

●症 例

ゲフィチニブにより肺血栓塞栓症が改善した肺腺癌の1例

柳谷 典子 堀池 篤 工藤 慶太
大柳 文義 西尾 誠人 宝来 威

要旨：症例は56歳喫煙者男性で、左S⁴原発の肺腺癌、臨床病期IB期（T2N0M0）と診断され、2008年10月に手術が施行されたが、胸膜播種を認めため閉胸された。2009年8月に胸部コンピューター断層（CT）写真にて縦隔リンパ節の増大を認め、同年9月の胸部CT写真で、新たに肺動脈血栓を認めた。肺血栓塞栓症と診断し、抗凝固療法を開始したが、肝機能異常が出現したためワーファリンを中止した。約3週間後の胸部CT写真で、血栓は増大傾向を示した。手術検体で上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異陽性と判明し、ゲフィチニブによる治療を開始した。リンパ節は著明に縮小し、血栓も消失した。10カ月経過した現在も内服を継続しており、血栓の再燃はみられていない。本症例のように、化学療法による高い抗腫瘍効果が期待される症例では、原疾患である肺癌を治療することで、原疾患とともに肺血栓塞栓症も改善する可能性があるため、化学療法のタイミングを逸することのないよう総合的な判断が必要である。

キーワード：非小細胞肺癌、ゲフィチニブ、肺血栓塞栓症

NSCLC, Gefitinib, Pulmonary thromboembolism

緒 言

悪性腫瘍患者に静脈血栓塞栓症を合併することは、Trousseau 症候群として以前から知られている¹⁾。静脈血栓塞栓症および肺血栓塞栓症合併の肺癌は予後不良であることも報告されている²⁾。しかし、治療は確立されたものではなく、肺癌の治療と肺血栓塞栓症の治療との狭間で難渋することもある。今回我々は、肝機能障害のために抗凝固療法を中断せざるを得なかった肺腺癌症例に

おいて、ゲフィチニブによる抗がん剤治療を施行することで、肺血栓塞栓症も改善した1例を経験したので報告する。

症 例

患者：56歳、男性。

主訴：特になし。

既往歴：なし。

家族：伯父 脳腫瘍、祖父 膀胱癌。

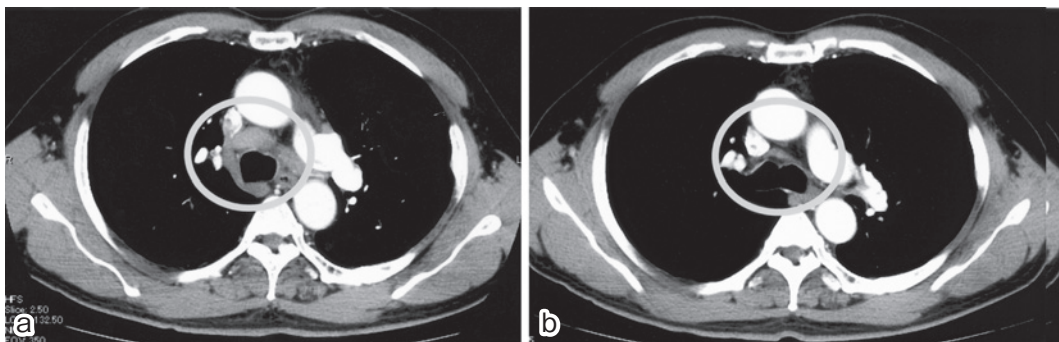


Fig. 1 Chest CT scans of hilar-mediastinal lymphadenopathy on admission (a) and 2 months after the initiation of gefitinib treatment (b).

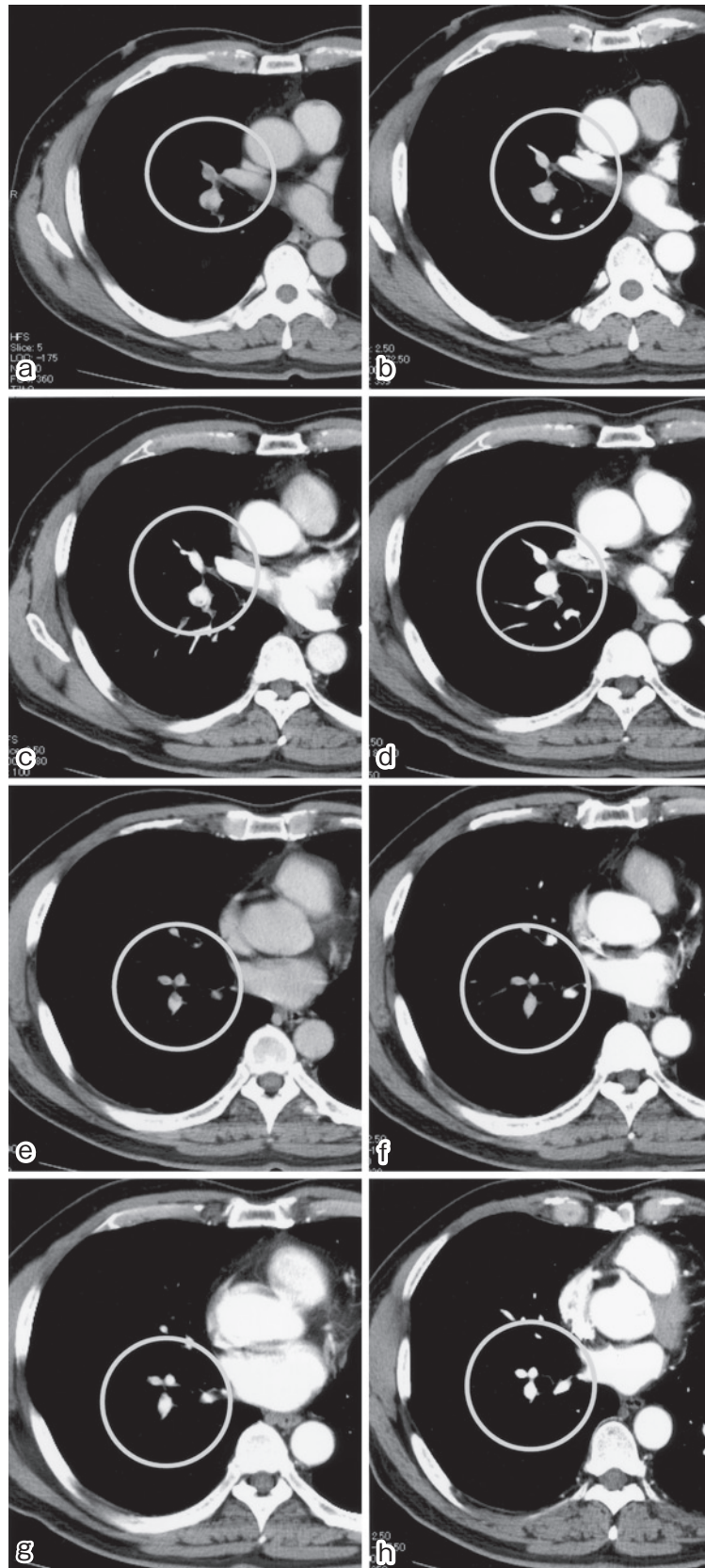


Fig. 2 Chest CT scans of the right pulmonary artery; on admission (a) (b); 11 days after initiation of warfarin (c) (d); at the time of recurrence of the thrombi (e) (f); and 2 months after initiation of gefitinib treatment (g) (h).

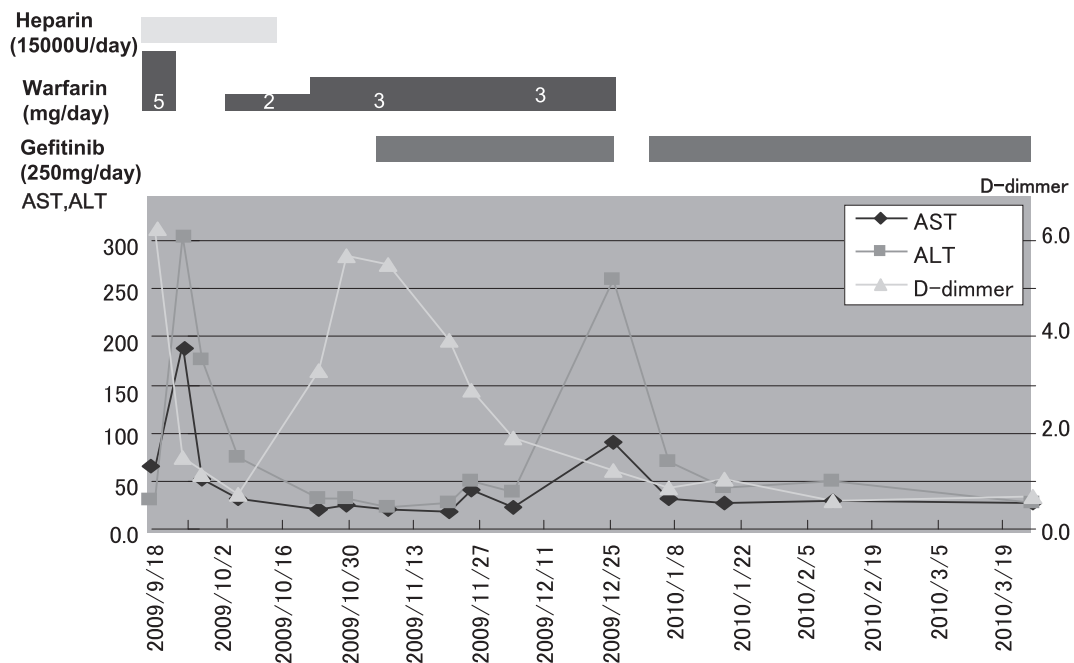


Fig. 3 Clinical course

喫煙歴：20本/日×35年。

現病歴：2008年8月検診にて胸部異常陰影を指摘され、当院呼吸器外科を精査加療目的で受診した。胸部コンピューター断層（CT）写真上、左S⁴に腫瘤を認め、気管支鏡検査で腺癌、臨床病期IB期（T2N0M0）と診断されたが、術中に肉眼的胸膜播種を認めた。2009年8月に胸部CT写真上、縦隔リンパ節の増大を認め再発と診断したが、治療開始前の胸部CT写真で右肺動脈に血栓を認め、肺血栓塞栓症が疑われ、緊急入院となった。

入院時現症：身長168.4cm、体重74.2kg、体温36.4℃、血圧121/81mmHg、脈拍86拍/分、経皮的動脈血酸素飽和度97%（室内気）、意識清明、表在リンパ節触知せず。左胸部に手術創あり。他、胸腹部及び神経学的に特記すべき異常所見を認めず。右下肢に軽度自発痛を認めたが、皮膚の変色、浮腫は認めなかった。

入院時検査所見：LDH 239IU/L、ALT 37IU/mlと軽度上昇しているほか、凝固能検査ではD-ダイマーが6.25μg/ml、FDPが14.84μg/mlに上昇していた。血液ガス分析では、動脈血酸素分圧（PaO₂）は室内気で68.1mmHgとやや低下していた。

画像所見：胸部単純レントゲン写真では、術後の変化以外、明らかな異常所見は認めず。胸部CT写真では、縦隔リンパ節の腫大（Fig. 1a）と、右肺動脈血栓を認めた（Fig. 2a, 2b）。心エコー検査では、右心負荷所見はなく、左房内血栓は認めなかった。肺血流シンチグラムは、非特異的な所見のみを示した。入院時の下肢静脈エコーで、右下肢ヒラメ静脈内に血栓を認めた。入院後経

過（Fig. 3）：入院当日より、ヘパリン15,000単位/日とワーファリン5mg/日による抗凝固療法を開始した。11日後の胸部CT写真上、血栓は明らかに縮小していたが（Fig. 2c, 2d）、肝機能異常を認めたためワーファリンを一時休業し、肝機能改善後に少量から再開した。約3週間後の胸部CT写真では血栓は増大傾向を認めた（Fig. 2e, 2f）。手術検体にて、上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子のExon21にL858R変異を認めたため、ゲフィチニブによる治療を開始した。ゲフィチニブ投与開始後より著明にD-ダイマーは低下したが、6週間後、再び肝機能異常が出現したため、ゲフィチニブおよびワーファリンの両薬剤を一時休業した。B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルスは陰性で、アルコール、その他の薬剤性肝機能異常は否定的であり、ワーファリンによる肝機能異常と診断した。経過中も非常に全身状態は良好で、肺血栓塞栓症による症状は認められず、ゲフィチニブのみを再開した。2カ月後の胸部CT写真では縦隔リンパ節は著明に縮小し、動脈内血栓もほぼ消失した（Fig. 1b, 2g, 2h）。D-ダイマーも正常範囲内に低下し、血液ガス分析も、pH 7.393、PaO₂（室内気）も74.0mmHgと改善し、下肢静脈血栓も消失した。ゲフィチニブ内服開始後10カ月経過し、現在も内服を継続しているが、肝機能異常は出現せず、腫瘍の再燃及び血栓の再発も認めていない。

考 察

がん患者における血栓発生の頻度は1～11%で、消化

器癌、脳腫瘍、血液系悪性疾患、肺癌に多い^{3)~5)}。肺癌症例では約3%に血栓の合併を認め、組織型では腺癌で最も多い。抗がん剤あるいは放射線治療中の症例や進行例、手術後、高齢者では更に危険率が高まるとされており、血栓症と悪性腫瘍が併発した場合、血栓症の治療と悪性腫瘍の治療のどちらを優先するか問題になることがある^{6)~8)}。一般的な細胞障害性抗がん剤では、血栓の危険率が高まるが、ゲフィチニブでは3,322例の特別調査において血栓症の報告はなく、血栓が原因となりうる(血栓の合併は不明)脳梗塞、心筋梗塞なども0.03%程度と稀であったため、本例ではゲフィチニブを先行投与した。ワーファリンとゲフィチニブの併用は、プロトロンビン時間国際標準比を上昇させることが報告されており、厳密な管理が必要である⁹⁾。本症例のような、ゲフィチニブとワーファリンの併用による肝機能障害についての報告はないが、注意が必要である。がん患者ではワーファリンの効果が乏しく、ワーファリン維持療法中にも約1/3の患者で再発や出血の副作用を認める¹⁰⁾¹¹⁾。本症例では肺血栓塞栓症の治療を先行して開始したが、ワーファリンによる肝障害が出現したため継続できず、更に肺血栓塞栓症の治療効果も芳しくなかったため、ゲフィチニブによる抗がん剤治療を開始した。その結果、肺癌のリンパ節転移は著明に縮小し、これと平行して血栓症も消失した。臨床経過から、凝固能亢進の要因であった肺癌にゲフィチニブが奏効したことにより、凝固能亢進状態が改善し、血栓が消失したと考えられた。

肺血栓塞栓症を認めた場合、本症例のように肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドラインに従い¹²⁾、抗凝固療法で肺血栓塞栓症の治療を行うことが優先されるが、悪性腫瘍合併症例では、最も死亡の原因となる基礎疾患の治療を行うことも大切であり、治療のタイミングを逸することのないよう注意する必要がある。臨床医は臨床症状、全身状態、臨床経過などを十分考慮したうえで、化学療法をいつ開始すべきかを総合的に判断することが重要である。

引用文献

1) Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris. Vol3. London :

New Sydenham Society, 1865; 695—727.

- 2) 杉野圭史, 磯部和順, 菊池 直, 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—156.
- 3) 原 信之, 古藤 洋, 桑野和善. 血栓動静脈疾患の病態 悪性腫瘍. 日本臨床 1999; 57: 1648—1652.
- 4) Naschitz JE, Yeshrun D, Lev LM. Thromboembolism in cancer. Changing Trends. Cancer 1992; 71: 1384—1390.
- 5) Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, et al. Cancer and venous thromboembolism. Am Heart J 1996; 132: 850—855.
- 6) Chew HK, Davies AM, Wun T, et al. The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. J Thromb Haemost 2008; 6: 601—608.
- 7) Blom JW, Osanto S, Rosendaal FR. The risk of venous thrombotic event in lung cancer patients; higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. J Thromb Haemost .
- 8) Li G, Lu WX, Wang C. Pulmonary embolism in cancer: clinical analysis of 60 cases. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 2009; 31: 550—553.
- 9) Arai S, Matsufuji H, Nishii Y, et al. Effect of Gefitinib on warfarin antithrombotic activity. Int J Clin Oncol 2009; 14: 332—336.
- 10) Hutten BA, Prins MH, Gent M. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. J Clin Oncol 2000; 18: 3078—3083.
- 11) Prandoni P, Lensin AW, Piccioli A. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002; 100: 3484—3488.
- 12) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. Medical Front International, 東京, 2004.

Abstract**A case of adenocarcinoma of the lung with a pulmonary thromboembolism which improved with gefitinib**

Noriko Yanagitani, Atsushi Horiike, Keita Kudo, Fumiyoshi Ohyanagi,
Makoto Nishio and Takeshi Horai
Japanese Foundation for Cancer Research, Thoracic Oncology Center

A 56-year-old man was admitted, and was given a diagnosis of adenocarcinoma of the lung (T2N0M0, clinical stage IB), but pleural dissemination was found during surgery. A computed tomography (CT) scan 10 months after surgery revealed enlargement of the mediastinal lymph nodes and a thrombus in the pulmonary artery. Although the patient was immediately given warfarin and heparin, the warfarin was discontinued due to liver dysfunction, and the thromboembolism in his pulmonary artery recurred. The epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation investigation of the surgical specimen revealed an EGFR point mutation at exon 21 (L858R). Gefitinib treatment was started and his levels of plasma D-dimer immediately decreased. The mediastinal lymph nodes shrank, and the thrombus in the pulmonary artery had disappeared on a CT scan 2 months after gefitinib treatment. Tumor regression was observed, and no recurrence of the pulmonary embolism was found 10 months after gefitinib treatment. Gefitinib was therefore a very effective treatment not only for lung cancer, but also for pulmonary embolism due to lung cancer.