

症例報告

慢性C型肝炎の背景の下、肝原発悪性リンパ腫と肝細胞癌を発症し、剖検で4重癌と判明した一例

奈良県立医科大学医学科

吉原 慎 佑

奈良県立医科大学病理診断学講座

高野 将 人, 森田 剛 平, 武田 麻衣子,
榎本 泰 典, 笠井 孝 彦, 野々村 昭 孝

AN AUTOPSY CASE OF SIMULTANEOUS QUADRUPLE CANCERS DURING
THE FOLLOW-UP OF CHRONIC HEPATITIS TYPE C; MALIGNANT
LYMPHOMA AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA OF THE LIVER,
TOGETHER WITH LUNG AND ESOPHGEAL CANCERS

SHINSUKE YOSHIHARA

Medical student (6th grade), Nara Medical University School of Medicine

MASATO TAKANO, KOHEI MORITA, MAIKO TAKEDA,
YASUNORI ENOMOTO, TAKAHIKO KASAI and AKITAKA NONOMURA

Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University School of Medicine

Received August 5, 2009

Abstract : This is a case report of a 74-year old female patient with simultaneous quadruple cancers diagnosed at autopsy. The patient had been suffering from chronic hepatitis C, diabetes mellitus and hypertension since the age of 40. During the follow-up period of chronic liver disease, malignant lymphoma (ML) of the liver was found at age 66, and hepatocellular carcinoma (HCC) at age 68. ML was treated with chemotherapy and HCC with radiofrequency ablation(RFA) therapy, but both tumors recurred. At age 74, the patient was readmitted to the hospital with complaints of abdominal fullness and lower leg edema and was hospitalized. Various image examinations revealed ascites and multiple lymph node swelling around the abdominal aorta and it was diagnosed as recurrent ML. She died 5 months after hospitalization with multiple organ failure. At autopsy, another two carcinomas in addition to recurrent ML and remnant of HCC, squamous cell carcinoma (SCC) of the lung and high grade intraepithelial neoplasia (SCC in situ) of the esophagus were found. Hepatic inflammation caused by chronic hepatitis type C virus infection was probably a cause of HCC and ML. Additionally, her alcohol intake and smoking might be a risk for the development of SCC in both lung and

esophagus. Cases with quadruple cancers are rare but the number of cases with multiple cancers is increasing nowadays along with elongation of life expectancy. Periodical health check-ups will be required for aged people to find and treat a cancer earlier and to spend a good life.

Key words: malignant lymphoma (ML), hepatocellular carcinoma (HCC), squamous cell carcinoma (SCC), high grade intraepithelial neoplasia, chronic hepatitis type C

I 緒 言

近年、悪性腫瘍に対する治療成績は向上し、患者の生存期間は延長し、日本人の平均寿命も長くなっている。それとともに2種類以上の悪性腫瘍を有する患者数は増加しており、2006年度日本病理剖検輯報によると、17,781例の剖検の内、単発癌は8,202例、2重癌は1,615例、3重癌以上は331例で、実に剖検症例の約2%に3重癌以上の症例がみられる。

我々は今回、臨床診断で肝原発悪性リンパ腫及び肝細胞癌と診断されたが、剖検で4重癌(上記に加え肺扁平上皮癌、食道高度異度上皮内腫瘍)と診断した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

T.K 74歳、女性 職業：飲食店経営 既往歴：S50年頃より、糖尿病、C型肝炎、高血圧。H12年、悪性リンパ腫(初発)、狭心症。H14年、悪性リンパ腫再発、肝細胞癌初発(H17,19年に再発)。H19年、悪性リンパ腫再発。
輸血歴：(+)詳細不明。家族歴：高血圧(父)、脳卒中(父)、心臓病(母)、糖尿病(母)、肺癌(母)、血液疾患(-)。嗜好品：水割3杯/日54年間、喫煙15~20本/日54年間。

現病歴：40歳頃(S50年頃)より慢性C型肝炎、2型糖尿病、高血圧に対し、近医で経過観察されていた。H12年に肝原発の悪性リンパ腫を初めて認め、化学療法(CHOP)8コースで完全寛解を得られていた。その後、アドリアマシン心毒性によるものと思われる心不全兆候がみられるようになった。H14年に心不全で入院中吐血し、胃における悪性リンパ腫の再発を認めた。当院でリツキシマブ4コース施行しSIL-2Rは低下したが、腹部CTで肝S6にSOLを認め、生検でHCCと診断され、当院にてRFAを施行された。HCCに関してはその後H16,17,19年に再発を認め、追加RFAを施行された。H19年にPETで左頸部、左鎖骨上窩、腹部大動脈、腸骨動脈周囲に腫瘍に一致した強い集積を認め、悪性リンパ腫

の再発にてリツキシマブが投与されたが、6コース中の3コース終了後、HCCの再発を認め中止となった。その後は通院にて経過観察されていた。H20年3月より腹部膨満、下腿浮腫を認め腹水コントロール目的で入院された。腹水穿刺では乳糜腹水を認め、MRIにて大動脈周囲リンパ節腫大を認め、悪性リンパ腫の再発を指摘、リツキシマブ単独4コース施行されるもLDHの若干の低下を認めるのみであった。退院後は外来での腹水穿刺を継続していたが、同年6月中頃より腹水増加傾向を示し、全身倦怠感、食欲低下、黄疸の増強を認め30日に全身管理目的で入院となった。入院前(H20年5月9日)の胸部CTでは、右肺S3bに長径5cm強の腫瘤、右傍胸骨リンパ節腫大、左鎖骨上リンパ節腫大、著明な心拡大と冠動脈石灰化が認められた。同、腹部CTでは肝門部から大動脈周囲に累々と腫大したリンパ節を認め、大量の腹水が貯留していた。また肝硬変と、肝内に多発する2~3cmの結節影を認めていた。入院後経過：入院時から胸腹水の増悪を認め、腹水については穿刺排液を施行し、乳糜腹水であった。心不全、腎不全、肝不全徴候を認め、悪性リンパ腫再発に対しては積極的な治療は行わず疼痛緩和を主眼に治療が行われた。H20年8月10日頃より、意識レベルの低下(JCS2桁)があり、血中アンモニア値の上昇も認めた。同月18日、意識レベルの低下、下顎呼吸の出現を認め、同日多臓器不全にて永眠され、病理解剖がなされた。

臨床診断：1、多臓器不全。2悪性リンパ腫。3、慢性心不全(ADM心毒性による)。4、肝細胞癌(post RFA)。5、C型肝炎硬変。6、2型糖尿病。

III 剖 検 所 見

外表所見：身長153cm、体重61.4kg、体格は中等度、栄養状態は良であり、眼球結膜に貧血を認めた。皮膚に黄疸を認めず、表にリンパ節(頸部、腋窩、単径)は触知しなかった。上下肢に浮腫を認め、腹部は膨満し波動を認めたが、静脈怒張は認めなかった。右下腹部から大腿上部にかけて褥瘡を認めた。

肉眼所見: <胸腔>胸水は左 200ml 血性, 右 500ml 淡黄色。右胸膜に癒着を認めた。縦隔洞~後腹膜のリンパ節は著明に肥大して大きな腫瘤を形成していた(Fig. 1 A)。<腹腔>腹水 5000ml, 透明で混濁無し。軽度から中等度の消化管癒着を認めた。<大動脈>石灰化(+). 周囲に白色結節を認めた。<肺>重量は, 左 304g, 右 470g, 炭粉沈着(+). 両肺に視診上明らかな腫瘍は無いが, 両肺門リンパ節は腫大していた。剖面では右肺上葉に長径約 25mm の白色結節を認め(Fig. 1 B), 左肺には肉眼上明らかな腫瘍性病変は認めなかった。<肝臓>重量 820g, 萎縮を認め, 辺縁鈍で凹凸不整。剖面では, 腫瘍を肝左葉に 2 個, 右葉に 2 個認めた。<胆管>胆汁排泄試験良好で狭窄, 閉塞は認めなかった。<胆嚢>結石, 胆泥無く, 周囲リンパ節に腫大を認めた。<脾臓>後腹膜腫瘍塊と連続していた。<腎臓>左腎は重量 78g, 皮髄境界は不明で全体的に萎縮調。上極に嚢胞があり, 下極にも 2 cm 大の嚢胞を認めた。右腎は重量 104g, 表面は凹凸不整で皮髄境界はやや不明であった。腎盂領域の発赤と胆汁排泄を認めた。<脾臓>重量は 114g で, 一部表面に白色結節を認めた。<子宮>前面に白色結節を認め, 体部内腔に癒着を認めた。<食道>静脈拡張, 静脈瘤は認めなかった。粘膜はやや萎縮していた。<胃>萎縮性胃炎を示していた。小弯側周囲にリンパ節腫大を認めた。<空腸, 回腸>一部粘膜性の軽度出血を認めた。<直腸>全周性に粘膜性の軽度出血を認めた。<膀胱>重量は 50g で, 右側にびらんを認めた。<心嚢>心嚢水は少量で黄色透明。<心臓>重量は 370g。左室肥大を認め, 巣状の白色線維化が多発していた。心房, 心室, 弁膜に血栓を認めなかった。

病理組織学的所見:<大動脈周囲結節>広範囲の壊死と, びまん性に増殖する腫瘍細胞が認められた。腫瘍細胞は大型類円形の核と狭小な胞体からなるリンパ球様細胞で, 核異型が強く核分裂像が目立った。クロマチンは乏しく明瞭な核小体を 1~複数個持ち, 核に深い切れ込みを持つものも認めた。腫瘍細胞は CD20 陽性, CD79a 陽性であり, CD3, CD5 や CD30 は陰性で, 以上の HE, 免疫染色の所見からびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と考えられた(Fig. 2, A, B)。<肺門縦隔リンパ節>びまん性に腫瘍細胞の増殖を認め, CD20, CD79a 染色に陽性であった。腹膜内・腰椎周囲・胃小弯リンパ節にも同様にリンパ腫細胞の増殖を認めた。<骨髄> 全体的に骨梁が細く, 骨粗鬆症を疑った。やや細胞成分に富むが, monotonous な異型細胞の増殖は認められなかった。<脾臓>ヘモジデリンを貪食した組織球が認められ, ペルリン青染色でヘモジデリンの沈着が散在し, うっ血像を示していた。白色結節部では糖衣がみられた。集塊を

成す腫瘍細胞の増殖は認めなかった。<肝臓>RFA によると思われる広範な壊死を, 左・右葉に各 2 箇所ずつ認め, 右葉の 1 箇所には壊死部に接して肝細胞類似の腫瘍細胞増殖を認め, 胞体は好酸性, 微細顆粒状で, 核異型が強く明瞭な核小体を有していた。索状配列を示し, 中分化型原発性肝細胞癌(肝細胞癌の残存)と考えられた(Fig. 3 A, B)。左右肝全域にわたり偽小葉の形成が著しく, 門脈域の炎症細胞浸潤, bridging fibrosis, 軽度 piecemeal necrosis 像を認め C 型肝炎変像を示していた。<肺臓>右肺上葉の白色結節部では, 腫瘍細胞がシート状を呈し増殖していた。層形成のある充実性胞巣を作り, 腫瘍中央部は一部で壊死に陥り空洞を形成しているものもあった。腺管や乳頭状構造はなく扁平上皮癌と考えられた(Fig. 4 A)。角化は明瞭ではなく, 細胞間橋形成も比較的乏しい中分化型を呈した。腫瘍細胞は免疫染色で 34 β E12 染色陽性, AE1/3 染色陽性, CK5/6 染色陽性, p63 染色陽性であった。右肺下葉にリンパ腫細胞塊を認め, CD20 染色陽性, CD79a 染色陽性を示した。<脾臓>周囲の脂肪組織にリンパ腫細胞の増殖を認めた。脾実質は全体的に萎縮し間質が増加しており, 中等度の脂肪浸潤を認めた。ラ氏島には顕著な変化は認めなかった。<胆嚢>周囲組織脂肪組織にリンパ腫細胞の増殖を認めた。<腎臓>右腎周囲の脂肪組織にリンパ腫細胞が増殖していた。両腎で残存する糸球体はほぼ正常であるが, 一部硝子化を呈する糸球体が認められ, 動脈硬化性の変化と考えられた。腎動脈の壁肥厚は顕著であり, 一部石灰化を認めた。両腎において浮腫・うっ血像を呈し尿管上皮の内腔への落ち込みと核の濃縮像を認め, 急性循環不全による尿管障害が疑われた。尿管中には好中球が浸潤し, 尿管, 腎盂に炎症像を認め, 尿路感染(腎盂腎炎)が疑われた(炎症は中等度, 左腎優位)。尿管に著明な蛋白栓を認めた。<副腎>周囲脂肪組織に増殖するリンパ腫細胞塊を認めた。<子宮>前面の白色結節では, 脂肪組織にリンパ腫細胞の増殖を認めた。<食道>胸部中部食道の一部上皮内に, ほぼ全層にわたる異型細胞の増殖を認め, 表層に向かって分化傾向を示した。病変は上皮内に留まっており, 高異型度上皮内腫瘍(上皮内癌)(high grade intraepithelial neoplasia, squamous cell carcinoma in situ)と考えられた(Fig. 4 B)。<回腸>発赤部では強い炎症細胞浸潤を認めた。腫瘍細胞塊は認めなかった。<冠動脈>壁肥厚が著しく, 粥状硬化を認め内腔が狭小化していた。<心臓>心筋の脱落, 線維化が広範囲に巣状に多発し, アドリアマイシンの副作用による薬剤性心筋障害の像として矛盾しないと考えられた。

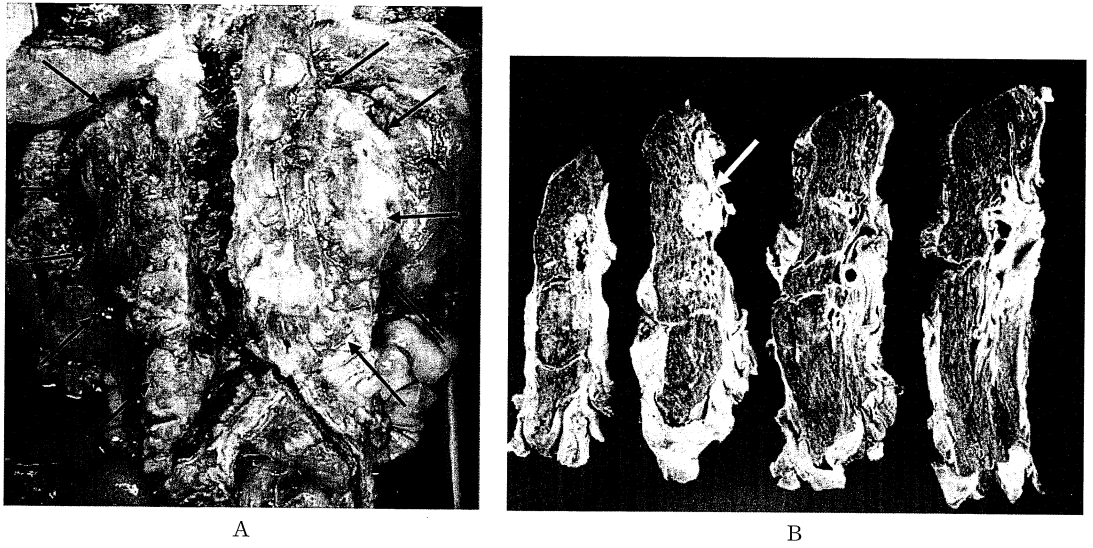


Fig. 1. Huge retroperitoneal mass around abdominal aorta (A, black arrows) and lung mass (B, white arrow).

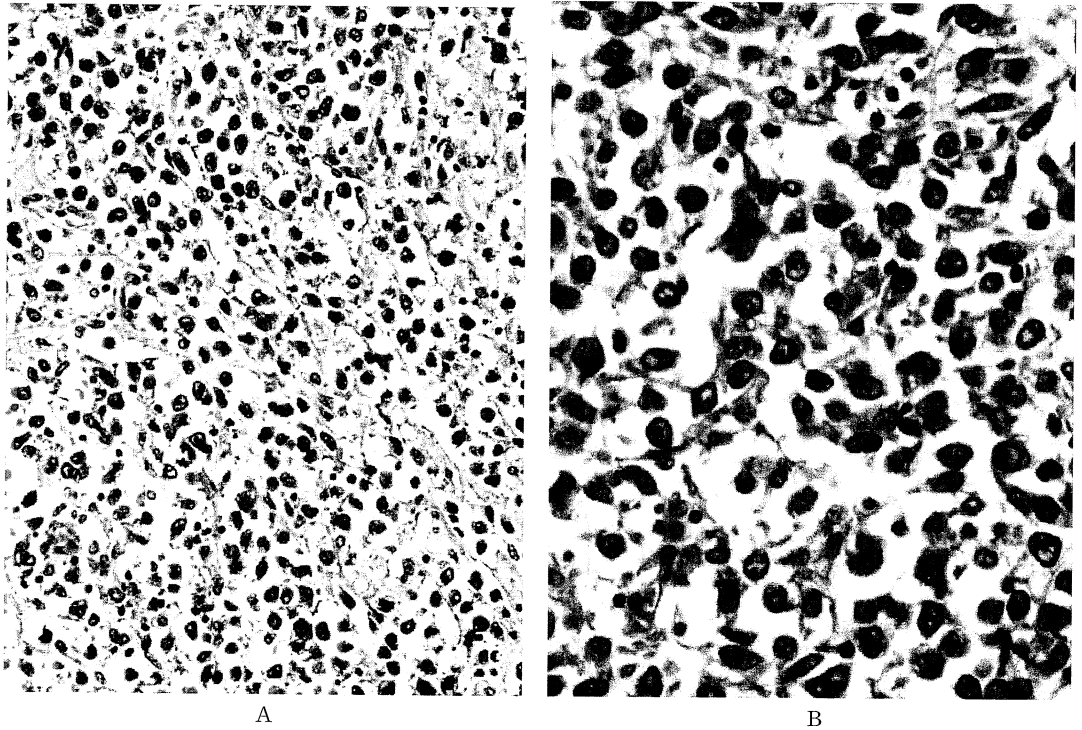


Fig. 2. Histological features of the retroperitoneal mass showing atypical large lymphoid cell proliferation (A). Tumor cells have oval to round cleaved nuclei with occasional nucleoli (B). These are positive for CD20 and CD79a, but negative for CD3, CD5 and CD30. H & E stain.

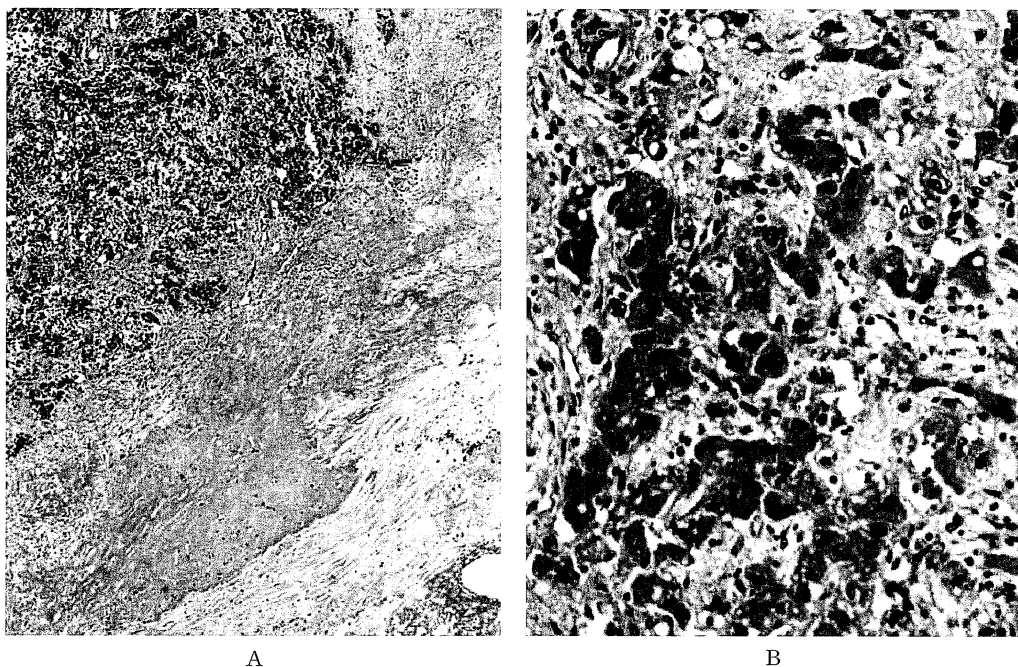


Fig. 3. Histology of necrotic hepatic mass in the right lobe of the liver showing central cogulative necrosis with remnant viable tumor cells at the periphery (A). Higher magnification of viable cells with eosinophilic granular cytoplasm forming trabecular nests (B). H & E stain.

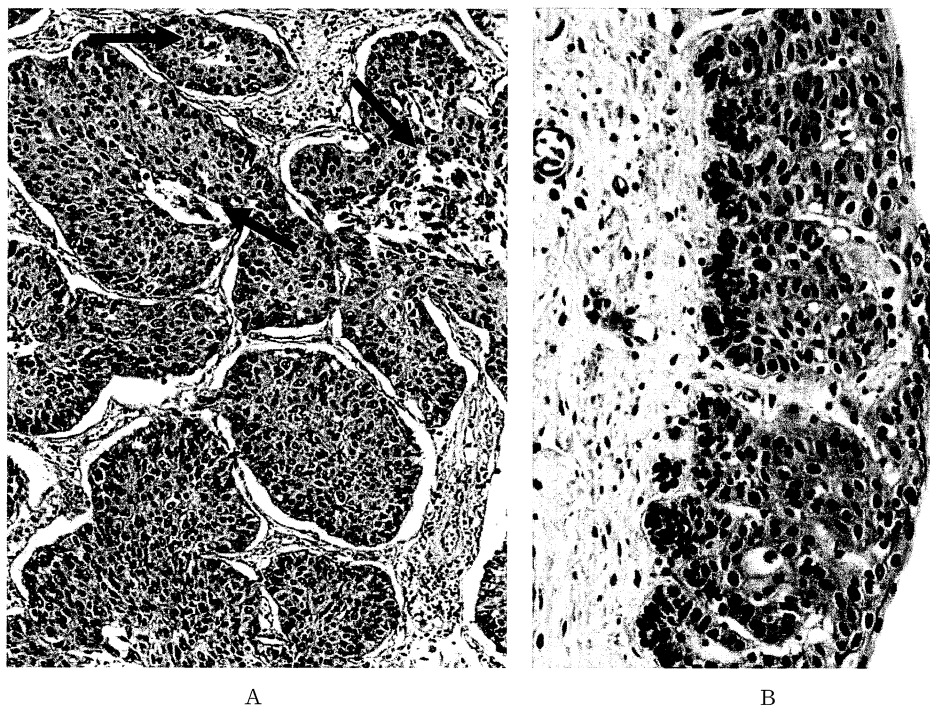


Fig. 4. Histological features of the lung (A) and esophageal tumor (B). The lung tumor is showing solid nests with central squamous differentiation and occasional central necrosis (A, arrows). Esophageal tumor showing cellular atypia and disorganization with a little squamous maturation and all epithelial layers is occupied by atypical squamous cells (B). H & E stain.

病理組織学的診断：

〈主診断〉

重複癌：1. 悪性リンパ腫(びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫)化学療法後再発。浸潤・転移：大動脈周囲腫瘍形成及び後腹膜(膵臓、腎臓、副腎)、子宮、胆嚢周囲、肺門縦隔・胃小弯・腰椎周囲リンパ節。

2. 原発性肺癌(中分化型扁平上皮癌,右肺上葉)。転移なし。

3. 原発性肝癌(中分化型肝細胞癌),ラジオ波焼灼術後一部残存(右葉)。転移なし。+C型肝硬変(820g)。

4. 食道高異型度上皮内腫瘍(上皮内癌,胸部中部食道)。

〈副診断〉

1. 両腎盂腎炎+動脈硬化性腎硬化症(中等度)(78g/104g)。

2. 多発性巣状心筋線維脱落・線維化(ADMによる薬剤性心筋障害疑い)(370g)。

3. 諸臓器うっ血(肺,腎,脾)。

4. 腔水症：胸水(左200/右500ml),腹水(5000ml)。

5. [糖尿病](膵脂肪浸潤)。

6. 大動脈粥状硬化症(高度)。

7. 局所開頭解剖なし。

Ⅳ 考 察

重複癌の定義はWarrenとGatesの基準¹⁾が現在最も広く採用されているが、それによると、1.腫瘍は一定の悪性像を示すこと、2.各腫瘍は互いに離れた位置に存在すること、3.一方が他方の転移でないこと、の1~3を満たすものとされる。また、日本癌治療学会によると重複癌(多重癌)は、異なる臓器にそれぞれ原発性の癌が存在するものとされ、同一臓器内に同じ組織型の癌が多発する多発癌とは区別される。また、同一臓器内でも異なる組織型の癌が存在する場合は重複癌と呼称することもであるとされる。重複癌の発生には癌遺伝子や癌抑制遺伝子の異常が関係している可能性が高く、その他遺伝的素因、環境因子なども関わっていると考えられる。本症例の場合、慢性C型肝炎による慢性炎症があり、さらにBrinkmann指数1080(20本×54年間)という大量喫煙、長年の飲酒(水割り3杯/日)という背景があり、重複癌発生に大きく影響したと思われる。青景ら²⁾によると、4重複癌の本邦報告例は1967年~2001年において96例であり、前原ら³⁾は2002年~2007年にかけて論文として報告された4重複癌は、彼らの調べた限り18例と報告している。青景ら²⁾によれば4重複癌で最も多いのは胃癌、ついで結腸癌であり、これらは単発癌でも発生頻度が高いことが影響しているためであろうと考察している。部

位別に検定すると、食道癌、口腔咽頭癌、喉頭癌は単発癌に比べ重複癌において発生頻度が有意に高く、これらは組織型として扁平上皮癌が多いことから、アルコールやタバコなど共通した疫学的発癌因子の存在を示唆するものとしている。さらに、肝癌、膵癌の発生頻度は重複癌において有意に低かったと報告し、前原ら³⁾は、肝癌を含む4重複癌の報告は、検索した限り4例のみであったと報告している(1990年~2004年の14年間で)。HCVは肝硬変、肝癌を発生させる因子として知られているが、一方で悪性リンパ腫の発生にも関与することが知られている。またHCVに限らず、慢性炎症に関連して発生する悪性リンパ腫が近年注目されており、慢性甲状腺炎、慢性唾液腺炎あるいはヘリコバクター・ピロリに関連した慢性の胃炎にともない悪性リンパ腫(濾胞辺縁帯リンパ腫)が発生することや、慢性膵癌からびまん性大細胞型の悪性リンパ腫が発生することについても多くの報告がある^{4,5)}。機序としては慢性炎症による持続的刺激により細胞の死滅と増殖が繰り返された結果、遺伝子損傷のリスクが上昇し発癌に至ると考えられ、小川ら⁶⁾はA20遺伝子の突然変異によってNF- κ Bの抑制が解除され、リンパ球の増殖が促進されることが悪性B細胞性リンパ腫発症の一因であると報告している。また肝細胞癌に関してもHCV感染をはじめ、様々な肝細胞障害を伴う慢性肝疾患を背景として発症することが知られており、これらにも持続的な細胞障害の関与が容易に推測される。以上のように慢性肝炎は肝細胞癌と悪性リンパ腫の双方のリスクであり、可能性としては肝炎を母地に両腫瘍が併発することは大いに考えられるが、実際にはそういった症例の報告は多くないようである。増田ら⁷⁾はB型肝硬変に生じた1例とC型慢性肝炎に生じた1例の計2症例を、鈴木ら⁸⁾はC型肝硬変に生じた1例を報告しており、医学中央雑誌を調べる限りは以上の3例のみであった。本症例では、慢性C型肝炎発症から悪性リンパ腫を初発するまで26年、肝細胞癌発症までは24年間が経過し、長年の細胞障害、再生により肝硬変は高度となり、癌の発生母地となったと推測される。また前述のように長期的アルコール、喫煙習慣によりその他2つの癌が発生した可能性も考慮すると、癌発生において長年の慢性刺激は大きな要因である、ということを示す一例であったと考えられる。

Ⅴ 結 語

本例は長年にわたる慢性C型肝炎と喫煙、飲酒歴の背景下に悪性リンパ腫、原発性肝癌を発症し、剖検にて肺扁平上皮癌、食道高異型度上皮内腫瘍を発見され、4重

癌と判明した症例である。慢性C型肝炎の既往は悪性リンパ腫と肝細胞癌発症の一因に、長年の喫煙歴は肺扁平上皮癌発症の一因になった可能性があり、またその喫煙歴は長年のアルコール摂取歴と相乗して、食道高異型度上皮内腫瘍の発症に寄与した可能性が考えられる。診療、診断技術の向上や長期生存例の増加により、今後このような重複癌症例は増加していくと考えられる。初診時はもちろんのこと、治療中やfollow 中も常に他の病変の存在に注意する必要がある。また予防には慢性炎症性疾患の適切で継続的な治療と生活習慣の見直しが必要であると考えられる。それとともに、多重癌に対する診療指針についてさらなる症例の集積、研究が期待される。

文 献

- 1) Warren, S. and Gates, O. : Multiple primary malignant tumors. Survey of the literature and a statistical study. *Am. J. Cancer* 16 : 1358-1414, 1932.
- 2) 青景圭樹, 辻尚志, 市原周治, 他 : 異時性大腸癌を含む4重複癌—3重複癌同時手術の1例—. *日消外会誌*. 36 : 1713-1718, 2003.
- 3) 前原直樹, 千々岩一男, 近藤千博, 他 : 肝癌を含む同時性4重複癌切除の1例. *日消外会誌*. 41(12) : 2041-2046, 2008.
- 4) 大和田里奈, 磯崎収, 福田博美, 他 : 圧痛を伴い急速に腫大した甲状腺腫の一例 橋本病に伴う甲状腺悪性リンパ腫. *日本内分泌学会雑誌* 83 : 51-54, 2007.
- 5) 山吉隆友, 岡忠之, 山本 聡, 他 : 慢性膿胸に合併した悪性リンパ腫の一例. *日本呼吸器外科学会雑誌* 12(5) : 632-636, 1998.
- 6) 小川誠司, 加藤元博, 他 : Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *科学技術振興機構 (J S T)*2009. 5. 4
- 7) 増田舞未子, 磯田憲夫, 佐藤慎 : C型慢性肝炎に合併した肝原発悪性リンパ腫と肝細胞癌の重複悪性腫瘍の1症例. *肝臓* 45 : Suppl.3, A575, 2004.
- 8) 鈴木祥子, 岡田定 : 肝細胞癌に肝原発悪性リンパ腫を合併した一例. *臨床血液* 48(2) : 157, 2007.