

●症 例

耳下腺多形腺腫由来癌による Pulmonary tumor thrombotic
microangiopathy の 1 剖検例宇留賀公紀¹⁾ 藤井 丈士²⁾ 黒崎 敦子³⁾ 花田 豪郎¹⁾
高谷 久史¹⁾ 宮本 篤¹⁾ 諸川 納早¹⁾ 岸 一馬¹⁾

要旨：53 歳男性。2007 年 7 月より前医で耳下腺多形腺腫由来癌（唾液腺導管癌）に対して化学療法を施行されたが、その後は治療の希望がなく経過観察されていた。2008 年 3 月頃から呼吸困難の増悪を自覚し、当院に入院した。胸部 CT では非区域性の僅かなすりガラス影、血流シンチグラフィーでは両肺に多発小欠損像、心臓超音波検査では著明な肺高血圧を認めた。血清の vascular endothelial growth factor (VEGF) は、正常範囲内であった。抗凝固療法を行ったが、入院第 23 日目に循環不全により死亡した。病理解剖を行い、Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) と診断した。腫瘍細胞は免疫組織化学的に VEGF 弱陽性であった。唾液腺腫瘍に続発した PTTM の報告はこれまでなく、貴重な症例と考えられる。

キーワード：PTTM, 肺腫瘍塞栓, VEGF, 耳下腺多形腺腫由来癌（唾液腺導管癌）

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, Pulmonary tumor embolism,
Vascular endothelial growth factor,
Carcinoma (salivary duct carcinoma) ex pleomorphic adenoma

緒 言

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は、単なる腫瘍塞栓ではなく、それを契機として局所的に凝固が亢進し、血管内膜の肥厚、肺高血圧、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群などを呈する悪性腫瘍の稀な進行期臨床像である¹⁾。PTTM では、腫瘍組織での免疫組織化学染色で vascular endothelial growth factor (VEGF) や tissue factor (TF) が高率に陽性となることが報告されている^{2)~4)}。PTTM の原発臓器としては胃がもっとも多く、肺、乳房、卵巣などが続く¹⁾³⁾。今回、著者らは耳下腺多形腺腫由来癌による PTTM の剖検例を経験したので報告する。

症例報告

症例：53 歳、男性。
主訴：呼吸困難。
既往歴：なし。

家族歴：父が胃癌。

喫煙歴：35 歳まで 20 本×15 年、飲酒歴：機会。

アレルギー歴：なし。

現病歴：2007 年 7 月に他院耳鼻科にて、耳下腺多形腺腫由来癌（唾液腺導管癌）に対して原発巣の摘出手術を施行された（標本の最大割面 24×19mm）。その時点で骨転移、縦隔リンパ節転移が認められたため、化学療法（TPF：cisplatin, docetaxel, 5-FU を 2 コース）が施行された。その後は治療の希望がなく経過観察されていたが、2008 年 3 月頃から呼吸困難の増悪（Hugh-Jones I 度→II 度）を自覚し、2008 年 4 月 24 日に当院受診。同日、精査目的で入院した。

身体所見：意識清明。身長 164.8cm、体重 49.7kg。体温 36.2℃、血圧 130/84mmHg、心拍数 76/分・整、SpO₂ 94%（室内気）。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄染なし。表在リンパ節は、触知せず。心雑音なし、異常呼吸音は聴取せず。腹部に異常所見なく、浮腫を認めなかった。神経学的所見も正常であった。

検査所見：末梢血の血小板数は、 $10.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低値であった。生化学検査では、AST 93U/l、LDH 380U/l、CK 297IU/l、ALP 546U/l、CRP 0.8mg/dl と軽度上昇していた。線溶系の検査では、D-dimer 35.7 $\mu\text{g/ml}$ 、FDP 82.4 $\mu\text{g/ml}$ と著明な上昇を認めた。腫瘍マーカーは、SCC 2.9 $\mu\text{g/l}$ 、CYFRA 182.2 $\mu\text{g/l}$ と高値であった。血液ガス

〒105-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2

¹⁾ 国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター
内科

²⁾ 同 病理部

³⁾ 同 放射線診断科

(受付日平成 21 年 12 月 3 日)

Table 1 Laboratory data on first admission

<Hematology>		<Biochemistry>		<Tumor marker >	
WBC	5,900/ μ l	TP	7.2 g/dl	SCC	2.9 μ g/l
Neutro	67.4%	Alb	4.3 g/dl	CYFRA	182.2 μ g/l
Lymph	23.9%	T-Bil	0.5 mg/dl	<Serology>	
Mono	3.4%	AST	93 U/l	CRP	0.8 mg/dl
Eosino	4.8%	ALT	16 U/l	BNP	15.2 pg/ml
Baso	0.5%	LDH	380 U/l	<Arterial blood gas analysis>	
RBC	437×10^4 /l	CK	297 IU/l	(Room air)	
Hb	13.4 g/dl	ALP	546 U/l	pH	7.46
Plt	10.5×10^4 /ml	g-GTP	30 U/l	PaCO ₂	31 Torr
<Coagulation>		BUN	21 mg/dl	PaO ₂	75 Torr
D-dimer	35.7 μ g/ml	Cr	1.1 mg/dl	HCO ₃ ⁻	22 mmol/l
FDP	82.4 μ g/ml	Na	141 mEq/l		
		K	4.5 mEq/l		

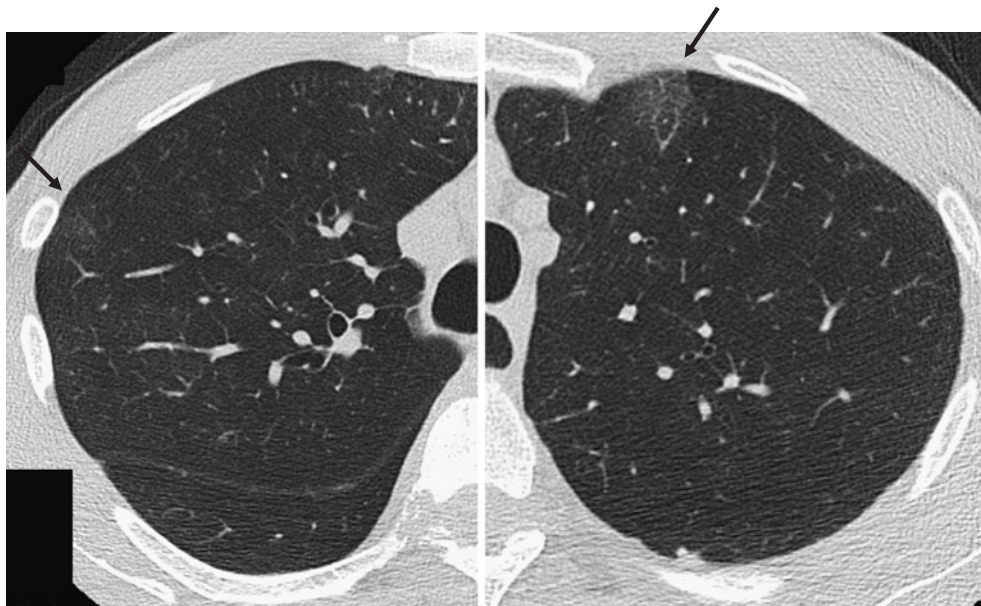


Fig. 1 Chest high resolution CT scan on admission reveals multiple small ground glass attenuation (arrows) and narrowing of the small pulmonary arteries and veins.

分析では、室内気で PaO₂ 75Torr と軽度の低酸素血症を認めた (Table 1).

画像所見：胸部単純 X 線写真は、正常であった。胸部造影 CT の肺野条件では、両側に非区域性の僅かなすりガラス影を多数認めた (Fig. 1)。造影縦隔条件では、明らかな肺動脈塞栓像は認めなかった。縦隔リンパ節腫大や胸水はなかった。Tc-99m-MAA を用いた血流シンチグラフィでは、両肺に多発性の小欠損を認めたが (Fig. 2)、Kr-81m を用いた換気シンチグラフィは正常であった。心臓超音波検査では、強い右心負荷所見 (推定収縮期肺動脈圧 93mmHg) が存在した。下肢静脈超音波では、深部静脈血栓はなかった。

入院後経過：検査結果より PTTM が強く疑われた。右心カテーテル検査や胸腔鏡下肺生検などについては、希望されなかった。ヘパリンナトリウムにて抗凝固療法を開始後、ワルファリンによる維持療法に変更し、原疾患への化学療法の再開を予定して、初診から第 11 日目に退院した。その後一旦職場にも復帰したが化学療法を再開する前の第 21 日目に、突然ショック状態となり当院に救急搬送された。来院時の血液検査では、D-dimer 22.0mg/ml と線溶系が依然亢進しており、生化学検査では BNP 615.6pg/ml と高値であった。腫瘍マーカーは、SCC 2.3mg/l、CYFRA 312.8U/ml と前回より悪化していた。血清 VEGF は、16.5U/ml 未満と正常範囲内であっ

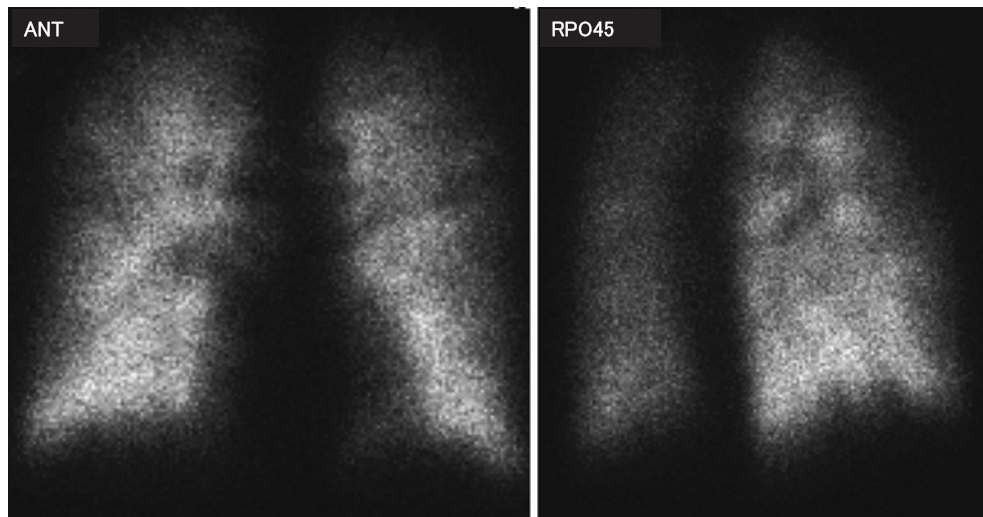


Fig. 2 Tc-99m-MAA lung perfusion images show multiple small defects in both lungs.

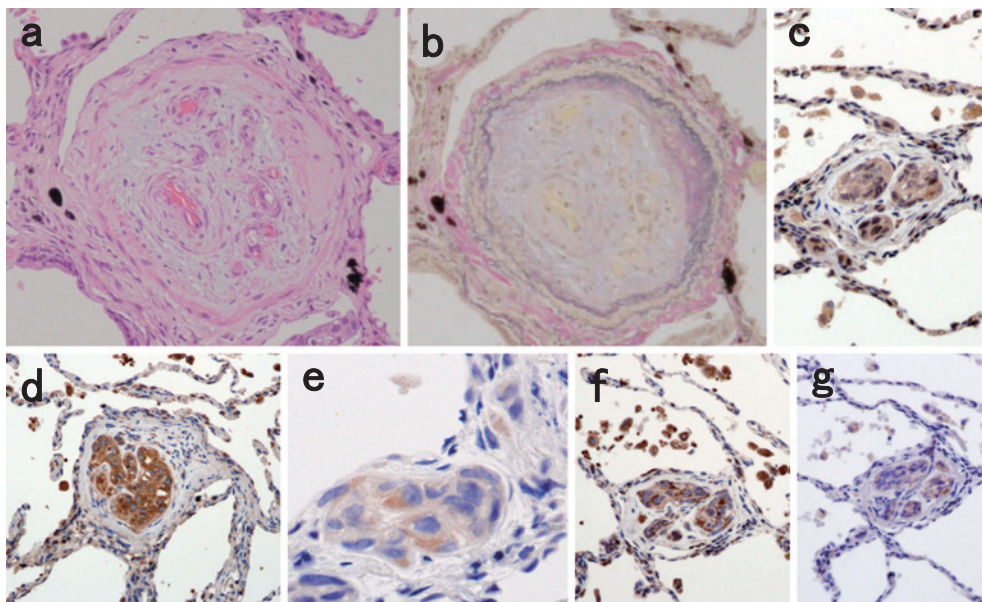


Fig. 3 Histopathological findings of the lung specimens obtained at autopsy: (a) tumor embolism in pulmonary arterioles (HE, $\times 40$), (b) fibrocellular intimal proliferation (EVG, $\times 40$), (c) immunohistochemical staining of tumor cells with antibodies against VEGF ($\times 20$), (d) TF ($\times 20$), (e) 5-HT2A ($\times 20$), (f) 5-HTT ($\times 20$), (g) PDGF ($\times 20$)

た。血液ガス検査では、経鼻酸素 3l/分を吸入下で PaO₂ 51Torr と呼吸不全を認めた。胸部 CT 肺野条件では、両側非区域性のすりガラス影が増悪していた。心臓超音波検査では、右心不全の所見の悪化を認めた。入院後へパリンナトリウム、カテコラミン、酸素投与を行ったが循環動態は安定せず、第 23 日目に死亡した。

病理解剖所見：肺（左 290g, 右 340g）は、肉眼的にうっ血以外の変化を認めなかった。組織学的には、両肺で広範に呼吸細気管支レベルより末梢の血管内に腫瘍血栓や血管内膜の線維性増生、閉塞や再疎通像が多数認め

られた（Fig. 3）。また肺動脈周囲、胸膜下と小葉間隔壁内にリンパ管侵襲があり、リンパ節転移も広範に認められた。CT にて認められたすりガラス影は、細動脈レベルで PTTM による変化が起こる事により、それより末梢の血流の不均衡を反映している可能性があると考えられた。免疫染色では、腫瘍細胞は VEGF 弱陽性、TF 陽性、serotonin receptor type2A (5-HT2A) 弱陽性、serotonin transporter (5-HTT) 陽性、platelet-derived growth factor (PDGF) 陽性であった。胸腰椎骨髄に広範な転移を認めたが、原発の耳下腺周囲には再発を認めなかつ

Table 2 Previous reports of PTTM diagnosed antemortem

Year	Ref	Author	Age	Sex	Primary organ	Diagnostic method
2007	4	Miyano	64	F	stomach	VATS
2008	7	Noguchi	69	F	stomach	TBLB
2008	8	Uruga	46	F	lung	CT guided biopsy
2008	9	Ikeda	47	M	stomach	TBLB
2009	10	Ota	67	F	unknown	Right cardiac catheterization cytology

た。右心室壁の軽度肥厚を認めた。以上より、耳下腺多形腺腫由来癌（唾液腺導管癌）の転移が引き起こした PTTM による呼吸不全と右心不全が直接死因と考えられた。

考 察

PTTM は、Herbay ら¹⁾が提唱した、病理組織学的には腫瘍塞栓、線維性の血管内膜肥厚、血栓器質化および再疎通像を特徴とし、臨床的には肺動脈に微小腫瘍塞栓を契機に局所的な凝固の亢進が起こり、血管内膜の肥厚、肺高血圧、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群などを呈する疾患である。呼吸困難が出現してからの予後は 4~12 週であり⁵⁾、入院後 30 時間で死亡し剖検で診断に到った症例も報告されているように予後は極めて不良である⁶⁾。その急速進行性の病態のために生前診断は難しく、これまで 5 例が報告されているのみである^{4)7)~10)} (Table 2)。本症例は生前に PTTM が強く疑われて、抗凝固療法を行ったが約 1 カ月の経過で死亡した。

PTTM の原発腫瘍としては胃癌が最も多い。Hervay ら¹⁾の報告では、19 例中の 11 例が胃癌、3 例が肺癌、2 例が乳癌、大腸癌、膵臓癌、前立腺癌、肝臓癌と膀胱癌がそれぞれ 1 例であった。また加賀田ら³⁾の報告では 9 例中の 5 例が胃癌、肺癌、子宮頸癌、腎癌と膵臓癌がそれぞれ 1 例であった。他にも卵巣癌¹¹⁾¹²⁾や胆嚢癌¹³⁾などの症例報告がされているものの、これまでわれわれの調べた範囲では唾液腺腫瘍に続発した PTTM の報告は本症例が初めてである。

これまでに PTTM の病態に、VEGF や TF などのサイトカインが寄与している可能性が指摘されている。加賀田らは、9 例の PTTM 症例について免疫組織化学的検討を行い、TF は 9 例全例、VEGF は 7 例に染色性を認めたと報告している³⁾。また、Miyano らは胃癌を原発とした PTTM を胸腔鏡下肺生検で生前診断した症例において、腫瘍細胞が VEGF 陽性であったと報告している⁴⁾。この症例では、S-I による化学療法により画像所見や D-dimer が改善した経過に合わせて、診断時に上昇していた血清 VEGF 濃度が改善している。VEGF は脈管の正常発生に関わる重要な成長因子である¹⁴⁾¹⁵⁾と

ともに、腫瘍の血管新生に重要な役割を果たすことや血管内膜の肥厚を引き起こすことが報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。一方、TF は第 VIIa 因子を介して止血に重要な第 IX 因子や第 X 因子を活性化する作用があり、かつそれ自体にも血管内膜の肥厚に関与する¹⁷⁾¹⁸⁾。また、TF は腫瘍の成長、転移や血管新生に重要な役割を果たしていることが報告されている¹⁹⁾。これらの機序により、TF や VEGF が PTTM の病態に関与していることがこれまで推定されてきた。本症例は、免疫組織化学染色的に VEGF 弱陽性であるのに対し、血清 VEGF は正常範囲内であったのが、この点についてはいくつかの考察が考えられる。まず 1 つは、VEGF の発現量が症例ごとに異なっていて、VEGF の発現量が少ないと血清 VEGF 濃度は正常となる可能性がある。別の可能性として、他に重要な役割を担っているサイトカインが存在することが挙げられる。これまでに、5-HT2A、5-HTT や PDGF の病態への関与の可能性が示唆されている²⁾¹⁷⁾²⁰⁾。本症例でもこれらのサイトカインの免疫組織化学染色により、腫瘍細胞は何れも陽性を示した。今後さらに症例を増やして検討する必要があると考えられる。

悪性腫瘍治療中、あるいは既往のある患者が呼吸困難を主訴に来院した場合には、胸部造影 CT にて肺動脈血栓・塞栓や肺野の異常がないかを検討する必要がある。異常がないまたは軽微な場合においても、線溶系検査や血流シンチグラフィにより、PTTM の存在を積極的に検索することが必要であると考えられる。

謝辞：病理診断につきまして助言を頂きました北里大学 北里研究所病院病理診断科 森永正二郎先生に深謝いたします。

参考文献

- 1) von Herbay A, Illes A, Waldherr R, et al. Pulmonary tumor thrombotic Microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990; 66: 587—592.
- 2) 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.
- 3) 加賀田豊, 中西邦昭, 尾関雄一, 他. Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy の免疫組織化学的検討: TF, FGF と VEGF の役割. 脈管学 2003; 43: 679—684.
 - 4) Miyano S, Izumi S, Takeda Y, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. J Clin Oncol 2007; 25: 597—599.
 - 5) Hibbert M, Braude S. Tumour microembolism presenting as “primary pulmonary hypertension”. Thorax 1997; 52: 1016—1017.
 - 6) 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. 日呼会誌 2007; 45: 560—565.
 - 7) 野口真吾, 今永知俊, 清水真喜子, 他. 経気管支肺生検にて診断しえた pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 例. 日呼会誌 2008; 46: 493—496.
 - 8) 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. 日呼会誌 2008; 46: 928—933.
 - 9) 池田悦子, 久松研一, 宮地克維, 他. 救命しえた PTTM (Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy) の 1 例. Ther Res 2008; 29: 1744—1746.
 - 10) 太田恭子, 松山政史, 國保成暁, 他. 合併間質性肺炎のため生前診断に苦慮した Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy の 1 剖検例. 日呼会誌 2009; 47: 518—423.
 - 11) Lambert-Jensen P, Mertz H, Nyvad O, et al. Subacute cor pulmonale due to microscopic pulmonary tumour cell embolization. J Intern Med 1994; 236: 597—598.
 - 12) 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 2009; 205: 63—68.
 - 13) de Luis DA, Darriba J, San Miguel P, et al. A case of secondary pulmonary hypertension due to microscopic pulmonary tumor cell embolism from gallbladder carcinoma. Respiration 1997; 64: 244—246.
 - 14) de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, et al. The fms-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. Science 1992; 21: 989—991.
 - 15) Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. Exp Cell Res 2006; 312: 549—560.
 - 16) Kerbel RS. Tumor angiogenesis. N Engl J Med 2008; 358: 2039—2049.
 - 17) Sakashita N, Yokose C, Fujii K, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy resulting from metastatic signet ring cell carcinoma of the stomach. Pathol Int 2007; 57: 383—387.
 - 18) Roqué M, Reis ED, Fuster V, et al. Inhibition of tissue factor reduces thrombus formation and intimal hyperplasia after porcine coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2303—2310.
 - 19) Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 4834—4838.
 - 20) Newby AC, Zaltsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. J Pathol 2000; 190: 300—309.

Abstract**A case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by carcinoma (salivary duct carcinoma) ex pleomorphic adenoma**

Hironori Uruga¹⁾, Takeshi Fujii²⁾, Atsuko Kurosaki³⁾, Shigeo Hanada¹⁾, Hisashi Takaya¹⁾,
Atsushi Miyamoto¹⁾, Nasa Morokawa¹⁾ and Kazuma Kishi¹⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital

²⁾Department of Pathology, Toranomon Hospital

³⁾Department of Diagnostic Radiology, Toranomon Hospital

A 53-year-old man with carcinoma (salivary duct carcinoma) ex pleomorphic adenoma was admitted to our hospital because of dyspnea. He received chemotherapy in July 2007, and was subsequently followed up without chemotherapy. A chest CT scan revealed multiple faint ground glass attenuation bilaterally. Contrast-enhanced CT did not reveal any emboli in the large pulmonary arteries. An echocardiogram showed severe pulmonary hypertension. Tc-99m-MAA lung perfusion images showed multiple small defects in both lungs. The serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) was normal. He died of heart failure 23 days after admission. An autopsy was performed, and microscopic examination revealed tumor cell embolism, intimal fibrocellular proliferation of the small arteries, fibrin thrombi and recanalization. A diagnosis of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) was made. Immunohistochemical staining of the tumor cells for VEGF was weakly positive. To the best of our knowledge this is the first reported case of PTTM caused by a salivary gland tumor.