

## 臨床病理検討会報告

膵鉤部癌に対し EUS-FNA 施行後, 多臓器転移し,  
Trousseau 症候群を来した 1 例

臨床担当: 中尾 元基 (研修医)・成瀬 宏仁 (消化器内科)  
病理担当: 工藤 和洋 (病理診断科)・下山 則彦 (病理診断科)

**A case of pancreatic head cancer with multiple metastasis  
and Trousseau syndrome after EUS-FNA.**

Motoki NAKAO, Hirohito NARUSE, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA.

**Key Words**: pancreatic head cancer – Trousseau syndrome EUS-FNA

## I. 臨床経過および検査所見

【症 例】60歳代女性

## 【現病歴】

4ヶ月前に近医で行った定期検査でCA19-9が22.8と高値であった。特に症状無く、胃バリウム造影検査で異常を認めなかった。1ヶ月前に再検した所、CA19-9が456.5と上昇していたため、精査加療目的に入院（この日を第1病日とする）となった。

## 【既往歴】

30歳ごろ リウマチ

60歳代 両側変形性膝関節症

【生活歴】Allergy: なし Smoking: なし Alcohol: なし

## 【現 症】

身長151.3cm, 体重80.2kg, SpO2 95%, BT37.2°C,  
HR82/min, BP 150/82mmHg

## 【初診時検査所見】

T. Bil 0.7mg/dL, DBil 0.2mg/dL, TP 0.5g/dL,  
Alb 4.0g/dL, AST 24IU/L, ALT 22IU/L,  
LDH 201IU/L,  $\gamma$ -GTP 22IU/L, Ch-E 335IU/L,  
Amy 52IU/L, リパーゼ 64U/L, BUN 10mg/dL,  
Cre 0.8mg/dL, CEA 1.2ng/dL, CA19-9 1036U/mL,  
トリプシン 710ng/mL, ホスホリパーゼ A2 475ng/dL,  
エステラーゼ 420ng/dL, DUPAN-2 1100U/mL,  
PT 10.9sec, PT% 112.0%, APTT 23.4sec,  
Fib 304mg/dL, INR 0.89, FDP 5 $\mu$ g/mL 以下,  
D-dimer 1.4 $\mu$ g/mL, ATIII 91%, CRP 0.22mg/dL,  
WBC 6000/mm<sup>3</sup>, RBC 463 $\times 10^4$ /mm<sup>3</sup>, Hb 13.9g/dL,  
Hct 41.7%, Plt 3.52 $\times 10^4$ /mm<sup>3</sup>

## 【経 過】

■第1回入院～精査目的～(第1～9病日)

造影CT, 上部消化管超音波内視鏡検査, 内視鏡的針生検, ERCP, MRCP 施行。

## 【原発巣】

●膵鉤部25mm $\times$ 23mm $\times$ 22mm 大の腫瘤で膵癌と矛盾しない(図1)。

## 【局所進展度】

- 膵頭部へ浸潤しており, 膵管が狭窄あり。
- 膵体尾部膵管の拡張なし
- 十二指腸との境界が一部不明瞭で十二指腸浸潤が疑われる(図2)。
- 十二指腸乳頭の近傍の胆管が屈曲しているが, 狭窄を認めない。
- 膵前方・後方浸潤や胆管浸潤, 血管浸潤を認めない。
- 腫瘍から上腸間膜動脈背側に索状構造が伸びており, 神経叢浸潤は否定出来ない。

## 【遠隔転移】

●多臓器への浸潤は見られない。

## 【リンパ節転移】

●下膵頭部前部リンパ節に7mm 大の腫大あり, リンパ節転移疑い。

## 【生検結果】

組織診: invasive ductal carcinoma of the pancreas

細胞診: class V

【ERCP】: 主膵管の途絶像を認める(図3)。

以上より, T4N1M0

CH (膵内胆管浸潤) なし, DU (十二指腸浸潤) あり, S (膵前方組織浸潤) なし, RP (膵後方組織浸潤) なし

PV (門脈浸潤) なし, A (動脈浸潤) あり, PL (膵外神経叢浸潤) あり, OO (多臓器浸潤) なし

で, StageIVの診断。外科的治療の適応ありと判断され, 一度退院した。

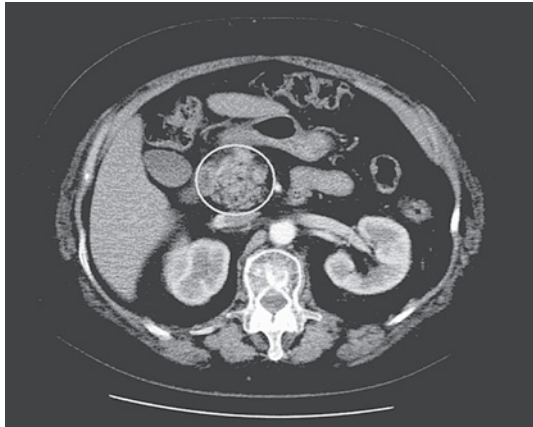


図1 造影CT所見 膵鉤部に腫瘤を認める

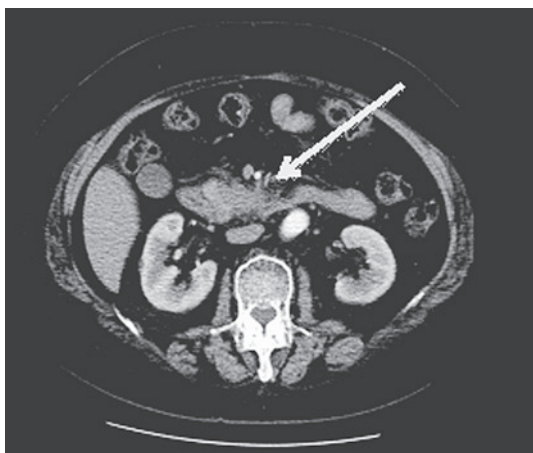


図2 造影CT所見 十二指腸との境界が一部不明瞭で十二指腸浸潤が疑われる

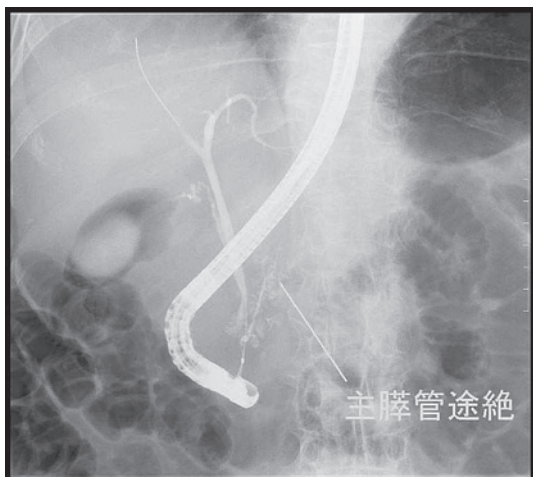


図3 ERCP 主膵管の途絶像を認める

■第2回入院～手術目的～（第16～42病日）

第18病日に膵頭十二指腸切断術（Standard Whipple）（Child 再建施行，615分，出血400mL）施行。  
病理診断は TS2，pT3pN1

CH（膵内胆管浸潤）なし，DU（十二指腸浸潤）あり，S（膵前方組織浸潤）あり，RP（膵後方組織浸潤）なし

PV（門脈浸潤）なし，A（動脈浸潤）なし，PL（膵外神経叢浸潤）なし，OO（多臓器浸潤）なし

であった。術後経過良好で第42病日退院となった。

第51病日～第77病日まで外来にてTS-1を2コース施行した。

■第3回入院～肝動注療法～（第102～111病日）

第96病日に外来で施行した造影CTで肝に多発転移を認めた（図4）。入院の上，肝動注療法施行することとした第106病日に肝動注用リザーバー留置を試みたが，処置中に総肝動脈の内膜損傷あったため，リザーバー留置をせずに終了した。第111病日に退院し，今後は化学療法を行う方針とした。

■第4回入院～化学療法目的～（第120～147病日）

第120病日に術後化学療法目的に入院した。第121病日よりGEMweekly（GEM100mg/bodyをday1とday8とday15にGEM投与）の1コース目を開始。大きな副作用なく，第147病日に退院。

■第5回入院～化学療法変更目的～（第205～245病日）

前回退院後，外来で3コース目まで終了したが，第166病日のCTで多発肝転移は改善なく右肺と脾臓に転移を疑う所見であった。第173病日の採血で腫瘍マーカーの増悪を認めた。抗癌剤をTS-1へ変更することとし，第205病日に入院。第206病日よりTS-1内服を開始。投与中に左下腿浮腫が悪化し，血栓を形成した（図5）。悪性腫瘍に合併するTrousseau症候群が背景にあると考えられた。今後，抗癌剤治療を継続しつつBSCを行う選択肢についても説明したところ，セカンドオピニオンを利用したいとのことで第245病

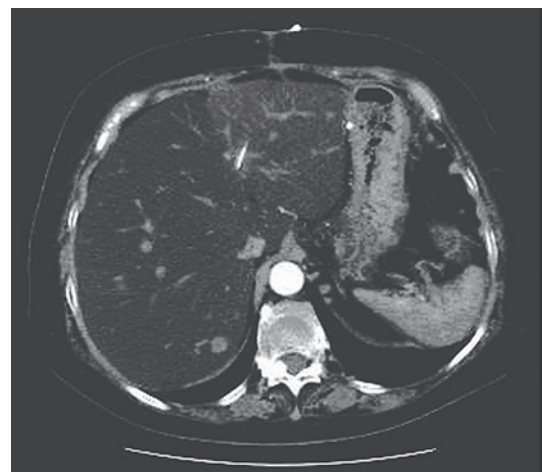


図4 第96病日撮像造影CT 肝内に多発転移を認める

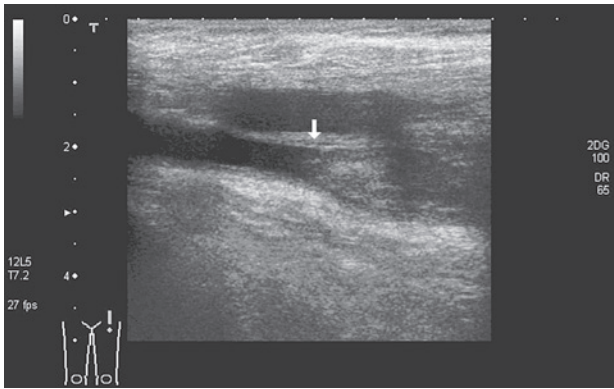


図5 第209病日施行 下肢エコー図 深部静脈血栓症を認める

日に一度退院した。

#### ■第6回入院～化学療法変更目的～(第251～278病日)

第251病日の外来受診時に10kgの体重増加と腹水増量を認め、膀胱癌増悪と判断。腹腔穿刺、癌性腹膜炎等の確定診断が必要であり、化学療法をGEM weeklyへの変更を念頭に即日入院とした。浮腫改善のためにFFP, アルブミン, 利尿剤を調整したが浮腫の改善は困難であった。第259病日ごろから黄疸が顕著となり、第274病日から意識状態が悪化。第278病日に永眠された。

## II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 癌性腹膜炎の有無
- 黄疸の原因
- 化学療法の治療効果
- 深部静脈血栓の有無

## III. 病理解剖所見

### 【肉眼所見】

身長 150cm, 体重 60kg。全身黄疸著明。上腹部にPTBD留置。上腹部正中に9cmの手術瘢痕あり。下腿浮腫著明。

腹部切開で剖検開始。腹水は褐色で混濁し1000ml。上腹部はPD術後の癒着が著明。挙上空腸で再建されていた。癌性腹膜炎の所見は見られなかった。

心臓 350g, 9×10.5cm。著変なし。肺動脈に血栓は認められなかった。

左肺 260g。右肺 295g。左右とも胸膜に小結節を認め癌の転移と考えられた。断面では巣状に出血した病変が見られた。ホルマリン固定後の切り出しで、肺内の左右肺動脈に血栓を認めた(図6)。組織標本では巣状の出血を認めたが肺炎の所見は不明瞭であった。

肝臓 2320g, 24×21×10cm。腫瘤が多発しており膀胱癌の転移として矛盾のない所見である(図7)。肝内胆管の拡張, 胆汁うっ滞が著明であり(図7)黄疸, 肝不全の原因と考えられた。組織学的にはいびつな異型腺管が増生しており, 膀胱癌, tub2-tub1の転移として矛盾のない所見であった(図8)。肝転移巣の治療効果がGrade 2とする。肝門部肝内胆管壁, 胆管空腸吻合部と思われる空腸壁内にも癌が見られ, それによって肝門部胆管が狭窄し, 肝内胆汁鬱滞を生じたと推定された。ただし肝門部の空腸には膀胱組織と癌で構成された腫瘤も見られ, それも肝門部胆管狭窄の原因となった可能性がある。肝臓の非腫瘍部は脂肪肝の所見が著明であった。

挙上空腸盲端(残膀胱との吻合部)周囲および胃体下部背側の軟部組織は出血し, 粘稠な液が見られ炎症性変化かと思われた(図9)。胃体下部背側から残膀胱吻合部にかけて組織標本で脂肪壊死, 好中球浸潤, 出血を認め壊死性腹膜炎とする(図10)。

脾臓 180g。明らかな腫瘤は指摘できなかった。組織標本で脾臓内に赤芽球島が見られた。子宮には筋腫を認めた。

ホルマリン固定後の切り出しで、肺内の左右肺動脈, 腸間膜(図11)の静脈に血栓を認めた。組織所見も血栓の所見であり, 深部静脈血栓症として問題のない所見であった。下大静脈には血栓を認めなかった。なお大腿静脈に関しては今回は検索しなかった。腹腔動脈の分枝で, おそらく総肝動脈と見られる血管では中膜から内膜が線維性結合織で置換され, 腔内に血栓が形成されており, 総肝動脈の損傷として矛盾のない所見であった。

以上から膀胱癌の肝転移, 肝内胆汁鬱滞による肝不全死として矛盾のない所見であった。腹膜炎, 深部静脈血栓症も全身状態を悪化させた可能性が考えられた。

### 【病理解剖学的最終診断】

主病変

膀胱癌術後再発 tub2-tub1転移: 肝臓, 挙上空腸壁, 肺, 腹腔動脈-下大静脈間, 副腎, 腸間膜リンパ節

副病変

1. 肝内胆汁うっ滞+黄疸+脂肪肝+ [肝不全]
2. 深部静脈血栓症(肺内肺動脈, 腸間膜, 右子宮付属器の静脈)
3. 壊死性腹膜炎(胃体下部背側および残膀胱挙上空腸吻合部)
4. 総肝動脈損傷(中膜から内膜の線維化+血栓)
5. 肺巣状出血
6. 子宮筋腫
7. 脾臓内異所性造血

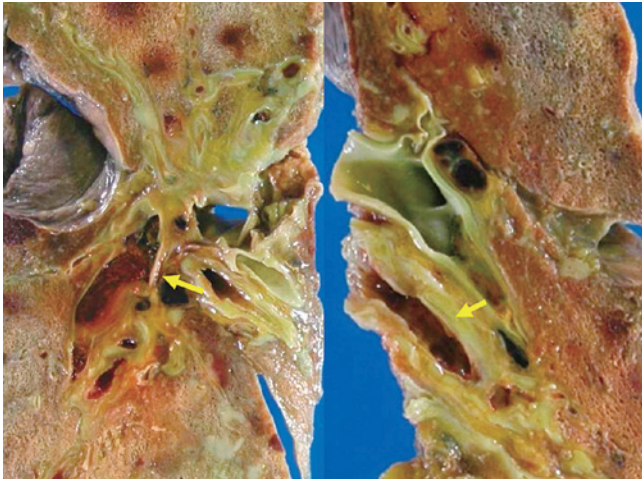


図6 肺動脈肉眼像 肺動脈に血栓を認める (矢印)

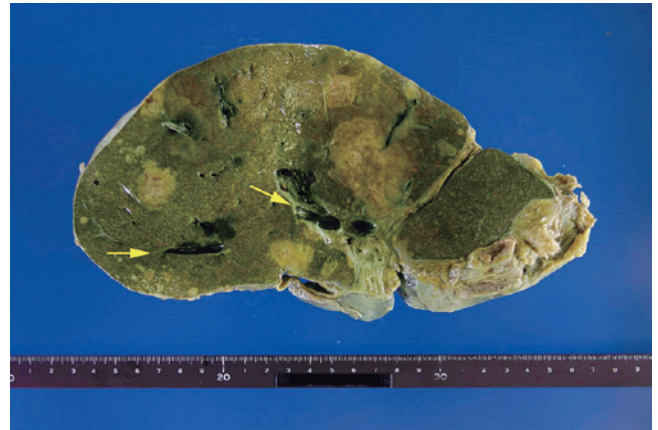


図7 肝臓断面肉眼像 肝内多発転移および肝内胆管の拡張 (矢印) を認める

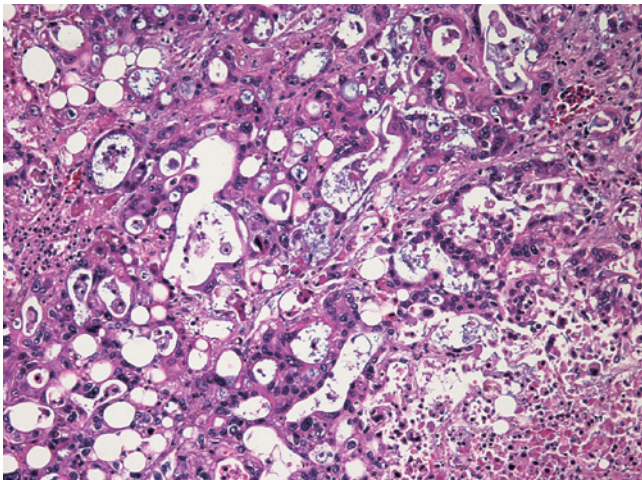


図8 腫瘍組織所見 中分化型管状腺癌 (HE 対物20倍)

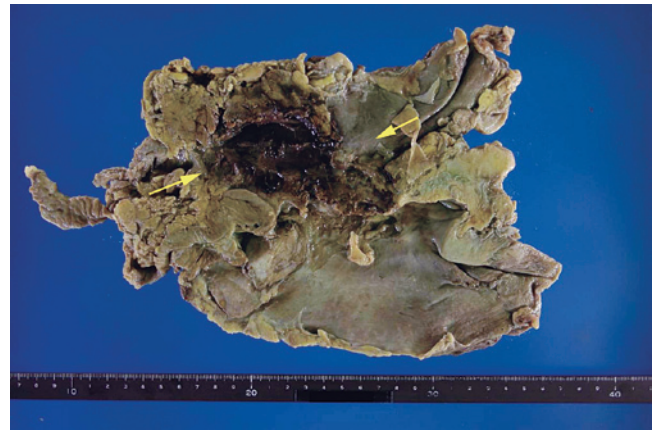


図9 胃体下部背側の軟部組織は出血し、粘稠な液が見られ炎症性変化かと思われた

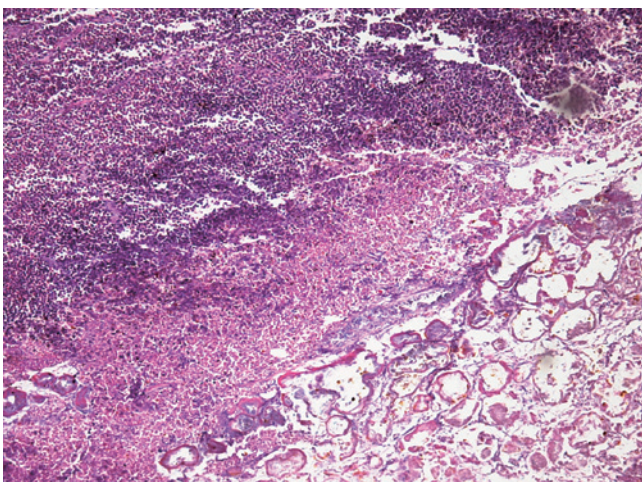


図10 胃体部背側から残膣空腸吻合部に壊死性炎症所見 (HE 対物10倍)

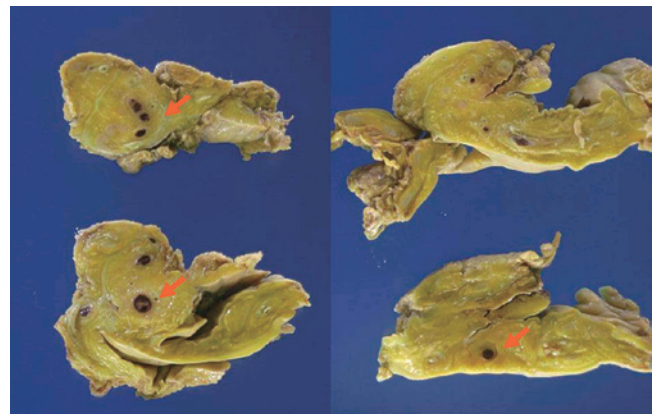


図11 腸間膜断面像 静脈に血栓を認める (矢印)

#### IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

- 脳梗塞はおきていたのか。

確認されていない。INRは2以上にコントロールされていたが、深部静脈に血栓ができてしまった。

- 一般に Trousseau 症候群とは、担癌患者が脳梗塞を起こす事を言うのであり、下肢静脈血栓ができただけでは Trousseau 症候群と言わないのではないか。

Varki らによれば Trousseau 症候群はムチン陽性癌患者において微小血管に関連する慢性播種性血管内凝固障害、および動脈血栓を含めるとしている。また、Dammacco F らは癌に関連した静脈血栓を Trousseau 症候群と扱って単一施設における Trousseau 症候群の特徴について調査している。調査によると Trousseau 症候群は原発が腺癌である例、臍頭部に転移を起こした例に多いとしている。その一方、癌治療として行う処置や治療が静脈血栓を引き起こす可能性があるとしている。

本検討会では血管内皮の機能異常や加齢が静脈血栓を引き起こす可能性も挙げられた。

- 急性胆管炎の症状として Charcot3徴があるが、Charcot3徴と Trousseau 症候群は関連があるのか。

Charcot3徴は胆石の嵌頓および胆汁うっ滞から生ずるものではある。担癌患者に静脈内血栓が出来る機序は現時点で解明されていない部分が多くあり、Charcot3徴と直接結びつける事は難しいと思われるが、今後血栓形成の機序が明らかになれば何らかの関連を見いだせるかもしれない。

- 肝門部の状態はどのようなものだったか (EUS-FNA による播種の可能性は)。

肝門部のグリソン鞘で再発したのだろう。EUS-FNA は下行脚で穿刺されており、EUS-FNA による播種の可能性は低い。

- 肝門部の臍組織の正体は何であったのか。

術後に肝門部に残臍が牽引された可能性は否定出来ない。しかし、実際の所は不明であり結論には至らない。

#### V. 症例のまとめと考察

本症例は定期健診で腫瘍マーカーの上昇を認めた事から発覚した臍鉤部癌に対し、手術および術後化学療法を施行するも、術後約3ヶ月後に肝臓に多発転移を認め、悪性腫瘍に伴うと思われる深部静脈血栓症を合併、その後、高ビリルビン血症のために死亡した症例である。

病理解剖では肝転移、肝門部転移、肝内胆管の鬱滞を認めるとともに、深部静脈血栓症を肺内肺動脈、腸間膜、右子宮付属器静脈に認め、全身性の血栓傾向が示唆される結果であった。

本症例剖検に関する問題点は2箇所ある。第1の問題点はEUS-FNA施行により腹膜播種が生ずるか否かという点である。本症例では胃体下部背側から残臍空腸吻合部に脂肪壊死、好中球浸潤を認め壊死性腹膜炎を認めしたが、癌細胞の浸潤は認めず、腹膜播種は認めなかった。Micames C によると従来の経皮的吸引針生検に比べて超音波内視鏡下吸引針生検 (EUS-FNA) は腹膜播種の可能性が低いとしている。今回の症例に於いても腹膜播種は認められなかったが、エビデンスの確立にはさらなる症例数が必要と思われる。

第2の問題点は深部静脈血栓の有無である。本症例では肺動脈内、小腸間膜静脈内、右子宮付属器の静脈内に血栓を認めている。下肢静脈血栓は生前にエコー検査で確認されており、血栓があった物と思われる。担癌患者に血栓が形成される原因は不明であるが、癌治療のための処置や薬剤が原因となる可能性が考えられている。具体的にはCVカテーテル挿入、免疫抑制薬、モノクローナル抗体、ホルモン療法等が原因と考えられている。本検討会では加齢や血管内皮の機能異常を原因とする意見も挙げられ、今後の研究課題と考えられた。

今回、臍癌による胆道閉塞が認められたが、胆道閉塞と静脈血栓の関連性は明確ではなく、研究課題となりうる問題である。