

症例報告

肝細胞癌術後およびリンパ節摘出後に診断された
播種性非結核性抗酸菌症の1例

岩本圭亮, 平田 健, 河村大智

光市立光総合病院 外科 光市光ヶ丘6番1号 (〒743-8561)

Key words : 非定型抗酸菌肝腫瘍, 肝細胞癌, 播種性MAC症

和文抄録

症例は69歳, 男性. 近医でアルコール性肝障害の加療中に肝腫瘍を指摘され当院消化器内科を受診した. 多発肝細胞癌と臨床診断され化学療法が開始された. 治療開始後, 肝S6以外の病変は消失した. 治療開始36ヵ月後, 肝S6腫瘍の増大を指摘され, 手術目的に当科へ受診し, 肝S6部分切除術を施行した. 病理検査で肝細胞癌組織中に抗酸菌を認め, 肝非結核性抗酸菌症 (肝MAC症) と診断された. 血液や他の臓器から菌は検出されなかった. 術後11ヵ月, 腹腔内リンパ節腫大を指摘され, 当科で開腹リンパ節生検を施行し, 膵臓や胆管系由来の腺癌の転移と, 抗酸菌を認め, 膵臓癌および播種性MAC症と臨床診断された. 現在, 原発性肝癌は術後21ヵ月無再発で, 膵臓癌は化学療法中で術後8ヵ月であるが, MAC症に伴う症状はない. 免疫不全や肺病変を合併しない, 外科的切除により診断された播種性MAC症という稀な症例を経験したので報告する.

緒言

非結核菌抗酸菌症 (mycobacterium avium-intracellulare complex : MAC症) は世界的に増加している感染症で, 多くの症例は肺内に病巣を形成し, 肺以外は2-3%と少なくほとんどは免疫不全

の患者である¹⁾. 病巣により肺病変, リンパ節病変, 皮膚軟部組織病変, 骨格病変, 異物・中心静脈カテーテル感染, 播種性病変の6つに分類されている²⁾. 今回, 外科的切除により診断された, 非免疫不全患者における肝及びリンパ節への播種性MAC症を経験したので, 報告する.

症 例

患者 : 69歳, 男性.

主 訴 : なし (画像診断の異常).

既往歴 : 高血圧症, 脂質異常症, 糖尿病, 狭心症, アルコール性肝障害.

家族歴 : 特記事項なし.

現病歴 : 近医へアルコール性肝障害で通院中, 腹部超音波検査で肝S6腫瘍を指摘され, 当院消化器内科へ受診した. 精査で肝S2・S5・S6の多発肝細胞癌と診断され, レンバチニブメシル酸塩 (12mg/day) による化学療法が開始された. 治療開始1ヵ月後, 肝S6以外の腫瘍性病変は消失した. その後36ヵ月間, 新規病変の出現はなかったが, 肝S6腫瘍に増大傾向あり, 手術目的に外科へ受診した.

現 症 : 腹部は平坦, 軟で, 圧痛なし. 黄疸なし.

血液検査 : PIVKA-II 179mAU/ml, AFP 7.0ng/ml, アルブミン 3.1g/dl, 総ビリルビン 0.4mg/dl, PT% 117.4%. 肝性脳症と腹水は認めず, Child-Pugh : 6点, A.

初診時腹部造影MRI : 肝S6に動脈相で濃染し, 移行

相で洗い出される15mm大の結節を認めた(図1 a). 肝S6に10mm大の結節を2個(図1 b,c), 肝S2に10mm大(図1 d), 肝S5に8mm大(図1 e)の乏血性結節を認めた.

化学療法後腹部造影CT: 肝S6に40mm大の, 内部

に造影効果のある隔壁構造を有する乏血性腫瘍を認めた(図2 a).

化学療法後腹部造影MRI: 肝S6に40mm大, 拡散強調画像で高信号域を呈する腫瘍を認めた(図2 b).

手術所見: 抗癌剤治療抵抗性で増大傾向のある, 肝

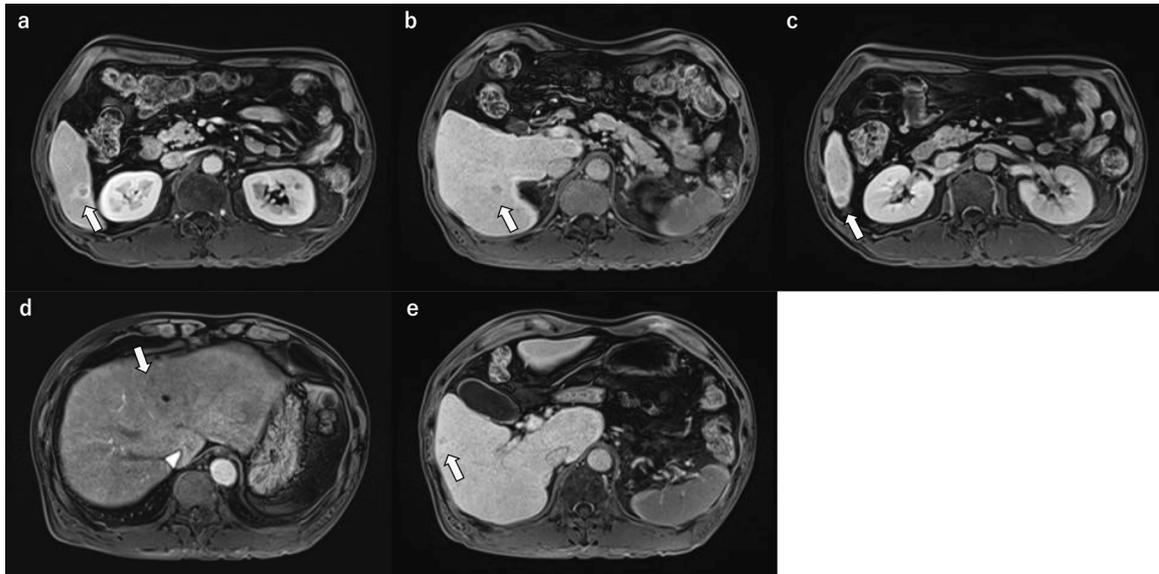


図1 初診時腹部造影MRI所見

a) 肝S6に15mm大早期濃染, washoutする結節を認めた(矢印). b) 肝S6に10mm大の乏血性結節を認めた(矢印). c) 肝S6に10mm大の乏血性結節を認めた(矢印). d) 肝S2に10mm大の乏血性結節を認めた(矢印). e) 肝S5に8mm大の乏血性結節を認めた(矢印).



図2 化学療法後所見

a) 化学療法後の腹部造影CT所見: 内部に造影効果を伴う肝S6腫瘍を認めた(矢印). b) 化学療法後の腹部造影MRI所見: 拡散強調画像で高信号を呈する肝S6腫瘍を認めた(矢印). c) 肝細胞癌手術標本所見: 3.5×1.5cmの単結節型で, 膨張性発育, 隔壁形成した腫瘍を認めた.

S6の4 cm大、単発、脈管侵襲のない肝細胞癌 (T2N0M0, cy-stageII) と診断し、全身麻酔、上腹部正中切開のもと手術を施行した。肝S6の外側に白色調の瘤贅と腫瘍による硬結を認め、腫瘍部の肝部分切除術を施行した。

切除標本肉眼所見：3.5×1.5cmの単結節型、膨張性発育、隔壁を有する腫瘤を認めた (図2c)。

病理組織学検査所見：腫瘍部は凝固壊死に陥っており、viableな癌細胞は認められなかったが、CK8弱陽性、CK7一部陽性であり、肝細胞癌の壊死と診断された (図3a-c)。壊死組織中に抗酸菌が散見された (図3d)。

術後経過：術後経過は良好で術後11日目に自宅退院した。術後病理組織診断結果から、肝MAC症と診

断した。結核およびMAC症の検査を施行したが、菌の検出および同定は出来なかった (表1)。原発性肝癌は術後無再発で経過し、MAC症に伴う症状もなく経過していたが、術後11ヵ月目の画像検査で腹腔内多発リンパ節腫大を指摘され、肝細胞癌再発が疑われた。

全身PET-CT：肝十二指腸間膜リンパ節にSUV Max：8.44のFDG集積を認めた (図4a)。脾動脈周囲リンパ節にSUV Max：4.34のFDG集積を認めた (図4b)。傍大動脈周囲リンパ節にSUV Max：5.90のFDG集積を認めた (図4c)。原発巣は同定出来なかった (図4d)。

手術所見：診断目的に全身麻酔のもと開腹し、傍大動脈周囲リンパ節を摘出生検した。

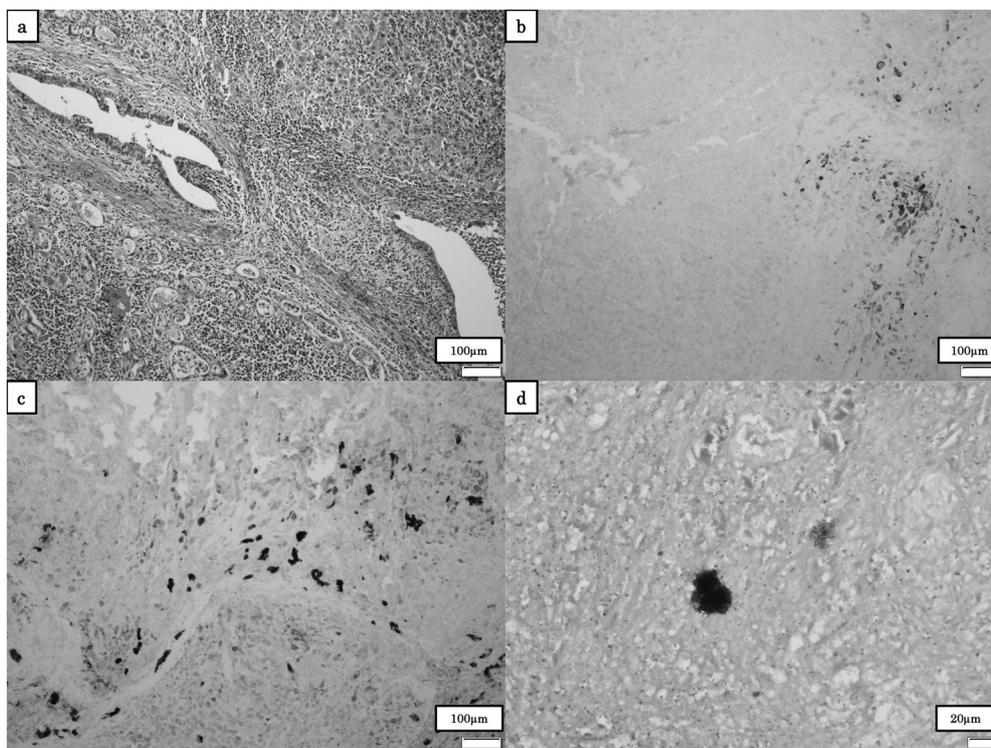


図3 病理組織所見 (肝細胞癌)

a) H.E.染色 (100倍)、腫瘍部は凝固壊死に陥り、viableな癌細胞を認めなかった。b) CK7一部陽性 (100倍)。c) CK8弱陽性 (100倍)。d) Ziehl-Neelsen染色 (400倍)、腫瘍組織内に抗酸菌を認めた。

表1 抗酸菌検査

喀痰抗酸菌培養検査	陰性
糞便抗酸菌培養検査	陰性
結核菌群核酸同定検査(PCR)	陰性
MAC 核酸同定検査(PCR)	陰性
結核菌特異的 IFN- γ	陰性

病理組織学検査所見：多彩な像を呈して増殖・浸潤する高分化腺癌～中・低分化腺癌像が確認された(図5 a)。CK7陽性, CK20陽性, CDX2陽性で, 下部消化管や膵臓, 胆管系の由来と判断された(図5

b-d)。組織中に抗酸菌が散見された(図5 e)。

術後経過：術後経過は良好で, 術後8日目に自宅退院した。上部下部消化管検査では異常を認めず, 病理組織学検査結果から膵臓癌が疑われた。膵臓癌と

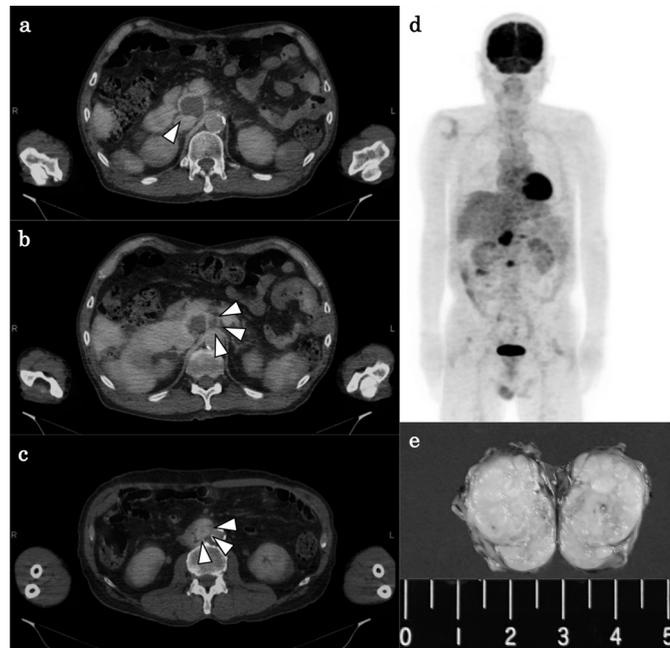


図4 全身PET-CT検査所見

a) SUV max 8.44のFDG集積を伴う肝十二指腸間膜リンパ節腫大(矢印). b) SUV max 4.34のFDG集積を伴う脾動脈周囲リンパ節腫大(矢印). c) SUV max 5.90のFDG集積を伴う傍大動脈周囲リンパ節腫大(矢印). d) 全身写真, その他の部位にFDGの集積を認めず, 原発巣は同定出来なかった. e) 傍大動脈リンパ節標本写真: 2.0×1.5cmの被膜と隔壁形成した腫瘍を認めた.

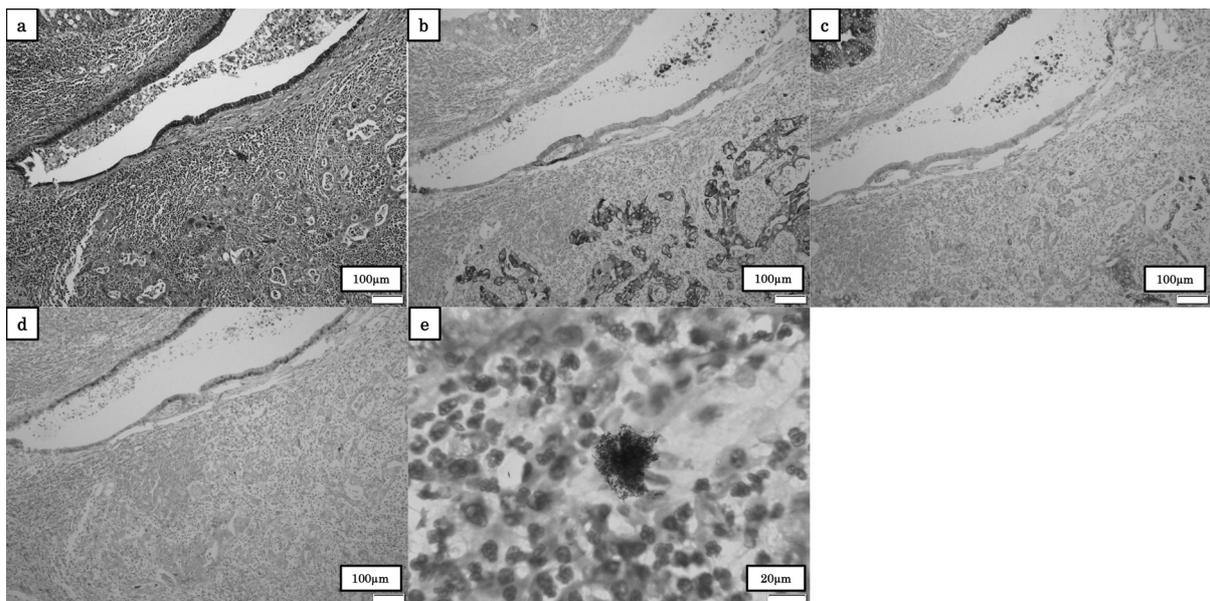


図5 病理組織所見(傍大動脈周囲リンパ節)

a) H.E.染色(100倍), 増殖・浸潤する高分化～中・低分化腺癌像を認めた. b) CK7(100倍)陽性. c) CK20(100倍)陽性. d) CDX2(100倍)陽性. e) Ziehl-Neelsen染色(400倍), 腫瘍内に抗酸菌を認めた.

臨床診断し、GEM+nabPTX療法が開始された。現在、原発性肝癌は術後21ヵ月無再発、膵癌は術後8ヵ月化学療法中であり、MAC症に伴う症状は認められていない。

考 察

本症例は、肝細胞癌への抗癌剤治療後、再増大した腫瘍に対し肝切除術を施行し、摘出標本から抗酸菌が検出され、肝MAC症と診断された。その後さらに、腹腔内リンパ節腫大を来し、リンパ節生検の摘出標本からも抗酸菌が検出され、播種性MAC症と診断された。肺以外の臓器でMAC症の報告は全体の2-3%と少なく、リンパ節病変、皮膚軟部組織病変、骨格病変、異物・中心静脈カテーテル感染、播種性病変に分類されている^{1, 2)}。播種性MAC症はHIVや抗IFN- γ 中和自己抗体陽性、造血幹細胞移植、臓器移植後などの、先天性/後天性免疫不全患者や血液疾患患者での発症が多く、非免疫不全患者における播種性MAC症は極めて稀である。医学中央雑誌(1977~2023年)で“播種性非結核性抗酸菌症”をキーワードに検索した限りでは、会議録で非免疫不全患者における播種性MAC症の報告を6件と、肝生検を契機に診断されたMAC症の1例のみであった¹⁾。本症例では36ヵ月と長期間に渡り、レンパチニブメシル酸塩による抗癌剤治療を継続された。一般的に抗癌剤治療により易感染状態となり得るが、本例で白血球数および好中球数の低下や感染症状はなく、特記すべき感染症罹患歴もないことから、免疫不全状態は否定的であった。免疫不全状態にないにも関わらず、肝およびリンパ節から抗酸菌が検出されており、本症例はMAC症として非典型例と考えられる。

近年、非免疫不全患者の播種性MAC症において、IFN- γ に対する中和抗体の存在が免疫能低下に関連している、とする報告がある³⁻¹²⁾。アジア人に多く何らかの遺伝的背景の関与が示唆されている¹³⁾。本症例では、播種性MAC症の臨床症状がなく、精査の必要性が低かったこと、抗IFN- γ 抗体を伴う播種性MAC症への特異的な治療法がないこと、さらに膵癌への抗癌剤治療を優先する状況であったことから、抗IFN- γ 抗体の同定検査は行っていない。

肺MAC症においては、しばしば孤立性肺結節が

確認され¹⁴⁾、肺癌を罹患する割合が高いとの報告がある¹⁵⁾。本症例では肝部分切除術で摘出した正常肝組織内に非結核性抗酸菌は確認されず、肝細胞癌の病巣部とリンパ節転移の病巣部にのみ検出されたため、MAC症と悪性疾患の関連を想像するに至った。文献的考察を行って見たものの、現時点ではMAC症と発症の関連性や因果関係を認める報告は確認出来なかった。悪性疾患病巣と非結核性抗酸菌の関連を示唆する、貴重な報告となる可能性を考え、症例報告した。

結 語

外科的切除により診断された悪性腫瘍疾患に合併した播種性MAC症を経験した。非免疫不全患者における播種性MACの発症は極めて稀である。

引用文献

- 1) 疋田健人, 高見史朗, 杉本博子, 他. 肝生検が診断の契機となった肝Mycobacterium avium complex症の1例. 日消誌 2018; 115: 818-824.
- 2) David E. Griffith, Timothy Aksamit, Barbara A, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
- 3) 吉原実鈴, 高桑 修, 河江大輔, 他. 多臓器に所見を呈しanti-IFN- γ 中和自己抗体が陽性であった播種性MAC症の1例. 日呼吸会誌 2019; 8: 245-249.
- 4) Norihiro Naganuma, Toshihiro Imada. Anti-interferon-gamma autoantibody related disseminated nontuberculous mycobacteriosis with pathological features of immunoglobulin G4-related disease. *Immunol Med* 2022; 45: 48-53.
- 5) Yasutaka Mochizuka, Masato Kono, Ryutarō Hirama, et al. Endobronchial Lesions from Disseminated Mycobacterium avium Infection in a Patient with Anti-interferon-gamma Autoantibodies. *Intern Med* 2021; 60 (20) : 3267-3272.
- 6) 安宅宅磨, 小坂 充, 木本昌伸, 他. 肺癌を合

- 併した抗INF- γ 中和自己抗体陽性の播種性非結核性抗酸菌症の1例. 結核 2022 ; 97 : 49-54.
- 7) Yusuke Yamaba, Osamu Takakuwa, Ziren Wang, et al. Disseminated Mycobacterium avium Infection Complicated with Chylous Ascites in a Patient with Neutralizing Autoantibodies to Interferon- γ . *Intern Med* 2020 ; 59 : 3195-3200.
- 8) Kosuke Oka, Mai Yamane, Yuya Yokota, et al. Disseminated Mycobacterium genavense infection mimicking TAFRO syndrome. *J Infect Chemother* 2020 ; 26 : 1095-1099.
- 9) Masakuni Tanimizu, Kenji Mizuno, Masayuki Hashimoto. Disseminated Nontuberculous Mycobacterium Infection in a Patient with Anti-IFN- γ Autoantibodies. *Acta Med Okayama* 2017 ; 71 : 547-552.
- 10) 武田 紫, 熊野弘毅, 長谷山美仁, 他. 抗結核薬にて造血能が改善した非AIDS播種性非結核性抗酸菌による骨髄炎. 臨床と研究 2017 ; 94 : 887-890.
- 11) Kazumi Kaneshiro, Kiyonobu Takatsuki, Kiyonobu Kanamori. A HEALTHY ADULT WITH DISSEMINATED NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL INFECTION WITH MULTIPLE BONE LESIONS. *Kekkaku* 2015 ; 90 : 457-461.
- 12) 長谷川功, 上林孝豊. 肺癌との鑑別に難渋した免疫異常のない患者に生じた播種性非結核性抗酸菌症の1例. 日本胸部臨床 2014 ; 73 : 1106-1111.
- 13) 楠原浩一, 高田英俊, 原 寿郎. 結核菌/非結核性抗酸菌に対する易感染性とIL-12/IFN- γ 経路. 日サ会誌 2007 ; 27 : 9-19.
- 14) Masaomi Marukawa, Akihiko Taniguchi, Goro Kimura, et al. Solitary pulmonary nodules caused by Mycobacterium avium complex. *Respir Investig* 2019 ; 57 : 566-573.
- 15) Tatsuya Kusumoto, Takanori Asakura, Shoji Suzuki, et al. Development of lung cancer in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Respir Investig* 2019 ; 57 : 157-164.

Case of Disseminated Mycobacterium Avium-Intracellulare Complex with Hepatic Cell Carcinoma and Lymphadenopathy

Keisuke IWAMOTO, Ken HIRATA and Daichi KAWAMURA

Department of Surgery, Hikari Municipal Hikari General Hospital, 6-1 Hikarigaoka, Hikari, Yamaguchi 743-8561, Japan

SUMMARY

The patient was a 69-year-old man who presented to our hospital with a hepatic tumor. He was diagnosed with multiple hepatocellular carcinomas and began chemotherapy. After the beginning of treatment, all lesions, except for hepatic S6, disappeared. Thirty-six months after the beginning of treatment, the patient presented to our department for surgery due to an enlarged S6 tumor and underwent a partial hepatic resection. Pathological examination revealed acid-fast bacilli in the hepatocellular carcinoma tissue, and a diagnosis of hepatic mycobacterium avium-intracellulare complex (hepatic MAC) was made. The bacteria could not be detected. Eleven months after surgery, intra-abdominal lymph node enlargement was noted, and an open lymph node biopsy was performed in our department. The clinical diagnosis of pancreatic cancer and disseminated MAC disease was made. Currently, the primary liver cancer has not recurred 21 months after surgery, and the patient is undergoing chemotherapy for pancreatic cancer for 8 months ; however, no symptoms associated with MAC disease were observed. We report a rare case of disseminated MAC diagnosed using surgical resection without immunodeficiency or pulmonary involvement.