

## 第157回 CPC（令和2年9月29日）

症 例：50歳代，男性

臨床経過：4年前離職後は健康診断を受けず，病院にも受診歴なし．昨年12月下旬より食欲不振，摂取不良が継続，本年1月初旬本院救急外来を受診．画像検査上肝，脾に多発性腫瘍が認められた．

原発精査の目的で入院．急激なスピードで病態悪化，ADLも著明に低下．入院後18日にて死亡．

司 会	病理診断科部	笠原 正男
症例指導	消化器内科	乾 航
症例担当	研修医	鈴木 賢哉
		中島 優希
病理担当	病理診断科部	笠原 正男

【症 例】 50歳代，男性

【主 訴】 食思不振

【現病歴】

20XX年12月上旬より咳嗽が出現した．市販薬内服したが改善しなかった．同時期から徐々に食事摂取が困難となり，12月下旬にはほぼ摂取不可能となり飲水も困難となった．20XX+1年1月より下腿に紅斑と浮腫も出現した．1月上旬近医内科を受診し，エコーで多発肝腫瘍を指摘された．精査目的で当院紹介受診となった．

【既往歴】 なし（定期受診なし）

【常用薬】 市販のガスター10

【入院時現症】 身長176cm，体重74.4kg，意識清明，温：37.1℃，血圧：127/96mmHg，脈拍：113/min整，SpO<sub>2</sub>:92%（room），RR:18/min

頭頸部：眼瞼結膜ピンク色

腹部：上腹部に腫瘍を含む肝臓・脾臓触知，同部位に圧痛あり．

四肢：両側下腿浮腫および，φ2-5cmの円形の紅斑が複数あり．

【入院時検査所見（表1）】

【尿検査（表2）】

表1 入院時検査所見

WBC	9970 /ul	RBC	440 × 10 <sup>4</sup> /ul	TP	6.5 g/dl	NA	132.7 mEq/L
BLAST	0.0%	HB	13.7 g/dl	ALB	2.9 g/dl	K	3.9 mEq/L
PROMYELO	0.0%	HT	40.5%	A/G	0.81	CL	95.4 mEq/L
MYELO	0.0%	MCV	92 fl	T-BIL	2.9 mg/dl	CA	8.3 mg/dl
META	0.0%	MCH	31.0 pg	D-BIL	2.1 mg/dl	IP	3.2 mg/dl
NEUTRO	85.6%	MCHC	33.7%	AST	137 IU/L	GLU	113 mg/dl
STAB	0.0%	PLT	44.1 × 10 <sup>4</sup> /ul	ALT	112 IU/L	HbA1c	5.6%
SEG	0.0%	RDW	14.7%	LDH	342 IU/L	CRP	10.77 mg/dl
EOSINO	1.0%	PT(S)	16.5 sec	ALP	1821 IU/L	HBsAg	(-)
BASO	0.4%	PT(%)	62%	γ GTP	329IU/L	HCVAb	(-)
LYMPH	7.2%	PT(INR)	1.32	BUN	20.1 mg/dl	HIV-1,2	(-)
MONO	5.9%	APTT	33 sec	CRE	1.34 mg/dl	CEA	0.99 U/ml
EBL	0コ	FIB	768 mg/dl	eGFR	44.6	sIL-2R	765 U/ml
ATL	0.0%			UA	5.3 mg/dl	AFP	2421 ng/ml
OTHER-1	0.0%			TG	96 mg/dl		
				HDL-C	41 mg/dl		
				LDL-C	108 mg/dl		
				アミラーゼ	55 U/L		
				リパーゼ	3319 IU/L		
				CK	71 IU/L		

【心電図 (図1)】

HR99/min, 洞調律, 軸26°, 移行帯V2-3, narrowQRS, QTc0.424msec, ST-T変化なし

【胸部単純写真 (図2)】

左下肺野透過性低下, CPangle: 両側不鮮明, CTR: 測定不可能

表2 尿検査所見

比重	1.034	赤血球	1-4HPF
PH	6.0	白血球	1-4HPF
蛋白	(2+)	扁平上皮	1-4HPF
糖定性	(-)	尿細管上	1-4HPF
ケトン体	(-)	硝子円柱	1~9WF
潜血	(1+)	顆粒円柱	1~9WF
URO	(3+)	細菌	(+-)
ビリルビン	(2+)	赤血球数	12.7 $\mu$ l
亜硝酸塩	(-)	白血球数	16.4 $\mu$ l
WBC反応	(-)	扁平上皮	19.2 $\mu$ l
A/C	(1+)	細菌数	178.3 $\mu$ l
P/C	(1+)		

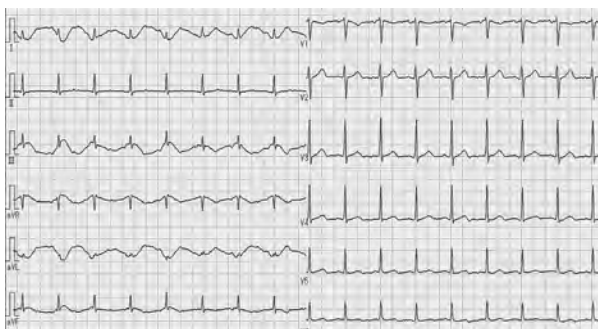


図1 心電図

HR99/min, 洞調律, 軸26°, 移行帯V2-3, narrowQRS, QTc0.424msec, ST-T変化なし

【胸部造影CT写真 (図3, 4)】

左胸水あり

肝臓, 脾臓は腫大し, 内部不均一低吸収の腫瘤多発. 腎上極または睪尾部より突出する不整形の軟部腫瘤あり. その他胸腔・腹腔内臓器に明らかな腫瘤性病変なし. 胸腔・縦隔・腹腔内に有意なりンパ節腫大なし. 膀胱直腸窩に腹水あり. 前立腺軽度腫大あり.

【上部消化管内視鏡検査 (図5)】

肝・脾腫瘍の圧迫による胃体部狭窄あり. 胃体上部に腫瘍の浸潤の可能性を疑う潰瘍あり.

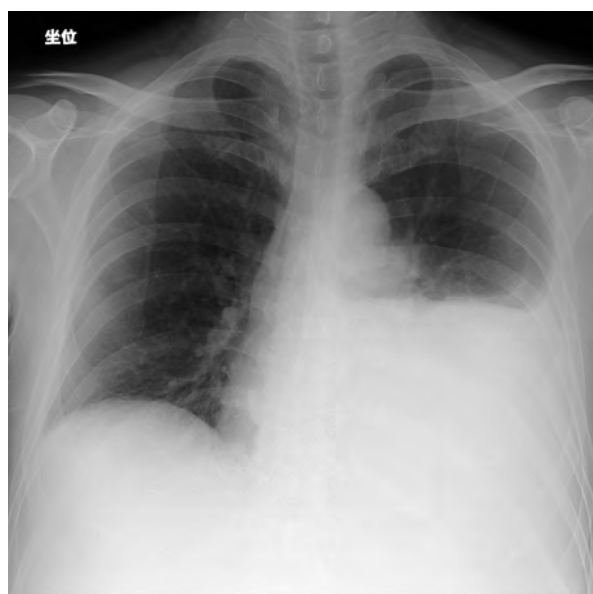


図2 胸部単純写真

左下肺野透過性低下, CPangle: 両側不鮮明, CTR: 測定不可能

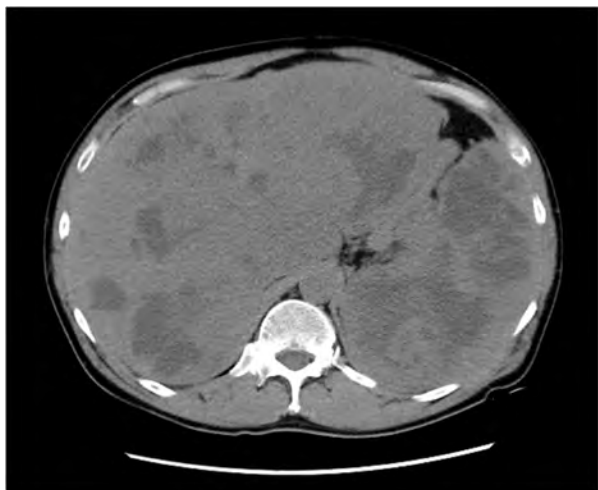


図3, 4 胸部造影CT写真

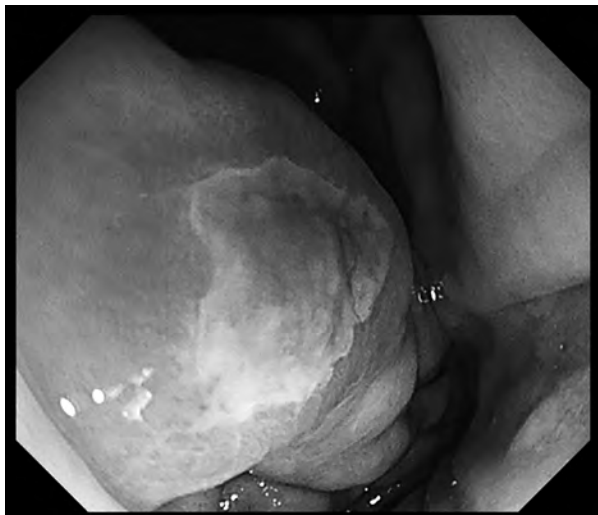


図5 上部消化管内視鏡検査

肝，脾腫瘍の圧迫による胃体部狭窄あり．胃体上部に腫瘍の浸潤の可能性を疑う潰瘍あり．

#### 【腹部造影MRI (図6, 7)】

肝・脾に充実部分と嚢胞成分からなる多発腫瘍あり．肝門部・脾門部にリンパ節転移を示唆する腫瘍あり．

【胃粘膜生検】 悪性所見なし．

【胸水細胞診】 中皮細胞 (1+)，リンパ球 (1+)，赤血球 (2+)．明らかな異型細胞なし．

【皮膚生検】 悪性所見なし．

【尿細胞診】 明らかな異型細胞なし．

【肝腫瘍生検】 中分化型腺癌を示唆する．免疫染色にて原発臓器の同定困難．

IHC:CK7(+), CK20(+; a few), CDX2(+; partial), TTF-1 (-), NapsinA (-), PSA (-/+), AFP (-), CA19-9 (+; partial)

#### 【来院後の経過】

第1病日 肝腫瘍，脾腫瘍のため入院．来院時に炎症反応の上昇を認めておりSBT/ABPC 6g/日で加療を開始した．採血では，AFP，CA19-9等の腫瘍マーカーおよび肝逸脱酵素に異常高値を認め，腹部膨満感の出現が12月中旬以降であったことと併せて，進行の早い悪性腫瘍が疑われた．

第2病日 原発巣検索目的に精査を開始した．上部消化管内視鏡検査では明らかな原発巣は見つからなかった．癌性疼痛に対してNSAIDsを開始した．

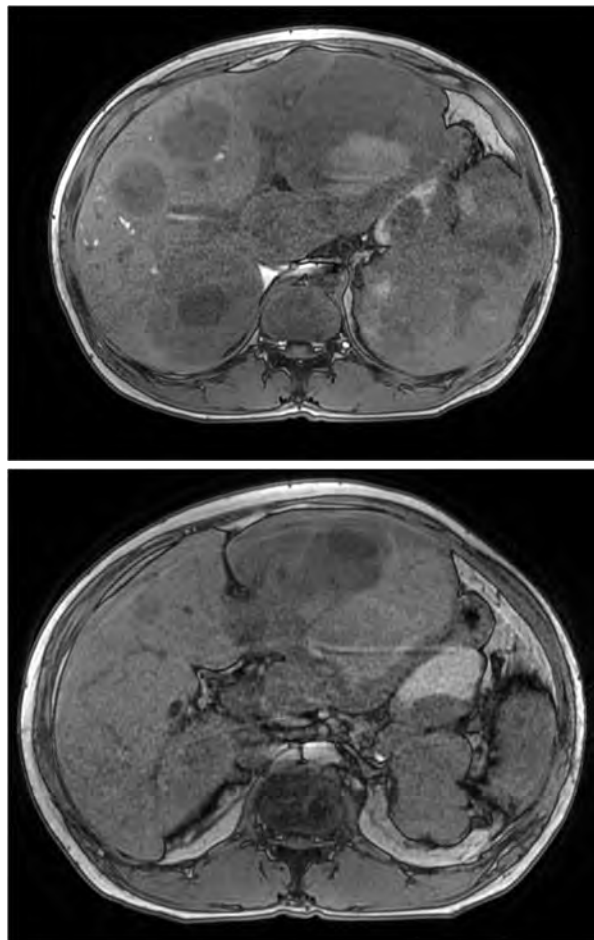


図6, 7 腹部造影MRI

肝，脾に充実部分と嚢胞成分からなる多発腫瘍あり．肝門部，脾門部にリンパ節転移を示唆する腫瘍あり．

第3病日 20XX年12月末から認めていた両下腿の硬結圧痛伴う多発紅斑は，悪性腫瘍に伴う結節性紅斑（皮下脂肪織炎）を疑い，左下腿の紅斑部より皮膚生検施行した．胸水穿刺を施行し，やや混濁した血性の滲出性胸水300mlを提出し．胸水穿刺後，SpO<sub>2</sub> 91→95% (RA) と呼吸状態の改善を認めた．

第4病日 造影MRI施行し，肝脾，腓尾部と左腎近傍にもDWI高信号を認めた．上部消化管検査時に提出した胃組織の病理結果は炎症細胞浸潤のみであった．腎機能障害もあり，尿細胞診を提出した．感染による炎症反応上昇は考えにくいと判断し，SBT/ABPCは投与中止した．

第5病日 下腿浮腫に対してフロセミド20mg/日を開始した．

第7病日 SpO<sub>2</sub> 90% (RA) と低値を推移し，酸

素投与を開始した。

第8病日 フロセミドによる浮腫軽減効果は乏しく、スピロノラクトン25mg/日、トラセミド4mg/日、トルバプタン3.75mg/日を開始した。

第9病日 胸水細胞診、尿細胞診、皮膚生検では明らかな異常細胞を認めなかった。

第10病日 肝腫瘍の生検を施行した。

第11病日 両下肢痛及び左腹部痛の訴え強く、オピオイド（オキシコドン10mg/日）を導入、頓服にオキシコドン使用とした。両下腿にあった紅斑は両上肢にまで拡大していた。SpO<sub>2</sub> 94%（マスク6L）まで酸素需要は増加した。腫瘍圧排により内服や食事摂取困難となり利尿薬はすべて中止した。

第12病日 胸部レントゲンで左全肺野の透過性低下あり。腹部膨満や両下肢全体、両上肢の紅斑を認めた。

第14病日 オピオイドで疼痛コントロールは良好であった。採血結果では脱水や腎機能悪化による

高K血症を認めた。緩和的治療の方針となり、オキシコドン10→20mg/日に増量した。

第15病日 肝生検の結果は腺癌の多発肝転移の診断であった。免疫染色からも原発臓器は同定されなかった。

第17病日 十二誘導心電図でT波増強を認めた。内服困難のため、オピオイドからフェンタニル2mg/日に変更した。

第19病日 0時45分死亡確認となった。

#### 【臨床領域からの考察】

肝および脾腫瘍の原発巣の検索中に急速な経過を辿り死に至ったため、死因として悪性腫瘍そのものよりは、DICや感染等の悪性腫瘍進行による副次的な影響が死因として考えられた。

#### 【病理解剖の目的】

- ①原発巣の検索。
- ②入院後、比較的早期に亡くなった原因。

## 病理解剖組織学的診断

病理番号：2020-1 剖検者：笠原正男，乾航，境井勇氣，加藤三保子，山田清隆

（胸腹部臓器）

#### 【主病変】

1. 神経内分泌分化（ChromograinA陽性）前立腺腺癌，中分化腺癌＋前立腺肥大（腺性型），8×5×3cm

転移：肝臓（4000g），脾臓（1750g），副腎（両側），肺（多発）

2. 腫瘍塞栓を伴う播種性血管内凝固症候群

（a）

①肺（全葉），心外膜脂肪織，前縦隔脂肪織，腸間膜，副腎，副腎周囲の軟部組織

②門脈，副腎静脈，脾静脈

（b）両側下腿の多発性皮下出血

（c）Waterhousen-Friderichsen 症候群，両側副腎壊死

（d）急性腎尿細管壊死（180g，180g）

#### 【副病変】

1. 肺鬱血・水腫（400g，390g）

2. 腔水症（2100 ml，なし），腹水（400ml），心嚢液（50ml）

3. 諸臓器の鬱血，消化管（胃，大腸，食道），骨髓，腎臓

4. 慢性膀胱炎

5. 上皮小体の腫大，最大径4mm

6. 糜爛性胃炎

#### 【直接死因】

前立腺癌の多発性肝臓，巨大脾臓，多発性肺等の転移に加え前立腺癌にて惹起された腫瘍塞栓を伴う播種性血管内凝固症候群にて副腎の壊死，肺，消化管の多発性血栓症及び腎尿細管壊死と左室機能不全による肺の鬱血・水腫等を招来し，特に副腎壊死によるWaterhousen-Friderichsen 症候群の基に生じた急激な多臓器機能不全にて死に至ったと考えられる。

【病理解剖並びに組織学的所見】

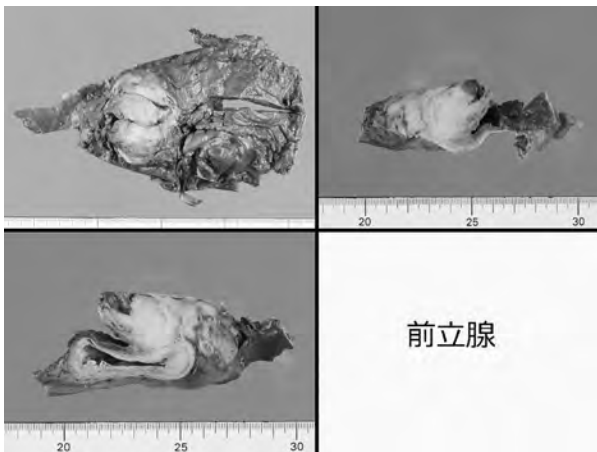


図8 原発の前立腺腫瘍の肉眼像

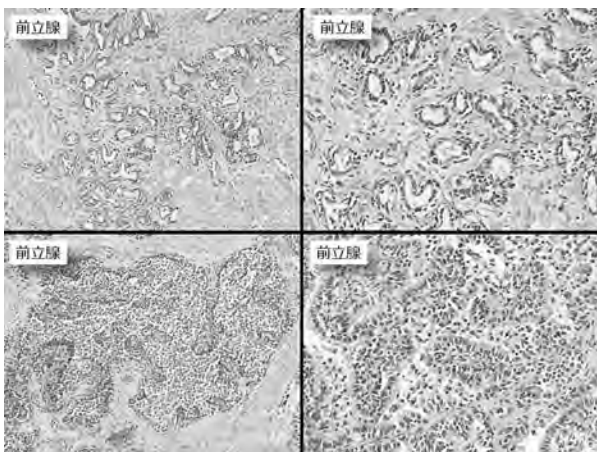


図9 前立腺癌の中分化腺癌の組織像

左上：HE染色×20  
 右上：HE染色×40  
 左下：HE染色×20  
 右下：HE染色×40

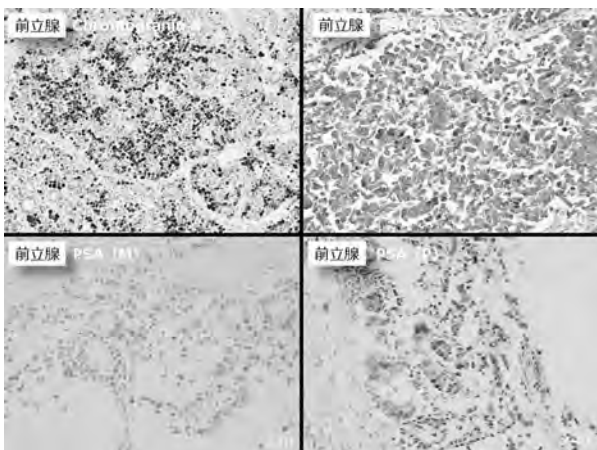


図10 原発性前立腺癌の免疫染色

左上：免疫染色 (ChromograninA) ×20  
 右上：免疫染色 (PSA polyclonal) ×40  
 左下：免疫染色 (PSA monoclonal) ×40  
 右下：免疫染色 (PSA polyclonal) ×40

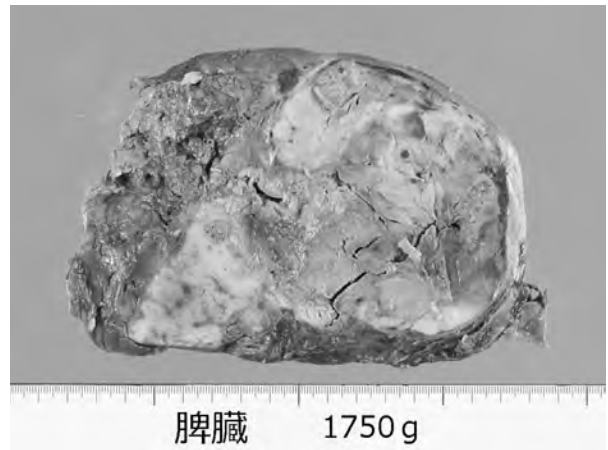


図11 前立腺癌の脾臓転移の肉眼像

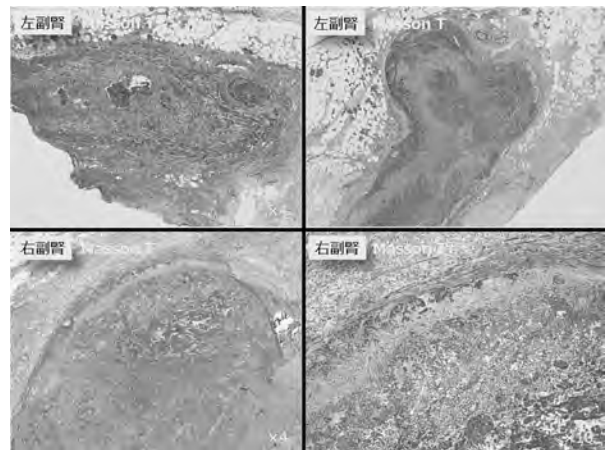


図12 副腎周囲の腫瘍塞栓・血栓 マッソントリクローム (MT) 染色

左上：MT染色×4  
 右上：MT染色×4  
 左下：MT染色×4  
 右下：MT染色×10

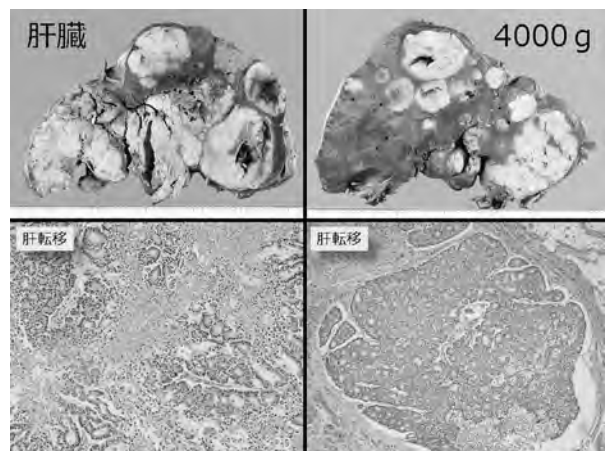


図13 前立腺癌の肝臓転移の肉眼像と組織所見

左下：HE染色×20  
 右下：HE染色×10

## 【考察】

## ①直接死因について

前立腺癌の広範な肝臓転移 (4000g), 巨大な脾臓転移 (1750g) に加え多発性肺転移 (400g, 300g) と前立腺癌にて惹起された播種性血管内凝固症候群の結果, 肺に多発性血栓症, 門脈, 副腎静脈, 脾臓静脈を代表に諸処の軟部組織内の小・最小静脈にも多発性血栓が形成され, 特に副腎静脈では腫瘍塞栓血栓症により, 両側とも壊死に陥り, 所謂Waterhouse-Friderichsen症候群 (急性副腎不全) 状態となり, 心不全が加わり肺循環不全が併発し多臓器機能不全となり死亡したと考えられる。

## ②前立腺腺癌と本症例の位置付けについて

前立腺癌の90%は腺癌である。そこで前立腺癌について癌取り扱い規約 (日本泌尿器学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会編. 2010, 12月, 第4版) に従って組織学的分類を列記する。悪性腫瘍の大部分は腺癌で, まれな腺癌とに大別される。まれな腺癌として, 導管癌, 粘液腺癌, 印鑑細胞癌が挙げられる。腺癌以外に尿路上皮癌, 扁平上皮癌, 腺扁平上皮癌, 小細胞癌, 未分化癌, その他の腫瘍として肉腫, 転移性腫瘍, 分類不能腫瘍として整理されている。

本症例は腺癌であり, 特徴的な事は神経内分泌関連免疫染色にてその代表とされるchromograninAが腫瘍細胞に陽性反応を呈している事である。

WHO Classification of Tumor of the Urinary System and Male Genital Organ (2015, p 172-174) 記載されている。

Tumors of the Prostate, Neuroendocrine TumorとしてAdenocarcinoma with endocrine Differentiationとwell-differentiated neuroendocrine tumorとsmall cell neuroendocrine tumor, Large cell neuroendocrine tumorとに分類されている。これらの中でneuroendocrine differentiationはPaneth-like cell neuroendocrine differentiationの特徴として記載されている事はneuroendocrine

cellにpaneth-like cellが検索される事であるが本症例でもPaneth-like cellが認められた。従って本例の病理解剖組織診断とし, 神経内分泌分化を伴う中分化前立腺癌とした。

## ③発見の動機による分類について

前立腺癌は臨床的多彩な動機にて診断される事が多い癌である。そこで4つに分類されている。

- (1) 臨床癌 Clinical carcinoma (臨床的に癌と診断され, 組織診にても癌が確認されたもの)
- (2) 偶発癌 Incidental carcinoma (非腫瘍性疾患として手術或いは摘出された前立腺組織に顕微鏡的検索により発見された癌)
- (3) オカルト癌 Occult carcinoma (諸臓器転移による臨床症状が先行するため検索したが発見されずその後それらの原発巣が前立腺癌として診断された癌)
- (4) ラテント癌 Latent carcinoma (生前、臨床的に前立腺癌が認められず, 死後の解剖にて初めて前立腺癌の存在が確認された癌例)

本症例の特徴を挙げると前立腺癌としての診断根拠となるPSAの結果が不確実であった事, しばしば合併症する骨転移は認められなかった事, 前立腺癌は臨床的に特異な経過をとり, 時に原発巣として発見に苦慮する事がある。本症例では原発巣としての診断に苦慮した経過が臨床経過から解る。何故であろうか。まず, 検索的に血清PSAの結果が不確実であった事, しばしば合併症として指摘される骨転移が認められなかった事, 臨床的には直腸診が未施行であった事, 入院後2週間未満にて急激に悪化が進行した事などが挙げられる。以上から, 生前, 前立腺癌の特徴を把握出来ず解剖にて, 原発巣が前立腺癌として診断されオカルト癌として指摘される。加えて病理組織的にも下記の問題が挙げられる。①本例は神経内分泌分化を呈する中分化腺癌であった事, ②固定の問題, ③死後52時間の剖検。結果的にはPSAの免疫染色ではmonoclonal antibodyでは陰性, polyclonal antibodyは不均等な陽性反応が認められた。脾臓の巨大転移, 多発性肝, 肺臓の転移更

に急性副腎壊死，所謂Waterhouse-Friderichsen syndrome等の要因として腫瘍塞栓血栓症などである。これらに加え腫瘍によるDICの状態が惹起され，最終的に多臓器機能不全にて死に至ったと考えられる。

最後に本症例の問題点と特徴を列記する。①PSAが不確実，②通常経験する骨転移がみられない，③臨床的に尿路系症状が見られない，④肝・脾臓の巨大転移，⑤多発性腫瘍塞栓血栓症⑥急性副腎不全，所謂Waterhouse-Friderichsen syndromeの発症，⑦神経内分泌分化を伴う中分化腺癌，⑧急激な死である。

病因論を簡単に列記する。

- ①内分泌環境としてアンドロゲンとテストステロンが指摘されている。加齢と共にアンドロゲンが減少し前立腺上皮細胞に異型性が生じる。活性テストステロンの低下，加齢と共に性ホルモン結合蛋白が減少し非結合活性テストステロンの減少，エストロゲンの増加が前立腺上皮の異型性に関与，上皮内癌を経て浸潤癌に移行する。
  - ②亜鉛。前立腺癌には亜鉛が多く含まれる。亜鉛とカドミウムは拮抗作用がありカドミウム曝露者に前立腺癌の発生率が高い。
  - ③性生活。性交回数の多き男性に多い。非配偶者，離婚後の非性生活，質的不満足な性生活は危険因子。
  - ④ビタミンA，βカロテインの不足。
  - ⑤放射線暴露
  - ⑥遺伝的要因
  - ⑦発癌物質の暴露
- などが挙げられている。これらは近代生活の纏わる日常生活関わる問題である事を強調したい。

(病理担当 笠原 正男)

本症例に関連する考察について下記の如く図示する。

### 考察

- ・原発不明癌について
- ・前立腺癌について
- ・Waterhouse-Friderichsen症候群について

### 原発不明がん

- ・CUPの診断治療の原則
- ①治療可能な患者、予後良好群を見逃さない
- ②原発巣が見つからなくても臨床的にあるがん種の転移を強く疑えば、それに基づいた治療を行う
- ③過剰な検査により治療開始を遅らせない

→1ヶ月程度の検査で原発巣が不明な場合は、速やかにがん専門施設に紹介する。

### 前立腺癌

<疫学>

- ・年齢調整別罹患率 66.8人/10万人(胃癌、大腸癌に次いで第3位)
- ・年齢調整別死亡率 7.3人/10万人(第9位)

<危険因子>

人種、食生活、加齢、遺伝子

<症状>

早期：無症状であることが多い  
局所進行：排尿障害、血尿、排尿痛、膀胱刺激症状  
転移・骨転移に伴う疼痛など

### Waterhouse-Friderichsen症候群

<概念>

1900年初頭に、Rupert WaterhouseとCarl Friderichsenにより、小児の細菌性敗血症における両側副腎出血として報告

<疫学>

剖検の約1%

<原因>

- ・細菌性敗血症(主に髄膜炎)
- ・抗凝固剤の使用、血小板減少症、ヘパリン誘発性血小板減少症、抗リン脂質症候群
- ・副腎外傷、術後

**<症状>**  
副腎機能不全を示唆する症状  
・ショック  
・非特異的症状(頭痛,発熱,脱力感,腹痛,食欲不振,嘔吐,見当識障害)

**<治療>**  
敗血症の治療  
電解質,低血糖の補正  
ヒドロコルチゾン等

**<予後>**  
適切な診断・治療が遅れた場合の致死率は約50%

**問題点**

・本症例では、PSAの上昇や骨転移を伴わずに多発転移をきたしており、前立腺がんの一般的な臨床経過としては非典型的である。

→PSA陰性の進行性前立腺癌131例を検討した論文では、10例がPSA陰性で、そのうち5例が中分化型腺癌であったとの報告があった。

**本症例まとめ**

①前立腺癌多発転移(肝臓、脾臓、肺、副腎)

②DICによる多発血栓→多発臓器塞栓(肺、腸間膜、副腎、脾臓、軟部組織)  
+腫瘍そのものによる血管閉塞

③副腎出血→副腎不全  
(Waterhouse-Friderichsen症候群)

④ショック、多臓器不全

(担当研修医 鈴木賢哉, 中島優希)