<症例報告>

びまん浸潤型の乳がん肝転移により亜急性型の病型を呈した
昏睡型急性肝不全の 1 剖検例小村 卓也^{1)*} 太田 肇¹⁾ 清島 淳¹⁾ 中井亮太郎¹⁾ 宮澤 正樹¹⁾
丸川 洋平¹⁾ 加賀谷尚史¹⁾ 古河 浩之²⁾ 川島 篤弘³⁾ 鶴浦 雅志¹⁾

要旨：症例は 55 歳女性。上腹部不快感を伴う肝障害精査目的に受診し、CT 検査にて、肝臓には明らかな腫瘍形成は認めなかったが、肝腫大とびまん性の不均一な濃度低下を認めた。血清 CEA 高値のため行った悪性腫瘍に対する全身検索にて、右の乳腺に 2.5 cm の乳がんと腋窩リンパ節転移を認め、びまん浸潤型の肝転移を伴う乳がんと診断した。急速な肝予備能低下により腹水や脳症が出現し、急性肝不全亜急性型の経過を辿り永眠された。剖検にて、乳がんの肝転移による肝不全状態であったことを確認した。

索引用語： びまん浸潤型肝転移 急性肝不全 乳がん

はじめに

我が国において急性肝不全を呈する肝疾患の成因は、病理組織学的に肝炎像を示す劇症肝炎として、各種ウイルス性肝炎、自己免疫性、薬物性や成因不明例が挙げられる。一方、肝炎像を呈さない循環障害、悪性腫瘍浸潤、中毒性および代謝性などによる急性肝不全例も相当数存在している¹⁾²⁾。今回我々は、病歴および血液検査では急性肝不全の成因が明らかではなかったが、画像検査にてびまん性の肝病変および乳がんの存在が明らかとなり、びまん浸潤型の乳がん肝転移による急性肝不全と診断した 1 例を経験した。乳がんは病期が進むと多くの症例で肝臓への転移を認め、その多くは腫瘍形成するが、まれにびまん浸潤型の形態をとり高度な肝障害を呈することがある。急性肝不全の病態を示す鑑別疾患として、悪性疾患のびまん浸潤型肝転移を常に念頭に置く必要があると考えられ、示唆に富む 1 剖検例を経験したため、若干の文献的考察を含め報告する。

症 例

症例：55 歳、女性。

主訴：上腹部不快感。

既往歴：特記事項なし。肝疾患なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴 20 本/日×30 年間、飲酒歴 1 日 1 合 20 年、アレルギー歴なし。

現病歴：生来健康。健診等で肝疾患指摘されたことなし。1 週間前から上腹部不快感を自覚し近医を受診したところ、血液検査にて高度肝障害を認め、精査加療目的に当院紹介受診となった。

初診時現症：身長 152 cm、体重 50 kg、体温 36.7℃、血圧 145/86 mmHg、脈拍 94 回/分 整。眼瞼結膜に軽度黄疸は認めたが、貧血は認めず。胸部は特記すべき所見なし。腹部は平坦で軟、圧痛なし。肝および脾臓は触知せず。頸部、鎖骨上窩や鼠径リンパ節触知せず。浮腫なし。

検査所見：血液検査 (Table 1) において総ビリルビン 3.0 mg/dl、AST 388 IU/L、ALT 382 IU/L、 γ -GTP 1154 IU/L、ALP 2397 IU/L と、混合型の肝障害を認めた。PT 活性は 98% であり、アルブミン値は 3.8 mg/dl であった。CRP 1.1 mg/dl と軽度炎症反応の上昇を認めた。各種ウイルスおよび自己免疫性の急性肝炎および慢性肝炎マーカーは陰性であった。フェリチン値は 7568 mg/dl と上昇を認め、また、腫瘍マーカーは CEA 66.3 ng/dl、CA19-9 93 U/ml、CA15-3 93 U/ml と上昇を

1) 金沢医療センター消化器科

2) 金沢医療センター外科

3) 金沢医療センター臨床検査科

*Corresponding author: t.komura0507@gmail.com

<受付日2015年11月16日><採択日2016年4月23日>

Table 1 Laboratory data

WBC	$4.7 \times 10^3 / \text{mm}^3$	T-Bil	3.0 mg/dL	ANA	$\times 40$
Neu	70.3 %	D-Bil	1.8 mg/dL	Anti-M2 Ab	(-)
Eos	2.0 %	ALP	2397 IU/L	ASMA	(-)
Baso	1.0 %	γ GTP	1154 IU/L	CMV-IgG	(-)
Lym	5.0 %	AST	388 IU/L	CMV-IgM	(-)
Mono	7.0 %	ALT	382 IU/L	EBV: VCA-IgG	(-)
RBC	$4.55 \times 10^6 / \text{mm}^3$	LDH	445 IU/L	EBV: VCA-IgM	(-)
Hb	15.1 g/dL	ZTT	3.7 U	EBV: EBNA	(-)
Ht	45.6 %	TTT	3.2 U	HA-IgM Ab	(-)
Plt	$14.2 \times 10^3 / \text{mm}^3$	TP	6.5 g/dL	HBs-Ag	(-)
PT%	98 %	Alb	3.8 g/dL	HBs-Ab	(-)
BUN	16 mg/dL	NH3	45 $\mu\text{g/dL}$	HBc-Ab	(-)
Cre	0.57 mg/dL	IgG	1608 mg/dL	HBc-IgM Ab	(-)
Na	141 mEq/L	IgA	357 mg/dL	HBV-DNA	(-)
K	3.3 mEq/L	IgM	63 mg/dL	HCV-Ab	(-)
Cl	102 mEq/L	Ferritin	7568 ng/ml	HCV-RNA	(-)
CRP	1.1 mg/dl	HA *	1390 ng/ml	IgA-HEV Ab	(-)
PCT	0.10 ng/ml	S-IL-2R	325 U/ml		
HbA1c	5.6 %	CEA	66.3 ng/ml		
		CA19-9	93 U/ml		
		CA15-3	93 U/ml		

*HA; Hyaluronic acid, ** Ab; anti-body

認めた。画像検査所見では、腹部超音波検査 (Fig. 1a) にて肝腫大を認め、肝表面は軽度不整を認め、辺縁はやや鈍で、内部エコーパターンは不整であった。胆嚢は浮腫状に壁肥厚を認め軽度萎縮していた。肝内胆管および総胆管の拡張は認めなかった。腹水は認めなかった。腹部 CT 検査 (Fig. 1b, c) では、肝は腫大し肝表には軽度凹凸不整像を認めた。内部はびまん性に不均一な濃度低下を認め、門脈周囲域に low density area を認めた。第 12 病日に施行した腹部 MRI 検査 (Fig. 1d, e) では、少量の腹水出現を認めたものの、胆道系の異常は指摘できなかった。肝表面は凹凸不整像を認め、内部はびまん性に不均一な信号強度が混在していた。病歴および血液検査から、各種ウイルス性肝炎、自己免疫疾患、アルコール飲酒や薬物性などによる肝障害は否定的であった。これら画像所見から、肝全体の不均一なびまん性疾患の存在が示唆され、肝全体に微小結節が集簇している可能性も考えられた。腫瘍マーカー高値であったことから、びまん浸潤型の転移性肝がんによる肝障害と考え、原発巣検索を行った。上部消化管内視鏡検査および下部消化管内視鏡検査では原発となりうる腫瘍性病変は認めず、胸部 CT でも肺が

んを疑わせる所見は認めなかった。造血器腫瘍の除外目的に行った骨髓生検でも異常は認めなかった。自覚症状は認めなかったが、乳腺超音波およびマンモグラフィにて、右 D 領域に $2.5 \times 1.5 \times 1.0 \text{ cm}$ の境界不明瞭な区域性で、超音波上は低エコーを示す腫瘍性病変を認めた。さらに、右腋窩に 5-10 mm 程度のリンパ節が散見された。右乳腺腫瘍生検にて、アポクリンがんおよび浸潤性小葉がんの混合型乳がんと診断した (Fig. 2a, b)。免疫組織化学的検査には、Estrogen receptor は 1% 未満の腫瘍細胞が陽性で、染色強度は intermediate であった。Progesterone receptor は陰性であり、Human epidermal growth factor receptor Type 2 (HER 2, スコア 3) であり浸潤部の細胞膜の大部分が強陽性であった (Fig. 2c)。Androgen receptor は、ほぼ 100% の腫瘍細胞が陽性であり、染色強度は strong であった。細胞接着因子である E-cadherin は、浸潤性小葉がんの部位では染色されず (Fig. 2d)、浸潤性小葉がんマーカーである p120-catenin 染色はびまん性に細胞質が陽性であった。以上より、肝臓に関しては病理学的確証を得ることはできなかったが、びまん浸潤型転移性肝がんを伴う乳がん stage IV と診断した。

Fig. 1 Abdominal imaging

a: Abdominal Ultrasonography, b, c: Abdominal CT, d, e: Abdominal MRI: Liver was swelling. The presence of diffuse liver disease was supposed. Gall bladder was edematous, and its wall was diffusely thickened. There were no disorder of bile duct and ascites.

臨床経過 (Fig. 3) : 徐々に、黄疸の進行および PT 活性値の低下を認め、第 20 病日には腹水の出現を認めた。出現した腹水に対する試験穿刺を行ったところ、淡黄色で細胞数は少なく、血清 - 腹水アルブミン較差は 1.8 g/dl であり、総蛋白濃度は 0.9 g/dl であったため漏出性の腹水と診断した。細胞診においても癌細胞は認めず、肝予備能の低下による腹水の出現と考えた。一般に、免疫組織染色にて HER2 陽性と診断された Stage IV の乳がんに対する治療としては、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体である Trastuzumab に加えて Docetaxel などの化学療法を併用されることが多い。本症例においては高度肝機能障害を伴っており、高度肝機

能障害でも比較的認容性のある Trastuzumab の単独療法を施行した。しかし、肝予備能の低下は進行し、第 40 病日 (初発症状発現してから 47 日目) に、血清アンモニア値は 191 $\mu\text{g/dl}$ と上昇し、外的刺激により開眼するが嗜眠状態となった。肝性昏睡 III 度の意識障害が出現し、PT 活性も 40% を下回ったため、急性肝不全の診断基準を満たし、亜急性型と診断された。肝不全は悪化の一途を辿り第 49 病日に永眠された。

家族の了承を得て行った剖検にて、原発巣としての乳がん、腋窩リンパ節転移および胸骨、胸椎転移を認めた。肝臓に関しては、萎縮は認めず重量は 1030 g であり、再生結節は認めなかった (Fig. 4a, b)。グリ

Fig. 2 Breast histopathological finding
a: H.E. (×40) b: H.E. (×400): Alveolar and cord-like growth and invasion of dysplastic epithelium was observed. c: HER2 strongly positive cells were observed especially in an invasion head. d: E-cadherin positive cell was not observed.

Fig. 3 Clinical course
Hepatic function was rapidly impaired, and ascites was appeared. Even though she was treated with anti-HER 2 Ab, she was died of hepatic failure.

Fig. 4 Liver finding on autopsy

a, b: Liver weight was 1030 g. The liver showed an appearance of severe cholestasis, but not regenerative nodules. c: Liver histology H.E. (×40), d: H.E. (×400). There was mainly infiltrated with malignant cells at portal area. There was severe cholestasis.

ソン鞘を中心に腫瘍細胞は進展しており、肝実質にも広範囲に浸潤していた (Fig. 4c, d)。また、肝転移巣に対して行った免疫組織化学検査では、E-cadherin の発現は認めなかった。

考 察

2011 年の厚生労働省ワーキンググループによる急性肝不全の診断基準において、急性肝不全の診断基準において、急性肝不全をきたす病因は、ウイルス性、自己免疫性、薬物性、成因不明例、および病理組織学的に急性肝炎像を認めない非肝炎に分類される。非肝炎の成因としては循環障害、悪性腫瘍の肝浸潤、中毒性や代謝疾患が挙げられ、急性肝不全症例の鑑別疾患としては重要な疾患群である²⁾。本症例のごとく急性肝不全の成因が、病歴聴取や血液検査の結果でも不明な場合は、悪性疾患のびまん浸潤型の肝転移を鑑別疾患として念頭に置く必要がある。特に、各種画像検査において肝腫大や肝臓の内部構造に不整な所見を認めた場合や、血液検査にて胆道系酵素優位な肝障害を認めた場合は、びまん浸潤型の肝転移を疑い、原発巣検索を

行うことが重要であると考えらる。

急性肝不全をきたすような肝臓へのびまん浸潤をきたす悪性腫瘍としては、造血管腫瘍の肝浸潤がもっとも高頻度で認められるが、本症例においては骨髓穿刺による病理学的な検索では悪性腫瘍の存在は認めなかった。固形がんとしては、胃がんや乳がんを原発巣とした、びまん浸潤型の肝転移をきたす症例の報告が散見される³⁾⁴⁾。また、アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) 発の eHealthMe (www.eHealthMe.com) によるビッグデータ解析によると 11638 人の乳がん患者のうち 6 人 (0.06%) に、本症例のようなびまん浸潤型の転移性腫瘍による急性肝不全を引き起こすという報告がある。初発症状から一定期間の生存期間が得られれば、徐々に肝線維化が進行し、組織学的に肝硬変所見をきたす “metastatic carcinomatous cirrhosis” といわれる状態となり肝不全状態に陥る。一方、本症例の如く、より急激な経過を辿れば、組織学的に肝硬変に至る前に、高度胆汁うっ滞により急性肝不全の臨床的経過を辿ると推察される。このような転移形式をとる例では、原発巣の分化度は低く、原発巣

が大きな腫瘍を形成する以前の早い段階で転移を来すことが知られている⁵⁾。

古くから培養細胞レベルで、細胞間接着性を欠くヒト胃がん細胞株や乳腺の浸潤性小葉がん手術材料において E-cadherin 遺伝子異常を見いだされてきた。この遺伝子異常により細胞間接着性を欠き、びまん性増殖の形態をとり浸潤および転移する低分化型胃がんや乳腺小葉がんの存在が知られている⁶⁾⁷⁾。E-cadherin は上皮細胞の代表的な接着分子で細胞間接着に寄与しており、がん細胞の転移過程における重要な分子であり、がんの悪性度とその発現量が逆相関することが知られている⁸⁾。さらに、がんの浸潤および転移に際し重要な役割を示す上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) 獲得に伴い E-cadherin の発現が抑制されることから、EMT の代表的な指標の 1 つとなっている⁹⁾。また、がん細胞の転移は、原発巣からの離脱を始めとして、間質など周囲組織への浸潤を経て、血管内へ侵入し、標的臓器の血管内皮細胞と接着したのち、血管外へ脱出し、標的臓器への生着と再増殖という過程を経て成立する。その過程では E-cadherin を始めとした多くの分子が関わっている¹⁰⁾。腫瘍の原発巣の病理学的特徴は、この転移過程における前半の原発巣からの離脱から全身を循環する血管内への侵入を反映する。それゆえ、腫瘍の原発巣の病理学的検索は、がんの転移能といった生物学的悪性度を知る上で、非常に有用であると考えられる。本症例において、原発巣の腫瘍浸潤部では E-cadherin の発現減弱・消失を認めており、細胞接着性を失い、高度ながんの浸潤能および転移能を獲得し、腋窩リンパ節および肝臓に転移したと推察される¹¹⁾¹²⁾。

乳がんにおける肝転移様式は一般に血行性転移とリンパ行性転移であり、病期の進行した症例では、多くの症例で肝転移を認めると報告され、ほとんどが腫瘍を形成する。しかしながら、乳がんの約 10% を占める小葉がんにおいては、細胞接着因子である E-cadherin の発現が消失しており、腫瘍形成能が乏しく浸潤性に進展することが知られている¹³⁾。また、原発巣においても腫瘍形成能が乏しく、本人の自覚症状、診察上の異常や各種画像検査で異常を認めず診断に難渋することが多い。本症例においても、自覚症状や診察上異常は認めず、腫瘍マーカー高値が契機となり、乳がんの存在を診断しえた。

一方、様々な癌腫において肝臓が初発遠隔転移臓器であることが多い。転移性肝がんでは臨床上頻度が高い

のは、門脈経路で転移する消化器がん (大腸がん、胃がん、膵臓がんや胆管がんなど) や、乳がん、肺がん、頭頸部がん、子宮がんなどがあげられる。転移性肝がんの治療法と予後は原発臓器により異なっており、転移性肝がんは原発巣と病期を同定し、治療法を決定する必要がある。転移性肝がんの腫瘍進展様式には、原発のがん自体の生物学的悪性度が非常に重要であり、大腸がんや神経内分泌腫瘍などは悪性度が低く、肝臓のみに転移巣が限局する場合は、手術療法やラジオ波焼灼法などの局所療法が奏効し根治が期待できる。対照的に、膵がん、胃がんなどでは生物学的悪性度が高く、他の遠隔転移を伴っていることが多く全身化学療法の適応となる場合が多い。しかしながら、同一がん腫の中でも、転移性肝がんにおいて、腫瘍形成能が強くなり、腫瘍の大きさのみが増大し個数が増加しない進展様式をとる場合と、腫瘍の個数および大きさともに増大する進展様式がある。原発のがん腫の種類だけではなく、E-cadherin の発現などの免疫組織学的検査にて原発巣の個々の生物学的な特徴を知ることによって、転移性肝がんの発育様式を予知し、局所療法により転移性肝がんを制御できる症例を拾い上げることができると考えられる。

急性肝不全の治療法としては、肝移植や肝再生までの橋渡し治療として人工肝補助療法の有用性が明らかとなっている¹⁴⁾。本症例のように、びまん浸潤型の転移性肝がんによる場合は、制御不能な胆管がん状態であり、また、肝再生も期待できないことから、人工肝補助療法の適応にならない。本症例においても栄養管理や感染対策などの支持療法を行いながら、乳がんに対する原因療法としての化学療法を施行したが、高度な肝機能障害のため薬剤選択における選択範囲が非常に狭められ救命し得なかった。

結 語

急性肝不全の成因が不明な場合、びまん浸潤型の肝転移による急性肝不全の可能性を常に鑑別疾患として念頭に置く必要があることが考えられ、貴重な一例と考え報告した。

文 献

- 1) Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, et al. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res* 2008; 38: 646—657
- 2) 持田 智, 滝川康裕, 中山伸朗, 他. 我が国におけ

- る「急性肝不全」の概念, 診断基準の確立: 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班, ワーキンググループ-1, 研究報告. 肝臓 2011; 52: 393—398
- 3) Malcolm S, Trimble MD, Cameron N, et al. Metastatic breast cancer presenting as fulminant hepatitis failure: a case report and literature review. *Can J Gastroenterol* 1989; 3: 149—152
- 4) Borja ER, Hori JM, Pugh RP. Metastatic carcinoma of the liver mimicking cirrhosis: case report and review of the literature. *Cancer* 1975; 35: 445—449
- 5) Allison KH, Fligner CL, Parks WT. Radiographically occult, diffuse intrasinusoidal hepatic metastases from primary breast carcinomas: a clinicopathologic study of 3 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1418—1423
- 6) Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol* 1998; 153: 333—339
- 7) Oda T, Kanai Y, Oyama T, et al. E-cadherin gene mutations in human gastric carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 1858—1862
- 8) Thierry JP, Acloque H, Huang YJR, et al. Epithelial-Mesenchymal Transitions in Development and Disease. *Cell* 2009; 139: 871—890
- 9) Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. *Dev Cell* 2008; 14: 818—829
- 10) Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 415—428
- 11) Eger A, Aigner K, Sonderegger S, et al. DeltaEF1 is a transcriptional repressor of E-cadherin and regulates epithelial plasticity in breast cancer cells. *Oncogene* 2005; 24: 2375—2385
- 12) Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Chatzigianni E, et al. Aberrant E-cadherin expression associated with loss of differentiation and advanced stage in human pancreatic cancer. *Anticancer Res* 1998; 18: 4177—4180
- 13) Eckhardt BL, Francis PA, Parker BS, et al. Strategies for the discovery and development of therapies for metastatic breast cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 479—497
- 14) Komura T, Taniguchi T, Sakai Y, et al. Efficacy of continuous plasma diafiltration therapy in critical patients with acute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 782—786

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

An autopsy case of subacute liver failure due to liver metastasis of breast cancer with the diffuse type

Takuya Komura^{1)*}, Hajime Ota¹⁾, Jun Seishima¹⁾, Ryotaro Nakai¹⁾,
Masaki Miyazawa¹⁾, Youhei Marukawa¹⁾, Takashi Kagaya¹⁾, Hiroyuki Furukawa²⁾,
Atsuhiko Kawashima³⁾, Masashi Unoura¹⁾

A 55-year-old woman was admitted to our hospital with abdominal discomfort and liver injury. Laboratory evaluation showed liver injury with marked elevation of tumor markers. Computed tomographic scan showed liver swelling and diffuse uneven pattern in whole liver. Ascites was not detected. 2.5 cm right breast cancer was confirmed by needle biopsy species with axillary lymph node metastasis. She was diagnosis as having hepatic metastasis of breast cancer with the diffuse type. Since HER2 expression was positive in biopsy species, we treated with Trastuzumab, which is a monoclonal antibody for HER2. However, reserved function of the liver gradually worsened with the appearance of ascites in the 20th day of illness and hepatic coma in the 40th day of illness, and she was died of subacute type of liver failure in the 49th day of illness. The autopsy findings of the liver proved the diffuse type of metastasis of the breast cancer.

Key words: diffuse type of liver metastasis acute liver failure breast cancer

Kanzo 2016; 57: 320—327

1) Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

2) Department of Surgery, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

3) Department of Medical Laboratory, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

*Corresponding author: t.komura0507@gmail.com