

## ●症 例

## 二次性免疫性血小板減少症を合併した小細胞肺癌の1例

寺下 聡 平野 勝也 平位 知之 檜林 朋子  
原 良和 遠藤 和夫 平林 正孝

要旨：症例は58歳，女性。胸部X線，CTにて右肺門部腫瘤影を指摘され当科紹介された。気管支鏡検査にて小細胞肺癌と診断した。全身検索にてcT4N3M0，stage IIIB，限局型と病期診断した。入院時血小板4.0万/mm<sup>3</sup>と著明に低下しており，精査にて肺癌に伴う二次性免疫性血小板減少症（ITP-like syndrome）と診断した。化学放射線治療をおこない小細胞肺癌の完全寛解ならびに免疫性血小板減少症の寛解を得た。二次性免疫性血小板減少症を合併した肺癌は本症例を含め12例の報告がある。このうち外科的切除などの癌治療により4例で癌の完全寛解および免疫性血小板減少症の寛解が報告されている。限局型の小細胞肺癌に対する標準的治療である化学放射線治療にて，両者の寛解を得た症例は過去に報告がなく，本症例がはじめての報告であると思われる。二次性免疫性血小板減少症を合併した肺癌では，組織型を問わず，原疾患の治療を可及的におこなうことが重要であると考えられた。

キーワード：小細胞肺癌，免疫性血小板減少症，ITP-like syndrome，化学放射線治療

Small cell lung cancer, Immune thrombocytopenic purpura, ITP-like syndrome,  
Chemoradiotherapy

## 緒 言

担癌患者に二次性免疫性血小板減少症（idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)-like syndrome）がみられることがあり，その原因は発癌がトリガーとなって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<sup>1)</sup>。

今回われわれは二次性免疫性血小板減少症を合併した小細胞肺癌に対し，化学放射線治療を行い，癌の完全寛解（complete response; CR）ならびに血小板数の正常化が得られ，免疫性血小板減少症も寛解した1例を経験した。文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：58歳，女性。

主訴：血痰。

既往歴：20歳，口腔感染症にて顎の手術（詳細不明）。35歳，急性虫垂炎→虫垂切除術。

健診は毎年受けているが，今まで異常を指摘されたことなし。薬剤アレルギーなし。常用薬なし。

家族歴：特になし。

喫煙歴：20本/日×40年。

現病歴：2007年11月頃から咳嗽，2008年1月末に血痰出現した。2月5日近医受診し，胸部X線・CTにて右肺門部腫瘤影指摘され，当科紹介受診された。2月20日精査のため入院した。

入院時現症：身長155cm，体重44.0kg，体温36.7℃，血圧122/68mmHg，脈拍82/分。皮膚，結膜異常なし。表在リンパ節触知せず。心雑音なし。呼吸音清。腹部異常所見なし。

入院時検査所見（Table 1）：白血球は分画含め異常なく，軽度貧血を認めた。血小板4.0万/mm<sup>3</sup>と著明に低下していた。ヘパリン加採血でも同様の結果であった。血小板関連IgG（PA-IgG）は陰性，ヘリコバクターピロリIgG抗体陰性であった。腫瘍マーカーはPro-GRP，NSEが高値であった。

骨髄所見：有核細胞数5.4万/mm<sup>3</sup>と骨髄細胞成分はやや減少していた。M/E比は正常で，巨核球数の減少なし。形態上も異常はなく，異型細胞も認めず。

末梢血所見と合わせて，免疫性血小板減少症と診断した。

胸部X線（Fig. 1）：右肺門部に腫瘤影を認めた。

胸部CT（Fig. 2）：右肺門部に縦隔浸潤を伴う腫瘤影，および対側縦隔（#6）のリンパ節腫大を認めた。胸水は認めなかった。

気管支鏡検査：右上葉支に粘膜隆起・発赤あり，擦過

Table 1 Laboratory data on admission

< Hematology >		< Biochemistry >		< Coagulation >	
WBC	6,800/ $\mu$ l	TP	7.4 g/dl	PT	12.7 sec
Neut	58.1%	Alb	3.9 g/dl	APTT	31.8 sec
Eos	3.2%	T.Bil	0.4 mg/dl	Fib	561 mg/dl
Bas	0.7%	GOT	19 IU/l	< Serology >	
Lym	32.4%	GPT	10 IU/l	CRP	1.1 mg/dl
Mon	5.6%	LDH	190 IU/l	ANA	(-)
RBC	$338 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALP	388 IU/l	PA-IgG	(-)
Hb	11.3 g/dl	BUN	11 mg/dl	Anti- <i>Helicobacter pylori</i> Ab	(-)
Ht	33.3%	Cr	0.5 mg/dl	< tumor marker >	
PLT	$4.0 \times 10^4$ / $\mu$ l	Na	138 mEq/l	CEA	0.8 ng/ml
		K	4.1 mEq/l	CYFRA	1.0 ng/ml
		Cl	106 mEq/l	ProGRP	285 ng/ml
		Ca	9.3 mg/dl	NSE	31.0 ng/ml



Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows a tumor shadow at the hilum of the right lung.

細胞診にて小細胞肺癌と診断した。右肺門部原発と考えた。

全身検索にて遠隔転移は認めず、cT4N3M0, stage IIIB, 限局型 (limited disease; LD) と病期診断した。Performance Status (PS) は1であった。

経過：血小板数の低下に関しては精査にて免疫性血小板減少症と診断したが、常用薬なく市販薬も含めて最近の薬剤の服用歴はなかった。先行感染のエピソードもなく、肺癌以外の基礎疾患も明らかではなかった。過去に血小板減少を指摘されたことがなく、肺癌発症による二次性免疫性血小板減少症 (ITP-like syndrome) の可能性が考えられ、癌治療により血小板数も回復することを期待した。一方で癌治療自体の副作用による血液毒性に

て致死的な血小板減少をきたさぬよう、まずは化学療法単独で施行し血小板の反応をみることにした。治療開始前日の血小板  $5.3$  万/ $\text{mm}^3$  であった。2008年3月、化学療法 (シスプラチン  $80\text{mg}/\text{m}^2$  day1, エトポシド  $100\text{mg}/\text{m}^2$  day1, 2, 3 3週間隔) を1コース施行した。day3の時点で血小板数  $13.3$  万と回復をみた。day4には血小板数  $15.4$  万まで上昇した。nadirを迎えてday11には血小板数  $5.3$  万まで低下したが、その後再び血小板数  $10$  万前後まで回復した。化学療法2コース目は胸部放射線治療 (加速過分割照射;  $45\text{Gy}/1.5\text{Gy}$  bid/15日間) も同時併用した。2008年5月まで、計4コース化学療法施行した。化学放射線治療終了後、胸部X線, CTにて残存病変指摘できず、腫瘍マーカー正常化し、完全寛解 (CR) と評価した (Fig. 2, Table 2)。血小板数も  $15\sim 18$  万と正常値まで回復した (Table 2)。2008年8月、予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation; PCI)  $25\text{Gy}/10\text{Fr}$  施行した。現在2009年2月まで治療終了後9カ月が経過したが、小細胞肺癌の再発なく、血小板数も正常化したまま推移し、免疫性血小板減少症も寛解が得られている (Table 2)。

## 考 察

悪性腫瘍に合併して二次性免疫性血小板減少症 (ITP-like syndrome) を生じることが知られている。その原因は発癌がトリガーとなって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<sup>1)</sup>。病態としては、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura; ITP) と同様の機序での血小板破壊である。過去には特発性血小板減少性紫斑病と診断された62例中、10例 (16.1%) に悪性腫瘍が合併していたとの報告<sup>2)</sup>や、52例中、10例 (19.2%) に悪性腫瘍が合併してい

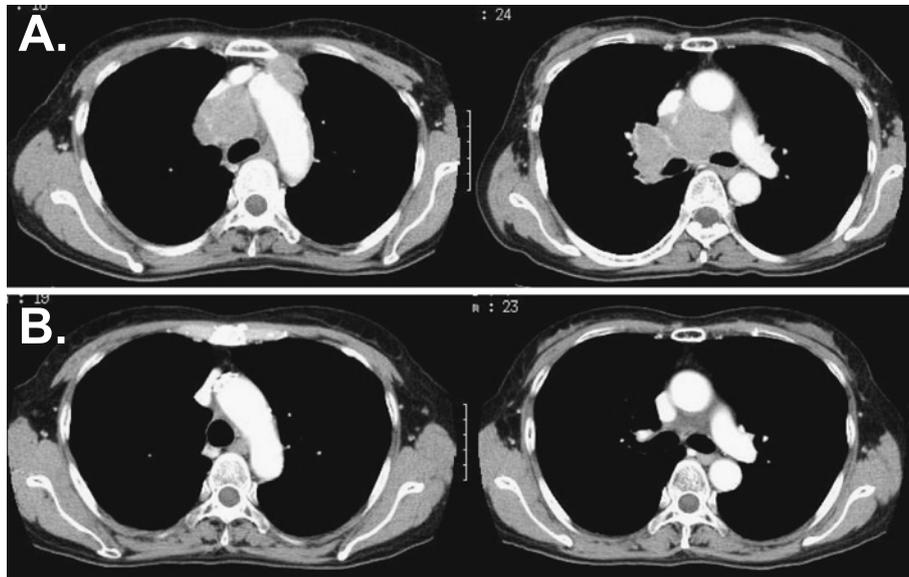
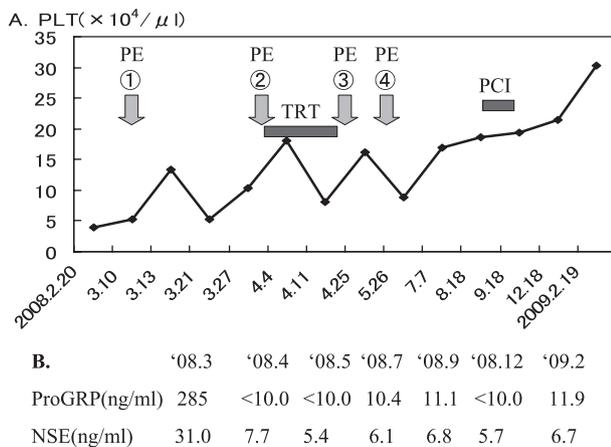


Fig. 2 (A); Chest CT on admission shows a mass shadow at the hilum of the right lung which invaded the mediastinum, and probable contralateral mediastinal lymph node (#6) metastasis. No pleural effusion was observed. (B); Chest CT after chemoradiotherapy showed tumor disappearance.

Table 2 Clinical course. (A) Platelet count. PE; cisplatin/etoposide, TRT; thoracic radiation therapy, PCI; prophylactic cranial irradiation. (B) Tumor marker



たとの報告<sup>3)</sup>がある。合併していた悪性腫瘍の内訳は、Hodgkin 病や慢性リンパ性白血病といったリンパ系の悪性腫瘍の割合が多いが、乳癌、大腸癌、肺癌、膀胱癌、精巣癌、子宮癌といった固形癌の例もあった<sup>2,3)</sup>。Tsoussis らによれば、固形癌に合併した二次性免疫性血小板減少症は、かつて 35 症例の報告があり、うち 11 例が肺癌 (4 例が腺癌、3 例が小細胞癌、2 例が扁平上皮癌、2 例が非小細胞癌) であった<sup>1)</sup>。

免疫性血小板減少症に合併した固形癌は多彩な原発部位が報告されているが、治療法は問わず癌治療が奏効し

たものでは血小板数の回復がみられている<sup>1)</sup>。前述の二次性免疫性血小板減少症を合併した肺癌 11 例に自験例を加えた 12 例の検討を Table 3 に示す。癌治療にて肺癌の完全寛解 (CR) ならびに免疫性血小板減少症の寛解が得られたものは、検索しえた限り過去に 4 例報告されている。うち 3 例 (no. 1~3) は外科的切除により寛解を得た肺腺癌の症例で、すべて本邦からの報告である<sup>4)~6)</sup>。周術期には血小板輸血や免疫グロブリン大量療法などで一時的に血小板を増加させて手術が施行されていた。1 例 (no. 4) は小細胞肺癌の症例で、自家末梢血幹細胞移植を併用した大量化学療法 (high dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation; HDC with APBSCT) にて完全寛解ならびに血小板数の回復が得られていた<sup>7)</sup>。二次性免疫性血小板減少症を合併した小細胞肺癌は他に 2 例の報告があるが、1 例 (no. 5) はシスプラチン、エトポシドによる化学療法を行うも、癌は増悪し血小板数の回復もみられず<sup>1)</sup>、もう 1 例 (no. 6) は癌治療がなされていなかった<sup>3)</sup>。この症例 (no. 6) は ITP の治療に準じてステロイド治療が行われ血小板数は回復がみられた時期もあった。

癌治療にて肺癌の完全寛解 (CR) ならびに免疫性血小板減少症の寛解が得られた症例は自験例が 5 例目の報告である。現在、限局型の小細胞肺癌ではシスプラチン、エトポシドによる化学療法と胸部放射線治療の併用療法が標準的治療であり、この標準的治療により小細胞肺癌の完全寛解 (CR) および免疫性血小板減少症の寛解を

Table 3 Literature on lung cancer patients with secondary immune thrombocytopenic purpura

Ref. no	Author	Age	Sex	Histology	Therapy	Tumor	Response of PLT
1	Tsuchishima (1998) <sup>4)</sup>	59	F	adeno	Surgery	CR	Yes
2	Nonami (1999) <sup>5)</sup>	68	F	adeno	Surgery	CR	Yes
3	Ohura (1996) <sup>6)</sup>	71	M	adeno	Surgery	CR	Yes
4	Demirer (1999) <sup>7)</sup>	46	M	small	Chemotherapy	CR	Yes
5	Troussis (2004) <sup>1)</sup>	78	M	small	Chemotherapy	PD	No
6	Kim (1979) <sup>3)</sup>	76	M	small	None	—	—
7	Kim (1979) <sup>3)</sup>	42	F	non-small	None	—	—
8	Schwartz (1982) <sup>8)</sup>	57	M	squamous	Radiation	?	No
9	Rapoport (1990) <sup>9)</sup>	63	M	non-small	None	—	—
10	Bellone (1983) <sup>10)</sup>	40	F	adeno	Chemotherapy	?	Equivocal Plus splenectomy
11	Bellone (1983) <sup>10)</sup>	81	M	squamous	None	—	—
12	Our case	58	F	small	Chemoradiotherapy	CR	Yes

CR: complete response, PD: progressive disease

得たのは本症例が初めての報告であると思われる。

免疫性血小板減少症における血小板破壊機序は、抗血小板抗体が結合してオプソニン化した血小板が網内系でFcγ受容体を介してマクロファージに捕捉・貪食されるというものである。抗血小板抗体の標的抗原はGPIIb/IIIaなどの血小板膜糖蛋白であることが近年同定されている<sup>11)</sup>。免疫性血小板減少症に特異的な抗血小板抗体は抗GPIIb/IIIa抗体であるがcommercial baseでの検査は難しく、わが国で一般的に測定されているPA-IgGはその再現性、診断的意義に問題があり、米国血液学会では診断基準に用いられていない<sup>12)</sup>。山地らは二次性免疫性血小板減少症を合併した小細胞肺癌患者の腫瘍細胞においてGPIIb/IIIaの発現が認められたと報告しており、発癌に伴うこの糖蛋白の異所性発現が二次性免疫性血小板減少症の発症に関連している可能性がある<sup>13)</sup>と述べている。

結論として、二次性免疫性血小板減少症を合併した肺癌では、組織型を問わず、原疾患の治療を可及的におこなうことが重要である<sup>14)</sup>と考える。現在、限局型の小細胞肺癌に対する標準的治療である化学放射線治療にて、癌の完全寛解(CR)ならびに免疫性血小板減少症の寛解を得た1例を経験したのでここに報告した。

本論文の要旨は、第72回日本呼吸器学会近畿地方会(2008年12月)において報告した。

### 引用文献

- 1) Tsoussis S, Ekonomidou F, Vourliotaki E, et al. Successful 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—359.
- 2) DiFino SM, Lachant NA, Kirshner JJ, et al. Adult idi-

opathic thrombocytopenic purpura clinical findings and response to therapy. *Am J Med* 1980; 69: 430—432.

- 3) Kim HD, Boggs DR. A syndrome resembling idiopathic thrombocytopenic purpura in 10 patients with diverse forms of cancer. *Am J Med* 1979; 67: 371—377.
- 4) 土島秀次, 清水 健, 湯浅幸吉, 他. 特発性血小板減少症 (ITP) を合併した肺癌の手術経験. *胸部外科* 1998; 51: 424—427.
- 5) Nonami Y, Yamashiro T, Yamamoto A, et al. Double lung cancer combined with idiopathic thrombocytopenic purpura. A case report. *J Cardiovasc Surg* 1999; 40: 889—892.
- 6) 大浦裕之, 佐川元保, 吉田浩幸, 他. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) を合併した肺癌の手術例. *胸部外科* 1996; 49: 484—486.
- 7) Demirer T, Celebi H, Arat M, et al. Autoimmune thrombocytopenia in a patient with small cell lung cancer developing after chemotherapy and resolving following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 335—337.
- 8) Schwartz KA, Slichter SJ, Harker LA. Immune-mediated platelet destruction and thrombocytopenia in patients with solid tumors. *Br J Haematol* 1982; 51: 17—24.
- 9) Rapoport BL, Falkson G, Alberts AS, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura-like syndrome treated with interferon in a patient with lung cancer. *Am J Haematol* 1990; 34: 71—72.
- 10) Bellone JD, Kunicki TJ, Aster RH. Immune thrombocytopenia associated with carcinoma. *Ann Intern Med* 1983; 99: 470—472.

- 11) 桑名正隆. ITP の診断と治療. 血栓止血誌 2008; 19:199—201.
- 12) 池田康夫. ITP の診断と治療. 日臨内会誌 2004; 19:146—153.
- 13) 山地康文, 松原修司, 豊川達也, 他. 腫瘍随伴性免疫性血小板減少症を合併した肺小細胞癌細胞における血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa の遺伝子発現. 肺癌 1996; 36:560.

### Abstract

## Successful treatment of small cell lung cancer with secondary immune thrombocytopenic purpura

Satoshi Terashita, Katsuya Hirano, Tomoyuki Hirai, Tomoko Narabayashi, Yoshikazu Hara,  
Kazuo Endo and Masataka Hirabayashi

Department of Respiratory Medicine, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital

Chest CT on admission of a 58-year-old woman with bloody sputum showed a mass shadow at the hilum of the right lung suggesting invasion to the mediastinum, and contralateral mediastinal lymph node (#6) metastasis. Bronchial brush cytology yielded a diagnosis of small cell lung cancer (SCLC). The clinical stage was T4N3M0, stage IIIB, limited disease (LD). On admission, her platelet count was only  $40 \times 10^3/\mu\text{l}$ . Blood biochemistry and bone marrow puncture revealed immune thrombocytopenic purpura (ITP). We speculated that she had secondary ITP (ITP-like syndrome) associated with cancer. Only 11 cases of lung cancer with secondary ITP have ever been reported, 4 cases of which attained complete response of cancer and complete remission of ITP by anti-cancer therapy. Therapeutic procedures employed were surgery in 3 cases of adenocarcinoma and a high dose chemotherapy (HDC) with autologous peripheral blood stem cell transplantation (APBSCT) in 1 case of SCLC. In the present case, concurrent chemoradiotherapy (four cycles of cisplatin/etoposide (PE) combined with 45Gy of thoracic radiotherapy) was performed, which resulted in a complete response of SCLC and a complete remission of the secondary ITP. This is apparently the first report of successful treatment of SCLC with secondary ITP by standard chemoradiotherapy. In a SCLC patient with ITP-like symptoms, treatment for SCLC may simultaneously resolve the ITP-like symptoms.