

臨床病理検討会報告

真菌性心内膜炎を併発した、 多発転移を伴う胃癌の1剖検例

臨床担当：工藤 芳優 (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)

An autopsy case of gastric cancer with multiple metastases complicated by fungal endocarditis.

Yoshimasa KUDO, Hirohito NARUSE, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : gastric cancer – multiple metastases–Mycosis–fungal endocarditis

要 旨

食欲不振や倦怠感を主訴に医療機関を受診した60歳代男性の症例である。上部消化管内視鏡検査で胃癌の診断となった。CTで多発転移を認め、cStage IVの診断となった。化学療法を施行したが、約2ヶ月後に急激に呼吸状態が悪化して死亡した。剖検の結果、真菌性心内膜炎および癌性リンパ管症の診断となった。腫瘍の病勢や疾患の診断に関して文献的考察を交えて考察した。

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】 60歳代男性

【主 訴】 食欲低下、心窩部痛、嘔気、倦怠感

【現病歴】

X年3月6日かかりつけ医で上部消化管内視鏡検査施行され、胃癌疑いを指摘された。23日当院を紹介受診した。胃癌cStage IV (cT4N3M1)の診断となり治療目的に同日入院となった。

【既往歴】

椎間板ヘルニア(29歳頃)、高血圧症、解離性動脈瘤(57歳頃)、高尿酸血症(58歳頃)、脳梗塞(61歳)

【生活歴】

飲酒：1.5L/日、喫煙：20本/日(20歳～)、アレルギー：クロピドグレルで発疹あり

【家族歴】 父親が胃癌で死亡

【血液検査結果】(表1)

WBC 14600, CRP 14.44と炎症反応の上昇を認めていた。腫瘍マーカーはCEA 16.7, CA19-9 73912と上昇を認めていたが、両マーカー間では上昇の程度に解離が見られていた。

【入院時画像所見】

<腹部エコー検査>

(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27日 受理日：2020年3月31日

表1 血液検査結果

[血算]		[生化学]		[血清診断]	
WBC	14600 / μ L	T-Bil	0.6 mg/dL	HBs抗原	(-)
Neu	84.2 %	TP	7.8 g/dL	HBs抗体	(-)
Lym	10.9 %	Alb	3.1 g/dL	HBc抗体	(-)
Mon	4.2 %	ALP	239 U/L	HCV抗体	(-)
Eos	0.3 %	AST	68 U/L	CEA	16.7 ng/mL
Baso	0.4 %	ALT	58 U/L	CA19-9	73912 U/mL
RBC	289 万/ μ L	LDH	512 U/L		
Hb	10.4 g/dL	γ -GTP	45 U/L		
Plt	11.9 万/dL	AMY	28 U/L		
		Na	138 mEq/L		
		K	4.2 mEq/L		
		Cl	102 mEq/L		
		Ca	9 mEq/L		
		BUN	11.9 mg/dL		
		Cr	0.9 mg/dL		
		eGER	66.9 mL/min/1.73m ²		
		Glu	126 mg/dL		
		HbA1c	4.8 %		
		CRP	14.44 mg/dL		

肝門部から腹部大動脈周囲、腸間膜内に32×23×33mm以下リンパ節多数認める。32mm大の脾動脈周囲のリンパ節は不整形で融合を疑われ、内部に脾動脈貫通していたが、総肝動脈や脾動脈に狭窄は認めなかった。他に左側胸水、少量腹水、脾臓低エコー域、腹部大動脈瘤を認めた。

<心エコー図検査>

2度ARあり、大動脈径の拡大あり、左少量胸水あ

り、腹部大動脈瘤あり

<体幹造影CT> (図1)

胃壁の肥厚あり、胃癌を疑う病変を認めた。

両側肺野にびまん性に無数の小結節あり多発肺転移あり。左胸水あり、接する肺野に無気肺も認めた。両側鎖骨上窩、縦隔・肺門に多数の腫大リンパ節あり転移あり。胃小弯側から傍大動脈に多数の腫大リンパ節あり転移あり。傍椎体の胸膜や横隔膜脚付近にも腫瘤あり胸膜転移も認めていた。

脾は腹側に楔状の増強欠損あり脾梗塞あり。両腎に楔状の増強欠損あり腎梗塞あり。少量の腹水あり。他に腹部大動脈瘤を認めた。

<上部消化管内視鏡> (図2)

胃角部小弯に14mm程度の陥凹面を有する2型腫瘍を認める。また、腫瘍病変からの生検結果は、Group 5 (invasive, tub2>por1) Her2 score 0であった。

<上部消化管造影(バリウム)検査> (図3)

胃角小弯に25mm大のBorrmann2型腫瘍を認める。

<MRI>

右後頭葉に急性脳梗塞、脳梁体部左前方に陳旧性脳梗塞、右PCA閉塞、脳転移なし。

【腫瘍因子】

胃癌 cStage IV (cT4N3M1) の診断となった。

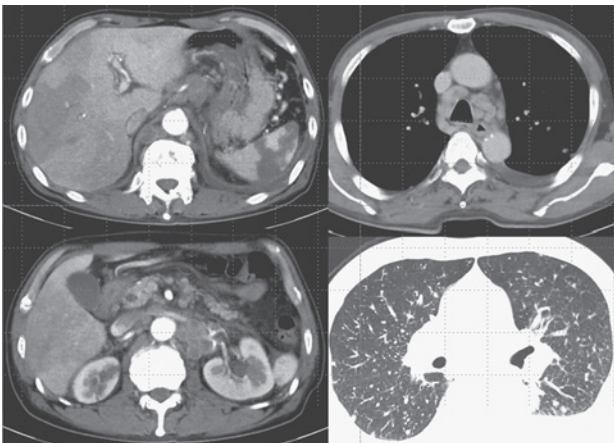


図1 体幹造影CT

胃壁の肥厚と脾梗塞あり(左上)、縦隔内のリンパ節腫脹あり(右上)、大動脈周囲のリンパ節腫脹と両腎梗塞あり(左下)、多発肺転移あり(右下)

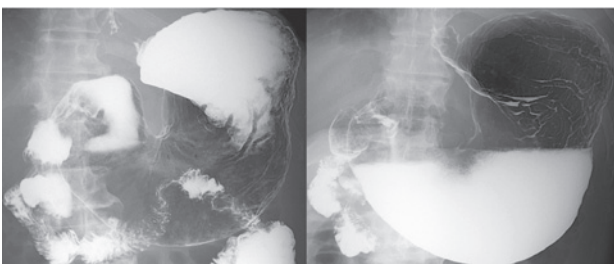


図3 上部消化管造影(バリウム)検査

【経過】

X年3月23日:胃癌 cStage IV (cT4N3M1) の診断となった。

X年3月30日:IC取得の上、化学療法(SP療法:TS-1+CDDP)1コース目を開始した。RBC2単位、アルブミン100mlを輸血(~31日)を要した。

X年4月17日:RBC2単位、アルブミン100ml輸血(~18日)を要した。

X年5月6日:化学療法(SP療法:TS-1+CDDP)2コース目開始した。

X年5月9日:治療評価目的でCT撮影し、原発巣および転移巣の縮小がみられたが、新規に肝転移が出現していた。

X年5月29日:血液検査で炎症反応上昇し、汎血球減少の進行を認めた。

X年5月30日:IC施行し、BSCの方針となった。

X年6月7日:急激に呼吸状態が悪化し死亡した。

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 原発巣の大きさが比較的小さいことに反して、転移が多く存在しており、原発巣と転移巣とは病理学的に違いはあるのか。易転移性を示す所見は見られるのか。
- 脳梗塞を発症していたが、DICやトルソー症候群などを示唆する所見や血栓は存在したか。
- 急激に呼吸状態の悪化を呈して死亡したが、呼吸状態悪化および死亡の原因は何であったのか。

III. 病理解剖所見

【所見】

身長157cm、体重50.8kg。瞳孔左右同大。黄疸、浮腫は認められない。表在リンパ節触知せず。

腹水黄色やや混濁。約500ml。胸水左800ml、胸水右600ml。心臓415g。大動脈弁に疣贅付着している(図4)。真菌塊が大動脈弁に認められ心内膜炎疑い(図5)。心筋虚血による心筋脱落が認められた。

肺左365g、肺右485g。実質に米粒大の硬結が多数。肺転移と思われる(図6)。リンパ行性転移が多数認められ、胸水、呼吸苦の直接の原因とも考えられた。

肝臓990g、脾臓65gでいずれも著変なし。胃小弯に3型腫瘍あり(図7)。膵臓との間にリンパ節腫大著明。膵臓はリンパ節と共に一塊として保存。膵実質に明らかな炎症、腫瘍性病変は認められなかった。腎臓は皮質髓質の境界不明瞭。左腎anemic。右腎小さく、赤色調。副腎左は腫瘍に巻き込まれている。睾丸左23g、睾丸右27.5g。右陰嚢水腫有り。

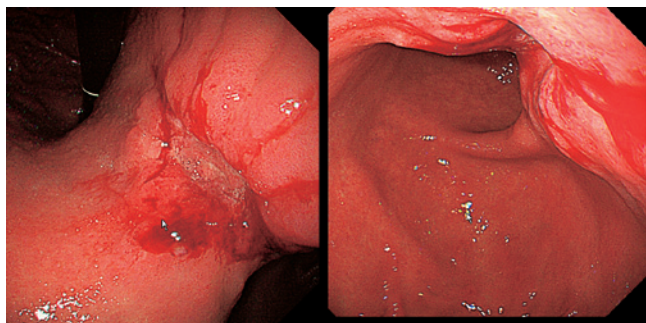


図2 上部消化管内視鏡検査



図4 大動脈弁
大動脈弁に疣贅の付着を認める.

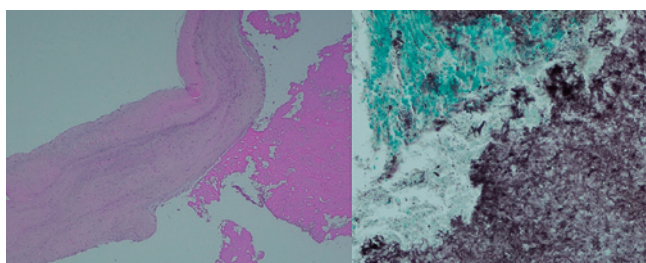


図5 大動脈弁染色
左：HE 染色，右：Grocott 染色陽性



図7 胃

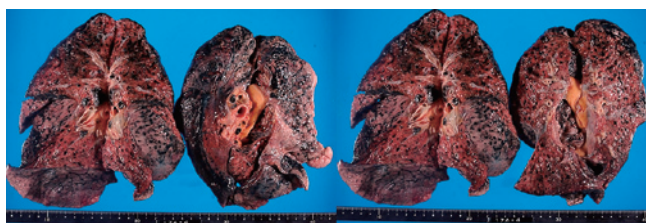


図6 両肺

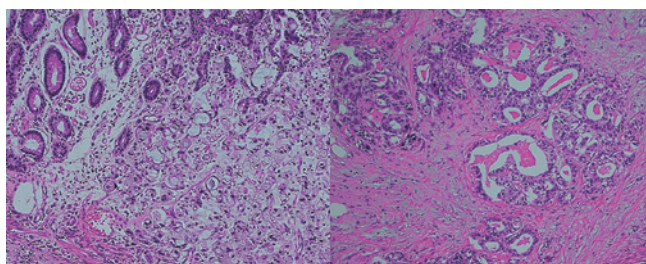


図8 胃病変 HE 染色
左：胃癌 tub1-sig, 右：胃癌 tub1

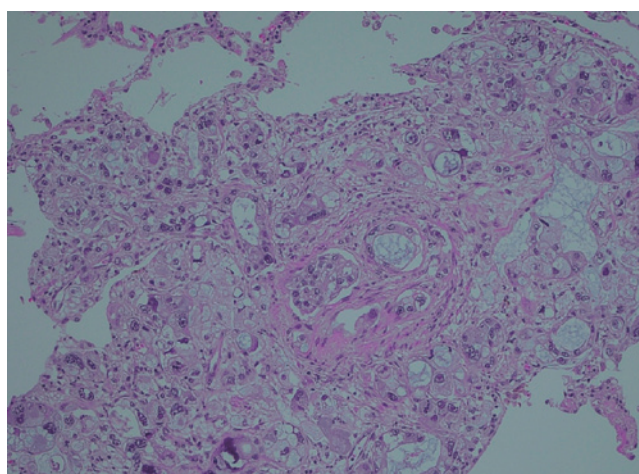


図9 肺病変 HE 染色

リンパ節転移部では壊死著明で化学療法の効果はあるが、同時に異型性の強いがん細胞が壊死部に共存しており、化学療法抵抗性がん細胞の残存と思われる所見。主病変部位での壊死所見ははっきりせず、化学療法の効果は確認できなかった。

腹部大動脈解離部に血栓有り。陳旧性腹部大動脈解離の所見。骨髄は硬化している黄色部があり、転移は認められなかった。過形成の部分と低形成の部分が混在していた。

DICを示唆する組織所見は確認できなかった。

【病理解剖学的最終診断】

主病変：胃癌化学療法後 転移：両肺，左右副腎，リンパ節：胃小弯，肝門，脾周囲，腹部大動脈周囲，腸間膜副病変：

1. 両側胸水（左 800ml，右 600ml），腹水 500ml
2. 解離性大動脈瘤（陳旧性）
3. 虚血性心筋脱落
4. 真菌性心内膜炎（大動脈弁真菌性心疣贅）
5. 右陰嚢水腫

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

●治療による抗腫瘍効果はあったか。

胃癌主病変および転移巣に壊死像は確認されず、化学療法による効果は確認できなかった。リンパ節転移部では、一部に壊死が著明で化学療法が有効であった所見を認めたが、同時に異型性の強い腫瘍細胞が壊死部に共存しており、化学療法抵抗性がん細胞が存在、残存していた。以上より、一部には治療の効果は認めていたが、全体像としては治療不応性であったと考えられた。

●原発巣と転移巣に病理学的な違いはあったのか。

原発巣である胃癌は腺癌および印環細胞腺癌の所見を示していた（図8）。肺病変では印環細胞腺癌の転移を疑う所見を認めており（図9）、胃癌の転移と考えられた。ただし、リンパ節転移巣においては、原発巣と異なり化学療法の効果があった病変を認めており、原発巣と病理学的に異なる特徴を持つ転移巣もあったことが推測される。かつ、リンパ節転移内で化学療法抵抗性のがん細胞も混在していたという所見からは、転移巣内でがん細胞の性質が変化していたことも考えられる。

●急激な呼吸不全を呈する原因と考えられる所見はあったのか。

肺実質内に多数の転移巣があり、リンパ行性転移も多数認めていたことから、癌性リンパ管症が考えら

れた。これにより胸水や呼吸機能障害が生じていたと考えられる。更に、大動脈弁の疣贅からは真菌が検出されており、真菌性の感染性心内膜炎および真菌血症をきたしていたことが考えられ、それによる代謝不全、アシドーシスが呼吸不全を促進していた病態が推測される。

●直接死因はなにか

前述の、癌性リンパ管症と真菌血症によって急激に進行した呼吸不全が直接死因と考えて矛盾がない所見であった。

V. 症例のまとめと考察

多発転移を伴う胃癌に対して化学療法を施行したが、化学療法は効果を認めず、約3ヶ月の経過死亡した症例である。

原発巣が14~25mm大程度と比較的小さい腫瘍であるのに対して、診断時には多発肺転移、胸膜転移、縦隔内および胸腹部リンパ節転移を認めており、原発巣の状態と転移の多さに解離が見られていた。このことから、転移巣は、病理学的に原発巣と異なる性質を持っていることが臨床的に推測されていた。化学療法施行後にも、一部腫瘍が縮小している一方で新規病変が出現していたことから、転移後の腫瘍細胞の性質の変化がより疑われていた。

さらに、病理組織型の観点から考察すると、本症例は臨床診断時の上部消化管内視鏡による生検検体の病理組織型は中分化型腺癌~未分化腺癌の診断であった。一方で病理解剖後の組織診断では中分化型腺癌に加えて、印環細胞癌が認められた。肺転移巣でも印環細胞癌の所見があり、肺転移は診断時より認めていたことから、生検（細胞診）では検出されなかったが本症例は初期から印環細胞癌も存在していたことが示唆される。その場合、本症例は未分化腺癌と印環細胞癌の混合癌であったと考えることができる。印環細胞癌は早期胃癌の場合と、進行胃癌の場合で予後が大きく異なる。本症例は進行胃癌であったが、進行胃癌の印環細胞癌は他の組織型と比較して予後が悪いことが知られている¹⁾²⁾。

さらに、純粋な印環細胞癌と比較して、印環細胞癌が低分化腺癌を併存する混合癌であった場合にはスキルス胃癌へ至りやすいことが知られている。このことから様々な組織型が混在する癌が転移や浸潤しやすいと推測できる。本症例はスキルス胃癌ではなかったが、多型性の組織型が混在しており、易転移性を持っていたと考えられる。

混合癌は遺伝子的に多様であるため、易転移性があり、かつ化学療法への耐性も高いと言える。今後、組織

型が混合型であった場合に、病期分類や治療方針の選択を強化する必要がある可能性が考えられる。

本症例の死亡には、真菌血症、真菌性感染性心内膜炎が大きく寄与していたことが考えられる。

真菌性感染性心内膜炎は未だに診断が困難であり、剖検ではじめて診断されることも多い³⁾。死亡率は50%を超える重症疾患であり、起因菌としてはカンジダが最も多く、次いでアスペルギルスが多い。

リスクファクターとしては、免疫抑制状態、高カロリー輸液、心臓の解剖的異常、弁膜症、中心静脈カテーテル留置、広域抗菌薬の長期使用、心臓手術の術後、ステロイドの使用、細胞毒性のある薬剤の使用、骨髄移植などがある⁴⁾⁵⁾。

真菌性感染性心内膜炎の77%は剖検で診断されるという報告もある⁶⁾。

本症例は入院時の心エコー図検査では疣贅の指摘はなく、入院後の経過で感染性心内膜炎が生じたことが示唆される。弁膜症が背景にあり、腫瘍により免疫抑制状態であり、かつ化学療法を行っており、ハイリスク症例であったと言える。腫瘍の病勢が非常に強く、BSCとなっていた状態で、真菌性感染性心内膜炎の診断で予後が改善できたかは判断が難しいところであるが、今後、化学療法を行っている症例においては真菌血症および真菌性感染性心内膜炎に留意することは重要であるといえる。

【文献】

- 1) Ha TK, An JY, Youn HK, et al. : Indication for endoscopic mucosal resection in early signet ring cell gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008 ; 15(2) : 508-13.
- 2) Messenger M, Lefevre JH, Pichot-Delahaye V, et al. : The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma : a multicenter comparative study. *Ann Surg.* 2011 ; 254 : 684-693.
- 3) Seo GW, Seol SH, No TH et al. : Acute myocardial infarction caused by coronary embolism from *Aspergillus* endocarditis. *Intern Med.* 2014 ; 53(7) : 713-6.
- 4) Shi-Min Yuan : Fungal Endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg* 2016 ; 31(3) : 252-5.
- 5) Demir T, Ergenoglu MU, Ekinici A, et al. : *Aspergillus flavus* endocarditis of the native mitral valve in a bone marrow transplant patient. *Am J Case Rep.* 2015 ; 16 : 25-30.
- 6) Seelig MS, Speth CP, Kozinn PJ, et al. : Patterns of *Candida* endocarditis following cardiac surgery : Importance of early diagnosis and therapy (an analysis of 91 cases). *Prog Cardiovasc Dis.* 1974 ; 17(2) : 125-60.