

## 肺動脈血栓塞栓症を契機に発見された肺癌の1例

富士吉田市立病院 心臓血管呼吸器外科 石本忠雄 緒方孝治

**要旨：**症例は80歳女性。感冒様症状から呼吸困難に至り、当院内科入院となった。肺動脈血栓塞栓症 (PTE) を疑い胸部造影CTを施行したところ、PTE所見と左肺S6の径15mm大の腫瘤影を認めた。下肢静脈エコー上、右膝窩静脈に血栓を確認。緊急に右心カテーテル検査、肺動脈造影検査を施行。右心系および肺動脈血圧の上昇と、PTEを示す肺動脈内多発散在性陰影欠損像を確認した。下大静脈フィルター留置を追加。保存的治療により症状は改善し、肺動脈内と下肢静脈内の血栓は消失。約2ヶ月後、肺腫瘍(原発性肺癌疑い、cT1N0M0、Stage IA) に対して胸腔鏡補助下左肺S6部分切除術を行った。病理診断はpapillary adenocarcinoma partially with bronchioalveolar patternであったが、根治的切除は追加せず、外来にて抗凝固療法とUFT内服を続けた。術後5ヶ月よりCEA上昇、術後8ヶ月、多発性骨転移確認、術後1年で癌性髄膜炎を発症し、現在治療中である。

**キーワード：**肺動脈血栓塞栓症、深部静脈血栓症、肺癌

## はじめに

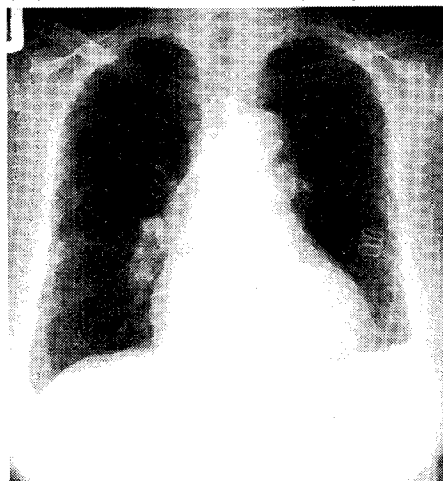
今回、PTEによる症状を契機に偶然発見された肺癌の一例を経験したので若干の考察を加え報告する。

## 症例

**患者：**80歳女性。主訴：呼吸困難。

**図1.** 入院時胸部単純X線

**既往歴：**高血圧症で近医通院中。



**患者背景：**喫煙歴なし、専業主婦。

**現病歴：**2004年12月10日頃より感冒様症状あり。12月13日より呼吸困難感を自覚し近医受診。12月14日、当院循環器科受診。精査、加療目的に入院。

経過中、長期臥床その他の深部静脈血栓症 (DVT) の誘因となるような episode は無かった。

**身体所見：**身長 157.7 cm、体重 62.55 kg、血圧 136/82 mmHg、脈拍 90/分、体温 37.0℃、SpO2 88% (room air)。胸部、腹部に異常認めず。両下肢に浮腫や腫脹は認めなかった。

**入院時血液所見：**TP 7.3 g/dl、Alb 4.3 g/dl、T. bil 0.57 mg/dl、ALP 205 IU/l、AST 19 IU/l、ALT 13 IU/l、LDH 226 IU/l、CK 87 IU/l、BUN 16.6 mg/dl、Cr 1.00 mg/dl、Na 139 mEq/l、K 4.2 mEq/l、Cl 107 mEq/l、Glu 153 mg/dl、CRP 2.02 mg/dl、WBC 5570 / $\mu$ l、RBC 393 万 / $\mu$ l、Hb 12.2 g/dl、Plt 21.5 万 / $\mu$ l

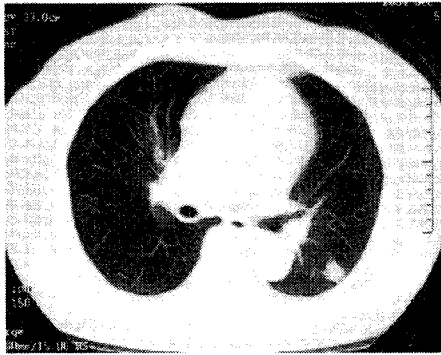


図2. 入院時胸部単純CT

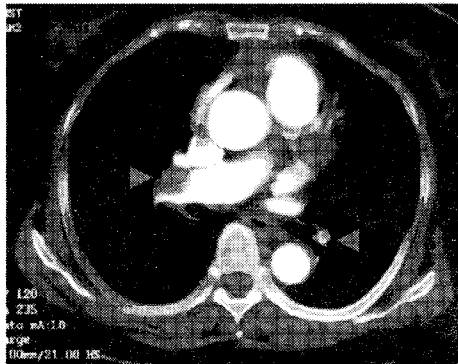


図3. 胸部造影CT  
(▲は血栓による陰影欠損)

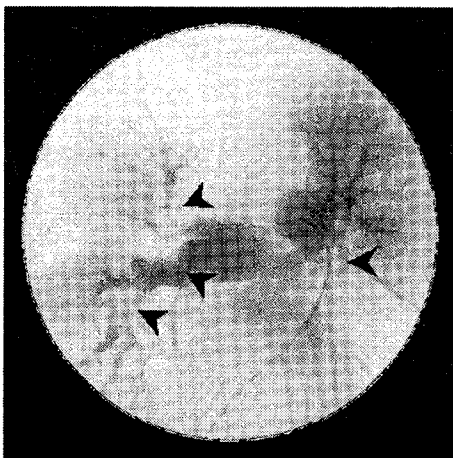


図4. 肺動脈造影  
(矢印は血栓による陰影欠損)

腫瘍マーカー：CEA、SCC、NSE、CYFRA、ProGRP のいずれも正常範囲内であった。入院時胸部単純X線（図1）および単純CT（図2）：肺血管影増強、心胸郭比56%、左肺S6に15mm大のほぼ球形の、引き込み像を伴う腫瘤影を認めた。

入院時心電図：洞調律、心拍数91/分、右脚ブロック。

臨床経過：入院後も呼吸困難が持続するためPTEが疑われ、12月16日当科で諸検査を追加した。D-ダイマー1.00 $\mu$ g/dl。経胸壁心エコー上、右心系拡大、TR(+)、RVSP55mmHg。胸部造影CT（図3）では肺動脈内に多発性散在性の血栓像を認め、下肢静脈エコーでは左下腿ヒラメ筋静脈内に血栓が確認された。

以上より、左下肢DVTに続発したPTEと判断し、同日緊急に行った肺動脈造影（図4）では両肺動脈内に多量の血栓による陰影欠損を認め、右心カテーテル検査では右房圧59/9（mean31）mmHg、右室圧66/12（mean35）mmHg、主肺動脈圧68/29（mean43）mmHgであった。引き続きIVC filter（Gunther Tulip retrievable vena cave filter）を留置し、同日よりヘパリン持続静注、ワーファリン経口投与を開始した。その後、呼吸苦は急速に改善し、PT-INR2.0前後のコントロールが得られたため、12月28日、退院となった。経過中、血栓性素因の評価は行っていない。高齢であること、肺手術時に抗凝固療法を中断せざるをえないこと、患者の希望、などによりIVC filterは回収せず、永久留置とした。その後、外来で肺腫瘤に対する方針を検討した。画像上は原発性肺腺癌が強く疑われたが、経気管支的生検では腫瘍に鉗子が到達せず、経皮的生検は出血の危険性が高いと考え施行しなかった。結果、診断的治療として左下葉部分切除の方針と

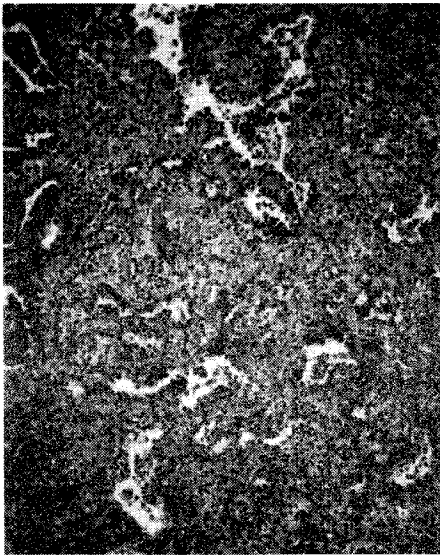


図5. 病理組織像 (50x)

した。経胸壁心エコーで右心負荷所見消失、下肢静脈エコーで左下腿 DVT 消失、CT で肺動脈内血栓消失、等がそれぞれ確認された後、2005年2月14日に再入院、2月17日、左肺腺癌疑い(cTINOMO, Stage I A)の診断で手術を施行した。広範な胸膜癒着を認めたため完全鏡視下手術は断念し、小開胸を加えた胸腔鏡補助下左肺 S6 部分切除術とした。術後経過は良好であった。病理組織学的診断(図5)は papillary adenocarcinoma partially with bronchioalveolar pattern, p0 であったが、根治的切除を追加する御希望はなく、外来にてワーファリン内服による抗凝固療法と UFT 内服を続けた。

2005年7月より CEA が徐々に上昇し始め、10月、PET と MRI で多発性骨転移が確認された。12月に入りイレッサ内服を約一ヶ月間行ったが、強い食欲不振が生じたため中止した。2006年1月、癌性髄膜炎を発症し、現在脳神経外科で入院治療中である。

## 考察

近年、本邦における PTE や DVT の発症頻度は増加傾向にあり、これらの疾患の患者を診療する機会が増えている。また、報道などにより、これらの疾患に対する一般的認識も広まり、鑑別診断にあがる機会も増加した。しかしながら、本症例のように症状が非特異的かつさほど急性でない場合、PTE の診断は必ずしも簡単でない。本症例では発症から来院まで4日、更に診断まで2日を要した。PTE の疑いを持たば、スクリーニングとしての Dダイマー検査や確定診断のための造影 CT を施行することで、比較的容易に診断可能であるため、まずは本疾患を念頭に置くことが必要である。

悪性腫瘍患者に静脈血栓症を伴う頻度が高いことは、Trousseau's syndrome として古くから知られている。血栓形成の機序は解明されていないが、直接あるいは間接的に凝固を促進する種々の物質の放出が原因と考えられている。DVT 患者の担癌率は様々の報告があるが、20~30%程度、逆に担癌患者の DVT 発生率は1~15%程度とされ、いずれもかなりの高率である。しかしながら、本邦で増加しつつある DVT/PTE 患者に対してどの程度の全身の悪性疾患検索がなされるべきか、未だ定説はない。Rickles らは、血栓塞栓症と癌を併発した患者の臓器別癌発生割合について、541 人の内訳を調べ、肺 139 例(全体の 25.6%)、膵臓 94 例(17.4%)、胃 91 例(16.8%)、大腸 82 例(15.2%)、前立腺 35 例(6.5%)、子宮・卵巣 34 例(6.3%)、その他の臓器はいずれも 15 例以下であったとしている<sup>2)</sup>。この中で肺の症例数が多いのは肺癌自体の絶対数が多いためであり、癌の罹患率を考慮すれば、膵癌患者に血栓塞栓症の頻度が高いことがうかがえる。本症例のように肺癌

合併の場合は、PTE 検索のための胸部CTにより同時発見が可能であるが、腹部骨盤臓器由来の癌合併に関しては、当然ながら各種検査の追加が必要である。

肺塞栓症研究会(The Japanese Society of Pulmonary Embolism Research, JaSPER) 共同作業研究会の調査結果<sup>3)</sup>によれば、急性PTEの急性期死亡率は14%と高率であり、急性期の対応が重要であることは言うまでもない。しかし、児島らが上記調査の対象症例に行った追跡調査<sup>4)</sup>によれば、その後の死亡例25例中、PTE再発による死亡は1例のみであったのに対して、悪性腫瘍が16例(64%)で最多であった。つまり、急性PTE患者が急性期を乗り切ったとき、その長期予後は、遠隔期PTE再発よりも悪性腫瘍の有無に左右されるといえる。また、PTEやDVTを契機に発見された、あるいは経過観察中の一年以内に発見された悪性腫瘍の予後はDVTのないものに比べて遠隔転移率が高く、一年生存率が有意に低いことが報告されている<sup>5)</sup>。本症例も、術前診断の病期を考えると、異例ともいえる進行速度であり、発見時、すでに遠隔転移が生じていた可能性が強い。

今後、PTE/DVT患者に対する癌検索のための検査がどのような功罪を有するか、評価が確定することを期待する。今のところ、現実的に考えれば、徹底的な全身的悪性疾患検索をPTE/DVT患者の全例に行う事はかなり困難であるが、少なくとも検索の重要性を認識し、積極的に検査を勧めるべきであると考えられる。

### 結語

PTEによる症状を契機に偶然発見された肺癌の一例を経験した。悪性腫瘍患者とDVTやPTEが合併する頻度は高く、そのことを念頭に置いた診療が重要である。

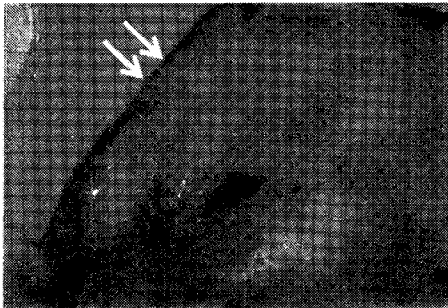
### 参考文献

- 1) 宮原嘉之、池田聡司、河野茂：【重症急性肺血栓塞栓症を考える】本邦における肺血栓塞栓症の発生状況と予後。ICUとCCU 28巻3号 Page147-150(2004.03)
- 2) Rickles FR, Edwards RL: Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. Blood, 62, 1983: 14-313) Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, et al: Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: result of a multicenter registry in the Japanese society of pulmonary embolism research. Clin Cardiol 24: 132-138, 2001
- 4) 児島正純、池田総司、宮原嘉之、他：本邦における肺血栓塞栓症の予後について。Therapeut Res 23: 635-637, 2002
- 5) Sorensen HT, Mellemejkær L, Olsen JH, et al: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Eng J Med 343: 1846-1850, 2000
- 6) 重松宏：【急性肺動脈塞栓症】悪性腫瘍患者と急性肺塞栓症。綜合臨床 51(2)：259—261、2002
- 7) 三重野竜彦、青木茂行、菅間康夫、他：本邦における肺血栓塞栓症の疫学的検討 日本病理剖検輯報に基づいて。日胸疾会誌 26(5)：448-456、1988

以上の検査所見より右 S3 に存在する孤立性の PAVF と診断し、中枢神経合併症予防的に治療が必要と考えた。流入血管・流出血管が 5mm と太く、塞栓術は難易度・危険性の面から選択せず、肺の比較的末梢に存在することより、胸腔鏡下に切除することを選択した。

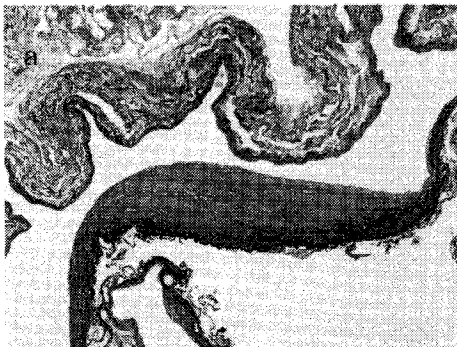
〈手術〉 分離換気下に手術施行、第 7 肋間後腋窩上と第 5 肋間前腋窩線上、第 5 肋間後腋窩線上にトロッカーを挿入、PAVF は S3 に存在し、一部臓側胸膜より暗赤色に透見された。その部分を中心に wedge resection を施行した。

〈摘出標本〉 胸膜を透してやや白色に見える部分が病変である。(図 4)



(図 4) 摘出標本

〈病理組織学的所見〉 静脈壁が線維化を起し肥厚している部分(図 5a)が見られた。静脈壁に動脈圧がかかり、反応性に肥厚していると思われた。また平滑筋



が豊富な動脈から平滑筋の乏しい静脈が連続している部位(図 5b)も認められた。病理学的にも PAVF の所見であった。

### 考察

PAVF は肺内動静脈の先天性の異常吻合である。しかし年を経るにつれて増加し増大する傾向があり、壮年期以降に発見されることが多い。Mayo clinic の調査によると、診断時の平均年齢は 40 歳(5-83 歳)であった<sup>1)</sup>。

多発するものが多く、約 1/3~半数が孤立性といわれている。

呼吸器症状として呼吸困難・低酸素血症・喀血・血胸などがある。動静脈瘻の破裂は 0-3.5%と、比較的まれである。

脳梗塞、脳膿瘍、TIA などの中枢神経合併症が問題となる。中枢神経合併症は 37%に見られたという報告がある<sup>1)</sup>。

まれな合併症として高拍出性心不全、脳動静脈奇形による脳症、DIC などの報告がある。

無症候性であるものは全体の 16%である。

PAVF の 56%に遺伝性毛細血管拡張症が発見されている。

遺伝性毛細血管拡張症(Rendu-Osler-Weber 病)は、常染色体優性遺伝の遺伝病であり、第 9 染色体上



(図 5) 病理像

に責任遺伝子が存在する。皮膚・口腔・鼻粘膜・結膜などに、毛細血管拡張などの血管異形成が見られる。症状として、90%以上に鼻出血、20-40%に消化管出血が見られる。87%以上の肺動静脈瘻は遺伝性毛細血管拡張症の一症状として発症し、遺伝性毛細血管拡張症の20%に肺動静脈瘻がみられる<sup>2)</sup>。

本症例は、①孤立性であり、②肺の辺縁に存在し、③流入動脈・流出動脈径とも5mmと太く、塞栓術の難易度・合併症の頻度が高いため、胸腔鏡下切除術を選択した。

PAVFを切除する際、中枢側まで血管を追っていくと、結果的に区域切除になることが多く、開胸が必要になることが多い。本症例は無症状であり可及的低侵襲な治療が望まれたため、血管を中枢まで追わず wedge resectionのみ行った。

#### 文献

- 1) Karen L. Swanson, Udaya B. S. Prakash, Anthony W. Stanson. Pulmonary Arteriovenous Fistulas: Mayo Clinic Experience, 1982-1997. Mayo Clin Proc. 1999;74:671-680.
- 2) Pierre-Yves Litzler, Françoise Douvrin, François Bouchart, et al. Combined endovascular and videoassisted thoracoscopic procedure for treatment of a ruptured pulmonary arteriovenous fistula: Case report and review of the literature. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Oct; 124(4); 1204-1207.