

●症 例

肺動脈吸引細胞診で腫瘍細胞を認めた乳房外 Paget 病による

肺動脈腫瘍塞栓症の 1 例

篠原和歌子^a 高柳 昇^a 石黒 卓^a
 鍵山 奈保^a 清水 禎彦^b 杉田 裕^a

要旨：症例は 75 歳の男性。3 年前より外陰部に皮疹が出現していたが放置していた。10 日前から息切れを自覚して当院を受診し、SpO₂ 79%、胸部 CT では右下葉の一部にすりガラス影があり推定右室収縮期圧 65 mmHg、肺血流シンチグラフィで両肺末梢に血流欠損を認めた。肺動脈腫瘍塞栓症を疑い、肺動脈吸引細胞診を行ったところ腫瘍細胞を検出した。外陰部の皮膚生検から乳房外 Paget 病と診断した。肺動脈吸引細胞診の所見と一致しており、乳房外 Paget 病による肺動脈腫瘍塞栓症と診断した。

キーワード：肺動脈腫瘍塞栓症、肺動脈吸引細胞診、肺高血圧、急性呼吸不全、悪性腫瘍

Pulmonary tumor embolism, Pulmonary wedge aspiration cytology, Pulmonary hypertension, Acute respiratory failure, Malignant tumor

緒 言

肺動脈腫瘍塞栓症 (pulmonary tumor embolism: PTE) は、1937 年 Brill らにより、腫瘍細胞と血栓が小動脈を閉塞して急速に右心不全に至らしめる疾患として報告された¹⁾。PTE は短期間で呼吸・循環不全に陥るため予後不良であり、胸部 CT でも特徴的な所見に乏しく生前に診断することは困難とされる²⁾。今回我々は、乳房外 Paget 病による PTE の 1 例を経験した。本例では肺動脈吸引細胞診 (pulmonary wedge aspiration cytology: PWAC)³⁾にて生前に癌細胞を証明でき、PWAC の有用性が示唆されたため文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者：75 歳の男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴、家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：25 歳から 30 本/日 (現喫煙者)、飲酒歴：なし。

現病歴：1974 年より 2 型糖尿病を他院で治療中であった。2011 年に外陰部の皮疹を自覚していた。2014 年 7 月

末 (入院 10 日前) に呼吸困難が出現し、8 月初旬に呼吸困難が悪化したため当院を紹介受診した。来院時の経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂, 室内気) が 79% と低値であり、緊急入院した。

入院時の身体所見：意識清明、血圧 127/69 mmHg、呼吸数 18 回/min、脈拍 105 回/min・整、体温 36.5℃。外陰部の皮膚に掻痒感を伴うやや隆起した広範な発赤とびらんを半楕円形状に認めたが、表在リンパ節は触知しなかった。心音は純・整、肺音は清で副雑音は聴取しなかった。下肢に浮腫はなく、腹部・神経学的所見に異常なかった。

入院時検査所見 (表 1)：LDH 834 IU/L、D ダイマー 7.50 μg/ml、CEA 418 ng/ml と上昇を認めた。動脈血ガス分析検査では I 型呼吸不全と呼吸性アルカローシスを認めた。胸部 X 線写真 (図 1a) では左肺動脈が軽度拡張している所見を認め、CT 検査 (図 1b) では右下葉 S10 領域の一部にごく淡いすりガラス影を認めた。造影 CT 検査 (図 1c) では肺動脈内の造影欠損像を認めず、腹部から骨盤にかけて傍大動脈リンパ節の腫大、左外腸骨動脈周囲、両側鼠径部に腫大したリンパ節を認めた。99m テクネチウム肺血流シンチグラフィ (図 2) では区域性の欠損を認めなかったが、両肺末梢に小さな血流欠損を認め、segmental contour pattern を認めた。心電図では SI QIII TIII と変化があり、経胸壁心臓超音波検査では、左室の駆出率 60~70% と保たれていたが、心室中隔の扁平化を認め、推定右室収縮期圧 65 mmHg と高値であった。

入院後経過：血清 LDH 値が高値であり、急速に出

連絡先：篠原 和歌子

〒360-0965 埼玉県熊谷市板井 1696

^a埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b同 病理診断科

(E-mail: wkk324wkk@gmail.com)

(Received 13 Feb 2016/Accepted 28 Jun 2016)

表 1 入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry		Coagulation	
WBC	5,200/ μ l	AST	95 IU/L	APTT	22.7 s
Neut	69.3%	ALT	35 IU/L	PT-INR	0.99
Eos	1.2%	LDH	834 IU/L	Fib	494 mg/dl
Bas	0.4%	TP	6.4 g/dl	D-dimer	7.5 μ g/ml
Mon	5.8%	CK	282 IU/L	AT-III	94%
Lym	23.3%	T.Bil	0.8 mg/dl	プロテイン C	75%
RBC	385×10^4 / μ l	BUN	28.0 mg/dl	プロテイン S	78.1%
Hb	11.1 g/dl	Cr	0.78 mg/dl		
Plt	13.3×10^4 / μ l	Na	137 mEq/L	Serology	
		K	4.1 mEq/L	KL-6	318 U/ml
Arterial blood gas (room air)		Cl	102 mEq/L		
pH	7.532	Ca	8.8 mg/dl	Tumor markers	
PaCO ₂	28.7 mmHg	CRP	2.81 mg/dl	CEA	418 ng/ml
PaO ₂	42.2 mmHg			NSE	40.7 ng/ml
HCO ₃ ⁻	23.6 mmol/L	BNP	29 pg/ml	CYFRA	118.6 ng/ml
BE	0.9 mmol/L	Glu	192 mg/dl	SCC 抗原	2.5 ng/ml
		HbA1c	8.30%	CA19-9	3.6 U/ml
		心筋トロポニン T	陰性		

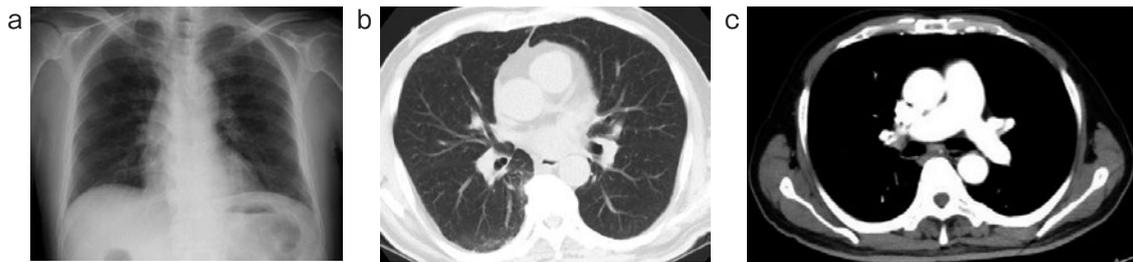


図 1 (a) 入院時胸部 X 線写真. 左肺動脈が軽度拡張している所見を認めた. (b) 入院時胸部 CT (肺野条件). 右下葉の一部にごく淡いすりガラス影を認める. (c) 造影 CT 検査.



図 2 99m テクネチウム肺血流シンチグラフィ. 区域性的欠損はみられず, 両肺末梢に比較的小さな血流欠損を認める.

現・進行する呼吸不全であったが, 胸部 X 線写真, 胸部造影 CT で明らかな異常所見を認めず, 肺血流シンチグラフィで両肺末梢に比較的小さな血流欠損を認めるのみであったため, 肺血栓塞栓症より肺動脈腫瘍塞栓症や血管内リンパ腫等を疑った. 入院翌日に右心カテーテル検査を行ったところ, 肺血管抵抗 6.92 Wood Unit, 心拍出量 4.91 L/min, 心係数 3.01 L/min/m², 肺動脈圧 63/15/36 mmHg, 肺動脈楔入圧 2 mmHg であり左心不全を認めなかった. 続いてカテーテルを肺動脈に楔入した状態で PWAC を施行したところ, 類円形の腺型の癌細胞を認めた (図 3). また外陰部より皮膚生検を施行し, HER2 免疫染色では, 陽性と判定され, 乳房外 Paget 病と診断した (図 4a~e). また, 異型細胞は上皮性結合を示し, サイトケラチン (AE1/AE3) の免疫染色で陽性像を示したことから, 上皮性の異型細胞と考えられ, 癌細胞と判断した (図 4f). PWAC で認めた癌細胞と外陰部病変は細胞学的な特徴が一致していることから, 本例を乳房外

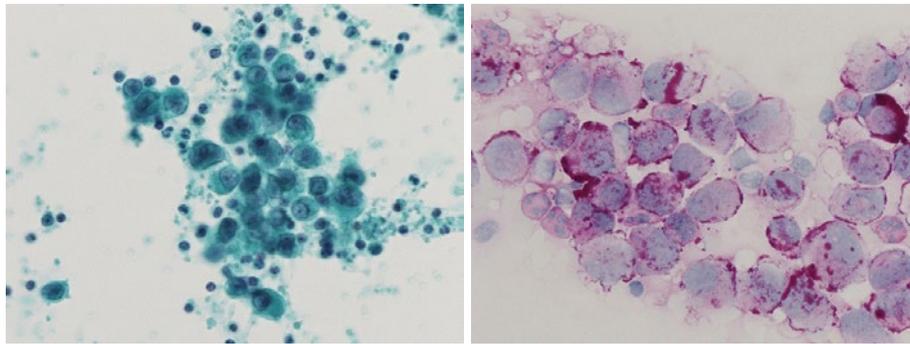


図3 肺動脈吸引細胞診. Papanicolaou 染色 (左) では類円形の腺型の異型細胞診を認め, PAS 染色 (右) では陽性である.

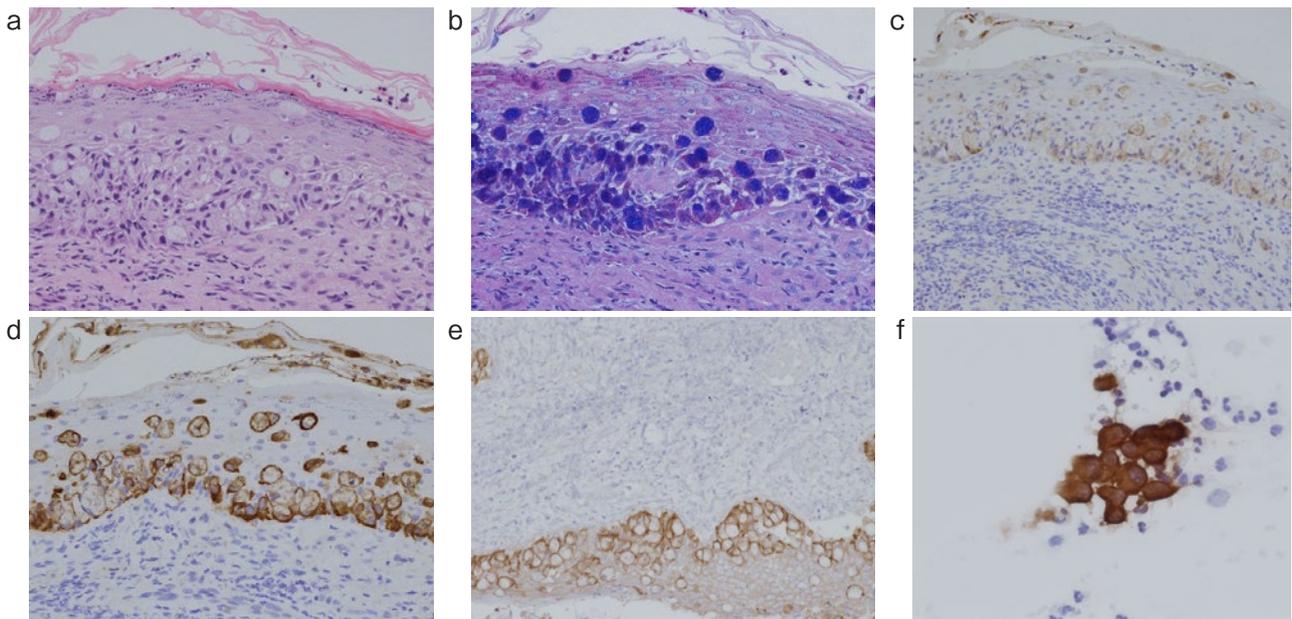


図4 (a~e) 外陰部皮膚生検. 表皮内に淡明な胞体を有する円形~類円形の異型細胞の増殖像を認める. PAS 染色 (a), 免疫染色: CEA (b), CK7 (c), EMA (d), HER2 (e) で陽性である. (f) サイトケラチン (AE1/AE3) の免疫染色. 陽性像を示した.

Paget病に伴うPTEと診断した. 診断時, 全身状態が不良であり, 積極的な治療の同意が得られず症状緩和に努め, 第20病日に死亡した.

考 察

今回我々は, 呼吸困難を自覚してから急性経過で呼吸不全に至った乳房外Paget病によるPTEの1例を経験した. 胸部CTでは肺野に異常所見が乏しかったが, 心臓超音波検査では推定右室収縮期圧の上昇が著しく, 肺血流シンチグラフィの所見や肺動脈拡張の所見も合わせて呼吸不全の主座は肺血管内にあると考えPTEを疑った. PTEの診断には病理学的な証明が必要で, 診断方法としtrans-bronchial lung biopsy (TBLB), video-assis-

ited thoracoscopic surgery (VATS) やPWACなどが報告されている. 本症では受診時肺高血圧症が進行しており肺生検が困難であったため, 右心カテーテル検査を行い, PWACを施行した. PWACにて生前に腫瘍細胞が証明でき, PWACの有用性が示唆された.

PTEは悪性腫瘍疾患剖検例の2.4~2.6%に認められると報告されている⁴⁾. PTE 109例における原発巣の検討では, 乳癌(26.6%), 胃癌(11%), 肺癌(10%)と報告されている⁵⁾.

Paget病は, 皮膚にできる癌の一種であり, 乳頭部に発症する乳房Paget病と, 主に外陰部, 肛門周囲, 腋下に発症する乳房外Paget病に分けられる. どちらもPaget細胞という癌細胞が表皮に広がって, さまざまな

皮膚の症状、かゆみや痛みを伴う。乳房外 Paget 病は、アポクリン腺由来の表皮内腺癌と考えられており、皮膚悪性腫瘍の約 8% を占める⁶⁾。Tsutsumida ら⁷⁾は進達度による乳房外 Paget 病の 5 年生存率を検討し、表皮内病変および真皮乳頭層までの浸潤癌は 100%、真皮網状層までの浸潤で 33.3%、皮下組織までの浸潤癌では 0% と報告している。一方 Homesley ら⁸⁾は鼠径リンパ節転移の重要性を強調しており、両側性転移の 5 年生存率は 25%、片側性で 71% と報告している。また、Parker ら⁹⁾は陰核浸潤も予後不良因子となると述べている。本症例では、腹部から骨盤にかけて傍大動脈リンパ節の腫大、左外腸骨動脈周囲、両側鼠径部に腫大したリンパ節を認め、リンパ節転移が示唆された。このため、腫瘍が所属リンパ管を通じ、胸管から上大静脈より右心系を經由し肺動脈に進展し、PTE に至ったと考えた。また、臨床所見上浮腫は明らかでなく、胸水を認めず、右心不全は比較的代償されていたため、BNP は比較的低値であったと考えた。

治療法としては、腫瘍細胞が上皮内にとどまっている場合、手術療法が第一選択となり、病巣切除または単純外陰切除術を行う¹⁰⁾。一方、遠隔転移や手術困難な進行例には化学療法が選択されるが、本例における確立された化学療法レジメンは確立されていない。近年では、low dose FP 療法 [5-フルオロウラシル (5-fluorouracil)、シスプラチン (cisplatin)] や CAP 療法 [シクロホスファミド (cyclophosphamide)、ドキソルビシン (doxorubicin)、cisplatin]、FECOM 療法 [5-fluorouracil、エピルビシン (epirubicin)、カルボプラチン (carboplatin)、ビンクリスチン (vincristine)、マイトマイシン C (mitomycin C)]、ドセタキセル (docetaxel) 単剤投与の有効性が示唆されている^{11)~14)}。また、特殊染色にて HER2 陽性の場合、トラスツズマブ (trastuzumab) 併用化学療法も報告されている¹⁵⁾。

PTE は画像所見に乏しく、肺野に明らかな異常所見が認められないこともある。症状出現から数週間以内にほとんどの症例が死亡し、生前診断は困難で過去の報告のほとんどは剖検で診断されている。化学療法によって状態の改善を認めた症例も報告されており迅速な診断が求められるが、肺高血圧症や呼吸不全を伴う頻度が高いことから TBLB や VATS は施行できない症例が少なくない。本例は PWAC を用い、PTE を生前診断することができた。

PWAC は、Swan-Ganz カテーテルを用いて肺動脈でバルーンを楔入させ、5~10 ml ほど血液を採取する。Masson らが羊水塞栓症の診断に用いたのが最初であり、その後に脂肪塞栓症と癌性リンパ管症の診断における有用性が報告されている³⁾。肺高血圧症など TBLB が困難な症例でも PWAC は安全に行えるため、PTE を疑った

場合 TBLB、VATS、CT ガイド下肺生検などの侵襲的な検査の前に行うべき検査法であろう。

PWAC にて生前に診断可能であった乳房外 Paget 病による PTE 例を報告した。原因不明の肺高血圧症で受診し、死後に診断されることが多い PTE の生前診断に PWAC が有用である可能性があり、今後の症例集積が望まれる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Brill IC, et al. Subacute corpulmonale. Arch Intern Med 1937; 60: 1043-57.
- 2) von Herbay A, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. Cancer 1990; 66: 587-92.
- 3) Masson RG, et al. Pulmonary microvascular cytology. Chest 1985; 88: 908-14.
- 4) Bassiri AG, et al. Pulmonary tumor embolism. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 2089-95.
- 5) Roberts KE, et al. Pulmonary Tumor Embolism: A review of the literature. Am J Med 2003; 115: 228-32.
- 6) Kohler S, et al. The differential diagnosis of Pagetoid cells in the epidermis. Mod Pathol 1998; 11: 79-92.
- 7) Tsutsumida A, et al. Indications for lymph node dissection in the treatment of extramammary Paget's disease. Dermatol Surg 2003; 29: 21-4.
- 8) Homesley HD, et al. Assessment of current international federation of gynecology and obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (A gynecologic oncology group study). Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 997-1004.
- 9) Parker LP, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. Gynecol Oncol 2007; 77: 183-9.
- 10) 日本皮膚悪性腫瘍学会編. 乳房外 Paget 病. 皮膚悪性腫瘍取扱い規約 (第 1 版). 東京: 金原出版. 2002; 58-71.
- 11) Kariya K, et al. Trial of low-dose 5-fluorouracil/cisplatin therapy for advanced extramammary Paget's disease. Dermatol Surg 2004; 30: 341-4.
- 12) Iwamura H, et al. A case of genital Paget's disease with severe dermal invasion and early dissemination. Hinyokika Kyo 1999; 45: 281-4.
- 13) 木藤健治, 他. 5 剤併用療法が奏効した進行乳房外 Paget 病の 1 例. Skin Cancer 2008; 23: 41-6.
- 14) Oguchi S, et al. Docetaxel induced durable response in advanced extramammary Paget's disease: a case report. J Dermatol 2002; 29: 33-7.

- 15) 柳下有理香, 他. Weekly docetaxel, trastuzumab に
より CR を得た進行期外陰 Paget 病の 1 例. Skin
Cancer 2011; 25: 367-71.

Abstract

A case of pulmonary tumor embolism caused by extramammary Paget's disease whose tumor cells were proven by pulmonary wedge aspiration cytology

Wakako Shinohara^a, Noboru Takayanagi^a, Takashi Ishiguro^a,
Naho Kagiya^a, Yoshihiko Shimizu^b and Yutaka Sugita^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^bDepartment of Pathological Diagnosis, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

The patient was a 75-year-old male. Three years earlier eruptions appeared in the vulva but were left untreated. The patient became aware of shortness of breath ten days ago and visited our hospital for examination. The SpO₂ was 79%, and a chest CT revealed ground-glass opacity in part of the right lower lobe. Right ventricular systolic pressure was estimated at 65 mmHg by echocardiography, and lung perfusion scintigraphy showed perfusion defect in the periphery of both lungs. Suspecting pulmonary arterial tumor embolism, we performed pulmonary wedge aspiration cytology and detected tumor cells. Extramammary Paget's disease was diagnosed, based on a skin biopsy of the external genitalia. This matched the findings of the pulmonary wedge aspiration cytology, so the case was diagnosed as pulmonary arterial tumor embolism caused by extramammary Paget's disease.