

臨床病理検討会報告

原発不明の扁平上皮癌に、右室内巨大血栓と播種性血管内凝固症候群を合併した1症例

臨床担当：東 悠太 (研修医)・齋藤 翔太・杉立 和也 (循環器内科)
長井 惇・伊東 慎市 (血液内科)
病理担当：櫛引 英恵 (病理診断科)

A case of squamous cell carcinoma of unknown primary associated with right ventricular giant thrombus and disseminated intravascular coagulation syndrome

Yuta AZUMA, Shota SAITO, Kazuya SUGITATSU, Jun NAGAI,
Shinichi ITO, Hanae KUSHIBIKI

Key Words : squamous cell carcinoma of unknown primary – right ventricular giant thrombus – disseminated intravascular coagulation syndrome

要 旨

症例は特記すべき既往のない70歳代女性。口腔内出血，皮下出血，呼吸困難感を自覚した1ヶ月後に播種性血管内凝固症候群，肺血栓塞栓症と診断され，当院搬送となった。心エコーや造影CTにて，右室内巨大血栓を認め，右心不全，肺高血圧症が疑われたため，ヘパリンやミルリノン投与するも右心不全が進行し，第3病日に死亡した。剖検では右室内から右室流出路にかけて扁平上皮癌の血栓を認め，肺血流量が減少したことにより循環不全，呼吸不全が進行し，死亡したと推察される。

I. はじめに

心臓に腫瘍が発生することは稀であり，心臓腫瘍のほとんどは転移とされている¹⁾。本症例では，生前に右室内の血栓を疑う腫瘍があることは確認されていたが，剖検では扁平上皮癌とフィブリン血栓の塊であり，右室流出路を閉塞していることが確認された。右室内に腫瘍を形成する報告は少なく，貴重な症例を経験したため，文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

70歳代 女性

【主 訴】呼吸困難感

【現病歴】X-1年12月8日より口腔内出血，皮下出血，呼吸困難感を自覚した。

X年1月14日に前医を受診し，溶血性貧血と血小板減少(2万/ μ L)を認め，播種性血管内凝固症候群(Disseminated Intravascular Coagulation: DIC)が疑われ，トロンボ

モジュリンを投与されたが，1月18日には呼吸状態が悪化し，酸素4L投与開始となった。1月21日には酸素8LでSpO₂ 75~89%となり，造影CTで肺血栓塞栓症が疑われたため当院転院搬送となった。

【既往歴】:子宮筋腫(43歳時手術)，内科的疾患の指摘なし

【生活歴】喫煙歴なし，飲酒歴はビール1/2缶/日，アレルギーなし

【搬入時バイタル】JCS0，呼吸数21回/分，SpO₂ 89% (酸素10L/min・リザーバー)，脈拍105bpm，血圧167/117mmHg，体温36.8℃

【搬入時現症】眼瞼結膜蒼白なし，肺音清，肺音左右差なし，心雑音なし，腹部平坦・軟，両下肢に点状出血散在・指圧で消退しない，疼痛の訴えなし

【血液検査所見】(表1)凝固線溶系の亢進，貧血や血小板の低下，心筋マーカーの上昇，腫瘍マーカーの上昇を認めた。

【画像所見】<胸部X線>

CTR 58%，肺動脈陰影軽度拡張，肺野に異常結節影なし。
<胸腹部～下肢造影CT> (図1)

右下葉肺動脈根部に造影欠損像あり，両側胸水あり，両側腹水あり，骨盤内下肢の血栓を疑う所見なし。

<心電図> (図2)

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日: 2021年12月28日 受理日: 2022年3月7日

表1 入院時検査所見

[血算]		[生化学]		[血清診断]	
WBC	12,000 / μ L	T-Bil	3.7 mg/dL	β -D グルカン	6< pg/mL
RBC	3.03×10^3 / μ L	Alb	3.4 g/dL	フェリチン	160 ng/mL
Hb	8.4 g/dL	AST	44 U/L	プロカルシトニン	0.19 ng/mL
Plt	5.9×10^3 / μ L	ALT	27 U/L	HBs 抗原	30.25 IU/mL
Ret	106 %	LDH	894 U/L	HBs 抗体	182.7 COI
		Na	134 mEq/L	CEA	6.7 ng/mL
		K	3.8 mEq/L	CA19-9	261.2 U/mL
		Cl	101 mEq/L	DUPAN-2 (EIA)	25> U/mL
[凝固]		BUN	24 mg/dL	Span-1 (RIA)	75 U/mL
PTSec	16.3 Sec	Cr	0.67 mg/dL	TPA (RIA)	194 U/mL
PT-INR	1.46	CRP	2.68 mg/dL	NSE	26.5 ng/mL
APTT	37.9 Sec	Ca	8.7 mg/dL	PRO-GRP	110 pg/mL
Fib	65 mg/dL	P	3.5 mg/dL		
FDP	105 μ g/mL	CK	101 U/L		
AtIII	89	[心筋]			
TAT複合	120<	CK-MB	45.4 U/L		
PIC	11.9	Trop-T	0.193 ng/mL		
HIT抗体	(-)	NT-proBNP	7704 pg/mL		
直接クームス	(-)				
間接クームス	(-)				

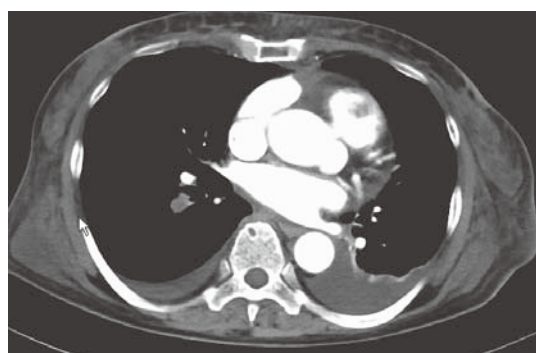


図1 造影CT

右下葉肺動脈根部のみに造影欠損像あり，肺動脈血栓の所見

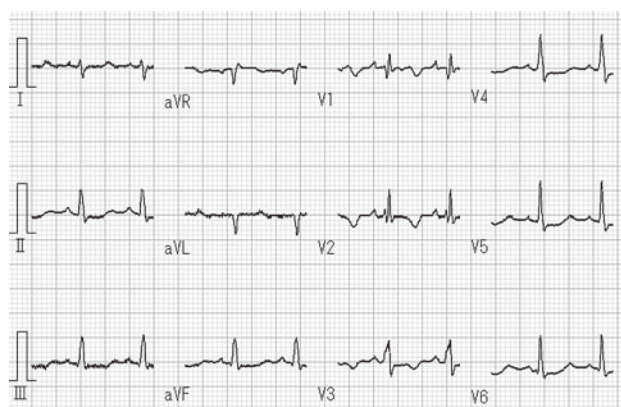


図2 心電図

右軸偏位，不完全右脚ブロック，右室肥大の所見

洞調律，HR 119bpm，右軸偏位，不完全右脚ブロック，右室肥大。

<心エコー> (図3)

左室扁平化あり右室容量負荷の所見，右室心尖部側から腱索に血栓を疑う所見あり，右室心尖部壁運動低下あり，三尖弁逆流 3 +，推定肺動脈収縮期圧 79mmHg，左室



図3 心エコー

右室心尖部側，腱索に付着する構造物あり，血栓を疑う

推定駆出率 81%，左室壁運動正常。

<腹部エコー>

肝嚢胞あり，腎嚢胞あり。

<骨髓検査> (図4)

有核細胞数 8.7×10^3 / μ L，細胞密度正形成，赤血球は大小不同で一部破碎赤血球を認める，明らかな癌細胞の浸潤や芽球の増殖は認めない。

Ⅲ. 入院後経過

造影CTでは，右下葉肺動脈根部のみに造影欠損を伴う血栓を認めており，右下葉のみの肺動脈血栓のみでは説明できない酸素化低下を認めていたことや，心エコー所見から，肺高血圧症による酸素化低下が背景にあると判断した。前医から凝固異常も認めていたため，肺高血圧症と凝固異常に対して精査治療を開始した。右心カテーテル検査が肺高血圧症の診断に必須であったが，心エコーにて右室内に巨大な血栓を疑う所見があったため試行できなかった。凝固異常に関しては，DICもしくは血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA) の鑑別を要したが，腎機能障害や意識障害を認めず，破碎赤血球が少ないことや，LDHやBilの上昇が軽度であることからDICの可能性が高いと判断した。またDICの原因として悪性腫瘍や肺腫瘍血栓性微小血管症 (Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy : PTTM) の可能性が考えられたが，エコーやCTでは腫瘍病変は得られなかった。第1病日からヘパリンによる抗血栓療法を開始し，昇圧剤による循環管理を開始した。第2病日には酸素化の改善が得られたが，第3病日には急激な酸素化不良を認め，気管挿管，人工呼吸器管理となった。その後も酸素化不良は改善されず，同日永眠された。右室内腫瘍の性状や原因が臨床経過からは不

明であり、ご家族も原因の特定を希望されたため剖検を施行した。

Ⅳ．剖検所見

身長 155cm, 体重 53.4kg. 死後硬直なし. 死斑は軽度. 瞳孔散大し左右同大. 眼瞼結膜蒼白. 眼球結膜軽度黄色調. 体表リンパ節触知せず. 全身は軽度黄色調で蒼白. 臍下部に10cm 大の術後癒痕を認めた. 両側上肢, 両側鼠径部, 右頸部に処置後皮下出血を含めた広範な皮下出血を認めた. 前胸部に軽度の皮下出血を認めた.

胸腹部切開で剖検開始. 胸壁脂肪厚 3 cm, 腹壁脂肪厚 2 cm, 腹水 50ml, 黄色透明. 腹腔内に明らかな癒着なし. 横隔膜の高さは右第 5 肋骨, 左第 6 肋骨. 右胸水 320ml, 血性. 右胸水 60ml, 淡々血性. 子宮摘出後であり, 卵巣卵管は両側共に残存していた. 右頸部皮下組織, 左肋骨から左後腹膜, 左前縦隔, 右胸壁背側第 6 肋間に血腫の形成を認めた.

心臓 345g, 14×9×4.5cm. 右房右室の拡張を認めた. 心嚢液 80ml, 黄色透明. 心膜との癒着なし. 右室内から肺動脈弁直下まで, 脆弱な巨大血栓を認め陳旧性から亜急性のものと考えられた (図 5). 血栓は組織学的に中分化型の扁平上皮癌とフィブリン血栓であった (図 6). また, 右室壁には前壁から側壁, 後壁にかけて心内膜直下に梗塞後癒痕と思われる線維化を認めた. 心室壁の厚さは左室前壁 1.5cm, 側壁 1.6cm, 後壁 1.5cm, 心室中隔 1.6cm, 右室前壁 1 cm, 右室後壁 1 cm. 弁口周囲長は大動脈弁 5.3cm, 三尖弁 9.4cm, 肺動脈弁 5.6cm, 僧帽弁 8.0cm. 冠動脈は左前下行枝・回旋枝・右冠動脈いずれも近位部は開通していた.

左肺 235g, 右肺 280g. 右肺下葉に軽度鬱血あり. 両肺共に外表面上に明らかな結節性腫瘤を認めなかったが, 組織学的に右肺下葉に 3×5 mm の高分化型の微小な腺癌を認め, 転移は明らかではなかった. 両肺下葉に扁平上皮癌による腫瘍塞栓のためと思われる肺梗塞・壊死を認め (図 7), 新旧の病変が混在していた.

肝臓 940g, 剖面は平滑であり, 腫瘤形成を認めなかった. 胆嚢 45g, 胆汁排泄試験良好. 膵臓 110g, 膵尾部に境界不明瞭な硬結を認め, 組織学的には PanIN2 の所見を認めた. 脾臓 95g, 左腎臓 170g, 右腎臓 275g. 両側共に嚢胞多発, 良性腎硬化症の所見. 左副腎 7.5g, 右副腎 5.2g. 左副腎に剖面暗赤色の腫瘤病変を認め, 組織学的には副腎皮質腺腫の所見であった. 膀胱および両側卵巣 175g. 膀胱粘膜に軽度の出血あり. 食道, 胃, 十二指腸に腫瘤性病変や出血なし. 上行結腸に有茎性ポリープを認め, 低異型度管状腺腫の所見. 胸腺 3.1g. 甲状腺は萎縮し不明瞭化. 胸腹部大動脈に動脈硬化像を

認めなかった. 骨髄には転移や浸潤を疑う所見はなかった.

腫瘍に伴う血栓が右室や右室流出路を閉塞し, 右心不全が進行したことにより, 循環不全, 呼吸不全から死に至ったと考えられる.

【病理解剖学的最終診断】

主病変

1. 原発不明癌 (扁平上皮癌, 中分化)

転移: 心臓 (右心室内腫瘍塞栓を伴う), 両肺, 肝臓, 左副腎, 舌, 胃, 空腸 (いずれの臓器も血行性転移が主体), 浸潤なし

2. 肺癌 (腺癌, 高分化, 微小浸潤, 右肺下葉, 3×5 mm, 潜在癌)

転移なし

関連病変

1. 肺梗塞・壊死 (両肺下葉, 腫瘍塞栓による)

2. 心筋梗塞 (右心室・左心室, 陳旧性・急性, 腫瘍塞栓による)

副病変

1. 腔水症 (心嚢液 80ml, 左胸水 320ml 血性, 右胸水 60ml 淡々血性, 腹水 50ml)

2. 肺気腫性変化 (両肺, 軽度)

3. 副腎皮質腺腫 (左副腎)

4. 低異型度管状腺腫 (上行結腸)

5. 膵臓 PanIN2

6. 良性腎硬化症 (両側腎臓, 軽度)

V．考 察

右室心筋症や好酸球性心内膜炎などで右室内に壁在血栓が形成されることはしばしば報告されている²⁾. 今回, 原発不明扁平上皮癌とフィブリン血栓により右室内巨大腫瘍が形成され, 右室流出路狭窄をきたした症例を経験した.

右室内腫瘍の鑑別診断には, 血栓, 良性腫瘍または悪性腫瘍 (転移を含む), および感染性または炎症性の腫瘍が含まれる¹⁾. 腫瘍の性状を鑑別する方法としては, 造影剤を用いた心エコー検査, 心臓 CT, 心臓 MRI が有用とされている³⁾⁴⁾. しかし, 診断を確定するためには組織生検が必要とされており¹⁾, 内科と外科の相互協力が必要と考えられる. 本症例では全身状態が悪く, これらの検査を施行する時間的猶予がなく, 右室内腫瘍の鑑別・診断に至ることができなかった. 仮に全身状態が許

せば、外科的に右室内腫瘍を摘出することで循環動態を改善するとともに、扁平上皮癌の原発を検索することができたかもしれないが、手術後の予後は腫瘍の病期と組織学的侵襲性に大きく依存するとされている⁵⁾。

原発性心臓腫瘍の有病率は0.01%から0.1%と報告されており、心膜、心筋、冠動脈、大血管への転移は0.7%から3.5%の有病率とされている¹⁾。転移性心臓腫瘍は心臓腫瘍のほとんどを占めており、肺癌、乳癌、皮膚癌、腎臓癌などの原発癌からの転移が多いとされている¹⁾。本症例は扁平上皮癌であり、上記の部位の扁平上皮癌を認めず、頻度の少ない原発病変であったと考えられる。

血行動態が不安定な急性肺血栓塞栓症の治療は血栓溶解療法とされているが、右室血栓を合併している肺血栓塞栓症の症例においてはまだ明確な管理方法は不明確とされている。肺血栓塞栓症を合併した右室血栓は3つのタイプに分類されると言われており、本症例の血栓は巨大であり不動型と考えられ、予後が良いタイプとされて

いるが、今回経験した症例の転帰とは合致しない⁶⁾。血栓の分類や治療方法に関して現段階では症例数が少なく、大規模な研究が待たれる。

PTTMは急速に進行する肺高血圧症、溶血性貧血を起し、半数以上の症例が最終的にDICを合併し急速な病状の進行をきたすとされており⁷⁾⁸⁾、本症例では鑑別として考えられたが、肺動脈内にびまん性に広がる腫瘍塞栓像や血管内膜の線維細胞性増生を認めずPTTMは否定された。

原発不明癌の組織型の分類は、病理解剖によって中分化型扁平上皮癌であることは診断されたが、扁平上皮癌の原発巣は病理解剖では認められなかった。頭部の病理解剖は行わなかったこと、また改めて臨床経過を振り返ると、バイトブロックで上顎中切歯が容易に歯牙破折をきたした経緯があったことから、上顎洞癌の可能性が考えられる。上顎洞癌の組織分類は、扁平上皮癌が大多数を占めていることから、本症例の原発癌であった可能性は否定できないと思われる。

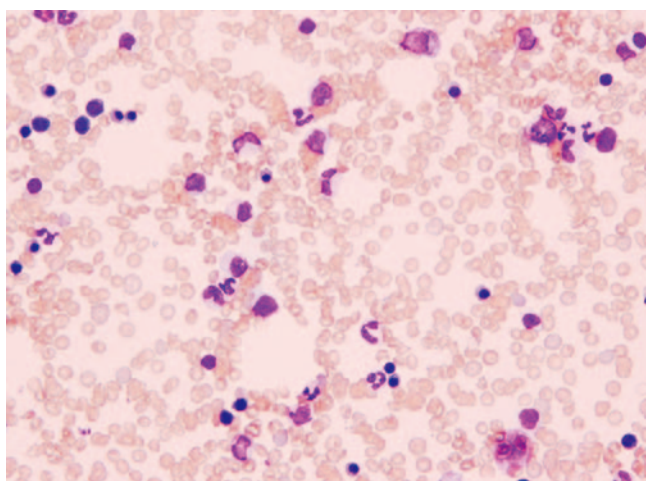


図4 骨髓穿刺

赤血球は大小不同で、一部破碎赤血球など奇形を認める。癌細胞や芽球の増殖は認めない (Giemsa 染色 対物20倍)

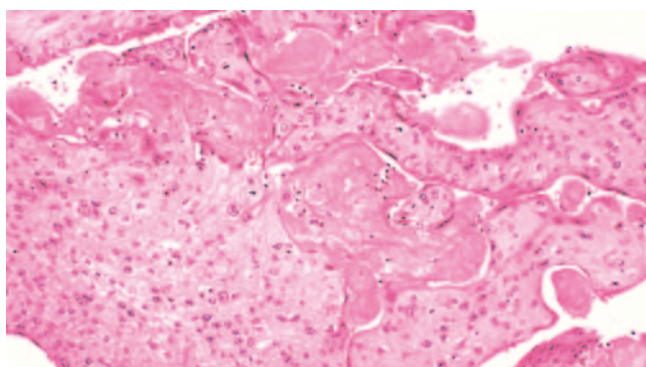


図6 右室内腫瘍，扁平上皮癌 (HE 染色 対物20倍)

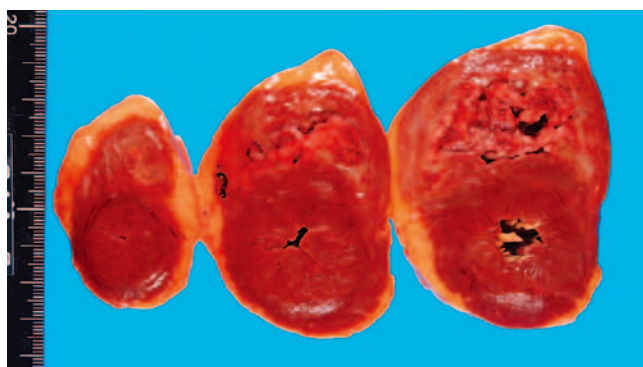


図5 右室の拡張，右室内巨大血栓および右室壁の線維化



図7 肺動脈血栓像

VI. まとめ

原発不明の扁平上皮癌に右室巨大血栓を合併し、右室流出路狭窄により循環不全、呼吸不全に至った症例を経験した。右室内腫瘍の診断には生検が必要であり、早期の他科との連携が必要であり、肺血栓塞栓症を合併する場合の治療方針に関する大規模な研究が待たれる。

また原発癌の検索は、胸部腹部だけでなく、頭頸部まで検索範囲を広げることが重要である。

【文献】

- 1) Soumya P, Shah M, Sharma S, et al. A large mass in the right ventricle : Tumor or thrombus ? Cleve Clin J Med. 2017 ; 84 : 517-519.
- 2) 齋藤明菜, 内本泰三, 市原登ほか. 1型糖尿病若年者に生じた右室内有茎性血栓の1例. 日心臓病会誌. 2013 ; 8 : 148-152.
- 3) Aaron D, Blankstein R, Padera R, et al. Tumors Metastatic to the Heart. Circulation 2013 ; 128 : 1790-1794.
- 4) Leone O, Veinot J, Angelini A, et al. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. Cardiovasc Pathol. 2012 ; 21 : 245-274.
- 5) Akgüllü Ç, Önay S, Tataroğlu C, et al. Snake-like hypermobile masses in three chambers of the heart : very unusual metastasis of squamous cell carcinoma. Postepy Kardiol Inyerwencyjnej. 2015 ; 11 : 241-243.
- 6) Mujer M, Salen Y, Abro C, et al. Pulmonary embolism with right ventricular thrombus : a management dilemma. BMJ Case Rep 2019 ; 12 : e229184.
- 7) 関山忠孝, 水村賢司, 小林朋子 ほか. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy と鑑別を要した子宮頸癌による肺動脈腫瘍塞栓症の1例. 日呼吸会誌. 2010 ; 48 : 595-599.
- 8) Fujishiro T, Shuto K, Shiratori T, et al. A case report pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) caused by esophageal squamous cell carcinoma. Esophagus. 2013 ; 10 : 247-251.