

臨床病理検討会報告

原発不明進行癌に対し化学療法を施行した1例

臨床担当：藺藤 佑哉（研修医）・畑中 一映（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 cancer of unknown primary treated by chemotherapy

Yuya ITOH, Kazuteru HATANAKA, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : cancer of unknown primary – renal pelvic cancer – ureteral cancer – urothelial carcinoma

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】50歳代 女性

【主 訴】左頸部腫脹

【現病歴】

初回入院の約1週間前に検診にて上部消化管内視鏡検査を施行も、胃ポリープ（Group 1）の所見のみであった。また、便潜血反応は3回陽性だったが2次検査は未施行であった。約1週間後に左頸部腫脹を自覚し当院耳鼻咽喉科を受診。CTにて左内頸静脈の血栓性静脈炎と診断され、心臓血管外科に初回入院となった。

【既往歴】

扁桃腺摘出術（10歳代）、子宮筋腫部分切除（40歳代）
左乳癌（50歳代、初回入院15ヶ月前、cT1bN0M0 stage0の診断）

→手術（非浸潤性乳管癌）、ホルモン療法、放射線療法施行

【初回入院時現症】

身長 155.0cm, 体重 47.0kg, BT 36.8℃,
HR 105bpm, BP 136/88mmHg
肺音：清、心雑音：無し、意識清明、心不全症状無し、
左頸部腫脹と同部位の圧痛を認めた

【入院時採血】

<血算>

WBC 8500/ μ l, RBC 454×10^4 / μ l, Hb 12.8g/dl,
Ht 41.0%, Plt 28.1万/ μ l

<凝固>

PT 13.2sec, INR 1.10

<生化学>

T-Bil 0.4mg/dl, TP 7.2g/dl, Alb 3.5g/dl,
AST 19IU/L, ALT 14IU/L, LDH 212IU/L,
AMY 129IU/L, Na 141mEq/L, K 4.1mEq/L,
BUN 13mg/dl, Cre 0.5mg/dl, Ca 9.2mg/dl,
CPK 93IU/L, CRP 4.28mg/dl, FreeT3 3.02pg/ml,

FreeT4 1.48ng/dl, TSH 0.66 μ U/ml

<腫瘍マーカー>

CEA 2.0ng/ml, CA19-9 983U/ml,
CA125 44.5U/ml, エラスターゼ1 235ng/dl,
DUPAN-2 49U/ml, SLX 3.1ng/ml,
Span-1 67U/ml, SCC 1.3ng/ml,
シフラ CK19フラグメント 3.1ng/ml,
NSE 8.9ng/ml, PRO-GRP 53.4pg/ml,
sIL-2R 651U/ml

【入院時画像所見】

CT（第1病日）：左内頸静脈内の低吸収域、辺縁増強効果があり血栓性静脈炎の所見。（図1）

【入院後経過】

入院9日前 上部消化管内視鏡検査施行（検診）

⇒胃ポリープ（Group 1）

第01病日 血栓性静脈炎の診断で入院。ヘパリン持続静注、ワーファリン内服を開始

第08病日 全身造影CTにて多発リンパ節腫大を指摘される（図2）

悪性腫瘍、リンパ節多発転移が疑われ原発巣検索・全身精査を開始

第36病日 消化器外科にて腹腔鏡下肝門部リンパ節生検施行

⇒poorly differentiated adenocarcinoma

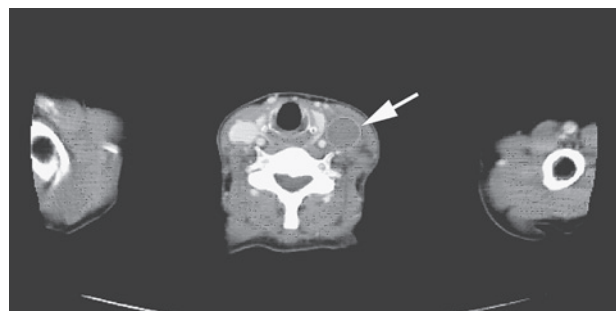


図1 頸部CT 左内頸静脈に血栓の形成（矢印）



図2 腹部CT リンパ節腫大

(CK7 (-), CK20半数 (+),
GCDFP15 (-), ER (-), PgR (-),
chromograninA (-), synaptophysin (-),
NCAM/CD56 (-))
腹腔洗浄液 = Class II

- 第37病日 腹腔内多発リンパ節腫脹に対して消化器内科へ紹介
- 第39病日 上部消化管内視鏡検査 (再検)
⇒ Random 生検にて Group 1
- 第42病日 下部消化管内視鏡⇒横行結腸に3型 or 転移性腫瘍を認めた
⇒ poorly differentiated carcinoma,
EGFR (+), CK7 (+), CK8/18 (+)
CK20一部 (+), CDX2 (-) (非典型的),
GCDFP15 (-), Kras 野生型 (-)
MRCP⇒胆管・膵管に異常を指摘されず
- 第46病日 PET 撮像⇒右側尿路停滞を認める⇒尿管癌除外が必要に⇒泌尿器科受診
- 第51病日 尿細胞診 = class V
- 第57病日 右尿管造影⇒仙腸関節付近の1.5cm程度の欠損
⇒尿路癌原発としてはリンパ節転移が広範囲で非典型的であったため、原発巣ではなく仙骨からの浸潤と判断。
- 第58病日 各検査施行後も原発巣同定は困難であった。また既に多発リンパ節腫脹の指摘から約7週間が経過しているため、原発不明癌としてPTX/CBDCA (Paclitaxel/Carboplatin) 併用療法を開始。(下記 Regimen ①参照)
- 第78病日 CTにて「No Change (NC)」と判断
- 第95病日 CTにて「Progressive disease (PD)」と判断
- 第108病日 PTX/CBDCA 併用療法を施行したが第95病日のCTにて「PD」であったため、RegimenをGemcitabine (GEM) に変更。(下記 Regimen ②参照)
- 第112病日 D-Bil = 7.2まで上昇。CTにて閉塞性黄疸

の診断

- 第113病日 胆管メタリックステントを留置。胆汁細胞診は class II
- 第129病日 皮膚転移に対して緩和的放射線療法を開始。横行結腸癌がEGFR (+), Kras 野生型だったことからCetuximab開始
- 第130病日 腹水細胞診 = class V
- 第133病日 本人希望により緩和的放射線療法・化学療法を中止。鎮静開始
- 第135病日 永眠。剖検施行。

【治療】

Regimen ①: PTX/CBDCA 併用療法

PTX (200mg/m²) Day1

CBDCA (AUC 6) Day1 3~4週毎

Regimen ②: GEM weekly (1000mg/m²) Day1, 8, 15

Ⅱ. 病理解剖により明らかにしたい点

- 原発巣と考えられる臓器・腫瘍
- 悪性腫瘍の進展形式
- 各臓器の化学療法の治療効果
- 左内頸静脈血栓性静脈炎に関して得られた所見

Ⅲ. 病理解剖所見

【所見】

身長151cm, 体重47.9kg。体格正常。左胸部に9cmの手術瘢痕, 下腹部正中に10.5cmの手術瘢痕あり。瞳孔は散大し左右とも5mm。眼球結膜黄疸なし。頸部から前胸部の皮膚の硬化が見られ癌の転移として矛盾のない所見。鼠径リンパ節は癌の転移を疑う所見。死斑背部に軽度。死後硬直中等度。下腿浮腫あり。

胸腹部切開で剖検開始。皮下脂肪厚胸部0.5cm, 腹部1.5cm。腹水少量。結節性病変が腹腔内に多発しており癌性腹膜炎の所見である。組織標本で低分化型の癌を認めた。胸水左650ml, 右1500ml。黄色で軽度混濁あり。心嚢液少量。屍血量200ml。

心臓 270g, 8.5×9cm。剖面著変なし。心臓内の血液は凝固していた。肺動脈内に血栓なし。

左肺 220g, 21×9cm。右肺 260g, 22.5×10cm。胸膜に微小な結節を認め癌の転移を疑ったが組織標本では胸膜直下の線維化のみであった。右肺下葉はうっ血の所見。

肝臓 1035g, 21×15×8cm。肝門部主体に門脈域の硬化が見られ癌の転移と考えられる (図3)。組織標本でも孤立性に増生する異型細胞を認め低分化型の癌の所見であった。肝実質はうっ血の所見。脾臓著変なし。膵

臓は十二指腸，周囲組織を合わせて220g，14×頭部5，体部3，尾部3×3.5cm。肉眼観察した範囲では膵癌や胆管癌を疑わせる所見は明らかでなかった。組織標本では低分化型の癌の浸潤を認めたが，膵原発や胆管原発を示唆する上皮内癌や高分化型成分は見られなかった（図4）。総胆管は拡張し，メタルステントおよびチューブステントが留置されていた。胆汁の流出は良好。

左腎臓 160g，11.5×6.5cm。腎盂の軽度の拡張を認めた。尿管周囲は線維化著明な所見。腸骨動脈と交叉する部位では周囲の硬化が高度である。右腎臓 155g，10×5.5×4.0cm（図5）。皮質厚 0.5cm。尿管ステントが留置されている。右腎盂粘膜および尿管で粘膜の肥厚を認め腎盂尿管癌の可能性のある肉眼所見（図6）。組織標本では異型細胞が粘膜で充実性，大索状に，深部で孤立性に増生していた（図7，8）。左副腎 12g。右副腎 12g。肉眼上周囲組織は癌の浸潤が著明である。組織標本では副腎周囲および副腎内に低分化型の癌細胞を認めた。卵巣，子宮は摘出後状態。胸腺 25g。低分化癌の浸潤を認めた。甲状腺 31.2g。灰白色充実性であり通常見られない肉眼所見。組織標本では甲状腺全体にび漫性に浸潤する低分化癌を認めた。また左葉で大きさ約0.4cm，被包型の乳頭癌を偶然発見した。

食道，胃，小腸は肉眼上は著変を認めなかったが，組織標本では胃壁，十二指腸，小腸壁内に低分化型の癌細胞が見られた。横行結腸には2.3×1.7cmの3型様転移腫瘍を認め，生前の生検部位と考えられた。上行結腸から横行結腸に粘膜の出血を認めた。肉眼的に正常と判断していたS状結腸にも低分化癌の浸潤を認めた。直腸には黒色便が見られた。

大動脈の粥状動脈硬化はほとんど見られない。下大静脈著変なし。

以上から癌死として問題のない所見である。原発巣の診断に苦慮する難解症例であるが，右腎盂尿管が原発として矛盾のない肉眼像を呈していること，組織学的に右腎盂尿管の粘膜で腫瘍細胞が密であること，同部位の表面の方が腫瘍が充実性，大型胞巣状，大索状で，深部に向かうにつれて小型胞巣状，孤立性になって分化度が低下している傾向があること（図7），大型腫瘍胞巣を形成する細胞は細胞境界が非常に明瞭であることから，右腎盂尿管原発の非乳頭型，低分化型の尿路上皮癌の多発転移として矛盾のない所見と考えた。尿管侵襲が非常に高度であり，浸潤性の強い癌の所見である。なお腫瘍細胞は免疫組織化学染色でCK7陰性，CK20陽性，CA19-9陽性，uropkin III陰性，p63陰性，CDX2陰性であった。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

1. 右腎盂尿管癌 低分化型尿路上皮癌

転移：後腹膜，肝臓（門脈域），腹膜，腸間膜，胃，十二指腸，小腸，横行結腸，脾臓，膵臓，胸腺，甲状腺，副腎，膀胱，頸部から前胸部皮膚

2. 甲状腺乳頭癌 左葉 0.4cm

副病変

1. 大腸粘膜出血
2. 全身浮腫（胸水左650ml，右1500ml，下腿浮腫）
3. 胃穹隆部平滑筋腫 0.7×0.4cm
4. 脾臓内異所性造血細胞

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

・生前に腎盂尿管癌の診断とはならなかったのか

腎盂尿管癌としては浸潤形式や多発リンパ節転移など非典型的な症例である。今回は尿管侵襲が強いタイプであり，非典型的な進展形式をとったと考えられる。閉塞性黄疸となったのは尿路癌の十二指腸への浸潤・壁肥厚によるものであり，胆管癌・膵臓癌ではなかった。

病理的な立場から最初は胃癌等が疑われていた。

・化学療法の治療効果は

Grade0-1であり，最終的にはほぼ治療効果は得られなかったと考えられる。

・尿路系腫瘍一般について

尿路癌は悪性度が低い事が多いが，悪性度が高い場合は進展が早い。転移巣からの発見となると進展が早く治療反応が不良の事が多い。

・原発巣の進展よりも転移巣の増大の方が急速な進行を取ったことに関して

乳癌の既往もあり，遺伝的に悪性腫瘍となりやすい体質があったのかもしれない。低分化型の腺癌で，尿管侵襲が強いタイプであったためこのような経過となった可能性はある。

・病理診断での腎盂尿管癌のマーカーはあるのか

ウロプラキンという抗体があるが，役に立たない場合が多いと思われる。低分化癌の場合は特に意味が無い。また，CA19-9が尿路上皮癌で陽性率が高いとの話もあるが，文献には書かれていない。現在発展途上の分野である。

・仮に生前のリンパ節生検の病理診断が尿路上皮癌になっていたら治療法はどうなっていたのか

基本的にプラチナ系，ゲムシタビン，シスプラチンになるので，使用する抗癌剤はあまり変わらなかっただろう。



図3 肝臓肉眼像 肝門部の硬化 癌の転移を考える

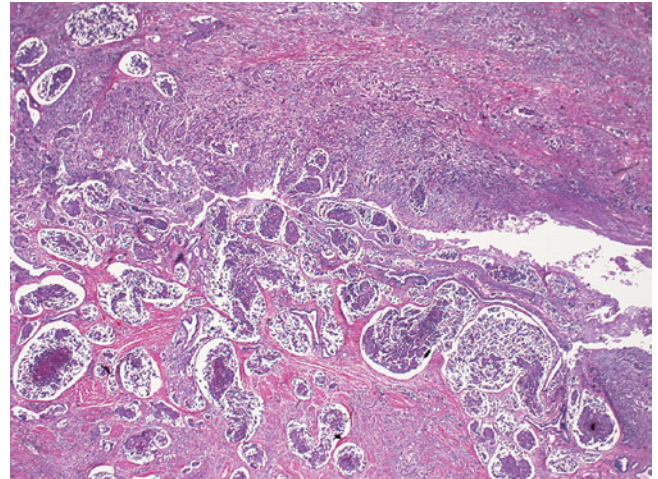


図4 十二指腸乳頭部組織所見 (HE 対物2倍)



図5 右腎尿管肉眼像

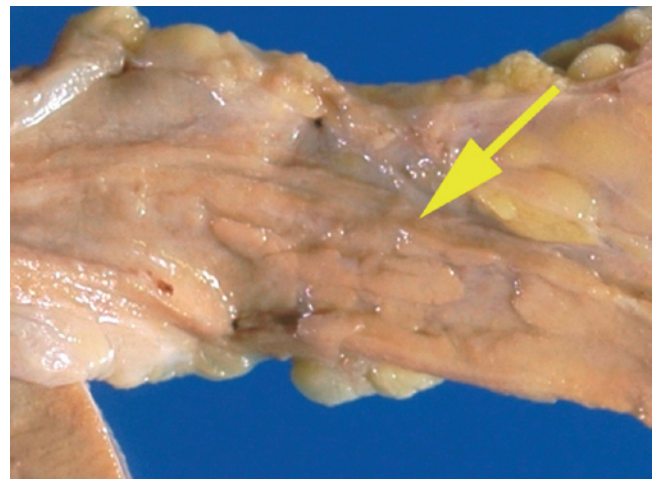


図6 右尿管の拡大像 平坦の結節の形成

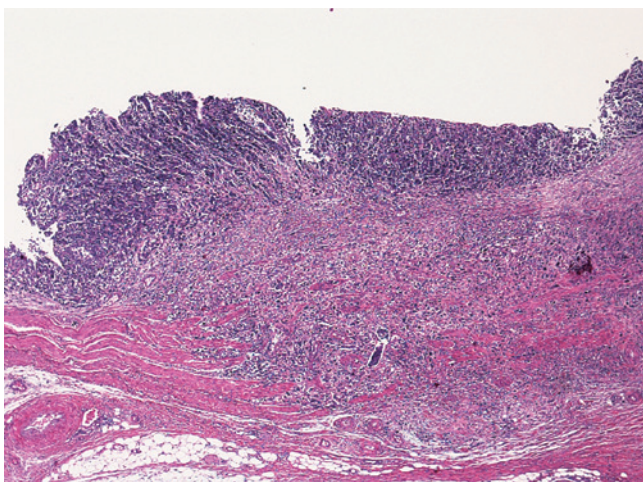


図7 右腎盂腫瘍組織所見 (HE 対物4倍)

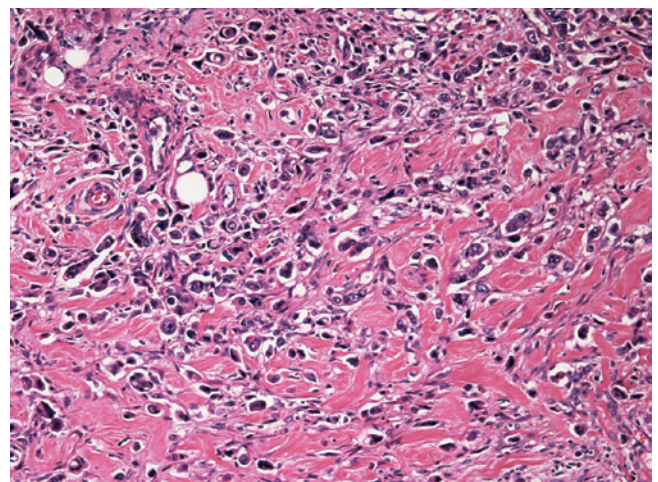


図8 右腎盂腫瘍 深部は浸潤性の強い組織像 (HE 対物20倍)

V. 症例のまとめと考察

本例は左内頸静脈の血栓性静脈炎を契機として発見された原発不明癌に対し化学療法を行ったものの第135病日に永眠された症例であった。生前には肝門部リンパ節生検、大腸生検で癌が認められ、各種免疫組織化学染色を行ったが原発巣の特定には至らなかった。病理解剖で最終的に右腎盂尿管癌、尿路上皮癌の多発転移と診断された。

原発不明癌とは「充分な検索にもかかわらず癌発巣が不明で、組織学的に転移巣と判明している悪性腫瘍」と定義される。早期から播種しており、進行が速い、生存期間の中央値は約6～9ヶ月、等の特徴がある。今症例においても精査開始時期には既に全身の多発リンパ節転移、横行結腸転移、尿路癌を認めていた。

初期段階では肝門部リンパ節、横行結腸の潰瘍性病変ともに poorly differentiated carcinoma の所見であり消化器原発の可能性が疑われた。しかし CDX2陰性であり colon carcinoma としては肉眼的にも組織学的にも非典型的であった。その後 PET を契機に右側尿管癌の診断に至っているが、リンパ節転移が広範囲で原発巣とするには非典型的であった。最終的に原発不明癌として治療

開始に至っている。この時点で既に約7週間が経過しており、患者、家族、医療関係者ともに精神的疲労、苦痛を抱えながらの治療開始となった事が推測される。

病理解剖では右腎盂尿管に平坦な結節が認められた。病理組織標本では腫瘍細胞が、粘膜では充実性、大型胞巣状、大索状に、深部では小型の胞巣を形成しながら非常に浸潤性の強い増殖を呈する低分化型の癌であった。肉眼所見が腎盂尿管原発として矛盾がない点、腎盂尿管壁の深部に向かうにつれて悪性度が高くなっていると推定される点から腎盂尿管原発と診断された。腎盂尿管癌の多くは乳頭型で腎盂内、あるいは尿管内に向かって隆起を形成しながら発育するものが多く、本例の様な増殖態度を示す腫瘍は低頻度であり、生前に腎盂尿管癌と臨床診断するのが困難になった原因と考えられた。尿管侵襲も非常に高度であり、多発転移を生じやすい、進行が急速な癌と考えられた。

原発不明癌という診断に伴う様々な不確かさも、患者にとっては心理社会的苦痛につながる。治療的側面とともに精神的側面からも、迅速な全身精査・病理学的検討、他科との連携も重要である。現在、原発不明癌の標準治療は確立されておらず、今後の臨床試験による治療成績の向上が課題と考えられた。