

臨床病理検討会報告

## 凝固異常を契機に死亡した切除不能胃癌の1例

臨床担当：及川菜々子（研修医）・成瀬 宏仁（消化器内科）  
 病理担当：下山 則彦（病理診断科）

### A case of unresectable gastric cancer which died due to coagulation abnormality.

Nanako OIKAWA, Hirohito NARUSE, Norihiko SHIMOYAMA  
**Key Words** : gastric cancer – malignancy – pulmonary embolism – thromboembolism

### I. 臨床経過および検査所見

**【症 例】** 50歳代 男性  
**【主 訴】** 食後の心窩部痛  
**【現病歴】**

食後の心窩部痛が以前よりあり、X年5月の健診で便潜血陽性、抗ヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体陽性を指摘され7月27日に当院消化器内科外来を受診した。画像検査から進行胃癌、多発肝転移を疑われ精査目的に同科に入院した。その後胃癌 cT4bN3aM1 cStageIVの診断となり化学療法 S-1+CDDP を開始した。

2コース施行後の10月5日に黄疸、肝障害が出現したため原因精査、化学療法レジメン変更目的に再入院した。

**【既往歴】**

左下腿骨折、尿管結石、造影剤アレルギー

**【入院時現症】** 身長：164cm、体重：74kg、脈拍：80bpm、  
 血圧：149/80mmHg、SpO<sub>2</sub>：98%（RA）、軽度腹部膨満あり

**【入院時検査結果】**

[血算]		[生化学]			
WBC	8900 $\mu$ /l	T-Bil	0.4 mg/dl	ALP	317 U/l
RBC	418 万/ $\mu$ l	TP	6.3 g/dl	BUN	12.3 mg/dl
Hb	12.2 g/dl	Alb	3.4 g/dl	Cr	0.77 mg/dl
Plt	31.3 万/ $\mu$ l	AST	32 U/l	Na	142 mEq/l
[腫瘍マーカー]		ALT	29 U/l	K	4.2 mEq/l
CEA	29.2 ng/ml	LD	462 U/l	Cl	107 mEq/l
CA19-9	213 U/ml	$\gamma$ -GT	122 U/l	CRP	2.45 mg/dl

**【画像所見】**

< X年7月 初診時 >

造影CT：胃体部前壁の壁肥厚あり一部は肝外側区との境界が不明瞭であった。小弯側に腫大したリンパ節を多数認めた（図1）。

肝内に辺縁に造影効果を伴う低吸収腫瘍が多数あり多発肝転移と考えられた（図2 a, b）。

上部消化管内視鏡：胃体下部から噴門直下に巨大な潰瘍あり、3型から4型への移行型と診断された。胃は全体に硬化しており粘膜下進展が疑われた（図3）。

< X年10月25日 入院時 >

造影CT：門脈左枝の造影欠損を認め、門脈血栓症の診断となった（図4）。

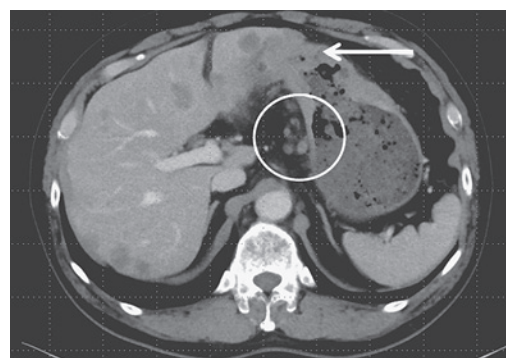


図1 胃体部前壁の壁肥厚（矢印）、小弯のリンパ節腫大（実線内）

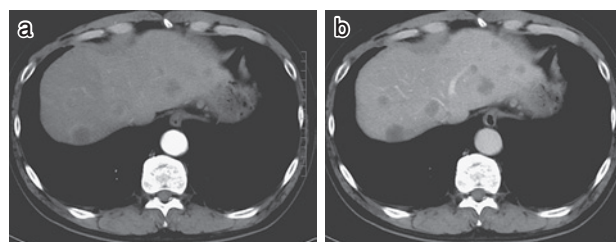


図2 多発肝転移（a：動脈相，b：平衡相）

（連絡先）〒041-8680 函館市港町1-10-1  
 市立函館病院 研修担当 酒井 好幸  
 受付日：2018年12月30日 受理日：2019年3月17日

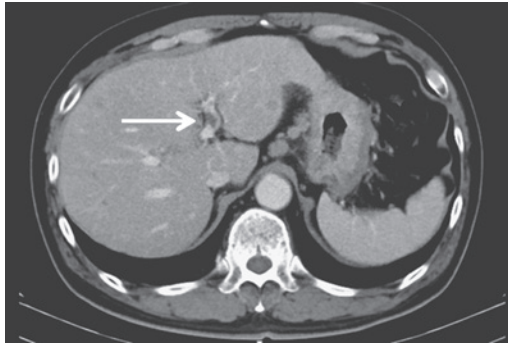


図4 門脈左枝内の血栓 (矢印)

### 【入院後経過】

門脈血栓症に対しヘパリン10000単位/日の経静脈投与を開始した。

10月10日には second line の化学療法として RAM+PTX ①を開始した。20日の造影CT検査では門脈血栓の縮小を認めた。

RAM+PTX ①開始後徐々に白血球減少が進行していたが、24日に白血球数300/ $\mu$ l (好中球数33/ $\mu$ l)、体温39.9℃となり発熱性好中球減少症と診断され、同日施行予定であった RAM+PTX ① day15は中止となった。

26日0時、SpO<sub>2</sub>低下、呼吸促迫が出現し1:48に血圧測定不能となったため1:49に緊急院内放送でスタッフを招集し蘇生行為を開始した。

2:08に一度自己心拍再開したものの、2:42に再度心停止し、2:57に死亡確認された。

## Ⅱ. 病理解剖により明らかにしたい点

- 直接の死因
- 凝固異常の関与
- 感染巣の有無
- 肝機能障害、黄疸の原因

## Ⅲ. 病理解剖所見

### 【所見】

身長 167cm, 体重 75.1kg. 瞳孔散大左右同大. 死後硬直無し. 黄疸軽度. 体表リンパ節触知せず.

腹部切開で剖検開始. 腹水は黄色透明で約500ml. 腹膜転移は認められない.

心臓 440g, 左室壁 1.5cm, 右室壁 0.4cm. 三尖弁巾 11cm, 肺動脈弁巾 7 cm, 僧坊弁 9 cm, 大動脈弁 9 cm. 右房, 右室, 肺動脈内に白色血栓形成あり (図5, 6).

左肺 385g, 右肺 430g. 左右肺動脈内血栓症.

肝臓 1940g. 小型の metastasis が複数, 両葉に認められた (図7-1, 7-2). 組織では帯状の肝細胞脱落と

高度の炎症性細胞浸潤があり (図8), ウイルス性肝炎が否定的であれば薬剤性肝炎として問題の無い所見であった. 胆管閉塞は認められず, 軽度の黄疸を伴っている. 脾臓 220g, 脾腫.

膵臓 115g. 膵炎, 腫瘤形成なし.

胃体中部に4型 advanced carcinoma あり (図9-1, 9-2). 十二指腸から直腸に著変なし.

以上, 右心系の血栓症が直接の死因と考えられた. 大動脈, 門脈内にも血栓形成を認め, 悪性腫瘍随伴性血栓症とする. 肝脾腫を伴い, 胆管閉塞の無い黄疸があり, 広汎な肝細胞脱落と高度炎症性細胞浸潤があり薬剤性肝炎とする.

### 【病理解剖学的最終診断】

主病変:

胃癌 (胃体中部, 4型 低分化腺癌)

転移: 肝, 胃体部小弯リンパ節

副病変:

1. 悪性腫瘍随伴性血栓症:

両肺動脈, 右心房, 右心室, 大動脈, 門脈

2. 薬剤性肝炎: 1950g+肝内胆汁うっ滞

3. 脾腫: 220g

4. 腹水 500ml

## Ⅳ. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

### • 直接の死因

剖検で両肺動脈, 右心房, 右心室に血栓が認められ, 急激な呼吸不全の進行により死亡に至った経過と併せて肺動脈血栓塞栓症が直接死因であるとした.

右心系の他にも血栓形成が大動脈, 門脈など複数箇所に認められる点, 動脈系と静脈系どちらにも血栓形成を認めている点が凝固系の異常を示唆していると考えられ, 悪性腫瘍随伴性血栓症が背景にあると考えられた.

### • 肝機能障害, 黄疸の原因

全身状態増悪時から黄疸がみられていたが, 剖検においても胆道閉塞を認めず閉塞性黄疸は否定された. 病理所見では広汎な肝細胞脱落と高度炎症性細胞浸潤があり, 肝炎の所見であった. B型肝炎, C型肝炎の抗原, 抗体検査は陰性でありウイルス性肝炎は否定的であった. 病理医からは胆汁うっ滞と炎症性細胞の浸潤から胆汁うっ滞型の薬剤性肝炎の病理所見の可能性があると意見があった. 原因物質の特定には至らなかったが, 経過からは使用を開始した抗がん剤のいずれかが原因となった可能性が考えられた.

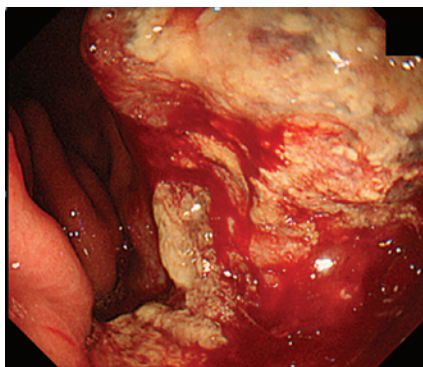


図3 胃体下部～噴門直下の腫瘍、  
3型から4型への移行型

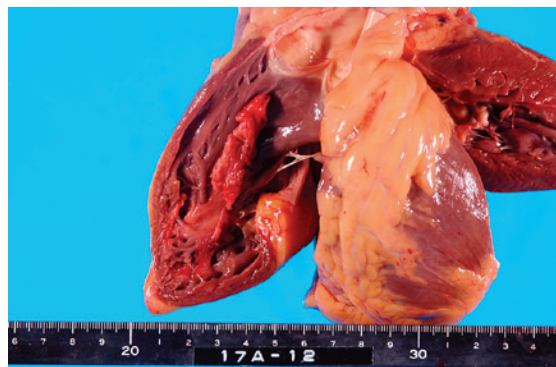


図5 右心系 肉眼像

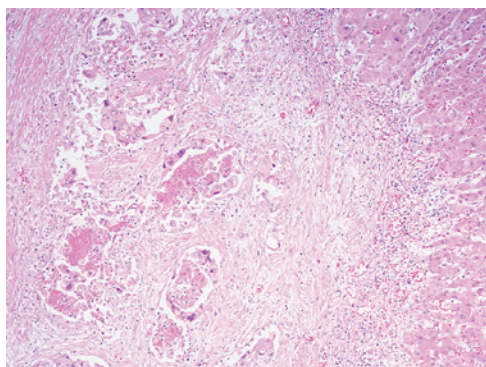


図6 肺動脈血栓

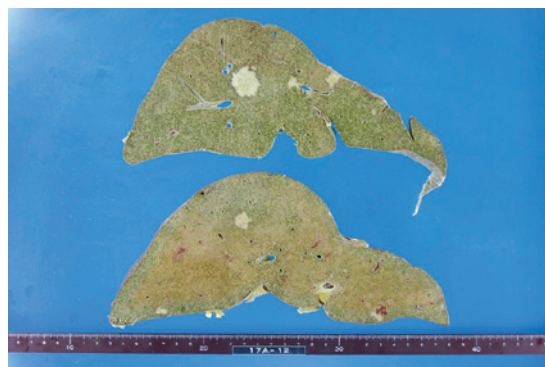


図7-1 多発肝転移

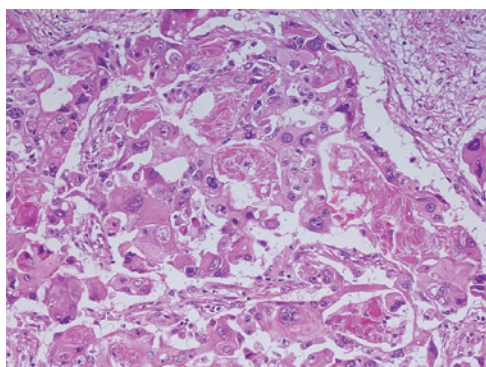


図7-2 肝転移巣

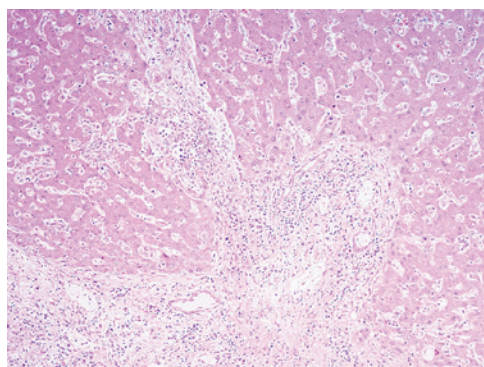


図8 肝 帯状肝細胞壊死と炎症細胞浸潤



図9-1 胃 粘膜面

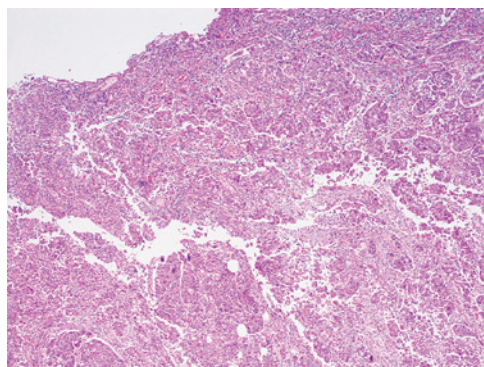


図9-2 胃粘膜 腫瘍部

## V. 症例のまとめと考察

本症例は悪性腫瘍の化学療法中に凝固異常、血栓傾向をきたし、それに起因すると考えられる肺動脈血栓塞栓症によって急死した1例であった。

悪性腫瘍は腫瘍細胞表面および細胞内に含まれる組織因子による凝固の活性化、免疫細胞が産生する凝固因子、サイトカインを介した血管内皮細胞の活性化など、主に外因性凝固経路の活性化によって血栓傾向を生じるとされている。凝固系亢進により形成される血栓はフィブリンと赤血球を主体とした赤色血栓とされており、一方白色血栓は血小板活性化を背景として発生するとされる。本症例では白色血栓が観察されているが、凝固系亢進の機序をとる深部静脈血栓の病理組織では通常赤色血栓と白色血栓の混合した像が観察されるため、本症例の白色血栓も凝固系亢進による血栓傾向の結果と判断して矛盾はないと考える。

ラムシルマブ+パクリタキセルは切除不能進行・再発胃がんの二次治療の第一選択となったレジメンである<sup>1)</sup>。ラムシルマブは血管内皮増殖因子 (VEGF) 受容体に対する抗体であり、VEGFR-2の活性化阻害により腫瘍血管新生を阻害することにより抗腫瘍効果を示す。

VEGFに関わる機序で抗腫瘍効果を示す薬剤にはVEGF阻害剤のベバシズマブ、VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (VEGFR-TKI) があるが、これらの薬剤は主に動脈血栓症のリスクを上昇させることが分かっている。

胃がん患者におけるラムシルマブ治療中の静脈血栓塞栓症の発生頻度は単独使用時3.8%、パクリタキセル併用時6.1%と報告されている<sup>2)</sup>。2017年に発表された統計によればラムシルマブ使用によって動脈血栓症、静脈血栓塞栓症の明らかなリスク上昇は証明されず、これまでのVEGF阻害剤とは異なる結果が出ている<sup>3)</sup>。依然として重篤な血栓症発生時には投与を中止するよう喚起されているのが現状であるが、今後の報告により血栓リスクを増加させないとされれば、進行胃がんの治療継続・完遂率に寄与する可能性がある。

担がん患者の10%に血栓塞栓症が発生するとも言われ、肺血栓塞栓症も担がん状態では発生リスクが上昇する<sup>4)</sup>。悪性腫瘍に随伴する凝固能亢進状態あるいは播種性血管内凝固症候群をトルソー症候群といい、その発生は固形がん、腺がんが多いとされる。機序の全容は明らかでないが、非細菌性血栓性心内膜炎 (NBTE) の形をとるものでは胃がんが多かったとの報告もあり<sup>5)</sup>、本症例の右心系に多発した血栓はNBTEによるもので

あった可能性がある。

がん患者に限定した報告ではないが、発症時に血行動態が不安定であった急性肺血栓塞栓症の死亡率は58.3%であったとの報告がある。肺血栓塞栓症の一次予防については統一された方法はない。外科手術を受ける患者においてはその静脈血栓リスクを分類した上で、高リスク以上の群には抗凝固薬の使用が推奨されているが、出血性副作用や禁忌などを総合的に判断して各症例・各施設で使用の可否、使用量は決定する必要があるとされており、一律の基準はない。未分画ヘパリンであれば1日10000~20000単位の投与例がある。本症例を検討すると、手術症例ではないが進行がんであり、末期には発熱性好中球減少症があり感染による凝固亢進の関与も考えられること、発熱やがん性疼痛によって臥床が多くなっていくことを総合すると血栓症リスクは高い状態であったと考えられる。門脈血栓の存在も凝固異常を示唆していた可能性がある。一方でラムシルマブは重篤な消化管出血の報告があること、死亡前には骨髄抑制が出現しており血小板も減少傾向にあったことから、出血性合併症の発生リスクを考慮すると未分画ヘパリンの増量は現実的ではなかったと考える。

本症例は剖検によって凝固亢進状態が明らかになり、悪性腫瘍患者における血栓リスク評価の重要性を再認識させられるものであったと同時に、その予防・イベント発生時の救命の困難さが明らかになった一例であった。

## 【文 献】

- 1) 日本胃癌学会ガイドライン委員会. RAINBOW 試験と REGARD 試験の概要ならびに進行胃癌治療におけるラムシルマブに関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント.  
<[www.jgca.jp/pdf/ramucirumab20151005.pdf](http://www.jgca.jp/pdf/ramucirumab20151005.pdf)>
- 2) イーライリリー. サイラムザ製品 Q&A.  
<<https://www.lillymedical.jp/jp/ja/answers/49155>>
- 3) Arnold D, Fuchs CS, Tabernero J, et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials with the antiangiogenic VEGFR2-binding monoclonal antibody ramucirumab. *Ann Oncol.* 2017; 28: 2932-2942.
- 4) 日本循環器学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017年改訂版).
- 5) 野川茂. がんと脳梗塞 — トルソー症候群の臨床. *日血栓止血会誌.* 2016; 27: 18-28.