

臨床病理検討会報告

二重癌の1例

臨床担当：東口 隆 (研修医)・山本 義也 (消化器科)
 病理担当：工藤 和洋 (臨床病理科)・下山 則彦 (臨床病理科)

A case of double cancer.

Ryu Azumaguchi, Yoshiya Yamamoto, Kazuhiro Kudoh, Norihiko Shimoyama

Key words : double cancer – colon cancer – gall bladder cancer – metastatic cancer

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】 70歳代 男性

【主 訴】 肝腫瘍，胆嚢壁肥厚の精査

【現病歴】

高血圧，慢性胃炎，左下肢循環不全にて前医通院中，胆道系酵素の異常，CEA，CA19-9の上昇認めCT施行したところ胆嚢壁肥厚指摘され当院外科紹介受診。腹部エコーで多発肝転移，胆嚢壁肥厚認め消化器科紹介となり，精査加療目的に入院となった。

【既往歴】 高血圧，慢性胃炎，左下肢循環不全

【生活歴】

アルコール：ウイスキー 1本/週

喫煙：6～7本/日

【入院時検査所見】

| 末梢血 | 生化学 | 血清学 |
|---|-----------------|-------------------|
| WBC 12400/mm ³ | T-Bil 0.4 mg/dl | CRP 9.8 mg/dl |
| Neutro 79 % | TP 6.7 g/dl | RPR (-) |
| Lym 14 % | ALB 3.0 g/dl | TPHA (-) |
| Mono 7 % | GOT 33 IU/l | HBsAg (-) |
| RBC 393×10 ⁴ /mm ³ | GPT 25 IU/l | HCVAb (-) |
| Hb 9.3 g/dl | LDH 214 IU/l | |
| Hct 30.5 % | ALP 1545 IU/l | 腫瘍マーカー |
| MCV 77.6 fL | γGTP 312 IU/l | CEA 29.5 ng/ml |
| MCH 23.7 pg | Ch-E 138 IU/l | CA19-9 10255 U/ml |
| Plt 39.8×10 ⁴ /mm ³ | T-CHO 140 IU/l | |
| | AMY 52 IU/l | |
| | BUN 14 mg/dl | |
| PT 12.3 s | Cre 0.7 mg/dl | |
| APTT 39.9 s | CPK 100 IU/l | |
| FDP 7 μg/mL | Na 141 mEq/l | |
| Ddimer 4.3 μg/mL | K 4.5 mEq/l | |
| ATⅢ 44 % | Cl 105 mEq/l | |
| Fib 427 mg/dL | Fe 9 μg/dl | |
| | HbA1c 5.4 % | |

【入院時画像所見】

腹部エコーでは胆嚢壁肥厚 (径15mm)，肝門部リンパ節腫大を認めた (図1)。

3phaseCTでは周囲に造影効果のある辺縁不整な，内部変性壊死と思われる low density area を多数認め，多発肝転移に矛盾のない所見であった (図2)。また，胆嚢壁の肥厚，傍大動脈リンパ節腫大認めた。胸部CTでは鎖骨上リンパ節腫大 (10mm大) を認めた。

下部消化管内視鏡ではS状結腸に径50mm大の半周性のType2病変と肛門側に径20mm大のType1病変を認めた (図3)。

注腸造影ではS状結腸に半周性のType2病変と肛門側にType1病変を認めた。

【生検結果】

S状結腸の径45mm大のType2病変：well differentiated carcinoma

肛門側の径40mm大のType1病変：tubular adenoma with severe atypia

【入院後経過】

S状結腸癌 (MPP0H3M1N3 StageⅣ 通過障害なし) の診断で，第16病日よりFOLFOX4 (5-FU +ロ



図1 腹部エコー：胆嚢壁肥厚，肝門部リンパ節腫大

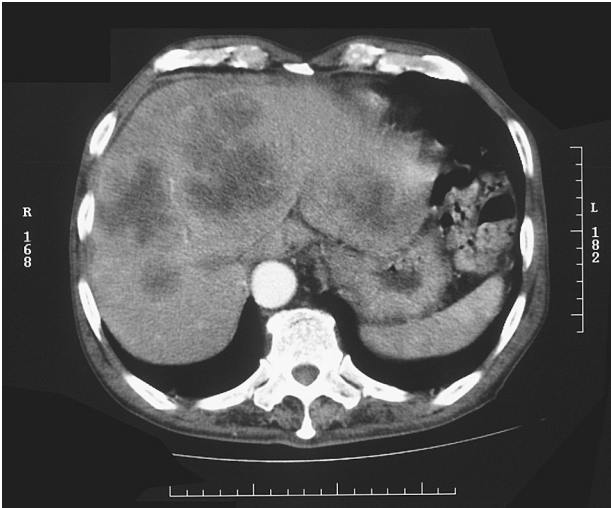


図2 CT：多発肝転移として矛盾のない所見

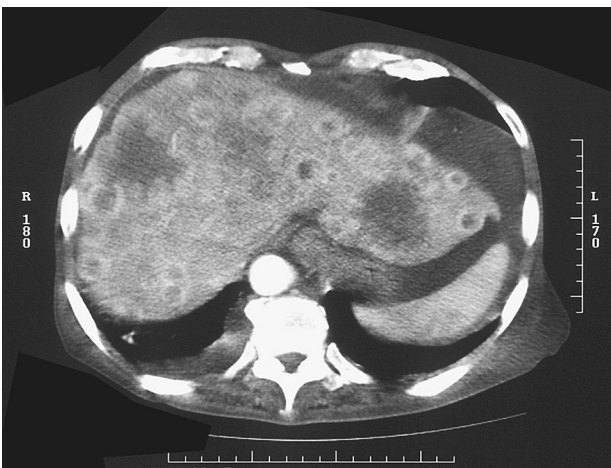


図4 CT：腫瘍影の増加

イコボリン+オキサリプラチン) 開始。1コース終了後CT, 内視鏡検査で評価はNC (CEA : 57.9/CA19-9 : 13099)。第51病日より FOLFIRI (アイソボリン+5-FU +イリノテカン) 開始。1コース終了後CTでは肝腫瘍は増大し, 辺縁造影効果のある腫瘍影の増加を認めPDと判定された(図4)。胆嚢病変の明らかな変化は認められなかった。CEAは38.8ng/ml, CA19-9は10876U/mlと上昇していた。2回目の化学療法後, 全身状態悪化したためBest Supportive Careの方針となる。第100病日頃より黄疸, 腹水増加等の肝不全症状進行し, 多臓器不全となり第127病日, 死亡した。

II. 病理解剖により明らかにしたい点

臨床診断はS状結腸癌 Stage IVであったが, 化学療法の反応性悪く, 当初胆嚢の腫瘍性病変を疑う所見もあったことから, 組織学的な癌の評価とあわせて, この結果を再評価する目的で剖検を行った。

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長164cm, 体重58kg。全身黄疸著明。全身るいそう著明。瞳孔散大同大。眼球結膜に黄疸あり。右鎖骨下にreserverあり。腹部は膨隆。右下腹部にdrainage tube留置。死斑背部に軽度。仙骨部に鬱血あり。右前腕に皮下出血あり。下腿に浮腫なし。

腹部切開にて剖検開始。心臓355g, 12×10×5.5cm。左室壁2cm。右室壁0.5cm。僧帽弁幅8cm, 三尖弁幅10cm。僧帽弁に石灰化あり。肺は左505g, 22×10×4cm, 右510g, 21×13×4.5cm。左肺上葉は無気肺, うっ血の所見。右肺はうっ血の所見。

肝臓2635g, 27×15×11cm。最大6cmの八頭状の腫瘍が多発(図5)。胆嚢は粘膜が著明に肥厚。胆嚢癌が強く疑われ組織学的精査を要する(図6)。脾臓は140g, 11×7.5×2.5cm。断面は軽度のうっ血を示す。膵臓は9×頭部3.5cm 体部2.5cm×2.5cm。膵頭リンパ節は腫大し, 出血壊死を示す。断面は正常で膵炎の所見なし。

腎臓は左140g, 11×6×3.5cm。右150g, 11×7×3cm。皮質は左0.5cm, 右0.5cm。断面は両側とも軽度のうっ血を認める。左右とも尿管に胆汁は見られない。副腎は左7g, 右5.2g。

腹腔には黄色透明の腹水7000mlが貯留。胃粘膜に軽度のうっ血を認める。胆汁の流出は良好。回腸粘膜にうっ血を認める。S状結腸に大きさ約7cm大の1+2型腫瘍を認め進行大腸癌の所見である。

睪丸は左31g, 右19g。断面はほぼ正常である。

以上から, 大腸癌, 胆嚢癌があり, 肝臓へ多発転移を来し, 肝不全, 腹水, 黄疸を来し死亡した症例と考える。癌死として問題ない所見と考える。

【肉眼解剖診断】

1. 二重癌 大腸癌+胆嚢癌
転移あり(肝臓), リンパ節転移あり(膵頭部リンパ節, 大動脈周囲リンパ節)
2. 腹水7000ml
3. 黄疸
4. 肺うっ血

【組織所見】

冠状動脈：石灰化著明な粥状動脈硬化症。

左心室：心内膜下で心筋の脱落が認められ, 慢性虚血性変化が考えられる。

心室中隔：心筋で一部に好塩基性変性が認められ, 加齢性変化の所見。周囲脂肪織では脂肪細胞の緊満感がなく, 低栄養に伴う変化の可能性があ

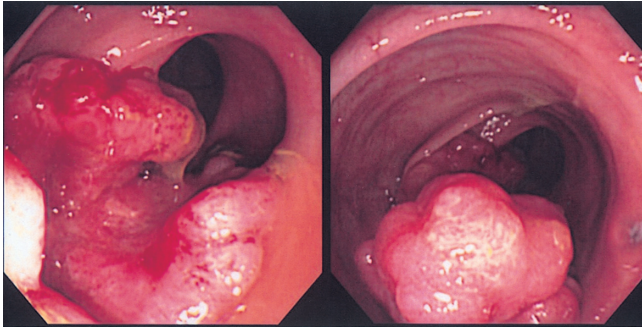


図3 内視鏡：S状結腸に2型病変と肛門側に1型病変

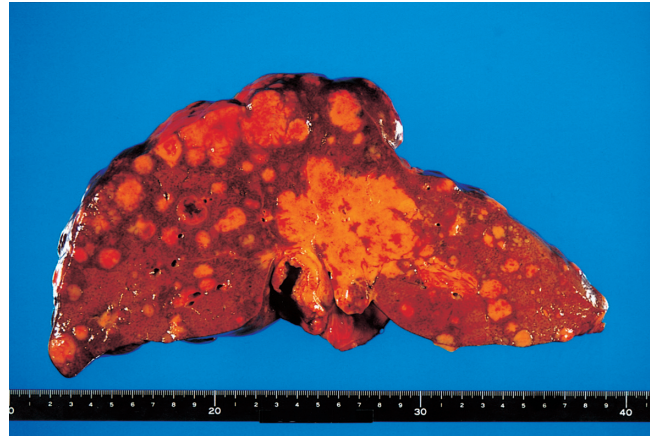


図5 肝臓：八頭状腫瘍の多発

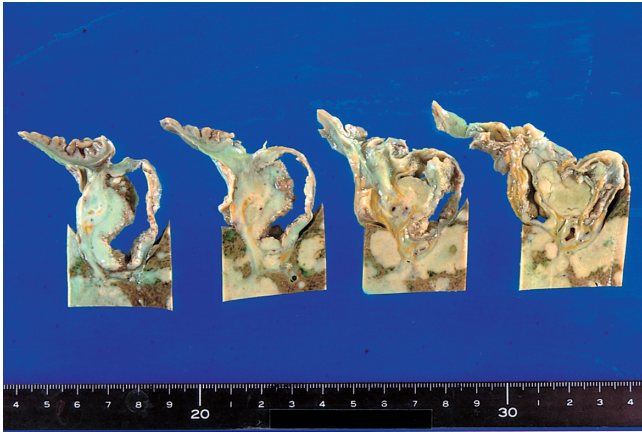


図6 胆嚢：著明な粘膜肥厚

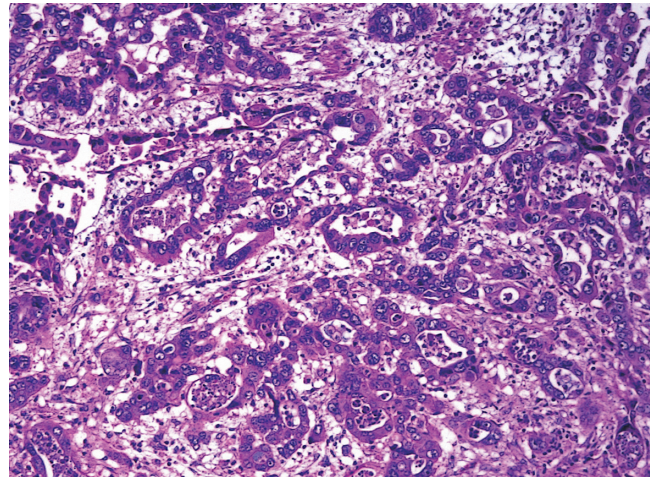


図7 胆嚢組織所見：中分化から低分化型の管状腺癌 (HE染色対物10倍)

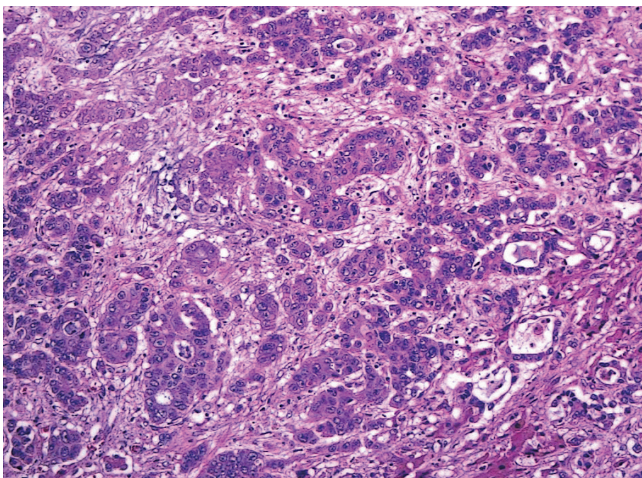


図8 肝腫瘍組織所見：中分化から低分化型の腺癌 (HE染色対物10倍)

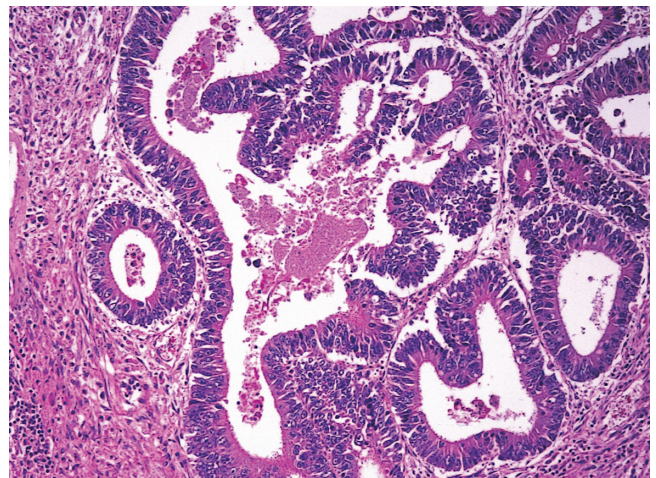


図9 大腸腫瘍組織所見：高分化型腺癌の所見 (HE染色対物10倍)

る。膠様変性も一部見られる。

- 右肺上葉：胸膜直下に径3mmの腺癌が認められる。
TTF-1(-), Surfactant apoprotein A(-)。
- 右肺下葉：肺胞内は好中球，マクロファージ，浸出液で充満しており気管支肺炎の所見。
- 胆 囊：胆嚢全周に腺癌が認められる。中分化型から低分化型管状腺癌の所見(図7)。肝への直接浸潤は明らかでない。
- 肝 臓：中分化から低分化型の腺癌が認められる(図8)。
- 臍 頭 部：臍内胆管内とその周囲に腺癌が認められる。黄疸の機序として，閉塞性黄疸もあったと考えられる。臍では大型化した臍頭が1個認められる。
- 肺門部，気管リンパ節，左副腎，傍大動脈リンパ節
：中分化から低分化型の腺癌が認められる。
- 大腸腫瘍：1+2型進行大腸癌，高分化型腺癌 tub1(図9)，pSS, int, INF b。低分化腺癌は認められない。

免疫染色の結果

| | CK7 | CK20 | MUC2 | CEA |
|-------|-----|----------|-------|-----|
| 胆嚢腫瘍 | ++ | partly + | - | - |
| 大腸腫瘍 | - | partly + | - | ++ |
| 右肺上葉 | ++ | - | - | - |
| 肺門LN | ++ | - | - | - |
| 肝 臓 | ++ | - | ほとんど- | - |
| 臍頭部胆管 | ++ | - | - | - |
| 左副腎 | ++ | - | - | - |
| 気管LN | ++ | - | - | - |
| n16 | ++ | partly + | - | - |

【病理解剖学的最終診断】

主病変

二重癌

- 胆嚢癌(主死因)中分化から低分化型管状腺癌 tub2-tub3 pT2N1M1 Stage IV (UICC)
転移あり 肝臓，左副腎，右肺上葉，肺門リンパ節，気管リンパ節，傍大動脈リンパ節
- 大腸癌 高分化型管状腺癌，pSS

副病変

- 腔水症 腹水7000ml
- 黄疸+黄疸腎
- 悪液質
- 右肺下葉気管支肺炎
- 粥状動脈硬化症+慢性虚血性心疾患

【総括】

胆嚢原発腺癌，大腸原発腺癌が認められ二重癌の所見。多臓器に転移性腺癌が認められた。免疫染色の結果は上記の通りである。転移性腺癌はいずれも Cytokeratin (CK) 7 強陽性。CK20は陽性像が一部で認められるのみである。多発転移をきたしたのは胆嚢癌で，そちらが主死因と考えられる所見であった。低栄養状態であり，癌死として問題のない所見。腹水貯留の主因と考えられた。全身の脂肪組織で，脂肪細胞が萎縮している印象があり，栄養状態悪化に伴う変化と考えた。臍頭部の臍内胆管に腺癌が認められ，閉塞状態である。黄疸の原因としては，多発肝転移による胆汁うっ滞の他，胆嚢癌の胆管粘膜を介した進展による閉塞性黄疸もあったと考えられた。

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- はじめから大腸癌の転移として矛盾のある所見は無かったか？例えば1群リンパ節の腫大は？
CT上は確認できなかった。病理解剖学的にはリンパ節のサンプリングを行っておらず不明。
- 胆嚢癌を疑う所見は無かったのか？
ERCPで進展不良などあれば胆嚢癌疑う事はできたが，進展不良は無かった。
あるいは胆汁細胞診でClass Vが出るような事があれば胆嚢癌の診断できた可能性はある。
- 肝内に多発する腫瘍は形態が異なるものもあるが大腸癌の転移は存在しなかったのか？
全てをサンプリングしたわけではないので不明である。
- 胸水コントロールは？
利尿剤，減塩，水分制限，穿刺ドレナージにてコントロールされていた。
- どの時点でマクロで二重癌と評価したのか？
胆嚢内腫瘍を肉眼的に観察した時点で評価できた。
- 大腸癌の1型病変と2型病変では組織学的な違いは無かったのか？
どちらも高分化腺癌で病理学的に違いは無かった。
- ALP, γ GTP 高値であったが胆嚢癌の精査は行わなかったのか？
ERCPで進展不良など無く，大腸内視鏡検査で大腸癌が見つかってしまったので大腸癌と多発肝転移を第一に疑った。ALP, γ GTPは胆道系の炎症性疾患でも上がり，T.Billの上昇も無く，閉塞性病変も無かったため，積極的に胆嚢癌を疑わなかった。
- もしはじめから胆嚢癌を診断していた場合，化学療法のレジメは変わっていたか？

胆嚢癌の多発肝転移と認識していても、当時はゲムシタピン (ジェムザール) の適応は認可されておらず、いずれにしても FOLFOX4, FOLFIRI を選択したであろう。

V. 症例のまとめと考察

胆嚢癌と大腸癌の二重癌の1例を経験した。胆嚢壁の肥厚、胆道系酵素の上昇があったが、ERCP で進展不良

など無く、閉塞性病変も無かったため、積極的に胆嚢癌を疑わなかった。内視鏡検査で大腸癌が見つかったため、大腸癌及び多発肝転移を第一に考えた。胆嚢癌、大腸癌ともに腺癌が多く、肝生検が行われていたとしても多発肝転移の原発巣の診断としては困難であったと推定された。胆嚢癌及び多発肝転移との診断が得られていたとしても、化学療法のリジメは同一であり、残念ながら予後が変わる事は無かったと考えられた1例であった。