

●症 例

肺動脈吸引細胞診で腫瘍細胞を証明した乳癌による肺動脈腫瘍塞栓症の1例

山本 学^{a,b} 高柳 昇^a 石黒 卓^a
 鍵山 奈保^a 清水 禎彦^c 杉田 裕^a

要旨：症例は82歳，女性．8日前より倦怠感，労作時呼吸困難を認め，急速に呼吸困難が増強したため埼玉県立循環器・呼吸器病センターを受診した．胸部単純CTでは小葉間隔壁の肥厚，軽度のすりガラス状陰影，肺動脈拡張を認めた．肺血流シンチグラフィで多発する肺末梢側の欠損を認め，深部静脈血栓症はなかったことから肺動脈腫瘍塞栓症を疑った．肺動脈吸引細胞診を施行して癌細胞を検出したが，原発巣は特定できず急速に肺高血圧症が進行して第14病日に死亡した．病理解剖で乳癌およびその肺転移と診断した．

キーワード：肺動脈腫瘍塞栓症，肺高血圧症，肺動脈吸引細胞診，乳癌

Pulmonary tumor embolism, Pulmonary hypertension, Pulmonary wedge aspiration cytology, Breast cancer

緒 言

肺動脈腫瘍塞栓症 (pulmonary tumor embolism : PTE) は1937年 Brillら¹⁾により，小動脈内に腫瘍細胞が血栓とともに閉塞し急速に肺高血圧症，右心不全に至る疾患として報告された．短期間で呼吸・循環不全に陥るため予後不良であり，胸部CTでも特徴的な所見に乏しく生前に診断することは困難とされる²⁾．今回我々は，乳癌によるPTEの1例を経験した．肺動脈吸引細胞診 (pulmonary wedge aspiration cytology : PWAC)³⁾にて生前に癌細胞を証明でき，本法の有用性が示唆された．文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：81歳，女性．

主訴：安静時の息切れ [Medical Research Council (MRC) 息切れスケール Grade 2]，胸痛．

現病歴：2013年7月初旬より倦怠感と労作時の息切れを自覚し，前医を受診．経皮的動脈血酸素飽和度96% (室内気)であり，感冒と診断された．その後，息切れは

急速に悪化したため，前医受診の8日後に当院を紹介受診，精査目的に同日入院した．

既往歴：高血圧症．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙歴，飲酒歴なし．

身体所見：血圧121/75 mmHg，脈拍85回/min，体温36.7℃，経皮的動脈血酸素飽和度88% (室内気)，結膜に貧血・黄疸なし．表在リンパ節腫大なし．肺音清で副雑音なし．心音純・整で明らかなII音亢進は聴取できず，腹部に明らかな異常を認めなかった．両側下腿に軽度の浮腫を認めた．神経学的に異常所見なし．

入院時検査所見：動脈血ガス分析 (室内気) は PaO₂ 58.4 Torr, PaCO₂ 29.7 Torr とI型呼吸不全を認めた．血液検査では，白血球6,500/μl，C反応性蛋白0.6 mg/dlと炎症反応の有意な上昇は認められず，肝酵素はAST 55 IU/L, LDH 383 IU/Lと軽度上昇，尿素窒素34 mg/dl，クレアチニン1.4 mg/dlと腎機能障害を認めた．D-dimerは3.01 μg/mlと上昇を認めた．胸部X線撮影では軽度の線状影と肺動脈拡張を認めた (図1a)．胸部単純CTでは軽度の小葉間隔壁の肥厚と淡いすりガラス影を認め (図1b)，縦隔条件では肺動脈拡張を認めた (図1c)．腎機能障害のため造影CTは施行できなかった．心臓超音波検査では駆出率75%と明らかな心収縮能の低下はみられず，推定右室収縮期圧は57 mmHgと肺高血圧症が示唆された．超音波検査にて下肢深部静脈血栓はなかった．99mテクネチウム肺血流シンチグラフィ (図1d) では，肺血栓塞栓症を疑わせる区域性の欠損は認めず，両側性に多発する末梢の小欠損像を認めた [Prospective

連絡先：山本 学

〒360-0965 埼玉県熊谷市板井1696

^a埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b長野赤十字病院呼吸器内科

^c埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理診断科
 (E-mail: yamamoto.no9@gmail.com)

(Received 26 Dec 2014/Accepted 27 Apr 2015)

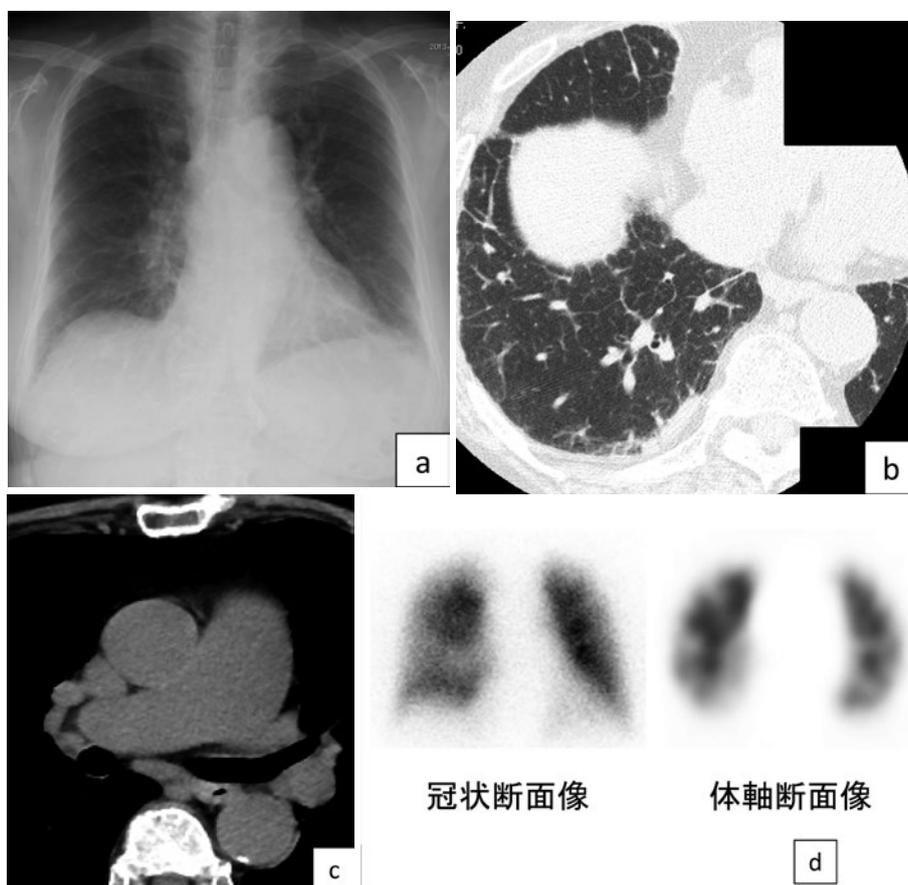


図1 入院時の画像所見. (a) 入院時胸部X線写真. わずかな線状影・網状影, 右第2弓の突出を認める. (b) 入院時胸部単純CT (肺野条件) びまん性に淡いすりガラス状陰影, 小葉間隔壁の肥厚を認める. (c) 入院時胸部単純CT (縦隔条件). 肺動脈の拡張を認める. (d) 99mテクネチウム肺血流シンチグラフィ (冠状断面像, 体軸断面像). 区域性的欠損像はみられず, 肺末梢に斑状の欠損を多数認める (PIOPED分類 Low probability).

Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) 分類⁴⁾Low probability]. 気管支鏡検査では内腔に明らかな異常所見を認めず, 右B5aより施行した気管支肺胞洗浄液 (65/150 ml 回収) では好酸球分画の増加はなく (0.7%), 悪性細胞は認めなかった.

入院後の経過: 血清LDH値が高値であり, 肺血流シンチグラフィで区域性的欠損像はなく, 両側性に末梢の小欠損像を認めたこと, 深部静脈血栓症もなかったことから, 肺血栓塞栓症よりPTEや血管内リンパ腫を強く疑った. 念のためにヘパリン (heparin) 持続投与を開始し, 入院翌日に右心カテーテル検査を行った. 心拍出量は5.41 L/min, 心係数3.69 L/min/m², 肺動脈圧60/20 mmHg (平均肺動脈圧33 mmHg), 肺動脈楔入圧9 mmHgであった. 続いてカテーテルを肺動脈に楔入した状態でPWACを施行したところ, 標本内に低分化で不規則な悪性細胞の集塊を認めた (図2a). 免疫染色では, TTF-1-, CK7+, CK20-, ER-, PgR-, HER2-と, 特定の分化を示唆する所見は得られず, 細胞診のみでは

組織型および原発臓器の同定には至らなかった. 血清の腫瘍マーカーはCYFRA 99.2 ng/mlと高値であり, それ以外ではCA125, sIL-2Rが上昇していた. 癌の原発臓器の検索のため, ¹⁸F-fluorodeoxy glucose (FDG)-positron emission tomography (PET)-CTを施行したが, 脊椎, 腸骨に骨転移を疑う maximum standardized uptake value (SUVmax) 3.5~4.5の集積を認めた以外に有意な集積はなかった. その他, 頭頸部と骨盤部のMRI検査, 上部消化管内視鏡検査, 乳房超音波検査, 便潜血検査など施行したが, 原発巣を示唆する異常所見はなく, 原発臓器の同定には至らなかった.

以上の経過から, 原発不明癌に伴うPTEと診断した. 入院後より急速に血小板減少が進行し, 癌に伴う播種性血管内凝固と考えられた. 全身状態が悪化し (performance status 3), 化学療法は困難と判断した. 心臓超音波検査で推定右室収縮期圧は, 第5病日65 mmHg, 第12病日102 mmHgと経過とともに上昇し, 第14病日に死亡した. 家族の同意を得て病理解剖を行った.

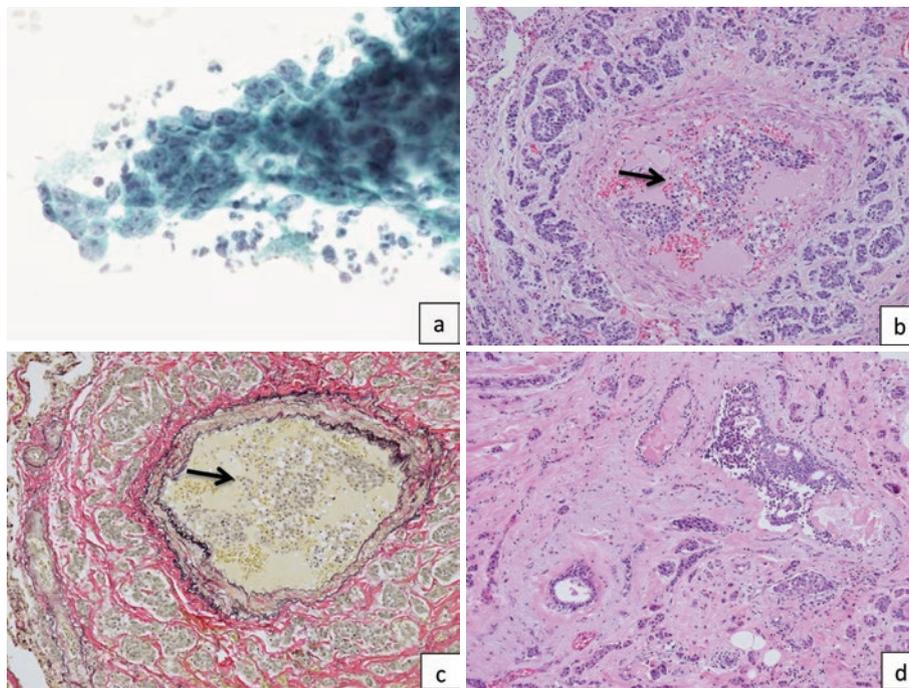


図2 病理所見. (a) 肺動脈吸引細胞診. 上皮性の異型細胞からなる低分化で不規則な悪性細胞の集塊を認める. (b) 剖検で得られた病理組織 [肺, hematoxylin-eosin (HE) 染色, $\times 100$]. 動脈内に癌細胞の塞栓像を認める. 血管内に癌細胞が認められる (矢印). (c) 剖検で得られた病理組織 (肺, Elastica van Gieson 染色, $\times 100$). 血管内に癌細胞が認められ (矢印), 動脈周囲の間質内には多数のリンパ管侵襲像がみられる. (d) 剖検で得られた病理組織 (乳腺, HE 染色, $\times 50$). 乳腺組織内に腫瘍性病変を認め, 乳腺原発の浸潤性乳管癌を考える組織像.

肺の肉眼所見では明らかな腫瘍性病変は認められず, 両側散在性に硬結を認めた. 弱拡大組織像でも病変は散在しており, 通常の肺癌とは異なる所見であった. 強拡大組織像では動脈内やリンパ管内へ癌細胞の侵襲を認め, 動脈周囲の間質内にはリンパ管症の所見が目立っていた (図 2b, c). 脈管内には癌細胞を認めたが, pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) でみられる動脈内膜の線維細胞性肥厚, 血栓の器質化, 再疎通像⁵⁾は認めなかった. 右乳腺組織内に 8 mm 大の腫瘍性病変を認め, 類円形異型細胞が乳頭状, シート状に増殖し, 篩状の管状構造も目立っており, 乳腺原発の浸潤性乳管癌を考える組織像であった (図 2d). 免疫染色では ER, PgR, HER2 いずれも陰性であった. 肺内には原発を思わせる腫瘍はなく, 肺にみられる腫瘍も類円形異型細胞が乳頭状, シート状に増殖し, 一部に篩状の管状構造を伴っていた. 肺と乳腺の腫瘍が同一の組織像であると判断し, 乳癌およびその肺転移と診断した. そのほか, 縦隔リンパ節転移, 椎骨転移, 左副腎転移, 微小な肝転移が認められた.

考 察

PTE では急速に右心不全が進行することや, 血液検査

や画像所見で特徴的な所見が乏しいことから, 生前診断が困難とされる²⁾. 本症例も呼吸不全の急速な進行を認め, 入院第 14 病日に死亡した. 胸部 CT 検査では肺野に異常所見が乏しかったが, 心臓超音波検査では推定右室収縮期圧の上昇が著しく, 肺動脈拡張の所見もあわせて呼吸不全の主座は肺血管内にあると考えた. その後, PWAC にて入院第 2 病日に PTE と診断した. 本症の診断に PWAC が有用であった.

PTE では胸部 CT にて, 末梢の肺動脈に発症した腫瘍塞栓を反映して小葉間隔壁の肥厚, tree-in-bud パターンなどを認めると報告されているが⁶⁾, いずれも本症に特異的な所見ではない. 画像検査のなかでは, 肺血流シンチグラフィにおける, 末梢性の血流欠損像が特徴的とされる⁷⁾. 本症でも同様の所見が認められ, PTE を強く疑う契機となった.

PTE の診断には病理学的な証明が必要である. PTE の診断方法として, 過去には経気管支肺生検⁸⁾, 胸腔鏡下肺生検⁹⁾などが報告されている. しかし本症では受診時すでに肺高血圧症が進行している場合が多く, 肺生検が困難なことが多い. 本例も来院時すでに肺高血圧症を呈しており, 肺生検は困難であった. 一方, 本例では PWAC が本症の診断に有用であった. PWAC は Masson ら³⁾が

羊水塞栓症の診断に用いたのが最初であり、その後には脂肪塞栓症とリンパ管症の診断における有用性が報告されている¹⁰⁾。我が国では太田ら¹¹⁾や伊藤ら¹²⁾、Higoら¹³⁾が本法を用いてPTEを診断しており、本例は4例目である。本法は、Swan-Ganzカテーテルを用いて肺動脈でバルーンを楔入させ、5~10mlほど血液を採取する。当センターでは、過去に本法を施行して腫瘍細胞を証明した際に評価可能な細胞が少なかった経験から、可能であれば20ml以上の血液を採取するようにしている。本法における適切な採血量は不明であるが、肺生検が困難な症例における本法の有用性が示唆された。

PTEの原発巣について、本例は生前に原発巣が同定できず、剖検にて乳癌と診断した。Roberts²⁾らによるPTE 109例の報告では、頻度は乳癌(27%)、胃癌(11%)、肺癌(10%)の順で多かった。我が国の剖検例¹⁴⁾では12例中6例が肝細胞癌、3例が胃癌であり、乳癌は1例もなかった。また、我が国で行われた1,158例の原発不明癌における剖検例の検討において、乳癌の頻度は33例(2.8%)であった。これらの報告から、原発巣の検索において乳癌は重要な臓器の一つであると考えられた¹⁵⁾。生前に原発巣が明らかにできない理由について、原発不明癌は一般に生物学的悪性度が高く発育が速いこと、血行性に広がりやすいことが指摘されている¹⁶⁾。また、転移の仕方も非定型的であり、原発巣が同じであっても生前に原発巣が不明な症例では各臓器における転移の頻度が異なることが報告されている¹⁷⁾。これらの報告から、生前に原発不明癌と診断される癌では癌細胞に何らかの細胞学的な特徴が備わっていることが予想されるが、PTEにおける癌の細胞学的、分子生物学的な検討は十分ではない。PTEの一つであるPTTMにおいて、Urugaらは虎ノ門病院の剖検例を病理学的に見直し、PTTM例の癌細胞では血管内皮成長因子(VEGF)とtissue factorが特徴的に染色されることを報告している⁶⁾。PTEにおける癌細胞の分子生物学的な特徴について、さらなる検討が必要である。

本例はPTEと診断した時点ですでに全身状態が不良であり、化学療法を行えなかった。PTEにおける化学療法の成績をまとめた報告は、我々の調べた範囲では見あたらなかった。一方、我が国におけるPTTM 14例における成績が報告されている¹⁸⁾。それによれば、PTTM発症後に化学療法を施行されたのは4例であり、そのうち3例が軽快した。化学療法を施行しなかった残りの10例は血栓溶解療法、抗凝固療法やステロイド投与がなされたが、状態の改善を認めず呼吸困難出現から半年以内に死亡していた。全身状態が不良である症例に対して化学療法を行うかは慎重に判断すべきであるが、早期に診断し化学療法を開始することが予後を改善させる可能性が

ある。本症の診断方法として、PWACは有用な検査の一つと考えた。

PWACにより生前に診断したPTEの1例を経験した。PTEは生前診断が困難なことが多いが、本症を疑った症例に対してPWACは、肺動脈内の悪性細胞を証明する有用な方法であることが示唆された。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Brill IC, et al. Subacute cor pulmonale. Arch Intern Med 1937; 60: 1043-57.
- 2) Roberts KE, et al. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. Am J Med 2003; 115: 228-32.
- 3) Masson RG, et al. Pulmonary microvascular cytology. Chest 1985; 88: 908-14.
- 4) PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA 1990; 263: 2753-9.
- 5) von Herbay A, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. Cancer 1990; 66: 587-92.
- 6) Uruga H, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: A clinical analysis of 30 autopsy cases. Intern Med 2013; 52: 1317-3.
- 7) Chen WL, et al. Perfusion scan in pulmonary tumor microembolism: report of a case. J Formos Med Assoc 1991; 90: 863-6.
- 8) 野口真吾, 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.
- 9) Miyano S, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. J Clin Oncol 2007; 25: 597-9.
- 10) Bhuvaneshwaran JS, et al. Pulmonary wedge aspiration cytology in the diagnosis of recurrent tumor embolism causing pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 1993; 39: 209-12.
- 11) 太田恭子, 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.
- 12) 伊藤 誠, 他. 吸引肺動脈血の細胞診で診断し得た pulmonary thrombotic microangiopathy の1例. 心臓 2013; 45: 1254-9.
- 13) Higo K, et al. Successful antemortem diagnosis and treatment of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. Intern Med 2014; 53: 2595-9.

- 14) 田村厚久, 他. 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: 1269-78.
- 15) 市島国雄, 他. 原発不明癌; 剖検症例の検討. 癌の臨 1991; 37: 4-10.
- 16) Snyder RD, et al. Adenocarcinoma of unknown primary site. A clinico-pathological study. Med Pediatr Oncol 1979; 6: 289-94.
- 17) Nystrom JS, et al. Metastatic and histologic presentations in unknown primary cancer. Semin Oncol 1977; 4: 53-8.
- 18) 石黒 卓, 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.

Abstract

A case of pulmonary tumor embolism with breast cancer proved by cytological examination of aspirated pulmonary artery blood

Manabu Yamamoto^{a,b}, Noboru Takayanagi^a, Takashi Ishiguro^a, Naho Kagiya^a,
Yoshihiko Shimizu^c and Yutaka Sugita^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^bDepartment of Respiratory Medicine, Nagano Red Cross Hospital

^cDepartment of Pathological Diagnosis, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

An 82-year-old woman was admitted to our hospital because of progressive dyspnea. She had complained of dyspnea for 8 days before admission, and her dyspnea had worsened very rapidly. A chest CT scan showed faint ground-glass opacities, slight diffuse interstitial thickening in both lung fields, and pulmonary artery dilatation. Perfusion scintigraphy showed multiple small perfusion defects throughout both lungs. We suspected pulmonary tumor embolism and performed pulmonary capillary wedge aspiration. Carcinoma cells were detected, but the primary site of the cells was not found upon further investigation. The patient died of progressive respiratory failure caused by pulmonary hypertension 14 days after admission. An autopsy was performed from which we diagnosed breast cancer and metastatic lung cancer. We report this case and review previous reports.