

臨床病理検討会報告

原発不明癌の1剖検例

臨床担当：滝沢 亮介 (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 autopsy of unknown primary cancer

Ryosuke TAKIZAWA, Hirohito NARUSE, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : unknown primary cancer – Gall bladder cancer – mFOLFOX6

要 旨

症例は70歳代男性。腹部超音波検査にて、胆嚢壁の肥厚を認め消化器内科を受診した。CTにて多発転移を認めしたが、積極的に胆嚢癌等を疑う所見に乏しく、胃・大腸に悪性病変を認めた。消化管病変が原発の可能性が否定できず、mFOLFOX6により治療したが、一ヶ月後に死亡した。胆嚢原発が疑われ、施行した検査や治療の妥当性につい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】 70歳代男性

【主 訴】 体重減少, 背部痛

【既往歴】

高血圧症, 糖尿病, 脂質代謝異常症

【現病歴】

X年1月より体重減少, 背部痛, ALP877と高値にて、転倒を繰り返していた。腹部超音波検査にて、胆嚢壁肥厚を認め、X年4月2日 精査加療依頼にて当院消化器内科を受診した。

【入院時現症】

身長152cm, 体重48.9kg

体温 37.8℃, 心拍数 114/min, SpO₂ 99%,

血圧 155/84mmHg

腹部：平坦, 軟, 圧痛なし

背部：両肩～腕, 腰部に安静時痛あり

【血液検査所見 (表1)】

ALP 1790, γ-GT 169と胆道系酵素の上昇を認めた。腫瘍マーカーはCEA, CA19-9, DUPAN-2, SLX, Span-1, NSE, IL-2R, シフラCK19フラグメント, PRO-GRPの上昇を認めた。

【生活歴】

飲酒歴：20～67歳まで 機会飲酒

喫煙歴：18～65歳まで 12本/day

【画像所見 X年4月初診時】

〈腹部造影CT (図1)〉

肝両葉に18mm以下の境界不明瞭な低吸収域が多発しており肝転移と考える。門部や傍大動脈リンパ節は短径18mm以下に腫大あり。胆嚢は底部側で壁肥厚を認めるが、腫瘍性病変は指摘できない。脾に異常なし。

〈腹部エコー (図2)〉

胆嚢の大きさは63×15mmであり、全周性に5mmで壁肥厚を認める。

〈上部消化管内視鏡 (図3)〉

胃体中部小弯に頂部に潰瘍を伴うなだらかな立ち上が

表1 入院時血液検査所見

【血算】	【生化学】	【血清診断】	
WBC 10000 /μL	T-Bil 1.2 mg/dL	HBs抗原	(-)
RBC 325 ×10 ⁴ /μL	TP 7.6 g/dL	HBs抗体	(+)
Hb 9.1 g/dL	Alb 3.5 g/dL	HBc抗体	(+)
Plt 25.1 ×10 ⁴ /μL	ALP 1790 U/L	HCV抗体	(-)
	AST 39 U/L	AFP	20以下 ng/mL
【凝固】	ALT 19 U/L	CEA	190.9 ng/mL
PTSec 12.9 Sec	LDH 775 U/L	CA19-9	9552 U/mL
PT% 78.5 %	γ-GTP 169 U/L	PIVKA-II	23 U/mL
APTT 24.7 Sec	AMY 19 U/L	SCC	0.9 ng/mL
Fib 282 mg/dL	Na 137 mEq/L	DUPAN-2	170 U/mL
ATⅢ 120 %	K 3.4 mEq/L	SLX	120 U/L
	Cl 99 mEq/L	Span-1	2400 U/L
	BUN 18 mg/dL	NSE	44.2 ng/mL
	Cr 0.64 mg/dL	IL-2R	1070 U/L
	CRP 3.86 mg/dL	シフラCK19フラグメント	150 ng/mL
	Glu 158 mg/dL	PRO-GRP	148 pg/mL
	HbA1c 7.3 %		
	CK 291 U/L		

(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

りを示す粘膜下隆起を認め、2回生検施行し、ともに腺癌 (tub2) の診断となった。

〈下部消化管内視鏡 (図3)〉

Anal verge より14cm に直径14mm 分葉、絨毛状のポリープ、その4cm 肛門側に直径13mm 0-2a 様病変、Ra に直径12mm lsp を認めそれぞれ生検を行い、それぞれ

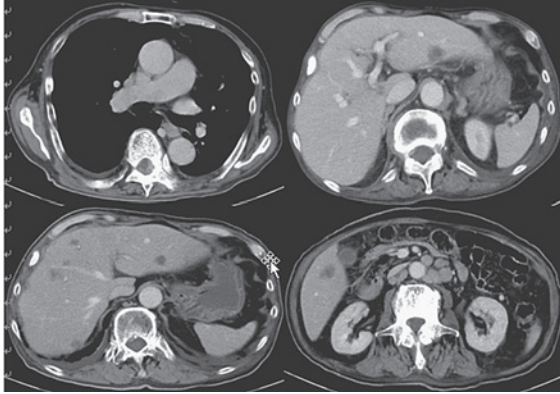


図1 造影CT

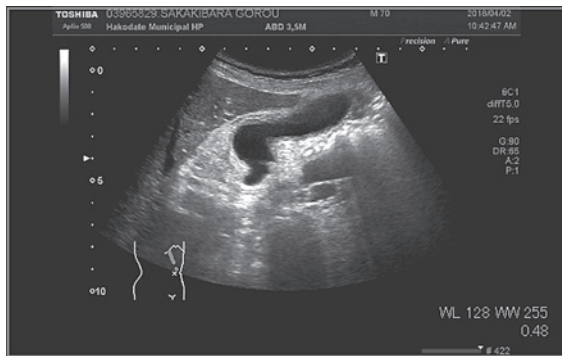


図2 腹部エコー



図4 脊椎MRI

過形成ポリープ、腺癌 (tub2), serrated lesion の診断となった。

〈脊椎MRI (図4)〉

撮像範囲の全脊椎に転移を示す T1WI 低信号腫瘍あり。Th4レベルで圧迫骨折あり。

【入院後経過】

X年4月6日に入院。X年4月10日より転移性脊椎腫瘍に対して、放射線照射28Gy/7f 施行して、疼痛緩和を試みた。原発不明癌の診断とし、X年4月16日治療目的に mFOLFOX6 1コース目を施行した。X年5月4日貧血が急激に進行した。X年5月11日、支持緩和療法継続したが、病勢悪化して酸素化低下し、X年5月23日に死亡。

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 原発巣の特定
原発巣と転移病巣の組織学的同一性
- 貧血の原因
上部、下部消化管内視鏡では出血源を特定できなかったため、出血病巣の同定
- 化学療法の効果
- 酸素化が低下した原因として、肺炎や癌性リンパ管症の有無
- 5/6より胸部 Xp で両側肺野に浸潤影を認めており、肺塞栓等を疑っており、死因としてのトルソー症候群等、血栓症の有無

III. 病理解剖所見

【所見】

身長 156cm, 体重 45.2kg. 瞳孔散大, 左右同大. 死斑背部に中等度. 死後硬直はほとんど認められない. 体表リンパ節は触知せず. 黄疸, 浮腫は認められない. 左前胸部皮下にポート設置.

腹部切開で剖検開始. 腹水少量. 左胸水 300ml. 右胸水不明. 心臓 390g. 右室壁から肺動脈に至る壁在血栓 (+). 左室壁にも壁在血栓が認められた. 肺左 735g, 肺右 540g. 左右ともにうっ血水腫の状態. 肺炎は組織では確認できなかった. 肝臓 1315g. 直径2.5cm 程度までの複数の転移巣が認められた (図5). 肝門脈枝内球菌塊が認められ敗血症が疑われる所見であった (図6). 脾臓 170g. 腫大しており, 感染脾の可能性が考えられる. 腎臓左 190g, 腎臓右 145g. 虚血による萎縮あり. 良性腎硬化症かと思われる所見. 副腎左 9g, 副腎右 12g. いずれも転移性腫瘍あり. 睾丸左 32g, 精巣垂に hydrocele が認められた. 睾丸右 14g で著変なし. 膨隆著変なし.

胃粘膜は粘膜炎、融解あり。胃周囲リンパ節腫脹あり。明らかな腫瘍形成は肉眼では確認できず、中分化型管状腺癌が認められる(図7)。胆汁の流出は良好。胆嚢に直径1cm未満の隆起性病変あり(図8)。中分化型管状腺癌が認められ、原発として矛盾のない組織所見(図9)。cholesterosisあり。膵臓110g。膵体部周囲リンパ節腫脹あり。外形は正常に見えるが膵尾部に膵小葉を置換するような固い腫瘍が認められ、肉眼では原発巣の可能性があったが、膵周囲リンパ節からの浸潤と考えられる所見。小腸に異常は認められない。大腸内にoozingによると思われる黒色便あり。直腸外腫瘍が認められた。

腹部大動脈周囲リンパ節腫脹著明。脊椎の骨髄は骨髄癌腫症の状態であった。

以上原発不明癌であるが、原発巣として矛盾のない組織は胆嚢腫瘍であった。

【病理解剖学的最終診断】

主病変：

原発不明癌：胆嚢原発疑い 中分化管状腺癌 転移：肝、両肺、両副腎、胃、直腸、骨髄 リンパ節：胃周囲、膵周囲、腹部大動脈周囲

副病変：

- 1) 右室壁血栓+肺動脈血栓症
- 2) 左室乳頭筋梗塞
- 3) 胸水 300mL
- 4) 両肺うっ血水腫 左 735g, 右 540g
- 5) 敗血症疑い(肝門脈枝内球菌塊)
- 6) 左精巣水腫

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

• 原発巣について

胆嚢に直径1cm未満の隆起性病変認め、中分化管状腺癌が認められる。免疫染色でCK7(-), CK19(+), CK20(+), CDX2(+)であり、肝胆膵導管上皮由来の性質であり、原発は胆嚢癌であると考えられる。

• 肺炎 癌性リンパ管症の有無

低酸素血症の原因として、肺炎については病理所見上は確認できず、左右ともうっ血肺水腫を認めた。

• トルソー症候群等、血栓症の有無

右室壁から肺動脈に至る壁血栓、左室壁にも壁血栓が認められ、低酸素血症の原因として矛盾のない所見であった。

V. 症例のまとめと考察

本症例は、原発不明癌に対し化学療法を施行したが、約一ヶ月の経過で死亡した1例である。

本症例での腫瘍因子として、造影CTにて多発肝転移、リンパ節転移、骨転移を認め、上部消化管、下部消化管内視鏡にてそれぞれ転移疑い病変を認め、生検したところ腺癌(tub2)の診断となった。MRIでも脊椎に多発性転移、Th4に圧迫骨折がみられ、原発不明癌として治療を開始した。

原発不明癌とは十分な検索にも関わらず原発巣が不明であり、組織学的に転移巣と診断されている悪性腫瘍のことである。頻度は癌全体の1~5%で、病理解剖後も原発巣が不明な腫瘍は20~50%、生存期間の中央値は6~9ヶ月(一部予後良好群もいる)であり、特徴として早期から播種を起こす、進行が早い、転移パターンの予測が困難という点があげられる。組織型は高分化または中分化型腺癌が全体の60%であり、低分化腺癌または未分化癌が29%、扁平上皮癌が5%、神経内分泌腫瘍が1%を占める^{1),2)}。

ガイドラインによると、原発不明癌においては一部外科的切除可能例もある(腺癌では、肝臓内に限局する場合など)が、基本的な治療目標としては症状緩和とQOL向上であり、大半の患者が化学療法に抵抗性を示し、症状緩和は見られるが長期生存率は改善しない³⁾。

原発不明癌で腺癌と診断された場合に選択される化学療法レジメンはいくつかあり、原発を疑う部位や転移腫瘍の部位などに応じてレジメンを選択する。本症例で用いたmFOLFOX6は主に胃癌、大腸癌で使用される化学療法であり、フルオロウラシル(5-FU)と1-ロイコポリン(レボホリナート)を合わせた治療にオキサリプラチン(エルプラット)を加えたものである。副作用として末梢神経症状、骨髄抑制、嘔気、嘔吐、下痢、口内炎、味覚障害、手足症候群、脱毛などがある。本症例においては上部・下部消化管検査において胃、大腸に腺癌を認め、原発であることを完全には否定できなかったため、胃・大腸癌においても用いられる化学療法レジメンであるmFOLFOX6を行った。原発不明の腺癌で膵・胆道癌を疑う場合のレジメンとしてCDDP+GEMなどがあげられるが、本症例では膵・胆道癌の原発が画像診断上疑いにくかったことからCDDP+GEMは用いなかった。

本症例は結果として胆嚢を原発とした癌であった。胆嚢癌に使用される化学療法のレジメンの中には今回用いたmFOLFOX6は入っておらず、経過からもmFOLFOX6は効果的ではなかったと考えられる。しかしながら本症例では画像検査等で十分に検索を行ったにも関わらず原発は明らかにならず、現代の検査や化学療法並びに医学の限界を感じざるを得ない一例であった。

【文献】

1) Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of Unknown PrimarySite. In:Devita VT, LawrenceTS, Rosenberg SA. eds. Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : Principles & Practice of Oncology (ed 10th). Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2014 :

1720-1737.

2) Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. N Engl J Med 1993 ; 329 : 257-263.

3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) 原発不明癌 2018年第1版

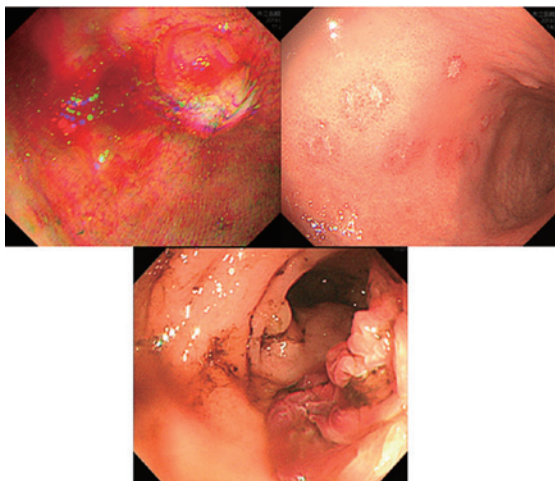


図3 上部・下部消化管内視鏡

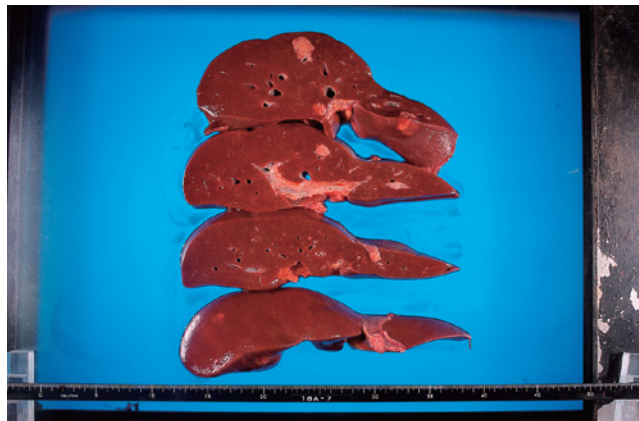


図5 肝臓

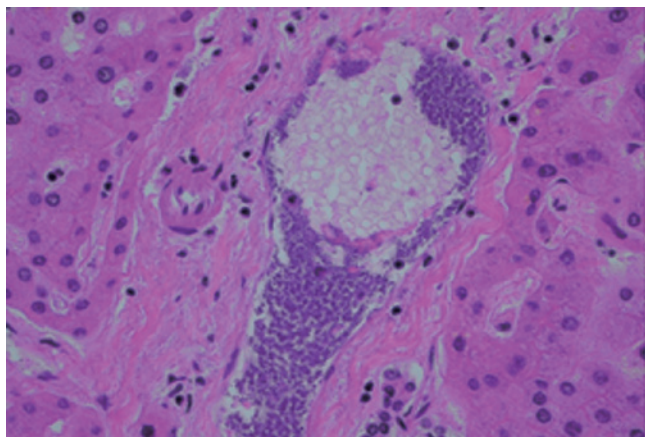


図6 肝門脈枝内球菌 HE 対物40倍

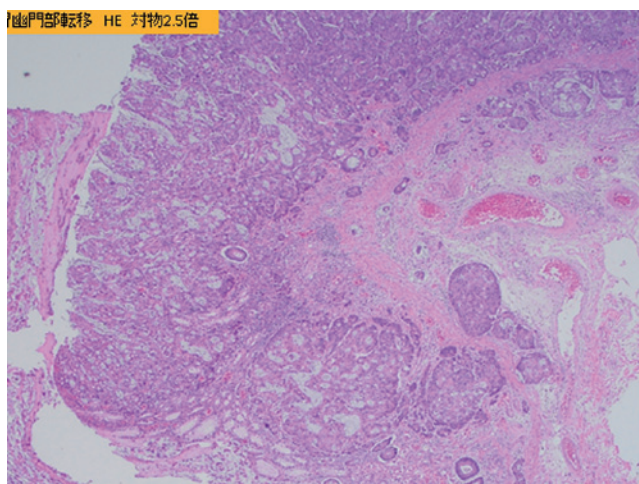


図7 胃幽門部転移 HE 対物2.5倍

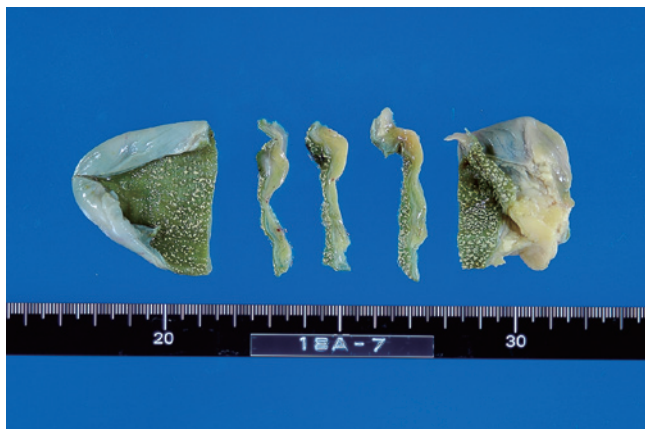


図8 胆嚢

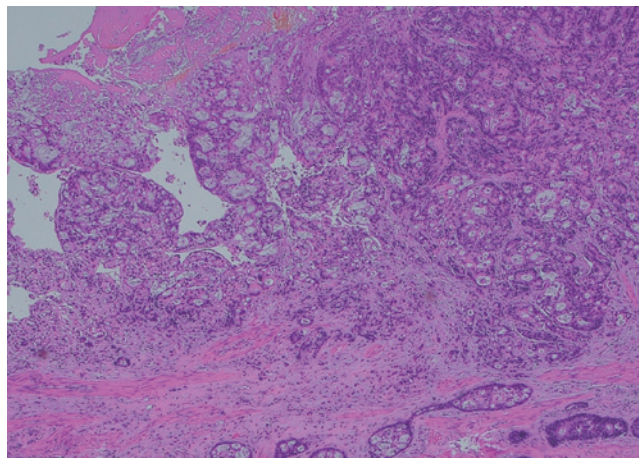


図9 胆嚢 HE 対物5倍