

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790364

研究課題名(和文)腫瘍塞栓性肺微小血管障害(PTTM)における血行動態ならびに背景因子の解明

研究課題名(英文) Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy induced by gastric carcinoma: pathophysiological analysis in autopsy cases

研究代表者

大久保 陽一郎 (OKUBO, Yoichiro)

東邦大学・医学部・講師

研究者番号：40516267

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは肺動脈腫瘍塞栓症の特殊型とされるpulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)の病態生理ならびに肺高血圧発生条件の一端を明らかにすることを目的として、剖検例を用いた系統的解析を遂行した。その結果、極めて予後不良な病態とされるPTTMの発生頻度や血行動態への影響の一端を明らかにすることに成功した。

本研究を通じて得られた知見は臨床医への注意喚起に活用できると同時に、将来的なガイドライン等の作製において有益な情報基盤を提供し得る。

研究成果の概要(英文)：Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) has been known as a rare and serious cancer-related pulmonary complication. However, the pathogenesis and pathophysiology of this debilitating condition still remains obscure and no effective management was recommended. The study aims to elucidate the pathophysiology of PTTM.

As a result, we found carcinoma cells in the lumen of pulmonary artery in one-third (30.4%) of autopsy with gastric carcinoma, but implantation and proliferation may be essential to induce intimal thickening that causes an increasing of pulmonary arterial pressure, because our study revealed a significant positive association between the rate of pulmonary arterial stenosis and right ventricular thickness. In addition, diffuse type gastric carcinoma may be apt to cause the remodeling of the pulmonary artery and subsequent increasing in pressure of pulmonary artery.

These findings can provide helpful information about the diagnosis and treatment of PTTM.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：PTTM 胃癌 肺腫瘍塞栓症 肺動脈 肺高血圧

### 1. 研究開始当初の背景

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)は肺動脈における内膜肥厚、フィブリン血栓、ならびに腫瘍塞栓を特徴とする肺動脈腫瘍塞栓症の特殊型である。極めて予後不良な病態であるが、比較的新しい疾患概念であり、症例報告は活発に発信されているものの、複数症例を用いた系統的解析に関しては不十分と言わざるを得ない。また、肺高血圧症を合併し得る事が経験的に知られているが、その発生条件に関しては未だ不明である。一方、生前診断ならびに救命に成功した症例が少数ながら報告されていることから、その病態を解明し、普及し得る早期診断法や適切な治療法の確立をさせることが喫緊の課題である。

### 2. 研究の目的

研究代表者らは以前から PTTM に着目し、肺高血圧の発生条件が広範な病変分布、高度の狭窄率、肺動脈径と狭窄率における負の相関関係であることを提唱して来た。しかしながら解析症例数が少なく、詳細に検討できたとは言いがたい。そこで、本研究では PTTM の病態生理ならびに肺高血圧発生条件の一端を明らかにすることを目的として、より多くの症例集積に基づく系統的解析を行った。得られた知見は予後不良とされる本疾患の発症予測因子、早期診断法、適切な治療法の確立に大きく貢献するため、社会的意義も大きい。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象症例の集積

東邦大学医療センター大森病院にて施行・管理された剖検例を対象として症例集積を試みた。収集の際には胃癌に由来する PTTM が多く報告されていることを考慮し、胃癌記載例を対象とした。次いで、当該症例の標本を鏡検することで、肺動脈内に癌細胞が存在する剖検例を抽出し、発生頻度を明らかにすると同時に下記(2)～(4)の解析に必要な資料を確保した。

#### (2) 臨床背景の調査

PTTM の臨床背景は十分に整理されておらず、発生や予後に関与する背景因子を把握する必要がある。そこで集積症例の診療録より、臨床背景(年齢、性別、臨床所見、基礎疾患、肺高血圧の有無等)を抽出・整理した。

#### (3) 原発巣の病理組織学的解析

PTTM を招来する癌細胞の特徴解明は、正確な診断、化学療法の適応検索、原発巣からの PTTM 発症予測に貢献する。そこで、病理組織学的解析により癌細胞の特徴を明らかにした。

#### (4) 肺動脈の形態学的ならびに画像解析

収集した肺組織切片に対してElastica van Gieson 染色を施した後に、各症例で観察し得る全ての肺動脈を撮影した。次いで、得られた画像を用いて画像解析ソフト「Image

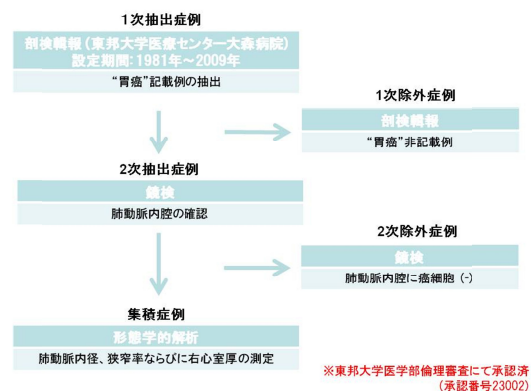


図1 解析対象剖検例の抽出方法

J®」を用いて肺動脈血管径ならびに狭窄率を計測した。さらに、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。尚、この相関関係の解析において 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 群に分類すると同時に 95%信頼区間を用いた解析も同時に施行した。

#### (5) 右室壁厚の計測

対象症例の心臓を用いて、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定した。また、心臓が保管されていない症例に関しては、既に作成された標本を右室壁厚の測定に供した。

### 4. 研究成果

東邦大学医療センター大森病院では 1981年から 2009 年にかけて 4612 例の剖検が施行されており、168 例が胃癌記載例であった。これらの剖検症例における肺組織標本を鏡検した結果、51 症例に肺動脈内における癌細胞を確認できた。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た一方で、残りの 38 症例では有意な相関関係を見出せなかった。また、当該症例における右室厚の平均値 ± 標準偏差は  $3.14 \pm 0.90\text{mm}$  であった。

さらに、肺動脈構築改変による血行動態変化を評価すべく、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以上の症例数は 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。また、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も有意な正の相関関係が得られた。同時に、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 95%信頼区間下限値以上群は右心室厚が 95%信頼区間下限値未満群よりも有意に厚かった。

血管狭窄率 95%信頼区間下限値以上群がいわゆる PTTM に相当すると考えられるが、本研究からは胃癌剖検例の場合、約 30%において、肺動脈腫瘍塞栓症が発生し、その内 40%程度に PTTM が発生し得ることが明らかとなった。

PTTM 症例における肺動脈狭窄率は症例によって大きく異なっていたが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おり、高度の肺動脈狭窄が肺高血圧を招来し、その結果右室壁を肥厚されるものと推測された。尚、本研究では当該症例の診療録を参考にし、右室壁厚に影響を及ぼし得る各種因子(年齢、基礎疾患、投与薬剤等)についても検討したが、いずれも右室壁厚との有意な相関は得られず、本研究では肺動脈狭窄のみが右室壁厚に影響していたと考えられる。

さらに、PTTM 症例と非 PTTM 症例における胃癌組織型を比較したところ、PTTM 症例では低分化型腺癌の占める割合が非 PTTM 症例と比較して有意に高い結果となり、低分化型腺癌がより PTTM を招来し得る可能性が示唆された。

本研究では極めて予後不良な病態とされる PTTM の発生頻度や血行動態への影響の一端を明らかにすることに成功した。得られた知見は臨床医への注意喚起に活用できると同時に、将来的なガイドライン等の作製において有益な情報基盤を提供し得る。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

Ishiwatari T, Okubo Y, Tochigi N, Wakayama M, Nemoto T, Kobayashi J, Shinozaki M, Aki K, Sasai D, Yamamoto Y, Nakayama H, Shibuya K. Remodeling of the pulmonary artery induced by metastatic gastric carcinoma: a histopathological analysis of 51 autopsy cases. *BMC Cancer*. 2014. 14. pp.14 (online journal). 査読有  
Doi: 10.1186/1471-2407-14-14.

Tochigi N, Okubo Y, Ando T, Wakayama M, Shinozaki M, Gocho K, Hata Y, Ishiwatari T, Nemoto T, Shibuya K. Histopathological implications of Aspergillus infection in lung. *Mediators Inflamm*. 2013. 2013. pp.809798 (online journal). 査読有  
Doi: 10.1155/2013/809798.

Okubo Y, Tochigi N, Wakayama M, Shinozaki M, Nakayama H, Ishiwatari T, Shimodaira K, Nemoto T, Ohno H, Kaneko Y, Makimura K, Uchida K, Miyazaki Y, Yamaguchi H, Shibuya K. How histopathology can contribute to an understanding of defense mechanisms against cryptococci. *Mediators Inflamm*. 2013. 2013. pp.465319 (online journal).

査読有

Doi: 10.1155/2013/465319

Okubo Y, Ishiwatari T, Izumi H, Sato F, Aki K, Sasai D, Ando T, Shinozaki M, Natori K, Tochigi N, Wakayama M, Hata Y, Nakayama H, Nemoto T, Shibuya K. Pathophysiological implication of reversed CT halo sign in invasive pulmonary mucormycosis: a rare case report. *Diagn Pathol*. 2013. 8. pp.82 (online journal) 査読有

Doi: 10.1186/1746-1596-8-82.

Sasai D, Okubo Y, Ishiwatari T, Sugita T, Kaneko T, Murayama SY, Shimamura T, Shinozaki M, Hasegawa C, Mitsuda A, Tochigi N, Wakayama M, Nemoto T, Shibuya K. Histopathological evaluation of the efficacy of antifungals for experimental *Trichosporon* bloodstream infection. *Jpn J Infect Dis*. 2013. 66. pp.133-139 査読有

Shinozaki M, Okubo Y, Sasai D, Nakayama H, Murayama SY, Ide T, Wakayama M, Ishiwatari T, Tochigi N, Nemoto T, Shibuya K. Development of a peptide nucleic acid probe to *Trichosporon* species and identification of trichosporonosis by use of in situ hybridization in formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) sections. *J Clin Microbiol*. 2013. 51. pp.295-298 査読有

Doi: 10.1128/JCM.02221-12

Shinozaki M, Okubo Y, Sasai D, Nakayama H, Ishiwatari T, Murayama S, Tochigi N, Wakayama M, Nemoto T, Shibuya K. Development and evaluation of nucleic acid-based techniques for an auxiliary diagnosis of invasive fungal infections in formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) tissues. *Med Mycol J*. 2012. 53. pp. 241-245 査読有

Shimodaira K, Okubo Y, Ochiai E, Nakayama H, Katano H, Wakayama M, Shinozaki M, Ishiwatari T, Sasai D, Tochigi N, Nemoto T, Saji T, Kamei K, Shibuya K. Gene expression analysis of a murine model with pulmonary vascular remodeling compared to end-stage IPAH lungs. *Respir Res*. 2012. 13. pp.103 (online journal) 査読有

Doi: 10.1186/1465-9921-13-103

[学会発表](計 1 件)

石渡誉郎、大久保陽一郎、根本哲生、若山恵、山本慶郎、笹井大督、栃木直文、長谷川千花子、密田亜希、横瀬智之、島田英昭、五十嵐良典、渋谷和俊 癌細胞関連肺動脈構造変化に関する病理学的研究 第 102 回日本病理学会総会 2013 年 6 月 7 日 ロイトン札

幌（北海道）

〔図書〕（計 1 件）

Okubo Y, Shinozaki M, Wakayama M, Nakayama H, Sasai D, Ishiwatari T, Nemoto T, Naobumi T, Shibuya K. Applied gene histopathology: identification of Fusarium species in FFPE tissue sections by in situ hybridization. Hindawi Publishing Corporation. Methods in Molecular Biology. 2013. pp.141-147

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

該当せず

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

大久保 陽一郎 (OKUBO, Yoichiro)

東邦大学・医学部・講師

研究者番号：40516267

### (2)研究分担者

該当せず

### (3)連携研究者

該当せず