

作成日：平成 27 年 8 月 5 日

東邦大学学術リポジトリ掲載のための学位論文【要約】

氏 名 : 宇 留 賀 公 紀

学位論文 : Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy:

A clinical analysis of 30 autopsy cases

著 者 : Hironori Uruga, Takeshi Fujii, Atsuko Kurosaki,
Shigeo Hanada, Hisashi Takaya, Atsushi Miyamoto,
Nasa Morokawa, Sakae Homma, and Kazuma Kishi

公 表 誌 : Internal Medicine 52 (12) : 1317-1323, 2013

論文の要約 :

目的 : Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)は、特徴的で、頻度の少ない、致死的な肺動脈の腫瘍塞栓である。本研究の目的は、PTTMの病理・免疫組織学的所見に加えて、臨床的特徴を検討することにある。

方法 : 1983年1月から2008年5月まで当院にて病理解剖が行われ、悪性腫瘍から肺動脈腫瘍塞栓をきたした症例を抽出した。続いて、病理プレパラートを検鏡して診断について検討し、免疫組織学的検討を加えた。

結果 : 2,215例の悪性腫瘍を有する連続した病理解剖症例中、30例(1.4%)がPTTMと診断された。もっとも頻度の多い症状は、進行する息切れであった。凝固亢進が、測定を行った全21症例に認められた。胸部CT所見(n=6)は、浸潤影、すりガラス影、多発小結節、tree-in-bud(木の芽状)所見などであった。肺血流シンチグラフィは7例で行われ、6例は多発小欠損像を示した。酸素吸入を開

始してからの生存期間中央値は9日であった。原発腫瘍は胃癌がもっとも多く(n = 18; 60%)、腫瘍組織は腺癌がほとんどを占めた(28/30; 93.3%)。免疫組織学的検討において腫瘍細胞は、血管内皮成長因子が29例中28例で陽性(96.6%)、組織因子が29例全例(100%)で陽性となった。

結論：悪性腫瘍を有する症例で、凝固亢進を伴う呼吸不全をきたし、主要肺動脈に血栓を認めない場合にはPTTMを疑うべきである。本研究におけるPTTM症例の予後は極めて不良であった。血管内皮成長因子や組織因子が、PTTMの病態形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

緒言

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)は、頻度の低い特殊な肺動脈腫瘍塞栓である。病理学的には肺動脈の腫瘍塞栓と線維性の内膜肥厚を有し、臨床的には肺高血圧を伴って、急性または亜急性の呼吸不全を呈する。病態は微小肺動脈の腫瘍塞栓から始まり、続いて局所的な凝固亢進や線維性内膜肥厚が引き起こされる。最終的には、肺動脈の狭窄や閉塞、それによる肺動脈血管抵抗上昇から肺高血圧、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群へと至る。一部の症例においては、生前に転移性肺腫瘍の診断に至らず、原因不明の肺高血圧と診断されてしまうこともある。しかし、これまでのPTTMについての文献は主に病理学的解析または症例報告であり、PTTMの臨床的特徴については十分に解明されていない。そこで今回我々は、病理解剖を行った症例を再検討して、PTTMの病理・免疫組織学的所見に加えて、臨床的特徴を検討することとした。

対象と方法

1983年1月から2008年5月までの間に虎の門病院(東京)では、4,389症例中の解剖が行われていた。その内で2,215例が悪性腫瘍を有しており、575例の肺癌と283例の胃癌が含まれていた。我々は悪性腫瘍を有している症例の病理解剖報告書に肺腫瘍塞栓と記載がある症例を検索し、それらの症例の病理プレパラートを検鏡した。PTTMの診断はHerbayらの報告した病理学的特徴、すなわち肺動脈の腫瘍塞栓、線維性の内膜肥厚、血栓器質化および再疎通像を有することに基づいた。

続いて、診療記録に記載された臨床検査結果や画像所見を検討した。胸部 CT は、東芝メディカルシステム株式会社 Aquilion 16 を用いた。

高分解能 CT (HRCT) は、5mm または 10mm ごとに 1mm 厚で再構成された。CT 所見は、1 人の肺を専門とする放射線診断医 (黒崎) により、臨床情報を知らずに独立して診断を行った。免疫組織学的検討にはこれまでに PTTM の病態への関与の可能性が過去に報告されている抗体を選択し、条件は血管内皮成長因子 (VG-1; Delta Biolabs 社製, Gilroy, CA, 米国; 50 倍希釈)、組織因子 (FL295; Santa Cruz Biotechnology 社製, CA, 米国; 200 倍希釈)、胎盤増殖因子 (Abcam 社製, Cambridge, 英国; 500 倍希釈)、血小板由来成長因子 (PDGF; Spring Bioscienc 社製, Pleasanton, CA, 米国; 100 倍希釈)、オステオポンチン (X-20; Santa Cruz Biotechnology 社製; 50 倍希釈) とした。症例 29 と 30 については、以前に日本語の雑誌に症例報告して掲載されている。症例 2 については、他院で死亡され当院では病理解剖のみを行っているので、詳細な臨床情報は得ることが出来なかった。また、症例 28 については、検体が十分でなく、免疫組織学的検討は行えなかった。本研究は、虎の門病院の倫理委員会で承認を受けている (No. 525)。

結果

臨床的検討

2, 215 例の悪性腫瘍を伴った病理解剖例の内、170 例 (7. 7%) に肺動脈に腫瘍塞栓を認め、91 例 (4. 1%) が致死的な多発性の腫瘍塞栓であった。また、その中で 30 例 (1. 4%) を PTTM と診断した。PTTM の症例は、男性 19 例、女性 11 例、年齢中央値 58. 5 歳 (範囲 : 34-80 歳) であった。臨床症状は、進行性の呼吸困難 (26 例; 86. 7%)、咳嗽 (20 例; 66. 7%)、血痰 (4 例; 13. 3%) であった (図 1)。D-dimer の上昇は 5 例に、フィブリン分解産物 (fibrin degradation products) の上昇は 21 例に認められた。14 例 (46. 7%) は、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation (DIC)) と診断されていた。血清の血管内皮成長因子は 1 例 (症例 30) で診断されていたが、正常範囲内

(16.5 U/ml 未満)であった。酸素の吸入を開始してからの生存期間中央値は9日(範囲:1-69日)であった。

30例全例において悪性腫瘍は生前に診断されており、3例は原因不明の肺高血圧と診断されていた。PTMの生前診断は、症例29の1例においてCTガイド下肺生検により行われていた。その症例は、カルボプラチンとパクリタキセルなどの化学療法を行い、画像所見の改善を認めた。また、診断後の生存期間も7ヶ月であった。

生理学的検査

心電図検査において、右房または右室負荷を検査した24例中13例で認め(Table 1)、また心臓超音波検査を行った5例中3例で肺高血圧が存在していた。

画像検査

胸部CTは6例で施行され、3例は造影剤が使用され、3例は高分解能CTが行われていた。PTMのCT所見は、浸潤影、すりガラス影、小結節、tree-in-bud(木の芽状)所見であった(Table 1)。造影CTが行われた3例は、急性肺塞栓の所見は認めなかった。肺血流シンチグラフィは7例中6例において多発微小欠損像、残り1例(症例26)は亜区域性の欠損像を認めた。

¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET)は1例(症例29)で施行され、肺癌の原発部位と組織学的にPTMと診断された浸潤影の部分に集積を認めた。

病理解剖所見

原発臓器は、胃18例(60%)、肺5例(16.7%)、食道、肝臓、総胆管、膵臓、乳腺、副鼻腔、耳下腺が各1例(3.3%)ずつであった(Table 2)。組織型は、腺癌28例(93.3%)、腺扁平上皮癌1例(3.3%)、耳下腺多形腺腫由来癌1例(3.3%)で、5例の肺癌は全例が腺癌であった。PTMの頻度は、胃癌全体

で 6.4%(283 例中 18 例)、進行胃癌で 8.1%(223 例中 18 例)、肺癌全体で 0.9%(575 例中 5 例)であった。粘液の産生は 29 例中 20 例(69.0%)で、癌性リンパ管症は 30 例中 18 例で認められた。

免疫組織学的検討

腫瘍細胞における各種抗体の免疫染色陽性率は、血管内皮成長因子は 96.6%(29 例中 28 例)、組織因子は 100%(29 例中 29 例)、胎盤増殖因子は 48.3%(29 例中 14 例)、血小板由来成長因子は 62.1%(29 例中 18 例)、オステオポンチンは 62.1%(29 例中 18 例)であった(Table 2) (Figs. 1, 2)。

考察

我々が調べた限りでは、本論文はもっとも症例数が多く、臨床的特徴に焦点を当てた PTM についての研究である。PTM の生前における診断は極めて困難であるが、担癌症例で呼吸状態が急速に悪化しており、D-dimer や FDP の上昇を伴っていて、胸部造影 CT で太い肺動脈に血栓を認めない症例では、PTM を疑うべきと考えられる。本検討では、症状は進行性の息切れで、検査所見では腫瘍血栓や播種性血管内凝固症候群を反映していると考えられる線溶系の亢進が最も多かった。私達の検討での予後は極めて不良であったが、この結果はこれまでの報告と合致するものであった。今回の症例の中で肺癌の 1 例のみが CT ガイド下肺生検により PTM の生前診断に成功し、プラチナ併用による化学療法により 7 ヶ月の生存を得ることが出来た。この症例を除いてこれまで 5 例が、胸腔鏡下肺生検(1 例)や右心カテーテル検査(1 例)、経気管支肺生検(3 例)により生前に PTM と診断され、うち 2 例が化学療法を受けて数か月の生存が得られている。化学療法により PTM の血管病変が改善するかは分かっていないが、CT 所見は化学療法により改善することが報告されている。PTM を生前に診断する、または疑い、その後の適切な治療につなげることは予後の改善につながると考えられる。

CT や肺血流シンチグラフィ、¹⁸F-FDG-PET は、PTM の症例では様々な非特異的な所見を示す。CT では、浸潤影、すりガラス影、多発小結節影、tree-in-bud(木の芽状)所見を示すことが報告さ

れている。また、これらの所見すべては、今回の検討でも認められた。Tree-in-bud は、通常は感染による気管支炎を示唆する所見であるが、PTTM の症例でも末梢肺動脈の腫瘍塞栓や線維性内膜肥厚により認められることが報告されている。肺血流シンチグラフィは、両肺に多発の小欠損像を示すことが多いとされ、我々の検討でも 7 例中 6 例で同様の所見を認めた。¹⁸F-FDG-PET は今回の検討では 1 例(症例 29)のみに行われ、原発と PTTM の病変の両方に取り込みが認められた。Tashima らは、両肺に多発性の FDG の集積を認めた PTTM の症例を報告している。

PTTM の頻度は、今回の担癌の剖検症例を対象とした検討では 1.4%であった。この結果は、以前に報告されている 0.9%-3.3%と合致するものであった。今回の検討では、原発臓器としては胃が、組織型としては腺癌が最も多かった。Herbay らは、21 例中 19 例が腺癌で、その 19 例中 11 例が胃癌であったと報告しており、この点も今回の検討と合致した。

PTTM の特徴は血管の変化にあり、それらは腫瘍細胞から分泌される様々な分子によって引き起こされると考えられる。これまでの免疫組織学的検討では、血管内皮成長因子や組織因子、血小板由来成長因子、オステオポンチンが PTTM の病態に重要な役割を果たすことが報告されている。血管内皮成長因子は、哺乳類の胎生期の血管発生や、また腫瘍の血管発生に重要な役割を持つ分子である。組織因子は第 VII 因子と結合して凝固系の開始の役割を果たすとともに、腫瘍による血栓症、転移、腫瘍増殖、血管新生に役割を果たしている。PTTM 症例において、血管内皮成長因子や組織因子が腫瘍細胞で発現されていることは多く報告されている。加えて、血小板由来成長因子とオステオポンチンが、PTTM で重要な役割を果たす可能性のある分子と指摘されている。今回の検討では、血管内皮成長因子や組織因子の免疫組織学的検討での陽性率が極めて高く、血小板由来成長因子は比較的低かった。よって、血管内皮成長因子や組織因子が PTTM 形成に重要な役割を果たしていると考えられた。

結論

PTTM 症例の予後は、極めて不良である。また、生前に PTTM を病理学的に確定診断することは極めて難しい。担癌症例で呼吸状態が急速に悪化しており、凝固が亢進している状態で、胸部造影 CT で太い肺動脈に血栓を認めない症例では PTTM を疑うべきと考えられる。また、血管内皮成長因子や組織因子が PTTM 形成機序に重要な役割を果たしていると考えられた。

以上