

去勢抵抗性前立腺癌に発症した Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) の1例

八田原広大, 濱田 彬弘, 小山 梨恵
増井 仁彦, 七里 泰正
市立大津市民病院泌尿器科

A CASE OF PULMONARY TUMOR THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Kodai HATTAHARA, Akihiro HAMADA, Rie OYAMA,
Kimihiko MASUI and Yasumasa SHICHIRI
The Department of Urology, Otsu Municipal Hospital

A man aged 83 years under treatment with enzalutamide for castration-resistant prostate cancer presented with general malaise and exertional dyspnea. The underlying cause could not be identified by further investigations. On the 5th hospital day, he died due to a sudden exacerbation of dyspnea. The results of an autopsy indicated tumor emboli and stenosis of small pulmonary arteries with the fibrocellular intimal thickening, and therefore our final diagnosis was pulmonary tumor thrombotic microangiopathy.

(Hinyokika Kyo 63 : 275-278, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_7_275)

Key words : Prostate cancer, Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy

緒 言

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (以下 PTTM) は von Herbay らが提唱した病態で、肺細動脈の腫瘍塞栓を契機に凝固能が亢進し、肺細動脈の線維性内膜肥厚・血栓が生じることにより進行性の急激な呼吸不全を来すと報告されている¹⁾。主に胃癌などの腺癌に関連し悪性腫瘍剖検例の1.4~3.3%に認められる^{1,2)}。今回われわれは去勢抵抗性前立腺癌加療中に発症した PTTM の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

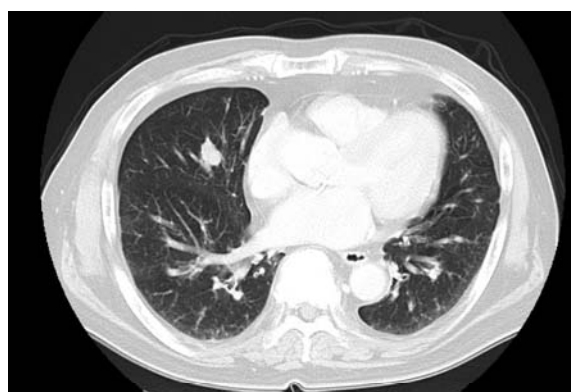
患 者 : 83歳, 男性

主 訴 : 全身倦怠感, 労作時呼吸苦

既往歴 : 脳梗塞

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2011年9月, 後頸部痛を主訴に当院内科を受診。CT で胸腰椎に転移性骨腫瘍を疑い, 肺野に腫瘍性病変を認めた (Fig. 1)。血液検査で PSA 756 ng/ml と高値を認め, 前立腺癌の疑いで当科受診。直腸診では前立腺全体に硬結を触知, 経直腸前立腺生検を施行し, 12本中11本より Gleason score 4+4 の腺癌が検出された。肺病変については経気管支肺生検などによる精査の結果, 肺扁平上皮癌 cT2aN2M0 (同側縦隔リンパ節転移) と診断された。体幹部造影 CT では他臓器転移を認めなかったが, 骨シンチグラフィでは全



A



B

Fig. 1. Computed tomography showed a tumor in the right lung (A), and hilar lymph node metastases (B).

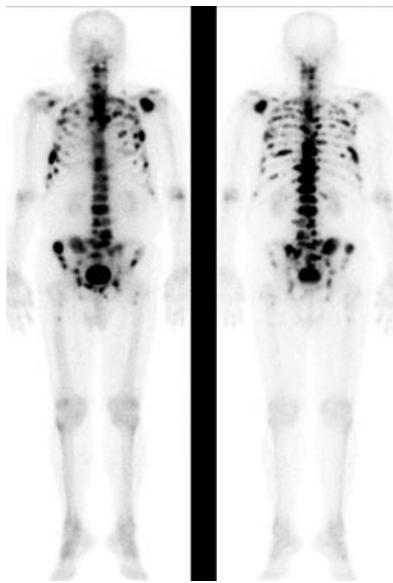


Fig. 2. Bone scintigraphy image showed multiple bone metastases.

身に骨転移を認めた (Fig. 2). 以上より前立腺癌 cT3aN0M1b と診断し, 前立腺癌に対して leuprorelin, bicalutamide による CAB 療法を開始, 肺癌に対しては原発巣, リンパ節転移に対して 60 Gy の放射線治療が施行された. 肺癌は放射線治療後に再発を認め, 2012年11月よりパクリタキセルを投与されたが間質性肺炎を発症したため2013年7月に休止, 10月より TS-1 内服が開始されたが, 間質性肺炎が再燃し休薬となった. この時点の PET-CT で肺野に集積を認めず肺癌については経過観察となった. 前立腺癌の治療は, 2012年6月に bicalutamide から flutamide への交替療法, 2014年3月に AWS の有無を確認後, 2014年7月より enzalutamide を開始した. 2015年4月には仙骨転移部の疼痛緩和目的に 39 Gy の放射線治療を施

行した. 9月以降 PSA の再上昇傾向を認めていたところ (Fig. 3), 11月に2週間続く倦怠感と労作時呼吸苦を主訴に来院, 呼吸不全の精査加療目的に入院となった.

入院時現症: 血圧 72/59 mmHg, 脈拍 97 bpm, 体温 36.5°C, 呼吸回数>20回/分, SpO₂ 92% (酸素 5 l 投与下), 聴診では肺野に異常を認めず

血液検査所見: WBC 7,100/ μ l, Hb 11.9 g/dl, Plt 9.7×10^4 / μ l, TP 7.4 g/dl, Alb 3.9 g/dl, LDH 408 IU/l, ALP 1,474 IU/l, BUN 45 mg/dl, Cre 1.31 mg/dl, CRP 6.60 mg/dl, PSA 13.88 ng/ml

画像所見: 胸部 CT では右肺に放射線治療による線維化を認めたが以前の画像と著変なく, 呼吸不全の明らかな原因は指摘しえなかった.

入院後経過: 入院後の造影 CT では肺塞栓症は認められず, 酸素投与と抗菌薬投与を開始するも呼吸状態に変化は認められなかった. 入院5日目には Plt 5.7×10^4 / μ l, FDP 25.9 μ g/ml, フィブリノゲン 571 mg/dl と凝固系に異常を認め, 呼吸状態の悪化を来たし, 心肺停止となり永眠された. 急速に進行した呼吸不全の原因を特定するため, 剖検を行った.

病理解剖所見: 前立腺は肉眼的には萎縮しており, 組織学的には辺縁領域に腺癌の残存を認めた. 胸腰椎多発転移巣は著しく硬化し, 腫瘍細胞と共に骨形成と線維化を認めた. 肺は肉眼的には正常であったが, 組織学的には多数の肺細動脈内に腫瘍塞栓と線維性内膜肥厚を認め, また腫瘍塞栓を伴わない肺細動脈においても線維性内膜肥厚による閉塞, 器質化, 再疎通像を認めた (Fig. 4). その他の臓器やリンパ節に転移所見は認めず, 肺癌の残存も認められなかった. 前立腺, 骨転移巣, 肺腫瘍塞栓の腫瘍細胞は類似しており, 前立腺癌による PTTM が急速に進行した呼吸不全の原

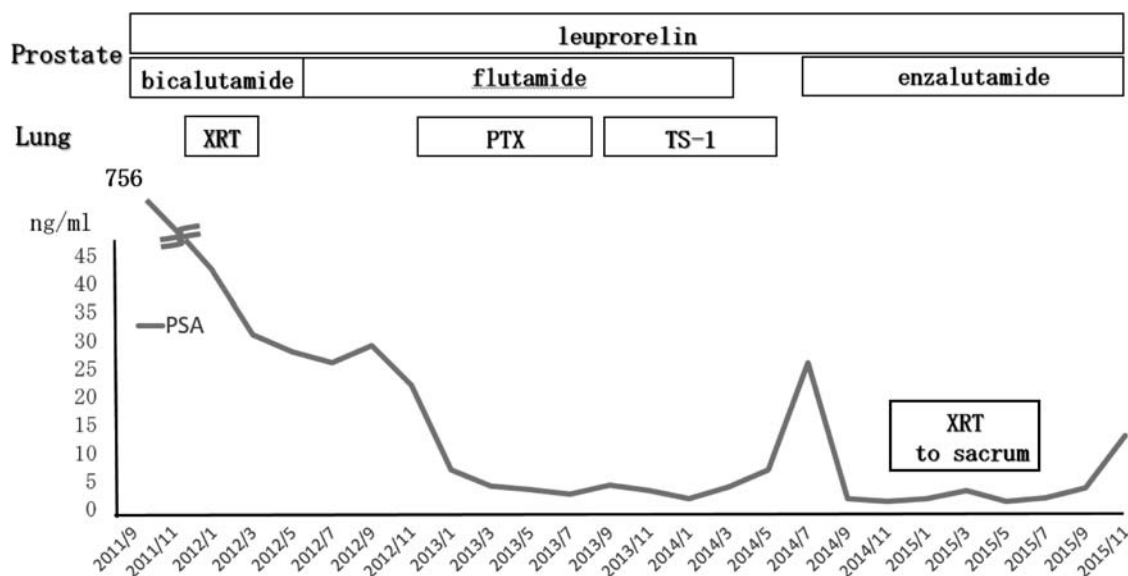
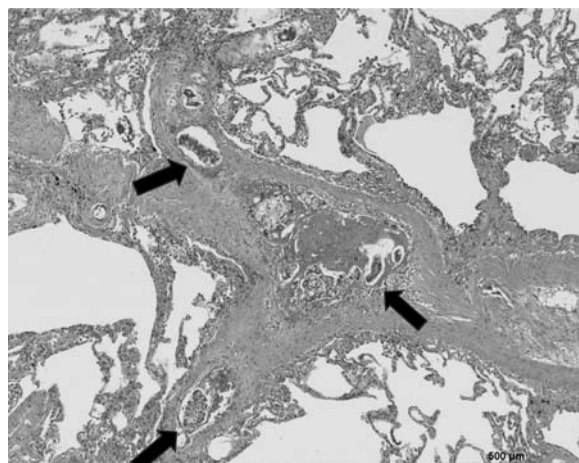
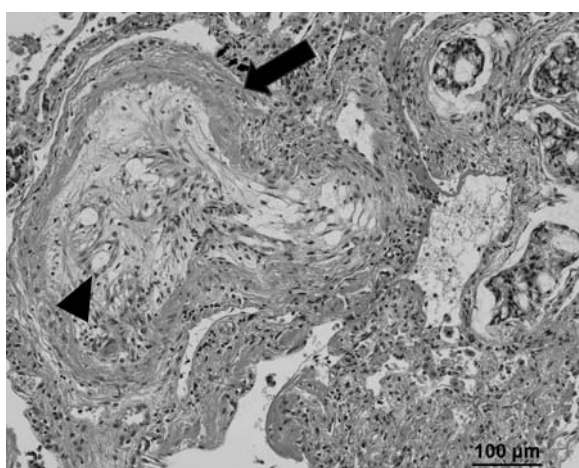


Fig. 3. Clinical course of prostate cancer and lung cancer.



A



B

Fig. 4. Histopathological findings of the lung specimens obtained at autopsy. A: Multiple tumor emboli in small pulmonary arterioles (arrow). B: Fibrocellular intimal proliferation (arrow) and recanalization (arrow head) without tumor emboli.

因と考えられた。

考 察

PTTM は悪性腫瘍剖検例の1.4~3.3%に認めると言われている^{1,2)}。原発悪性腫瘍としては胃癌が最多であり、原発悪性腫瘍の組織型としては腺癌がほとんどを占める^{1,3)}。前立腺癌による PTTM はわれわれが検索しえた限り本邦での文献報告はなく、英語文献において3例のみであり^{1,4,5)}、非常に稀な病態であると考えられた。PTTM では胸痛や咳嗽といった前駆症状の後に、呼吸困難が出現し数時間から数週間の単位で肺高血圧症、右心不全を来す急性の経過を辿ることが多く^{3,6)}、酸素投与開始からの平均生存期間が9日間との報告がある²⁾。

病理組織学的特徴は、肺細動脈内の腫瘍塞栓に加えて、線維性内膜肥厚による内腔の狭小化や閉塞がみられることや、局所的に惹起された凝固能の亢進による



Fig. 5. Enhanced CT showed right atrium and ventricle are dilated, which compressed the left ventricle.

血栓の形成、器質化、再疎通像がみられることである^{3,7)}。これらの現象で肺動脈の血管抵抗が上昇し、右心不全を来すことで急激な呼吸不全症状となる。また腫瘍塞栓を認めない肺細動脈にも線維性内膜肥厚による内腔の狭小化や閉塞、血栓形成などが見られることも PTTM に特徴的であり、本症例においても同様の病理組織学的所見を認めた。本症例で呼吸不全を来した際の造影 CT (Fig. 5) をレトロスペクティブにみると右房・右室が左室を圧排するように拡張していることから肺高血圧症、右心不全を来していたことが推察された。

PTTM は、腫瘍細胞塊による機械的な肺細動脈腫瘍塞栓だけではなく、肺細動脈レベルで腫瘍細胞の内膜付着による障害で凝固系が活性化し、炎症性メディエーターが産生されて血栓を形成、さらに線維芽細胞の増殖によって内膜が線維性に肥厚する発生機序が推測されている^{1,6)}。また腫瘍細胞に vascular endothelial growth factor (VEGF) や tissue factor が高率に陽性であるとの報告^{2,3)}や血清中の VEGF が上昇しているとの報告⁸⁾があることから、腫瘍細胞自体が線維性内膜肥厚に関与している可能性も示唆されている³⁾。

PTTM の診断法として、開胸または胸腔鏡下での肺生検⁸⁾、経気管支肺生検、CT ガイド下肺生検⁹⁾や Swan-Ganz カテーテルを用いた肺動脈血の吸引細胞診などで病理学組織学的診断が可能であった症例も報告されている¹⁰⁾が、急速に進行する呼吸不全のためこれらの侵襲的な検査が困難であることや特徴的な画像所見に乏しいことにより生前診断が難しく、これまでの報告例では剖検により診断に至ることがほとんどである¹¹⁾。胸部 CT 検査におけるびまん性の粒状影、末梢肺動脈の数珠状の拡張、小葉間隔壁の肥厚や tree-in-bud pattern といった所見や、肺血流シンチグラムにおける両肺野のびまん性微細欠損像の報告がある

が PTTM に特異的な所見ではない。

また、生前診断が可能であったとしても救命に至る治療法が確立されていないのが現状である。血栓溶解療法、抗凝固療法やステロイド投与では改善が得られないことがほとんどであり、治療効果があった報告例は原発癌に対する化学療法の奏効例のみである^{10,12)}。これらの報告から考えると、肺高血圧症に至る前に迅速に診断し、早急に化学療法を施行することが重要であると思われるが、本症例では外来受診時に急性呼吸不全を来していたことから、確定診断に基づいた化学療法による救命は困難であったと考えられた。

結 語

前立腺癌による PTTM の報告例はきわめて少ないが、前立腺癌を含めた担癌患者において急激に進行する呼吸不全を認めた場合は PTTM も鑑別にあげられると考えられた。

文 献

- 1) Von Herbay A, Waldherr R, Otto HF, et al.: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* **66**: 587-592, 1990
- 2) Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, et al.: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a clinical analysis of 30 autopsy cases. *Intern Med* **52**: 1317-1323, 2013
- 3) Chinen K, Tokuda Y, Fujiwara M, 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* **206**: 682-689, 2010
- 4) Nayyar D, Muthiah K, Hayward CS, et al.: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy from metastatic prostate carcinoma. *Case Rep Pulmonol* 2015, doi:10.1155/2015/286962
- 5) Katayama D, Kuriyama A, Kinoshita T, et al.: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by prostate carcinoma. *Acta Radiol Open* **5**: 1-4, 2016
- 6) Yokomine T, Hirakawa H, Ozawa E, et al.: Pulmonary thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma. *J Clin Pathol* **63**: 367-369, 2010
- 7) Sakashita N, Yokose C, Fujii K, et al.: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy resulting from metastatic signet ring cell carcinoma of the stomach. *Pathol Int* **57**: 383-387, 2007
- 8) Miyano S, Izumi S, Takeda Y, et al.: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Clin Oncol* **25**: 597-599, 2007
- 9) 宇留賀公紀, 諸川納早, 榎本崇宏, ほか: 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* **46**: 928-933, 2008
- 10) 石黒 卓, 高柳 昇, 安藤正志, ほか: 化学療法が有効であった Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の 1 例. *日呼吸会誌* **49**: 681-687, 2011
- 11) Chinen K, Fujimoto T, Horita A, et al.: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by an ovarian cancer expressing tissue factor and vascular endothelial growth factor. *Pathol Res Pract* **205**: 63-68, 2009
- 12) Miyano S, Izumi S, Takeda Y, et al.: Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Clin Oncol* **25**: 597-599, 2007

(Received on January 26, 2017)
(Accepted on April 10, 2017)