

●症 例

早期診断治療により救命しえた進行胃癌

pulmonary tumor thrombotic microangiopathyが疑われた1例

北原 慎介 石田 友邦 川述 剛士
田中 健介 鈴木 未佳 河野千代子

要旨：症例は69歳男性。胃癌治療中に呼吸困難で前医を受診し、慢性閉塞性肺疾患増悪の診断で入院した。精査加療のため当院に転院したが増悪所見に乏しく、造影CTも明らかな肺動脈血栓は認めなかった。心臓超音波検査で右心系拡大を認めたため右心カテーテル検査を施行し、平均肺動脈圧高値で、肺動脈吸引細胞診もClass Vであったことから、臨床的に胃癌によるpulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)と診断した。抗癌剤と肺血管拡張薬にて呼吸状態は改善し、第57病日に退院となった。我々は、PTTMを早期に鑑別に挙げることで救命できた症例を経験したので報告する。

キーワード：肺腫瘍塞栓微小血管症，胃癌，肺高血圧症，肺動脈吸引細胞診

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM), Gastric cancer,
Pulmonary hypertension, Pulmonary wedge aspiration cytology

緒 言

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は、1990年に von Herbayらによって最初に報告された疾患概念である¹⁾。肺動脈への腫瘍浸潤によって病理学的には肺細動脈の腫瘍塞栓と内皮の肥厚、血栓形成を認め、著明な肺高血圧を呈する疾患である。予後はきわめて不良で、生前診断や治療は難しく、剖検で判明することが多い。今回我々は、他院で進行胃癌に対する化学療法中の呼吸不全に対して、PTTMを早期に鑑別に挙げることで救命できた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：69歳，男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：19歳 虫垂炎，65歳 気管支喘息，68歳 右鼠径ヘルニア嵌頓。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：喫煙歴；前喫煙者 30本/日 (20~60歳)，飲酒歴；機会飲酒。

現病歴：20XX-1年10月に右鼠径ヘルニア嵌頓の診断で緊急手術を施行した。術後経過観察中の11月に胃痛を自覚し、上部内視鏡検査を施行したところtype 2病変を認め、胃生検にて進行胃癌 (Group 5) と診断された。幽門側胃部分切除を施行にて、adenocarcinoma (por1>sig>tub2), pT4a (SE) N3M0, Stage III Cと診断し、HER2陰性のため、術後化学療法として20XX年1月からテガフル・ギメラシル・オテラシル (tegafur/gimeracil/oteracil potassium) + オキサリプラチン (oxaliplatin) を開始した。6月の7コース終了時点で胃後壁リンパ節転移が増大傾向にあり、レジメン変更を予定していたが、7月11日に呼吸困難を自覚し、翌12日に慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の診断で前医に入院した。全身ステロイド投与でやや改善を認めたが、呼吸器内科医不在のため当院に転院した。

入院時現症：身長161.0cm。体重51.4kg。意識清明。体温36.5℃，血圧108/86mmHg，脈拍106回/分・整，呼吸数22回/分，SpO₂ 97% (O₂ 6L/分)。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，頸部リンパ節腫大なし。呼吸音清，II音亢進。腹部異常所見なし。下腿浮腫なし，ばち指なし，チアノーゼなし。

入院時検査所見：D-dimer 12.8μg/mL，soluble fibrin-monomer complex>150μg/mLと上昇を認め，BNP 505pg/mLと高値であった。AST 246U/L，ALT 184U/L，T-bil 1.1mg/dLと高値を認め，CEAも891.6ng/mLと上昇を認めた。心電図は右心負荷所見を認め，心臓超音波検査で

連絡先：北原 慎介

〒151-8528 東京都渋谷区代々木2-1-3

JR東京総合病院呼吸器内科

(E-mail: s-kitahara@jreast.co.jp)

(Received 18 Jun 2019/ Accepted 30 Sep 2019)

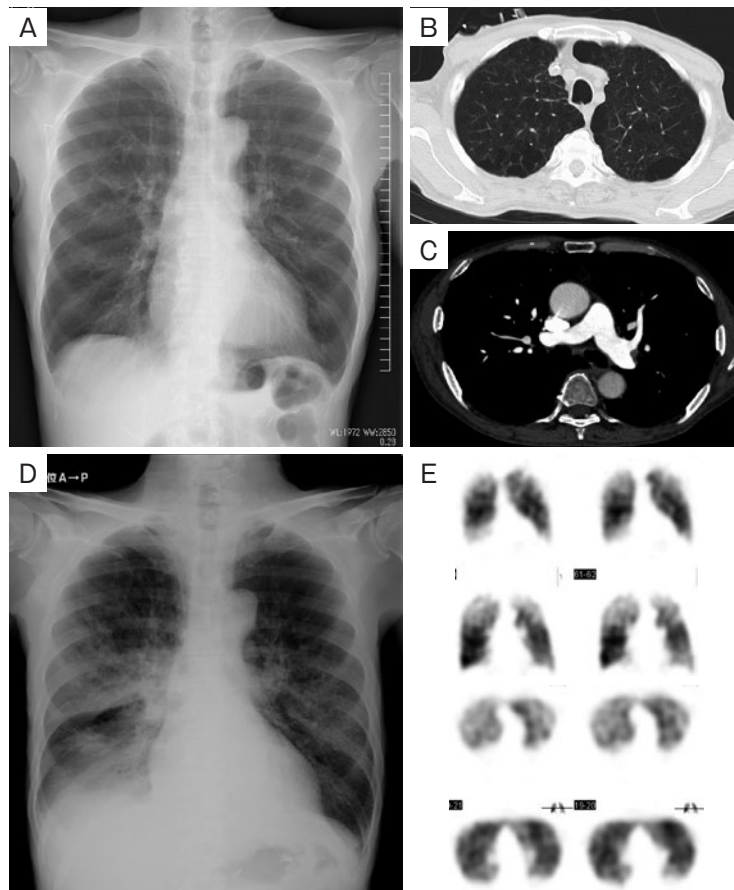


Fig. 1 Imaging findings. (A-C) On admission. (A) Chest X-ray shows no clear view unless CV port is detained. (B) Chest CT scan shows an emphysematous change in both sides with superior lobe predominance. (C) Contrast-enhanced CT scan shows no apparent thrombus in the pulmonary arteries. (D) On hospital day 3. Chest X-ray shows non-segmental reticular ground-glass opacity in the right-sided middle and lower lung field. (E) On hospital day 26. Pulmonary perfusion scintigraphy shows multiple nonsegmental defects.

も三尖弁圧較差48mmHg, 右心室収縮期圧63mmHgと右心負荷所見を認めた。左室駆出率61%であり, 明らかな左室壁運動低下は認めなかった。

入院時画像所見 (Fig. 1A~C): 胸部単純X線写真では, 明らかな肺野異常陰影を認めなかった。胸部CTでは, 両側上葉気腫性変化を認めるが, 慢性閉塞性肺疾患増悪を示唆する気管支壁肥厚は目立たず, 縦隔リンパ節腫大も認めなかった。その他有意な所見も認めなかった。胸部造影CTでは明らかな血栓像は認めなかった。

入院後経過: 動脈血液ガス分析所見や右心負荷所見, D-dimer上昇, うっ血肝を示唆する血液検査所見から肺動脈血栓症を疑うも造影CTでは明らかな血栓を認めなかった。胃腺癌であることからPTTMを疑い, 第2病日に右心カテーテル検査を緊急施行し, 平均肺動脈圧39mmHg, 肺毛細血管楔入圧8mmHgの所見から肺高血圧症の診断に至り, 同時に施行した肺動脈吸引細胞診でClass V, adenocarcinomaが確認された。呼吸状態から

侵襲を伴う肺生検は施行できず病理組織でのmicroangiopathyの所見は得られなかったものの, 経過から胃癌によるPTTMを強く疑った。当院消化器科では, performance status 4からbest supportive careとの判断であったが, 治療による予後改善例の報告もあり, 当科主導で胃癌に対してweeklyナブパクリタキセル (nab-paclitaxel: nab-PTX) の抗癌剤を導入する方針とした。また肺高血圧症に対してはマシテンタン・タダラフィル・ベラプロスト (macitentan/tadalafil/beraprost) を加え, 心拍出量増加目的にドブタミン (dobutamine) も併用した (Fig. 2)。第3病日に胸部単純X線検査 (Fig. 1D) にて入院時には認めなかったびまん性のすりガラス影と網状影が出現し, 酸素需要の増大に加え血小板減少や貧血も認めたが, 臨床症状は改善傾向にあったため同治療を継続したところ, 徐々に画像の改善を認め, 酸素需要も低下した。第22病日の右心カテーテル検査でも平均肺動脈圧は18mmHgと低下しており, 第28病日には酸素離脱した。第30病日

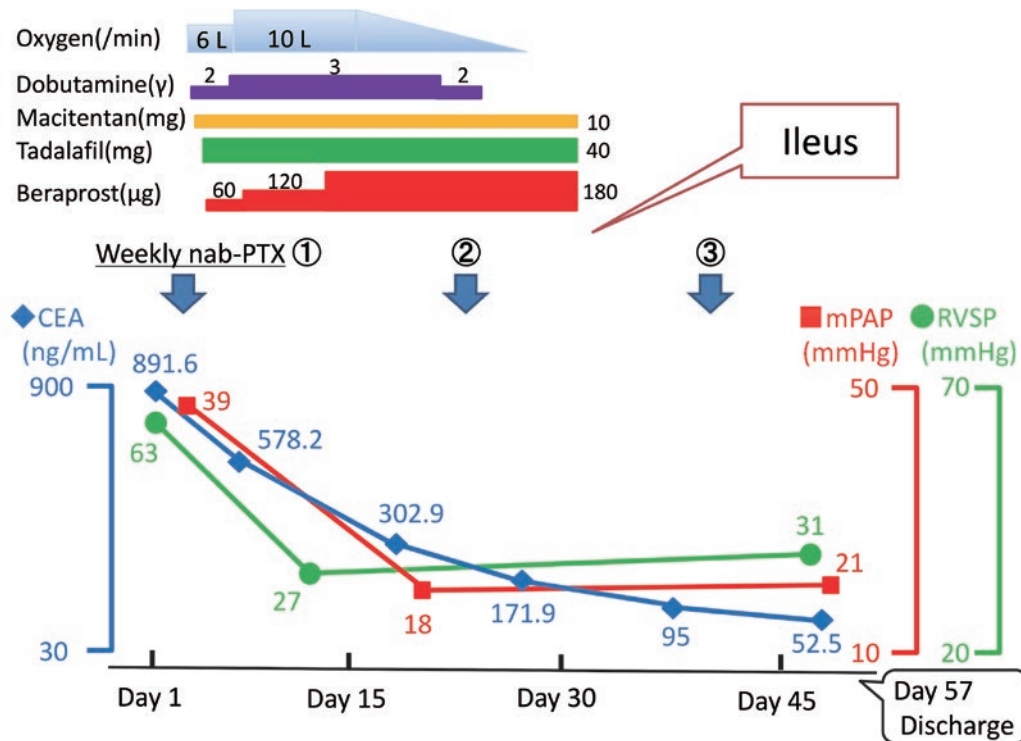


Fig. 2 Clinical course of treatment. nab-PTX : nab-paclitaxel, mPAP : mean pulmonary arterial pressure, RVSP : right ventricular systolic pressure.

に腸閉塞を合併し内服薬をすべて中止したが、呼吸状態はさらに改善傾向にあり、3コース目を投与後の第57病日に退院し、現在外来で化学療法継続中である。

考 察

PTTMは血栓性微小血管症の一部とされている。血栓性微小血管症の代表的疾患としては溶血性尿毒症症候群や血栓性血小板減少性紫斑病があるが、二次性として膠原病や悪性腫瘍の存在が言われている。本例ではa disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs, member (ADAMTS) 13活性は測定していないが、血漿交換を行わずに改善した点や下痢や血便などを認めなかったことから、二次性を疑い、特異的自己抗体陰性と膠原病の特異的所見がないこと、胃癌の病勢悪化中に急速に肺高血圧を合併した経過から、臨床的にPTTMと診断した。第3病日に胸部単純X線写真で浸潤影の出現を認めたものの、治療を継続することで、病態が改善したことから、PTTMによる陰影が遅れて出現した可能性が考えられた。また、第26病日の肺血流シンチグラフィ (Fig. 1E) でびまん性血流欠損像が残存していたことも、よりPTTMであることを裏付けた。

「Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy」をキーワードに医学中央雑誌 (会議録は除く) で検索し、

1997年5月～2018年9月に報告されていた119例について検討した。主な原発巣は胃癌の55例で、肺癌16例、乳癌12例、食道癌3例が続き、組織型は腺癌による報告が大半であった。既報のとおり剖検での報告が多く、生前診断は15例に留まっていた (Table 1)^{2)~11)}。診断方法は経気管支肺生検が7例で最も多く、肺動脈吸引細胞診5例や胸腔鏡下肺生検2例、CTガイド下肺生検1例の報告を認めた。胸腔鏡下肺生検や経気管支肺生検などは侵襲が強く行えないこともあるが、侵襲の少ない肺動脈吸引細胞診は、感度80～88%、特異度82～94%でPTTMを診断することが可能と報告¹²⁾されており、早期診断には有用である。しかし、肺動脈吸引細胞診の陽性のみではmicroangiopathyの証明にはならず、肺腫瘍塞栓症との鑑別は難しい。PTTMは腫瘍塞栓症と同様に血管内腫瘍塞栓を伴うが、血管内膜の線維性肥厚や血栓の器質化・再開通像を伴う点が異なり注意が必要である。また、肺腫瘍塞栓症に比べて右心負荷が重度で急速に呼吸困難が進行することから、剖検報告が多い。

肺腫瘍塞栓症は原病治療のみで改善するが、PTTMは生前診断の報告が少ないこともあり確立された治療方法はなく、原病治療や肺血管拡張薬による治療が有効との報告が散見され、最近ではイマチニブ (imatinib) 併用による報告もある^{3)~5)10)}。イマチニブは増殖抑制作用やア

Table 1 Previous reports of antemortem diagnosis of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in Japan

Case	First author/ Year	Age/ Sex	Primary cite	Diagnostic method	Histologic type	Treatment	Recovery	Prognosis
1	林 ²⁾ , 2015	69/M	stomach	PWAC	adenocarcinoma	S-1	recovery	3 months
2	Minatsuki ³⁾ , 2015	64/F	stomach	VATS	adenocarcinoma	S-1/imatinib+sildenafil +ambrisentan	recovery	12 months
3	Higo ⁴⁾ , 2014	61/M	colon	PWAC	adenocarcinoma	CDDP+S-1/imatinib	recovery	12 months
4	Nakamura, 2014	45/F	breast	PWAC	adenocarcinoma	imatinib	no recovery	24 days
5	Tomizawa, 2013	73/F	stomach	PWAC	adenocarcinoma	beraprost/PSL	no recovery	34 days
6	Ogawa ⁵⁾ , 2013	47/F	stomach	TBLB	adenocarcinoma	S-1/imatinib+bosentan +epoprostenol	recovery	9 months
7	Ito, 2013	61/F	breast	VATS	unknown	none	no recovery	8 days
8	Kayatani ⁶⁾ , 2012	29/M	unknown	TBLB	adenocarcinoma	CDDP+S-1	recovery	15 months
9	吉野谷 ⁷⁾ , 2012	64/F	lung	PWAC	unknown	gefitinib	recovery	46 days alive
10	近藤 ⁸⁾ , 2012	59/F	breast	TBLB	squamous cell carcinoma	PTX/bosentan	recovery	5 months
11	Ueda, 2011	60/M	esophagus	TBLB	adenocarcinoma	CDGP+5-FU	no recovery	9 days
12	石黒 ⁹⁾ , 2011	65/M	unknown	TBLB	adenocarcinoma	CHOP	recovery	18 days alive
13	池田 ¹⁰⁾ , 2008	47/F	stomach	TBLB	adenocarcinoma	S-1/imatinib+bosentan +epoprostenol	recovery	9 months
14	宇留賀 ¹¹⁾ , 2008	46/F	lung	CT-guided lung biopsy	adenocarcinoma	CBDCA+PTX	recovery	6 months alive
15	Noguchi, 2008	69/M	stomach	TBLB	adenocarcinoma	none	no recovery	10 days

M : male, F : female, PWAC : pulmonary wedge aspiration cytology, VATS : video-assisted thoracic surgery, TBLB : transbronchial lung biopsy, S-1 : tegafur/gimeracil/oteracil potassium, CDDP : cisplatin, PSL : prednisolone, PTX : paclitaxel, CDGP : nedaplatin, 5-FU : 5-fluorouracil, CHOP : cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisolone, CBDCA : carboplatin.

ポトシス誘導作用, 血管収縮作用からリバーシリモデリングを引き起こす可能性が指摘され, 肺高血圧症に対しても有効との報告¹³⁾を認める. 生前診断された15例の治療に関する検討では, 11例に化学療法が行われており, そのうち10例^{2)~11)}で予後改善を認めた. 肺血管拡張薬のみで予後改善した例はなく, 早期に化学療法の導入ができたかどうか予後改善に寄与していると考えられた. 胃癌治療ガイドラインによると, HER2陰性の二次化学療法はweekly PTX+ラムシルマブ (ramucirumab : RAM) やnab-PTX±RAM, イリノテカン (irinotecan) が推奨され, 第II相試験でweekly nab-PTX±RAMの有効性も示されている. 本例は, 肺高血圧症合併のため血管内皮増殖因子受容体抗体であるRAMは使用しづらい点から, weekly nab-PTXを導入とした. また, 欧州心臓病学会/欧州呼吸器学会 (ESC/ERS) ガイドラインにおいて, 肺動脈性肺高血圧症はWHO機能分類IV度ではupfront combination therapyが推奨されているが, 腫瘍塞栓による肺高血圧症はニース分類 (2013年) では第5群に分類され, 肺高血圧症治療薬の有効性を裏付けるランダム化比較試験結果は得られていない. 本例では高度の肺高血圧症を認めており, 時間的余裕もないことから逐次に3剤の内服投与とした.

原発巣不明のPTTM報告例もあり, 早期に化学療法を導入できずに剖検に至る報告も多いが, 肺血管拡張薬3

剤を併用しながら49日間にわたり原発巣検索を行い, 胃癌の診断後に化学療法を施行し予後改善した報告¹⁰⁾もあり, 治療をあきらめるべきではない. 本例も, 発症前 performance statusは0であったことや臓器機能障害がない点から抗癌剤による腫瘍制御で改善する可能性があること, 本人が胃癌に対する治療を希望されたことから治療開始し, 救命しえた. 呼吸不全に対してPTTMが疑われる場合には, 早期に化学療法による治療介入が必要であると考えられた.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関して申告なし.

引用文献

- 1) von Herbay A, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990; 66: 587-92.
- 2) 林 茂也, 他. 胃癌による pulmonary tumor thrombotic microangiopathy を生存中に診断しえた1例. *日消外会誌* 2015; 48 : 817-24.
- 3) Minatsuki S, et al. Platelet-derived growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, imatinib, is effective for treating pulmonary hypertension induced by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy.

- Int Heart J 2015; 56: 245-8.
- 4) Higo K, et al. Successful antemortem diagnosis and treatment of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. Intern Med 2014; 53: 2595-9.
 - 5) Ogawa A, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with circulatory failure treated with imatinib. Intern Med 2013; 52: 1927-30.
 - 6) Kayatani H, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy diagnosed antemortem and treated with combination chemotherapy. Intern Med 2012; 51: 2767-70.
 - 7) 吉野谷清和, 他. ゲフィチニブが肺高血圧症を改善した pulmonary tumor thrombotic microangiopathy が疑われた肺癌の1例. 肺癌 2012; 52: 420-5.
 - 8) 近藤圭介, 他. 化学療法とボセンタンの併用が奏功した, 乳癌による pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1例. Mod Physician 2012; 32: 78-80.
 - 9) 石黒 卓, 他. 化学療法が有効であった Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1例. 日呼吸会誌 2011; 49: 681-7.
 - 10) 池田悦子, 他. 救命しえた PTTM (Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy) の1例. Ther Res 2008; 29: 1744-6.
 - 11) 宇留賀公紀, 他. CTガイド下肺生検にて診断しえた pulmonary tumor thrombotic microangiopathy を伴った原発性肺腺癌の1例. 日呼吸会誌 2008; 46: 928-33.
 - 12) Keenan N, et al. Fatal acute pulmonary hypertension caused by pulmonary tumour thrombotic microangiopathy. Int J Cardiol 2008; 124: e11-3.
 - 13) 中村一文, 他. イマチニブが挑んだ血管リモデリングの治療. 日薬理誌 2014; 143: 173-7.

Abstract

A case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with advanced gastric cancer with early diagnosis and successful treatment

Shinsuke Kitahara, Yuuhou Ishida, Takeshi Kawanobe,
Kensuke Tanaka, Mika Suzuki and Chiyoko Kouno
Department of Respiratory Medicine, JR Tokyo General Hospital

The patient in this case was a 69-year-old male. While undergoing treatment for gastric cancer, he visited another hospital with a complaint of difficulty breathing and was hospitalized under a diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation. He was transferred to our hospital for intensive examination and treatment. However, the COPD exacerbation findings were not observed and a contrast-enhanced computed tomography (CT) scan indicated no apparent thrombosis in the pulmonary arteries. A heart ultrasound examination indicated right-sided heart enlargement along with an increase in tumor markers. We suspected pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) and performed a right-sided heart catheterization. This revealed an elevated mean pulmonary arterial pressure and Class V in pulmonary wedge aspiration cytology. These findings were clinically diagnosed as PTTM associated with advanced gastric cancer. Respiratory failure improved through treatment with an anticancer agent and pulmonary vasodilators. He was discharged on hospital day 57. We herein report on a rare case of PTTM with successful recovery after an antemortem diagnosis, believing that the findings are valuable.