

●症 例

第一選択薬ゲフィチニブが奏効した Trousseau 症候群を合併した肺腺癌の 1 例

木下ありさ^a 坂本 晋^a 鈴木亜衣香^a
石田 文昭^a 仲村 敬和^b 本間 栄^a

要旨：症例は 57 歳，男性。2010 年 4 月咳嗽，血痰を主訴に来院。精査の結果，原発性肺腺癌（cT4N3M1b）EGFR 遺伝子変異陽性と診断。第一選択薬としてゲフィチニブ投与開始。しかし，同日より巧緻運動障害を認めた。採血上，凝固線溶系の亢進，頭部 MRI で多発性脳梗塞を認め，肺腺癌による Trousseau 症候群に伴う脳梗塞と診断。経過とともに腫瘍の縮小のみならず凝固線溶系と神経症状の改善を認めた。Trousseau 症候群の機能・生命予後は不良とされゲフィチニブにより軽快しえた症例はこれまでになく，貴重な症例と考え報告する。

キーワード：Trousseau 症候群，ゲフィチニブ，脳梗塞

Trousseau syndrome, Gefitinib, Cerebral infarction

緒 言

Trousseau は 1865 年に，胃癌に合併した多発静脈血栓症に脳梗塞，肺塞栓症を合併した病態を Trousseau 症候群として初めて報告した¹⁾。近年 Trousseau 症候群は，悪性腫瘍の遠隔効果により神経症状を生じる傍腫瘍性神経症候群の 1 つとされ，悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進に伴い脳梗塞を引き起こす病態と定義されている²⁾。Trousseau 症候群により脳梗塞を発症した際の生存期間は中央値で 4.5 ヶ月で，予後不良と報告されている³⁾。今回我々は，ゲフィチニブ（gefitinib）投与により原発巣のコントロールのみならず，Trousseau 症候群による脳梗塞をコントロールしえた 1 例を経験したので，報告する。

症 例

患者：57 歳，男性。

主訴：咳嗽，血痰。

既往歴や家族歴に特記すべき事項はなく，生活歴として 20 年×36 年間の喫煙歴があり，職業は調理師で粉塵やアスベストの吸入歴は認めなかった。

現病歴：2010 年 3 月初旬より咳嗽，血痰，全身倦怠感が出現し，近医受診。右下肺野腫瘍陰影を指摘され東邦大学医療センター大森病院紹介受診となった。気管支鏡検査，全身精査の結果右下葉原発の肺腺癌（cT-4N3M1b, stage IV, OSS, HEP, LYM），EGFR 遺伝子変異陽性（exon 19 欠失）と診断した。5 月 25 日化学療法導入目的で入院し，first line としてゲフィチニブを翌日より開始した。しかし，同日夕方より指示動作に従えない，箸が持てないなどの症状が出現した。

身体所見：身長 166 cm，体重 71.4 kg，BMI 25.9 kg/m²であった。体温 36.6°C，血圧 118/72 mmHg，呼吸数 12/min，脈拍 80/min・整，SpO₂ 95%（自発呼吸，room air）。心音は清，胸部聴診にて右下肺野の呼吸音減弱を認めた。浮腫やチアノーゼは認めなかった。

神経学的所見では NIH stroke scale 4 点で右坐骨周囲触覚と左上肢位置覚低下，手指巧緻運動障害，構成失行，左半側空間失認を認めた。

血液検査所見（Table 1）：生化学検査では CRP 2.0 mg/dl と軽度の上昇を認め，AST 59 mg/dl，LDH 645 IU/L，γ-GTP 60 IU/L，ALP 4,709 mg/ml と肝機能障害を認めた。電解質異常や高尿酸血症を認めず，また腎不全，不整脈，痙攣などの出現なく腫瘍崩壊症候群の併発は否定的であった。血液凝固検査上 Plt 130×10⁹/μl，PT 14.9 s，APTT 25.2 s と正常であったが D-dimer 209.2 μg/dl，FDP 281.5 μg/dl と線溶系マーカーの著明な上昇を認めた。腫瘍マーカーで CEA 180.6 ng/ml，SLX 5,320 U/ml，KL-6 10,600 U/ml など腺癌系マーカーの有意な上昇を認めた。またループスアンチコアグラ

連絡先：木下 ありさ

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

^a 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）

^b 同 神経内科学分野（大森）

(E-mail: arisa.suma@med.toho-u.ac.jp)

(Received 27 Nov 2012/Accepted 10 Apr 2013)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Urine	
RBC	405 × 10 ⁴ /μl	TP	7.6 g/dl	Sugar	(-)
Hb	12.9 g/dl	T-Bil	0.6 mg/dl	Protein	(-)
Ht	45 %	Alb	3.5 g/dl	OB	(-)
Plt	13.0 × 10 ⁴ /μl	UN	15 mg/dl	RBC	<1
WBC	7,700/μl	Cr	0.49 mg/dl	WBC	<1
Blood coagulation		Na	139 mmol/L	Tumor marker	
PT	14.9 s	K	4.4 mmol/L	KL-6	10,600 U/ml
PT-INR	1.2	Cl	103 mmol/L	CEA	180.6 ng/ml
APTT	25.3 s	Ca	9.3 mEq/L	CA19-9	13.8 U/ml
Fbg	176 mg/ml	AST	59 IU/L	CYFRA	13 ng/ml
D-dimer	209.2 μg/dl	ALT	14 IU/L	NSE	82.4 ng/ml
FDP	281.5 μg/dl	LDH	645 IU/L	SLX	5,320 U/ml
TAT	266 ng/dl	ALP	4,709 mg/L	Autoantibody	
PIC	11.5 μg/dl	γ-GTP	60 IU/L	Lupus AC	1.7 s
		CRP	2 mg/dl	Anticardiolipin antibodies	(-)
		CK	71 IU/L	Protein C activity	91 %
		Glucose	94 mg/dl		
		HbA1c (NGSP)	5.4 %		
		T-cho	183 mg/dl		
		LDL	80 mg/dl		
		HDL	48 mg/dl		
		TG	97 mg/dl		

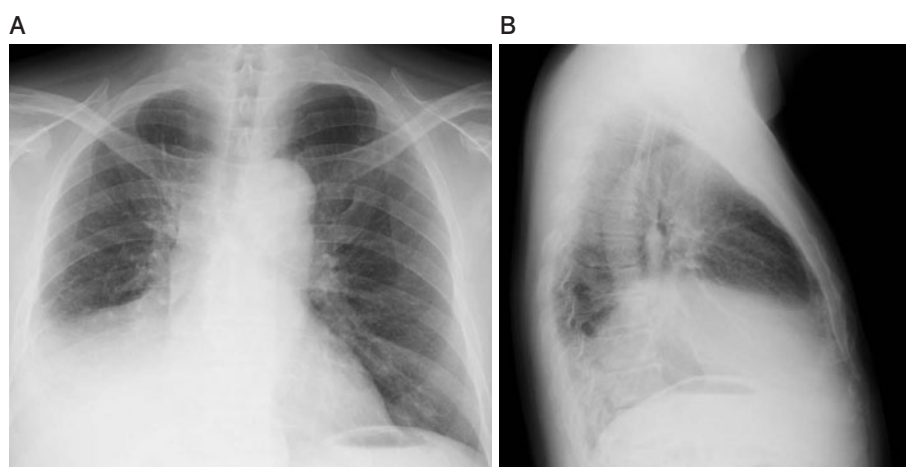


Fig. 1 (A) Chest X-ray on admission showed hazy density with volume loss in the right-middle and lower lung fields. (B) Lateral view showed atelectasis in the right-middle and lower lobes.

ト、抗カルジオリピン抗体、プロテイン C 活性は正常であり抗リン脂質抗体症候群は否定的であった。

画像所見：入院時胸部単純 X 線写真正面像では右中下肺野に容量減少を伴う透過性低下を認め (Fig. 1A)、側面像では右中下肺葉の無気肺を認めた (Fig. 1B)。入院時胸部造影 CT においては右肺門部に 55 mm × 40 mm 大の腫瘤を認め、腫瘍による右中間幹、中葉枝の圧排のため右中葉の無気肺を伴っていた。両側気管傍リンパ節腫大を認めた (Fig. 2)。神経症状発症時頭部 MRI diffusion 画像にて右中大脳動脈領域皮質下に境界明瞭な高信号領域や右大脳半球皮質、皮質下に散在性の高信号

領域を認めた (Fig. 3)。造影 MRI で転移性脳腫瘍、癌性髄膜症を示唆する所見は認めなかった。12 誘導心電図は正常洞調律、四肢血管超音波検査で両側ヒラメ筋静脈、腓骨静脈に静脈血栓の形成を認めたが、どれも可動性はなかった。経食道心臓超音波検査では心室内血栓や疣贅の形成はなく、卵円孔開存も認めず、非感染性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thrombotic endocarditis: NBTE) や奇異性塞栓症の可能性は否定的であった。

病理組織学的所見：右肺門部の腫瘤に対して右 B⁸ より TBLB を施行し、病理組織学的に粘液産生に乏しい低分化腺癌と診断した。

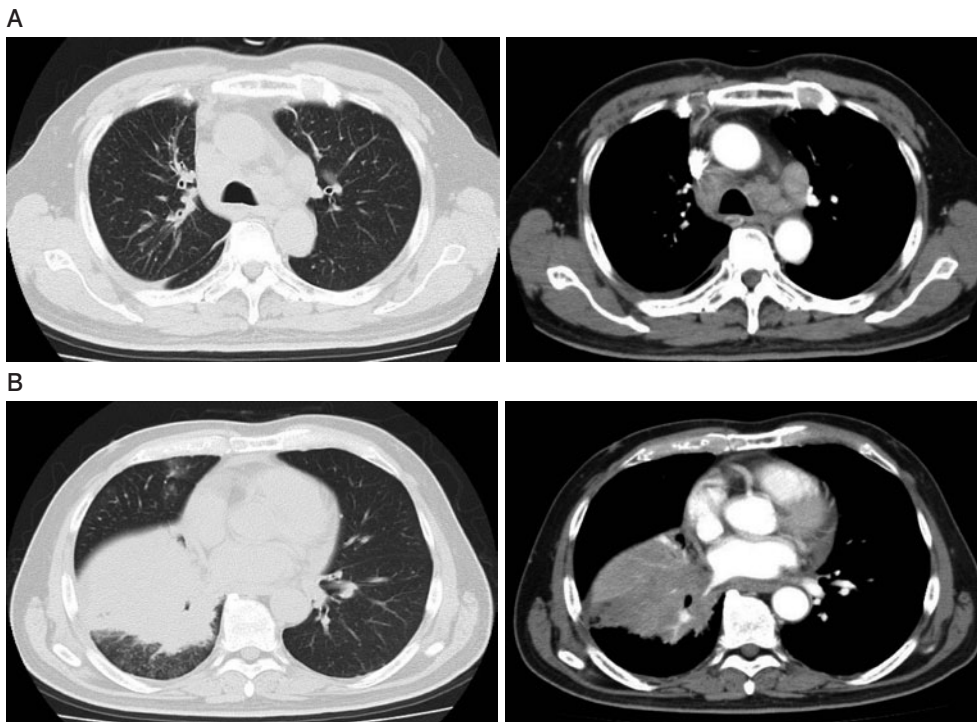


Fig. 2 (A, B) Enhanced chest CT on admission showed a mass lesion (55 × 40 mm) in the right-lower lobe associated with atelectasis of the right-middle and lower lobes with paratracheal lymph nodes enlargement.

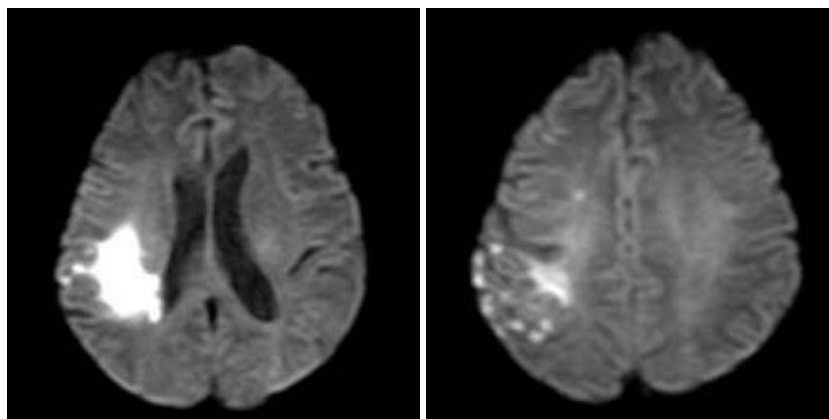


Fig. 3 Brain MRI (DWI) at the onset of stroke showed a high-intensity signal in the right subcortical middle cerebral artery area with disseminated high-intensity signal lesions in the right subcortical area.

入院後経過：以上の結果より肺腺癌に伴う Trousseau 症候群と考えゲフィチニブの治療継続とヘパリンナトリウム (heparin sodium), エダラボン (edaravone) の投与を行った。また急性期播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation : DIC) スコア 4 点で DIC 併発が考えられた。神経症状に対してはリハビリテーションを早期に導入した。経過とともに腫瘍の縮小のみならず線溶系マーカーの改善、神経症状の改善を認めた。ヘパリンナトリウムをワルファリンカリウム

(warfarin potassium) に切り替え、第 28 病日退院となった (Fig. 4)。

考 察

悪性腫瘍の脳血管障害の合併に関して Graus ら⁴⁾は悪性腫瘍患者 3,426 例のうち 256 例 (7.5%) に脳梗塞を認め、その原因としては NBTE と悪性腫瘍に伴う血液凝固異常による血栓形成があわせて 31.6% を占め、アテローム血栓症 (28.5%) より高頻度であったと報告した。

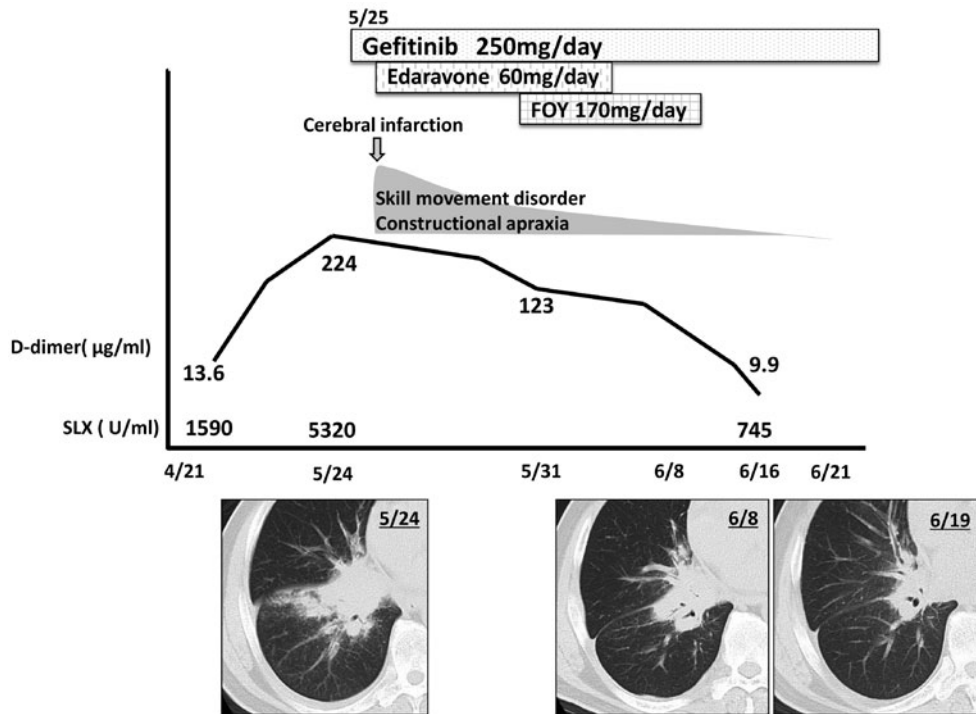


Fig. 4 Clinical course of the case.

これは脳梗塞を併発した悪性腫瘍患者も、一般人口とほぼ同様の頻度で脳血管障害の危険因子を有しているが、その発症機序が通常の脳梗塞とは大きく異なることを示唆する結果といえる。腫瘍細胞による凝固活性化の機序は複雑で完全に解明されていないが、現在考えられている機序として、①腫瘍細胞がマクロファージ・単球を刺激して炎症性サイトカイン $TNF-\alpha$ ・ $IL-1\beta$ を産生し、トロンボモジュリンを抑制することによりプロテインCを介した線溶系を抑制し凝固に傾ける経路、②腫瘍細胞が cancer procoagulant を産生し、直接第 X 因子を活性化し凝固を促進する経路、③腫瘍細胞や腫瘍細胞に刺激されたマクロファージ・単球により tissue factor が産生され、外因系の凝固系を促進させる経路などが考えられている⁵⁾。本症例においても頭部 MRI に多発の脳塞栓所見を呈したが心電図、四肢血管エコー、経食道心エコーにて非感染性心内膜炎や奇異性塞栓症を疑う所見は認めず、腫瘍細胞による凝固機能亢進により脳梗塞を生じたと考えられた。

Trousseau 症候群をきたした悪性腫瘍の原発巣は、Cestari らの 96 例の報告では肺癌が最多で 30%、ついで脳腫瘍、前立腺癌がそれぞれ 9%、白血病、悪性リンパ腫、婦人科腫瘍、膀胱癌、胃・食道癌はそれぞれ 6%、乳癌は 4%であった³⁾。Chaturvedi ら⁶⁾の報告では肺癌 (27.2%) および婦人科腫瘍 (21.2%) が多く、また組織型は渡邊らの報告⁷⁾によると腺癌が最も多いとされている。ほかにも悪性腫瘍の病期や、血栓症の既往、患者の

ADL、ステロイド使用の有無などさまざまな患者背景因子も血栓症発症に影響を与えていると考えられている。

悪性腫瘍患者の脳梗塞発症後の予後は、中央値で 4.5 ヶ月程度と不良である³⁾。Trousseau 症候群は遠隔転移を伴う全身状態不良な進行癌が多く、悪性腫瘍に対する治療を行えず、抗凝固療法のみを行う例も多いが、抗凝固療法のみで病勢のコントロールを得た報告はこれまでなく、神経機能予後、生命予後とも不良である。したがって抗腫瘍療法と抗凝固療法を同時に行うことが必要であり、悪性腫瘍に対する治療奏効の有無が Trousseau 症候群の予後を最も左右すると思われる。ゲフィチニブは EGFR 遺伝子変異陽性患者における奏効率が 60~80% と高く、Trousseau 症候群に伴う脳梗塞においても原発巣のコントロールのみならず脳梗塞の症状改善に対しても、効果を発揮する可能性がある。脳梗塞治療として血圧管理、抗潰瘍薬投与、抗痙攣薬などの合併症対策、エダラボン投与、さらには脳浮腫が強いものに対しては浸透圧利尿薬などが必要となることもあるが、Trousseau 症候群に伴う脳梗塞においてはいずれの治療法も有効性は証明されていない。Trousseau 症候群に対する抗凝固療法の第一選択薬はヘパリンであり、長期化する場合には低分子ヘパリンやヘパリンノイドの皮下注射が有用との報告がある⁸⁾。

我が国での肺癌による Trousseau 症候群で脳梗塞をきたした報告例はこれまで 8 例あり、そのうち 5 例が NBTE を合併していた^{8)~16)}。組織型は進行期の腺癌が多

く、3例は他臓器の塞栓症を併発し多臓器不全を合併したため化学療法は行えていなかった。また抗凝固療法と並行し化学療法を行った例でも同様に予後は不良であった。本症例も進行期の肺腺癌であったがゲフィチニブによる抗腫瘍効果により肺癌の病勢のコントロールのみならず Trousseau 症候群に伴う脳梗塞をコントロールすることができた。

EGFR 遺伝子変異陽性患者に高い奏効率を示すゲフィチニブは、長期の病勢制御が期待でき、Trousseau 症候群のような予後不良の病態においても、原発巣のコントロールのみならず凝固機能亢進など傍腫瘍症候群の病態も改善し、良好な経過を示す可能性がある。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris. London: New Sydeham Society 1865; 3: 654-712.
- 2) 内山真一郎, 清水優子. 悪性腫瘍患者にみられる脳梗塞 (Trousseau 症候群) 神経内科 2003; 58: 463-7.
- 3) Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, et al. Stroke patients with cancer incidence and etiology. Neurology 2004; 62: 2025-30.
- 4) Graus F, Rogers LR, Posner JB, et al. Cerebrovascular complications in patients with cancer. Medicine (Baltimore) 1985; 64: 16-35.
- 5) 佐藤隆博, 池田大輔, 大平 洋, 他. 複数部位の再発性静脈血栓症の発症後に診断された原発性肺癌の若年男性症例. Therapeutic Research 2004; 25: 1236-9.
- 6) Chaturvedi S, Ansell J, Recht L. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? Stroke 1994; 25: 1215-8.
- 7) 渡邊雅男, 渡邊照文, 宮元伸和, 他. 担癌患者における脳梗塞の臨床的特徴. 脳卒中 2006; 28: 351-9.
- 8) 上浪 健, 森 雅秀, 木村紀久, 他. Trousseau 症候群を伴った肺癌の 1 例. 日呼吸会誌 2012; 1: 363-7.
- 9) 花園 豊, 大石展也, 武内浩一郎, 他. 非細菌性心内膜炎による脳症状で発症した印環細胞を有する肺原発腺癌の 1 剖検例. 日胸疾患会誌 1989; 27: 1349-53.
- 10) 那波一郎, 古武 剛, 藤本宏明, 他. 脳梗塞で発症し無症候の肺腺癌が発見された Trousseau 症候群の 1 例. 豊中病医誌 2008; 9: 45-8.
- 11) 大山吉幸, 横村光司, 松田宏幸, 他. 非感染血栓性心内膜炎による多発脳梗塞が初発症状であった肺腺癌の 1 例. 日呼吸会誌 2009; 47: 42-6.
- 12) 伊藤裕康, 里見和夫, 加納亜紀, 他. 脳梗塞—肺癌—“慢性型 DIC”. 循環科学 1994; 14: 88-92.
- 13) 上原敏敬, 出雲俊之, 野口行雄, 他. 非細菌性血栓性心内膜炎による脳梗塞で死亡した肺原発腺癌の 1 剖検例. 癌の臨床 1993; 39: 1835-40.
- 14) 東 邦彦, 神田 直. 後大脳動脈領域の脳梗塞で発症し、のちに肺癌の存在が明らかとなった症例. 循環科学 1994; 14: 424-8.
- 15) 安藤総一郎, 木村秀樹, 岩井直路. 非細菌性血栓性心内膜炎による脳幹梗塞を合併した肺 pseudomesotheliomatous adenocarcinoma の 1 剖検例. 日呼吸会誌 2003; 41: 728-32.
- 16) 上浪 健, 森 雅秀, 木村紀久, 他. Trousseau 症候群を伴った肺癌の 1 例. 日呼吸会誌 2012; 1: 363-7.

Abstract**A case of lung adenocarcinoma associated with Trousseau syndrome successfully treated with first-line gefitinib**

Arisa Kinoshita^a, Susumu Sakamoto^a, Aika Suzuki^a, Fumiaki Ishida^a,
Toshikazu Nakamura^b and Sakae Homma^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Toho University School of Medicine

^bDepartment of Neurology, Toho University School of Medicine

A 57-year-old man with advanced EGFR mutation-positive (exon 19 deletion) adenocarcinoma (cT4N3M1b, OSS, HEP, LYM) of the right lung received first-line chemotherapy with gefitinib. On the first day of gefitinib administration, he suffered from constructive apraxia and a skill movement disorder. Brain MRI (diffusion-weighted image: DWI) showed multiple high-intensity signals in the right subcortical area. Despite the presence of hypercoagulation, neither arteriosclerosis nor vegetation was found. Therefore he was diagnosed as having Trousseau syndrome associated with primary lung cancer. He received anticoagulation with heparin and edaravone for Trousseau syndrome and also gefitinib for lung cancer. Both lung cancer and neurological symptoms with hypercoagulation status had improved after the therapy. Here we report the first case of advanced EGFR mutation-positive lung cancer with Trousseau syndrome successfully treated with first-line gefitinib.