

●症 例

ループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群を
合併した肺扁平上皮癌の1例

大平 悠美^{a,b} 井上 幸久^b 遠藤 智^c
竹山 裕亮^b 近藤 信幸^b 神 靖人^b

要旨：症例は65歳，男性．咳嗽・労作時呼吸困難のため当院を受診した．胸部CTで左肺上葉腫瘤を認め，肺扁平上皮癌cT4N3M1c Stage IVBと診断した．同時に血液検査でPTとAPTTの著明な延長を認めた．ループスアンチコアグラント陽性かつプロトロンビン活性低下を認めたことから，ループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群 (lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome : LAHPS) と診断した．その後化学療法が開始され，PTかつAPTTは肺扁平上皮癌の病勢と相関を認めた．LAHPSは腫瘍随伴症候群として肺扁平上皮癌に合併することがある．

キーワード：ループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群，肺扁平上皮癌，腫瘍随伴症候群
Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS),
Squamous cell lung carcinoma, Paraneoplastic syndrome (PNS)

緒 言

ループスアンチコアグラント (lupus anticoagulant : LA) は，リン脂質および関連複合体に対するインヒビターであり，活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time : APTT) の延長や凝固因子活性の低下などの見かけ上の変化を引き起こす．抗リン脂質抗体症候群で知られるように血栓症に関係する¹⁾が，稀にプロトロンビン活性低下による出血傾向を伴い，ループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症症候群 (lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome : LAHPS) と称される．LAHPSでは，LAによる血栓傾向に加えてしばしば軽症から重症の出血傾向を合併する²⁾．約90%で基礎疾患を認め，感染症罹患後の小児や全身性エリテマトーデスなどの膠原病との合併が多い²⁾³⁾．悪性腫瘍での合併例も報告されているが，固形癌における報告はなく，貴重な症例と考え報告する．

症 例

患者：65歳，男性．
主訴：咳嗽，労作時呼吸困難．
現病歴：20XX-1年12月頃より咳嗽と労作時呼吸困難が出現した．近医を受診し，左肺門部に腫瘤影を認めたため，20XX年1月に当院に紹介となった．
既往歴：双極性障害．
生活社会歴：喫煙歴40本/日 (20~65歳)．
内服薬：オランザピン (olanzapine)．
身体所見：SpO₂ 96% (室内気)，体温37.7℃，血圧117/73mmHg，脈拍数120回/分．結膜に貧血・黄疸なし．口腔内出血なし．左胸部で呼吸音減弱．心雑音なし．体幹，四肢に紫斑なし．
初診時検査所見 (Table 1)：白血球数およびCRPの上昇を認めた．腫瘍マーカーの上昇は認めなかった．凝固系検査ではプロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin time-international normalized ratio : PT-INR) とAPTTの著明な延長を認めた．胸部CTでは左肺上葉から主気管支内腔に突出する腫瘤影を認め，左肺門および縦隔リンパ節の腫大を認めた．

臨床経過：抗凝固薬の内服はなく，まず凝固異常の精査を行った．PT-INRおよびAPTTの延長を認め，易出血性と考えられたが出血症状は認めなかった．希釈ラッセル蛇毒時間を用いたLAテストは陽性であった．患者血漿と正常血漿を混合後に測定し，APTTの補正効果を

連絡先：大平 悠美

〒238-8558 神奈川県横須賀市米が浜通1-16

^a横須賀共済病院呼吸器内科

^b平塚共済病院呼吸器内科

^c東京医科歯科大学呼吸器内科

(E-mail: ohira.ykh@gmail.com)

(Received 23 Feb 2022/ Accepted 4 Apr 2022)

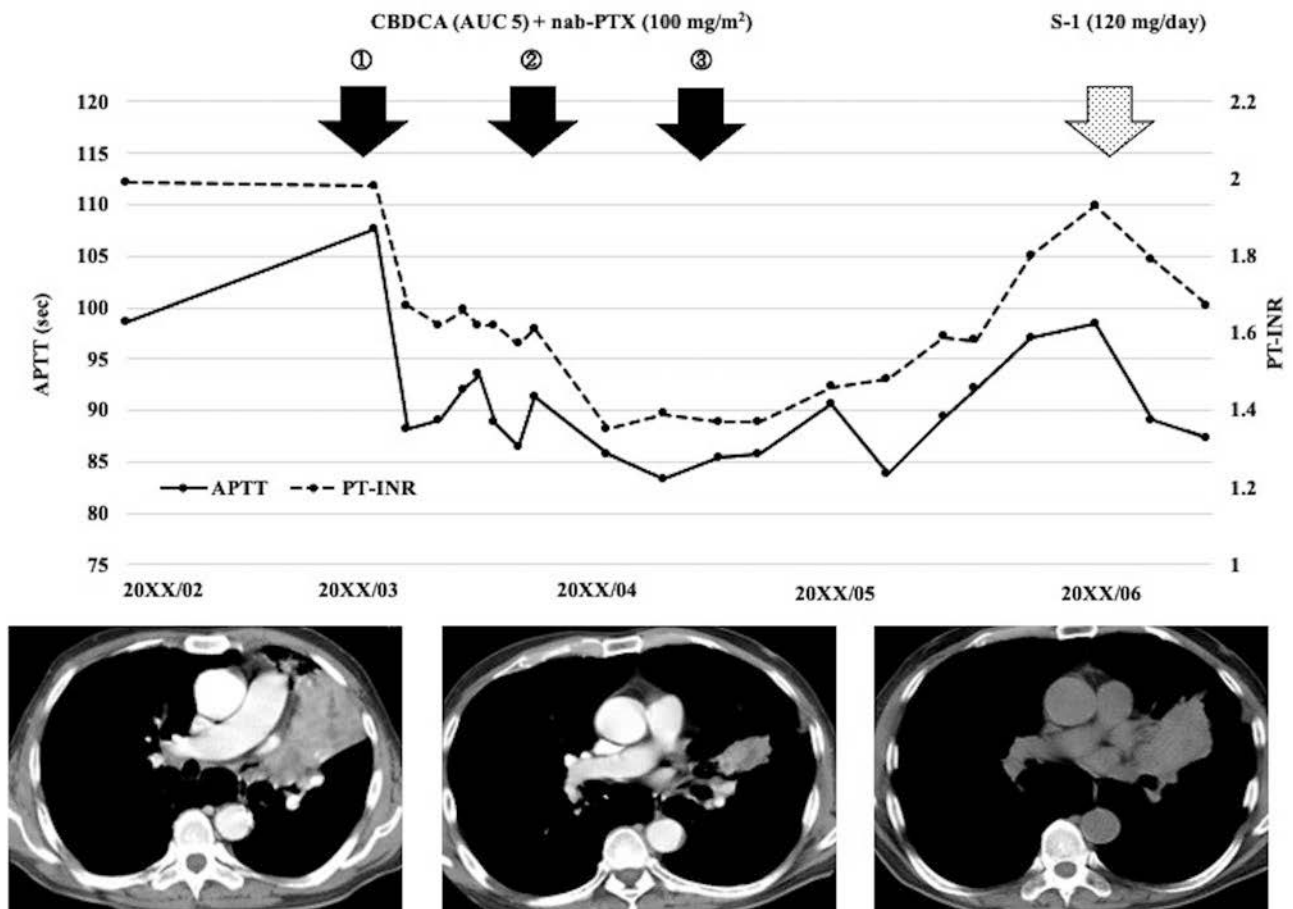


Fig. 2 Clinical course of the patient. CBDCA: carboplatin, AUC: area under the concentration-time curve, nab-PTX: nab-paclitaxel, S-1: tegafur/gimeracil/oteracil, PT-INR: prothrombin time-international normalized ratio.

小とともに、PT-INR、APTTは緩徐に短縮し、第Ⅱ因子活性は59%から78%に改善した。3コース目施行後に腫瘍増大とともにPT-INR、APTTは再度延長傾向となった。2次治療として20XX年6月からテガフル・ギメラシル・オテラシル (tegafur/gimeracil/oteracil : S-1)を開始し、腫瘍の縮小とともに再びPT-INR、APTTは短縮した (Fig. 2)。経過中に出血や血栓症の合併は認めなかった。

考 察

LAHPSは (1) LA陽性と (2) プロトロンビン活性低下により定義される⁴⁾。LAによる血栓傾向に加え、プロトロンビンに対するクリアランス抗体がプロトロンビンと複合体を形成し、プロトロンビン量が低下することで出血傾向をきたす⁵⁾。LAHPSの89%に出血症状を認め、第Ⅱ因子活性が10%未満の場合では大出血を呈する可能性があるが、一般的に予後は良好である²⁾⁶⁾⁷⁾。LAHPSでは、APTTはLAにより見かけ上延長し、PT-INRはプロトロンビン量の低下によって延長する。PT-INRおよび

APTTの両方が延長する場合、一般的に第Ⅴ、Ⅹ因子などの共通系因子の活性低下やビタミンK欠乏、肝不全、播種性血管内凝固による凝固因子の減少が鑑別として挙げられる。本症例では複数の凝固因子活性の低下を認めたが、肝障害はなく、血小板数やD-dimer値は正常であった。PIVKA-IIも正常であり、凝固因子インヒビターが原因と考えたが、APTTのクロスミキシング試験では凝固因子インヒビターではなく、LAの存在が示唆された。LAでは、内因系凝固因子の活性は見かけ上低下し、内因系凝固因子に対するインヒビターの活性が偽陽性となることがある⁴⁾。そのため、LAHPSではさまざまな血液凝固系の検査異常に加えて多くは出血症状を伴うことから、後天性血友病などの凝固因子インヒビターによる凝固異常との鑑別が困難である。複数の凝固因子インヒビターが陽性となる場合、凝固因子に対する中和抗体のみを測定するベセスダ法では鑑別困難であり、目的凝固因子に結合する免疫グロブリンのすべてを検出するELISA法が有用である。本症例でもELISA法による第Ⅱ因子インヒビターである抗プロトロンビン抗体および第Ⅷ因子

インヒビターの測定がLAHPSの診断に有用であった⁴⁾。LAHPSは、感染症罹患後の小児や膠原病に罹患した若年女性での合併が多い稀な疾患であるが、近年高齢者での報告もされており、抗凝固薬による修飾、無症候性や凝固異常の程度が軽度であるなどの理由で精査を行っていない症例の存在が推測される。

一方、肺癌において腫瘍随伴症候群 (paraneoplastic syndrome: PNS) として、血液凝固異常を合併することがある。一般的にTrousseau症候群など凝固亢進による塞栓症を合併することが多いが、逆に後天性血友病や特発性血小板減少性紫斑病など出血傾向を伴う合併症も報告されている⁸⁾⁹⁾。これまでLAHPSを合併した悪性腫瘍として悪性リンパ腫、多発性骨髄腫の報告がされているが、肺癌に合併した報告はない²⁾¹⁰⁾¹¹⁾。LAHPSの基礎疾患としての感染症については、小児においてウイルス感染症罹患後に一過性に発症する報告が多く、本症例では初診から1ヶ月以上経過しても凝固異常は増悪しており、炎症反応上昇も腫瘍性と考えられたことから感染症に伴う影響は否定的と考えた。また、抗核抗体は80倍であったが、膠原病を示唆する特異的な全身症状や血液検査所見を認めなかった。今回ELISA法で抗プロトロンビン抗体がIgMのみ陽性であったことは肺癌の進行によりLAHPSを発症した可能性が示唆され、肺癌の病勢とPT-INRおよびAPTT値の変動が相関していることも併せて、本症例では肺癌に伴うPNSとしてLAHPSを合併した可能性が考えられた。

感染を契機に発症したLAHPSは無治療で軽快する症例が多いが、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患合併例では基礎疾患の治療と同時に、抗プロトロンビン抗体の消失を目的として副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、大量免疫グロブリン療法が治療に用いられる³⁾¹²⁾。副腎皮質ステロイドが約80%で有効とされるが、凝固異常の改善には1ヶ月程度の時間を要する²⁾。また、出血時の迅速な補正法として新鮮凍結血漿やビタミンKが有効との報告もある²⁾。一方、治療後に血栓症を呈する症例も報告されており、出血症状を伴わない症例や固形癌など血栓傾向を有する症例では治療適応は慎重に判断する必要がある¹³⁾¹⁴⁾。

悪性腫瘍に合併したLAHPSの治療は確立されていないが、多発性骨髄腫合併例では化学療法により凝固異常が改善したと報告されている¹¹⁾。血液悪性腫瘍では原疾患の治療として副腎皮質ステロイドが用いられるが、原疾患の治療が凝固異常の改善に有効であった可能性がある¹⁰⁾¹¹⁾。本症例では出血症状はなく、第Ⅱ因子活性が59%と保たれていたことを考慮し、副腎皮質ステロイドの投与は行わず肺癌に対する化学療法を開始した。化学療法による腫瘍の縮小に伴い凝固異常が改善傾向となっ

たことから、肺癌に対する化学療法が凝固異常の改善に有用であったと考えられた。一方、腫瘍抗原と凝固因子に対する免疫交差性により自己抗体が産生されPNSを呈した可能性があり、免疫チェックポイント阻害薬は使用しなかった¹⁵⁾。以上より、肺癌において広汎な凝固異常を認めた場合にはLAHPSの可能性を考慮して詳細な凝固異常の精査を行うことが重要と考えられた。

肺扁平上皮癌に伴うPNSとして、LAHPSを合併した1例を報告した。悪性腫瘍に合併したLAHPSでは、出血症状の有無や第Ⅱ因子活性の程度に応じて原疾患の診断・治療を優先することが考慮されるが、報告は少なく、今後さらなる症例の蓄積が望まれる。

本論文の要旨は第247回日本呼吸器学会関東地方会(2021年11月、東京)で発表した。

謝辞: 本症例の臨床診断・治療に関し、ご協力いただいた岩手県立中部病院 家子正裕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申告なし。

引用文献

- 1) 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.
- 2) Mazodier K, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine* 2012; 91: 251-60.
- 3) Fujiwara K, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and immunoglobulin-A vasculitis: a report of Japanese sibling cases and review of the literature. *Rheumatol Int* 2019; 39: 1811-9.
- 4) Ieko M, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and similar diseases: experiences at a single center in Japan. *Int J Hematol* 2019; 110: 197-204.
- 5) Bajaj SP, et al. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood* 1983; 61: 684-92.
- 6) Kim JS, et al. Pulmonary hemorrhage in pediatric lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome. *Korean J Pediatr* 2014; 57: 202-5.
- 7) Mizumoto H, et al. Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 484-8.
- 8) Napolitano M, et al. Acquired haemophilia in cancer:

- a systematic and critical literature review. *Haemophilia* 2018; 24: 43-56.
- 9) Krauth MT, et al. Paraneoplastic autoimmune thrombocytopenia in solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81: 75-81.
 - 10) 小山大輔, 他. 濾胞性リンパ腫を背景に発症したループスアンチコアグラント低プロトロンビン血症候群. *臨血* 2020 ; 61 : 745-9.
 - 11) Hara Y, et al. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome in Bence-Jones protein κ -type multiple myeloma patient with phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody. *Ann Hematol* 2013; 92: 563-4.
 - 12) Pilia RK, et al. Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome associated with systemic lupus erythematosus in children: report of two cases and systematic review of the literature. *Rheumatol Int* 2018; 38: 1933-40.
 - 13) Vinet E, et al. Thromboembolism complicating the treatment of lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome. *J Rheumatol* 2006; 33: 2088-90.
 - 14) Fei X, et al. Clinical and prognostic significance of lupus anticoagulant measurement in patients with lung cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2017; 16: 1006-13.
 - 15) Manson G, et al. Worsening and newly diagnosed paraneoplastic syndromes following anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapies, a descriptive study. *J Immunother Cancer* 2019; 7: 337.

Abstract

A case of squamous cell lung carcinoma accompanied by lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome

Yumi Ohira^{a,b}, Yukihi Inoue^b, Satoshi Endo^c,
Hiroaki Takeyama^b, Nobuyuki Kondo^b and Yasuto Jinn^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Hiratsuka Kyosai Hospital

^cDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

A 65-year-old man was referred to our hospital because of cough and dyspnea on exertion. Chest computed tomography showed a mass on the left upper lobe. He was diagnosed with squamous cell lung carcinoma, cT4N3M1c Stage IVB. The laboratory findings revealed that prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) were prolonged. The lupus anticoagulant was identified and a decrease in prothrombin activity was observed. We reached a final diagnosis of lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS). Prolongation of PT and APTT was correlated with the progression of squamous cell lung carcinoma under chemotherapy. Therefore, LAHPS as a paraneoplastic syndrome may be complicated by squamous cell lung carcinoma.