

臨床病理検討会報告

後腹膜腫瘍に消化管穿孔を伴った1例

臨床担当：堀井 洋志（研修医）・岩村 大径（泌尿器科）・西村祥二（泌尿器科）
 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 retroperitoneal tumor with perforation of the digestive tract.

Hiroshi HORII, Hiromichi IWAMURA,
 Shoji NISHIMURA, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : retroperitoneal tumor – ureteral tumor –
 perforation of the digestive tract

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】60歳代 男性

【主 訴】腹痛，便秘

【現病歴】入院1ヶ月前より側腹部痛を自覚していた。同時期より便が細く軟便になっており市販薬で対処していた。入院同月から腹痛が増強し，便やガスも全くなかったため近医受診。CT撮像され骨盤内腫瘍，左水腎症を認め当院へ紹介搬送となった。

【既往歴】高血圧

【生活歴】飲酒：ビール700ml/day，喫煙40本×40年，アレルギー：なし

【入院時現症】JCS1，GCS15（E4V5M6），RR16回/分，SpO2 97%（RA），HR81bpm，BP151/89mmHg，BT35.6℃

頭部：瞳孔の左右差なし，眼球結膜黄染なし，眼瞼結膜貧血なし

胸部：聴診上異常所見なし

腹部：平坦，腸蠕動音減弱，下腹部はやや硬く同部位に圧痛あり，間欠的自発痛あり，左下腹部に可動性の乏しい腫瘍を触知する

四肢：明らかな麻痺や感覚障害を認めない

【血液検査】

[生化学]		BUN	16.2 mg/dl	D-ダイマー	4.8 μg/ml
T-Bil	0.4 mg/dl	Cre	0.9 mg/dl	[血算]	
総蛋白	6.5 g/dl	Ca	9.5 mg/dl	WBC	74×10 ³ /μl
Alb	3.4 g/dl	CK	119 IU/L	RBC	411×10 ⁴ /μl
ALP	290 IU/L	血糖	94 mg/dl	Hb	13.0 g/dl
AST	28 IU/L	HbA1c	6.3 %	Plt	34.8×10 ⁴ /μl
ALT	22 IU/L	CRP	5.74 mg/dl	[尿沈渣]	
γ-GTP	28 IU/L	[凝固]		WBC	1～4
LDH	442 IU/L	PT	12.1 秒	RBC	5～9
Na	135 mEq/L	APTT	29.9 秒	移行上皮細胞	0～1
K	3.4 mEq/L	FIB	545 mg/dl	腎尿管上皮細胞	1～4
Cl	97 mEq/L	INR	0.98	細菌	—

[腫瘍マーカー]		CA19-9	333U/ml	NSE	39.0 ng/ml
血清 HCG	7.9mIU/mL	前立腺特異抗原	1.80 ng/ml	IL-2R	917 U/ml
AFP	2.0未満ng/ml	PIVKA-2	13 mAU/ml		
CEA	3.4ng/ml	SCC	7.2 ng/ml		

【画像検査】

CT：左尿管周囲に8 cm～9 cm 大の内部が不均一な低吸収性の腫瘍を認める。膀胱浸潤と尿管浸潤あり，左尿管上部内にも別の腫瘍性病変あり，左水腎症を認める，大動脈周囲に8 mm 大のリンパ節腫脹を複数認める。腹水の貯留は認めない。（図1）

【経 過】

入院日：CTで左尿管を取り巻くように95mm×80mm 大の腫瘍性病変あり，左内腸骨動脈浸潤疑い。左上部尿管腫瘍あり。（図1）

入院1日目：腫瘍マーカー CA19-9 333U/ml と高値。SCC，NSE，IL-2R も高値。

入院2日目：MRIで左尿管腫瘍と左水腎症，骨盤部後腹膜腫瘍の診断

入院3日目：チストでは，膀胱背側は全体的に壁外圧排像であったが粘膜面はclear。USGでは，膀胱とされていた部分は腫瘍の嚢胞成分であると判明し，充実成分ではないため経皮的生検は困難。

入院8日目：腫瘍の嚢胞成分をエコーガイド下穿刺し細胞診実施→class v の結果

入院12日目：細胞診の結果は腺癌。現段階の診断は，後腹膜腫瘍＋尿管癌で後腹膜腫瘍の尿管転移，尿管癌の腸骨リンパ節転移。

入院17日目：経皮的左腎盂穿刺施行→classⅢの結果

入院21日目：開腹生検施行。抗癌剤感受性試験（CDDST）提出

入院25日目：骨シンチで転移なし

入院32日目：CDDSTで提出薬剤（CDDP・TXT・CBDCA・GEM, VP-16, TS-1）は全て低感受性。パゾパニブを選択。

入院35日目：CA19-9 184U/ml・SCC 6.5ng/ml・NSE 46.1ng/ml・IL-2R 2910U/ml

入院37日目：CTで腫瘍の増大あり，転移は否定（図2）

入院38日目：頭部MRIで転移は否定

入院42日目：パゾパニブ800mg 開始

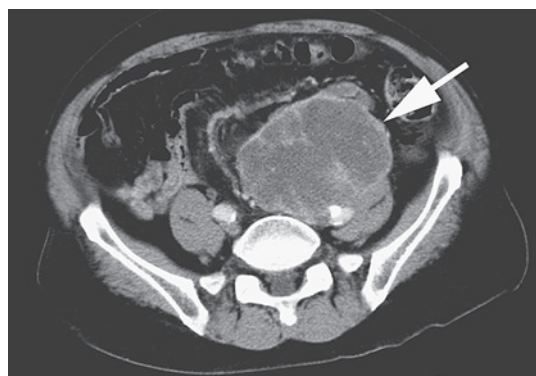


図1 入院時CT 左尿管周囲に8cm～9cm大の内部が不均一な低吸収性の腫瘍

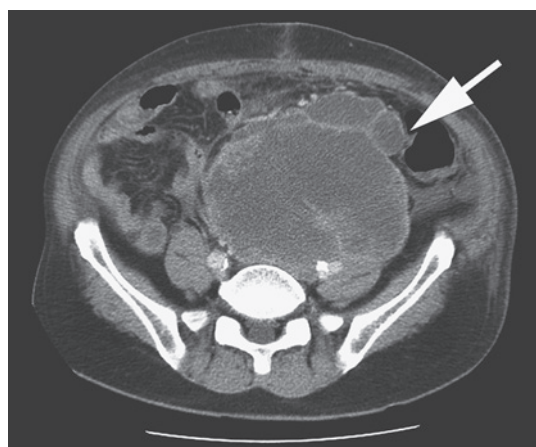


図2 入院37日目 腫瘍の増大

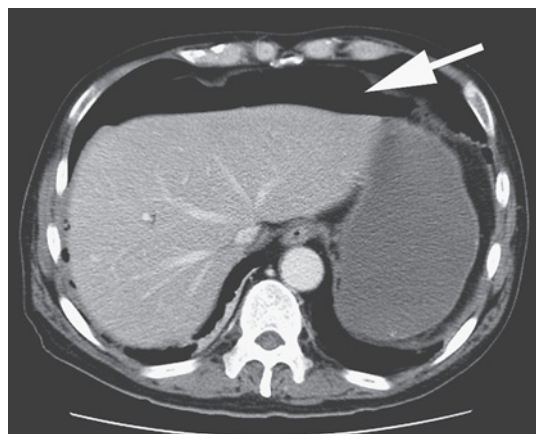


図3 入院52日目 肝表面に free air

入院52日目：消化管穿孔で手術適応あるも，本人希望せず保存的加療の方針。パゾパニブ中止，DNARとした。（図3）

入院65日目：徐々にDICが進行し，状態の悪化を認める。

入院68日目：正中創の下縁に腹腔内と交通する瘻孔あり。腹水排水を多量認めたためストーマパウチ装着。

入院93日目：少しずつ状態が悪化し，死亡。

Ⅱ．病理解剖により明らかにしたい点

- 腫瘍の原発はどこか？
- 消化管穿孔の部位はどこか？
- 消化管穿孔の原因は何であるか？

Ⅲ．病理解剖所見

【所見】

身長162cm，体重60.8kg。やや痩せ型。黄疸なし。瞳孔は散大し左右とも6mm。眼球結膜軽度黄染。体表リンパ節触知せず。下腹部正中に10cmの手術瘢痕あり。さらにそのすぐ尾側には4×2.3cmの瘻孔有り。死斑背部に軽度。死後硬直軽度。足背部浮腫あり。

死後7時間30分後に腹部切開で剖検開始。手術瘢痕直下は癒着が著明。腹腔内は大網で2分され，頭側腹側の腹腔内には胆汁の付着がび漫性に見られ著明な化膿性腹膜炎の所見。同部位の腹水は黄色で混濁し1600ml。大網より尾側背側の腹水は茶褐色で半固形物が混在していた。化膿性腹膜炎の所見も認めるが腹側より軽度であった。

心臓 345g。組織標本で心内膜直下に軽度の線維化が見られ慢性虚血性変化と考えられた。心臓内の血液は凝固していた。

左肺 505g，21×13.5cm。右肺 460g，22×11cm。いずれも著明なうっ血水腫の所見でARDSの可能性も考えられる肉眼所見。組織標本では左下葉で滲出反応，好中球浸潤，左上葉でマクロファージの増加，滲出反応が見られ肺炎とした。

肝臓 1060g，23.5×13.5cm。表面に胆汁が付着している。断面肉眼所見はほぼ正常。組織標本では細胆管レベルでの肝内胆汁うっ滞が見られ，敗血症による変化と考えた。腹膜には壊死物質，フィブリンが付着していた。脾臓著変なし。膵臓 115g，15×頭部3.0，尾部2.3，体部1.8×2cm。鹼化と見られる小結節が見られ急性膵炎を疑う肉眼所見。組織学的には膵体部，尾部に壊死病変，好中球浸潤が見られ急性膵炎の所見。

左腎臓 400g，13×7×6cm。著明な水腎症とした。



図4 尿管腫瘍肉眼像

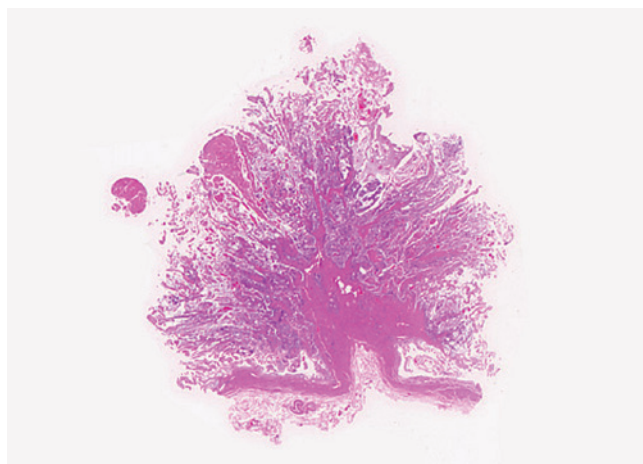


図5 尿管腫瘍ルーベ像 乳頭状腫瘍

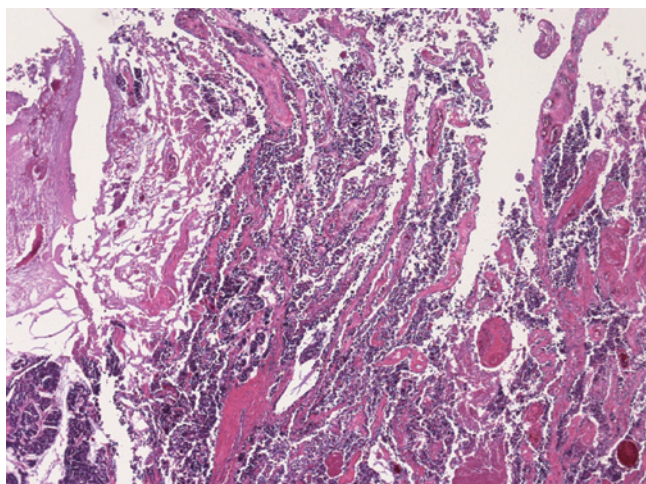


図6 尿管腫瘍組織弱拡大像 異型細胞が乳頭状に増生
細胞接着性が弱い (HE 対物4倍)

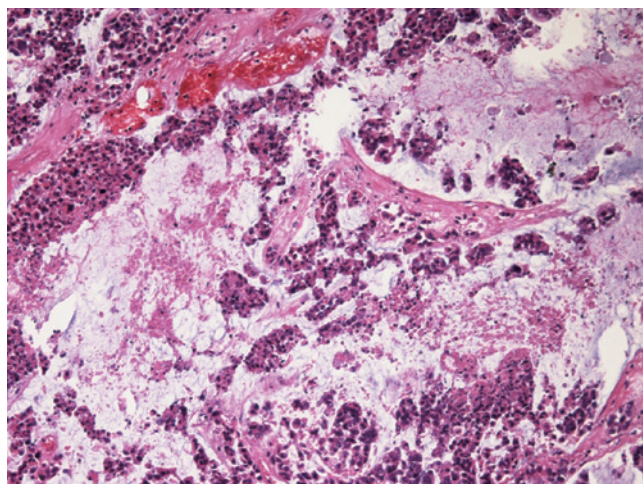


図7 尿管腫瘍組織像 粘液を産生している部分も見られる (HE 対物20倍)

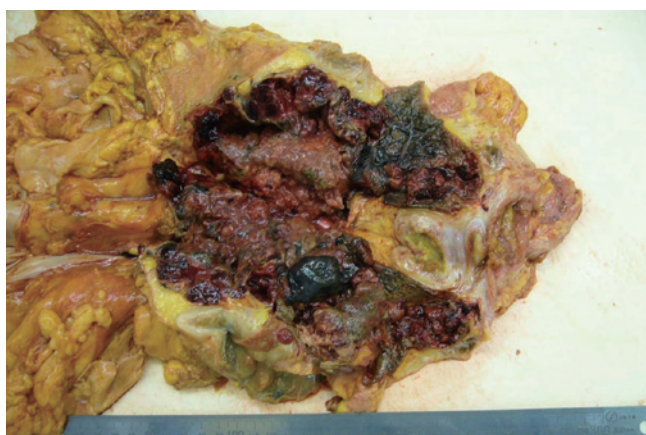


図8 後腹膜腫瘍 黒色から暗赤色，出血，壊死著明

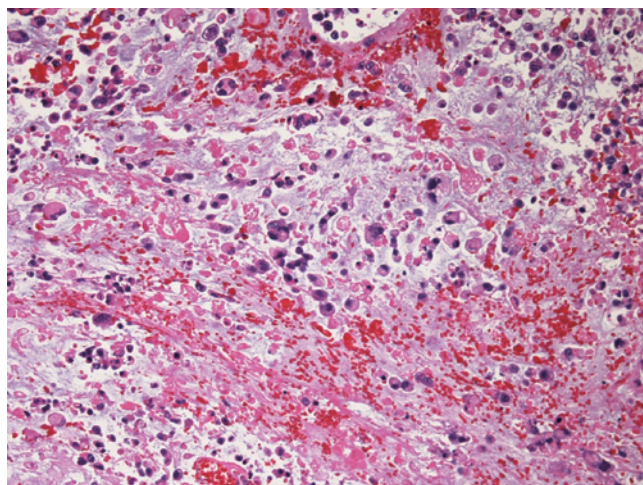


図9 後腹膜腫瘍組織像 異型上皮様細胞が粘液様物質内に浮遊 (HE 対物20倍)

腎盂から7 cm 遠位側の左尿管内には3.2×2.0×1.2 cm, 茶褐色で柔らかい有茎性乳頭状腫瘍を認め尿管癌と考えられる(図4)。組織学的には接着性の弱い異型上皮様細胞が増生する乳頭状腫瘍が見られる(図5, 6)。腫瘍の頭側は壊死が著明である。粘液様物質の産生も見られる(図7)。筋層浸潤あり。免疫組織化学染色では異型細胞はAE1/AE3陽性, CAM5.2陽性, vimentin陰性であり移行上皮癌と考えられた。ただし細胞の接着性が弱く(図6)非典型的である。粘液様物質が存在している部分(図7)は後腹膜腫瘍の組織像に類似している。

さらに3.5cm 遠位の位置に1.2×0.8×0.5cm, 白色の乳頭状腫瘍を認めた。そちらも同様の組織所見であった。

その尾側の後腹膜で、左尿管周囲に相当する位置には16.5×11×5.3cm, 線維性の壁で囲まれ黒色から暗赤色, 出血, 壊死著明で柔らかい腫瘍が形成されていた(図8)。腫瘍の腹側にはS状結腸, 背側には左内腸骨動脈, 左外腸骨動脈の癒着を認めた。腫瘍の頭側腹側には被膜を欠き腫瘍内容が露出している領域があり, 生前の腫瘍生検で切開した部分と思われる。また尾側にも同様の部分が見られ, 生前に腫瘍内容を吸引した部位の可能性もある。組織学的には壊死物質と好塩基性の粘液様物質を背景に核小体が明瞭で, 顆粒状のクロマチン, 好酸性の胞体を持つ円形細胞が孤立しながら浮遊している(図9)。また上皮細胞が集塊を形成して浮遊している。免疫組織化学染色ではAE1/AE3は生前と異なり一部陽性, CAM5.2陽性, vimentin陽性, p63陰性。組織所見, 免疫染色結果から移行上皮癌と考えた。なお, 腫瘍内には尿管壁も認められた。その尿管内にも腫瘍細胞を認めた。後腹膜腫瘍の発生に関しては, 1) 頭側尿管の尿管癌が後腹膜に転移して尿管周囲で増生して, 一部が尿管内に浸潤した可能性, 2) 後腹膜腫瘍内の尿管から発生した癌が周囲に浸潤・転移して後腹膜腫瘍を形成した可能性の両者が考えられるが, 明確な結論に至るのは困難である。

切り出し時に左腎臓に2.7×1.8cmの同様の腫瘍が発見され, こちらも尿管癌の転移と考えた。

右腎臓 235g, 12cmの腎嚢胞を1個認める。

胃, 十二指腸には明らかな穿孔は確認できなかった。小腸は化膿性腹膜炎のため癒着していた。バウヒン弁から138cmの小腸が後腹膜腫瘍と癒着していた。大腸粘膜は表面に偽膜様物質が散在しており偽膜性腸炎と考えられた。組織標本でも滲出物質の付着が確認された。大動脈の粥状動脈硬化は軽度。

以上, 化膿性腹膜炎, 左尿管と後腹膜の癌, 左水腎症, 肺炎, 急性脾炎, 偽膜性腸炎, 粥状動脈硬化症の所

見が見られた。左尿管と後腹膜の癌については移行上皮癌としたが, 粘液産生, 壊死が高度で非典型的な症例である。頭側尿管の尿管癌が後腹膜に転移して尿管周囲で増生して, 一部が尿管内に浸潤した可能性と, 後腹膜腫瘍内の尿管から発生した癌が周囲に浸潤・転移して後腹膜腫瘍を形成した可能性の両者が考えられるが, 明確な結論に至るのは困難である。腫瘍は左下腹部に限局しており, 癌死というよりも化膿性腹膜炎が主な死因かと思われる肉眼所見であった。ただし, 発症から時間が経過したためなのかその原因となる消化管穿孔は明らかでなかった。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

左尿管癌+後腹膜腫瘍形成 移行上皮癌(低分化-未分化, 粘液, 高度の壊死を伴い非典型的。三重癌か, 二重癌+転移か結論に至らず) T2(筋層浸潤) 転移 左腎臓

副病変

1. 化膿性腹膜炎
2. 左肺炎
3. 急性脾炎
4. 左水腎症
5. 偽膜性腸炎
6. 粥状動脈硬化症

Ⅳ. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

● パゾパニブの投与の継続と, その効果判定について。

まずパゾパニブの投与の継続については, パゾパニブ投与中に消化管穿孔を来したという経験がなく投与継続可能か不明であったため中止せざるを得ない状況であった。効果判定については, 投与期間が短かったため判定できる段階に達していないため出来ない。

● パゾパニブの副作用について。また重篤な副作用は何か。

パゾパニブの副作用は軽症なものから重篤なものまで報告はある。軽症なものとしては下痢, 疲労, 悪心, 高血圧, 毛髪の色素脱失, 食欲不振, 体重減少, 味覚異常, 嘔吐, 口内炎, 皮膚障害などが報告されている。重篤な副作用としては, 肝不全・肝機能障害, 高血圧クリーゼ, 心機能障害, 心電図上でのQT間隔延長や心室性不整脈, 動脈血栓性事象, 静脈血栓性事象, 出血, 甲状腺機能異常, 蛋白尿, 感染症, 創傷治癒遅延, 間質性肺炎, 可逆性後白質脳症症候群などの報告がある。また消化管穿孔の記載もあった。

● 経験のないほど進行が早く悪性度の高い腫瘍であったが, その原因は。

移行上皮癌でこのような悪性度を示すことは考えにくい。低分化であることに加え、脱分化様の性格を持ち合わせていたのではないかと推察される。単に低分化癌または未分化癌と呼ぶべきでないか。あるいはボリープ状の形態を取っていることから肉腫様の性格を持つ carcinosarcoma も可能性としては考える。

V. 症例のまとめと考察

本症例は腸閉塞症状を主訴に判明した後腹膜腫瘍の一例で、経過中に組織診断を試みるが原発は不明で後腹膜腫瘍として分子標的薬であるパゾパニブを導入した。しかし投与開始10日目で消化管穿孔をきたし、腫瘍自体も急速に増大しておりこれまでに経験したことのない悪性度の高い腫瘍が想定された。

今回使用したパゾパニブは2012年に悪性軟部腫瘍に対して承認を得た分子標的薬である。主に血管内皮増殖因子受容体、血小板由来増殖因子受容体、幹細胞因子受容体の3つに作用し血管新生を阻害して抗腫瘍効果を発揮するマルチキナーゼ阻害薬である。標準治療で病勢進行した進行性悪性軟部腫瘍患者を対象に行われた Phase3 試験 (PALETTE 試験) ではプラセボ群と比べパゾパニブの無増悪生存期間が約3ヶ月延長した (4.6ヶ月対1.5ヶ月) という報告がされている。本例で生じた消化管穿孔とパゾパニブの関連性については、副作用に消化管穿孔の記載はあるものの頻度不明とされており、原因はパゾパニブの副作用もしくは腫瘍による消化管圧迫による可能性があり断定は出来ない。

本例は生前の生検診断が非常に困難な症例であった。生検では粘液様物質を背景に胞体を持つ上皮様の細胞が浮遊する所見であった。病理診断担当医は粘液癌や粘液様物質産生性の肉腫を疑った。粘液様物質は消化 PAS

陰性、異型細胞はサイトケラチン陰性、ビメンチン陽性であり粘液癌としては非典型的であり、粘液様物質産生性の肉腫を疑った。産業医科大学の久岡正典先生へコンサルテーションも依頼したが、未分化大細胞リンパ腫、悪性筋上皮腫も必ずしも否定できないが確定診断は困難とのことであった。

病理解剖では本例の尿管腫瘍は尿道内に突出する隆起を形成しており、肉眼的には尿管原発の尿路上皮癌を考えさせる形態であった。弱拡大像では乳頭状に増生する異型細胞が見られ、このことも尿路上皮癌を疑わせる所見であった。しかし、増殖している細胞は接着性が弱く、壊死が強く、粘液様物質の産生が目立つなど尿路上皮癌としては非典型的であった。

臨床病理検討会においては、病理解剖担当医師からは部位、肉眼形態、弱拡大像から非典型的な尿路上皮癌を考えるという意見が出されたが、別の病理医からは尿路上皮癌と呼ぶのはふさわしくない、経過も合わない、癌肉腫の性格を持つ単なる低分化癌と呼ぶべきだと反対意見があげられた。このように病理医間で意見の不一致が見られており、本例は難解な症例と考えられた。

現在の腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約第1版では浸潤性尿路上皮癌の特殊型として、1. 扁平上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌、2. 腺上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌、3. 栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌、4. 胞巣型、5. 微小嚢胞型、6. 微小乳頭型、7. リンパ上皮腫様型、8. リンパ腫様型/形質細胞様型、9. 肉腫様型、10. 巨細胞型、11. 明細胞型、12. 脂肪細胞型の12種類が記載されているが本例はいずれにも合致しない形態であり非定型である。類似症例の報告のさらなる蓄積と研究が望まれる。進行も非常に急激であり、本症例の特徴と考えられた。