

症例報告

肺腫瘍血栓性微小血管症 (PTTM) で死亡した2例

石井好美^{1,2)}, 宮下和甫¹⁾, 中嶋ゆき¹⁾, 田中玲子³⁾,
澤住知枝³⁾, 稲山嘉明³⁾, 藤澤 信¹⁾, 中島秀明⁴⁾

¹⁾ 横浜市立大学附属市民総合医療センター 血液内科

²⁾ 済生会横浜市南部病院 血液内科

³⁾ 横浜市立大学附属市民総合医療センター 病理診断科

⁴⁾ 横浜市立大学医学部 血液・免疫・感染症内科学

要 旨：肺腫瘍血栓性微小血管症 (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy ; PTTM) は、担癌患者において、肺の小動脈における腫瘍塞栓、線維性の血管内膜肥厚を契機に、肺高血圧および呼吸不全、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) や溶血性貧血を誘発する極めてまれな進行性の病態である。今回、我々は、PTTMの2症例を経験した。症例1は38歳女性、肺高血圧症による進行性の呼吸不全を発症した。急速に進行したため、人工呼吸器を装着した。上部消化管内視鏡検査を行ったところ、胃癌と診断された。経皮的心肺補助装置によるサポートを受けるも循環呼吸状態の増悪のため第10病日に死亡した。症例2は、66歳男性、低酸素血症、溶血性貧血を契機に、DIC、癌の骨髄転移および、肺高血圧症が判明し、PTTMと診断された。原発巣を同定できず、原発不明癌として、化学療法を施行したが、第9病日に死亡した。病理解剖により、PTTMと診断に至った。PTTMは急速に進行し、致命的な病態である。肺高血圧症の発症を防ぐために早期診断および治療が不可欠である。

Key words: 肺腫瘍血栓性微小血管症 (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy),
肺高血圧 (pulmonary hypertension), 胃癌 (gastric cancer),
原発不明がん (cancer of unknown origin)

1. はじめに

肺腫瘍血栓性微小血管症 (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy ; PTTM) は、肺の小動脈における腫瘍塞栓、線維性内膜肥厚、血栓器質化、再開通像を特徴とし、進行性の呼吸困難、低酸素血症、肺高血圧症、右心不全、および突然死を誘発する致死的な疾患である¹⁾。播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) や溶血性貧血を呈することもある。PTTMは1990年にHerbayらによって最初に記述され、担癌患者の剖検の0.9%から3.3%で観察されたと報告されている^{1,2)}。また、胃痛によって引き起こされることが知られている。Herbayらは、630回の剖検から21例のPTTMを報告し、そ

のうち19例は腺癌であり、11例は胃に由来すると報告した¹⁾。PTTMの30例の剖検例のうち、Urugaらは、18例で原発部位が胃であると述べている³⁾。PTTMの診断は非常に困難であり、急速に進行し、致命的な病態となる。ほとんどすべての患者が呼吸困難の発症から1週間以内に死亡するとされる³⁾。今回、我々は希少な病態であるPTTMを2例経験し、剖検を行ったため、報告する。

2. 症例1 38歳女性

約2カ月前から咳嗽を認め、近医に通院していた。抗菌薬、吸入ステロイド薬を投与されたが、症状は改善しなかった。労作時にSpO₂が90%台に低下するため、当院

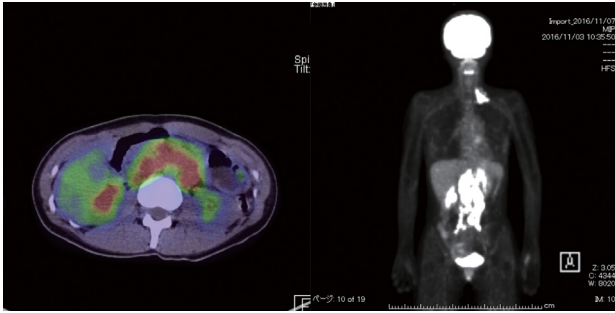


図1 PET/CT所見.

左鎖骨上窩・腹部傍大動脈・腸間膜・両側腸骨動脈リンパ節・右肋骨・中位腰椎椎体に異常集積を認めた. SUVmax は鎖骨上窩リンパ節は11.8, 腹部傍大動脈～腸間膜リンパ節は5.1-10.2だった. 他の部位に異常集積は認めなかった.

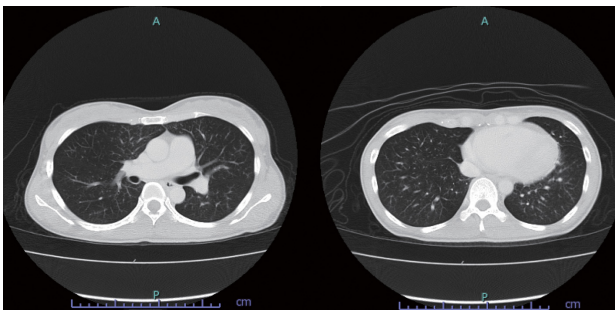


図2 胸部CT所見.

両側肺野に粒状影および斑状影を認めた.

呼吸器内科を受診し, 外来で精査を行っていた. 身体所見では左鎖骨上窩リンパ節腫大を認めていた. Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) で, standardized uptake value (SUVmax10.2) のFDG (18F-fluorodeoxyglucose) 集積のある腫大して一塊となった傍大動脈～腸間膜リンパ節を認めた. 左鎖骨上窩リンパ節, 両側腸骨リンパ節, 右肋骨, 中位腰椎椎体にも異常集積を認めた. 左鎖骨上窩リンパ節はSUVmaxは11.8だった(図1). 胃部など他の部位には異常集積は認めなかった. 胸部CTで, 両側肺野に粒状影および斑状影を認めた. 急激に呼吸困難感が増悪したため救急車で搬送, 精査加療目的に呼吸器内科に入院, PET/CT画像で傍大動脈～腸間膜リンパ節が一塊となり腫大しており, 悪性リンパ腫が疑われたため血液内科に転科した. SpO₂は室内気で70%, 搬送時は10Lリザーバーの酸素を要していた. 入院時の胸部CTで両側肺野に粒状影および斑状影が増悪していた(図2). 血液検査では, 表1に示すように, 血清CEA (48.1; 基準値<5.0ng/ml) およびD-ダイマー (8.1; 基準値<1.0ug/mL) の上昇を認めた. 心電図では, II, III, aV_Fで陰性T波が検出された. 心臓超音波検査では心収縮能は良好であったが, 左室は右室に圧排され, 推定肺動脈圧58mmHgの肺高血圧症を認めた. 肺血流シ

表1 血液検査所見 (症例1)

WBC	8730 / μ L	TP	7.1 g/dL
Neu	84.3 %	Alb	3.9 g/dL
Lymph	10.4 %	CK	177 U/L
Mono	4 %	AST	22 U/L
Eo	0.8 %	ALT	9 U/L
Baso	0.5 %	LDH	314 U/L
RBC	510 $10^4/\mu$ L	Γ -GTP	14 U/L
Hb	14.8 g/dL	Cre	0.53 mg/dL
Hct	44.8 %	BUN	6 mg/dL
Plt	16.1 $10^4/\mu$ L	glucose	120 mg/dL
MCV	87.8 fL	Na	136 mEq/L
MCH	29 pg	K	4.4 mEq/L
MCHC	33 %	Cl	102 mEq/L
		T-bil	1 mg/dL
APTT	30.3 sec	CRP	0.299 mg/dL
PT	80 %		
PT (ratio)	1.1	CEA	48.1 ng/ml
D-dimer	8.1 μ g/ml	CA125	22 U/ml
		CA15-3	61 U/ml
		CA19-9	31 U/ml
		sIL 2 R	315.6 U/ml

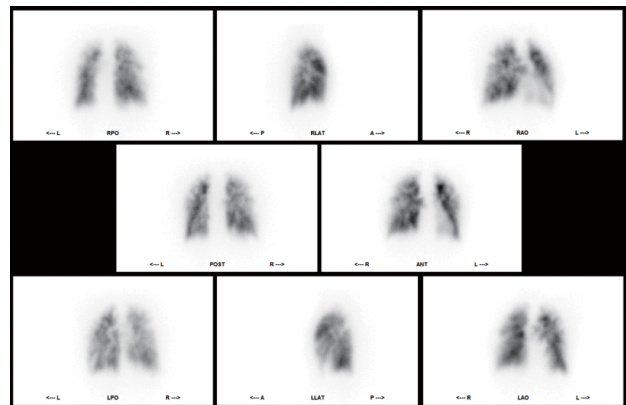


図3 肺血流シンチグラフィ所見.

両側肺末梢側の多数の小欠損を認めた.

ンチグラフィは, 両側肺末梢側の多数の小欠損を認めた(図3). 以上のように, PET/CTで悪性腫瘍を疑う所見, 腫瘍マーカー上昇, 肺高血圧症, 血液凝固亢進, 肺血流シンチグラフィより, PTTMが疑われたため骨髓生検を行った. 入院翌日(第2病日), 呼吸状態が悪化したため, 集中治療室(intensive care unit; ICU)に入室, 気管内挿管, 人工呼吸器装着および経皮的心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support; PCPS)が開始された. また, 悪性リンパ腫を否定できなかったため, prednisolone 100mg/日の投与を開始した. 同日(第2病日), 診断目的に鎖骨上窩リンパ節生検が行われ, 第5病日にスタンブ標本で低～中分化型腺癌の転移と診断された. 免疫染色はCK7, CK20が陽性だった. 骨髓標本は癌の骨髓転移は認めなかった. 原発巣として胃癌が疑われたため, prednisoloneは中止, 第5病日に上部消化管内視鏡検査を

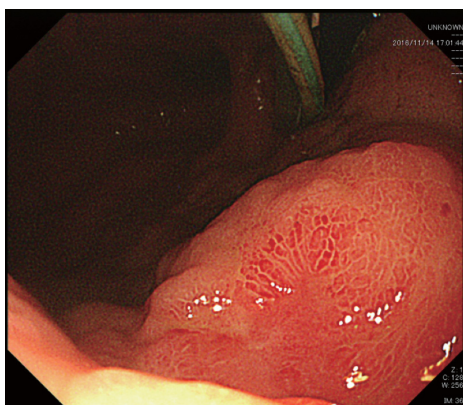


図4 上部消化管内視鏡所見.

胃体中部前壁に発赤調の凹凸不整粘膜を認めた。悪性腫瘍の可能性、胃管などによる物理的な粘膜びらんの可能性が考えられた。

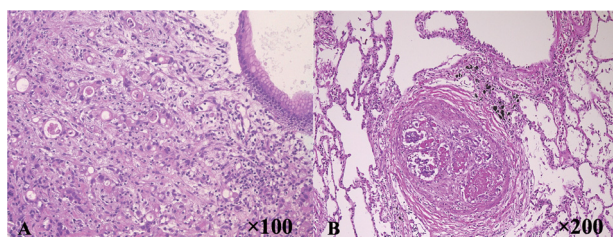
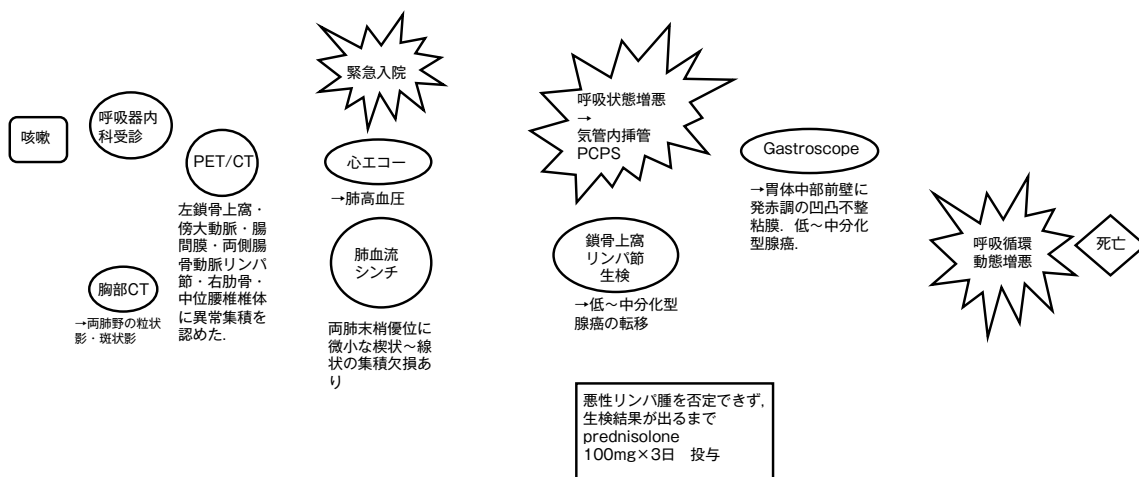


図6 胃および肺病理組織.

A 胃粘膜組織。粘膜固有層に不整形の核を持つ異型上皮細胞が索状または不規則な形に腺管を形成する像がみられた。B 肺組織。肺動脈内には異型細胞の小集塊がフィブリンや器質化血栓と混在し、線維性の内膜肥厚を伴って狭窄や閉塞を認め、PTTMとして矛盾しなかった。



X/9	X/10/28	X/11/3	X/11/10	X/11/11	X/11/14	X/11/16	X/11/18	X/11/19
-----	---------	--------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

PET/CT: Positron Emission Tomography/Computed Tomography, PTTM: pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, CT: Computed Tomography PCPS: percutaneous cardiopulmonary support

図5 症例1経過.

行い(図4)、病理組織で低～中分化型腺癌と診断された(CK7陽性, CK20陽性)。胃癌によるPTTMの可能性が極めて高いと考えられたが、PCPSを装着中であり全身状態から化学療法は困難、また治療効果が現れるまで全身状態を維持することは困難と考えられたため、化学療法は行わず、対症療法を行う方針となった。第8病日から徐々に酸素化が増悪し、第9病日より血圧が低下、第10病日に永眠された。経過を図5に示した。

剖検では、腸間膜・胃周囲・腹部傍大動脈～大腿動脈周囲に10-30mm程度の多発リンパ節腫大を認め、最大で45×35×25mmだった。胃に20mm×15mmの陥凹を伴う病変を認めた。胃粘膜組織を図6Aに示した。粘膜固有層に不整形の核を持つ異型上皮細胞が索状または不規則な形に腺管を形成する像がみられ、低～中分化型腺癌

の像であった。粘膜から漿膜まで壁全層性に浸潤し、腫瘍は粘膜下層を主体に、多数のリンパ管侵襲・静脈侵襲・神経侵襲を伴い胃上部～下部に広がり、実際の範囲は120mm×50mmに及んだ。腫瘍細胞は、免疫染色でCK7陽性、CK20陽性を示し、リンパ節病変と同じパターンを示しており、胃癌が原発病変と考えられた。頸部、鎖骨上窩、胸部、骨盤、腹部、鼠径リンパ節、副腎に転移を認めた。両肺全葉において肺動脈に狭窄が見られ、径0.5mmまでの動脈が多いが、一部では径1mm程度の太い動脈にも変化がみられた。肺動脈内には異型細胞の小集塊がフィブリンや器質化血栓と混在し、線維性の内膜肥厚を伴って狭窄や閉塞を認め、再疎通の像もみられ、病理学的にPTTMとして矛盾しなかった(図6B)。異型細胞は胃癌と類似し、免疫染色でもCK7陽性、CK20陽性で胃癌の細

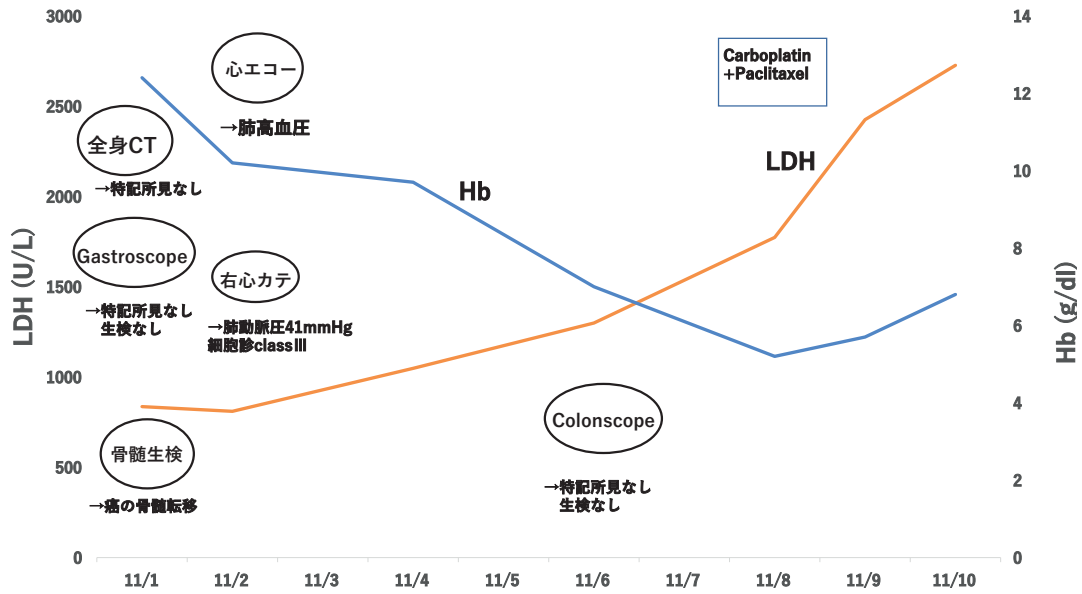


図7 症例2経過.

表2 血液検査所見 (症例2)

WBC	12160 / μ L	TP	7.4 g/dL
Blast	0.5 %	Alb	4.3 g/dL
Myelo	1.5 %	CK	193 U/L
Meta	2.5 %	AST	84 U/L
Band	2 %	ALT	40 U/L
Seg	59.5 %	LDH	836 U/L
Lymph	23.5 %	Γ -GTP	76 U/L
Mono	9.5 %	Cre	1.01 mg/dL
Eo	1 %	BUN	23 mg/dL
RBC	399 $10^4/\mu$ L	glucose	125 mg/dL
Hb	12.4 g/dL	Na	138 mEq/L
Hct	36.1 %	K	4.2 mEq/L
Plt	7.8 $10^4/\mu$ L	Cl	103 mEq/L
MCV	90.4 fL	T-bil	3.2 mg/dL
MCH	31 pg	D-bil	0.3 mg/dL
MCHC	34.3 %	CRP	2.804 mg/dL
Ret	20.7 $10^4/\mu$ L	CEA	206.3 ng/mL
APTT	32.9 sec	CA19-9	121 U/mL
PT	71 %		
PT(ratio)	1.18		
Fibrinogen	306 mg/dl		
FDP	46.4 μ g/ml		
D-dimer	11.1 μ g/ml		

胞として矛盾しなかった。

3. 症例2 66歳男性

2週間前に発症した、進行性の呼吸困難および貧血のため、当院を紹介受診、精査加療目的に入院した。表2のように、DIC (厚生労働省DICスコア7点) および、Hb 12.4g/dl, T-bil 3.2mg/dl, LDH 836U/mlの溶血性貧血、低酸素血症 (PaO₂ 60.4mmHg) を認めた。胸部CTで肺

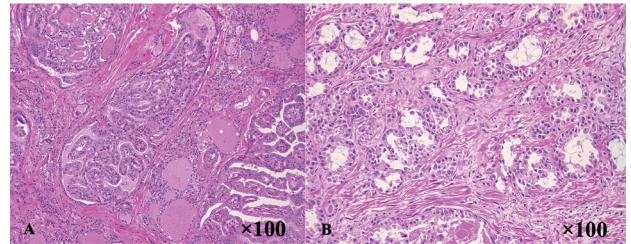


図8 甲状腺および前立腺病理組織.

A 甲状腺組織. 剖検で、高分化型甲状腺乳頭癌を認めた. B 前立腺組織. 中分化型前立腺癌を認めた.

野に明らかな異常所見は認めなかった。心臓超音波検査では、右心系の収縮能低下および肺高血圧 (推定肺動脈圧63.7mmHg) を認め、CEA (206.3; 基準値<5.0ng/ml) およびCA19-9 (121, 基準値<37U/ml) と腫瘍マーカーの上昇を認めた。骨髄生検では、免疫染色でCK7陽性の転移性腺癌が検出され、腺癌の骨髄転移と診断された。症例1を経験したため、PTTMの可能性を考慮し、右心カテーテル検査を行ったところ、肺高血圧 (肺動脈圧41mmHg) を示し、肺動脈血の細胞診は、class IIIだった。以上より、腺癌の骨髄転移、PTTMが合併した病態と考えられた。

原発巣の検索として、上部・下部消化管内視鏡検査を行ったが、異常所見は検出されず、検査中に呼吸状態が増悪したため、生検は行わなかった。

第7病日に原発不明癌として、化学療法 (カルボプラチン, パクリタキセル) を行った。しかし、呼吸状態とDICが増悪し、第9病日に死亡した。経過を図7に示した。

剖検では、高分化型甲状腺乳頭癌と中分化型前立腺癌が認められた (図8Aおよび8B)。甲状腺は右葉上部に

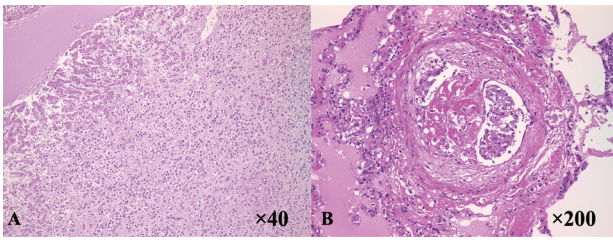


図9 肝臓および肺病理組織。

A 肝臓組織。びまん性の腫瘍細胞浸潤を認めた。B 肺組織。両側肺において、小血管に腫瘍塞栓、フィブリン、線維細胞増殖による内膜増殖を示し、PTTMとして矛盾しなかった。

3 × 2 mmの範囲で、すりガラス状核を有する異型濾胞上皮が、乳頭状構造を形成して増殖していた。前立腺は、両葉にわたり複数箇所核小体の明瞭化、核腫大を伴う異型上皮が不明瞭な腺管構造を形成しながら増殖していた。免疫染色でCK7およびCK20は陰性だった。また、びまん性CK7陽性腫瘍細胞浸潤が、肝臓(図9A)、肝門部リンパ節、右鼠径リンパ節、および複数骨に認められた。それらの腫瘍細胞は免疫染色の染色態度が概ね一致しており、CK20陰性、PSA陰性、PAP陰性、CEA陽性、TTF-1陰性、NapsinA陽性、GCDPF-15陽性、PAX-8陰性、CA19-9一部で陽性、CDX2陰性、Glypican3陰性であった。両肺全肺葉で、弾性動脈～肺泡毛細血管において、血管内に肝と同様の腫瘍細胞を認めた。また、径0.4mm程度の筋性動脈において腫瘍細胞の小集塊とフィブリンが混在して存在し、内膜が線維性に肥厚して血管内腔が狭窄している像を認めた。血栓の器質化、再開通像を認め、PTTMとして矛盾しなかった(図9B)。

以上のように、転移性腺癌が肝臓、肺、骨、骨髄、およびリンパ節で観察され、上記の免疫染色の結果、同じ癌腫に由来することが確認された。それらは、前立腺癌と比較して細胞異型・構造異型ともに高く、免疫染色の発現パターンも異なり、また、甲状腺の腫瘍細胞とも明らかに組織像が異なった。肺癌、乳癌、乳房外Paget病の可能性を考慮し、鼠径リンパ節の免疫染色を追加するも腫瘍細胞はSP-A陰性、Androgen receptor陰性、GATA3陰性、Mammaglobin陰性であり、否定的であった。腫瘍の元の部位を特定できなかったため、原発不明癌と診断にいたった。

4. 考 察

PTTMは、末梢肺細動脈に広範囲に腫瘍細胞塞栓を特徴とするまれな病理学的病態である。腫瘍塞栓は機械的閉塞のみならず、炎症性メディエーターを放出、局所的な凝固亢進、血小板やフィブリン、線維細胞増殖による血管内膜の肥厚をもたらす、血管内腔の狭小化や閉塞を

もたらす。PTTMは、1990年にHerbayらによって提唱された疾患概念で、悪性腫瘍を合併した630例のうち、21例にPTTMを認めたと報告している¹⁾。21例のうち、19例が腺癌であり、19例のうち、11例が胃癌であった。PTTMは胃癌によって最も惹起されるとされる。臨床的にはしばしばDICや溶血性貧血を認め、急速に進行する低酸素血症、肺高血圧症を呈し、死亡の転帰を取ることが多い。

PTTMを起こす要因として、Chinenらは、腫瘍細胞による血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)および組織因子(tissue factor; TF)の発現がPTTMに関与していると報告した⁴⁾。坂下らは、骨髄線維細胞および内皮細胞でのセロトニン受容体(5-HT_{2A})の発現が、PTTMの発症に関連している可能性を報告した⁵⁾。胃癌によるPTTMは、腫瘍細胞におけるOsteopontinの発現が、線維細胞増殖による血管内膜肥厚および血栓形成に関与している可能性がある⁶⁾と報告している。

PTTMは癌の初期の段階でも発生する可能性がある。原らは、早期胃癌によってPTTMを起こした症例を報告している⁷⁾。宮野らは、肺高血圧症を認めない、胃癌によるPTTMの患者において、化学療法により胸部CT所見が正常化し、また、血清VEGFレベルが低下しことを報告し、肺高血圧症を発症する前にPTTMの治療を行うことの重要性を強調している⁸⁾。

我々の2症例は、診断時にすでに進行した肺高血圧症を発症していた。症例1では循環呼吸状態が不安定であり、化学療法を行わず、症例2では原発不明癌として化学療法を行うも死亡の転帰をとった。

また、症例2では剖検を行うも、原発部位を特定出来なかった。Pentheroudakisらは、12件の研究で剖検を受けた884人のCUP患者のうち、240人の患者(27%)で原発部位が特定されなかったと報告している⁹⁾。これに関しては、原発部位で原発巣が退縮、または休眠状態を維持し、急速かつ広範囲に転移した腫瘍性クローンが、転移した組織で増殖すると考えられている。

PTTMの生存中の診断は非常に困難であり、剖検で診断されることが多い。胸部CTではすりガラス影や粒状影、多発小結節影など非特異的な画像所見を示すことが知られている。症例1では胸部CTで両側肺野に粒状影および斑状影を認めた。その所見が組織学的にPTTMを呈していたか断定は出来ないが、剖検で径0.5mm～径1mmの動脈までPTTMが検出されたことより、胸部CTがこの症例の診断においては有用であったと考える。また、肺血流シンチでは肺末梢側の欠損を示し、診断に有効であると報告されている³⁾。我々の症例でも肺血流シンチが診断の補助となった。PTTMの確定診断には、経気管支および外科的肺生検も選択肢となるが、侵襲が大きい処置である。Keenanらは肺動脈カテーテルによる肺動脈血の細胞診によってPTTMを診断したと報告している¹⁰⁾。

しかし、我々の施設の症例2では、右心カテーテル検査でPTTMの診断には至っていない。

PTTMは急速に進行し、致命的となる病態である。早期にPTTMを診断できるバイオマーカーの重要性が示唆される。

また、DICや溶血性貧血、低酸素血症、肺高血圧や右心負荷所見を呈する症例に遭遇したとき、臨床医はPTTMを疑い、肺高血圧を発症する前に、早期診断と速やかな治療を行うことが重要と考える。

文 献

- 1) von Herbay A, Illes A, Waldherr R, et al: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer*, **66**: 587-592, 1990.
- 2) Sato Y, Marutsuka K, Asada Y, et al: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Pathol Int*, **45**: 436-440, 1995.
- 3) Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, et al: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a clinical analysis of 30 autopsy cases. *Intern Med*, **52**: 1317-1323, 2013.
- 4) Chinen K, Fujino T, Horita A, et al: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by an ovarian cancer expressing tissue factor and vascular endothelial growth factor. *Pathol Res Pract*, **205**: 63-68, 2009.
- 5) Sakashita N, Yokose C, Fujii K, et al: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy resulting from metastatic signet ring cell carcinoma of the stomach. *Pathol Int*, **57**: 383-387, 2007.
- 6) Takahashi F, Kumasaka T, Nagaoka T, et al: Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma. *Pathol Int*, **59**: 752-756, 2009.
- 7) Hara A, Ichinoe M, Ogawa T, et al: A microscopic adenocarcinoma of the stomach with pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a 17-year-old male. *Pathol Res Pract*, **201**: 457-461, 2005.
- 8) Miyano S, Izumi S, Takeda Y, et al: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Clin Oncol*, **25**: 597-599, 2007.
- 9) Pentheroudakis G, Golfopoulou V, Pavlidis N: Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer*, **43**: 2026-2036, 2007.
- 10) Keenan NG, Nicholson AG, Oldershaw PJ: Fatal acute pulmonary hypertension caused by pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. *Int J Cardiol*, **124**: e11-e13, 2008.

Abstract

TWO CASES OF PULMONARY TUMOR THROMBOTIC MICROANGIOPATHY (PTTM)

Yoshimi ISHII^{1,2)}, Kazuho MIYASHITA¹⁾, Yuki NAKAJIMA¹⁾, Reiko TANAKA³⁾, Chie SAWAZUMI³⁾, Yoshiaki INAYAMA³⁾, Shin FUJISAWA¹⁾, Hideaki NAKAJIMA⁴⁾

¹⁾ Department of Hematology, Yokohama City University Medical Center

²⁾ Department of Hematology, Saiseikai Yokohama Nanbu Hospital

³⁾ Department of Pathology, Yokohama City University Medical Center

⁴⁾ Department of Hematology and Clinical Immunology, Yokohama City University School of Medicine

Introduction: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) is a rare clinicopathological entity, characterized by tumor microemboli with fibrocellular and fibromuscular intimal proliferation in small arteries of the lung. **Case Description:** Two cases of PTTM are described. A 38-year-old woman developed respiratory failure due to pulmonary hypertension, and gastric carcinoma was found. She died 9 days after admission. A 66-year-old man was diagnosed with pulmonary hypertension. Bone marrow metastasis of carcinoma was detected. He died soon after admission, despite receiving chemotherapy. On autopsy, PTTM was detected in both cases. The primary site was the stomach in one patient and unknown in the other patient. **Conclusions:** PTTM is rapidly progressive and fatal. To reduce mortality, early diagnosis and management are crucial to avoid the development of PH.