

顕微鏡的肺腫瘍塞栓にて呼吸不全を きたした膀胱癌の1剖検例

大宮赤十字病院泌尿器科（部長：大和田文雄）

有澤 千鶴，藤井 靖久，東 四雄，大和田文雄

大宮赤十字病院病理部（部長：兼子 耕）

清水誠一郎，兼子 耕

ACUTE RESPIRATORY FAILURE RESULTING FROM DIFFUSE MICROSCOPIC PULMONARY TUMOR EMBOLI BY BLADDER CANCER: A CASE DIAGNOSED AT AUTOPSY

Chizuru Arisawa, Yasuhisa Fujii, Yotsuo Higashi
and Fumio Owada

From the Department of Urology, Omiya Red Cross Hospital

Seiichiro Shimizu and Kou Kaneko

From the Department of Pathology, Omiya Red Cross Hospital

A 71-year-old man who had undergone a total cystectomy and a transureterocutaneostomy more than a year earlier was admitted to our hospital on February, 1992 because of the chief complaints of anorexia and systemic bone pain due to multiple bone metastases of bladder cancer. At two weeks after the admission, he had a sudden attack of dyspnea. His chest reontgenogram revealed no significant abnormalities. He had repeated attacks and died of respiratory failure two days after the first attack. An autopsy disclosed diffuse microscopic pulmonary tumor emboli in the pulmonary arteries and arterioles of bilateral lungs, but there was no parenchymal metastasis. The metastatic lesions in the sinusoids of the liver were also occupied by numerous tumor emboli, suggesting that the tumor emboli in the lungs had derived from those in the sinusoids. Microembolization of the whole lung area must be considered as a cause of clinically unexplained dyspnea.

(Acta Urol. Jpn. 39: 475-478, 1993)

Key words: Bladder cancer, Pulmonary tumor emboli

緒 言

膀胱腫瘍が肺に転移性腫瘍を形成することは、その末期像としては珍しいことではない。しかし、転移性腫瘍ではなく、広汎な肺腫瘍塞栓を形成し、それによる呼吸不全にて死に至ることは、非常に稀である。今回われわれは、剖検により、顕微鏡的肺腫瘍塞栓による呼吸不全を明らかにしたので報告する。

症 例

患者：71歳，男性

主訴：食思不振，全身の疼痛

既往歴：48歳時，十二指腸潰瘍にて手術

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1991年2月他院にて浸潤性膀胱腫瘍と診断され，膀胱全摘，骨盤内リンパ節郭清，両側尿管皮膚瘻造設術施行。膀胱三角部から左側壁にかけて8×5cm大の一部潰瘍を形成した腫瘍を認め，病理組織学的診断は，移行上皮癌，G3，pT4（前立腺へ浸潤）pN2（左外腸骨リンパ節2/4，左総腸骨リンパ節1/3），ly2，v（+）であった。術後M-VAC化学療法を3コース施行したが12月頃より多発性骨転移出現。疼痛コントロールのため1992年2月20日当科入院となった。

現症：栄養状態不良，発熱なし，呼吸困難・咳嗽・チアノーゼなし，貧血軽度あり，胸腹部に特記すべき所見なし。

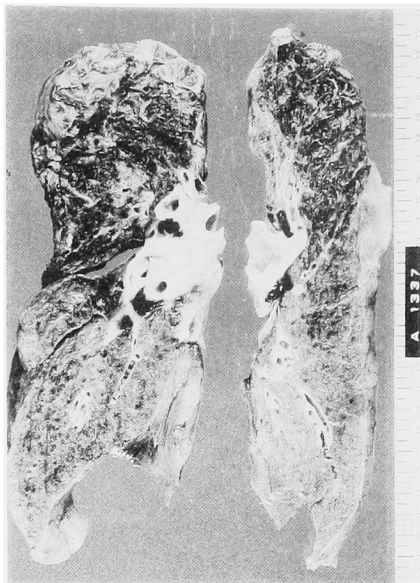


Fig. 1. Gross appearance of the autopsy specimen; Cut surfaces of lungs show multiple small hemorrhagic lesions with marked emphysematous change.

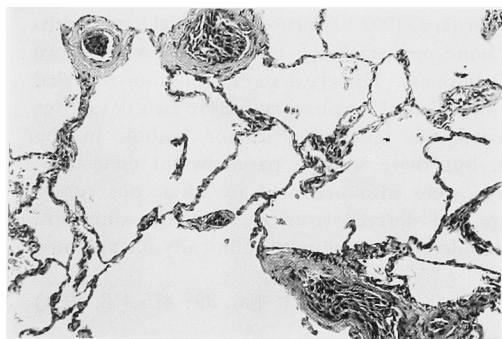


Fig. 2. Microscopic examination of lung shows tumor cell emboli in the arterioles and alveolar capillaries. (Hematoxylin and eosin stain $\times 50$)

入院時検査所見：血沈；124 mm (1時間値)，血算；WBC $7,600/\text{mm}^3$ (Stab 7%, Seg 64%, Mo 6%, Ly 22%), RBC $356 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 10.5 g/dl, Ht 31.8%, Plt $15.3 \times 10^4/\text{mm}^3$, 凝固系；FBG 531 mg/dl と高値を呈していた以外は異常値なし，血液生化学；TP 5.7 g/dl, alb 2.4 g/dl, GOT 84 IU/l, GPT 32 IU/l, AIP 1,980 IU/l, LDH 680 IU/l, LAP 83 IU/l, CRP；11.6 mg/dl 尿検査に異常所見なし，動脈血ガス・心電図にも異常所見なし。

画像所見：胸部単純写真では肺気腫の所見を認める

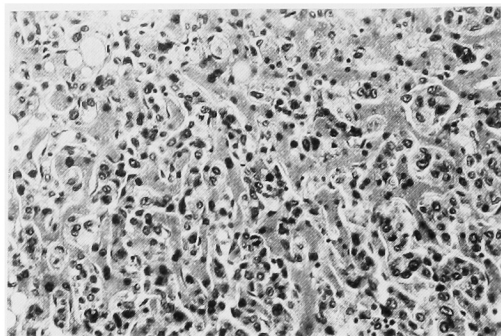


Fig. 3. Microscopic examination of liver shows numerous tumor cell emboli in sinusoids. (H.E. $\times 100$)

のみであった。その他，排泄性尿路造影，腹部 CT では異常所見は認められなかった。骨シンチグラフィでは全身に多発性の異常集積像を認めた。

入院後経過：輸液と経口モルヒネの使用にて全身状態，疼痛とも改善しつつあったが，3月3日，突然，激しい呼吸困難，チアノーゼが出現。心電図，胸部単純写真では異常所見を認めなかったが，動脈血ガス所見は pH 7.367, $p\text{CO}_2$ 24.0, $p\text{O}_2$ 45.9, HCO_3^- 13.7, BE-9.0 と著しい低酸素血症を呈していた。肺梗塞を疑い肺血流シンチグラフィを施行するも，明らかな異常所見は認められなかった。酸素投与にて呼吸困難，および低酸素血症はある程度改善したが，その後，同様の呼吸困難発作を頻回に繰り返し，2日後に死亡した。なお死亡1時間前の胸部単純写真にても異常所見は認められなかった。また，入院後，血小板が漸減し，死亡時には $1.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ であったが，FDPの上昇は認められなかった。

剖検所見：肺には肉眼的な転移性腫瘍は認められなかったが肺気腫と多発性の小出血性病変が散在していた (Fig. 1)。組織学的にはその小出血性病変部のみならずほとんどの肺小動脈，および肺胞中隔毛細血管内に腫瘍塞栓が存在していた (Fig. 2)。しかし，実質への転移はなく，動脈内膜の変化や二次的血栓形成なども認められず，腫瘍塞栓はかなり新鮮なものと考えられた。また，癌性リンパ管症の所見は見いだされなかった。肝臓には数 mm 大の白色小結節状の転移巣が散在していた他 $10 \times 5 \text{ cm}$ 大の地図状の鬱血性病変が認められ組織学的には，その部分の類洞内に腫瘍塞栓が存在していた (Fig. 3)。骨髄への転移は著明で，造血巣はほとんど失われており，脾臓に髄外造血巣が見いだされた。その他，傍大動脈リンパ節と副腎に転移が認められたが，局所再発の所見は認められなかった。

考 察

癌の末期において、肺の癌性リンパ管症、あるいは多発性の肺転移による呼吸不全を合併することは稀ではないが、顕微鏡的肺腫瘍塞栓による呼吸不全にて死亡することは非常に稀である。Kane ら¹⁾は、固形癌の剖検において、肺実質への転移や癌性リンパ管症を伴わず顕微鏡的肺腫瘍塞栓を認めた頻度は2.4%であり、さらに多発性(調べた肺小血管の5%以上)の腫瘍塞栓を認めた頻度は0.9%であったと報告している。これまでの顕微鏡的肺腫瘍塞栓による呼吸不全の報告例を見てみると、胃癌¹⁻⁴⁾、乳癌^{1,5)}、肝癌^{1,6)}などには多く見られるが、泌尿器科領域では、前立腺癌^{1,4,6)}、膀胱癌^{5,7,8)}でおおの数の例が報告されているのみである。中でも癌性リンパ管症を伴わず、腫瘍塞栓のみによる呼吸不全の症例は非常に少数例⁹⁾にしか見受けられなかった。

多くの場合、肺腫瘍塞栓による症状は肺高血圧を経て右心不全にいたることより“亜急性肺性心 Subacute cor pulmonale”と呼ばれている。これは1937年、Brill と Robertson⁹⁾ が、胃癌患者で肺腫瘍塞栓による右心不全にて死亡した症例に対して名付けたのが最初である。症状としては労作時呼吸困難に始まり、“亜急性”の名のごとく、1週間から2カ月にわたって呼吸不全状態が進行する。肝脾腫などの右心不全症状が現われる場合もある。画像上は胸部写真や肺血流シンチにおいてまったく異常所見の現れないことが少なくなく、そのため剖検で初めて診断がつく症例がほとんどである。しかし、ほんの少数例ながら肺動脈造影や経気管支的肺生検により生前に確定診断がついた症例が見受けられ、患者の全身状態が許すならば、多少は有効な診断法であると考えられる。

肺腫瘍塞栓、およびそれによる肺高血圧の病態としては、まず肺小動脈内に腫瘍塞栓が生じ、それによる直接の内膜障害作用に加えて局所の凝固系が活性化され、内膜の線維性増殖や二次的な血栓形成が起り、内腔の閉塞による肺高血圧に至ると考えられている¹⁰⁾。しかし本症例では、突然呼吸困難が起り、その後わずか2日で死亡しており、剖検でも右心系の拡大や肥大は認められず、肺小動脈内にも腫瘍塞栓のみで内膜の線維化や血栓形成などはまったく認められなかった点から、亜急性肺性心とはいいいがたいように思われる。このような急性の経過をとった例としては、前立腺癌に対するTURの直後に発症し、“showering of tumor emboli”という言葉が使われた例⁹⁾があるが、本症例ではTURの様な“きっかけ”と考えられる

エピソードもまったくなかった。

肺腫瘍塞栓の経路としては、(1)原発巣でのリンパ管浸潤→所属リンパ節→胸管→上大静脈→右心系 (2)原発巣→肝転移→肝静脈→下大静脈→右心系 (3)原発巣での血管浸潤→下大静脈→右心系などが考えられている。本症例では肝転移巣および肝臓の類洞内に腫瘍塞栓を認めることより、肝静脈を経由して肺に至った可能性が高いと考えられる。さらに、本症例では2日間の間に数回の呼吸困難発作が起っており、おそらくはこの発作の都度に多量の腫瘍が肺に飛び、小血管のspasm等も関与して低酸素血症が増悪していったものと推察された。しかし、前述した様に、突然、多量の腫瘍の血行性播種を促すようなエピソードは見当らず、何らかの免疫機構の破綻などが予想されるが、あくまでも想像の域を越えない。

腫瘍塞栓の存在は必ずしも転移の成立と同意義ではないと考えられている。というのは大部分の腫瘍塞栓は前述したように血栓形成を促し、その多くは器質化の過程で破壊されるからである。しかし、転移性腫瘍を形成するに至らずとも、広範囲の肺腫瘍塞栓は本症例のように急性呼吸不全を、あるいは徐々に肺高血圧を発症し死亡の直接の原因となりうるわけである。担癌患者ではこのような病態も念頭に置くべきであると思われた。

稿を終えるにあたり、ご校閲をいただいた恩師大島博幸東京医科歯科大学教授に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第484回日本泌尿器科学会東京地方会で報告した。

文 献

- 1) Kane RD, Hawkins HK, Miller JA, et al.: Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnea. *Cancer* 36: 1473-1482, 1975
- 2) 許 栄宏, 和泉孝志, 杉山幸比古, ほか: 亜急性肺性心を呈した肺腫瘍塞栓症の1剖検例. *日胸疾患会誌* 21: 886-889, 1983
- 3) 黒滝日出一, 高島 徹, 小熊 正人, ほか: 多発性の肺腫瘍塞栓症により肺高血圧症を呈した胃癌の1剖検例. *最新医* 44: 1300-1305, 1989
- 4) He X-W, Tang Y-H, Luo Z-Q, et al.: Subacute cor pulmonale due to tumor embolization to the lungs. *Angiology* 40: 11-17, 1989
- 5) Chakeres DW and Spiegel PK: Fatal pulmonary hypertension secondary to intravascular metastatic tumor emboli. *AJR* 139: 997-1000, 1982
- 6) Miedema EB and Redman LF: Microscopic

- pulmonary embolization by adenocarcinoma of prostate. *Urology* **18**: 399-401, 1981
- 7) Thomas MAJ, Fitzpatrick M, Covelli HD, et al.: The acute and insidious onset of pulmonary metastatic transitional cell carcinoma. *Chest* **99**: 498-500, 1991
- 8) Kasper W, Wolff P, Wagner R, et al.: Massive Tumorembolie als Ursache eines akuten Cor pulmonale. *Z Kardiol* **74**: 482-484, 1985
- 9) Brill IC and Robertson TD: Subacute cor pulmonale. *Arch Intern Med* **60**: 1043-1057, 1937
- 10) Herbay AV, Illes A, Waldherr R, et al.: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertention. *Cancer* **66**: 587-592, 1990

(Received on November 27, 1992)

(Accepted on January 29, 1993)