

●症 例

放射線肺臓炎との鑑別を要した乳癌の

pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 剖検例

関 香織^a 笠松 悠^a 吉野谷清和^a 角谷 昌俊^a
 廣中 愛^b 山口 正秀^b 川端 健二^c 笠松 美宏^a

要旨：症例は左乳癌術後 stage IIIc に対して放射線化学療法施行後の 58 歳女性。治療終了半年後に乾性咳嗽が出現。近医で漢方薬を含む多数の鎮咳薬の処方を受けたが、労作時呼吸困難が続発し松下記念病院呼吸器科紹介受診。胸部 CT で両側に淡い浸潤影，血液検査で KL-6 の上昇も認められたため，漢方薬による薬剤性肺炎や放射線肺臓炎を疑いステロイド治療を開始した。2 週間後も改善なく胸水が出現したため入院加療となり，穿刺によるセルブロック検体の免疫染色により乳癌再発と診断し抗癌剤治療を行った。一時症状の改善を認めたが，第 41 病日より亜急性に呼吸状態の悪化を呈し第 42 病日に死亡した。剖検では，pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の所見があり，肺臓炎の所見は認めなかった。放射線肺臓炎との鑑別に苦慮した PTTM の 1 剖検例を経験したので文献的考察をふまえ報告する。

キーワード：KL-6, pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, 放射線肺臓炎, 乳癌

KL-6, Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, Radiation pneumonitis, Breast cancer

緒 言

pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は，1990 年に von Herbay らが，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疾患概念を提唱した¹⁾。その機序には vascular endothelial growth factor (VEGF) や tissue factor (TF) などのサイトカインの関与が指摘されている²⁾。他疾患との画像上の特徴的な所見に乏しく，早期診断が困難で治療法も確立されていない予後不良な疾患である。一方，乳癌に対して施行した放射線照射終了後に長時間が経過してから生じる放射線肺臓炎には，放射線照射野の外に生じる器質化肺炎と³⁾，薬剤の投与などが誘因となり遅発性に肺臓炎を呈するリコール現象 (radiation recall pneumonitis) がある⁴⁾。

今回我々は，放射線肺臓炎との鑑別を要した PTTM

の 1 剖検症例を経験したので報告する。

症 例

患者：58 歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：特になし。

家族歴：父に膵臓癌。

生活歴：喫煙なし，飲酒なし，薬剤アレルギーなし。

現病歴：2009 年 3 月に，左上外側部乳癌に対し松下記念病院乳腺外科で左胸筋温存乳房切除術とレベル 2 までの腋窩リンパ節廓清を施行した (pT4N3aM0, stage IIIc)。HER2 変異もホルモン感受性も陰性で，FEC 療法 (フルオロウラシル (fluorouracil) + エピルピシン (epirubicin) + シクロホスファミド (cyclophosphamide)) とドセタキセル (docetaxel) 各々 4 クールの術後補助化学療法を施行し，2009 年 10 月から左胸壁と左鎖骨上窩に放射線照射 (総量 50 Gy・25 分割) も追加した。その後は再発なく外来で経過観察されていた。2010 年 5 月に乾性咳嗽が出現したため近医を受診し，感冒の診断でコデインリン酸塩水和物 (codeine phosphate hydrate) や詳細不明の漢方薬が処方された。その後，労作時呼吸困難が出現したため近医を再診したところ，胸部 CT で異常陰影が認められたため 6 月に松下記念病院呼吸器科を紹介受診した。胸部 CT で両肺に斑状のすりガラス影～小浸潤影を認め，血液検査で KL-6 が上昇していたた

連絡先：関 香織

〒570-8540 大阪府守口市外島町 5-55

^a 松下記念病院呼吸器科

^b 同 乳腺外科

^c 同 中央臨床検査部

(E-mail: pochacoro@yahoo.co.jp)

(Received 5 Dec 2011/Accepted 15 Feb 2012)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Tumor marker	
WBC	6,900/ μ l	CEA	17.0 ng/ml
RBC	410×10^3 / μ l	CA15-3	99.0 U/ml
Hb	12.9 g/dl	Serology	
Ht	38.8%	KL-6	1,240 U/ml
Plt	16.1×10^4 / μ l	CRP	1.20 mg/dl
Biochemistry		HBs Ag	(-)
T-bil	1.1 mg/dl	HBe Ag	(-)
AST	35 IU/L	HCV Ab	(-)
ALT	47 IU/L	HIV Ab	(-)
LDH	698 IU/L	Arterial blood gas (room air)	
ALP	298 IU/L	pH	7.452
TP	6.9 g/dl	PaO ₂	51.6 Torr
Alb	3.8 g/dl	PaCO ₂	35.1 Torr
BUN	14 mg/dl	HCO ₃ ⁻	24.1 mmol/L
Cr	0.69 mg/dl	ABE	1.0 mmol/L
CK	179 IU/L		
Na	138 mEq/L		
K	4.4 mEq/L		

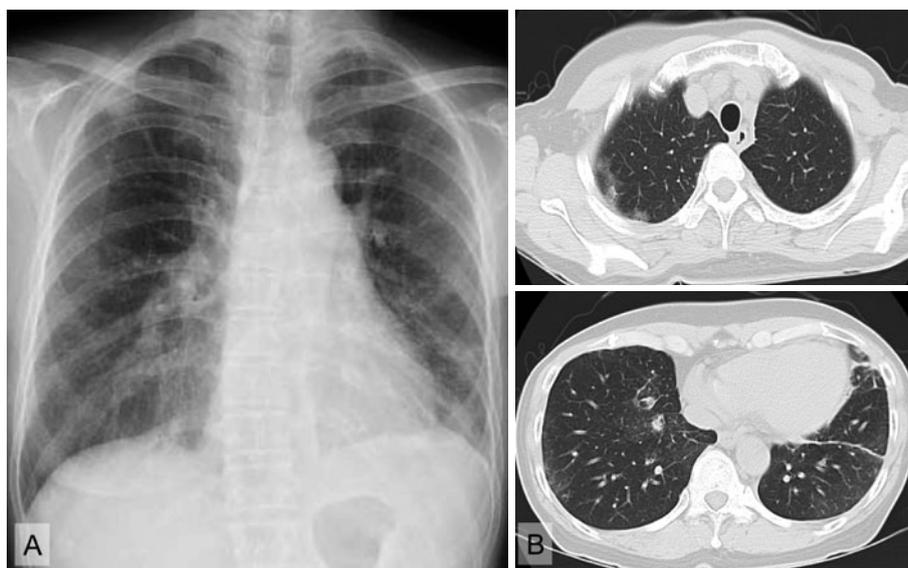


Fig. 1 (A) Chest radiograph showing diffuse reticular and ground-glass opacity. (B) CT scan at first visit, showing trabecular shadow in the lingula of the left lung and peripheral ground-glass opacity in both peripheral lung fields.

め放射線肺臓炎が疑われ、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 10 mg/日の内服を開始した。しかし、2週間後の再診時も症状が改善せず精査加療目的で当科に入院となった。

身体所見：意識清明，血圧 86/66 mmHg，心拍数 84/min・整，体温 36.6℃，呼吸数 30/min，経皮的酸素飽和度 88%（室内気）。心音は，I 音・II 音の亢進・減弱なく，心雑音・過剰心音聴取せず。呼吸音は両肺で乾性

ラ音を聴取した。腹部は平坦・軟，腸音の亢進・減弱なし。四肢浮腫なし。

血液検査所見 (Table 1)：軽度の CRP 上昇があり，LDH と KL-6 が著明に上昇していた。腫瘍マーカーは CEA と CA15-3 の上昇を認めた。動脈血液ガス分析では室内気で PaO₂ 51.6 Torr と低酸素血症を認めた。

胸部 X 線写真 (Fig. 1A)：心胸郭比は 48% で，左中下肺野と右上肺野に多発性の斑状影を認めた。

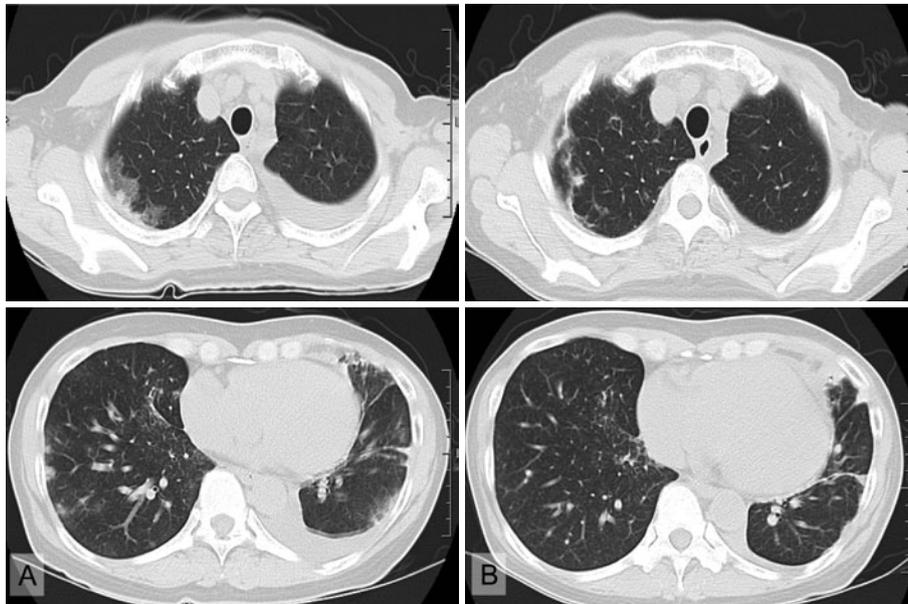


Fig. 2 (A) Chest CT scan, 2 weeks after the first visit, revealed pleural fluid. (B) Chest CT scan, 8 weeks after the first visit, revealed chemotherapy showing peripheral trabecular shadows in both peripheral lung fields.

胸部単純CT (Fig. 1B)：両肺野びまん性に、胸膜直下に斑状～楔状の限局性すりガラス影や浸潤影を認めた。2週間後の入院時には斑状のすりガラス影や浸潤影がさらに増大し、左胸水の貯留と縦隔リンパ節の軽度腫大を認めた (Fig. 2A)。

心電図：洞性頻脈を認めたほかは、右心負荷など明らかな異常所見はなかった。

入院後経過：入院後、酸素投与を開始し左胸腔ドレナージを施行した。血性で混濁した胸水を多量に排液したが、呼吸困難は持続しており酸素流量を徐々に増量した。胸水細胞診は腺癌の所見であり、セルブロック検体に免疫染色を追加したところ、乳癌手術時の組織切片と免疫染色結果が一致した。以上より再発乳癌による癌性胸膜炎と診断した。PSLは漸減終了とし、第10病日よりweekly paclitaxel療法を開始した。第20病日頃から呼吸状態は改善傾向で、経鼻酸素流量は2L/minまで減量することができた。在宅酸素療法を導入し第39病日に退院した。しかし、退院2日後に再び呼吸困難が悪化したため来院し、低酸素血症の増悪を認めた。胸部CT画像上は前回入院時と比し左胸水の減少と浸潤影の改善を認めたが (Fig. 2B)、若干の心拡大を呈していた。心臓精査を予定していたが、同日夜間に激しい呼吸困難を訴えた後に心肺停止状態となり最初の入院から42日目に死亡した。

病理解剖所見 (Fig. 3)：肉眼的に肺動脈塞栓は明らかではなかったが、組織学的には肺動脈末梢に微小腫瘍塞栓がきわめて多数認められ、それらに伴う内膜肥厚もあ

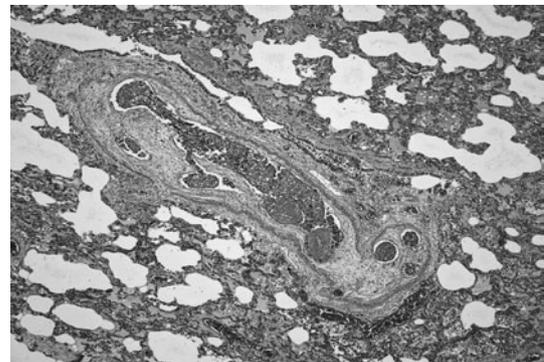


Fig. 3 Histopathological findings of the tumor obtained by lung autopsy showed a thrombotic embolism of tumor cells and an intimal proliferation in the small pulmonary artery.

りPTTMの所見であった。右心系の拡張も目立ち、PTTMによる肺動脈性肺高血圧症と考えられた。また、門脈から類洞への脈管侵襲を主体とする多発性肝転移を認め、これらが肺動脈の塞栓子となった可能性が示唆された。以上より、再発乳癌によるPTTMから呼吸循環不全をきたして死亡したと考えられた。また、免疫染色にて腫瘍細胞からMUC1が検出され、KL-6は腫瘍由来であったと考えられた。

考 察

PTTMは1990年に von Herbay らが提唱した疾患概念で、肺動脈腫瘍塞栓症の特殊な型である¹⁾。病態とし

ては腫瘍細胞塊が肺動脈に塞栓する肺動脈腫瘍塞栓症とは異なり、それを契機に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。von Herbayらの報告では胃癌、乳癌、肺癌などに多いとされており、我が国においては、我々が医学中央雑誌において1990年4月～2011年12月まで検索しえた範囲内では、胃癌14例、肺腺癌3例、婦人科癌2例などであり、乳癌による報告はなかった。早期発見や生前診断は困難で剖検例の報告が多数を占める⁵⁾⁶⁾。近年ボセンタン(bosentan)やイマチニブ(imatinib)の投与により長期生存を得たという症例報告はあるが⁷⁾、治療法は確立されていないため疾患の予後は一般的に不良である。本例に関しても、肺野に生じた淡い浸潤影は放射線肺臓炎として少量のステロイドで診断的な初期治療がなされており、既報と同様に早期診断が困難であった。

Lingosらの乳癌術後の放射線と化学療法を併用した1,624例の報告によると、領域照射と化学療法を併用した群の放射線肺臓炎の発症率は最も高いが、直接肺野を照射しない接線照射と化学療法を併用した群にも放射線肺臓炎は発症すると報告されている⁸⁾。照射から長期間経過してから生じる放射線肺臓炎には、放射線照射野外に生じる器質化肺炎と³⁾、薬剤の投与などが誘因となり遅発性に放射線照射野内に肺臓炎を呈するリコール現象(radiation recall pneumonitis)がある⁴⁾。リコール現象は1959年にD'Angioらが最初に報告した疾患概念であり、放射線照射後に一定期間をおいてから、何らかの薬剤投与が誘引となって放射線肺臓炎が顕在化する現象であり、一般的に放射線照射野と一致して出現するとされている⁴⁾⁹⁾。原因薬剤は抗癌剤が多いが、分子標的治療薬など肺毒性のある薬剤はすべて原因となりうる¹⁰⁾。本症例は当院受診前に漢方薬、非ステロイド系抗炎症薬が投与された経過があり薬剤性肺炎やリコール現象も疑われていたが、種々の薬剤投与に先行して乾性咳嗽を認めていたことと、左舌区といった、放射線照射野のみならず散乱線の影響も及ばない両側下葉などの照射野外にもびまん性にすりガラス影や浸潤影が生じていたため、乳癌放射線治療後に生じる器質化肺炎に関しては画像上の鑑別は困難であった。これらの陰影は抗癌剤投与後に画像上は縮小したようにみえたが、腫瘍や血栓による塞栓とそれより末梢側の血管の拡張が腫瘍崩壊に伴い変動するというPTTMとしての一連の経過を表していたと考えられる。

本例では、それらの病歴や画像所見に加え、KL-6といったバイオマーカーも上昇していた。KL-6はII型肺胞上皮細胞の傷害後、その組織修復の際に上昇すると考えられており、2002年にOhnishiらが間質性肺炎の診

断に関してKL-6とSP-DとSP-Aなどを比較した際に最も有用なマーカーであると報告した¹¹⁾。しかし、その後MUC1という蛋白を発現する乳癌や尿路上皮癌などにおいても上昇することや、general populationの数%にもKL-6の上昇が認められたという報告もなされた¹²⁾¹³⁾。一方では、KL-6が放射線肺臓炎の早期発見に有用なマーカーであるとの報告もあり¹⁴⁾、KL-6の放射線肺臓炎の診断における有用性に関しては一定の見解がない。本例の剖検における組織所見では間質性肺炎や肺線維症はまったく認められず、腫瘍細胞の免疫染色においてもMUC1陽性であったため、KL-6の上昇は腫瘍由来と考えられ放射線肺臓炎のマーカーとしては偽陽性であった。

以上、リコール現象と鑑別を要した乳癌によるPTTMの1剖検例を経験した。PTTMは他疾患との鑑別が難しく早期診断が困難であり、治療データの集積もわずかである。悪性疾患フォローアップ中の患者が画像所見から推測される以上に著しい低酸素血症を呈した場合は、このような病態を念頭に置き早期診断をしたうえで、抗癌剤やボセンタンなどによる治療データを集積していくことが重要であると考えられた。

引用文献

- 1) von Herbay A, Illes A, Waldherr R, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990; 66: 587-92.
- 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) 岸川孝之, 今立博子, 平野勝治, 他. 乳癌術後放射線照射後に発症した器質化肺炎の3例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 458-63.
- 4) D'Angio GJ, Farber S, Maddock CL. Potentiation of x-ray effects by actinomycin D. *Radiology* 1959; 73: 175-7.
- 5) 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: 560-5.
- 6) 斎藤 建, 石田晶子, 大杉 直, 他. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathyで死亡した胃癌の1剖検例. *日胸臨* 2000; 59: 632-5.
- 7) 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: 1744-6.
- 8) Lingos TI, Recht A, Vicini F, et al. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with con-

- servative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 355-60.
- 9) Ding X, Ji W, Li J, et al. Radiation recall pneumonitis induced by chemotherapy after thoracic radiotherapy for lung cancer. *Radiat Oncol* 2011; 6: 24.
 - 10) Seidel C, Janssen S, Karstens JH, et al. Recall pneumonitis during systemic treatment with sunitinib. *Ann Oncol* 2010; 21: 2119-20.
 - 11) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 378-81.
 - 12) Ohtsuki Y, Kuroda N, Umeoka T, et al. KL-6 is another useful marker in assessing a micropapillary pattern in carcinomas of the breast and urinary bladder, but not colon. *Med Mol Morphol* 2009; 42: 123-7.
 - 13) Ri G, Ohno S, Yamamoto T, et al. Serum levels of CA15-3, KL-6 and BCA225 are positively correlated with each other in the general population. *Anti-cancer Res* 2009; 29: 4239-42.
 - 14) Hamada H, Kohno N, Akiyama M, et al. Monitoring of serum KL-6 antigen in a patient with radiation pneumonia. *Chest* 1992; 101: 858-60.

Abstract

An autopsy case of breast cancer with pulmonary tumor thrombotic microangiopathy that required differentiation from radiation pneumonitis

Kaori Seki^a, Yu Kasamatsu^a, Kiyokazu Yoshinoya^a, Masatoshi Kadoya^a, Ai Hironaka^b, Masahide Yamaguchi^b, Kenji Kawabata^c and Yoshihiro Kasamatsu^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Matsushita Memorial Hospital

^bDepartment of Breast Surgery, Matsushita Memorial Hospital

^cDepartment of Clinical Pathology, Matsushita Memorial Hospital

A 58-year-old woman with dry cough and progressive dyspnea on exertion in spite of various antitussive therapies, including herbal medicines in a family clinic, visited our hospital. She was receiving adjuvant chemotherapy and radiotherapy for postoperative breast cancer (pT4N3aM0, stage IIIc) six months before. She was diagnosed as drug-induced pneumonia or radiation-recall pneumonitis caused by various drugs, including herbal medicine based on the bilateral small ground-glass opacity of chest CT findings and KL-6 elevation. Two weeks after the initiation of steroid therapy, she was admitted to our hospital because of the appearance of pleural effusion; then she was diagnosed as recurrent breast cancer by immunostaining of cell-block-method specimens by chest drainage. Although her dyspnea was improved for a while after chemotherapy, she died of subacutely progressive respiratory failure on hospital day 42. Autopsy findings revealed pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM), but radiation pneumonitis was not detected.