CASE REPORT

びまん性肝転移によって重篤な肝障害を呈した小細胞肺癌に対し、
早期化学療法で救命し得た 1 例森本健司¹・森本吉恵¹・吉田理愛²・
伊達紘二²・河野秀彦²・高山浩一¹A Case of Small Cell Lung Cancer Presenting with Severe Liver Injury
due to Diffuse Liver Metastases Which Was Successfully
Treated with Early ChemotherapyKenji Morimoto¹; Yoshie Morimoto¹; Rie Yoshida²;
Koji Date²; Hidehiko Kawano²; Koichi Takayama¹¹Department of Pulmonary Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan;²Department of Pulmonary Medicine, Kyoto Chubu Medical Center, Japan.

ABSTRACT — Background. Small cell lung cancer is prone to be associated with liver metastases, but it rarely leads to diffuse liver metastases with severe liver damage. The prognosis of severe liver damage is extremely poor and chemotherapy is rarely available for this condition. **Case.** A 61-year-old man presented with abdominal distension. Blood test results showed marked liver dysfunction and contrast-enhanced computed tomography (CT) showed a nodule in the lower lobe of the left lung, mediastinal lymphadenopathy, and marked hepatomegaly with diffuse nodular lesions. We performed endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the enlarged mediastinal lymph node. The histopathological examination confirmed the presence of metastatic small cell carcinoma. The patient received treatment with cisplatin plus etoposide and showed a partial response. CT after chemotherapy revealed a lobular liver surface which mimicked the appearance of liver cirrhosis; therefore, we made a diagnosis of pseudocirrhosis by excluding any other causes. We continued to perform chemotherapy until the disease progressed, while paying attention to any complications associated with liver cirrhosis. **Conclusion.** An early diagnosis and chemotherapy are beneficial for the treatment of small cell lung cancer with severe liver damage due to liver metastases.

(JJLC. 2020;60:396-400)

KEY WORDS — Hepatomegaly, Diffuse liver metastases, Small cell lung cancer, Pseudocirrhosis

Corresponding author: Koji Date.

Received May 1, 2020; accepted June 1, 2020.

要旨 — 背景. 小細胞肺癌は肝転移を来しやすいが、重篤な肝障害を呈するびまん性肝転移を呈することは少ない。重篤な肝障害を来す症例の予後は極めて不良で、化学療法を施行できる症例は稀である。**症例.** 61歳男性。腹部膨満感を主訴に受診した。採血で著明な肝機能障害と、胸腹部造影CTで左肺下葉に結節と縦隔リンパ節腫大、びまん性結節を伴う肝腫大を指摘された。縦隔リンパ節の超音波気管支鏡ガイド下針生検を実施し、小細胞癌と診断された。シスプラチンとエトポシドの併用療法

が奏効した。治療後のCTで肝臓は肝硬変様の形態変化を呈しており、他の原因の否定により、偽性肝硬変(Pseudocirrhosis)と判断した。肝硬変に伴う合併症に注意しながら、病勢進行まで化学療法を継続できた。**結論.** 早期診断と化学療法は、肝転移による重度の肝障害を伴う小細胞肺癌の治療に有用である。

索引用語 — 肝腫大、びまん性肝転移、小細胞肺癌、偽性肝硬変

¹京都府立医科大学呼吸器内科；²京都中部総合医療センター呼吸器内科。

論文責任者：伊達紘二。

受付日：2020年5月1日，採択日：2020年6月1日。

背景

小細胞肺癌は、肝転移を来す頻度の高い肺癌である。¹ 小細胞肺癌のびまん性肝転移に起因する急性肝不全の報告では、早期に治療を開始できずに致死的な経過を辿る症例が多く、速やかな治療開始が生存期間を延長する。²

本症例では化学療法を開始し、生存期間の延長が得られた。治療経過中にCT検査上、偽性肝硬変(Pseudocirrhosis)と考えられる肝臓の形態学的変化が生じた。Pseudocirrhosisとは、典型的な肝硬変の病理組織像を伴わない肝硬変に類似した画像所見とされる。³ Pseudocirrhosisは乳癌症例において多く報告されている。甲状腺癌、膵臓癌、胃癌、大腸癌など他の癌腫でも少数の報告例があるが、^{4,7} 肺癌での報告はなく、画像所見も合わせて報告する。

症例

症例：61歳、男性。

主訴：腹部膨満感。

既往歴：陳旧性心筋梗塞、高血圧症、脂質異常症。

喫煙歴：10本/日×40年。

輸血歴：なし。飲酒歴：機会飲酒。

内服薬：サプリメントや新規薬剤の使用歴なし。アムロジピン、カンデサルタン、バイアスピリン、ラニチジン、アロプリノール、イコサベント酸エチル、ロスバスタチン。

現病歴：X年10月頃から腹部膨満感があり、食欲が低下してきた。X年11月下旬に当院を受診し、肝機能異常、肝腫大と肺病変を指摘され、精査のため、入院した。X年8月の健康診断では、腹部超音波検査で形態学的異常はなく、血液検査で肝機能異常を指摘されなかった。

入院時現症：身長172.8 cm、体重82.0 kg、体温36.7℃、血圧114/70 mmHg、脈拍90回/分、SpO₂ 95%(室内気)、Performance Status (PS)：1。眼瞼結膜：貧血なし。眼球結膜：黄染あり。頭頸部：リンパ節腫脹なし・圧痛なし。呼吸音：清・左右差なし。心音：整・過剰心音なし。腹部：膨満・軟・明らかな圧痛なし。肝臓を鎖骨中線上で6横指触知する。四肢：冷感・浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1)：生化学所見ではAST 243 IU/l、ALT 223 IU/l、 γ -GTP 2252 IU/l、ALP 2236 IU/l、T-Bil 6.43 mg/dlと、肝胆道系酵素の上昇を認めた。HBs抗原、HCV抗体は陰性であった。腫瘍マーカーは癌胎児抗原 (CEA) 39.5 ng/ml、サイトケラチン19フラグメント (CYFRA) 20 ng/ml、Protein induced by Vitamin K absence II (PIVKA II) 66 mAU/ml、神経特異エノラーゼ (NSE) 1230 ng/ml、ガストリン放出前駆体 (Pro-GRP) 45300 pg/mlと上昇していた。

胸部X線 (Figure 1)：左肺門部陰影の増強と左下肺野に結節影を認める。

胸腹部造影CT、PET-CT (Figure 2)：左肺下葉に結節と縦隔リンパ節腫大、著明な肝腫大を認める。肝臓はびまん性にFDG集積を伴う。

入院後経過：画像所見やNSE、Pro-GRPの著明な上昇

Table 1. Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	13070/ μ l	AST	243 IU/l
Neut	81.5%	ALT	223 IU/l
Lymph	12.1%	LDH	853 IU/l
Hgb	14.4 g/dl	γ -GTP	2252 IU/l
Hct	41.6%	ALP	2236 IU/l
PLT	22.1×10^4 / μ l	T-Bil	6.43 mg/dl
Serology		TP	6.4 g/dl
CRP	1.5 mg/dl	Alb	3.5 g/dl
HBs antigen	(-)	Na	126 mEq/l
HCV antibody	(-)	K	4.3 mEq/l
Coagulation test		Cl	93 mEq/l
PT	72%	Ca	8.7 mg/dl
APTT	31.9 s	CK	273 IU/l
D-dimer	4.2 μ g/ml	BUN	19.2 mg/dl
Tumor markers		CRE	0.58 mg/dl
CEA	39.5 ng/ml	Glu	97 mg/dl
CYFRA	20 ng/ml	HbA1c	5.8%
NSE	1230 ng/ml		
Pro-GRP	45300 pg/ml		
AFP	5.4 ng/ml		
PIVKA II	66 mAU/ml

Figure 1. A chest X-ray showed enhancement of the left hilar shadow and the presence of a nodule in the lower left lung field.

Figure 2. Contrast-enhanced computed tomography and positron emission tomography CT findings on admission. (a) Mediastinal lymphadenopathy. (b) The lower lobe nodule of the left lung. (c), (d) Marked hepatomegaly with diffuse nodular lesions. (e) Diffuse high accumulation of fluorodeoxyglucose in the liver.

から、進展型小細胞肺癌によるびまん性肝転移を疑った。気管支鏡検査で縦隔リンパ節の超音波気管支鏡ガイド下針生検(EBUS-TBNA)を施行し、左肺下葉原発小細胞肺癌進展型 cT2aN2M1c (BRa, HEP) Stage IVB の診断を得た。初診から5日後にシスプラチン (80 mg/m² day 1) とエトポシド (80 mg/m² day 1~3) の併用療法を開始した。化学療法を施行すると、胸腹部病変は縮小し、肝機能異常も順調に低下し、Pro-GRP も著明に低下した。結果的に5コースの投与を施行したが、その後、2週間の間に急速に肝転移巣が増大した。アムルピシン単剤 (40 mg/m² day 1~3) 投与を開始し、再度肝機能改善と肝腫大の改善を得た (Figure 3)。アムルピシン1コース終了後のCTでは肝転移巣の著明な縮小と肝表面の鈍化を認め、肝硬変様の画像所見を呈していた (Figure 4)。脾腫や腹水、明らかな食道静脈瘤は認めなかった。肝硬変や肝炎の既往はなく、化学療法による肝腫瘍の縮小に伴う Pseudocirrhosis と考えられた。Pseudocirrhosis では門脈圧亢進症や脾腫など、肝硬変による合併症の報告もあり、慎重に化学療法を継続した。肝転移巣は増悪なく経過した。アムルピシン4コース後、脳転移巣が増悪し、症候性てんかんを生じた。以降、てんかん発作の再発を繰り返すうちに全身状態が増悪し、緩和治療の方針となった。診断から約9か月後に原病死した。死後の病理解剖の同意は得られなかった。

考 察

既報では小細胞肺癌の肝転移により重篤な肝障害を来した症例の生存期間中央値は7日と、極めて予後不良である。⁸ 肝不全の急激な進行により、全身状態が不良となり、化学療法を施行できない症例が大半である。癌のびまん性肝転移による肝障害の機序として、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起因する肝臓の虚血や、敗血症・心不全など肝臓以外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。⁹ 早期の化学療法開始により、予後を改善できることが報告されており、² 治療介入を速やかに行うことが非常に重要であるが、治療開始後の画像経過と合わせての報告はされていない。本症例は早期に診断し、治療介入することができたが、化学療法後のCTで肝臓は肝硬変様の形態変化を来していた。肝炎や肝硬変の既往、輸血歴や飲酒歴はなく、受診3か月前の血液検査や画像所見に問題がなかったことから、癌以外による影響は考えにくく、化学療法により Pseudocirrhosis を呈したと考えられた。Pseudocirrhosis は肝転移巣を持つ乳癌での報告が多いが、膵臓癌や甲状腺癌、大腸癌、食道癌での報告もされている。肺癌での画像所見を含めた報告は本症例が初である。Pseudocirrhosis の原因として、肝転移そのものによる変化、薬剤性肝障害、腫瘍縮小による瘢痕収縮などが推測されている。¹⁰⁻¹² 本症例は治療経過中に腫瘍マーカーが著明に低

Figure 3. The time courses of the laboratory data and chemotherapy. AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, CDDP: cisplatin, Pro-GRP: pro-gastrin-releasing peptide, VP-16: etoposide.

Figure 4. Contrast-enhanced CT after 1 cycle of amrubicin. A remarkable regression of the liver metastases and a cirrhosis-like appearance (arrow) is observed.

下し、画像上も奏効していたことから、腫瘍縮小による瘢痕収縮の影響を最も考えた。Young らの報告では、Pseudocirrhosis を来した乳癌患者のうち、54%に腹水、27%に脾腫を生じ、9%に食道静脈瘤が生じたとしている。¹⁰ また、Qayyum らの報告では、肝硬変様の形態学的変化を来した乳癌症例 16 例中、6 例に門脈圧亢進症を生じたとしている。¹³ 癌の病勢が安定しても、肝硬変による合併症に注意を要すると考えられた。

結 語

小細胞肺癌の肝転移により、重篤な肝障害を来した症例を経験した。化学療法を開始したところ、奏効し、肝硬変に類似した画像所見を呈した。病勢進行が早く、全身状態不良例が多いため、化学療法を施行できた症例は少ないが、慎重に化学療法を施行することで予後の改善を認めるため、迅速に治療開始すべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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. 1996;36:33-40.
2. Kaira K, Takise A, Watanabe R, Mori M. Fulminant hepatic failure resulting from small-cell lung cancer and dramatic response of chemotherapy. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2466-2468.
3. Adike A, Karlin N, Menias C, Carey EJ. Pseudocirrhosis: A case series and literature review. *Case Rep Gastroenterol*. 2016;10:381-391.
4. Harry BL, Smith ML, Burton JR Jr, Dasari A, Eckhardt SG, Diamond JR. Medullary thyroid cancer and pseudocirrhosis: case report and literature review. *Curr Oncol*. 2012;19:e36-e41.
5. Kang SP, Taddei T, McLennan B, Lacy J. Pseudocirrhosis in a pancreatic cancer patient with liver metastases: a case report of complete resolution of pseudocirrhosis with an early recognition and management. *World J Gas-*

- troenterol.* 2008;14:1622-1624.
6. Mitani S, Kadowaki S, Taniguchi H, Muto H, Muro K. Pseudocirrhosis in gastric cancer with diffuse liver metastases after a dramatic response to chemotherapy. *Case Rep Oncol.* 2016;9:106-111.
7. Battisti S, Guida FM, Pagliara E, Tonini G, Zobel BB, Santini D. Pseudocirrhosis after anti-EGFR-based neoadjuvant therapy for hepatic metastasis from colon cancer: a different point of view. *Clin Colorectal Cancer.* 2014;13:e13-e15.
8. Guerriero M, Carbone A, Colasurdo F, Pellegrini V, Pollio AM. Sudden onset acute liver failure in a patient with clinically occult small cell lung carcinoma: autopsy report and review of the medical literature. *Autops Case Rep.* 2019;9:e2019089.
9. Miyaaki H, Ichikawa T, Taura N, Yamashita M, Arai H, Obata Y, et al. Diffuse liver metastasis of small cell lung cancer causing marked hepatomegaly and fulminant hepatic failure. *Intern Med.* 2010;49:1383-1386.
10. Young ST, Paulson EK, Washington K, Gulliver DJ, Vredenburg JJ, Baker ME. CT of the liver in patients with metastatic breast carcinoma treated by chemotherapy: findings simulating cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1994;163:1385-1388.
11. Nascimento AB, Mitchell DG, Rubin R, Weaver E. Diffuse desmoplastic breast carcinoma metastases to the liver simulating cirrhosis at MR imaging: report of two cases. *Radiology.* 2001;221:117-121.
12. Sass DA, Clark K, Grzybicki D, Ravinowitz M, Shaw-Stiffel TA. Diffuse desmoplastic metastatic breast cancer simulating cirrhosis with severe portal hypertension: a case of "pseudocirrhosis". *Dig Dis Sci.* 2007;52:749-752.
13. Qayyum A, Lee GK, Yeh BM, Allen JN, Venook AP, Coakley FV. Frequency of hepatic contour abnormalities and signs of portal hypertension at CT in patients receiving chemotherapy for breast cancer metastatic to the liver. *Clin Imaging.* 2007;31:6-10.