<症例報告>

心筋転移を生じた肉腫様肝癌の 1 剖検例

土居 忠^{1)*} 菊地 尚平¹⁾ 奥田 敏徳¹⁾ 佐藤 康裕¹⁾ 太田 英敏¹⁾
藤見 章仁²⁾ 蟹沢 祐司²⁾ 藤瀬 幸保³⁾ 信岡 純⁴⁾ 梅田いく弥⁴⁾

要旨：症例は 74 歳，男性，2002 年 7 月に肝細胞癌と診断され，2003 年 9 月までに合計 3 回の TAE を施行されている．2004 年 2 月ごろより背部痛を自覚，エコー，CT にて肝 S4 に腫瘤を認めたため精査目的で入院となった．腹部エコーでは肝 S4 に直径 6cm ほどの不整型で境界不明瞭な低エコー腫瘤を認めた．腹部 CT では動脈相で腫瘍辺縁のみ濃染する hypovascular な腫瘍で，中心部には lipiodol の沈着を認めた．その他，肺および胸椎に多発性転移を認めた．臨床経過並びに画像所見より TAE 後の肉腫様変化と診断した．入院中に突然死したため死因を検索する目的からも病理解剖が行われた．腫瘍は肝左葉から肝被膜を超えて横隔膜へ浸潤していた．他臓器では両側副腎，肺，胸椎への転移が確認された．また心筋内には最大径 5mm 以下の微小な転移巣が多発していた．組織所見では肝腫瘍および各転移巣で錯綜する短紡錘形の腫瘍細胞の増殖を認めた．免疫染色では cytokeratin, vimentin とともに陽性を示し，肝癌の肉腫様変化に矛盾しなかった．肉腫様肝癌が心臓に転移した稀な症例と考えられたので報告する．

索引用語： 肉腫様肝癌 心筋転移 TAE

はじめに

肝細胞癌の心臓病変としては血管内浸潤に伴う連続性の右心房内腫瘍塞栓が散見されるが，心筋への遠隔転移は極めて稀である¹⁾．今回我々は TAE 後に発生し，心臓を含む多臓器へ転移した肉腫様肝癌の 1 例を経験した．貴重な症例と思われたので報告する．

症 例

症例：74 歳，男性．

主訴：背部痛．

現病歴：糖尿病，高血圧で前医通院中の 2002 年 7 月に肝 S4 に約 3cm の早期濃染を示し門脈優位相で wash out される腫瘍を認め入院．PIVKA II 49mAU/ml，AFP 40.2ng/ml と軽度上昇を示し，CT にて多血性腫瘍であったことから肝細胞癌と診断され，2003 年 6 月までに合計 3 回の TAE を施行されている．その後外来にて経過観察されていたが，2004 年 2 月より背部痛を自覚し当

科受診，精査目的で入院となった．

既往歴：糖尿病，高血圧．

家族歴：特記すべきことなし．

入院時現症：身長 167cm，体重 88.5kg，体温 36.8℃，血圧 146/92mmHg，脈拍 8 回/分，整．結膜に貧血，黄疸をみとめない．頭頸部異常なし，心音・呼吸音正常，腹部は平たん軟で，圧痛なし．神経学的異常所見なし．

入院時検査所見：軽度の貧血と血糖値，HbA1c の上昇を認めた．ウイルスマーカーは HBV，HCV とともに陰性で，腫瘍マーカーは AFP，PIVKA-II は正常，CA19-9 のみ軽度上昇を示していた (Table 1)．

画像所見：肝 S4 に直径 6cm ほどの不整型で境界不明瞭な低エコー腫瘤を認めた．内部には一部高エコーに見える部分が認められた (Fig. 1)．腹部 CT では hypovascular な low density の腫瘤であり，動脈相で腫瘍辺縁が濃染した．また腫瘤の中心には過去の治療に使用した lipiodol の沈着が認められた (Fig. 2b)．MRI では T1WI low，T2WI で high intensity mass として描出され，被膜は見られなかった．また胸部 CT，胸椎 MRI にて，両肺に多発性の転移性肺腫瘍と胸椎の転移性骨腫瘍が認められた．

臨床経過および剖検所見：最後の TAE から 2 カ月後

1) 王子総合病院消化器科

2) 王子総合病院血液内科

3) 王子総合病院内科

4) 札幌医科大学第四内科

*Corresponding author: t-doi@ojihosp.or.jp

<受付日2006年7月7日><採択日2006年10月20日>

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral Blood		Biochemistry		s-Amy	87 IU/l
WBC	7300 /mm ³	TP	6.3 g/dl	FBS	193 mg/dl
Neut	55.0 %	Alb	2.9 g/dl	HbA1c	10.9 %
Ly	29.3 %	T-Bil	0.6 mg/dl	Serological test	
Eos	1.0 %	D-Bil	0.3 mg/dl	CRP	6.7 mg/dl
Mo	14.0 %	AST	24 IU/l	HBsAg (-)	
Bas	1.0 %	ALT	17 IU/l	HBcAb (-)	18.4 %
RBC	406 × 10 ⁴ /mm ³	ALP	480 IU/l	HBV-DNA (-)	
Hb	13.3 g/dl	LDH	138 IU/l	HCV-Ab (-)	
Hct	38.9 %	g-GTP	448 IU/l	HCV-RNA (-)	
Plt	15.3 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	19 mg/dl	Tumor marker	
Coagulation test		Cr	0.8 mg/dl	CEA	3.1 ng/ml
PT	79 %	Na	141 mEq/l	CA19-9	73 U/ml
APTT	31.5 sec	K	4.2 mEq/l	AFP	5.8 ng/ml
Fbg	373 mg/dl	Cl	102 mEq/l	PIVKA II	34 mAU/ml

Fig. 1 Abdominal ultrasonography showed a hypoechoic tumor, 6 cm in diameter, was located in segment 4.

に撮影された 2003 年 8 月の CT では肝 S4 には lipiodol の沈着を認めたが明らかな異常は指摘できなかった (Fig. 2a). 過去に TAE を繰り返しおこなっていた部分から発生し、短期間に急速に増大して広範な遠隔転移を生じたこと、通常の HCC の画像所見とは異なっていたことなどから肝細胞癌の肉腫様変化を疑った。さらに精査を予定していたが入院後 16 日目に突然死したため、死因を解明する目的からも病理解剖が行われた。剖検所見では肝の重量は 1680g、辺縁はやや鈍であったが表面平滑で硬さも正常であった。肝左葉に約 6cm の境界不規則で浸潤性増殖を示す主腫瘍と複数の肝内転移

巣を認め、一部は肝被膜を超えて横隔膜へ浸潤していた (Fig. 3a). また腹水 3600ml、左胸水 250ml を認めた他、両側副腎、両肺、第四胸椎への転移を認めた。心臓は重量 230g、剖検時肉眼所見では心筋梗塞等を示唆する所見はなく、腫瘍性病変や心嚢水貯留なども認めなかった。また脳、大血管等にも突然死の原因と考えられる病変は認めなかった。

肝腫瘍の病理所見では短紡錘形で錯綜する肉腫様の腫瘍細胞の増殖を認めたが、肝内胆管癌あるいは肝細胞癌様の成分は認められなかった (Fig. 3c). 免疫染色 (Fig. 3d, e) では上皮性マーカーである cytokeratin (AE1/AE3) と間葉系マーカーである vimentin が陽性を示した。AFP、HP-1、S-100 protein、neuron specific enolase (NSE)、epithelial membrane antigen (EMA) および Desmin は陰性であった。背景肝組織は中等度の脂肪化は見られるものの肝炎や肝繊維化の所見はなかった (Fig. 3b). 心臓は剖検時肉眼的には明らかでなかったが固定後の標本で心筋内に最大径 5mm 以下の微小な腫瘍を多数認め (Fig. 4a)、組織学的特徴から肝腫瘍の心筋転移と診断された (Fig. 4b).

考 察

肉腫様肝癌は剖検症例では部分的に見られる例を含めると肝細胞癌症例の 2~9% 程度に認められ、TAE などの抗腫瘍療法が一般化して以降増加傾向にあると言われている。遠隔転移を生じやすく、予後不良であることから TAE などの抗腫瘍療法を施行した症例の経過を観察する上で留意すべき病態である^{2)~4)}。TAE

Fig. 2 (a): Abdominal CT obtained two months after the last chemolipiodolization, showed accumulation of lipiodol in the tumor in segment 4. (b): Abdominal CT in Feb 2004 revealed a low density mass 6 cm in diameter with ring-like enhancement at the arterial phase. There is residual lipiodol accumulation at the center of the tumor.

Fig. 3 Macroscopic and histological findings of the liver. (a): The tumor was composed of whitish, hard masses demonstrating foci of necrosis and hemorrhages. (b): Histological findings of the non-tumor lesion. Moderate fatty change without infiltration of inflammatory cells and fibrosis was observed (HE, $\times 100$). (c): The tumor consisted of spindle cells showing occasional pleomorphism (HE, $\times 100$). (d, e): Immunostaining for cytokeratin AE1/AE3 (d) and vimentin (e). Many of the sarcomatoid cell were positively stained for cytokeratin AE1/AE3 and vimentin.

Fig. 4 Macroscopic and histological findings of the heart. (a): Macroscopically, several whitish nodules were observed in the myocardium. (b): Histologically, small metastatic lesions were composed of spindle cells (HE, $\times 40$).

後の肉腫様変化は抗癌剤が関与した脱分化の可能性が考えられる。しかし未治療の肝細胞癌や混合型肝癌に肉腫様変化が合併した例も報告⁵⁾⁶⁾されており、肉腫様肝癌の発生に未分化な幹細胞レベルでの腫瘍化が関与する可能性は否定できない。診断には免疫組織化学的検索が有用で、間葉系マーカーである vimentin と上皮系マーカーの cytokeratin が同時に陽性になる場合がおよそ 50% にのぼることが報告されている⁷⁾⁸⁾。本症例でも cytokeratin および vimentin が陽性を示し肉腫様肝癌と診断する根拠の 1 つとなった。また HCC と診断された当初の AFP、PIVKA II はいずれも軽度上昇を示していたが肉腫様変化を認めた時点での値は正常化していた。肉腫様肝癌では AFP は低い傾向にあることが示唆されており、このような腫瘍マーカーの変化は分化型肝細胞癌の脱分化により肉腫様変化をきたしたと関連している可能性がある⁴⁾。

悪性腫瘍剖検例 2992 例を集計した Mukai ら⁹⁾の報告によると悪性腫瘍の心臓病変は 13.6% の頻度で見られ、癌種別の頻度をみると悪性黒色腫、悪性胸腺腫、胚細胞腫瘍、肺癌などで高いが、肝癌の心臓転移の頻度はわずかに 0.5% に過ぎない。また肉腫様肝癌 14 例を含む肝細胞癌 355 例の剖検例を集計した Kakizoe ら⁴⁾の報告では肉腫様肝癌は通常の肝細胞癌に比べ肝外転移の頻度が高く、その転移部位は肺 57%、リンパ節 57%、腹膜 29%、脾 21%、副腎 14%、小腸 14% であったが、心臓への転移はわずかに 1 例 (7%) に認めたにすぎないと報告している。このように通常型肝細胞癌にくらべ遠隔転移を起こしやすい肉腫様肝癌においても心臓転移は稀な病態であると考えられた。

心臓転移の多くは無症状であり、剖検で発見されることが多いが、心臓転移により不整脈や ST-T 波の変化などの心電図異常などが見られることが報告されている¹⁰⁾。本症例では病理解剖でも突然死の原因を特定できる異常は見られず、心筋内の転移巣が電気生理学的異常の focus となり、いわゆる re-entry の機序により致死的不整脈が惹起された可能性もあると考えられた。

結 語

心筋転移を生じた肉腫様肝癌の 1 例を経験した。心筋内の転移巣が原因となり致死的不整脈が惹起される可能性があることから留意すべき病態であると考えられた。

謝辞：稿を終えるにあたり種々ご教示賜りました北海道大学大学院医学研究科病態制御学専攻病態解析学講座分子病理学分野、石津明洋先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Masci G, Magagnoli M, Grimaldi A, et al. Metastasis of hepatocellular carcinoma to the heart: A case report and review of the literature. *Tumori* 2004; 90: 345—347
- 2) Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S, et al. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: a special reference to the relationship with anticancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 23(Suppl): S4—S8
- 3) 石井美佐, 阿部正秀, 平井賢治, 他. 肉腫様の組織を伴った肝細胞癌についての臨床的検討. 肝臓

- 1988 ; 29 : 734—741
- 4) Kakizoe S, Kojiro M, Nakashima T. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change. *Cancer* 1987; 59: 310—316
- 5) 坂本快郎, 稲吉 厚, 西田英史, 他. 肉腫様変化を伴った肝細胞癌の1例. *日臨外会誌* 2001 ; 62 : 1721—1725
- 6) 村松友義, 丸高雅仁, 松三 彰, 他. 肉腫様変化を伴った肝細胞癌の1例. *日臨外会誌* 2002 ; 63 : 972—977
- 7) Maeda T, Adachi E, Kajiyama K, et al. Spindle cell hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 51—57
- 8) Nishi H, Taguchi K, Asayama Y, et al. Sarcomatous hepatocellular carcinoma A special reference to ordinary hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterology and hepatology* 2003; 18: 415—423
- 9) Mukai K, Shinkai T, Tominaga K, et al. The incidence of secondary tumors of the heart and pericardium: A 10-year study. *Jpn J Clin Oncol* 1988; 18: 195—201
- 10) Sarjeant JM, Butany J, Cusimano RJ. Cancer of the heart. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 407—421

Metastasis of sarcomatous hepatocellular carcinoma to myocardium—An autopsy case—

Tadashi Doi^{1)*}, Shyouhei Kikuchi¹⁾, Toshinori Okuda¹⁾, Yasuhiro Sato¹⁾,
Hidetoshi Ohta¹⁾, Akihito Fujimi²⁾, Yuji Kanisawa²⁾, Yukiyasu Fujise³⁾,
Atsushi Nobuoka⁴⁾, Ikumi Umeda⁴⁾

We report an unusual case of metastasis of sarcomatous HCC to the heart. The patient was a 74-year-old man who was found to have HCC in July 2002. He had undergone transcatheter arterial embolization 3 times from July 2002 to June 2003. In February 2004, he began to complain of general fatigue and backache. Abdominal CT revealed a hypovascular liver tumor measuring 6cm in diameter in segment IV of the liver with an accumulation of lipiodol in the center of the tumor. Sixteen days after admission, he died suddenly of unidentified cause and an autopsy was performed. Several nodules were scattered through segment IV, II and III. Hepatic tumor involving segment IV with massive invasion into the diaphragm was observed. The sarcomatoid cells had metastasized to the lung, bone, bilateral adrenal glands and myocardium. Histologically, the hepatic tumor and all of metastatic lesions consisted of spindle-shaped sarcomatoid cells. Immunohistochemical study showed that the sarcomatoid cells were positively stained for cytokeratin and vimentin.

Kanzo 2006; 47: 511—515

1) Department of Gastroenterology, Oji General Hospital

2) Department of Hematology, Oji General Hospital

3) Department of Internal Medicine, Oji General Hospital

4) Fourth Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University

*Corresponding author: t-doi@ojihosp.or.jp