

平成30年度第4回臨床病理検討会 (CPC)

症 例：腫瘍随伴性RS3PE症候群が疑われた原発巣不明の多発肝転移の一例
報告者：釣餌咲希 指導医：柴田敏朗

【症例】79歳 女性

【入院年月日】2017年6月某日

【死亡年月日】入院第22日

【病理解剖日】入院第22日

【主訴】浮腫、高血糖

【現病歴】2005年2月に糖尿病性ケトアシドーシスのため当院入院となり強化インスリン療法により改善した。以後内服にて、近医通院加療となり、HbA1c7.3%から9.0%でコントロールされていた。2017年2月頃(入院4ヶ月前)から下腿浮腫を自覚していたが、HbA1c7.6%と血糖コントロールは良好であった。3月頃(入院3ヶ月前)から口渇、多飲、多尿があり、4月(入院2ヶ月前)にはHbA1c 10.0%と増悪を認めた。同日より利尿剤処方されたが改善せず、5月中旬(入院1ヶ月前)から下腿のつっぱり感が増悪し、6月某日(入院11日前)、近医受診時に浮腫の著明な増悪と胸部レントゲンで心拡大、肺門部陰影の増強を認めたため当院紹介となった。

【既往歴】

1999年 総胆管癌→全胃幽門輪温存臍頭十二指腸切除術

2000年 大腸ポリープ→大腸ポリペクミー

2000年、2001年 急性膵炎

2012年 肝膿瘍

【現存症】高血圧(1999年)、糖尿病(2005年)、骨粗鬆症(2012年)、アルツハイマー型認知症(2016年)

【家族歴】母:悪性リンパ腫 姉:高血圧 妹:肝細胞癌 長男:慢性肝障害

【生活歴】喫煙:なし 飲酒:機会飲酒 アレルギー:ナファモスタットメシル酸塩で発疹

ADL:入院前は自立していたが受診時には歩行困難であった。

【内服薬】アゾセミド錠60mg 分1 朝食後、シタグリプチンリン酸塩水和物50mg 分1 朝食後、グリメピリド錠2mg 分1 朝食後、ボノプラザンフマル酸塩錠20mg 分1 朝食後、バセドキシフェン酢酸塩錠20mg 分1 朝食後、ミラベグロン25mg 分1 朝食後、ガランタミン臭化水素酸塩錠16mg 分2 朝・夕食後、パロキセチン塩酸塩水和物錠20mg 分2 朝・夕食後、セレコキシブ錠200mg 分2 朝・夕食後

【入院時身体所見】

身長:147.2cm 体重:43.42kg BMI:20.3 脈拍数:90/分 血圧:125/86mmHg 体温:35.9℃ SpO₂:90%(room air) 受け答え良好 やや傾眠傾向 眼球結膜貧血軽度 甲状腺触知せず 心音整 呼吸音清 腹部:陥凹軟、圧痛なし 顔面浮腫なし 四肢圧痕性浮腫著明、左・末梢優位

【入院時検査所見】

〈胸部単純レントゲン撮影〉CTR53.4% 両側CP angleわずかにdull 肺野に異常陰影なし

〈心電図〉心拍数 97 /分、洞調律、完全左脚ブロック

〈血液検査〉T-Bil 0.4 mg/dL, TP 5.4 g/dL, Alb 2.1 g/dL, A/G 0.6, ALP 807 IU/L, AST 29 IU/L, ALT 32 IU/L, LDH 504 IU/L, γ -GTP 192 IU/L, CK 106 IU/L, Na 139 mEq/L, K 3.2 mEq/L, Cl 103 mEq/L, Ca 8.4 mg/dL, IP 3.2 mg/dL, BUN 13.2 mg/dL, Cre 0.43 mg/dL, eGFR 103.0 mL/min/1.73m², UA 2.4 mg/dL, TG 91 mg/dL, HDL-Cho 69 mg/dL, LDL-Cho 90 mg/dL, CRP 3.58 mg/dL, 血糖 419 mg/dL, HbA1c 11.2%, インスリン 0.7 μ U/mL, IgA 409 mg/dL, IgM 47 mg/dL, IgG 1176 mg/dL, 抗核抗体<40倍, 抗ds-DNA抗体<10 IU/mL, 抗RNP抗体陰性, 抗MMP-3抗体 122.5 ng/mL, RF 12.4 IU/mL, C3 90 mg/dL, C4 37 mg/dL, CH50 72.3 U/mL, 抗GAD抗体<5.0 U/mL, BNP 2003.3 pg/dL, 白血球数 4500 / μ L, 好塩基球 0.2%, 好酸球 0.0%,

好中球 75.7%, 単球4.9%, リンパ球 19.2%, 赤血球数 370万 / μ L, Hb 11.8 g/dL, Ht 35.2%, 血小板数 23.8万 / μ L, PT-INR 1.03, APTT 25.2秒, HBs抗原(-), HBc抗体 (+), HCV抗体(-), TP抗体(-), RPR(-),
 〈尿検査〉pH 6.5、蛋白定性(1+)、糖定性(4+)、潜血(1+)、ケトン(-)、色調 Yellow、混濁(-)、尿TP/Cre 1.32 g/gCre、赤血球数5~9 /HPF、白血球数 5~9 /HPF、細菌(1+)

【臨床経過】

糖尿病治療として強化インスリン療法を開始し、第2病日に心臓超音波検査にて左室壁運動はびまん性に低下しておりEF 23%と低下を認めため心不全治療として飲水制限、カテコラミン、フロセミド40mg、スピロラクソン50mg、アスパラギン酸カリウム300mg、硝酸イソソルビド貼付剤40mgの投与を開始した。第3病日には低血糖となりインスリン量の調節を試みたが容易に低血糖を来すためコントロールに難渋した。当初はRS3PE症候群の可能性を考えていたが、浮腫は軽減し、重力に従った部位に移動したため心不全による浮腫と考えた。またK2.2 mEq/Lと低下を認めており、第4病日よりVPCが頻発した。第4病日にCEA 284.5 ng/mL、CA19-9 355.8 U/mL、CA125 74.2 U/mLと腫瘍マーカーの上昇を認めため第7病日にCT検査を施行し、肝右葉に多発肝転移を疑う腫瘤影を認めた。腹部超音波検査、CT検査では原発巣を疑う所見は得られなかった。第8病日VPCの連発とNSVTの出現があり、K2.8 mEq/Lと低値であったためフロセミド、カテコラミンの投与を中止し、塩化カリウム静脈内投与を開始した。同日の採血でBNP 959.6 pg/dLまで低下し、浮腫は改善傾向ではあったが、著明な浮腫が残存していた。末期状態として早期退院を検討しており、第10病日にはK 4.0 mEq/Lとなり不整脈は改善したが、第11病日より食事摂取がほぼ不可能となり、第12病日にRS3PE症候群の可能性の診断的治療と緩和的意味も含めてPSL 20mgの内服を開始した。同日の採血でBNP3331.3 pg/dLと上昇し、第13病日に右大腿部にCVカテーテルを挿入し、カテコラミンとAlb製剤の投与を開始した。

第14病日午前6時20分頃から頸脈となり、血糖値22 mg/dLと低血糖を認めため50%ブドウ糖液20mLを投与したところ血糖値75mg/dLまで改善した。8時30分頃からJCS200に意識レベルが低下し、橈骨動脈触知不能、大腿動脈触知可能、血圧80/50 mmHg、心拍数110 /分、SpO₂ 70%程度に低下したためリザーバマスク10Lで酸素投与を開始した。一時的にJCS20まで改善し、橈骨動脈触知可能となったが、9時45分にはJCS300となり、瞳孔不同(右>左)を認め、対光反射・睫毛反射消失し、努力様呼吸が出現した。採血では白血球数 600 / μ L、赤血球数 282万 / μ L、Hb 8.8 g/dL、血小板数 3.6万 / μ Lの汎血球減少とCRP 17.88 mg/dLの炎症反応上昇を認めた。徐々に心拍数低下し、18時25分呼吸停止し、18時36分永眠された。

【臨床診断】

#多発肝転移(原発巣不明)#腫瘍随伴性RS3PE症候群 #心不全

【臨床上問題となった事項】

- ・多発肝転移の原発巣はどこであるか。
- ・直接死因となった最大の原因は何か。

【病理解剖結果】

〈主剖検診断〉

#異時性二重癌

1.上行結腸癌, 腺癌, 転移性肝腫瘍, リンパ節転移あり, 腫瘍周囲膿
 A, adenocarcinoma, tub2>tub1, T2N0M1a, H1(Grade A), pStageIVA

2.胆管癌, 術後, 再発なし

詳細不明、P992275 1999年10月某日 PpPD+IOR, B-II再建, 胆管空腸吻合施行

〈主剖検診断〉

1.DIC(腎・肺・心筋内微小血栓)

2.敗血症 膿瘍を含む心筋壁内血栓, 骨髓内微小膿瘍

3.うっ血(心, 肺, 肝, 脾, 腎, 肝細胞障害あり)

4.全身浮腫、貧血

5.腔水症 右胸水 黄色透明(100mL), 心嚢水 黄色透明(50mL)

- 6.低栄養 全身の脂肪膠様化
- 7.膵頭十二指腸切除後, 膵炎後, 腺管萎縮, 低異型度膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN)
- 8.両側下葉無気肺, 肺チューモレット (R 260g/L 350g)
- 9.心肥大, びまん性心筋障害 (400g)
- 10.腎嚢胞, 腎結石 (R 140g/L 140g)
- 11.甲状腺濾胞大小不同 (15g)
- 12.子宮平滑筋種, 腺筋症

〈備考〉

本症例は癌の進行・循環不全や低栄養などによる全身状態の悪化に伴い、最終的には敗血症を来し、DICとなった結果、死に至ったと考えられる。

【考察とまとめ】

本症例では、原因不明の著明な四肢圧痕性浮腫を認め、RS3PE症候群が疑われた。RS3PE症候群とは1985年に Remitting Seronegative Symmetrical synovitis with pitting edemaの頭文字をとって提唱された疾患概念であり、60歳以上の高齢者に好発する急性発症の予後の良い、RF陰性の手背足背の圧痕性浮腫を伴う対称性滑膜炎を特徴とする。

原因疾患として悪性腫瘍の存在が挙げられ、合併率は31～54%であり、悪性腫瘍発症率は男性の場合、通常の高齢男性と比較して7倍であるため、全身検索が必要となる。胃癌、大腸癌、前立腺癌、悪性リンパ腫の頻度が高く、肺癌、卵巣癌、膀胱癌、慢性リンパ性白血病の報告もある。本症例では CT検査で原発不明の多発肝転移を認めた。転移性肝腫瘍の原発巣としては大腸癌が最多であり、本症例においても病理解剖の結果、上行結腸癌が認められた。RS3PE症候群は本来、ステロイド治療に対する反応性は良好であるが、本症例のように腫瘍随伴性RS3PE症候群の場合はステロイド治療に抵抗性を示すことが多いとされている。また、悪性腫瘍に対する手術療法や化学療法によりRS3PE症候群の症状改善を認めた症例も報告されている。その要因として腫瘍性VEGFの関与が示唆されている。RS3PE症候群において、血管新生作用や血管透過性亢進作用を持つVEGFが末梢血で著明高値を示し、ステロイド治療により低下することが知られている。腫瘍随伴性RS3PE症候群では、このVEGFが腫瘍性に過剰発現していることが、ステロイド抵抗性や悪性腫瘍治療による症状消失と関与していると考えられる。

本症例では第12病日よりRS3PE症候群の可能性に対する診断的治療と緩和的意味も含めてPSL 20mgの内服を開始したが、寛解は得られなかった。浮腫の原因として、RS3PE症候群の可能性のみではなく、入院当初よりBNP高値や心収縮力低下を認めており、心不全や悪性腫瘍に伴う低アルブミン血症の関与も強く示唆された。経過としても数ヶ月単位の浮腫の増悪を認めており、数日で完成するRS3PE症候群の経過と矛盾しており、RS3PE症候群合併の可能性は否定できないが、その診断は困難である。

本症例は心不全に伴う循環不全や癌の進行・低栄養などによる全身状態の悪化を認めており、基礎疾患としてコントロール不良の糖尿病の存在もあり易感染状態であったと考えられ、第12病日よりCRP上昇を認めた。病理解剖では敗血症・DICを認め、本症例の直接死因と考えられる。感染巣としては、胆管癌術後であり、肝膿瘍既往の存在を考慮に入れると肝胆道系感染の可能性が高いと考えられる。

【参考文献】

- 1) Edgar P, João C, *et. al.*: Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Oedema as the First Manifestation of an Adenocarcinoma of the Caecum. *EJCRIM* 2018;5 (12): 000976.
- 2) Sakamoto T, Ota S, *et. all*: A Case of Paraneoplastic Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema Syndrome Improved by Chemotherapy. *Case Rep Oncol* 2017; 10: 1131-1137
- 3) リウマチ学：診断と治療の進歩、トピックス：Ⅲ、関節リウマチとその類縁疾患、2、類縁疾患、4) RS3PE症候群、日本内科学会雑誌 103：2457-2464、2014