

平成 25 年 第 5 回剖検検討会 (CPC)

症 例：原発不明癌の 1 例

報告者：今泉 俊則 指導医：白子 順子

【症 例】 57歳 女性

【入院年月日】 2013年 2月某日

【死亡年月日】 入院第42日

【病理解剖日】 入院第42日

【主 訴】 発熱

【現病歴】

入院395日前頃より、発熱、倦怠感、食欲低下、易出血傾向（鼻出血・皮下出血）あり、山王クリニック受診。感染症疑いで、ガレノキサシン（GRNX）、ラベプラゾール、六君子湯処方されるも、解熱せず。入院386日前血液検査で白血球 $18800/\mu\text{l}$ 、血小板 $7.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、末梢血液像で骨髓球1%、赤芽球3%。入院382日前当院内科紹介受診。入院381日前精査加療目的で内科入院となった。血液検査で白血球 $21900/\mu\text{l}$ 、赤芽球6%。血小板 $7.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、PT-INR 1.30、FDP $20.9 \mu\text{g/ml}$ と、DICの所見（急性期DICスコア5点以上）。CEA 16.5ng/ml 、CA19-9 133.4U/ml 、CA125 82.4U/ml と腫瘍マーカー上昇。T-bil 2.3mg/dl 、D-bil 1.2mg/dl 、ALP 1094IU/l 、AST 118IU/l 、ALT 38IU/l とビリルビン、肝胆道系酵素上昇認めた。胸腹骨盤部造影CTでは脾腫、骨盤内少量腹水、左腋窩リンパ節軽度腫大の他に明らかな異常所見なし。骨髓穿刺ではdry tapでクロットのみ生検提出。骨髓生検結果では芽球増加なく、異型細胞認めず。GIFでは胃前庭部のびらんのみ認めた。CFでは大腸ポリープ2個のみ認めた。当院産婦人科で子宮膣部・体部細胞診、ダグラス窩穿刺液細胞診施行。それぞれclass 1、class 2であった。ガリウムシンチグラフィでは肝左葉、胃、全身関節への集積亢進。入院374日前右後腸骨稜より骨髓生検施行も検体不良でクロットのみ提出。CDX-2、TTF-1、CK20陰性、CK7陽性。前2者より消化管、肺、甲状腺悪性腫瘍は否定的で、消化管以外の腺癌疑い。心エコーで疣贅形成なし。頸部エコーで腺腫様甲状腺腫、左鎖骨上リンパ節腫脹。マンモグラフィで腫瘤影なし。入院372日前PET-CTで、全身リンパ節、肝S4、胃穹窿部、左乳腺への集積亢進。入院361日前左頸部リンパ節生検施行。原発不明癌治療として、生検結果判明前の入院358日前よりPSL15mg/day内服開始。入院353日前リンパ節生検結果判明し、低分化腺癌の所見。免疫特殊染色でER+++90%、HER2-、CK7+、EMA+と乳癌、非粘液性婦人科生殖器由来腺癌の所見。入院347日前PTX+CBDC療法開始。DIC増悪あり、トロンボモデュリンアルファ投与。T.bil、肝胆道系酵素上昇あり、ウルソデオキシコール酸投与。効果判定ではCTで脾腫の軽減、その他は著変なし。治療によりALP減少認めたが、入院326日前2コース目開始時点から再度上昇。DICは改善。また、過剰補液の影響か腹水貯留認めたが、アルブミン製剤投与、フロセミド静注で軽快。化学療法の主な副作用は、治療直後の嘔気と末梢神経障害のみであった。その後、入院303日前3コース目施行。黄疸改善認め、PTX増量。入院276日前4コース目、入院255日前5コース目、入院234日前6コース目、入院205日前7コース目施行。腫瘍マーカー再度上昇傾向、脾腫増大傾向認めた。入院170日前8コース目施行。入院155日前PETで両側頸部・腋窩リンパ節にSUVmax2~3程度の軽度集積、脾腫を認めた。PTX+CBDC療法8コース施行後の治療効果をSDと判断し、入院142日前乳癌治療に準じEC療法へ変更。入院133日前37.7℃の発熱。血液検査で白血球 $500/\mu\text{l}$ 、血小板 $3.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ と減少。ECの副作用による骨髓抑制、及び発熱性好中球減少症と診断。GRNX内服、ノイロトロジン皮下注、血小板輸血施行。解熱、白血球・血小板数正常化。入院10日前PET-CTで頸部、腋窩、縦隔肺門、傍大動脈リンパ節、全身骨、肝、副腎に強い集積あり、多発転移疑い。入院7日前CA15-3 94.4U/ml と高値。2月某日外来受診時、37.5℃の発熱。血液検査で白血球 $19700/\mu\text{l}$ 、血小板 $7.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、PT-INR1.37、FDP $48.8 \mu\text{g/ml}$ でDICの診断。T.bil 6.6mg/dl 、D-bil 5.1mg/dl 、

ALP 1301 IU/l、AST 112 IU/l、LDH 785 IU/l、 γ GTP 372 IU/lとビリルビン、肝胆道系酵素上昇、腹部CTではびまん性に肝CT値低下。肝胆道系への腫瘍細胞浸潤疑い。精査加療目的で、同日内科入院となった。

【既往歴】 40歳代～ 腰椎椎間板ヘルニア、坐骨神経痛

【家族歴】 父：膵臓癌 母：結核 長兄・次兄・姉：糖尿病

【月経歴】 閉経：52歳 最終月経：2009年11月 周期：不整

【出産歴】 妊娠2回（正期産、1983年・1985年） 中絶2回

【使用薬剤】

アズレンスルホン酸ナトリウム水和物L-グルタミン1.5g分3、ラベプラゾール10mg1錠分1、ウルソデオキシコール酸100mg3錠分3、牛車腎気丸2.5g3包分3、メコバラミン500 μ g3錠分3、プレガバリン25mg3CP分2、ケトプロフェンパップ30mg、パンテチン散20%2g分2、酸化マグネシウム1g分2

【生活歴】 飲酒：なし 喫煙：10本/日×35年（20歳～55歳）、以後禁煙

【アレルギー】 なし

【入院時身体所見】

身長148.2cm 体重49.1kg 体温37.2℃ 血圧106/80mmHg 脈拍112/分 SpO₂ 86%（カヌラ2L）

【入院時検査所見】

血液検査：T.bil 6.6mg/dl↑ D-bil 5.1mg/dl↑ TP 5.4g/dl↓ Alb 2.7g/dl↓ ALP 1301IU/l↑ ChE 187IU/l↓ AST 112IU/l↑ ALT 33 IU/l LDH 785IU/l↑ γ GTP 372IU/l↑ CK 64IU/l Na 141mEq/l K 4.9mEq/l Cl 102mEq/l Ca 9.3mg/dl IP 2.2mg/dl↓ BUN 12.2mg/dl Cre 0.40mg/dl UA 4.4mg/dl AMY 56IU/l CRP 7.29mg/dl↑ 血糖98mg/dl 乳酸 68.3mg/ml↑

赤血球 $407 \times 10^4 / \mu$ l Hb 12.7g/dl Hct 38.4% 白血球 $19700 / \mu$ l↑（像目視 NRBC 1%）

血小板 $7.8 \times 10^4 / \mu$ l↓ PT-INR 1.37↑ APTT 48.3秒↑ Fbg 195.0mg/dl↓ FDP 48.8 μ g/ml↑

Dダイマー 27.2 μ g/ml↑ フェリチン246.3ng/ml↑

胸部レントゲン（立位P→A）：CTR 47.7%、CPA 鋭、両側下肺野網状影。

心電図：心拍数 110/分、洞頻脈。その他有意所見なし。

腹部エコー：肝辺縁鈍、S7に8mm台の石灰化。胆嚢内腔確認不可（壁肥厚・胆泥疑い）。

胆管拡張なし。脾腫増悪なし（114×41mm）。

腹部ダイナミックCT：単純CTで肝CT値低下、造影CTで肝濃度不均一。胆道系拡張なし。胃壁浮腫状。

胆道MRCP：胆嚢描出不良。胆道系拡張なし。

【入院後経過】

DIC、肝胆道系障害は原発不明癌の病勢増悪によるものと判断。トロンボモデュリンアルファ、グリチルリチン酸-アンモニウム・グリシン・L-システイン静脈内投与開始。また急性胆管炎疑診であり、スルバクタム・セフォペラゾン（SBT/CPZ）1g×2/day点滴静注開始。DICの根本治療として抗癌剤投与が必要だが、EC療法無効となっており、薬剤変更の必要性考慮。原発巣として疑わしい乳癌の治療に準じ、第5病日Eribulin1.8mg投与。DIC増悪傾向のため乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ点滴静注開始。第7病日血液検査で、血小板 $4.8 \times 10^4 / \mu$ l、PT-INR 2.31、FDP32.5 μ g/mlとDIC増悪。補液増量、新鮮凍結血漿・血小板輸血施行。またLDH1282IU/l、UA9.5mg/dlと腫瘍崩壊症候群の所見。炭酸水素ナトリウム点滴静注、アロプリノール・アセタゾラミド内服開始。第10病日血液検査でPT-INR2.95と延長傾向、FDP 15.3 μ g/mlと低下傾向。DIC増悪でなく胆汁排泄障害に伴うビタミンK欠乏を考慮し、メナテトレノン静脈注射。T-bil 22.0mg/ml、AST29IU/l、ALT20IU/l、 γ GTP438IU/lで、末期肝不全・胆道系機能廃絶疑い。BUN 54.1mg/dl、Cre 0.88mg/dlで、消化管出血の可能性考慮。第11病日口内炎・口腔内出血著明となりエリブリン副作用疑い。第14病日全身倦怠感に対しデキサメタゾン点滴静注開始。第22病日単純CTで胃壁浮腫状、脾腫改善、肝CT値上昇、腹水増量、左胸水・無気肺。血液検査では再度DICの所見。

第26病日水様下痢あり。第27病日CDトキシン陽性判明、バンコマイシン内服開始。第29病日SpO₂ 87% (マスク5L)、JCS II-10へ意識レベル低下。血液検査でNH₃ 64 μmol/lと上昇。その後意識レベル0～Ⅲ-200の間で変動。リザーバーマスク使用下でSpO₂ 90%台維持。第32病日フェンタニルクエン酸塩テープ使用開始。第42病日19:40頃モニター上VT、19:45頃心静止となり、20:15死亡確認。

【臨床診断】 原発不明癌(乳癌原発疑い、肝・胆道・骨・リンパ節転移)、DIC

【臨床上問題となった事項】

- ・ 原発巣として疑わしい部位は何処か。
- ・ 直接的な死因は何か。
- ・ 肝不全、肝における画像上びまん性浸潤影の原因は、腫瘍によるものか、化学療法によるものか。

【剖検診断】

原発不明癌(転移:左鎖骨上窩リンパ節、肺門部リンパ節、腓周囲リンパ節、両側肺、肝、脾、十二指腸、骨髄)。肝細胞壊死、胆汁鬱滞。サイトメガロウイルス感染症(両側肺・大腸・両側腎・腓・両側副腎)。両側無気肺、気管支びらん、胸水、腔水症。腹水。黄疸腎、急性尿細管壊死。全身浮腫、黄疸、皮下出血。小腸出血。乳腺症、線維線種。骨粗鬆症。化学療法による脱毛。

【考察】

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組織学的に転移巣と判明している悪性腫瘍のことである。頻度は報告によりまちまちであるが、概ね1-5%とされている^{1,2)}。病理解剖により判明する原発巣で頻度が高い部位は、膵臓、胆道、肺であるが、一方で病理解剖後も原発巣がなお不明な患者が20-50%存在する³⁻⁷⁾。診断・治療の原則は、①治療可能な患者群、予後良好な患者群を間違いなく抽出する、②たとえ原発巣がなくても、臨床的にある癌腫からの転移を強く疑えば、その癌腫に基づく治療を行う、③過剰な検査により治療開始を遅くしない、の3点が基本となる⁸⁾。

治療については、予後不良群と考えられる原発不明癌患者に対し、1次治療としてプラチナ製剤とタキサン製剤の併用療法を行い、2次療法、3次療法は患者状態を慎重に判断して検討することが推奨されている。しかし、一般的に原発不明癌の予後は不良である。1次治療に抵抗性となった段階で緩和的な治療法を選択することも考慮すべきであると言われている⁸⁾。本例では、原発不明癌と診断し、PTX+CBDCA療法を開始した。

その後免疫病理結果、ガリウムシンチグラフィ、PET-CT等の画像検査結果から、乳癌が最も疑わしいと判断し、乳癌に準じて2次療法としてEC療法を選択した。病理解剖ではやはり乳房に悪性所見を認めず、原発不明癌という剖検診断に至った。久保ら⁹⁾による、原発巣を同定出来なかった潜在性乳癌の1例と同様の可能性、もしくは原発巣のみ化学療法で消失してしまった可能性が考えられた。

本例の直接的死因は、病理解剖結果から、肝不全(肝細胞壊死、胆汁鬱滞)、サイトメガロウイルス肺炎に伴う低酸素血症であったことが推定された。肝不全については、原発不明癌肝転移、化学療法による胆汁うっ滞性肝障害によるものと考えられた。

原発不明癌は未だエビデンスの集積が乏しい領域であり、本例でも診断・治療に難渋した。決して頻度の少ない癌腫ではなく、がん診療に関わる医師は、疾患概念の理解、適切かつ迅速な検査・治療を行う事が望まれる。

【参考文献】

- 1) Muir C. Cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1995 Jan 1; 75(1Suppl): 353-356
- 2) Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, et al. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1994 Jun; 12(6): 1272-1280
- 3) Nystrom JS, Weiner JM, Heffelfinger-Juttner J, et al. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. *Semin Oncol*. 1977 Mar; 4(1): 53-58

- 4) Mayordomo JI, Guerra JM, Guijarro C, et al. Neoplasms of unknown primary site: a clinicopathological study of autopsied patients. *Tumori*. 1993 Oct 31; 79(5): 321-324.
- 5) Hillen HF. Unknown primary tumours. *Postgrad Med J*. 2000 Nov; 76(901): 690-693.
- 6) Bugat R, Bataillard A, Lesimple T, et al. Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). *Br J Cancer*. 2003 Aug; 89[Suppl 1]: S59-66
- 7) Blaszyk H, Hartmann A, Bjomsson J. Cancer of unknown primary: clinicopathologic correlations. *APMIS*. 2003 Dec; 111(12): 1089-1094
- 8) 原発不明がん診療ガイドライン2010年版 日本臨床腫瘍学会編
- 9) 久保雅俊, 山田有紀, 伊藤麻衣子ら. 進行潜在性乳癌の1例. *外科* Vol.73 No.8 (2011-8)