

## ●症 例

## 原疾患の治療が Trousseau 症候群に奏効した肺腺癌の 2 例

藤田 純一 蔵本 健矢 嶋田 貴文  
 藤原 啓司 望月 芙美 石川 博一

要旨：進行癌に合併することが多い Trousseau 症候群は予後不良とされている。今回我々は、肺腺癌加療で Trousseau 症候群による過凝固状態が改善した 2 例を経験したので報告する。症例 1 は 69 歳の男性。肺腺癌再発時に血栓症を併発し Trousseau 症候群と診断した。EGFR 遺伝子変異陽性のためゲフィチニブを開始し過凝固状態は改善した。症例 2 は 52 歳の女性。血栓症にて発症し Trousseau 症候群を合併した肺腺癌と診断した。カルボプラチン、ペメトレキセド併用化学療法にて過凝固状態は改善した。

キーワード：肺癌, Trousseau 症候群

Lung cancer, Trousseau syndrome

## 緒 言

Armand Trousseau が 1865 年に、胃癌に合併した血栓症症例を初めて Trousseau 症候群として報告した<sup>1)</sup>。現在 Trousseau 症候群は、悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により脳梗塞を引き起こす病態と考えられている。担癌患者に脳梗塞を併発した際の生存期間中央値は 4.5 ヶ月と予後不良であることが知られており、原疾患治療が困難な進行癌に合併することが多い Trousseau 症候群も予後不良とされている<sup>2)</sup>。

今回我々は、肺腺癌に Trousseau 症候群を随伴し原疾患の治療にて病勢を制御できた 2 例を経験したため、文献的考察を含めて報告する。

## 症 例

## 【症例 1】

患者：69 歳，男性。

主訴：左下腿痛。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：高血圧症。

喫煙歴：20 本×45 年（X - 5 年まで喫煙）。

現病歴：X - 5 年に肺腺癌 cT1N2M0 stage IIIA と診断した。気管支鏡下生検検体にて EGFR 遺伝子変異陽性

(exon 18 G719X) を認めた。診断後シスプラチン (cisplatin)、ビノレルビン (vinorelbine) による化学放射線療法を施行した。Stable disease と評価し経過観察していたが、X - 3 年に転移性脳腫瘍を認めた。定位放射線治療後から 2 次治療としてペメトレキセド (pemetrexed) を開始し計 26 コース施行した。X - 1 年 8 月右尿管閉塞による腎機能障害が出現したためペメトレキセドを中止した。X 年 2 月より左下腿の疼痛が出現した。深部静脈血栓を認めたため加療目的にて 2 月上旬入院となった。

入院時身体所見：身長 163.5 cm，体重 58.0 kg，体温 36.1℃，血圧 132/86 mmHg，脈拍 84/min・整，聴診上呼吸音清，心雑音なし，左内果周囲に圧痛を伴う腫脹あり。脳神経学的異常所見なし，小脳の神経学的異常所見なし，四肢運動・感覚障害なし。

入院時検査所見：末梢血に大きな異常は認めず。生化学では ALP 464 IU/L，LDH 387 IU/L，C 反応性蛋白 (CRP) 3.01 mg/dl，BUN 26.3 mg/dl，Cr 2.28 mg/dl と上昇していた。腫瘍マーカーは CEA 6.7 ng/ml，SLX 75 U/ml と上昇を認めた。凝固系は D-dimer 33.29 μg/dl，フィブリン分解産物 (FDP) 88.9 μg/dl と上昇していた。

入院時画像所見：胸部 X 線写真では右肺尖部から縦隔側の透過性が低下しており，右毛髪線が前方第 2 肋骨の位置まで挙上していた。

入院後経過 (図 1)：ヘパリン (heparin) を開始したところ左下腿の疼痛は速やかに改善し，D-dimer 低下や血管超音波での血栓減少が認められた。ワルファリン (warfarin) を併用し，国際標準化比 (INR) 3.0 の時点でヘパリンを中止したところ D-dimer の再上昇を認めた。ワルファリンが無効の血栓症であり担癌患者である

連絡先：藤田 純一

〒305-8558 茨城県つくば市天久保 1-3-1

筑波メディカルセンター病院呼吸器内科

(E-mail: jjjifujita@hotmail.com)

(Received 15 Jun 2016/Accepted 21 Sep 2016)

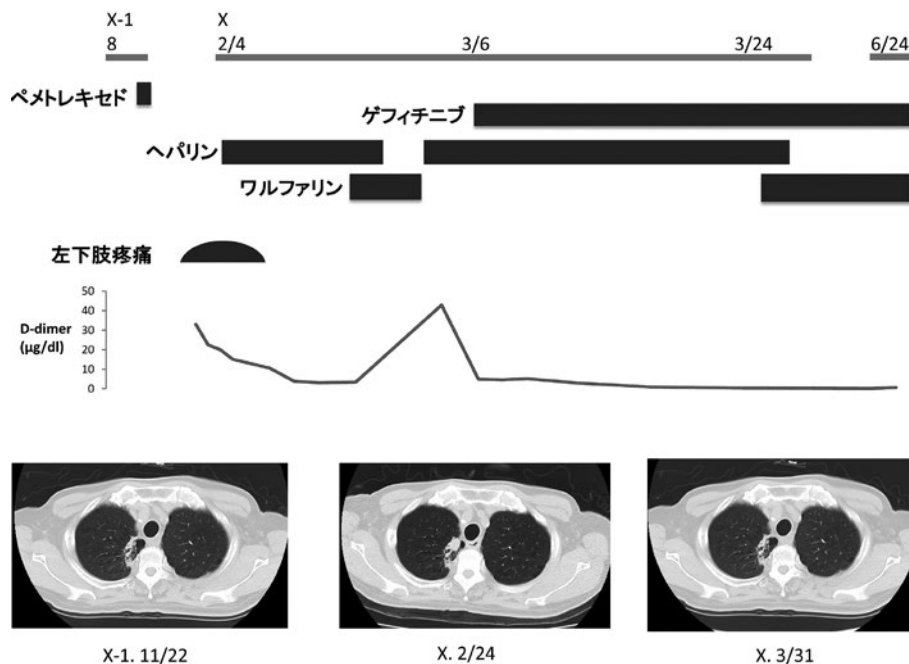


図1 症例1：臨床経過.

ことから Trousseau 症候群が疑われ、頭部単純 MRI にて多発脳塞栓の所見が認められた。プロテイン C 活性 97%、プロテイン S 抗原量 160%、抗カルジオリピン抗体  $\leq 8$  といずれも異常を認めず凝固異常を生じる疾患は否定的であり、経食道心エコーでは明らかな塞栓源や奇異性塞栓につながる卵円孔開存は認めなかった。胸部単純 CT にて右上葉原発部位に X-1 年 11 月までは認めなかった結節が出現しており、骨シンチグラフィおよび単純 MRI にて頸椎および上部胸椎に骨転移を疑わせる病変を認めた。これらより肺腺癌再発に伴い腫瘍細胞が凝固亢進状態を引き起こしたと考えられ、Trousseau 症候群と診断しヘパリンを継続しつつゲフィチニブ (gefitinib) を開始した。治療開始時の performance status は 1 であった。ゲフィチニブ開始 1 ヶ月の時点で右上葉原発巣は単純 CT にて縮小を認め、CEA も低下していたことからゲフィチニブが肺腺癌に有効と考えられた。その後ヘパリンを中止しワルファリンを開始したが、D-dimer の再上昇は認めなかった。以降ゲフィチニブを継続とした。

#### 【症例 2】

患者：52 歳，女性。

主訴：右上肢筋力低下。

家族歴：父 肺癌。

喫煙歴：20 本  $\times$  32 年（受診時点まで喫煙）。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：Y 年 6 月中旬に右上肢の運動障害および背部痛が出現し前医を受診した。頭部単純 MRI で多発脳梗塞所見，心電図にて V1 から V6 にかけて ST 上昇があり脳梗塞および急性心筋梗塞疑いにて当院搬送となった。

入院時身体所見：身長 160 cm，体重 57.1 kg，体温 35.9°C，血圧 164/104 mmHg，脈拍 70/min・整，聴診上呼吸音清，心雑音なし。脳神経学的異常所見なし，小脳の神経学的異常所見なし，右上肢徒手筋力テスト 4/5 と低下，右下肢筋力低下なし，感覚障害なし。

検査所見：末梢血は白血球 15,200/ $\mu$ l と上昇を認めた。生化学では AST 136 IU/L，ALT 36 IU/L，CK 1,218 U/L，LDH 673 IU/L，CRP 1.33 mg/dl と上昇していた。腫瘍マーカーは CEA 7.3 ng/ml と上昇を認めた。凝固系は D-dimer 12.04  $\mu$ g/dl，FDP 89.5  $\mu$ g/dl と上昇していた。

入院時画像所見：胸部 X 線写真で奇静脈上部陥凹の突出，軽度心拡大を認めた。

入院後経過（図 2）：心臓カテーテルにて前下行枝に血栓を認めたが動脈硬化性病変はなく血栓症と診断しヘパリン投与が開始された。頭部単純 MRI にて両側散在性の新規梗塞巣，胸腹部造影 CT にて肺血栓塞栓，脾梗塞，腎梗塞，縦隔リンパ節腫大が認められ，血管エコーにて深部静脈血栓が認められた。ワルファリンを併用し INR 2.0 の時点でヘパリンを中止したところ，再度脳梗塞を発症し右上肢単麻痺，嚥下障害，失語が出現した。プロテイン C 活性 101%，プロテイン S 抗原量 113%，ループスアンチコアグラント 1.12 秒（基準値 1.3 秒未満）と凝

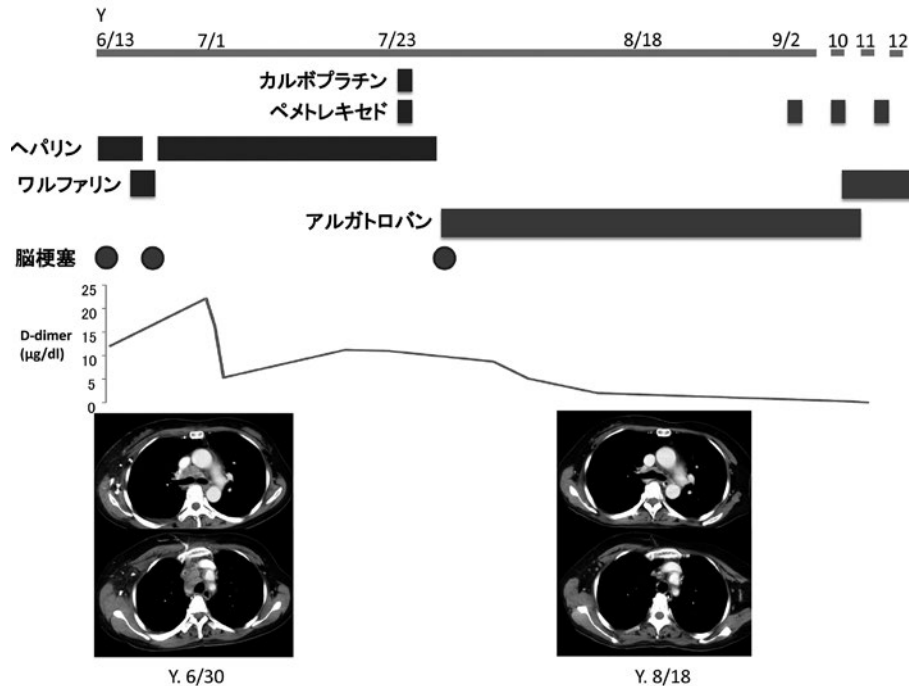


図2 症例2：臨床経過.

固異常を生じる疾患は否定的であった。経食道心エコーにて僧帽弁に疣腫の存在が疑われたが、多発する動脈血栓症の塞栓源の原因としては否定的であった。縦隔リンパ節に超音波気管支鏡ガイド下針生検を施行し、TTF1陽性の腺癌細胞が認められたことから肺腺癌の診断に至った(EGFR遺伝子変異陰性)。これらより、肺腺癌に伴い腫瘍細胞が凝固亢進状態を引き起こしたと考えられ、Trousseau症候群と診断した。臨床病期はcTxN3M0 stage IIIBでありカルボプラチン(carboplatin)、ペメトレキセドによる化学療法を開始した。開始直後に脳梗塞が再発し麻痺の増悪からADLの著明な低下が認められた。Performance status 4の状態となったがADLを下げているのが脳梗塞であり回復が見込めること、化学療法が1コース終了後の造影CT上著効していたことから、ペメトレキセド単剤を継続した。経過中にヘパリン起因性血小板減少症を併発したためアルガトロバン(argatroban)を使用することになったが、ペメトレキセド2コース施行しワルファリン変更後も血栓症の増悪は認められなかった。また心エコー上僧帽弁の疣腫は消失しており、非感染性血栓性心内膜炎を合併していたと考えられた。ADLもリハビリテーションにて自立歩行が可能な状態となり、化学療法を継続とした。

## 考 察

Trousseau症候群は、悪性腫瘍による腫瘍随伴症候群の一つとされている<sup>1)</sup>。本症候群の危険因子として腺癌、

特にムチン産生腫瘍、KL-6高値、遠隔転移の存在などが報告されている<sup>3)~5)</sup>。本2症例についてはいずれも腺癌ではあったが、ムチン産生腫瘍とは確認できなかった。またKL-6はいずれの症例も基準値範囲内、遠隔転移は症例1で認められた。凝固活性化の機序は十分に解明されていないが、腫瘍細胞が凝固カスケードを活性化する組織因子、腫瘍プロコアグラント、第V因子受容体などの細胞性プロコアグラントや線溶蛋白、線溶インヒビターおよびそれらの受容体を発現するとともに、各種サイトカインや腫瘍抗原とその免疫複合体を介して血小板、単球、内皮細胞との細胞間相互作用を惹起してさらに凝固活性化を促進し、血栓形成をもたらすと考えられている<sup>1)6)</sup>。またTrousseau症候群には高率に非感染性血栓性心内膜炎を合併し血栓症の要因となることが知られており、今回我々が報告した症例2でも診断時に合併が疑われ、加療経過中に消失を認めた<sup>7)</sup>。

Trousseau症候群は抗凝固療法および原疾患に対する治療を行うことが必要である。抗凝固療法の第一選択はヘパリンであるが、長期に使用する際には出血傾向を危惧して低分子ヘパリンやヘパリノイドが有用とされている<sup>1)</sup>。本症候群ではワルファリンは一般的に無効とされており、本2症例もヘパリンからワルファリンへ変更後にD-dimer上昇や塞栓症悪化が認められた。同じ抗凝固薬での効果の違いについて、ヘパリンはワルファリンと異なりさまざまな機序での恩恵が示されている。一つには、癌由来のムチンがセレクチンを介して血小板や白血

表1 我が国での肺癌に合併した Trousseau 症候群報告例

症例	著者	年齢	性別	組織型	治療	転帰	文献番号
1	Tachihara ら	31	男	腺癌 (ムチン産生)	殺細胞性抗癌剤, ヘパリン	診断より7ヶ月後原病増悪で死亡	4)
2	Tachihara ら	64	男	腺癌	殺細胞性抗癌剤, ヘパリン	診断より5ヶ月後原病増悪で死亡	4)
3	Tachihara ら	70	男	腺癌 (ムチン産生)	殺細胞性抗癌剤, ヘパリン	診断より2年経過して生存	4)
4	Tachihara ら	56	男	腺癌	殺細胞性抗癌剤, エルロチニブ, ヘパリン	診断より3年経過して生存	4)
5	上浪ら	64	男	腺癌	殺細胞性抗癌剤, ヘパリン	診断より10ヶ月後原病増悪で死亡	9)
6	木下ら	57	男	腺癌	ゲフィチニブ, ヘパリン, ワルファリン	治療奏効し退院	10)
7	Yoshii ら	63	女	腺癌 (ムチン産生)	殺細胞性抗癌剤, ヘパリン	診断より1年経過して生存	11)
8	青木ら	84	男	扁平上皮癌	殺細胞性抗癌剤, ヘパリン	誤嚥性肺炎併発で死亡	12)

球に反応して微小血栓を形成することをヘパリンが阻害することが知られている<sup>1)</sup>。症例2ではヘパリン起因性血小板減少症を併発し脳梗塞が再発したため、アルガトロバンに変更しさらなる塞栓症再発抑制に有効であった。経過より抗癌剤治療が奏効しTrousseau症候群による過凝固状態が改善した可能性も考えられる。しかしアルガトロバンや同じ抗トロンビン薬であるダビガトラン (dabigatran) がTrousseau症候群に有効であった症例も報告されている<sup>8)</sup>。脳はトロンビンの拮抗因子であるトロンボモジュリンが乏しく播種性血管内凝固症候群の標的病変になりやすいとの報告があり、多発脳梗塞を繰り返していた症例2において抗トロンビン薬が有効であった可能性がある<sup>9)</sup>。進行癌で合併することが多く脳梗塞を含め全身に血栓症を生じるTrousseau症候群の予後は不良とされているが、我が国の肺癌に伴うTrousseau症候群の報告例をみると原疾患治療に反応した際には長期生存が得られており、本2症例も抗凝固療法に引き続いての有効な原疾患治療がTrousseau症候群に奏効したと考えられた (表1)。

Trousseau症候群は、一般的には血栓症を繰り返すこともあり予後不良な病態ではあるが、早期に発見し有効な原疾患治療を施行できれば本2症例のように良好な経過を示すこともある。今後、肺癌治療薬の有効性や忍容性の飛躍的な向上により本報告と同様の経過をたどる症例が増加することが考えられ、本病態を念頭に肺癌診療に携わる必要性が示唆された2症例であった。

本論文の要旨は第56回日本呼吸器学術講演会 (2016年4月, 京都) において発表した。

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) Varki A. Trousseau's syndrome: multiple defini-

tions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723-9.

- 2) Cestari DM, et al. Stroke patients with cancer incidence and etiology. *Neurology* 2004; 62: 2025-30.
- 3) Sørensen HT, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50.
- 4) Tachihara M, et al. Four cases of Trousseau's syndrome associated with lung adenocarcinoma. *Intern Med* 2012; 51: 1099-102.
- 5) Blom JW, et al. The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1760-5.
- 6) 内山真一郎. トルーソー症候群. *日内会誌* 2008; 97: 1805-8.
- 7) Ito S, et al. Trousseau syndrome with nonbacterial thrombotic endocarditis in a patient with uterine cancer. *Intern Med* 2013; 52: 1353-8.
- 8) Beyer-Westendorf J, et al. Trousseau's syndrome in a patient with adenocarcinoma of unknown primary and therapy-resistant venous thrombosis treated with dabigatran and fondaparinux. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 715-6.
- 9) 上浪 健, 他. Trousseau 症候群を伴った肺癌の1例. *日呼吸誌* 2012; 1: 363-7.
- 10) 木下ありさ, 他. 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. *日呼吸誌* 2013; 2: 556-61.
- 11) Yoshii Y, et al. Lung adenocarcinoma complicated by Trousseau's syndrome successfully treated by a combination of anticoagulant therapy and chemotherapy. *Intern Med* 2014; 53: 1835-9.
- 12) 青木亮太, 他. Trousseau 症候群を合併した左上葉肺扁平上皮癌の1例. *日呼吸誌* 2016; 5: 3-7.

**Abstract****Two cases of lung adenocarcinoma with Trousseau syndrome successfully treated with chemotherapy**

Junichi Fujita, Kenya Kuramoto, Takafumi Shimada,  
Keiji Fujiwara, Fumi Mochizuki and Hiroichi Ishikawa  
Department of Respiratory Medicine, Tsukuba Medical Center Hospital

Trousseau syndrome, which is often associated with advanced cancer, reportedly has a poor prognosis. We describe two cases with hypercoagulability resulting from Trousseau syndrome, which was ameliorated by treatment for lung adenocarcinoma. Case 1 was a 69-year-old man. In association with lung adenocarcinoma recurrence, he developed concomitant thrombosis and was diagnosed as having Trousseau syndrome. He was EGFR-gene mutation positive and started to receive gefitinib, which ameliorated the hypercoagulability. Case 2 was a 52-year-old woman. She developed thrombosis and was diagnosed as having lung adenocarcinoma associated with concurrent Trousseau syndrome. Hypercoagulability was ameliorated by combination chemotherapy with carboplatin and pemetrexed.