

●症 例

肺胞出血を合併した前立腺癌による pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の1例

山川 英晃^{a,d} 積山慧美里^{a,d} 太田 啓貴^a
安達 章子^b 清水 禎彦^c 松島 秀和^a

要旨：症例は77歳，男性．61歳時に前立腺癌の診断で投薬治療を受けていたが進行性であった．胸部CT検査で両側に淡いすりガラス陰影を認め，急性呼吸不全のため入院した．気管支鏡検査で肺胞出血を認め，経気管支肺生検の病理所見から，前立腺癌による pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) と診断した．PTTMの肺胞出血合併例の報告は稀であるが，肺胞出血の原因としてPTTMがあることを認識する必要がある．

キーワード：肺腫瘍血栓微小血管症，肺胞出血，前立腺癌

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM), Alveolar hemorrhage, Prostate cancer

緒 言

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は，肺動脈への転移性腫瘍浸潤により肺細動脈の腫瘍血栓と内皮の肥厚および血栓形成を認め，急性経過で著明な肺高血圧や呼吸不全を呈する予後不良な疾患である¹⁾．一方肺胞出血は，細動静脈や肺胞隔壁の毛細血管の障害により肺胞に血液が充満し呼吸不全を呈する病態である．原因として毛細血管炎による自己免疫性疾患を背景にしたものと，左心不全や抗凝固薬などの薬剤誘起性，さらにはびまん性肺胞障害といった毛細血管炎ではないものに分類される²⁾．今回我々は肺胞出血を合併し，経気管支肺生検により生前診断した前立腺癌によるPTTMの1例を経験した．本症の病態を考えるうえで貴重な症例と考え報告する．

症 例

患者：77歳，男性．

主訴：全身倦怠，労作時呼吸困難．

既往歴：前立腺癌．

生活歴：喫煙歴；25本/日×41年（20～61歳），飲酒歴；機会飲酒．

職業歴：会社員事務（粉塵吸入歴なし）．

現病歴：20XX-13年（61歳）に前立腺癌cT3bN1M1（骨転移あり）の診断で20XX-12年1月から内分泌併用療法〔(maximal androgen blockade: MAB)療法〕を開始された．PSA値が再上昇するごとに同治療を繰り返されたが病勢は進行性で20XX-3年1月にエンザルタミド(enzalutamide)，20XX-2年1月からドセタキセル(docetaxel)，7月にアピラテロン(abiraterone)と投薬を変更しながら治療継続していた．しかし骨盤壁から左内閉鎖筋にまで前立腺癌の浸潤がみられ，20XX年3月にカバジタキセル(cabazitaxel)の投薬を開始し治療反応性がみられ，同薬を3～4週おきに繰り返し施行していた．同薬を7コース施行後の同年9月中旬に全身倦怠および労作時呼吸困難が出現した．呼吸不全を認め両側肺野にすりガラス陰影が認められ肺炎の診断で前医に入院し抗菌薬を投与されたが悪化し，1週間後にさいたま赤十字病院へ転院となった．

転院時身体所見：意識清明．体温36.9℃．血圧112/74 mmHg．脈拍数81回/分・整．経皮的動脈血酸素飽和度95%（鼻カスラ2L/分酸素投与下）．呼吸回数19回/分．心音は純・整．肺野に副雑音を聴取せず．頸静脈の怒張はなし．四肢に浮腫なし．皮膚所見，神経学的所見に異常なし．

転院時検査所見：白血球8,470/μL，血小板9.0×10⁴/μL，ヘモグロビン10.1g/dLと血小板減少と貧血を認め，CRP 0.95mg/dLと炎症反応は軽度亢進していた．LDHは

連絡先：山川 英晃

〒330-8553 埼玉県さいたま市中央区新都心1-5

^aさいたま赤十字病院呼吸器内科

^b同 病理診断科

^c埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理診断科

^d東京慈恵会医科大学呼吸器内科

(E-mail: hide1144@jikei.ac.jp)

(Received 28 Apr 2019/Accepted 1 Jul 2019)

2.145U/Lと著増しAST 293U/L, ALT 27U/L, γ -GTP 73U/L, 総ビリルビン0.6mg/dLと肝機能障害を認めた. PT-INR 1.19, APTT 32.5秒, fibrinogen 204mg/dL, D-dimerは88.3 μ g/mLと上昇していた. β -D-glucan <6.0pg/mL, KL-6 330U/mL, BNPは37.2pg/mLと軽度上昇していた. 抗核抗体は40倍未満, 各種膠原病関連の自己抗体およびMPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗GBM抗体はすべて陰性であった. 腎機能および尿所見に異常は認めなかった. 経胸壁心臓超音波検査では左室壁運動は良好であったが, 右室収縮期圧が35mmHgと軽度上昇していた.

転院時画像所見: 胸部単純X線写真では両側上・中肺野にすりガラス陰影を認めた. 心陰影の拡大はなかった(図1). 造影CT検査では気腫性変化を認め, 両側の上葉および右中・下葉にすりガラス陰影を認めた. 肺動脈はやや拡張していたが, 下肢静脈を含め明らかな血栓はなかった(図2). 胸水はなかった. 前立腺左辺縁域から左内閉鎖筋への前立腺癌の浸潤を認め, 左第4肋骨に骨転



図1 胸部単純X線写真所見. 両側上・中肺野にすりガラス陰影を認める. 心陰影の拡大はない.

移像を認めた. その他, 腹部から骨盤部に異常を認めなかった.

転院後経過: 前立腺癌の治療薬による薬剤性肺障害を考えたが, 陰影の範囲が狭いにもかかわらず呼吸不全があったため, PTTMや血管内リンパ腫も鑑別疾患と考えた. 第2病日に気管支鏡検査を施行したところ内腔には少量の血痰が付着しており, 右B⁵で施行した気管支肺胞洗浄液は血性で肺胞出血の所見であった(図3). さらに右B⁶で経気管支肺生検を施行し肺胞中隔および広義間質血管内腔に腺癌と思われる異型細胞の浸潤を認め, 血管内膜の線維性肥厚・器質化を疑う所見も混在しPTTMの病理診断所見であった(図4). 周囲に出血像があったが採取時のアーチファクトによる可能性も否定できなかった.

組織学的診断が得られる前に肺胞出血の所見があったため, 何らかの血管炎が関与している可能性も考慮し, ステロイド大量療法を開始した. しかし第4病日には血痰が頻回に出るようになり呼吸不全が進行し, 胸部単純X線写真でも肺胞出血に伴うものと思われる両側の浸潤影が経時的に増悪を認めた. ネーザルハイフローによる高濃度酸素投与を開始し, シクロホスファミド(cyclophosphamide)パルス療法も施行した. 第5病日に病理結果が判明しPTTMの診断が得られた. 第8病日に再検した経胸壁心臓超音波検査では右室収縮期圧は49mmHgまで上昇し肺高血圧症が顕在化した. 肺胞出血に伴う血痰はおさまらず, 呼吸不全は進行し前立腺癌に対する化学療法中に発症したため救命は困難と考えられ, 第11病日に永眠された. 追加で施行した免疫染色で異型細胞はCK AE1/AE3が陽性でPSAは陰性であったが, CK7およびCK20ともに陰性であり, 前立腺癌として矛盾しない結果であった.

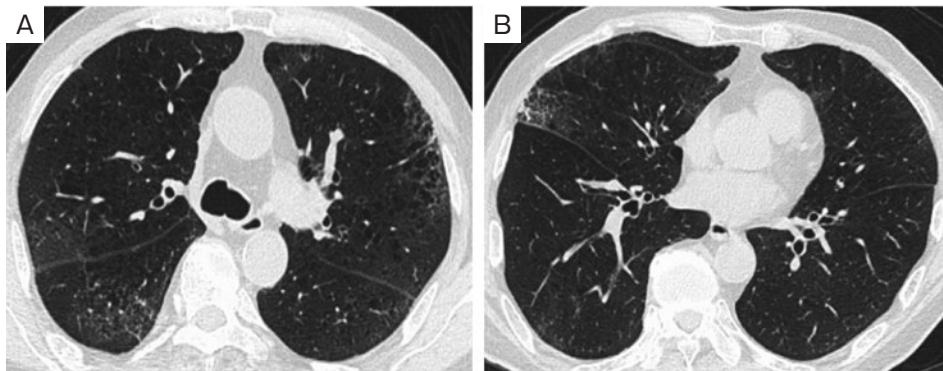


図2 造影CT検査所見. 両側の上葉および右中・下葉にすりガラス陰影を認める. 背景には気腫性変化がある.

考 察

本例は前立腺癌発症13年後にPTTMを発症し肺胞出血を合併した1例である。PTTMの組織学的所見である線維性の内膜肥厚、血栓器質化および再疎通像は経気管支肺生検の検体では明確に断定まではできなかったが、肺野の陰影が軽微なわりに呼吸不全が重度で肺高血圧症が顕在化したという臨床経過からPTTMとして矛盾ないと考えた。さらには血管内腔の異型細胞は腺癌であり、免疫染色ではPSA陰性であったがCK7および20ともに陰性であり、全身の造影CT検査でも他の悪性腫瘍を疑う所見はなく、進行期であった前立腺癌によるPTTMと診断した。

PTTMの原因となる悪性腫瘍は胃癌が最も多く、肺癌、乳癌、膵臓癌、肝臓癌、食道癌などが続く¹⁾³⁾。前立

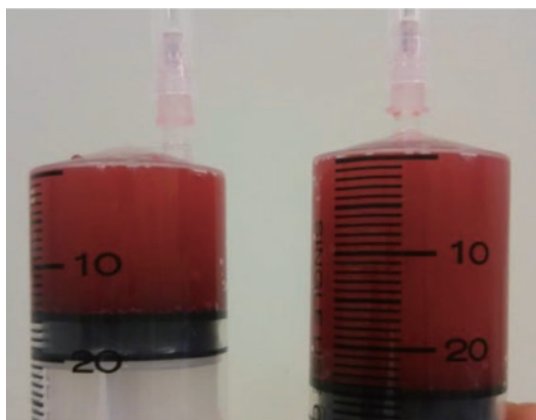


図3 気管支肺胞洗浄液所見。回収液は血性であった。

腺癌での報告は今までに4例のみである^{1)4)~6)}。いずれも本例と同様に進行期であり、生前診断例は1例で化学療法を施行し一時的に呼吸不全の改善が得られている⁶⁾。PTTM症例のなかに化学療法の奏効例が報告されており、生前診断が困難とされるものの説明困難な低酸素血症や肺高血圧症を認めた場合には鑑別疾患に加える必要がある⁷⁾。しかし本例は化学療法施行中にもかかわらず発症したため救命は困難であった。さらにステロイド投与が一時的に改善をもたらした報告があるが、本例では効果を認めなかった⁸⁾。

本例の興味深い点として肺胞出血を合併していたことが挙げられ、直接的な死因はこれに伴う呼吸不全の関与が強かった。我々が検索し得たなかでPTTMに肺胞出血を合併した報告は今までに2例のみであった⁴⁾⁹⁾。PTTMは肺動脈末梢の腫瘍塞栓をきたす病態であることから肺梗塞が起き出血性梗塞から肺胞出血をきたす可能性が考えられる。実際に肺胞出血を起こした食道癌によるPTTMの1剖検例は広範囲な腫瘍塞栓から出血性梗塞巣が証明されている⁹⁾。しかし今までに多数のPTTM症例が報告されているにもかかわらず実際には肺胞出血合併の報告は乏しいため、この成因だけでは説明困難と思われる。PTTMの病因に関してはいまだ不明な点が多いとされるが、腫瘍塞栓を契機に局所的な凝固亢進とさまざまな炎症性伝達物質が惹起されることが病態形成の最も重要な因子とされる¹⁰⁾。予後不良な疾患であることに相違はないが、発症からの生存期間が数日から数ヶ月とばらつきがある。そのため近年このPTTMの病態形成の機序に関して癌種の違いが影響している可能性が報告されている¹¹⁾。血小板増殖由来因子や血管内皮増殖因子などの免

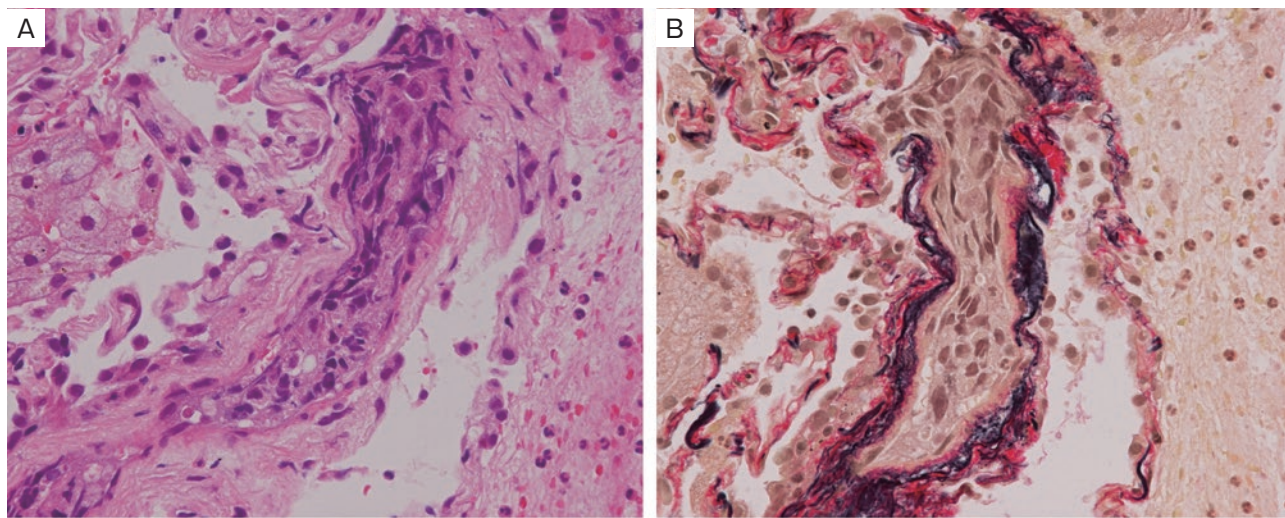


図4 経気管支肺生検の病理組織所見(×20)。(A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色。(B) Elastica van Gieson (EVG) 染色。小肺動脈に肺胞中隔および広義間質血管内腔に腺癌と思われる異型細胞の浸潤を認め、血管内膜の線維性肥厚・器質化を疑う所見も混在し周囲に出血像を認めた。

疫組織学的検討での違いを明らかにできなかったが、胃癌は他の癌種より明らかに進行が早かった¹¹⁾。前述した前立腺癌によるPTTMの4例のうち、1例で肺胞出血が確認されており⁴⁾、本例で2例目であることから前立腺癌固有の何らかの局所反応が血管壁の炎症もしくは脆弱化に寄与し肺胞出血をきたしやすい可能性を考えた。しかし少数例の検討では推測の域を出ず、本例は剖検所見による正確な解析をし得ていないため、今後の多数例の検討が求められる。その他の因子としては、PTTMに合併し得る播種性血管内凝固症候群の関与を考えたが肺胞出血の診断時および入院第10病日においても診断基準を満たさず、積極的な関与はないと考えた。次に薬剤に起因する肺胞出血の可能性について、前立腺癌に対して使用されていたカバジタキセルによる薬剤性間質性肺炎は稀ながらあり死亡例も報告されているため、因果関係を完全に否定することはできなかった¹²⁾。しかし同薬による肺胞出血を合併した報告例は今までになく、本例ではPTTMの関与が主因であると考えた。

前立腺癌によるPTTMに肺胞出血を合併した1例を経験した。PTTMの病態は不明な点が多いが適切かつ迅速な診断・治療が求められるため、原因不明の肺胞出血の症例のなかにPTTMを背景にしている可能性を認識し鑑別に挙げるべきと思われる。

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) de Prost N, et al. Diffuse alveolar haemorrhage: factors associated with in-hospital and long-term mortality. *Eur Respir J* 2010; 35: 1303-11.

- 3) Uruga H, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a clinical analysis of 30 autopsy cases. *Intern Med* 2013; 52: 1317-23.
- 4) Nayyar D, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy from metastatic prostate carcinoma. *Case Rep Pulmonol* 2015; 286962.
- 5) Katayama D, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by prostate carcinoma. *Acta Radiol Open* 2016; 5: 1-4.
- 6) Katayama S, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy induced by prostate cancer. *Acta Med Okayama* 2018; 72: 309-13.
- 7) 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.
- 8) Miyazaki S, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy successfully treated with corticosteroids: a case report. *J Med Case Rep* 2017; 11: 356.
- 9) 工藤健一郎, 他. 血痰にて発症し右心転移から肺動脈腫瘍塞栓をきたし、肺梗塞を繰り返した食道癌の1例. *日呼吸会誌* 2012; 1: 20-6.
- 10) Abe H, et al. Platelet-derived growth factor-A and vascular endothelial growth factor-C contribute to the development of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in gastric cancer. *Virchows Arch* 2013; 462: 523-31.
- 11) Sato N, et al. The pathological challenge of establishing a precise diagnosis for pulmonary tumour thrombotic microangiopathy: identification of new diagnostic criteria. *Histopathology* 2019; 74: 892-901.
- 12) サノフィ株式会社. ジェブタナ®点滴静注60mgに係る医薬品リスク管理計画書. http://www.pmda.go.jp/RMP/www/780069/e9aaeb44-2eb9-4e96-8880-9fd0908d3da6/780069_4240410A1020_001RMP.pdf (accessed on July 23, 2019)

Abstract**A case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy
in prostate cancer with alveolar hemorrhage**

Hideaki Yamakawa^{a,d}, Emiri Tsumiyama^{a,d}, Hiroki Ohta^a,
Akiko Adachi^b, Yoshihiko Shimizu^c and Hidekazu Matsushima^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Red Cross Hospital

^bDepartment of Pathology, Saitama Red Cross Hospital

^cDepartment of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^dDepartment of Respiratory Medicine, The Jikei University Hospital

A 77-year-old man with prostate cancer presented to our hospital with acute respiratory failure. Chest computed tomography showed mild ground glass opacity. The bronchoalveolar lavage fluid revealed diffuse alveolar hemorrhage. Histological findings of transbronchial lung biopsy showed an intraluminal tumor embolus. We diagnosed pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) induced by prostate cancer. Clinicians should recognize that alveolar hemorrhage can occur in cases of PTTM.