

●症 例

原発不明癌による Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 症例

榎木 暢子¹⁾ 小林 和幸¹⁾ 山本 正嗣¹⁾
 小谷 義一¹⁾ 近藤 武史²⁾ 西村 善博¹⁾

要旨：症例は 52 歳女性，4 カ月間続く咳嗽の精査目的で当院に紹介された。胸部 CT にてびまん性粒状影を認め，気管支内視鏡を行うも診断に至らなかった。2 カ月後，肺高血圧による呼吸困難感を訴え，5 日後に呼吸不全で死亡した。剖検では血栓による肺動脈の狭窄と印環細胞や低分化腺癌の転移による腹部リンパ節の腫大を認めた。肺小動脈は血栓の器質化および再疎通像，血栓内の異型細胞，動脈内膜の線維性肥厚，内腔狭窄を認め，Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) と考えられた。様々な免疫組織学的検討にもかかわらず，原発巣は同定出来なかった。肺野に多発粒状影を伴う慢性の咳嗽をみた場合，PTTM も鑑別の一つに加えておくべきである。ただし，精査の際は気管支内視鏡では PTTM の診断が十分にできないため，積極的に大きい肺組織をとることが必要であることが示唆された。

キーワード：慢性咳嗽，急性呼吸不全，PTTM，低分化型腺癌

Chronic cough, Acute respiratory failure, Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy,
 Poorly differentiated adenocarcinoma

緒 言

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は消化器癌などの転移で見られる比較的稀な病態で，悪性腫瘍の 0.9～3.3% に合併すると報告されている¹⁾²⁾。生前に診断されることは稀で，亜急性から急性の経過をとり，原因不明の低酸素血症と肺高血圧症を呈し，急性心肺不全から短期間で死に至る^{1)～6)8)}。病理組織学的所見では末梢肺動脈内の腫瘍塞栓と，それに続発する血栓塞栓の器質化，小動脈内膜の線維細胞性肥厚を特徴とする^{1)～8)}。今回我々は，慢性咳嗽の原因診断に苦慮し，剖検にて PTTM と診断した原発不明癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

52 歳，女性。

主訴：乾性咳嗽。

既往歴：胃潰瘍。

職歴：事務職。

生活歴：喫煙なし，飲酒なし，ペット飼育歴なし。

現病歴：2005 年 7 月頃より昼夜を問わず乾性咳嗽が

出現するようになった。同年 9 月頃より近医にて鎮咳剤の処方を受けたが軽快しないため 11 月に当院を紹介受診され，12 月 6 日精査加療目的にて入院となった。

入院時現症：身長：162cm，体重：64kg，体温：36.2℃，血圧：132/82mmHg，脈拍：84/分，整，呼吸数：15 回/分，SpO₂ 99% (Room air)。

表在リンパ節は頸部に弾性軟で小豆大のものを数個触知した。眼瞼結膜は軽度蒼白であった。胸部聴診上，正常肺音で，心音異常なし。腹部には異常所見なく，下腿浮腫はなかった。

入院時検査所見 (Table 1) では，小球性低色素性貧血，CRP，LDH，シフラの上昇，高γグロブリン血症を認めた。心電図および呼吸機能検査には異常所見は認められなかった。胸部単純 X 線 (Fig. 1A) では心胸郭比 49.8%，両肺野に不鮮明なびまん性微細粒状影を認めた。胸部 CT では小葉中心性粒状影および末梢血管の軽度拡張を認め，気管分岐下，大動脈周囲リンパ節，右肺門リンパ節の腫大を認めた。腹部 CT (Fig. 1B) では胃噴門部リンパ節から腎動脈周囲，大動脈周囲にかけて連続性にリンパ節の腫大を認めた。FDG-PET (Fig. 1C) では腹部リンパ節腫大に一致した FDG の取り込みを認めた。

入院後経過：気管支内視鏡，上部下部消化管内視鏡，骨髄穿刺では異常所見はなく，1 月 5 日腹部リンパ節生検目的で再入院となった。再入院日より労作時呼吸困難感が出現し，1 月 10 日夕方より突然の呼吸困難の悪化，

〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2

¹⁾神戸大学医学部附属病院呼吸器内科

²⁾神戸大学大学院医学研究科病理学講座病理学分野

(受付日平成 21 年 4 月 1 日)

Table 1 Laboratory findings on admission

WBC	7,000/ μ L	AST	14 IU/L	TP	8.6 g/dl
Neu	73.1%	ALT	10 IU/L	Alb	2.9 g/dl
Eos	4.5%	LDH	365 IU/L	A/G	0.5
Base	0.3%	CK	106 IU/L	α 1-G	4.4%
Mono	4.3%	Amy	119 IU/L	α 2-G	12.6%
Lym	17.8%	Na	135 mEq/L	β -G	9.8%
RBC	$333 \times 10^4/\mu$ L	K	3.5 mEq/L	γ -G	34.1%
Hb	8.1 g/dl	Cl	103 mEq/L	IgG	3,480 mg/dl
Ht	26.7%	Ca	8.4 mg/dl	IgA	309 mg/dl
MCV	80 fl	BUN	11 mg/dl	IgM	117 mg/dl
MCH	24.3 pg	Cr	0.54 mg/dl	PT%	92%
MCHC	30.3 g/dl	CRP	6.93 mg/dl	PT-INR	1.08
Plts	$25.8 \times 10^4/\mu$ L	CA19-9	< 2 U/ml	Fib	189 mg/dl
		CEA	3.7 ng/ml	ATIII	76%
		CYFRA	50.5 ng/ml		
		IL-2R	776 U/ml		

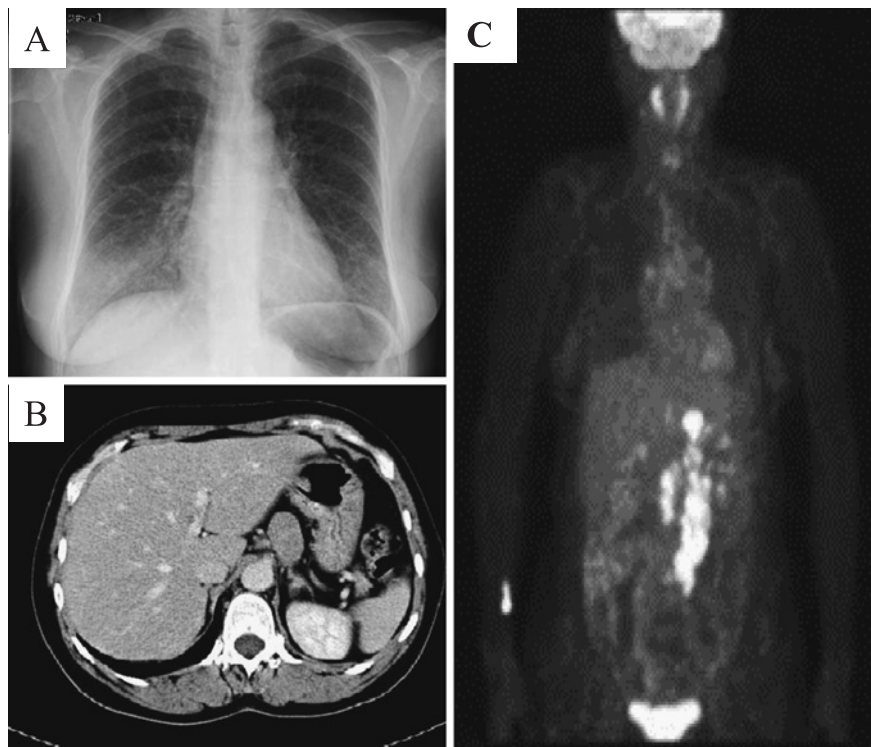


Fig. 1 (A) Chest X-ray on admission shows a small granular shadow hazily in both lung fields. (B) Abdominal CT scans on admission shows lymph nodes enlargement. (C) FDG-PET scan on admission shows uptake of FDG in the abdominal lymph nodes but not in chest lymph nodes.

動悸を認めた。動脈血液ガス分析では pH 7.486, pO_2 54.4 Torr, pCO_2 39.4 Torr (経鼻酸素 2L/分吸入下) であり、低酸素血症を認めた。また、凝固線溶系関連の検査結果は急変後次第に増悪した。

その際の胸部造影 CT にて肺動脈主幹部に明らかな血栓像は認めなかった (Fig. 2A) が、入院時の CT と比較して粒状影が増加し、各粒子径も増大していた (Fig.

2B)。初回入院時正常範囲内であった心電図は完全右脚ブロック、SI QIII TIII と変化があり、心臓超音波検査では右室拡大および肺高血圧の所見が認められた。原因として腫瘍または血栓性の肺塞栓症と考え、血栓溶解療法、抗凝固療法を開始した。気管内挿管の上呼吸管理を行ったが、1月14日に突然の徐脈から心肺停止となり、永眠された。死後家族の承諾を得て病理解剖を施行した。

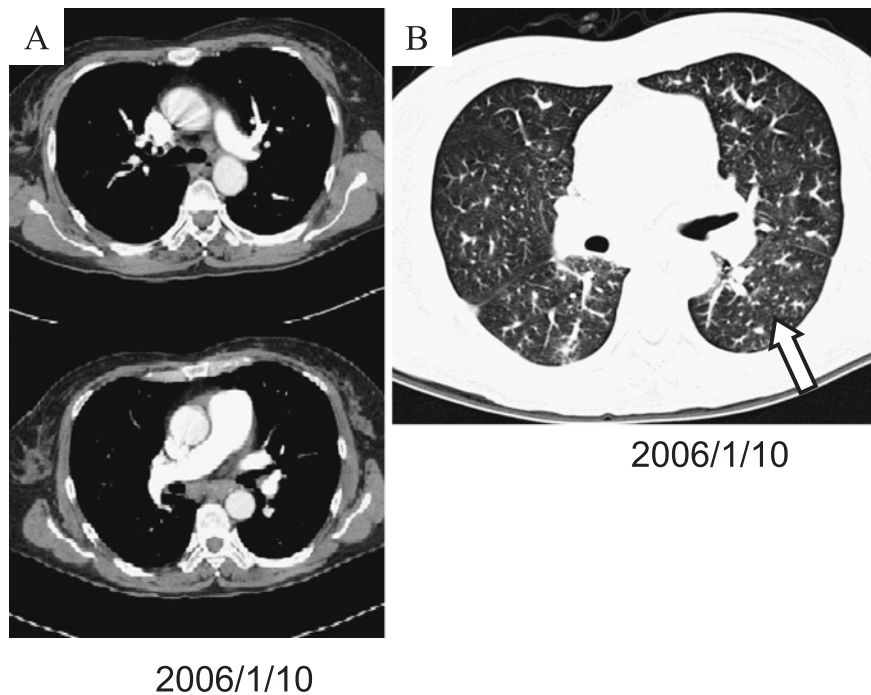


Fig. 2 (A) Contrast enhanced CT scan shows no thrombus in main pulmonary trunk. (B) Chest high resolution CT shows diffuse granular shadows (arrow) and thickened broncho-vascular bundle. Compared in the onset, these findings have further worsened.

剖検所見：両側肺は肉眼的に軽度の鬱血、水腫を認め、左 360g、右 370g と重量の増加を認めた。組織学的には筋性肺動脈の中樞から末梢まで広範な血栓形成を認めた。血栓は一部器質化、再疎通像を示し、血栓内部に異型細胞を認めた。小動脈では内膜の線維性肥厚、内腔の狭窄を認め、肺高血圧 (Heath-Edward grade II から IV 度) の状態であった。(Fig. 3)。縦隔リンパ節は反応性腫大のみであったが、腹部リンパ節は低分化腺癌を認め、一部に印環細胞癌を含んでいた。癌細胞の性状は Alucian blue 染色で陽性を示すことから粘液産生性の癌と考えられ、CK7+、CK20+ (Fig. 4)、MUC5AC+ (胃型) > MUC2+ (腸型) であり、CA19-9 は少数で陽性を示した。以上より、脾、胃、胆道系、大腸、肺が原発巣として考えられたが、いずれの臓器にも腫瘍細胞を同定できなかった。以上より原発不明腺癌の腹部リンパ節転移と診断し、PTTM を併発し肺高血圧から循環不全に至ったものと考えられた。

考 察

PTTM は 1990 年 Herbay ら¹⁾ が確立した疾患概念であり、肺動脈腫瘍塞栓症の特殊型として分類される。病態は、リンパ行性または血行性に転移した癌による肺内血管の微小腫瘍塞栓が血管内皮を損傷することにより血栓が形成され、凝固能が亢進する。腫瘍細胞が免疫染色

により tissue factor (TF) や vascular endothelial growth factor (VEGF) に染まることも報告されており、腫瘍細胞自体が内膜肥厚に関与している可能性も示唆されている⁸⁾⁹⁾。Herbay ら¹⁾ は 全剖検数の 3.3% が PTTM と診断され、その内胃癌が 52% と報告している。本邦において、PTTM は 1993 年から 2008 年 11 月までに自検例を含め過去 34 例の報告 (会議録は除く) がある。その内訳は胃癌が 22 例、肝癌、腎癌、子宮頸癌および肺癌が 2 例、膵癌、膀胱癌がそれぞれ 1 例であった。圧倒的に胃癌が多く、原発不明癌は 2 例であった。本症例と同様に Yao らは⁷⁾、CK 20 陽性、CK7 陽性の原発不明癌による PTTM を報告している。我々が調べた限りでは生前に原疾患が特定できた例は 2 例⁵⁾⁶⁾ のみであった。2 例とも抗癌剤治療を行い、胸部 CT でみられた粒状影の改善を認めている。PTTM では発症から数カ月の経過で、呼吸困難が出現してからは約 1 週間で死に至るとされる。生前に診断がつくことは稀で、剖検で診断されることが多い^{1)~4)6)~8)} とされるが、前述の症例のように呼吸困難出現までに適切な化学療法が施行できれば延命につながる可能性がある。本症例では LDH、CRP、シフラの上昇から悪性疾患を疑い、慢性咳嗽、腹部リンパ節腫大、肺野の粒状影から PTTM を疑い、積極的に大きい肺の組織を採取すれば PTTM の診断が出来たかもしれない。原発巣の可能性としては免疫染色の結果から脾、

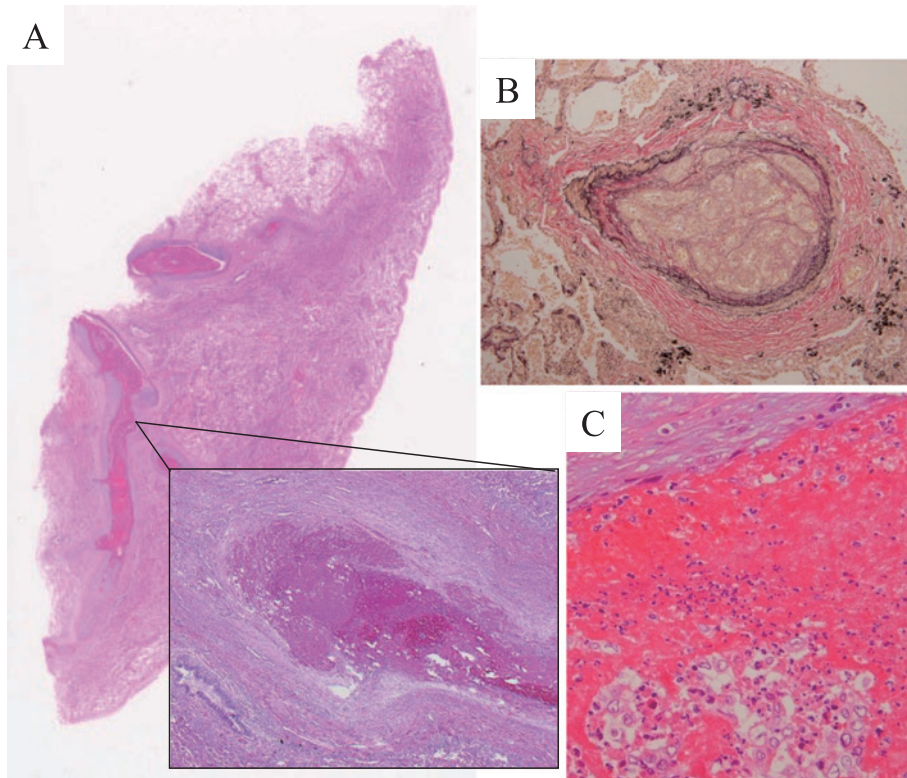


Fig. 3 Histopathological findings of the lung specimens (A) Thrombus in a pulmonary arteriole (HE, loupe image; $\times 40$, Right bottom box; $\times 400$) (B) Pulmonary arterioles were occluded by fibrocellular intimal proliferation. (EVG, $\times 100$) (C) Atypical cells in thrombus (HE, $\times 400$)

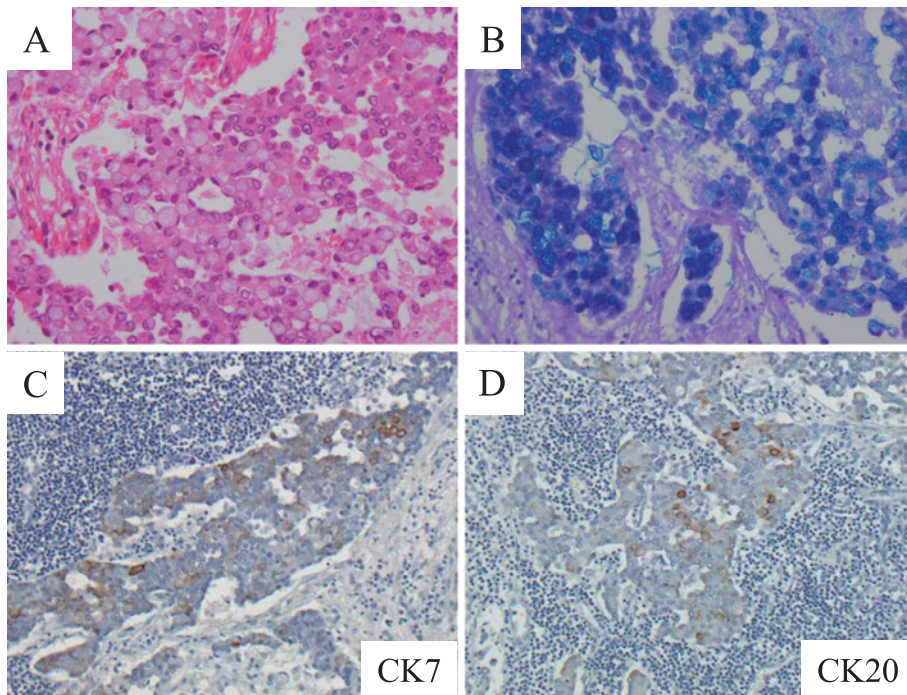


Fig. 4 Abdominal lymph node specimens. (A) About 15% of adenocarcinoma cells were signet-ring cell carcinoma (HE $\times 200$). (B) Alcian blue stain shows mucin produced by the carcinoma cells. Immunohistochemical staining shows that this tumor was stained positively for cytokeratin 7 (C) and cytokeratin 20 (D). ($\times 200$)

胃, 胆道系, 大腸, 肺が挙げられたが, 印環細胞癌の発生頻度と PTTM の発生頻度や胃潰瘍の既往から胃癌の可能性が示唆された。また, 膵臓周囲の腹部リンパ節が腫大していたため, 膵臓とリンパ節が一塊となっていた可能性から膵癌の可能性もあった。難治性の咳嗽では悪性疾患も念頭におき, 胸部 CT にてびまん性粒状影, リンパ節腫脹を認めるような症例では, PTTM も鑑別の一つに挙げる必要がある。胃癌による PTTM の報告が多いことから早い段階で上部消化管検査を含めた全身検査を検討することも忘れてはならない^{1)3)~5)}。本症例のように気管支内視鏡での PTTM の診断感度は低いため, 胸腔鏡ガイド下肺生検や CT 下生検のように積極的に, より大きな組織の採取が可能な検査を早期に行う必要がある。ただし, 侵襲的手技により PTTM と診断がついても原発巣が確定できない場合があり, その際は抗癌剤選択が困難になることも, 一方で念頭に置いておくべきであると考えられた。

(要旨は第 47 回日本呼吸器学会学術講演会症例検討会にて発表した。)

謝辞: 病理組織の検討にご助言下さった日本赤十字医療センター病理部, 武村民子先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) Von Herbay A, Illes A, Waldherr R, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990; 66: 1269—1278.
- 2) 田村厚久, 松原 修. 肺動脈腫瘍塞栓症: 臨床像と病理所見の関係について. *日胸疾患会誌* 1993; 31: 1269—1278.
- 3) 西形里絵, 寺島雅典, 添田暢俊, 他. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy が疑われた胃癌の 1 例. *日消外会誌* 2005; 38: 1306—1311.
- 4) 鈴木 学, 木田恵子, 伊藤永喜, 他. 急速な経過をたどった Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 剖検例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 560—565.
- 5) Miyano S, Izumi S, Takeda Y, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 597—599.
- 6) 宇留賀公紀, 諸川納早, 榎本崇宏, 他. CT ガイド下肺生検にて診断しえた pulmonary tumor thrombotic microangiopathy を伴った原発性肺腺癌の 1 例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 928—933.
- 7) Yao DX, Flieder DB, Hoda SA. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: an often missed antemortem Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 304—305.
- 8) Chinen K, Kazumoto T, Ohkura Y, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by a gastric carcinoma expressing vascular endothelial growth factor and tissue factor. *Pathol Int* 2005; 55: 27—31.
- 9) Sato Y, Marutsuka K, Yamada M, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Pathol Int* 1995; 45: 436—440.

Abstract**Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with cancer of unknown origin**

Nobuko Hazeki¹⁾, Kazuyuki Kobayashi¹⁾, Masatsugu Yamamoto¹⁾, Yoshikazu Kotani¹⁾,
Takeshi Kondo²⁾ and Yoshihiro Nishimura¹⁾

¹⁾Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Hospital

²⁾The Division of Pathology, Department of Pathology, Kobe University Graduate School of Medicine

A nonsmoking, 52-year-old woman presented with a 4-month history of persistent dry cough. Chest X-ray film on admission showed small granular shadow in bilateral lung fields. Bronchoscopic biopsy did not yield a diagnosis. Two months later, she complained of dyspnea. Physical examination showed signs of pulmonary hypertension. Five days after the onset of dyspnea, she died of respiratory failure. An autopsy showed pulmonary embolism and swollen abdominal lymph nodes consisting of metastatic signet-ring cell carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma. There was also marked fibrocellular intimal proliferation and thrombus formation causing luminal stenosis in small pulmonary arterioles. Thrombi were organized by recanalization and included atypical cells. We diagnosed pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM). In spite of various immunohistological staining procedure, we could not find out the primary lesion of this cancer. This case suggests that we should aggressively biopsy a large specimen of the lung to make a differential diagnosis of PTTM, because bronchoscopic biopsy is not enough to diagnose PTTM.