

平成 28 年度 第 4 回臨床病理検討会 (CPC)

症 例：原発不明・扁平上皮癌の 1 例

報告者：間瀬 純一 指導医：山内 明日香

【症例】74歳 女性

【入院年月日】2015年2月某日

【死亡年月日】入院第65日

【病理解剖日】入院第65日

【主訴】意識障害

【現病歴】

2008年10月下旬、細菌性胸膜炎にて入院して以降当院内科外来通院中。2015年2月(入院4日前)頃から食欲がなく食事や水分があまり摂れていなかった。2月に夫が死亡し葬儀があった。その影響もあったのか元気がなく食事が少なかった。2月某日16時頃血糖値 37 mg/dlでありブドウ糖投与されていたが、血糖値 60 mg/dl台までしか改善せず、加療目的に当院紹介となり同日入院となった。

【既往歴】

2008年 胸膜炎

2008年12月 腰部脊柱管狭窄症→2009年12月 椎弓根切除術(高岡整志会病院)

2012年5月18日 右上腕骨顆上骨折スクリュー固定(当院整形外科)

【現存症】

高血圧(1996年～)、糖尿病(2000年～)、高度神経因性膀胱・溢流性尿失禁(2010年～)、鉄欠乏性貧血(2013年～)

【家族歴】母:糖尿病 姉:透析していた(基礎疾患不明)

【生活歴】喫煙:なし 飲酒:不明

入院前のADL:2009年に腰部脊柱管狭窄症に対して椎弓切除術施行後は歩行器等で歩行していた。2012年右上腕骨骨折後はほとんど歩けなくなり車椅子生活となっていた。

【内服薬】

アムロジピン5mg 1錠分2朝・夕食後 グリメピリド1mg 0.5錠分1朝食後 ミグリオール50mg 3錠分3毎食後 チザニジン1mg 3錠分3毎食後 テプレノン10% 1.5g分3毎食後 アズレンスルホン酸ナトリウム水和物 1.5g 分3毎食後 ビフィズス菌1% 3g 分3毎食後 テルミサルタン40mg 1錠分2朝・夕食後 エトドラグ100mg 4錠分2朝・夕食後 メコバラミン500μg 2錠分2朝・夕食後 ビルダグリプチン50mg 2錠分2朝・夕食後 ゴルピデム酒石酸塩10mg 1錠分1眠前 エチゾラム0.5mg 1錠分1眠前 ムホルミン250mg 1.5錠分3毎食後 ウラピジル15mg 2カプセル分2朝・夕食後 ベタネコール塩化物5% 0.8g 分2朝・夕食後 スルファメトキサゾール400mg+トリメプリーム80mg 4錠分3毎食後

【入院時身体所見】

身長:155.0 cm 体重:72.2 kg BMI:30.05 HR:69 /分 BP:101/41 mmHg BT:35.8 °C CRT<2秒 口腔内乾燥(-) 皮膚ツルゴール低下(-) 心音:整 雑音なし 呼吸音:清 腹部:平坦、軟、圧痛(-)、腫瘤触知せず 明らかな脳神経障害(-) 上肢:運動、知覚とも良好 下肢:以前から筋力低下しており歩行不可

【入院時検査所見】

<胸部単純レントゲン撮影>CTR 58.7 % CP angle sharp 明らかな異常陰影なし

<CT>頭部:胸部:両下葉縦隔側の気管支拡張あり、縦隔・両側鎖骨上窩に多数のリンパ節腫大あり

腹部:骨盤部:ガス・便貯留著明、膀胱内に尿貯留少量、約4mmの膀胱内結石あり、左閉鎖領域に38×53mmのリンパ節腫大あり、両側腸骨領域から傍大動脈領域、単径部に多発するリンパ節腫大あり

<腹部超音波検査>脂肪肝

<心臓超音波検査>EF 75.4 % 特記すべき異常を認めない

<血液検査> (2015/2/23)

T-Bil 0.1 mg/dl ↓ TP 6.6 g/dl Alb 2.2 g/dl ↓ ALP 366 IU/l ↑ ChE 145 IU/l ↓ AST 18 IU/l ALT 10 IU/l LDH 295 IU/l ↑ γ -GTP 13 IU/l CK 296 IU/l ↑ Na 137 mEq/l K 4.8 mEq/l Cl 107 mEq/l Ca 7.8 mg/dl ↓ BUN 73.2 mg/dl ↑ Cre 3.06 mg/dl ↑ e-GFR 12.3 ml/min/1.73m² UA 6.0 mg/dl AMY 76 U/l CRP 11.97 mg/dl ↑ 血糖 41 mg/dl ↓ 乳酸 12.3mg/dl WBC 17600/ μ l ↑ RBC 351万/ μ l ↓ Hb 9.8 g/dl ↓ Hct 29.5% ↓ Plt 28.4万/ μ l Baso 0.0% Eosino 0.1% Neut 95.2% ↑ Mono 2.0% ↓ Lymph 2.7% ↓

<尿検査> (2015/2/23)

pH 7.0 蛋白定性 (2+) 糖定性 (-) ウロビリ (++) 潜血 (3+) ケトン体 (-) 色調 Brown 混濁 2+

【臨床経過】

当院受診時はやや傾眠傾向であり、簡易血糖測定にて 37 mg/dlであった。ブドウ糖20g注射し、112 mg/dlまで改善したが、採血においてBUN 73 mg/dl、Cre 3.06 mg/dlと上昇しており、CTにて膀胱内に尿貯留認めず、急性腎不全と診断し入院となった。

第2病日も複数回低血糖を認め、血糖値 49 mg/dlまで低下することもあった。意識レベルの低下がみられたがブドウ糖投与により意識レベル改善した。補液による治療開始後も腎機能の改善なく尿量もほとんど得られなかった。HbA1c 7.0 % (7月上旬) 5.9 % (1月上旬) 5.1 % (第2病日)であり、慢性的な低血糖状態にあったと考えた。低血糖は第4病日まで頻回に認められ、グリメピリドの蓄積による薬剤性低血糖を疑った。また、第2病日の採血にてWBC 13900 / μ l、CRP 8.64 mg/dl、尿検査にて混濁2+、細菌1+、WBC 100以上/HPFであり複雑性尿路感染症と診断した。これまでも頻回に尿路感染症を発症しており、これまでの尿培養の結果を考慮してMEPM 1g \times 2/日にて治療を行った。

第3病日にはWBC 13000 / μ l、CRP 4.63 mg/dlと改善してきていたが、第5病日にはWBC 16600 / μ l、CRP 14.73 mg/dlと増悪を認めた。胸部単純レントゲン撮影にて入院時と比較して肺野の透過性低下を認め肺炎を疑った。

第7病日にインフルエンザを発症し酸素化悪化したため、GRNX 400mg、ペラミビル 150mgにて加療した。第9病日にMRI施行し、入院時のCTの結果と併せて膀胱癌のリンパ節転移、膀胱癌+卵巣癌の併発、悪性リンパ腫を疑った。

第15病日に膀胱鏡による生検、第16病日に右鼠径リンパ節生検を施行し、共に高分化扁平上皮癌であった。

第37病日頃には経口水分摂取不足・食事量の低下により腎前性腎機能低下を認めた。第38病日には尿路感染症と診断し、LVFX 500mg/日 (第39病日)、LVFX 250mg/日 (第40病日～)投与にて治療した。

第56病日には尿量減少、食事摂取困難、尿毒症の状態となり、第61病日には意思疎通困難となり第65病日に永眠された。

【臨床診断】

#膀胱癌 (高分化扁平上皮癌) #尿毒症 #I型呼吸不全

【臨床上問題となった事項】

リンパ節腫大は両側鼠径部、左腸骨周囲、腹部大動脈周囲、左右鎖骨下と多数に認められた。扁平上皮癌の原発巣はどこなのか。

致命的となった最大の原因は何か。

【病理解剖結果】

【主剖検診断】

膀胱癌、浸潤型、角化型扁平上皮癌>尿路上皮癌。pT3bN3M1。

同転移:膀胱周囲組織、肺。

リンパ節転移:左右鼠径部、左腸骨動脈周囲、腹部大動脈周囲、左右鎖骨下。

【副病変】

1: DIC (肺・腎の微小血栓)、敗血症、血球貪食

- 2:両側無気肺(L220、R210g)
- 3:腹膜炎、回腸壊死(限局)
- 4:壊死性胆嚢炎
- 5:脾梗塞(80g)
- 6:陳旧性心筋梗塞、心肥大、大動脈弁疣贅(400g)
- 7:腓脂肪変性、導管過形成、2型糖尿病(140g)
- 8:脂肪肝(1,180g)
- 9:腺腫様甲状腺腫(過形成)(14g)
- 10:子宮内膜出血
- 11:右足壊死、両側下肢浮腫
- 12:貧血

【備考】

膀胱腔に潰瘍や腫瘤をみとめず、神経因性膀胱と考えられていたが、実は浸潤性の膀胱癌(扁平上皮癌主体)であった。全身のリンパ節の腫脹は膀胱癌の転移であった。

回腸壊死・壊死性胆嚢炎、脾梗塞・右足の壊死は、血圧低下・何らかの塞栓が関与する一連の現象と考えられる。それが最終的にDIC・敗血症・血球貪食を来し、無気肺等もあいまって死に至ったと考えられる。

【考察】

もともと腎機能低下はなかったが、尿路感染症によって腎盂腎炎と脱水になり急性に腎機能が低下した。入院時の低血糖とその遷延の原因はグリメピリドの蓄積による薬剤性低血糖と考えた。腎機能低下によるグリメピリドの代謝遅延が生じ、また過剰投与もあり、入院前日に食事が低下していたにもかかわらずグリメピリドの定期内服を継続したことにより低血糖が生じ意識障害に至ったと考える。尿路感染症があるため敗血症は完全に否定できないがSIRSの診断基準を満たすものは白血球数のみであり、尿培養、血液培養は陰性であり否定的と考える。急性副腎不全やインスリンーマについても精査したが示唆するような所見は認められなかった。それ以外の低血糖の原因としてグリメピリド使用中の患者がST合剤を使用すると低血糖リスクが約6倍上昇すると指摘する文献もある。本症例でもST合剤は入院前に断続的に使用されておりその影響も考えられる。

本症例の多数のリンパ節腫脹は、リンパ節生検の結果から膀胱癌の転移であったと判明した。入院時、最も大きかった膀胱左側リンパ節腫脹は卵巣腫瘍ではないかと疑い、産婦人科高診依頼したが子宮との連続性が認められないことから否定的と判断した。膀胱癌のリンパ節転移、膀胱癌+卵巣癌の併発、悪性リンパ腫を鑑別に挙げたが、リンパ節生検、膀胱生検にて高分化扁平上皮癌の診断に至り、膀胱癌のリンパ節転移と判断した。しかし、膀胱癌では移行上皮癌が大多数を占めるため、原発巣は不明と考えた。

ここで膀胱癌の組織型について文献的考察を加える。扁平上皮癌単独なのは4.8%、扁平上皮癌と移行上皮癌の混在は14.0%であり、扁平上皮癌は少数である。扁平上皮癌は44%が高分化型で最も多く、5年生存率は扁平上皮癌32%、扁平上皮癌と移行上皮癌の混在26%、移行上皮癌細胞異型度Group 3群55%、移行上皮癌細胞異型度Group1,2群で73%であり、本症例のような扁平上皮癌と移行上皮癌の混在は最も予後が悪い。この結果には扁平上皮癌の発生機序が関係していると考えられている。扁平上皮癌単独のものは扁平上皮化生や膜性化生によって発生したとは考えにくい、扁平上皮癌と移行上皮癌の混在例はそれらによって起こりえると考えられている。そのリスクとして膀胱カテーテルの使用、神経因性膀胱、喫煙歴、尿路感染症、膀胱結石などがある。さらにこの混在例は浸潤性膀胱癌が多く、放射線治療の効果も低い。本症例では、膀胱カテーテルの使用、尿路感染症があり、移行上皮癌発生後、扁平上皮化生により扁平上皮癌と移行上皮癌の混在となった可能性が疑われる。

最後に、病理解剖にて脾梗塞、回腸壊死、子宮内膜出血が指摘されている。これらは腫瘍によって尿量減少、食事摂取困難、尿毒症、菌血症の状態となり、DICをきたし、微小血栓または菌塊にて微小血管が閉塞し脾梗塞、回腸壊死、子宮内膜出血が起こったと考えられる。

【参考文献】

- 1) Juurlink DN, Mamdani M, et al. : Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. JAMA 289 : 1652-1658, 2003
- 2) 高井計弘、垣添忠生、他 : 膀胱移行上皮癌における扁平上皮癌混在の臨床的意義 日本泌尿器科学会雑誌 79 : 1837-1847、1988
- 3) 小幡浩司、村瀬達良、他 : 膀胱腫瘍の予後の検討 日本泌尿器科学会雑誌 78 : 1038-1044、1987
- 4) Manley KV, Hubbard R, et al. : Risk factors for development of primary bladder squamous cell carcinoma. Ann R Coll Surg Engl. 99 : 155-160, 2017
- 5) Spradling K, Lotan Y, et al. : Lymphovascular invasion is associated with oncologic outcomes following radical cystectomy for squamous cell carcinoma of urinary bladder. Urol Oncol. 34 : 417, 2016
- 6) Martin JW, Carballido EM, et al. : Squamous cell carcinoma of the urinary bladder: Systematic review of clinical characteristics and therapeutic approaches. Arab Journal of Urology 14 : 183-191, 2016
- 7) Izard JP, Siemens DR, et al. : Outcomes of squamous histology in bladder cancer: a population-based study. Urol Oncol 33 : 425, 2015
- 8) 佐々木秀平、久保 隆、他 : 原発性膀胱癌181例の臨床病理学的検討 日本泌尿器科学会雑誌 75 : 391-403、1984
- 9) Kantor AF, Hartge P, et al. : Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. Cancer Res. 48 : 3853-3853, 1988
- 10) Abdel-Rahman O : Squamous Cell Carcinoma of the Bladder: A SEER Database Analysis. Clin Genitourin Cancer 15 : e463-468, 2016