈着（++），脂漏性角化症あり，全身浮腫状
 表在リンパ節：腫大なし
 頭部：結膜：貧血性（+），黄染（++），出血点（-）
 頸部：甲状腺腫大なし
 胸部：乳腺腫瘤なし
 腹部：膨満あり，波動（++）
 腹壁皮下脂肪：中
 背部：仙骨部褥瘡なし

腹腔

黄褐色，混濁腹水2,500ml，
 肝は著しく腫大し多房性の嚢胞性腫瘍を内包し，横隔膜下面，大網，少腸間膜，肝門部リンパ節に転移性腫瘍と思われる多発性の結節性病変がみられる

胸腔

黄色透明胸水：左5ml，右10ml



図8 肝肉眼像

肝臓は、重量3,600gと著しく腫大していた。（左：腹側，右：背側）



図9 肝断面
嚢胞壁には充実部や乳頭状構造があった。

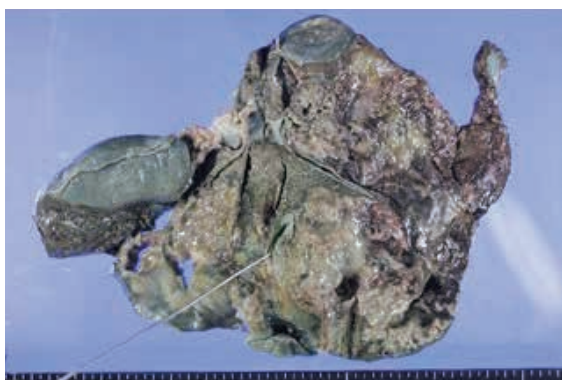


図10 固定後肝断面 1
腫瘍と肝内胆管に交通あり。

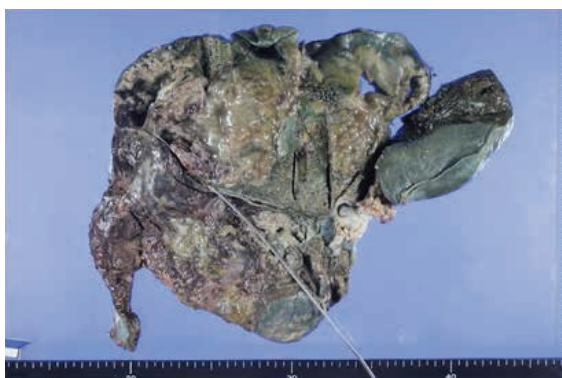


図11 固定後肝断面 2
腫瘍と肝静脈に交通あり。



図12 肺肉眼像
両肺と気管を合わせた重量は、854 g だった。軽度～中等度のうっ血および浮腫があった。



頭状構造が見られ、悪性転化した腫瘍と考えられた（図9）。腫瘍と肝内胆管および肝静脈には交通があった（図10, 11）。

黄褐色の混濁腹水が2,500mlあり、横隔膜下面、大網、小腸間膜、肝門部リンパ節に転移性腫瘍と思われる多発性結節性病変があった。

両肺には軽度～中等度のうっ血、浮腫があった（図12）。

〈病理所見の要点〉

腫瘍嚢胞壁はびらん様で、線上皮の被覆はなく（図13）、腫瘍の乳頭状・充実部には、血管間質性の茎があった（図14）。腫瘍深部では、嚢胞壁や間質組織に浸潤性増殖があった（図15）。腫瘍細胞は、核小

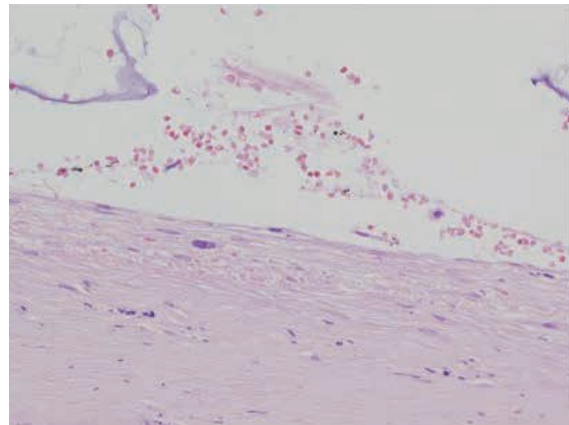
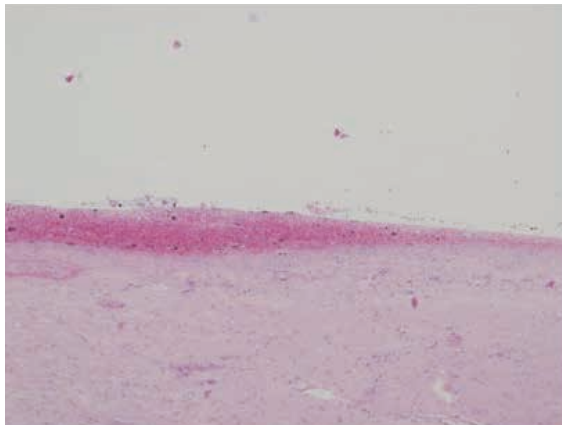


図13 肝嚢胞性腫瘍組織像 1

嚢胞壁はびらん様で、線上皮の被覆はなかった。（左：弱拡大、右：強拡大）

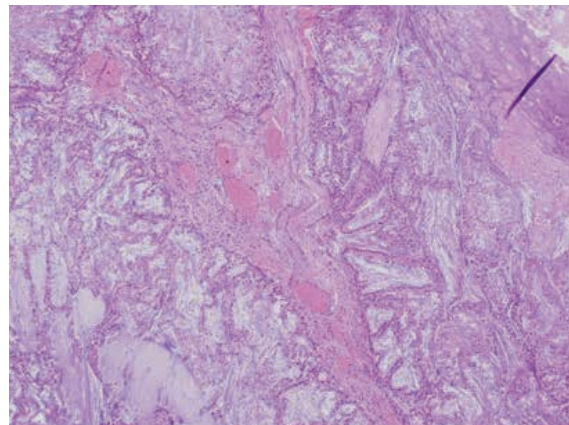
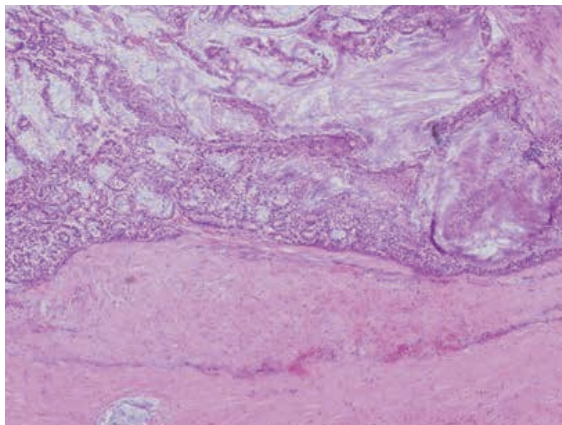


図14 肝嚢胞性腫瘍組織像 2

腫瘍の乳頭状・充実部には、血管間質性の茎があった。（左：弱拡大、右：強拡大）

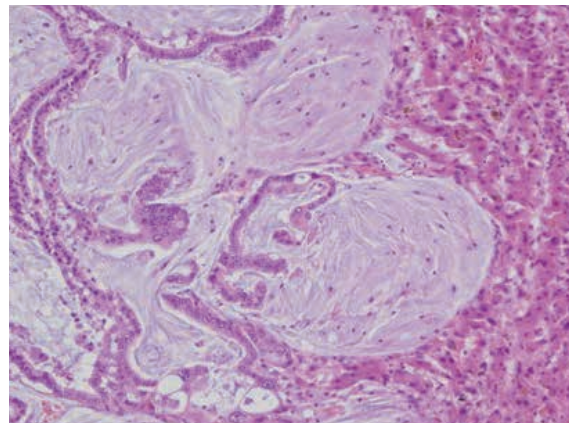
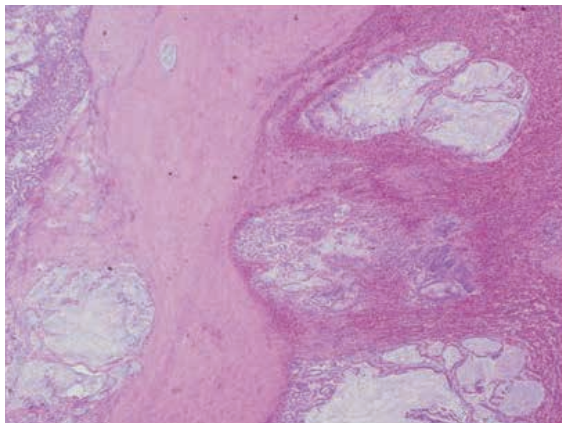


図15 肝嚢胞性腫瘍組織像 3

深部では、嚢胞壁や間質組織に浸潤性増殖があった。（左：弱拡大、右：強拡大）

体，核分裂像が目立った（図16）．腫瘍に卵巣間質様の所見はなく，免疫染色でもestrogen receptor（－），progesterone receptor（－），Inhibin- α （－）で（図17），MUC1（＋）であった（図18）．肝静脈内に腫瘍の腺上皮と胆汁栓があり，死因の一つとして推測された（図19）．病理組織学的には肝粘液性囊胞性腺癌

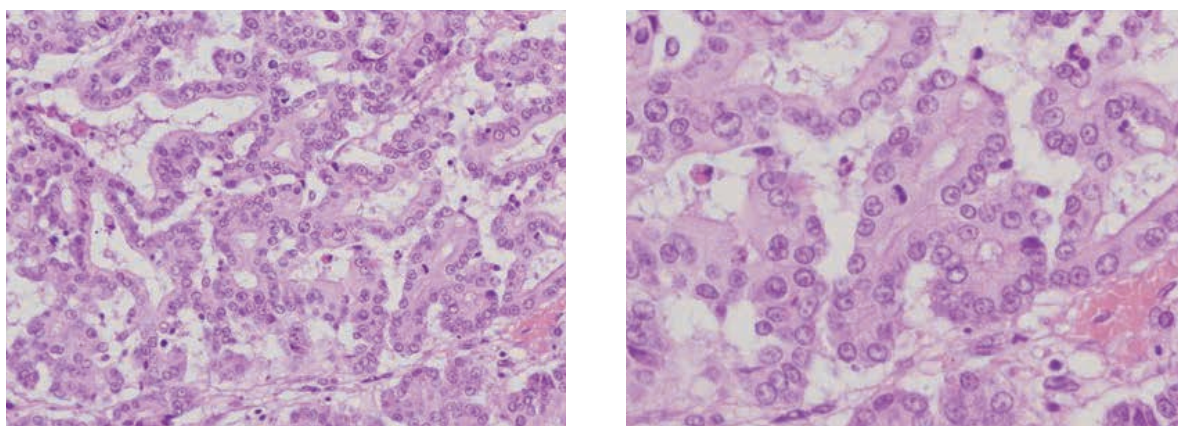


図16 肝囊胞性腫瘍組織像4

腫瘍細胞は，核小体，核分裂像が目立った．（左：弱拡大．右：強拡大）

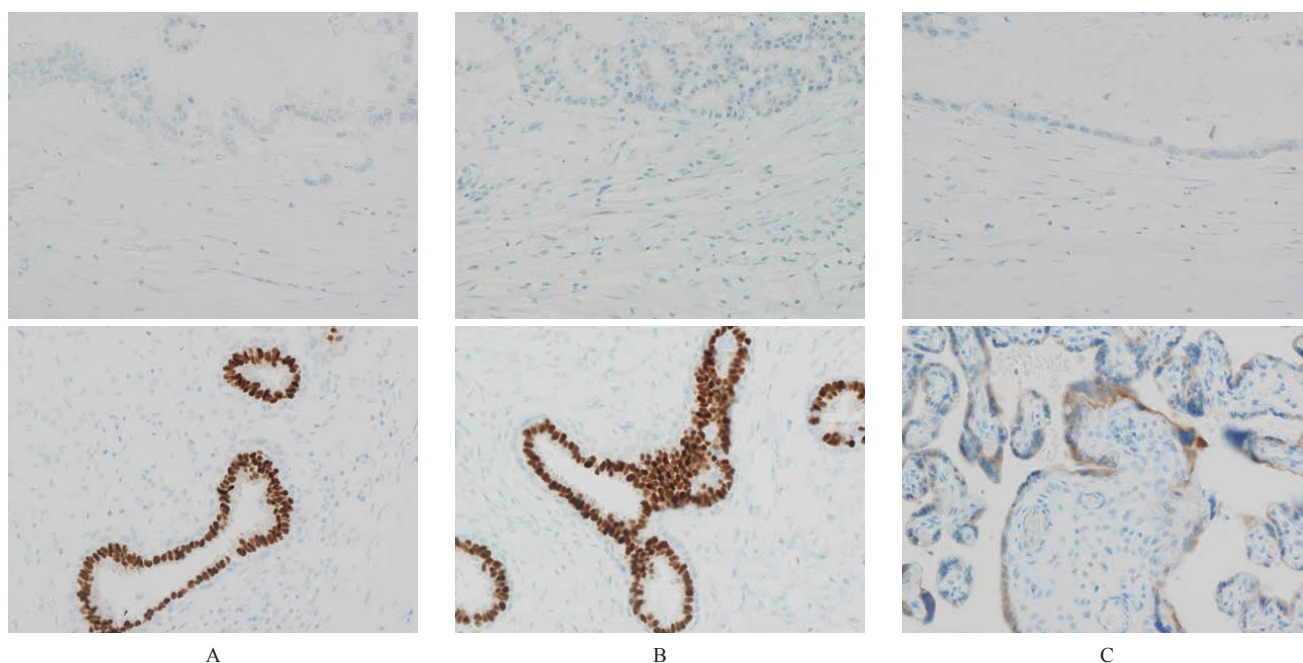


図17 肝囊胞性腫瘍の免疫染色像1

腫瘍細胞はestrogen receptor（－）で（A），progesterone receptor（－）で（B），Inhibin- α （－）だった（C）．（下図はそれぞれの陽性対照）

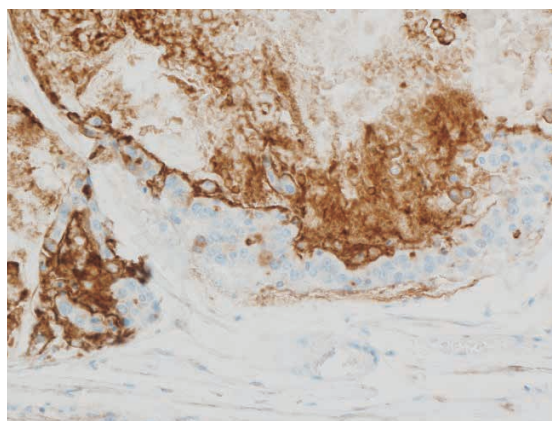


図18 肝囊胞性腫瘍の免疫染色像2

腫瘍細胞は，MUC1（＋）だった．

と考えられた。また、肺は胸膜下に高度の線維化とリンパ球浸潤があり、間質性肺炎と考えられた（図20）。

病理所見のまとめを表3に示す。死因は肝腫瘍および間質性肺炎だと考えられた。

病理医の考察

臨床上の疑問点に対する答えを述べていく。まず、肝病変の組織診断としてはAdenocarcinoma arising in Intraductal Papillary Neoplasm of the Bile duct (IPNB) と考えられた。鑑別すべき嚢胞性腫瘍としてはMucinous cystic neoplasm (MCN) が挙げられた。しかし、MCNの診断においては卵巣間質様の所見が存在することが極めて重要であり¹⁾、本症例にはその所見がなかったことから、MCNとは言えなかった。また、胆管との交通があったこと²⁾や、血管間質性の茎があったこと³⁾も参考所見となった。

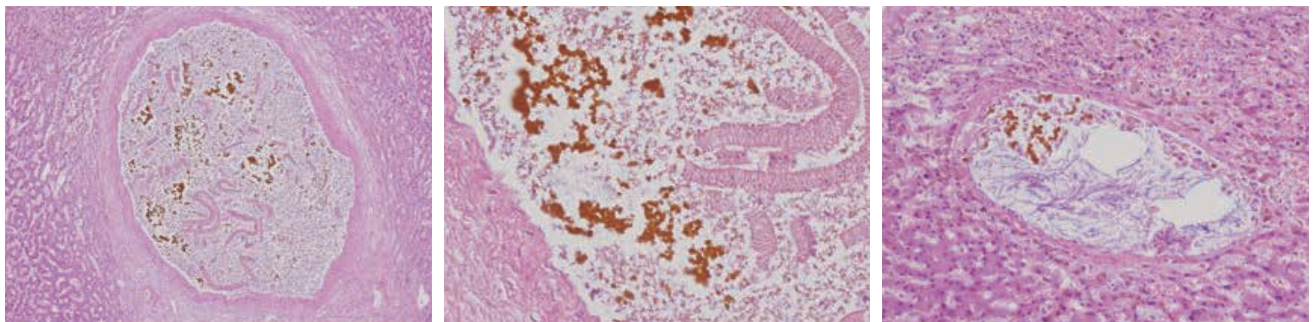


図19 肝静脈の組織像

肝静脈内に腫瘍の腺上皮と胆汁栓があり、死因の一つとして推測された。

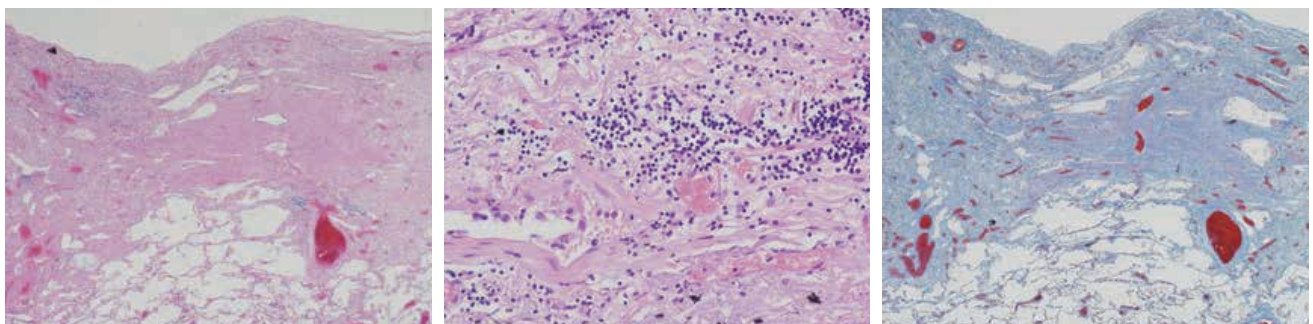


図20 肺、胸膜の組織像

右肺、胸膜下に高度の線維化とリンパ球浸潤があった。間質性肺炎と考えられた。
(左、中：HE染色。右：MT染色)

表3 病理所見のまとめ

1. Adenocarcinoma arising in Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB)：肝3,600 g 転移：横隔膜、大網、小腸間膜、肝門部リンパ節
2. 腹水：黄褐色、混濁、2,500mℓ
3. 急性うっ血肝：急性うっ血、出血、肝細胞壊死
4. 黄疸
5. 間質性肺炎
6. 貧血
7. 胃出血性びらん
8. 出血性膀胱炎
9. 膵脂肪壊死
10. 慢性顎下腺炎
11. 粥状動脈硬化症（軽度）
(死因：肝腫瘍＋間質性肺炎)

腹水出現の原因は、腫瘍の圧迫による門脈圧亢進と腹膜播種と考えられた。

発熱の原因は、肝腫瘍による腫瘍熱と考えられた。

両肺すりガラス陰影の原因は、間質性肺炎だと考えられた。

直接的な死因は、肝腫瘍による代謝性アシドーシス、IPNBと肝静脈との交通による代謝障害、間質性肺炎に伴う呼吸不全が複合的に関与したものだと考えられた。

推定病態図を表4に示す。

研修医の総合考察

本症例は、MCNとIPNBの鑑別に苦慮した症例であった。昨今の病理学の進歩によって、2010年、肝臓の粘液産生性嚢胞性腫瘍（以下、MPCNと略す）のWHO分類が新しくなった（表5）。以前はさまざまな呼び名があり、しかも混同されて使用されていた⁴⁾。2010年以降、MPCNは、MCNとIPNBに分類されるようになった¹⁾。この両者は、さまざまな点で異なるが、両者を鑑別する上で特に重要な点は、病理組織で卵巣様間質が存在するかどうかである。すなわち、卵巣様間質があればMCNであり、なければIPNBと言える¹⁾。なお、卵巣様間質とするためには、estrogen receptorおよびprogesterone receptorの存在が必須であるとする根拠はなく、さらに、IPNBとMCNの鑑別において、なぜ卵巣様間質が決定的な所見といえるのか、十分な根拠がない⁵⁾。

病理標本を見なくとも、画像所見上、IPNBとMCNは、ある程度の鑑別は可能とされる。すなわち、

表4 推定病態図

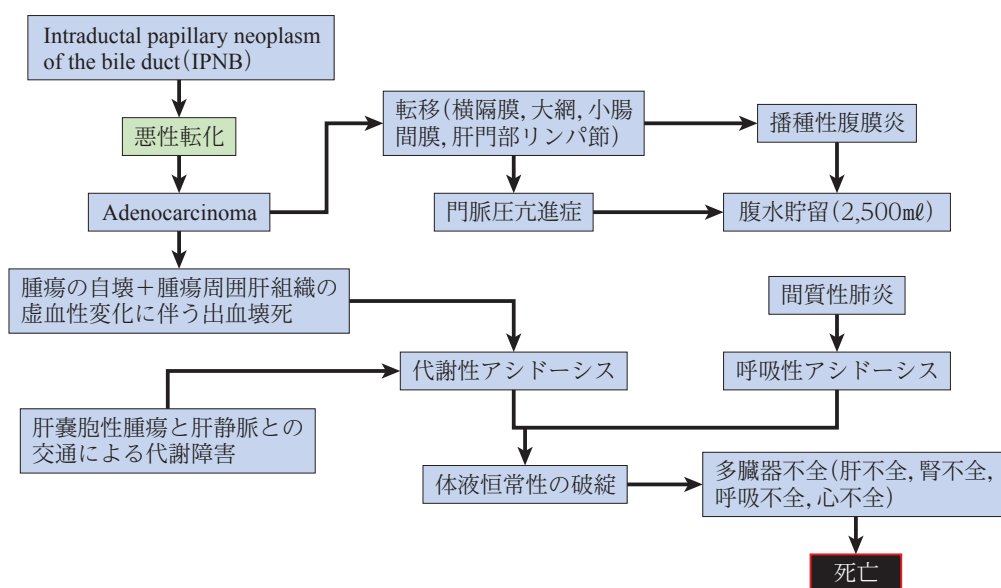


表5 MPCNの新分類

肝粘液産生性嚢胞性腫瘍	
(MPCN : Mucin-Producing Cystic Neoplasms of liver)	
は2010年にWHO分類が新しくなった	
Biliary Papilloma	
Biliary Papillomatosis	
Biliary CystAdenoma (BCA)	
Biliary CystAdenoCarcinoma (BCAC) など…	
↓	
2010年以降	
MPCN	<ul style="list-style-type: none"> hepatic Mucinous Cystic Neoplasms (MCN) Intraductal Papillary Neoplasms of Bile duct (IPNB)

MCNは胆管拡張がなく、胆管との交通がなく、嚢胞内の結節性病変はまれであるのに対して、IPNBは、胆管拡張があり、胆管との交通があり、嚢胞内の結節性病変がしばしば存在し、しかも造影効果がある²⁾。本症例は、画像上、これらのIPNBの特徴をすべて満たしていた。

IPNBは、MCNと比べて、予後不良とされる。その理由の一つとして、IPNBは、MCNと比べて、悪性転化が高率に起こることが挙げられる。それゆえ、IPNBは全例を悪性と考え治療すべきであろう。IPNBの唯一の治療法は腫瘍の完全摘出であり、完全摘出できれば予後良好とされる⁶⁾。

本症例は、今回入院する約500日前に、虚血性腸炎に対して偶然撮影された造影CTがあり、それには、小さな嚢胞が一つある以外に、肝臓に特記事項はなかった。もしかすると、この小さな嚢胞は、単純性嚢胞ではなく、この時点で腫瘍性病変であった可能性もある。しかし、仮にそうであったとして、その時点で診断するのは困難であっただろう。約500日（約17か月）で急速に病変が拡大しており、これほどまでに予後不良なIPNBの症例報告は、文献上、見つけられなかった。IPNBの予後不良因子の一つとして、免疫染色でMUC1陽性であることが報告されている。すなわち、MUC1陽性IPNBの生存期間の中央値は58か月で、MUC1陰性のそれは144か月だった⁷⁾。本症例においてもMUC1陽性であった。可能性の一つとして肝内胆管癌の多発転移も挙げられたが、そもそも胆管癌が嚢胞を形成すること自体がまれであり、否定的であった。

まとめると、本症例は、胆管・肝静脈を通じて多発転移をきたし、急速に悪化したIPNBと考えられた。

結語

今回われわれは、わずか17か月で急速に進行・悪化したMUC1陽性IPNBの症例を経験した。

文献

- 1) F. T. Bosman et al : WHO classification of tumors of the digestive system. World health organization 4th ed : p.223–224. 2010.
- 2) Hyoun J. K et al : CT differentiation of mucin-producing cystic neoplasms of the liver from solitary bile duct cysts. Am J Roentg 202 : 83–91, 2014.
- 3) 全陽 : Intraductal papillary neoplasm of the bile duct (IPNB) をめぐる最近の議論. 胆道30 (2) : 212–219, 2016.
- 4) 岩崎健一 他 : 肝粘液性嚢胞性腫瘍の1例. 日臨外会誌 74 (8) : 2265–2271, 2013.
- 5) 近藤福雄 : 胆管上皮性腫瘍の病理 現在の診断基準とその問題点. 胆道 27 (4) : 680–688, 2013.
- 6) 窪田敬一 : 胆管内乳頭状腫瘍. 胆道27 (2) : 188–192. 2013.
- 7) Flavio G.P. et al : Intraductal papillary neoplasm of the bile duct : A biliary equivalent to intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas? Hepatology 56 (4) : 1352–1360, 2012.