

●症 例

急速な経過をたどった pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 剖検例

鈴木 学¹⁾²⁾ 木田 恵子²⁾ 伊藤 永喜²⁾ 野村浩一郎²⁾

要旨：症例は 38 歳男性で、全身倦怠感、食思不振、体重減少、咳嗽、労作時呼吸困難を主訴に来院し、精査目的で入院予定としていたが、その間に呼吸困難感が増悪し緊急入院。原因不明の低酸素血症認め、急速に呼吸不全が進行し入院後約 30 時間で心停止となった。剖検にて胃体部に隆起性病変を認め、組織診で悪性細胞が検出し、胃癌と診断。また肺動脈の拡大、さらには右心負荷を示唆する右心系の拡張を認め、病理組織では pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (以下 PTTM) に合致する①小動脈線維性内膜肥厚②腫瘍塞栓③血栓の器質化および再疎通像認めており、胃癌による PTTM と診断された。急速に進行する肺性心を呈する場合、鑑別疾患として腫瘍塞栓および PTTM を念頭に、肺動脈血細胞診にて悪性細胞検出を試みることを、PET にて悪性腫瘍の存在の検討、また積極的に胃内視鏡検査を施行し原発巣の検索を行う必要があると考える。

キーワード：急性呼吸不全、肺性心、肺腫瘍塞栓、PTTM、胃癌

Acute respiratory failure, Cor pulmonale, Pulmonary tumor embolism,
Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM), Gastric cancer

緒 言

pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (以下 PTTM) は主に胃癌などの腺癌に関連した病態で、悪性腫瘍剖検例の 0.9~3.3% に認められると報告¹⁾²⁾されている。

Herbay らは 3,300 連続剖検例中 21 症例 (3.3%) を PTTM と診断し、うち 11 例の原発巣は胃癌であり組織型では印鑑細胞癌や粘液癌が 13 例 (62%) に認められたと報告している。また本邦では田村²⁾らの報告で 318 剖検中 3 例 (0.9%) を PTTM と診断されている。文献的に我々が調べ得た範囲では、いずれも生前の確定診断例の報告はなく、数日間の急速な経過で死亡となり剖検により診断に至っていた。PTTM は特異的な身体所見に乏しく、短期間のうちに低酸素血症、肺性心が進行し、短期間に急変する症例が多く、今回我々の経験した症例も、急速な経過をたどり入院後約 30 時間で急性呼吸不全から死亡に至った。その後の剖検にて胃癌の存在が判明し、それに伴う PTTM と診断した。貴重な症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：38 歳、男性。

主訴：全身倦怠感、食思不振、体重減少、咳嗽、呼吸困難。

既往歴：特記すべき事なし。

家族歴：特記すべき事なし。

嗜好歴：喫煙：40 本/日 18 年間 current smoker.

アレルギー歴：なし。

ペット：ネコを約 1 年飼育。

住居歴：マンション、築約 10 年 (鉄筋)。

職業歴：自動車工場勤務。

現病歴：平成 13 年 6 月初めより咳嗽、血痰、約 8kg の体重減少、6 月中旬より労作時呼吸困難を認めていた。自覚症状の増強のため近医受診し、感冒の診断で処方を受けるが症状改善なく、平成 13 年 7 月 5 日当科外来を受診し胸部 X 線およびまん性粒状影を認め、胸部単純 CT にて縦隔リンパ節腫脹が疑われた。仕事の関係から同日の入院が難しいということで、その後入院精査の予定を立てていたが、翌日の 7 月 6 日夕方に急速に呼吸困難が増悪したため、救急外来受診し急性呼吸不全の診断で緊急入院となった。

入院時現症：意識清明、体温 36.2℃、脈拍 130/分・整、血圧 100/60、呼吸数 40 回/分と著明に増加、SpO₂ は 96% (3L mask) であった。眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、末梢のチアノーゼなし、末梢浮腫も認め

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		BAG (3LMask)	
WBC	12,300/ μ l	Alb	3.6 g/dl	pH	7.496
RBC	450×10^4 / μ l	AST	20 U/l	pO ₂	79.9 Torr
Hb	12.8 g/dl	ALT	26 U/l	pCO ₂	26.3 Torr
Ht	39.4%	LDH	202 U/l	HCO ₃	19.9 mmol/l
MCV	88.0 fl	ALP	443 U/l	B.E.	1.9 mmol/l
MCH	28.4 pg	γ -GTP	43 U/l	SaO ₂	96.9%
MCHC	32.5 g/dl	CPK	69 IU/l		
Plt	20.8×10^4 / μ l	CK-MB	66 IU/l		
		AMY	41 IU/l		
		BUN	21.0 mg/dl		
		Cre	0.71 mg/dl		
		Na	131 mEq/l		
		K	4.7 mEq/l		
		Cl	98 mEq/l		
		Glu	172 mg/dl		
		CRP	12.67 mg/dl		

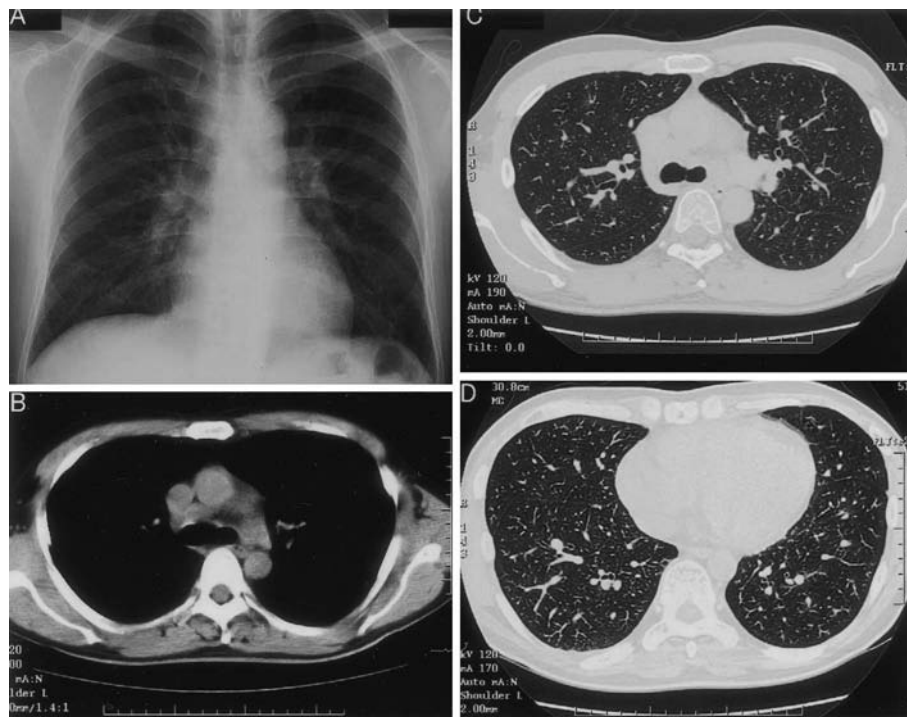


Fig. 1 Chest X-ray film on admission revealed PA dilatation (A). Chest CT showed mediastinal lymphadenopathy, enlargement of the pulmonary artery (B) and multiple small nodules in many lobes. Thin section CT revealed dilatation of the peripheral pulmonary arteries (C, D).

ず、表在リンパ節も触知しなかった。胸部聴診上、心雑音、肺雑音は認めず、腹部は平坦かつ軟であり、神経学的異常所見を認めなかった。

入院時検査所見：(Table 1) 白血球、CRP の上昇、軽度貧血を認め、3L/分の酸素吸入下で PaCO₂ 26.3Torr、PaO₂ 79Torrであった。心電図では II 誘導で軽度 P 波増高を認めた。T 波の陰性化は認めなかった。心エコーは休日のため施行できなかった。

画像所見：胸部単純 X 線 (Fig. 1A) では両側下肺野優位に小粒状影を認め、肺動脈の軽度拡張を認めていた。胸部 CT (Fig. 1B, C, D) では、造影はしていないが、縦隔条件では気管前リンパ節の腫脹が疑われ、肺野条件ではびまん性小粒状影を呈していたが、明らかな腫瘤影は認めなかった。

入院後経過：入院当初 O₂ 3L mask で SpO₂ 90% 台を維持していたが、翌日にかけて徐々に呼吸困難感の増強

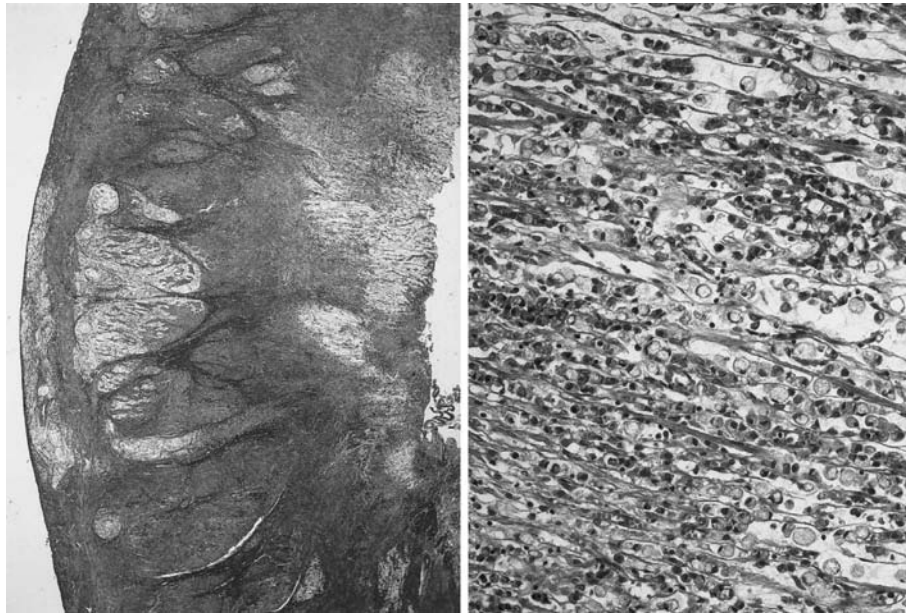


Fig. 2 HE stain shows gastric carcinoma in the gastric corpus. A lot of tumor cells take the form of so-called singnet ring cell carcinoma. This was a form of poorly differentiated adenocarcinoma.

を認め、酸素流量を増加させて対応していた。急性呼吸不全の原因として①粟粒結核②肺血栓塞栓症③悪性腫瘍等の鑑別を挙げ治療にあたった。

抗生剤として入院時より Azithromycin 500mg の内服に加え、抗結核薬 3 剤投与 (INH+REP+EB)、さらには data 上脱水が疑われたため補液 1,500ml を施行した。肺塞栓症に対してヘパリンによる抗凝固療法も行った。第 2 病日にはさらに呼吸困難感、チアノーゼが増強し、酸素流量の増加が必要であった。夜間ポータブルトイレ移動後に呼吸困難感が増強し、排便後ベッドに自力で移動後に心肺停止 (23:40) で発見され、心肺蘇生施行(気管内挿管、心臓マッサージ、epinephrine&sodium bicarbonate 投与)するも自己心拍再開せず翌 1:06 に永眠となった。

剖検所見：解剖時、胃体中部に 3.5×3cm 大の白色の肥厚隆起する腫瘍病変が認められ、病変内には、粘液の貯留する領域が散見された。多くの腫瘍細胞は、淡明で豊富な細胞質と細胞膜に押し付けられた扁平な核を持つ、いわゆる singnet ring cell の形態をとっており、一部では小胞巣を呈する低分化型腺癌の形態をとる腫瘍細胞も認められた (Fig. 2)。

肺は重量が、左 300g・右 350g で、剖面上、白色顆粒状の病変が散在性に存在していた。組織学的には、中枢側には血栓や腫瘍栓は認めず、亜区域支以下の肺泡周囲の小動脈や細動脈レベルにおいて、器質化を伴う血栓形成や腫瘍栓が多数認められた。また血栓を伴う小動脈では線維性の内膜肥厚像を認め、一部は再疎通像も呈していた (Fig. 3)。また、右肺門リンパ節や縦隔リンパ節に

遠隔転移である腫瘍細胞を認めたが、肺野末梢のリンパ路系には腫瘍は認めず、癌性リンパ管症の所見は認められなかった。心臓は、心筋梗塞を疑う所見なく、軽度の右心室の拡大を認めた。以上より、胃癌による脈管侵襲に伴い、肺内に多数の腫瘍塞栓および血栓形成が生じたため、急速に進行する右心負荷及び急性の呼吸不全を来し、入院後約 30 時間と短期間に死に至ったものと診断した。

考 察

肺腫瘍塞栓症の臨床経過は亜急性から急性の経過を呈し、本症例のように入院後短期間で死亡する症例¹⁸⁾もある。亜急性から急性の肺性心を呈するため、肺血栓塞栓症との鑑別が難しく、生前診断がつかずに剖検にて診断されることが多い。悪性腫瘍に伴う肺腫瘍塞栓症は悪性腫瘍疾患剖検例の 2.4~26% に認められ³⁾⁴⁾、そのうち肺腫瘍塞栓症が直接死因となる場合は 2.8% と報告されている¹⁾。

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy は、胃癌などの腺癌に関連した病態で、1990 年に Herbay らが確立した疾患概念¹⁾であり肺動脈腫瘍塞栓症の特殊な型として位置づけられている。組織学的な特徴としては①小動脈線維細胞性内膜肥厚、②腫瘍塞栓、③血栓の器質化、再疎通像である。画像上は、主要な肺動脈に血栓や塞栓が見られず、肺実質領域での明らかな腫瘍形成が認められないこと、肺血流シンチにおいては両肺野にびまん性の微細な欠損像が見られること⁵⁾、が挙げられる。本症例では血管内の血栓が多数認めていたことが、

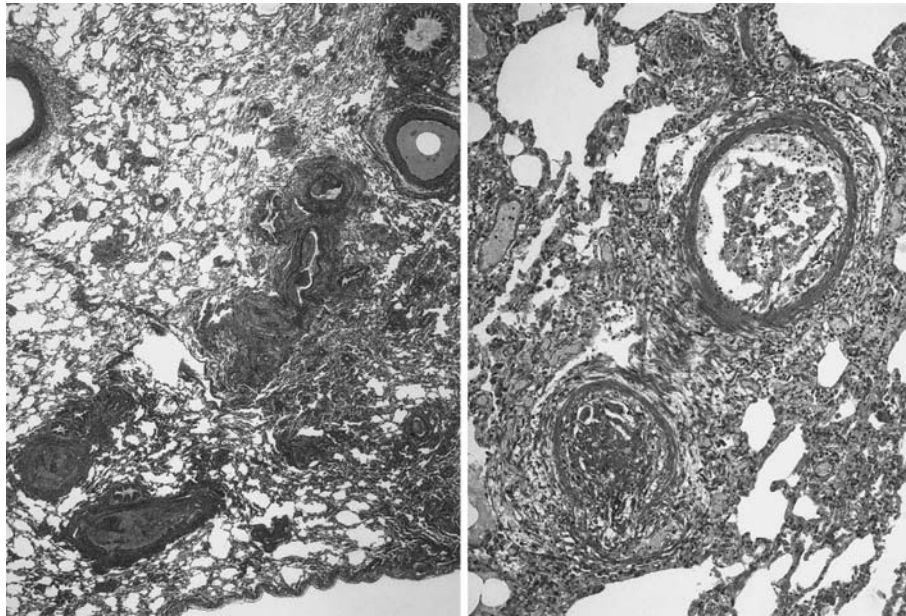


Fig. 3 Lung specimen showed tumor and thrombotic embolisms in many sites in the pulmonary artery. There were extensive fibrotic tumor embolisms along with fibrocellular intimal proliferation and thrombus formation in the small arteries.

Table 2 Reported cases of PTTM in Japan

	Year	Cases	Primary	Histologic type	Author
①	1994	42 year-old male	stomach	Adenocarcinoma (signet)	Sato Y et al ⁶⁾
②	1997	29 year-old female	stomach	Adenocarcinoma (signet)	Igarashi S et al ⁷⁾
③	1997	48 year-old female	stomach	Adenocarcinoma (poor)	Shimoyama N et al ⁸⁾
④	2000	42 year-old male	stomach	Adenocarcinoma (mucinous)	Saito K et al ⁹⁾
⑤	2000	50 year-old male	stomach	Adenocarcinoma (signet)	Onoda N et al ¹⁰⁾
⑥	2002	70 year-old female	stomach	Adenocarcinoma (poor)	Kinuya K et al ¹¹⁾
⑦	2003	53 year-old male	stomach	Adenocarcinoma (scirrhous)	Suzuki M et al ¹²⁾
⑧	2004	68 year-old male	stomach	Adenocarcinoma (tubular)	Saito I et al ¹³⁾
⑨	2005	24 year-old male	stomach	Adenocarcinoma (signet)	Kanzaki Y et al ¹⁴⁾
⑩		72 year-old female	gallbladder	Adenocarcinoma (tubular)	
⑪	2005	62 year-old male	stomach	Adenocarcinoma (poor&mucinous)	Chinnen K et al ¹⁵⁾
⑫	2005	52 year old male	stomach	Adenocarcinoma (signet)	Nishikata R et al ¹⁶⁾
⑬	2005	17 year old male	stomach	Adenocarcinoma (signet)	Hara A et al ¹⁷⁾

本症例での CT 上の末梢のびまん性小粒状影を呈していたものと推測される。本症例は、臨床病態を考えた場合、癌性リンパ管症²⁷⁾との鑑別が問題になるが、病理検体からは肺内リンパ管に明らかな腫瘍細胞を認めず、血管内に認める状態であったこと、また PTTM に特徴的な繊維性内膜肥厚の所見が癌性リンパ管症には認められないことから否定的と考えられる。

わが国では、我々が、文献的に調べた範囲では、PTTM の症例は過去 13 例の報告（会議録は除く）があり内、

胃癌が 12 例、胆嚢癌 1 例であり、過去の報告と同様に胃癌が多かった。男：女 = 9：4 で年齢は 17 から 72 歳で平均は 43.6 歳であった^{6)~17)} (Table 2)。

PTTM の進展経路は (1) 大静脈系へ腫瘍が直接に浸潤し右心系から肺動脈に至る経路 (2) 腫瘍が所属リンパ管を通じ、胸管から上大静脈より右心系を經由し肺動脈に進展する経路が考えられている⁴⁾⁷⁾⁸⁾¹¹⁾。胃癌はリンパ管浸潤が多いことから (2) の形式により急性の経過を辿ったものと思われる。本症例に関しても、末梢のり

ンパ路には明らかな腫瘍は認めなかったものの、右肺門リンパ節や縦隔リンパ節に腫瘍細胞を認めていた。剖検にて診断した固形悪性腫瘍に伴う肺血栓塞栓症と肺腫瘍塞栓症群の比較検討では、臨床徴候として、咳嗽が肺腫瘍塞栓症群 (47% vs 14%; $p=0.02$) で、不整脈が肺血栓塞栓症群 (64% vs 29%; $p=0.02$) で、それぞれ有意差を認めたが、それ以外の臨床徴候、検査成績、合併症に明らかな相違を認めなかった²¹⁾という報告があり、やはり生前の診断の難しさを裏付ける結果と考える。

肺腫瘍塞栓症の原因は、肺癌を含め肺に転移するすべての癌、特に肝臓癌、腎癌を含めた腺癌に起こりうるとされている。胃癌がもっとも多いという報告もあれば、別の報告では乳癌が30%と多く肺癌、前立腺癌が続き、胃癌は全体の9%を占めていたという報告¹⁸⁾もある。

担癌状態では、凝固・線溶物質の産生や放出の過剰などによる凝固系の亢進のため、静脈血栓塞栓症の危険が増すとされており、担癌患者での静脈血栓症の1~11%とされている²⁰⁾。そのため、死因については、腫瘍の脈管侵襲に伴い、肺動脈内に多数の腫瘍塞栓および血栓形成が生じたため、急性の肺性心から呼吸不全を来した可能性が示唆される。

肺動脈腫瘍塞栓症の確定診断は、開胸肺生検や経気管支生検が必要とされているが、最近の報告では肺動脈血細胞診を実施し悪性細胞を検出することにより上記の診断が可能とする報告もみられる²²⁾²³⁾。PTTMはそれ自体まれな病態であり、生前の診断は困難とされているが、原因不明の進行性の肺性心に対しては、PTTMも鑑別診断にあげるべきである。急性肺性心を呈する症例で、胸部CTにて肺血栓症を否定でき、微細粒状影や縦隔リンパ節腫大を認め、腫瘍マーカーの上昇、心エコー上の右心負荷の所見、肺血流シンチでびまん性の微細な欠損像を呈する場合は、可能な限りSGカテーテルによるPA圧や右心室圧を測定し、さらには肺動脈血細胞診にて悪性細胞の検出を試みることや、PETにて悪性腫瘍の存在の可能性の検討を行うこと²⁴⁾、が有用と考える。さらに、過去の文献的報告では、PTTMの背景疾患は胃癌であるものがほとんどのため、PETに加え積極的な胃内視鏡検査を検討²⁵⁾²⁶⁾することで生前の確定診断に結びつく可能性があると考えられる。

謝辞：病理解剖をしていただいた静岡医療センター心臓血管外科部長の梅本先生、病理診断をしていただいた同センター病理部関戸先生に深謝いたします。

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) 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) Kane RD, Hawakins HK, Miller JA, et al. Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnea. *Cancer* 1975; 36: 1473—1482.

4) Winterbauer RH, Elfenbein IB, Ball WC Jr. Incidence and clinical significance of tumor embolization to the lung. *Am J Med* 1968; 45: 271—290.

5) Crane R, Rudd TG, Dail D. Tumor microembolism: pulmonary perfusion pattern. *J Nucl Med* 1984; 25: 877—880.

6) Sato Y, Marutsuka K, Asada Y, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Pathol Int* 1995; 45: 436—440.

7) 五十嵐誠治, 川口隆憲, 星 暢夫. 胃粘膜内癌が広範囲なリンパ節, 骨盤, 卵巣に転移しPTTMで死亡した1例. *胃と腸* 1997; 32: 861—865.

8) 下山則彦, 石館卓三. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy を認めた胃癌の1剖検例. *病院病理* 1997; 15: 61.

9) 齊藤 建, 石田晶子, 大杉 直, 他. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) で死亡した胃癌の1剖検例. *日胸臨* 2000; 59: 632—635.

10) 小野田登, 岡本弘幸. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy による肺高血圧を呈した胃癌の1剖検例. *診断病理* 2000; 17: 153—155.

11) Kinuya K, Yamanouchi K, Terahata S. Diagnosis: pulmonary tumor thrombotic microangiopathy developing cor pulmonale. *Ann Nucl Med* 2002; 16: 220.

12) 鈴木 勝, 越智小枝, 鈴木良夫. 剖検により診断しえた Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1例. *内科* 2003; 92: 593—595.

13) 齊藤生朗, 瀧和 博, 安井英明, 他. 特発性門脈圧亢進症を背景とした pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の1剖検例. *診断病理* 2004; 21: 58—61.

14) 神崎由起子, 城幸 督, 横山健介, 他. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の2剖検例. *診断病理* 2005; 22: 21—24.

15) 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 Inter* 2005; 55: 27—31.

16) 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.

17) 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—461.
- 18) 久良木隆繁, 小林英夫, 永田直一, 他. 胃癌による広範な肺腫瘍塞栓のため入院後 20 時間で死亡した 1 剖検例. *日胸疾会誌* 1997 ; 35 : 641—643.
- 19) Bassiri AG, Haghghi B, Doyle RL, et al. Pulmonary tumor embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 155 : 2089—2095.
- 20) Minna LD, Bunn PA Jr. Paraneoplastic syndromes. In: De Vita VT Jr, Helman S, Rosenberg SA, ed. *Cancer: principles and practice of oncology*. 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1989 ; 1920—1940.
- 21) Goldhaber SZ, Dricker ED, Buring JE, et al. Clinical suspicion of autopsy-proven thrombotic and tumor pulmonary embolism in cancer patients. *Am Heart J* 1987 ; 114 : 1432—1435.
- 22) Bhuvaneshwaran JS, Venkitachalam CG, Sandhyamani S. Pulmonary wedge aspiration cytology in the diagnosis of recurrent tumor embolism causing pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 1993 ; 39 : 209—212.
- 23) Masson RG, Ruggieri J. Pulmonary microvascular cytology. *Chest* 1985 ; 88 : 908—914.
- 24) Yasuda S, Ide M, Fujii H, et al. Application of positron emission tomography imaging to cancer screening. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 1607—1611.
- 25) Stahl A, Ott K, Weber W, et al. FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas; correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003 ; 30 : 288—295.
- 26) 井出 満, 伊藤 哲, 宇野公一, 他監: FDG-PET がん検診ガイドライン 2004, 日本核医学会・臨床 PET 推進会議編: 2004.
- 27) Harold JT. Lymphangitic carcinomatosa of the lungs. *Q J Med* 1952 ; 21 : 353—360.

Abstract

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by signet ring cell carcinoma in gastric cancer

Manabu Suzuki¹⁾²⁾, Keiko Kida²⁾, Eiki Ito²⁾ and Koichiro Nomura²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, International Center of Japan

²⁾Department of Respiratory Medicine, Shizuoka Medical Center

This case involved a 38-year-old man who was referred to our hospital with general fatigue, appetite loss, weight loss, cough and exertional dyspnea. Within a couple of days, he was admitted due to advanced dyspnea and general fatigue. Severe hypoxemia was identified and acute right heart failure developed on admission. Treatment was initiated using oxygen, antibiotics and heparin sodium, but the patient died of sudden cardiopulmonary arrest 30 h after admission. Autopsy revealed advanced gastric cancer and widespread tumor embolism together with fibrocellular intimal proliferation and thrombus formation in the small arteries. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) with gastric cancer was diagnosed. PTTM is characterized by widespread fibrocellular intimal proliferation of the small pulmonary arteries and arterioles in patients with metastatic carcinoma. Microscopic pulmonary tumor emboli frequently occur in patients with malignant tumors, but very few cases of PTTM have been reported. PTTM should be considered in the differential diagnosis of acute dyspnea or pulmonary hypertension. In cases of acute cor pulmonal, the existence of malignant cells can be examined using pulmonary arterial wedge aspiration cytology where feasible, in addition to positron emission tomography with F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, which can be used to investigate certain primary tumors and associated metastatic disease. The suitability of gastroendoscopy to screen for malignancies should be examined.