

2007 年 6 月

CPC : 剖検症例検討会 (北海道医師会認定生涯教育講座)

前立腺癌治療中に PSA 低値のまま発生した骨盤内腫瘍の一例

司会：泌尿器科	宮尾 則 臣
臨床：泌尿器科	加藤 秀 一
泌尿器科	内田 耕 介
病理：臨床検査科	今 信 一 郎

臨床経過

70 歳男性。7 年程前に排尿困難を主訴に当院泌尿器科を受診した。既往歴には左腎盂尿管移行部狭窄症による左無機能腎と高血圧症があった。家族歴に特記すべき事項はなかった。受診時の一般血液検査ではクレアチニンの軽度上昇 (1.6 mg/dl) を認めたが他に異常値は見られなかった。腫瘍マーカーの検査において PSA 値の上昇 (24.2 ng/ml) が見られたため前立腺癌を疑い針生検を施行した。8 組織片中 2 片のわずかな領域に低分化型腺癌像が認められた。骨シンチグラフィーで転移は見られず、CT にて肺転移および骨盤内リンパ節転移も認められなかった。臨床病期 T1cN0M0 にて患者の希望により放射線治療 (70 Gy/35fr) を行った。約 2 年後、PSA 値が次第に上昇してきたため内分泌療法を開始した。その翌年も再度 PSA 値の上昇が認められたが、薬剤の変更によって検出感度以下に低下した。その後 PSA 値は低く推移し、外来での直腸診および前立腺エコーにおいて局所再発を疑う所見は認めなかった。半年程前に下肢の浮腫を自覚し外来を受診し、血液検査にて尿素窒素とクレアチニンに異常高値を認めた (BUN 105.1 mg/dl、Cr 13.12 mg/dl)。CT 画像において、両側の水腎症、左腎皮質の萎縮、閉鎖リンパ節腫脹、精嚢への腫瘍浸潤が認められた。入院にて右尿管ステントの挿入を試みるも困難であったため、右腎瘻を造設しクレアチニン値の改善を得た。尿細胞診で腺癌の存在が疑われたが上部消化管、下部消化管の検索で腫瘍は認められなかった。PSA が低値にもかかわらず腫瘍の局所浸潤が見られたが、手術や生検は行わずホルモン療法を継続する方針となり一時退院した。2 カ月後肉眼的血尿が出現し膀胱洗浄、ペインコントロールのため再度入院となった。骨盤腔内腫瘍の増大浸潤が著明であり人工肛門を造設した。膀胱浸潤の他、多発骨転移も認められた。その後、血尿の持続による貧血に加え肺炎による呼吸状態の悪化を来し永眠された。前立腺癌の再燃が疑われたが PSA 値の上昇が

見られなかった理由の解明を主目的として剖検を行った。

病理解剖診断

1. 前立腺癌、神経内分泌癌 (小細胞癌)、放射線療法・ホルモン療法後状態、局所再発、浸潤：膀胱、精嚢、直腸、結腸、回腸、転移：肝、骨、リンパ節 2. 胃粘膜下腫瘍、胃体部前壁、GIST (3 cm) 3. 大葉性肺炎、左下葉、右上下葉 4. 左萎縮腎 5. 右腎瘻造設術後状態 6. 副腎萎縮 7. 人工肛門造設・回腸上行結腸バイパス術後状態

前立腺部から膀胱を巻き込み骨盤腔内に広がる腫瘍の増生を認めた。膀胱浸潤は筋層を越え、一部で内腔に露出していた (図 1)。精嚢は腫瘍に埋没していた。消化管への浸潤は漿膜側のみで内腔の狭窄は認めなかった。腫瘍の組織像は、N/C 比の高い小型異型細胞のびまん性増生像が主体で所々に小型の壊死巣を認めた (図 2)。ごく一部に索状配列や腺管状、ロゼット状の細胞配列も見られた。核小体は目立たず、小細胞癌 (神経内分泌癌) に相当する所見であった。局所再発部位、浸潤部位、転移部いずれも同様の所見で通常の腺癌に相当する所見は認められなかった。もともと PSA 陽性の腺癌であったが、治療経過中に小細胞癌成分が主体となって再発したものと考えられた。腫瘍細胞のマーカー発現は CK-AE1/AE3 (+)、CK20 (+)、CK7 (-)、NSE (+)、CD56 (+)、Synaptophysin (+)、Chromogranin-A (-)、PSA (-) であり、上皮性格と神経内分泌性格を現している (図 3)。MIB-1 は約 1.6%、細胞分裂像は各高倍率視野に 1 カ所以上と比較的多数認められた。

左右の肺には広範な大葉性肺炎像が、気管支内には粘稠な喀痰が大量に認められ、肺炎と気管支腔狭窄による呼吸不全が直接の死因と考えられた (図 5)。

前立腺癌と神経内分泌細胞

前立腺に神経内分泌癌が発生する機序としては、①正常前立腺に存在する神経内分泌細胞から発生する、②腺

癌の脱分化により発生する、③上皮細胞と神経内分泌細胞の両方の癌に分化しうる幹細胞に由来する、などの説が考えられている。再燃癌では神経内分泌細胞癌の頻度

や密度が増加することが知られており、またこの組織型は予後が不良である。血清 Chromogranin-A、NSE、proGRP などがマーカーとして利用可能である。

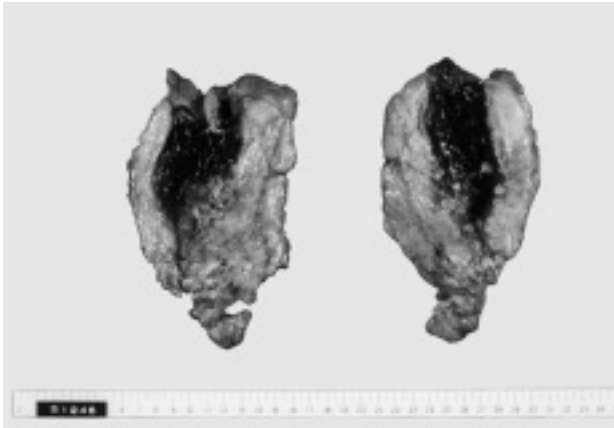


図1 腫瘍の局所再発と膀胱浸潤
膀胱内腔面に達し、びらんを形成している。

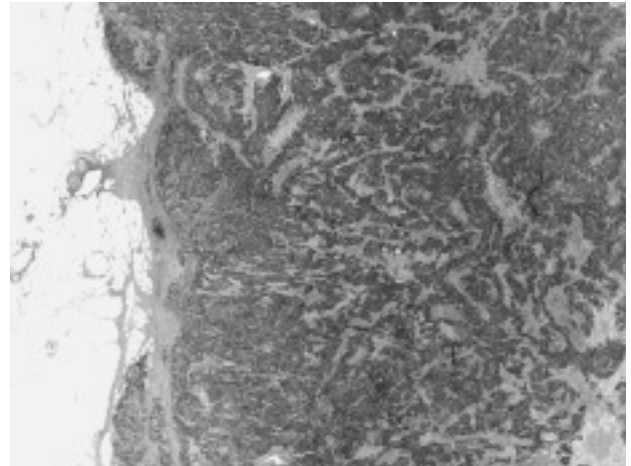


図2 腫瘍の組織像
小型でN/C比の高い腫瘍細胞の密なびまん性増生像を認める。

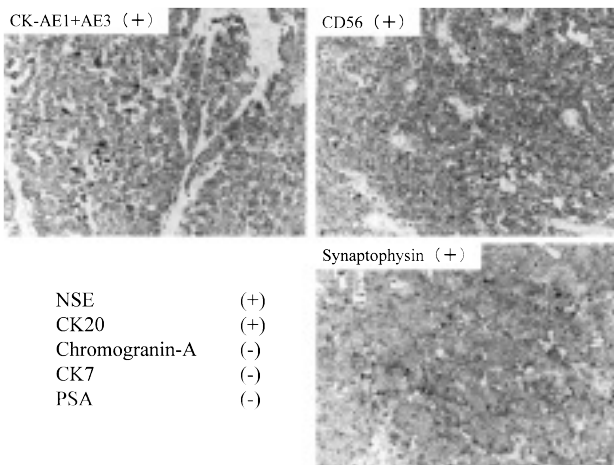


図3 免疫染色
上皮性マーカーのCK-AE1+AE3に加え、神経内分泌系を示すCD56とsynaptophysinが陽性であった。



図4 右腎盂の拡張と左腎の萎縮

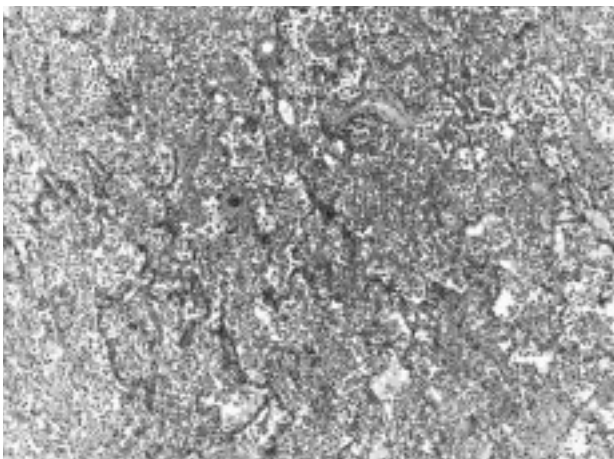


図5 大葉性肺炎

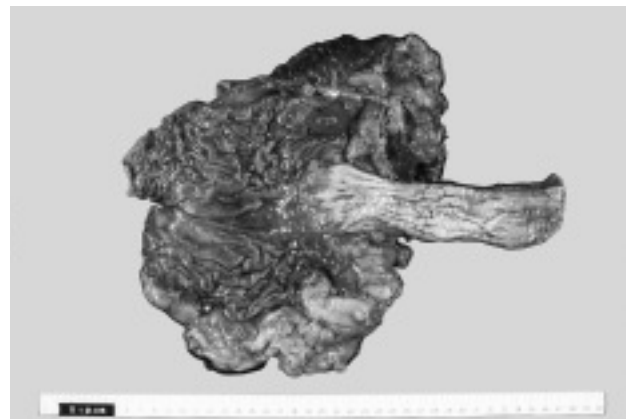


図6 胃粘膜下腫瘍
胃体部前壁に3 cm 大のGISTが存在した。

2007 年 12 月

CPC : 剖検症例検討会 (北海道医師会認定生涯教育講座)

大量下血を来した末期癌の一例

司会：消化器科 坂本 裕史
臨床：消化器科 佐藤 修司
病理：臨床検査科 今 信一郎

臨床経過

50 歳代男性。生来健康であったが、平成 19 年 6 月中旬頃より右季肋部痛が出現し始めたため、6 月下旬に当院消化器科を受診。同日施行した腹部超音波検査にて多発性肝腫瘍を認めたため 7 月上旬精査加療目的に入院となる。

入院時現症：身長 178 cm、体重 72 kg、体温 36.8℃、血圧 122/80 mmHg、脈拍 72/分。意識清明、貧血および黄疸を認めず。表在リンパ節腫脹なし。胸部聴診上、特記すべき所見なし。腹部触診上、心窩部から右季肋部にかけて圧痛を認め硬い肝臓を二横指触知する。脾臓を触知せず、腹部静脈の怒張および両下肢の浮腫は認めず。神経学的に特記すべき所見なし。血液検査では、WBC 10200/ μ l、ESR 37 mm/1hr、Fibrinogen 430 mg/dl、FDP 22.0 μ g/ml、Albumin 3.5 g/dl、AST 59 IU、ALT 62 IU、LDH 363 IU、ALP 1701 IU、 γ GTP 356 IU などの異常値に加え、CEA 21.1 ng/ml、CA19-9 46.6 U/ml と腫瘍マーカーの高値も認められた。

腹部 CT 像において膵尾部に腫瘍の存在が疑われ、肝内にも多発性の腫瘍が疑われ膵尾部癌の肝転移と診断した。上部内視鏡検査では胃体中部後壁のびらん、胃穹窿部静脈の怒張を認めた。下部内視鏡検査では特別な異常は認められなかった。腫瘍に対し化学療法を開始したがビリルビン値が上昇し黄疸が顕著となってきた。腹部の画像所見において肝腫瘍の増大が見られ、入院後 56 日目頃より肝性脳症が現れた。また、ほぼ同時期に出血傾向が出現し大量の下血が認められた。緊急内視鏡検査において直腸からの出血が確認され、内視鏡的に止血を行った。二日後、再度大量の下血が見られ全身状態が急激に悪化し死亡した。

2 回目の大量下血の原因の究明、膵癌とその転移状況の確認、肝不全の原因の究明を目的に剖検を行った。

病理解剖診断

- 膵尾部癌、中分化管状腺癌、転移：肝、肺、両側副腎、両側腎、脾、皮膚、骨髄、心、胃、胆嚢、リンパ節、腹膜播種、CEA (+)、CK7 (+)、CK20 (+)
- 黄疸
- 腹水 (3,400 ml)

膵尾部に硬い腫瘍が存在し周囲に浸潤していた。組織学的には線維性間質が比較的豊富な中分化腺癌像で (図 1)、CEA (+)、CK7 (+)、CK20 (+) であり膵尾部原発の腺癌と診断した (図 2)。臨床的に転移と判断されていた肝には最大で直径約 5 cm 程度の腫瘍が多発しており、腫瘍中心部には壊死を認めた (図 3)。転移性腫瘍により肝重量は 3,700 g と著増し、肝不全が黄疸、腹水をきたし、さらには直接の死因となったと考えられた。転移巣はこの他に、肺、腎、副腎、脾、皮膚、胆嚢、骨髄に見られ、さらに播種性の病変が胃、小腸、結腸、腸間膜、腹壁に認められた。また、肉眼的には見られなかった顕微鏡的な微小転移巣が心筋内に認められた (図 4)。

胃の中には大量の血性内容物が認められた。胃壁に播種した腫瘍のうち胃角小弯部のものが粘膜面に達し潰瘍を形成していた (図 5)。また、この潰瘍中心部の粘膜下層には血管が存在し 2 回目の大量出血の原因となったものと考えられた (図 6)。

転移性胃腫瘍について

昭和 63 年から平成 12 年までに日本病理剖検輯報に掲載された症例をまとめた報告などによると悪性腫瘍の消化管転移率は 26.29% であり、そのうち胃への転移は全体の 5.86% の症例に認められた。悪性腫瘍の末期に全身転移の一部現象として発症することが多い。臨床的には消化管出血、イレウス、消化管穿孔などの重篤な合併症を起こすまで気付かれないことが多く、剖検時に偶然発見される場合がほとんどである。転移性胃腫瘍に占める膵癌の割合は 18.11% であり転移率も 20.7% と比較的高い。血行性転移が多く肉眼型では約 50% が粘膜下腫瘍

様の形態をとり、そのうちの約70%が中心部に潰瘍や陥凹を伴い、bull's eye sign、doughnut sign、target sign

などと呼ばれる特徴的な画像所見を呈する。

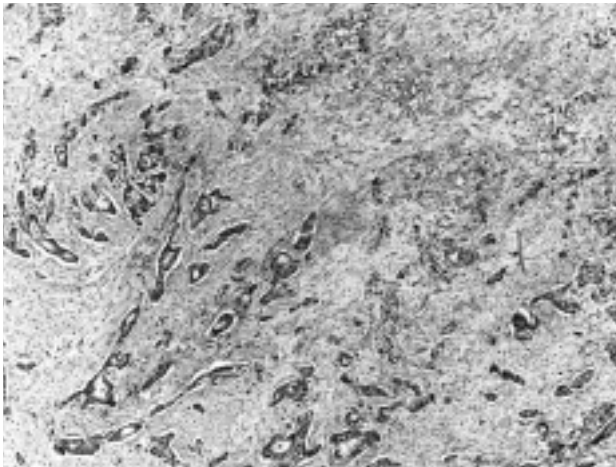


図1 腫瘍の組織像
膵尾部の腫瘍は豊富な線維性間質を伴う中分化型腺癌であった。

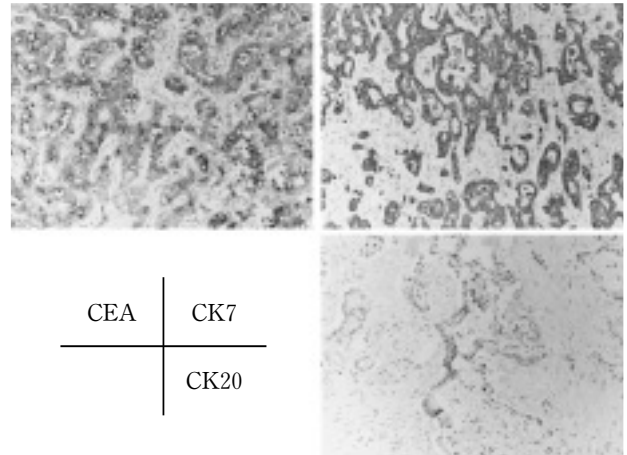


図2 免疫染色
膵腫瘍は CEA、CK7、CK20 が陽性であった。

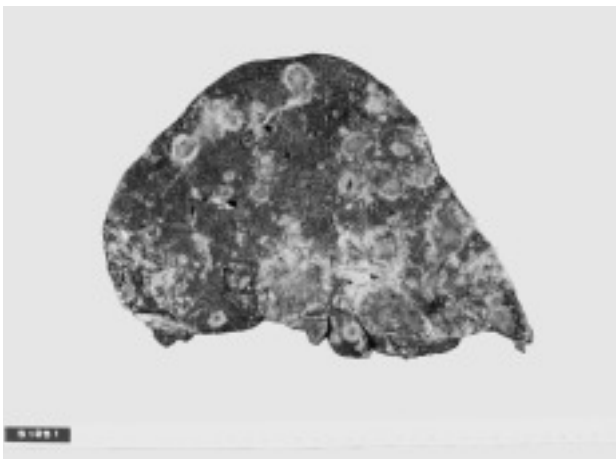


図3 肝の肉眼所見
肝には大小様々な大きさの腫瘍が多発しており転移性腫瘍の所見であった。

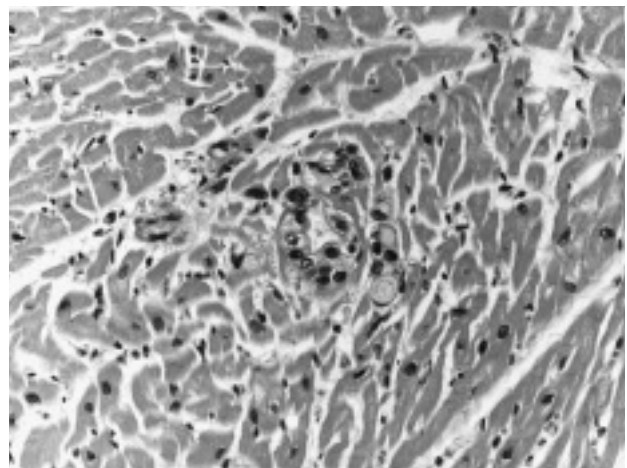


図4 心筋内に認められた顕微鏡的微小転移巣
この他にも多くの臓器に微小な転移が認められた。

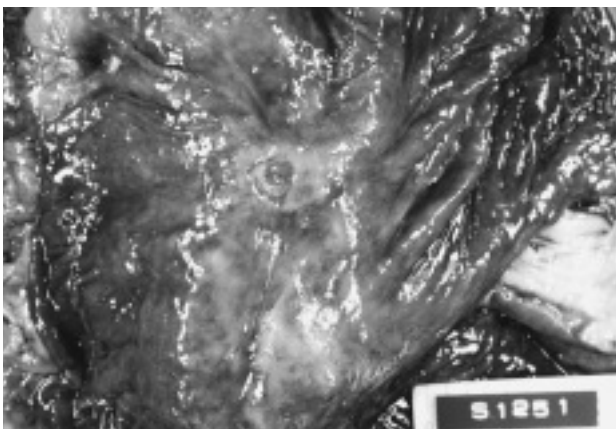


図5 胃壁粘膜面に達した播種病変
びらんを形成し中心部には血管と思われる構造が認められる。

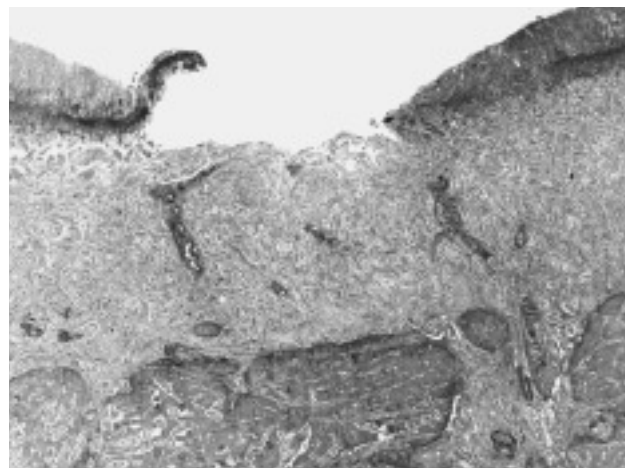


図6 びらん部の組織像
粘膜下に達した腫瘍内には血管が散見される。