

●症 例

出血性胃潰瘍を合併し、貧血の鑑別に苦慮した 特発性血小板減少性紫斑病合併肺癌の1例

安藤 克利 吉見 格 十合 晋作
関谷 充晃 瀬山 邦明 高橋 和久

要旨：症例は69歳男性。2010年6月より右上葉肺腺癌 cT4N2M0 stage IIIB に対して化学療法と逐次的に放射線療法を施行。2011年2月に再発し、erlotinibを開始したところ、貧血、血小板減少をきたした。精査にて、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP), 出血性胃潰瘍と診断。ヘリコバクターピロリ菌 (*Helicobacter pylori* : HP) 感染が確認されたため、除菌療法を行った。免疫性血小板減少症 (ITP もしくは腫瘍随伴症状) 合併非切除肺癌は、自験例を含め11例の報告があり、うち胃潰瘍を併発した症例は2例のみであるものの、これらを併発した場合には、骨髄抑制や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) など原因の鑑別に苦慮する。近年、ITP と HP 菌感染の関連が報告され、また同時に HP 感染は消化器病変の原因となることから、ITP 合併肺癌を経験した際には、HP 感染の有無に加え、消化器疾患併発の可能性にも注意が必要であると考えられた。

キーワード：肺癌、特発性血小板減少性紫斑病、胃潰瘍

Lung cancer, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Gastric ulcer

緒 言

肺癌の経過中に血小板減少をきたした場合、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP), 抗瘍薬投与に伴う骨髄抑制、癌の骨髄浸潤や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) などが鑑別にあがる。本例は、ITP と出血性胃潰瘍を併発した肺癌の1例であるが、血小板と同時に赤血球の減少をきたしたため、骨髄抑制や DIC との鑑別に難渋した。

症 例

患者：69歳、男性。

主訴：湿性咳嗽、顔面浮腫、労作時呼吸困難。

現病歴：2010年2月より湿性咳嗽が出現。同年5月に当院受診し、右上葉原発肺腺癌 cT4N2M0 stage IIIB (EGFR 遺伝子変異陰性) と診断される。化学放射線療法は、照射野が広範囲に及ぶため困難と判断し、6月よ

り carboplatin と paclitaxel による化学療法を開始したが奏効せず、上大静脈症候群が悪化したため、逐次的に放射線治療 (60 Gy) を追加した。

2011年2月頃より湿性咳嗽、顔面浮腫が出現。胸部 CT 検査にて腫瘍の増大を認め、加療目的に入院となった。

既往歴：30歳、肺結核 (内服加療の詳細は不明)。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：15本/日×43年。

職業歴：自営業。粉塵曝露歴なし。

入院時身体所見：performance status (PS) 2~3, 意識清明, 体温 36.0℃, 血圧 136/72 mmHg, 脈拍 95/分, 整, SpO₂ (room air) 95%。眼瞼結膜は貧血様。表在リンパ節を触知せず。顔面、上肢に浮腫あり。呼吸音は右上肺野で低下していた。心音に異常なし。腹部は平坦、軟。脾腫大なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血液学的検査で、WBC は 14,600/mm³ と増加し、Hb 8.4 g/dl の低下、plt 8.4 × 10⁴/mm³ の減少を認めたが、生化学検査でビリルビン値の上昇や尿中ウロビリリン体の増加を認めず、Evans 症候群を含めた溶血性貧血は否定的と考えられた。便潜血は陰性で、フェリチンは 1,151 ng/ml と高値であり、腫瘍に伴う貧血、慢性炎症の存在が疑われた。

胸部 X 線検査 (Fig. 1)：右上肺野に透過性の低下を

連絡先：安藤 克利

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

順天堂大学医学部呼吸器内科

(E-mail: ankatu1019@yahoo.co.jp)

(Received 7 Jun 2011 / Accepted 15 Sep 2011)

Table 1 Laboratory findings on hospitalization

Hematology		CRP	12.3 mg/dl
WBC	14,600/mm ³	Fe	21 µg/dl
Neut.	91.5%	TIBC	146 µg/dl
Lym.	3.0%	UIBC	125 µg/dl
Eos.	0.1%	Ferritin	1,151 ng/ml
RBC	2.79 × 10 ⁴ /mm ³	Vitamin B ₁₂	736 pg/ml
Hb	8.4 g/dl	Folic acid	3.1 ng/m
Ht	26.6%	Blood coagulation	
Plt	8.4 × 10 ⁴ /mm ³	PT	17.1 s
Serology		APTT	48.3 s
GOT	11 IU/L	Autoantibody	
GPT	7 IU/L	Antinuclear Ab	Negative
LDH	131 IU/L	Anti-DNA Ab	Negative
T-Bil	0.3 mg/dl	PAIgG	215 × 10 ⁷ ng/C
Alb	2.0 g/dl	Tumor marker	
BUN	18 mg/dl	CEA	4.2 ng/ml
Cr	0.5 mg/dl	SLX	32 U/ml
Na	137 mEq/L		
K	3.7 mEq/L		
Cl	99 mg/dl		



Fig. 1 A chest X-ray revealed a consolidation in the right upper lung.

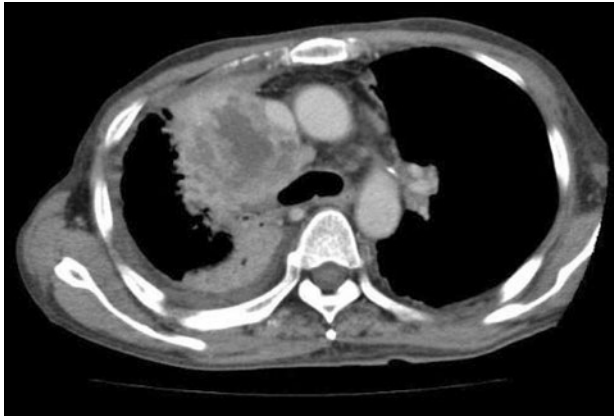


Fig. 2 Chest CT scan revealed a 7×7 cm tumor in the right upper lobe with a peripheral lung atelectasis.

認めた。

胸部 CT 検査 (Fig. 2) : 右上葉に 7×7 cm 大、境界不明瞭で内部が不均一な腫瘤性病変と肺門部、縦隔リンパ節の腫大を認めた。

入院後経過 : 外来経過観察中に上大静脈症候群が再燃、悪化し、入院時には PS の低下を認めた。さらに貧血や血小板減少を認めたことから、殺細胞性抗癌剤の投与は困難と判断し、2nd line として erlotinib による内服治療を開始した。

投与開始後、臨床症状の悪化を認めなかったが、開始後第 8 病日より顔面に紅斑が出現した。また血液検査で

Hb, plt が 6.7 g/dl, 4.1 × 10⁴/mm³ へとそれぞれ低下した。紅斑は、erlotinib による薬疹を疑い、外用薬で治療するも体幹部へと拡大した。さらに plt も 2.1 × 10⁴/mm³ まで減少したため、薬剤性血小板減少症を疑い、第 14 病日より erlotinib を中止した。

中止後 1 週間で皮疹は改善したが、その後も Hb, plt の回復は乏しく、それぞれ 5~6 g/dl, 2 × 10⁴/mm³ 台で推移した。薬剤中止後も改善が得られず、血液検査で、FDP, フィブリノゲンが、それぞれ 7.2 µg/ml, 568 mg/dl と凝固の亢進を示唆する所見を認めなかったため、薬剤性、DIC は否定的と考えられた。このため、ITP など血液疾患の存在や原疾患である原発性肺癌の骨髄浸潤を疑い、骨髄穿刺を施行した。病理所見では、骨髄内に癌細胞は見られず、巨核細胞数の増加を認め、破壊に伴う血小板減少と考えられた。さらに血液中の platelet associated immunoglobulin G (PAIgG) は 215 ng/10⁷ cells (0~46.0) と高値であったため、診断基準に基づき、ITP と診断した。

腹痛やタール便などの臨床症状を認めず、急速に進行した貧血の原因が不明であったが、便潜血が陽性となっていたため、上部消化管内視鏡検査を施行したところ、胃体部小彎側に A2 の出血性胃潰瘍を認めた (Fig. 3)。erlotinib 開始前の便潜血は陰性であり、治療開始後偶発的に出血したものと考えられた。さらに一連の経過からヘリコバクターピロリ菌 (*Helicobacter pylori* : HP) 感染の可能性を疑い、尿素呼吸試験を行ったところ、23.0%

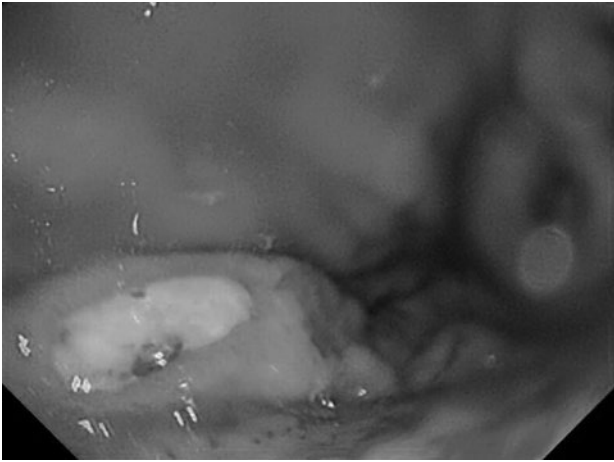


Fig. 3 Upper endoscopy revealed a bleeding gastric ulcer (stage A2).

(<2.5)と増加していたため、HP感染があると判断した。このため、amoxicillin 1,500 mg/日、clarithromycin 800 mg/日、lansoprazole 60 mg/日による除菌療法を1週間行ったものの、治療1週間後の時点でpltは $3.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と軽度上昇にとどまっていた。しかしこの間も腫瘍は増大し、上大静脈症候群の進行とともにPSが4まで低下した。このため治療に関して相談したところ、患者と家族より、積極的加療ではなく在宅での終末期加療を希望されたため、意向を尊重し、pltの上昇や尿素呼吸試験を確認することなく退院となった。

考 察

本例はerlotinib開始後、薬疹と同時に血小板減少が出現し、薬剤性血小板減少症との鑑別を必要とした。本症は薬剤依存性抗体が血小板膜蛋白に結合することで生じ、初回服用開始後5~7日間の感作期間を経て、1~2週間で発現するとされ¹⁾、erlotinibでは報告がないものの本経過からは鑑別すべき疾患の一つと考えられた。しかし同時に薬剤性では、中止後平均約7日程度で回復するとされ、本例は中止後も改善がなく、また骨髓より特徴的所見が得られたことからITPと診断した。

ITPは明らかな原因や基礎疾患がなく、血小板が減少し、紫斑をはじめ種々の出血症状をきたす後天性疾患である。1998年、HP感染のあるITP患者に除菌療法を行ったところ、血小板の回復が報告され、この原因としてHP感染による免疫担当細胞の賦活化や血小板との共通抗原に対する交差反応の可能性が指摘された²⁾。その後もHP除菌の有効性は複数報告され、HP感染が確認されたITP症例に対しては、除菌療法が施行される³⁾。しかし、除菌治療の効果出現までには1~2ヶ月を要するといった報告もあり⁴⁾、本例も退院(治療終了後2週間)

の時点では回復が確認されなかった。除菌治療の無効例や非感染例では、従来からの脾臓摘出術やステロイドが考慮され³⁾、小野木らはITP合併肺癌に対して脾臓摘出術後に右上葉切除術を施行した症例を報告している⁵⁾。

悪性腫瘍にITPが合併した場合、腫瘍随伴症候群としての二次性免疫性血小板減少症(ITP-like syndrome)も考慮する必要がある。その病態は、発癌がトリガーとなり、ITP同様、自己免疫性に血小板破壊を起こすためと考えられている⁶⁾。この場合、癌に対する治療により血小板が回復することも多く、肺癌に合併したものでは切除術後、血小板減少が自然軽快したとの報告⁵⁾や化学放射線治療を施行し、完全奏効が得られた小細胞癌の1例では、同時に血小板減少症も寛解したとの報告⁷⁾もある。

一方で悪性腫瘍に偶発的に合併したITPでは、副腎皮質ステロイドなどITPに対する薬剤が効きにくいことが報告されており⁸⁾、磯部らによるITP合併肺癌の集積でも、ステロイド薬が使用された5例中4例で治療効果が認められず、うち3例は肺癌に対しても積極的な治療が施行できず死亡していた⁹⁾。しかしHP感染例では除菌後、化学療法継続が可能になった症例の報告もあり¹⁰⁾、HP感染の確認や感染例に対する除菌療法の重要性が再認識される。本例は、初発時に血小板減少症の合併を認めなかったことやHP感染が確認されたことから、偶発的に発症したITP合併肺癌と考えられたが、肺癌の進行とともにPSが低下し、さらに出血性胃潰瘍を合併していたため、手術やステロイド治療は困難であった。

今回我々は、本邦におけるITPもしくはITP-like syndromeを含めた免疫性血小板減少症合併肺癌非切除例の併存症について知るため、本邦報告例を集積しTable 2に記載した。1990年1月から2011年5月までに医学中央雑誌、PubMedより検索しえた範囲内では自験例を含め11例の報告がなされていた^{7)9)~17)}。HP感染が確認されたのは本例を含め4例で、他の3例はガンマグロブリン大量療法やステロイドに抵抗性であったものの除菌により病状の改善が認められていた。また、小細胞癌の2例は、化学療法で奏効が得られるとともに血小板減少症も改善しており、ITP-like syndromeの可能性が考慮される。

出血性胃潰瘍の併発は本例が2例目であり、石井らの症例は、クリッピングやITPに対してガンマグロブリン大量療法、ステロイド療法を施行するも循環、呼吸動態が悪化し、死亡していた¹⁴⁾。このようにITP合併肺癌症例が、消化管出血を合併した場合には、予後不良であることが予想されるが、ITPへの関与が指摘されるHPは、元来より消化性潰瘍や胃癌など消化器疾患の原因微生物であることが知られている¹⁸⁾¹⁹⁾。また、鎮痛剤や抗癌剤

Table 2 Case reports of lung cancer with immune thrombocytopenic purpura

No	Author (year)	Age	Sex	Tissue	HP infection*	Treatment for ITP/effect†	Plt (pre)	Hb	Comorbidities
1	Maeno (1997)	70	M	Small	—	PSL/×	1.9	12.3	HCV infection
2	Ishihara (1999)	60	M	Large	—	PSL, Vin, AZA/○	0.5	10.3	Chronic hepatitis
3	Hatakeyama (2004)	56	F	Adeno	○	PSL/×, HP/○	4.7	13.3	None
4	Ishii (2005)	78	M	Small	—	HIVG/×, PSL/×	1.5	—	Gastric ulcer
5	Isobe (2006)	60	M	Sq	—	PSL/×	1.2	11.9	None
6	Iijima (2006)	72	M	Small	—	Chemo for LK /○	—	—	None
7	Chibana (2007)	58	M	Sq	○	HIVG/×, PSL/×, HP/○	0.6	9.4	None
8	Ohta (2007)	40	F	Adeno	○	HP/○, PSL/○	1.5	—	None
9	Motokawa (2009)	77	M	Sq	—	Chemo for LK/○	1	—	None
10	Terashita (2009)	58	F	Small	×	HP/—	4	11.3	None
11	Ando (2011)	69	M	Adeno	○	—	2.5	5.8	Gastric ulcer

*HP, *Helicobacter pylori*; ○, positive; ×, negative; —, not described. †HP, treatment for HP; HIVG, high-dose intravenous γ -globulin; ○, effective; ×, not effective; —, not described.

など肺癌診療において使用される多くの薬剤で消化管潰瘍や出血の有害事象が報告されており、erlotinibにおいてもまれではあるものの報告がある²⁰⁾。本例は進行肺癌治療経過中に血小板減少症と貧血を認め、原因の鑑別に苦慮したが、ITP合併肺癌を経験した場合には、消化器病変の存在にも注意しておく必要があると考えられた。

結 語

同時期に貧血や血小板の減少をきたし、原因の鑑別に苦慮したITP合併肺癌の1例を経験した。本例は、出血性胃潰瘍を偶発的に併発したものと考えられたが、ITP合併肺癌を経験した場合には、HP感染の可能性や胃潰瘍を含めた消化管病変の存在に注意しておく必要がある。

引用文献

- 1) Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357: 580-7.
- 2) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.
- 3) Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190-207.
- 4) Sato R, Murakami K, Watanabe K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1904-7.
- 5) 小野木仁, 鈴木眞一, 古河 浩, 他. ITPを合併した肺癌の2例. *日呼外会誌* 1998; 12: 232.
- 6) Tsoussis S, Ekonomidou F, Vourliotaki E, et al. Suc-

cessful treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura-like syndrome in a cancer patient with low dose interferon: Case report and review of the literature. *Am J Hematol* 2004; 76: 353-9.

- 7) 寺下 聡, 平野勝也, 平位知之, 他. 二次性免疫性血小板減少症を併発した小細胞肺癌の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 1036-40.
- 8) Kim HD, Boggs DR. A syndrome resembling idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with diverse forms of cancer. *Am J Med* 1979; 67: 371-7.
- 9) 磯部和順, 梁 英富, 杉野圭史, 他. 肺癌増悪時に特発性血小板減少性紫斑病を発症した1例. *肺癌* 2006; 46: 155-9.
- 10) 知花賢治, 當山真人, 藤田次郎. *Helicobacter pylori* 除菌が有効であったと考えられる特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を併発した肺癌の1症例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 992-6.
- 11) 前野哲博, 中山美香, 佐藤浩昭, 他. ITPを併発した肺癌の2症例. *日胸臨* 1997; 56: 492-6.
- 12) 石原 裕, 川生 明. 経過中に血小板減少, イレウスを来した肺癌の1例. *山梨医大誌* 1999; 14: XXX-VII.
- 13) 畠山茂毅, 佐尾山信夫, 三好孝典, 他. 特発性血小板減少性紫斑病に対して, ヘリコバクターピロリ菌の除菌により, 血小板減少の改善した一例. *肺癌* 2004; 44: 173-7.
- 14) 石井康隆, 日野文明, 米原修治. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を併発した肺小細胞癌の1例. *厚生連尾道総合病院報* 2005; 15: 71-4.
- 15) 飯島浩宣, 富澤由雄, 青木 悠, 他. 特発性血小板減少性紫斑病を併発した原発性小細胞癌の1例. *肺癌* 2006; 46: 301.
- 16) 大田守雄, 饒平名和史, 照屋孝夫, 他. 肺癌術後の特発性血小板減少性紫斑病に対してヘリコバクター

- ピロリ菌の除菌により血小板減少が改善した1例.
肺癌 2007; 47: 666.
- 17) 本川郁代, 宮内栄作, 工藤慶太, 他. 肺癌の治療後経過観察中に血小板減少を来した1例. 肺癌 2009; 49: 134.
- 18) NIH Consensus Conference *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272: 65-9.
- 19) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001; 345: 784-9.
- 20) 進行性/転移性/再発性非小細胞肺癌に対する国内第II相臨床試験(JO18396): タルセバ®医薬品添付文書. 東京: 中外製薬株式会社.

Abstract

A case of lung cancer complicated with idiopathic thrombocytopenic purpura and gastric ulcer

Katsutoshi Ando, Kaku Yoshimi, Shinsaku Togo, Mitsumasa Sekiya,
Kuniaki Seyama and Kazuhisa Takahashi

Department of Respiratory Medicine and Research Institute for Diseases of Old Ages,
Juntendo University School of Medicine

A 69-year-old male with cT4N2M0 stage IIIB primary lung adenocarcinoma revealed progressive anemia and thrombocytopenia while receiving cancer treatment. Although drug-induced and carcinoma bone-marrow invasion were considered as a differential diagnosis, we concluded that his diagnosis was idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) because of elevating platelet-associated immunoglobulin G ($215 \text{ ng}/10^7 \text{ cells}$) and distinctive results for bone-marrow biopsy. Moreover, the infection of *Helicobacter pylori* (HP) was ascertained, and a complication of his gastric ulcer was revealed. Lung cancer with immune thrombocytopenic purpura such as ITP and ITP-like syndrome is a rare clinical event, and only 11 cases have been reported in Japan. Although 2 of the 11 were complicated by a gastric ulcer, it is difficult to differentiate other illnesses if the patient is complicated by having both of them. A relationship between ITP and HP has recently been reported. Because this bacterium is one of the causes of gastric ulcers, we consider it necessary to have gastric problems in mind if the cancer patients are complicated with ITP. We report a case along with a brief review of the literature and summarize the 11 cases that have been reported in Japan.