

原発性肺癌, 肺動静脈瘻, 肝動脈瘤および肝血管腫を合併した Osler-Rendu-Weber 病の1剖検例

奈良県立医科大学第1内科学教室

塚本美奈, 土肥和紘, 南繁敏, 加藤茂
坂口泰弘, 藤井謙裕, 籠島忠, 石川兵衛

奈良県立医科大学皮膚科学教室

廣田さち子

奈良県立医科大学第1病理学教室

大沢政彦, 青笹克之

A RARE AUTOPSY CASE OF OSLER-RENDU-WEBER DISEASE COMPLICATED WITH PRIMARY LUNG CANCER, PULMONARY ARTERIOVENOUS FISTULA, HEPATIC ANEURYSMS AND HEPATIC HEMANGIOMAS

MINA TSUKAMOTO, KAZUHIRO DOHI, SHIGETOSHI MINAMI,
SHIGERU KATO, YASUHIRO SAKAGUCHI, YOSHIHIRO FUJII,
TADASHI KAGOSHIMA and HYOE ISHIKAWA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

SACHIKO HIROTA

Department of Dermatology, Nara Medical University

MASAHIKO OHSAWA and KATSUYUKI AOZASA

The First Department of Pathology, Nara Medical University

Received September 26, 1991

Summary: A 63-year-old male was hospitalized because of nasal and gingival bleeding. Owing to characteristic small and red-to-violet telangiectatic lesions on his face, lips, oral, nasal mucosa, and finger tips, he was diagnosed as having Osler-Rendu-Weber disease. Biopsy of the mucosa of his lower lip showed marked telangiectasia. After several months, we found association of primary pulmonary cancer, pulmonary arteriovenous fistulae, hepatic aneurysms and hepatic hemangiomas. After a few months, the patient died of disseminated intravascular coagulation. Autopsy and pathological examination, revealed primary large cell carcinoma of the lung, metastatic lesions in the brain and the liver, hepatic aneurysms and hepatic hemangiomas. Pulmonary arteriovenous fistulae are frequently complicated with this disease. To our knowledge, this is the first report on Osler-Rendu-Weber disease with primary lung cancer. Histopathologically, pulmonary arteriovenous fistulae were seen in the right lung and primary lung cancer was found in the left lung. The etiological relationship between the fistulae and the cancer was not recognized. It was suggested that the rapid metastasis to several organs could have been due to pulmonary

arteriovenous fistulae.

Index Terms

hepatic aneurysm, hepatic hemangioma, lung cancer, Osler-Rendu-Weber disease, pulmonary arteriovenous fistula

はじめに

Osler-Rendu-Weber 病(一般に Osler 病と呼ぶ)は、顔面、口唇、口腔粘膜、鼻粘膜、指尖および足指の赤色ないし紫色の小血管拡張と、反復性鼻出血を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である。本疾患には高頻度に肺動静脈瘻を合併するが、肝動脈瘤や悪性腫瘍の合併は非常にまれとされている。著者らは Osler 病に原発性肺大細胞癌、肺動静脈瘻、肝血管腫および肝動脈瘤を合併した 1 剖検例を経験したので報告する。

症 例

患 者：63 歳 男性

主 訴：鼻出血と歯肉出血

既往歴：特記事項なし

家族歴：長兄に鼻出血と口腔内小丘疹と貧血、3 兄に貧血、長男に口腔内小丘疹が認められる。次女は脳動脈瘤破裂の既往を有する。

現病歴：昭和 54 年から鼻出血と歯肉出血がくりかえし出現しており、近医で貧血を指摘されていた。この頃から口腔粘膜、舌、口唇および鼻粘膜に小丘疹が認められたという。昭和 63 年 5 月に貧血が Hb 5.5g/dl と悪化したため、精査を目的に当科へ入院した。

入院時現症：身長 165 cm、体重 56 kg、血圧 136/72 mmHg、結膜に貧血や黄染はなかった。歯肉、口腔粘膜、口唇、舌および鼻唇溝周囲に、径約 2 mm の紅色小丘疹が多数認められた(Fig. 1)。胸部は正常肺音を聴取し、心音は清で心雑音はなかった。腹部は平坦、軟で、圧痛を認めず、肝、脾、腎を触知しなかった。下腿に浮腫を認めず、神経学的所見にも異常がなかった。

入院時検査成績：血液生化学検査、血清学的検査、止血検査および尿尿に異常はなかったが、便潜血が陽性であった。高度の鉄欠乏性貧血が認められた。しかし腫瘍マーカー CEA、AFP、Ca19-9 は正常値を示した(Table 1)。

胸部 X 線写真：両上肺野に結節状陰影を認めた(Fig. 2)。

上部消化管内視鏡検査：口腔内小丘疹に類似した血管腫様の発赤は、胃体上部から前庭部まで小弯側を中心に

散在性に認められ、食道と十二指腸にも散見された。

頭部 CT(computed tomography)：異常所見は認められなかった。

脈動静脈 DSA(digital subtraction angiography)：右肺尖部に肺動静脈瘻が認められた(Fig. 3)。

肝動脈造影：肝動脈は著明な拡張と屈曲・蛇行を示し、右肝動脈の起始部には直径約 3 cm の動静脈瘻が認められた。肝内門脈と静脈間に短絡が存在したが、動静脈瘻はみられなかった(Fig. 4)。

上下腸管動脈造影：動脈に異常はなかった。静脈層では下腸管静脈は著明に拡張しており、直腸静脈には静脈瘤が認められた。

下口唇生検：粘膜下層には、一層の内皮細胞を有する血管と、軽度の壁肥厚を示す血管の拡張が観察された。粘膜下層から真皮上層にかけて、拡張・蛇行した毛細血管が多数認められた。粘膜下結合組織は浮腫状であった(Fig. 5)。

以上、本例は、反復性の鼻出血、口腔内出血、口腔内と消化管の紅色小丘疹の存在、および同症状を有する家族内集積に加えて口唇生検所見から、Osler-Rendu-Weber 病と診断された。

退院後経過：貧血は鉄剤投与で容易に改善した。肝動脈瘤に対してコイルを使用して塞栓術を施行した。以後の経過は順調であり、外来で経過を観察した。しかし約 6 ヶ月後に突然、歩行困難が出現したために再入院した。

再入院後経過：血液検査で再び貧血を認めたが、今回は鉄剤に抵抗性であった。LDH と CEA は高値を示した。しかし AFP は正常範囲であった(Table 1)。腹部超音波検査では高エコー、腹部 CT では低吸収となる腫瘍が肝臓内に認められた。頭部 CT では左前頭部・左後頭部・右頭頂部に腫瘤陰影が認められた。造影 CT で頭部腫瘤は環状に増強され、周囲に強い浮腫を伴っていた。左上肺野の結節性陰影は、前回の胸部 CT に比して増大しており、腫瘤状に変化していた。以上の所見から、本例に原発性肺癌と転移性脳・肝腫瘍が合併したものと判断して、化学療法を実施した。しかし、真菌あるいは緑膿菌による尿路感染症と胆嚢炎、さらには播種性血管内凝固症候群が続発し、次第に呼吸不全が進行して再入院から約 3 ヶ月後に死亡した。



Fig. 1. Hemangiomas in the lower lip (a) and in the tongue (b).

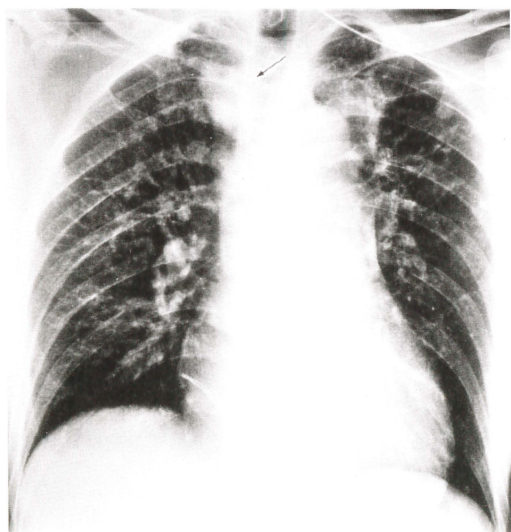


Fig. 2. Chest roentgenogram demonstrating arteriovenous fistula in the right lung (arrow).

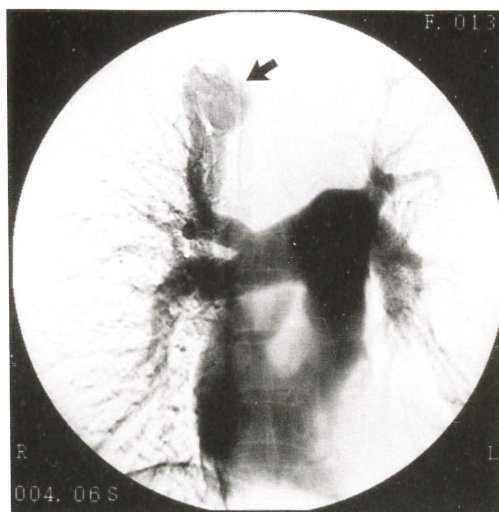


Fig. 3. Digital subtraction angiography showing pulmonary arteriovenous fistula (arrow).

Table 1. Laboratory data on admission

Items	1st. admission	2nd. admission	Items	1st. admission	2nd. admission
Urinalysis			Blood		
protein	(-)	(-)	chemistry		
sugar	(-)	(-)	T-Bil (mg/dl)	0.6	0.5
urobilinogen	(N)	(N)	Al-p (KAU)	121	1324
occult blood	(-)	(-)	GOT (IU/L)	13	23
Stool			GPT (IU/L)	11	25
occult blood	(+)	(+)	γ -GTP (IU/L)	25	648
Peripheral			TP (g/dl)	7.2	6.5
blood			ALB (g/dl)	4.5	3.5
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	329	271	BUN (mEq/L)	14	13
Ht (%)	21.8	20.8	Scr (mEq/L)	1.2	0.7
Hb (g/dl)	5.5	5.7	Na (mEq/L)	142	136
WBC (/mm ³)	4100	6100	K (mEq/L)	3.9	4.2
Plt (/mm ³)	17.9	15.8	CL (mg/dl)	116	104
Coagulation			Fe ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	68	30
test			Serological		
BT (min)	2	2	test		
PT (sec)	11.0	11.7	CEA (ng/dl)	4.9	15.4
APTT (sec)	32.0	31.7	AFP (ng/dl)	0.0	0.0
			Ca19-9 (U/ml)	4.6	21.0
			CRP (mg/dl)	0.0	0.0

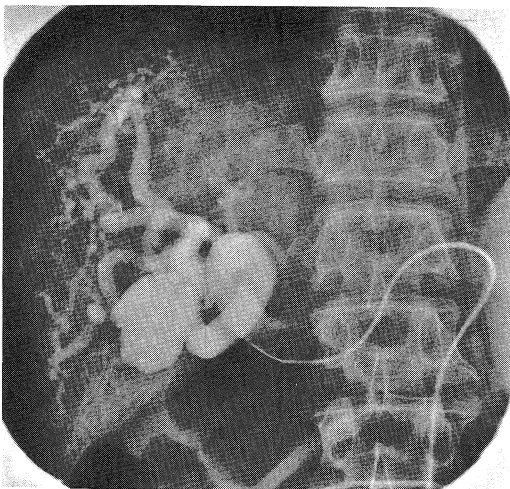


Fig. 4. Digital subtraction angiography showing right hepatic arterial aneurysms.

剖検所見

本例の剖検診断は Table 2 に示す通りである。

左肺上葉に 5×3.5 cm の腫瘍が認められ、病理組織診断は肺大細胞癌であった (Fig. 6)。腫瘍は、肝臓、大脳、小脳、左腎臓、副腎、回腸、大網およびリンパ節に多発性の転移を示した。

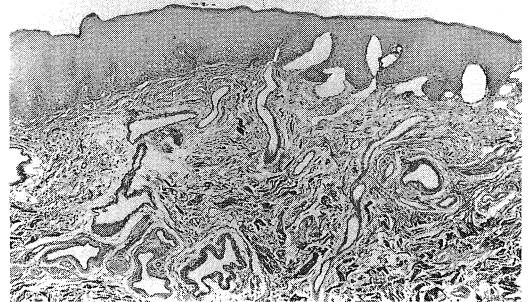


Fig. 5. Histopathology of skin biopsied from lower lip showing dilatated capillaries in the subdermal layer and edematous interstitium in the dermis.

右肺上葉に肺動静脈瘻を思わせる腔が認められたが、肺内に動脈瘤は認められなかった。

肝臓内に多数の血管腫が存在し (Fig. 7)、右肝動脈には動脈瘤が 1 個認められた。

肺、肝臓、脳および腎臓の血管内には多数の腫瘍塞栓が認められた (Fig. 8-a, Fig. 8-b)。

考 察

本症の診断：本症は、Rendu¹⁾によって初めて記載さ

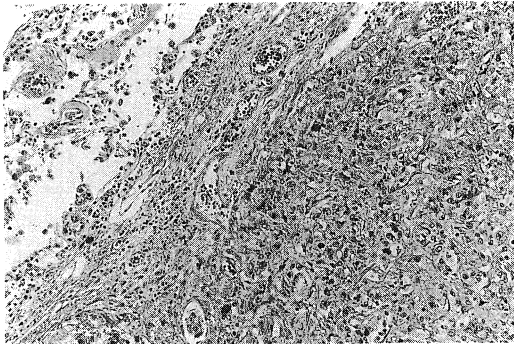


Fig. 6. Photomicrograph of the lung tumor showing large cell carcinoma. (HE stain, ×200)

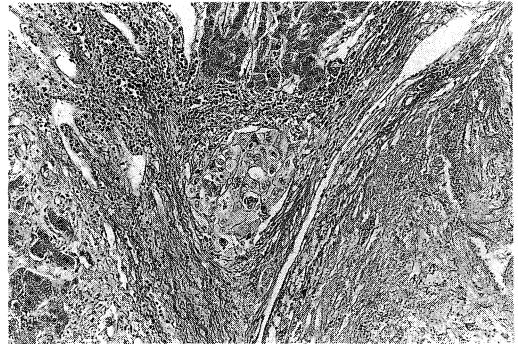


Fig. 8-a

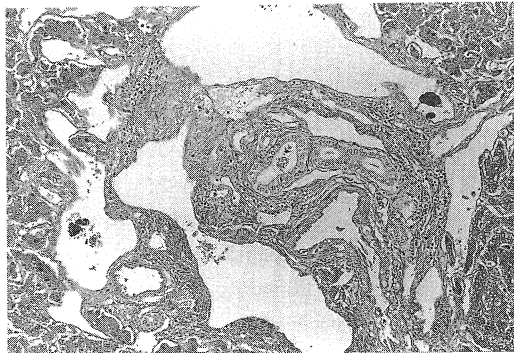


Fig. 7. Photomicrograph of the liver autopsied showing hepatic hemangioma. (HE stain, ×200)

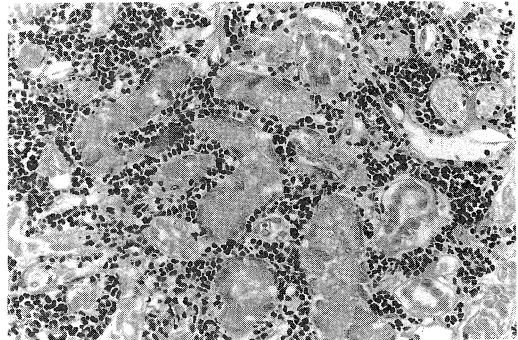


Fig. 8-b

Fig. 8. Photomicrograph of the liver autopsied showing tumor emboli. (HE stain, ×200) (a : liver, b : lung)

Table 2. Autopsy findings

Major lesions:
Primary lung cancer (large cell carcinoma)
Metastasis: right lung, heart, brain, adrenal gland, ileum, lymph node (hilar, paraaortic)
Osler-Weber-Rendu disease
Minor lesions:
Disseminated intravascular coagulation
Bloody ascites (600ml)
Bloody pleural effusion (right 100ml, left 400ml)
Cardiac hypertrophy, mild
Hepatic aneurysm (postoperative state of hepatic arterial embolization by coils)

れ，Osler²⁾とWeber³⁾の報告が加わって概念の確立した疾患であり，1)家族内発症，2)皮膚および粘膜の毛細血管拡張，3)繰り返す鼻出血および消化管出血を3主徴とする常染色体優性疾患と定義されている。本症例はこの3主徴をすべて満たしており，Osler-Rendu-Weber病と診断された。

本症の成因：Osler病患者では皮膚および粘膜にお

る毛細血管の拡張と易出血性が認められる。この末梢血管の拡張と脆弱性については，血管周囲の弾性線維や平滑筋の欠損⁴⁾，あるいは平滑筋の収縮不全⁵⁾が推測されている。しかし，これら血管異常の成因に関しては不明な点が多く，いまだ解明されていない。

Osler病と肺動静脈瘻との合併：肺動静脈瘻はOsler病患者の約15.4%⁶⁾から23.5%⁷⁾の頻度で認められる。逆に，肺動静脈瘻を有する患者の35%はOsler病合併例とされている⁸⁾。したがって，肺動静脈瘻を有する患者は，Osler病合併の有無を検索する必要がある。

Osler病と肝血管異常との合併：肝における合併症としては，(1)肝の末梢血管拡張，(2)肝内動脈瘤，(3)肝内動静脈瘻，(4)肝内血管腫が知られている。本症例では，このうち(1)，(2)，(4)が認められた。

Osler病と悪性腫瘍との合併：悪性腫瘍合併例は，著者らの調べ得た範囲では悪性リンパ腫1例⁹⁾・肝細胞癌2例¹⁰⁾¹¹⁾，胃癌2例¹²⁾¹³⁾，乳癌1例¹⁴⁾・大腸癌1例¹⁵⁾が報告されているにすぎず，特に肺癌合併例については著者ら以外に報告例がない。

肺動静脈瘻と悪性腫瘍の転移との関係：本例では，肺

癌は比較的短い期間で全身性転移を示した。その原因の一つに、血管異常としての肺動静脈瘻の関与が推測される。つまり本例においては、癌細胞は肺毛細血管を通ることなく、肺動静脈瘻を介して、大循環に直接運搬される可能性があり、肺動静脈瘻が癌の全身性転移を惹起しやすい環境を形成しているものと考えられる。本症例の剖検所見では、肺や肝臓の血管内に多数の腫瘍塞栓が認められており、以上の推論をうらづけているものと解される。

ま と め

Osler 病に原発性肺大細胞癌、肺動静脈瘻、肝動脈瘤および肝血管腫を合併したまれな症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

なお、本論文の要旨は第 129 回日本内科学会近畿地方会(1989年9月16日、神戸市)において発表した。

文 献

- 1) Rendu, H. : Epistaxis repetees chez un poteur de petitis angiomes cutanes et muqueux. Bull. Soc. Mem. Hop. Paris 13 : 731-733, 1896.
- 2) Osler, W. : On a family form recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranous. Bull. Johns Hopkins Hosp. 12 : 333-337, 1901.
- 3) Weber, P. F. : A note on cutaneous telangiectases and their etiology. Comparison with the etiology of hemorrhoids ordinary varicoses veins. Edinburgh Med. J. 15 : 346-349, 1904.
- 4) Hashimoto, K. and Pritzker, M. S. : Hereditary hemmorrhagic telangiectasia, an electionmicroscopic study. Oral. Surg. 34 : 751-767, 1972.
- 5) Jahnke, V. : Ultrastructure of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Arch. Otolaryngol. 91 : 262-265, 1970.
- 6) Hodgson, C. H., Burchell, HB., Good, C. A. and Clagett, O. T. : Hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous fistula. Survey of a large family. N. Engl. J. Med. 261 : 625-636, 1959.
- 7) Bergqvist, N., Hessen, I. and Hey, M. : Arteriovenous pulmonary aneurysms in Osler's disease. (telangiectasia heredatarica haemorrhastica) Report of four cases in the same family. Acta Med. Scand. 171 : 301-309, 1962.
- 8) Moyer, J. H., Glantz, G. and Brest, A. N. : Pulmonary arteriovenous fistulas. Am. J. Med. 32 : 417-435, 1962.
- 9) Kato, S. and Ichihara, K. : Hereditary hemorrhagic telangiectasia with malignant lymphoma. Acta Pathol. Jpn. 38 : 383-391, 1981.
- 10) Jameson, C. F. : Primary, hepatocellular carcinoma in hereditary hemorrhagic telangiectasia, a case report and, literature review. Histopathology 15 : 550-552, 1989.
- 11) Sussman, E. B. and Sternberg, S. S. : Hereditary hemorrhagic telangiectasia A case with hepatocellular carcinoma and acquired hepatocerebral degeneration. Arch. Pathol. 99 : 95-100, 1975.
- 12) 安倍俊一, 白石守男, 張 玉川, 立花光夫 : Osler-Rendu-Weber 病に伴った残胃癌の 1 例. 鳥取医誌. 79 : 306-307, 1988.
- 13) 千葉正道, 小林正資, 三浦正雄 : 早期胃癌を伴った Osler 病の 1 例. 日消病会誌. 79 : 1840, 1982.
- 14) 加藤秀和, 秋丸琥甫, 井出道也, 庄司 佑 : 乳癌の術後肝転移と思われたオスラー病の 1 例. 日臨外医学会誌. 49 : 1787, 1989.
- 15) Goldman, K. and De Pietro, W. P. : A case of adenocarcinoma of the colon in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectases. Cutis 3 : 371-371, 1989.