

臨床病理検討会報告

肝転移を合併した進行胃癌の1例

臨床担当：相坂和貴子（研修医）・成瀬 宏仁（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 advanced gastric carcinoma with hepatic metastases

Wakiko Aisaka, Hirohito Naruse, Kazuhiro Kudoh, Norihiro Shimoyama

Key words : gastric carcinoma — hepatic metastases — chemotherapy

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】 50歳代男性

【主 訴】 全身倦怠感

【現病歴】

某年8月下旬より、全身倦怠感、食欲不振を自覚。3—4 kgの体重減少を認めた。9月近医内科を受診したところ、Hb8.1g/dlの貧血、CT上肝に多発低吸収域、上部消化管内視鏡にて胃体上部前壁の3型腫瘍を認めた。精査加療目的に当院消化器科紹介受診となった。

【既往歴】

下肢静脈瘤。高血圧なし、高脂血症なし、糖尿病なし。

【家族歴】 特記事項なし。

【生活歴】 飲酒歴なし。喫煙歴なし。アレルギーなし。

【入院時現症】

JCS 0 PS 1

身長170cm 体重62kg 脈拍88/分・整 眼瞼結膜に貧血あり 表在リンパ節触知せず

腹部：平坦、軟 腫瘍触知せず 肝脾触知せず

【入院時検査所見】

血液検査所見：

末梢血 WBC $0.97 \times 10^4 / \mu\text{l}$ (Neutro80% Lymph12% Mono7% Eosino1%), RBC $332 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb8.7g/dl, Hct27.3%, MCV82.2fL, Plt $35 \times 10^4 / \mu\text{l}$.

生化学 T-bil0.5mg/dl, TP7.1g/dl, Alb4.1g/dl, ZTT3.6U, GOT41IU/l, GPT18IU/l, LDH803IU/l, ALP470IU/l, γ GPT114IU/l, ChE210IU/l, Amy186IU/l, BUN17mg/dl, Cre0.9mg/dl, CPK129U/l, Na139mEq/l, K4.1mEq/l, Cl101mEq/l, Fe14 μ g/dl, UIBC332 μ g/dl.

血清学 CRP2.9mg/dl, GLU107mg/dl, IgG1138mg/dl, IgA315mg/dl IgM36mg/dl HbsAg (—) HCV (—) TPHA (—).

腫瘍マーカー CA19-9 21386ng/ml, CEA71.2ng/ml.

胸部Xp：CPA 鋭，CTR43%，肺野に異常影は認められない。

腹部Xp：異常ガス像なし。

心電図：NSR，HR81，異常波形なし。

呼吸機能：%VC119.4% FEV1秒79.9。

上部消化管内視鏡：胃角部小彎にBorrmann3型病変を認める。径5cm以上，中心潰瘍あり。周堤は崩れており辺縁不明瞭。易出血性でoozingあり。生検結果→Group V (pap.)。

上部消化管バリウム造影（図1）：食道，球部に異常所見なし。胃角部小彎に最大長7cmの隆起性病変あり。表面の凹凸不整，境界明瞭，一部不明瞭。全体のふくらみは良好である。→胃癌原発巣ML3型（SS以深）の診断。エコー：肝内両葉に径5cm大までの低エコー腫瘍を多数認めた。右肝静脈の圧排所見もあり。

腹部CT（図2）：①胃小彎から幽門後壁にかけてびまん性の壁肥厚あり，不整な造影効果を伴っている。漿膜面にやや毛羽立ちあり漿膜面に突出していると考えられ



図1 上部消化管Ba造影：胃角部小彎に最大長7cmの隆起性病変

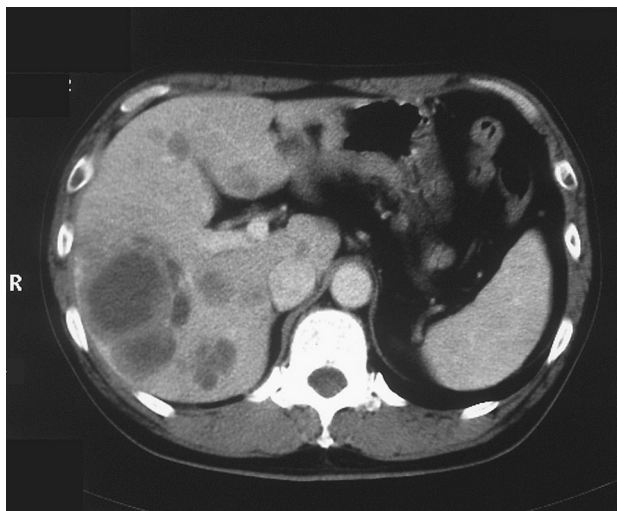


図2 腹部造影CT：胃小彎から幽門後壁にかけて壁肥厚，肝臓に低吸収域を多数認める

る。②肝多発転移巣あり ③リンパ節腫大(＃1, 2, 3, 12b)を認める。

→胃癌 T3N3H1の診断。

胸部CT：肺転移なし。縦隔リンパ節転移なし。

【診断】 胃癌 (pap) T3N3H1 Stage IV

【治療計画】

胃癌 Stage IVに対する治療（全身化学療法），出血性貧血に対する治療，全身状態の改善。

【入院後経過】

<第1回目入院>

入院時，腫瘍出血によると考えられる貧血あり (Hb 8.7g/dl)，鉄剤投与開始。第3～5病日の3日間 MAP 各2単位投与し，投与後11.2g/dlに回復した。

第9病日より①TS-1 120mg/day (BSA1.69m²) 1コース目開始（4週連続投与）したが，明らかな副作用なく経過。第12病日 (day4) LDH1274IU/l まで一旦上昇するが，その後は順調に減少し (LDH617IU/l) TS-1が奏効しているものと考えられた。

第24病日 退院，外来化学療法へ移行となった。

<外来>

①-1クール目終了後の評価CTでは肝転移，リンパ節転移は縮小傾向を認め，①-2クール目開始となる。終了時の評価CTで胃癌，肝転移，リンパ節転移の増大傾向を認めた。評価はPD。レジメ変更のため再入院となった。

<第2回目入院>

第101病日 再入院。第106病日から2nd lineとして②CDDP20mg/body (day1-5)+CPT100mg/body (day1, 15) 開始となった。第122病日 (day17) にGrade3の白



図3 腹部CT (④-1クール終了後)：多発性肝転移は増大傾向

血球減少をきたし，G-CSF300 μ /day投与開始。終了後，腫瘍マーカーCEA，CA19-9の低下を認めたものの，評価CTでは，胃癌病変の大きさに変化はなく，肝転移は増大と縮小が混在している状態であった。効果判定はNC。継続は困難であり，1コースで終了。3rd lineへ移行となった。一時退院へ。

<第3回目入院>

第148病日再入院。第149病日3rd line③タキソテール40mg/body biweekly投与開始。治療開始13日経過後もLDH低下認められなかったため，第162病日④CPT-11 100mg/day (A法)へ変更。第187病日 吐血あり，上部消化管内視鏡施行したところ腫瘍部から出血が認められた。heat probe焼却止血し，MAP, FFP投与。1クール終了後のCT (図3)では多発性肝転移は増大傾向であった。評価はPD。

第200病日 ⑤タキソテール40mg/body biweeklyに変更し投与を行うが，胃癌からの出血が間欠的に繰り返し，支持緩和療法 (BSC) の方針となる。

輸血，内視鏡的止血を施行するが，病勢は進行。第235病日 永眠された。

Ⅱ. 臨床上の問題点

1. 化学療法の効果
2. 腫瘍の浸潤度
3. 転移性病変の検索

Ⅲ. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長170cm，体重62.5kg。栄養状態不良。全身皮膚に

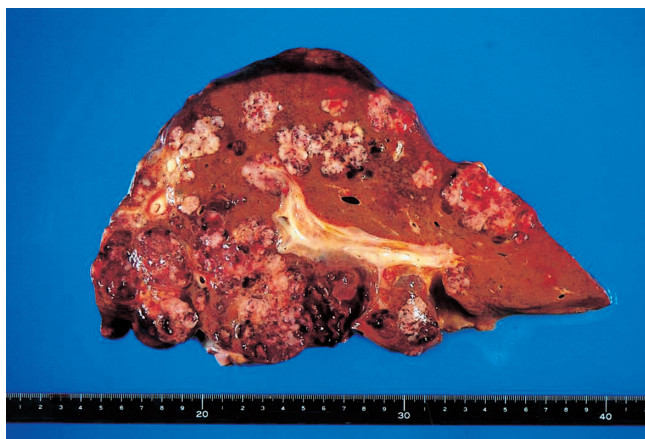


図4 肝臓に八頭状の転移性腫瘍

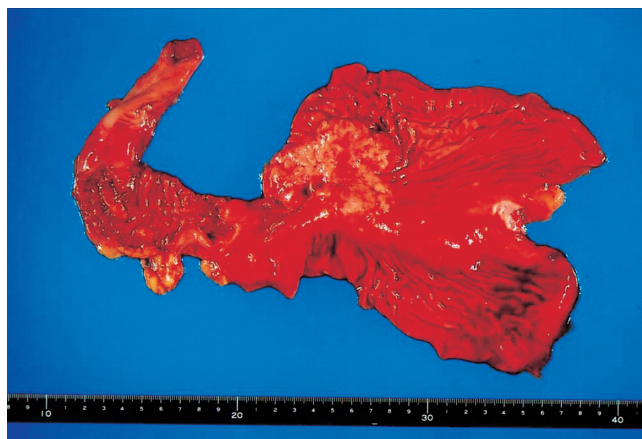


図5 胃幽門部の3型腫瘍

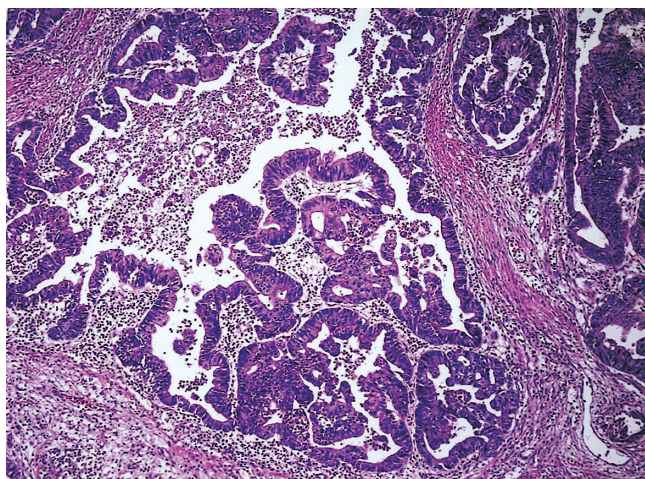


図6 胃腫瘍：高分化型管状腺癌（HE 染色）

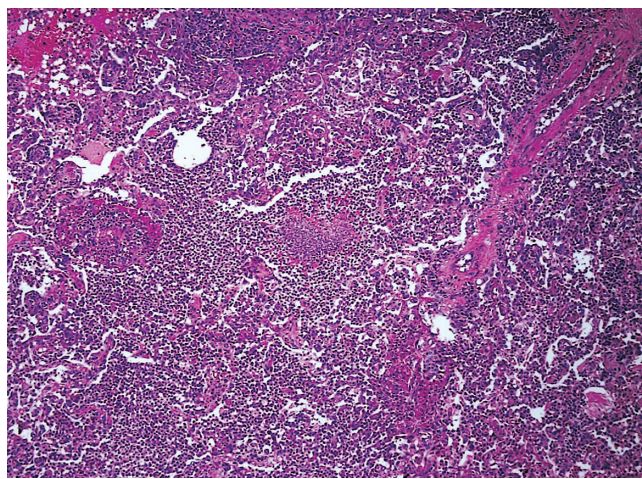


図7 肺炎（HE 染色）

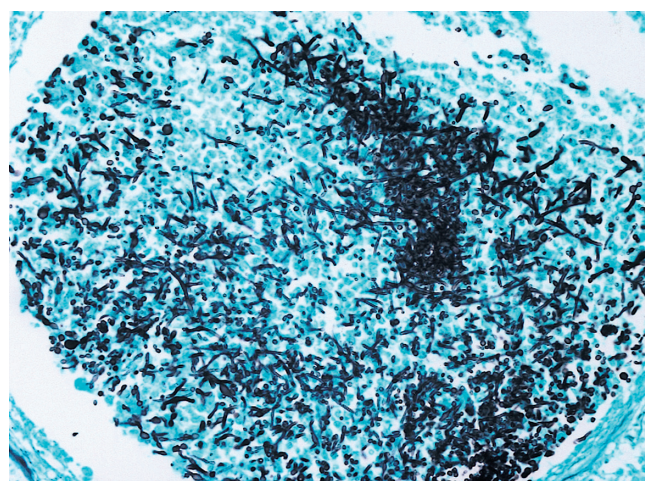


図8 肺：真菌性肺炎（Grocott 染色）

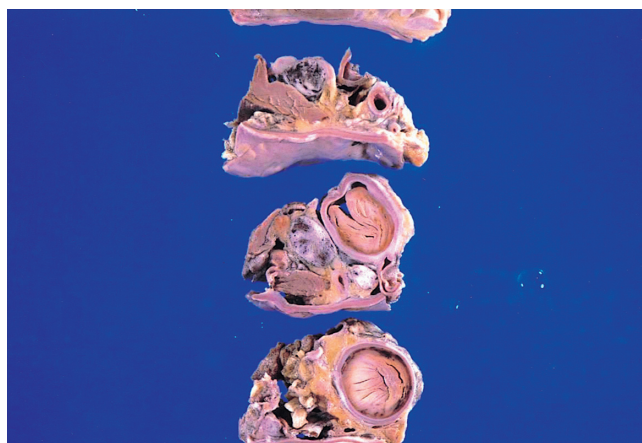


図9 静脈血栓症

軽度黄疸。瞳孔散大左右同大。眼球結膜に黄疸あり。体表リンパ節触知せず。死後硬直ほぼなし。左鎖骨下にIVHの瘢痕。下腿浮腫なし。死斑はほとんど見られない。

腹部切開にて剖検開始。腹部皮下脂肪厚は2 cm。腹水は少量。

心臓360g, 13×11×5 cm。左室壁厚1.7 cm。右室壁厚0.5 cm。僧帽弁幅9 cm。三尖弁幅12 cm。左室, 右室の血栓を認めるが死後変化と考える。左肺405g, 23×10×3 cm, 断面はうっ血の所見。右肺710g, 23×14.5 cm, 断面はうっ血水腫の所見。

肝臓3140g, 27×19×13 cm。黄白色調, 八頭状の転移性と思われる結節を多数認める(図4)。一部出血を伴う結節あり。胆汁の流出は良好。脾臓215g, 11.5×8×3 cm。断面は軽度うっ血。膵臓90g, 16×頭部5 cm, 体部4 cm, 尾部2 cm×2.5 cm。断面は正常で明らかな壊死や出血なし。

左腎150g, 12×6×3.5 cm。右150g, 10.5×6×3 cm。皮質厚は左右とも0.5 cm。左右とも尿管内にEiterなし。断面は左右とも著変なし。副腎は左5 g, 右3 g。辜丸は左25g, 右21g。

胃の幽門前壁から胃角部に6.5×6 cmの3型腫瘍あり(図5)。陥凹部に出血点と見られる露出血管あり。胃内容は血腫である。十二指腸内容は血液である。小腸, 大腸にはタール便が充満している。

以上から, 胃癌による癌死として問題ない所見である。胃癌からの出血による出血性ショック, 肝転移による肝不全, 肺うっ血水腫による呼吸不全が死因であると考えられた。生前CRP高値を示しており, 転移性腫瘍壊死巣の感染の有無を組織学的に精査する必要がある。

【肉眼解剖診断】

1. 胃癌 転移あり(肝) リンパ節転移あり
2. 上部消化管出血
3. 肺うっ血水腫

【病理解剖学的最終診断】

主病変

胃癌 高分化型管状腺癌(tub1) pT3 pNX (UICC) pN3(規約) M1 Stage IV

転移あり 肝臓 大動脈周囲リンパ節, 膵周囲リンパ節 副病変

1. カンジダ症(カンジダ性肺炎(直接死因)+腎カンジダ症)
2. 消化管出血+タール便
3. 粥状動脈硬化症
4. 静脈血栓症
5. 過形成性骨髄

【総括】

胃の腫瘍は組織学的には高分化型の管状腺癌であった(図6)。著明な肝転移が認められ, 低栄養状態でもあり, 癌死として問題のない所見である。肝転移巣では壊死が著明であったが, 感染は明らかでなかった。肺では滲出液貯留, 炎症細胞浸潤, 微小膿瘍, 血管侵襲性の化膿性肉芽腫の形成が認められた(図7)。PAS染色, Grocott染色で真菌が確認され, 真菌性の肺炎の所見であった(図8)。菌種としては, カンジダが考えられた。呼吸不全が直接死因と考えられた。腎臓では, 顕微鏡的に確認可能な化膿性肉芽腫が形成され, 真菌が認められる。カンジダによる敗血症があったと推定され, 生前のCRP高値の原因と考えられた。消化管内には著明な出血とタール便の貯留が認められ, 貧血の状態であったと推定された。大動脈近傍の静脈には白色血栓が認められた(図9)。下大静脈または上腸間膜静脈と推定されるが, 同定困難であった。真菌による敗血症と消化管出血による貧血により, 骨髄が過形成性となったと推定された。

Ⅳ. 臨床病理検討会における討議内容

1. 化学療法の効果はどう判断したのか

臨床的にはLDH, 腫瘍マーカーの変動, 肝転移巣の縮小率によって評価した(表1)。血清LDH活性の上昇は組織破壊の程度と相関する。通常は血液疾患(特に悪性リンパ腫)で用いられるが, 消化器疾患ではLDH700IU/lを超えた場合, マーカーとして用いることが可能である。本症例では初診時より著明なLDH上昇を認めたが, 化学療法に対して反応性を示していることから, 転移性肝癌の病勢を反映していると考えられ, 治療効果判定の指標として用いることができた。TS-1導入後, 一過性の上昇が見られるがこれは抗癌剤による腫瘍細胞の破壊によるものと考え, その後は低下傾向を認めたため奏効していると判断された。

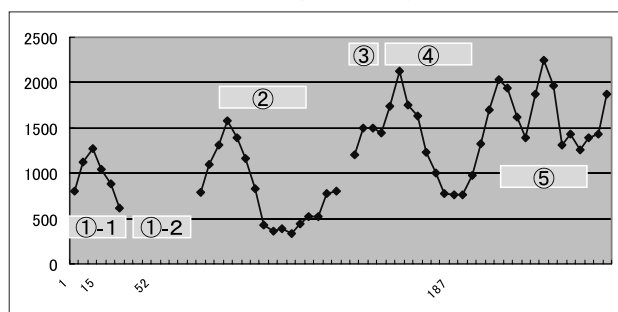
2. 内視鏡下の生検で検出されたのは乳頭状腺癌のみであったが, 剖検で摘出された胃や肝臓に低分化腺癌や内分泌癌の成分はなかったのか? バリウム所見では全周性浸潤が疑われるが。

病理所見では肝転移巣は高分化型管状腺癌 tub1であった。剖検切り出しでは1ヶ所しか断面観察していない。胃幽門部に関してさらに検討する必要がある, 追加で切り出しを行う。

3. ①—2コース目終了時, 胃内視鏡的には改善していたのか。

びらんが縮小しており内視鏡的には化学療法有効と考えた。

表1 血清LDHの推移



化学療法

- ① TS-1 120mg/day (4週連続投与)
- ② CDDP 20mg/body (day 1～5) + CPT-11 100mg/body (day 1, 15)
- ③ タキソテール 40mg/body biweekly
- ④ CPT-11 100mg/day (A法)
- ⑤ タキソテール 40mg/body biweekly

4. 死亡直前のヘモグロビンの値は。

死亡2日前はRBC125万/ μ l, Hb3.9g/dlであった。

5. BSCに変更になった理由は。

転移病変がPDであり、胃出血も化学療法では制御できないと判断された段階でBSCへの変更とした。

6. CEAがあまり下がっていないが、治療の意味はあったのか。

各種抗癌剤に対し奏効率はなかなか得られなかったが、長期的な戦略により生存期間の延長を確保できた。QOLを保ちながら死への覚悟を待つ時間を作るのも化学療法の役割の一つである。

7. 静脈血栓症(図9)は下大静脈血栓症でよいのではないかという意見が出た。

V. 病理解剖追加所見

胃幽門部の癌に関して切り出しを行い、幽門部全周性癌浸潤の有無を検討した。

癌は主腫瘍に局限しており、全周性の癌浸潤は認められず、通常の3型胃癌として問題ない所見であった。por, sig, 内分泌細胞癌の成分は認められなかった。

VI. 症例のまとめと考察

- 本症例は切除不能の進行胃癌と診断され化学療法開始となった。初診時には腫瘍からの出血性貧血を認めている。病理学的に、胃癌からの出血による出血性ショック、肝転移による肝不全、肺うっ血水腫による

呼吸不全が直接死因となり、第258病日で死に至った症例である。

- 手術不能進行再発胃癌に対する化学療法については、best supportive care (BSC) を対象とした4回のrandomized control trialが施行されており、いずれの検討でもBSCの生存期間3～4カ月に対して化学療法群9～12カ月と化学療法による生存期間の有意の延長が報告されている。また少数例ではあるが長期生存(5年以上)も得られている¹⁾。したがって、PSが保たれており、T4あるいは高度リンパ節転移症例(N3多数), P1, H1以上またはその他のM1を有する初回治療あるいは再発症例、非治療切除症例に対して化学療法は積極的に考慮される治療であると考えられ、今回の治療開始に至った。
- 現在、進行胃癌に対して本邦で主に用いられている薬剤はTS-1をはじめとする経口フッ化ピリミジン製剤, DTXとPTXのタキサン製剤, CDDP, CPT-11である。TS-1の奏効率の高さ(44～49%)が注目され、本剤が外来投与可能であることから進行胃癌に広く用いられるようになってきた。またTS-1 failure症例に対するsecond line therapyに関する検討も進められており、DTX + CDDP, CDDP + CPT-11の奏効率はそれぞれ25%, 55%と報告されている^{2) 3)}。
- 本症例における化学療法の意義は癌の進行に伴う臨床症状発現の遅延、および生存期間の延長であった。各種抗癌剤に対し肝転移の奏効率はなかなか得られにくいものであったが、一回勝負ではなくsecond, third lineと長期的な戦略を考慮したことで、生存期間の延長を確保できた。また、最終的に化学療法ではコントロール不良の出血が遷延しこれが直接死因となったが、第187病日まで治療は継続されており、症状出現を遅延させる効果もあると思われた。

【参考文献】

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン
- 2) 小泉和三郎，他：胃癌化学療法の進歩．日本内科学会雑誌．2005；94(6)：85-91
- 3) 中村 朗，他：切除不能胃癌に対するbest supportive care (BSC) の長期成績．日癌治会誌．1995；30：1488