

【鑑別診断】

食道上部扁平上皮癌の既往があり、右尺骨近位部の metastatic adenocarcinoma と多発肝腫瘍を認め、さらに、家族歴のある進行性汎血球減少の急性増悪が起こった患者である。そこで、

- 多発肝腫瘍は何か？
- 右尺骨近位部の metastatic adenocarcinoma の原発巣は何か？
- 進行性汎血球減少の原因は何か？また、この急性増悪と腫瘍に関連はあるか？

に分けて鑑別診断を考えていく。

① 多発肝腫瘍について

【Problem List】で述べた通り、AFP の異常高値と造影 CT の所見から悪性腫瘍と考えられる。肝内に生じる悪性腫瘍としては肝細胞癌・転移性肝癌・胆管細胞癌が挙げられるが、

- 肝細胞癌 … 造影 CT 所見と ALP 上昇は合致するが、発症母地となる肝硬変の所見がないこと、多発性であることから考えづらい。
- 転移性肝癌 … 多発性である点は支持的であるが、造影 CT が Ring Enhancement を示さず、門脈・静脈が巻き込まれていないことから否定的である。CT での S 状結腸壁肥厚も、colonoscope に異常がなく癌の可能性は低いと考えられる。
- 胆管細胞癌 … ALP 以外の胆道系酵素に異常がないことと、hypovascular な腫瘍で造影 CT の所見が合致しないことより否定的。

というように、いずれにも合致しない。

② 右尺骨近位部 metastatic adenocarcinoma の原発巣

この患者において原発巣となりうる悪性腫瘍としては、既往歴の食道上部扁平上皮癌の再発・肝悪性腫瘍・未知の悪性腫瘍が挙げられる。これらについて考えると、

- 食道上部癌 … adenocarcinoma ではなく、否定される。
- 肝悪性腫瘍 … 頻度としては稀である。しかし、この悪性腫瘍が肝細胞癌であると仮定した場合、組織型が合致するだけでなく、骨転移した場合に溶骨性となることが多い点でも支持される。
- 未知の腫瘍 … 骨転移をきたしやすい癌として、前立腺癌・多発性骨髄腫・肉腫（・乳癌）が挙げられる。しかし、CT・免疫グロブリン・腫瘍マーカーなどの検査でこれらに全て異常を認めず、可能性は低いと考えられる。

となる。

①と②を合わせると、“何らかの要因”で多発肝細胞癌が発生して（頻度は稀だが）骨転移を起こした、と考えるのが最も自然である。

③ 進行性汎血球減少の原因

汎血球減少症をきたす疾患としては、再生不良性貧血・急性白血病・MDS・巨赤芽球性貧血・発作性夜間血色素尿症などが挙げられる。そして、汎血球減少を来とし、家族歴にある AML や再生不良性貧血といった疾患を引き起こす先天性疾患としては、Fanconi 貧血が考えられる。

Fanconi 貧血は、典型的には、幼少期（4～12 歳）に低身長・皮膚色素異常・進行性骨髄不全などで発症し、その後 AML・MDS・固形癌などを高率に発症する常染色体劣性遺伝疾患である。しかし、異常な遺伝子によって< Table 3 >のように 12types に分けられ、Type A は成人以降に AML などで発症しやすく、Type C や G は幼少期に発症しやすい、といった違いがある。

そして、Fanconi 貧血で異常な遺伝子がコードするタンパクは< Fig. 2 >に示すように全て DNA cross-link の修復に関与するものであり、これらの異常によって Fanconi 貧血の症状である無効造血と cancer susceptibility の上昇が引き起こされる。

③から、Fanconi 貧血の遺伝子異常が上記の“何らかの要因”と考えられる。

【診断的検査】

診断すべきポイントは、以下の3点である。

- Fanconi 貧血かどうか？
- 汎血球減少の急性増悪が MDS などの新規発症ではないか？
- 骨の metastatic adenocarcinoma は肝由来か？

① Fanconi 貧血かどうか？ ⇒ DEB test

Fanconi 貧血では DNA cross-link の修復に異常をきたしているため、染色体の破壊が通常より多く、さらに、DNA cross-linking agent である cisplatin や diepoxybutane(DEB)への末梢リンパ球の感受性が高い。

この患者では、通常時の染色体破壊率が 0.34(normal:0.00~0.05)、DEB 0.1 μg/ml への曝露後の染色体破壊率が 11.0(normal:0.00~0.10)と高く、Fanconi 貧血と診断された。

(後の遺伝子検査で、成人以降に発症しやすい Type A と分かった。)

② 汎血球減少の急性増悪の原因は？ ⇒ 骨髄生検

骨髄生検の所見は、「細胞数の減少」「幼若赤血球の増加、赤血球生成障害」であり、Fanconi 貧血においてしばしば生ずる stress erythropoiesis (=「巨赤芽球の異常増殖」「形態異常に伴う赤血球生成障害」)の所見に合致する。

これらの赤血球異常は MDS でも似た所見となるが、「骨髄芽球の増加がない」「形態異常が現れているのは赤血球系だけ」という点から MDS は否定され、汎血球減少の急性増悪の原因は stress erythropoiesis であると診断された。

③ 骨の metastatic adenocarcinoma は肝由来か？ ⇒ 免疫組織化学検査

adenocarcinoma は、その原発巣ごとに、< Table 4 >のように cytokeratin の型が異なり、< Table 5 >に示すように組織特異的抗原を発現している。

この患者では、Cytokeratin-7(-)・Cytokeratin-20(-)というパターンを示し、原発巣は前立腺・腎・肝のいずれかと分かった。さらに、免疫染色によって肝細胞特異的な抗原である Hep Par 1 の発現が認められ、この骨 metastatic adenocarcinoma は確かに肝由来である、と診断された。

【診断】

Fanconi 貧血、肝細胞癌およびその骨転移。

【管理・入院後経過】

この患者の肝細胞癌は、最大径 5.7×5.5cm で肝内多発が認められる advanced HCC である。

advanced HCC の患者への治療法として、肝外病変がない場合は、ラジオ波焼灼法(RFA)・経皮的エタノール注入療法・凍結凝固療法・放射線療法・肝動脈塞栓療法(TAE)・肝動脈化学塞栓療法(TACE)などを行うことにより、無治療群と比べて median survival が延長することが証明されている。一方で、肝外病変がある場合でも、その肝外病変がコントロールされていれば TACE などの治療を行うべきだと考えられている。

この患者では、右肘への放射線療法により疼痛の減少が認められたため、zoledronic acid(=bisphosphonate)の投与によって骨病変のコントロールを図った。しかし、5週間後の CT で HCC の増大が認められたため、cisplatin・doxorubicin・mitomycin による TACE を行った。この TACE に伴う副作用は認められなかったが、2ヶ月後に sepsis を起こし死亡した。

【今後の展望】

➤ Fanconi 貧血に伴う悪性腫瘍に対する DNA cross-linking agent の有効性

Fanconi 貧血の患者では、cisplatin などの DNA cross-linking agent に対する正常細胞の感受性が高く、全身化学療法は行えない。加えて、再度の突然変異で異常遺伝子が正常に戻る「復帰変異」によって mosaicism になっている場合もあり、この場合は癌細胞の感受性が低いいため DNA cross-linking agent の有効性は非常に疑わしくなる。

Table 3. Genes Associated with Fanconi's Anemia.*

Fanconi's Anemia Complementation Group	Fanconi's Anemia Gene	Approximate Frequency in Patients with Fanconi's Anemia	Chromosomal Location	Protein Product
		%		<i>kDa</i>
A	<i>FANCA</i>	60	16q24.3	163
B	<i>FANCB</i>	Rare	Xp22.31	95
C	<i>FANCC</i>	15	9q22.3	63
D1	<i>BRCA2</i>	5	13q12.3	380
D2	<i>FANCD2</i>	5	3p25.3	155, 162
E	<i>FANCE</i>	Rare	6p21.3	60
F	<i>FANCF</i>	Rare	11p15	42
G	<i>FANCG</i>	10	9p13	68
I	Unknown	Rare	Unknown	Unknown
J	<i>BRIP1</i>	Rare	17q23.2	130
L	<i>FANCL</i>	Rare	2p16	52
M	<i>FANCM</i>	Rare	14q21.2	250

* Adapted from Kennedy and D'Andrea with the permission of the publisher.¹

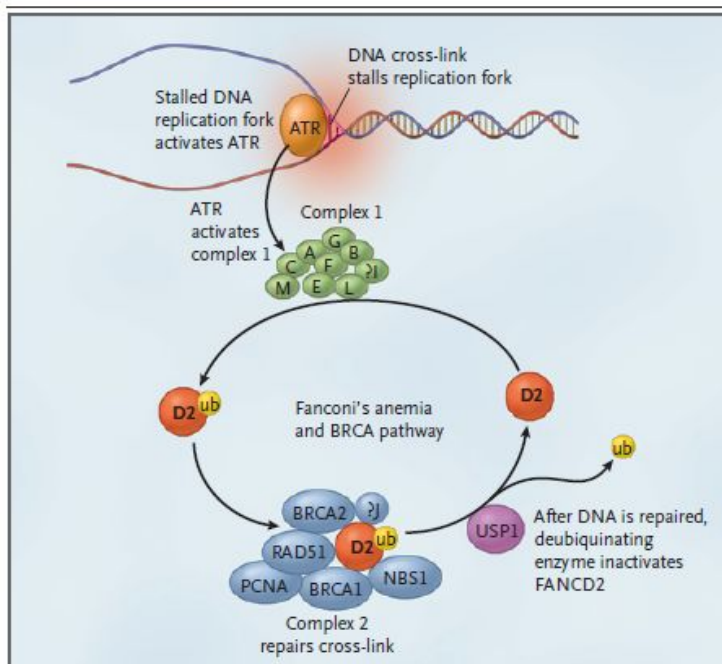


Figure 2. Role of Fanconi's Anemia Genes in the DNA-Repair Pathway.

The 11 cloned Fanconi's anemia genes and their encoded proteins cooperate in a novel DNA-repair pathway. Protein complex 1 contains the A, B, C, E, F, G, L, M, and possibly, I subunits. Protein complex 2 contains FANCD2-ub, BRCA2, and possibly, FANCF. During S phase, when a replication fork encounters a DNA cross-link, Fanconi's anemia complex 1 is activated, leading to ubiquitination (ub) of FANCD2, which is then targeted to chromatin containing the cross-link. FANCD2-ub then interacts with BRCA2 in complex 2, leading to repair of the cross-link. FANCD2 is deubiquitinated by USP1, thereby inactivating the pathway. Disruption of this pathway results in the characteristic cellular and clinical phenotype of Fanconi's anemia. PCNA denotes proliferating-cell nuclear antigen, NBS1 Nijmegen chromosomal breakage syndrome, USP1 ubiquitin-specific protease 1, D2 type 2 iodothyronine deiodinase, ATR ataxia-telangiectasia and Rad-3-related, and FANCD2 Fanconi's anemia complementation group D2. (Adapted from Kennedy and D'Andrea with permission of the publisher.)

Table 4. Cytokeratin Profiles of Adenocarcinomas from Various Sites.

Variable	Adenocarcinoma
Cytokeratin 7-positive, cytokeratin 20-positive	Stomach Pancreaticobiliary
Cytokeratin 7-positive, cytokeratin 20-negative	Lung Pancreaticobiliary Breast Thyroid Endometrium Ovary
Cytokeratin 7-negative, cytokeratin 20-positive	Colon Stomach
Cytokeratin 7-negative, cytokeratin 20-negative	Prostate Kidney Liver

Table 5. Antigens Associated with Specific Types of Adenocarcinoma.

Adenocarcinoma	Antigen
Prostate	Prostate-specific antigen, prostatic acid phosphatase
Breast	Gross cystic disease fluid protein
Thyroid	Thyroid transcription factor 1, thyroglobulin, calcitonin
Lung	Thyroid transcription factor 1
Liver	Hep Par 1

<< Cf. 生検標本 >>

