

学 位 論 文 要 旨

氏 名 増澤 真実子



論文題目

「Association of D2-40 and MMP-1 expression with cyst formation in lung metastatic lesions of cutaneous angiosarcoma on the scalp: immunohistochemical analysis of 23 autopsy cases」

(頭部血管肉腫の嚢胞型肺転移における D2-40 と MMP-1 発現：
剖検 23 例の免疫組織学的検討)

指導教授承認印

東京正明



**Association of D2-40 and MMP-1 expression with cyst formation in lung metastatic lesions of cutaneous angiosarcoma on the scalp:
immunohistochemical analysis of 23 autopsy cases**

(頭部血管肉腫の嚢胞型肺転移における D2-40 と MMP-1 発現：
剖検 23 例の免疫組織学的検討)

氏名 増澤真実子

背景：血管肉腫は高齢者の頭部皮膚に好発する、非常に稀な血管内皮細胞由来の悪性腫瘍である。頭部の皮膚血管肉腫は早期に肺転移をきたし、多くは血胸、気胸を併発するため致命的となる。加えて、血管肉腫の肺転移巣は、他の悪性腫瘍の肺転移ではみられることの少ない、“薄壁空洞”とよばれる嚢胞構造を形成することが特徴的である。肺表面に薄壁空洞が出現した場合、これが破裂することによって再発性、難治性の気胸を生じ、治療不可能な呼吸不全を招く結果となる。

目的：この薄壁空洞の発生機序について検討することが、今後の血管肉腫の治療戦略を立てる上で重要と考え、頭部血管肉腫患者で肺転移を認めた 23 例の剖検例について解析を行った。

方法：1985 年から 2011 年の間に北里大学病院皮膚科で治療され、死亡後に病理解剖を行った頭部血管肉腫のうち、肺転移を認めた 23 例の画像所見および病理組織学的所見について検討した。初診時に採取された原発病変および剖検時に得られた肺、肝転移病変に対して、リンパ管内皮細胞マーカーである D2-40、血管内皮細胞マーカーである ERG 抗体、タンパク分解酵素として MMP-1, MMP-2, MMP-7, MMP-9 について免疫組織学的検討を行った。

結果：23 例の年齢は 59-94 歳（中央値 74 歳）で、男女比は 16 : 7 であった。肺転移巣の CT 画像所見による分類では、薄壁空洞型と結節型がそれぞれ 9 例（39%）、薄壁空洞と結節の混合型が 3 例（13%）、すりガラス状陰影型が 2 例（9%）であり、78% で薄壁空洞型または結節型のどちらかの所見を呈した。また薄壁空洞型では 1 例を除くすべての症例で気胸を併発した。病理組織学的検討においては、HE 染色では、薄壁空洞病変で空洞内腔を取り囲む腫瘍細胞は認識困難であったが、D2-40 染色により腫瘍細胞の分布を明らかに確認することが可能であった。この D2-40 染色は、皮膚原発巣および肺転移巣のいずれにおいてもそれぞれ 100%、92% と高率に陽性であった。ERG 発現も D2-40 と同様に原発巣および肺転移巣に高率に陽性であったが、同時に正常血管内皮細胞にも陽性となるため、腫瘍細胞の分布の検出には D2-40 がより有用であった。MMP-1 発現は原発巣および肺転移巣においてそれぞれ 95%、82.6% と陽性であった。MMP-1 の発現は、薄壁空洞形成に関与すると思われたが、空洞型と結節型で MMP-1 発現の程度に差はなかった。MMP-2 および MMP-7 の発現はほぼ見られず、MMP-9 は肺転移の 29% に陽性であった。

考察：血管肉腫の薄壁空洞型の肺転移の発生機序については、従来、下記の 4 つの仮説が考えられている。1) 既存の空洞への腫瘍細胞浸潤、2) 細気管支に併走する細

血管からの腫瘍細胞浸潤により、細気管支が不完全に閉塞し、チェックバルブ機構によって末梢の肺胞が崩壊し空洞形成する、3) 腫瘍細胞塊の中心部に生じた壊死が、貪食細胞による消化や経気管支的に排出され空洞化する、4) 腫瘍細胞が分泌するタンパク分解酵素により肺胞が破壊され空洞化する。我々の経験した23例と過去の報告すべてで、肺転移前に既存の空洞が認められた症例はなかった。チェックバルブ機構については、複数の症例報告で仮説を支持した報告がある。彼らの考察では、病理学的に空洞の周囲に腫瘍細胞が認められないことがチェックバルブ説を支持する理由となっているが、それを裏付ける根拠はない。今回検討した薄壁空洞型の13例すべてにおいて、空洞の周囲を取り囲むように腫瘍細胞を認めている。また、肝転移例でも肺転移と同様の多発する嚢胞性転移巣がみられたことは、チェックバルブ説では説明できない。中心壊死からの空洞形成説については、我々の経験した急速進行型の1例で、CT画像上、小結節として出現した肺転移が、1ヶ月後に空洞化した。さらに病理組織学的にも、腫瘍塊の中心に組織球で囲まれる壊死像を認めた。このような病理所見は他の薄壁空洞型では見られなかったが、一部の急速進行型に限っては、中心壊死が薄壁空洞形成の原因となりうると考えられた。最後に、タンパク分解酵素の関与については未だ推測の域をでないものの、この研究で、我々は頭部血管肉腫の原発巣および肺転移巣に高率にMMP-1が陽性になることが示された。また、多くの症例でCT画像にて薄壁空洞が前病変なしに突如出現し、初期にはハローを伴わないこと、病理組織学的に空洞は2-3層の腫瘍細胞で取り囲まれており、壊死性変化はほとんどみられないことから、MMP-1のような蛋白分解酵素が薄壁空洞形成に関与している可能性が示唆される。今後、空洞形成の主因を担う蛋白分解酵素の同定には、さらなる研究が必要である。