

臨床研修部 2012年度 臨床病理検討会（CPC）報告

臨床研修部長（院内呼称）
臨床研修部臨床研修医

向原 直木
大森 正泰、柏原 麻子、梶原 義典
城田 佑子、高田 美穂、武知かおる
土田麻里子、西脇 紀之、藤澤 諭

新医師臨床研修制度では、臨床病理解剖症例検討会（CPC：Clinico-pathological conference）の開催とそのレポート作成がすべての研修医に義務付けられました。

姫路赤十字病院では、教育、研修の観点より、いわゆる教育型CPCを開催しています。さらに、教育、指導効果を上げるために、放射線科専門医による画像診断指導や病理専門医による病理学的検討・指導も行っています。

このカンファレンス開催にあたっては、研修医が担当症例について指導医の指導の下、臨床経過の検討、画像・病理標本の診断研修、発表資料の作成、症例の提示、そしてCPCレポートの作成に至るまで、CPCカンファレンスのすべてをマネジメントします。

カンファレンスでは、医師、検査技師等、関連する多職種が参加し、活発に討論します。

今年度のCPCでの症例を本誌上に掲載し、研修部の活動報告と致します。

2012年度 CPC

報告書		施行日	症例No	臨床診断	担当研修医	指導病理医
No.1	第1回	11月2日	740	肺炎、胸膜炎	大森、梶原	藤澤
No.2	第2回	11月30日	739	肺炎、肝梗塞	柏原、藤澤	内野
No.3	第3回	12月21日	744	大腸がん	城田、土田	藤澤
No.4	第4回	1月16日	747	膵がん	高田、西脇	内野
	第5回	2月1日	737	転移性肺がん	柏原、武知	藤澤

平成24年度 CPC症例報告書 No.1

両側肺野に間質影を認め、心不全のために死亡した 自己免疫性肝炎の一例

臨床研修部 大森 正泰、梶原 義典
内科 森井 和彦
病理診断科 藤澤 真義、内野かおり

Key words：肥大型心筋症、自己免疫性肝炎、
Cirrhotic cardiomyopathy

【患者】 79歳女性

【主訴】 全身倦怠感

【現病歴】 18年前より肝機能異常あり近医で経過観察中、X年5月に肝機能増悪を指摘され、当院内科紹介受診した。同7月11日より精査目的に入院した。自己免疫性肝炎と診断し7月14日よりプレドニン(PSL)30mg開始。経過中、肝障害が原因と思われる血小板の低下を認めた。肝機能は改善しPSL15mgまで漸減され8月24日退院していた。

8月29日よりPSL内服切れで自己中断していた。同じ頃より倦怠感、食欲低下が出現、増悪した。9月4日全身倦怠感さらに増強したため当院に救急搬送された。湿性咳嗽あり、胸部CTで右肺に空洞を有する浸潤影、間質陰影を認め、同日緊急入院となった。

【既往歴】 高血圧、子宮脱

左頸部良性腫瘍（20年前に手術）

【生活歴】 飲酒なし 喫煙 なし

【アレルギー】 食物・薬剤共になし

【内服薬】（いずれも8月29日に内服中断）

プレドニン 15mg（朝10mg-昼5mg）

ウルソ 300mg

オメプラール 10mg

デパス 0.5mg

ノルバスク 2.5mg

酸化マグネシウム 1.5g

【来院時身体所見】

身長144.5cm 体重56kg BMI 27

意識清明 体温37℃ 台 血圧150/93mmHg

心拍100回/min、SpO2 80台後半（room air）

胸部 ラ音（-） 心雑音（-）

四肢 下腿浮腫 中程度（+）

【来院時検査所見】

胸部Xp（Fig.1）：右中肺野に空洞性病変を疑う円形透瞭像あり、また両肺野にびまん性すりガラス陰影を認める。



Fig.1

胸部CT（Fig.2 a, b）：右肺S6に一部厚い壁を伴う空洞性病変と内部に液面形成あり。両肺にはびまん性にすりガラス陰影、部分的な小葉間隔壁肥厚を認めるが、胸膜直下の肺野の微細構造

9/4

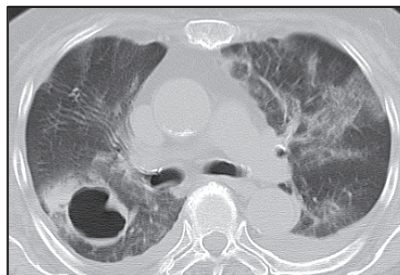


Fig.2a



Fig.2b

9/14



Fig.2c

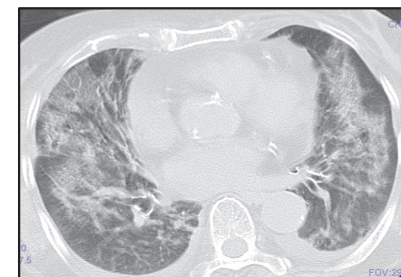


Fig.2d

9/18



Fig.2e

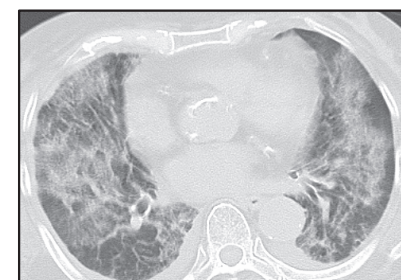


Fig.2f

Table 1 入院時検査所見1

血算		生化学				検尿	
WBC	7600 / μ l	TP	4.7 g/dl	Ca	9 mg/dl	尿蛋白	(-)
Eos	0.6 %	Alb	2.4 g/dl	Glu	88 mg/dl	尿潜血反応	(-)
Eos	0.5 %	T-Bil	2.9 IU/l	CRP	6.87 mg/dl	ケトン体	(+)
NE	82.2 %	GOT	66 IU/l	BNH3	67 μ g/dl	エステラーゼ	(-)
Lym	13.2 %	GPT	35 IU/l	プロカルシトニン	0.72 NG/ML	亜硝酸塩	(-)
Mon	3.5 %	ALP	282 IU/l	B-D グルカン	55.4 pg/ml	肺炎球菌莢膜抗原	(-)
RBC	458万 / μ l	LDH	735 IU/l	エンドトキシン	<3.5	レジオネラ抗原	(-)
Hb	14.7 g/dl	LAP	IU/l	トロポニン T	0.1 Ng/ml		
PLT	3.9万 / μ l	ChE	68 IU/l			動脈血ガス	
PT(INR)	1.16	γ -GTP	23 IU/l	免疫		pH	7.494 mg/dl
PT%	86 %	UN	36.1 mg/dl	クリプトコッカス抗原	陰性	PCO2	24.6 mmHg
APTT	41.7秒	CRTN	1.18 mg/dl	カンジダ抗原	<2	PO2	86.8 mmHg
D-dimer	2.04 μ g/ml	Na	122 mEq/l	アスペルギルス抗原	0.2(-)	HCO3	22.2 mmol/l
		Cl	90 mEq/l			BE(vt)	-2.8 mmol/l
		K	4.1 mEq/l			AnGap	10.6 mmol/l
						Lactate	25.4 mg/dl

Table 2 入院時検査所見2

生化学			
KL-6	685 U/ml	Hサブユニット	75 %
T-Bil	2.4 mg/dl	Mサブユニット	25 %
D-Bil	1.5 mg/dl	LD1/LD2	0.9
		LD3/LD1	0.35
LDH-iso		LD5/LD4	0.8
LDH-1	37 %	免疫	
LDH-2	41 %	オウム病抗体(CF)	4倍
LDH-3	13 %	マイコプラズマP(CF)	4倍
LDH-4	5 %	CニューモニエG	0.44(-)
LDH-5	4 %	CニューモニエA	2.72(+)
総活性値	759 IU/l	クオンティフェロン	陰性
LDH-1定量	281 IU/l	CMV抗原	
LDH-2定量	311 IU/l	(C10,C11)	陽性1/15万
LDH-3定量	99 IU/l		
LDH-4定量	38 IU/l		
LDH-5定量	30 IU/l		

血液検査：BNP 382

は保たれていた。両側胸水あり。

血液検査 (Table.1, 2)：

血液像では白血球の左方移動が見られた。血小板は前回退院時と同様に低値であった。生化学ではCRP、肝酵素とLDHの上昇が見られた他に、腎機能低下やNa低値も認めた。PCT低値、 β -D高値であったが、各種免疫検査はいずれも陰性であった。またKL-6高値であり、前回入院時の腹部CTで指摘されていた非特異性間質性肺炎(NSIP：non specific interstitial pneumonia)の増悪も疑われた。

急速進行性の肺空洞病変の存在やPSL内服による易感染性を考慮し、その原因としては肺化膿症を第一に疑った。また両肺のすりガラス陰影に加え、両側胸水や下腿浮腫、感染の併存からは、心不全と血漿浸透圧低下の合併を疑った。入院後経過 (Fig.3)

抗生剤投与開始後、速やかに解熱した。喀痰グラム染色・培養では起病菌を特定できなかったが、抗生剤に反応性であったことから細菌性感染と考え、治療継続した。その後湿性咳嗽の消失、炎症反応の低下を認めたが、呼吸状態の改善なく、下腿浮腫、尿量減少を認めたため、

心不全精査目的で循環器内科に紹介した。経過中2回施行した心エコーでは右心系の拡大や負荷所見なく、左心機能低下も指摘されなかった。しかし軽度の非対称性中隔肥厚を伴う軽度の肥大型心筋症が疑われた。BNPも382pg/mlと高値であったのは同症の影響と考えられた。以後尿量低下に対しては利尿剤で対処した。

また、自己免疫性肝炎に対して、喀痰検査で抗酸菌感染症を否定した後、PSL投与を再開していた。

しかし、PSL投与にもかかわらず経過中は呼吸状態の改善は認めず、一方でLDHは徐々に増加していた。

抗生剤の効果判定のために2週間後のフォローアップCTを撮影。

9月14日CT (Fig.2 c, d)：肺野の気管支拡張変化が顕在化、含気低下が中葉舌区や下葉優位に見られた。空洞性病変は、壁が菲薄化し、貯留した液体も消失したことから、その活動性が低下したことを示していた。

これらからは、一元的には間質性肺炎(NSIP)の急性増悪、特発性間質性肺炎(AIP：Acute interstitial pneumonia)の増悪が、二元的には心

・入院後経過

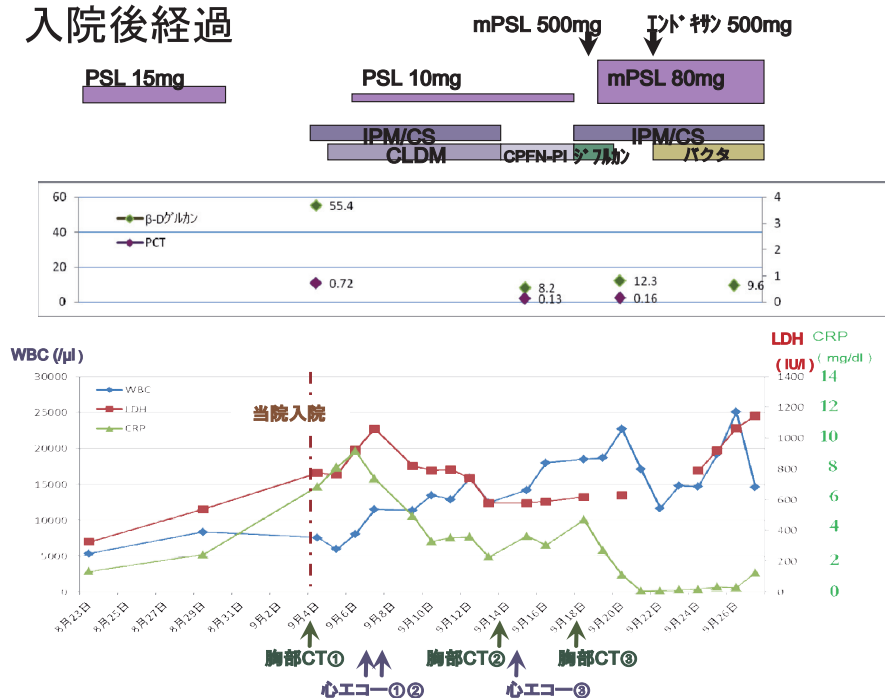


Fig.3

不全による肺うっ血が示唆された。

その後も抗生剤投与、水分バランス管理を継続したが、9月18日 呼吸困難、低酸素血症が急激に増悪した。血液検査所見からは急性冠症候群や肺塞栓は否定された。胸部CTも再度施行された (Fig.2 e, f) が、前回同様の間質陰影と含気の減少が目立つ所見であった。

感染によって併発する急性呼吸窮迫症候群 (ARDS: Acute respiratory distress syndrome) としてステロイドパルス施行した。翌日からステロイド後療法 mPSL80mg/day を開始していたが、血液検査で LDH、KL-6、SP-A、SP-D の上昇から間質性肺炎の増悪と診断。ステロイドパルスに加え、エンドキササンパルスも施行したが、呼吸状態はさらに悪化し 9月27日 呼吸不全のため死亡した。

【臨床診断】

間質性肺炎急性増悪

肺化膿症

心肥大

自己免疫性肝炎

【病理所見】

1. 肺

肺は重さが右500g、左390gであり、剖検時に右肺が胸腔内壁と強く癒着しており、手動的に剥離が困難であった。肉眼的には右胸膜炎と考えられた。(Fig.4a) 右中肺野の断面では、大きさ約30mm×20mmの空洞病変が認められた。(Fig.4b) 肺の空洞付近の組織像では、空洞内腔に上皮は存在せず、壁の内腔に軽度の好中球や組織球などの炎症細胞浸潤が認められるのみであった。周囲は正常の肺胞組織が残存しており、明らかな壊死所見などはなく、陳旧性の肺化膿症の所見と考えられた (Fig.4c)。右下肺では肺胞腔内に好中球、組織球、リンパ球などの炎症細胞浸潤が認められ、急性肺炎と考えられた。一部では線維化を起こしている部分と炎症細胞浸潤が強い部分が混在しており、活動性炎症部分と陳旧性肺炎が混在している所見が認められた。右肺の胸膜近くの組織では、線維化がみられるものの、強い炎症細胞の浸潤は認めなかったため、今回の急性肺炎が波及したものではなく、それ以前の炎症により形成された線維化と考えられた (Fig.4e)。肺の全域にわたり、



Fig.4a

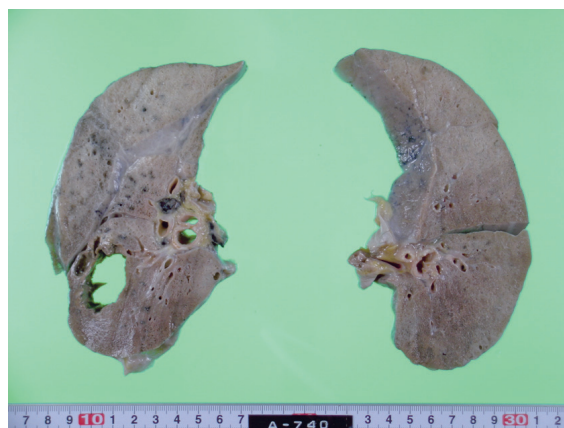


Fig.4b

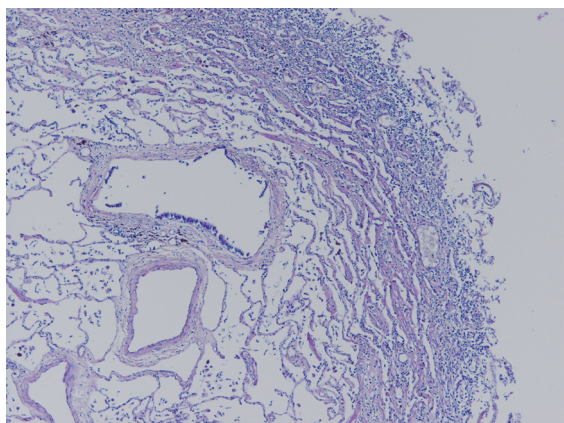


Fig.4c

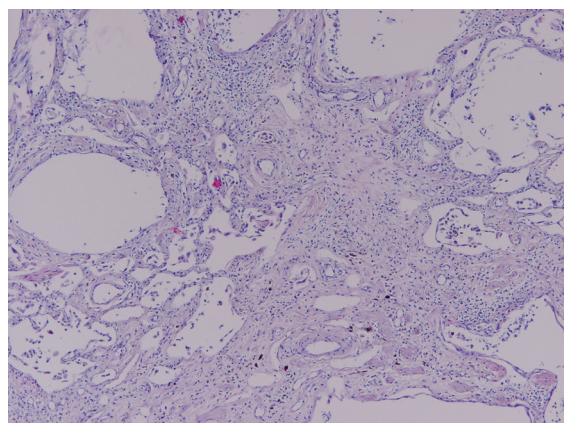


Fig.4d

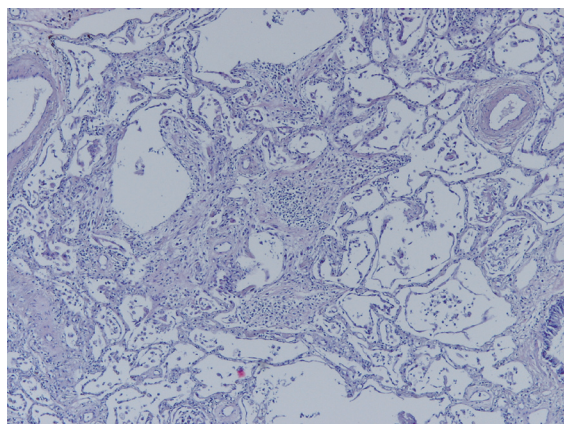


Fig.4e

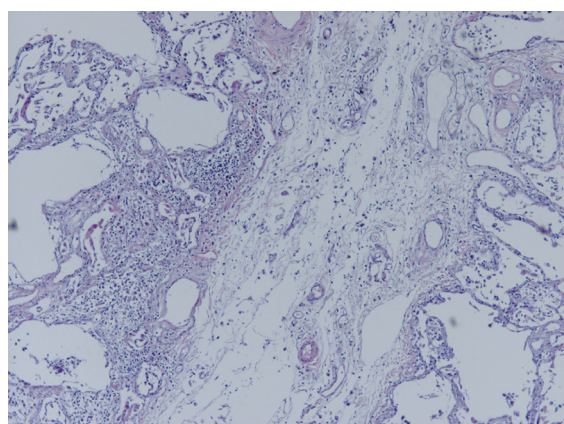


Fig.4f

肺胞腔内に炎症細胞浸潤、線維芽組織、新生血管の増生を伴う組織が散見され、器質化肺炎の所見と考えられた。(Fig.4e) その他、小葉間隔壁に強い浮腫を認めた。(Fig.4f)

2. 心臓

心臓は、重さが440gで大きさが献体の手拳大1.5倍と肥大を認めた (Fig.5a)。断面では、左心室壁の著明な肥厚がみられ、内腔が狭小化していた。左心室は中隔の肥厚のためやや変形し、D-shapeに近くなっていた。右心室壁には

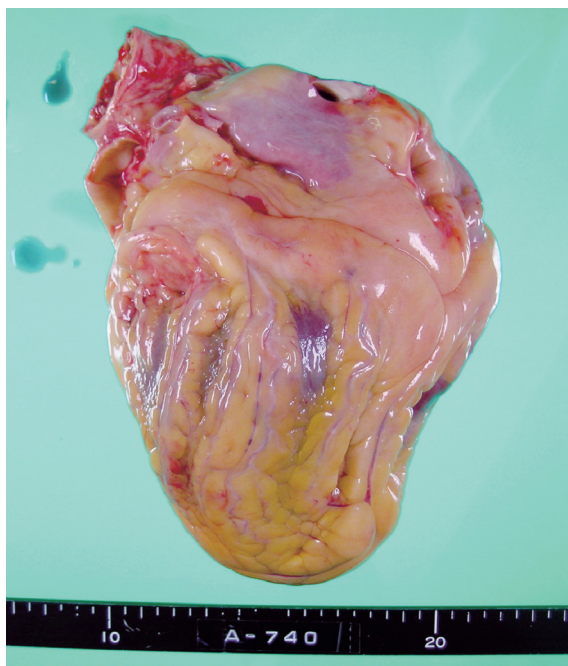


Fig.5a

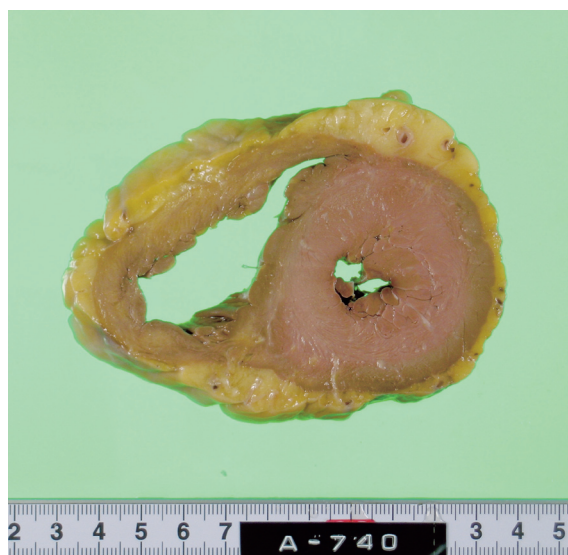


Fig.5b

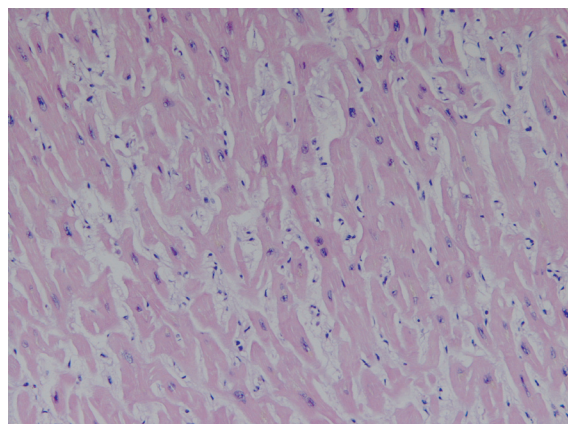


Fig.5c

明らかな肥大所見、内腔の狭小化は認めなかった (Fig.5b)。組織学的には、正常心筋に比べ個々の心筋細胞の核がやや濃染し、細胞質の肥大を認めた。心筋細胞は分岐が多く、隣あった細胞と結合し、網目に近い構造を形成しており、肥大型心筋症に特徴的な錯綜配列と考えられた (Fig.5c)。



Fig.6a

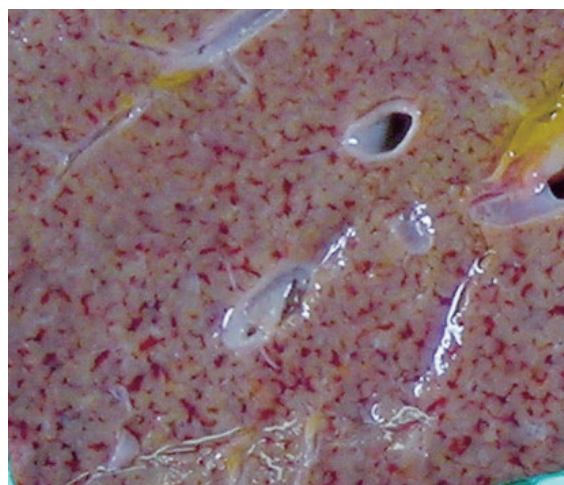


Fig.6b

3. 肝臓

肝臓は重さ560gと高度に萎縮していた。表面は平滑で外見からは明らかな病変は指摘できなかった (Fig.6a)。断面と拡大像では小葉構造の拡大が認められた。肉眼的にまだらに出血が認められ、中心静脈領域の出血の所見考えられた (Fig.6b)。組織像でも、肝全体に中心静脈周囲の肝細胞壊死、出血が認められた (Fig.6c)。中心静脈の壊死は虚血による変化と考えられた。

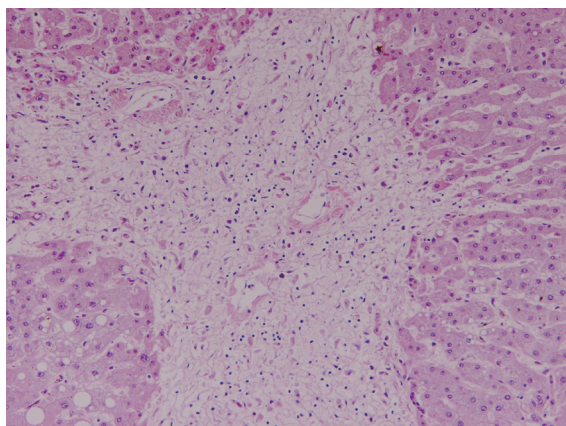


Fig.6c

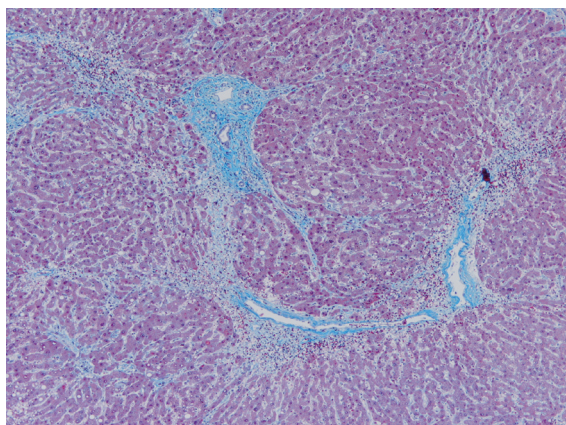


Fig.6d

門脈域には、明らかな炎症細胞浸潤、線維化は認められなかったが、Masson 染色では、門脈域同士や、門脈域と中心静脈が接近している部分があり、小葉構造が歪んでいる所見が観察された。これは肝臓の活動性炎症の所見ではなく、過去の炎症による変化をみているものと考えられた (Fig.6d)。また一部で肝細胞内に脂肪滴が認められたが、全体の30%以上でなく、脂肪肝の基準には当てはまらなかった。

4. 小腸

小腸には粘膜面に点状、斑状の出血が認められた (Fig.7a)。組織では小腸の壁構造自体に変化はみられず、炎症細胞の浸潤、壊死等も認められなかったが、粘膜面に多量の赤血球が認められ、粘膜が脱落している所見が認められた。粘膜下層以深には壊死、出血はみられなかった。急性期の虚血所見と考えられた (Fig.7b)。

5. 大腸

大腸では、横行結腸に小腸と同様の粘膜面の

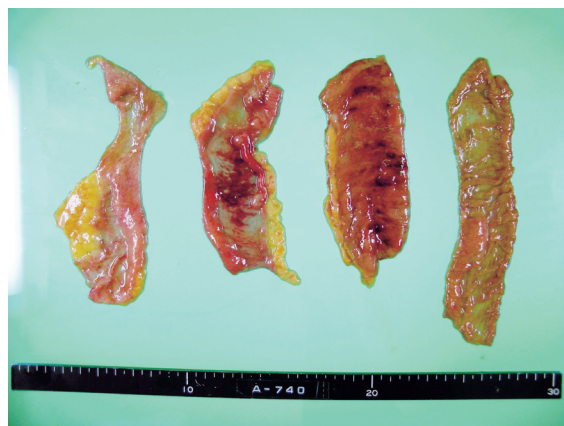


Fig.7a

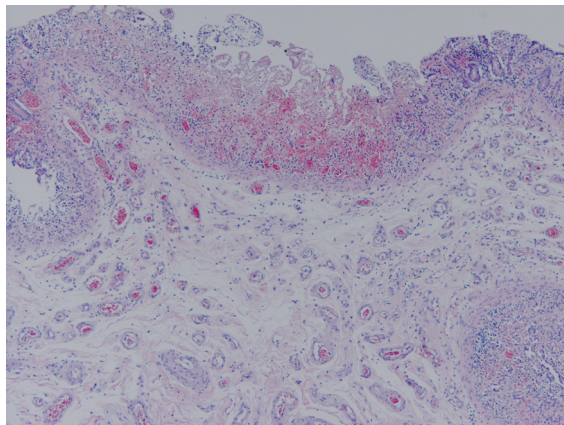


Fig.7b

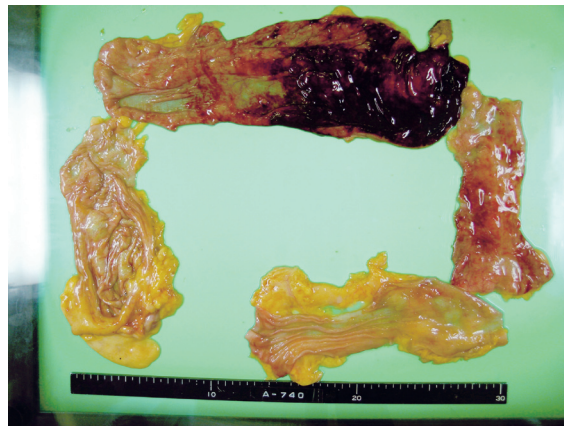


Fig.7c

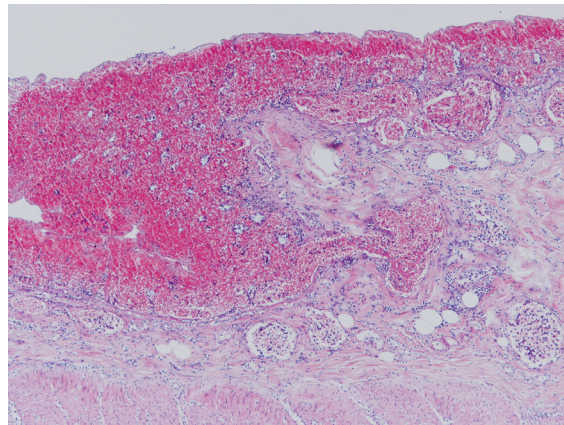


Fig.7d

出血所見が認められた (Fig.7c)。組織像でも小腸と同様に壁構造の変化は認めなかったが、強拡大では粘膜の出血、粘膜の脱落の所見が認められた。小腸と同様の急性期の虚血所見と考えられた。(Fig.7d)

6. 腎臓

腎臓は右腎60g、左腎105gと右腎の萎縮を認めた。組織学的には両腎とも特記所見は認められなかった。

7. 大動脈

大動脈には年齢相当の動脈硬化所見が認められた。

8. 食道・胃

食道・胃は肉眼所見、組織所見ともに特記所見は認められなかった。

【病理診断】

1. 両側器質性肺炎
急性気管支肺炎、肺化膿症疑い
間質性浮腫
2. 肥大型心筋症
3. 肝中心静脈壊死、肝萎縮
4. 腸管虚血 (空腸、横行結腸)

【考察】

本症例では低酸素血症、両肺野間質性陰影の原因として、臨床上、間質性肺炎 (NSIP もしくは AIP) の急性増悪を第一に考えていた。経過中、心不全については、二度の心エコーで心機能低下を認めず、同症状の主因としては積極的には疑えなかった。

しかし、病理学的には、肺に部分的な急性肺炎、肺化膿症、器質性肺炎、肺浮腫が認められるが、これらの所見のみで低酸素血症を説明することは困難であった。明らかな間質性肺炎を示唆する像は認めず、両肺間質性陰影は肺浮腫によって形成されたと考えられた。加えて急性肺炎、肺化膿症、器質性肺炎の病変が混在していることから、画像上、複雑な陰影を呈したと考えられる。

肺病変以外の呼吸不全の原因として肥大型心筋症、肝虚血・腸管虚血がみられることから循環障害の関与が考えられた。心エコーでは、明らかな心不全としての所見が指摘されていないため、呼吸不全を増悪させる要因について考察した。

感染によるストレスに加えて、高度の肝萎縮による Cirrhotic cardiomyopathy が循環動態を増悪させた可能性を考えた。最終的に、肺病変による呼吸機能の悪化と門脈圧亢進による心不全の悪化が今 case の死因と考えられた。

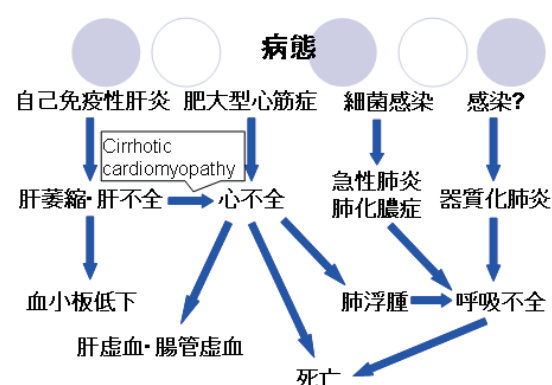


Fig.8

【参考文献】

- 1) 近森文夫ほか：門脈圧亢進症における肝臓と心臓の相関. 肝臓53: 316-323, 2012
- 2) 山口将平ほか：門脈圧亢進症の血行動態とそのメカニズム. 肝臓45: 517-525, 2004

平成24年度 CPC症例報告 No.2 病理解剖の結果から薬剤誘発ループスが疑われた一例

臨床研修部 藤澤 諭、柏原 麻子
内科 高木慎二郎、岸田 裕志
病理診断科 内野かおり、藤澤 真義

Key words：血管炎、SLE、薬剤誘発ループス

はじめに

薬剤誘発ループスとはヒドララジン・プロカイナムなどの薬剤投与後にSLE様の臨床症状を呈する疾患である^{1)~3)}。今回、肺炎・DICの治療の結果不幸な転機をたどり、血液検査ならびに病理解剖の結果をもとに薬剤誘発ループスが疑われた症例を経験したので報告する。

症例

患者：71歳 女性

主訴：口腔内潰瘍

現病歴：知的障害のため障害者福祉施設に入所していた。情緒不安定となったため、入院4週間前に精神科病院に入院した。入院2週間前より食思不振が出現した。入院1週間前より口内炎が出現し、徐々に増悪した。口内炎のため経口摂取不良となり、当院口腔外科に転院となった。

既往歴：知的障害 てんかん 変形性膝関節症 (H8) 左脛骨骨折 (H13) 左腎盂腎炎 (H22)



図1

内服薬：アレビアチン デパケン ランドセンドグマチール エピナスチン ベンザリン ガスドック 酸化マグネシウム ムコトロン
入院時身体所見：体温 38.3℃ 脈拍 106 bpm
血圧 121/83 mmHg SpO2 96% (room air)

口腔内 舌・頬粘膜・歯肉に多数のアфта
広範なびらんあり 頬粘膜に発赤あり (図1)

口腔外 上下口唇にびらん・出血 臀部・両足外果に褥瘡あり 喀痰多量

表1 入院時血液検査

WBC	4900 / μ l	TP	7.0 g/dl	EBV VCAIgG	結果なし
RBC	397万 / μ l	T-Bil	0.3 IU/l	VCAIgM	10未満
PLT	15.0万 / μ l	AST	56 IU/l	VZVIgG	37.9 (+)
Ba	0 %	ALT	20 mg/dl	IgM	0.36 (+)
Eo	0 %	ALP	345 IU/l	HSV IgG	6.2 (+)
Sta	24 %	LDH	345 IU/l	IgM	0.74 (+)
Seg	44 %	γ GTP	165 IU/l	麻疹 IgG	103 (+)
Lym	18 %	UN	9.0 mg/dl	IgM	0.87 (+)
A-Lym	1 %	CRTN	0.49 mg/dl		
S-IL2R	1560 U/ml	Na	137 mEq/dl		
		Cl	104 mEq/dl		
		K	4.3 mEq/dl		
		Glu	84 mg/dl		
		CRP	10.48 mg/dl		

上記以外の入院時身体所見はカルテ上確認できなかった。

血液検査所見は（表1）に示す。

入院後経過:入院後よりSpO2低下し、酸素経鼻2Lを開始した。また化膿性の口内炎を疑い、FMOX 1g×2/dayを開始した。その後も口内炎の改善乏しく口腔内の症状から天疱瘡を疑ったため、第6病日より抗デスモグレイン抗体の結果判明を待たずにプレドニゾロン40mg/dayの投与を開始した。第7病日には入院時の喀痰培養からMRSA・Pseudomonas aeruginosaが検出されたが、貪食像は認めなかった。第8病日より呼吸状態の急激な悪化を認めたため第9病日内科紹介受診となった。第9病日までの経過を（図2-1）に示す。この時点の身体所見は口内炎は初診時から大きな変化なく、血性痰を認め、胸部聴診で上肺野に湿性ラ音を聴取した。また全身に皮疹は認めなかった。第9病日に胸部CT撮影し、両下肺を中心に陳

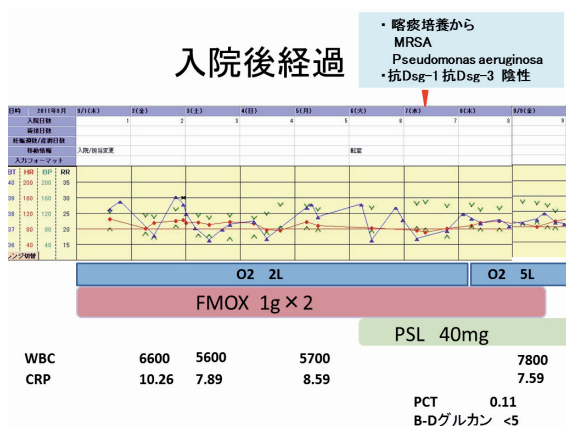


図 2 - 1

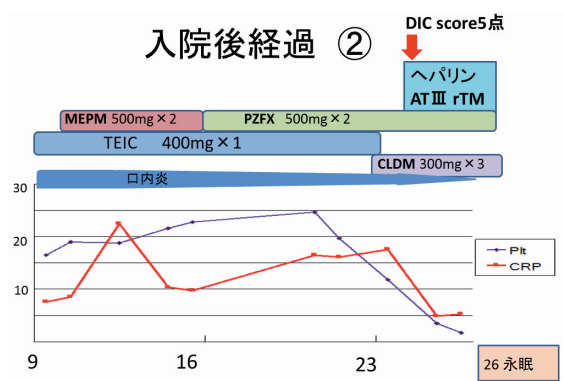


図 2 - 2

旧性の誤嚥性肺炎を疑う浸潤影を認めた。（図3-1, 3-2）この検査結果より、第9病日よりMEPM500mg×2・TEIC 400mg×1を開始し、プレドニゾロンは中止とした。その後も口内炎は軽快傾向にあったが、発熱・呼吸状態は不変であった。第16病日にはMEPM500mg×2をPZFX 500mg×2に変更した。第20病日には喀痰培養よりグラム陽性球菌貪食像を認め、MRSA・Pseudomonas aeruginosaが検出された。また経過中血液培養はいずれも陰性だった。第20病日に追加した血液検査結果を以下に示す。
 ・プロカルシトニン 1.36 ng/ml
 ・IgG 2367 mg/dl
 ・RF 521 U/ml
 ・C₃ 40 mg/dl C₄ 9 mg/dl CH50 14 U/ml
 また第24病日には抗核抗体640倍、MPO-ANCA 10U/ml未満、PR-3 ANCA 10U/ml未満が判明した。

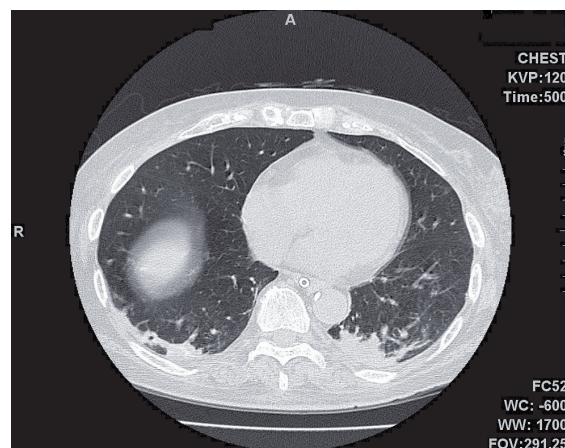


図 3 - 1

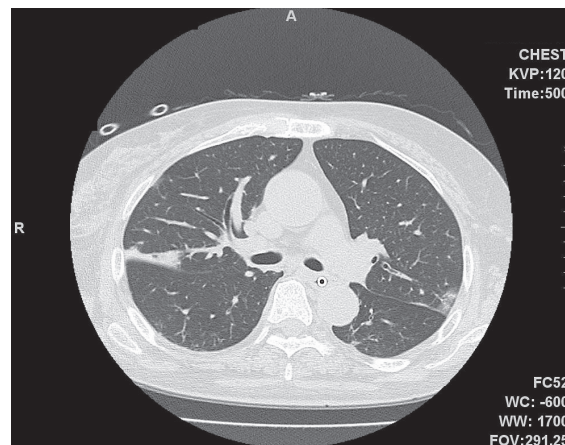


図 3 - 2

第23病日より急な血小板減少、肝胆道系酵素の上昇、腎機能の悪化を認め、第25病日には旧厚生省基準でのDICスコア5点となったためDICと診断した。同日よりヘパリン・AT-III製剤・リコンビナントトロンボモジュリンの投与を行ったが、第26病日に永眠した。第9病日以降の経過を（図2-2）に示す。

家族から病理解剖の承諾を得たため死後病理解剖を施行した。

病理

肺：肉眼所見では、胸部レントゲンの肺炎像に一致した背側のうっ血が見られた。病理所見では好中球の浸潤、繊維化がみられ、炎症のピークは過ぎているが肺炎を示す所見が認められた。また、一部に肺胞出血を認めた。（図4-1, 4-2）

舌・喉頭・食道：肉眼的に軽度の粘膜出血を認めた。病理所見では、舌、喉頭蓋にびらんが見られた。食道では明らかなびらんは認めないが、

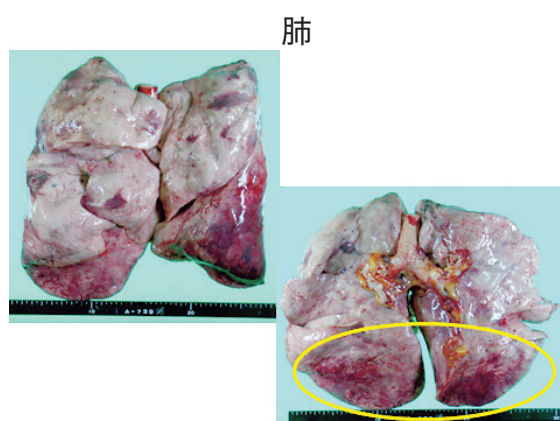


図4-1

左下肺

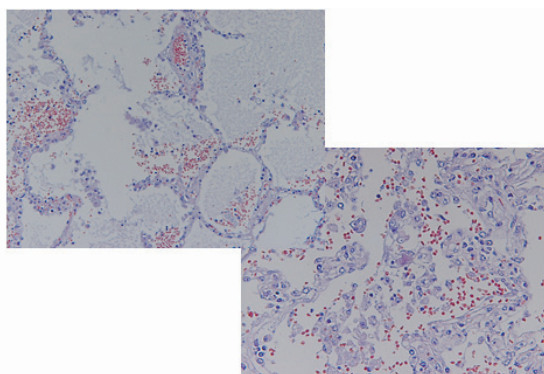


図4-2

上皮下に細胞浸潤があり、炎症の存在を認めた。

胃・小腸・大腸：粘膜に肉眼的には軽度の発赤が見られるが、病理所見では明らかなびらんや潰瘍の所見は認めなかった。

肝臓：断面像では左葉、右葉ともに一部梗塞を認めた。病理像では中心静脈中心性に肝細胞

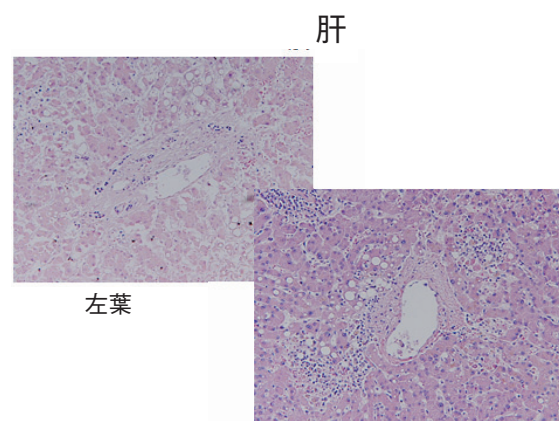


図5

腎・副腎

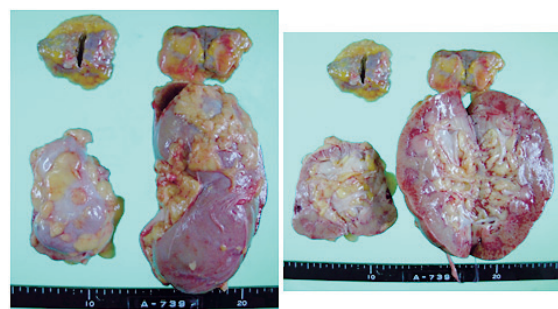


図6-1

右腎

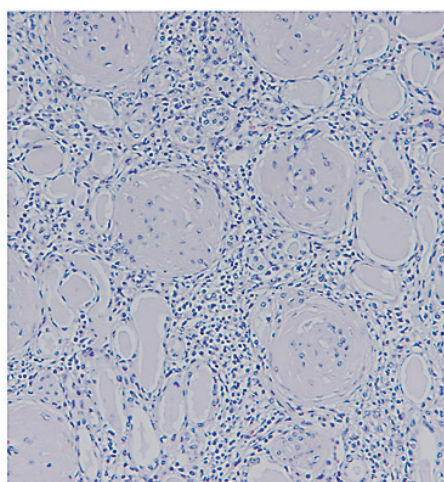


図6-2

胞壊死を認め、shock liverを疑う所見であった。
(図5)

腎臓：肉眼所見では、右腎の著明な萎縮と腎盂拡張、左腎の代償性肥大を認めた。病理所見では、左腎には明らかな糸球体・尿細管病変は認めないが、右腎では腎機能不全による糸球体・尿細管の癒着化、著明な細胞浸潤が認められた。ただしこれらは慢性的な変化であり、今回のエピソードとは無関係と考えられる。(図6-1, 6-2)

これまでの所見で、肺炎、口腔内びらんを認めたが、いずれもピークを過ぎている所見であり、肝細胞壊死もDICに随伴する所見であった。このためほかに病状悪化の原因となる所見はないか更なる検索を行った。肺の病理像では肺全体に動脈炎の所見が見られた。さらに全身の検索を行ったところ、喉頭や食道、卵巣、子宮でも動脈炎が認められた。(図7-1, 7-2) また、左腎、脾臓、リンパ節では静脈炎が認められた。(図7-3, 7-4) 一方、大動脈では軽度の石灰化を認めるのみで、明らかな炎症所見は認めな

動脈炎

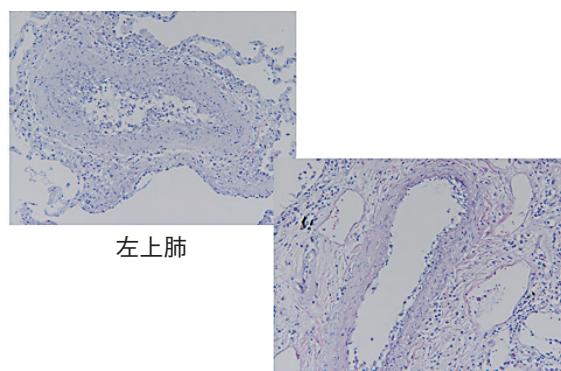


図7-1 左上肺 右中肺

動脈炎

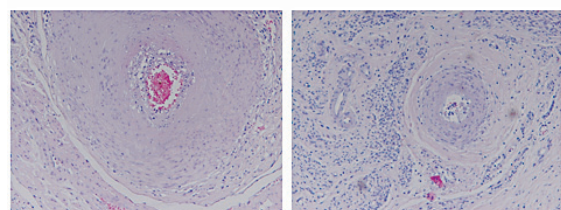


図7-2 卵巣 子宮

図7-2

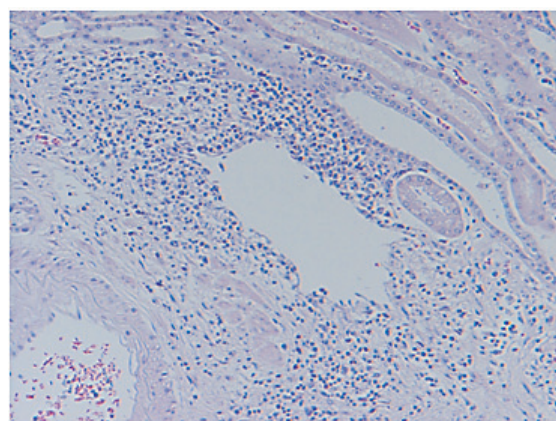
かった。心臓にも異常所見は認めなかった。

病理学的診断としては以下の通りである。

- ・全身性血管炎（中小動静脈）
- ・肺炎
- ・口腔内びらん
- ・肝細胞壊死
- ・右腎萎縮

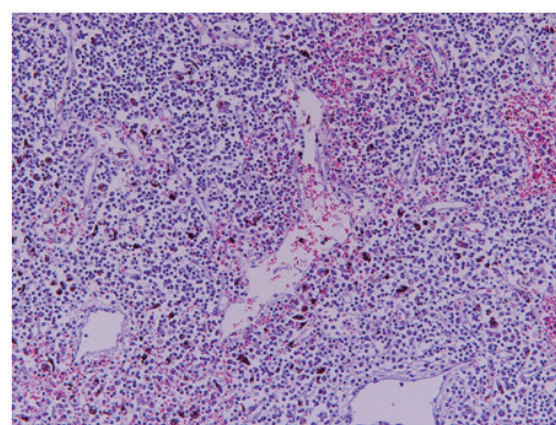
考察：当初本症例においては臨床所見から細菌性肺炎からDICを合併し、DICの多臓器不全のために不幸な転機に至ったと考えていた。しかしながら、病理解剖所見にて中小動静脈の血管炎を認めたため、この血管炎が肺炎とは別にDICの基礎疾患として存在していたと考えられた。本症例では抗好中球細胞質抗体（ANCA）

静脈炎



左腎
図7-3

静脈炎



胸腔リンパ節
図7-4

は陰性であり、中小血管での頻度の高いANCA関連血管炎は考えにくい。また抗核抗体(ANA)の高値、またてんかん等の精神症状の合併、口内炎の存在などから血管炎の原因としてSLEがもっとも疑わしい。しかしながら、抗ds-DNA抗体などの特異抗体は計測されておらず、アメリカリウマチ協会によるSLE診断基準は最大でもANA・口内炎・精神症状の3項目しか満たさない。このためSLEによる血管炎⁴⁾⁻⁵⁾が存在した可能性は疑わしいが、確定診断とするかについては慎重を期する必要があると考える。また本症例では入院前から継続して複数の抗てんかん薬を内服していた。このうちフェニトインは薬剤誘発ループスを引き起こすと報告されている⁶⁾⁻¹⁰⁾。薬剤誘発ループスとは薬剤投与によってSLE様症状を引き起こす疾患であり、薬剤の中止によって多くは急速に改善すると言われている。原因薬剤と言われているものは多く、(表2)に示す。この疾患では①薬剤の使用後にSLE様の臨床症状が出現する。②血中に抗核抗体が出現する。③薬剤の中止でループス様症状は消失する。以上3項目を満たすといわれている¹¹⁾。本症例においてはフェニトインは入院の23年前から開始されており、10年間かけて徐々に漸増し、前医入院時に225mgから175mgに減量されていた。バルプロ酸については入院27年前より開始され増減を繰り返しながら、入院時には1000mg内服していた。薬剤の中止は最後まで試みなかったため確定診断とするには慎重を要するが、この疾患が病態を修

飾していた可能性は十分に考慮する必要があると考える。

以上より本症例では肺炎ならびに全身性の血管炎が存在し、多臓器不全を伴うDICを合併したために不幸な転機に至ったと考える。この血管炎の原因としてはSLEあるいは薬剤誘発ループスの存在が疑われた。

文献

- 1) 天野宏一 ほか：自己免疫疾患薬物・化学物質誘発性自己免疫疾患薬剤誘発性ループス．日本臨床 別冊 免疫症候群 (上)：491-493, 2001
- 2) 竹内勤：薬剤誘発性ループス．最新医学 45：357-361, 1990
- 3) 柏崎禎夫 ほか：薬剤誘発性ループスSLEとの類似点・相違点および発症機序．最新医学 41：2082-2089, 1986
- 4) D Massasso et al：Ovarian vasculitis in an adult with fatal systemic lupus erythematosus. Lupus 18：364-367, 2009
- 5) 池田翔 ほか：胆嚢動脈のフィブリノイド壊死性血管炎が初発症状となった全身性エリテマトーデスの1例．日内会誌101：3229-3232, 2012
- 6) 横山勝利 ほか：Phenytoinによる薬剤性SLEが考えられた1例．精神誌 111：1446, 2009
- 7) 田崎茂 ほか：精神神経症状で初発した薬剤誘発性SLEの1例．臨精医 12：1135-1144, 1983
- 8) 斎藤嘉美：Phenytoinによる再生不良性貧血発症とループス様症候群及び肝障害発症の2例．内科63：123-127, 1989
- 9) 縄手満 ほか：抗けいれん剤による薬剤誘発性ループスと考えた13歳男性例．臨小児医 56：56, 2008
- 10) 濱口儒人 ほか：薬剤誘発性ループス．皮膚アレルギーフロンティア 9：87-91, 2011
- 11) 宮脇昌二：薬剤によって起こるSLE．リウマチ科 1：798-805, 1989

表2 薬剤誘発ループスの原因薬剤

プロカインアミド
ヒドララジン
メチルドパ
クロルプロマジン
キニジン
スルファサラジン
抗けいれん薬
抗甲状腺薬
抗TNF α 製剤

平成24年度 CPC症例報告 No.3 癌性リンパ管症を伴った4型大腸癌の一例

臨床研修部 城田 佑子、土田麻里子
内科 三浦 翔、森下 博文
病理診断科 藤澤 真義、内野かおり

Key words : lymphangitic carcinomatosis、Diffusely infiltrating carcinoma of the colon

はじめに

4型大腸癌は、進行大腸癌のうち0.5%-1.3%と頻度が低く腸管長軸方向にびまん性に発育進展するもので、限局した部位に腫瘤や潰瘍形成をすることがないため腹痛や腸閉塞などの臨床症状をきたしにくく予後不良とされる。今回我々は、癌性リンパ管症で発症し、急速な転帰を辿り死亡した4型大腸癌の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

【患者】89歳女性

【主訴】呼吸困難、全身浮腫

【現病歴】2011年12月22日、全身浮腫を主訴に当院循環器内科を受診。肘レベル以下に浮腫著明、また右腋窩に硬いリンパ節を複数触知した。エコー、CT等で精査の結果、大腸癌・膀胱癌・多数のリンパ節転移、腹壁転移が疑われ同日内

科に紹介となった。

まずは外来にて原発巣の検索を行うこととなった。大腸内視鏡は希望されなかった。

2011年12月27日尿細胞診、膀胱腫瘍生検施行。

2012年1月4日膀胱腫瘍組織結果：「病変全体が壊死して石灰化しつつある状態。変性した細胞も多く認められ、腫瘍の可能性も疑われるが確定は困難」

2012年1月5日腋窩リンパ節生検施行。同日帰宅後から労作時呼吸困難が出現したため1月6日内科受診。精査加療目的で緊急入院となった。

【既往歴】なし

【家族歴】なし

【生活歴】飲酒、喫煙習慣なし

【現症】

身長146.5cm 体重55kg、体温37.2℃、脈拍106bpm、血圧118/64mmHg、SpO2 95% (room air)、意識清明、眼瞼結膜貧血あり、頸部リンパ節腫脹なし、心音；整 収縮期雑音あり、呼吸音；呼気時wheezingあり、腹部；膨満著明

表1 入院時検査所見①

◆血液検査	<生化学>
<CBC>	TP 4.6 g/dl
WBC 14000/ μ l	Alb 1.6 g/dl
Bas 1% Eos 0%	T-Bil 0.3 mg/dl
Sta 5% Seg 86%	AST 20 IU/l
Lym 5% Mon 2%	ALT 9 IU/l
RBC 291万/ μ l	ALP 288 IU/l
Hb 8.1 g/dl	LDH 381 IU/l
Pit 18.5万/ μ l	ChE 68 IU/l
<凝固系>	γ GTP 12 IU/l
PT 92% APTT 34.8秒	UN 12.3 mg/dl
	Cr 0.36 mg/dl
	Na 136 mEq/l
	Cl 101 mEq/l
	K 3.7 mEq/l
	Ca 7.0 mg/dl
	Glu 124 mg/dl
	CPK 91 IU/l
	CRP 4.25 mg/dl

<血液ガス>
PH 7.502
PCO2 34.2 mmHg
PO2 62.6 mmHg
HCO3 26.2 mmol/l
BE 3.1 mmol/l
Lactate 20.80 mg/dl

◆尿検査
比重 1.020
PH 6.0
エステラーゼ (2+)
亜硝酸塩 (+)
赤血球 800/HPF

表2 入院時検査所見②

<便潜血>	<免疫学的検査>
Hb定性 (+)	TSH 7.18 μ IU/ml
Hb定量 1200.0	FT3 1.6 pg/ml
	FT4 0.89 ng/dl
<感染症>	AFP 1.0 ng/ml
HBsAg 陰性	CEA 7.6 ng/ml
HCV 陰性	CA19-9 101.4U/ml
	BNP 105.6 pg/ml
	sIL2-R 1030 U/ml

圧痛なし、腹壁に小豆大～大豆大の硬結を多数触知、上肢・下肢に浮腫著明、右腋窩に鶏卵大～うずら卵大の硬いリンパ節、その他左腋窩、両鼠径部等にリンパ節を多数触知

【検査所見】

(表1)(表2)

胸部レントゲン (Fig. 1)；初診時より明らかな両側胸水の増加あり

心エコー；EF60.9%、壁運動異常なし、心房心室サイズのバランス異常なし

腹部CT (Fig. 2)；上行結腸に異常壁肥厚あり大腸癌を疑う像。左腎、膀胱にも腫瘤影あり。腋窩、大動脈周囲、総腸骨、外腸骨動静脈周囲、鼠径部など多発性にリンパ節腫脹、また軟部にも多数の腫瘤を認めた。全体的に浮腫をきたしていた。

胸部CT (Fig. 3)；胸水貯留を認めるが、心拡大や下大静脈、肝静脈の拡張はなかった。肺野の粒状影、小結節は全体に広がっていた。小葉間隔壁の肥厚が目立ち、リンパ管への侵襲が示唆された。右下肺には圧迫性無気肺を認めていた。

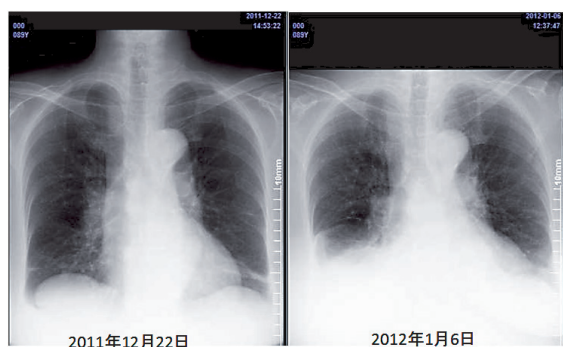


Fig. 1 (胸部レントゲン)

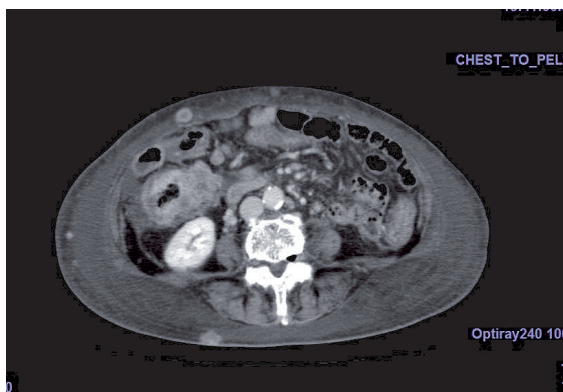


Fig. 2 (腹部CT)

【入院後経過】

2013年1月6日入院後、原発不明だが癌の多発転移、癌性リンパ管症の疑いと症状説明し、DNRの方針となった。furosemide 20mg/日内服、酸素0.5L/分投与を開始した。1月10日尿細胞診結果報告；Class V Urothelial carcinoma疑いと判明。呼吸苦の増悪、胸部レントゲン上肺血管陰影も増強し、酸素3L/分に増量、またFurosemideも40mg/日に増量した。食事摂取、内服も不可となり中心静脈カテーテルを挿入した。1月12日呼吸困難、頻呼吸、喘鳴著明、胸部レントゲン上胸水が増加した。急速に呼吸状態が悪化し、1月13日死亡した。

同日、1月5日に施行した腋窩リンパ節生検の結果報告があり、非常に低分化のadenocarcinomaを認め、免疫染色の結果CK20 focal陽性、CDX2陽性であり大腸原発が示唆された。

臨床診断としては、大腸癌の多発転移、癌性リンパ管症が考えられたが、以下の問題点が挙がった。

- ① 癌の原発巣は大腸で正しいか。本症例のように急激な経過を辿る大腸癌はあるのか。
- ② 癌性リンパ管症の診断は正しいか。
- ③ 死因は何か。

【病理所見】

体表を観察すると全身に強い浮腫を認め、特に下肢の浮腫が強かった。

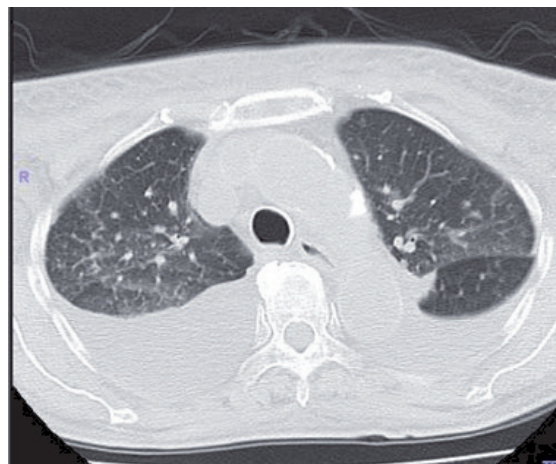


Fig. 3 (胸部CT)

頸部と腋窩リンパ節を触知し、最も大きい表在リンパ節は左腋窩リンパ節で4cm径であった。また腹部に皮下結節を複数個認めた。

(1)大腸

肉眼所見：腹水は黄色透明で少量であった。横行結腸、肝弯曲部に腫瘤を触知し、同部では壁側腹膜が腫瘤に癒着していた。腸間膜に肉眼的に確認できるような結節は認めなかった。腫瘤部分を切り開くと上行結腸全体と横行結腸の一部に、長軸方向に広がる4型大腸癌を認めた (Fig.4A, 4B)。大きさは90×40×45mmで、腫瘤近位のリンパ節と腹膜が癒着していた。壁は全周性に壁肥厚しており、正常の粘膜構造は消失していた。

病理所見：粘膜から漿膜側まで全層性に腫瘍細胞を認めた。内腔に近いところでは腫瘍細胞

は癒合腺管、櫛状構造を形成している中分化腺癌と腺管構造の不明瞭な低分化癌を認めた (Fig.5A, 5B)。深部では低分化腺癌が主体であり、筋層を破壊するように浸潤し、壁の層構造は消失していた、一部粘液癌も認めたが、全体としては低分化腺癌が主体であった。またリンパ管や静脈への浸潤が著明であった。

(2)膀胱、尿管

肉眼所見：膀胱内に腫瘍を認め、右尿管は拡張していた (Fig.6A)。右尿管口で、内腔に突出する24×25×15mmの腫瘍を認めた (Fig.6B)。病理所見：腫瘍の表層には正常の膀胱粘膜を認め、その直下に低分化腺癌を認めた (Fig.6C)。このことから尿路上皮癌ではなく、大腸がんの低分化腺癌の転移が疑われる。膀胱の筋層内や右尿管口付近に同様の低分化腺癌の転移を認め



Fig.4A

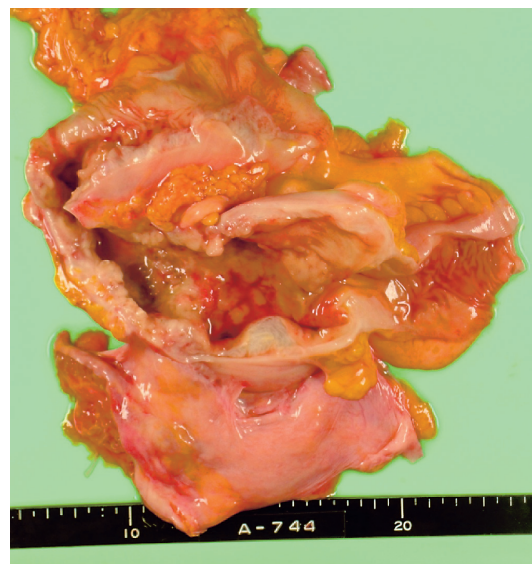


Fig.4B

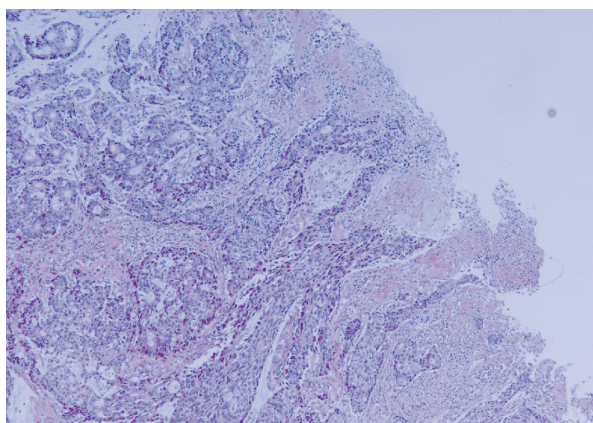


Fig.5A

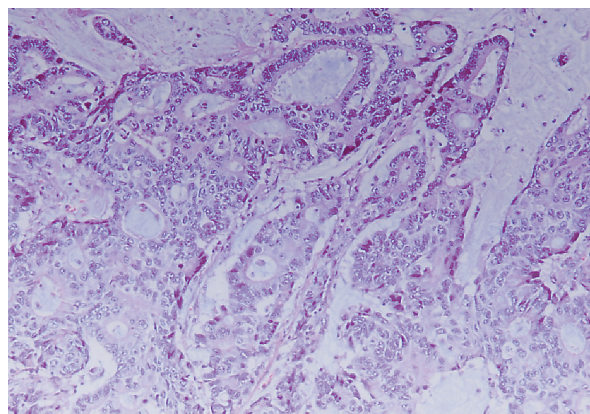


Fig.5B 拡大図

た (Fig.6D)。

(3)腎臓

肉眼所見：右腎の腎盂は拡大し、水腎症を認めた。左腎下極の腎盂周囲に転移巣を認めた (Fig.7A)。

病理所見：両腎ともに、腎盂から腎実質に及ぶ低分化腺癌の転移を認めた。主に腎盂を中心に転移巣があり、リンパ管を主体に広がっていた (Fig.7B, 7C)。左尿管では上皮直下に転移を認め、尿管内に突出していた。

(4)肺

右胸水は100ml、左胸水500mlで、黄色透明の胸水を認めた。胸膜に癒着は認めなかった。右肺は340g、左肺は410gで正常範囲内であった。肉眼所見：両肺のほぼ全域に粟粒大の転移巣が散在していた。左下葉は含気が低下していた (Fig.8A)。気管・気管支、肺動静脈に明らかな塞栓物質は認めなかった

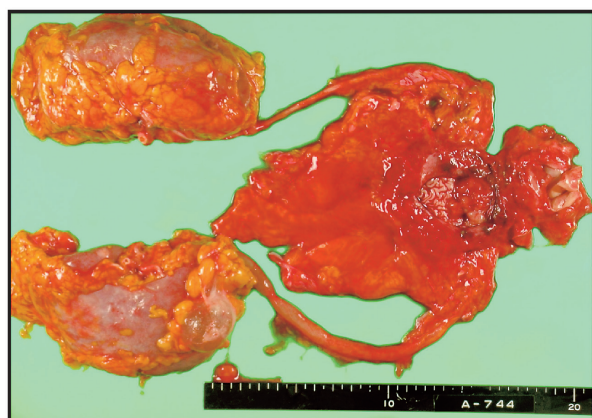


Fig.6A

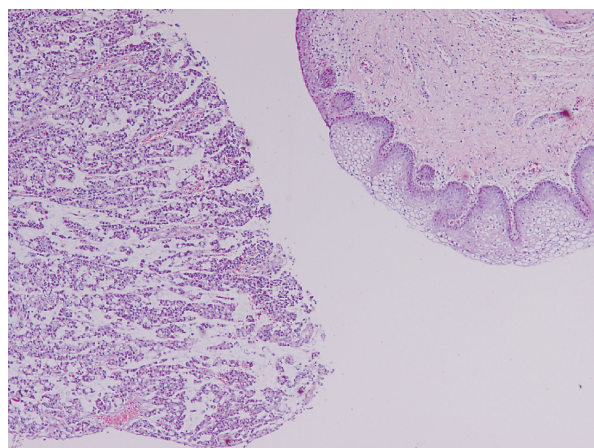


Fig.6C

病理所見：両側のほぼ全域に5mmまでの小さな転移巣が散在していた。肺胞壁の肥厚はほとんど見られず、肺胞腔も保たれていた (Fig.8B)。血管周囲のリンパ管内に腫瘍細胞が充満し、リンパ管が高度に拡張している像を多数認め、癌性リンパ管症に一致する所見であった (Fig.8C, 8D)。一部の転移巣ではリンパ管壁が破綻し、腫瘍が肺胞腔内に浸潤している像を認めた。左下葉の一部に、肺胞腔内への炎症細胞の浸潤を認めた。肺胞構造は比較的保たれており、気管支炎に一致する所見であった。

(5)肝臓

肉眼所見：軽度の萎縮を認めたが、表面平滑で辺縁であった。右葉表面に約10mm大の転移を認めた (Fig.9A)。

病理所見：右葉に肉眼で確認できた部位に低分化腺癌の転移を認めた (Fig.9B)。背景肝に大滴性脂肪沈着が中等度みられた。

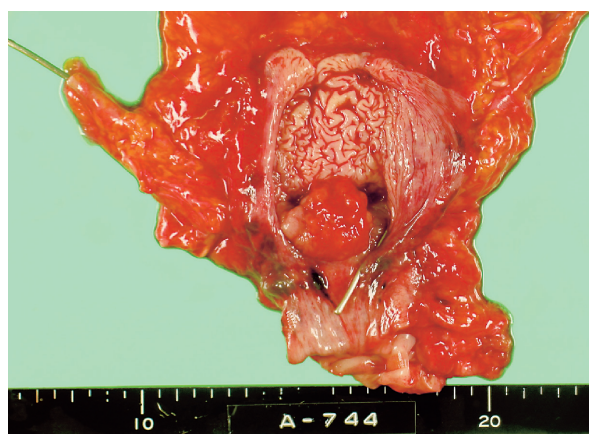


Fig.6B

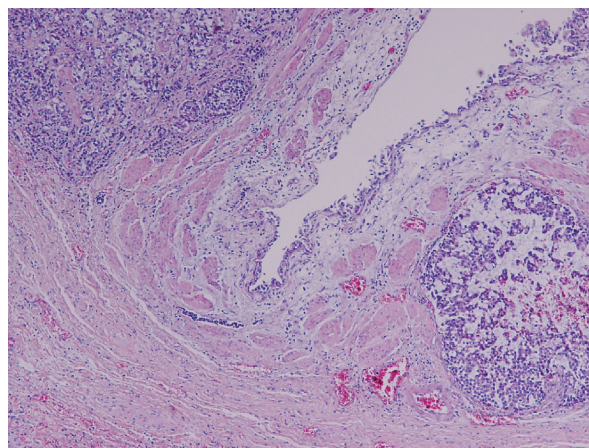


Fig.6D

(6)心臓、甲状腺、副腎、右心房、脾臓、脊椎に低分化腺癌の転移を認めた。

以上より、病理診断は

1. 大腸癌：4型、上行結腸～横行結腸、90×40×45mm、低分化腺癌
浸潤：腸間膜
転移：甲状腺、両側肺、心臓、肝臓、両側副腎、両側腎臓、左尿管、膀胱(右尿管口)、脾臓、骨髄、皮下、リンパ節
2. 癌性リンパ管症、気管支肺炎
3. 脂肪肝
4. 右水腎症

【考察】

(1)4型大腸がんについて

本症例の大腸がんは4型であり、かなり頻度の低い疾患である。この4型大腸がんの特徴に

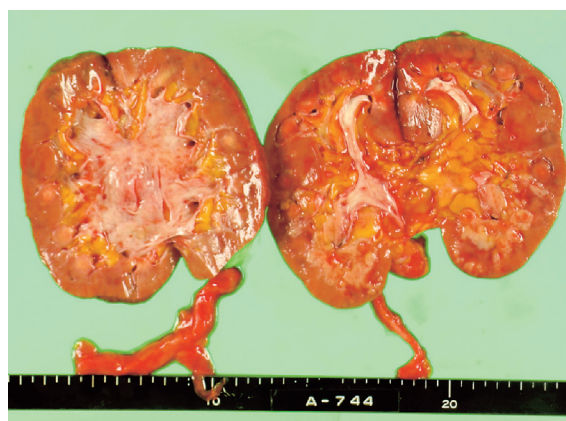


Fig.7A

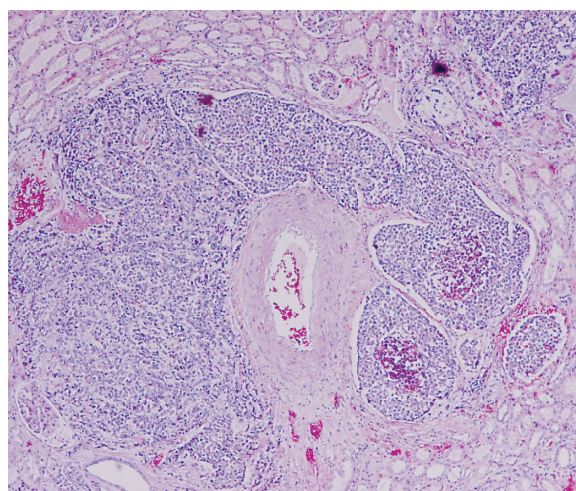


Fig.7B：HE染色

について簡単にまとめてみたい。

腸管長軸方向にびまん性に発育進展し、限局した部位に腫瘤や潰瘍形成をすることがないため、腹痛や腸閉塞などの臨床症状をきたしにくく進行がんとして発見されることが多い。

1年生存率42.9%、3年生存率7.1%、4年以上の生存例の報告はなく、かなり予後の悪い疾患である。治療法としては根治切除できる例は少なく、化学療法では5-FUが比較的有効であったという報告がわずかにあるものの、有効な治療法は確立していない。死因は遠隔転移よりも癌性腹膜炎や後腹膜浸潤による腎不全などが多い。

病理組織学的には他の組織型と比較して、腫瘍の大きさが大きいこと、低分化癌が多いこと、腹膜転移・リンパ節転移が多いことが特徴である。浸潤様式によって病理組織学的に①lymphangiosis (LA)型 ②scirrhous (SC)またはlinitis plastic (LP)型 ③muconodular (MN)型の3つに分類されることが多い。①lymphangiosis (LA)型は37-47%を占め、腫瘍細胞が経リンパ管性に腸管壁を垂直および水平方向に広範囲かつびまん性に進展するもので、腫瘍細胞が拡張したリンパ管内を浮遊ないしは内腔を閉塞する所見が腸管壁の随所で確認されるものである。②scirrhous (SC)またはlinitis plastic (LP)型は33%を占め、腫瘍細胞が腸管壁を垂直および水平方向に広範囲かつびまん性に浸潤増殖し、高度の線維性肥厚を来すものである。③

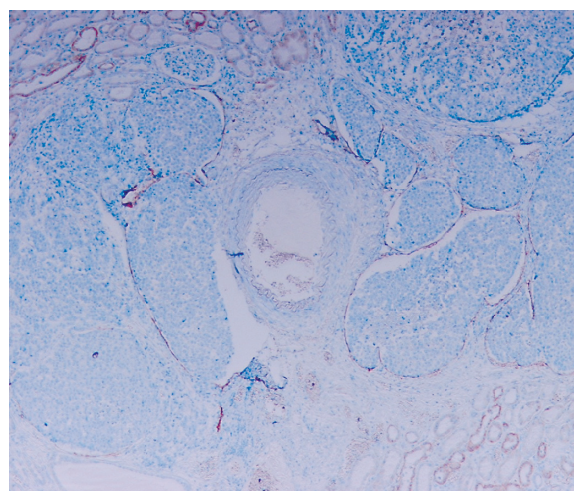


Fig.7C：抗D2-40抗体染色

muconodular (MN) 型は20-30%を占め、細胞または胞巣単位の癌細胞を含む大小の粘液結節が腸管壁を垂直および水平方向に広範囲かつびまん性に浸潤増殖するものである。腫瘍細胞浸潤に伴う腸管壁の破壊、消失が必発所見となっている。

この分類をふまえて本症例と比較すると、本症例は一部粘液癌も認めたが低分化腺癌を主病変とし、転移様式としてはリンパ行性が主体であり、原発巣、転移巣ともに腫瘍による高度な

リンパ管の閉塞を認めた。この点からはLA型と考えられる。しかし、典型的なLA型とは異なる点をいくつか認める。1つ目は本症例の組織型は低分化腺癌が主体であった点、2つ目は腸管壁の構造消失しており、固有筋層の破壊が強い点であり、これら二つはMN型の特徴である。したがって本症例はLA型とMN型両方の性質をもったものと考えられる。つまり、リンパ行性を主体に全身に転移し、局所では既存の構造を破壊しながら浸潤しており、かなり悪性



Fig.8A

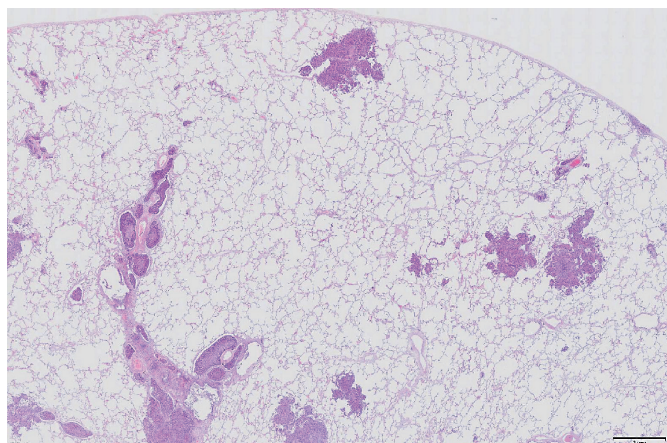


Fig.8B

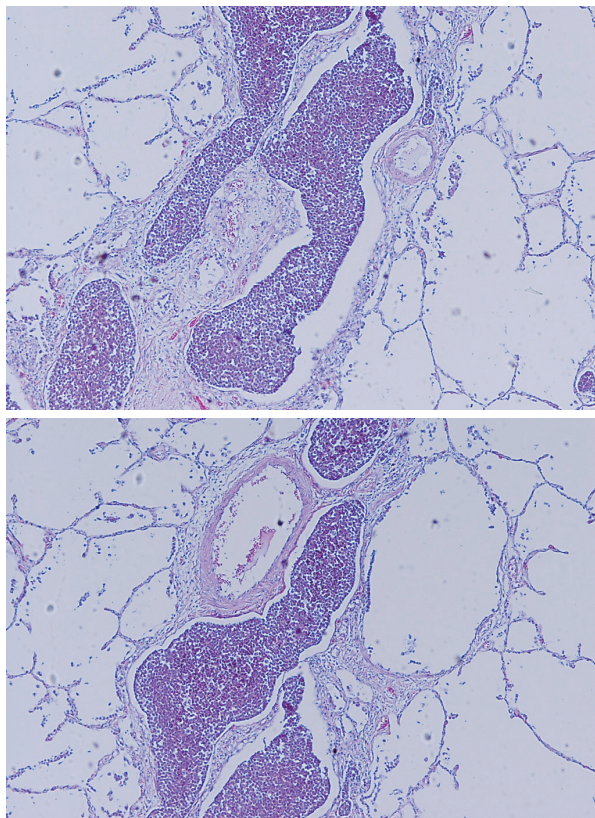


Fig.8C : HE 染色

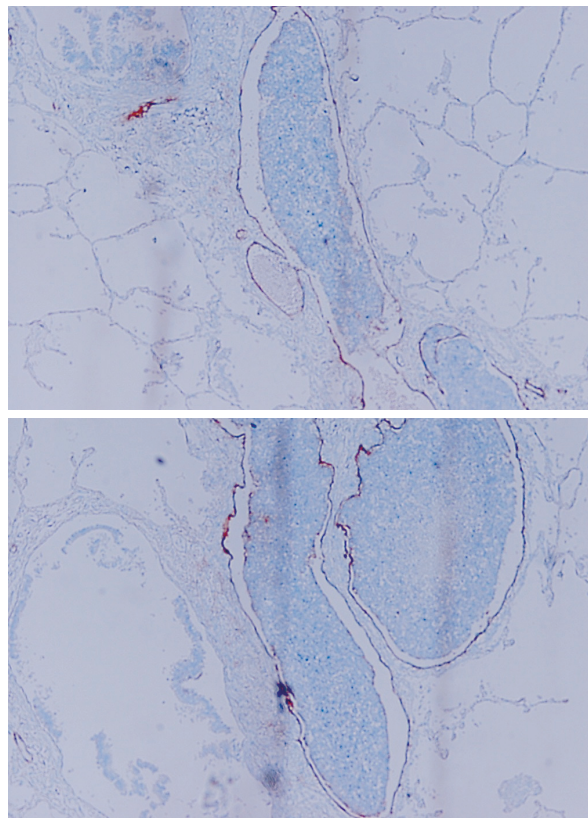


Fig.8D : 抗 D2-40 抗体染色

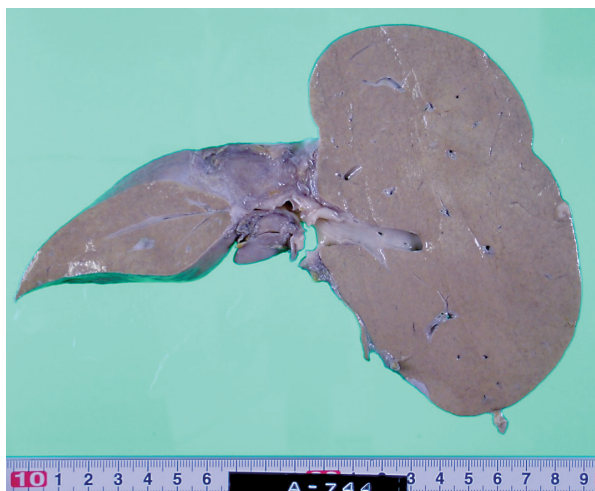


Fig.9A

度の高い腺癌であったことが予想される。

(2)癌性リンパ管症について

肺癌性リンパ管症は、癌の肺への転移の一様式であり、肺内のリンパ管内へ腫瘍細胞がびまん性に浸潤した状態である。リンパ管周囲への癌の浸潤、間質の線維化、肺胞内への癌の進展、腫瘍微小塞栓、リンパ液うっ滞、間質浮腫などにより拡散能が低下し、重度の呼吸不全、特に低酸素血症を呈する。癌性リンパ管症は発見時すでにびまん性で、胸水やリンパ節転移を有する例が多く、また他臓器転移があり癌の末期症状に近いとされ、多くの症例が3～4ヶ月以内に死亡する。本症例でも入院時より肺癌性リンパ管症を疑う所見があり癌の末期であることを示唆していたと考えられる。しかし病理所見上は肺泡構造は保たれており、1週間で死に至るほどの呼吸不全の主因とは考えにくく、脳転移などの更なる検索が必要であったと思われる。

(3)臨床所の問題点に対する病理学的考察

- ・ 原発巣は大腸癌であり、膀胱腫瘍も転移であった。
- ・ 大腸癌は4型であり、低分化腺癌の全身へ転移をみとめた。転移様式はリンパ行性が主体と考えられた。
- ・ 死因は大腸癌（低分化腺癌）の全身転移による腫瘍死であり、リンパ管閉塞による全

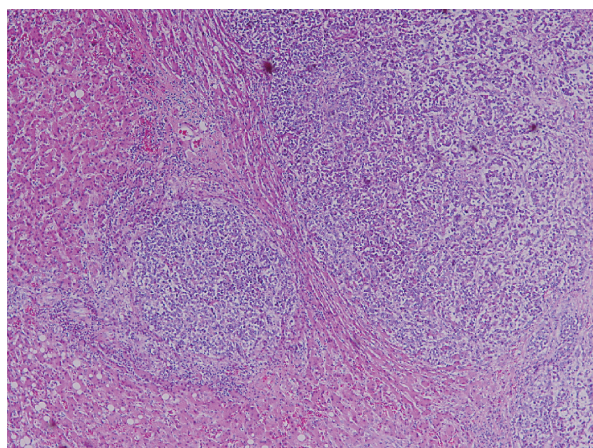


Fig.9B

身の浮腫や癌性リンパ管症による呼吸状態の悪化が死期を早めた可能性がある。

参考文献

- 1) 二村聡ほか：4型大腸癌の病理学的特徴. 胃と腸 37：137-151,2002
- 2) 清水哲男：癌性リンパ管症による呼吸困難で発症した大腸癌の1例. 日本胸部臨床 69：448-452,2010
- 3) 大江裕一郎：癌性リンパ管症の診かた. 治療 85：118-122,2003
- 4) 須田武保ほか：びまん浸潤型大腸癌20例の臨床病理学的検討. 日本大腸肛門病会誌 46：90-95,1993
- 5) 黒川幸典ほか：4型（びまん浸潤型）大腸癌の臨床病理学的検討. 日消外会誌33：176-180,2000
- 6) 小棚木均ほか：びまん浸潤型大腸癌における腸管浸潤範囲からみた診断と治療. 日本大腸肛門病会誌52：619-624,1999
- 7) 山元隆文ほか：特異なリンパ管侵襲を認めた上行結腸原発びまん浸潤型大腸癌の1例. 日消誌96：846-850,1999
- 8) 浜谷茂治ほか：びまん浸潤型大腸癌の壁内浸潤様式. 日本大腸肛門病会誌51：168-176,1998
- 9) 二村聡ほか：4型大腸癌の病理学的特徴. 胃と腸37：137-151,2002

平成24年度 CPC症例報告書 No.4 病理解剖にて診断がついた原発性硬化性胆管炎患者に 生じた胆管癌の一例

臨床研修部 高田 美穂、西脇 紀之
内科 深津 裕寿、三浦 翔
病理診断科 藤澤 真義、内野かおり

Key words：胆管癌、原発性硬化性胆管炎

はじめに

原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）は原発不明の予後不良な慢性胆汁うっ滞性肝疾患である。予後を改善することができる有効な内科的治療法は存在せず、唯一の根本的治療法は肝移植とされている。¹⁾ また、PSCには胆道癌が高頻度に合併することがよく知られている（6～20%）。²⁾ 今回、PSCの経過観察中に膵臓癌の発症と診断され加療されたが、剖検により胆管癌であることが判明した症例を経験したので報告する。

I. 臨床経過

症例：33歳 男性

主訴：A大学病院から抗癌剤治療継続目的にて紹介。

現病歴：2007年にA大学病院にて原発性硬化性胆管炎と診断され、プレドニゾロン錠4mg内服にて管理されていた。

2011年5月右上腹部痛、食欲不振、下痢を認めたため入院・精査の結果、膵頭部癌の多発肝転移と診断された。ERBD留置し6月よりジェムザール投与開始となった。ジェムザール継続投与目的に2011年7月、当院紹介となった。

生活歴：喫煙10本/日（9年間）、飲酒1L/日/2回/週（10年間）

既往歴：左眼網膜芽細胞腫（2歳時に手術 左義眼）

来院時理学所見：意識清明

身長：175cm、体重：70kg、BMI：24.2

BP：127/68mmHg HR：93bpm SpO₂：98%（room air）

眼瞼結膜：貧血なし、眼球結膜：黄染なし

頸部リンパ節腫脹：なし、呼吸音：清

心拍：整、心音：雑音なし

腹部：平坦、軟、右上腹部に軽度圧痛あり

下腿：浮腫なし

初診時検査所見

<血液検査>

WBC:	7900 / μ l	ALP:	1082 IU/l	PT:	76 %
RBC:	414×10^4 / μ l	γ -GTP:	854 IU/l	APTT:	32.5 sec
Hgb:	13.2 g/dl	BUN:	8.5 mg/dl	IgG:	1645.6 mg/dl
Hct:	38.9 %	Cr:	0.72 mg/dl	IgA:	454.8 mg/dl
PLT:	34.0×10^4 / μ l	eGFR:	101.9 ml/min	IgM:	85 mg/dl
TP:	8.1 g/dl	Na:	141 mEq/l	CEA:	7.94 ng/ml
Alb:	4.1 g/dl	Cl:	106 mEq/l	CA19-9:	542.6 U/ml
T-Bil:	7.46 mg/dl	K:	4.2 mEq/l	DUPAN-2:	5153 U/ml
D-Bil:	4.85 mg/dl	Glu:	96 mg/dl	SPAN-1:	558.0 U/ml
AST:	72 IU/l	CRP:	1.62 mg/dl	HBV:	(-)
ALT:	130 IU/l	AMY:	64 IU/l	HCV:	(-)

<画像検査>

腹部造影CT

膵頭部に造影効果を認めない約20mm大の腫瘤を認める (Fig.1a,b)

肝内に、多発性の転移性肝癌を疑う腫瘤影を認める (Fig.1c,d)

PET-CT

膵頭部、肝臓に集積を認める (Fig.2a,b,c,d)

ERCP

胆管狭窄・拡張の混在した像 (Fig.3)

臨床経過 (Fig.5)

当院紹介後は胆管炎を繰り返し、ジェムザー

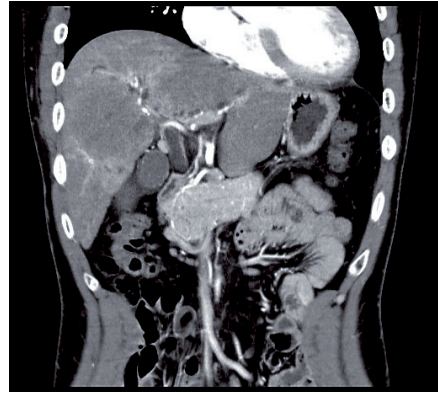


Fig.1d

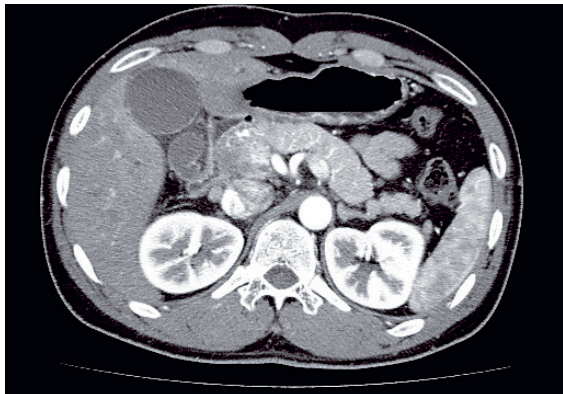


Fig.1a

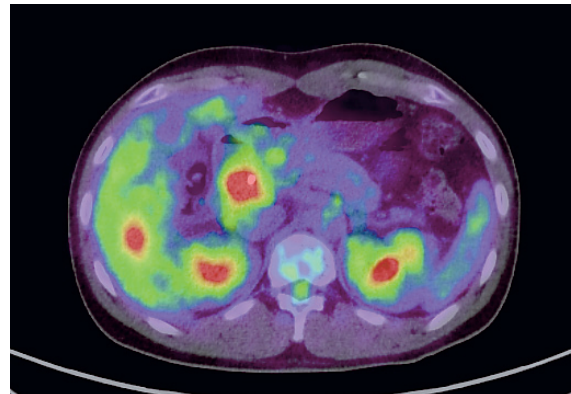


Fig.2a



Fig.1b

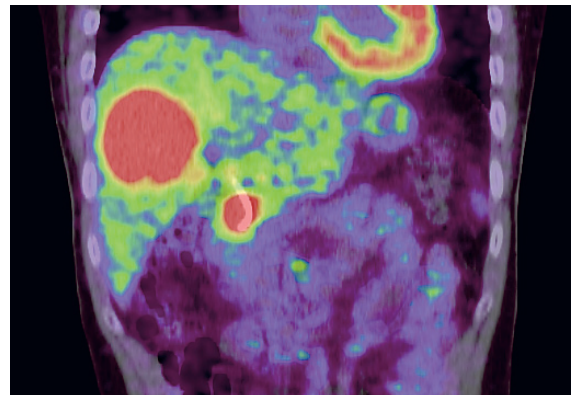


Fig.2b

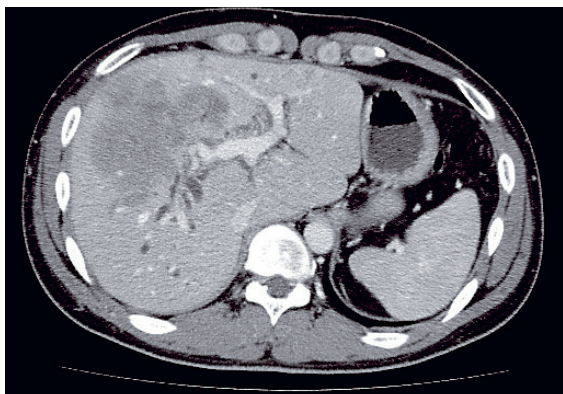


Fig.1c

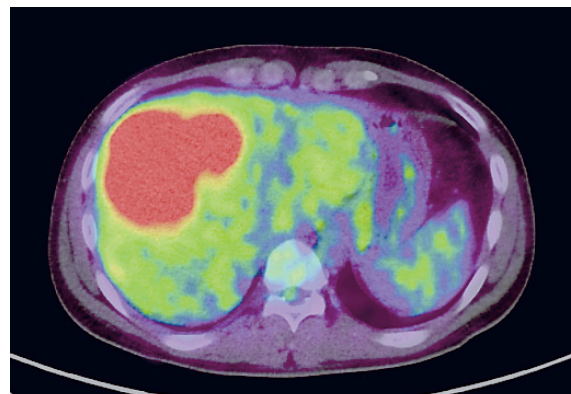


Fig.2c

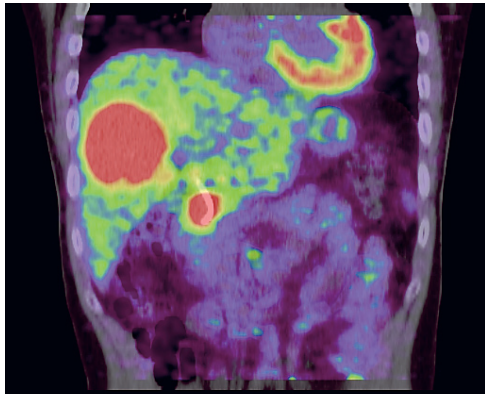


Fig.2d

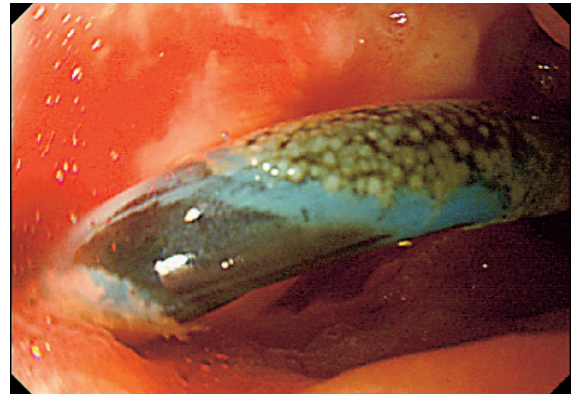


Fig.4b



Fig.3

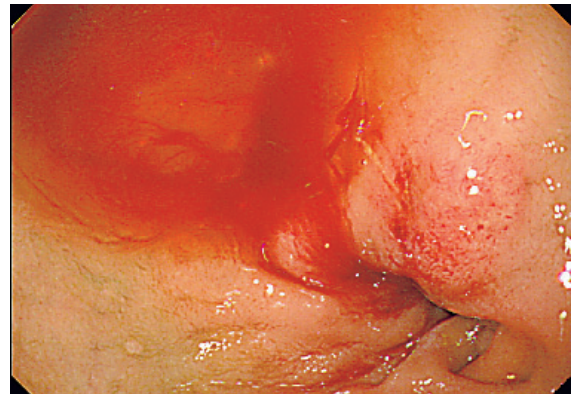


Fig.4c

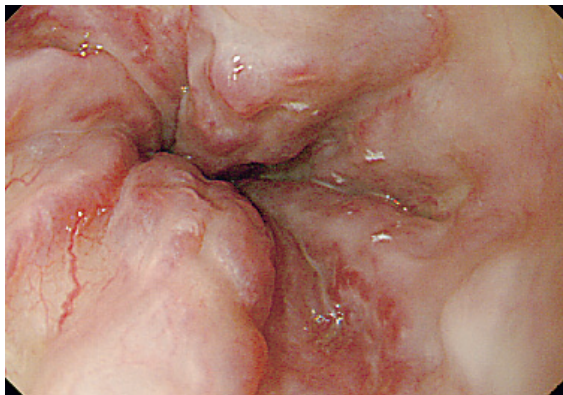


Fig.4a

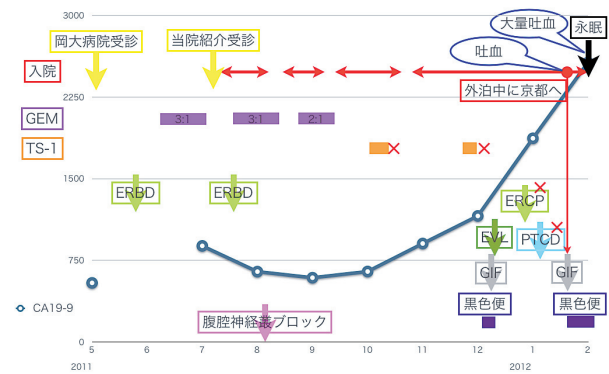


Fig.5

ルの定期的な投与は困難であった。投与量を減量して治療継続を試みるも困難であったため、TS-1へ変更し抗癌剤治療の継続を試みた。

しかし、TS-1も胆管炎の合併により継続は困難であった。腫瘍の増大が著しかったためと考えられる。2012年の12月に黒色便の精査のために施行した上部消化管内視鏡で食道静脈瘤が発見され、破裂の危険が高かったため治療を行った (Fig.4a)。また、十二指腸乳頭を観察すると、構築の乱れ、内腔の狭窄および出血が認

められたため、黒色便の原因は十二指腸浸潤した腫瘍からの出血と考えられた (Fig.4b,c)。その後は黒色便が持続的に認められ、大量吐血した日に死亡した。

臨床上的疑問点

- ・PSCに膵臓癌は合併するのか。
- ・死因は腫瘍からの出血と考えられたが、腫瘍の浸潤はどの程度であったのか。

II. 病理診断および所見

①外観

外観では皮膚黄染を認め、著明な黄疸があった。

② Vater乳頭部 (Fig.6)

腫瘍部の切り出しでは肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸を一塊として切り出しを行っている。十二指腸の前壁に切開を入れると、本来 Vater乳頭に相当する部位は崩壊し、血餅が付着しており、出血部位と考えられた。

③ Vater乳頭部腫瘍 (固定後断面) (Fig.7)

膵癌の臨床診断であったため、標本は膵臓に

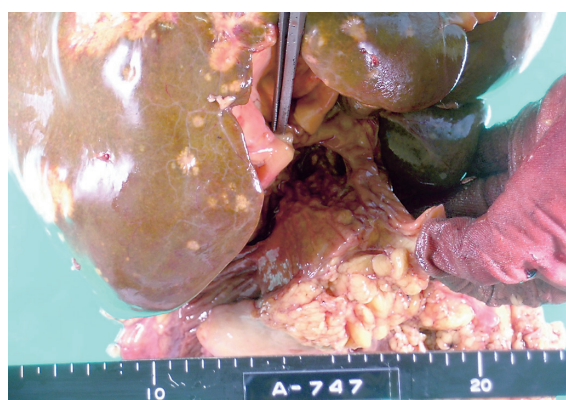


Fig.6

対して垂直に断面を入れた。断面では崩壊した腫瘍部と転移性肝腫瘍を認めた。

④ Vater乳頭部腫瘍 (HE 染色) (Fig.8,9)

腫瘍部では、既存構造は崩壊しており、腫瘍

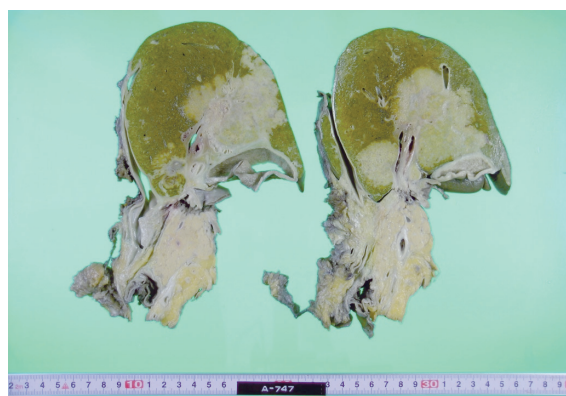


Fig.7

細胞が散在していた。崩壊部位では比較的大い動脈血管が露出しており、出血源と考えられた。

⑤膵臓 (Fig.10,11)

Vater乳頭部腫瘍はわずかに膵実質に浸潤し

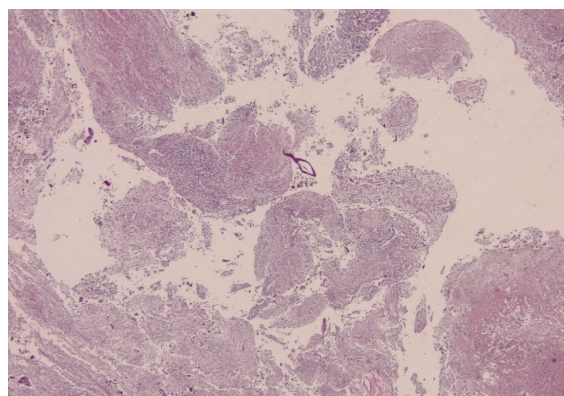


Fig.8

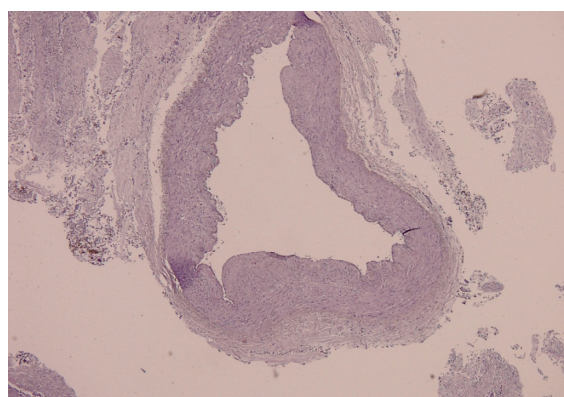


Fig.9

ていたが、腫瘍に最も近い主膵管の上皮細胞には異型細胞は認めず、全体に構造は保たれていた。膵癌としては正常膵がほとんど残存している点が合わない。

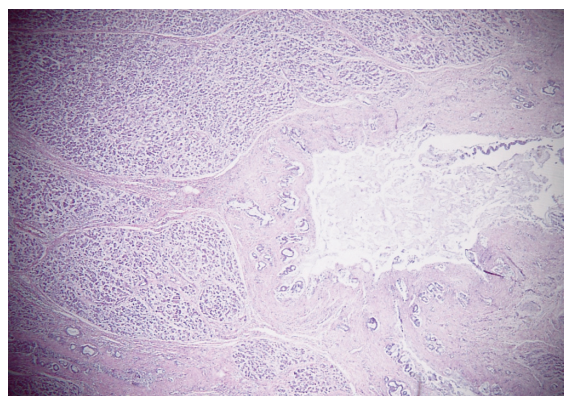


Fig.10

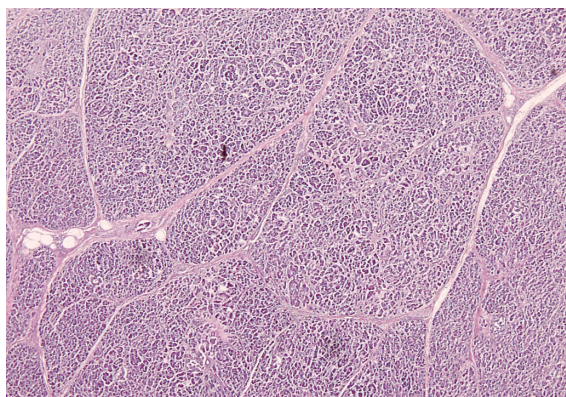


Fig.11

⑥総胆管 (Fig.12,13)

腫瘍部に連続して、下部胆管では腫瘍による内腔の閉塞や漿膜側までの浸潤を認めた。一方、上部胆管では粘膜内腫瘍を認め、膵臓の所見と併せて腫瘍は膵臓由来ではなく胆管由来と考えられた。

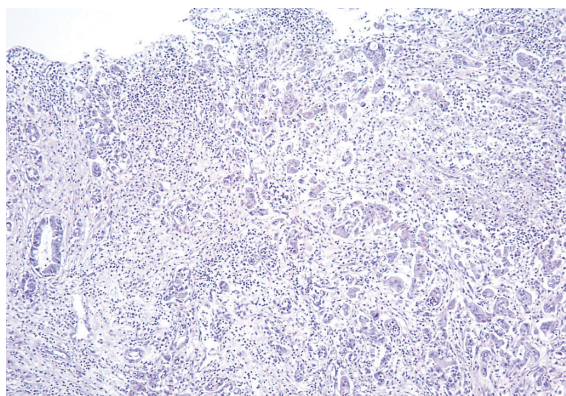


Fig.12

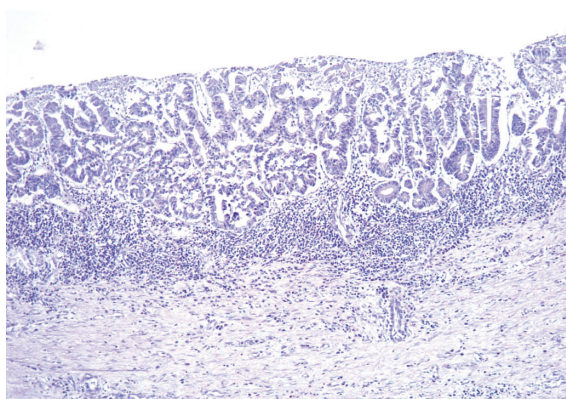


Fig.13

⑦肝内胆管 (Fig.14)

肝内胆管では、同じ胆管内で正常の上皮細胞と乳頭状に増殖する腫瘍細胞が隣接してみられ、肝内胆管からの腫瘍の発生も考えられた。

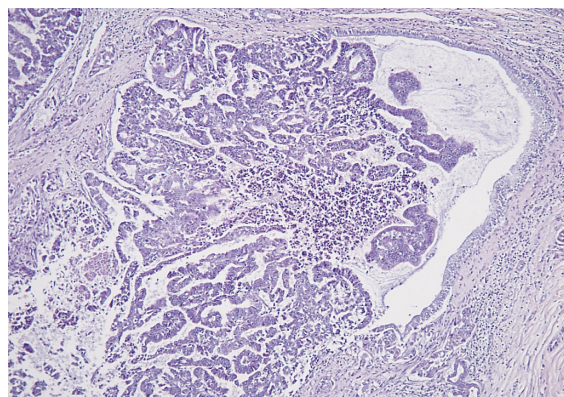


Fig.14

⑧肝腫瘍部 (Fig.15)

転移と考えられた肝腫瘍部では大半が壊死細胞で占められており、一部に viable な腫瘍細胞を認めた。

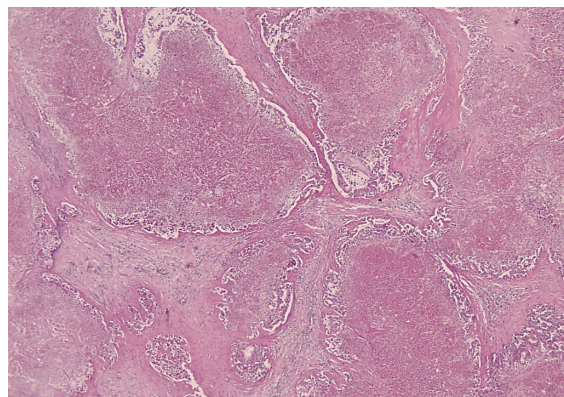


Fig.15

⑨背景肝 (Fig.16,17)

門脈域では線維化と細胆管増生を認めた。また肝細胞および細胆管内に胆汁貯留を認め、胆汁うっ滞の所見であった。以上はPSCとして矛盾しない像であった。また、肝細胞壊死を広範囲に認めたが、死戦期の循環不全によるものと考えた。

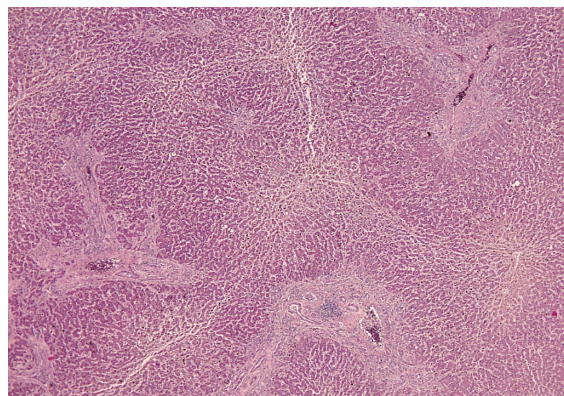


Fig.16

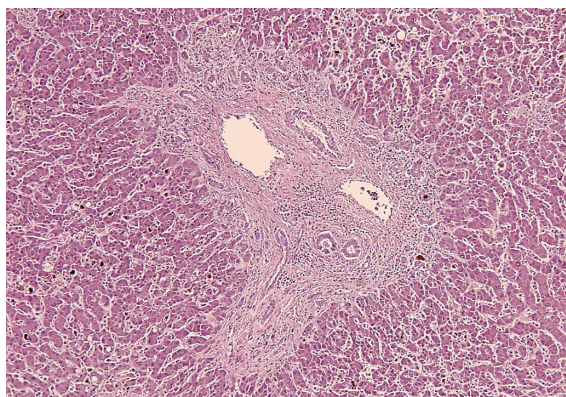


Fig.17

⑩腹部リンパ節 (Fig.18)

腺癌の転移を認めた。

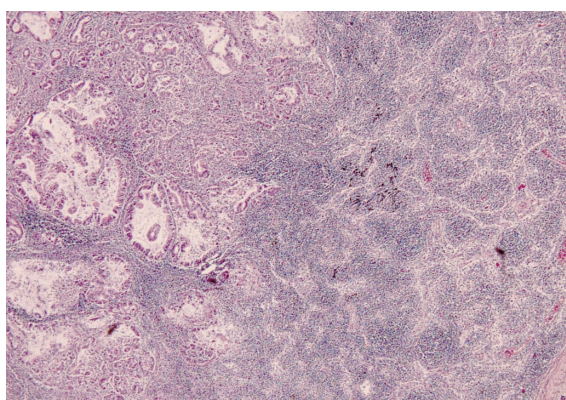


Fig.18

⑪肺 (Fig.19,20)

肉眼的には全体的にうっ血していた。胸膜直下に小結節を認め、組織学的には低分化型腺癌の腫瘍細胞を認めた。別部位の胸膜直下のリンパ管内に腫瘍細胞を認め、リンパ行性の転移が考えられた。

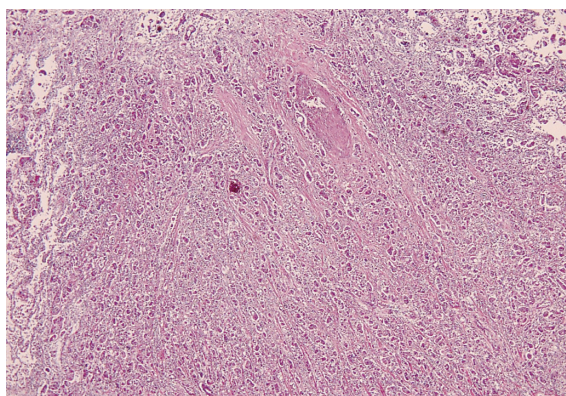


Fig.19

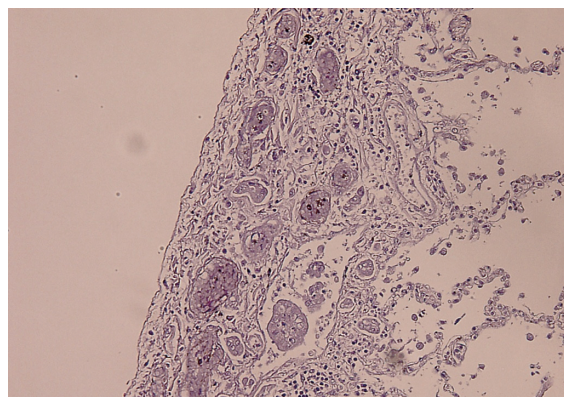


Fig.20

⑫副腎 (Fig.21)

副腎においても低分化型腺癌の腫瘍細胞を認めた。

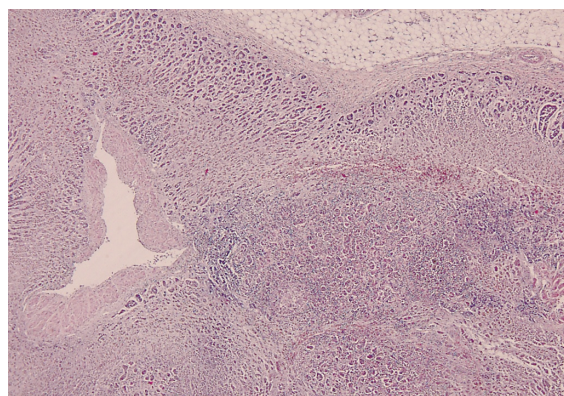


Fig.21

⑬食道 (Fig.22,23)

下部食道において肉眼的にも拡張した静脈が確認され、組織学的にも粘膜～粘膜下に静脈の増生と拡張があり、食道静脈瘤を認めた。

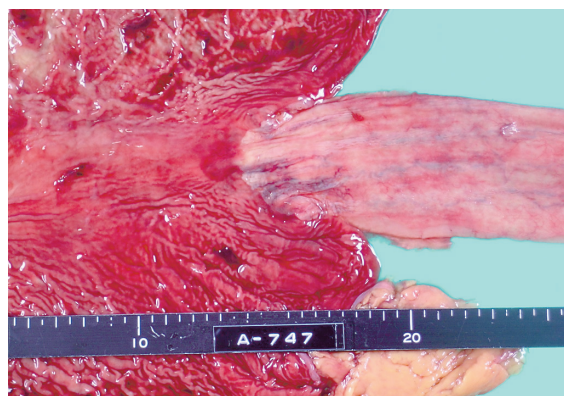


Fig.22

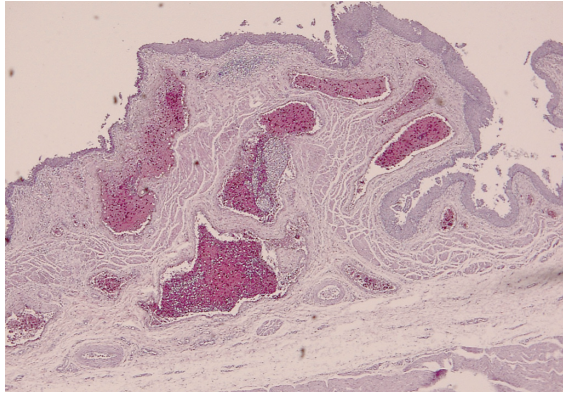


Fig.23

⑭脾臓 (Fig.24)

脾臓は重さ350gと腫大していた。

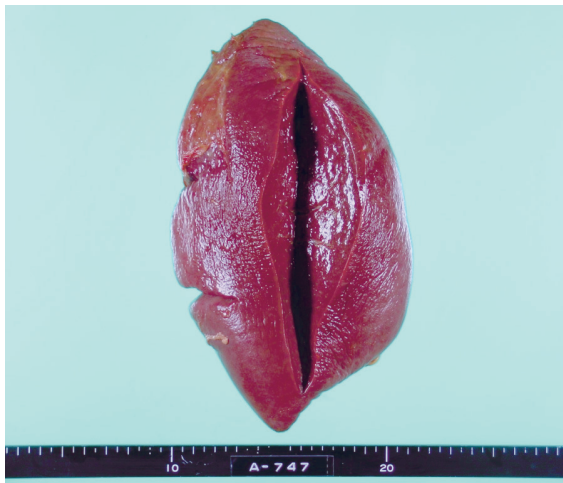


Fig.24

⑮腎臓 (Fig.25)

腎臓の断面は黄色調であり、黄疸と考えられた。

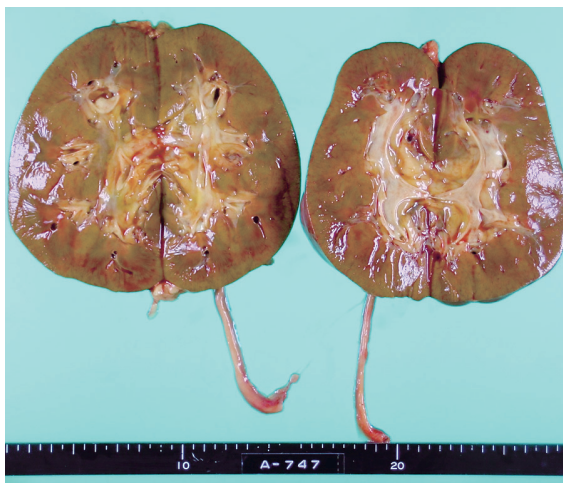


Fig.25

⑯小腸、大腸 (Fig.26,27)

明らかな組織学的異常はなく、原発性硬化性胆管炎に合併が多いとされる炎症性腸疾患や大腸癌の所見は認めなかった。

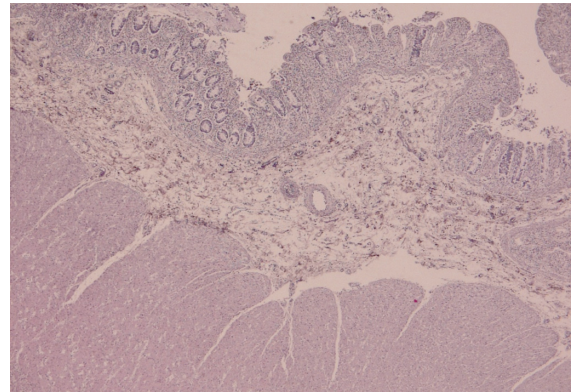


Fig.26

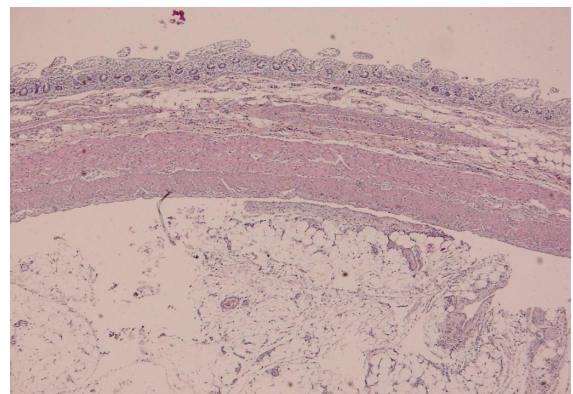


Fig.27

病理診断

- ①下部胆管癌、多発肝内胆管癌、リンパ節転移、肝転移、肺転移、副腎転移
- ② Vater 乳頭部腫瘍出血
- ③胆管狭窄：原発性硬化性胆管炎
- ④肝細胞壊死
- ⑤食道静脈瘤
- ⑥脾腫
- ⑦黄疸

死因：腫瘍出血（Vater 乳頭部）

Ⅲ. 臨床上の疑問点に対する検討

原発性硬化性胆管炎（PSC）には膵臓癌が合併するのか

➡報告例は少なく、2002年に報告された論文 1 件のみであった。従って、一般的な合併症

ではないと考えられ、実際に本症例でも原発性硬化性胆管炎の合併症として報告されている胆管癌の合併であった。

腫瘍の浸潤の程度は

➡下部胆管癌の浸潤は十二指腸・膵臓への直接浸潤があり、死因となった出血は十二指腸浸潤部からのものであった。本症例の胆管癌は同時多発性の発癌の可能性が考えられた。

IV. 考察

今回、剖検により膵臓癌ではなく胆管癌が発症していたことが判明したが、画像所見の再評価を行っても胆管癌・膵臓癌の鑑別は困難であった。膵臓癌はPSC患者に高率に発症するとする報告もあるが³⁾、報告例はこの一論文のみであり一定の見解を得ていない。一方で、PSCと胆管癌の合併のような消化器系臓器の炎症と発癌の関係はよく知られている (Fig28)⁴⁾。慢性炎症により正常な上皮細胞に遺伝子異常が蓄積し癌細胞が発生する。同時に炎症反応により腫瘍細胞の増殖や細胞死抵抗性が促進され、さらに浸潤・転移に深く関係するとされている (Fig29)。発症頻度からすると胆管癌を考えやすいが、種々の検査結果より本症例では膵臓癌の発症をより強く疑った。PSCは肝内胆管の不整な狭窄・拡張を呈する慢性炎症性疾患であり、経過観察中の癌の発症の診断が困難とされている。臨床症状や血液検査、腫瘍マーカーの評価を慎重に行い経過観察していくことが非常に重要であると考えられた。

また、本症例では既往歴に網膜芽細胞腫があった。網膜芽細胞腫は網膜芽細胞腫遺伝子 (RB1 遺伝子) の異常によって生じることが知られており、RB1 遺伝子は癌抑制遺伝子である。そのため、本症例では二次癌の発症率が高かった可能性が考えられた。柳澤の報告によると片側性の網膜芽細胞腫患者における二次癌の発症率は一般人の癌の発症率と変わらないとされており⁵⁾、本症例における胆管癌の発症と網膜芽細胞腫遺伝子の異常との関係性は低いと考

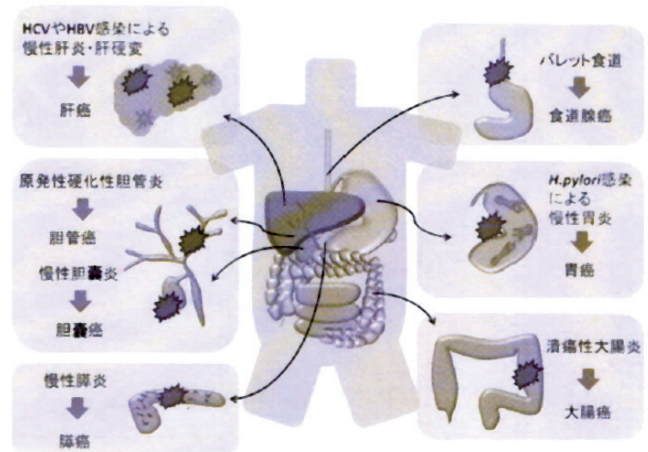


Fig.28

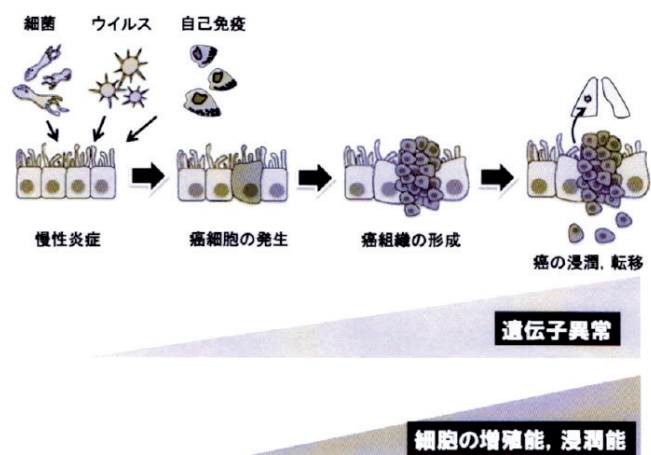


Fig.29

えられた。

V. 病理学的考察

本症例では背景に原発性硬化性胆管炎があった。これは肝内胆管、総胆管において慢性炎症が存在する状態と考えられる。即ち、前述の過程においていずれの胆管からも発癌するリスクがあったと考えられる。実際に病理組織においても上部胆管や肝内胆管といった離れた部位において粘膜内癌を認めている。以上のことを併せると、本症例では同時多発的に発癌し急速に進行したのではないかと考える。

VI. まとめ

PSCに胆管癌を発症した一症例を経験した。剖検からは慢性炎症に起因した同時多発性の発癌の可能性が示唆された。

参考文献

- 1) 平野賢二ほか：【肝内胆管癌と細胆管細胞癌】特殊型 原発性硬化性胆管炎と胆道癌. 外科 74 : 1190-1195, 2012
- 2) C. Foster et al : The Washington Mannual of Medical Therapeutics 33rd edition,2010,669-671
- 3) Bergquist A et al : Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. Journal of Hepatology 36 : 321-327, 2002
- 4) 清水孝洋ほか：【消化器癌の分子メカニズムの研究の進歩】消化器癌発生における炎症の役割. 日消誌108 : 1374-1382, 2011
- 5) 柳澤隆昭：【小児の固形腫瘍-診断・治療の進歩-】網膜芽細胞腫. 小児科 52 : 941-949, 2011