《症 例》

発熱、低血糖発作を呈した肝細胞癌の 1 例

黒柳 弥寿雄 小林 久人 金子 昌生*

I はじめに

肝細胞癌が多様な症状を呈することはよく知られている。愛知県がんセンターで 1964～1972 に登録された肝細胞癌 89 例のうち、発熱型は 7 例であった。このうちの 1 例が低血糖症状を呈した。本邦では 1968 までに 14 例¹⁾、その後 2 例の報告^{4,5)}があるので合計 16 例で、私の調査範囲内では本症例はこれにつくものである。症例の臨床経過と治療について報告し、2, 3 の点について検討を加えた。

II 症 例

患者：草○和○，43 才，男，会社員。

主訴：発熱と右季肋部痛。

現病歴：昭和 44 年 10 月，右肋間神経痛として治療をうけた。昭和 45 年 1 月 9 日，39°C の発熱，盗汗あり。右季肋下部痛も強くなった。感冒と肋間神経痛と考えられる治療を続けられた。あまりに発熱状態が続くので某病院で精密検査をうけ肝疾患といわれた。3 月 5 日から深夜，1 時から 4 時ころにかけて意識がもうろうとなるようになった。はじめは 1 時間くらいであったが，だんだん長びくようになり，時として失禁するようになった。

昭和 45 年 3 月 9 日，初診と同時に入院した。

現症：体格は中等，胸部にクモ状血管腫，色素沈着をみる。腹水，黄疸，浮腫なし。肝腫大(+)，脾腫(-)，血圧 143/84 mmHg。脈拍数 100/分，体温 39°C，発汗(+)。3 月 10 日午前 4 時，精神不穏となり，応答はあるが言語不明瞭。けいれん(-)，朝食後は次第に応答明瞭となる。なんらかの理由による低血糖と考え，50%糖 20ml を静注すると意識は直ちに明瞭となった。

検査成績

入院時：RBC 424×10⁴，WBC 9,100，C. I. 0.91，Platelets 17×10⁴，T. P. 8.0g/dl，A/G: 0.6，Urea N 12.6 mg/dl，total bilirubin 0.8 mg/dl，TTT 1u，CCLF (+)，BSP 21.5%，cholesterol 136 mg/dl，GOT 175u，GPT 33u，LDH 480 u，alkaline phosphatase 15.2 u，alpha-fetoprotein (+)，ESR 43/hr，serum protein fraction Al. 42.1%，α₁ gl. 8.8%，α₂ gl. 19.3%，β gl. 11.4%，γ gl. 18.4%。

心電図：左室肥大。胸部単純X写：右中下肺野に拇指頭大の nodulas shadow あり，転移と考えられた。肝シンチ：99m Tc-S-Colloid 静注による血中消失 t_{1/2} は約 10 分で延長している。右葉下方が欠損していて，左葉の肥大と脾腫があった(図 1)。腹腔動脈撮影をすると血管の異常分枝があり，上腸間膜撮影にて右肝動脈が造影され，動脈相で hypervascularity が認められた(図 2, 3)。Open liver biopsy にて hepatocellular carcinoma と診断された。PAS positive granules は唾液によって消失した。空腹時血糖値は 4 回測定され 21, 24, 40, 46 mg/dl であった。ブドウ糖 50g 経口負荷による glucose tolerance test では control 24, 60' 143, 90' 139, 120' 136 mg/dl であった。

治療と臨床経過：低血糖を予防するためにブドウ糖 15g を分包しておき，これを深夜に定時的に投与した。発作時には 50% ブドウ糖 20ml の静注で容易に覚醒させることができた。

発熱は連日 39°C 前後になるので 25% メチロンを注射していた。入院後 4 日目に上腸間膜動脈撮影を行い，右肝動脈がこれより分枝していたので，これより Mitomycin C 30 mg を one shot で注入した。発熱状態は 1 週間後には 37°C となり平熱となった(図 4)。3 月 27 日から 5 月 1 日までに右葉全体に Lineac にて 4,890 r を照射した。4 月 10 日ころ，一過性に腹水貯留がみられた。5 月 19 日，左乳腺の肥大と色素沈着が

* Y. Kuroyanagi, H. Kobayashi: 愛知県がんセンター; M. Kaneko: 名古屋大学 放射線科。

図 1. 肝シンチグラム (第1斜位)
右葉に巨大な欠損像がみられる。

図 2. 分岐異常をもった腹腔動脈造影像で，脾動脈，左肝動脈，右肝動脈，胃・十二指腸動脈がみられる。

みられ，軽い gynecomastia となった。7月3日になると深夜のブドウ糖投与の必要はなくなった。7月28日の肝シンチにみるように，照射野に一致した部分は正常肝細胞も癌細胞ともに消失して截然とした defect として描写された (図5)。

動脈内 Mitomycin C と放射線合併療法の効果を判定するもっともよい方法は，血清 AFP 濃度を経日的に測定することである。本症例で動脈内 MMC 注入前 27 u/ml であったものが 22u/ml となったがわずかであった。この例では肺転移を合併していたので，血清 AFP の消長だけから肝病巣への治療効果を判定することができな

図 3. 右肝動脈は上腸間膜動脈から分岐していて，肝内で広範な腫瘍の存在を示す。

図 4. 体温経過表

図 5. 治療後，肝シンチグラム (第1斜位)，照射野に一致して uptake がなくなる。

った。そこで生化学一般検査成績を治療前後で比較した (表1)。

これらの成績からみると，肝病巣への効果はあったも

表 1. 治療前後の検査成績

	前	後
赤血球数	376×10 ⁴	378×10 ⁴
白血球数	5,000	6,100
Hb	64	71
血小板数	21.8×10 ⁴	1.5×10 ⁴
Ht	32	26
T. P. g/dl	7.9	7.0
A/G	0.6	0.8
BSP %	21.5	9.6
GOT u	90	—
GPT u	24	—
Al-P u	19.4	12.6
TTT u	1	4
LDH u	400	175

のと考えられる。臨床症状からみた低血糖発作も照射後その間隔が遠くなった。また高熱もでなくなった。副作用として血小板減少がみられた。6月15日軽快退院したが、8月初旬から再び alkaline phosphatase の上昇がみられ、肺転移も増大し、腹水も貯留して9月7日死亡した。生存期間は発熱を起こしてから9ヵ月、低血糖発作から6ヵ月であった。

III 考 案

肝細胞癌ではいわゆる Bizarre symptom としてあげられている発熱、高 cholesterol 血症、Polycythemia、高 Ca 血症などとともに低血糖症などがみられる。本症例では低血糖、発熱、AFP(+), Gynecomastia などがみられ、とくに低血糖は特徴的であった。

低血糖症が原発性肝癌に合併する頻度は、東大1内33例中2例¹⁰⁾、国立がんセンター16例中1例¹⁾、私どもの89例中1例とさまである。発熱と低血糖が合併した例は北村ら⁷⁾の報告がある。このような低血糖の起こる成因については多くの因子があげられているように、単一のことではなくていくつかの条件が重なって起こるものようである。本症例でみるように、腫瘍は巨大で肝のほとんどを占めていること、腫瘍細胞内には glycogen が認められ糖需要は高いこと、一般に腫瘍細胞での Glucose-6-phosphatase の減少があるために糖が細胞から放出されないことなどが重要な因子であろう。Insulin-like hormone がみられたという報告もまれにはあるが、本症例では検査できなかった。

Oral glucose tolerance test について比較すると (図

図 1. ブドウ糖負荷試験

小田例¹⁰⁾では薛ラ氏島の肥大増殖が認められた。Landau 例⁹⁾、北村例⁷⁾では脾に変化をみしていない。

表 2. 肝細胞癌患者の G-6-Pase, Grade 分類と AFP との関係

	1	2	3	4	5
Glucose-6-phosphatase	卅	卅	+	±~—	±~—
Grade(Edmondson)	III	III	II	III	III
AFP u/ml	800	150	50	16	0

6), Landau et al.⁹⁾の症例は42才、男、発熱(—)、肝腫(+), BSP 24% (45分), alkaline phosphatase 24 K-A u. 空腹時血糖 41 mg/dl, subsequent blood sugar value 17 mg/dl, oral glucose 100 g 投与で1時間後 150 mg/dl となり、3時間で plateau を示した。このカーブは私どもの症例のそれと酷似している。Plateau をつく成ことは diffuse hepatocellular damage を意味するものであり、また hyperinsulinism の存在を否定するものであろう。すでに述べたように腫瘍細胞内には glycogen が認められ、ブドウ糖は利用されているが、これを合成することはできない。しかもこの utilization は、肝障害により同時に insulin の不活化がおちていることもあって、低血糖が起こっているものと考えられる。

一般に glucose-6-phosphatase は肝細胞の marker 酵素である。この酵素は Morris hepatoma では正常肝の 56% を有し、Novikoff hepatoma では欠除している¹¹⁾。ヒトの肝癌細胞でも比較的多いもの (Morris 型) から、

ほとんど認められない (Novikoff 型) ものまでがあった (表 2)。しかし G-6-Pase が欠除した症例でも低血糖をすべて起こすものではないので、単にこのような酵素の一つの変化で説明しきれものではない。

Positive AFP 肝細胞癌で低血糖を報告されたものは本症例が最初である。低血糖とどのような関連があるかはわからないが、G-6-Pase と AFP とを比較すると、少数例ではあるが平行関係がみられた。G-6-Pase は分化度の高い肝細胞癌に多い傾向があることを考えあわせると、分化度の低い肝癌のほうが低血糖を起こしやすい環境にあることになる。AFP 濃度は本症例では低いほうに属する。一般に肝癌細胞の分化度をみるための基準としては Edmondson の grade 分類があるが、これについては再検討を要すべきものと考えている。

発熱についての頻度は北大1外の60例中3例(5%)⁶⁾、私どもでは89例中7例(7.8%)であった。Berman の8%に近い²⁾。いずれも不規則間欠の弛張熱で38.0°Cを越える。白血球数が9,000以上のものは4例で肝膿瘍を疑われたり、また膿瘍として治療をうけたりしていた。経上腸間膜動脈的に肝内に Mitomycin C 30mg を one shot で注入したところ、6例とも37°Cになった。症例6(表3)は、某病院にて抗癌剤の多剤併用・静注法が行われたが無効であった。

発熱を起こす因子は不明であるが、もし壊死組織による物質とするならば、治療によって効果のあったものはかえって発熱しなければならぬのに、実際にはそのようなことがなかった。また白血球増多例が多いが、これがなによりによって起こっているかも明らかでない。発熱型症例を表3にまとめたが、いずれもその原因として共通的なものはない。臨床上からみると全例手術不能であったが、原因不明の発熱患者に AFP 検査をすることは少

しても早い確診への道であろう。

治療について本格的に行った報告がみられないのは、これらの症例はいずれも重症であり、生存期間が短いためであろう。

本邦においては、わずかに Nitromin を用いた古賀⁸⁾、3日間だけクロマイシンを使用した堂野前³⁾、Endoxan 200 mg を用いて無効であった有馬ら¹⁾の報告をみるのみである。私どもの症例では、動注 MMC と放射線治療の合併法で AFP の減少率は少なかったが、一般臨床検査でかなりの効果がみられた。生存期間が9ヵ月であったのは、従来の報告例の中では長いほうである。

IV おわりに

肝細胞癌 89 例のうち発熱，低血糖発作を呈した1例(1.1%)を報告した。43才，男，軽度の肝硬変を伴った右葉の腫瘍で、組織学的に trabecular cell type, Edmondson の grade III で AFP (+) であった。動脈内 MMC・放射線治療によってある程度の効果がみられた。

文 献 1) 有馬：原発性ならびに転移性肝癌の臨床的知見補遺—その診断を中心として—，肝臓 7: 224, 1966. 2) Berman, C.: Primary carcinoma of the liver: A study in incidence, clinical manifestations, pathology and etiology, H. K. Lewis, London, 1951. 3) 堂野前ら：低血糖症状を伴った原発性肝癌の1例，診療 13: 1301, 1960. 4) 伊藤ら：低血糖昏睡発作をきたした原発性肝癌の1剖検例，肝臓 9: 462, 1968. 5) 泉ら：著明な低血糖を認めた肝癌の1例，肝臓 11: 249, 1970.

6) 葛西，佐々木：原発性肝癌ならびに胆路癌の臨床と手術治療の限界，外科 29: 1493, 1967. 7) 北村ら：赤血球増多，Budd-Chiari 症候群および低血糖を呈した原発性肝癌の1例，肝臓 9: 392, 1968. 8) 古賀ら：著しき低血糖発作を頻発したヘパトームの1剖検例，日内会誌 42: 769, 1954. 9) Landau, B. R. et al.: The mechanism of hepatoma-induced hypoglycemia, Cancer 15: 1188, 1962. 10) 小田ら：自発性低血糖症と原発性肝癌，肝臓 4: 33 1962.

11) Weber, G. et al.: Comparative biochemistry of hepatomas I. Carbohydrate enzymes in Morris hepatoma 5123 Can. Res. 21: 933, 1961.

表 3. 発熱型肝癌症例の臨床所見

症例	年令	肝硬変	肺転移	AFP	白血球数	BSP %	Al-P u
1*	43	+	+	+	9,100	21.5	15.2
2	49	+	—	—	9,100	31.3	28.0
3	54	+	—	—	12,400	23.5	14.0
4	57	+	+	—	6,600	14.8	11.5
5	35	—	—	+	7,100	25	34.0
6	44	—	—	+	9,600	18	32.6
7	44	+	—	—	6,700	16	30.3

*症例1は本報告例