

症例報告

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy が疑われた胃癌の 1 例

福島県立医科大学外科学第 1 講座

西形 里絵 寺島 雅典 添田 暢俊 大谷 聡
松山 真一 星野 豊 木暮 道彦 後藤 満一

今回、我々は pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (以下、PTTM と略記) が疑われた胃癌の 1 例を経験したので報告する。症例は 52 歳の男性で、心窩部痛、体重減少、食欲不振を主訴に来院した。胃体部に 4 型の腫瘍を認め、生検にて印環細胞癌と診断された。大動脈周囲リンパ節腫脹を認めたため術前化学療法の方針としたが、入院後労作時呼吸困難を訴え、酸素分圧および二酸化炭素分圧の低下を認めた。胸部 CT にてびまん性粒状影および気管支血管束の肥厚があり、肺血流シンチグラムでは微小塞栓の多発を疑わせる所見であった。入院 8 日目、急激に呼吸困難が増悪、胸部 CT にて肺野の斑状影の増加を認め、入院 10 日目に死亡した。死後の針生検にて肺実質の小動脈に線維細胞性内膜肥厚と器質化した血栓およびその再疎通像がみられ PTTM が疑われた。

はじめに

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (以下、PTTM と略記) は主に胃癌などの腺癌に関連した病態で、悪性腫瘍剖検例の 0.9~3.3% に認められると報告されている¹⁾²⁾。低酸素血症と肺高血圧症を呈し、急性心肺不全を来し、通常発症後短期間で死に至る。病理組織学的所見としては肺動脈末梢の微小な腫瘍塞栓と、それに続発する血栓塞栓の器質化、血小板由来の増殖因子による小動脈内膜の線維細胞性肥厚などが報告されている¹⁾。今回、我々は PTTM が疑われた胃癌の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：52 歳、男性

主訴：心窩部痛、食欲不振、体重減少 (2kg/6 か月)

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙 20 本/日 (50 歳まで 30 年間)

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2003 年 12 月に心窩部痛が出現したが

放置していた。2004 年 3 月に疼痛の増強、食事摂取量の減少を自覚したため、2004 年 6 月 3 日近医を受診。胃癌の疑いにて、同日当院内科紹介受診。2004 年 6 月 15 日当科紹介受診。術前診断は cT3 cN3 cH0 cP0 cM0 cStage IV の進行癌にて術前化学療法の目的で、2004 年 6 月 25 日当科入院となった。

入院時現症：身長 164cm、体重 57kg。労作時呼吸困難が認められた (Hugh-Jones 分類第 II 度)。頸部、鎖骨上リンパ節は触知せず。上腹部に圧痛を伴い可動性のある鶏卵大の腫瘤を触知した。

血液検査所見：血液一般検査、血液生化学検査では異常を認めなかったが、動脈血の血液ガス分析にて酸素分圧および二酸化炭素分圧の低下を認めた。腫瘍マーカーは CEA および CA19-9 が高値を示していた (Table 1)。

胸部 X 線写真：心胸郭比 42%。両肺野に線状影を認め、肺動脈の拡張を認めた (Fig. 1)。

上部消化管造影検査：胃体中部から幽門にかけて全周性の狭窄がありヒダの肥大を認めた (Fig. 2)。

上部消化管内視鏡検査：胃体中部から下部にかけて全周性に巨大皺壁を伴う壁肥厚像を認め、4

<2005 年 2 月 23 日受理>別刷請求先：寺島 雅典
〒960-1295 福島市光が丘 1 番地 福島県立医科大学
外科学第 1 講座

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	7,700 / μ l	Glu	88 mg/dl
RBC	461×10^4 / μ l	Na	143 mmol/l
Hb	13.4 g/dl	K	4.0 mmol/l
Plt	15.2×10^4 / μ l	Cl	106 mmol/l
TP	7.6 g/dl	PT	87.8 sec
Alb	4.3 g/dl	PT INR	1.02
T-Bil	0.6 mg/dl	APTT	33.2 sec
AST	16 U/l	FBG	254 mg/dl
ALT	12 U/l	CEA	80.9 ng/ml
LDH	297 U/l	CA19-9	939.4 U/ml
ALP	233 U/l	AFP	3.3 ng/ml
γ -GTP	20 U/l	pH	7.442
BUN	11 mg/dl	pO ₂	66.3 mmHg
Crea	0.8 mg/dl	pCO ₂	33.9 mmHg
CRP	0.7 mg/dl	B.E	- 0.3 mmol/l

Fig. 1 Chest X-ray showed stringy shadows, dilatation of pulmonary arteries and no hazy opacities. Cardio-thoracic ratio was 42%. (June 25th, 2004)



型胃癌と診断された (Fig. 3). 生検組織の病理組織検査では印環細胞癌, 一部低分化型腺癌という診断であった.

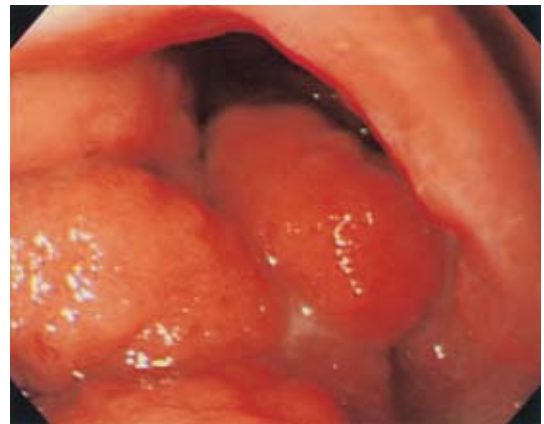
胸部単純 CT : びまん性小葉中心性粒状影および気管支血管束の肥厚を認めた (Fig. 4).

肺血流シンチグラム : 末梢に向かう索状の欠損域の分布があり, 微小塞栓の多発を疑わせる所見を認めた (Fig. 5).

Fig. 2 Gastrography showed enlarged folds at upper-middle portion and circumscribed narrowing at middle-lower portion of the stomach.



Fig. 3 Gastrointestinal fiberoscopy revealed giant folds at middle-lower portion of the stomach.



胸部造影 CT : 呼吸困難が増悪した 7 月 3 日の胸部造影 CT では, 肺野に斑状影の増加を認めるも主要な大血管に塞栓子を認めず, 肺腫瘍塞栓や PTTM が疑われた (Fig. 6).

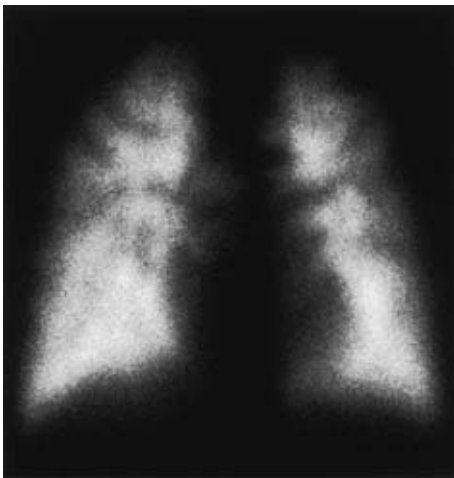
胸部 X 線写真 : 死亡前日 (7 月 4 日) の胸部 X 線写真では肺動脈の拡張, 両肺野の透過性の低下を認めた.

入院後経過 : 入院後呼吸困難の増悪を認め, 7 月 3 日突然の背部痛と呼吸困難の急激な増悪を認

Fig. 4 Chest CT scan demonstrated diffuse granular shadows and thickened bronco-vessel bundles. (June 28th, 2004)



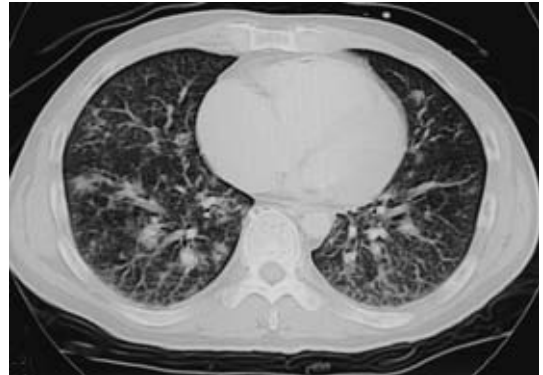
Fig. 5 Lung perfusion study demonstrated stringy defects at upper lobe of both lung fields indicating the presence of multiple microembolism.



め、意識レベル低下・ショック状態となった。エピネフリンの静注やドーパミンの持続静注を施行し血圧は一時回復したものの、7月5日午前3時、再び背部痛と呼吸困難出現、同日4時30分死亡。病理解剖は遺族の承諾が得られず、承諾を得て肺の針生検のみを施行した。

肺組織針生検標本：H.E染色 (Fig. 7a) および E.M (Elastica-Masson) 染色 (Fig. 7b) では小動脈に線維細胞性内膜肥厚と器質化した血栓および

Fig. 6 Chest CT scan demonstrated intensifying the granular shadows. (July 3rd, 2004)



その再疎通像を認めた。採取した標本上には原発性・転移性ともに明らかな悪性細胞を認めなかった。

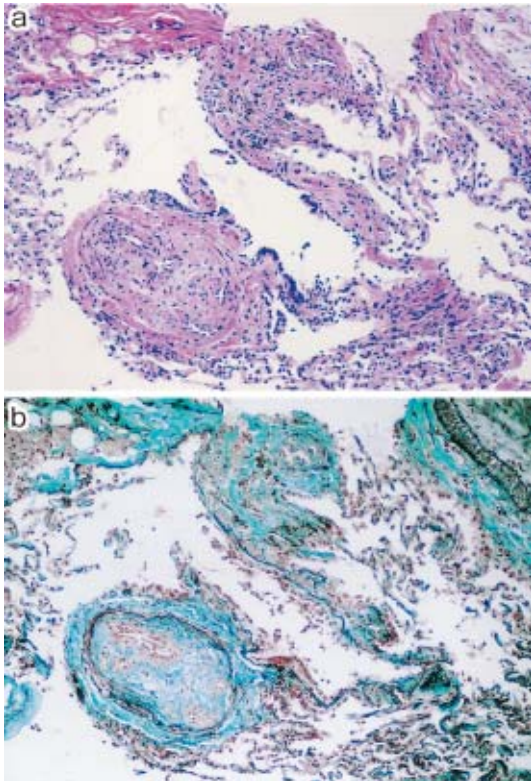
考 察

PTTMは1990年にHerbayら¹⁾が確立した疾患概念で、消化管を中心とする癌の転移でみられる比較的まれな病態であり、肺動脈腫瘍塞栓症の特殊な型として位置づけられる。

Herbayら¹⁾は3,300連続剖検例中21例(3.3%)をPTTMと診断し、うち11例の原発巣は胃癌であった。組織型としては印環細胞癌や粘液癌が13例(62%)に認められた。また、田村ら²⁾は肺癌を除くさまざまな癌で死亡した318剖検例のうち3例(0.9%)をPTTMと診断した。過去に報告されたPTTM症例の一覧^{1)~20)}を示す (Table 2)。1990年から2004年を対象期間とし、Entrez PubMedにて 'Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy', 'pulmonary microangiopathy', 'tumor microembolism' あるいは 'pulmonary embolism and cancer' をキーワードとして、医学中央雑誌にて 'Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy' あるいは '肺動脈腫瘍塞栓症' をキーワードとして会議録を除いて検索を行った。

PTTMの比較的初期の段階では肺の小動脈において微小な腫瘍塞栓がみられる。腫瘍細胞が原発巣から肺の小動脈に達する経路として、リンパ管から胸管—鎖骨下静脈を経由して肺循環系に入

Fig. 7 Necropsy of the lung presented fibrocellular intimal proliferation, organized thrombi and recanalization in small pulmonary arteries. (7a: H.E.stain, 7b: elastica-Masson's stain)



ると推測されている⁷⁾¹²⁾¹⁸⁾。引き続いて免疫反応性におこる線維細胞性内膜増殖や血栓形成から血管内腔の狭小化・閉塞を生じ、多くは数日以内に進行する肺高血圧症や肺性心を来す。また、そこを通過する赤血球や血小板が破壊されることで溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群(DIC)を来すことも報告されている¹⁾¹²⁾¹⁹⁾。

加賀田ら¹⁹⁾はPTTM症例の免疫組織学的検討から血栓を形成する腫瘍細胞においてはTF, fibroblast growth factor(以下, FGFと略記), vascular endothelial growth factor(以下, VEGFと略記)が高率に陽性(おのおの9/9例, 9/9例, 7/9例)を示したと報告している。TFは血栓形成を生じ、FGFとVEGFは内膜平滑筋細胞増生を促進

することによりPTTMが形成された可能性が示唆されたと推察している。

PTTMの画像上の特徴は、胸部X線やCT、MRIにおいて主要な肺動脈に血栓や塞栓がみられず、肺実質領域での明らかな腫瘍形成が認められない²⁾¹⁰⁾こと、肺血流シンチグラムにおいては両肺野にびまん性の微細な欠損像がみられることである³⁾¹⁷⁾。

本症例において肺組織針生検標本に腫瘍細胞は認められなかったが、急激な呼吸困難の増悪という臨床症状や主要な肺血管に明らかな塞栓子がなかったこと、そしてPTTMに特徴的である小動脈線維細胞性内膜肥厚や血栓の器質化およびその再疎通像から本症例をPTTMと診断しても矛盾はないものと考えられる。Herbayら¹⁾は、腫瘍細胞が認められない状態でも小血管に線維細胞性狭窄があればPTTMと診断するべきであると報告しており、本症例の診断を一層裏付けるものと思われる。

PTTMとの鑑別で最も問題となるのは癌性リンパ管症である。癌性リンパ管症は1873年にTroisierが提唱した疾患概念であり²¹⁾、肺内のリンパ管内へ腫瘍細胞がびまん性に浸潤した状態である。PTTMと根本的に異なる点は、PTTMでは末梢血管に線維細胞性内膜肥厚が存在するのに対し、癌性リンパ管症ではこれを認めないことである。臨床的には咳嗽、呼吸困難、咯痰を呈し、発症は緩徐であるが進行は速くほとんどの症例が数か月で死亡している^{21)~28)}。それに対し、PTTMは臨床症状の出現から数日で全例が死亡していることから、進行がより急激である。癌性リンパ管症の診断は病歴と画像所見でなされることが多いが、確定診断やPTTMとの鑑別には経気管支肺生検が必要なこともある。

PTTMはまれな病態であり生前の診断は困難であるが、癌患者の低酸素血症や肺高血圧症の鑑別診断として念頭におくべきである。現時点で有効な治療法は確立されていないが、予後不良であり患者本人や家族への病状説明においても可能性の一つに挙げるべきと考えられる。

Table 2 Reported cases of PTTM

Author	Year	Cases	Primary	Histologic type
Herbay et al ¹⁾	1990	21	stomach1, lung3, breast2, colon, pancreas, prostate, liver, urinary bladder	adenocarcinoma (signet5, mucinous8, nonmucinous6), hepatocellular, urothelial
Foti et al ³⁾	1992	1	colon	adenocarcinoma (poor)
Tamura et al ²⁾	1993	3	stomach, liver, uterine cervix	adenocarcinoma (poor), hepatocellular, adenosquamous
Lambert et al ⁴⁾	1994	1	ovary	undifferentiated
Sato et al ⁵⁾	1995	1	stomach	adenocarcinoma (signet)
Hibbert et al ⁶⁾	1997	1	breast	adenocarcinoma
Igarashi et al ⁷⁾	1997	1	stomach	adenocarcinoma (signet)
Shimoyama et al ⁸⁾	1997	1	stomach	adenocarcinoma (poor)
Canova et al ⁹⁾	1998	1	stomach	adenocarcinoma (linitis plastica)
Ohta et al ¹⁰⁾	1998	1	liver	hepatocellular
Pinckard et al ¹¹⁾	2000	1	stomach	adenocarcinoma (signet)
Saito K et al ¹²⁾	2000	1	stomach	adenocarcinoma (mucinous)
Onoda et al ¹³⁾	2000	1	stomach	adenocarcinoma (signet)
Yao et al ¹⁴⁾	2001	1	unknown	—
Cheuk et al ¹⁵⁾	2001	1	stomach	diffuse adenocarcinoma
Kijima et al ¹⁶⁾	2001	2	stomach, kidney	adenocarcinoma (signet), primitive neuroectodermal tumor
Kinuya et al ¹⁷⁾	2002	1	stomach	adenocarcinoma (poor)
Suzuki et al ¹⁸⁾	2003	1	stomach	—
Kagata et al ¹⁹⁾	2003	9	stomach5, lung, pancreas, uterine cervix, kidney	adenocarcinoma (poor4, mucinous, papillary, tubular), squamous, granular
Saito et al ²⁰⁾	2003	1	stomach	adenocarcinoma (tubular)
Present case	2004	1	stomach	adenocarcinoma (signet)

文 献

- 1) von Herbay A, Illes A, Waldherr R et al : Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* **66** : 587—592, 1990
- 2) 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* **31** : 1269—1278, 1993
- 3) Foti P, Malanga AL, Rosen JM : Diffuse pulmonary tumor microemboli from adenocarcinoma of the colon. *South Med J* **85** : 1027—1029, 1992
- 4) Lambert-Jensen P, Mertz H, Nyvad O et al : Subacute cor pulmonale due to microscopic pulmonary tumour cell embolization. *J Intern Med* **236** : 597—598, 1994
- 5) Sato Y, Marutsuka K, Asada Y et al : Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *Pathol Int* **45** : 436—440, 1995
- 6) Hibbert M, Braude S : Tumour microembolism presenting as "primary pulmonary hypertension". *Thorax* **52** : 1016—1017, 1997
- 7) 五十嵐誠治, 川口隆憲, 星 暢夫 : 胃粘膜内癌が広範囲なリンパ節, 骨髄, 卵巣に転移し, PTTMで死亡した1例. *胃と腸* **32** : 861—865, 1997
- 8) 下山則彦, 石館卓三 : Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy を認めた胃癌の1剖検例. *病院病理* **15** : 61, 1997
- 9) Canova CR, Kuhn M, Allemann J et al : Lethal pulmonary hypertension in a young woman caused by unrecognized haemangiosis carcinomatosa. *J Intern Med* **243** : 255—257, 1998
- 10) 大田人可, 松本昭範, 水上裕輔ほか : 多発した肺動脈腫瘍塞栓により著明な肺高血圧を呈した肝細胞癌の1剖検例. *日消病会誌* **95** : 900—904, 1998
- 11) Pinckard JK, Wick MR : Tumor-related thrombotic pulmonary microangiopathy : review of pathologic findings and pathophysiologic mechanisms. *Ann Diagn Pathol* **4** : 154—157, 2000
- 12) 斎藤 建, 石田晶子, 大杉 直ほか : Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) で死亡した胃癌の1剖検例. *日胸臨* **59** : 632—635, 2000
- 13) 小野田登, 岡本弘幸 : Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy による肺高血圧症を呈した胃癌の1剖検例. *診断病理* **17** : 153—155, 2000
- 14) Yao DX, Flieder DB, Hoda SA : Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy : an often missed

- antemortem diagnosis. Arch Pathol Lab Med **125** : 304—305, 2001
- 15) Cheuk W, Chan JK : Test and teach. Unusual pulmonary vascular pathology in a young dyspnoeic woman. Pulmonary tumour thrombotic microangiopathy (PTTM) resulting from diffuse-type adenocarcinoma of the stomach. Pathology **33** : 504—507, 2001
 - 16) 喜嶋宏全, 倉石 博, 武田純一ほか : 診断に苦慮した腫瘍塞栓の2例. Ther Res **22** : 1467—1470, 2001
 - 17) Kinuya K, Yamanouchi K, Terahata S : Diagnosis : pulmonary tumor thrombotic microangiopathy developing cor pulmonale. Ann Nucl Med **16** : 220, 2002
 - 18) 鈴木 勝, 越智小枝, 鈴木良夫 : 剖検により診断しえた pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1例. 内科 **92** : 593—595, 2003
 - 19) 加賀田豊, 中西邦昭, 尾関雄一ほか : Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy の免疫組織化学的検討 TF, FGF と VEGF の役割. 脈管学 **43** : 679—684, 2003
 - 20) 齋藤生朗, 瀧和 博, 安井英明ほか : 特発性門脈圧亢進症を背景とした pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の1剖検例. 診断病理 **21** : 58—61, 2004
 - 21) Harold JT : Lymphangitic carcinomatosa of the lungs. Q J Med **21** : 353—360, 1952
 - 22) 渡辺昌平, 長尾啓一 : 癌性リンパ管症. 肺と心 **32** : 1—6, 1985
 - 23) 土井 修, 渡辺文彦, 広瀬正典ほか : 癌性リンパ管症の画像診断. 呼吸 **7** : 807—812, 1988
 - 24) 近藤哲理 : 癌性リンパ管症. Medicina **29** : 1425—1427, 1992
 - 25) 高橋 誠 : 癌性リンパ管症. 日本臨床領域別症候群シリーズ. 呼吸器症候群. 下巻. 日本臨床社, 大阪, 1994. p206—208
 - 26) 原 信之, 中西洋一, 桑野和善 : 癌性リンパ管症. 医のあゆみ **168** : 644—648, 1994
 - 27) 大江裕一郎 : 癌性リンパ管症の診かた. 治療 **85** : 1942—1946, 2003
 - 28) 大石修司, 足立秀喜, 土田文宏ほか : 癌性リンパ管症. 総合臨 **52** : 1577—1580, 2003

A Case of Gastric Cancer Suspected Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy

Rie Nishikata, Masanori Terashima, Nobutoshi Soeta, Satoshi Ohtani,
Shinichi Matsuyama, Yutaka Hoshino, Michihiko Kogure and Mitsukazu Gotoh
Department of Surgery 1, Fukushima Medical University

A 52-year-old man transferred to our hospital for suspected gastric cancer with epigastralgia, weight loss, and appetite loss was found in gastrointestinal fiber to have type 4 gastric cancer. Gastric biopsy showed signet ring cell carcinoma. When scheduled for neoadjuvant chemotherapy, he reported exertional dyspnea and presented with hypoxemia and hypocapnia. Chest CT showed diffuse granular shadows and thickened broncovessel bundles. Lung perfusion study showed stringy defects indicating the presence of multiple microembolisms. On hospital day 8, dyspnea suddenly worsened, and chest CT showed increased macular shadows. He died of respiratory failure on hospital day 10. Necropsy of the lung showed fibrocellular intimal proliferation, organized thrombi, and recanalization in small pulmonary arteries compatible with pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM).

Key words : pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, pulmonary hypertension, gastric cancer
[Jpn J Gastroenterol Surg **38** : 1306—1311, 2005]

Reprint requests : Masanori Terashima Department of Surgery 1, Fukushima Medical University
1 Hikarigaoka, Fukushima, 960-1295 JAPAN

Accepted : February 23, 2005