

CASE REPORT

## ゲフィチニブが肺高血圧症を改善した pulmonary tumor thrombotic microangiopathy が疑われた肺癌の 1 例

吉野谷清和<sup>1</sup>・笠松 悠<sup>1</sup>・朴 将源<sup>1</sup>・  
木田 節<sup>1</sup>・角谷昌俊<sup>1</sup>・笠松美宏<sup>1</sup>

### Pulmonary Hypertension Caused by Lung Cancer Suspected to Have Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy and Which We Treated with Gefitinib

Kiyokazu Yoshinoya<sup>1</sup>; Yu Kasamatsu<sup>1</sup>; Shougen Boku<sup>1</sup>;  
Takashi Kida<sup>1</sup>; Masatoshi Kadoya<sup>1</sup>; Yoshihiro Kasamatsu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Matsushita Memorial Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) is a rare clinicopathological condition characterized by tumor microemboli associated with fibrocellular and fibromuscular intimal proliferation in small arteries and arterioles of the lungs. Hemodynamically, an increase in vascular resistance results in pulmonary hypertension and sudden death. **Case.** A 64-year-old Japanese female patient was given a diagnosis of pulmonary hypertension caused by adenocarcinoma of the lung and her lung tissues included PTTM. Mutation analysis of the lung cancer specimen showed the presence of an exon-19 deletion in epidermal growth factor receptor gene and the patient was treated with gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. **Conclusion.** This present case is reported in which gefitinib improved pulmonary hypertension caused by lung cancer suspected of PTTM. Early mutation analysis of this lung cancer and selection of a medicine which can be shown a prompt curative effect should enable appropriate management with a good outcome in lung cancer patients.

(JLCC. 2012;52:420-425)

**KEY WORDS** — Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, Pulmonary hypertension, Gefitinib, Epidermal growth factor receptor

Reprints: Kiyokazu Yoshinoya, Department of Respiratory Medicine, Matsushita Memorial Hospital, 5-55 Sotojima-cho, Moriguchi-city, Osaka 570-8540, Japan (e-mail: yoshinoya.kiyokazu@jp.panasonic.com).

Received January 25, 2012; accepted June 26, 2012.

**要旨** — **背景.** pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM) は、肺動脈の内皮の増生を伴う腫瘍塞栓が特徴的な臨床病理学的所見である。血管抵抗の増加により肺高血圧症となり極めて予後が悪い。**症例.** 症例は 64 歳女性で、経気管支肺生検によって肺腺癌による肺高血圧症と診断し一部に PTTM 様の組織を認めた。epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子に exon19 の欠損を認め、EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) であるゲフィチニブ (gefitinib) にて治療を開始したところ、肺高血圧症が改善した。投与 9 日目にゲフィ

チニブ関連間質性肺炎を発症したが、ゲフィチニブの中断とステロイドパルス療法とその後経口ステロイドを維持量にて治療を行い、患者の呼吸苦は改善し胸部 X 線単純写真の間質陰影は軽快したため第 46 病日に退院した。**結論.** この症例は PTTM が疑われた肺癌患者の肺高血圧症がゲフィチニブで改善した 1 例である。肺癌患者において急速に進行する呼吸不全を伴った場合には PTTM の可能性を疑い、早期の遺伝子変異の診断と速やかな治療効果が期待できる薬剤の選択が予後を改善する可能性がある。

<sup>1</sup>松下記念病院呼吸器科。

刷請求先：吉野谷清和，松下記念病院呼吸器科，〒570-8540 大阪府守口市外島町 5 番 55 号 (e-mail: yoshinoya.kiyokazu@jp.

panasonic.com)。

受付日：2012 年 1 月 25 日，採択日：2012 年 6 月 26 日。

索引用語 — Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, 肺高血圧症, ゲフィチニブ, 上皮成長因子

## はじめに

pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM)は、病理学的には肺動脈の腫瘍塞栓と内皮の肥厚が特徴的であり、肺高血圧を呈する臨床病理学的所見である。予後は極めて不良であり、急速に進行し症状の出現から数日で死亡すると報告されており、剖検例の0.9～3.3%に認められるとされているが、生前の診断は困難である。<sup>1</sup>最近肺癌では、ビデオ胸腔鏡下手術、CTガイド下生検、経気管支鏡肺生検などにて生前にPTTMと診断された報告がある。<sup>24</sup>今回我々は、急速に進行する呼吸不全で発症し、経気管支肺生検により肺腺癌によるPTTMを疑い、ゲフィチニブにて肺高血圧症の改善を得た64歳女性を経験したので報告する。

## 症例

症例：64歳、女性。

主訴：咳嗽、呼吸困難。

既往歴・家族歴・アレルギー歴：特記すべきものなし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2011年8月からの咳と呼吸困難により同年9月近医を受診した。胸部X線単純写真にて多発結節影を認めたため、精査目的で9月上旬に当院を受診した。

来院時身体所見：意識清明、performance status 1。身長154 cm、体重55 kg、ここ半年で3 kgの体重減少を認めている。Hugh-Jones IV、発熱なし、血圧140/90

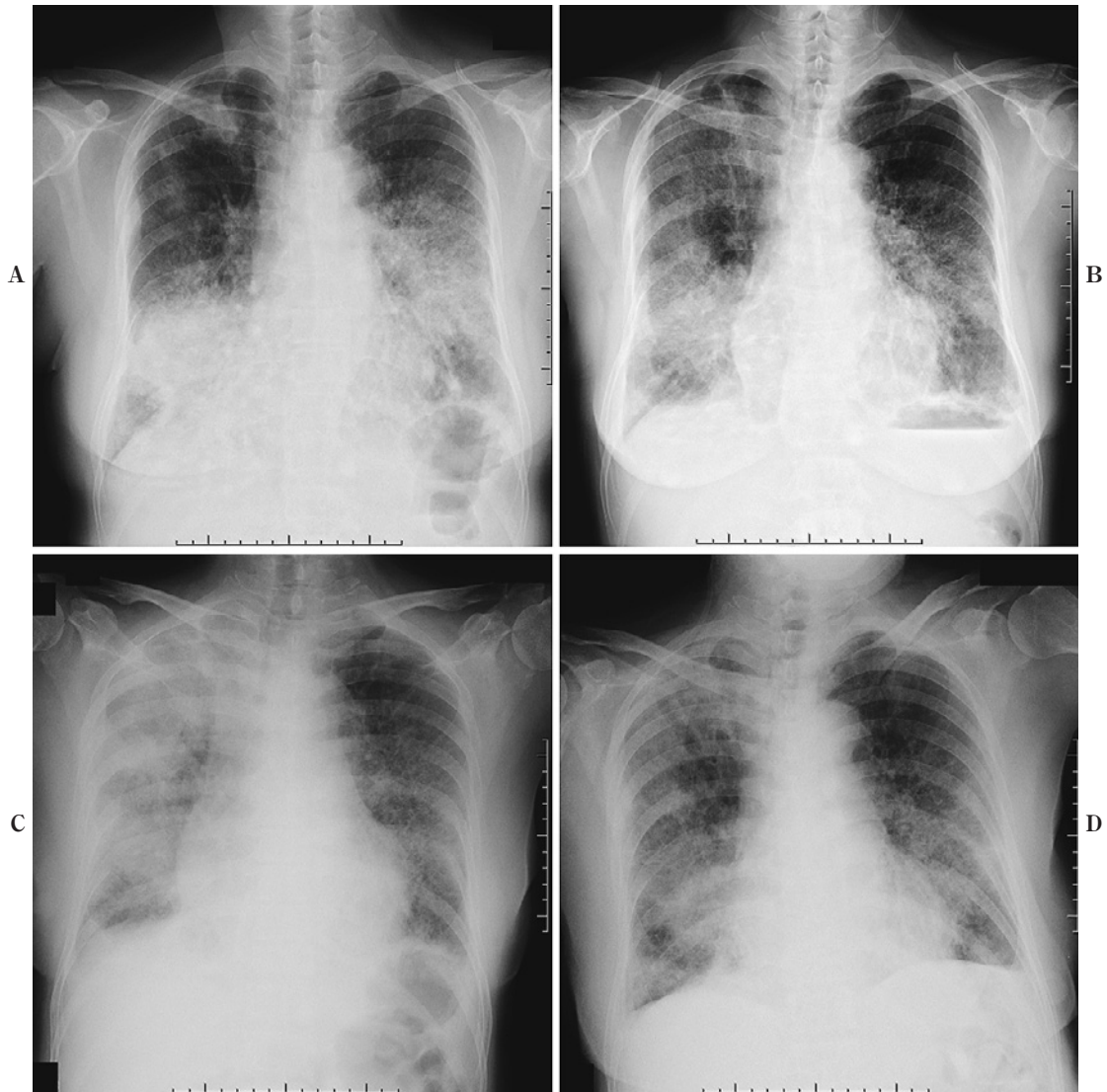
mmHg、脈拍124/分・整、呼吸回数36/分、SpO<sub>2</sub> 88%（室内気）、呼吸音は右肺にて減弱していた。心音は第4肋間胸骨左縁に最強点のある全収縮期逆流性雑音を聴取した。下肢の浮腫を認めなかった。

血液生化学検査では、白血球の増多や貧血を認めなかったが、LDH、ALP、CRP、Dダイマーが上昇していた（Table 1）。動脈血ガスはPaO<sub>2</sub> 66.7 torrでありPaCO<sub>2</sub> 39.3 torrであった（O<sub>2</sub> 4 l鼻カニュラ）。胸部X線単純写真では右肺に多発結節影と左肺にすりガラス陰影を認めた（Figure 1A）。心電図では洞性頻脈を認めたが右心負荷所見を認めなかった。胸部CTは両側の多発結節影とびまん性の粒状影を認めた（Figure 2A）。経胸壁心エコーで左心機能は正常であったが、推定肺動脈圧60 mmHgの三尖弁の逆流を呈しており肺高血圧の存在が疑われた（Figure 3A）。肺血流シンチグラフィは同意が得られず実施できなかった。経気管支肺生検にて右B<sup>5</sup>から腺癌による腫瘍塞栓と内膜の肥厚によるPTTM様の組織を認め、肺腺癌による肺高血圧症と診断した（Figure 4A, 4B）。PET-CTにて多発骨転移を認め、頭部造影MRIにて脳転移を認めstage IV（T4N3M1b）と評価した。

経過：epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子に exon19 欠損を認めたため、EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) であるゲフィチニブ 250 mg/日にて第10病日より治療を開始した。投与7日後には患者の咳と呼吸苦は改善し胸部X線単純写真で多発結節の縮小を認めた（Figure 1B）。

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	8900/μl	ALB	3.4 g/dl	SCC	0.6 ng/ml
RBC	498 × 10 <sup>4</sup> /μl	T-Bil	0.3 mg/dl	CEA	509.9 ng/ml
Hb	14.8 g/dl	AST	20 IU/l	NSE	47.7 ng/ml
Ht	44.8%	ALT	13 IU/l	<u>Arterial blood gas</u>	
PLT	429 × 10 <sup>3</sup> /μl	ALP	1383 IU/l	(O <sub>2</sub> 4 l/minute via nasal cannula)	
#Neut	77.6%	LDH	380 IU/l	pH	7.412
#Eosi	0.0%	CK	25 IU/l	PaCO <sub>2</sub>	39.3 torr
#Baso	0.5%	BUN	10 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	66.7 torr
#Lym	14.0%	Cr	0.51 mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24.5 mmol/l
#Mono	7.9%	Na	139 mEq/l		
<u>Coagulation</u>		Cl	102 mEq/l		
APTT	30.9 sec	K	4.6 mEq/l		
PT-INR	1.06	CRP	8.97 mg/dl		
D-dimer	5.10 μg/ml				



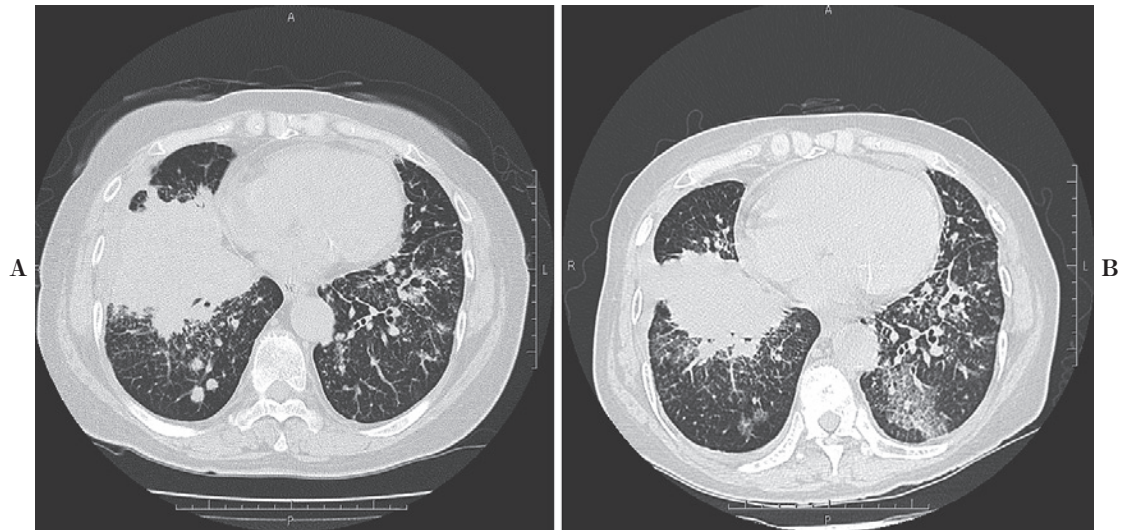
**Figure 1.** Chest X-ray film on admission showed multiple masses in the right lung and ground glass opacities in the left lung (A). After 7 days of treatment, chest X-ray film revealed regression of multiple masses (B). After 9 days of treatment, chest X-ray film showed new ground glass opacities in the right lung (C). Gefitinib was discontinued and prednisolone was initiated with a dose of 1000 mg/day. Chest X-ray film revealed slight regression 20 days after initiation of the mutation of treatment (D).

心エコーでは推定肺動脈圧 40 mmHg でありゲフィチニブ投与前より肺高血圧症の軽快を認めた (Figure 3B). 投与 9 日目の胸部 X 線単純写真および胸部 CT では多発結節影は退縮していたが、新たなすりガラス影の出現を認めた (Figure 1C, 2B). 動脈血ガスは 10 l/分投与下に PaO<sub>2</sub> 73.9 torr であり, PaCO<sub>2</sub> 46.3 torr であった (O<sub>2</sub> 10 lマスク). 血中の KL-6 915 U/ml, SP-D 302 mg/ml と高値を認めた. ゲフィチニブ関連間質性肺炎と診断し, ゲフィチニブの中断とプレドニゾロン 1000 mg/日によるステロイドパルス療法を開始し, その後維持量を 30 mg/日とした. 投与中止後 20 日後には患者の咳および呼

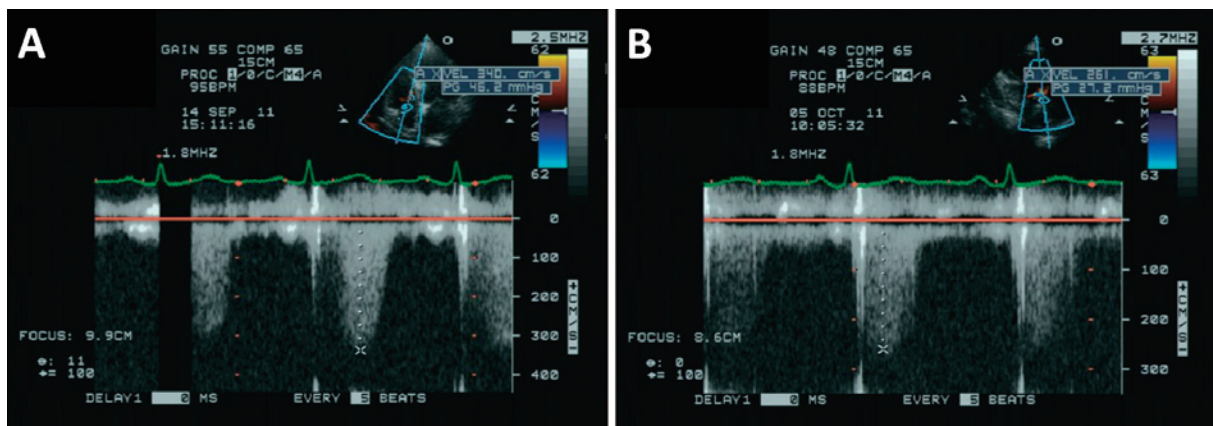
吸苦は改善し, 胸部 X 線単純写真にて間質陰影は軽快した (Figure 1D). 動脈血ガスは PaO<sub>2</sub> 82 torr であり, PaCO<sub>2</sub> 39.9 torr であった (O<sub>2</sub> 2 l鼻カニューラ). 患者はこれ以上の癌に対する治療を望まなかったため, 第 46 病日ステロイド維持量にて退院とした.

## 考 察

PTTM は 1990 年に, von Herbay らが腫瘍塞栓もしくは局所の血栓症と血管障害の目印となる内皮の増生を定義とした, 臨床病理学的疾患概念である. この内皮の増生は, 腫瘍による直接浸潤の結果あるいは腫瘍表面の局



**Figure 2.** Computed tomography (CT) of the chest on the admission showed multiple masses in the bilateral lung and multiple small nodules in the left lower lobe (A). After 9 days regimen of treatment, the chest CT revealed regression of multiple masses but new interstitial infiltrations in the bilateral lungs (B).

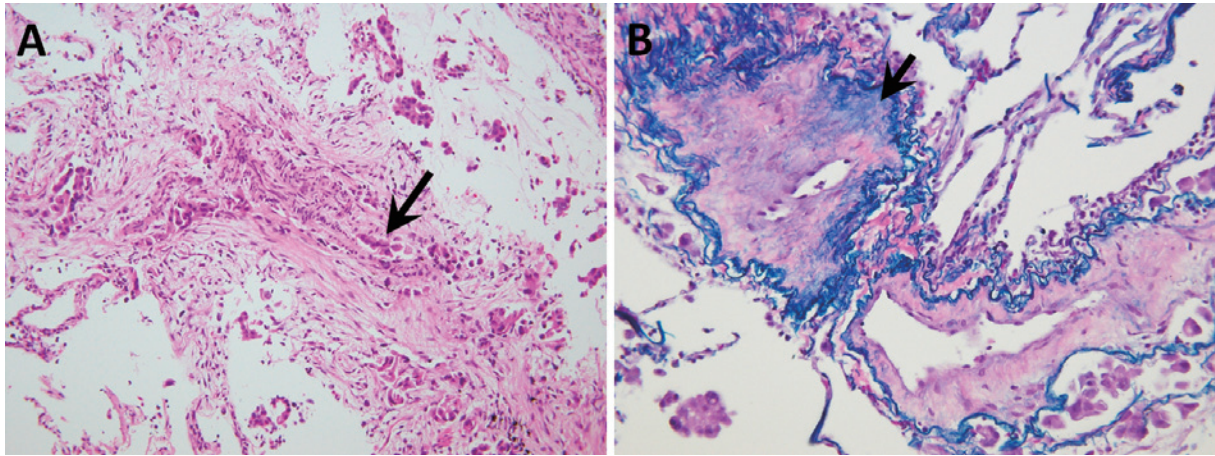


**Figure 3.** Transthoracic echocardiogram showed elevation of the velocity of the tricuspid regurgitant jet before gefitinib treatment (A). Transthoracic echocardiogram after treatment revealed lower velocity of the tricuspid regurgitant jet than that before gefitinib treatment (B).

所的な血栓症の結果によると考えられている。<sup>5</sup> 血行動態的には血管抵抗の増加により肺高血圧となり、極めて予後が悪いため早期診断は困難であるとされている。我々は経気管支肺生検にて肺動脈の腫瘍塞栓と内膜の肥厚の病理所見を得て PTTM を疑った。この内皮の肥厚には腫瘍による直接浸潤の痕跡や局所的な血栓症は認められなかったが、内皮の肥厚自体は血管内皮の障害を示しており、実際 von Herbay らが報告している症例にも内皮の肥厚は認めるが、腫瘍や血栓を認めない症例も存在する。本症例は臨床的に肺高血圧症を呈する既往がないため肺癌による PTTM を疑った。肺血流シンチグラ

フィは同意が得られず実施できなかったが、CT 上両側びまん性の粒状影を認めており肺腫瘍塞栓は肺全体に存在すると考えられた。

肺高血圧の確定診断には右心カテーテル検査が必要であるが、本症例は呼吸苦が強く同意が得られなかった。経胸壁心エコーの肺動脈圧と右心カテーテル検査で測定した肺動脈圧には強い相関関係がある。<sup>6</sup> 我々の患者は経胸壁心エコーにて肺高血圧と診断した。しかし病理で得られた内膜の肥厚は肺高血圧を伴う程度の狭窄を認めず、肺腫瘍塞栓が肺高血圧症の原因として優位であると考えられた。



**Figure 4.** Histological findings of a specimen obtained by transbronchial lung biopsy. Tumor from the small arteries of the lungs (arrow) (A: hematoxylin-eosin, original magnification  $\times 100$ ). Fibrocellular intimal proliferation of small pulmonary artery (arrow) (B: Victoria blue-HE double stain, original magnification  $\times 100$ ).

ゲフィチニブは、EGFR tyrosine kinase に ATP と競合して結合することで効果を呈する選択的 EGFR-TKI である。ゲフィチニブは exon19 欠損の EGFR の遺伝子変異がある場合、奏効率は 81% と報告されている。<sup>7</sup> 本症例では EGFR 遺伝子に exon19 欠損があったためゲフィチニブで治療した。治療 9 日目にゲフィチニブ関連肺炎のため、ゲフィチニブを中止した。9 日間の投与であったがゲフィチニブは劇的に腫瘍を縮小させ、肺高血圧症を改善させた。腫瘍塞栓の改善により肺高血圧症を改善したと推測される。

epidermal growth factor や EGFR は細胞新生や生存に関わっており、肺動脈高血圧の病態生理と関連している。EGFR の活性化は内皮細胞の肥厚に重要と報告がある。<sup>8</sup> 最近の研究では、動物モデルで肺高血圧に対してゲフィチニブが部分的に治療効果を認めたと報告がある。<sup>9</sup> ゲフィチニブが本症例において細動脈の線維細胞性および線維筋性の内皮のさらなる増生を阻害し、肺高血圧症の進行を止めた可能性も考えられる。

## 結 論

本症例は PTTM が疑われた肺癌患者の肺高血圧症をゲフィチニブで改善した 1 例である。PTTM は急速に進行し致命的であり非常に予後が悪い。ゲフィチニブは EGFR の遺伝子変異をもつ腫瘍に対して急速な抗腫瘍効果を認め従来の抗癌剤より効果発現は早い。<sup>10</sup> また輸液負荷を必要とせず肺高血圧症例においても比較的安全に投与することができる。PTTM を疑う肺癌患者において早期の遺伝子変異の診断と速やかな治療効果が期待できる薬剤の選択が予後を改善する可能性がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Chinen K, Tokuda Y, Fujiwara M, Fujioka Y. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in patients with gastric carcinoma: an analysis of 6 autopsy cases and review of the literature. *Pathol Res Pract.* 2010;206:682-689.
- Miyano S, Izumi S, Takeda Y, Tokuhara M, Mochizuki M, Matsubara O, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy. *J Clin Oncol.* 2007;25:597-599.
- Uruga H, Morokawa N, Enomoto T, Takaya H, Miyamoto A, Kishi K, et al. A case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy associated with lung adenocarcinoma diagnosed by CT-guided lung biopsy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2008;46:928-933.
- Noguchi S, Imanaga T, Shimizu M, Nakano T, Miyazaki N. Case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy diagnosed by transbronchial lung biopsy. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* 2008;46:493-496.
- von Herbay A, Illes A, Waldherr R, Otto HF. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer.* 1990;66:587-592.
- Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2011;97:612-622.
- Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* 2007;98:1817-1824.
- Chan AK, Kalmes A, Hawkins S, Daum G, Clowes AW. Blockade of the epidermal growth factor receptor decreases intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery. *J Vasc Surg.* 2003;37:644-649.
- Dahal BK, Cornitescu T, Tretyn A, Pullamsetti SS, Kosanovic D, Dumitrascu R, et al. Role of epidermal growth factor inhibition in experimental pulmonary hy-

- pertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:158-167.
10. Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, Erensoy I, Pemberton K, SIGN Study Group. Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIb or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs.* 2006;17:401-409.