

【CPC 記録】

骨髓増殖性疾患（真性多血症）の経過中に後天性表皮水疱症・

胃癌・膀胱癌を併発した 1 剖検例

（第 1 回青戸病院 CPC 症例）

血液・腫瘍内科症例

酒田 昭彦¹ 遠藤 泰彦¹ 高原 忍²
岩瀬 さつき² 竹内 常道³ 並木 珠⁴

¹ 東京慈恵会医科大学附属青戸病院病院病理部

² 東京慈恵会医科大学附属青戸病院血液・腫瘍内科

³ 東京慈恵会医科大学附属青戸病院皮膚科

⁴ 東京慈恵会医科大学附属青戸病院放射線部

AN AUTOPSY CASE OF MYELOPROLIFERATIVE DISORDER
(POLYCYTHEMIA VERA) ASSOCIATED WITH EPIDERMOLYSIS BULLOSA
ACQUISITA, GASTRIC CANCER, AND URINARY BLADDER CANCER

Akihiko SAKATA¹, Yasuhiko ENDO¹, Shinobu TAKAHARA²,
Satsuki IWASE², Tsunemichi TAKEUCHI³, and Tama NAMIKI⁴

¹Department of Pathology, Aoto Hospital, The Jikei University School of Medicine

²Department of Hematology, Aoto Hospital, The Jikei University School of Medicine

³Department of Dermatology, Aoto Hospital, The Jikei University School of Medicine

⁴Department of Radiology, Aoto Hospital, The Jikei University School of Medicine

We report on an autopsy case of a 68-year-old woman with a myeloproliferative disorder, clinically diagnosed as polycythemia vera, continuing for over 10 years. During these years she had suffered from such successive complications as thrombophlebitis, epidermolysis bullosa acquisita, congestive heart failure, and gastric and urinary bladder cancers. She died of acute respiratory failure. Autopsy revealed a myeloproliferative disorder with marked splenic extramedullary hematopoiesis. This basic disease was associated with advanced gastric cancer, type IV, with widespread metastases and local urinary bladder and ureteral cancers. Metastatic gastric cancer caused diffuse thrombosis and lymphangitic carcinomatosis in the lung. Cor pulmonale attributable to the pulmonary thrombosis proved fatal to the patient.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2003; 118: 385-95)

Key words: myeloproliferative disorder, polycythemia vera, gastric cancer, urinary bladder cancer

I. 緒 言

この度、青戸病院において、CPC (clinico-pathological conference: 臨床・病理剖検症例検討会)

のあり方を全面的に見直し、従来の内科 CPC を発展的に解消して、新たに病院 CPC を発足した。何が変わったか。まず CPC の形態が変わった。内科以外の科においても剖検は実施され、しかも

各症例の経過中には複数の診療科・部、さらに直接間接に診療科・部以外の部署も関与している現状を踏まえて、病院全科全部署参加型のCPCとした。したがって、従来の臨床対病理の枠をはずし、関わりがあった臨床各科間での討論、各部署からのコメント、病理にあつては生検・細胞診と剖検の突合せも行うようにし、最終的には、参加者が相補的に協力することによって、患者の全体像に迫るCPCとした。

これを受けて、CPCの内容も変わった。従来の「病気を跡付ける」やり方から、「病人を（全人的に）跡付ける」やり方へ発展させた。すなわち、専門診療的視野を拡げて、（看護経過も含めた）総合診療的視野に立った症例検討会とした。そのため、CPCの対象となる症例は、症例報告で扱われるような未知の疾患（病態）例あるいはまれな疾患（病態）例に限定されることなく、臨床上の問題症例、したがって、剖検例はすべて候補となり得る。一例一例が、臨床上も病理解剖上も固有な問題を抱えているからである。

II. 症 例

症例は、第1回青戸病院CPCにおいて検討された症例である。CPC開始以来1年間に扱った症例のうち、発病以来時間経過が長く、しかも多彩な症状を呈した本症例が報告例として選ばれた。

Table 1. Initial laboratory findings

WBC	14,200/ μ l	ANA	(+)
RBC	768 \times 10 ⁴ / μ l		
Hb	18.5 g/dl		
Ht	62.6%	Hemogram	
Ret	1.9%	Band	7%
Plt	56.6 \times 10 ⁴ / μ l	Segmented-2	41.5%
NAPscore	306	Segmented-3	23.5%
PT	11.7 sec	Segmented-4	5%
APTT	35.9 sec	Segmented-5	2%
Fibrinogen	243 mg/dl	Eosinophil	4%
AST	27 IU/l	Basophil	1.5%
ALT	12 IU/l	Lymphocyte	14.5%
LDH	438 IU/l	Monocyte	1%
γ -GT	15 IU/l		
ALP	243 IU/l	Myelogram	
TP	7.7 g/dl	Promyelocyte	1.6%
Alb	4.8 g/dl	Myelocyte	14.0%
Cr	1.1 mg/dl	Metamyelocyte	11.6%
UA	6.0 mg/dl	Band	19.2%
Na	138 mmol/l	Segmented	12%
K	4.6 mmol/l	Eosinophil	4.8%
Cl	101 mmol/l	Basophil	1.2%
Fe	43 μ g/dl	Basophil	1.2%
UIBC	319 μ g/dl	Lymphocyte	10%
Ferritin	4 ng/ml	Monocyte	3.2%
CRP	2.1 mg/dl	Plasmacyte	0.4%
CH ₅₀	43.5 U/ml	Erythroblast	22%
VB ₁₂	1,500 pg/ml		
IgG	979 mg/dl	46XX	
IgA	336 mg/dl		
IgM	369 mg/dl		

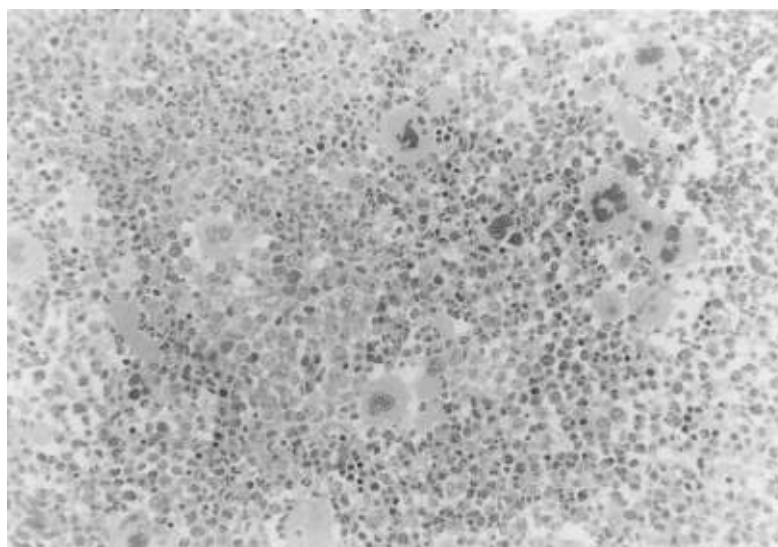


Fig. 1. Bone marrow biopsy shows hypercellularity and hyperplasia of the myeloid, erythroid, and megakaryocyte series (panmyelosis). H&E stain. \times 66.

タイトルは、「骨髄増殖性疾患（真性多血症）の経過中に後天性表皮水疱症・胃癌・膀胱癌を併発した1剖検例」としたが、骨髄増殖性疾患の合併症についての症例報告ではなく、臨床上次々と発生してきた出来事を各々、剖検により個体事象として全人的に跡付けることを目的に、実際にCPCにおいて検討された内容をまとめて報告するものである。ただ、臨床側の最大の関心事は、死因についてであった。

以下に、通常のカPCの進行に従って、臨床経過、剖検結果の順に臨床情報、病理情報を呈示する。

1. 臨床経過

症例は68歳女性（主婦）。発症時（56歳）主訴は易疲労感、肩こりで、既往歴、家族歴に特記すべきことはなかった。

昭和63年、春の検診で白血球増多を指摘された。3月より顔面・手掌の紅潮が出現し、12月よ

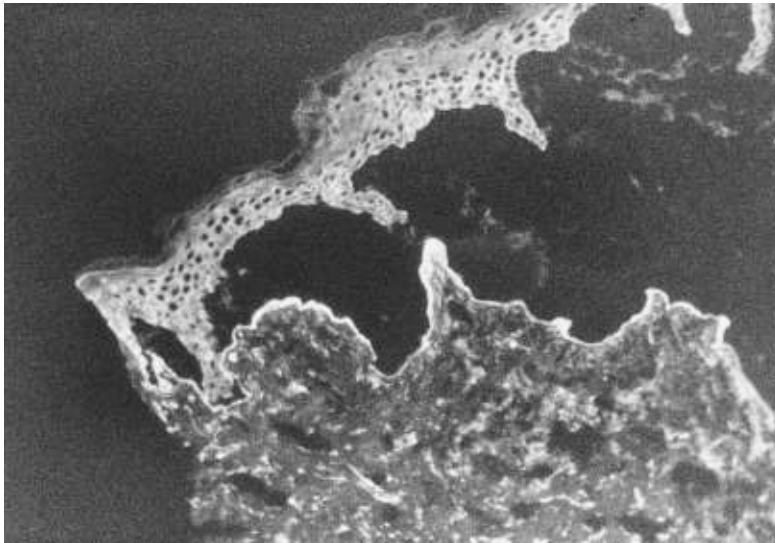


Fig. 2. Immunofluorescence microscopy shows subepidermal bulla formed upon the basement membrane stained for IgG. $\times 40$.



Fig. 3. Chest radiograph shows ground glass appearances with Kerley B lines in both lungs and slight cardiac enlargement.



Fig. 4. Chest CT scan shows ground glass appearances in both lungs and a little bilateral pleural effusion.

り全身倦怠感・頭痛・肩こりも出現した。近医を受診したところ、汎血球増多を指摘されて、当院を紹介され、末梢血および骨髓所見より真性多血症と診断された (Fig. 1)。初診時の検査データは Table 1 のとおりであった。ただし、当時、診断基準¹⁾中の循環赤血球量については測定はされなかった。数回にわたって瀉血治療が施行され、Hb は正常範囲に落ち着いた。血小板増多に対しては、pentxifylline が投与された。

平成元年3月には、肝脾腫が出現し、11月には、下肢に血栓性静脈炎を併発した。平成3年、骨髓

血で染色体異常 46XX, t(1; 14) が出現するようになった。また、躯幹では掻痒に始まり、徐々に紅斑、水疱へと進展する皮疹が出現し、皮膚科にて自己免疫性水疱症のうち、類天疱瘡との鑑別の結果、後天性表皮水疱症²⁾と診断された (Fig. 2)。水疱部に浸潤する細胞 (好中球・好酸球) が炎症性か腫瘍性かについては不明であったが、光顕上は正常の成熟顆粒球の形態を呈していた。皮疹は betamethasone, cyclophosphamide に対して抵抗性を示し、難治性であった。ところが、血漿交換により劇的に改善した。

平成8年に入り、脾腫は増大し、腹部膨満感が出現した。6月には一時的に肉眼的血尿があり、平成11年2月より、再び肉眼的血尿が出現した。11月に、うっ血性心不全を起こしたが、保存的治療で改善した。平成12年5月、呼吸困難を訴え、再度うっ血性心不全の診断 (Fig. 3, 4) で入院した。うっ血性心不全は、前回同様保存的治療にて軽快した (Fig. 5)。骨髓増殖性疾患に関しては、末梢血で WBC 20,200/ μ l (myelocyte 1%, neutrophil 77%, eosinophil 3%, lymphocyte 12%, monocyte 7%), RBC 364×10^4 / μ l, Hb 9.0 g/dl, Ht 28.3%, Plt 22.5×10^4 / μ l, 骨髓血で染色体異常 46XX, +1, der(1; 14) (q10; q10); 16/20, 46XX, +1, der(1; 14) (q10; q10), t(5; 11) (p15; q13); 2/20, 46XX, +1, der(1; 14) (q10; q10), del(6) (p21); 1/20, 46XX, +1, der



Fig. 5. Chest radiograph shows reductions in areas of the ground glass appearance in Fig. 3.



Fig. 6. Abdominal CT scan shows marked hepatosplenomegaly.

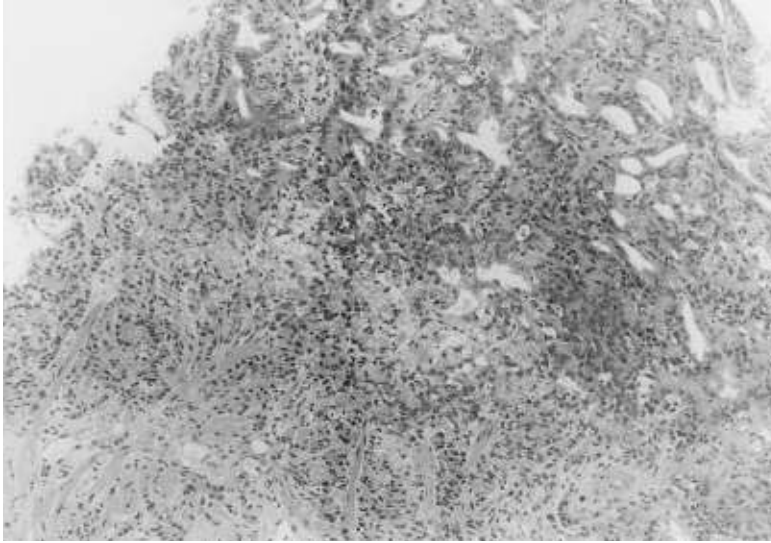


Fig. 7. Gastric cancer. Signet-ring cell carcinoma covered by moderately differentiated tubular adenocarcinoma invades downwards. H & E stain. $\times 33$.

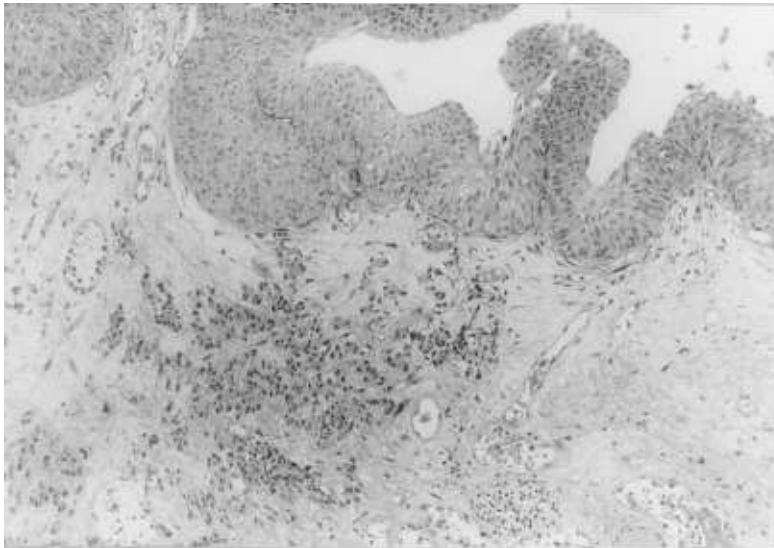


Fig. 8. Bladder cancer. Metastatic signet-ring cell carcinoma is located under urothelial carcinoma (transitional cell carcinoma). H & E stain. $\times 33$.

(1; 14) (q10; q10), del(8) (q22); 1/20が見られ、肝脾腫も高度であった (Fig. 6)。上部消化管内視鏡検査では、胃体中部前壁に扁平隆起した病変が認められ、生検の結果、低分化-中分化型管状腺癌と印環細胞癌の混在した腺癌であった (Fig. 7)。膀胱鏡検査では、左尿管口を中心に乳頭

状広基性病変が認められ、生検の結果、尿上皮(移行上皮)癌と印環細胞癌が共存していた (Fig. 8)。胃癌・膀胱癌に対しては、腫瘍の拡がり（同時に骨転移も認められていた）を考慮して根治的治療はせずに、姑息的対応がなされた。

退院後、通院していたが、10月、再三の呼吸困

難を訴え入院した。心不全治療で改善しないまま、2週間の経過で死亡した。なお、最後の入院中には、看護部は後天性表皮水疱症に対する皮膚のケアと栄養の維持に努めるとともに、患者の持つ複雑な家族背景とも関わった。

2. 剖検結果

死後1時間43分で解剖を行った。以下、剖検結果を生検診断と対比しつつ示す。

1) 骨髄増殖性疾患

骨髄は Fig. 1 (初診時) 同様、panmyelosis 状態の高度過形成性骨髄で、骨髄増殖性疾患³⁾に相当する骨髄であった。細分類上、真性多血症が考慮されたが、顆粒球系・巨核球系優位で、赤芽球系はさほど目立たなかった (Fig. 9)。線維化 (骨髄線維症) は認められなかった。脾は病的髓外造血のため著しく腫大し、梗塞巣の多発した白血病脾

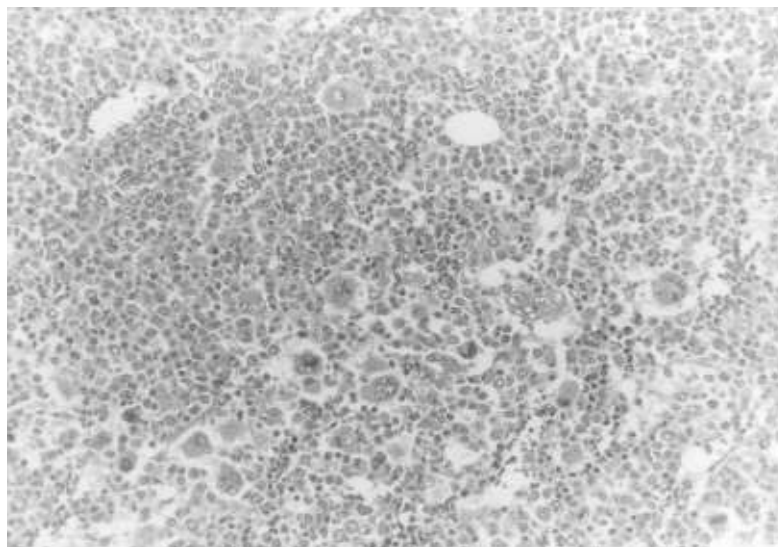


Fig. 9. Bone marrow autopsy shows hypercellularity and hyperplasia resembling the initial biopsy in Fig. 1. H & E stain. $\times 66$.

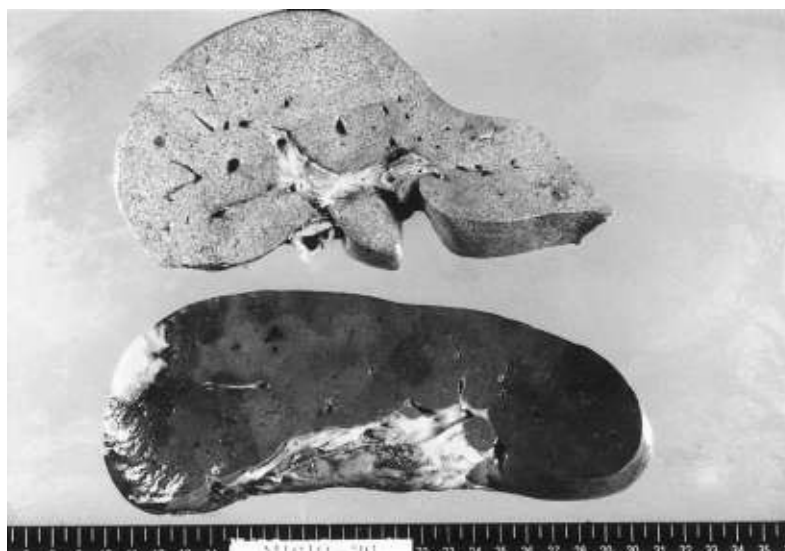


Fig. 10. The spleen with nodular lesions and infarcts grows markedly compared with the liver.

類似の巨脾 (920 g) を呈していた (Fig. 10)。脾内では、瀰漫性の髄外造血を背景に、結節状の髄外造血巣が散見された。結節部では、骨髓像同様の非結節部とは異なり、赤芽球系の増生が目立った (Fig. 11)。肝では、軽度の髄外造血とともに、小型の肉芽腫形成が実質内で見られた。

2) 胃癌

ほぼ胃全域に広がる4型 (Borrmann IV型) で (Fig. 12)、組織は生検時 (Fig. 7) 同様、表層では中分化型の管状腺癌像を呈し、深部へと浸潤するにつれて、低分化型腺癌像ないし印環細胞癌像に移行していた。全身へは広範なリンパ行性・血行性転移を示した (ただし、門脈ルートを経た肝転

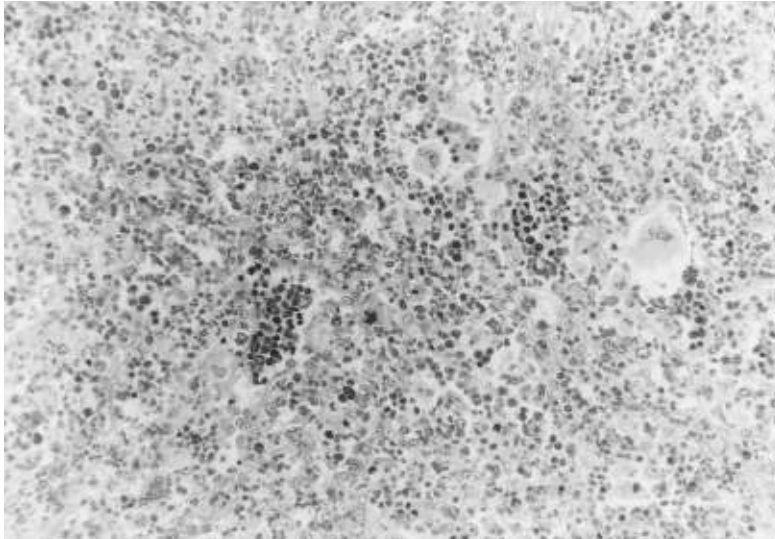


Fig. 11. Histology of the spleen shows extramedullary hematopoiesis (myeloid metaplasia). Masson trichrome stain. $\times 66$.



Fig. 12. Gastric cancer, type 4, spreads out over the whole stomach.



Fig. 13. Metastatic gastric cancer invades both lungs along the bronchovascular trees.

移は目立たなかった). 肺では, 肉眼的に間質域の樹枝状拡大が見られ (Fig. 13), 組織では瀰漫性の癌性リンパ管症と肺動脈枝腫瘍塞栓・血栓症であった (Fig. 14). 膀胱では, 生検時 (Fig. 8) 同様, 膀胱癌 (後述) 直下粘膜内に印環細胞癌が転移していた. その他, 全身のリンパ節, 心, 骨, 皮下などへの転移も認められた.

3) 膀胱癌・尿管癌

膀胱左側壁と左尿管下部には, 尿上皮 (移行上皮) 癌 (G2) が残存していた (Fig. 15). 他臓器転移は認められなかった.

4) 肺動脈新旧血栓症および肺性心

肺動脈枝における瀰漫性腫瘍塞栓・血栓症 (上述) とその器質化に基づく肺性心が見られた (Fig. 16). 右心系は高度に充盈し, 胸部屍血量は著しく増加していた (750 ml). 右心不全による, 小葉中心性の慢性うっ血肝も併発していた. 心臓では, 右心不全だけでなく左心不全も示唆された. 心筋は, 非特異的ではあるが, 高度のムコイド変性を呈し (Fig. 17), 肺はうっ血水腫を呈していた.

後天性表皮水疱症は治癒状態にあり, 瘢痕が残存していた. なお, 全身は消耗状態にあり, 副腎萎縮を伴っていた.

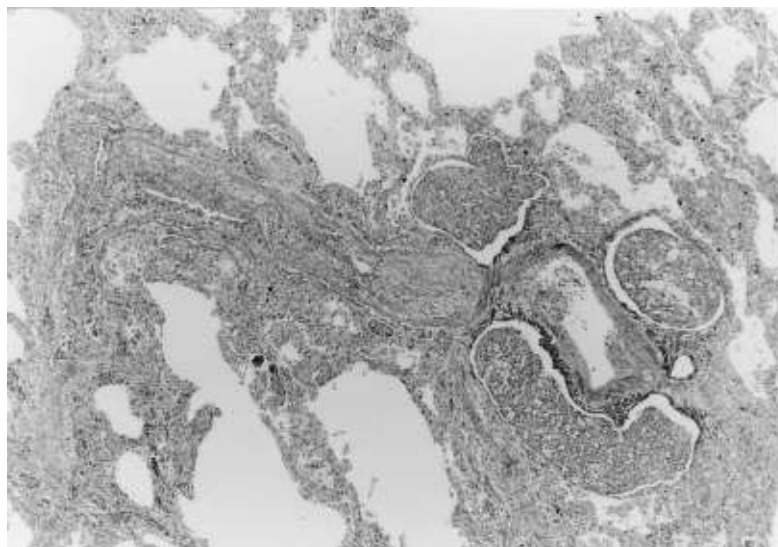


Fig. 14. Lymphangitic carcinomatosis of the gastric cancer accompanies tumor-associated arterial thrombosis in the lung. Masson trichrome stain. $\times 13.2$.



Fig. 15. Both bladder cancer (arrow) and ureter cancer (arrow head) show papillary growth.



Fig. 16. The heart shows right ventricular dilatation.

III. 考 察

勿論，患者のすべてがわかった上で診療・看護がなされているわけではない。症状や検査結果を

掘り所に，手探り状態でなされているのが実情である。いわば，この水面上での診療・看護に対して，水面下から患者を全体として見直すのがCPCである（ただし，初回は患者のプロフィールとか背景といった，臨床上の全人的情報と関わりの深い看護関係の問題にまで立ち入って検討することはできなかった）。

ここでは，「病気を跡付ける」やり方を踏襲しつつ，「病人を（全人的に）跡付ける」ことをめざして，まず，関わりのあった臨床各科・各部署の臨床問題について病理学的に検討し，その後で，病変病理学および個体病理学の問題について検討する。

1. 各科的および全人的臨床問題

本例の臨床上的の問題点は，1. 死因と直結する末期の呼吸不全の原因，2. 転移性骨腫瘍の組織型についてであった。出所（担当）は総合診療部ではなく，専門診療部の一つである血液・腫瘍内科であるが，これらの問題は血液疾患という枠を越えた全人的問題として捉えることもできよう。

1 に関しては，剖検結果から，瀰漫性肺動脈枝腫瘍塞栓・血栓症と肺うっ血水腫が原因として挙げられる。臨床では呼吸困難の原因として，繰り返すうっ血性心不全が想定されたが，それは放射線部によれば，胸部 X 線写真 Fig. 3 と Fig. 5 の比較から可逆的肺水腫が示唆されたためであった。心

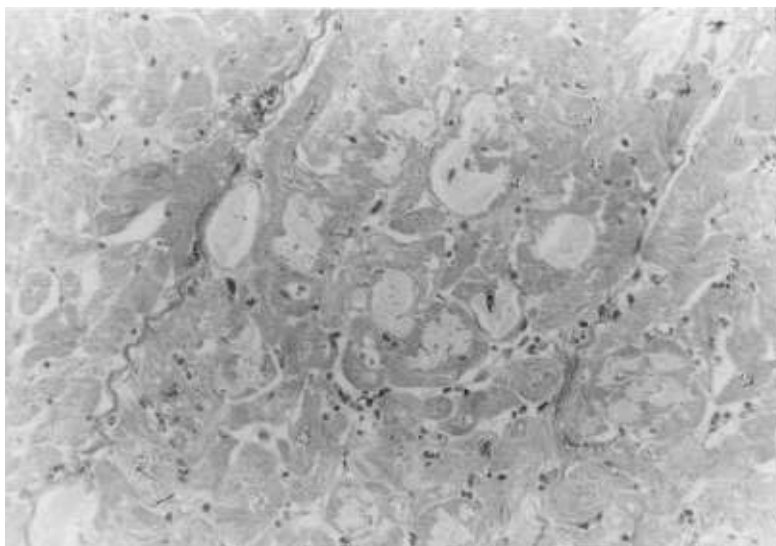


Fig. 17. The left ventricle shows diffuse mucoid degeneration of myocytes.

不全と関係する剖検心所見は、左室の高度ムコイド変性と右室の肺性心であった。なお、剖検時肉眼的にも目立った肺の癌性リンパ管症（癌性リンパ管炎⁴⁾が、放射線医学的には画像上明らかではなかったが、これは解像力の限界によるものか、撮影時から剖検時までの時間的隔たりによるものか、いずれの可能性も考えられた。

2 に関しては、低分化型腺癌で、胃癌の全身転移の一環であった。

2. 病変病理学的及び個体病理学的問題

病変が個体全体に関わる病理学的問題として触れておきたいことは、本症例の基礎疾患、骨髄増殖性疾患の個体内での位置付けについてである。すなわち、長期にわたって個体と共存してきた腫瘍の性格についてである。本例では感染症、貧血症状、出血傾向といった、いわゆる骨髄不全症状が全経過を通じて出現しておらず、生理的機能は保持され、個体の間葉系機能の枠を逸脱していないように見えた⁵⁾からである。この問題は、臨床経過でも触れたが、皮膚科の担当した後天性表皮水疱症における浸潤細胞（好中球・好酸球）が、炎症性か腫瘍性かの問題にも関わってくる。その一方で、経過中、染色体異常と病的髓外造血⁶⁾が徐々に現れ、骨髄増殖性疾患は質的に変化してきた。生理機能を保持しつつ、異常増殖をし続ける現象は、腫瘍性増殖細胞と非腫瘍性造血細胞の共存を意味

するのであろうか、それとも腫瘍自体が顕す性格なのであろうか。文献的には、真性多血症を含む骨髄増殖性疾患は、造血幹細胞の異常によって惹き起こされる疾患とされ、myeloid系（顆粒球系・単球系・赤芽球系・巨核球系）に止まらず lymphoid系にまで及ぶ clonality が指摘されている⁷⁻⁹⁾。

病変が全身に関わってくるもう一つの問題としては、骨髄増殖性疾患、とくに、真性多血症に後天性表皮水疱症や悪性腫瘍は合併しやすいかどうかという問題が挙げられる。文献¹⁾²⁾には、種々の合併症が報告されているが、後天性表皮水疱症・胃癌・膀胱癌は挙げられていない。しかし、lymphoid系に及ぶ clonality を考慮すると、自己免疫性疾患や固形癌も合併し得るであろう。

文 献

- 1) Means, Jr. RT. Polycythemia vera. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Raraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. vol.2. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 2374-89.
- 2) Woodley DT, Gammon WR, Briggaman RA. Epidermolysis bullosa acquisita. In: Freedberg IM, et al, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 702-9.

- 3) 神山隆一. 骨髄腫瘍性病変の見方(4) 骨髄増殖症候群(骨髄増殖性疾患). 病理と臨床 2001; 19: 1187-91.
- 4) Johkoh T, Ikezoe J, Tomiyama N, Nagareda T, Kohno N, Takeuchi N, et al. CT findings in lymphangitic carcinomatosis of the lung: correlation with histologic findings and pulmonary function tests. AJR 1992; 158: 1217-22.
- 5) Larson RS, Wolff SN. Chronic myeloid leukemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Raraskavas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's clinical hematology. 10th ed. vol. 2. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999. p. 2342-73.
- 6) 松本武四郎, 河上牧夫, 高崎 捷. 脾臓の病態. 新版日本血液学全書刊行委員会 編. 造血臓器の構造と組織反応. 東京: 丸善; 1990. p. 393-7.
- 7) Adamson JW, Fialkow PJ, Murphy S, Prchal JF, Steinmann L. Polycythemia vera: stem-cell and probable clonal origin of the disease. N Engl J Med 1976; 295: 913-6.
- 8) Raskind WH, Jacobson R, Murphy S, Adamson JW, Fialkow PJ. Evidence for the involvement of B lymphoid cells in polycythemia vera and essential thrombocythemia. J Clin Invest 1985; 75: 1388-90.
- 9) Kreipe H, Felgner J, Jaquet K, Heidorn K, Radzun HJ, Parwaresch R. DNA analysis to aid in the diagnosis of chronic myeloproliferative disorders. Am J Clin Pathol 1992; 98: 46-54.