

## ●症 例

肺扁平上皮癌に合併した pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の  
1 剖検例

芳賀 高浩<sup>a</sup> 福岡みずき<sup>a</sup> 森田 瑞生<sup>a</sup>  
長 晃平<sup>a</sup> 栗原 正利<sup>b</sup> 小澤 志朗<sup>c</sup>

要旨：症例は63歳男性。2009年1月より左胸痛を自覚し、2009年2月前医を受診した。左大量胸水を認めしたが、診断がつかず経過観察としていた。2009年12月、胸部CTにて左下葉に腫瘤影がみられ、右鎖骨上窩リンパ節の吸引細胞診にて扁平上皮癌と診断された。2010年2月、日産厚生会玉川病院に転院し、化学療法を施行したが奏効せず、2010年9月死亡した。病理解剖を行い、左下葉原発の肺扁平上皮癌に合併した pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) と診断した。肺扁平上皮癌に合併した PTTM の報告はこれまでになく、貴重な症例と考えられたため、報告する。

キーワード：PTTM, 肺癌, 扁平上皮癌

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, Lung cancer, Squamous cell carcinoma

## 緒 言

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は、悪性腫瘍に合併するまれな病態である。肺動脈の腫瘍塞栓に引き続き、局所的な凝固亢進、血管内膜の肥厚が生じる。臨床症状として、肺高血圧症、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群などを呈する<sup>1)</sup>。悪性腫瘍の原発臓器としては、胃、肺、乳房、卵巣などが多く報告されており、特に腺癌に合併することが多いとされている<sup>1)</sup>。我々は、肺扁平上皮癌に合併した PTTM の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：全身倦怠感。

既往歴：COPD、間質性肺炎（ともに2004年、前医に指摘された。特に加療はされていなかった）。

家族歴：特記すべきことなし。

嗜好歴：喫煙歴15本/日、18歳から60歳まで。飲酒歴はなし。

現病歴：2009年1月より左胸痛を自覚し、2009年2月、前医を受診した。左大量胸水を認めたため胸腔ドレナージを行い、胸水細胞診や各種培養検査を行ったが診断がつかず、排液後の画像所見でも明らかな異常所見を認めなかったため経過観察としていた。2009年12月、胸部CTで左下葉の腫瘤影と右鎖骨上窩リンパ節腫脹を認めた。右鎖骨上窩リンパ節の吸引細胞診にて扁平上皮癌と診断され、肺扁平上皮癌T2aN3M0 stageIIIbと診断した。2010年2月、化学療法目的に日産厚生会玉川病院に転院し、カルボプラチン (carboplatin) + パクリタキセル (paclitaxel) 併用化学療法を2コース施行したが、肺癌取扱規約の効果判定基準で進行 (progressive disease: PD) と判定した。2010年4月からゲムシタビン (gemcitabine) + ビノレルビン (vinorelbine) 併用化学療法を3コース投与したがPDであった。その後、全身倦怠感が増悪したため、2010年8月入院となった。

入院時現症：身長165cm、体重45kg、体温36.6℃、血圧108/72mmHg、脈拍84/min、SpO<sub>2</sub>93% (室内気)。眼球結膜黄染なく、眼瞼結膜貧血なし。径5cm程度の弾性硬の右鎖骨上窩リンパ節を触知する。胸部聴診上両肺にfine cracklesを聴取した。心雑音なし。腹部に異常所見なし。神経学的に異常所見なし。下腿浮腫なし。

入院時検査所見 (Table 1)：WBC 14,400/μl、CRP 14.70mg/dl と炎症反応が高く、腫瘍マーカーも

連絡先：芳賀 高浩

〒158-0095 東京都世田谷区瀬田4-8-1

<sup>a</sup>日産厚生会玉川病院呼吸器内科

<sup>b</sup>同 気胸研究センター

<sup>c</sup>日産厚生会玉川クリニック

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

(Received 26 Jan 2012/Accepted 15 May 2012)

Table 1 Laboratory findings on admission

[Hematology]		[Blood chemistry]		[Serology]	
WBC	14,400/ $\mu$ l	TP	7.6 g/dl	CRP	14.70 mg/dl
Neut	95.00%	Alb	4.1 g/dl	CEA	3.4 ng/ml
Lymph	2.50%	AST	53 IU/L	CYFRA	180.0 ng/ml
Eo	0.00%	ALT	69 IU/L		
Baso	0.00%	LDH	361 IU/L		
Mono	2.00%	T.Bil	0.4 mg/dl		
RBC	$413 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALP	20.2 mg/dl		
Hb	13.5 g/dl	$\gamma$ -GTP	94 mg/dl		
Plt	$49.8 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	13.6 mg/dl		
		Cre	0.58 mg/dl		
		Glu	164 mg/dl		



Fig. 1 Chest X-ray on admission showed a mass shadow in the left lower lung field and a bilateral reticular shadow dominant in the lower lung field.

CYFRA が 180.0 ng/ml と高値であった。

入院時胸部単純 X 線写真 (Fig. 1) : 両下肺野の末梢優位に、網状影がみられた。左 costophrenic angle は鈍化し、左下肺野に左心とのシルエットサイン陰性の肺野濃度上昇を認めた。

入院時胸部 CT (Fig. 2) : 両下葉優位に網状影、すりガラス状陰影があり、左下葉は腫瘍でほぼ占められていた。

入院後経過 : 入院後、徐々に経口摂取が困難になり、化学療法の継続は困難であると判断した。呼吸状態は安定していたが、第 5 病日から急速に酸素化の悪化を認め、胸部単純 X 線写真では明らかな変化を認めず、肺血栓塞栓症や PTTM を疑った。しかし、本人、家族ともさらなる精査を希望せず、best supportive care のみで対応し、第 11 病日に呼吸不全にて死亡した。

剖検所見 (Fig. 3) : 肺左下葉に 10 cm 大の扁平上皮癌

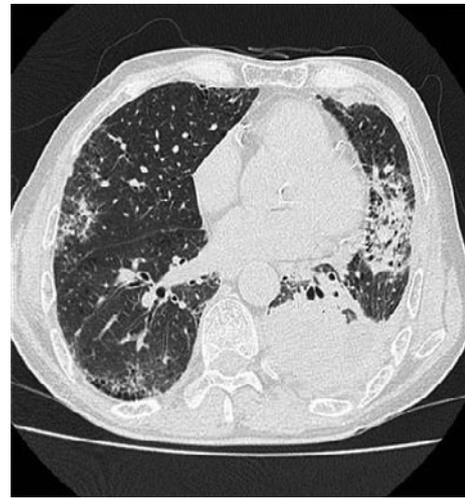


Fig. 2 Chest CT scan on admission showed a tumor shadow in the left lower lobe, a reticular shadow in the bilateral peripheral lung field, and partial consolidation in the left lobe.

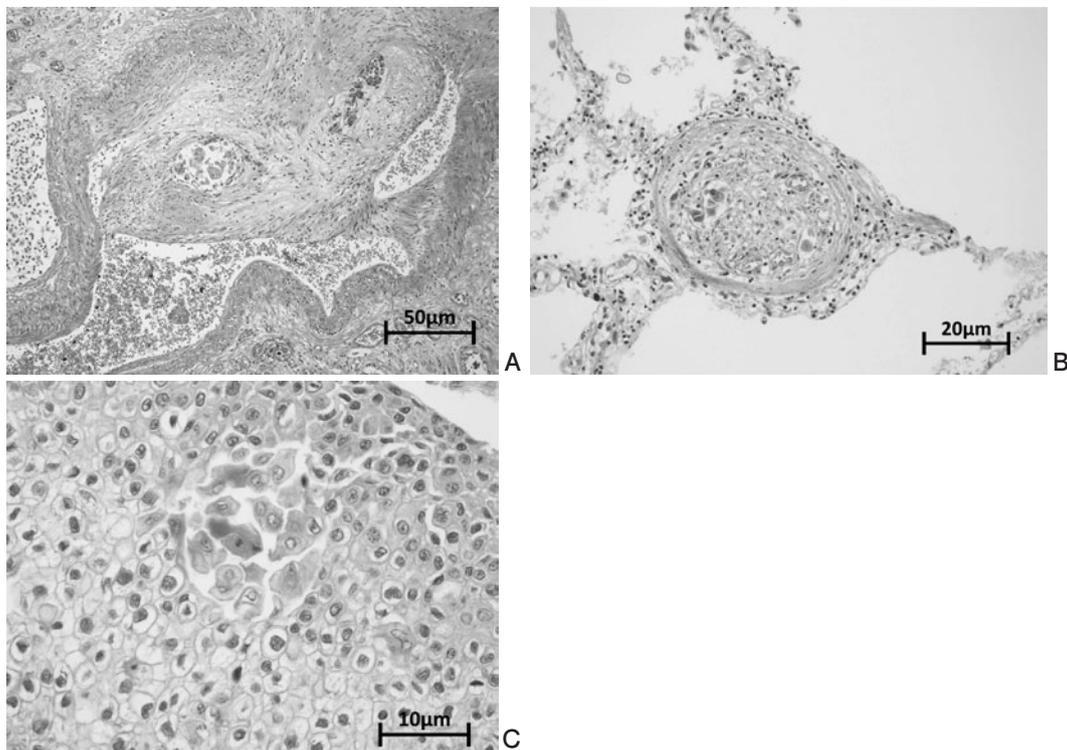
を認め原発巣と考えられた。腫瘍は左横隔膜に直接浸潤し、膀胱直腸窩と左脾弯曲部に腹膜播種、左肋骨と左右の鎖骨上窩および腋窩リンパ節にそれぞれ転移がみられた。両側肺の間質に線維化あり、多数の肺細動脈内に器質化血栓、腫瘍塞栓があり、内膜が肥厚し、血栓による閉塞像や再疎通像も認められた。また、腫瘍塞栓は肺扁平上皮癌と同じ組織像であった。以上のことから肺扁平上皮癌に合併した PTTM と診断した。

## 考 察

PTTM は固形癌のまれな合併症であり、臨床的には肺高血圧症、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群などを呈し、病理学的には肺動脈の腫瘍塞栓、線維性の血管内膜肥厚、血栓の器質化および再疎通を特徴とする<sup>1)</sup>。

PTTM は、進行性の呼吸困難を主訴とすることが多く、胸痛、咳嗽、倦怠感、体重減少を伴う。亜急性から急性に進行するが、呼吸困難が出現してからの予後は 4~12 週とされており<sup>2)</sup>、入院約 1 日後に死亡した例もみられる<sup>3)</sup>。PTTM の頻度は低く、固形癌患者の剖検例 630 例を検討し、3.3% に PTTM が認められたとの報告や<sup>1)</sup>、318 例を検討し、0.9% に PTTM が認められたとの報告がある<sup>2)</sup>。

PTTM を合併する癌は、腺癌が多いとされている。原発巣は胃癌が多いとされ、19 例の PTTM の症例を検討し、11 例が胃癌、2 例が肺癌であったとの報告や<sup>1)</sup>、9 例の PTTM を検討し、5 例が胃癌、その他は肺癌、腎細胞癌、膵臓癌であったとの報告がある<sup>4)</sup>。我が国における PTTM は本症例を含め、18 例が報告されている (Table 2)<sup>3)5-20)</sup>。16 例が腺癌であり、原発巣は 11 例が



**Fig. 3** Autopsy findings of the lung. (A) Histological findings of the lung tumor demonstrate squamous cell carcinoma (human enteric [HE],  $\times 200$ ). (B) Tumor embolism, recanalization, and fibrocell intimal proliferation are observed in the small pulmonary arteries (HE,  $\times 100$ ). (C) Tumor embolism, recanalization, and fibrocell intimal proliferation are observed in the pulmonary arterioles (HE,  $\times 200$ ).

**Table 2** Previous reports of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in Japan

Author	Age/sex	Primary cancer	Histologic type	Treatment	Prognosis after diagnosis of PTTM	Year
Sato	50/M	Gastric cancer	Adenocarcinoma	Chemotherapy	Diagnosed by autopsy	1995
Kinuya	70/F	Gastric cancer	Adenocarcinoma	None	Diagnosed by autopsy	2002
Chinnen	62/M	Gastric cancer	Adenocarcinoma	None	Diagnosed by autopsy	2005
Nishikata	52/M	Gastric cancer	Adenocarcinoma	None	Diagnosed by autopsy	2005
Hara	17/M	Gastric cancer	Adenocarcinoma	Unknown	Diagnosed by autopsy	2005
Miyano	64/F	Gastric cancer	Adenocarcinoma	Chemotherapy	Alive, 6 months	2007
Suzuki	38/M	Gastric cancer	Adenocarcinoma	Anticoagulant	Diagnosed by autopsy	2007
Noguchi	69/M	Gastric cancer	Adenocarcinoma	None	Death, 10 days	2008
Uruga	46/F	Lung cancer	Adenocarcinoma	Chemotherapy	Alive, 6 months	2008
Takahashi	33/M	Gastric cancer	Adenocarcinoma	Anticoagulant	Diagnosed by autopsy	2009
Hazeki	52/F	Unknown	Adenocarcinoma	Anticoagulant thrombolysis	Diagnosed by autopsy	2009
Ota	67/F	Unknown	Adenocarcinoma	Anticoagulant	Diagnosed by autopsy	2009
Uruga	53/M	Salivary duct carcinoma	Carcinoma ex-pleomorphic adenoma	Anticoagulant	Diagnosed by autopsy	2010
Yasui	56/M	Gastric cancer	Adenocarcinoma	Chemotherapy	Diagnosed by autopsy	2011
Ishiguro	65/M	Unknown	Adenocarcinoma	Chemotherapy	Alive, 3 months	2011
Takezaki	49/M	Gastric cancer	Adenocarcinoma	None	Diagnosed by autopsy	2011
Yamaguchi	59/F	Ovarian cancer	Adenocarcinoma	Anticoagulant thrombolysis	Diagnosed by autopsy	2012
Haga	63/M	Lung cancer	Squamous cell carcinoma	None	Diagnosed by autopsy	2012

PTTM, pulmonary tumor thrombotic microangiopathy; M, male; F, female.

胃癌であった。

PTTM を合併した扁平上皮癌の報告は、我が国ではみられなかった。海外では、子宮頸癌<sup>1)</sup>と肛門管癌<sup>2)</sup>が報告されているが、肺扁平上皮癌の報告は認められなかった。PTTM は扁平上皮癌では合併しにくいのであろうか。PTTM の病変形成には VEGF-A が関与していると報告されている<sup>4)</sup>。VEGF-A は血管新生に関わると考えられており<sup>22)</sup>、肺癌において予後不良因子とされている<sup>23)</sup>。肺癌において VEGF-A の発現を組織別に検討した報告では、肺腺癌で 26.1% に、肺扁平上皮癌で 44.9% に発現していたと報告されている<sup>24)</sup>。VEGF-A の発現の有無では、PTTM を合併した扁平上皮癌の報告が少ない理由は説明できない。

我が国の 18 症例の PTTM において、生前に確定診断しえた症例は 4 例であり、診断方法は TBLB<sup>11)18)</sup>、CT ガイド下肺生検<sup>12)</sup>、胸腔鏡下肺生検<sup>10)</sup>であった。4 例のうち、全身状態が比較的良好であった 3 例で化学療法が施行され<sup>10)12)18)</sup>、全例軽快していた。剖検にて確定診断された症例は 14 例であるが、凝固線溶系の異常、心臓超音波検査の右心負荷、造影胸部 CT の肺動脈内の明らかな血栓の欠如、肺血流シンチグラフィの多発性の欠損像などの所見から、多くの症例で PTTM を生前から疑っていた。14 例のうち全身状態が比較的良好であった 2 例で化学療法が施行され<sup>5)17)</sup>、全身状態が不良であった 12 例のうち 6 例で抗凝固療法や血栓溶解療法が施行されていたが<sup>3)13)~16)20)</sup>、効果は乏しかった。本症例は入院後、急速な酸素化障害がみられてから 6 日間で死亡した。急速な酸素化障害の原因として、肺血栓塞栓症、PTTM などを疑ったが、本人、家族とも精査を希望せず best supportive care のみで対応した。生前に診断のため、心臓超音波検査、造影胸部 CT、肺血流シンチグラフィを施行すべきであったと考えられたが、全身状態が不良であり、化学療法など積極的治療の適応はなかったと考えられた。

肺扁平上皮癌による PTTM の 1 例を経験した。肺扁平上皮癌患者においても、経過中急速な呼吸不全がみられた場合には、PTTM の合併を考慮する必要があると考えられた。

謝辞：本例の診断につき、病理所見をご指導いただきました日産厚生会玉川病院病理科、三浦妙太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: 587-92.
- 2) Hibbert M, Braude S. Tumor microembolism pre-

senting as "primary tumor hypertension". *Thorax* 1997; 52: 1016-7.

- 3) 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* 45; 2007: 560-5.
- 4) 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: 679-84.
- 5) Sato Y, Marutsuka K, Asada Y, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Pathol Intern* 1995; 45: 436-40.
- 6) Kinuya K, Yamanouchi K, Terahata S. Diagnosis: pulmonary tumor thrombotic microangiopathy developing cor pulmonale. *Ann Nucl Med* 2002; 16: 220.
- 7) 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 Intern* 2005; 55: 27-31.
- 8) 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: 1306-11.
- 9) Hara A, Ichinoe M, Ogawa T, et al. A microscopic adenocarcinoma of the stomach with pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in 17-year-old male. *Pathol Res Pract* 2005; 201: 457-61.
- 10) Miyano S, Izumi S, Takeda Y, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 597-9.
- 11) 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. *日呼吸会誌* 2008; 46: 493-6.
- 12) 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: 928-33.
- 13) Takahashi F, Kumasaka T, Nagaoka T, et al. Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma. *Pathol Int* 2009; 59: 752-6.
- 14) 榎本暢子, 小林和幸, 山本正嗣, 他. 原発不明癌による Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 症例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 1030-5.
- 15) 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. *日呼吸会誌* 2009; 47: 518-23.

- 16) 宇留賀公紀, 藤井丈士, 黒崎敦子, 他. 耳下腺多形腺腫由来癌による Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 剖検例. 日呼吸会誌 2010; 48: 463-8.
- 17) 安井秀樹, 赤松泰介, 中村祐太郎, 他. 早期胃癌による pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の 1 例. 日呼吸会誌 2011; 49: 122-7.
- 18) 石黒 卓, 高柳 昇, 安藤正志, 他. 化学療法が有効であった Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 例. 日呼吸会誌 2011; 49: 681-7.
- 19) 竹崎彰夫, 新井 徹, 井上義一, 他. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy による急性呼吸不全を呈し, 血清 vascular endothelial growth factor-D の上昇を認めた胃癌の 1 剖検例. 日呼吸会誌 2011; 49: 890-6.
- 20) 山口 航, 中屋順哉, 小嶋 徹, 他. 卵巣癌によると思われる pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 剖検例. 日呼吸誌 2012; 1: 231-6.
- 21) Tapp E, Ralston A. Thrombotic microangiopathy associated with squamous carcinoma. *Br Med J* 1969; 25: 209-10.
- 22) 渋谷正志. VEGF とその受容体による血管新生・透過性亢進の機構. 渋谷正志編. 癌と血管新生の分子生物学. 東京: 南江堂. 2006; 27-36.
- 23) Donnem T, Andersen S, Al Shibli K, et al. Prognostic impact of notch ligands and receptors in non-small cell lung cancer. *Cancer* 2010; 116: 5676-85.
- 24) Donnem T, Al Saad S, Al Shibli K, et al. Inverse prognostic impact of angiogenic marker expression in tumor cells versus stromal cells in non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6649-57.

### Abstract

#### An autopsy case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with lung squamous cell carcinoma

Takahiro Haga<sup>a</sup>, Mizuki Fukuoka<sup>a</sup>, Mizuo Morita<sup>a</sup>, Kouhei Cho<sup>a</sup>, Masatoshi Kurihara<sup>b</sup> and Sirou Ozawa<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Nissan Tamagawa Hospital

<sup>b</sup>Pneumothorax Research Center, Nissan Tamagawa Hospital

<sup>c</sup>Nissan Tamagawa Clinic

A 63-year-old male developed left chest pain in January 2009 and sought treatment at another hospital in February 2009. A large amount of pleural effusion was found, but the diagnosis was not confirmed. The patient remained under careful observation in an outpatient setting. Chest CT revealed a tumor shadow in the left lobe, and it was diagnosed as squamous cell carcinoma by aspiration cytology of a right supraclavicular lymph node in December 2009. He was referred to this hospital in February 2010 and underwent chemotherapy. It was unsuccessful, and he died in September 2010. The autopsy findings revealed squamous cell carcinoma of the lung, primarily in the left lower lobe and pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM). There are no reports of PTTM being caused by lung squamous cell carcinoma, and this is therefore considered to be a valuable case.