

臨床病理検討会報告

同時に発見され外科的切除を施した 重複癌の1例

臨床担当：横山 拓史 (研修医)・原 豊 (消化器病センター外科)
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 found at the same time which were surgically resected.

Hiroshi YOKOYAMA, Yutaka HARA, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key words : double cancer – gastric cancer – hepatocellular carcinoma

I. 臨床経過及び検査所見

【症 例】 70代 男性

【主 訴】 食欲低下

【家族歴】 特記すべき事項なし

【既往歴】

脳幹梗塞, 高血圧, 糖尿病, 糖尿病性腎症
アルコール多飲歴あり (1日焼酎3-4合)

【現病歴】

入院2ヶ月前より食欲低下を自覚し当院消化器科外来初診となった。上部消化管内視鏡検査を施行したところ胃癌を認め、腹部超音波検査で肝腫瘍を認めたため精査加療目的に入院となった。

【入院時検査所見】

<血算>

WBC $183 \times 10^2 / \text{mm}^3$ RBC $350 \times 10^3 / \text{mm}^3$
Hgb 10.2g/dl Ht 31.8% Plt $39.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$

<生化>

T.bil 0.3mg/dl TP 7.2g/dl Alb 3.4g/dl
AST 70U/L ALT 77U/L ALP 174U/L
 γ GTP 92U/L LDH 148U/L BUN 27mg/dl
Cre 1.1mg/dl Na 134mEq/L K 4.7mEq/L
Cl 100mEq/L CRP 2.6mg/dl

<腫瘍マーカー>

CEA 2.4ng/ml CA19-9 225U/ml
AFP 2.9ng/ml PIVKA II 372mAU/ml

<感染症>

HBsAg (-) HBsAb (-) HCVAb (-)

【画像所見】

上部消化管内視鏡検査:

胃幽門部に出血を伴う全周性の3型腫瘍を認め、狭窄が強く、内腔は内視鏡がかろうじて通過する太さであった。幽門輪の同定は不可能であった。生検の結果

は tub1-2 の Group V であった。

腹部超音波検査:

肝臓は肝縁が鈍、表面不整、内部エコー粗雑であり慢性肝炎の所見を認めた。S3には肝外に突出する辺縁低エコー、内部モザイク状の $35 \times 36 \times 25 \text{mm}$ 大の腫瘍性病変を認め、原発性肝細胞癌を疑う所見であった。

上部消化管造影検査:

幽門部に 35mm 長の狭窄像を認めた。

腹部CT検査:

胃幽門部に全周性の壁肥厚を認めた。幽門部周囲との境界は明瞭であった。リンパ節は #3, 5, 6 が $10 \sim 20 \text{mm}$ 大に腫大していた。肝 S3 に 35mm 大の結節を認め、dynamic CT では造影早期濃染、後期の洗い出し像を認め、原発性肝細胞癌を疑う所見であった。S6 に 10mm 大の早期濃染像を認めた。

腹部血管造影検査 (CTA, CTAP):

左胃動脈から左肝動脈が分岐する解剖学的変異を認めた。肝 S3 に CTA で早期濃染 (図1), CTAP で被膜を伴う造影欠損を認めた。S6 に 10mm の結節影を認

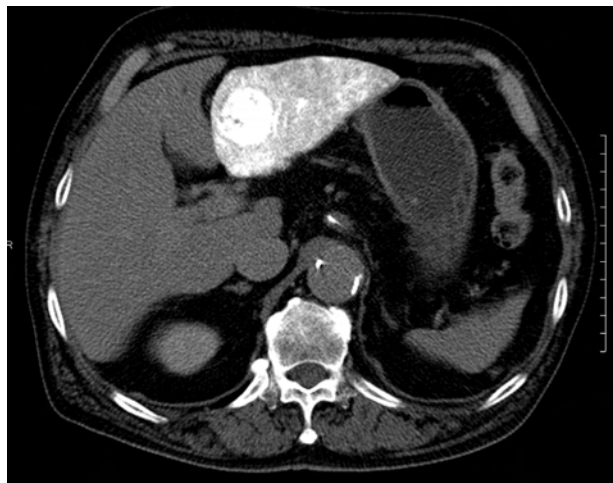


図1 造影CT: S3に35mm大の早期濃染

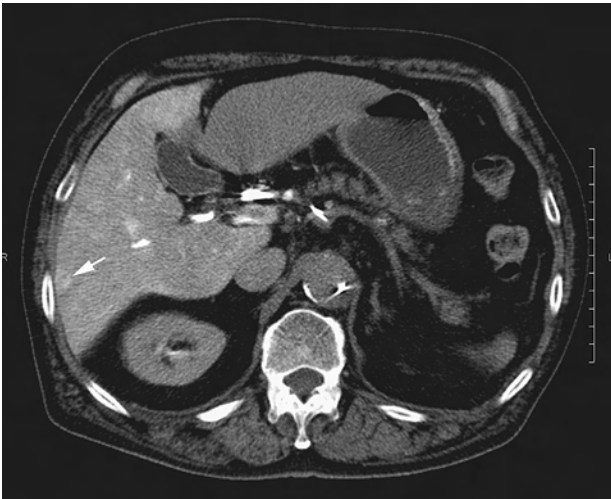


図2 造影CT：S6に10mm大の早期濃染（矢印）

めた（図2）が、造影剤不十分のためCTA, CTAPでの判断は困難と判断した。

腹部MRI検査（SPIO）：

肝S3に36mm大の腫瘤を認めた。S6に8mmの腫瘍性病変を認めた。

腹部造影超音波検査：

肝S3病変部では、造影早期に腫瘍全体がほぼ均一に造影された。造影後期の洗い出しは軽度であった。S6に8mm大の造影欠損を認めた。

＜その他の画像所見＞

胸部Xp：左下肺野にわずかな網状影を認めた。

腹部Xp：異常所見なし。

安静時心電図検査：NSR HR75 ST変化なし

下部消化管内視鏡検査：

横行結腸に3mm大の polyp を認めた。

心臓超音波検査：軽度左心・大動脈の肥大を認めた。

肺活量検査：

VC 2.85 %VC 62.8 FEV1.0% 81.76

拘束性換気障害を認めた。

胸部CT検査：

肺野末梢にブラの多発を認めた。大動脈遠位弓部が46mmと軽度拡大を認めた。

骨シンチグラム：

異常所見なし。明らかな骨転移は認めなかった。

頭部MRI検査：

異常所見なし。明らかな脳転移は認めなかった。

【肝予備能】

Child-Pugh分類：Grade A

Liver damage：Grade A

【入院後経過】

胃の狭窄が強いため経口摂取は重湯までとし、点滴を行った。入院後の腹部超音波検査で肝臓に腫瘍性病変を

認めたため、胃、肝臓の両方に対して精査を行った。

①胃癌

幽門部の壁肥厚が強いが周囲との境界は明瞭であること、I群リンパ節の腫脹を認めること、明らかな遠隔転移は認めないことからcStage II（T2N1M0）と診断した。

②肝腫瘍

腹部CT検査等の結果より原発性肝細胞癌が最も考えられた。肝S3病変はCT検査にて早期濃染、後期相での洗い出しを認め古典的肝細胞癌に最も近い画像所見であった。

肝S6病変は血管造影検査ではCTAPでdefect像を示し、CTAでは早期濃染を認めるものの洗い出しは明瞭ではなかった。原発性肝細胞癌としては典型的ではなかったが右葉のCTA時の造影剤の量が少ないことからCTAでの判断は困難と考えられ、腹部造影超音波検査Kupffer相での腫瘍描出、腹部MRI検査（SPIO）の取り込み低下所見と併せて原発性肝細胞癌と診断した。

以上より肝腫瘍はS3に35mm大、S6に8mm大の肝細胞癌cStage III（T3N0M0）と診断した。

HBsAg（-）、HBsAb（-）、HCVAb（-）であること、飲酒歴、超音波検査による慢性肝炎の所見よりアルコール性肝炎を基礎疾患とした原発性肝細胞癌と診断した。

手術を目的として耐術能の評価、肝予備能精査を行った。大動脈弓の軽度拡大、肺の軽度気腫性変化と嚢胞、高血圧、糖尿病など冠危険因子を認めたが耐術能は保たれていると判断した。肝予備能は上記のとおり低下は軽度であり、外側区切除は可能と判断した。

第14病日胃癌に対して幽門側胃切除、肝腫瘍（肝細胞癌疑い）に対して肝外側区切除、S6部分切除目的に外科へ転科した。

第19病日手術を施行した。

手術時間 5：41 出血量 600g

術前診断：胃癌，原発性肝細胞癌（S3，S6）

術後診断：胃癌，原発性肝細胞癌（S3，S6）

術式：幽門側胃切除，肝外側区域切除，

肝部分切除（S6），予防的胆嚢摘出術

郭清：D2

再建：Roux-en Y

術中経過：

開腹したところ胃病変部を認め、深達度は肉眼的にT3（SE）と判断した。肝下面に黄色腹水を認め、洗浄細胞診を提出したがClass IIであった。胃癌に対しては定型的に幽門側胃切除を施行した。胃癌は幽門輪にかかっていたが、臍頭部まで十二指腸を切除することで遠位断端は15mm程度確保した。

胃癌切除後、肝切除に移行した。肝外側区域切除を施行し、S6は電気メスを用いて部分切除した。肝両葉表面に白色結節が散在していたが、それらに関してはS3表面の結節を切除し病理学的に検索する方針とした。

胆嚢を摘出後、Roux-en Y、結腸後で胃の再建を行い、問題なく手術を終了した。

手術病期

胃癌：sT3 (SE) sN1 sM0 sStage IIIa

肝癌：sT3 sN0 sM0 sStage III

術後病理

胃癌：pT3 (SE) pN0 pH1 fStage IV

肝癌：pT2 pN0 pM0 fStage II

S6病変部、S3表面の白色結節は胃癌肝転移の診断であった。

術後経過：

3POD

右胸水貯留を認め、ドレナージで軽快した。

7POD

MRSA 腸炎を発症し、バンコマイシン内服で加療した。

8POD

十二指腸断端の縫合不全を認めたがドレナージが有効なため保存的に治療する方針とした。

11POD

食事を開始した。ドレナージ交換を繰り返し縫合不全部の瘻孔化を認めた。

32POD

ドレナージ刺入部の皮膚のびらんに対する疼痛が強いため、ブプレノルフィン（レペタン、以後レペタン）0.4mg/dayの持続投与を開始した。

34POD

傾眠傾向を認めレペタン投与を中止したが、この際に誤嚥性肺炎を併発した。抗生物質、理学療法で治療したが肺炎は遷延、MRSA 肺炎へと移行した。

47POD

呼吸苦が増悪したためICU入室し、挿管、人工呼吸管理となった。MRSA 肺炎からARDS, sepsis, DICを併発し、CHDF、ステロイドパルス療法を行ったが改善を認めなかった。

65POD

永眠。

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 死因の検索
- 敗血症の原因

- 腹部縫合不全部の評価と死因との関連性
- 敗血症につながる感染巣の有無
- 多臓器転移の有無
(転移があるのであればその原発巣)

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長175cm、体重53.5kg。体格ほぼ正常。黄疸あり。両上眼瞼、口周囲、頸部から前胸部、右手首背側、右鼠径部に皮下出血あり。右心窩部に2本、その7cm外側に1本ドレナージチューブが留置されている。瞳孔は軽度散大し左右とも4mm。眼球結膜黄疸あり。死斑背部に軽度。死後硬直ほとんどなし。下腿浮腫軽度。

胸腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚胸部1cm、腹部4cm。腹水貯留なし。横隔膜の高さは術後の癒着のため測定不能。胸水左200ml、右150mlだが血液混入を含む。心嚢液黄色透明で少量。屍血量600ml。

心臓 550g、12×11.5×6.5cm。左室壁厚 1.8cm。右室壁厚 0.5cm 僧帽弁幅 9.5cm。三尖弁幅 12cm。左右肺動脈に血栓なし。

左肺 735g、24.5×11.5×6.5cm。右肺 1035g、25×12×4.0cm。両肺共に著明な肺水腫の所見(図3)。気管支には明らかな粘液は認められなかった。右肺下葉の肺動脈に血栓が認められた。また、右肺下葉尾側に器質化した部分が認められた。声門から10cmの気管粘膜はうっ血、浮腫があり気管内チューブのカフの圧排によると考えられた。

上腹部臓器を一塊として摘出した。胃は幽門側胃切除術後。空腸との吻合部には局所再発は認められなかった。十二指腸断端周囲は癒着化しているが明らかな膿瘍の形成は認められなかった。肝臓は外側区域S6部分切除後で1130g、18×14.5×9cm。やや硬度があり慢性肝炎が考えられる所見(図4)。また、肝内胆汁うっ滞が考えられた。外側区域切除断端には線維化が認められ、食道が癒着していた。総胆管内には胆汁は認められなかった。脾臓 45g、8.5×5×2cm。3×2.5cmの黒色病変が認められ急性の脾梗塞が考えられる所見。膵臓14×頭部5、体部3、尾部2×2cm。剖面では出血壊死、鹼化が認められ急性出血性膵炎の所見(図5)。周囲の脂肪壊死、滲出液貯留が目立たず、全身性炎症反応症候群 systemic inflammatory response syndrome (SIRS) に伴う2次性の膵炎と考えたい所見。

左腎臓 205g、11.5×6×4cm。皮質厚 0.5cm。右腎臓 190g、12×6×4cm、皮質厚 0.5cm。外表面は顆粒状で皮質髓質境界が不明瞭であり良性腎硬化症が考えられる所見。左副腎 7.5g。右副腎 6.5g。左睾丸 28.5g。

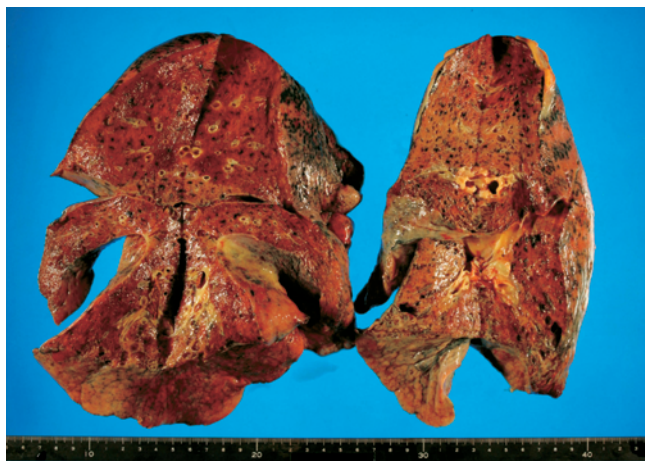


図3 肺：最終的には器質化肺炎の診断

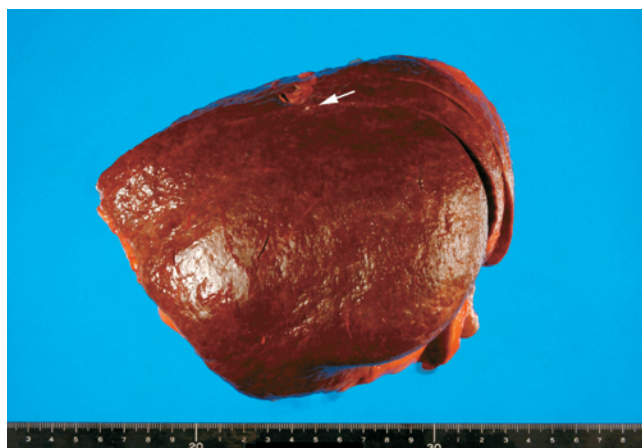


図4 肝臓：最終的には肝硬変の診断。小結節（矢印）は最終的に胃癌の転移の診断

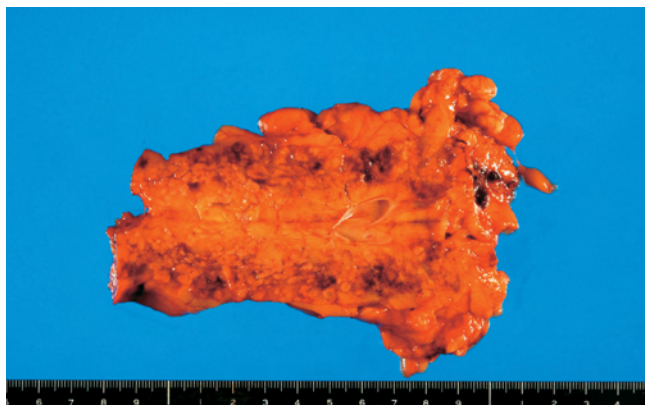


図5 脾臓：急性出血性脾炎の所見



図6 肝腫瘍：腺癌の所見で胃癌の転移と診断 (HE 対物4倍)

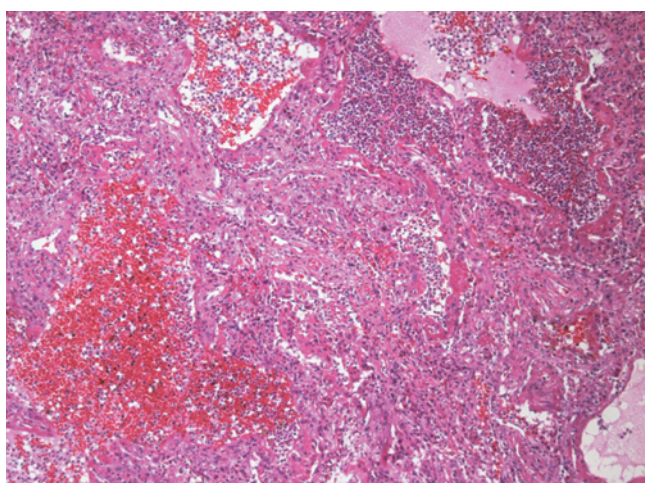


図7 肺：器質化肺炎の所見 (HE 対物10倍)

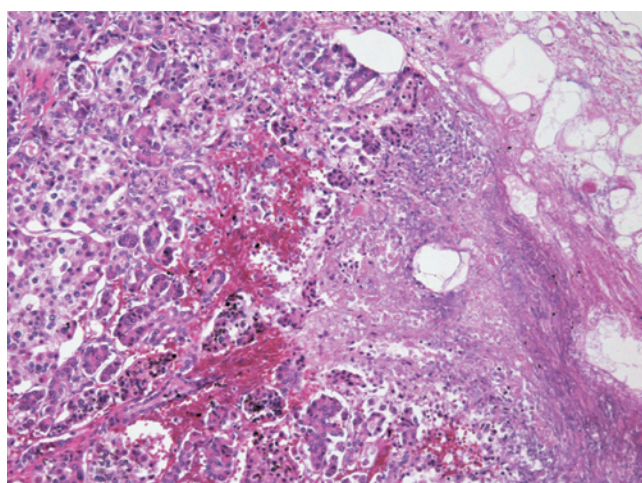


図8 脾臓：出血，壊死を示す急性脾炎の所見 (HE 対物20倍)

右睾丸 23.0g。胸腺 140g。甲状腺 8.5g。

下部食道で粘膜のうっ血が認められる。胃粘膜は発赤びらんが著明で急性胃粘膜病変 Acute gastric mucosal lesion (AGML) が考えられた。空腸粘膜に発赤が認められた。胃から直腸の内容物は黒色調で消化管出血が考えられた。

大動脈では中等度の粥状動脈硬化症が認められた。下大静脈には血栓は認められなかった。

以上、全身性の出血と肺水腫、急性脾炎、急性胃粘膜病変が認められ、臨床的に腎不全、肝不全が指摘されていることから多臓器不全による死亡が考えられる所見。明らかな感染巣は確認できなかった。嚥下性肺炎後の SIRS 状態が回復せず DIC、多臓器不全へと進行し死亡したと推定された。

【肉眼解剖診断 (暫定)】

1. 胃癌術後+肝細胞癌術後状態
2. DIC + 多臓器不全 (死因)
3. 肺水腫
4. 急性出血性脾炎
5. 急性胃粘膜病変+消化管出血
6. 黄疸
7. 十二指腸断端縫合不全+周囲癒痕化
8. 粥状動脈硬化症
9. 良性腎硬化症
10. 脾梗塞

【組織所見】

肝臓表面に白色小結節が認められ (図4 矢印) 標本にしたところ、手術時同様 (07s02952) の腺癌が認められ、胃癌の転移巣と考えられた (図6)。肝細胞癌の再発は認められなかった。

前立腺では核小体が明瞭で腫大した核を持つ異型腺管が密に増生しており、高分化型腺癌の所見。ラテント癌と考えられた。

肺では滲出反応、好中球浸潤、線維化が認められ器質化肺炎の所見 (図7)。上葉で硝子膜形成、下葉で線維化が高度であった。菌塊は確認できなかった。

肝臓は微小結節型肝硬変の所見。細胆管では胆汁うっ滞が認められ、SIRS による肝内胆汁うっ滞として矛盾のない所見。

脾では脂肪壊死、実質壊死、好中球浸潤、出血が認められ急性脾炎の所見 (図8)。脾尾部では脾頭過形成が認められ、糖尿病として矛盾のない所見。

胃、小腸、大腸では粘膜のびらんと出血が広汎に認められた。胃は AGML、小腸大腸は虚血性腸炎が考えられた。

心臓で心内膜下に心筋の核脱落、胞体の好酸性増強が認められる。心内膜下梗塞または死後変化が考えられる。

十二指腸断端付近は癒痕化している。明らかな細菌感染の所見は認められなかった。

大動脈では内膜に脂質沈着、コレステロール結晶、石灰化が認められ粥状動脈硬化症の所見。

腎臓では皮質に硬化糸球体が散在している。基底膜が波状で良性腎硬化症が考えられる所見。尿酸結石も認められた。

尿道前立腺部では出血が認められる。前立腺では腺管の拡張と膿汁貯留が認められ前立腺炎の所見。精嚢で腺管拡張と出血が認められた。

脾臓の楔状の病変では出血が認められ梗塞が考えられた。

以上、器質化肺炎による呼吸不全が直接死因と考えられた。急性脾炎、肝内胆汁うっ滞、消化管出血も認められ、多臓器不全の状態と考えられた。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

三重癌

1. 胃癌術後状態 (高分化-中分化型管状腺癌)
肝に転移病変あり
2. 肝細胞癌術後 (中分化型肝細胞癌) 再発なし
3. 前立腺癌 ラテント癌, 高分化型腺癌,
Gleason score = 3 + 3 = 6。T2N0M0, Stage II。

副病変

1. 器質化肺炎+硝子膜症 (直接死因)
2. 急性脾炎+脾頭過形成
3. 微小結節型肝硬変+肝内胆汁うっ滞+黄疸
4. 急性胃粘膜病変+虚血性腸炎+消化管出血
5. 心筋梗塞 (散在性心内膜下心筋壊死)
6. 右下葉肺動脈血栓症
7. 十二指腸断端周囲癒痕化
8. 粥状動脈硬化症
9. 良性腎硬化症+尿酸結石
10. 尿道前立腺部出血+前立腺炎+精嚢出血
11. 急性出血性脾梗塞

IV. 臨床病理検討会における討議内容

• 肝S6病変が胃癌の肝転移であることを術前診断できなかったのか。

肝S6病変が胃癌の肝転移であることを証明するためには生検するしかない。しかしS6病変が小さいことから生検を行うことは困難と考えられた。したがって術前に肝S6病変についてさらに掘り下げた検索は不可能であった。

術中迅速病理診断により肝S6病変を診断することは可能であったと考えられる。もし術中に胃癌の肝転

移であると診断された場合、肝外側区域切除を回避し、手術侵襲を軽減することが可能であった。手術侵襲が軽減された場合間接的であったにしろ死を回避できたかもしれない。この点に関しては、反省すべき点として捉えなければならない。

- レバタン投与によって発症した誤嚥性肺炎を回避できなかったのか。

肝機能、腎機能とも低下していたため、薬剤代謝能は低下していたと考えられる。薬剤投与に関してはもう少し慎重に行うべきであったと考えられる。

- MRSAでICUに入室したがアシドーシスが悪化した。画像上は含気が保たれており、肺炎による呼吸性アシドーシスが主な原因とは考えにくい。なぜアシドーシスが悪化したのか。

肺炎が原因だろう。原因不明の全身状態悪化の背景に肺炎が関与していた剖検例が当院ではこれまでに数例みられた。肺炎に関しては病理解剖医と臨床医の間に認識の差がある。全身状態の悪い患者では、臨床的に気付かれていない肺炎がしばしば剖検時に発見される。本例はマクロ所見を見ると肺炎を死因としても矛盾がないのではないか。

V. 症例のまとめと考察

本症例は、術前精査で胃癌 cStage II (T2N1M0)、原発性肝細胞癌 cStage III (T3N0M0) と診断し幽門側胃切除、肝外側区域切除、肝部分切除 (S6) 術を施行したが、術後病理診断で肝S6病変が胃癌肝転移であったことが判明したため、胃癌 fStage IV (T3N0H1)、原発性肝細胞癌 fStage II (T2N0M0) と診断された。さらに、術後誤嚥性肺炎を契機として死亡した症例である。直接死因を検索するために剖検を施行した。

本症例における問題点として、術前、術中精査で肝S6病変が胃癌肝転移であることを診断できなかった点、術後レバタンを使用したため誤嚥性肺炎を発症した点が挙げられる。

① 術前、術中診断について

もし術前、あるいは術中に肝S6病変が胃癌の肝転移であることが診断できた場合、胃癌は Stage IV となるため根治的手術の適応外と判断される。その場合、胃癌に対して姑息的に幽門側胃切除を施行し、残された病変に対しては化学療法等の内科的治療が適応された可能性が高い。肝外側区域切除を回避した場合、患者の手術侵襲は大いに軽減される。本症例は最終的な病理診断において直接死因は誤嚥性肺炎による DIC、多臓器不全と診断したが、手術侵襲や術後に発症した縫合不全も少なからず直接死因に関与していると考え

られるため、肝S6病変の診断に関しては重要であったと考えられる。

今回、肝S6病変の術前精査では、CTA、CTAPにおいて造影剤不足により判断に十分な情報が得られなかったという点もあるが、やはり確定診断を下すためには組織学的な情報が不可欠であったと考えられる。しかし病変が小さかったため、生検による評価は不可能であった。術前の病理学的診断は困難であったと考えられる。

術中迅速病理診断による肝S6病変、術中肝表面に散在して認めた白色結節の評価は可能であったと考えられる。術前より胃癌肝転移の可能性について考え、柔軟な対応をすることで肝外側区域切除を回避できた可能性がある。

② 術後に発症した誤嚥性肺炎について

術後に発症した誤嚥性肺炎は、レバタンの作用により傾眠傾向となり発症したものと考えられる。本症例はもともと糖尿病性腎症、慢性肝炎の既往があり、さらに肝外側区域切除後の状態であった。レバタンは主に肝で代謝される薬剤であるが、肝機能、腎機能ともに低下した状態であったことからその作用が増強したものと考えられる。患者の薬剤代謝能を考慮し、慎重に使用すべきであった。

VI. 結語

今回我々は重複癌の1症例を経験した。

重複癌症例における肝腫瘍は、原発性肝細胞癌か転移性肝細胞癌かの鑑別に苦慮する場合がある。いずれの診断を下すかによってその治療方針が大きく変わることも考えられるため、治療方針、外科的治療の適応において柔軟な対応が必要と考えられる。

また、重複癌をはじめとする様々な疾患を合併する症例では薬剤代謝能が著しく低下している可能性がある。その様な患者に薬剤を使わざるを得ない場合は、その作用が増強する可能性を考慮に入れ、慎重な経過観察を行わなければならない。

【参考文献】

- 1) 日本胃癌学会編 胃癌取扱い規約第13版1999年
- 2) 日本肝癌研究会編 臨床・病理原発性肝臓取扱い規約第5版2008年
- 3) 武藤徹一郎他 新臨床外科学第4版 医学書院
- 4) 上田健太郎, 岩橋誠他 胃癌同時性肝転移に対する予後因子から検討した外科的治療の適応と有用性 日本消化器外科学会誌