

腫瘍塞栓性肺微小血管障害が疑われた ROS1 融合遺伝子陽性肺腺癌の一例

山梨県立中央病院 肺がん・呼吸器病センター 呼吸器内科

熊谷隆、猪股紀江、小林寛明、筒井俊晴、柿崎有美子、宮下義啓

要旨：症例は84歳、女性。3か月前に左上葉肺腺癌に対して、左上葉切除術＋リンパ節郭清術を施行されpT1cN2M0 Stage IIIA の診断となった。手術検体でROS1 融合遺伝子が確認されていた。呼吸困難を主訴に当院を受診し、胸部CTで両側に散在するすりガラス影と低酸素血症を認めた。造影CTで肺腺癌のリンパ節再発があり、凝固異常と心臓超音波検査で右心負荷・肺高血圧症を認めた。入院1週間で呼吸不全が急速に増悪しネーザルハイフロー管理が必要となった。臨床的に腫瘍塞栓性肺微小血管障害(PTTM)を疑い、Crizotinibによる肺癌治療を開始した。その後凝固異常・肺高血圧症は改善し第60病日には自宅退院した。今回の症例はPTTMにおける分子標的薬の有効性が示唆された。

キーワード：腫瘍塞栓性肺微小血管障害(PTTM)、ROS1 融合遺伝子

はじめに

腫瘍塞栓性肺微小血管障害(PTTM: pulmonary tumor thrombotic microangiopathy)は悪性腫瘍のまれな合併症として報告されている。腫瘍細胞が末梢動脈内に付着することで局所的な凝固亢進と血管内膜の肥厚が生じ、凝固異常や肺高血圧症から右心不全をきたして急速に呼吸不全が進行する。生前に診断が困難な病態であるが、化学療法が予後改善に寄与したという報告もあり、本症例は分子標的薬によって病態の改善を得ることができたため報告する。

症例

患者：84歳、女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：高血圧症、糖尿病、逆流性食道炎。

内服薬：シダグリブチン、アムロジピン。

嗜好歴：飲酒歴：なし、喫煙歴：なし。

現病歴：20XX年2月に左上葉肺腺癌に対して左上葉切除術施行し、pT1cN2M0 Stage IIIA の診断となった。高齢であったことから術後補助化学療法は導入せず経過観察をして

いた。手術検体でROS1 融合遺伝子変異陽性を認めていた。5月上旬に呼吸困難を主訴に当院救急外来を受診し、低酸素血症と胸部CTですりガラス影を認めたため当科入院となった。

入院時現症：身長155 cm、体重50.4 kg 体温37.2℃、血圧145/94 mmHg、脈拍84 bpm、SpO2 91% (1Lカヌラ)。頰静脈の怒張は認めず。胸部：聴診ではラ音を聴取せず。心雑音なし。腹部：平坦、軟、圧痛なし。下腿浮腫、チアノーゼは認めなかった。

入院時検査所見：ヘモグロビン値10.6g/dlと軽度貧血があり、WBC 7600/ μ l、CRP 0.36mg/dlとわずかに炎症反応が上昇していた。PT-INR 1.68、fiblinogen測定感度以下、D-dimer 22.7 μ g/mlと凝固異常を認めた。腫瘍マーカーもCEA 36.2ng/ml、SLX 98U/mlと術前より上昇していた。

入院時胸部単純X線写真：左横隔膜が挙上し、両肺野にすりガラス影を認めた。

入院時胸部CT：両肺右肺優位に、散在するすりガラス影を認めた。左頸部・縦郭リンパ節の腫大を認め、肺腺癌術後再発が疑われた。肺動脈には明らかな血栓は認めなかつ

った。

心臓超音波検査：拡張期・収縮期両方で右心系の拡大による D-shape が認められ、maxTRPG 68mmHg と肺高血圧症を認めた(術前：25mmHg)。

表 1 入院時血液検査

【入院時検査所見】					
WBC	7603	/ μ l	TP	6.4	g/dl
RBC	3.96	$\times 10^4$ / μ l	T-Bil	0.95	mg/dl
Hb	10.6	g/dl	BUN	11.9	mg/dl
PLT	15.7	$\times 10^4$ / μ l	Cre	0.74	mg/dl
PT-INR	1.63		CK	70	U/l
APTT	29.2	sec	AST	19	U/l
Fibrinogen	0	mg/dl	ALT	11	U/l
D-dimer	22.7	μ g/ml	LDH	31	U/l
CEA	36.2	ng/ml	Na	135.2	mmol/l
SLX	98	U/ml	K	3.5	mmol/l
			Cl	103.6	mmol/l
			CRP	0.39	mg/dl

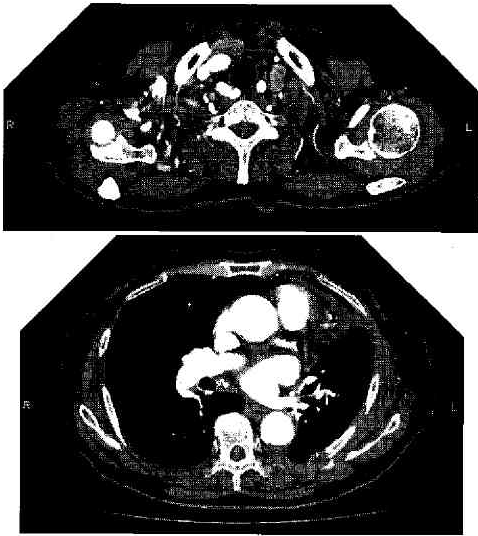


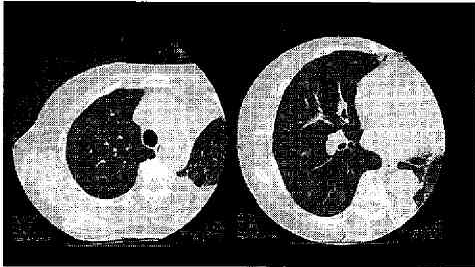
表 2 入院時胸部レントゲン検査



表 4 入院時心臓超音波検査



表 3 入院時胸部 CT 検査



入院後経過：入院後は細菌性肺炎を疑い、抗生物質で治療を開始したが、呼吸不全の改善は乏しく、すりガラス影は徐々に増強していた。第 14 病日にすりガラス影精査のため気管支鏡検査を予定したが、呼吸不全が増悪したため中止し、ネーザルハイフロー管理となった。造影 CT で肺腺癌の再発が指摘されていること、凝固異常や肺高血圧症を併発していることから肺腺癌による PTM を臨床的に疑った。呼吸不全によりパフォーマンスステータス (PS) 3-4 まで低下していたが、ROS1 融合遺伝子変異陽性が確認されていたため、Crizotinib による肺癌治療を開始した。FFP 輸血やトロンボモデ

リン(rTM)投与による支持療法も併用し、凝固異常と呼吸不全は徐々に改善が得られた。第30病日に再検した心臓超音波検査では右心負荷所見の改善を認めた。その後経過は良好で、第60病日に自宅退院となった。

表5 入院後経過

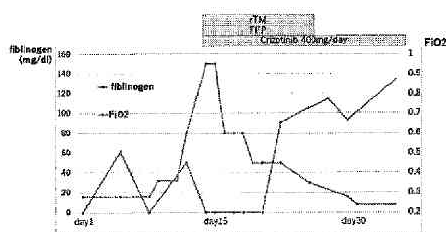
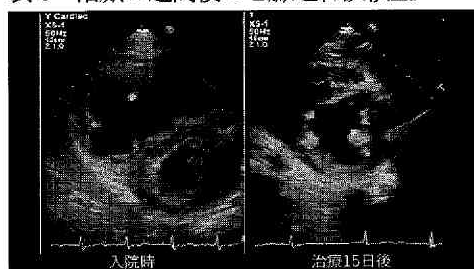


表6 治療2週間後の心臓超音波検査



考察

PTM は固形癌のまれな合併症とされており¹⁾⁶⁾、臨床症状として呼吸困難や咳嗽といった非特異的なものから、急速に進行する呼吸不全、肺高血圧症、溶血性貧血、播種性血管内凝固(DIC)などが報告されている²⁾。腫瘍が末梢肺動脈に付着することで局所的な凝固亢進と血管内膜の肥厚を生じ³⁾、肺高血圧症をきたして右心不全から急速な呼吸不全・循環不全で死亡するとされている。悪性腫瘍の原発巣としては胃癌、乳癌、肺癌、卵巣癌などが報告されている²⁾。画像所見では、造影CTで肺動脈に血栓は認めず、肺野は末梢肺動脈の数珠状拡張、tree-in-bud pattern⁴⁾などが報告されている。

本症例では入院時のCTで肺腺癌術後再発を指摘された担癌患者であった。両側のすりガラス影からは、鑑別として気管支肺炎のほか薬剤性肺炎などの間質性肺炎が鑑別として考えられた。抗生剤治療に不応で、薬剤性肺炎としても肺高血圧症や凝固異常の説明が困難であり、上記病態を一元的に考えるものとして、PTMを臨床的に疑った。気管支鏡検査による精査を検討したが、呼吸不全が増悪したため施行せず、病理学的情報は得られなかった。

分子標的薬である Crizotinib での治療開始後は、凝固異常や肺高血圧症、低酸素血症が改善するなど著明な治療効果が認められた。PTM に対して原疾患の化学療法で予後の改善が得られたとの報告⁵⁾もあるが、呼吸不全の進行などで治療導入が困難であった症例も散見されている。一方で分子標的薬はパフォーマンスステータスが低下している遺伝子変異陽性肺腺癌患者でも推奨されており、本症例で病態の改善が得られたことからPTMの治療としても有効であると考えられる。

結語

肺腫瘍微小肺血管障害に対して分子標的薬を投与し状態が改善した症例を経験した。

PTM は生前診断が困難であるが、担癌患者で急速に進行する呼吸不全や肺高血圧症、凝固異常を認めた場合は鑑別に挙げて精査を進めていく必要がある。原疾患に対する治療が有効であったと報告があり、分子標的薬が治療として有効である可能性が考えられた。

引用文献

- 1) Von Herbay A, Illes A, Waldherr R, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990; 66: 587-592.
- 2) Rohit H. Godbole, Rajan Sagar, Nader Kamangar, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Pulmonary Circulation* 2019; 9: 1-13.
- 3) 加賀田豊、中西邦昭、尾関雄一、他. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathyの免疫組織化学的検討-
TF, FGFとVEGFの役割-. *脈管学* 2003; 43: 679-684.
- 4) Fraquet T, Gimenez A, Prats R, et al. Thrombotic microangiopathy of pulmonary tumors: a vascular cause of tree-in-bud pattern on CT. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 897-899
- 5) 石黒卓、高柳昇、安藤正志、他. 化学療法が有効であったPulmonary tumor thrombotic microangiopathyの1例. *日呼吸会誌* 2001; 49: 681-687.
- 6) 山根真由香、齊藤尚美、大成洋二郎、他. 腫瘍塞栓性肺微小血管障害と癌性リンパ管症をきたした胃癌の1例. *日呼吸会誌* 2018; 7: 297-300.