

## 臨床病理検討会報告

## ネオアジュバント療法に抵抗を示した胃癌の1例

臨床担当：安藤 治朗 (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 gastric cancer which was resistant  
 to neoadjuvant therapy.**

Jiro ANDO, Hirohito NARUSE, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

**Key Words** : gastric cancer – neoadjuvant chemotherapy

## I. 臨床経過および検査所見

【症 例】50歳代, 男性

【主 訴】心窩部痛

【現病歴】慢性胃炎にて前医かかりつけの患者。上部消化管内視鏡 (GIS) を施行し, 胃角部小弯~幽門前庭部に潰瘍性病変を認め, 同月当院消化器内科外来紹介受診。精査・加療目的に当院消化器内科外来受診。腫瘍の精査開始。

第5病日, 消化管造影検査で, 腫瘍部から肛門側へバリウムの流出認めず, 食事摂取困難の状況のため, 緊急で同科入院となった。

【既往歴】高血圧, 慢性胃炎, 神経症  
 8歳虫垂炎手術切除後

【嗜好歴】飲酒：機会飲酒, 喫煙：15本/日 20-50歳

【アレルギー】なし

【入院時現症】

JCS0, 身長 168.4cm, 体重 59.6kg, 体温 36.9℃,

HR 61bpm, BP 110/60mmHg,

RR 12 SpO2 100% (Room Air)

頭頸部：眼瞼結膜貧血なし

胸部：肺音左右差なし, 雑音なし, 心雑音なし

腹部：平坦, 軟。心窩部に自発痛あり, 圧痛なし。

【入院時検査所見】

■血液検査

<血算>

WBC : 6100/ $\mu$ l RBC : 442 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l

Hb : 12.6g/dl Ht : 38.4% Plt : 29.3 $\times$ 10<sup>4</sup>/ $\mu$ l

<生化学>

T-Bil : 0.4mg/dl D-Bil : 0.1mg/dl TP : 7.7g/dl

Alb : 4.5g/dl ALP : 340IU/L AST : 78IU/L

ALT : 52IU/L LDH : 198IU/L  $\gamma$ -GTP : 126IU/L

Na : 140mEq/L K : 3.6mEq/L Cl : 103mEq/L

BUN : 17mg/dl Cre : 0.8mg/dl BS : 83mg/dl

CRP : 2.0mg/dl

<凝固>

PT : 11.4sec INR : 0.96 APTT : 27.6sec

<腫瘍マーカー>

CEA : 771.5ng/ml CA19-9 : 16U/ml

■画像検査

- 腹部エコー (図1, 2) : 胃体部小弯側を中心に最大20mmまでの不整な壁肥厚あり。肥厚部分の層構造はほぼ消失しており, 漿膜層も一部で不明瞭化している。肝左葉下面との境界が不明瞭であり, 直接浸潤も否定できない。近傍に最大径23mmまでの類円形低エコー腫瘍を4~5個認め, 転移性リンパ節と思われる。
- 上部消化管内視鏡 : 前庭部, 胃角部, 体下部小弯前壁に5cm大の2型腫瘍を認める。幽門輪は開存している。
- 上部消化管造影検査 : 幽門前庭にて完全狭窄し, 肛門側にバリウムの流失みとめず。病変は小弯側に噴門直下まで続いている。
- 腹部CT (図3, 4) : 胃体中下部小弯から前後壁に不整な壁肥厚。脾との境界の脂肪織は保たれているが浸潤の可能性あり。肝外側区との境界は不明瞭 (T4b SI : panc)。#3, 5, 6リンパ節が腫大 (N2)。明らかな転移なし (M0)。

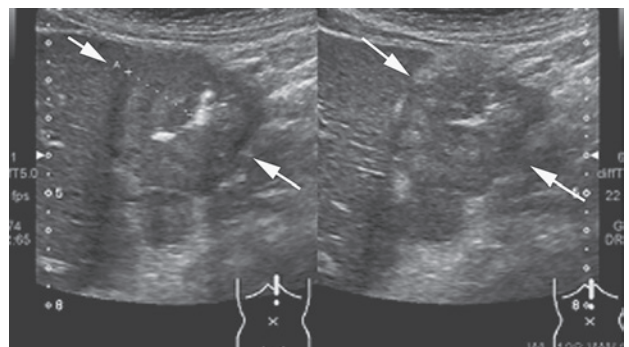


図1 腹部超音波 胃体部小弯側を中心に最大20mmまでの不整な壁肥厚

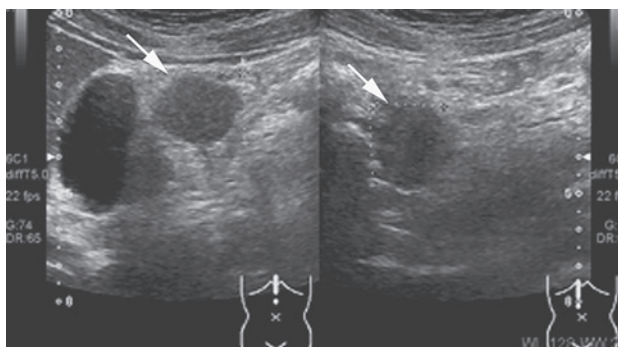


図2 腹部超音波 リンパ節転移と思われる

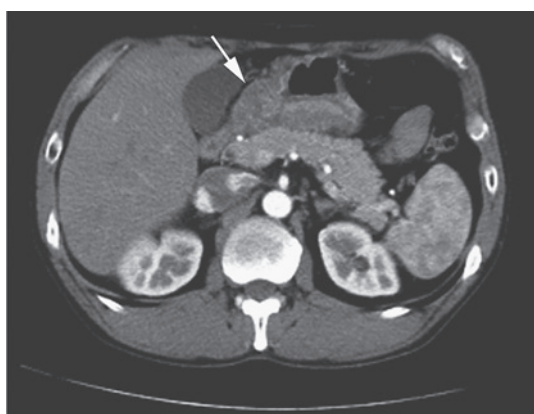


図3 腹部CT 胃壁の肥厚 (矢印)

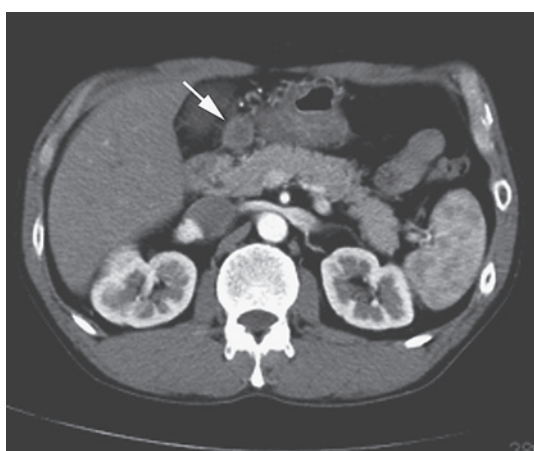


図4 腹部CT リンパ節転移 (矢印)

**【診断】** 胃癌 LMU, circ, type5, 12cm, cT4a (SE), cN3, P0, H0, CY0, M0 : cStage IIIc

**【入院後経過】**

- 第1病日 当院消化器内科外来受診。腫瘍の精査開始。
- 第5病日 消化管造影検査にてバリウムの流出認めず緊急で同科入院。
- 第11病日 当院消化器外科で緊急で、腹腔鏡下胃・空腸吻合術 (Roux-enY) 施行。
- 第24病日 ネオアジュバンド療法目的に TS-1 80mg/body day1-21 + シスプラチン (以後 CDDP) 80mg/body day8開始

- 第62病日 多発肝転移認め、外科的治療は困難と判断。CDDP 40mg/body + イリノテカン (CPT-11) 80mg/body day1.15 Biweekly に変更
- 第90病日 CDDP 40mg/body + CPT-11 80mg/body day1.15 Biweekly 2コース目
- 第121病日 パクリタクセル 100mg/body 開始3投1休
- 第236病日 パクリタクセル 100mg/body 4コース施行もCTで胃癌, リンパ節転移, 多発性肝転移, 大網播種性転移の増大, 新たに右肺転移を認める。
- 第245病日 心窩部痛の疼痛が増強したため, EUSガイド下腹腔神経叢ブロック術 (Endoscopic ultrasoundcopy guided celiac plexusneurolysis ; EUS-CPN) 施行。
- 第247病日 ドセタキシル (DTX) 60mg/body day1 TS-1 80mg/body day1-14に変更
- 第265病日 再度 EUS-CPN 施行
- 第295病日 定期の受診で Hb = 6.7と低値のため緊急入院 → RCC4単位輸血
- 第356病日 DTX 60mg/body day1 TS-1 80mg/body day1-14 5コース施行も病勢進行したため, メトトレキサート (MTX) 150mg/body + 5FU 900mg/body に変更
- 第428病日 MTX 150mg/body + 5FU 900mg/body 6コース目終了。
- 第435病日 食思不振, 倦怠感増悪し, 身動きが取れなくなったため救急要請。当院搬送。病勢悪化厳しく, 今後の化学療法継続は困難と判断し, 支持緩和療法施行の方針となる。心窩部痛の疼痛制御困難のため, 塩酸モルヒネの持続静注始。
- 第439病日 JCS-300 収縮機血圧も80台まで低下。SpO2も低下したためリザーバマスクでの酸素療法開始。
- 第441病日 永眠。ご家族の了解を得て剖検施行。

生存期間と入院期間

初診時から死亡までの日数は441日 (14.7ヶ月)。このうち, 入院期間は174日 (39.2%) だった。

**II. 病理解剖により明らかにしたい点**

- 胃癌の進行状況
- 胃癌の直接浸潤の有無の評価
- 肝転移を含む他臓器への転移の状況確認
- 化学療法の病理学的治療効果
- 最終的な死因

### Ⅲ. 病理解剖所見

#### 【所見】

身長166cm, 体重35.6kg。るいそう, 腹部陥凹著明。眼球結膜軽度黄染。体表リンパ節触知せず。死斑なし。死後硬直なし。下腿浮腫なし。

腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚腹部2mm。腹水少量。癌性腹膜炎の所見は指摘できず。胃空腸吻合術後状態で腹腔内に軽度の癒着を認める。心嚢液少量。

心臓 180g, 9×8.5cm。心外膜の脂肪組織の膠様変性を認めた。剖面著変なし。

左肺 340g, 23.5×10cm。右肺 440g, 22.0×12cm。左右共に気管支内に喀痰が貯留し, 肺は空気で膨張していた。左肺下葉には巣状の肺炎を疑う所見を認めた。組織学的にはマクロファージ, 好中球の浸潤, 滲出反応を認め肺炎とした。右肺下葉S10(図5)には2.0×1.5×1.5cmの結節性病変を認め癌の転移と考えられた。組織学的には癒合腺管状, 篩状に増生する中分化型管状腺癌の所見であり, 胃癌の転移として問題のない所見であった。右肺下葉も肺炎とした。

肝臓 1965g, 25.5×17.5×11cm。壊死をともなった腫瘍が多発しており胃癌の転移として矛盾のない所見(図6, 7)。胃体中部小弯から十二指腸球部に14×6.5cmの3型腫瘍が形成されており胃癌の所見であった(図8)。幽門部, 体中部は全周性腫瘍で, 体下部は約3分の2周であった。胃内容物は黒色であり腫瘍からの出血と考えられた。小弯側は塊状となっており, 生前同部位に多発リンパ節転移が指摘されており, それらが増大して一塊になったと推定された。組織学的には腫大した核, 好酸性の胞体を持つ異型細胞が篩状, 癒合腺管状, 管状に増生しており中から高分化型管状腺癌, tub2-tub1の所見であった(図9)。なおロゼット様の所見や顆粒状のクロマチンも見られ, 混合型腺神経内分泌細胞癌も鑑別診断として考えたが, chromogranin A, synaptophysinの陽性率が低値であるため, 通常のtub2-tub1としている。ホルマリン固定後の切り出し(図10), 組織標本で腭浸潤も認めた。

腎臓著変なし。膀胱に軽度の出血を認めた。左辜丸18g。右辜丸18g。萎縮とする。

食道には茶色い残渣が少量見られた。腸管内には黒色便を認めた。小腸粘膜著変なし。横行結腸が上腹部と癒着していた。

腹部大動脈にごく軽度の粥状動脈硬化を認めた。腹部大動脈周囲に腫大したリンパ節を1個認めた。下大静脈著変なし。

骨髄では脂肪の膠様変性が見られ低栄養状態と考えられた。

以上から胃癌, 多発肝転移による癌死として問題のない所見であった。最終死因は喀痰貯留による呼吸不全と思われた。

#### 【病理解剖学的最終診断】

主病変

胃癌中から高分化型管状腺癌, tub2-tub1

腭浸潤あり。転移: 胃周囲リンパ節, 肝臓, 右肺下葉。

aT4b (SI 肝臓, 腭臓) N1M1 aStageIV

治療効果 Grade 1b 「増殖し得る」と判断される癌細胞が1/3以上2/3未満

副病変

1. 消化管出血+黒色便貯留
2. 両気管支内喀痰貯留+肺炎
3. 左後腹膜線維化
4. 胃空腸吻合術後
5. るいそう・悪液質

### Ⅳ. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

#### ● 食事はいつまでとられていたかどうか

最終入院2週間前まで, 食事は問題なく摂取していたため食欲はあったと判断される。最終入院1週間前から食欲が減り, ラコール摂取開始。その技入院直前から食事は摂取困難になり, 入院後も食事摂取を希望することはなかった。最終入院1週間より食欲の低下を認めていたと考えられる。

#### ● 直接浸潤はどこまでか, 転移臓器はどこまでか

当院初診時より腫瘍は肝臓, 腭臓に近接しており, 腹部エコー所見, CT所見ともに直接浸潤を疑う所見を認めた。その後病勢悪化, 化学療法を施行した状態ではあったが, 両臓器への直接浸潤の有無を評価した。肝臓に関しては病理解剖所見では胃からの直接浸潤というよりは, 胃周囲のリンパ節転移が大きくなって, 肝臓から胃がつながったと思われる。腭浸潤は認められた。

#### ● 胃に認められる腫瘍は1/3-2/3が壊死組織であった。化学療法の効果か?

病理組織上では胃の腫瘍の壊死が著明で, 1/3-2/3で壊死組織を認めた。壊死組織の原因は腺癌が自然に壊死をしたものか, 化学療法によるものか評価困難であった。どちらも原因としてなり得るし, 両方が関与している可能性もあると考えられた。

#### ● 直接の死因は

病理解剖所見より喀痰貯留による呼吸不全, もしくは肺炎による呼吸不全が考えられた。

#### ● 大腸癌であると使える抗癌薬を可能な限り使い切るのが良いとされているが胃癌の場合はどうか





図5 肺剖面像 右肺下葉（矢印）に結節性病変



図6 肝臓 腫瘤が形成され腫大している



図7 肝臓剖面像 腫瘤の多発



図8 胃の肉眼像 胃癌の所見

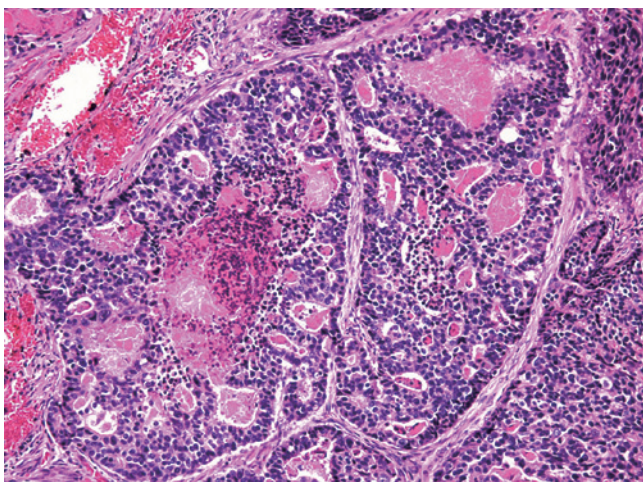


図9 胃癌の組織像 中から高分化型管状腺癌 (HE 対物20倍)

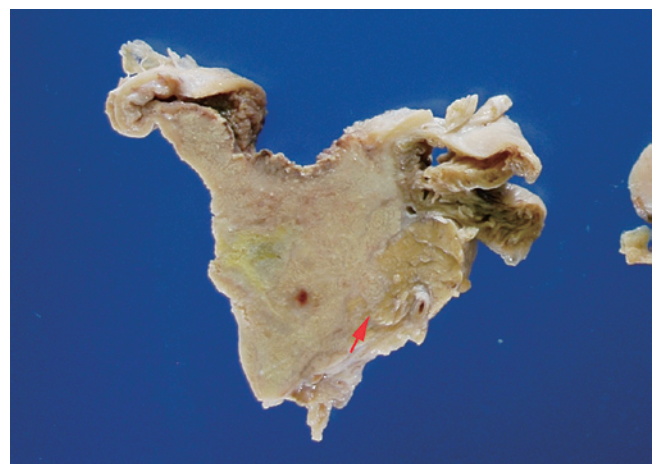


図10 胃癌の腓浸潤

実際に臨床であまり行われていない治療方法であり、今後の研究課題であると考えた。

#### • 14.7ヶ月生存できたことに関して

どの化学療法でも腫瘍縮小効果を認めなかったが、入院期間も少ない状態で比較的長く延命できたのではないかと考えられた。

## V. 症例のまとめと考察

本例は心窩部痛で近医を受診し、胃癌と診断された患者に対し、当院消化器内科で精査を行い、病期をcStageⅢcと評価し、ネオアジュバンド療法(NAC)を開始したが、残念ながらNACは奏功せず、外科的加療が困難な状態に病勢は悪化し、外科的加療は断念し、化学療法を中心とした集学的医療を行うこととなった症例である。第435病日に食思不振、倦怠感増悪し、緊急で当院消化器内科で入院となり、同入院中の第441病日に永眠された。

病理解剖では胃癌 aT4b (SI 脾臓) N1M1 aStageⅣの状態、胃周囲リンパ節、肝臓、右肺下葉に転移を認めた。胃癌、多発肝転移による癌死として問題のない所見であった。最終死因は喀痰貯留による呼吸不全と思われた。

当院におけるNACの対象は、①根治切除が可能でも、再発しやすい予後不良な進行胃癌、②8 cm以上の大型胃癌 (bulky 3型)、③4型胃癌 (スキルス胃癌)、④3 cm以上の大きなリンパ節転移を有する胃癌 (N2-3)、⑤cStageⅢb-Ⅲcの場合、に強く検討される。

今回の症例では、④、⑤に該当しており、対象かどうか検討された。

レジメに関しては、奏効率の高い治療方法、手術の安全性確保に肝要という点を考慮し、TS-1 + CDDP 2-3コースを施行するケースが多い。

NACの利点としては、①原発巣による化学療法の効果判定が可能、②術前であるため化学療法の忍容性が高

い、③進行度低下により根治切除割合が向上する可能性、④微小転移に対して早期から化学療法が行える、という点あげられる。欠点としては、①奏効しなかった場合、癌が進行する、②(入院化学療法の場合)治療に必要な総入院日数の増加、③原発巣からの出血や穿孔の危険性がある、手術の安全性が低下する懸念がある、という点あげられる。

今回の症例の場合NACの欠点と考えられている部分が出てしまい、目標の手術加療まで到達できなかった。

本症例ではNACをはじめとして化学療法を行ったものの奏功は得られず、レジメを数回変更した。大腸癌の場合では化学療法の効果が得られない場合にレジメの変更がしばしば行われているが、胃癌の場合においてはTS-1 + CDDP以外の他レジメに変更するといった報告は現時点では少ない。新たなレジメが出現すれば、治療の幅が広がり、今回の症例のようにならず手術加療まで行える患者が増えるかもしれない。さらなる臨床研究が期待される。また、NACにおけるレジメの変更という選択肢が、現時点で行いにくいことを考えると、NAC対象症例の選考条件をさらに注意していくことが、今症例のような患者を減らす現時点における最善策であると考えられる。

本症例ではcStageⅣになった第62病日から第441病日までの379日の期間生存することができた。複数の化学療法のどのレジメも腫瘍縮小効果は乏しく、治療抵抗性が著しい胃癌症例であったが、複数の化学療法レジメを用いることで、通常の場合で従来のレジメ単独で行った場合の50%生存期間と遜色ない生存期間を得ることができた。生存期間のうち自宅療養期間を長く確保できたのも今回の症例の特徴であった。胃癌に対して使用できる化学療法のレジメが複数あることを考えると、治療効果に応じて、レジメの継続、変更の検討、変更するのであれば変更時期を患者ごとに検討することは重要であると再確認した症例だった。