

## ●症 例

## ニボルマブで治療を行ったTrousseau症候群合併肺腺癌の1例

藤田 浩平 中尾 心人 荒川 総介  
酒井 祐輔 鈴木 悠斗 村松 秀樹

要旨：症例は59歳男性。20XX-1年5月に頸部リンパ節腫大にて当院紹介。胸部CTにて左肺上葉結節影、頸部および縦隔リンパ節腫大を認め、左後頸部リンパ節生検にて肺腺癌と診断。同年6月からカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) + ペメトレキセド (pemetrexed : PEM) 併用療法、のちにPEM単剤療法にて治療を行った。同年11月に脳梗塞を発症し、肺腺癌によるTrousseau症候群と診断。ヘパリン (heparin) 皮下注射を行いつつ20XX年1月からニボルマブ (nivolumab) を開始し、約11ヶ月間にわたり病勢コントロールができた。Trousseau症候群は予後不良との報告が多く、貴重な症例と考え報告する。

キーワード：Trousseau症候群、ニボルマブ、肺腺癌

Trousseau syndrome, Nivolumab, Lung adenocarcinoma

## 緒 言

Trousseau (トルソー) 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定義されている<sup>1)</sup>。Cestariらの検討では、担癌患者に脳梗塞を発症した際の生存期間の中央値は4.5ヶ月であり<sup>2)</sup>、予後不良とされている。

ニボルマブ (nivolumab) はわが国では2015年12月から非小細胞肺癌にも適応拡大され使用されているが<sup>3)</sup>、我々が検索した範囲ではTrousseau症候群合併肺癌での治療経験の報告はない。今回我々は、Trousseau症候群を合併した肺腺癌において、ニボルマブを使用し長期にわたり病勢コントロールできた症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：59歳，男性。

主訴：頸部リンパ節腫大。

既往歴：クモ膜下出血，高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：30本/日×約25年間。

飲酒歴：機会飲酒。

現病歴：20XX-1年5月，左頸部リンパ節腫大で当院初診。胸部CTで左上葉結節影，多発性の縦隔リンパ節腫大，心嚢水貯留を認めた。左後頸部リンパ節生検にて腺癌細胞を認め，免疫組織学的にはTTF-1およびnapsin Aが陽性であり，肺原発と診断した。Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異およびechinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase (EML4-ALK) 融合遺伝子は陰性であった。後に測定したprogrammed cell death-ligand 1 (PD-L1) のtumor proportion score (TPS) は60%であった。全身精査の結果，臨床病期はcT1aN3M1b (LYM, OTH), Stage IV (TNM第7版)であった。癌性心膜炎による心タンポナーデを発症し，心嚢ドレナージ術後に20XX-1年6月からカルボプラチン (carboplatin : CBDCA) + ペメトレキセド (pemetrexed : PEM) による化学療法を開始した。原発巣の縮小を認めpartial response (PR) であり，その後PEM単剤療法に移行していた20XX-1年11月に左上下肢脱力を自覚し予定外受診，入院となった。

入院時現症：身長173cm，体重79kg，体温35.7℃，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 97% (室内気)，血圧142/86mmHg，脈拍86回/分・整。胸部聴診にて呼吸音清，心音整。左口角下垂と左上下肢の不全麻痺を認めた。

入院時血液検査所見 (表1)：血算検査で血小板は6.6×10<sup>4</sup>/μLと低下を認め，血液凝固検査ではD-dimer 16μg/mL，FDP 62.9μg/mLと線溶系マーカーの増加を認めた。腫瘍マーカーはCYFRA 17.5ng/mLと上昇を認めた。

胸部単純CT (図1A, B)：左肺上葉の結節影は縮小していたが，新たに左腋窩リンパ節腫大を認めた。

連絡先：中尾 心人

〒498-8502 愛知県弥富市前ヶ須町南本田396

JA愛知厚生連海南病院呼吸器内科

(E-mail: kokoro1979@gmail.com)

(Received 31 Mar 2018/Accepted 6 Jul 2018)

表1 入院時血液検査所見

Hematology		Biochemistry	
WBC	5,800/ $\mu$ L	TP	7.3 g/dL
Neutro	57.2 %	Alb	4.1 g/dL
Lymph	28.4 %	T-bil	0.8 mg/dL
Mono	12.2 %	AST	38 U/L
Eos	1.9 %	ALT	19 U/L
Baso	0.3 %	$\gamma$ -GTP	48 U/L
RBC	$445 \times 10^4$ / $\mu$ L	LDH	513 U/L
Hb	14.2 g/dL	ALP	168 U/L
Plt	$6.6 \times 10^4$ / $\mu$ L	BUN	21.1 mg/dL
Blood coagulation test		Cre	0.86 mg/dL
APTT	26.7 sec	Na	139 mmol/L
PT	13.3 sec	K	3.9 mmol/L
PT-INR	1.12	Cl	103 mmol/L
Fib	140 mg/dL	Ca	10 mg/dL
FDP	62.9 $\mu$ g/mL	CRP	0.47 mg/dL
D-dimer	16 $\mu$ g/mL	Tumor marker	
		CEA	4.4 ng/mL
		CYFRA	17.5 ng/mL

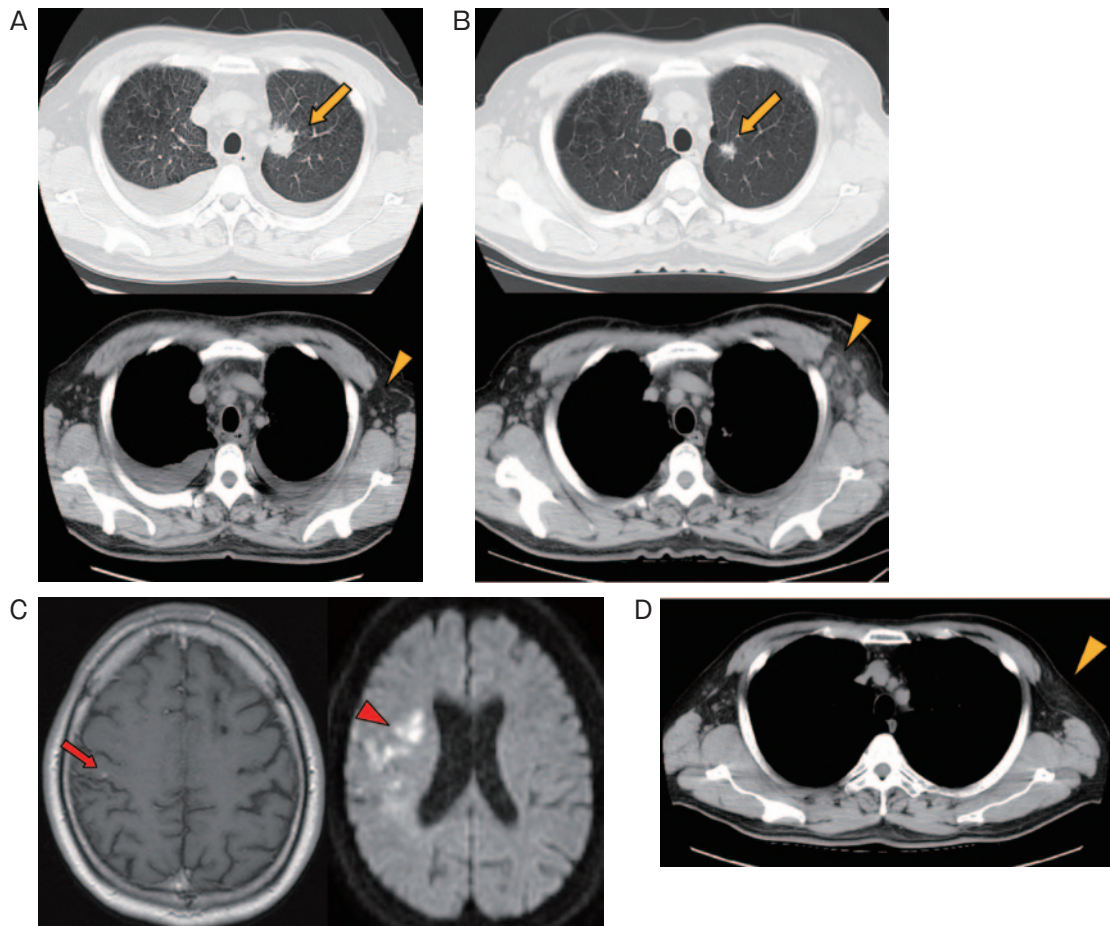


図1 画像所見. (A) 初診時および (B) 入院時胸部CT. 左肺上葉の結節影は縮小していたが (矢印), 新たに左腋窩リンパ節腫大を認めた (矢頭). (C) 入院時頭部MRI. 造影MRIでは脳転移を疑う所見は右頭頂葉に1mm大1ヶ所だけであった (赤矢印). 拡散強調画像では右中大脳動脈領域に多発の高信号域を認めた (赤矢頭). (D) ニボルマブ治療中の胸部単純CT. 左腋窩リンパ節の縮小を得た (矢頭).

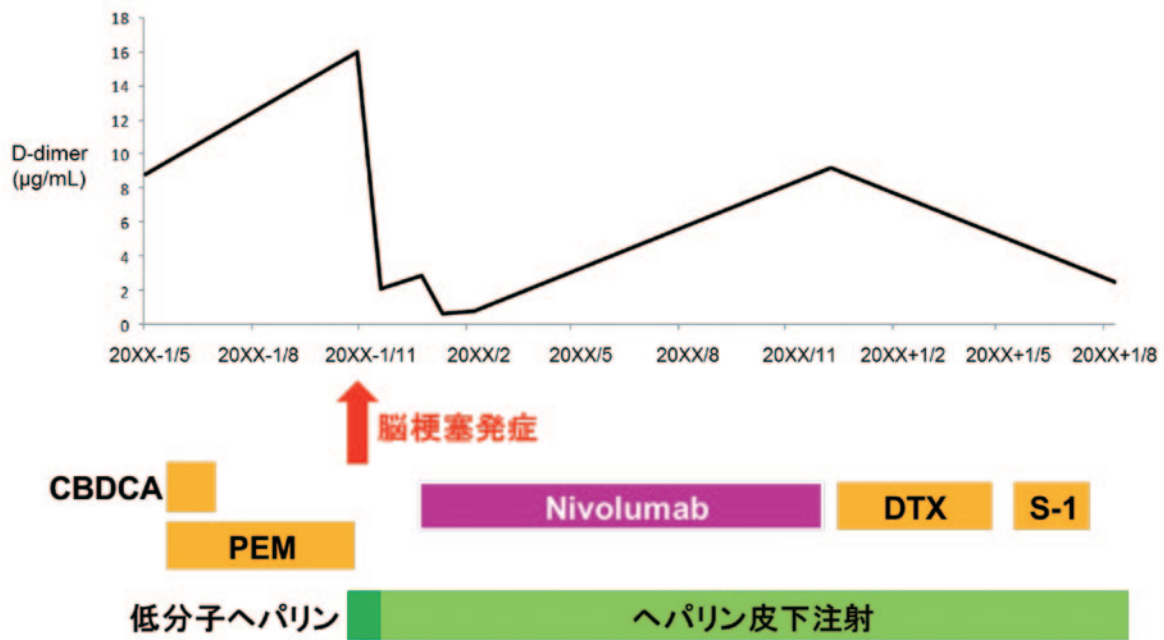


図2 臨床経過. 当院初診時からの治療とD-dimer値の推移を示した. CBDCA: carboplatin, PEM: pemetrexed, DTX: docetaxel, S-1: tegafur-gimeracil-oteracil.

頭部MRI (図1C): 造影MRIでは脳転移を疑う所見は右頭頂葉に1mm大1ヶ所だけであった. 一方, 拡散強調画像では右中大脳動脈領域に多発の高信号域を認めた.

臨床経過 (図2): 入院後の精査にて, 12誘導心電図は正常洞調律であり, 心臓超音波検査および頸部血管超音波検査では脳梗塞の原因となるような血栓の所見は認めなかった. これまでの経過や入院後の精査結果から肺癌に合併したTrousseau症候群と診断した. 低分子ヘパリン (6,000単位/日) の投与を開始し麻痺症状の改善を得た. 低分子ヘパリンはヘパリン (30,000単位/日) の皮下注射に変更し, 抗凝固療法を継続しつつ第26病日に退院した. 20XX年1月からニボルマブによる治療を開始し, 左腋窩リンパ節の縮小を認めPRであった (図1D). その後, 右腋窩および腹腔内リンパ節の腫大でprogressive disease (PD) と判定されるまで計23コース投与した. ヘパリンの皮下注射はニボルマブ投与中やその後のドセタキセル (docetaxel: DTX) など後治療中も継続した. 20XX+1年9月に肺癌の進行により死去されたが, 脳梗塞の再発は認めなかった.

## 考 察

Trousseau症候群は悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進によって脳梗塞を引き起こす病態であり, 担癌患者に脳梗塞を発症した場合の生存期間中央値は4.5ヶ月で予後不良と報告されている<sup>1)2)</sup>. 本症例ではヘパリンの皮下注射を行いつつニボルマブ治療を行うことで長期的に病勢を

コントロールすることができた.

腫瘍による凝固活性化の機序は複雑で十分には解明されていないが, ①腫瘍細胞が単球やマクロファージを刺激して炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ ) を産生しトロンボモジュリンを抑制することで, プロテインCを介した線溶系を抑制する機序, ②腫瘍細胞が産生するcancer procoagulantが第X因子を活性化し凝固を促進する機序, ③腫瘍細胞や腫瘍細胞が刺激した単球やマクロファージから産生されるtissue factorが外因系凝固経路を促進する機序などが考えられている<sup>4)</sup>. Trousseau症候群を起こした悪性腫瘍について, 原発巣は肺癌が30%程度を占め, その他には乳癌や子宮癌などの婦人科腫瘍が多いとされている<sup>2)5)</sup>. また組織型別では腺癌が最も多いと報告されている<sup>6)</sup>. 本症例は肺原発の腺癌であり, Trousseau症候群の合併という点からは比較的頻度の高い原疾患と考えられた.

Trousseau症候群では原疾患に対する治療と抗凝固療法が必要である<sup>7)</sup>. わが国においても原疾患に対する化学療法により病勢を制御できたTrousseau症候群併発肺癌の報告例が複数みられるが<sup>8)~10)</sup>, いずれも細胞傷害性抗腫瘍剤や分子標的治療薬の効果によるものであり, ニボルマブをはじめとする免疫チェックポイント阻害剤による報告は本症例が初めてであり, 貴重な症例と思われる. ニボルマブはわが国では2015年12月から非小細胞肺癌に適応拡大された抗programmed cell death-1 (PD-1) 抗体であり, 非扁平上皮非小細胞肺癌での奏効率は約20%,

全生存期間中央値は12.2ヶ月と報告されている<sup>3)11)</sup>。本症例でもPRを得た。

Trousseau症候群に対する抗凝固療法はヘパリンが第一選択であり<sup>12)</sup>、特に低分子ヘパリンが有用であるとされている<sup>13)</sup>。本症例においても入院中は低分子ヘパリンを使用し、退院後はヘパリンの皮下注射を継続していた。ヘパリンの皮下注射を継続できたことやニボルマブ治療などが奏効したこともあり、脳梗塞の再発を認めず長期の生存を得ることができたと思われる。近年、癌関連静脈血栓塞栓症に対して直接作用型経口抗凝固薬のエドキサバン (edoxaban) が低分子ヘパリンと同等の効果が望めるとの報告もあり<sup>14)</sup>、今後さらなる知見の集積が望まれる。

今回我々は、ニボルマブで治療を行ったTrousseau症候群合併肺腺癌の1例を経験した。同様の症例での治療方針については、今後さらなる症例の集積および検討が必要と考えられた。

謝辞：本症例の診療をともに担当していただいた名古屋市立大学病院呼吸器・免疫アレルギー内科の曾根一輝先生および黒川良太先生に深謝いたします。

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) 内山真一郎, 他. 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.
- 2) Cestari DM, et al. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. Neurology 2004; 62: 2025-30.
- 3) 井上 彰, 他. 肺癌の化学療法の進歩と予後の改

善. 日内会誌 2016; 105: 997-1003.

- 4) 佐藤隆博, 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. Ther Res 2004; 25: 1236-9.
- 5) Chaturvedi S, et al. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? Stroke 1994; 25: 1215-8.
- 6) 渡邊雅男, 他. 担癌患者における脳梗塞の臨床的特徴: 凝血学的マーカーの有用性. 脳卒中 2006; 28: 351-9.
- 7) 内山真一郎. トルソー症候群. 日内会誌 2008; 97: 1805-8.
- 8) 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. 日呼吸会誌 2013; 2: 556-61.
- 9) 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. 日呼吸会誌 2016; 5: 3-7.
- 10) 藤田純一, 他. 原疾患の治療がTrousseau症候群に奏効した肺腺癌の2例. 日呼吸会誌 2017; 6: 13-7.
- 11) Borghaei H, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-39.
- 12) Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. Blood 2007; 110: 1723-9.
- 13) Kakkar AK, et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). J Clin Oncol 2004; 22: 1944-8.
- 14) Raskob GE, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. N Engl J Med 2018; 378: 615-24.

**Abstract****A case of lung adenocarcinoma associated with Trousseau syndrome  
successfully treated with nivolumab therapy**

Kohei Fujita, Makoto Nakao, Sosuke Arakawa,  
Yusuke Sakai, Yuto Suzuki and Hideki Muramatsu  
Department of Respiratory Medicine, Kainan Hospital Aichi Prefectural  
Welfare Federation of Agricultural Cooperatives

A 59-year-old man was referred to our hospital because of cervical lymphadenopathy. Chest-computed tomography showed a nodular shadow on the left upper lobe of the lung, and cervical and mediastinal lymphadenopathy. Biopsy specimens from the left posterior cervical lymph node revealed adenocarcinoma of the lung. He was treated with carboplatin with pemetrexed followed by pemetrexed alone for six months. However, cerebral infarction occurred, and he was diagnosed with Trousseau syndrome associated with lung adenocarcinoma. He received anticoagulation with heparin by subcutaneous injection and nivolumab monotherapy for 11 months. Although Trousseau syndrome is associated with a poor prognosis, the administration of heparin and nivolumab was successful in controlling the condition in this particular case.