

An Autopsy Case of Undifferentiated Hepatocellular Carcinoma with a Fever Presenting as Paraneoplastic Syndrome

Sho FUKUDA¹⁾, Satoshi NIMURA²⁾, Ryo YAMAUCHI¹⁾,
Masayo YOSHIMURA³⁾, Motoko KAWASHIMA¹⁾, Hiromi FUKUDA¹⁾,
Kazuhide TAKATA¹⁾, Takashi TANAKA¹⁾, Daisuke MORIHARA¹⁾,
Keiji YOKOYAMA¹⁾, Yasuaki TAKEYAMA¹⁾, Satoshi SHAKADO¹⁾,
Kazuki NABESHIMA³⁾, Shotaro SAKISAKA⁴⁾, Fumihito HIRAI¹⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology and Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

²⁾ Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University Chikushi Hospital

³⁾ Department of Pathology, Faculty of Medicine, Fukuoka University

⁴⁾ Institute of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Fukuoka University of Gastroenterology and Medicine

Abstract

A 59-year-old man was admitted to our hospital due to liver dysfunction and a high fever. On abdominal computed tomography, multiple hypodense nodules were found to be distributed diffusely in the liver, of which multiple liver abscesses were highly suspected. Despite administering appropriate treatment, disseminated intravascular coagulation with multiple organ failure occurred, and the patient died on the third day. An autopsy was performed, and tumor involvement of the liver and other organs was observed. After a histological examination and immunohistochemical studies, undifferentiated hepatocellular carcinoma was diagnosed. Undifferentiated carcinoma of the liver is often accompanied by a tumor fever as a paraneoplastic syndrome. Although there are no specific imaging findings, the tumor is often hypovascular, making it difficult to differentiate from a liver abscess. Despite being an extremely rare disease, undifferentiated carcinoma of the liver is of clinical importance, since it has a poor prognosis and may present a critical clinical course. As a result, febrile patients with hepatic masses should be treated with caution in consideration of the possibility of such diseases.

Key words: undifferentiated carcinoma, tumor fever, paraneoplastic syndrome, liver abscess

腫瘍随伴症候群としての発熱を伴った びまん型肝未分化癌の一剖検例

福田 祥 ¹⁾	二村 聡 ²⁾	山内 涼 ¹⁾
吉村 雅代 ³⁾	川島 素子 ¹⁾	福田 洋美 ¹⁾
高田 和英 ¹⁾	田中 崇 ¹⁾	森原 大輔 ¹⁾
横山 圭二 ¹⁾	竹山 康章 ¹⁾	釈迦堂 敏 ¹⁾
鍋島 一樹 ³⁾	向坂彰太郎 ⁴⁾	平井 郁仁 ¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部 消化器内科学講座

²⁾ 福岡大学筑紫病院 病理部・病理診断科

³⁾ 福岡大学医学部 病理学講座

⁴⁾ 福岡大学医学部 総合医学研究センター

要旨：59歳男性。肝障害と発熱の治療のために当科に入院した。腹部CTで肝内びまん性低吸収域を認めたことから、多発性肝膿瘍として加療を行われたが、多臓器不全、播種性血管内凝固症候群を合併しており、第3病日に死亡した。剖検所見では、肝全体および他臓器に腫瘍が多発していた。免疫組織学的染色では、腫瘍細胞は明らかな分化傾向を示さず、肝原発未分化癌と診断した。肝未分化癌はしばしば腫瘍随伴症候群としての腫瘍熱で診断される。特異的な画像所見はないとされるが、肝内に乏血性腫瘍の形態を呈することが多く、このような画像的特徴と相まって、肝膿瘍との鑑別が困難となりうる。肝未分化癌はきわめて稀な疾患であるが、予後不良で急激な経過をたどることもあるため、肝腫瘍を有する発熱患者では、肝未分化癌も念頭に、注意して診療にあたる必要がある。

キーワード：未分化癌、発熱、腫瘍随伴症候群、肝膿瘍

はじめに

肝原発の未分化癌は極めてまれであり、原発性肝腫瘍のうち約0.5%とされている¹⁾。病理組織学的には小形円型核を有する腫瘍細胞が、特定の分化を示さずに、充実性に増殖する癌腫と定義されている²⁾。肝未分化癌は、造影CT検査で古典的肝細胞癌のような特徴的な造影パターンを呈さず、診断は困難である。また、予後不良の症例が多く、早期診断のバイオマーカーの同定が希求されている。今回、我々は、発熱を伴ったびまん性未分化癌の一剖検例を経験したため、報告する。

症 例

症例：59歳 男性。

主訴：発熱。

既往歴：3年前に左口腔底扁平上皮癌に対し、左口腔

底拡大切除術施行。

嗜好歴：飲酒歴 焼酎1升/日、喫煙歴 40-60本/日。

現病歴：2週間程前より発熱、感冒様症状を認めていた。近医より抗菌剤CAMの投与にて経過観察されていたが改善せず、1週間前に前医を受診した。前医にて施行された血液検査にて白血球数(WBC)、CRPの上昇を認めた。腹部造影CTでは肝臓全体に比較的小型の低吸収腫瘍が多発しており、多発肝膿瘍の診断で、抗菌剤TAZ/PIPCの投与が開始された。抗菌剤開始後も発熱、炎症所見が改善しないため、当院紹介入院となった。

身体所見：身長165cm、体重66.7kg、意識レベルGCS 12 (E3V4M5)。体温35.2℃、血圧145/90mmHg、脈拍102/分、尿量200ml/日、呼吸数22/分。全身皮膚：黄染、眼球結膜：黄染、心音呼吸音：異常なし、肝：右肋弓下に3横指触知、腹部：弾性、軟、圧痛なし。

血液検査所見(表1)：WBC 26,900/μL、CRP 25.8 mg/dLと炎症反応高値を認めた。総ビリルビン 11.7 mg/dL、AST 1,043 U/L、ALT 170 U/Lと著明な肝障害を認

表1 入院時検査所見

血算		生化学検査		ウイルスマーカー	
WBC	26900 /μL	TP	5.3 g/dL	HBsAg	(-)
Hb	9.5 g/dL	Alb	2.6 g/dL	HBcAb	(-)
Ht	31.1 %	BUN	86 mg/dL	HCVAb	(-)
Plt	3.7 万 /μL	Cre	2.34 mg/dL	腫瘍マーカー	
骨髄球	0.5 %	UA	18 mg/dL	CA19-9	189 U/mL
桿状核好中球	7.5 %	AST	1043 U/L	CEA	2.9 ng/mL
分葉核好中球	89.5 %	ALT	170 U/L	AFP	0.9 ng/mL
リンパ球	1.5 %	LDH	10101 U/L	DCP	596 mAU/mL
単球	1 %	ALP	3115 U/L	sIL-2R	3225 U/mL
異型リンパ球	1 %	γ-GTP	484 U/L		
凝固線溶系		ChE	72 U/L		
PT	23.5	Na	143 mmol/L		
凝固活性	30 %	K	4.4 mmol/L		
PT-INR	1.89	Cl	103 mmol/L		
APTT	55.9 sec	T-bil	11.7 mg/dL		
Fbg	506 μg/mL	T-Cho	137 mg/dL		
FDP	67 μg/mL	TG	171 mg/dL		
D-dimer	29.4 μg/mL	HDL-Cho	2 mg/dL		
		CRP	25.8 mg/dL		

DCP: Des-γ-carboxy prothrombin

めた。HBs 抗原陰性、HBc 抗体陰性、HCV 抗体陰性であった。BUN 86 mg/dL、Cr 2.34 mg/dL と腎障害の合併を認めた。腫瘍マーカーは CA19-9、des- γ -carboxy prothrombin (DCP)、可溶性 IL-2 受容体の上昇を認めた。

腹部ダイナミック CT（図 1）：肝は腫大し、内部には淡い境界不明瞭な 5mm から 30mm 大の低吸収域が多発していた。造影早期相では、多発する腫瘍は造影されず、造影門脈相、後期相においても造影効果は見られなかった。

入院後経過：臨床経過および画像検査から、多発肝膿瘍、肝原発リンパ腫等が鑑別対象に挙がり、MRI での精査を検討したが全身状態が悪く、追加検査は施行できなかった。全身性炎症反応症候群（Systemic inflammatory response syndrome; SIRS）診断基準は、WBC、呼吸数、脈拍数の 3 項目が陽性であり、SIRS と診断された。また、急性期播種性血管内凝固症候群（Disseminated Intravascular Coagulation; DIC）スコア 7 点であり、SIRS を背景とした DIC の発症と、それに伴う多臓器不全と判断した。しかし、原因が特定できず、

対症療法として補液、ステロイド投与、DIC に対する治療を行った。しかし、治療への反応が見られず、意識障害、多臓器不全が急速に進行し第 3 病日に死亡した。肝腫瘍の質的診断を主目的として剖検を行った。

剖検所見：開腹時、肝両葉のほぼ全域に 5mm から 30mm の黄白色調結節が無数に観察された。剖面では、境界明瞭な小結節が多発しており、内部には種々の程度 of 出血や壊死が観察された。複数の断面を作成したが、いずれの結節にも胆汁産生を示唆する緑色調部は観察されなかった。背景には明らかな肝硬変の所見はなかった（図 2）。当該結節は短紡錘形または類円形核を有する腫瘍細胞から成り、これらが充実性に増殖していた。また、腫瘍細胞の粘液産生所見は観察されなかった。各切片において、古典的な肝細胞癌や肝内胆管癌、悪性リンパ腫の組織所見は観察されなかった。免疫組織化学的には、肝細胞分化マーカーである HepPer1 と Glipican3 は陰性、Glutamine synthetase は部分的に陽性であった（図 3）。腫瘍内部の血管内皮は CD34 陽性であった。また、

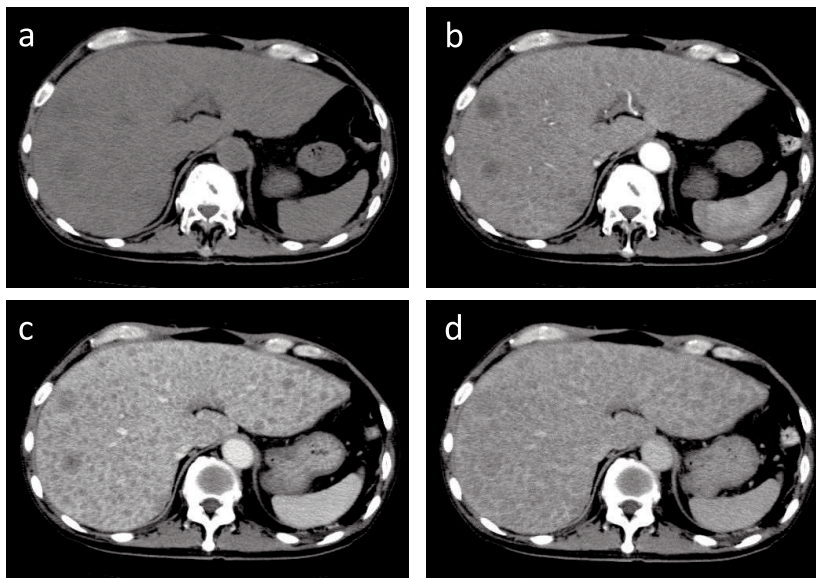


図 1 腹部ダイナミック造影 CT
a) 単純, b) 動脈相, c) 門脈相, d) 静脈相：肝臓には 5～30mm 大の境界不明瞭な病変がびまん性に認められた。これらはいずれも造影効果はなかった。

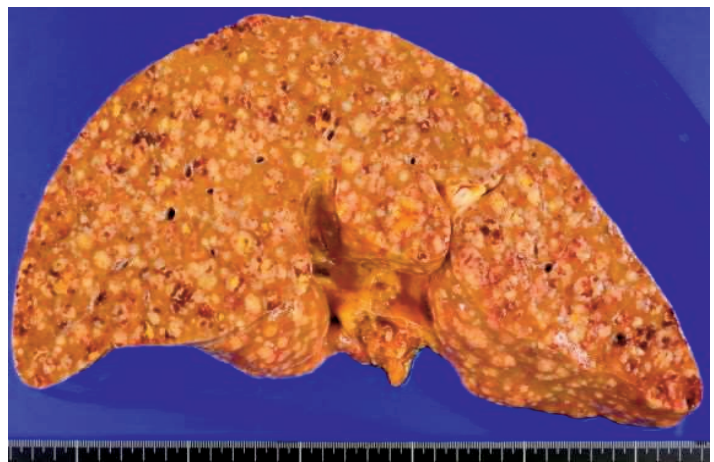


図 2 剖検肝の肉眼像
肝臓組織には黄白色調の小結節がびまん性に分布していた。

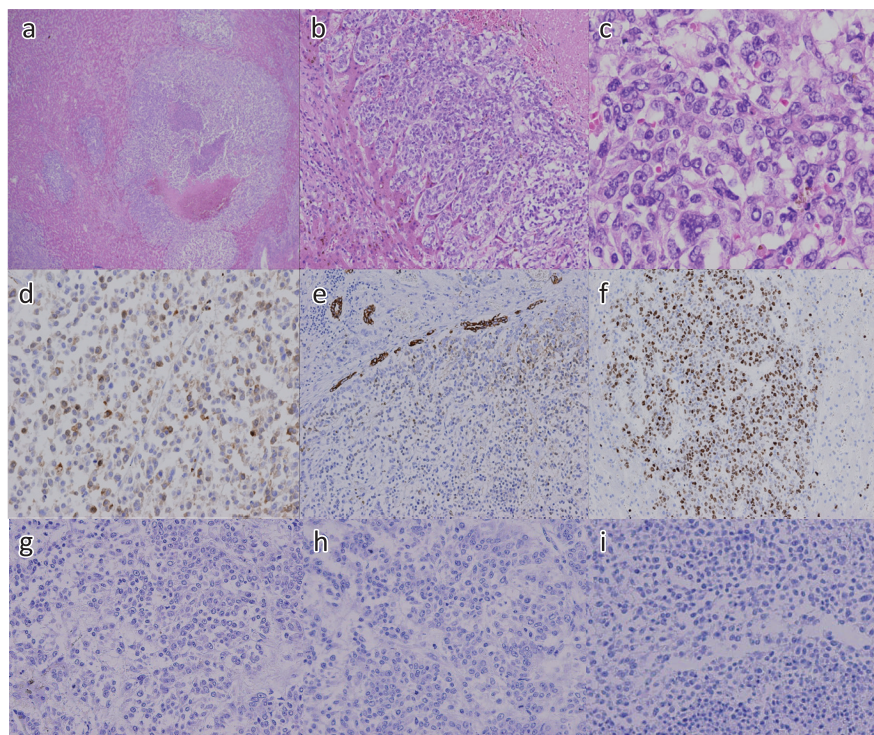


図3 腫瘍の病理組織像と免疫組織化学的染色像

腫瘍の境界は明瞭であり、腫瘍細胞は短紡錘形または類円形を呈し、核は多形性に富み、N/C比が高かった。細胞の一部はグルタミン合成酵素およびサイトケラチンを発現していた。また、ほとんどの細胞でKi-67陽性であった。悪性リンパ腫を示唆する免疫染色はいずれも陰性であった。

a) H&E 染色 (× 40), b) H&E 染色 (× 20), c) H&E 染色 (× 400), d) Glutamine synthetase 染色 (× 400), e) サイトケラチン (AE1/AE3) 染色 (× 200), f) Ki-67 染色 (× 200), g) LCA 染色 (× 200), h) CD3 染色 (× 200), i) CD20 染色 (× 200)。

胆管細胞分化マーカーである EMA, CEA, CA19-9 はいずれも陰性であった。上皮系マーカーであるサイトケラチン (AE1/AE3) 抗体で認識されるケラチンが腫瘍細胞の胞体で軽度陽性であった。その他、悪性リンパ腫のマーカーである LCA, CD3, CD20, 扁平上皮マーカーである p40, p63, サイトケラチン 5/6 はいずれも陰性であった。また、間葉系マーカーや内分泌細胞マーカーのいずれも免疫組織化学的には陰性であった。以上の結果をふまえ、肝原発の未分化細胞癌と診断した。背景肝には、軽度のアルコール性肝線維症を伴っていた。本腫瘍の細胞増殖能は高く、MIB-1 標識率は約 80% であった。IL-1, IL-6, TNF- α , G-CSF を抗体とした免疫染色を追加したが、いずれも陰性であった。また剖検時において、腫瘍は肝門部リンパ節、肺 (右中葉、両側下葉)、胸骨、脊椎骨に転移していた。

考 察

腫瘍総論では、未分化癌は特定の組織への分化像が認められない癌腫と定義されている。肝未分化癌は原発性肝腫瘍の中でも極めて稀であり、その発生頻度は肝原発の上皮性腫瘍の 0.5% 以下とされている¹⁾。したがって、実臨床で本組織型に遭遇する頻度は極めて低いと予想される。岡井らは、嚢胞様変化を伴う乏血性腫瘍の 1 例を報告した³⁾。その腫瘍組織は、比較的小型で円型の細胞からなり、シート状に配列するも特定の構造や分化を伴わない点で、本症例と一致する。このように、腫瘍

細胞が特定の細胞または構造の分化を示さないため、ヘマトキシリンエオジン染色では診断が確定できない。そのため、補助的に免疫組織化学的染色が追加されることが多い。本症例では上皮性マーカーである Glutamine synthetase 染色、サイトケラチン染色はわずかに陽性となったものの、明らかな肝細胞や胆管細胞への分化は示さなかった。肝内胆管癌の可能性や既往の口腔底扁平上皮癌転移巣の可能性をすべて除外し、ようやく未分化癌の診断に至った。

本症例の初発症状は発熱であり、血液検査で炎症反応の上昇を認めた。画像検査でも肝膿瘍が鑑別に挙げられたため、抗菌剤による治療が開始された。結果的には本症例の発熱は肝膿瘍などの感染症によるものではなく、腫瘍随伴症候群のひとつである腫瘍熱であったと考えられる。笠木らは、本症例のように当初は肝膿瘍を疑われて抗菌剤投与が行われたものの、肝腫瘍切除術後に解熱した肝未分化癌の症例を報告している⁴⁾。また堀本らも、同様に抗菌剤の反応が乏しく、肝腫瘍切除術後に炎症反応が沈静化した肝未分化癌の症例を報告している⁵⁾。このように発熱や炎症反応上昇を呈した症例において、肝未分化癌と肝膿瘍の鑑別は臨床上ときに困難または不可能となる。一般的に肝細胞癌に伴う代表的な腫瘍随伴症候群の発生頻度は、高カルシウム血症 1.3%、低血糖 0.8%、高コレステロール血症 2.9%、多血症 1.0% であり、腫瘍熱は 1% 未満と報告されている⁴⁾⁻⁷⁾。腫瘍熱を来す場合には、本症例のように分化度が著しく低いものや肉腫様変化や腫瘍内壊死を伴う症例に多いとされてい

る⁸⁾⁹⁾。本症例は、著明な WBC 増多症、高 CRP 血症、発熱が認められた。Harimoto らは腫瘍による IL-8 産生により発熱を来した症例を報告している¹⁰⁾。本症例も腫瘍の産生する炎症性メディエーターの関与を考え、IL-1, IL-6, TNF- α , G-CSF の免疫染色を追加したが、いずれも陰性であり、これらの関与を証明することはできなかった。

次に肝未分化癌の造影 CT 所見であるが、多くは単発で比較的大型であり、腫瘍周囲は不整な形をしており、造影効果のない腫瘍形態を呈するとされている。しかし、これらの所見は報告によってまちまちであり、特異的な画像所見はない。本症例の様に、小型な低吸収腫瘍が肝両葉にびまん性に発生している例は Nakasuka らが報告した 1 例のみであった¹¹⁾。肝未分化癌は通常、乏血性の腫瘍として発見されるが、その所見は多様であるため、画像所見のみで診断を確定することは困難であり、病理組織学的検索を必須とする。

肝未分化癌の予後は概して不良である。治癒切除が可能であった症例の中には、8 年という長期間の生存が確認できた症例もあるが¹²⁾、多くは発見時には切除不能であるか、切除できても再発や転移のために早期に死亡している。本症例も急激な経過をたどっており、診療に際しては細心の注意を払う必要がある。また、近年では次世代シーケンサーの登場により様々な癌腫において全ゲノム解析が行われ、臨床応用が始まっている。しかしながら、希少癌である肝未分化癌での特異的なゲノム変異は報告されていない。予後の向上のためにも、症例の集積とともに、今後の展開が望まれる。

結 語

剖検によって、はじめて肝原発未分化癌と診断された一例を経験した。肝原発未分化癌は本例のように臨床所見より肝膿瘍として診断、治療されることがある。発熱を伴う多発肝腫瘍の鑑別には、きわめて稀ではあるが肝未分化癌も考慮する必要がある。

謝 辞

本症例の肝腫瘍の病理診断において、久留米大学病院臨床検査部 中島 収博士ならびに同病理診断科 秋葉純博士からたいへん貴重なご意見を賜りました。ここに明記し、深謝いたします。

文 献

1) 谷本新学, 大下彰彦, 艮雄一郎, 天野尋暢, 大段秀樹, 田代裕尊, 板本敏行, 相方 浩, 高橋祥一, 寺面和史,

有廣光司, 茶山一彰, 浅原和正. 診断に難渋した肝未分化癌の 1 例. 日臨外会誌 68: 942, 2007.

- 2) 日本肝癌研究会編. 原発性肝癌取扱い規約第 6 版. 2015.
- 3) 岡井 高, 加登康洋, 村上哲夫, 鶴浦 雅志, 田中 延善, 澤武 紀雄, 小林 健一, 服部 信, 角谷真澄, 泉 良平, 松原藤継, 中沼安二, 太田五六. 肝未分化癌の 1 例. 肝臓 28: 1521-1526, 1987.
- 4) 笠木勇太, 吉住朋晴, 中島明彦, 島松晋一郎, 松浦弘. 発熱を契機に発見された肝未分化癌の 1 例. 日臨外会誌 71: 2411-2416, 2010.
- 5) 堀本啓大, 藤田弘之, 宮下憲暢, 三和公明, 小西和哉, 平野 聡, 高桑康成, 岡本宗則. 高度の炎症反応を伴い診断に苦慮した肝未分化癌の一例. 肝臓 59: 56-64, 2018.
- 6) 滝川 一. 肝細胞癌の腫瘍随伴症候群. 肝臓 39: 363-365, 1998.
- 7) Sakisaka S, Watanabe M, Tateishi H, Harada M, Shakado S, Mimura Y, Gondo K, Yoshitake M, Noguchi K, Hino T, Nohno R, Majima Y, Hirai K, Sata M, Yoshida H, Tanikawa K. Erythropoietin Production in Hepatocellular Carcinoma Cells Associated with Polycythemia: Immunohistochemical Evidence. Hepatology 18: 1357-1362, 1993.
- 8) Okuda K, Kudo Y, Nakano M, Kage M, Arakawa M, Kojiro M, Ohtsuki T, Shimokawa Y, Hirata M, Kohno K. Hepatocellular Carcinoma Presenting with Pyrexia and Leukocytoses Report of Five Cases. Hepatology 13: 695-700, 1991.
- 9) Hayashi T, Honda H, Kaneko K, Fukuya T, Tateshi Y, Ro T, Matsumata T, Adachi E, Masuda K. Hepatocellular Carcinoma with Pyrexia: Report of a case. Radiat Med 13: 133-136, 1995.
- 10) Harimoto N, Shirabe K, Abe T, Kajiyama K, Nagaie T, Gion T, Kuroda Y, Maehara Y. Interleukin-8 producing hepatocellular carcinoma with pyrexia. HPB Surg 2009: 461492, 2009.
- 11) Nakasuka H, Okada S, Okusaka T, Ishii H, Ikeda M, Ito R, Kosakamoto H, Yoshimori M, Nakanishi Y, Sakamoto M. Undifferentiated Carcinoma of the Liver with Neuroendocrine Features: a Case Report. Jpn J Clin Oncol 28: 401-404, 1998.
- 12) 中村祥一, 中島 洋, 中村賢二, 八谷泰孝, 横原康亮, 福山時彦. 長期生存が得られている肝未分化癌の 1 例. 手術 72: 805-810, 2018.

(令和 3. 4. 8 受付, 令和 3. 6. 17 受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」

