

先行する肺血栓塞栓症後に肺癌が発見された1例

三吉政道¹・小泉知展¹・小笠原仁¹・
降旗兼行¹・山口伸二¹・久保恵嗣¹

要旨 — **背景**. 悪性腫瘍の経過中に肺血栓塞栓症が生じることは多いが, 肺血栓塞栓症が初発で, その治療経過上に肺癌および癌性胸膜炎が発見されることは稀である. 難治性の経過をたどった1例を経験したので報告する. **症例**. 59歳男性で, 生来健康. 左側胸部痛, 呼吸困難を主訴に当科入院. 胸部レントゲン写真にて両側胸水を認め, 低酸素血症を呈していた. 肺血流シンチグラフィ, 胸部CT検査が行われ急性肺血栓塞栓症およびそれに伴う右心不全と診断した. 抗凝固剤, 利尿剤等による治療が開始されたが, 右側胸水貯留が増悪するため, 施行した胸腔穿刺で腺癌と診断された. その後も肺血栓塞栓症を反復し, 約2ヶ月の経過で死亡した. 剖検により, 肺腺癌と診断された. **結論**. 先行する肺血栓塞栓症の肺癌合併症例にも注意が必要である(肺癌. 2002;42:267-271)

索引用語 — 肺血栓塞栓症, 右心不全, 癌性胸膜炎

Lung Adenocarcinoma Manifested as A Pulmonary Thromboembolism

Masamichi Miyoshi¹; Tomonobu Koizumi¹; Hitoshi Ogasawara¹;
Kaneyuki Furihata¹; Shinnji Yamaguchi¹; Keishi Kubo¹

ABSTRACT — **Background**. Massive pulmonary thromboembolism as an initial clinical manifestation in patients with peripheral type of lung adenocarcinoma is rare. We report a case of lung cancer demonstrating pulmonary thromboembolism as the initial clinical appearance. **Case**. A 59-year-old man was admitted to our hospital because of edema and dyspnea. His chest radiograph revealed cardiomegaly and bilateral pleural effusion. Lung perfusion scans showed multiple defects in both lungs. A diagnosis of pulmonary thromboembolism due to deep venous thrombosis was made. He was treated with heparinization and diuretics. However, pleural effusion on the right side increased. The cytological examination revealed adenocarcinoma. Respiratory distress was progressive despite intensive care. He died due to respiratory failure two months after admission. The postmortem examination showed primary lung adenocarcinoma and massive thrombus in the pulmonary artery. **Conclusion**. Lung cancer preceded by coagulation disorder should be treated with caution. (*JJLC*. 2002;42:267-271)

KEY WORDS — Pulmonary thromboembolism, Right heart failure, Carcinomatous pleurisy

はじめに

肺癌の経過中に肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) を併発することは決して稀ではない¹⁻⁵ しかしながら, PTE の発症自体が契機となり, 肺癌の存在が判明することは比較的稀である. 今回, 我々は PTE による右心不全で入院した患者で, 胸水貯留がむしろ増

悪したため精査したところ, 癌性胸膜炎の存在が判明した例を経験したので報告する.

症例

患者: 59歳, 男性
主訴: 左側胸部痛, 呼吸困難
既往歴: 喫煙歴なし

¹ 信州大学第一内科教室.

別刷請求先: 小泉知展, 信州大学第一内科, 〒390-8621 松本市旭 3-1-1 (e-mail: tomonobu@hsp.md.shinshu-u.ac.jp).

¹First Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi Matsumoto-shi, Nagano 390-8621, Japan.

Reprints: Tomonobu Koizumi, First Department of Medicine,

Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi Matsumoto-shi, Nagano 390-8621, Japan (e-mail: tomonobu@hsp.md.shinshu-u.ac.jp).

Received January 23, 2002; accepted April 11, 2002.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Laboratory findings on admission

<u>Hematology</u>		<u>Biochemistry</u>		<u>Coagulation</u>	
WBC	15,040/ μ l	TP	7.9 g/dl	PT	12.7 sec
Neu	83%	alb	4.2 g/dl	APTT	40.4 sec
Hb	15.3 g/dl	T. Bil	1.3 mg/dl	Fib	379 mg/dl
Plt	$22.8 \times 10^4/\mu$ l	AST	18 U/l	FDP	1360 ng/ml
		ALT	21 U/l	D-dimer	17.7 μ g/ml
ESR	55/h	γ GTP	120 U/l	AT-III	106%
		LDH	224 U/l	Plasminogen	99%
		ALP	348 U/l	Protein C	82%
<u>Serology</u>		BUN	12 mg/dl	Protein S	116%
CRP	8.3 mg/dl	Cr	0.9 mg/dl	Lupus AC	< 1.2
		Na	136 mEq/l		
<u>Serum tumor marker</u>		K	4.2 mEq/l	<u>Blood gas analysis (room air)</u>	
CEA	6.9 ng/ml	Cl	102 mEq/l	pH	7.46
CYFRA	1.2 ng/dl			PaO ₂	69.5 torr
Pro-GRP	32.7 pg/ml			PaCO ₂	32.1 torr
				HCO ₃ ⁻	23.8 mEq/l

家族歴：父親，脳梗塞

現病歴：生来健康であったが平成12年6月初旬から右下腿浮腫が出現。某内科医院を受診したが胸部単純写真で異常なく利尿剤を処方された。しかしながら6月20日より左胸痛が出現し，呼吸困難が生じ次第に増悪した。再受診時の胸部単純写真で左側胸水を認めたため，6月26日精査目的にて当科紹介入院となった。

入院時現症：身長159 cm，体重69 kg(平素よりも2 kg増加)。体温36.8℃，血圧140/92 mmHg，脈拍100/分，整。心音は純，心雑音なし。左下肺呼吸音減弱。両側下腿に浮腫を認めた，神経学的に異常なし。

検査所見：入院時の検査所見をTable 1に示す。白血球15040/ μ l，CRP 8.3 mg/dlと高値を認めた。腫瘍マーカーではCEAが6.9 ng/mlと高値であった。凝固系ではPT 12.7 sec，APTT 40.4 secと延長していた。後日測定したFDPおよびD-dimerはそれぞれ1360 ng/ml，17.7 μ g/mlと高値だった。プロテインC，S，抗カルジオリピン抗体等の凝固促進因子の異常は認めなかった。室内気動脈血ガス分析ではpH 7.46，PCO₂ 32.1 torr，PO₂ 69.5 torrであった。

胸部単純写真 (Figure 1)：左側優位の両側胸水貯留を認め，心拡大を認めた。肺野に明らかな結節陰影を認めなかった。心電図では，軸は正常で，I，aVL，V₃₋₆にST-T低下を，V₃からV₆にnegative Tを認めた。入院直後に行われた心臓超音波検査では，駆出率は54%で左心機能および壁運動は正常であった。心房・下大静脈および右心室の拡大も認めなかった。

肺血流シンチ (第1病日に施行，Figure 2)：右肺全体および左下葉で集積低下を認めた。

入院後経過：上記の所見より両側胸水と下肢浮腫はPTEによる右心不全と判断し，ヘパリン投与・酸素投

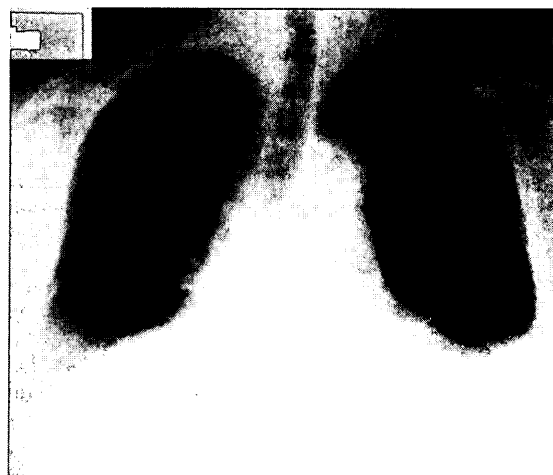


Figure 1. Chest X-ray film on admission showed pleural effusion on both sides and cardiomegaly.

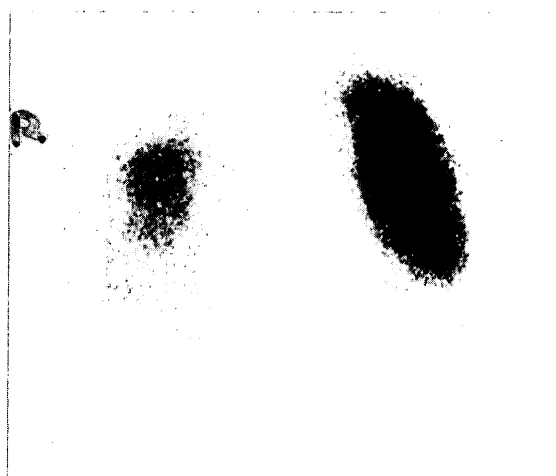


Figure 2. Lung perfusion scan showed decreased uptake in the right side.



Figure 3. Chest X-ray film on the 10th day after admission revealed increased pleural effusion in right side.

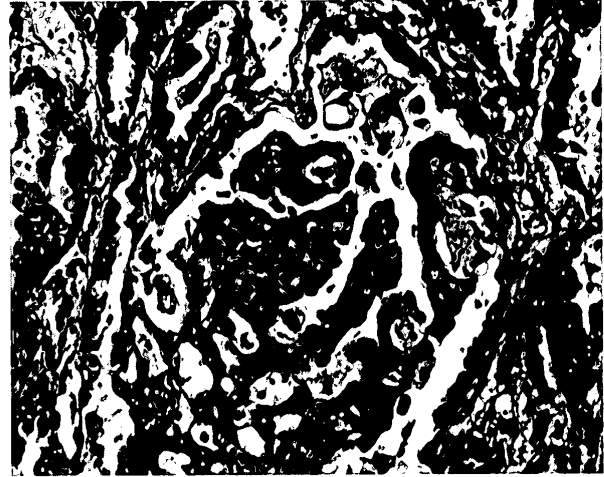


Figure 6. Histological finding of the tumor, showing adenocarcinoma cells. (H-E stain, $\times 200$)



Figure 4. Chest CT scan showed pleural effusion on the right side and an embolus (arrow) in the pulmonary artery.



Figure 7. Macroscopic finding of the excised right pulmonary artery. The main right pulmonary artery was completely occluded by the thrombus.



Figure 5. Macroscopic appearance of the lung tumor specimen. The mass was located in right S¹⁰ and was 20 \times 25 mm in size.

与・利尿剤にて治療を開始した。下腿浮腫は軽減し左側の胸水は消失した。しかしながら右側胸水はむしろ増大した (Figure 3)。同時期の胸部 CT 検査では、右胸水の存在と矢印に示すように肺動脈内に血栓と考えられる defect 像を認めた (Figure 4)。右胸水を採取したところ、TP 5.5 g/dl の滲出性胸水であり、細胞診は Class V, adenocarcinoma であった。

CEA が高値であることから、上部消化管等の検索を施行したが、明らかな原発巣は認めなかった。右胸水コントロールのため胸腔ドレーンを留置した。胸水排液後の胸部 CT 検査にて右下葉 S¹⁰ に径 25 \times 20 mm の結節影を認めた。しかしその時点で酸素吸入下 PO₂ 54.0 torr と低値であったため気管支鏡等による同部位の病理学的な検索は行えなかった。大腿部造影 CT 検査、深部静脈造

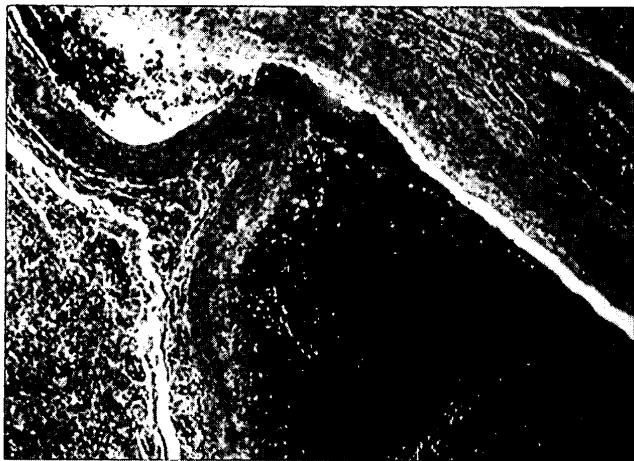


Figure 8. Microscopic finding of the pulmonary artery revealed that thromboembolism occluded the vessels. (H-E stain, $\times 100$)

影検査で、両側の大腿静脈から末梢に血栓を認めた。

右癌性胸水に対してプレオマイシン注入による胸膜癒着術を行った。また下肢の血栓に対し抗凝固療法に下大静脈フィルター留置を行った。しかし、低酸素血症の改善は得られず、トロッカー挿入等による臥床の影響もあり肺血栓症の再発および増悪と思われる右心不全状態となり、入院後 67 日で呼吸不全により死亡した。

病理解剖所見：右肺，S¹⁰ に径 25 \times 20 mm の胸膜嵌入を伴う白色の癌病巣が認められ、原発巣と考えられた (Figure 5)。組織型においても肺腺癌と診断された (Figure 6)。右肺動脈であるが、内腔は血栓により完全に閉塞していた (Figure 7)。病理組織標本でも、肺門リンパ節および組織に癌の浸潤はみられず、腫瘍による塞栓ではなく肺動脈内血栓症であることが確認された (Figure 8)。

考 察

一般に、癌患者において PTE を合併することは決して稀ではない。¹⁻⁵ 癌そのものの存在や、手術および内科的治療による血液凝固因子への影響、また悪液質、活動性低下や臥床等の血液滞留等の発症誘引が存在するからである。さらに、剖検での報告でも、由谷ら⁶ は一般患者の剖検例の 10.7% に PTE を認めたと報告し、確定診断症例以上に、臨床的には PTE の存在や合併は考慮しなければならない。

本例の臨床経過では、PTE による右心不全症状が約 2 週間前に先行し、その治療経過中に肺癌による癌性胸膜炎の存在が確認された。本例は、PTE による右心不全徴候が存在しても入院まで就業しており、少なくとも臥床等による血液停滞等の関与は少ないと考えられた。また、前医の胸部レントゲン写真の経過からも、右癌性胸膜炎による胸水貯留自体は軽度でまた当初は呼吸器症状も認

めなかったことから、全身状態悪化をきたす程の病態とは考えにくかった。さらに本例は、腫瘍と肺動脈の位置関係は、画像的および病理組織検査から直接隣接していないことが明らかであった。よって、腫瘍の圧迫等が直接関与した PTE とは考えられず、下肢静脈血栓による肺塞栓症と考えられた。

下肢静脈血栓症や PTE と癌の発症に注目したいいくつかの臨床検討がある。⁷⁻⁹ Prandoni ら⁷ によると繰り返す原因不明の下肢静脈血栓症による PTE には、その後 2 年間の経過観察で 18% の患者に癌の発症を認めたと報告している。特に、50 歳以下の患者では、癌が発症する相対リスクが 19 倍以上に高いと報告され、⁸ この結果はそれ以上の年齢層の相対リスクよりさらに高率である。本例も 50 歳代で、これらの結果と一致する年齢層と考えられた。また、これらの静脈血栓症患者の追跡結果では、最初の 1 年目に癌発症の報告が多いことから、潜在性あるいは非顕性の癌病巣が存在すると考えた方が良くと推察される。以上より比較的若年者の静脈血栓症は、その時点で癌の存在をも考慮し、全身検索とともに慎重な経過観察が必要である。

静脈血栓患者での潜在癌は肺および大腸癌等の腺癌が多いと報告されている。^{7,8} 一般に腺癌では全身的にトロンビン形成をきたしやすく、これが腺癌患者に凝固異常をきたしやすいと考えられている。¹⁰ 本例も組織型は腺癌であり、これらの報告から、腺癌の存在を考慮して潜在癌を検索していく必要がある。

本例の凝固検査上、入院時線溶系亢進の所見を認めた。すでにこの時点で、血栓が存在しており、また入院後直ちに抗凝固療法を開始していることから、本例の凝固亢進状態は、肺癌によるものかどうかは不明である。少なくとも、凝固促進因子といわれる、¹¹ プロテイン C、S や抗リン脂質抗体は陰性であった。

PTE 発症患者の予後を検討すると、PTE 自体の再発死が最も高く、続いて癌死が 3 ヶ月後で 17.6%、¹² 1 年後で 49%⁸ と報告されている。このように癌合併 PTE は予後不良であり、本例でも下大静脈内に血栓フィルターを挿入し抗凝固療法を強力に行うも、新たな PTE の進行が認められた。また、右胸腔内にトロッカーを挿入し癌性胸膜炎の胸水排液を試みるも、そのコントロールは困難であった。呼吸不全の進行により約 2 ヶ月間の経過で死亡され予後不良であった。本例の入院後経過では、長期臥床を余儀なくされ、血流遅延が本症の肺血栓塞栓症の増悪に、影響していると考えられた。

REFERENCES

1. Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese society of

- pulmonary embolism research. *Clin Cardiol*. 2001;24:132-138.
2. 山口佳寿博. 急性肺動脈血栓塞栓症 病因と病態—要因と症状—. 日内会誌. 2001;90:199-206.
 3. 三重野龍彦, 北村 論. 肺血栓・塞栓症; 最近の動き: わが国の実態. 呼と循. 1989;37:923-927.
 4. Lee AY, Levine MN. Management of venous thromboembolism in cancer patients. *Oncology*. 2000;14:409-417.
 5. Hyers TM. Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1-14.
 6. 由谷親雄, 今北正美, 植田初江, 他. 肺血栓塞栓症の病理. 病理と臨床. 1991;9:990-996.
 7. Prandoni P, Lensing WA, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:1128-1133.
 8. Poulsen SH, Noer I, Moller JE, et al. Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up study of 588 consecutive patients. *J Intern Med*. 2001;250:137-143.
 9. Goldberg RJ, Seneff M, Gore JM, et al. Occult malignant neoplasm in patients with deep venous thrombosis. *Arch Intern Med*. 1987;147:251-253.
 10. Nanninga PB, van Teunenbroek A, Veenhof CHN, et al. Low prevalence of coagulation and fibrinolytic activation in patients with primary untreated cancer. *Thromb Haemost*. 1990;64:361-364.
 11. 久保恵嗣. 医学と医療の最前線—肺血栓塞栓症と分子病態—. 日内会誌. 2000;89:1657-1661.
 12. Goldhaber SZ, Visani L, Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet*. 1999;353:1386-1389.