イマチニブが奏功したと思われる pulmonary tumor thrombotic microangiopathy の一例

山田 均 関谷 芳明 荒木 祐一 松宮 直樹

土浦協同病院救命救急センター (〒300-0028 茨城県土浦市おおつ野4-1-1)

Key words: ① pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM), ② imatinib

はじめに

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は主に胃癌などの腺癌に関連した病態で、肺動脈腫瘍塞栓症の特殊型として位置づけられ、急速進行性の呼吸不全や肺高血圧症を呈する疾患である。今回、イマチニブが肺高血圧の改善に有効であった症例を経験した。

症 例

特記すべき既往のない53歳、男性。身長172 cm、体重70 kg。

入院10日前、労作時の呼吸困難が出現したため近医を受診、SpO₂は86% (室内気) であったが、血液検査と胸部X線で明らかな異常所見を認めなかったため経過観察となった。入院当日、呼吸困難を主訴に当院救急外来を受診した。

来院時意識清明、起坐呼吸で会話は困難であった。血圧126/75 mmHg、脈拍115 /min、体温36.8℃、呼吸数35 /min、SpO₂ 84% (室内気) であった。頸静脈の怒張を認めた。肺聴診音で雑音は聴取しなかった。動脈血液ガス分析は、酸素8 L/min リザーバマスク投与下でpH 7.47、PaO₂ 72 mmHg、PaCO₂ 31 mmHg、HCO₃⁻ 23 mmol/L、BE 0.4 mmol/Lであった。血液検査は、WBC 9,250 /μL、Hb 13.2 g/dL、Plt 14.8 × 10⁴ /μL、CRP 1.6 mg/dL、D-dimer 18 μg/mLであっ

た。経胸壁心臓超音波検査では壁運動は良好であったが、右心系の拡大と左室圧排像を認め、推定右室圧 60 mmHgであった。造影CT検査では、肺動脈内に血栓を認めず、肺門部リンパ節の腫大および骨盤内に腫瘤を認めた。骨盤内の腫瘤は、右外腸骨域に位置し、径58×45 mmで一部辺縁を主体とした石灰化を伴い周囲の脂肪組織濃度上昇を伴っていた。

入院後、末梢肺動脈の肺血栓塞栓、腫瘍塞栓、特発性肺高血圧症を疑い酸素投与、ヘパリン持続投与を開始した。入院第4病日になっても、低酸素血症の改善が得られず、人工呼吸管理を開始した。肺動脈カテーテルを挿入したところ、体血圧90/65 mmHgに対し肺動脈圧102/65 mmHgと著明に上昇していた。その後、ノルアドレナリンおよびアドレナリンを大量に投与しても循環が維持できなくなったため、経皮的心肺補助 (percutaneous cardiopulmonary support, PCPS) を導入した。肺高血圧の改善を目的として、一酸化窒素20 ppm、ニトログリセリン4 μg/kg/min、ボセンタン125 mg/dayを投与開始したが、肺高血圧の改善は乏しかった。

肺血栓塞栓症がない肺高血圧症の原因としてPTTMを疑った。悪性腫瘍の原発巣精査のための上部消化管内視鏡検査では、悪性所見を認めなかった。吸引肺動脈血液細胞診でも腫瘍細胞は検出されなかった。悪性腫瘍の存在を証明することはできなかったが、呼吸不全および循環不全の状態が極めて重篤であった

A case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy which imatinib was effective

Hitoshi Yamada, Yoshiaki Sekiya, Yuichi Araki, Naoki Matsumiya

Department of Emergency and Intensive Care Medicine, Tsuchiura Kyodo General Hospital (4-1-1 Ootsuno, Tsuchiura, Ibaraki 300-0028, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med 2019;26:45-6.

ため、入院第5病日よりイマチニブ200 mg/dayを経鼻胃管から投与した。しかし、その後も肺高血圧の改善は乏しい状態が続いた。イマチニブによる治療開始3日後に肺動脈圧は低下し、PCPSの流量も下げることができた。入院第11病日に再提出した吸引肺動脈血液細胞診で異型細胞集塊が少量認められ、腺癌が疑われた。入院第12病日、肺動脈圧は46/28 mmHgと体血圧の40%程度まで低下し、PCPSから離脱した。その後の循環動態は安定して経過した。

入院第14病日、突然瞳孔不同(左2.0 mm, 右6.0 mm)が出現したため頭部CTを施行したところ、中大脳動脈領域の亜急性脳梗塞と左sylvian fissureを中心とするくも膜下出血を認めた。その後、循環不全が進行し入院第15病日に死亡した。

剖検では、骨盤内後腹膜右側に充実性の腫瘤を認めた。径は70×40×45 mmで上皮系腫瘍がmicro-papillaryに増殖しており、腺癌と考えられた。免疫組織学的検索を行ったが原発巣は不明であった。肺動脈にはびまん性に肺動脈内膜の線維増生を伴う血栓形成を認め、中に腫瘍塞栓も認めPTTMに典型的な所見が得られた。

考 察

PTTMは1990年 von Herbay ら¹⁾により報告された病態で、肺動脈腫瘍塞栓症の特殊型である。主に胃癌などの腺癌に関連した病態で、組織学的には肺細小動脈の線維性の内膜肥厚(リモデリング)が特徴である。臨床的には急速に進行する呼吸不全や肺高血圧症を呈し、多くは症状出現から短時間のうちに死亡する²⁾。

PTTMの治療については、現時点で確立された治療法は存在しない。抗凝固療法や血栓溶解療法の効果も乏しいとされている¹⁾。

イマチニブは、肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension, PAH)において肺動脈リモデリングを消退させる可能性が示唆されており³⁾、実際イマチニブ投与を行いPTTMの改善が得られたとの報告が存在する^{4),5)}。PAHの病態においては、血小板由

来成長因子(platelet-derived growth factor, PDGF)とPDGF受容体の発現が亢進しており、それらが線維細胞性内膜増殖を惹起している。イマチニブはこのPDGF受容体のリン酸化を抑制することで血管の細胞増殖を抑制し、リモデリングを消退させると考えられている。その他の機序として、イマチニブは肺動脈平滑筋細胞に対するアポトーシス誘導作用を持つと報告されており、いずれの効果も投与後24時間で作用が認められている⁶⁾。

本症例では、イマチニブ投与3日後から肺高血圧が改善し、PCPSから離脱することができた。第14病日にPCPSに伴う合併症と推察される脳の出血性梗塞により死亡したが、イマチニブはPTTMによる肺高血圧症の治療に有効と考えられた。

本症例は第42回日本集中治療医学会学術集会(2015年、東京)で発表した。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) von Herbay A, Illes A, Waldherr R, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990;66:587-92.
- 2) Hibbert M, Braude S. Tumour microembolism presenting as "primary pulmonary hypertension". *Thorax* 1997;52:1016-7.
- 3) Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005;115:2811-21.
- 4) 池田悦子, 久松研一, 宮地克雄, 他. 救命しえたPTTM (Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy) の1例. *Therapeutic Research* 2008;29:1744-6.
- 5) Ogawa A, Yamadori I, Matsubara O, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with circulatory failure treated with imatinib. *Intern Med* 2013;52:1927-30.
- 6) Nakamura K, Akagi S, Ogawa A, et al. Pro-apoptotic effects of imatinib on PDGF-stimulated pulmonary arterial smooth muscle cells from patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2012;159:100-6.

受付日2018年4月4日
採択日2018年7月10日