

症 例

腫瘍細胞による多発微小肺塞栓による亜急性肺高血圧症の1例

中村 博幸 柳生 久永 岸 厚次 畑尾 栄一 更級 元
土田 文宏 足立 秀喜 大石 修司 松岡 健 草間 博*

要旨: 悪性腫瘍の既往がなく剖検の結果、胃癌による microscopic pulmonary tumor embolism による亜急性肺高血圧症と診断された1例を経験した。生前診断が困難で本症の存在を認識することが重要と考え報告する。症例は61歳男性。平成10年9月より咳嗽、労作時呼吸困難が出現し10月14日に入院となった。胸部X線写真およびCT像で軽度の心拡大、両肺野に微細な小粒状影の散布がみられた。肺血流シンチグラムにて両側肺に不規則な多発欠損像がみられ、心エコーにて肺動脈収縮期圧が80 mmHg以上と推定された。血液所見ではDICの診断基準を満たしていた。何らかの原因による肺梗塞およびDICと診断して加療を開始したが第7病日に突然の呼吸停止が出現し永眠された。剖検の結果IIc型早期胃癌類似進行癌と診断された。なお肺の小動脈~細動脈は腫瘍の多発転移による内腔の線維細胞性増殖のため狭小化、閉塞を生じ microscopic pulmonary tumor embolism の像であった。

キーワード: 肺高血圧症、微小肺腫瘍塞栓、肺血流シンチグラム、胃癌

Pulmonary hypertension, Microscopic pulmonary tumor embolism, Perfusion lung scan, Gastric cancer

はじめに

腫瘍細胞による微小多発肺塞栓が原因であった亜急性肺高血圧症の1例を経験した。本症例は既往に悪性腫瘍の罹患歴がなく急速に進行する呼吸困難で発症し剖検で診断された。本症は生前診断が困難であり本症の存在を認識することの重要性、他の疾患を鑑別するうえで貴重な症例と考えられ報告する。

症 例

症例: 61歳男性。

主訴: 咳嗽, 労作時呼吸困難。

既往歴: 特記すべきことなし。

職業: 造園業で時々農薬散布に従事している。

現病歴: 平成10年9月頃より咳嗽, 労作時呼吸困難が出現し徐々に進行するため10月14日当院へ入院となった。

入院時現症: 身長163 cm, 体重66 kg, 血圧138/84 mmHg, 体温37.2, 呼吸数20/分整。結膜に貧血・黄疸なし。表在リンパ節は触知しなかった。胸部は左下肺野で吸気終末にごく軽度の fine crackles が聴取された。

〒300 0332 茨城県稲敷郡阿見町中央3 20 1

東京医科大学内科学第5講座

*東京医科大学霞ヶ浦病院病理

(受付日平成12年10月19日)

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	6,100 /mm ³	Serology	
Neutro	69 %	CRP	4.9 mg/dl
Lympho	20 %	Blood gas analysis(room air)	
RBC	473 × 10 ⁴ /mm ³	pH	7.42
Hb	14.8 g/dl	PaCO ₂	34.9 torr
Plt	8.9 × 10 ⁴ /mm ³	PaO ₂	46.3 torr
Biochemistry		SaO ₂	83.6 %
T.P.	6.6 g/dl		
AST	49 IU/l		
ALT	62 IU/l		
LDH	509 IU/l		
BUN	12.2 mg/dl		
Cre	0.9 mg/dl		

入院時検査成績 (Table 1): 血液で軽度の血小板減少症がみられた。生化学はAST, ALT, LDHの軽度の高値がみられた。血液ガス分析は著明な低酸素血症が認められた。胸部X線写真 (Fig. 1) では軽度の心拡大がみられ、両側肺に微細な粒状影の散布がみられた。肺野条件の胸部CT (Fig. 2) でも下肺野を中心に微細な粒状影の散布がみられた。

気管支鏡検査は呼吸困難が強いため気管支肺洗浄法しか施行できなかった。しかし細胞診では腫瘍細胞はみられなかった。

臨床経過: 鑑別診断として肺血管病変, 農薬などの吸



Fig. 1 Chest radiograph showing slight cardiomegaly and disseminated reticulonodular shadows in both lung fields.

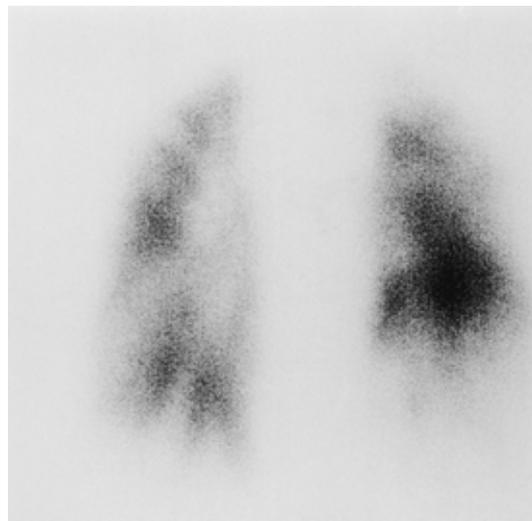


Fig. 3 Multiple subsegmental peripheral defects were evident on perfusion lung scans.

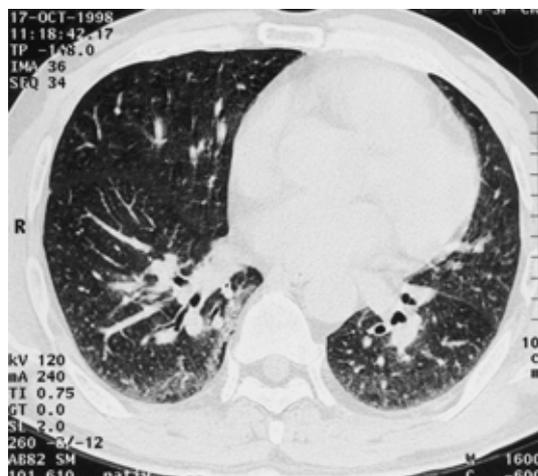


Fig. 2 Chest CT scan showing disseminated reticulonodular shadows predominantly in the lower lung fields of both lungs.

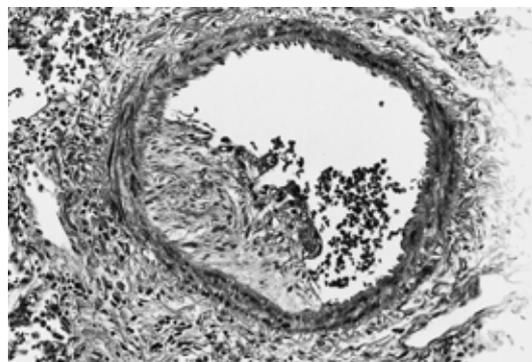


Fig. 4 Section of lung obtained at autopsy. Most small pulmonary vessels are occluded by clusters of malignant cells (hematoxylin and eosin; original magnification $\times 400$).

入物質による細気管支病変および間質性病変などを考慮に入れ酸素投与、抗生物質および副腎皮質ステロイド薬の投与が開始された。しかし第6病日に突然鼻出血が出現した。血液凝固検査でフィブリノーゲンの著減、fibrin degradation products (FDP) の著増がみられ Disseminated intravascular coagulation (DIC) の診断基準を満たしていた。また同日施行された心エコーにて肺動脈収縮期圧が 80 mmHg と推定され肺高血圧症の存在が明らかになった。また第7病日に施行された肺血流シンチグラムでは両側肺に不規則な多発欠損像が認められた (Fig. 3)。何らかの原因による肺梗塞および DIC の併発と診断してヘパリンなどの投与が開始された。ところが同日突然の呼吸停止が出現し死亡された。

病理組織所見：両側肺は肉眼的には異常を認めなかった。しかし両側肺の微小肺動脈内腔は種々の程度に狭窄がみられ完全閉塞もみられた。この閉塞は血管内膜の fibrocellular な増生によるもので内弾性板は保たれており中膜筋層の肥厚はほとんどみられなかった。さらに内壁に腫瘍細胞の小集団や血栓形成もみられた (Fig. 4)。なお閉塞がみられた肺動脈は微小肺動脈のみであり太い血管は全く異常なかった。さらに肺実質巣への転移および肺内リンパ管への癌浸潤はみられなかった。原発巣の検索の結果胃の体中部後壁大弯寄りに 2.5 \times 2.5 cm の浅い陥凹性病変がみられた。組織学的に検討した結果、IIc 型早期胃癌類似進行癌と診断され、同部位が原発巣と判定された (Fig. 5)。

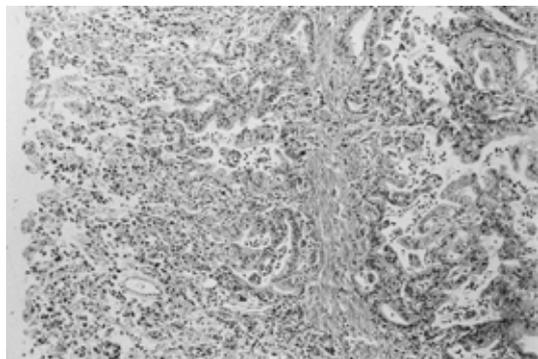


Fig. 5 Section of stomach obtained at autopsy. Invasion of carcinoma cells was noted (hematoxylin and eosin; original magnification $\times 100$)

考 察

腫瘍細胞の微小肺血管閉塞による subacute pulmonary hypertension は Schmitz により初めて記載された疾患である¹⁾。しかし現在まで約 50 例の報告しかみられない²⁾。これは生前診断が困難で死後剖検により診断されることが多いためと考えられる³⁾。原発癌として胃癌、乳癌、絨毛癌などが報告されている⁵⁾。悪性腫瘍の既往歴やそれに伴う臨床症状があれば本疾患を推測することは困難ではない。しかし初発症状が肺高血圧による呼吸困難のみの症例は診断が困難である。臨床症状は咳嗽、亜急性に進行する呼吸困難である⁴⁾。身体所見は頸静脈の怒張、心音の II 音の分列亢進など肺高血圧症によるものであるが本症例ではみられなかった⁹⁾。胸部レントゲン写真は正常のことが多い¹¹⁾。心電図では右心負荷による SIQIII TIII パターン⁸⁾や SISIISIII パターンが認められる場合もあるが本症例ではみられなかった。心エコーでは右心系の負荷を反映して右心系の拡大、肺動脈圧の上昇がみられる¹³⁾。これに対し肺血流シンチグラムは特徴的で両側肺に非区域性の多発性欠損像がみられる。これは微小な腫瘍塞栓により肺末梢血管のびまん性閉塞を反映しているものと考えられる¹⁴⁾。このため多くの場合 DIC を併発し短期間のうちに死に至る。したがって、本疾患は剖検で初めて診断されることが多い。急速に進行する原因不明の肺高血圧症で、以上のような所見が認められる場合は、本疾患をまず疑うことが重要である。確定診断としてこれまで開胸肺生検や経気管支肺生検などが施行されてきたが侵襲の大きさ、診断率の低さが指摘されていた。しかし、最近スワンガンツカテテルによる肺末梢血液サンプルの細胞診の有用性が報告されている¹⁵⁾。本方法は侵襲が低く、高率に診断できるため利用する価値があると考えられる。治療としては抗凝固療法、血栓融解療法、血管拡張剤投与

などがあるが予後は極めて不良である。抗凝固療法はほとんど効果がないとされており¹³⁾、本症例もヘパリンを使用した効果は得られなかった。しかし早期診断が可能となれば絨毛癌など化学療法剤に反応する腫瘍では優位に延命したとする報告もみられる⁵⁾。このためスワンガンツカテテルによる肺末梢血液サンプルの細胞診による診断方法が普及することが望まれる。

文 献

- 1) Lambert JP, Mertz H, Nyvad O, et al: Subacute cor pulmonale due to microscopic pulmonary tumor cell embolization. *J Int Med* 1994; 236: 597-598.
- 2) Brill IC, Robertson TD: Subacute cor pulmonale. *Arch Intern Med* 1937; 60: 1043-1057.
- 3) Schriener RW, Ryu JH, Edwards WD: Microscopic pulmonary tumor embolism causing subacute cor pulmonale: A difficult antemortem diagnosis. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 143-148.
- 4) Sostman HD, Brown M, Toole A, et al: A perfusion scan in pulmonary vascular/lymphangitic carcinomatosis: the segmental contour pattern. *AJR* 1981; 137: 1072-1074.
- 5) He X, Tang Y, Luo Z, et al: Subacute cor pulmonale due to tumor embolization to the lungs. *Angiology* 1989; 40: 11-17.
- 6) Veinot JP, Ford SE, Price RG: Subacute cor pulmonale due to tumor embolization. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 131-134.
- 7) Chakeres DW, Spiegel PK: Fatal pulmonary hypertension secondary to intravascular metastatic tumor emboli. *AJR* 1982; 139: 997-1000.
- 8) Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, et al: Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1995; 332: 1700-1707.
- 9) Yutani C, Imakita M, Ishibashi UH, et al: Pulmonary hypertension due to tumor emboli: a report of three autopsy cases with morphological correlations to radiological findings. *Acta Pathol Jpn* 1993; 43: 135-141.
- 10) Kane RD, Hawkins HK, Miller JA, et al: Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnea. *Cancer* 1975; 36: 1473-1482.
- 11) Abbondanzo SL, Klappenbach RS, Tsou E: Tumor cell embolism to pulmonary alveolar capillaries: cause of sudden cor pulmonale. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 1197-1198.
- 12) Sadoff L, Grossman J, Weiner H: Lymphangitic pulmonary metastases secondary to breast cancer with normal chest X-rays and abnormal perfusion

- lung scans. *Oncology* 1975 ; 31 : 164 171.
- 13) Come PC : Echocardiographic recognition of pulmonary arterial disease and determination of its cause. *Am J Med* 1988 ; 84 : 384 394.
- 14) Crane R, Rudd TG, Dail D : Tumor microembolism : pulmonary perfusion pattern. *J Nucl Med* 1984 ; 25 : 877 880.
- 15) Masson RG, Krikorian J, Lukl P, et al : Pulmonary microvascular cytology in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 71 76.
- 16) Masson RG, Ruggieri J : Pulmonary microvascular cytology. A new diagnostic application of the pulmonary artery catheter. *Chest* 1985 ; 88 : 908 914.
- 17) Cheng TO : Subacute cor pulmonale due to tumor cell pulmonary embolization. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 1459 1462.
- 18) Bagshaw KD, Brooks WDW : Subacute pulmonary hypertension due to chorioepithelioma. *Lancet* 1959 ; 1 : 653 658.
- 19) Veinot JP, Ford SE, Price RG : Subacute cor pulmonale due to tumor embolization. *Arch Pathol Lab Med* 1992 ; 116 : 131 134.

Abstract

Subacute Cor Pulmonale due to Microscopic Pulmonary Tumor Embolism

Hiroyuki Nakamura, Hisanaga Yayuu, Koji Kishi, Hidekazu Hatao,
Gen Sarashina, Fumihiro Tuchida, Hideki Adachi, Shuji Oishi,
Takeshi Matsuoka and Hiroshi Kusama*

The Fifth Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College

*Department of Pathology, Tokyo Medical College, Kasumigaura Hospital, 3 20 1 Ami-cho, Inashiki-gun

We report a case of subacute pulmonary hypertension caused by microscopic pulmonary tumor embolism due to the dissemination of gastric cancer cells. The patient, a 61-year-old man with no history of malignant diseases, was admitted to our hospital on October 14 in 1998 because of cough and dyspnea on effort, that had developed since the previous month. On admission, chest radiography including CT scans showed slight cardiomegaly and disseminated reticulonodular shadows predominating in the lower lung fields of both lungs, and arterial blood gas analysis disclosed severe hypoxemia. Lung perfusion scintigraphy revealed multiple irregular defects in both lungs. Echocardiography indicated right ventricular overload, and the pulmonary artery systolic pressure was estimated to be higher than 80 mmHg. Disseminated intravascular coagulation (DIC) developed on the 6 th day of hospitalization. Multiple pulmonary embolism with DIC of unknown cause was diagnosed, and the patient was given anticoagulant therapy with heparin. However, he died of respiratory failure on the 7 th day of hospitalization. At autopsy, an invasive cancer was found in the stomach, resembling type IIc early gastric cancer. The lumens of the pulmonary arterioles were significantly narrowed by fibrocellular proliferation and thrombi accompanying tumor cell clusters, and some of the microvessels were completely occluded. Disseminated microscopic pulmonary metastasis of malignant tumors should be included in the differential diagnosis of subacute pulmonary hypertension due to multiple pulmonary embolism of unknown cause.