

CASE REPORT

## pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) を合併した肺扁平上皮癌の 1 剖検例

仲村泰彦<sup>1</sup>・佐藤敬太<sup>1</sup>・磯部和順<sup>1</sup>・杉野圭史<sup>1</sup>・羽鳥 努<sup>2</sup>・本間 栄<sup>1</sup>

### An Autopsy Case of Lung Squamous Cell Carcinoma Associated with Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy

Yasuhiko Nakamura<sup>1</sup>; Keita Sato<sup>1</sup>; Kazutoshi Isobe<sup>1</sup>; Keishi Sugino<sup>1</sup>; Tsutomu Hatori<sup>2</sup>; Sakae Homma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, <sup>2</sup>Department of Pathology, Toho University Omori Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — A 40-year-old man was admitted to our hospital with complaint of chronic cough in April 2010. Chest CT showed mediastinal and hilar lymphadenopathy with diffuse ground glass opacities and small nodular lesions. Hypoxemia and pulmonary hypertension rapidly developed. Biopsied specimen of left supraclavicular lymph node showed squamous cell carcinoma consistent with lung cancer (clinical stage; TxN3M0: IIIB) associated with pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM). Although the patient received carboplatin (CBDCA)/paclitaxel (PTX) chemotherapy on 14 days after admission, he died of respiratory failure with rapidly deteriorated pulmonary hypertension, hypoxemia and disseminated intravascular coagulation (DIC) on 21 days after admission. Microscopic appearance of the autopsied lung specimens shows thromboembolic lesions in the transitional pulmonary arteries and muscular pulmonary arteries. The lumens of these pulmonary arteries are narrowed and/or completely obliterated with or without tumor emboli which corresponding to PTTM. We demonstrated a rare case of lung squamous cell carcinoma associated with PTTM.

(JLCC. 2012;52:402-408)

**KEY WORDS** — Lung squamous cell carcinoma, Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, Pulmonary hypertension, Disseminated intravascular coagulation

Reprints: Yasuhiko Nakamura, Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-Nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan (e-mail: toho\_03\_moshi@yahoo.co.jp).

Received May 9, 2012; accepted June 18, 2012.

**要旨** — 症例は40歳男性。咳嗽を主訴に2010年4月に精査入院。胸部CTにて縦隔から肺門リンパ節腫大、びまん性のすりガラス陰影を認め、著明な低酸素血症、肺高血圧症を伴っていた。鎖骨上窩リンパ節生検で扁平上皮癌を認め、pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) を合併した肺癌 (TxN3M0: stage IIIB) が強く疑われた。第14病日にカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法を施行するも、低酸素血症、播種性血

管内凝固症候群、肺高血圧症の増悪を認めた。第21病日に気管内挿管下に人工呼吸管理するも、酸素化の改善なく死亡した。剖検では両肺びまん性に末梢肺動脈内の腫瘍塞栓像、内膜の線維性肥厚を認めPTTMと診断した。肺扁平上皮癌によるPTTMの合併は極めて稀であり報告する。

**索引用語** — 肺扁平上皮癌、肺腫瘍塞栓微小血管症、肺高血圧症、播種性血管内凝固症候群

東邦大学医療センター大森病院<sup>1</sup>呼吸器内科、<sup>2</sup>病理部。  
別刷請求先：仲村泰彦，東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科，〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1 (e-mail: toho\_03\_

moshi@yahoo.co.jp).

受付日：2012年5月9日，採択日：2012年6月18日。

## 緒言

肺腫瘍塞栓微小血管症 (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: PTTM) は、1990 年に von Herbay らによって提唱された病態で、肺の細小動脈壁への多発転移により、血管内膜の線維細胞性増生や局所における血栓形成から、血管内腔の狭小化・閉塞を生じ、肺高血圧症、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) を呈するものである。<sup>1</sup> PTTM は腺癌に伴うものが大部分であるが、今回、扁平上皮癌による PTTM を合併した稀な 1 例を経験したので、剖検所見を含め報告する。

## 症例

症例：40 歳，男性。

主訴：咳嗽，呼吸困難感。

現病歴：2009 年 11 月より咳嗽，労作時呼吸困難が出現し，気管支喘息の診断にて通院するも症状の改善はなかった。2010 年 4 月，胸部 CT にて縦隔，肺門部，腋窩リンパ節腫脹を指摘され，当院精査入院となった。

既往症：特記事項なし。

喫煙歴：2～3 本/日×1 年間。

飲酒歴：機会飲酒。

粉塵曝露歴：なし。

入院時身体所見：身長 179.5 cm，体重 94.2 kg，意識清明，血圧 128/88 mmHg，体温 35.6℃，呼吸数 18 回/分，心拍数 120 回/分・整，performance status (PS) 1，眼瞼

結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，呼吸音異常なし，心雑音なし，左鎖骨上窩に直径 10 mm 大のリンパ節を触知，弾性硬，圧痛を認めず，腹部異常所見なし，下肢浮腫なし。

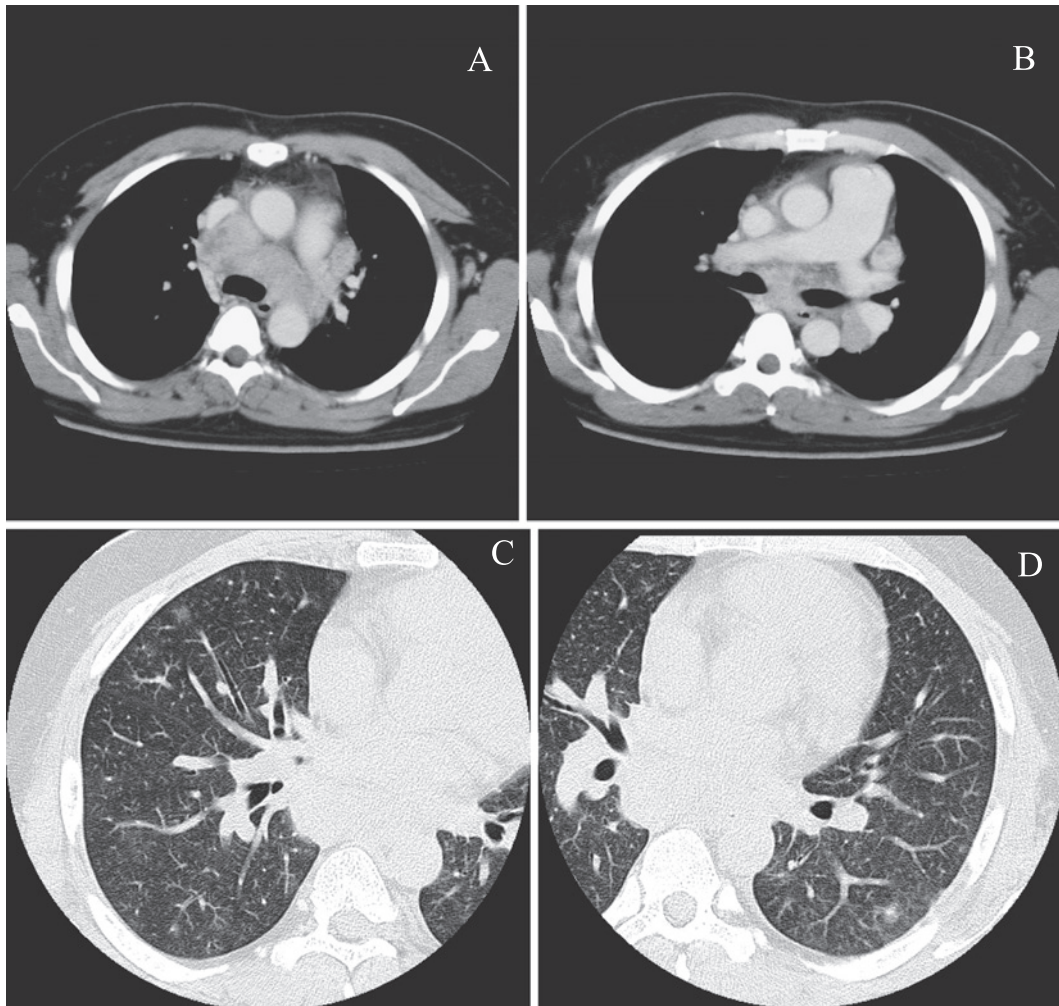
入院時検査所見 (Table 1)：血液検査所見では白血球数が 12600/μl と軽度増加を認め，生化学検査では D-dimer が 52.6 μg/ml，FDP が 130.7 μg/ml と著明な増加



**Figure 1.** Chest radiograph on admission shows diffuse granular shadow in both lung fields with enhancement of pulmonary artery opacities.

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

<Peripheral blood>		<Biochemistry>		<Serology>	
WBC	12600/μl	TP	7.7 g/dl	CRP	0.8 mg/dl
NEUT	74.0%	ALB	4.3 g/dl		
LYMPH	17.0%	T-Bil	2.3 mg/dl	<Blood coagulation>	
RBC	599×10 <sup>4</sup> /μl	D-Bil	0.3 mg/dl	PT INR	1.3
Hb	16.5 g/dl	AST	30 IU/l	APTT	30.7 sec
PLT	19.2×10 <sup>4</sup> /μl	ALT	24 IU/l	D-dimer	52.6 μg/ml
		ALP	256 IU/l	FDP	130.7 μg/ml
<BGA (room air) >		LDH	476 IU/l		
pH	7.466	γ-GTP	21 IU/l	<Tumor markers>	
PaCO <sub>2</sub>	29.7 mmHg	Ch-E	132 U/l	CEA	3.6 ng/ml
PaO <sub>2</sub>	65.9 mmHg	CK	68 IU/l	CA19-9	56.5 U/ml
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21.2 mEq/l	AMY	64 IU/l	SLX	131 U/ml
A-aDO <sub>2</sub>	46.7 mmHg	T-Ch	287 mg/dl	CYFRA	29 ng/ml
		BUN	10.0 mg/dl	SCC	7.8 ng/ml
		Cre	1.00 mg/dl	NSE	49.8 ng/ml
		UA	4.8 mg/dl	S-IL2R	1170 U/ml
		Na	139 mEq/l		
		K	3.9 mEq/l		
		Cl	106 mEq/l		



**Figure 2.** A) B) Contrast enhanced CT scan shows swelling of the mediastinum and hilar lymph nodes without thrombi in the dilated main pulmonary trunk. C) D) High resolution chest CT shows diffuse granular shadows with ground glass opacities and small nodular lesions in both lung fields.

を認めた。腫瘍マーカーは CA19-9, SLX, CYFRA, SCC, NSE, S-IL2R のいずれも軽度増加を認めた。

胸部 X 線検査 (Figure 1)：両肺びまん性のすりガラス状陰影，左第 2 弓の拡大を認めた。

胸部 CT 検査 (Figure 2)：両肺びまん性すりガラス陰影，小粒状病変を認め，縦隔・肺門リンパ節の腫大，肺動脈主幹部の軽度拡張を認めた。

腹部造影 CT 検査：腹腔内リンパ節の腫脹なく，腹腔内及び骨盤内に明らかな腫瘍性病変を認めなかった。

頸部超音波検査：明らかな甲状腺の腫大を認めなかった。

上部消化管内視鏡検査：軽度の十二指腸炎を認めるのみで，食道・胃・十二指腸に明らかな悪性所見を認めなかった。

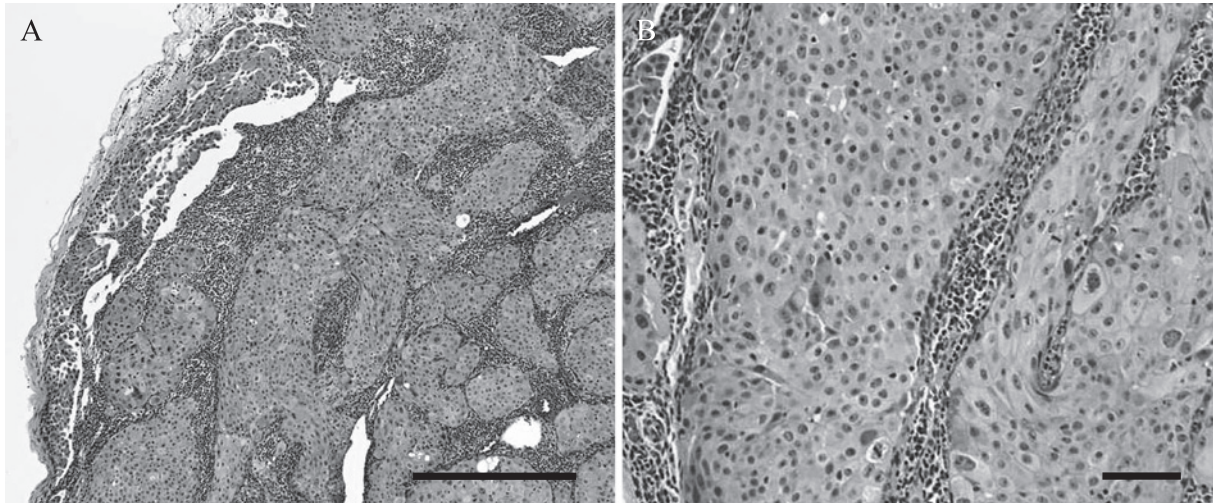
心電図検査：洞調律，心拍数 92 回/分，明らかな伝導障害や，右室負荷所見を認めなかった。

心臓超音波検査：左室壁運動良好，拡張期に軽度の中隔扁平化を認めた。推定肺動脈圧は 53 mmHg と高値であり，右心系の拡大を認めた。また，少量心嚢液貯留を認めた。

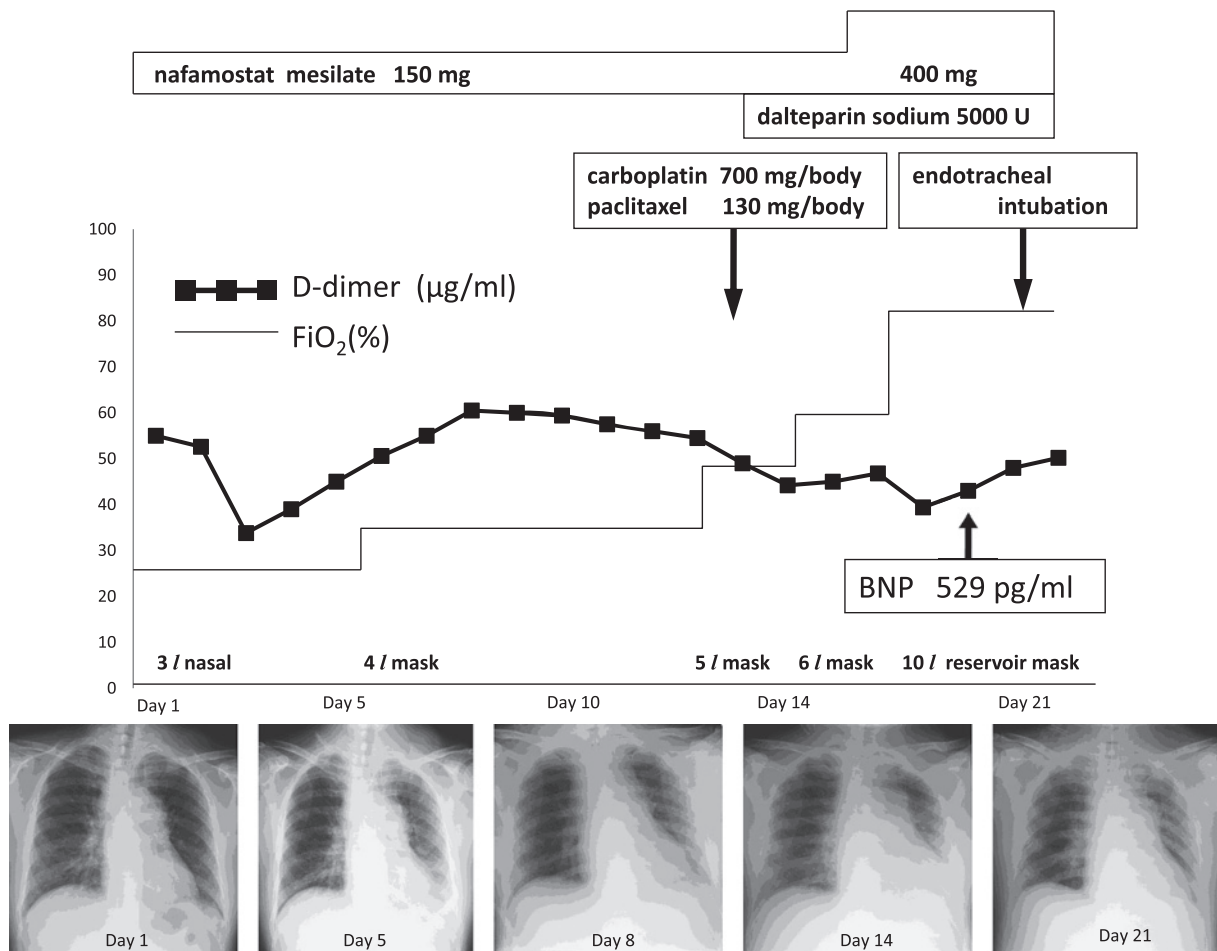
左鎖骨上窩リンパ節生検所見 (Figure 3)：胞巣形成を伴う充実性の腫瘍性細胞の増生を認め，扁平上皮癌と診断した。

以上の検査所見より，PTTM を合併した肺扁平上皮癌 (cTxN3M0：stage IIIB) が強く疑われた。なお，肺血流シンチグラムは患者の容態が不良で施行できなかった。

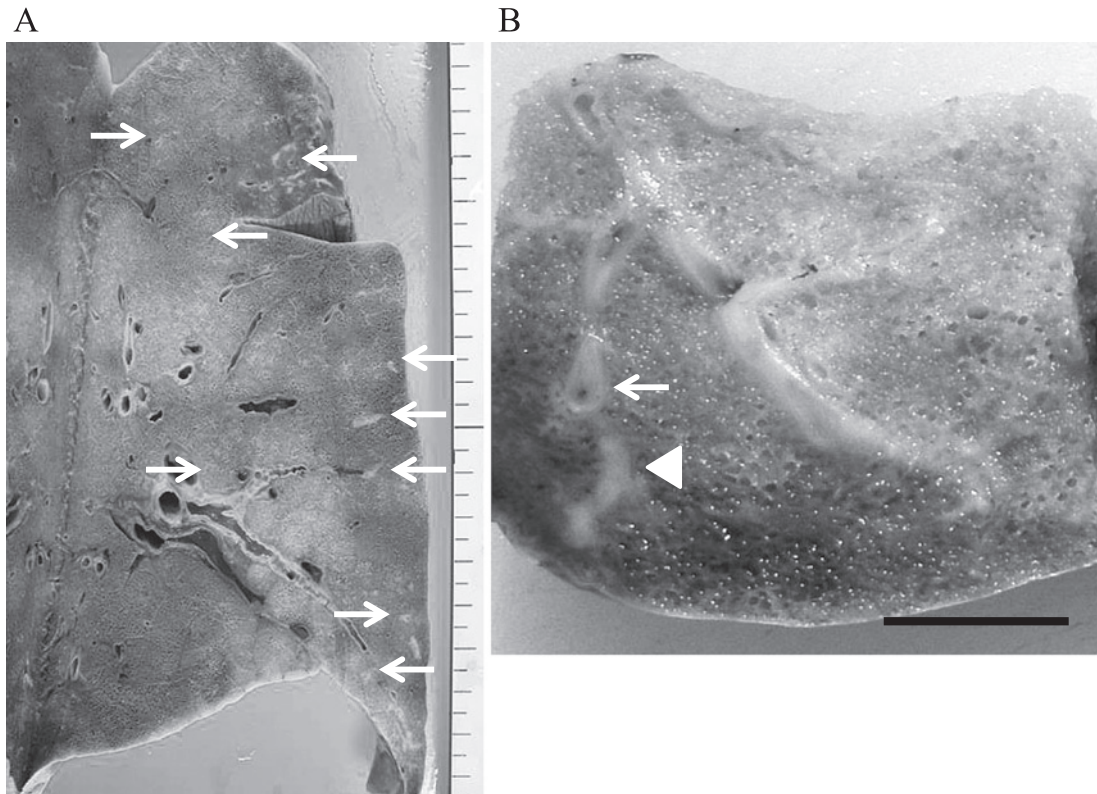
臨床経過 (Figure 4)：入院時より DIC を認めており，メシル酸ナファモスタット 150 mg と新鮮凍結血漿を連日投与した。しかし，症状改善なく，第 14 病日にカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法を施行するも，低酸素血症，DIC，肺高血圧症の増悪を認めた。第 21 病日より気管内挿管下に人工呼吸管理するも，酸素化の



**Figure 3.** A) Microscopic appearance of the left supraclavicular lymph nodes shows proliferation of cancer cells with solid alveolar formation (hematoxylin-eosin stain, scale bar = 1 mm). B) Highly magnified microscopic appearance indicating moderately differentiated squamous cell carcinoma (hematoxylin-eosin stain, scale bar = 50  $\mu$ m).



**Figure 4.** Clinical course.



**Figure 5.** A) Macroscopic appearance of the right lung shows multiple whitish small nodules and funicular lesions (arrows, scale bar: 1 division = 0.5 cm). B) Macroscopic high-power view indicates whitish funicular lesions (arrowhead) along with a bronchiole (arrow, scale bar = 1 cm).

改善なく同日に死亡し、剖検を行った。

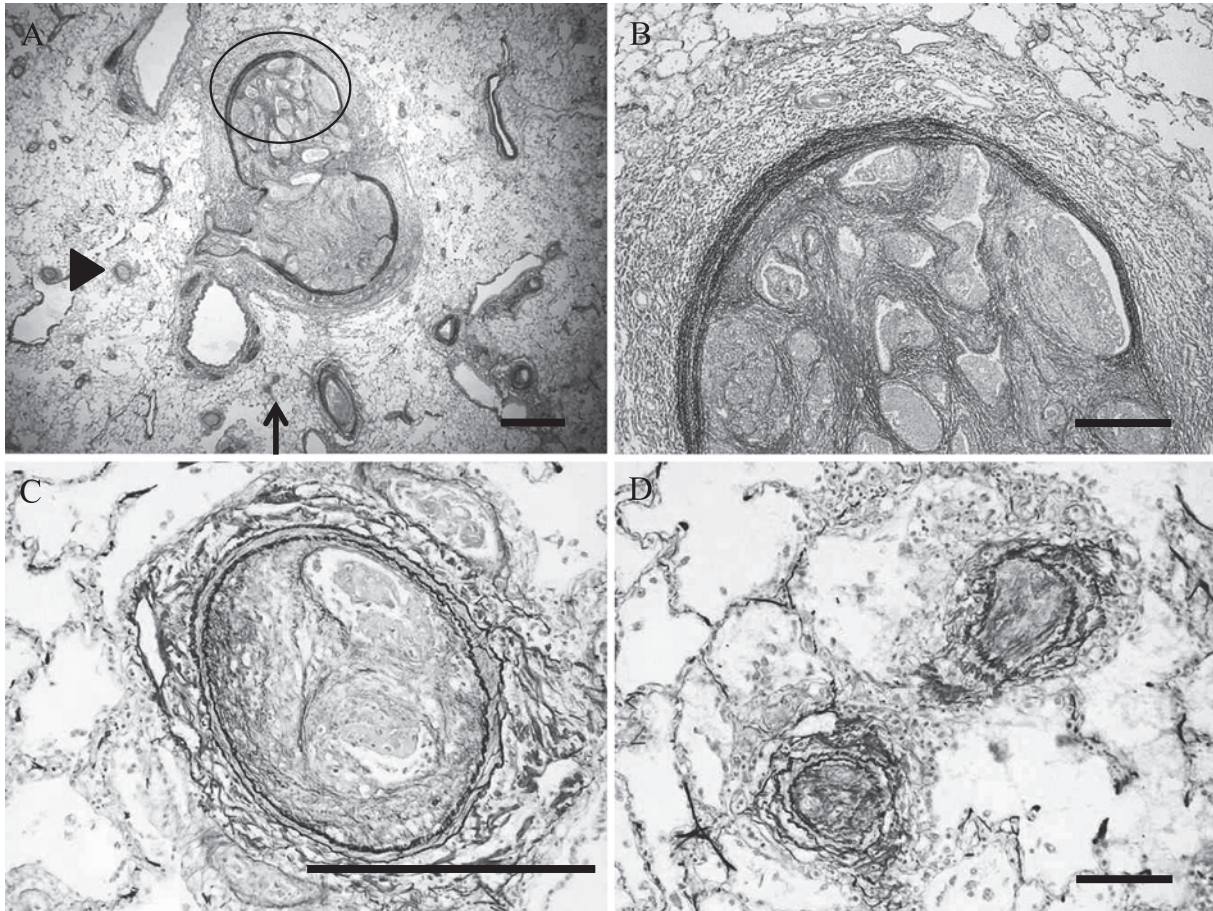
剖検所見：左肺 450 g、右肺 530 g と重量が増しており、断面の肉眼所見では、水腫と出血に加えて、散在性に 3~8 mm 大の白色粒状~索状病変を認めた (Figure 5)。組織学的には、中枢側の肺動脈には血栓や腫瘍塞栓は認めず、3~5 mm 径の移行動脈から内腔が約 100~300  $\mu\text{m}$  の筋性動脈にかけて、多数の血栓塞栓を認めた。血栓塞栓部の内膜は線維細胞性に肥厚し、内腔が偏心性あるいは求心性に高度に狭窄、閉塞しており、一部に再疎通像も認められた。また、内腔は腫瘍塞栓主体のものから、器質化血栓が主体のものまで様々の割合で存在しており、主に多くの筋性肺動脈で、その内腔にフィブリンを伴った癌細胞の集塊が認められた。これらの癌細胞は、左鎖骨上窩リンパ節生検所見と同様の扁平上皮癌であった (Figure 6)。また、内膜肥厚は、比較的新しい器質化病変と内部に膠原線維の増生を伴う古い病変が混在していた (Figure 7)。なお、病変の分布は毛細血管、肺静脈、リンパ管などには認められず、肺動脈領域に広範に広がっていた。他臓器に原発巣は認められなかった。以上より PTTM を合併した肺扁平上皮癌と診断した。

## 考 察

悪性腫瘍に伴う肺腫瘍塞栓症は、固形癌の剖検例の 2.4~26% に認められ、うち腫瘍塞栓が直接死因となる場合は 2.8% と報告されている。<sup>24</sup> von Herbay ら<sup>1</sup>は固形癌の剖検 630 例中 21 例 (3.3%) に肺腫瘍塞栓が認められたとし、さらに PTTM の疾患概念を提唱している。田村ら<sup>5</sup>は、悪性腫瘍剖検 318 例のうち 3 例 (0.9%) において PTTM の所見が認められたと報告している。

von Herbay らが報告した PTTM 21 症例の基礎疾患は、胃癌 11 例、肺癌 3 例、乳癌 2 例、大腸癌、膵臓癌、前立腺癌、肝細胞癌、膀胱尿路上皮癌が 1 例ずつであった。19 例が腺癌で、うち 13 例が粘液産生型の腺癌ないし印環細胞癌であった。特に肺癌の 3 例は全例が粘液産生型腺癌であった。<sup>1</sup> 鈴木ら<sup>6</sup>は PTTM 14 症例の基礎疾患をまとめ、胃癌 13 例、胆嚢癌 1 例で、そのすべてが腺癌であり、うち 8 例が粘液産生性の腺癌ないし印環細胞癌であったとしている。

本邦では 1993 年から 2011 年 5 月までの PTTM は自験例を含めて 45 例報告されている。その中で、組織型が扁平上皮癌は非常に稀で、本症例を含めて 2 例 (4.4%) の



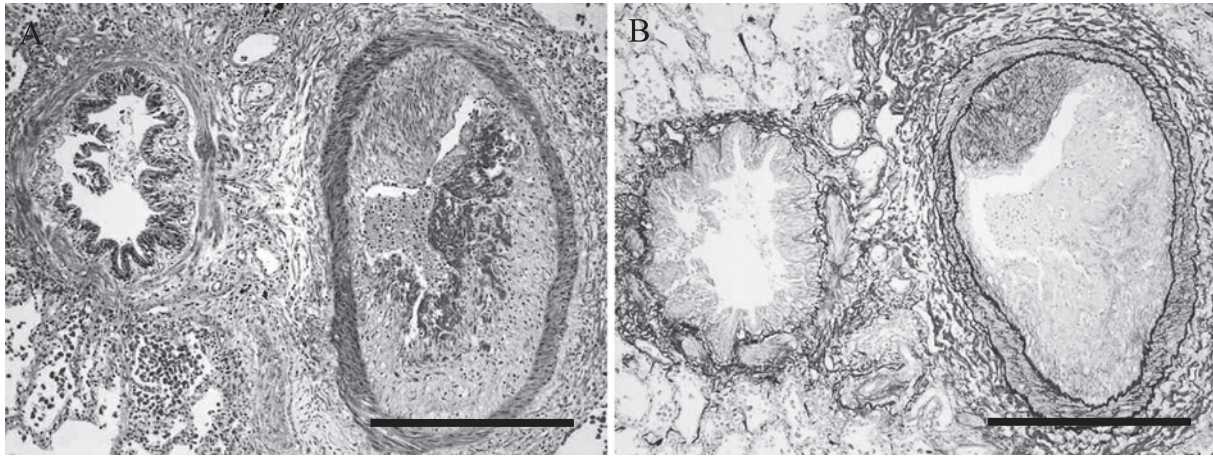
**Figure 6.** A) Microscopic appearance of the autopsied lung specimens shows a number of thromboembolic lesions in pulmonary arteries 3-5 mm in diameter and muscular pulmonary arteries 100-300  $\mu\text{m}$  in diameter. The lumens of these pulmonary arteries are narrowed and/or completely obliterated by tumor emboli sometimes accompanied by eccentric or concentric fibrocellular intimal proliferation with recanalization (Elastica van Gieson stain, scale bar = 2 cm). B) Highly magnified microscopic appearance of the transitional pulmonary artery corresponding to the circle in A) (Elastica van Gieson stain, scale bar = 500  $\mu\text{m}$ ). C) Highly magnified microscopic appearance of the muscular pulmonary artery corresponding to the arrowhead in A) (Elastica van Gieson stain, scale bar = 300  $\mu\text{m}$ ). D) Highly magnified microscopic appearance of muscular small arteries corresponding to the arrow in A) (Elastica van Gieson stain, scale bar = 100  $\mu\text{m}$ ).

みであった。<sup>7</sup> 他の1例は72歳男性の食道原発低分化型扁平上皮癌で、本症例と同様にDIC及び肺高血圧症を合併し、急速な経過で死に至っていた。

PTTMは単純な腫瘍による血管閉塞だけではなく、凝固系を活性化し、結合組織増殖因子やセロトニンなどの炎症性メディエーターを放出し、微小血栓形成や細動脈の線維性内膜肥厚をもたらし、肺高血圧症を進行させると考えられている。<sup>8</sup> 加賀田ら<sup>9</sup>は、腫瘍細胞が放出する線維芽細胞増殖因子や血管内皮細胞増殖因子が内膜平滑筋細胞増生を促進し、PTTMが形成される機序を報告している。このような腺癌から放出されるPTTM関連炎症性メディエーターを、一部の低分化型扁平上皮癌も同様に放出し、PTTMを発症させている可能性がある。

過去の論文において、PTTMの病変分布は肺動脈に限局するという記載はあるが、詳細な報告はない。本症例では詳細な病理学的検索を行い、3~5 mm径の移行動脈から内腔が約100~300  $\mu\text{m}$ の筋性動脈にかけて、多数の血栓塞栓・腫瘍塞栓を認め、毛細血管・肺静脈・リンパ管などには病変を認めなかったことから、移行動脈から筋性動脈の血管内皮細胞にPTTM関連炎症性メディエーターが反応し、病変が形成される可能性が示唆される。

PTTMの生前診断は極めて困難であるが、種々の診断方法が検討されている。Swan-Ganzカテーテルを用いて肺動脈楔入下に行う血液吸引細胞診をPTTM症例に試みた報告が認められる。<sup>10-12</sup> また、経気管支肺生検



**Figure 7.** A) Centric fibrocellular intimal proliferation associated with fibrin but not with cancer cells occludes in the muscular pulmonary artery (hematoxylin-eosin stain, scale bar = 500 µm). B) Note the mixture of relatively new organization and increased elastic fibers in centric fibrocellular intimal proliferation (Elastica van Gieson stain, scale bar = 500 µm).

(transbronchial lung biopsy : TBLB) により PTTM と生前診断し得た症例や、TBLB にて PTTM が疑われ胸腔鏡下肺生検にて確定診断に至った症例が報告されている。<sup>13,14</sup> 本症例は PTTM の確定診断のための侵襲的な検査は施行できなかったが、画像所見に不相応の著明な低酸素血症や DIC、肺高血圧症を合併し、早期より PTTM を疑い治療介入できた。今後、有用な PTTM の非侵襲的な早期診断法や臨床的な診断基準の確立が望まれる。

以上、肺扁平上皮癌に PTTM を合併した 1 例を報告した。胸部 CT にて両肺びまん性すりガラス状陰影、小粒状病変、リンパ節腫脹を認め、臨床的に著明な低酸素血症、肺高血圧症を伴うなど急速な病状変化を伴う症例では PTTM を念頭におく必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. von Herbay A, Illes A, Waldherr R, Otto HF. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer*. 1990;66:587-592.
2. Kane RD, Hawkins HK, Miller JA, Noce PS. Microscopic pulmonary tumor emboli associated with dyspnea. *Cancer*. 1975;36:1473-1482.
3. Winterbauer RH, Elfenbein IB, Ball WC Jr. Incidence and clinical significance of tumor embolization to the lungs. *Am J Med*. 1968;45:271-290.
4. Bassiri AG, Haghghi B, Doyle RL, Berry GJ, Rizk NW. Pulmonary tumor embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:2089-2095.
5. 田村厚久, 松原 修. 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;31:1269-1278.
6. 鈴木 学, 木田恵子, 伊藤永喜, 野村浩一郎. 急速な経過をたどった pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 剖検例. *日呼吸会誌*. 2007;45:560-565.
7. 金本幸司, 菊池教大, 大原 元, 籠橋克紀, 本間晋介, 栗島浩一, 他. びまん性肺動脈腫瘍塞栓症の 2 例. *肺癌*. 2010;50:651.
8. Sakashita N, Yokose C, Fujii K, Matsumoto M, Ohnishi K, Takeya M. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy resulting from metastatic signet ring cell carcinoma of the stomach. *Pathol Int*. 2007;57:383-387.
9. 加賀田豊, 中西邦昭, 尾関雄一, 寺畑信太郎, 松原 修. Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy の免疫組織化学的検討 TF, FGF と VEGF の役割. *脈管学*. 2003;43:679-684.
10. Masson RG, Ruggieri J. Pulmonary microvascular cytology. A new diagnostic application of the pulmonary artery catheter. *Chest*. 1985;88:908-914.
11. Masson RG, Krikorian J, Lukl P, Evans GL, McGrath J. Pulmonary microvascular cytology in the diagnosis of lymphangitic carcinomatosis. *N Engl J Med*. 1989;321:71-76.
12. 原田将英, 西裕太郎, 林田憲明, 小柳 仁. 進行胃癌から腫瘍性血栓性肺微小血管症による亜急性肺高血圧を呈し急性の経過で死亡した 1 例. *呼と循*. 2005;53:879-885.
13. 野口真吾, 今永知俊, 清水真喜子, 中野貴子, 宮崎直樹. 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;46:493-496.
14. Miyano S, Izumi S, Takeda Y, Tokuhara M, Mochizuki M, Matsubara O, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Clin Oncol*. 2007;25:597-599.