長崎大学医学部第一内科 松尾秀徳◇ 調 漸 富田逸郎 木下郁夫

佐藤 聡 瀬戸牧子 中村龍文 長瀧重信

長崎大学医療技術短期大学部 辻畑光宏

長崎大学熱帯医学研究所病理 鳥山 寛

概要 生前に診断し得た肝細胞癌脳実質転移の1例を報告する。症例は56才、男性。昭和58年に肝硬変および肝癌と診断され、肝動脈塞栓術や抗癌薬による治療を繰り返していた。昭和59年7月、多発性の肺転移を発見され、化学療法を続けていたが、昭和60年9月、突然、右片麻痺が出現。頭部CTにて、左頭頂葉皮質下に周囲に広範な浮腫を伴う高吸収域を認め、肝癌脳転移巣よりの出血と診断し治療を行なった。しかし、約3カ月後呼吸不全で死亡した。剖検にて、肝細胞癌の脳実質転移が確認された。肝癌の長期生存例が増加するにつれ、これまでまれとされてきた脳転移が、肝性昏睡や脳血管障害などと鑑別すべき重要な病態の一つとなってくると考えられる。

〔日内会誌 77: 842~846, 1988〕

はじめに

肝動脈塞栓術（以下TAEと略す）その他の治療法の進歩に伴い、肝癌の予後はかなり改善され、長期生存例の数も増加している。それに伴いその経過中に、種々の臓器に転移巣が出現する例がめだってきている。しかし、肝癌の中樞神経系への転移はきわめてまれで^{1)~18)}あり、特に、脳実質への転移例の報告は^{1)2)5)~9)}非常に少ない。著者らは、肝癌の経過中に、突然、右片麻痺で発症し、頭部CT像から肝癌脳転移巣からの出血と診断し、剖検にて確認しえた肝細胞癌脳実質転移例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者： 56才、男性。

主訴： 全身倦怠感。

既往歴： 飲酒、日本酒3合/日。

家族歴： 特記事項なし。

現病歴：昭和43年頃より、全身倦怠感、食欲不振が出現し、某医にて、慢性肝炎の診断で治療を

受けていた。

昭和58年9月、定期検診で、肝機能異常および α -fetoprotein（以下AFPと略す）の高値を指摘され、某病院に入院した。精査の結果、肝硬変および肝癌と診断され、昭和58年12月28日、当科に第1回目の入院となった。腹部CT、腹腔動脈造影にて、肝硬変および原発性肝癌と診断し、抗癌薬の動脈内注入、TAEなどを施行した。その後、肝癌の縮小およびAFPの低下を認め退院した。

昭和59年7月、血痰が出現し、胸部X線写真で、多発性の肺転移を指摘され、同年8月10日、第2回目の入院となった。抗癌薬の投与により、肺転移巣の縮小を認め、外来で経過観察中であったが、咳、血痰、発熱が出現し、全身倦怠感が増強するため、昭和60年8月14日、第3回目の入院となった（図1）。

第3回入院時現症： 体格中等、やせ軽度、意識清明。脈拍64/分・整、血圧98/54mmHg、貧血、黄疸はなく、表在リンパ節触知せず、手掌紅斑お

〔昭和62年7月30日受稿〕

Brain metastasis of hepatocellular carcinoma: A case report

Hidekazu MATSUO, Ikuo KINOSHITA, Susumu SHIRABE, Itsuro TOMITA, Akira SATOH, Makiko SETO, Tatsufumi NAKAMURA, Shigenobu NAGATAKI, Mitsuhiro TSUJIHATA* and Kan TORIYAMA**, The First Department of Internal Medicine, *School of Medical Technology and Nursing and **The Department of Pathology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, Nagasaki

13日、突然、右上下肢の脱力が出現した。神経学的には、意識清明、脳神経には異常なく、右上下肢で筋緊張の低下と4～3の筋力低下を認め、右上肢で病的反射陽性、また、右下肢では、深部反射亢進しBabinski反射陽性であった。協調運動障害はなく、感覚系では、表在、深部感覚は保たれていたが、右側で複合感覚の障害が認められた。片麻痺出現当日に施行した頭部CTにて、左頭頂葉皮質下に高吸収域を認め、周囲にすでに広範な低吸収域を伴っていた(図2-a)。これまでの経過およびCT像より、転移性脳腫瘍の腫瘍内出血を疑い、脳浮腫対策を中心とした治療を開始した(図3)。その後、片麻痺はしだいに改善したが、昭和60年10月21日より、強直性、間代性痙攣発作をくり返したため、フェニトイン150～250mg/日、フェノバルビタール90mg/日の投与を行なった。また、脳腫瘍の増大を疑い、マイトマイシン(MMC)4mgの静注を開始した。痙攣は、その後、出現しなくなったが、同年11月下旬より失語が出現し、しだいに片麻痺も増強してきた。この時期の頭部CT像では、頭頂葉から前頭葉にかけての皮質下にも、別の高吸収域と広範な浮腫を伴う病変が存在し、造影効果を認めた(図2-b, b')。腫瘍内出血を伴う多発性の転移性脳腫瘍と診断し、脳浮腫に対して、デキサメサゾンの筋注を開始した。しかし、上記症状は進行し、徐々に意識レベルの低下を認めた。肝機能の増悪は認められず、脳波では、左頭頂～後頭部に6～7Hzの徐波が認められたが、三相波などの肝性脳症の所見はなかった。これらの検査結果より、脳浮腫の増強による意識レベルの低下と考え、D-マンニトールを追加したところ、一時的に意識レベルの改善を認めた。しかし、昭和60年12月17日、気胸による呼吸不全で死亡した。

剖検所見： 肝は、重量890gと縮小して、乙型肝炎硬変の様相を呈していた。肝内部には、径2～6cmの多発性の結節が認められ、組織学的には、一部に偽性管状構造を成す索状肝細胞癌で、結節の一部には出血・壊死が認められた(図4-a)。肺では、径2.5cmまでの結節が多数認められ、組織学的には、肝細胞癌の転移であることが確認された。脳

図3. 第3回目入院後の臨床経過

図4. a: 肝癌部の組織像(HE染色, 100倍),
b: 脳転移部の組織像(HE染色, 100倍)

は、重量1520gで、左頭頂葉の軟膜・くも膜に混濁および浮腫性の変化を認め、断面では、左大脳半球皮質下に、最大径6cmまでの多発性の転移性結節を認め、周囲および内部に出血を伴っていた(図5)。組織学的には、境界明瞭な被膜に包まれて、原発巣同様に索状の肝癌細胞が認められ、一部に

出血・壊死を伴っていた（図4-b）、これらの所見から、肝細胞癌の脳実質転移および転移巣からの出血であることが確認された。その他、脾、右副腎、横隔膜にも転移巣を認めた。

考 案

本症例は、肝、肺、脳の腫瘍において、組織学的に肝細胞癌が証明され、肝細胞癌が肺を経由して、脳実質に多発性に血行性転移したものと考えられた。肝細胞癌の遠隔転移に関する諸家の報告

図5. 脳の肉眼所見（前額断）

をまとめてみると^{10)~15)}、表1のように、肺への転移がもっとも多く、本邦では40%を越えている。一般に、肝細胞癌は血行性に転移しやすいとされているが、同じ血行性転移でも、肺への転移に比して脳転移の頻度は0~2.8%ときわめて低い。1982年から1985年までの4年間の日本病理剖検輯報¹⁶⁾をみても、肝および肝内胆管剖検例の約0.5%に、脳・脳膜および頭蓋への認められとしている

表1. 肝細胞癌の遠隔転移頻度

報告者	総数	転移頻度 (%)						
		肺	福腎	骨	腎	脾	膵	脳
Edmondson (1954)	75	29.1	4.1	4.1		2.6	1.4	0
森 (1956)	104	46.1	5.7	4.8	3.8	4.8	4.8	2.8
宮地 (1960)	442	43.2	6.7	7.2	7.4	4.7	3.1	1.0
Patton (1964)	47	70.2	12.7	12.7	4.2	2.1		2.1
荒木 (1970)	482	41.1	7.5	6.6	4.1	2.0	5.4	0.4
山口 (1978)	225	51.6	8.4	5.8	2.2	0	3.1	0.4

表2. 本邦における肝細胞癌脳転移報告例

報告者	年齢	性	神経症状	脳転移の部位 (出血の有無)	肝癌診断 からの期間	肝癌に対する 治療歴	他の転移臓器
清水ら(1974)	36	男	頭痛 右片麻痺 意識障害	左側頭葉 硬膜 (-)	診断前	(-)	不明
熊谷ら(1976)	42	男	左顔面神経麻痺 頭痛 嘔吐	左脳底部	診断前	(-)	
川野ら(1982)	40	女	視力障害 眼瞼下垂	左視神経管 (+)	診断前	(-)	肺
	58	男	右片麻痺	左側脳室 (+)	診断前	(-)	肺
大野ら(1984)	47	男	左片麻痺	右頭頂葉 (+)	診断前	(-)	肺 副腎
徳山ら(1984)	44	女	右片麻痺	左頭頂葉 (+)	37ヵ月	手術 化学療法	肺 リンパ節
中村ら(1985)	52	男	右片麻痺 意識障害	左頭頂葉 右側脳室 (+)	11ヵ月	化学療法 (抗癌薬動注)	肺 右心房 肺動脈
著者ら(1986)	56	男	右片麻痺	左頭頂葉 (+)	24ヵ月	TAE 化学療法	肺 脾 副胎

が、脳実質への転移はさらにまれと考えられる。また、全国脳腫瘍集計報告¹⁷⁾では、肝癌は全転移性脳腫瘍の0.8%を占めるにすぎない、本邦における脳転移例の報告をみると^{4)~9)}、脳転移巣による症状で初発したものと、肝癌の治療中に神経症状が出現してきたものがある。近年では、診断技術および治療の進歩に伴い、後者が増える傾向にある(表2)。手術TAE、および化学療法などの治療により肝癌の長期生存例が増えているが、今後、このような長期生存例で、脳転移が問題になっていくことが予想される。

肝癌の脳への転移が少ない理由として、次の二つのことが考えられる。一つは、肝癌細胞の臓器親和性の問題である。表1に示したように、肝細胞は、肺、副腎などには転移する頻度が高いが、脳への転移は明らかに少ない。また、動物実験でラットの肝癌細胞が脳では生着しても増殖しにくいという報告¹⁹⁾もある。もう一つの理由として、一般に、肝癌の経過が急速で、脳転移あるいはそれによる症状が出現する前に、他の合併症などで死の転帰をとることが多いことがあげられる。事実、最近の報告例⁶⁾⁷⁾⁹⁾をみると、種々の治療をくり返した経過の長い例が多く、今後、長期生存例が増加するとともに、脳転移の頻度が増えることが予想される。

また、脳の転移巣は出血を伴うものが多く、急性発症の神経症状を呈する可能性が高いので、血管障害との鑑別が問題になると思われる。

TAE、化学療法などの治療法の進歩に伴い、肝癌の延命率が向上にするにつれ、これまでまれとされてきた肝癌の脳転移が、肝性昏睡、脳血管障害などとの鑑別の上でも、念頭に入れておくべき重要な病態の一つとなってくると考えられる。

文 献

- 1) Chang YC, et al: Craniospinal and cerebral metastasis of primary hepatomas. A case report of 7 cases. J Formosan Med Assoc 78:

594, 1979.

- 2) Brunner DR, et al: Hepatoma presenting as a cerebellar metastasis. J Computed Tomography 6: 65, 1982.
- 3) Collomb H, et al: Neurological forms of primary cancer of the liver: Clinical and EEG study. Bull Soc Med Afr Noire Lang Franc 13: 577, 1968.
abstracts in Excerpta Medica Vol 23, Sec 8, p377, 1970.
- 4) 清水達夫, 他: 脳転移症状を初発症状とした原発性肝癌の1症例. 内科 34: 1047, 1974.
- 5) 熊谷正雄, 他: Garcin syndromeを呈した肝癌脳転移の1剖検例. 臨床神経 16: 90, 1976.
- 6) 川野芳朗, 他: 肝細胞癌における稀有な胃, 脳, 心への血行性転移. 癌の臨床 28: 1157, 1982.
- 7) 徳山勝之, 他: 有茎性発育と切除後稀有な遠隔転移再発にて死亡した原発性肝癌の1症例. 癌の臨床 30: 174, 1984.
- 8) 大野正弘, 他: 肝癌の脳転移例. Neurol Med Chir (Tokyo) 24: 969, 1984.
- 9) 中村裕一, 他: 右心房内発育, 肺動脈腫瘍塞栓症, および脳転移を生前に診断し得た肝細胞癌の1例. 日消誌 82: 319, 1985.
- 10) Edmondson, HA, et al: Primary carcinoma of the liver. A study of 100 cases among 48900 necropsis. Cancer 7: 462, 1954.
- 11) Patton RB, et al: Primary liver carcinoma. Autopsy study of 60 cases. Cancer 17: 757, 1964.
- 12) 宮地 徹, 他: 最近10年間におけるわが国の原発性肝癌. 肝臓 1: 17, 1960.
- 13) 森 亘, 他: 悪性腫瘍剖検例755例の解析. 癌の臨床 9: 351, 1963.
- 14) 荒木嘉隆, 宮崎達男: 原発性肝癌—日本人肝癌の臨床統計的研究—. 日本臨床 32: 903, 1974.
- 15) 山口龍介: 原発性肝癌の病理形態学的研究—肝細胞癌の転移について—. 久留米医会誌 41: 947, 1978.
- 16) 日本病理学会編: 日本病理剖検輯報. 昭和57~昭和60年.
- 17) 脳腫瘍全国統計委員会: 脳腫瘍全国集計調査報告, Vol 5, 東京, 厚生省, 1984.
- 18) 所 安夫: 脳腫瘍. 医学書院, 421, 1959.
- 19) Kawaguchi T, et al: Difference in proliferation-kinetics between tumor cells arrested in the brain and liver. Experientia, 38: 1236, 1982.