CPC～何が起こっていたのか？ 最終病理診断からのメッセージ～ 肺野病変，多発リンパ節腫脹， 肺高血圧を伴い呼吸不全で死亡した1例

症例提示：清水 真也¹⁾

ディスカッサント：足立 史郎²⁾

後藤 康洋³⁾

コメンテーター：伊藤 茂樹⁴⁾

嶋野 祐之¹⁾

長瀬 通隆⁵⁾

病理：伊藤 雅文⁶⁾

伊藤 藍⁶⁾

座長：吉富 淳⁷⁾

春田 純一⁸⁾

世話人：坂上 祐司⁹⁾

鋪野 紀好¹⁰⁾

須永 真司¹¹⁾

Key words 肺高血圧症，リンパ節腫脹，pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)，
癌性リンパ管症，胃癌

本症例の問題点

- ・肺野病変，多発リンパ節腫脹と肺高血圧症

は一元的に説明できるか。

- ・急速に進行した肺高血圧症と呼吸不全の原因は何か。

¹⁾名古屋第一赤十字病院循環器内科，²⁾名古屋大学医学部附属病院循環器内科，³⁾藤田医科大学呼吸器内科，⁴⁾名古屋第一赤十字病院放射線診断科，⁵⁾佐久医療センター腫瘍内科，⁶⁾名古屋第一赤十字病院病理部，⁷⁾静岡市立清水病院呼吸器内科，⁸⁾名古屋第一赤十字病院消化器内科，⁹⁾東住吉森本病院循環器内科，¹⁰⁾千葉大学医学部附属病院総合診療科，¹¹⁾調布東山病院内科

116th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : CPC : A lethal case due to progressive pulmonary hypertension presenting with mediastinal, hilar and inguinal lymphadenopathy and pulmonary interstitial shadow on chest CT.

Shinya Shimizu¹⁾, Shiro Adachi²⁾, Yasuhiro Goto³⁾, Shigeki Itoh⁴⁾, Masayuki Shimano¹⁾, Michitaka Nagase⁵⁾, Masafumi Ito⁶⁾, Ai Ito⁶⁾, Atsushi Yoshitomi⁷⁾, Junichi Haruta⁸⁾, Yuji Sakanoue⁹⁾, Kiyoshi Shikino¹⁰⁾ and Shinji Sunaga¹¹⁾ : ¹⁾Department of Cardiology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital, Japan, ²⁾Department of Cardiology, Nagoya University Hospital, Japan, ³⁾Department of Respiratory Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Japan, ⁴⁾Department of Diagnostic Radiology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital, Japan, ⁵⁾Department of Medical Oncology, Saku Central Hospital Advanced Care Center, Japan, ⁶⁾Department of Pathology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital, Japan, ⁷⁾Department of Respiratory Medicine, Shizuoka City Shimizu Hospital, Japan, ⁸⁾Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital, Japan, ⁹⁾Department of Cardiology, Higashisumiyoshi Morimoto Hospital, Japan, ¹⁰⁾Department of General Medicine, Chiba University Hospital, Japan and ¹¹⁾Department of Internal Medicine, Chofu Touzan Hospital, Japan.

本講演は，平成31年4月28日（日）名古屋市・ポートメッセなごやにて行われた。

緒言

吉富 第116回日本内科学会講演会CPC (clinico-pathological conference) を開催いたします。症例は「肺野病変，多発リンパ節腫脹，肺高血圧を伴い呼吸不全で死亡した1例」です。今回は，専門医部会東海支部が担当させていただきます。

春田 症例提示は外来での経過と入院後経過に分けて行い，それぞれディスカッションを行う構成とします。

症例提示（初診から入院まで）

清水 症例は60歳代の男性で，主訴は労作時の咳嗽及び呼吸困難です。某年2月から夜間の咳嗽があり，5月下旬，かかりつけ医で胸部CT (computed tomography) を施行し，肺門リンパ節腫脹を指摘され，サルコイドーシスを疑われ，当院呼吸器内科に紹介されました。高血圧症にて，オルメサルタン及びアムロジピンを服用中です。喫煙者（30本/日×50年）で，職歴は和菓子製造と花の宅配業です。ペットは金魚を飼っており，自宅は築40年の鉄筋市営住宅です。羽毛布団は2年使用しており，空気清浄器を咳嗽出現後に使用しています。

初診時身体所見は，身長163 cm，体重71 kg，体温36.6℃，脈拍88/分，整，血圧124/68 mmHgで，胸部ではcoarse cracklesをわずかに聴取し，軽度の両側下腿浮腫が認められました。

血液検査所見（表）では，CRP (C-reactive protein) 上昇はわずかで，凝固検査の結果，FDP (fibrin/fibrinogen degradation products) とDダイマーの上昇があります。ACE (angiotensin-converting enzyme) 上昇はなく，腫瘍マーカーでは，CYFRA (cytokeratin 19 fragment) が上昇しており，可溶性インターロイキン2レセプター (soluble interleukin-2 receptor : sIL-2R) は上昇していませんでした。結核菌特異的IFN (inter-

feron)- γ 検査 (T-SPOT®) は陰性，喀痰抗酸菌検査は塗抹，培養陰性です。

初診時の胸部X線写真では，心胸比49%で，少量の左胸水貯留が認められました（図1）。胸部単純CTでは，肺門縦隔のリンパ節腫脹及び両側の少量胸水を認め，気管支血管束に沿った微細な粒状影を伴っていました（図2）。

心電図は正常。心エコー検査では，EF (ejection fraction) 82%，左室収縮は良好で，壁厚に異常を認めません。三尖弁逆流最大血流速度3.5 m/秒，三尖弁逆流圧較差 (tricuspid regurgitation pressure gradient : TRPG) 48 mmHgで右心系の負荷が示唆されました。有意な弁膜疾患は認められません。両側下腿浮腫とFDP及びDダイマー上昇より，深部静脈血栓症が疑われ，胸腹部造影CT及び下肢超音波検査を施行しましたが，血栓は指摘できませんでした（図2）。

呼吸器内科では，サルコイドーシスを疑い，気管支鏡検査を施行しています。粘膜所見では，サルコイドーシスに特徴的な網目状血管増生は認められず，腫脹した縦隔リンパ節に対し，超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA) を行いました。検査中にSpO₂が低下したため，気管支肺胞洗浄及び経気管支肺生検は中止されています。EBUS-TBNAでは，肉芽腫や悪性腫瘍は証明されず，気管支洗浄液から悪性細胞や抗酸菌は検出されていません。

その後，外来でフォローしていましたが，呼吸困難が悪化し，下腿浮腫も増強してきたため，6月中旬に心不全の疑いで当院循環器内科に紹介となりました。

ディスカッション

吉富 本症例は，画像で肺野病変と肺門縦隔リンパ節腫脹を認め，当初はサルコイドーシスが疑われましたが，心エコー検査では肺高血圧

表 血液検査所見

	初診時	入院時	第13 病日	第27 病日		初診時	入院時	第13 病日	第27 病日
CBC					CK (U/l)	93	62	46	60
白血球 (/μl)	7,000	9,500	7,200	29,800	CRP (mg/dl)	1.3	3.3	3.5	7.7
好中球 (%)	59.9	80.4	68.8	85.0	glucose (mg/dl)		94		
リンパ球 (%)	28.2	12.4	19.9	10.3	HbA1c (%)	5.9			
単球 (%)	8.0	6.4	7.8	4.5	BNP (pg/ml)	11.9	46.3		275.7
好酸球 (%)	3.3	0.6	2.8	0.0	ACE (U/l)	6.8			
赤血球 (×10 ⁴ /μl)	444	444	3.93	374	KL-6 (U/ml)	158			
Hb (g/dl)	14.0	14.0	12.0	11.6	tumor markers				
Ht (%)	40.8	41.0	35.9	36.8	CEA (ng/ml)	2.0			
血小板 (×10 ⁴ /μl)	24.2	22.6	21.6	52.0	CYFRA (ng/ml)	10.1			
coagulation					proGRP (pg/ml)	50.9			
PT (秒)	13.1	14.4	13.9	42.2	CA19-9 (U/ml)		665		
PT-INR	1.16	1.25	1.22	3.40	PSA (ng/ml)		0.236		
APTT (秒)	45.9	42.6	49.9	49.6	sIL-2R (U/ml)	261.0			
フィブリノゲン (mg/dl)	384	449	490	258	blood gas analysis				
FDP (μg/ml)	26.9	32.3	24.9		pH		7.449		
Dダイマー (μg/ml)	9.24	13.73	9.23		PaO ₂ (Torr)		59.6		
biochemistry					PaCO ₂ (Torr)		32.0		
Alb (g/dl)	4.0	3.7	3.3	3.0	BE (mEq/l)		-1.3		
総ビリルビン (mg/dl)	0.9	0.6	0.6	1.6					
AST (U/l)	15	12	22	104					
ALT (U/l)	10	8	23	103					
LD (U/l)	203	214	209	612					
ALP (U/l)	673	818	768	490					
γ-GTP (U/l)		27	31	32					
Na (mEq/l)	141	141	138	143					
K (mEq/l)	3.9	4.3	4.3	5.6					
BUN (mg/dl)	11.9	16.0	15.0	31.0					
Cr (mg/dl)	1.00	1.08	1.11	1.46					

CBC : complete blood count, Hb : hemoglobin, Ht : hematocrit, PT : prothrombin time, INR : international normalized ratio, APTT : activated partial thromboplastin time, FDP : fibrin/fibrinogen degradation products, Alb : albumin, AST : aspartate aminotransferase, ALT : alanine aminotransferase, LD : lactate dehydrogenase, ALP : alkaline phosphatase, γ-GTP : γ-glutamyl transpeptidase, BUN : blood urea nitrogen, Cr : creatinine, CK : creatine kinase, CRP : C-reactive protein, BNP : brain natriuretic peptide, ACE : angiotensin-converting enzyme, KL-6 : Krebs von den Lungen-6, CEA : carcinoembryonic antigen, CYFRA : cytokeratin 19 fragment, proGRP : pro-gastrin-releasing peptide, CA19-9 : carbohydrate antigen 19-9, PSA : prostate specific antigen, sIL-2R : soluble interleukin-2 receptor, BE : base excess

症が判明しました。それでは、循環器内科で肺高血圧をご専門とされる足立先生と、呼吸器内科の後藤先生からコメントをお願いします。

足立 この症例は、心エコー検査でTRPGが48 mmHgあるため、推定右室圧は50 mmHgを超えており、肺高血圧症を疑います。肺高血圧症と言ってもそれは表現系であり、その原因を究明しなければ治療方針が定まらないため、心カテーテル検査が必要です。また、本症例では、

胸部CTで気管支血管束に沿った微細粒状影及び肺門縦隔リンパ節腫脹が認められ、診断につながるヒントとなるのではないかと考えています。間質の浮腫を示す気管支血管束の肥厚はいかがでしたか。

後藤 胸部CTでは、基本的に肺の末梢側3分の1程度の範囲では気管支血管束は見えませんが、この症例では、肺末梢まで気管支血管束を追えるため、気管支血管束の肥厚があると判定

図1 胸部X線写真

A：初診時。心胸比49%。左少量胸水を認める。

B：入院時。心胸比47%。肺紋理が目立つ。左胸水は増加している。

図2 胸部CT写真

A：初診時単純CT。気管支血管束の肥厚を認める。少量胸水が存在する。

B：初診時造影CT。肺門縦隔リンパ節腫脹を認める。肺動脈内に血栓を指摘できない。

C：25日後の単純CT。両側胸水が増加している。肺野のすりガラス影が増強し、肺動脈の分枝の拡張を認める。

CT：computed tomography

します。加えて、小葉間隔壁の肥厚も認められます。

肺門縦隔リンパ節腫脹があるため、呼吸器内科の立場としては、まずサルコイドーシスを考えます。気管支血管束や小葉間隔壁の肥厚は、基本的にリンパ経路に沿った病変の存在を示唆するため、癌性リンパ管症やリンパ増殖性疾患（悪性リンパ腫等）も鑑別疾患として挙げられます。肺門縦隔以外のリンパ節腫脹はありませんでしたか。

清水 触診では、表在リンパ節の腫脹は認められませんでした。

春田 循環器内科で主治医団のお1人でもあった嶋野先生は、いかがでしょうか。

嶋野 心エコー検査において、短軸でみても中隔がわずかに左室を圧排しています。60歳代の患者の原発性肺高血圧症であれば、右心系がより拡大していると思いますが、右室の拡大は軽度で、TRPGも48 mmHgと軽度の上昇です。これを右心不全の結果と考えるのか、肺高血圧の結果と考えるのかという点が問題になると思います。本症例においては、気管支鏡検査を行ったときには下腿浮腫は軽度で、その後、徐々に悪化してきたという経過であるため、外来では利尿薬を使わずにそのまま入院となっています。このため、利尿薬使用前の段階で、肺高血圧症が主体であると考えて初期治療にあたるのは難しい症例ではないかと思いました。

吉富 本症例では、肺門縦隔リンパ節腫脹を認めました。リンパ節腫脹がご専門の長瀬先生にコメントをお願いします。

長瀬 私は、腫瘍内科で悪性腫瘍の化学療法と緩和医療を主に行っています。肺門縦隔リンパ節腫脹及び胸水が認められ、肺高血圧症及び呼吸不全を伴う状態で、腫瘍内科にコンサルトされるという経験はあまりありません。これから提示される腫瘍マーカーに注目したいと思います。

吉富 画像に関するコメントを、放射線診断

科の伊藤茂樹先生にお願いします。

伊藤(茂) 放射線診断医として最も気になる所見は、縦隔と肺門のリンパ節腫脹が目立つ点です。また、後程スライドでも提示しますが、この患者さんは、胃の小弯側や傍大動脈のリンパ節も小さいながら腫大しています。肺野については、粒状影を指摘されましたが、それは非常に微細な所見だと思います。むしろ、指摘された小葉間隔壁及び気管支壁の肥厚が目立つと思います。また、肺動脈の方が明らかに気管支より太くなっており、この肺動脈の拡張の原因が何であるかが問題だと思います。つまり、胸水、小葉間隔壁の肥厚ならびに気管支壁の肥厚は癌性リンパ管症で説明がつきますが、肺動脈の拡張は、癌性リンパ管症では説明がつきません。また、通常みられる癌性リンパ管症に比べ、胸水、気管支血管束の肥厚ならびに小葉間隔壁の肥厚の所見が軽度です。呼吸困難が強い癌性リンパ管症の患者さんでは、胸水がより大量で小葉間隔壁も不整に肥厚していることが多いため、症状の割に肺野の所見が軽度であるという点が、1つの所見だと思います。

症例提示（入院後）

清水 2週間程の経過で呼吸困難及び下腿浮腫の悪化を認めたため、6月中旬に心不全の疑いで当院循環器内科に入院となりました。肺高血圧症を鑑別するための心カテーテル検査及び肺血流シンチグラフィーに加え、腫瘍の関与も疑われたため、PET (positron emission tomography)及び消化管内視鏡検査も予定していました。

入院時身体所見は、意識清明、体温35.9℃、脈拍98/分、整、血圧128/72 mmHgで、SpO₂は92%と低下していました。心雑音はなく、両肺野にcoarse cracklesを聴取。両側下腿浮腫は初診時より増強しています。表在リンパ節では、左鼠径リンパ節を触知しました。

血液検査所見（表）では、初診時と比べ、白

図3 臨床経過

sBP : systolic blood pressure, HR : heart rate

血球数, CRP, ALP (alkaline phosphatase), BNP (brain natriuretic peptide) の上昇が認められました。凝固異常に対して測定したプロテインC抗原は65%と低下しており, プロテインS抗原は89%と正常でした。自己抗体に関しては, 抗核抗体及びリウマトイド因子等が陰性でした。腫瘍マーカーでは, CA19-9 (carbohydrate antigen 19-9) が著明に上昇していました。

胸部X線写真では, 心胸比47%で, 肺紋理が目立ちます (図1)。心電図では異常所見を認めませんでした。心エコー検査を再度行いましたが, 左室収縮機能低下を認めず, 右心による左室圧排の進行を認め, TRPGは70 mmHgと悪化していました。

入院後経過を説明します (図3)。下腿浮腫があり, 心不全合併が疑われたため, フロセミド20 mgを使用しましたが, 利尿により血圧低下を認め, 補液が必要になりました。慢性血栓塞

栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension : CTEPH) の可能性を否定できないため, 第5病日からヘパリンナトリウムによる抗凝固療法を開始し, 少量の利尿薬内服で体液量の管理を行いました。

第7病日に冠動脈造影検査及び右心カテーテル検査を施行しました。冠動脈に有意狭窄を認めず, 左室拡張末期圧は21 mmHgでした。右心カテーテル検査では, 肺動脈楔入圧は15 mmHgと正常で, 肺動脈圧は69/28 mmHg, 平均44 mmHgと上昇を認め, 右室収縮期圧75 mmHgと高値でした。

肺血流シンチグラムでは, 非区域性でびまん性に多発する微小な血流欠損が認められました (図4)。

呼吸不全が急速に悪化し, 第13病日に肺高血圧症に対してエンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンの投与を開始しましたが, 効果に乏しい印

図4 ^{99m}Tc -MAA肺血流シンチグラム

上段：planner，下段：SPECT

非区域性でびまん性に多発する微小な血流欠損を認める。
SPECT：single photon emission computed tomography

象でした。腫瘍塞栓症の可能性も考慮し，呼吸器内科にもコンサルトしました。第14病日に左鼠径リンパ節に対して外科的生検を施行しましたが，反応性のリンパ濾胞の過形成を認めるのみで，特異的な所見はありませんでした。その後，呼吸不全はプレドニゾロンで一時的に改善しましたが，数日後には再び悪化しました。第27病日に非侵襲的陽圧換気を開始しましたが，呼吸不全は改善せず，挿管による人工呼吸管理を検討しましたが，患者本人と家族は侵襲的治療を希望しませんでした。第28病日に SpO_2 が低下し，心室頻拍から心停停止に移行し，永眠されました。

臨床的疑問点は，肺高血圧症及び肺野病変の原因は何か，そして，悪性腫瘍の有無です。

ディスカッション

吉富 入院後は肺高血圧症がさらに悪化，呼吸不全が急速に進行し，診断がつかないまま，紹介から2カ月足らず，入院して1カ月の経過で亡くなった症例です。診断への手掛かりとして期待されたEBUS-TBNAや鼠径リンパ節生検では，特異的な所見は得られませんでした。

足立 肺高血圧症の原因は，ニースで開かれた第5回肺高血圧症ワールド・シンポジウムにおいて，1群から5群まで分類されています。1群が肺動脈性肺高血圧症，2群が左心性心疾患に伴う肺高血圧症，3群が肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症，4群がCTEPH，5群が詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高

血圧症とされています。本症例では、PCWP (pulmonary capillary wedged pressure) は少し高めですが、左心不全はなく、肺疾患も考えにくいと思います。そして、肺血流シンチグラムにて粗大な楔状の血流欠損が認められないことから、CTEPHとしても非典型的です。そうすると、1群の可能性が高くなると思います。1群のなかでも、膠原病及び先天性心疾患が否定的であれば、肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease : PVOD) の可能性が残ります。さらに、経過については、心電図変化は乏しいにもかかわらずTRPGが高いため、肺高血圧症が急激に増悪しているものと考えます。これらより、肺高血圧症の鑑別としてはPVODが挙げられます。ただし、肺血流シンチグラムの細かい血流欠損と、急激に増悪している2点から、悪性腫瘍に伴うpulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) との鑑別も必要です。

後藤 本症例は基本的には肺疾患がなく、肺門縦隔リンパ節腫脹、気管支血管束の肥厚ならびに小葉間隔壁の肥厚といったリンパ経路の病変があるため、サルコイドーシスや癌性リンパ管症、リンパ増殖性疾患 (悪性リンパ腫等) が鑑別疾患として挙げられます。

EBUS-TBNAや鼠径リンパ節生検で診断がつかない場合、患者の状態が良好であれば、呼吸器外科に縦隔鏡検査を依頼しますが、本症例では施行困難でしょう。

嶋野 肺高血圧の鑑別を検討しつつCTを見直すと、左房の拡大所見がみられません。心エコー検査でも同様に左房の拡大がないため、2群は除外しました。足立先生が指摘されたPVODに関しても、CT画像で左房から肺静脈にかけて見直しても所見がないという点から、現実的には機序不明な5群に該当すると考えました。右心不全及び下腿浮腫を伴う原因不明の肺高血圧症として、利尿薬の投与を開始しましたが、急激な脱水となりました。その結果、体血圧が急激に低下し、全身状態の悪化を招き、そ

のまま酸素の投与が増えてしまったという点が、初期治療での反省点でもあります。このため、少し病態診断を見誤っていると感じました。

ここまでで議論になっているPTTMやCTEPHに関しては、画像上の所見からはCTEPHの可能性を考えにくいのですが、診断的治療として抗凝固療法を開始しています。適切な抗凝固療法を開始しても、状態改善に結び付きませんでした。この段階に至り、ようやく腫瘍によるPTTMを強く疑う展開になりました。入院から第3週目で状態も悪化の一途をたどっており、やはり循環器単科で検討すると視野が狭くなってしまいうため、肺高血圧の原因について、より早い段階で他診療科とディスカッションを行い、集学的に対応できていればよかったのではないかと、いう点が今回の反省点であると考えております。

長瀬 CA19-9高値でDIC (disseminated intravascular coagulation) 及び呼吸不全がある場合、癌性リンパ管症を合併した胃癌を考えます。その場合、血小板数が低下していくため、化学療法を行うタイミングが難しくなります。胃癌や肺転移を想定した検査は行われていますか。

清水 実は腫瘍内科にもコンサルトしており、入院後に造影CT再検、消化管内視鏡検査ならびにPET等を予定していました。心カテーテル検査、肺血流シンチグラフィーならびに鼠径リンパ節生検までは検査できましたが、呼吸不全悪化のため、その後の検査を進めることができませんでした。EBUS-TBNAや鼠径リンパ節生検で診断できなかったことは残念です。

伊藤 (茂) 追加で検査されている肺血流シンチグラフィーでは、指摘されたように、末梢に散在性に欠損がある可能性があります。definiteな所見は、大きな肺塞栓はないということであると思います。悪性腫瘍の有無に関しては、通常の肺高血圧症のような病態がないということであれば、画像ではリンパ節腫大が目立つため、悪性腫瘍がベースにある可能性を考えるであろうと思います。また、この患者さんの

ように下肢の浮腫があるような状況では、鼠径リンパ節はしばしば反応性に腫大するため、鼠径リンパ節を生検して悪性所見がないことが、悪性腫瘍を否定する根拠にはならないと考えます。

その場合、どこが悪性腫瘍が疑われるかを考えると、PSA (prostate specific antigen) やsIL-2Rが高値ではないため、前立腺癌及び血管内リンパ腫等の悪性リンパ腫等は考えにくいと思います。一方、CA19-9が高いため、やはり腹部、特に消化管系に悪性腫瘍があるのではないかと考え、画像を見る必要があります。

足立 肺高血圧症を鑑別するうえで、肺血流シンチグラフィは非常に重要な検査であると考えています。胸部CTで小葉間隔壁の肥厚及び肺門縦隔リンパ節腫脹が認められ、すりガラス影もあるため、PVODをまず考えなければいけません。しかし、この肺血流シンチグラムを読むと、PVODにしては微細な血流欠損があり、非典型的です。先程お話ししたとおり、CTEPHであるとしても欠損が細かすぎます。これらの所見から、やはりPTTMである可能性を考えることで、経過及び肺血流シンチグラフィの所見を説明できると思います。ただし、多発性のリンパ節腫脹及び炎症反応もあるため、急激に増悪している経過は非典型的ですが、Castleman病である場合は、治療方針が大きく異なるため、鑑別しておいた方が安全でしょう。

フロア 私の診断は、肺動脈腫瘍塞栓症の特殊型であるPTTMです。数週間で肺高血圧症が悪化し、呼吸不全が急速に進行する経過はPTTMに特徴的です。ALP高値で γ -GTP (γ -glutamyl transpeptidase) が正常であるため、多発性骨転移が推定されます。

足立 状況を考えるとPTTMが最も疑わしいと思いますが、心カテーテル検査時に肺動脈血吸引細胞診は行いましたか。

清水 肺動脈血細胞診は実施しておりません。PTTMや癌性リンパ管症の診断方法として、右心カテーテル検査時に肺動脈血吸引細胞診が

あることを後日学びました。

嶋野 ぜひ足立先生にお伺いしたいのですが、肺動脈血吸引細胞診を行う場合は、左右肺動脈双方から採取すべきなのでしょうか。

足立 左右どちらでもよいと思います。適切にウェッジができ、量が引ければ、問題ないと思います。

嶋野 本症例の場合、肺血流シンチグラムでは、上肺静脈が一部欠損しています。この場合は、やはり上肺静脈を狙って採取すべきでしょうか。また、成人用のSwan-Ganzカテーテルではなく、小さいサイズの小児用カテーテルを使用することはあるのでしょうか。

足立 カテーテルを肺動脈に深く挿入すると出血するリスクがあります。この血行動態ですと致命的になるため、本症例ではお勧めできません。先生のご指摘のように、小児用カテーテルを使用でき、安全に奥まで差し込むことができるのであれば、この方法は保険適応外ではありますが、1つの選択肢として考慮してもよいと思います。肺血流シンチグラフィの情報もあり、どの区域に腫瘍量が多いかということもある程度認識できると思います。ただ、PTTMは必ずしも腫瘍がつまって血流欠損を来しているわけではないため、肺動脈血吸引細胞診で腫瘍が検出されない場合もあります。

フロア 私はPTTM症例を経験し、文献を調べたことがありますが、腺癌、特に胃癌が多かったと思います。本症例では、胃癌を示唆するような腹部症状はなかったのでしょうか。

清水 咳嗽及び呼吸困難が主訴で、腹部症状はありませんでした。

足立 PTTMであるとする、特発性肺動脈性肺高血圧症に比べ、治療方針が変わってきます。しかし、本症例は、上部消化管内視鏡検査を行えないほどの呼吸状態で、悪性腫瘍の証明ができず、PTTMの診断は困難です。そうすると、やはりPVODかPTTMと想定し、肺血管拡張薬を使うにしても、尿量が保たれた状態で少量

から慎重に使用する方が安全でしょう。もし、悪性腫瘍が見つかり、PTTMが確信できるのであれば、適用外使用になりますが、イマチニブが選択肢の1つになると思います。イマチニブがPTTMに有効であったという症例報告が散見されており、特に胃癌、なかでも印環細胞癌を主体とする組織型であれば効果的と言われていきます。イマチニブで肺高血圧症を改善させ、その後、腫瘍量を減らす治療を行うのが理想的です。

長瀬 緩和医療の見地から意見を述べさせていただきます。結果論ですが、腫瘍を証明できなくても、その可能性があると判断した場合、呼吸不全に改善の余地がなければ、最後のCPR (cardiopulmonary resuscitation)は避けたかったかなと思います。

清水 おっしゃるとおりで、患者さんとその家族にCPRを行うかどうかについても相談しておくべきでした。ただし、この症例は経過があまりにも急激で、対応が後手に回らざるを得ませんでした。

病理所見・まとめ

春田 臨床に関する詳細な議論をありがとうございました。本症例の問題点は、肺野病変や肺高血圧の原因は何か、また、それに悪性腫瘍の関与があるのかということです。それでは、名古屋第一赤十字病院病理部の伊藤藍先生に病理所見の解説をお願いします。

伊藤（藍） 病理解剖所見の前に、生前に施行された細胞診、生検について説明します。

まず、下部気管傍リンパ節（#4R）の穿刺吸引細胞診の検体では、炭粉を貪食しているマクロファージの細胞集塊が採取されています。また、気管分岐下リンパ節（#7）から採取された検体では、血液が多量に混入しており、細胞成分は少量です。有核細胞成分は少量の円柱上皮の集塊で、穿刺時に混入した気管支円柱上皮と考えられます。このなかにリンパ節組織の成分

は採取されていませんでした。採取量はやや少ないですが、これらのリンパ節穿刺の所見からは、サルコイドーシスや腫瘍を示唆するような所見は認められません。

次に、経過中に外科的に生検された鼠径リンパ節の検体です。やや硬化した間質とリンパ濾胞の過形成が認められます。腫瘍性病変やリンパ節転移の所見はなく、リンパ濾胞の反応性過形成です。リンパ腫を示唆する所見はなく、血管内リンパ腫も認められません。また、形質細胞の増加はなく、リンパ濾胞に入り込むような血管の走行や血管壁の硝子様変性を伴う血管増生はなく、この検体からCastleman病を示唆する所見は認められません。

病理解剖所見について説明します。死後12時間で解剖を施行しています。外表上は、特記すべき所見は認められませんでした。両側の胸膜は、上手剥離可能な程度に癒着しており、体腔液の貯留は少量でした。

まず、臨床経過で最も問題になっていた肺の所見です（図5）。左肺は990 gと著明に重量を増しており、全体に含気が乏しく、画像で指摘されたのと同様に、気管支血管束が末梢まで白色調に肥厚しています。限局性病変は認められません。右の肺も同様に重量は増しており、含気が全体的に不良です。全葉に亘って気管支血管束の肥厚が認められます。右肺にも結節性病変は認められません。気管支血管束が白色の筋状に肥厚しており、肉眼的にも容易に末梢側まで走行を確認することができます。

組織像の弱拡大では、肉眼的に確認できた気管支血管束に一致するように、血管や気管支を中心とする小葉辺縁部領域の拡大がみられます（図6）。血管周囲に拡張した脈管構造が多数みられます。拡張した脈管内には、細胞内粘液を有する低分化な異型細胞が充満するように増殖しています。免疫染色では、拡張した脈管はD2-40が陽性となるリンパ管で、carcinomaのリンパ管侵襲像です。リンパ管内に腫瘍細胞が充

図5 肺の肉眼所見

両側肺は含気が不良で重量が増し、全葉に亘り、気管支血管束が末梢まで白色調に肥厚している。

図6 肺の組織所見

拡張したリンパ管には、腫瘍細胞が充満するように浸潤し、癌性リンパ管症の所見である。伴走する細動脈には、閉塞と再疎通像が認められる。

満して閉塞する像が両肺全体的に認められ、癌性リンパ管症の所見です。画像で指摘されたリンパのうっ滞所見と合致すると考えます。癌性リンパ管症は、リンパ管内に腫瘍が充満して広がる病態であり、本症例の臨床所見であった肺高血圧症の原因とは異なると考えます。

肺高血圧症を来たした原因について考察を進

図7 肺の組織所見（弾性線維染色）

弾性線維染色（elastica-Goldner染色）では、細動脈内腔の閉塞は内膜の線維性肥厚によることがわかる。

めます。気管支血管束では、癌性リンパ管症の所見が認められるリンパ管に伴走する細動脈の内腔が高度に狭窄、閉塞して器質化し、そのなかに複数の小さな開孔がみられます。血管閉塞と再疎通の所見です。閉塞した細動脈に並走し、癌性リンパ管症の所見がみられますが、閉塞した細動脈には腫瘍細胞は認められません。血管の閉塞機序を検討するため、通常のhematoxylin eosin染色と線維を観察するのに適したelastica-Goldner染色を比較すると、血管内腔が開存した動脈では、弾性板より内側の内膜に線維の増生が起こり、内膜が肥厚していることがわかります（図7）。本症例の肺における変化をまとめると、細動脈レベルで内膜に線維細胞性の肥厚がみられ、それに伴い、血管閉塞、再疎通像ならびに癌性リンパ管症が認められるという特徴があります。その一方で、肉眼的に観察可能なレベルの動脈には、腫瘍塞栓や閉塞は認められません。この動脈の変化の原因検索のために、さらに細動脈を検討すると、閉塞した細動脈のなかにフィブリン析出を伴う比較的新しい血栓形成が認められます。その血栓内には、腫瘍細胞の集塊が認められます。腫瘍細胞集塊の周囲にフィブリンが析出し、さらに、その周

囲が線維化及び器質化し、動脈閉塞を来しています。また、線維細胞性に内膜が肥厚、閉塞しており、再疎通により開存したところにさらに腫瘍細胞が浸潤し、その周囲にフィブリン析出を伴って新たな血栓を形成する像も認められます。器質化が起こる前の細動脈を先程と同様のelastica-Goldner染色と比較すると、内膜は線維細胞性に内腔へ向かって肥厚しており、徐々に内腔が狭窄しています。閉塞した領域に再疎通が起こり、そのなかで、また同様の腫瘍塞栓及び線維化が起こっていることがわかります。これを繰り返す、動脈の内腔が閉塞しているという機序が考えられます。

従って、本症例では、先程挙げた特徴的な像をとる背景として、細動脈の腫瘍塞栓があると考えました。このような特徴的な所見は、PTTMという病態でみられます。1990年に提唱された比較的新しい疾患概念であり、「悪性腫瘍患者において肺の亜区域枝よりも末梢の細動脈への腫瘍塞栓に引き続き、内膜の線維・細胞性（fibrocellular）肥厚により特徴付けられる病態であり、腫瘍塞栓部での凝血亢進と内膜肥厚により肺動脈内腔の狭小化あるいは閉塞を来し、肺高血圧をもたらす」と定義されています¹⁾。

PTTMの病理学的な特徴として、細動脈の線維細胞性内膜肥厚、腫瘍塞栓、血栓の器質化ならびに再疎通像が挙げられます。肉眼的に認識し得る太い肺動脈に腫瘍塞栓を認める場合や、肺内に浸潤像がみられ、その一部に腫瘍塞栓が観察される場合は、PTTMから除外されます。本症例は特徴的な所見を満たしており、また、径の太い肺動脈には腫瘍塞栓は認められませんでした。本症例では、腫瘍の肺実質への浸潤は認められず、PTTMの定義を満たしていると考えます。

PTTMで最も特徴的な所見とされているのが、最初に挙げた細動脈の線維細胞性内膜肥厚です。51例の胃癌剖検例における肺動脈のリモデリングを検討した報告例では、肺高血圧が起

こる原因として、腫瘍塞栓自体より、それによって生じる血管内膜の肥厚及び閉塞が主因であると考察されています²⁾。本症例においても、腫瘍塞栓だけではなく、それに付随して内膜の線維性の肥厚や再疎通を伴う動脈閉塞がみられ、同様の機序が考えられます。

PTTMの原因は、細動脈レベルで起こった腫瘍塞栓に伴う内膜障害と考えられています。局所でtissue factorやvascular endothelial growth factor (VEGF)、osteopontin (OPN)等の分子が放出され、凝固系の亢進や血管内膜の線維細胞性肥厚を生じると考えられており、局所でのVEGFやOPN発現の免疫組織学的な検討も報告されています^{3,4)}。それにより、血栓形成や血管内膜の肥厚が惹起され、血管内腔の狭小化及び閉塞が生じ、肺高血圧やDICといった臨床症状を引き起こすと考えられています。従って、PTTMは通常の腫瘍塞栓とは異なる特徴的な病態であると言えます。

PTTMが提唱された最初の報告では、剖検例3,300例（癌剖検例630例）中21例がPTTMと診断され、そのうち19例が腺癌でした。原発巣としては胃癌が11例と最多であり、次いで肺癌（3例）、乳癌（2例）でした¹⁾。2013年に報告された本邦の剖検2,215例の検討では、30例（1.4%）がPTTMと診断され、原発巣としては胃癌が18例（60.0%）と最多であり、次いで肺癌が5例（16.7%）と既報と同様の結果でした⁵⁾。

それでは、本症例の原発巣を検討します。胃の肉眼所見では、25×20 mmの0-IIc病変を認めます（図8）。弱拡大では、胃壁の肥厚はほとんど認められず、粘膜固有層内に充実性に増殖する腫瘍が認められます。粘膜表層に、低分化な腫瘍細胞の髄様の増殖がみられます（図9）。腫瘍内には腺管形成は認められません。豊富な細胞内粘液を有し、核の偏在する腫瘍細胞が充実性に増殖する印環細胞癌の所見です（図10）。肺のリンパ管や細動脈内でみられた細胞と同様の組織像であり、本症例の原発巣と考えます。

図8 胃の肉眼所見

胃前庭部小弯には、25×20 mmの0-II c型腫瘍を認める。

図10 胃の組織所見（強拡大）

豊富な細胞内粘液及び偏在する核を有する印環細胞が、充実性に増殖する印環細胞癌の所見である。

図9 胃の組織所見（弱拡大）

粘膜固有層に局限する腫瘍を認める。腺管形成はみられず、低分化な腫瘍細胞の髄様の増殖を認める。

腫瘍自体は概ね粘膜固有層に局限していますが、原発巣と同様の腫瘍細胞が拡張した脈管内に充満するように認められました。腫瘍はD2-40陽性となるリンパ管内に多数浸潤しています。その一方で、CD34が陽性の静脈侵襲像は認められませんでした。

固有筋層内及び漿膜下層にも、リンパ管侵襲像が多数認められます。癌巣が脈管内であっても、脈管侵襲が存在する層をもって深達度とすると規定されていますので、本症例の胃癌の深達度は漿膜下層であり、TNM（T：primary

tumor, N：regional lymph nodes, M：distant metastasis）分類ではpT3です。腫瘍が連続的に浸潤していたのは粘膜筋板までであり、pT1a相当です。

PTTMの進展経路として、大静脈系へ腫瘍が直接浸潤し、右心系から肺動脈に到達する経路と、腫瘍の所属リンパ管浸潤から胸管を介して上大静脈へ流入し、右心系肺動脈に到達する経路が考えられています。本症例では、原発巣周囲に多数のリンパ管侵襲がみられ、静脈侵襲がみられないことから、経リンパ行性にPTTMを起こした可能性が高いと推察されます。

PTTMを来す要因については、さまざまな検討がなされていますが、未だ解明には至っていません。報告例では、原発巣の組織型として腺癌、なかでも低分化型腺癌が圧倒的に多く、胃癌が最も多く認められます^{1,5)}。また、局所は早期胃癌であったという報告例もみられます⁶⁾。本症例でも、連続的な浸潤は早期胃癌相当でした。また、転移巣を検索した症例に限った検討では、72.2%で骨転移を認めたという報告があります⁷⁾。これまで、腫瘍の進展には骨髄における微小環境と癌細胞の相互作用が重要であるとされていることから、PTTMにも骨転

移が関与するのではないかと、その文献では考察しています。

本症例でも、骨髓の一部に細胞密度の高い領域がみられ、胃の原発巣と類似した腫瘍細胞が集簇して浸潤しています（図11）。上皮系マーカーの免疫染色で腫瘍細胞に一致した陽性像がみられ、胃癌の骨転移と考えられる所見です。

図11 骨の組織所見

骨髓に胃と同様の腫瘍細胞が密に増殖する骨転移像を認める。

従って、本症例でも既報の多くで報告されたように骨転移が認められました。

心臓では、右室壁は著明に肥厚しており、軽度な右室の拡張があり、肺性心を考える肉眼像です。組織学的には、右室心筋の構築は保たれていますが、コントロール症例と比較すると、心筋細胞の肥大と緻密化がみられ、介在する脂肪組織が減少しています。肺高血圧に伴う右心肥大の所見です（図12）。

腎臓では、糸球体や尿細管の構造はよく保たれており、急性尿細管壊死は認められません。うっ血がみられる糸球体とうっ血のない糸球体が隣接して認められ、微小なレベルでの血流の不均衡が生じていることが推察されます。糸球体内の微小血管にフィブリン血栓形成が認められ、血栓の周囲では、糸球体内の血管に軽度の拡張やうっ血所見がみられ、DICの所見です。その他、腎盂粘膜下のリンパ管が拡張しており、腫瘍の脈管侵襲が認められました。

他の臓器でも、多数の脈管侵襲像が認められます。脾臓の構築はよく保たれており、血管周

図12 心筋の組織所見

コントロール症例に比して、心筋細胞の肥大と緻密化、介在する脂肪組織の減少があり、肺高血圧に伴う右心肥大の所見である。

図13 肝臓の組織所見

中心静脈中心性に小葉中心性肝細胞の壊死が斑状に認められる。

図14 肺の組織所見

肺胞壁には、びまん性に硝子膜の形成がみられ、急性期のびまん性肺胞傷害の所見である。

囲に拡張したリンパ管が多数認められます。胃癌と同様の腫瘍細胞が充満する像で、脾臓の脈管侵襲像です。脾実質への浸潤は認められませんでした。脾臓でも同様に実質への浸潤はなく、リンパ管内に腫瘍の脈管侵襲像がみられません。副腎でも同様に、転移性腫瘍は認められませんが、周囲の脂肪組織内に多数の脈管侵襲像が認められました。また、腹腔内や縦隔リンパ節に多数の腫瘍の転移が認められました。

以上の本症例の所見をまとめると、胃低分化型腺癌に伴う諸臓器の変化がみられ、肺ではPTTMを来しており、全身のリンパ管侵襲、リンパ節転移ならびに骨転移が認められました。また、PTTMに伴う肺高血圧やDICの所見が認められます。最後に、本症例の死因について検討していきます。

肝臓は、肉眼的にはほとんど変化を指摘することができません。弱拡大で、斑状に肝細胞の壊死を認めます（図13）。中心静脈を中心とする小葉中心帯の肝細胞の壊死が高度に認められます。門脈域周囲の肝細胞は保たれており、急性期のショックを考える所見です。炎症性細胞浸潤を伴う肝細胞の明瞭な壊死があり、死亡数日前に起こったショックを反映していると考え

られます。また、両肺の気管支血管束以外の領域では、肺胞隔壁に沿って好酸性の膜状物質がみられます（図14）。硝子膜の形成と周囲の肺胞の虚脱がみられ、急性期のびまん性肺胞傷害の所見です。びまん性肺胞傷害の滲出期の像で、肝細胞の壊死と同様、発症後数日経過していると考えます。肺水腫も認められますが、これは、びまん性肺胞傷害に伴った変化か、肺高血圧症に伴って進行した心不全の所見か、組織学的には判断ができません。びまん性肺胞傷害と併せて呼吸不全の一因となったと考えられます。肝臓及び肺の所見と併せて、死亡より数日前に起こったショックからの呼吸不全による死亡と考えます。

病理診断のまとめです。主病変として、胃低分化型腺癌、骨転移、癌性リンパ管症ならびにリンパ節転移、そして、肺にはPTTMの所見が認められました。また、副病変としては、肺高血圧症、ショック、びまん性肺胞傷害ならびにDIC等の所見が認められました。

本症例の病態のまとめです（図15）。胃低分化型腺癌が背景にあり、高度のリンパ管侵襲が認められました。肺では特徴的なPTTMの組織像を来しており、肺高血圧の原因になったと

図15 病態のまとめ

本症例の病態をフロー図にまとめる。

DIC: disseminated intravascular coagulation,

DAD: diffuse alveolar damage

考えられます。腎臓で認められたDICの所見は、終末期の変化の可能性もありますが、急性尿細管壊死等によるショックの所見がないことから、PTTMやそれに伴う凝固異常に伴った変化であると考えます。また、最後に起こったショックの原因を組織学的に特定することはできませんでしたが、新規にイベントが発生したことを示唆する所見はなく、死亡数日前に酸素必要量が増加した時期と一致していると考えられるため、終末期に急速に循環動態が破綻したことを反映している所見と考えます。最終的に、びまん性肺胞傷害を来たして呼吸不全に至り、死亡したと考えます。病理所見は以上です。

総合討論

春田 原発の胃癌は、肉眼型分類で早期癌であるにもかかわらず、非常に激しい経過をたどった経緯を詳しく解説していただきました。肺野病変、多発リンパ節腫脹ならびに肺高血圧症については、胃癌によるPTTM、癌性リンパ管ならびにリンパ節転移で一元的に説明される

こと、さらに、本症例の臨床経過はPTTMの病態に合致するものであることが理解できました。

PTTMは、肺高血圧症を発症すると数カ月で死に至る、生前診断が困難な予後不良の疾患とされています。本症例も急激な経過をたどり、生前に胃癌を診断できなかったことにはご配慮をいただきたいと思います。

足立 本症例は非常に興味深い症例でした。呼吸不全が急激に増悪した悪性腫瘍の患者に遭遇したことがある方もおられると思います。恐らく、PTTMは我々の想像以上に多く存在し、診断されずに落命しているケースもあるのではないのでしょうか。

特に、本症例は印環細胞癌であり、実はイマチニブが効いた可能性があります。PTTMであっても、急性期をイマチニブで乗り切れば生命予後が期待できる可能性があります。PTTMを積極的に診断することで、適切な治療を行えばと考えております。

後藤 私も乳癌に合併したPTTMと思われる症例の経験があります。肺野の画像では、小葉間隔壁の肥厚が目立つ程度で、原因不明の肺高血圧症があり、本症例と類似していました。今後、また同様の症例に遭遇した際には、PTTMを念頭に置き、迅速な診断を心掛けたいと思います。

嶋野 PTTMが疑われる症例は、循環器内科を受診する頃には既に内視鏡検査を施行できない状態になっている場合が多いため、どのように悪性腫瘍を診断すべきか迷います。また、本症例では、EBUS-TBNAや鼠径リンパ節生検でも診断がつかなかったのが残念です。

長瀬 骨転移、DICならびに癌性リンパ管症による呼吸不全を合併した胃癌を経験してきましたが、心カテーテル検査で肺高血圧症を診断し、さらに病理解剖まで行うことは稀で、貴重な勉強の機会をいただきました。

この症例は、胃癌の診断ができたとしても、化学療法を施行できたかと考えると、やはり難

しいと思いました。モルヒネで呼吸困難を緩和するのが現実的と考えます。PTTMに対するイマチニブの有用性は朗報です。

足立 東京大学と自治医科大学が協力し、PTTMの症例報告を出されております⁸⁾。イマチニブが効果的であれば、劇的に呼吸状態が良くなります。そうすれば、緩和ではなく、さらに生命予後が見込めるのではないのでしょうか。

春田 伊藤茂樹先生から、病理を踏まえた画像のまとめをしていただきます。

伊藤 (茂) 以下のコメントは、今回剖検結果が判明した後で画像を見直し、このように考えれば診断できたであろうというコメントである点を予め断らせていただきます。

まず、ご指摘があったように縦隔や肺門のリンパ節は腫大していますが、肝胃間膜や傍大動脈のリンパ節も軽度ながら腫大しています。サルコイドーシスは、縦隔と肺門のリンパ節腫大から鑑別に挙げられますが、胃の小弯側や傍大動脈のリンパ節腫大もあることから、まずリンパ節転移や悪性リンパ腫を考えるべきではないかと思います。

さらに、腹部の所見では、腸間膜のリンパ節の軽度腫大、前腎筋膜の肥厚ならびに少量の腹水を認めることを考えると、まず腹膜播種を疑い、実際に腹膜播種がなかったとすると、リンパ浮腫のような循環障害や腹膜炎を考える所見であると思います。ただし、胸腹部のCTでは、肺野や腹部の実質臓器に原発巣を疑うような腫瘍はみられません。また、剖検では骨転移がありましたが、このCTでは骨転移を疑うような腫瘍はみられません。CTで検出が困難な悪性腫瘍と考えると、消化管、特に胃に浸潤性の悪性腫瘍がある可能性を考えるべきであると思います。また、骨転移がないため、頻度は下がりますが、前立腺癌の可能性も考えるべきであると思います。

ただし、初診時と再検時のCTを見直したところ、剖検で癌があった胃壁は肥厚している可能

性がありますが、再検時に増悪はないため、CTで胃癌があるとは診断できません。ただ、この時点で悪性腫瘍がベースにある可能性も考えられることから、内視鏡検査の必要性を示唆することができれば、もう少し早く原発巣が見つかった可能性があると思います。

次に、肺の所見では、肺動脈の主要分枝には造影欠損はなく、肺動脈系の拡張や右心拡大もないため、肺動脈塞栓に伴う肺高血圧症は否定的であると思います。先程のお話にもありましたが、小葉間隔壁の肥厚と思われる線状影、少量の胸水ならびに気管支壁の肥厚等の所見は、ベースに悪性腫瘍があると考えたと癌性リンパ管症で合致すると思います。ただし、先程も述べましたが、肺動脈が肺の気管支よりも太く腫大している所見の原因は、癌性リンパ管症では説明がつかず、別に原因を考える必要があります。肺にすりガラス影や末梢の小粒状影がみられること及び悪性腫瘍がベースにある可能性が高いことを考えると、PTTMによる肺動脈の拡張を考える必要があったと思います。

文献としては、PTTMは、tree-in-bud patternを呈する血管性病変であると報告されています⁹⁾。この報告では、末梢の肺動脈内に腫瘍が充満することによって、本来であれば、気道の感染によって起こるtree-in-bud patternが血管性の病変で生じるとされています。ただし、本症例は、文献で提示されたような典型的なtree-in-bud patternは呈していませんでした。画像の面からみた反省点としては、肺野のthin slice画像が作成されていないため、胸膜直下の粒状影やtree-in-bud pattern等を十分評価できるような画像ではなかったということが挙げられます。

また、当院の症例で、肺塞栓の軽快した後に撮影したCTで、残存する肺動脈の造影欠損の程度に比べ、dual energy scanのiodine mapを作成することで、末梢側に残る血流欠損を明瞭に把握できた例がありました。将来的なことになりますが、この検査によって、肺血流シンチグラ

フィーを行わなくても、末梢側の血流欠損を早期に把握することができ、PTTMの診断に役立つ可能性があると思います。

春田 それでは、フロアからご意見・ご質問をお願いします。

フロア 日本内科学会地方会演題検索システムとして、キーワード検索「症例くん」と文章検索「PINACO」があります。今、この会場で「PINACO」に本症例のキーワードを数語入力したところ、検索結果の1番目にPTTMが出てきました。本症例の診断は非常に難しいという印象を私は受けましたが、検索システムを用いると診断は決して難しくないということになります。この地方会演題検索システムは膨大な症例数を集めていますので、ぜひこれを皆様に活用していただきたいと思います。

春田 貴重な提言をありがとうございます。

フロア 私が経験したPTTM症例では、骨髄穿刺により、胃癌再発の骨転移と診断できました。本症例の場合は、骨髄穿刺で診断できる可能性があったのでしょうか。

また、私の経験例でも、本症例と同様にステロイドで一時的に呼吸不全が改善しました。先程の考察で挙げられたように、PTTMの病態は腫瘍塞栓による血管内膜障害で、炎症性の機序が推定されていますが、PTTMに対するステロイドの作用機序をご存知でしたら教えてください。

清水 骨髄穿刺は、PETで骨病変の存在が予測できれば行っていたかもしれません。しかし、本症例ではPETは行えず、EBUS-TBNAや鼠径リンパ節生検で悪性所見がなかったため、悪性腫瘍の全身転移を積極的に想起することはできませんでした。

PTTMに対するステロイドの効果については、関連する論文を見つけることができませんでした。本症例の場合、ステロイドにより、呼吸不全は一過性に改善しましたが、直後に悪化しているため、本当にステロイドが有効であったのか確証はありません。

フロア このような病態が複雑で稀な症例の鑑別疾患を挙げる方法として、VINDICATE (V: vascular, I: infection, N: neoplasm, D: degenerative, I: idiopathic/intoxication, C: congenital, A: allergy/autoimmune, T: trauma, E: endocrine) の考え方は現在も使われているのでしょうか。

吉富 病態の頭文字を取り、疾患を想起するVINDICATEの分析的思考は、現在でも使われています。頻度の高い疾患であれば直感的思考で診断可能ですが、本症例のように、病態が複雑で稀な症例に対応するためには、病態別に鑑別診断を挙げるVINDICATEの思考方法が診断の一助となり得ます。

フロア この症例を救命するためには、PCPS (percutaneous cardiopulmonary support) 導入のうえ、上部消化管内視鏡検査を施行してPTTMを診断した後、イマチニブを投与するしかなかったと思います。しかし、イマチニブは、PTTMには保険適用外です。足立先生ご所属の名古屋大学では、今後、PTTM症例に遭遇した際の対策として、何か準備されているのでしょうか。

足立 イマチニブを保険適用外のPTTMに使用するために最も大事なことは、倫理委員会を通すことです。当院では、必要なら1日あれば倫理委員会での審査が可能と思います。

フロア この患者さんは、最後に呼吸不全でかなり苦しい思いをされたと思います。終末期の呼吸困難に対する治療法があればご教示ください。

清水 循環器内科では、モルヒネを使用して呼吸困難の緩和をしています。

長瀬 終末期の呼吸困難の緩和にエビデンスがあるのはモルヒネです。モルヒネを間欠的あるいは持続的に使用します。それでもSpO₂が低下して呼吸困難が強くなった場合は、患者本人と家族に鎮静を施行するか相談します。具体的には、ミダゾラムの持続静注を行います。

春田 最後に、全体を通して、名古屋第一赤十字病院病理部の伊藤雅文先生にコメントをいただきます。

伊藤（雅） 病理学的な視点から2点コメントします。1点は、先程ディスカッションがありましたが、肺の血管病変の出発点が血管なのかリンパ管なのかという問題です。昭和30年代から40年代にかけて、日本病理学会でディスカッションされてきましたが、この問題には結論が出ることなく、現在に至っています。本症例では、リンパ行性病変が先で、その後に血管病変が起こったと考えます。一方、放射線診断科の伊藤茂樹先生は、リンパ管病変がないため、肺血管病変は腫瘍の血管浸潤から起こるという論文を引用されました。

もう1点は、本症例の原発胃癌は、肉眼型分類では早期癌ですが、脈管侵襲が漿膜下にあるため、TNM分類では進行癌に分類されます。脈管浸潤が深達度を規定する分類が適応されるのは胃癌だけです。深達度を規定する分類において、原発病変の連続的な浸潤ではなく、非連続の脈管浸潤を最深達度とするという考え方は、日本の研究グループから提示されています。日本の研究グループでは、胃癌について、本症例で示されたように、原発病変が肉眼型分類で早期癌であっても、臨床的には明らかに進行癌で予後が悪い群があるということを示してきました。その結果、他臓器では脈管浸潤ではなく、原発病変の深達度でTを決めています。胃癌だけはUICC (Union for International Cancer Control) のTNM分類における脈管浸潤の深さが優先されます。これは日本の誇るべき業績の1つであろうかと思います。そのような観点から、この症例はその2点が示された、日本的な症例であると思います。

私は2002年の本会CPCでも病理を担当させ

ていただきましたが、内科において領域をまたがるような症例をgeneral physicianとしてCPCを通じてディスカッションすることは最良の教育であり、続けていくべき作業であります。私たち病理医も多くはgeneral pathologistですので、領域を越えてさまざまな症例を診ています。先程お話に出たように、どのような視点でみていくかということですが、私たち病理医は、このような症例に遭遇したとき、まず、基本は病理総論に立ち返ります。循環器疾患なのか、炎症、腫瘍、代謝疾患もしくは奇形なのかといった視点から一つひとつ考えていく作業で、基本は常に総論にあると思います。CPCを通じて、総論的な視点から疾患を見直すという考え方、これがまさしくgeneral physicianの醍醐味ではないかと思います。本症例は非常に勉強になる症例であったと思います。

春田 生前診断が困難であった症例が、病理解剖によって、PTTM及び癌性リンパ管症を伴った胃癌と診断され、さらに、本症例におけるPTTMの病態が明らかにされました。本CPCでの症例の追体験を、皆様の明日からの臨床にぜひ活かしていただきたいと思います。

最後に、本症例の患者様に感謝すると共にご冥福をお祈りし、CPCを終了とします。

最終診断

- 胃低分化型腺癌
- PTTM (pulmonary tumor thrombotic microangiopathy)
- 癌性リンパ管症
- 骨転移

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：足立史郎；寄附講座 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン)

文献

- 1) von Herbay A, et al : Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 66 : 587-592, 1990.
- 2) Ishiwatari T, et al : Remodeling of the pulmonary artery induced by metastatic gastric carcinoma : a histopathological analysis of 51 autopsy cases. *BMC Cancer* 14 : 14, 2014.
- 3) Takahashi F, et al : Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma. *Pathol Int* 59 : 752-756, 2009.
- 4) Okubo Y, et al : Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy induced by gastric carcinoma : morphometric and immunohistochemical analysis of six autopsy cases. *Diagn Pathol* 6 : 27, 2011.
- 5) Uruga H, et al : Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy : a clinical analysis of 30 autopsy cases. *Intern Med* 52 : 1317-1323, 2013.
- 6) 安井秀樹, 他 : 早期胃癌によるpulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の1例. *日呼吸会誌* 49 : 122-127, 2011.
- 7) 吉本多一郎, 他 : 高度な骨髄癌腫症とPulmonary tumor thrombotic microangiopathyを合併した胃癌の一部検例. *病理と臨床* 34 : 83-87, 2016.
- 8) Kubota K, et al : Imatinib dramatically alleviates pulmonary tumour thrombotic microangiopathy induced by gastric cancer. *BMJ Case Rep*, 2017. doi : 10.1136/bcr-2017-221032.
- 9) Franquet T, et al : Thrombotic microangiopathy of pulmonary tumors : a vascular cause of tree-in-bud pattern on CT. *AJR Am J Roentgenol* 179 : 897-899, 2002.