

●症 例

抗リン脂質抗体症候群を合併した肺腺癌の1例

太田 宏樹^a 磯部 和順^a 杉野 圭史^a
市川 敦央^a 若山 恵^b 本間 栄^a

要旨：症例は59歳、男性。労作時呼吸困難のため近医を受診し、縦隔腫瘍を指摘され東邦大学医療センター大森病院を紹介受診。胸部造影CTでは右肺門から縦隔の腫瘍影と肺動脈内に血栓を認め、超音波気管支鏡にて原発性肺腺癌（cTxN3M0）と診断した。抗カルジオリピン β_2 グリコプロテインI複合体抗体高値（抗CL β_2 GPI抗体）14.2 U/ml [<3.5]で、抗リン脂質抗体症候群の合併と診断した。初回治療としてカルボプラチンとパクリタキセル併用療法ならびに放射線療法（TD 50 Gy）を施行したところ、腫瘍縮小に伴い抗CL β_2 GPI抗体は正常化した。腫瘍随伴症候群として、抗リン脂質抗体症候群を発症した可能性が考えられた。

キーワード：肺癌，抗リン脂質抗体症候群，腫瘍随伴症候群

Lung cancer, Antiphospholipid syndrome, Paraneoplastic syndrome

緒 言

原発性肺癌では血栓症を合併する頻度が高いことが知られている。そのうちの大部分は原因不明であるが、抗リン脂質抗体症候群によるものが報告されている¹⁾。今回肺癌治療の奏効に伴い抗リン脂質抗体症候群も改善を認め、抗リン脂質抗体症候群に基づく血栓症が腫瘍随伴症候群である可能性が示唆された1例を報告する。

症 例

患者：59歳、男性。

主訴：労作時呼吸困難。

現病歴：2010年12月頃から労作時に呼吸困難が出現し、近医受診した。胸部CTにて縦隔腫瘍を指摘され、精査加療目的に2011年1月に東邦大学医療センター大森病院入院となった。

喫煙歴：20本×30年（既喫煙者：59歳まで）。

職業歴：システムエンジニア（粉塵吸入歴なし、アスベスト曝露歴なし）。

入院時現症：身長174.5 cm，体重77 kg（体重減少は

なし），体温36.8℃，脈拍86回/min・整，呼吸回数20回/min，血圧122/60 mmHg，SpO₂ 97%（自発呼吸，room air）。意識清明。眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に黄染なし。表在リンパ節触知せず。呼吸音および心音に異常なし。腹部は平坦で腸音に異常なし。両側下股浮腫なし。神経学的に異常なし。

入院時検査所見（表1）：生化学検査ではD-dimer 18.5 ng/ml，腫瘍マーカーCEA 57,600 ng/mlと著明な高値を認めた。

入院時胸部X線写真，胸部造影CT所見：入院時の胸部X線写真では右肺門ならびに縦隔リンパ節と一塊になった腫瘍を認めた（図1）。胸部造影CTでは縦隔リンパ節の腫大（図2A）とともに右肺動脈内に血栓を認めた（図2B）。入院時心電図や心臓超音波検査では明らかな右心負荷所見などは認められなかった。

肺血流シンチグラム：両側に散在性に楔状の集積低下を認め、肺血栓塞栓症が疑われた。

入院時四肢血管超音波：左膝窩静脈を先端部に下腿部（腓骨静脈）へかけて血栓を認めた。先端部の可動性はないが血栓周囲に血流が認められるため、遊離する可能性が高いと考え、下大静脈フィルターを留置し、抗凝固療法としてワルファリン（warfarin）の投与を開始した。その後確定診断のために超音波気管支鏡（EBUS）を施行、内腔所見は下部気管・気管分岐部・左右気管支入口部が著明に発赤・腫脹していたが、内腔への腫瘍の進展や外性圧排による狭窄などは認められなかった。超音波下で#7リンパ節腫大を確認し穿刺を行った。

連絡先：太田 宏樹

〒143-0015 東京都大田区大森西 6-11-1

^a 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

^b 同 病院病理

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

(Received 14 Feb 2013/Accepted 3 Jun 2013)

表1 入院時検査所見

Blood gas analysis (room air)		Blood chemistry		Tumor markers	
pH	7.433	CRP	<u>0.7 mg/dl</u>	CEA	<u>57,600 ng/dl</u>
PaCO ₂	34.1 Torr	Alb	<u>3.2 g/dl</u>	SLX	<u>689 U/ml</u>
PaO ₂	83.3 Torr	UN	18 mg/dl	CYFRA	<u>81.1 ng/dl</u>
HCO ₃ ⁻	22.4 mEq/L	Cr	0.66 mg/dl	SCC	1 ng/dl
		UA	4.8 mg/dl	NSE	<u>17.1 ng/dl</u>
		AST	19 IU/L	ProGRP	20.3 pg/ml
		ALT	12 IU/L	LAC	-
		LDH	<u>253 IU/L</u>	Anti-CLβ ₂ GPI	<u>14.2 U/ml</u>
		KL-6	<u>976 U/ml</u>		
		D-Dimer	<u>18.5 ng/ml</u>		
		Urinalysis			
		Sugar	-		
		Protein	<u>3+</u>		
		Blood	±		

LAC, lupus anticoagulant.



図1 入院時の胸部X線写真。右肺門ならびに縦隔リンパ節と一塊になった腫瘍を認めた。

病理組織所見：EBUS下リンパ節穿刺の組織では、組織学的には偏在傾向を示す大小異なる核をもった異型細胞で構成された、小乳頭状あるいは索状の蜂巣が壊死組織や血液成分に混在して認められ、一部では細胞質内空胞や腺腔様の配列も認められた（図3A）。免疫組織化学的には、異型細胞はCEA陽性、TTF-1一部陽性（図3B）、cytokeratin（CK）7陽性（図3C）、CK20陰性（図3D）であった。以上の所見から原発性肺腺癌cTxN3M0 stage IIIB（EGFR変異なし）と確定診断した。また肺動脈内に塞栓を有し、抗カルジオリピンβ₂グリコプロテインI複合体抗体（抗CLβ₂GPI抗体）14.2 U/ml [<3.5]（表1）と高値でありその3ヶ月後の採血にて1回陽性が確認されたことから（図4）、診断基準より抗リン脂質抗体症候群と確定診断した。

臨床経過：2011年1月からカルボプラチン（carboplatin, AUC 6）+weeklyパクリタキセル（paclitaxel, 70

mg/m²）併用療法を開始し、同時に縦隔に対して放射線療法（50 Gy/25 Fr）を施行した。ワルファリン内服を継続し、4コース終了時にはD-dimerならびにCEAの正常化を認め、治療開始19ヶ月後もcomplete response（CR）を維持しており、抗CLβ₂GPI抗体も陰転化した（図4）。四肢血管超音波では、下肢静脈の血栓も改善傾向を示した。

考 察

抗リン脂質抗体症候群は抗リン脂質抗体による自己免疫が病因とされるが、現在、抗リン脂質抗体症候群の診断は、2006年に報告された抗リン脂質抗体症候群国際分類基準に従い分類・診断されている²⁾。

我が国において1999年から2012年まで、抗リン脂質抗体症候群と肺癌との合併例の報告は自験例を含め6例のみであった（表2^{3)~7)}。年齢は40~60歳と中高年が多く、組織型は全例腺癌であった。StageはIIIBが3例、不明3例、抗カルジオリピン抗体は測定された5例のうち3例に認められ、ループスアンチコアグulantは全5例に認められていた。治療は手術1例、化学放射線療法が2例、緩和治療3例であった。予後は緩和治療を行った3例（症例1~3）は1~2ヶ月と短く、化学放射線照射が奏効した2例（症例5, 6）は14~39ヶ月と長く、現在も生存中である。固形癌では抗リン脂質抗体症候群を合併する報告は散見されるが、肺癌以外では腎細胞癌、原発不明癌、乳癌、悪性黒色腫などに合併した報告が散見される⁸⁾。

東邦大学医療センター大森病院において、2003年4月から2007年4月までの4年間に経験したstage III期以上の非小細胞肺癌患者230症例のうち、深部静脈血栓塞栓症を合併した症例は12例（5.2%）であった⁹⁾。この

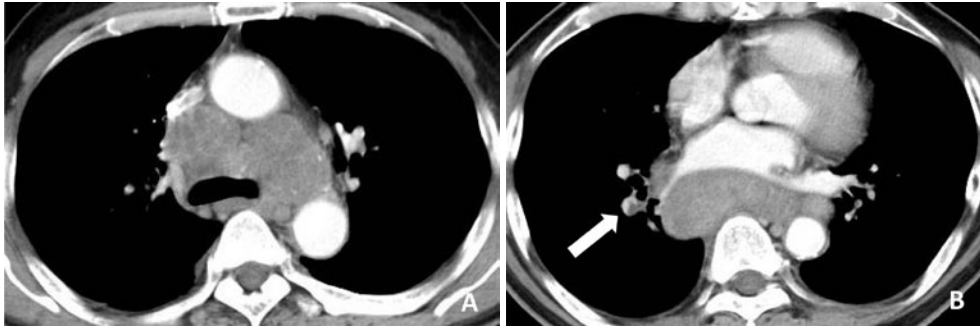


図2 胸部造影CT. 縦隔リンパ節の腫大 (A) とともに右肺動脈内に血栓を認めた (B).

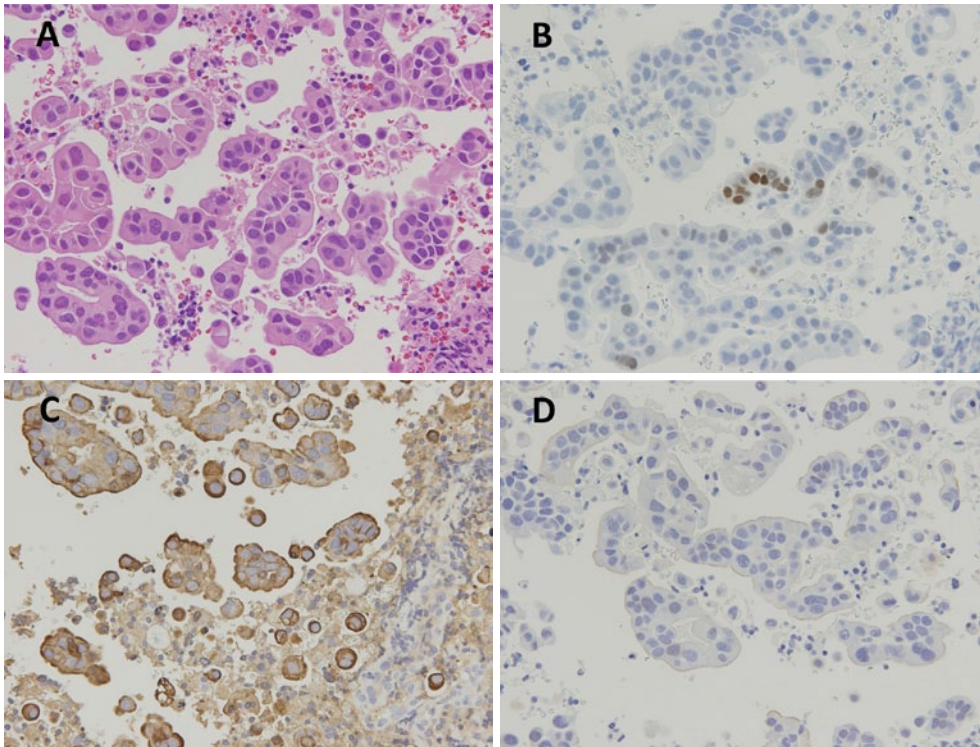


図3 EBUS下リンパ節穿刺の組織. 組織学的には偏在傾向を示す大小異なる核をもった異型細胞で構成された, 小乳頭状あるいは索状の蜂巣が壊死組織や血液成分に混在して認められ, 一部では細胞質内空胞や腺腔様の配列も認められた (A). 免疫組織化学的には, 異型細胞はCEA陽性, TTF-1一部陽性 (B), cytokeratin (CK) 7陽性 (C), CK 20陰性 (D)であった.

うち検索した4例中2例(50%)が, 抗リン脂質抗体症候群を合併していた. 105人の肺腺癌患者のうち61人(58%)でループスアンチコアグラントが陽性であり, 61人のうち22人(36%)が血栓症を合併していたとの報告がある¹⁰⁾. さらに抗カルジオリピン抗体陽性悪性腫瘍患者が, 抗体陰性悪性腫瘍患者と比較し血栓症を合併しやすく¹¹⁾, 抗リン脂質抗体症候群合併肺癌は血栓症の悪化で死亡する例が多いことが報告されている^{3)~5)11)}. 本症例のようにstage III・IVの進行期の肺癌患者でも, 化学療法や放射線照射での治療効果が期待できるPSの良い症例において, 抗リン脂質抗体症候群を合併してい

るか調べることは, 早期に血栓症のリスク因子を診断するうえで有用と考える.

原発性肺癌患者では, 悪性腫瘍による血液過凝固状態や腫瘍による静脈系圧排・長期安静・臥床・加齢等の因子により肺血栓症が起きやすいことが知られている. 本症例では腫瘍による右肺動脈の狭窄により肺動脈に血栓ができた可能性も否定できない. 抗リン脂質抗体症候群が腫瘍随伴症候群として発症するメカニズムについては明らかにされておらず, 今後の基礎研究による解明が必要と考える.

以上, 本症例は肺癌治療の腫瘍縮小に伴って抗カルジ

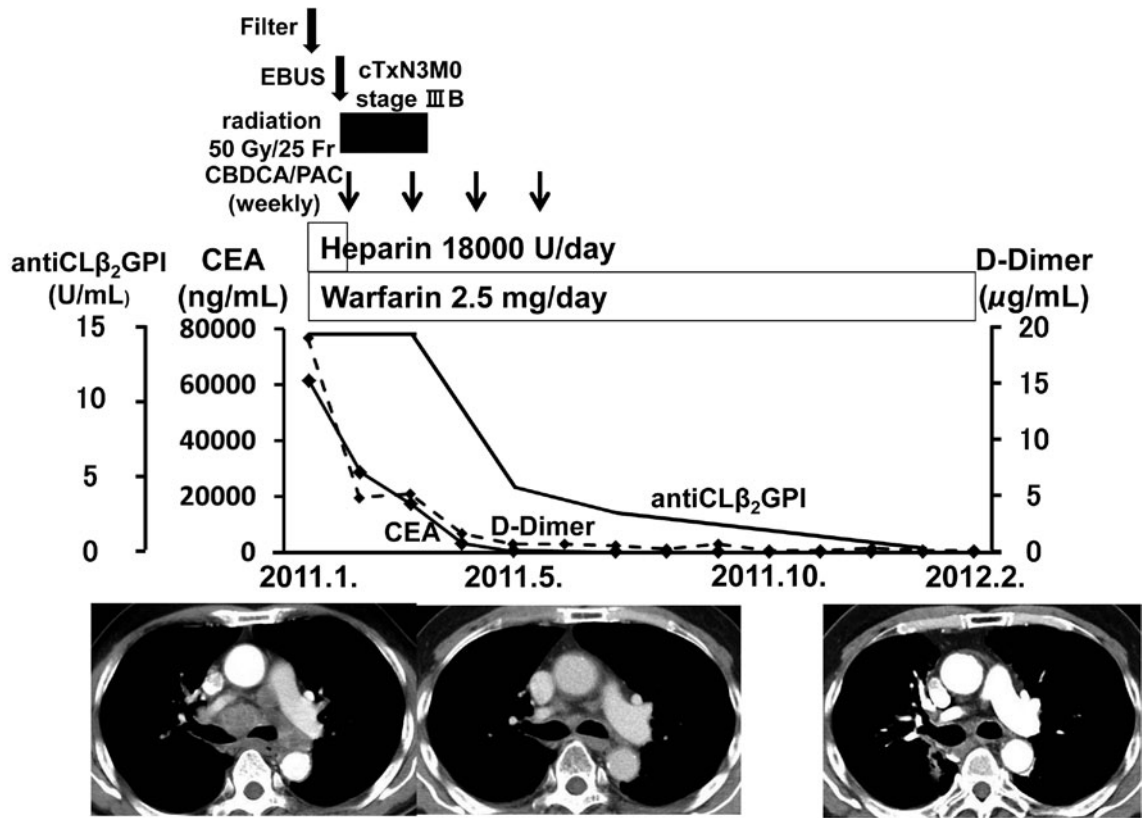


図4 臨床経過.

表2 本邦における抗リン脂質抗体症候群を合併した肺線癌の症例報告

No.	Year	Author	Age/sex	Histology	Clinical stage	Anticardiolipin antibody	Lupus anticoagulant	Therapy	Prognosis
1	1999	Yohida ³⁾	40/F	adeno ca	cT4N3M0 Stage IIIB	negative	positive	—	dead by hepatic infarction within 2 months
2	1999	Yamamoto ⁴⁾	60/M	adeno ca	—	positive	positive	—	dead by brain infarction within 2 months
3	2000	Katsuoka ⁵⁾	50/M	adeno ca	—	negative	positive	—	dead by multiorgan failure within 1 month
4	2003	Muso ⁶⁾	57/M	adeno ca	—	—	positive	surgery	alive
5	2006	Miyajima ⁷⁾	49/M	adeno ca	cT4N2M0 Stage IIIB	positive	positive	CBDCA/PAC radiation	alive for 3 years and 3 months
6	2012	Present case	60/M	adeno ca	cTxN3M0 Stage IIIB	positive	negative	CBDCA/PAC radiation	alive for 1 year and 2 months

adeno ca, adenocarcinoma; CBDCA/PAC, carboplatin/paclitaxel.

オリピン抗体が正常化していることから、肺癌の腫瘍随伴症候群として抗リン脂質抗体症候群を発症した可能性が考えられた。

謝辞：本症例の臨床診断・治療に関し、ご協力をいただいた東邦大学医療センター大森病院循環器センター（内科）久武真二先生、膠原病科 楠 芳恵先生に深謝の意を表す。

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) Abelloff MD. Paraneoplastic syndromes. N Engl J Med 1987; 317: 1598-600.
- 2) Miyakis S, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295-306.
- 3) 吉田順一, 他. 肺癌と劇症型抗リン脂質抗体症候群

- 上腸間膜動脈閉塞に対する1手術例. 日外会誌 1999; 100: 228-30.
- 4) Yamamoto T, et al. Catastrophic exacerbation of antiphospholipid syndrome after lung adenocarcinoma biopsy. *J Rheumatol* 2000; 27: 2035-7.
 - 5) 勝岡宏之, 他. 多発性脳梗塞を反復し, 肺癌に合併した劇症型抗リン脂質抗体症候群の1剖検例. *脳と神経* 2000; 52: 64-9.
 - 6) 武曾有美, 他. 抗リン脂質抗体症候群と肺癌を合併した皮膚筋炎の1例. *皮の科* 2003; 2: 64-5.
 - 7) 宮島真治, 他. 微小変化型ネフローゼ症候群, 抗リン脂質抗体症候群, 溶血性貧血を合併した肺癌の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 631-5.
 - 8) Gomez-Puerta JA, et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 5: 322-32.
 - 9) 杉野圭史, 他. 静脈血栓塞栓症を合併した原発性肺癌患者の臨床的検討. *肺癌* 2009; 49: 151-6.
 - 10) Meis ED, et al. Lung adenocarcinoma and antiphospholipid antibodies. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 529-32.
 - 11) Zuckerman E, et al. Increased thromboembolic incidence in anti-cardiolipin-positive patients with malignancy. *Br J Cancer* 1995; 72: 447-51.

Abstract

A case of pulmonary adenocarcinoma accompanied by antiphospholipid syndrome

Hiroki Ota^a, Kazutoshi Isobe^a, Keishi Sugino^a, Atsuo Ichikawa^a,
Megumi Wakayama^b and Sakae Homma^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

^bDepartment of Surgical Pathology, Toho University School of Medicine

A 59-year-old man was admitted to our hospital complaining of dyspnea on exertion. Chest contrast-enhanced computed tomography revealed swelling of the right hilar and mediastinal lymph nodes with thrombosis in the pulmonary arteries. After insertion of an umbrella in the inferior vena cava, the patient underwent endobronchial ultrasonography (EBUS). He was diagnosed as having cTxN3M0 stage IIIB pulmonary adenocarcinoma associated with antiphospholipid syndrome resulting from a high level of anticardiolipin antibody. Four courses of chemotherapy (carboplatin/paclitaxel) with radiation 50 Gy resulted in decreases in lymph node swelling and anticardiolipin antibody level. Antiphospholipid syndrome in this case was considered to be a paraneoplastic syndrome caused by pulmonary adenocarcinoma.