

学位番号甲第 493 号

学位申請者 : 宇 留 賀 公 紀

主 論 文 : Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: A
clinical analysis of 30 autopsy cases

(肺腫瘍源性塞栓性微小血管症 : 30 剖検例での臨床的
検討)

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

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

論文内容の要旨 :

目的 : Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は、特殊で、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 Herbay らの報告した PTTM の病理学的特徴、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。PTTM 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。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 例に認め、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。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 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。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例で認めた。免疫組織学的検討において腫瘍細胞は、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96.6%(29例中28例)、組織因子100%(29例中29例)、胎盤増殖因子48.3%(29例中14例)、血小板由来成長因子62.1%(29例中18例)、オステオポンチン62.1%(29例中18例)であった。

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PTMを疑うべきである。本研究におけるPTM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、PTM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。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号甲第 493 号	氏 名	宇 留 賀 公 紀
論文審査担当者	主 査	澁 谷 和 俊
	副 査	高 橋 啓
	副 査	島 田 英 昭
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	伊 豫 田 明

論文審査の結果の要旨 :

11月26日(火)14:30-15:30 第2セミナー室(医学部3号館2階)において、書面での事前審査者1名を含む5名の審査者により学位審査を行った。

研究の概要: <目的>は、特殊で、頻度の少ない、致死的な肺動脈の腫瘍塞栓である Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)の臨床的特徴を明確化する。<材料>申請者が所属する施設にて保管されている1983年1月から2008年5月までの剖検例から抽出したPTTM30例(1.4%)がPTTMと診断された。<方法と結果>臨床症状の解析は次の通り。進行性の呼吸困難(26例;86.7%)、咳嗽(20例;66.7%)、血痰(4例;13.3%)。心電図(n=24)上、右房・右室負荷を13例に、また心臓超音波検査(n=5)で3例に肺高血圧を認めた。凝固亢進(n=21)が、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所見などであった。肺血流シンチグラフィ(n=7)では、6例が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。原発臓器は、胃18例(60%)、肺5例(16.7%)。組織型の大半は、腺癌28例(93.3%)。PTTMの合併頻度は、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)。腫瘍細胞の表現型と発現頻度は次の通り。血管内皮成長因子96.6%、組織因子100%、胎盤増殖因子48.3%、血小板由来成長因子62.1%、オステオポンチン62.1%であった。<結論>PTTMの徴候として、凝固系亢進、呼吸不全、および肺動脈血栓塞栓症の欠如の3者の重要性を指摘した。また、腫瘍細胞由来の内皮細胞成長因子が病態に深く関与している可能性を示唆した。

学位公開審査会の質疑応答:

主たる質疑内容は、PTTMの病変分布、検討症例の死因、早期診断法、治療による予後改善の可能性、原発腫瘍組織型による発症頻度の差とその理由、免疫染色の質的評価、検討症例の心重量からなる。申請者は、全ての質疑について適切に応答し、研究の制限や今後の課題について言及した。病変の主座は細動脈レベルであり、肺の末梢にびまん性に分布する。主たる死因は心不全及び呼吸不全で、43.3%の症例では右房・右室の拡張があり、著明な右心負荷が存在し、直接の死因である可能性が示唆された。早期診断は困難であるが、悪性腫瘍治療中、呼

吸困難と線溶系亢進を認めた場合、肺血流シンチグラフィーが有効と考えている。また、生前診断された自験例 8 例中の 7 例は、原発の腫瘍の感受性に基づく化学療法を施行し、最長で 15 ヶ月の生存が得られた。PTTM は低分化腺癌で粘液を産生する癌細胞が誘導し易い病態である。種々抗体を用いた免疫組織学は安定した結果を得難く、特に施設間の比較は不適當なことが多いと理解している。

審議：

先行研究の大半が病理学的解析であった PTTM に対して臨床情報に対する体系的な解析を行った価値ある研究であり、学位授与に値する。