

臨床病理検討会報告

S 状結腸癌 Stage IV の一剖検例

臨床担当：原田 なお (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 sigmoid colon cancer, Stage IV.

Nao HARADA, Kazuteru HATANAKA, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : sigmoid colon cancer

要 旨

【症例】50歳代男性，X-3年7月13日S状結腸癌と転移性肝癌の疑いで当院消化器内科入院となった。化学療法三次治療まで行ったが，最終的に多臓器に転移し，X年10月23日に死亡した。臨床的には癌死と考えたが，剖検より直接的死因は右室・肺動脈血栓症とした。【考察】癌症例では高率に凝固異常を有するため血栓形成しやすく，直接死因となり得る。癌治療の継続にあたっては血栓塞栓症発症も念頭に置き，早期発見に努めることが肝要と考えられた。

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】50歳代男性

【主 訴】左下腹部痛

【現病歴】

X-3年から排便時の通過障害を自覚していた。同年7月13日左下腹部痛と下血で当院へ救急搬送され，造影CTではS状結腸に腫瘤性病変，肝内に多発する腫瘤性病変を認め，S状結腸癌と転移性肝癌の疑いで同日消化器内科受診となった。

【既往歴】なし

【生活歴】喫煙歴：禁煙（50本/日×20年）

飲酒歴：不明，アレルギー：なし

【入院時現症】

JCS 0, BT 36.3℃, SpO₂ 99% (room air), RR 16/min, HR 63/min, BP 132/72mmHg

腹部平坦，軟，左下腹部に自発痛あり，圧痛なし。

【血液検査所見 (表1)】

空腹時血糖177mg/dL, HbA1c 8.1%より糖尿病の診断となった。また腫瘍マーカーのCEA, CA19-9がいずれも高値だった。

【画像所見】

<胸腹部造影CT検査, X-3年7月, 図1>

S状結腸に全周性壁肥厚あり，層構造は破壊されS状結腸癌の所見。漿膜面は保たれ，壁深達度SS相当 (a)。複

数の腸管傍リンパ節，傍大動脈リンパ節が腫大 (b)。肝内で辺縁にリング状造影効果を伴う内部不均一の腫瘤を計4個認め，肝転移の所見。最大径71mmであり，肝転移H2相当 (c)。両側肺野に結節影が計3個あり肺転移の所見 (d)。

表1 入院時血液検査所見

[血算]		[生化学]	
WBC	8200 /μL	T-Bil	0.5 mg/dL
RBC	512 万/μL	TP	7.3 g/dL
Hb	14.8 g/dL	Alb	4.5 g/dL
Plt	30.7 万/μL	AST	24 U/L
[腫瘍マーカー]		ALT	25 U/L
CEA	1773 ng/mL	LDH	190 U/L
CA19-9	3192 U/mL	BUN	14.6 mg/dL
[感染症]		Cre	1.02 mg/dL
HBs抗原	(-)	HbA1c	8.1 %
HCV抗体	(-)	血糖	177 mg/dL
		CRP	0.51 mg/dL

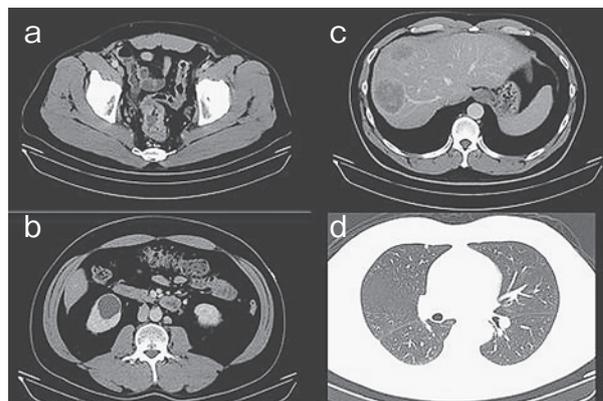


図1 胸腹部造影CT検査, X-3年7月

(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6日 受理日：2020年2月27日

<下部消化管内視鏡, X-3年7月, 図2a>

S状結腸に全周性に2型腫瘍あり, スコープ通過は可能だが狭窄強い.

<注腸造影検査, X-3年7月, 図2b>

S状結腸腫瘍部で apple core lesion あり.

【治療方針】

左下腹部痛や下血といった原発巣による症状があったことから, 原発巣は切除する方針となった. 転移は肝(H2), 肺, リンパ節と多臓器に渡り, 切除不能であるため, 原発巣切除術後, 全身化学療法を行う方針とした.

【経過】

X-3年7月27日, 当院消化器外科にて腹腔鏡下高位前方切除術(D3郭清)を施行した(図3). 術後病理診断ではpStage IV (T3N2bM1b), tub1>tub2, int>sci, pA, INFc, ly3, v1, pDM(-), pPM(-)であった. またRAS遺伝子変異(-), UGT1A1変異(-)となった. X-3年9月, 全身化学療法一次治療としてFOLFOX+Panitumumabを開始し, X-2年2月のCTにて肝転移巣縮小率46%でPR判定となった. 11コース後, X-2年3月, 持続的な四肢の痺れが出現したため, Oxaliplatinを外したレジメンで計16コース施行したが, X-2年5月のCTで転移巣が全体的に増大しておりPD判定であった. 二次治療としてIRI+S-1(IRIS)+Bevacizumabを21コース施行した. X年5月, 左下肢のしびれや疼痛, 左頭部の膨隆を認めた. 頭部MRI(図4a), 骨シンチグラフィ(図4b)の結果, 左頭蓋骨転移, 左大腿骨転移の診断となった. 同年6月のCTで腹膜播種を認め, PD判定となったため, 三次治療としてFTD/TPI+Bevacizumabを計2コース施行した. 7月から骨転移部に対して放射線療法を開始し, 頭部45Gy, 下肢54Gy照射し, 同時期からCapecitabineを単独で2コース施行した. X年9月, 腹部膨満感強く当科外来を受診し, 腹水貯留の増悪を認めたため, 週2回ほどのペースで腹水穿刺を施行した. 腹水細胞診では癌性腹水の診断となった. 胸腹部造影CT検査では, 肝・肺・リンパ節転移巣はいずれも増大し, 胸腹水の貯留を認めた(図5). その後症状増悪し, X年10月14日救急要請し当院へ搬送され, 全身管理目的に同日当科入院となった. 第0病日から対症療法としてオキシコドンによる疼痛コントロール, 腹水穿刺を施行した. 第7病日に意識障害が出現, 第9病日である10月23日心肺停止状態となり, 同日死亡した. 家族の同意を得られ, 剖検を施行した.

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 1) 直接的な死因は何か.
- 2) 転移巣の実際の範囲はどこまでか.
- 3) 臨床的に指摘されていない病変は他にないか.

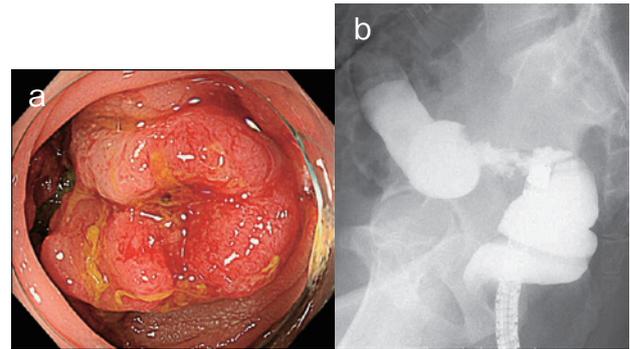


図2 下部消化管内視鏡, 注腸造影検査, X-3年7月

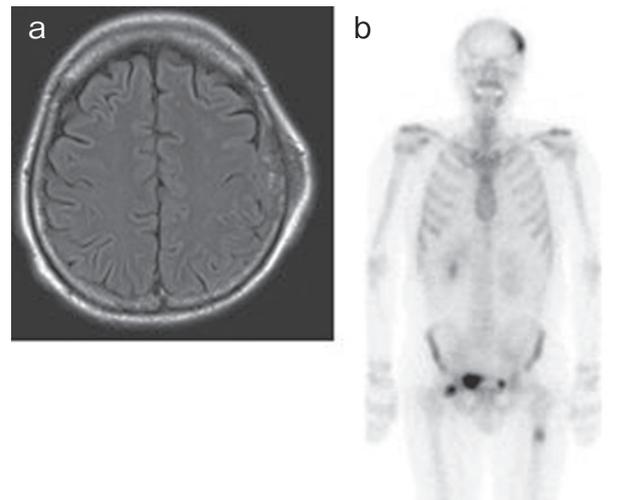


図4 頭部MRI (FLAIR画像), 骨シンチグラフィ, X年5月

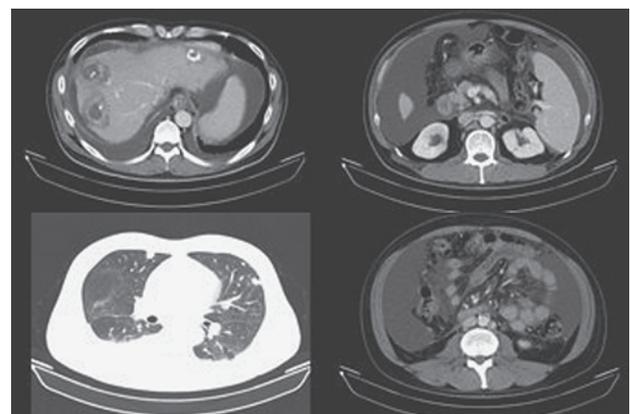


図5 胸腹部造影CT検査, X年9月

III. 病理解剖所見

【病理所見】

身長 174cm, 体重 57.1kg. 死後硬直軽度. 紫斑背部に軽度あり. 瞳孔散大し左右同大. 両鼠径部リンパ節は大豆大. 黄疸なし. 軽度下腿浮腫あり. 臍部縦切開 6cm.

胸腹部切開で剖検開始. 腹水黄色透明, 胸水なし. 屍血量 400mL. 右房に凝血塊が充満し, 三尖弁から右室

に壁在血栓が形成されている。壁在血栓は肺動脈にも連続的に認められ、右室・肺動脈血栓症の状態だった(図6)。心臓 275g。弁硬化は認められない。肺左 405g、右 340g。実質に斑状出血あり。肉眼的には多発性肺転移あり(小豆大)と診断したが、小結節性に散在する気管支肺炎であった(図7)。肝臓 2025g、左葉中心に多発性肝転移あり(図8)。十二指腸への胆汁流出は良好で、閉塞は認められない。膵臓 165g、膵周囲リンパ節転移あり。膵炎なし。脾臓 450g、splenomegalyの状態。腎臓左 155g。腎盂内容は泥状であり腎盂腎炎が疑われる。腎臓右 150g。副腎左 8g、副腎右 9g。転移なし。辜丸左 14g、辜丸右 13.5g。萎縮あり。甲状腺 13g。結節なし。

食道・胃は逆流性胃・食道炎の所見あり。十二指腸壁外から浸潤する癌組織が筋層に認められた。回腸腸間膜付着部にリンパ節転移が散在していた。

以上より、S状結腸癌術後の進行癌であり、癌死ではあるが最終的死因は右室・肺動脈血栓症と考えられる。食道静脈の拡張もあり、450gの脾腫は特発性脾機能亢進症、門脈圧亢進に伴う組織像に類似していた。

【病理解剖学的最終診断】

主病変

S状結腸癌術後、中分化管状腺癌

転移巣：肝臓、腹膜、脾臓、小腸、結腸、腸間膜リンパ節、膵周囲リンパ節

副病変

1. 腹水 3500mL
2. 右室・肺動脈血栓症
3. 脾腫(450g)、特発性脾機能亢進症疑い
4. 食道静脈拡張症
5. 両側気管支肺炎(軽症)
6. 臓器萎縮(甲状腺、辜丸)

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

1) 直接的な死因は何か。

臨床的な経過で見ると、死亡直前は悪液質の状態にあり、電解質異常を来していて、癌死であったと考えた。しかし剖検にて右房、三尖弁から右室、肺動脈にかけて血栓を認めたことから、直接の死因は右室・肺動脈血栓症とした。血管内膜は肉眼的には平滑であったが、血管内脱水による血流遅滞や、化学療法の副作用として血管内皮障害があった可能性は高く、血栓形成の原因となり得る。また末期癌患者であったことから、悪性腫瘍随伴性血栓症が背景にあったとも考えられる。

2) 転移巣の実際の範囲はどこまでか。

剖検の結果、転移巣として肝臓、腹膜、脾臓、小腸、結腸、腸間膜リンパ節、膵周囲リンパ節が挙げられた。肺について、生前のCT所見から多発肺転移が疑われ、肉眼的に肺実質内の小結節病変が散在していることから転移と考えられたが、実際は明らかな組織壊死や変性はなく、気管支肺炎が小結節の大きさ・範囲に一致して認められた(図9)。

3) 臨床的に指摘されていない病変は他にないか。

脾臓が450gと腫大していた。通常、うっ血から脾腫に至ることが多いが、本症例は血流に乏しく明らかなうっ血所見は認めなかった。類洞内皮が腫大し腺様構造を形成していたこと(図10)、食道粘膜で静脈拡張を認めたことから、特発性脾機能亢進症が背景にあり、門脈圧亢進症に至った可能性がある。また化学療法で使用した薬剤の副作用で、脾腫や肝線維化が生じた可能性もあり、症例の蓄積が必要と思われた。

V. 症例のまとめと考察

本症例は、複数の臓器に渡って多発転移を伴うS状結腸癌に対して、原発巣切除後に長期間化学療法を施行し、死に至った一例である。臨床経過からは癌死と思われたが、剖検の結果、死因はそれまでに指摘されていなかった右室・両肺動脈血栓症と予測された。癌症例における血栓塞栓症は外来癌症例における死亡原因の第2位に位置しており、近年更に増加していると報告されている。その理由として、癌症例の50%以上、さらに転移巣を有する癌症例の90%以上が凝固異常を有しており、これによって血栓を形成しやすい状態が持続していると考えられている²⁾³⁾。

ここで、本症例における血栓形成の要因について考察する。腹水で腹部膨満感が増強したことによる長時間の臥床、静脈周囲の腫瘍や腫大リンパ節による静脈圧迫は、静脈内血流停滞のリスクとなる。また腫瘍産生物質は、血流成分異常や血管壁の障害をもたらす。癌組織から放出された組織因子は最終的に凝固カスケードを活性化し、組織因子の一部はマイクロパーティクルに含まれ血流を通して運ばれ、腫瘍と離れた部位において接着因子とともに血小板、白血球および血管内皮細胞に対して作用し血栓を形成する⁴⁾。さらに化学療法による影響も挙げられる。心毒性がある抗癌剤の中でも血栓塞栓症を多く併発する代表的薬剤として、殺細胞性抗癌剤であるプラチナ製剤(シスプラチン)やタキサン系抗癌剤があり、分子標的薬では特に血管新生阻害薬に多く合併する²⁾。血管新生阻害薬は、血管内皮細胞を標的としており血管内皮障害と共に血栓症を発症する。本症例ではプラチナ製剤であるOxaliplatin、分子標的薬としてBevacizumab



図3 切除したS状結腸腫瘍部, X-3年7月27日

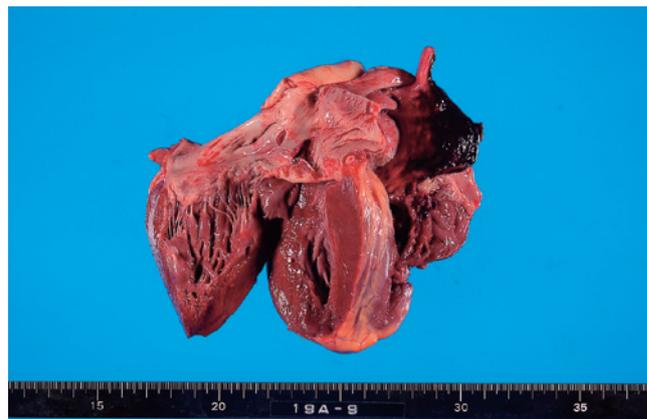


図6 右室にて肉柱を取り囲むように血栓あり

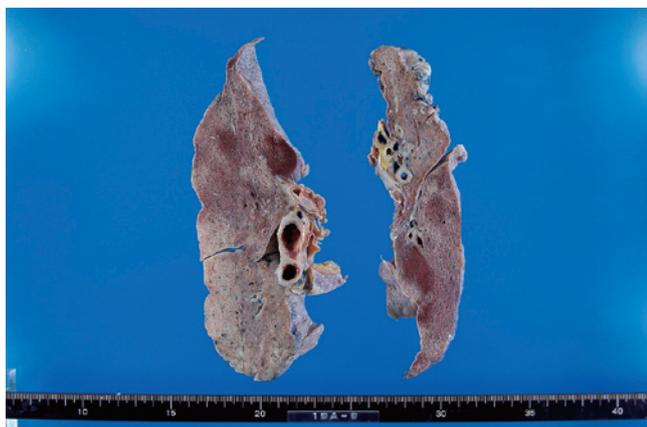


図7 肺実質に小結節病変複数あり

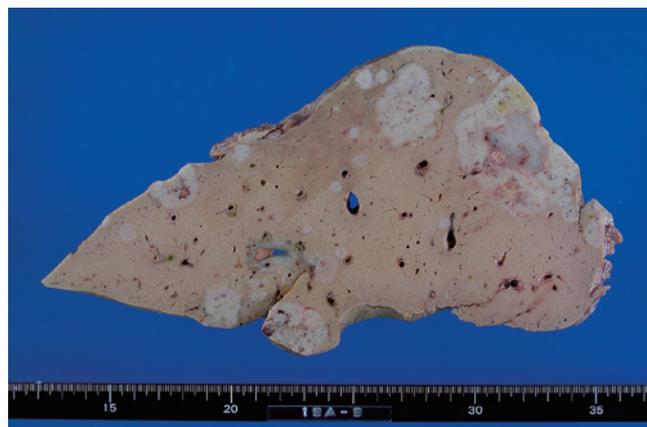


図8 肝転移を疑う白色病変あり

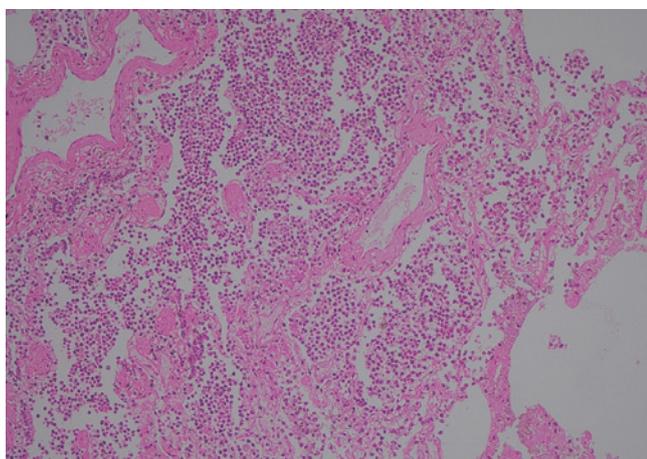


図9 左上葉気管支肺炎

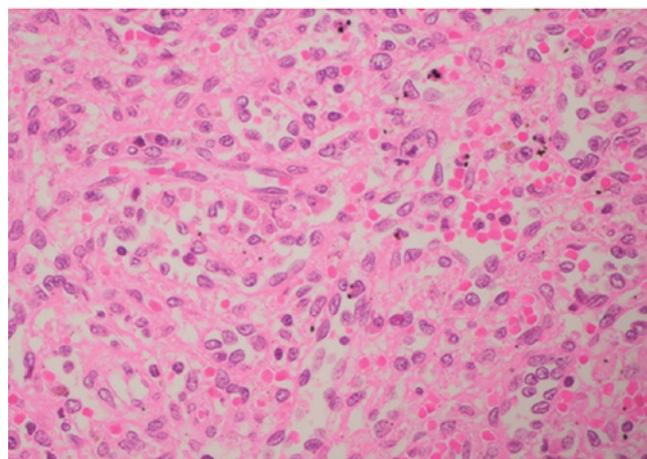


図10 脾臓, 類洞内皮が腫大し腺様構造を形成

を投与されており，血栓傾向にあった可能性が高い。

他にも，中心静脈カテーテルによる血管壁障害や，骨転移に対して施行した放射線療法による遅発性血管障害など，リスク因子は多くあることが分かる。このように，癌治療に伴う血栓塞栓症の発症時期は予測困難であるため，治療中は血栓塞栓症発症を念頭に置いて臨床症状を観察することで，早期発見に努めるのが重要である。

【文 献】

- 1) 大腸癌研究会. 大腸癌治療ガイドライン2019年版. 東京：金原出版；2019.
- 2) 向井幹夫. がん治療における血栓塞栓症 腫瘍循環器 (Onco-Cardiology) における診断と治療. 心臓. 2017；49：816-21.
- 3) Khorana AA, et al. Thromboembolism Is a Leading Cause of Death in Cancer Patients Receiving Outpatient Chemotherapy. J Thromb Haemost. 2007；5：632-4.
- 4) Soichiro Ikushima, Ryu Ono, Kensuke Fukuda, et al. Trousseau's syndrome : cancer-associated thrombosis. Jpn J Clin Oncol. 2016；46 (3)：204-208.