

CPC

膀胱癌治療中に敗血症で亡くなった一症例

盛岡赤十字病院 泌尿器科¹⁾・病理部²⁾

発表者：三善 重徳（研修医）

指導医：福田 孝¹⁾・瀬尾 崇¹⁾・薄 善孝¹⁾・門間 信博²⁾

【はじめに】

2017年9月26日に盛岡赤十字病院記念講堂で行われた第78回盛南地域医療研究会において発表されたclinicopathological conference (CPC) のまとめである。膀胱癌治療中に敗血症で亡くなった一症例である。

【症 例】

患 者：78歳，男性。

主 訴：食思不振，嘔気。

既往歴：64歳：胃癌（手術）。70歳：うつ病，認知症。75歳：交通外傷，肋骨骨折。

服薬歴：アリピプラゾール（エビリファイ錠12mg×1錠/日），レボメプロマジン（ヒルナミン錠25mg×1錠/日），プロメタジン（ピレチア錠25mg×1錠/日），ビフィズス菌（ラックビー微粒N3g/日），アセトアミノフェノン（カロナール錠200mg×3錠/日），センノシド（センノサイド錠12mg×2錠/日），エンシユアH 250ml/日，ブチルスコポリミン臭化物（ブスコパン錠10mg×1錠/腹痛時），クレメジン細粒分包6g/日。

生活歴：喫煙歴はあったが，入院時には禁煙していた。飲酒歴はなかった。

現病歴：排尿時痛と残尿感を主訴に近医を受診し，腹部超音波検査で膀胱腫瘍が疑われたために岩手医科大学（以下，医大）の泌尿器科を紹介された。膀胱鏡検査で膀胱後壁に径3cmの広基性乳頭状腫瘍がみつき，生検の結果から膀胱癌と診断され

た。病期分類のためにCT・MRIが予定されていたが，医大初診の22日後に腹部膨満を自覚して近医を受診したところ血液検査で腎機能低下を指摘され，その3日後に医大の泌尿器科を再受診した。急性腎不全と診断され，また腹水貯留があったために医大泌尿器科に入院となった。入院後に医大の消化器・肝臓内科に紹介されて精査を受けたが，消化器系に悪性所見を指摘されなかった。膀胱癌に対して手術希望であったが，るいそう状態で全身状態が不安定なために一度退院して全身状態の改善をはかる方針となり，入院一箇月で自宅退院となった。手術の日程調整を医大泌尿器科外来で行う予定にしていたが，食事摂取困難となったために医大退院12日目に当院救急外来を受診し，そのまま当院泌尿器科に精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長168cm，体重43.8kgでbody mass index (BMI) 15.5と低体重状態であった。血圧127/90mmHg，脈拍120回/分と頻脈はあったがショック状態に至ってはいなかった。動脈血ヘモグロビン酸素飽和度 (SpO₂) 97% (room air) と酸素状態は良好であった。腹部膨満や下腿浮腫があり，聴診では両側肺野で吸気終末に水泡音が聴取されたため，体腔液の貯留が疑われた。心雑音は聴取されなかった。

入院時検査所見：末梢白血球 (WBC) 10,380/ μ l，CRP6.05mg/dlと高値であった。ヘモグロビン9.2g/dl，平均赤血球容積 (MCV) 91.4fl，平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) 32.2%，と正球性正色素性貧血があった。血清総蛋白5.2g/dl，血清ア

ルブミン3.0g/dlと低蛋白血症がみられた。尿素窒素 (BUN) 36.2mg/dl, 血清クレアチニン (CRE) 3.31mg/dlと腎機能の低下もあった。また, 尿定性で潜血1+, 尿中白血球3+, 尿沈渣で赤血球>100個/HPF, 白血球50~99個/HPFと血尿および尿路感染の所見がみられた。

入院時胸部単純X線所見: 心胸郭比46.9%と心拡大はみられなかった。両側肋骨横隔膜角は鋭角で胸水貯留は疑われなかった。肺野に浸潤影や腫瘤影はみられなかった。

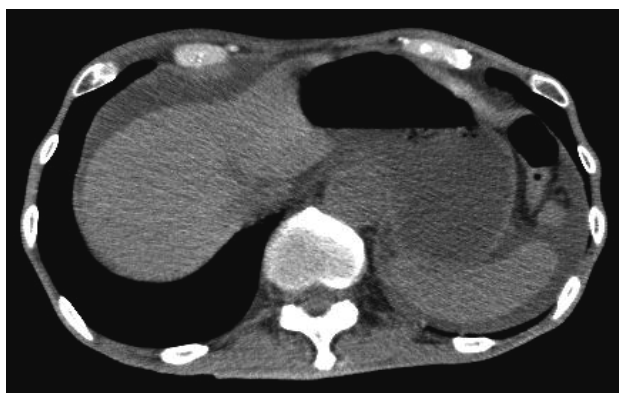


図1 入院時腹部両CT。横隔膜下に腹水の貯留がみられる。



図2 両側腎盂の拡張があり水腎症と考えられる。両側に尿瘤(矢印)がみられる。

入院時胸腹部単純およびCT所見 (医大での検査): 肝臓および脾臓の周囲に腹水の貯留がみられた (図1)。両側腎盂の拡張があり, 水腎症が示唆された。また, 左腸腰筋前方および右腎周囲腔に嚢胞腫瘍があり, 尿瘤と考えられた (図2)。膀胱壁が肥厚して, 膀胱癌による壁の伸展異常が示唆され, 筋層内浸潤が疑われた (図3)。右肺中葉に

無気肺および左肺下葉に索状影がみられた。



図3 膀胱壁の肥厚があり, 膀胱癌による壁の伸展不良が疑われる。

入院後経過: 急性腎不全, 膀胱癌, 尿路感染症と診断し, 入院後に排尿困難に対してFoley catheterを挿入するとともに補液を開始した。また, 尿路感染に対してセファゾリンの点滴も開始した。食事摂取困難かつ腎不全状態であるため, 膀胱癌の治療を行う前に全身状態の改善をはかった。入院6日目, 血液培養の結果 (セファゾリン投与後) から細菌は検出されなかったが, 末梢血白血球 $9,930/\mu\text{l}$, CRP 6.70mg/dlと炎症反応が改善されなかったために抗生剤をピアベネム (オメガシン) に変更した。尿量が少なく, 水腎症および腎機能障害 (BUN 40.4mg/dl, CRE 4.79mg/dl) の進行がみられた。膀胱癌による膀胱内での尿管狭窄を疑って尿管ステントを挿入した。その後, 尿量の増加, 腎機能の改善がみられ, 食事摂取量も増加した。この時点でのMRIでは膀胱癌の筋層浸潤は確認されず, リンパ節転移や他臓器への転移は認められなかった。入院8日目, ステント挿入後も尿瘤の改善がなかったために尿瘤穿刺およびドレナージを行い, 尿の排出がみられた。入院13日目, 腹部エコーで尿瘤が消失しているのが確認できたためドレーンを抜去した。全身状態が改善傾向にあったので腎不全の改善目的に経尿道的膀胱腫瘍切除 (transurethral resection of the bladder tumor; TURBt) を施行することにして日程調整を行った。入院15日目, ステント留置状態にも関わらず尿量の減少と水腎症の再発が見られた。尿管ステントの閉塞を疑って尿管ステントを交換し, TURBtを延期した。その後, 一時的に尿量

の増加が見られたが、入院19日目に再度尿量が150 ml/dayまで減少し、ユリテジンカテーテルを挿入した。尿管ステントの閉塞原因として後腹膜線維症が考えられた。入院30日目、食事摂取量が不十分であったが、尿量が1,500ml/day前後確保され、血液検査の結果が腎機能の改善を示したためTURBtを想定して両側経皮的腎瘻造設術を施行した。入院31日目、38度台の発熱が出現し、食事摂取が困難になった。血液検査および尿検査で炎症反応の上昇と腎機能の低下が見られた。尿培養でPseudomonas aeruginosa 2+, Enterococcus sp. 3+, CNS 1+が検出されたので、オメガシンの点滴を開始した。この日から食事摂取量は減少していった。入院48日目に咳漱が出現し、SpO₂が80% (room air) と低下した。胸腹部CTにて誤嚥性肺炎像と胸水の貯留および腎盂腎炎の所見がみられた。血液検査ではWBC 9,450/ μ l, CRP 22.13mg/dl, BUN 23.8mg/dl, CRE 0.42mg/dlと腎機能は改善しているものの炎症反応の上昇がみられた。そのため、酸素投与（マスク 2L）および中心静脈栄養とセファゾリンの点滴を開始した。また、血小板数が7.8万/ μ lと低下していて播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation; DIC）の前駆状態と考えられた。その後、肺炎が増悪し、入院52日目に敗血症性ショック状態に陥ったためにノルアドレナリンの持続投与を開始した。入院54日目に肺炎の増悪と呼吸状態が悪化して（図4）、死亡した。



図4 死亡直前の胸部X線所見。両側の肋骨横隔膜角が鈍角化して胸水の貯留が疑われ、両側肺野に浸潤陰影が広がっている。

【剖検所見】

1. 膀胱癌

- a. 肉眼所見：固定前の観察では膀胱壁が肥厚し、粘膜面には乳頭状の隆起性病変が密在していた（図5）。固定後の水平断断面の観察では腫瘍は膀胱全領域で筋層深部に浸潤しており、膀胱前壁の剥離面にも腫瘍がみられ、膀胱後壁では腫瘍は漿膜直下まで浸潤しているようにみえた（図6）。直腸への腫瘍浸潤は肉眼では確認できなかった。肉眼観察では他臓器への転移はなく、リンパ節腫大もみられなかった。

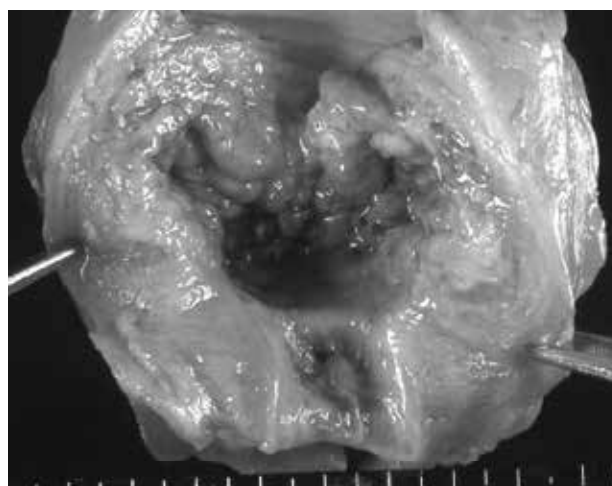


図5 固定前の膀胱で前壁を切開した状態。膀胱壁は全体に肥厚し、粘膜面には多数の乳頭状突出が認められる。

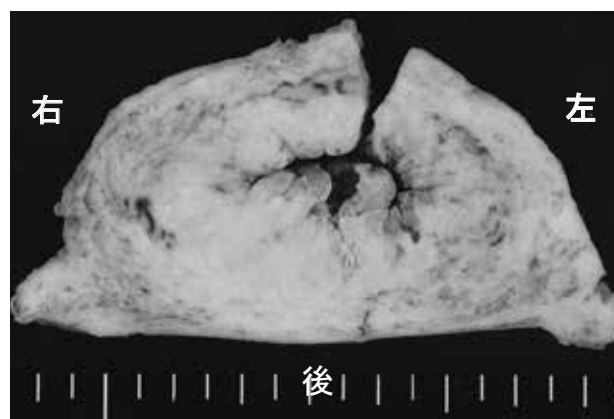


図6 固定後の膀胱水平断面。膀胱のほぼ全領域、膀胱壁の全層に腫瘍がびまん性に浸潤・増殖している。

b. 組織所見：腫瘍細胞が充実性の胞巣，あるいは乳頭腺管状の胞巣，索状構造を形成して増殖していた（図7）。扁平上皮への分化も一部の狭い範囲にみられ（図8），扁平上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌（invasive urothelial carcinoma with squamous differentiation, G3, INFc, pT4b, ly1, v0）であった。

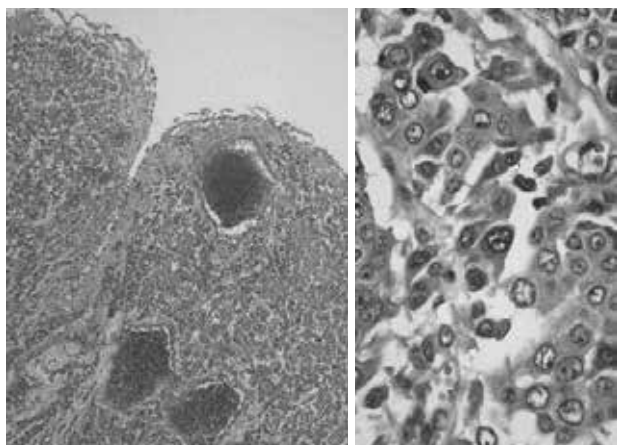


図7 左図は膀胱粘膜面の弱拡大で，腫瘍がびまん性に増殖している。右図は腫瘍の拡大。

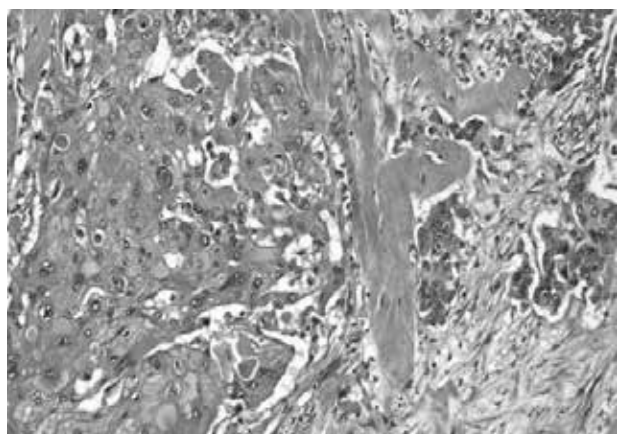


図8 腫瘍の一部は扁平上皮への分化を示している（図左側）。

c. 腫瘍浸潤，転移：膀胱に接する腹壁・前立腺・直腸前壁に腫瘍が直接浸潤し，また，左右尿管の周囲に沿って後腹膜へ進展・浸潤し，両側腎の腎盂の高さに達し，左腎盂の一部に腫瘍が浸潤し，また，臍頭周囲の後腹膜軟部組織と一部の臍間質に腫瘍が浸潤していた。左右の尿管周囲の後腹膜には癌間質としての線維が増加していたが尿管壁への腫瘍浸潤はみられなかつ

た（図9）。

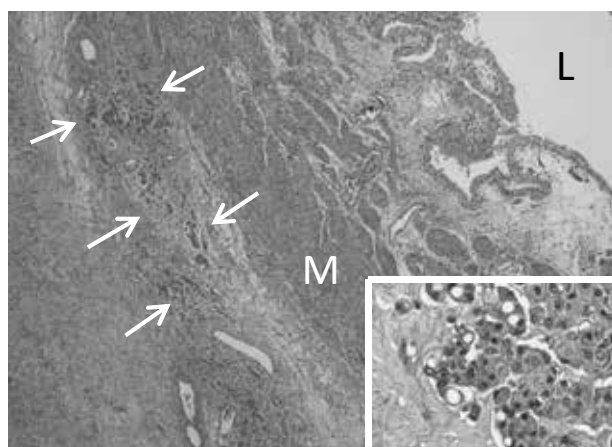


図9 右尿管の断面。腫瘍は尿管周囲に間質結合組織の増加を伴って浸潤しているが尿管壁には浸潤していない。L；尿管腔。M；尿管平滑筋層。矢印；腫瘍浸潤。挿入図；尿管周囲後腹膜に浸潤する腫瘍組織。

2. 両側腎盂腎炎

a. 肉眼所見：左右腎周囲のGerota筋膜は線維性に肥厚していた。左右腎盂の拡張はなく，尿管の拡張もなかった。左右腎の割面で腎乳頭の壊死がみられ，加えて不整形な小結節状の壊死・炎症像が分布していた（図10）。尿細管の走行に沿った線状の白色病変も見られた。

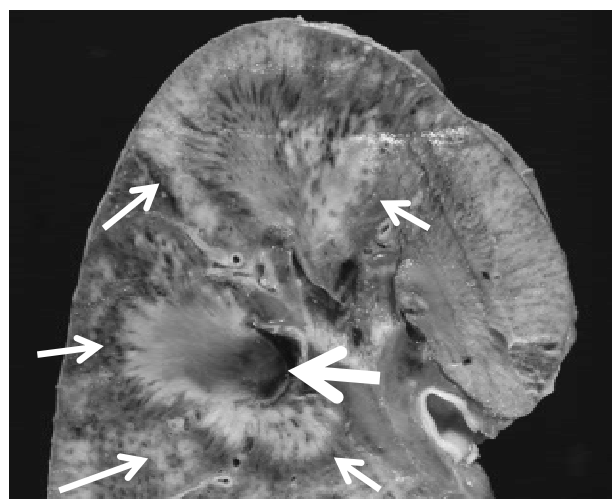


図10 固定後腎の割面。乳頭の壊死(太い矢印)と炎症巣(細い矢印)が分布している。

- b. 組織所見：腎乳頭の壊死が散見された。好中球と組織球， cell debris， 組織の壊死を伴った炎症像が散在していたが， 膿瘍とは別の形態であった。尿細管内腔への炎症細胞と尿細管が萎縮・消失した間質に線維が増加した病変が尿細管の走行に沿うような形で帯状に分布していた（図11）。

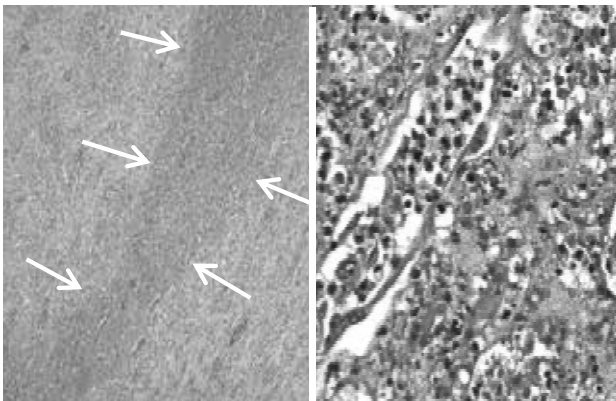


図11 尿細管の走行に沿った帯状の炎症巣が広がっている(左図の矢印)。右図は炎症部の拡大で，尿細管腔への炎症性細胞浸潤，間質の線維性拡大と炎症細胞浸潤が認められる。



図12 左肺固定後の剖面。上葉に肺気腫がみられ，下葉には斑点状の炎症巣が分布している。

3. 両側気管支肺炎

- a. 肉眼所見：肺重量は左が390g，右が430gとやや重く，湿潤していた。炭粉沈着が高度であった。著明な胸膜癒着や肺動脈血栓はなく，喉頭から肺門部までの主気管支に閉塞像もなかった。左右肺の上葉に肺気腫がみられた（図12）。固定後の肺剖面では左右肺の下葉に気管支周囲に灰白色の微小結節が分布していた（図12）。
- b. 組織所見：左右肺下葉では気管支腔および周囲の肺泡に好中球，組織球，フィブリンが浸潤・析出する巣状病変が分布していた（図13）。

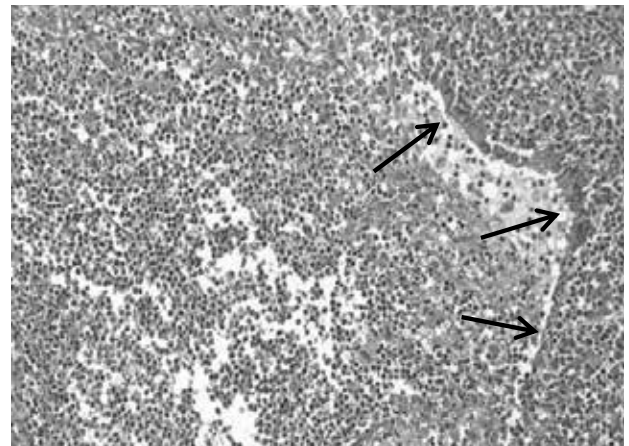


図13 気管支肺炎の像。炎症像が気管支と周囲の肺泡に及んでいる。矢印は気管支上皮。

4. その他の所見

- a. 身長166cm，体重 46.4kg，BMI 16.8とるいそうがみられた。皮下脂肪は薄く，内臓脂肪も少なかった。小腸間膜では血管が透けて見えた。心臓周囲の脂肪はゼラチン様に変性していた。低蛋白血症によると思われる体腔液貯留（胸腔；左 450ml，右 500ml；腹腔；600ml；心嚢；150ml）があり，いずれも淡黄色調でさらさらした液体（濾出液）であった。しかし，顔面，体躯，四肢，陰嚢に浮腫はなかった。
- b. 胃の幽門側が切除されていて，胃と十二指腸は端側吻合されていた。十二指腸乳頭は温存されていて，吻合部よりも肛門側にあった。胃に潰瘍や腫瘍病変は見られなかった。64歳時での

- 胃癌のための手術既往がある。再発、転移はみられなかった。
- c. 肝右葉に径2cm程の血管腫が1つあり、組織では海綿状血管腫であった。
 - d. 胆嚢は水様のさらさらした胆汁を含んで拡張していた。内腔に径1cmまでの胆汁石がみられた。胆嚢壁肥厚はなく、胆汁排泄試験は良好であった。
 - e. 心臓は250gで肥大はなく、心筋には内腔も含めて線維化巣はなく、急性心筋梗塞を示唆する像も見られなかった。卵円孔は閉鎖状態であった。

【考 察】

本症例は臨床的には腫瘍の膀胱筋層への浸潤が確認されず、また、リンパ節転移や遠隔転移、骨盤腔への播種もみられなかったため繰り返す尿管ステントの閉塞は後腹膜線維症が原因と考えられた。剖検の結果は癌が膀胱全領域にびまん性に浸潤・増殖しており、さらに後腹膜へ進展・浸潤していた。尿管ステントの閉塞は尿管周囲の後腹膜への浸潤と癌間質の増加によるものと推測された。本症例では腫瘍の筋層浸潤の有無をMRIで判定した。MRIでは筋層浸潤を指摘できなかったが、膀胱癌診療ガイドライン2015¹⁾によると20~30%の症例では画像所見と病理学的病期が一致せず、現時点で画像検査は壁内深達度の判定には補助的有用性しかないとされている。また、MRIで腫瘍の筋層浸潤を判定するためには一定の尿量で膀胱が満たされる必要があるとされている。筋層浸潤を正確に診断するためには経尿道的膀胱腫瘍切除が最も優れた診断方法であると述べられている。正確な病期判定のためにもTURBtは有用であったと考える。進行した膀胱癌では肝臓や肺、骨などに転移することが多い。本症例は血行性転移やリンパ行性転移はなく、骨盤腔に腫瘤を形成することもなかった。本症例のように左右尿管周囲の後腹膜にのみに癌が進展・浸潤するのは非常に珍しい例であると考えられる。

死因は膀胱癌を起因として悪液質に至った患者が

敗血症性ショックと考えられた。名古屋市立大学泌尿器科の報告²⁾では、膀胱癌死亡患者43例の中で癌死は15例(34.9%)であった。その他の死因としては腎不全8例、心疾患6例、脳卒中3例をはじめとして、貧血、腸閉塞などが挙げられていた。本症例では画像検査・剖検所見で腎盂腎炎と肺炎が認められており、死亡直前の血液検査でも末梢白血球9,450/ μ l、CRP22.13mg/dlと炎症反応の上昇が見られた。そのため、悪液質で免疫能が低下した状態で細菌感染し、敗血症性ショックに至って死亡したと考えた。腎瘻を造設した翌日から発熱や炎症反応の上昇が始まり、尿培養で*Pseudomonas aeruginosa*や*Enterococcus sp.*がみられたので、腎瘻造設が感染の原因となったと考えられた。膀胱癌で腎機能が低下している場合に経皮腎瘻増設を行なった場合の生命予後は4ヶ月と不良とされている¹⁾。多臓器転移の状況や腎機能の程度で生命予後は左右される。本症例では尿管ステントが繰り返し閉塞されたため経皮的腎瘻を造設しなければならない状態であった。

【結 語】

入院時より栄養状態が不良であった膀胱癌患者である。後腹膜への腫瘍進展のため尿管ステントが閉塞されたためやむを得ず経皮的腎瘻が造設され、そこからの感染が引き金となって敗血症に至って死亡した。

文 献

- 1) 日本泌尿器学会編：膀胱癌診療ガイドライン2015年版. 2015. 医学図書出版, 東京都
- 2) 寺尾暎治, 鈴木茂章, 島谷政佑：膀胱癌患者の死因に関する統計的観察 日本泌尿器科学会雑誌 64: 105-112, 1973