

学位番号甲第 507 号

学位申請者 : いし わたり たか お  
石 渡 誉 郎

主 論 文 : Remodeling of the pulmonary artery induced by metastatic gastric carcinoma: A histopathological analysis of 51 autopsy cases

(胃癌転移による肺動脈構築改変 -剖検例 51 例に関する病理組織学的解析-)

著 者 : Takao Ishiwatari, Yoichiro Okubo, Naobumi Tochigi, Megumi Wakayama, Tetsuo Nemoto, Junko Kobayashi, Minoru Shinozaki, Kyoko Aki, Daisuke Sasai, Yoshiro Yamamoto, Haruo Nakayama, Kazutoshi Shibuya

公 表 誌 : BMC Cancer 14 : 14 (online journal), 2014

論文内容の要旨 :

**背景:** 近年、胃癌細胞が肺動脈内腔に定着・増殖し、内膜線維性肥厚および血栓形成を誘導する予後不良の病態が報告されている。斯様な肺動脈の改築が肺高血圧を招来すると推測されているが、両者の関連について詳細な研究は行われていない。本研究では、肺動脈内腔あるいは内膜に定着した胃癌細胞が肺動脈の構築および血行動態に与える影響を明らかにするために胃癌剖検例を用いて詳細な病理組織学的解析を行った。方法: **1) 解析対象症例:** 東邦大学医療センター大森病院において 1981 年から 2009 年に施行された剖検症例を対象として、剖検記録に「胃癌」と記載されている症例を抽出。肺組織標本を鏡検し、肺動脈内に癌細胞を確認した症例を解析対象とした。**2) 肺動脈の形態解析:** 収集した剖検症例の肺組織標本における肺動脈を撮影し、肺動脈血管径ならびに狭窄率を計測した。測定された肺動脈血管径ならびに狭窄率の相関関係を解析した。**3) 右室壁厚の計測:** 心臓を右心室後壁を三尖弁輪に直交する面で標本化し、標本上の三尖弁付着部位より心尖側へ 1cm 程度離れた部位の近傍 3ヶ所の右室壁厚を測し、平均値を算出した。**4) 肺動脈構築改変に伴う肺高血圧の評価:** Heath-Edward 分類 (心

室中隔欠損の手術適応を評価する、肺動脈構築改変の形態学的分類)で概ね一般化されている閾値に従い、肺動脈径を 100  $\mu\text{m}$  未満、100  $\mu\text{m}$  以上 300  $\mu\text{m}$  未満、300  $\mu\text{m}$  以上に分け、3 つに分類された群ごとに肺動脈狭窄率と右室厚の相関関係を評価した。また、肺動脈狭窄率の 95 %信頼区間における下限値を閾値として設定し、狭窄率が下限値未満の症例群ならびに下限値以上の症例群における右室厚の平均値を分類された血管径群ごとに t 検定を用いて比較した。

**結果: 1) 解析対象症例の収集:** 1981 年から 2009 年に 4612 例の剖検が施行されていた。その内、168 例において剖検報告書に「胃癌」と記載されており、これらの剖検症例における肺組織標本を鏡検した結果、肺動脈内に癌細胞が確認できたのは 51 症例であった。**2) 肺動脈の形態学的解析:** 得られた 51 症例の肺動脈血管径ならびに狭窄率の相関関係を調査した結果、6 症例で正の相関関係、7 症例で負の相関関係が得られ、残りの 38 症例では有意な相関関係を見出せなかった。**3) 右心室厚の計測:** 肺動脈内に癌細胞が確認された 51 症例における右室厚の平均値±標準偏差は 3.14±0.90mm であった。**4) 肺動脈構築改変による血行動態変化の評価:** 血管径群ごとに 95 %信頼区間の下限値未満ならびに以上に症例を分類した結果、各血管群における下限値未満の症例数は 100  $\mu\text{m}$  未満群 31/51 症例、100 - 300  $\mu\text{m}$  未満群 31/51 症例、300  $\mu\text{m}$  以上群 33/51 症例であった。

肺動脈狭窄率と右室厚の相関関係を測定した結果、いずれの群においても肺動脈狭窄率ならびに右室厚の間に有意な正の相関関係が得られた。さらに分類した血管径群ごとに下限値未満群と下限値以上群の右心室厚平均値を検定した結果、いずれの血管径においても下限値以上群は右心室厚が有意に厚かった。**考察:** 胃癌剖検例の約 1/3 において、肺動脈内腔に胃癌細胞を認め、肺動脈狭窄率は症例によって大きく異なっていた。300  $\mu\text{m}$  以上の血管において、肺動脈狭窄率が 95%信頼区間下限値以上である症例は 18 例であり、そのうち 17 例は 300  $\mu\text{m}$  未満の血管でも狭窄率が下限値以上を示していた。このことは、胃癌細胞による肺動脈狭窄が、肺動脈の広い範囲で同時に生じていることを示唆する。Heath-Edward 分類で一般化されている血管径の閾値を用いて肺動脈を 3 群に分類したいずれの血管径群においても、肺動脈狭窄率と右室壁厚は有意な正の相関関係を示していた。そして 95%信頼区間下限値以上の群は下限値未満の群よりも有意に右室壁厚が厚かった。肺動脈内腔に認める胃癌細胞を循環している状態と理解するならば、胃癌細胞は肺動脈内腔を循環するだけでは肺動脈狭窄を生じない。胃癌細胞が肺動脈に定着、増殖し、間質を誘導することにより血管を狭窄させる。ひとたび胃癌細胞が肺動脈に定着、増殖することで肺動脈狭窄が起こり肺高血圧を招来することが示唆された。

**結論:** 胃癌剖検例の約 30%で肺動脈内腔に胃癌細胞が観察された。この内約 40%の症例で胃癌細胞の定着・増殖による線維性内膜肥厚を認めた。この線維性内膜肥厚により肺動脈狭窄の程度と、右室壁厚の間には有意な相関を認めた。よって胃癌細胞が肺動脈に定着・増殖して線維性内膜肥厚を起こし、血管を狭窄させ、肺高血圧を招来することが示唆された。

1. 論文審査の要旨および担当者

学位番号甲第 507 号	氏 名	石 渡 誉 郎
論文審査担当者	主 査	本 間 栄
	副 査	高 橋 啓
	副 査	三 上 哲 夫
	副 査	伊 豫 田 明
	副 査	松 瀬 厚 人

論文審査の結果の要旨 :

目的: 肺動脈内腔あるいは内膜に定着した胃癌細胞が肺動脈の構築および血行動態に与える影響を明らかにするために胃癌剖検例を用いて詳細な病理組織学的解析を行った。対象と方法: 1981年から2009年に施行された4612例の剖検例中、168例に胃癌を認め、これらの内、肺動脈内に癌細胞が確認できた51症例を対象とし、肺動脈血管径ならびに狭窄率の相関関係、肺動脈狭窄率と右室厚の相関関係を解析した。結果: 本研究により次の事柄が病理組織学的に解明された。1) 胃癌剖検例における肺動脈転移の頻度、そして肺動脈構築改変を招来する頻度。2) 従来PTTMは細い血管から病変が進展すると考えられていたが、広い範囲の血管で同時に生じること。3) 肺動脈構築改変により肺高血圧症を生じること。

平成26年4月30日の公開審査会では審査担当者全員から多くの質疑があり、申請者はそのすべてに対し明確かつ的確に回答した。主な質問を記す。肺動脈構築改変のメカニズムは、癌細胞がdirectに作用するのか、indirectに作用するのか? サイトカインなどが関係しているのではないのか? 腫瘍塞栓とPTTMの違いは何か? 血栓の形成と癌の定着、どちらが先か? 肺動脈狭窄率の測定の際に、肺動脈内腔に癌細胞が存在するだけの血管はどう測定したか? 肺動脈における癌細胞の多寡と狭窄率と関連があるか? 検討対象は、弁膜症や間質性肺炎、原発性肺高血圧症を含まないのか? 各症例につき肺は何切片を検索したのか? 肺組織のサンプリングの部位は決めていたのか? 背景肺の検索はどのように行ったか? 肺動脈の病変は、連続性なのか? 肺静脈の変化はどうだったか? 癌性リンパ管症となっている症例が存在するのか? 線維性内膜肥厚が生じた例と、生じなかった例は何が違うのか? 肺動脈狭窄がどの程度あると、臨床的に肺高血圧となるのか? PTTMにおいて胃癌が多い理由は何か? diffuse typeが多い理由は何にか? 胃癌細胞の肺動脈転移が死因の症例なのか? 胃癌末期患者を診る際に何に気を付ければよいか? 血管拡張薬や抗凝固療法は有効か?

この後、審査員による討議が行われ、本研究は胃癌細胞が肺動脈に定着・増殖して線維性内膜肥厚を起こし、血管を狭窄させ、肺高血圧を招来することに関して、その根拠となる知見を病理学的に示した極めて価値ある研究であり、審査員全員が学位に値すると判定した。

