

## ●症 例

## 腹膜癌治療後に発症した

## pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 剖検例

吉井 悠<sup>a</sup> 清水健一郎<sup>a</sup> 渡辺 翔<sup>a</sup>  
高木 正道<sup>a</sup> 富永 光敏<sup>b</sup> 桑野 和善<sup>c</sup>

要旨：症例は 56 歳女性。2008 年（54 歳時）に原発性腹膜癌の診断で手術および化学療法を施行し、以後再発なく経過していた。2010 年 6 月に呼吸困難を主訴に東京慈恵会医科大学附属柏病院受診し、急性呼吸不全のため緊急入院となった。心臓超音波検査にて推定右室収縮期圧 72 mmHg と著明な肺高血圧を認めた。胸部造影 CT では塞栓所見は認めず、特発性肺動脈性肺高血圧症が疑われ PGI<sub>2</sub> 誘導体療法、抗凝固療法を施行した。しかし急速に呼吸不全が進行し、入院後 48 時間で死亡した。肺病理組織学的所見では、びまん性に肺最少動脈内に多発微小腫瘍塞栓を認め、膠原線維増生による内膜の肥厚を認めた。腫瘍細胞は腹膜癌手術検体と同一の漿液性腺癌であり、腹膜癌再発による pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) と診断した。原発性腹膜癌による PTTM は過去に報告がなく非常にまれであり、文献的考察を加え報告する。

キーワード：PTTM, 肺腫瘍塞栓, 原発性腹膜癌, 肺高血圧, 漿液性腺癌

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, Pulmonary tumor embolism,  
Primary peritoneal cancer, Pulmonary hypertension, Serous adenocarcinoma

## 緒 言

pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は、胃癌などの悪性腫瘍患者において肺末梢の細動脈、細小動脈への腫瘍塞栓に引き続き、腫瘍塞栓部での凝固亢進と内膜線維細胞性肥厚により肺動脈内腔の狭小化や閉塞をきたし、肺高血圧に至る病態である<sup>1)2)</sup>。急速に呼吸不全を発症し、救命困難となる<sup>3)</sup>。今回、原発性腹膜癌による PTTM の 1 剖検例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：56 歳，女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：54 歳時 原発性腹膜癌。術後化学療法後。

2008 年に東京慈恵会医科大学附属柏病院産婦人科にて原発性腹膜癌と診断。腹式単純子宮全摘術，両側付属器切除術，体網切除術，骨盤リンパ節郭清，ダグラス窩腹膜切除術を施行した。病理組織型は serous surface papillary adenocarcinoma，術後進行期分類は pTIIc-N1M0，FIGO IIIC であった。術後化学療法を 6 コース施行し，化学療法後再発所見を認めず，腫瘍マーカー CA125 も正常範囲内で経過した。2009 年に CA125 120 U/ml と上昇したため positron emission tomography (PET)-CT を施行したが，再発所見は認めなかった。今回，呼吸器症状出現直前の定期検査でも再発所見は認めなかった。

現病歴：2010 年 6 月上旬（56 歳時）より呼吸困難が出現した。徐々に増悪し体動困難となったため，症状出現後 3 日目に当院救急外来を受診した。同日，急性呼吸不全の診断で緊急入院となった。

内服薬：なし。喫煙歴：なし。

入院時現症：意識清明。身長 157 cm，体重 55 kg，体温 36.8℃，血圧 154/102 mmHg，脈拍 130 bpm・整，呼吸回数 20 回/min，酸素飽和度 90%（室内気吸入下）。眼結膜貧血なく，眼球結膜黄染なし。口唇にチアノーゼを認めた。胸部聴診上，心音 II 音の亢進は聴取せず，心雑音，肺雑音は認めなかった。腹部は平坦・軟。表在

連絡先：吉井 悠

〒201-8601 東京都柏江市和泉本町 4-11-1

<sup>a</sup> 東京慈恵会医科大学附属第三病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 循環器内科

<sup>c</sup> 東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器内科

(E-mail: y.yoshii@jikei.ac.jp)

(Received 24 Nov 2011/Accepted 1 Feb 2012)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	6,000/ $\mu$ l	AST	62 IU/L	CRP	0.3 mg/dl
Neutro	82.4%	ALT	82 IU/L	Tumor marker	
Lymph	14.7%	LDH	365 IU/L	CA125	146 U/ml
Mono	2.7%	ChE	265 IU/L	CEA	2.1 ng/ml
Eosino	0%	T-Bil	0.4 mg/dl	CA19-9	13 U/ml
Baso	0.2%	ALP	271 IU/L	Blood gas analysis	
RBC	$4.39 \times 10^6$ / $\mu$ l	$\gamma$ GTP	71 IU/L	(room air)	
Hb	13.8 g/dl	TP	6 g/dl	pH	7.497
Ht	39.1%	Alb	4 g/dl	PaCO <sub>2</sub>	24.9 Torr
PLT	$14 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	25 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	61.3 Torr
Coagulation		Cr	0.89 mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	18.9 mmol/L
PT	72%	Na	136 mEq/dl	BE	-2.6 mmol/L
APTT	27.7 s	K	4.2 mEq/dl	SaO <sub>2</sub>	90.9%
D-dimer	1.9 $\mu$ g/ml	BNP	867 pg/ml		
FDP	5 $\mu$ g/ml				

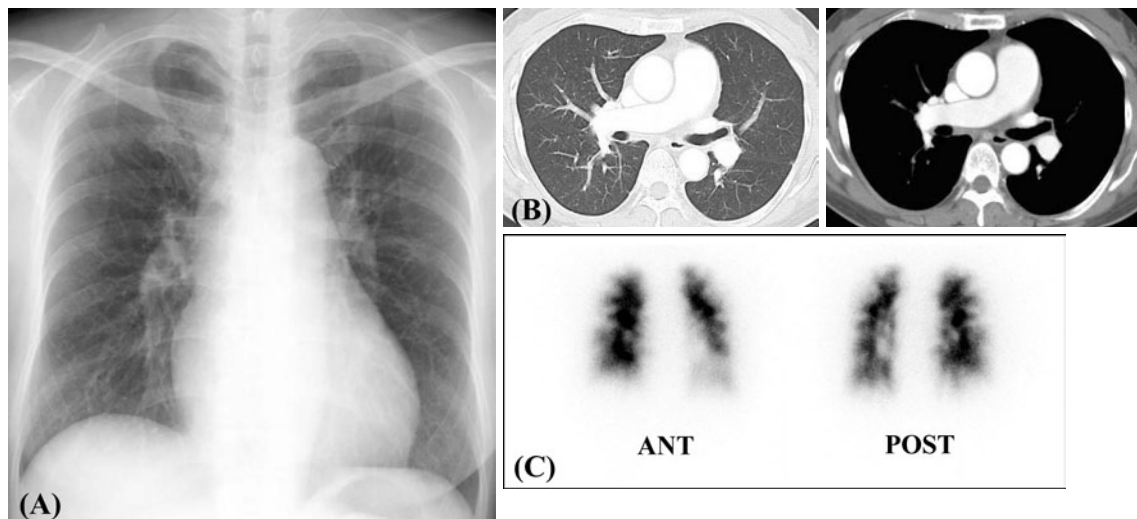


Fig. 1 Chest X-ray, chest enhanced CT scan, and <sup>99m</sup>Tc-MAA lung perfusion image on admission. (A, B) There are no abnormal findings other than pulmonary artery enlargement. (C) The <sup>99m</sup>Tc-MAA lung perfusion images show multiple peripheral defects.

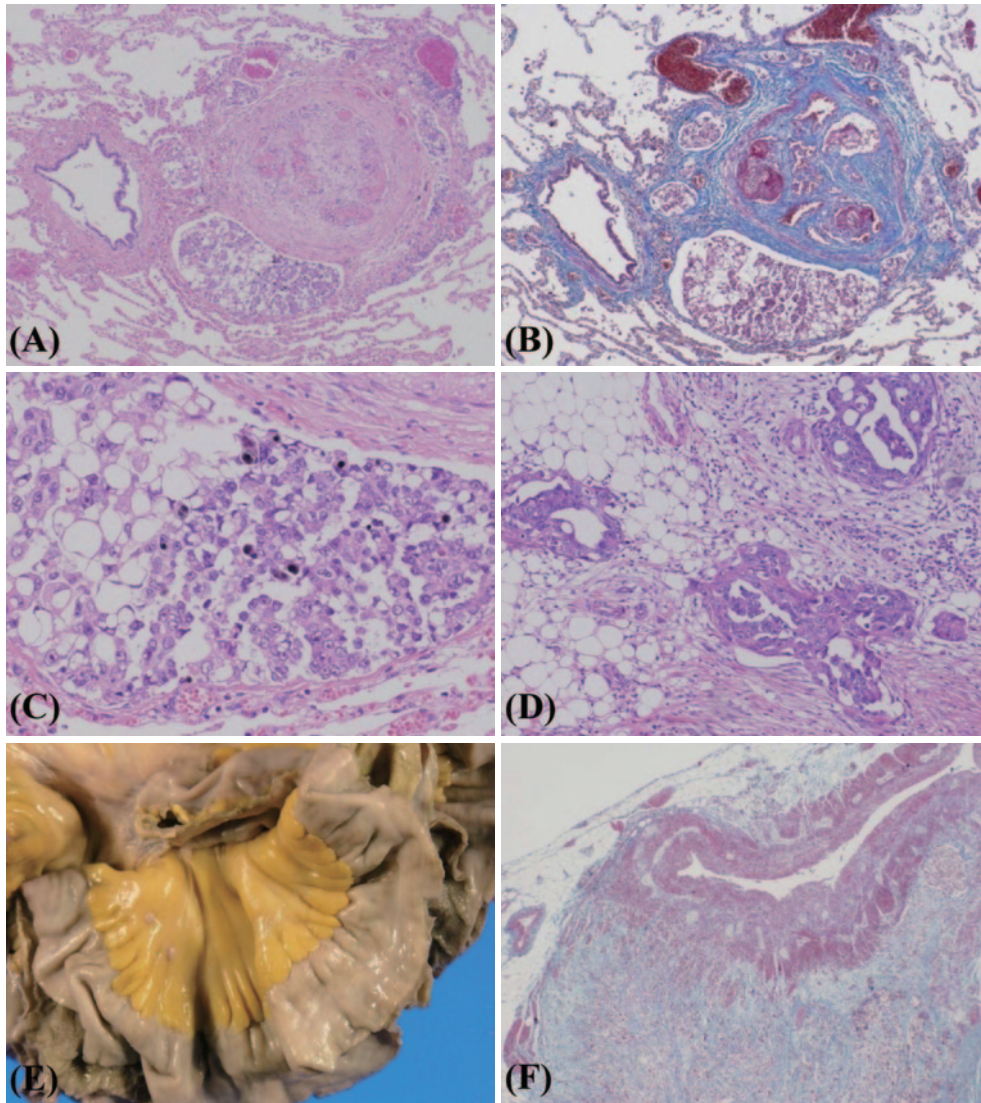
リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見：血液検査では D-dimer 1.9  $\mu$ g/ml, CA125 146 U/ml, BNP 867 pg/ml と上昇を認めた。血液ガス分析（室内吸入気下）では低酸素血症を認めた (Table 1)。心電図では洞性頻脈、肺性 P 波、S<sub>1</sub>Q<sub>m</sub>T<sub>m</sub> パターンを認めた。心臓超音波検査では推定右室収縮期圧 72 mmHg と右心負荷所見を認めたが、シャント性心疾患、左心疾患は認めなかった。

画像検査：胸部単純 X 線写真では心胸郭比の拡大と中枢側肺動脈の拡張を認めた。胸部造影 CT 縦隔条件では肺動脈の拡張を認めたが肺動脈塞栓像は認めず、肺門、縦隔リンパ節腫大も認めなかった。<sup>99m</sup>Tc-MAA 血流シ

ンチグラフィーでは両側肺野末梢に楔状多発欠損像を認めた (Fig. 1)。腹部造影 CT では腹腔内に腹膜癌転移を疑わせる病変は認めなかった。下肢造影 CT では深部静脈血栓は認めなかった。

入院後経過：心臓超音波検査にて顕著な右心負荷所見を認めたが、肺血栓塞栓症や膠原病、睡眠時無呼吸症候群を示唆する病歴や所見は認めなかった。直前の定期検査では再発所見を認めなかったため当初は腹膜癌の関与は乏しいと考え、右心負荷所見の原因が不明であり特発性肺動脈性肺高血圧症も鑑別とし、入院後、酸素療法に加えベラプロスト (beraprost)、ワルファリン (warfarin potassium)、フロセミド (furosemide) を開始した。そ



**Fig. 2** Histological findings. (A) Tumor emboli in the pulmonary arterioles (HE,  $\times 10$ ). (B) Fibrocellular intimal proliferation (Masson,  $\times 10$ ). (C) Tumor cells from the lung specimens obtained at autopsy (HE,  $\times 40$ ). (D) Serous adenocarcinoma cells from the peritoneal cancer surgery specimen (HE,  $\times 40$ ); the cells in (C) and (D) were of the same form. (E) Peritoneal dissemination of cancer cells 1 cm in size. (F) Carcinomatous infiltration to the iliac vein circumference (HE,  $\times 10$ ).

の後も急速に呼吸不全が進行し、第3病日に突然心肺停止に至った。気管挿管、心臓マッサージ、薬物療法などの救急蘇生を行ったが心拍再開せず、入院後48時間という短時間に急激な転帰をたどり死亡した。遺族の同意を得て病理解剖を施行した。

剖検所見：肺重量は左460g、右425gと増加していた。肉眼的に腫瘍塞栓像は認めなかった。肺病理所見では、区域から末梢肺動脈にびまん性に膠原線維を伴った内膜肥厚を多数認めた。内膜の肥厚により狭小化した血管内に異型細胞を伴った塞栓像を認め、血管壁周囲は器質化を示し、塞栓後の再開通を示している内腔も認められPTTMの所見であった。これら異型細胞は2008年腹膜

癌手術検体serous adenocarcinomaと同一の形態であり、以上より腹膜癌再発によるPTTMと診断した(Fig. 2A~D)。周囲リンパ管内に癌細胞を認め、癌性リンパ管症を呈していた。腹腔内は子宮、両側卵巣、大網切除後の状態であった。Douglas窩腹膜、腸間膜に約1cm大の転移性結節を認めた。腹腔内リンパ節浸潤、腸骨静脈壁周囲に転移を認めた(Fig. 2E, F)。心重量345gと増加し、右心室の高度拡張性肥大、左心室の軽度肥大を認めた。

## 考 察

PTTMは1990年にvon Herbayらにより報告された

病態で、胃癌などの悪性腫瘍患者において肺の亜区域枝より末梢の細動脈、細小動脈への腫瘍塞栓に引き続き、凝固能亢進による内膜の線維細胞性肥厚により特徴づけられる病態である<sup>12)4)</sup>。

原発性腹膜癌は原始体腔上皮から発生した腹膜が発生母地と考えられ、大網、横隔膜、腸間膜を含む腹膜中皮、さらには連続性のある卵巣表層上皮から多中心性に腫瘍を形成する全身性疾患である。まれな腫瘍と考えられていたが、近年欧米を中心に増加傾向が指摘されている<sup>5)</sup>。

今回、検索しえた範囲内では原発性腹膜癌によるPTTMを呈した報告は認めなかった。Chinenらは、過去のPTTMの報告を検討した結果、PTTMに関連した最も一般的な組織型は印鑑細胞癌を含む低分化型腺癌であり、頻度が高い原発臓器は胃であるなどの特徴を見出している<sup>6)</sup>。また、mucinous adenocarcinomaに多く発症することも報告されている<sup>17)</sup>。本症例のようにserous adenocarcinomaの腹膜癌にPTTMを発症することはまれではあるが、さまざまな病理組織でもPTTMが起こりうる可能性が示唆された。

肺血流シンチグラフィは肺動脈の血流分布を可視化する検査であり、呼吸器疾患に対し肺血流分布評価目的で施行する<sup>8)</sup>。末梢の区域性の欠損像は慢性肺血栓塞栓症で認められ、非血栓塞栓型の肺高血圧症ではほぼ正常パターンないしは非区域性に不均一の斑状欠損像を認めることが一般的である<sup>9)</sup>。PTTMの肺血流シンチグラフィは末梢側に亜区域性に多発欠損像を認め、両肺に分布する特徴がある<sup>10)11)</sup>。本症例の肺血流シンチグラフィも同様に多発性の末梢欠損像であり、PTTMとして特徴的であった。担癌患者の原因不明の肺高血圧症に対し肺血流シンチグラフィを施行し、末梢側の多発欠損の所見はPTTMが疑われる際に有用であると考えられた。

PTTMの進展経路について、①体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腫瘍が所属リンパ節を介して、胸管から上大静脈より右心系を経由し肺動脈に進展する経路などが考えられている<sup>3)</sup>。本症例では剖検にて腹膜結節と腸骨静脈壁周囲に癌浸潤を認めたため、局所再発が体静脈経由に肺動脈へ血行性転移した可能性がある。また、剖検にて腹腔内リンパ節にも癌が浸潤していたため、リンパ節を介して胸管から上大静脈を経由し肺動脈に進展した可能性もある。剖検所見から本症例のPTTMの進展経路は①、②どちらの可能性も示唆された。腹膜癌局所再発所見に関しては、生前の腹部造影CTおよびPET-CT検査では特定しえなかった。

PTTMの治療に関して原発癌に対する化学療法以外の有効な治療方法の報告は少なく<sup>12)13)</sup>、PTTMに対する

抗凝固療法の効果も限定的であり<sup>1)</sup>、肺高血圧出現後に救命できた症例は少ない<sup>14)</sup>。肺高血圧出現前に化学療法を施行することでPTTMの発症を防ぐことが重要と考ええる。

今回、原発性腹膜癌再発によるPTTMの1剖検例を経験した。腹膜癌によるPTTMは過去に報告がなく非常にまれである。PTTM発症まで再発所見を認めず経過良好と考えられていたが、急速に肺高血圧症を発症し救命しえなかった。原発巣コントロールが良好にもかかわらず、呼吸困難および腫瘍マーカーの上昇を認めた際に再発形式の一つとしてPTTMを念頭に置くべきであると考えられた。

謝辞：本症例の稿をまとめるにあたり貴重なご意見をいただきました東京慈恵会医科大学柏病院病理部 金網友木子先生、東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器内科 河石 眞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) 川本雅司, 藤井丈士. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM). *病理と臨床* 2010; 28(臨時増刊号): 60-1.
- 3) 鈴木 学, 木田恵子, 伊藤永喜, 他. 急速な転帰をたどったPulmonary tumor thrombotic microangiopathyの1剖検例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 560-5.
- 4) 田村厚久, 松原 修. 肺動脈塞栓症 臨床像と病理所見の関係について. *日胸会誌* 1993; 31: 1269-78.
- 5) 卵巣がん治療ガイドライン 2010年版. 日本婦人科腫瘍学会編. 東京: 金原出版. 2010; 109-17.
- 6) 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: 63-8.
- 7) Chinen K, Tokuda Y, Fujiwara M, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in patients with gastric carcinoma: an analysis of 6 autopsy cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 682-9.
- 8) 内山眞幸. 核医学による肺血流評価. *臨床画像* 2009; 25: 1109-21.
- 9) Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, et al. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 1287-95.
- 10) Crane R, Rudd TG, Dail D. Tumor microembolism: pulmonary perfusion pattern. *J Nucl Med* 1984; 25: 877-80.

- 11) 宇留賀公紀, 黒崎敦子, 藤井丈士, 他. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の臨床, 画像, および病理学的特徴. 臨放 2009; 54: 27-32.
- 12) Miyano S, Izumi S, Takeda Y, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. J Clin Oncol 2007; 25: 597-9.
- 13) 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.
- 14) 池田悦子, 久松研一, 宮地克維. 救命しえた PTTM (Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy) の 1 例. Therapeutic Reserch 2008; 29: 1744-6.

### Abstract

#### An autopsy case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy that occurred after surgical treatment for primary peritoneal cancer

Yutaka Yoshii<sup>a</sup>, Kenichiro Shimizu<sup>a</sup>, Sho Watanabe<sup>a</sup>, Masamichi Takagi<sup>a</sup>, Mitsutoshi Tominaga<sup>b</sup> and Kazuyoshi Kuwano<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, The Jikei University Kashiwa Hospital

<sup>b</sup>Department of Cardiology Medicine, The Jikei University Kashiwa Hospital

<sup>c</sup>Department of Respiratory Medicine, The Jikei University School of Medicine

This case is of a 56-year-old woman with a past history of primary peritoneal cancer after surgery and chemotherapies. She was admitted to our hospital with dyspnea. A chest enhanced CT showed no abnormality other than that of pulmonary artery enlargement. Pulmonary hypertension was diagnosed on the basis of an estimated right ventricular systolic pressure of 72 mmHg by cardiac ultrasonography. After admission, she was treated for pulmonary hypertension. However, respiratory failure rapidly worsened, and she died after 48 h of hospitalization. We performed an autopsy in which prominent fibrocellular intimal proliferation of the small pulmonary arteries and arterioles was identified. Tumor emboli were also observed in many places within the arteries and arterioles. Because the tumor cells were the same as the peritoneal cancer cells of the surgery specimen, we diagnosed pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by peritoneal cancer.