

●症 例

救命しえた前立腺癌による pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1例

玉野井大介 稲葉 恵 高木 僚
須加原一昭 田代 貴大 平田奈穂美

要旨：症例は63歳男性。労作時呼吸困難で受診し、血液検査でD-dimer上昇、心臓超音波検査で右室収縮期圧上昇を認めたが、造影CTで血栓なく、前立腺癌を疑う所見を認めた。生検で前立腺癌の診断となり、肺動脈吸引細胞診陽性から、前立腺癌による肺腫瘍塞栓微小血管症（pulmonary tumor thrombotic microangiopathy：PTTM）と診断した。担癌患者で呼吸不全と肺高血圧を認めた場合、PTTMを鑑別に挙げ、迅速な診断と治療をすることが予後改善につながると考えられたため報告する。

キーワード：肺腫瘍塞栓微小血管症，前立腺癌，肺動脈吸引細胞診，肺高血圧症

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

緒 言

肺腫瘍塞栓微小血管症（pulmonary tumor thrombotic microangiopathy：PTTM）は、担癌患者に生じる、急速に進行する呼吸不全と肺高血圧を呈する疾患で、予後はきわめて不良である¹⁾。今回我々は、前立腺癌によるPTTMと迅速に診断し治療することで救命しえた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：63歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：なし。

常用薬：なし。

家族歴：父；2型糖尿病。

嗜好歴：喫煙歴；なし，飲酒歴；機会飲酒。

職業歴：警備員（粉塵吸入歴なし）。

現病歴：生来健康。20XX年9月中旬頃より労作時呼吸困難が徐々に悪化し、11月11日前医を受診し当院紹介となった。

入院時現症：身長167.5cm，体重50.7kg，意識清明，体温38.1℃，血圧124/62mmHg，脈拍84回/分・整，呼

吸数24回/分，SpO₂は、安静時では鼻カニューレ（nasal cannula：NC）3L/分にて93%，労作時ではリザーバマスク10L/分で92%，眼瞼結膜貧血・黄染なし，頸部リンパ節腫大なし，呼吸音清，心音II音亢進，腹部平坦・軟，下腿浮腫なし，ばち指なし。

入院時検査所見：白血球5,100/μL，血小板17.7×10⁴/μL，ヘモグロビン11.9g/dL，CRP 0.27mg/dLで，ALP 4,541U/L，LDH 371U/Lと高値であった。D-dimer 19.8μg/mLと上昇し，BNP 28.9pg/mL，PSA 483.3ng/mLと高値であった。心電図検査では心拍数74回/分・洞調律，心臓超音波検査で右室収縮期圧は64mmHgであり，明らかな左室壁運動異常はなかった。

入院時画像所見（Fig. 1A, B）：胸部造影CTで，両肺に多発する不整な小結節と境界不明瞭なすりガラス陰影を認め，明らかな血栓はなかった。また，前立腺の不均一な増強と多発する骨硬化像（骨盤骨，第12胸椎，第4腰椎），骨盤内右側に腫大リンパ節を認めた。

入院後経過：前立腺生検にて前立腺癌の診断となり，右心カテーテル検査では肺動脈圧51/20mmHg，平均肺動脈圧28mmHg，平均肺動脈楔入圧7mmHg，肺動脈吸引細胞診にて悪性細胞を認めた。気管支鏡検査も検討したが，呼吸状態から施行せず，肺血流シンチグラフィで両側肺野末梢優位に不均一な集積低下域を認めた（Fig. 1C）。以上より臨床的に前立腺癌によるPTTMと診断した。

肺高血圧症に対して第5病日よりマシテンタン（macitentan）を開始し，前立腺癌に対して第10病日よりホルモン療法〔デガレリクス（degarelix），ビカルタミド（bicalutamide）〕を開始した。第16病日には安静時NC

連絡先：玉野井 大介

〒862-0962 熊本県熊本市南区田井島1-5-1

熊本中央病院呼吸器内科

(E-mail: tamanoidaisuke@me.com)

(Received 8 Jan 2021/Accepted 10 Mar 2021)

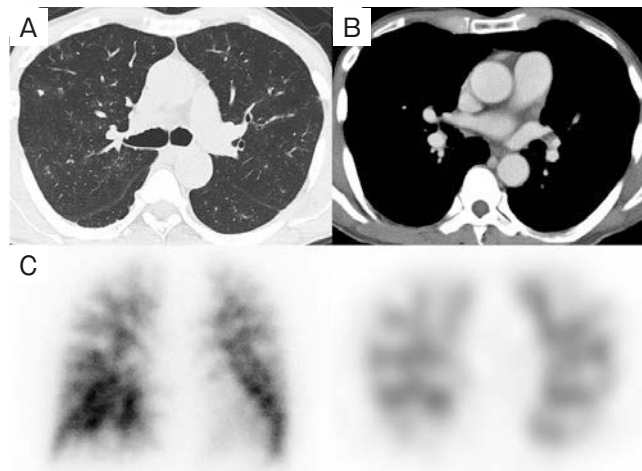


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest computed tomography (CT) scan showed patchy ground glass opacities and small nodular shadows. (B) Contrast-enhanced CT scan showed no apparent thrombi in the pulmonary arteries. (C) Pulmonary perfusion scintigraphy shows multiple nonsegmental defects.

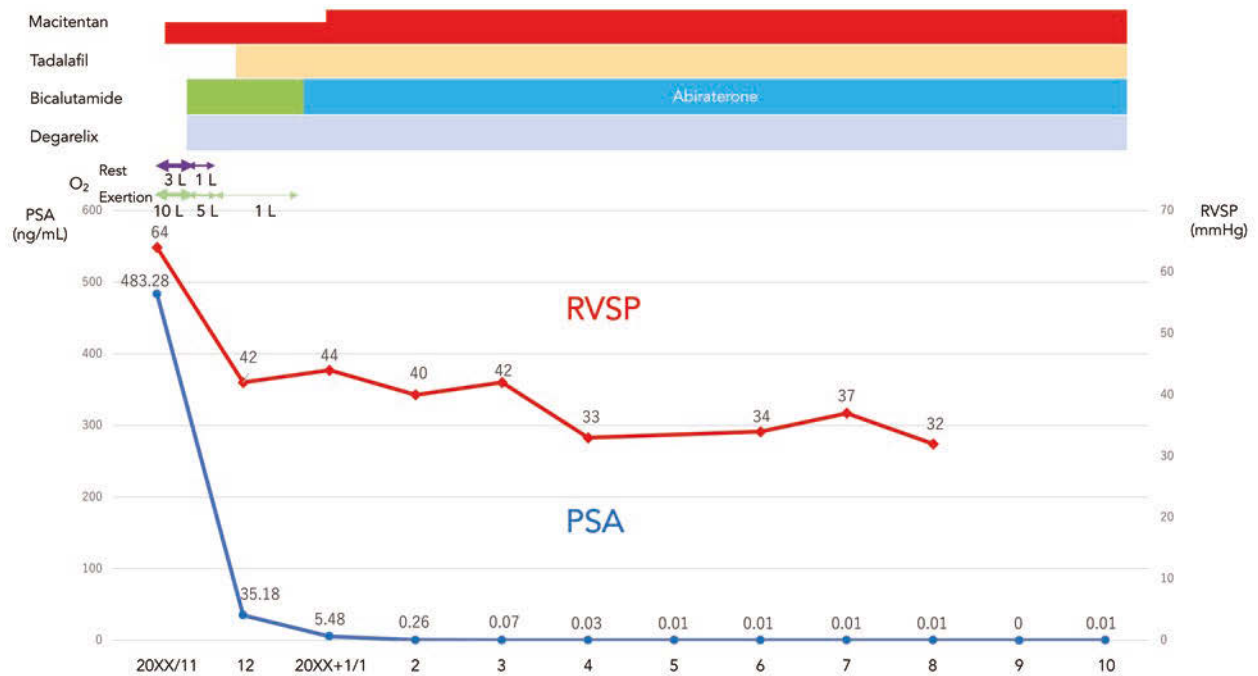


Fig. 2 Clinical course. RVSP: right ventricular systolic pressure.

1L/分，労作時NC 5L/分，第25病日には安静時は室内気，労作時NC 1L/分と，酸素化や自覚症状は改善を認め，右室収縮期圧は42mmHgと低下を認めた。また，PSAも経時的に低下を認めた。第69病日には労作時の酸素投与も不要となった。第93病日に施行した造影CTで肺野の陰影は改善し，心エコーでは肺高血圧の悪化なく，PSAのさらなる低下とリンパ節の縮小もあり，前立腺癌に対する治療効果も良好と判断した。治療開始1年後も全身

状態良好で経過している (Fig. 2)。

考 察

本症例は，臨床的に前立腺癌によるPTTMと診断した1例である。PTTMは1990年に報告された疾患概念で，担癌患者に著明な肺高血圧を呈し，進行性の急激な呼吸不全をきたす疾患とされる¹⁾。

PTTMの病理組織学的特徴として，肺細動脈内の腫瘍

Table 1 Reports of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by prostate cancer

Case	First author, year*	Age	TNM	Period from diagnosis of PC	Diagnostic method	Treatment	Prognosis***
1	von Herbay, 1990 ¹⁾	72	T4NxM1	NR	autopsy	—	dead
2	Nayyar, 2015 ⁸⁾	58	TxNxM1	—	autopsy	—	dead (short days)
3	Katayama, 2016 ⁹⁾	81	T4N0M1	6 years	autopsy	—	dead (6 days)
4	Hattahara, 2017 ¹⁰⁾ **	83	T3aN0M1	4 years	autopsy	—	dead (5 days)
5	Katayama, 2018 ¹¹⁾	81	T3bN0M0	8 years	autopsy	DTX	dead (41 days)
6	Yamakawa, 2019 ¹²⁾ **	61	T3bN1M1	13 years	TBLB	PSL + CPA	dead (11 days)
7	Osaki, 2020 ¹³⁾	67	T3aN1M1	NR	autopsy	DTX	dead (86 days)
8	This case	63	T3aN1M1	—	PWAC	ADT + abiraterone	alive

*: References. **: In Japanese. ***: Period from diagnosis of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. PC: prostate cancer, TBLB: transbronchial lung biopsy, PWAC: pulmonary wedge aspiration cytology, DTX: docetaxel, PSL: prednisolone, CPA: cyclophosphamide, ADT: androgen deprivation therapy, NR: not reported.

塞栓に加え、線維性内膜肥厚や血栓形成、器質化、再疎通像がみられ、それにより血管内腔の狭小化と閉塞が生じる。そのため、肺高血圧症や播種性血管内凝固症候群が起り、呼吸不全が急速に進行するとされる²⁾。平均生存期間は3~4週間、酸素投与開始からは9日間とする報告もあり³⁾、これまでの診断例も多くは剖検例である。

PTTMのCT所見としては、本症例でも認められた粒状影やすりガラス陰影の他に、末梢肺動脈の数珠状の拡張や小葉間隔壁の肥厚といった所見がみられる³⁾⁴⁾。また、肺血流シンチグラフィでは両肺野の不均一な集積低下域の報告⁵⁾があるが、いずれもPTTMに特異的な所見ではない。

PTTMの診断には経気管支肺生検やCTガイド下肺生検、ビデオ下胸腔鏡手術などが有用であったとの報告^{4)~6)}がある。しかし、多くの症例で侵襲性の高い検査は困難で、侵襲性の低い検査としてSwan-Ganzカテーテルを用いた肺動脈吸引細胞診⁷⁾が診断に用いられることがある。この検査は感度80~88%、特異度82~94%でPTTMを診断することが可能とされている。本症例でも肺動脈吸引細胞診を施行し悪性細胞を認めたが、細胞診のみでは血管障害の証明にはならず、腫瘍塞栓症との鑑別は困難である。腫瘍塞栓症では認めない血管障害の結果生じる急速な呼吸不全などの臨床所見や検査所見とともに、総合的に診断する必要がある。

本症例は呼吸状態から侵襲性の高い病理組織学的診断は困難であったが、進行期前立腺癌の診断となり肺動脈吸引細胞診が陽性であったこと、肺高血圧を認めその原因となりうる自己抗体や膠原病などを示唆する検査所見や身体所見を認めなかったこと、造影CTで明らかな血栓なく陰影も軽微であったが急速で重度な呼吸不全を呈する肺高血圧症を発症した臨床経過、また肺血流シンチグラフィで不均一な集積低下域を認めたことから、臨床的に前立腺癌によるPTTMと診断した。

PTTMは腺癌に多く発症し、胃癌が最多とされる¹⁾³⁾。

前立腺癌での報告は我々が検索しえた範囲では、これまでに7例のみ^{1)8)~13)}であり、非常に稀な病態であると考えられた (Table 1)。本症例を含めた8例においてはいずれも進行期または再発症例であり、生前診断は2例、本症例以外の7例の転帰はいずれも死亡であった。Case 5, 7と本症例においては、抗癌剤導入後にPSAの低下が確認され、他の症例と比較し生存期間の延長を認めていた。また、case 3~7はいずれも前立腺癌に対する治療導入後にPTTMを発症しており、前立腺癌に対する有効な治療が限られていたことが、予後不良につながった可能性が考えられた。本症例においては未治療の前立腺癌であったこと、診断から治療導入まで迅速であったこと、また抗癌剤への感受性が良好であったことにより、予後改善につながった可能性が示唆された。

PTTMの治療として確立されたものはなく、剖検例による報告が多いが、生前診断された報告もみられるようになってきた。生前診断された15例中11例に抗癌剤が投与され、10例で予後改善を認めていた¹⁴⁾。最近では悪性腫瘍に対する薬物療法の進歩や肺血管拡張薬による肺高血圧症の予後の大きな改善もみられており、本症例においても、早期に肺血管拡張薬を導入し、迅速に抗癌剤を投与できたことが予後改善に寄与したと考えられた。担癌患者で原因不明の酸素化低下と肺高血圧を認めた場合、PTTMを鑑別に挙げ迅速な診断と治療をすること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) Chinen K, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in patients with gastric carcinoma: an analysis of 6 autopsy cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 682-9.
 - 3) Uruga H, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a clinical analysis of 30 autopsy cases. *Intern Med* 2013; 52: 1317-23.
 - 4) 野口真吾, 他. 経気管支肺生検にて診断しえた pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1例. *日呼吸会誌* 2008 ; 46 : 493-6.
 - 5) 平野悠太, 他. 診断に難渋した pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の1例. *心臓* 2018 ; 50 : 174-9.
 - 6) 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.
 - 7) 伊藤 誠, 他. 吸引肺動脈血の細胞診で診断し得た pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1例. *心臓* 2013 ; 45 : 1254-9.
 - 8) Nayyar D, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy from metastatic prostate carcinoma. *Case Rep Pulmonol* 2015; 2015: 286962.
 - 9) Katayama D, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by prostate carcinoma. *Acta Radiol Open* 2016; 5: 1-4.
 - 10) 八田原広大, 他. 去勢抵抗性前立腺癌に発症した Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の1例. *泌紀* 2017 ; 63 : 275-8.
 - 11) Katayama S, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy induced by prostate cancer. *Acta Med Okayama* 2018; 72: 309-13.
 - 12) 山川英晃, 他. 肺胞出血を合併した前立腺癌による pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1例. *日呼吸会誌* 2019 ; 8 : 349-53.
 - 13) Osaki Y, et al. Docetaxel chemotherapy temporarily improved pulmonary tumor thrombotic microangiopathy induced by prostate cancer secreting carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9: a case report. *Urol Case Rep* 2020; 29: 101098.
 - 14) 北原慎介, 他. 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. *日呼吸会誌* 2020 ; 9 : 76-80.

Abstract

A case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by prostate cancer

Daisuke Tamanoi, Megumi Inaba, Akira Takaki,
Kazuaki Sugahara, Takahiro Tashiro and Naomi Hirata
Department of Respiratory Medicine, Kumamoto Chuo Hospital

A 63-year-old man was admitted to our hospital due to severe hypoxemia. D-dimer levels were elevated and echocardiography suggested pulmonary hypertension. Although a pulmonary thromboembolism (PTE) was suspected, contrast-enhanced computed tomography showed no apparent thrombi in the pulmonary arteries but prostate cancer with multiple bone metastases. Pulmonary perfusion scintigraphy showed multiple nonsegmental defects. We suspected pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) and performed a right heart catheterization. Pulmonary hypertension was confirmed, and pulmonary wedge aspiration cytology revealed malignant cells. A clinical diagnosis of PTTM was obtained. Respiratory failure improved after pulmonary vasodilators for pulmonary hypertension and hormone therapy for prostate cancer were started. Clinician should be aware of the possibility of PTTM in cancer patients who exhibit respiratory failure accompanied by pulmonary hypertension without an obvious PTE. PTTM can be a fatal complication, but prompt diagnosis and anti-cancer therapy with a pulmonary vasodilator may improve the prognosis.