

臨床病理検討会報告

## 胃癌 Stage IVb の1剖検例

臨床担当：吉田有梨枝（研修医）・畑中 一映（消化器内科）  
 病理担当：櫛引 英恵（病理診断科）

**An autopsy case of the gastric cancer Stage IVb.**  
 Yurie YOSHIDA, Kazuteru HATANAKA, Hanae KUSHIBIKI  
**Key Words** : gastric cancer – Peritoneal Metastases

### 要 旨

症例は60歳代男性。上腹部に広範な腫瘤を触れ近医を受診し、胃癌の診断となった。CTにて腹膜播種転移を認めcStage IVbとなり、全身化学療法（S-1/CDDP療法）を開始された。S-1/CDDP療法継続後、PD判定となり二次化学療法として腹腔内DOC+CDDP、S-1内服治療を開始。腹水著明貯留あり、PD判定となり、三次治療Nivolumab導入目的に当科転院となった。

入院後、Nivolumab治療開始。腹部膨満感が強く、複数回にわたって腹水穿刺を行っていたが、全身倦怠感が強く、次第に血圧低下を認め永眠した。剖検では腫瘍は一部壊死をきたしていた。また、低栄養状態による低Alb血症から腔水症を来とし、肺水腫による呼吸不全や循環不全から死に至ったと考えられた。

### I. はじめに

胃癌は日本において罹患患者数が男性では2位、女性では4位と多く、死亡数は3番目に多い癌であるが、切除不能の場合の予後は非常に不良である。

切除不能、転移性の進行胃癌に対する一次および二次化学療法が不応後、三次化学療法としてNivolumabを投与したが、治療中に亡くなった一剖検例を報告する。

### II. 症 例

60歳代 男性

【主 訴】上腹部腫瘤触知

【現病歴】X-1年6月に近医受診し、上腹部に広範に腫瘤を触れ、A病院に紹介され、進行胃癌・腹膜播種転移の診断となった。手術適応なく化学療法の方針となった。HER2は陰性であった。

同院で、X-1年7月8日 テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（S-1）/シスプラチン（CDDP）治療を開始したが、地元での治療継続希望があり、X-1年7月26日 B病院初診。8月20日 S-1/CDDP治療を継続して施行し、施行後のCT画像では胃癌の原発巣の増大

とさらなる腹水貯留を認め（図1）、治療不応と判定。9月10日に腹腔ポート造設。9月19日から腹腔内ドセタキシル（DOC）+CDDP、S-1内服治療を開始し継続。4サイクル施行後のCT画像では、腹水のさらなる増量を認め、治療不応と判定（図2）。12月5日から化学療法後全身倦怠感のため同院入院。入院中、CVポート感染から敗血症を疑い、ポート抜去。腹水著明貯留あり。

今回、三次治療Nivolumab導入目的にX年1月17日当科に転院となった。

【既往歴】高血圧、脂質異常症、糖尿病、咽頭癌切除＋術後放射線治療（42歳）、脳梗塞（54歳）

【生活歴】喫煙：10本/日×36年、飲酒：機会飲酒、アレルギー：なし、無職

【入院時現症】意識障害なし、体温36.8℃、HR92bpm、血圧86/64mmHg、SpO<sub>2</sub>94%（room air）、腹部膨満感あり、倦怠感著明、貧血あり、黄疸なし、チアノーゼなし、頸静脈怒張なし、両下肢浮腫なし、PS3

【入院時血液検査】（表1）

入院時の採血検査所見では、WBC15500/ $\mu$ L、CRP1.74mg/dLと炎症反応軽度高値、Hb12.0g/dLと軽度の貧血を認めた。

### III. 入院後経過

入院後、上部内視鏡検査を施行し、胃癌原発巣の増悪が疑われた（図3）。Nivolumabによる三次治療を開始

（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：2021年11月30日 受理日：2022年2月15日

表1 入院時血液検査

<血算>		<生化学>		<腫瘍マーカー>	
WBC	15500 / $\mu$ L	T-Bil	1.1 mg/dL	CEA	2.6 ng/mL
RBC	403 $\times 10^4$ / $\mu$ L	TP	5.7 g/dL	CA19-9	20.3 U/mL
Hb	12.0 g/dL	Alb	3.2 g/dL		
Ht	33.9 %	AST	24 U/L		
Plt	18.9 $\times 10^4$ / $\mu$ L	ALT	11 U/L		
MCV	84.1 fL	LDH	167 U/L		
MCH	29.8 pg	Na	131 mEq/L		
		K	2.8 mEq/L		
		Cl	90 mEq/L		
<凝固因子>		CRP	1.74 mg/dL		
PT	12.9 sec	BUN	10.3 mg/dL		
PT%	78.9 %	Cre	0.68 mg/dL		
APTT	37.4 sec	eGFR	90.9 ml/min/		
INR	1.02	CK	28 U/L		
FDP	11 $\mu$ g/mL				

## 【画像所見】

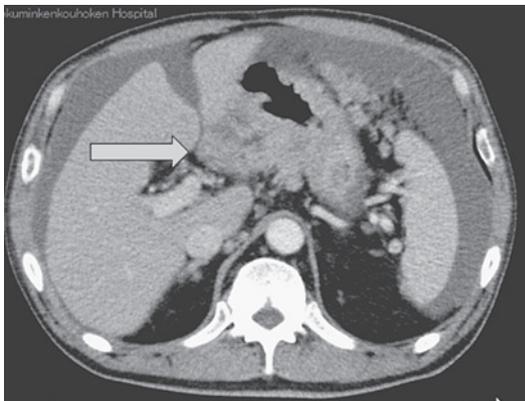


図1 前医一次治療3コース施行後腹部造影CT  
胃癌の原発巣の増大とさらなる腹水貯留を認め、治療不応の判定となった。

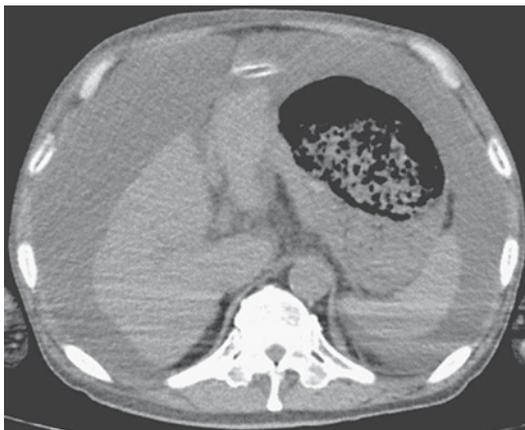


図2 前医二次治療4コース施行後腹部単純CT  
腹水のさらなる増量を認め、治療不応の判定。

し、適宜腹水穿刺施行し、すべて細胞診で陰性を確認していた。入院後第14病日にCD毒素および抗原が陽性となったため、バンコマイシン内服を開始とした。入院後第19病日にNivolumab 2回目を投与したが、入院後第31病日から収縮期血圧が60-80台まで低下し、意識レベル

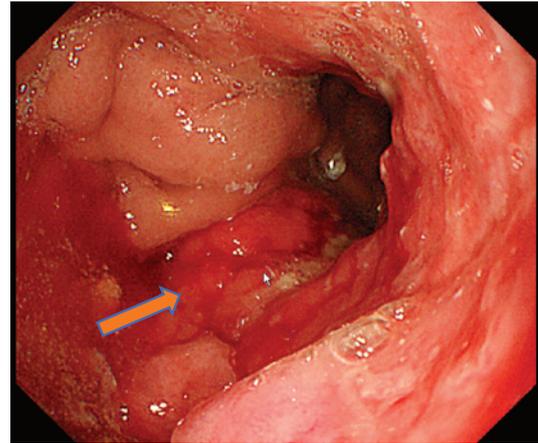


図3 入院時上部消化管内視鏡検査  
胃の体部から前庭部小弯後壁に広範な腫瘍(矢印)を認める。胃癌原発巣増悪が疑われる。

の低下も認めた。入院後第33病日、血圧がさらに低下し、6時57分永眠となった。最終死因およびNivolumabの治療効果や転移巣の確認目的に剖検を行った。

## IV. 剖検所見

## 【肉眼・組織所見】

身長177cm, 体重79kg. 瞳孔散大, 左右同大。  
体表リンパ節触知せず。下腿部に軽度浮腫あり。  
前頸部, 前胸部に皮下出血あり。右鎖骨下ポート造設後, 臍部左に腹腔内ポート造設後。  
死斑背部に軽度。死後硬直なし。  
胸腹部切開で剖検開始。

腹水4500ml, 胸水左700ml, 右400ml. 左肺530g, 右720gの肺うっ血水腫を認める。心臓390g, 左室筋層厚1.3cm, 右室筋層厚0.4cm. 右室に凝血塊が認められた。左肺530g, 右肺720g. 両側肺下葉に鬱血水腫があり, 臓側胸膜および横隔膜胸腔面に播種と思われる結節が認められた(図4)。組織学的には, 両側に肺水腫, 軽度の気管支肺炎と考えられる炎症性細胞浸潤を認めた。肝臓1355g. 組織学的には, 肝実質に明らかな腫瘍浸潤はみられなかったが, 肝門部周囲結合組織において腫瘍浸潤, 脈管侵襲を認めた。膵臓は胃の腫瘍組織と癒着あり, 剥離不可能であった。

胃は膵臓と癒着しており(図5), 組織学的には, 胃体中部~下部に胃癌低分化~中分化型腺癌が浸潤しており(図6), 壊死組織も認められ(図7), リンパ球浸潤の像もあった。

右腎臓には軽度良性腎硬化症の所見を認めた。脾臓は200gと脾腫を認め, 腫瘍浸潤が認められた。小腸および大腸は腫瘍による小腸と大腸の癒着, 小腸の狭窄を認めた。組織学的にも転移性の腫瘍浸潤が認められた(図

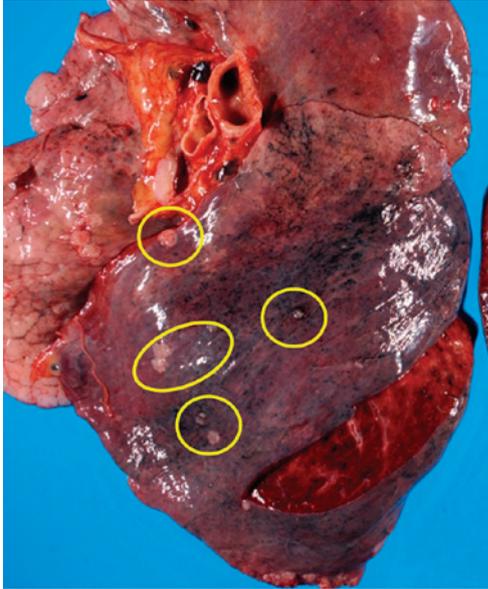


図4 肺

両側肺下葉に鬱血水腫あり，臓側胸膜および横隔膜胸腔面に播種と思われる結節を認めた。

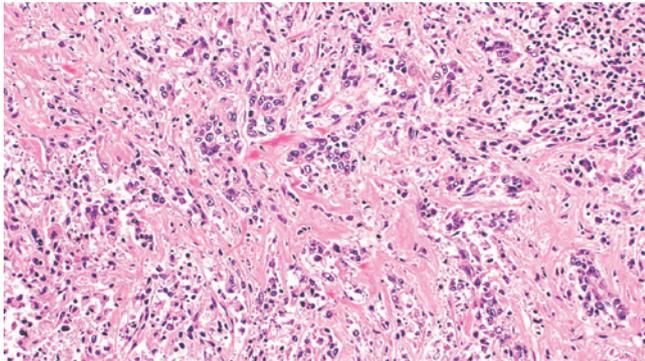


図6 胃

低分化～中分化型腺癌を認める。(HE 対物20倍)

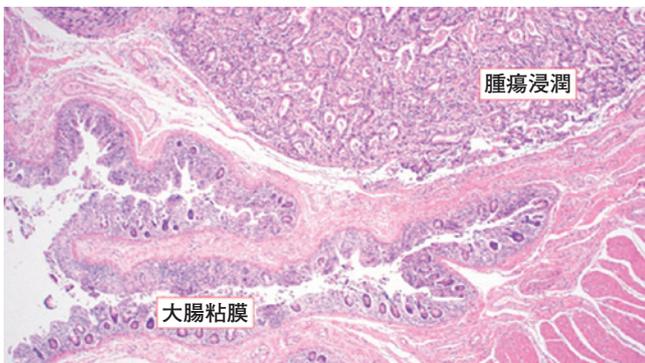


図8 大腸

大腸内に転移性の腫瘍浸潤を認める。



図5 胃・脾臓

脾臓は胃の腫瘍組織と癒着しており，剥離不可能であった。

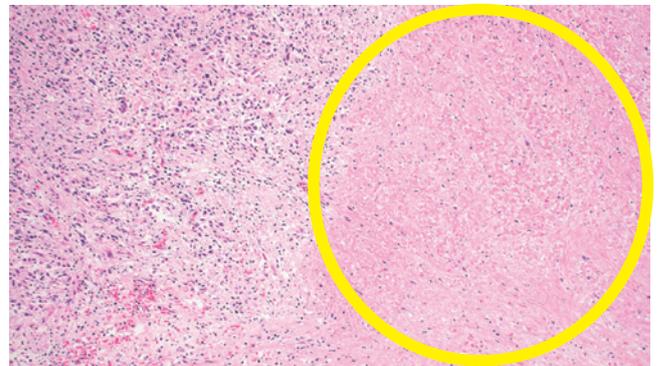


図7 胃

壊死組織を認める。(HE 対物10倍)

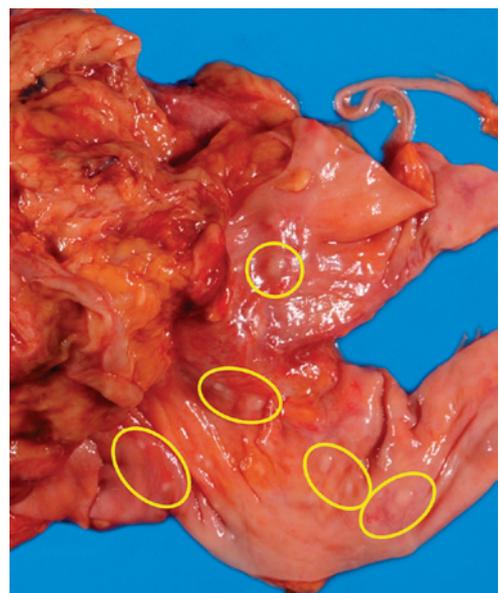


図9 腹膜

腹膜表面に播種結節を認める。

8). 腸間膜, 腹膜表面に播種結節あり (図9), 膀胱粘膜下に転移性腫瘍浸潤を認めた.

前立腺には核腫大を伴った, 二相性の消失した異型腺管の増生を認め, 前立腺癌の像であった. 膀胱は膀胱筋層に異型腺管の浸潤があり, 腹膜側から内腔へ進展する様式であったため, 胃癌の転移性の浸潤と考えられた.

その他, 大網組織は腫瘍により置換されており, 副腎は同定・剥離困難であった. 骨髄・リンパ節に明らかな転移の所見は認められなかった.

### 【病理解剖学的最終診断】

#### 【主病変】

1. 胃癌 (腺癌, 低分化~中分化型)

転移・浸潤: 肝門部, 腹部大動脈周囲脂肪組織, 膵臓, 大網, 脾臓, 小腸, 大腸, 腸管膜, 膀胱

播種: 肺臓側胸膜, 横隔膜, 直腸膀胱窩腹膜

2. 前立腺癌 (潜在癌, Gleason score 3+4=7)

明らかな浸潤・転移なし

#### 【関連病変】

1. 腔水症 (腹水 4500ml, 胸水左 700ml, 右 400ml)

#### 【副病変】

1. 急性膵炎

2. 肺水腫 (両側, 軽度肺気腫, 器質化を伴う)

3. 脂肪肝

4. 心筋虚血性瘢痕 (軽度)

5. 良性腎硬化症 (両側, 軽度)

6. 右頸動脈器質化血栓

7. 腹部大動脈硬化症 (軽度)

## V. 考 察

本症例は腹膜播種転移を伴う胃癌に対して化学療法を施行したが, 化学療法の効果を認めず, また, 低栄養状態による低 Alb 血症から腔水症を来とし, 肺水腫による呼吸不全や循環不全から死に至ったと考えられ, 約 8 ヶ月の経過で死亡した一例である.

日本における胃癌の動向は, 食生活や栄養状態の変化, ヘリコバクター・ピロリ感染率の低下, 診断・治療法の進歩により死亡率, 罹患率共にやや低下を示しているが, 今日, 本邦で発見される胃癌のほぼ半数が早期癌であり, 内視鏡的切除などさまざまな低侵襲治療法の開発が進む一方, 進行癌に対する化学療法を選択肢も増えてきているが, その予後は不良である.<sup>1)</sup>

最近, 様々な癌に対して免疫チェックポイント阻害薬が適応となっている. 癌細胞に過剰発現した PD-L1 が, T 細胞の PD-1 受容体に結合することで T 細胞の活性化が抑制されるが, 免疫チェックポイント阻害薬は, この

メカニズムをブロックすることによって腫瘍免疫を惹起し, 抗腫瘍効果を発揮する. 胃癌に対しては, 抗 PD-1 抗体である Nivolumab が ATTRACTION-2 試験の結果を受けて, 2017 年 9 月に承認された<sup>2)</sup>. 三次治療としての Nivolumab は, 2 レジメン以上の前治療歴がある進行胃癌患者において, Nivolumab 投与群の奏効率は 11.9%, 奏効例での全生存期間は 26.6 ヶ月であり, 奏効例では長期間の生存が確認されている<sup>3)</sup>.

本症例は診断時には既に腹膜播種転移が認められ, 切除不能症例であった. 切除不能進行・再発胃癌に対する化学療法は, 最近の進歩により高い腫瘍縮小効果 (奏効率) を実現できるようになったが, 化学療法による完全治癒は現時点では困難であり, 国内外の臨床試験成績からは生存期間の中央値 (median survival time: MST) はおおよそ 6~14 カ月であり, 癌の進行に伴う臨床症状の改善や発現時期の遅延および生存期間の延長が当面の治療目標であるとされている<sup>1)</sup>. 今回の症例は HER2 陰性であり, 一次化学療法としてガイドラインに則り, S-1 + CDDP 治療が選択された. 治療不応後, 二次化学療法として, ガイドライン上は wPTX + ラムシルマブが推奨されているが, 前医の医師の判断で腹腔内 DOC + CDDP, S-1 内服治療が施行された. 当院入院後計 5 回施行された腹水穿刺はすべて細胞診陰性であった. しかし, 二次化学療法も PD 判定となり, 三次化学療法としてガイドラインでも推奨されている Nivolumab を開始した. しかし, Nivolumab の投与は 2 回のみで全身状態増悪により, 永眠された.

腫瘍マーカーは, 診断時に CEA 1.6ng/mL, CA19-9 6.8U/mL であったのが, 一次化学療法施行後の前医初診時 CEA 4.4ng/mL, CA19-9 2.0U/mL と CEA は上昇したが, 前医にて二次化学療法 3 コース目終了後は CEA 3.7ng/mL, CA19-9 17.9U/mL と, CEA は改善傾向であった. 二次化学療法不応後の当院初診時は CEA 2.6ng/mL, CA19-9 20.3U/mL と, CEA は改善傾向が見られた. Nivolumab 投与後の腫瘍マーカーはデータがなく, 評価不能である.

化学療法単独での完全治癒は現在のところ困難であり, 化学療法の限界を感じた一例であった. 最新の研究では一次治療から Nivolumab を併用したほうが Nivolumab による上乗せ効果が期待でき, 治療成績が良いという結果<sup>4)</sup> も出てきており, 今後はより早期に Nivolumab を使用していくことになるだろう. その際の治療効果改善が期待される. また, 治療を受けた症例の半数以上が PD-1/PD-L1 阻害剤治療に反応しないため, 治療効果を精度高く予測するバイオマーカーの同定が必要とされている. 腫瘍浸潤エフェクター T 細胞に発現する PD-1 陽性率と制御性 T 細胞に発現する PD-1 陽性率の比率が

最も PD-1/PD-L1阻害剤の治療効果を予測するバイオマーカーとして同定されたとの報告もある<sup>5)</sup>。今後、精度の高い予測により、より精密な個別化医療が実現されることが期待される。

## Ⅵ. まとめ

今回、切除不能、転移性の進行胃癌に対する一次および二次全身療法が奏効せず、三次化学療法に移行し、治療中に亡くなった一例を経験した。

今後の免疫チェックポイント阻害薬の早期使用による治療効果が期待される。

## 【文 献】

- 1) 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン医師用 2021年7月改訂 第6版, 金原出版, 東京, 2021.
- 2) 伊崎聡志, 葉山惟大, 照井正 ニボルマブの作用機序, 効果, 副作用と日本大学医学部附属板橋病院皮膚科での使用経験 日大医誌. 2016 ; 75(4) : 156-160.
- 3) Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2) : a randomized double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 ; 390 (10111) : 2461-2471.
- 4) Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. BA6\_PR Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC) /esophageal adenocarcinoma (EAC) : First results of the CheckMate 649 study. *Ann Oncol*. 2020 ; 31 : S1191.
- 5) Kumagai S, Togashi Y, Kamada T, et al. The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. *Nat Immunol*. 2020 ; 21 (11) : 1346-1358.