

臨床病理検討会報告

食道癌 Stage IVb の一剖検例

臨床担当：青山 りな（研修医）・畑中 一映（消化器内科）
 病理担当：下山 則彦（病理診断科）

An autopsy case of the esophageal cancer Stage IVb

Rina AOYAMA, Kazuteru HATANAKA, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : esophageal cancer — multiple cancer metastases — pleural effusion

要 旨

症例は40歳代男性。食道つかえ感を主訴に近医を受診，上部消化管内視鏡にて胸部中部食道の全周性病変が指摘され，食道癌の診断となった。CTにて多発肝転移を認めcStageIVbとなり，全身化学療法（FP療法）を検討され，当科紹介。入院後CTでは肺浸潤影，また見当識障害を認め，Performance Status (PS) 4となり対症療法の方針と変更された。Best supportive care (BSC)を継続していたが，下血と血圧低下を認め永眠した。剖検では腫瘍は壊死をきたしていた。また，栄養不良による全身性のろいそうが目立ち，心臓及び肺の萎縮による心不全・呼吸不全や，癌による悪液質等で衰弱し死に至ったと考えられた。

I. はじめに

食道癌は世界で罹患率が7番目に高く，死亡率は6番目に高い癌であるが，切除不能の場合の予後は非常に不良である。

今回，初診時に既にcStageIVbであった食道癌患者に対し，化学療法や放射線治療を行う前に亡くなった一例を報告する。

II. 症 例

40歳代 男性

【主 訴】食道つかえ感

【現病歴】

X年8月上記主訴にて近医クリニックを受診。神奈川県立がんセンター（以下がんセンター）に紹介となった。上部消化管内視鏡で胸部中部食道に全周性病変あり，病理学的に扁平上皮癌（SCC）と診断された。多発肝転移を認め，臨床病期 cT4aN3M1 StageIVbとなった。がんセンターにて胃瘻造設して，栄養管理開始され，高カルシウム血症に対する治療も開始されていた。がんセンターでは食道癌 StageIVb に対し，全身化学療法（FP療法）を検討されていたが，地元での加療を希望され，

10月4日当科紹介受診となった。

【既往歴】交通事故で頭蓋骨骨折 脳挫傷（29歳），うつ病 アルコール依存症（31歳），症候性てんかん（35歳）

【日常生活動作】喫煙：25－45歳 10本/日，飲酒：あり（詳細不明），アレルギー：なし

【入院時血液検査】（表1）

入院時の採血検査所見では，WBC 10300/ μ L，CRP 27.7mg/dLと炎症反応高値で，AST 78U/L，ALT 59U/L，ALP 1812U/Lと上昇，腫瘍マーカーもSCC 31.1ng/mL，CYFRA 43ng/mLと上昇を認めた。その他の検査結果では，Hb 7.6g/dL，Alb 1.7g/dLと低下を認めた（表1）。

表1 入院時血液検査

[末梢血]		[生化学]			
WBC	10300 / μ L	T-Bil	0.6 mg/dL	CRP	27.74 mg/dL
Neutro	82.7 %	Alb	1.7 g/dL	GLU	94 mg/dL
Lympho	11.7 %	AST	78 U/L	HbA1c	5.4 %
Mono	5.4 %	ALT	59 U/L		
Eos	0.1 %	γ -GTP	496 U/L		
RBC	254 $\times 10^4$ / μ L	LDH	437 U/L	[血清学]	
Hb	7.6 g/dL	ALP	1812 U/L	CEA	3.4 ng/mL
Ht	22.2 %	T-CHO	83 mg/dL	SCC	31.1 ng/mL
Plt	56.9 $\times 10^4$ / μ L	AMY	32 U/L	CYFRA	43 ng/mL
		BUN	10.3 mg/dL		
[凝固系]		Cr	0.48 mg/dL		
PT	14.1 秒	Na	135 mEq/L		
PT%	65.6 %	K	3.6 mEq/L		
PT-INR	1.12	Ca	7.4 mg/dL		
		UA	4.0 mg/dL		

（連絡先）〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2020年12月21日 受理日：2021年2月22日

【画像所見】

(1) 入院時X線検査 (図1)

胸部：右下肺野に浸潤影を認め、炎症反応高値から、肺炎または膿胸などの存在が疑われた。

腹部：ガス像が左側に偏り、転移性肝腫瘍による肝臓肥大のため、腸管が圧排された所見と考えられる。

(2) 前医上部消化管内視鏡検査 (図2)

切歯20-36cmの胸部中部食道に、全周性の隆起性病変を認めた。

(3) 前医造影CT (図3)

胸部中部から下部食道に壁肥厚を認め、食道癌の原発巣と考えられる (図3A)。胃小弯側の他に縦隔にも多数のリンパ節腫大を認めた。肝臓にも多発する低吸収域を認め、多発肝転移の所見 (図3B)。肺野にも小結節を認め、肺転移が疑われたが、肺野に肺炎や膿胸を疑う所見は認めなかった (図3C, D)。

(4) 入院後造影CT (図4)

当科転院時、前医CT撮像から約40日間経過後に再度CTを施行した。前医でのCTで食道中部から下部にかけて認められた腫瘍部分は、上部～下部にかけて範囲が広がり、右主気管支背側から胸腔に連続するエアーを認め気腔を伴っていたため、縦隔リンパ節浸潤による瘻孔形成と考えられた (図4A, B)。また、右優位の胸水貯留・圧排性無気肺があり、癌性胸膜炎も疑われた (図4D)。肝臓も前医でのCTと比較し、著しい肝転移・肝腫大を呈していた (図4C)。

Ⅲ. 入院後経過

入院時の胸部レントゲン写真から肺感染症合併を疑い、TAZ/PIPCを開始。緩和チームにも介入を依頼した。また、肺所見に対しては呼吸器内科にコンサルトし胸水の試験穿刺を行ったが、細胞診はclass Iで細菌培養は陰性であり、臨床的に漏出性胸水と膿胸の合併と考えられた。抗生剤の反応が良好であったため、ドレナージは行わず保存的加療の方針とした。第7病日に採血検査にて再度高カルシウム血症の出現を認め、第9病日には構音障害が出現。第11病日には見当識障害が出現し、PS4となった。高カルシウム血症に対し、ゾレドロン酸を開始した。第14病日には酸素化不良を認め酸素投与を開始。BSCを継続していたが、第24病日に下血と血圧低下を認め、18時46分に永眠となったため剖検を行った。

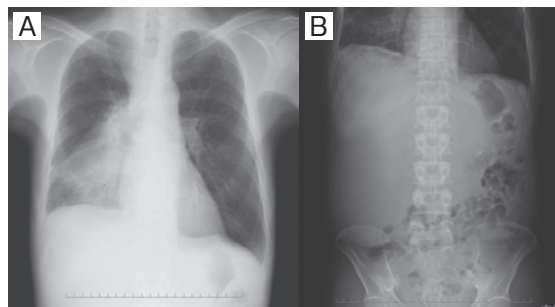


図1 入院時X線検査 (A：胸部，B：腹部)
A：右下肺野に浸潤影を認める。
B：著しい肝腫大を認め、ガス像が左側に偏っている。

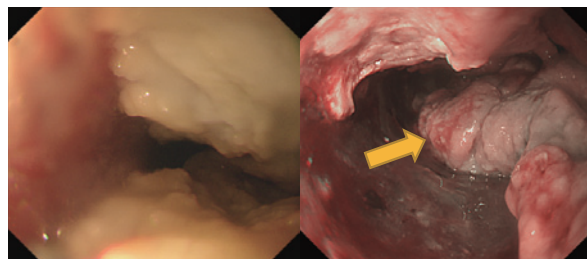


図2 前医上部消化管内視鏡検査
隆起性病変 (矢印) を認める。

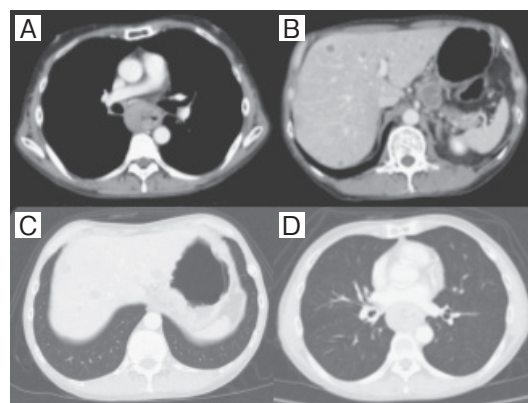


図3 前医造影CT
A：食道壁の肥厚を認める。B：多発肝転移を認める。
C, D：肺野に小結節を認める。

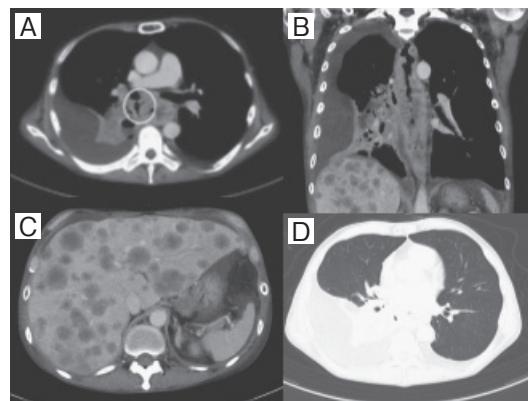


図4 入院後造影CT
A：気管支瘻孔を認める。
B, D：右胸水貯留と圧排性無気肺を認める。
C：多発肝転移を認める。

IV. 剖検所見

【肉眼・組織所見】

身長 161cm, 体重 33.2kg. 瞳孔散大左右同大. 死後硬直なし. 死斑なし. 表在リンパ節触知せず. 左季肋下に胃瘻造設. 浮腫・黄疸は認められない.

胸腹部切開で剖検開始. 腹水 400ml. 横隔膜の高さ左第5肋骨, 右第4肋骨. 左胸水なし. 右胸腔は癒着性胸膜炎. 心嚢液なし. 屍血量 200ml. 心臓 190g, 左室壁 1.2cm, 右室壁 0.3cm. 三尖弁 11.5cm, 肺動脈弁 7cm, 僧帽弁 8cm, 大動脈弁 7cm. 弁硬化は認められない. 組織では心筋の萎縮が認められた. 左肺 180g, 鬱血・浮腫なし. 右肺 230g, 組織では両肺共に無気肺傾向で, hemosiderin laden histiocytes (心不全細胞) が散見される (図5).

肝臓 3500g, 肝実質内に多発性転移巣あり (図6). 胆汁流出は良好で黄疸は認められない. 組織では肝内胆汁鬱滞が軽度 (図7). 脾臓 4.5g で萎縮性. 膵臓 80g, 膵周囲リンパ節転移あり. 腎臓左 125g, 皮質厚 0.5cm. 腎臓右 11×6×3.5cm, 皮質厚 0.5cm. 腎糸球体硬化著明. 良性腎硬化症の所見. 副腎左 8g, 副腎右 5g, 右に転移あり. 睪丸左 14g, 睪丸右 14g. 萎縮傾向. 甲状腺 7g, 著変なし.

食道中部下部に17cmにわたる全周性隆起性腫瘍 (図8). 組織では壊死著明である扁平上皮癌であり (図9), 気管壁に扁平上皮癌の直接浸潤が認められた (図10). 組織では大腸粘膜出血の所見. 膀胱著変なし. 前立腺著変なし. いわゆる悪液質による癌死として問題のない所見.

【病理解剖学的最終診断】

主診断: 食道下部扁平上皮癌 転移: 肝, 気管, 右副腎, 膵周囲リンパ節

副診断:

1. 腹水400ml
2. るいそう (悪液質)
3. 臓器萎縮: 心臓 (190g), 甲状腺 (7g), 睪丸 (左14g, 右14g), 脾臓 (45g)
4. 良性腎硬化症

V. 考 察

本症例は, 進行食道癌により化学療法を行う前に全身状態の悪化を来した一例であった. また, 栄養不良の時期が長く全身性にるいそうが目立ち, 心臓も肺も萎縮していることによる心不全, 無気肺, 呼吸不全や, 癌による悪液質等で衰弱し死に至ったと考えられた. なお, 肺に感染や炎症を疑うような所見は認められなかった.

日本における食道癌の動向は, 罹患率は男性で緩やかに増加傾向にあり, 女性では横ばいである. 年齢は60~70歳代が多い. 占拠部位は胸部中部食道が最も多く, 組織型は扁平上皮癌が圧倒的に多い. また, 同時性あるいは異時性重複癌が多いことが知られている.

日本における食道癌発生のリスク因子として, 喫煙と飲酒が挙げられる. 特に扁平上皮癌ではその関連性が強く, 飲酒と喫煙が相乗的に作用して, リスクが高くなることも指摘されている. 本症例においては, 年齢は若干若いものの飲酒・喫煙といったリスク因子を持ち合わせており, 胸部中部食道に発生した扁平上皮癌という点でも典型的と言える¹⁾.

壁深達度が粘膜層 (T1a) のうち, 粘膜上皮 (EP) 癌, 粘膜固有層 (LPM) 癌ではリンパ節転移は極めて稀であり, 十分に根治性が得られるとされ, 内視鏡的切除の適応となっている²⁾. 食道表在癌 (粘膜下層 T1b) までの病変では63%が無症状である. しかし, 実際多くの進行した食道癌では, 診断時から食道狭窄による嚥下障害や栄養障害, 誤嚥・瘻孔による咳嗽, 腫瘍による胸痛などを伴い, QOLの低下を来している場合が少なくない. 各自治体を主体とした胃内視鏡検診の増加に伴い上部内視鏡検査を受ける機会が増加し, 食道癌が早期に発見できる可能性は高まっている. しかし, それでも食道癌は発見が難しい癌であり, 内視鏡医の経験や技量, 知識の違いにより診断精度が変わってしまうのも事実である. 最近では, 人工知能 (Artificial Intelligence: AI) を用い, 食道内視鏡静止画像の中から食道癌を検出するシステムも研究開発されており, 今後広く実用化されることが望まれる.

治癒を目的とした治療の場合でも, 初期からの症状緩和やQOLの維持・改善のための治療を併せて行っていくことが重要である. 食道癌終末期患者に対する緩和ケアにおいては, 食道狭窄による嚥下障害とそれによる栄養障害, 気道狭窄や気道との瘻孔に起因する症状, 遠隔転移による悪液質などの症状, 高Ca血症などがとくに問題になる. その中でも食道狭窄症状や気道狭窄症状, 瘻孔に起因する症状の改善としては, 姑息的治療として放射線療法, 化学放射線療法, 食道ステント挿入, 気管ステント挿入, 食道バイパス手術などが行われることがある. 食道癌 StageIVでは, PSが保たれていれば一次治療のFP療法 (フルオロウラシル+シスプラチン療法) が主に行われ, 本症例でも同様にFP療法が検討された. 2020年2月に癌化学療法後に増悪した根治切除不能な進行・再発の食道癌に対し抗PD-1抗体のニボルマブが承認され, また2020年8月のヨーロッパ臨床腫瘍学会 (ESMO) では, 局所進行または転移のある食道癌患者の一次治療に対する第Ⅲ相 KEYNOTE-590試験にお

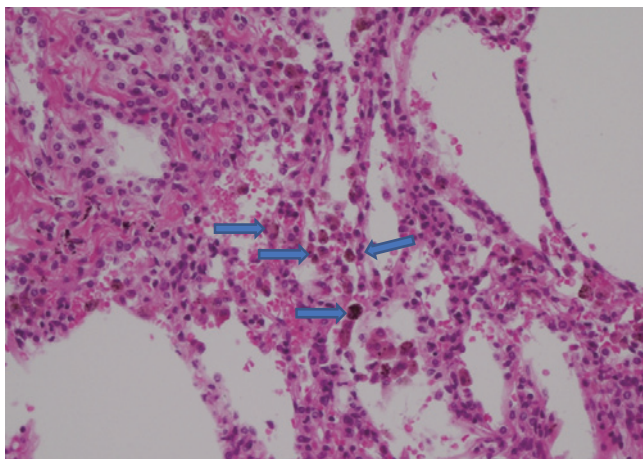


図5 肺虚脱+心不全細胞 (HE 染色: 対物20倍)
Hemosiderin laden histiocytes (心不全細胞) を認める。

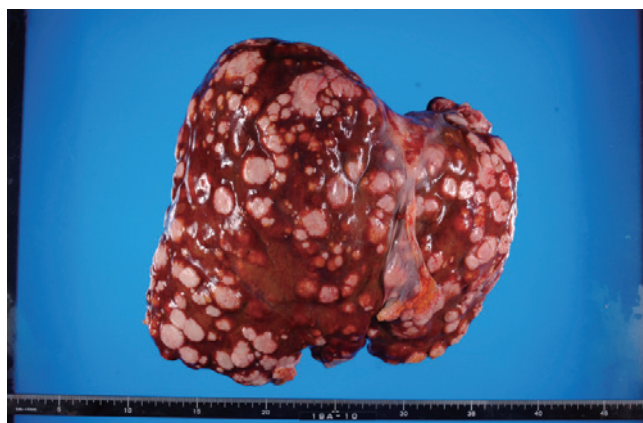


図6 肝臓
肝実質内に多発転移巣を認める。

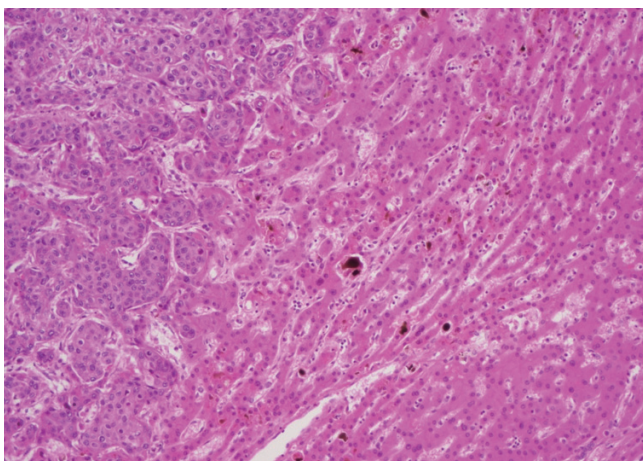


図7 肝転移+肝内胆汁鬱滞 (HE 染色: 対物10倍)
扁平上皮癌の浸潤像と胆汁の鬱滞像を認める。



図8 食道
全周性隆起性腫瘍を認める。

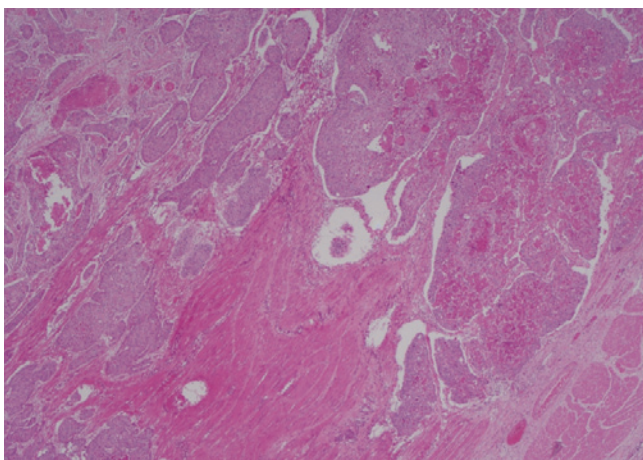


図9 食道筋層扁平上皮癌浸潤 (HE 染色: 対物2.5倍)
著明な壊死像を認める。

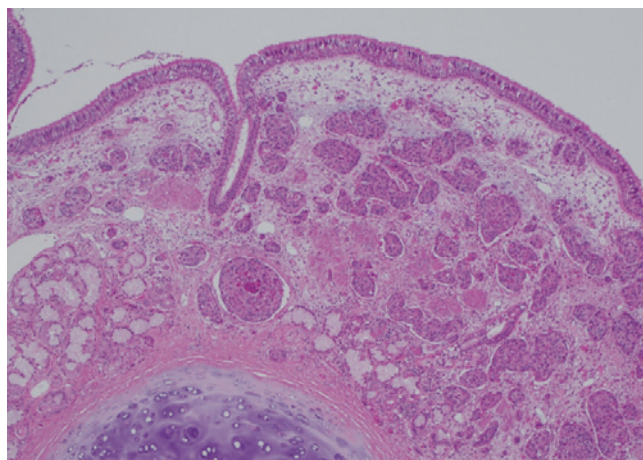


図10 気管粘膜下扁平上皮癌浸潤 (HE 染色: 対物2.5倍)
扁平上皮癌の浸潤像を認める。

いて、抗PD-1抗体のペムプロリズマブと化学療法との併用が全生存期間および無増悪生存期間の改善を示したと報告された。今後、食道癌化学療法においても免疫チェックポイント阻害剤による治療が一次治療から適用となり、食道癌の予後の改善に結びつくことが大いに期待される。

Ⅵ. まとめ

食道癌を早期に発見することは、初期は自覚症状の乏しい以上困難を極めるが、進行の速度を考慮するとより

早い発見が望まれ、AIによる内視鏡的診断は今後大きな役割を担う可能性が高いと考える。また、免疫チェックポイント阻害剤による治療により、今後の食道癌の予後改善が期待されている。

【文 献】

- 1) 田中心和, 豊永高史: 食道癌. 消化器疾患最新の治療2019-2020. 南江堂, 111-122, 2019.
- 2) 特定非営利活動法人 日本食道学会: 内視鏡治療. 食道癌診療ガイドライン2017年度版. 金原出版, 東京, 42-44, 2017.