

臨床病理検討会報告

腹部腫瘍の1剖検例

臨床担当：能戸麻莉奈（研修医）・畑中 一映（消化器内科）
 病理担当：棟方 哲（病理診断科）

An autopsy case of the abdominal tumor.
 Marina NOTO, Kazuteru HATANAKA, Satoru MUNAKATA
Key Words : malignant lymphoma – candida albicans – pulmonary embolism

要 旨

症例は90歳代女性。食思不振を主訴に近医を受診、腹部エコーにて腹部腫瘍が指摘され、当科紹介。高齢のため侵襲的な手技を要する病理組織生検検査は施行せず、BSCの方針で在宅点滴療法を継続していた。その後、腹部膨満の増強を認めたため入院し、感染症に対して抗生剤加療を開始したが、突然の経過で心肺停止に至り永眠した。剖検では腹部腫瘍は悪性リンパ腫の診断で、真菌感染症を背景とした血栓症のため肺塞栓による呼吸不全で死に至ったと考えられた。

I. はじめに

腹部腫瘍による食思不振で入院中に、突然の経過で心肺停止に至った一例を経験したため病理学的所見と文献的考察を合わせて報告する。

II. 症 例

90歳代 女性

【主 訴】 食思不振

【現病歴】 X年6月、脂質異常症で近医通院中、食思不振があり、腹部エコーで上腹部にφ100mm大の腫瘍性病変があり当科紹介初診となった。CT検査にて腹部腫瘍は悪性リンパ腫などが疑われたが、高齢であり、組織検査や治療の希望なくBSCの方針となった。中心静脈リザーバーを造設の上在宅点滴療法を継続していたが、腹満症状増強あり10月11日全身管理目的に入院となった。

【既往歴】 不安定狭心症、脂質異常症、喘息、左膝関節人工関節置換術

【生活歴】 喫煙：なし、アルコール：機会飲酒
 アレルギー：牡蠣、エビ、アボカド、セフェム系抗菌薬

【入院時現症】 身長 151.0cm 体重 62.8kg

体温 37.6℃ 血圧 128/85mmHg

脈拍 76回/分 酸素飽和度 97% (room air)

眼瞼結膜貧血あり、眼球結膜黄染なし、頸静脈怒張なし、心雑音なし、両肺野にて wheeze 聴取、腹部膨満、左右下腿浮腫あり、チアノーゼなし、バチ状指なし

(1)当院初診時造影CT (図1)

腹部大動脈周囲に腹腔動脈、上腸間膜動脈、両側腎動脈を取り巻くように軟部陰影を認め、肝門部および腸間膜内にも拡がっていた。(図1 A, B, C, D) 明らかな動静脈の閉塞は見られず、悪性リンパ腫が示唆される所見であった。

縦隔、肺門、骨盤内や鼠径部に病的リンパ節腫大認め

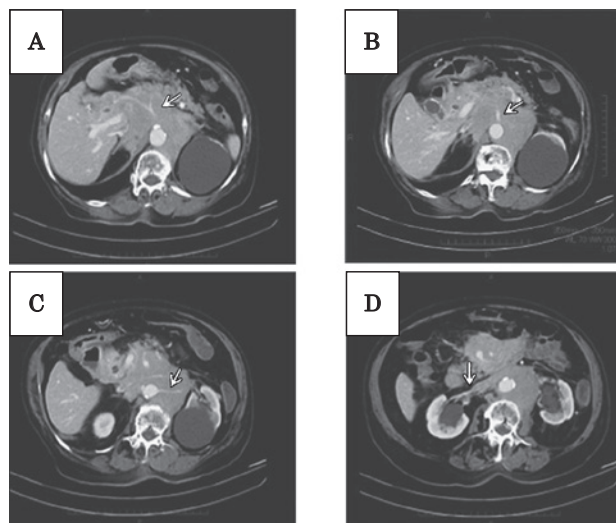


図1 当院初診時造影CT

腹部大動脈周囲に、腹腔動脈 (A→)、上腸間膜動脈 (B→)、両側腎動脈 (C/D→) を取り巻くように軟部陰影を認める。

(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：2022年1月25日 受理日：2022年3月25日

ない。甲状腺腫大あり、両葉に石灰化を伴う低吸収結節が認められ、甲状腺腫を疑う所見があった。

【入院時血液検査】(表1)

入院時の採血検査所見では、Hb 10.6g/dLと軽度貧血を認め、sIL-2R が8720U/mLと上昇を認めた。その他の検査結果では、Alb 2.7g/dLと低下を認めた(表1)。

(2)入院後造影CT(図2)

当科入院7日目、前回CT撮像から約110日後に再度CT撮像した。前回CTで認めた腹部大動脈周囲を囲むように存在した腫瘤は増大し、腹水も出現した。(図2A)また、左優位の胸水が出現し圧排性の無気肺を伴っており、中枢側優位の浸潤影、すりガラス影を認め肺水腫が疑われる所見であった(図2B)。

Ⅲ. 入院後経過

入院時初回腹水穿刺を施行し、細胞診はClassⅢであった。発熱も認めたため血液培養提出し、入院2日目より抗生剤 CTRX 1g/day, MEPM 1g/day 開始した。入院4日目血液培養からCandida albicans検出されMCFG 150mg/day開始となった。その後は抗真菌剤投与、BSC継続としていた。入院18日目、解熱は得られたもののβ-Dグルカンが600pg/mL以上と高値継続しており抗真菌剤

表1 入院時採血所見

〈血算〉	AST	25 U/L	Ca	8.0 mg/dL
WBC 6800 /μL	ALT	12 U/L	尿酸	5.3 mg/dL
RBC 323 ×10 ⁴ /μL	LDH	272 U/L	HbA1c	5.5 %
Ht 31.4 %	γ-GTP	21 U/L	Glu	89 mg/dL
Hb 10.6 g/dL	AMY	99 U/L	CRP	1.14 mg/dL
Plt 23.9 ×10 ⁴ /μL	Na	139 mEq/L	〈腫瘍マーカー〉	
〈生化学〉	K	4.4 mEq/L	CEA	0.7 ng/mL
T-Bil 0.5 mg/dL	Cl	106 mEq/L	CA19-9	3.7 U/mL
TP 5.3 g/dL	BUN	20.1 mg/dL	sIL-2R	8720 U/mL
Alb 2.7 g/dL	Cr	1.06 mg/dL		
ALP 217 U/L	eGFR	36.7 mL/min/1.73m ²		

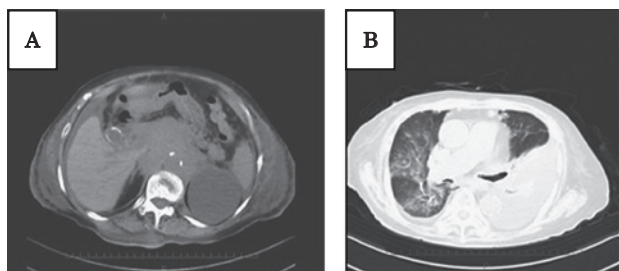


図2 入院後造影CT

Ⓐ: 上腹部腫瘤性病変は前回より増大し、腹水を認めた。
 Ⓑ: 左優位の胸水、圧排性無気肺、中枢側優位の浸潤影およびすりガラス影を認めた。

を FLCZ 200mg/dayへ変更した。入院20日目、採血で貧血の進行はあったものの患者が輸血を希望されなかったため経過観察となっていた。同日午後6時15分頃、主治医回診時に心肺停止状態を確認し午後6時33分死亡確認となった。腹部腫瘤の病理診断、病変の進展範囲、真菌菌血症感染状態確認、死因の検討のため剖検を行った。

Ⅳ. 剖検所見

身長 163cm, 体重 50.4kg. 瞳孔散大左右同大。死後硬直なし。死斑背部軽度。表在リンパ節触知せず。浮腫・黄疸は認められなかった。

胸腹部切開で剖検開始。腹水 300ml, 淡紅色血性。腹膜に白色調出血性結節有り。屍血量 200ml。胸水左 600ml。黄色透明。心臓 315g, 13.0×9.5×6 cm。左室厚 0.5cm, 三尖弁弁 11cm, 肺動脈弁弁 7 cm, 僧帽弁弁 10.5cm, 大動脈弁弁 7.5cm。弁の硬化は認められなかった。右房に凝血塊が多く、リザーバーにつながる上大静脈内カテーテル周囲にも凝血塊が認められた。右心房, 右心室は白色の壁在血栓が認められ、凝血塊とゼリー状の凝固血栓が両肺動脈内に認められた。肉眼的には右心系の血栓症が直接死因と考えられた。また、血栓が真菌症の原因として否定できなかった。左肺 385g, 18×13×4.5cm。右肺 715g, 21.5×13×5.5cm。肺鬱血著明。肺炎の可能性が否定できなかった。肝臓 930g, 21×16×6 cm。特記所見なし。胆汁の流出良好。脾臓 80g, 11×8×1.5cm。被膜脆弱で剖面泥状。感染脾の所見。膵臓 220g, 15×4×2 cm。頭部腫大。頭部から体部実質と周囲リンパ節に固い腫瘤が形成されており、結合織性成分が多い様な印象があり、通常のがん組織やリンパ腫の肉眼所見とは異なっていたため、膵頭部悪性腫瘍と考えられた(図3)。

腎臓左 100g, 10.5×5.5×3 cm。皮質厚 0.5cm。上極に直径4 cmの腎嚢胞あり。腎臓右 110g, 11×5×2.5cm。皮質厚 0.5cm。両側腎盂拡大が認められ、軽度水腎症の状態か。副腎左 12g, 副腎右 6.5g, 左副腎周囲線維化があり、膵頭部腫瘍と同様の肉眼所見。甲状腺 35g。Cystic lesionが両側に認められ adenomatous goiterの所見であった。

大動脈粥状硬化症軽度～中等度。気管著変なかった。食道・胃・十二指腸・小腸・大腸・直腸に著変なかった。

組織学的には、膵周囲後腹膜腔に大型 lymphoid cell のびまん性増生像を認め、免疫染色にてB-cellであったため、これらは diffuse B-cell lymphomaと考えられた(図4, 5)。右房から肺動脈に血栓像が認められ、肺動脈内にはカンジダと思われる真菌像やそれに伴う血栓像が散見され(図6)、肺胞内出血像も認められた。気

管支肺炎像が散見され、それによると考えられる器質化肺炎像も認められ、これらによる呼吸不全が直接死因と考えられた。甲状腺にカンジダ感染症によると考えられる膿瘍の像が認められた(図7)。縦隔リンパ節内には

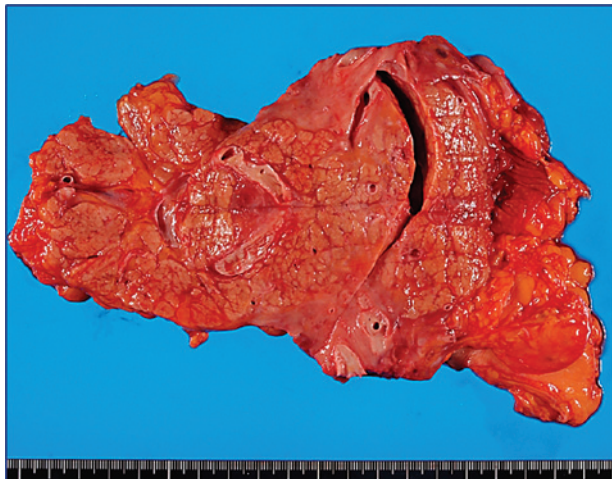


図3 膵臓 肉眼像

頭部から体部実質と周囲リンパ節に固い腫瘍が形成されていた。

低分化癌の転移像が認められ免疫染色を行ったが、分化の方向が明らかでなく、剖検にて摘出した臓器を検出した範囲では原発巣は発見できなかった。原発不明癌と考えられた(図8)。

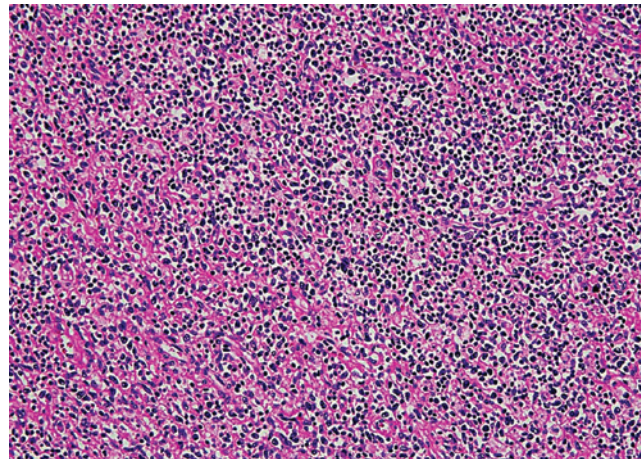


図4 膵頭部悪性腫瘍 組織像 (HE 染色, 対物40倍)
大型 lymphoid cell のびまん性増生像を認める。

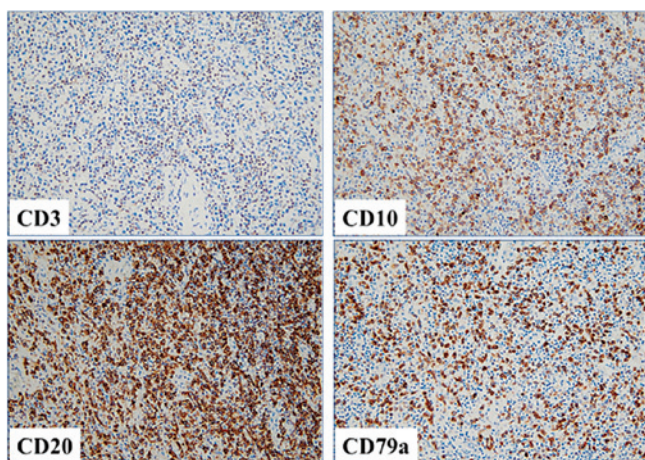


図5 膵頭部悪性腫瘍 免疫組織化学的染色
リンパ腫細胞は CD10, CD20, CD79a 抗原を細胞膜に有していた。CD3抗原は陰性であった。(対物40倍)

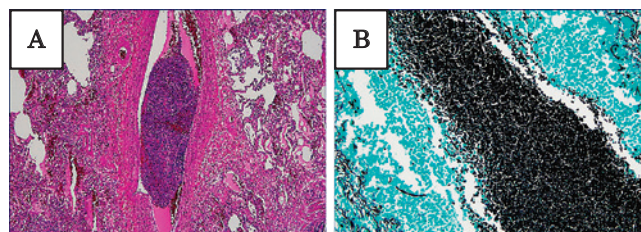


図6 右肺 組織像

Ⓐ：肺動脈内に血栓が認められる
Ⓑ：血栓内にはカンジダが認められる
(Ⓐ HE 染色, 対物20倍, Ⓑ Grocott 染色, 対物20倍)

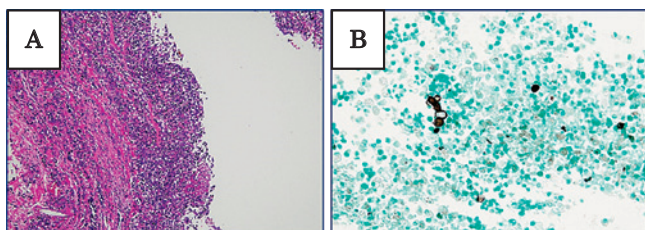


図7 甲状腺 組織像

Ⓐ：膿瘍病変を認める
Ⓑ：膿瘍内にはカンジダの菌体を認める
(Ⓐ PAS 染色, 対物20倍, Ⓑ Grocott 染色, 対物40倍)

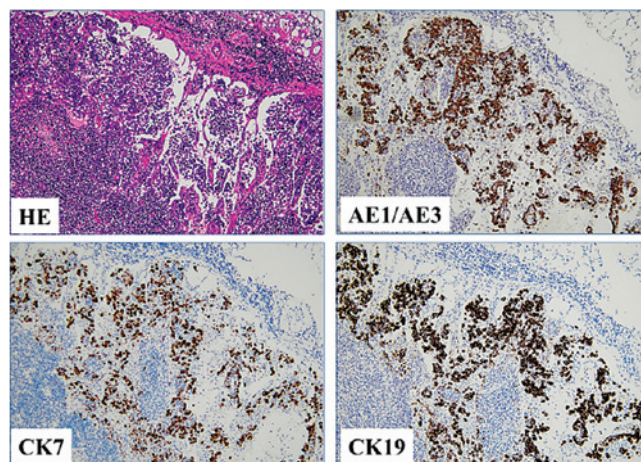


図8 縦隔リンパ節原発不明がん 組織像

HE 染色では、低分化癌が認められた。AE1/AE3, CK7, CK19が陽性であり癌の転移が疑われたが、分化の方向が明らかではなく、免疫組織化学的染色でも原発を推定する有意な所見は認められなかった。(対物20倍)

【病理解剖学的最終診断】

主診断：後腹膜悪性リンパ腫，原発不明癌（転移：縦隔リンパ節）

関連病変：

1. 肺動脈血栓症
2. 真菌感染症

副診断：

1. 気管支肺炎
2. 胸水
3. 粥状硬化症
4. 心筋肥大
5. 甲状腺膿瘍
6. 子宮内膜ポリープ
7. 子宮体部平滑筋腫
8. 腺腫性甲状腺腫
9. 結腸粘膜下脂肪腫
10. 腹膜異所性膈

V. 考 察

本症例は、腹部腫瘍の確定診断を得ないまま全身状態の悪化を来した一例であった。剖検所見からは腹部腫瘍はびまん性大細胞性B細胞性リンパ腫であった。また、肺動脈内に血栓を認めた。患者は後腹膜悪性腫瘍と原発不明癌による免疫抑制状態となっていたと推察される。カンジダ菌血症が背景となって血栓症を引き起こし、肺血栓塞栓症によって呼吸不全に陥ったことが直接的な死因と考えた。

カンジダ血症は高い死亡率を呈し、高齢者や免疫抑制患者における日和見感染症として極めて重要な疾患である¹⁾。カンジダ血症のリスク因子として、好中球減少の他に、臓器移植や幹細胞移植、ICU入院中、広域抗菌薬の使用、中心静脈カテーテルの留置、経静脈栄養、埋め込み式人工装置、免疫抑制薬の使用、悪性腫瘍、腹部手術、重度の熱傷などがある²⁾。本症例においてもびまん性大細胞性B細胞性リンパ腫と原発不明癌の担癌状態に加え、中心静脈リザーバー留置がありカンジダ血症のリスクが極めて高い状態であったと考えられる。

カンジダ血症は、初期治療の遅れにより致死率が高くなるため、臨床症状を伴う血液培養陽性患者では、迅速な抗真菌薬投与を検討すべきである²⁾。治療に難渋する要因としては、biofilm形成によるところが大きい。Candida albicansがbiofilmを形成する際、基底層には酵母形態、中間層には酵母と仮性菌糸が混在し、最上層には菌糸と酵母細胞が混在する三層構造となっている。これら真菌biofilmがカテーテル、ステント、ペースメーカーの

リード、人工弁などといった血管内デバイスに付着し、抗真菌薬に抵抗性を示すことがある¹⁾。本症例においてもカンジダ血症に加え長期の中心静脈リザーバーが留置されていた点や長期の抗真菌薬投与にもかかわらず β -Dグルカン高値であることから治療抵抗性を呈していると推察され、その一因として真菌biofilmの形成が想定される。

Candida albicansに対しては、FLCZが推奨されるが、中等症以上あるいは最近アゾール系薬の使用歴がある場合にはキャンデイン系薬を使用する。中心静脈カテーテルの抜去が強く推奨されるが、患者条件などにより留置カテーテルの抜去が困難で、biofilmの形成を強く疑う症例では、アゾール系薬よりもアムホテリシンB製剤もしくはキャンデイン系薬の投与が推奨される²⁾。本症例においては上記の通りbiofilmの形成が強く疑われるが食思不振であり全身状態不良である点から中心静脈リザーバーの抜去は困難であった。当初はMCFGより治療開始されたが治療抵抗性を呈していたことからアムホテリシンB製剤の使用も選択肢の1つとして挙がりうる。また、本症例は中心静脈リザーバーのbiofilmに加えカテーテルからつながる上大静脈血栓が生じていた。中心静脈リザーバーに関連する血栓症やそれに併発する血栓性静脈炎は頸部の腫脹や圧痛などの非特異的な症状を呈することが多く、造影CTや超音波検査の併用で診断されることが多い。上肢静脈血栓症の約10%が肺塞栓症を合併し、そのうち内頸静脈血栓症由来のものが2.7-5%とされている。治療は下肢静脈血栓症に順次抗凝固療法・血栓溶解療法・抗血小板療法がある³⁾。本症例においては不安定狭心症の既往のため抗血小板薬は既に内服されていたが追加の抗凝固療法も検討される。

VI. まとめ

カンジダ血症は担癌患者や人工物留置患者においてハイリスクであり早期治療が重要である。また合併症として血栓症は致命的になりうるためリスクの高い患者においては早期に介入できるよう凝固状態や画像検査を適宜行う必要があると思われた。

【文 献】

- 1) 佐野彰彦, 河合伸, 西圭史, 他. カンジダ血症の臨床的問題点. 日化療会誌, 2018; 67: 338-347.
- 2) 日本医真菌学会 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン2013. 東京: 日本医真菌学会: 2013: 18-19.
- 3) 松元雪絵, 後藤友佳子, 西川匡, 他. 中心静脈ポート留置後に発生した内頸静脈血栓性静脈炎の2例. 日耳鼻感染症研究会誌. 2013; 28: 145-150.