

臨床病理検討会報告

短期間で急速に増悪した胃癌 ESD 後再発の 1 剖検例

臨床担当：橋野 結子 (研修医)・畑中 一映 (消化器内科)  
 病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

An autopsy case of rapidly recurrent gastric cancer after  
 Endoscopic Submucosal Dissection

Yuiko HASHINO, Kazuteru HATANAKA, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : autopsy – recurrent gastric cancer – ESD – rapid progression

要 旨

【症例】80歳代男性. X-1年6月に早期胃癌に対し内視鏡的粘膜剥離術 (ESD) を施行し, 経過観察していた. X年7月に胃癌の転移・再発を認め, 全身化学療法を開始したが治療は奏功せず急速に増悪し, 同年9月に死亡した.

【考察】本症例は, 病変の深達度 SM2であったことから ESD 施行時にすでに全身に微少転移があり, 組織型が未分化型に変化したことで急速に増悪したと考える. 早期胃癌の内視鏡治療の適応を改めて検討するとともに, 低侵襲治療のさらなる開発, 臨床応用が望まれる

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】80歳代男性

【主 訴】特になし

【現病歴】

潰瘍性大腸炎, 早期大腸癌内視鏡切除術後で当科外来フォロー中であった.

X-1年5月に上部消化管内視鏡検査 (EGD) を施行したところ, 胃体中部小弯に10mm 大の隆起性病変あり, 生検で tub2 の病理学的診断であった. 早期胃癌0-IIa として, 6月に内視鏡的粘膜剥離術 (ESD) を施行した. 切除標本病理診断で深達度 SM2であったが, 年齢や合併症など患者の全身状態を考慮し, 十分な IC のもと経過観察の方針となった. X年3月の CT 検査では明らかな転移再発病変を認めなかったが, 7月の定期外来受診時の血液検査にて CEA の異常高値を認め, CT 検査にてリンパ節腫脹, 転移性肝腫瘍, 腹膜播種を疑われ, 精査のため同月より入院となった.

【既往歴】

脳梗塞, 陳旧性肺結核, 白内障, 高血圧, 糖尿病, 潰瘍性大腸炎 (77歳), 早期大腸癌 (79歳, EMR 施行), 不安定狭心症 (82歳, PCI 施行)

表 1 入院時検査結果

[血算]		[生化学]			
WBC	4100 / $\mu$ L	T-Bil	0.6 mg/dL	BUN	15.8 mg/dL
RBC	372 万/ $\mu$ L	TP	6.2 g/dL	Cr	1.23 mg/dL
Hb	11.9 g/dL	Alb	3.3 g/dL	Na	139 mEq/L
Plt	12.8 万/ $\mu$ L	AST	87 U/L	K	4.3 mEq/L
		ALT	53 U/L	Cl	105 mEq/L
		LD	289 U/L	Ca	8.6 mg/dL
		ALP	625 U/L	CRP	2.08 mg/dL
		$\gamma$ GTP	338 U/L		

【入院時現症】

<理学所見>

意識：GCS15 (E4V5M6), 呼吸数：12/分, SpO<sub>2</sub>：98% (室内気), 脈拍：60/分, 血圧：129/81mmHg, 体温：36.6℃

<身体所見>

黄疸なし, 呼吸音清, 腹部平坦軟, 腹部症状なし

【画像所見】

< X-1年5月 ESD 施行前 >

上部消化管内視鏡検査：胃体中部小弯前壁に10mm 大の周囲と比較しやや白色調の隆起性病変を認め, 中心部は陥凹を伴い緊満感を認めた (図1). 超音波内視鏡像 (20MHz) では瘍部は周囲正常粘膜と比較し厚みを認め, 一部で第三層の不整を認めたが途絶を認めず, 深達度は SM1 程度と判断した.

< X-1年6月 ESD 施行時 >

上部消化管内視鏡検査：ESD 施行し, 内視鏡的完全切

(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：2020年2月3日 受理日：2020年3月2日

除と判断。

検体：30×24mm，病変：10×10mm (図2)

病理診断：tub2, med, INFb, SM2 (500 $\mu$ m), ly0, v1, pHM0, pVM0, pT1b

<X年3月 ESD 9ヶ月後 フォロー時>

上部消化管内視鏡検査：ESD 後癒痕化 (図3)

CT：明らかな再発・転移なし (図4)

<X年7月 ESD13ヶ月後 入院時>

CT：肝・肝門部・膵周囲・傍大動脈リンパ節腫大を認めた。これらの病変から連続して門脈本幹と左枝に造影不良域がみられ、腫瘍栓と考えられた (図5-1)。肝内に多発する低吸収腫瘍があり、多発肝転移と考えられた (図5-2)。大綱に軟部腫瘍が数個出現しており、腹膜播種と考えられた (図5-3)。

#### 【入院後経過】

X年7月19日に超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) を施行し、#8a リンパ節を経胃的に針生検した。病理診断で carcinoma 転移となり、HE 染色の所見からも胃癌の再発・転移と考えられた。年齢、合併疾患など考慮し、一次化学療法として7月24日よりS-1内服治療を開始したが、数日後より黄疸を認めたため7月30日よりS-1内服は中止した。MRCP を撮像したところ左右肝内胆管の拡張を認め、肝門部胆管浸潤が疑われた。7月31日に ERCP 施行し胆管ステント留置、その後黄疸の改善を認

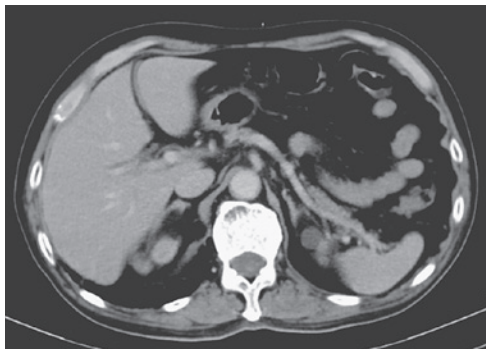


図4 明らかな再発・転移なし

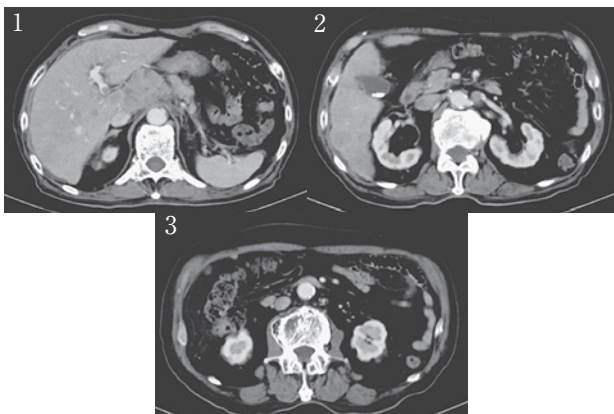


図5 入院時 CT

めた。全身状態良好となったため、8月15日より二次化学療法として weekly nab-PTX を開始したが、8月17日より黄疸が再発し、8月21日より発熱性好中球減少症を発症した。化学療法中止、抗菌薬およびG-CSF 製剤投与を開始したが、徐々に全身状態増悪し、9月5日に死亡した。死因検索のため当院で病理解剖を施行した。

## II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 直接の死因
- 感染症の有無
- 胃がんの再発転移、腹膜播種の程度
- 潰瘍性大腸炎の状態

## III. 病理解剖所見

### 【肉眼所見】

身長：163cm，体重：55.5kg，瞳孔：散大 左右同大，死後硬直：なし，死斑：背部に軽度，黄疸：軽度，浮腫：認めず，体表リンパ節：触知せず，左鎖骨下皮下ポート留置あり。

胸腹部切開で剖検開始。腹水：血性 3000ml，左胸水：黄色やや混濁400ml，右胸水：血性 200ml。心臓：350g，左前下行枝にステント挿入状態，明らかな梗塞巣・虚血癍痕なし。肺：左 340g，右 265g，両肺上葉に線維性癒着あり，下葉は無気肺。肝臓：1050g，肝全体に多発性転移性腫瘍が認められ，実質に胆汁うっ滞あり。脾臓：著変なし。膵臓：150g，膵頭～膵体部にリンパ節腫脹，門脈内腫瘍塞栓あり，膵腫瘍は肉眼的には確認できず。腎臓：左 115g，右 125g，虚血性癍痕が目立ち良性腎硬化症の所見。副腎：左 5.5g，右 2.5g，著変なし。副腎周囲リンパ節腫脹あり。大腸：狭窄箇所を複数認めるが，活動性の潰瘍性大腸炎を疑う所見なし。胃：粘膜に出血を認めるが，癌の局所再発の所見なし。大綱・腹膜：播種性結節あり。

### 【病理組織学的所見】

心臓では，冠動脈硬化の他，虚血性変化を示唆する心筋の萎縮・線維化が散見された。肺には，転移巣および多数の細小動脈内腫瘍塞栓が認められた。肝臓には，多発の転移巣，腫瘍塞栓，高度脂肪沈着，肝細胞壊死がみられ，薬剤性肝障害の併発を疑う所見 (図6)。転移巣はCK7 (-)，CK20 (+) で胃癌再発転移に矛盾しない。膵臓には，腫瘍の門脈内塞栓，神経周囲浸潤やリンパ節転移が認められた他，膵実質の壊死，脂肪壊死といった急性膵炎の所見が見られた (図7)。腎臓には，小葉間動脈硬化，尿管の変性，萎縮，糸球体硬化といった良性腎硬化症の所見が認められた。副腎には，うっ血と変



図1 胃体中部小弯前壁の隆起性病変

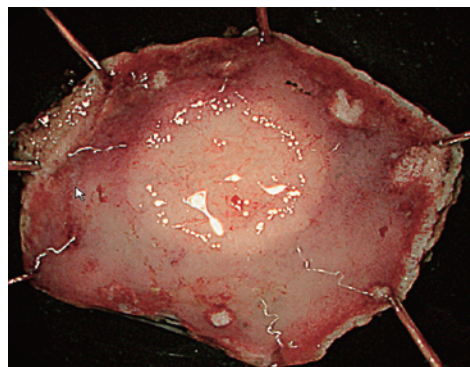


図2 ESD 切除検体



図3 ESD 後癒痕化

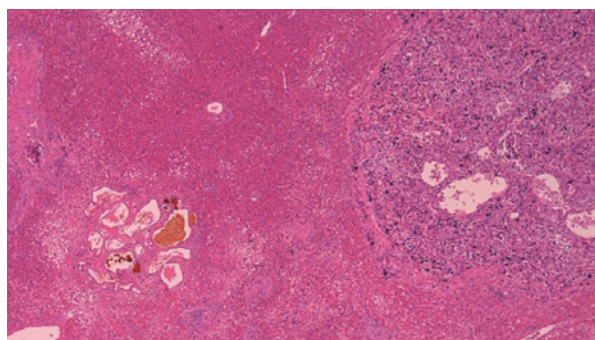


図6 肝実質の腫瘍浸潤, 胆汁うっ滞

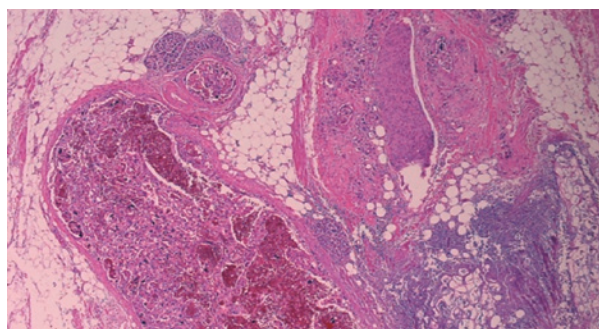


図7 膵実質の壊死, 脂肪変性, 腫瘍浸潤

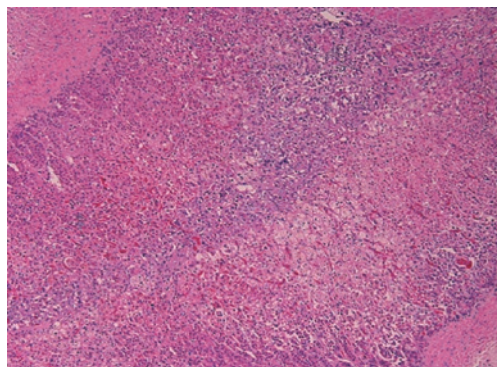


図8 副腎のうっ血, 壊死

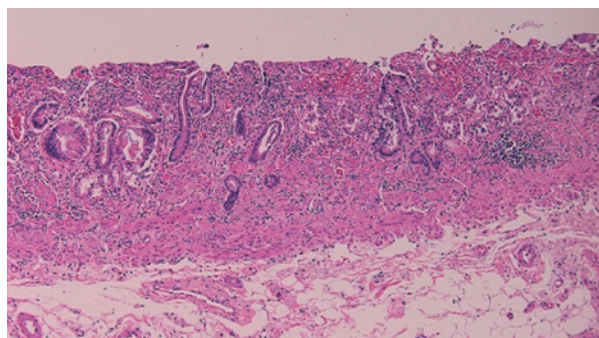


図9 胃粘膜の出血

性壊死が認められ、急性副腎不全による循環不全の可能性あり(図8)。胃・腸管の粘膜は出血・壊死しているが、潰瘍性大腸炎や腫瘍性変化を疑う所見は認められなかった(図9)。前立腺には、2相構造を欠いた小型腺管が結節上に増生しており、前立腺潜在癌の所見。

#### 【総括】

本症例の死因は、癌の全身転移による多臓器不全と考えられるが、直接死因としては、急性膵炎、副腎クリーゼが想定される。急性膵炎の原因は不明であるが、塞栓による虚血や薬剤性の他、腫瘍圧排による主膵管の狭窄や血流障害も可能性として考えられる。副腎では、局所の循環障害により副腎クリーゼが惹起された可能性が高く、原因として腫瘍塞栓が考えられるが、詳細は不明である。また、多数の肺細小動脈内腫瘍塞栓により肺高血圧症を来し、右心不全に陥った可能性も否定できない。なお、前立腺癌は潜在癌で、死因に直接関係はないと考える。

#### 【病理解剖学的最終診断】

##### 1. 胃癌再発転移+前立腺潜在癌

転移：肝臓、両肺、膵臓、腹膜、大網、腫瘍塞栓(肝門脈、膵門脈、肺、副腎皮膜)

リンパ節：膵周囲、副腎周囲、腹部大動脈周囲

2. 血性腹水3000mL, 左胸水400mL, 右血性胸水200mL
3. 急性膵炎
4. 胆汁うっ滞性肝障害(薬剤性の疑い)+脂肪肝
5. 急性副腎不全
6. 両側線維性胸膜炎+両側無気肺, 肺動脈腫瘍塞栓
7. 良性腎硬化症

#### IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

##### ●直接死因について

###### ①急性膵炎

全身性炎症反応症候群によって血管透過性が亢進し、循環血液量が減少することによるショックと、肺・腎臓などの重要臓器障害が生じたと考える。

###### ②急性副腎不全

急性副腎不全症(副腎クリーゼ)では、ミネラルコルチコイド欠乏によるナトリウムの喪失と体液量の減少、カテコラミンの合成と作用の低下が起こる。クリーゼ発症誘発の契機となった疾患による循環動態障害などが病態に関与する。

##### ●胃癌の再発転移について

肝臓、両肺、膵臓、腹膜、大網、腫瘍塞栓(門脈、肺、副腎皮膜)、リンパ節(膵周囲、副腎周囲、腹部大動脈周囲)に転移あり。胃自体には再発の所見なし。なお、転移巣における組織像は未分化型であり、

初診時の分化型から変化した可能性がある。

##### ●心機能について

組織学的には、心筋の萎縮や脱落、線維化など陳旧性の虚血性変化が散見されたが、肉眼的に明らかな梗塞巣や虚血性瘢痕は認められなかった。また、左右の心室ともうっ血や心筋の肥大はなく、明らかな心不全は否定的。したがって、心機能に大きな異常はなかったと考えられる。

##### ●潰瘍性大腸炎の状況について

肉眼的に大腸の潰瘍形成は認められず、組織像でも粘膜の炎症所見は見られなかった。活動性の潰瘍性大腸炎は否定的と考えられる。

##### ●感染症の合併について

詳しい検査は未施行。白血球の異常高値の原因としては、腫瘍自体はG-CSFを産生しておらず、フィルグラスチム製剤の影響と考えられる。

#### V. 症例のまとめと考察

本症例は、早期胃癌に対する内視鏡的切除後、短期間で急速に増悪し死に至った一例である。内視鏡的粘膜切除術(EMR)やESDといった内視鏡治療は、リンパ節転移リスクの極めて低い早期胃癌に対する治療法の第一選択として全国的に普及している。内視鏡的治療の適応病変は拡大しつつあり、胃癌治療ガイドライン第5版では、従来の絶対適応病変(2cm以下のcT1a+分化型+UL0)は絶対適応病変(EMR/ESD)となり、2cmを超えるcT1a+分化型+UL0および3cm以下のcT1a+分化型+UL1は、一括切除を原則として適応拡大病変から絶対適応病変(ESD)として扱われることになった。2cm以下のcT1a+未分化型+UL0は適応拡大病変として扱われ、それ以外の病変は相対適応病変という名称に変更された<sup>1)</sup>。

本症例は、初診時のEUS像にてSM1程度の深達度が予想されたため上記分類では相対適応病変となるが、年齢体力的に外科切除は難しく、診断的治療の意味も含め内視鏡的治療を選択した。切除後の病理診断ではpT1b、深達度SM2、静脈侵襲v1であり、内視鏡的根治度C(eCuraC-2)で追加切除が推奨されるが、年齢体力的な面からは外科切除は困難であり、十分なICのもと慎重な経過観察の方針とした。その後明らかな再発・転移の所見なく経過していたが、ESD施行後約1年で急速に再発・増悪を認めた。切除不能進行・再発胃癌として、ガイドラインに従い化学療法を開始したものの、明らかな治療効果がみられないまま死亡した。病理所見では、原発巣には再発の所見がなかったもののリンパ節および多臓器に再発転移を認めており、また組織像が未分化型

に変化していたことから、腫瘍の深達度よりESD施行時よりすでに微少な腫瘍細胞が全身に転移しており、未分化型に変化したことで急速に増悪し、化学療法の効果を得られなかったと考える。

近年ESDの技術の進歩は目覚ましく、現在の適応拡大あるいは相対適応病変においても、今後適応が広がる可能性がある。早期胃癌ESDの長期成績については、治療切除症例、適応拡大治療切除症例ともに5年以上の長期経過における後ろ向き検討がなされているが、いずれも良好なoverallsurvivalであることが示されている<sup>2)</sup>。しかしながら、本症例は深達度が深く相対適応病変であったことや、80歳代と高齢であり、高齢者では長期的には他病死のリスクが高率であることが予想され、そもそも90%以上の5年生存率が期待できない場合が多いことから、治療成績が悪かったと考える。高齢者の早期胃癌ESD後の予後にCharlson Comorbidity IndexやPrognostic Nutritional Indexといった患者背景因子が強く関与して

いたことが報告されており、これらの基準を用いたESDの適応も検討すべきである<sup>3)</sup>。また、相対適応病変に対し内視鏡治療を施行した際には、より慎重なフォローアップが重要と考えられる。

#### 【文 献】

- 1) 胃癌治療ガイドライン (医師用), 第5版, 日本胃癌学会編, 東京: 金原出版; 2018.
- 2) Suzuki H, Oda I, Abe S. et al: High rate of 5-year survival among patients with early gastric cancer undergoing curative endoscopic submucosal dissection. *Gastric Cancer* 2016; 19: 198-205.
- 3) Iwai N, Dohi O, Naito Y, et al. Impact of the Charlson comorbidity index and prognostic nutritional index on prognosis in patients with early gastric cancer after endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 2018; 30: 616-623.