

肺癌増悪時に特発性血小板減少性紫斑病を発症した 1 例

磯部和順¹・梁 英富²・杉野圭史¹・
名取一彦³・木村一博¹・倉石安庸³

要旨—— **背景**. 特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, 以下 ITP) は腫瘍随伴症候群として見られることがある. **症例**. 60 歳, 男性. 左上葉原発の扁平上皮癌 IIIB 期と診断されカルボプラチンとドセタキセルの併用療法を 3 コースと胸部同時放射線療法を行った. 最終抗癌剤投与後 28 日目に鼻出血を認め, 血小板数 3,000/ μ l を指摘された. 精査を行ったところ, 脳転移と多発肺転移が認められた. また, PA-IgG の上昇が認められ骨髄穿刺所見より ITP の合併と診断した. 副腎皮質ステロイド薬による治療を行ったが, 効果が得られないまま全身衰弱が進行し死亡された. **結論**. 化学療法後に ITP を発症した肺癌の 1 例を経験した. 本症例は増悪と同時期に ITP を発症したことから腫瘍随伴症候群によるものが考えられた. (肺癌. 2006;46:155-159)

索引用語—— 肺癌, 特発性血小板減少性紫斑病, 腫瘍随伴症候群

A Case of Lung Cancer Associated with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura

Kazutoshi Isobe¹; Hidetomi Ryo²; Keishi Sugino¹;
Kazuhiko Natori³; Kazuhiro Kimura¹; Yasuhiro Kuraishi³

ABSTRACT—— **Background**. Idiopathic thrombocytopenic purpura is a complication occurring rarely in patients with malignant tumors. **Case**. Stage IIIB squamous cell carcinoma of the lung was diagnosed in the left upper lobe of a 60-year-old man. He received three courses of chemotherapy (carboplatin and docetaxel) with concurrent thoracic radiation therapy. However, 28 days after the third course of chemotherapy, his platelet count decreased to 3,000/ μ l and he suffered nasal hemorrhage. Simultaneously, multiple metastatic lesions was recognized in the brain and both lungs. In addition, based on the increase of PA-IgG level and findings of bone marrow paracentesis idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) was diagnosed. Although, he was given corticosteroids for the treatment of ITP, the platelet count did not increase. He died following a decline in physical condition. **Conclusion**. We report a case of lung cancer associated with ITP after concurrent chemoradiotherapy. This is considered to occur due to paraneoplastic syndrome because ITP appeared at the same time as tumor recurrence. (*JJLC*. 2006;46:155-159)

KEY WORDS—— Lung cancer, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Paraneoplastic syndrome

東邦大学医療センター大森病院 ¹呼吸器内科, ³血液腫瘍科; ²大井中央病院.

別刷請求先: 磯部和順, 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科, 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1 (e-mail: kazutoshiisobe@aol.com).

¹Department of Respiratory Medicine, ³Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Toho University Omori

Medical Center, Japan; ²Oi Central Hospital, Japan.

Reprints: Kazutoshi Isobe, Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan (e-mail: kazutoshiisobe@aol.com).

Received October 6, 2005; accepted March 7, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura, 以下 ITP) は末梢血中の免疫学的機序で血小板破壊が亢進し血小板減少症を呈する後天性の疾患である。また ITP はしばしば悪性腫瘍を合併するとされる。^{1,2} 本邦で報告されている ITP 合併肺癌は ITP が肺癌発見以前に診断されている症例や肺癌と同時に診断された症例が大部分である。今回、肺癌増悪時に ITP を発症し腫瘍随伴症候群として発症したと考えられた 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：60 歳，男性。

主訴：鼻出血。

既往症：得記すべきことなし。

喫煙歴：20 本/日，40 年（1 年前より禁煙）。

現病歴：平成 13 年 12 月，左上葉原発の扁平上皮癌，臨床病期 IIIB 期 (T2N3M0) と診断されカルボプラチン (AUC 6, 640 mg/body) とドセタキセル (70 mg/m², 110 mg/body) の併用療法を 2 コースと 1 コース目の投与 2 日目より原発巣と縦隔リンパ節に対し同時胸部放射線併用療法 (総線量 60 Gy, 2 Gy×30 回) を行い partial response と判定されていた。平成 14 年 3 月 11 日より前コースと同用量で 3 コース目のカルボプラチンとドセタキセルを投与した。同コースでは投与 10 日目に Grade 2 の白血球減少 (2,400/μl) および，投与 8 日目に Grade 2 の血症板減少 (78,000/μl) が出現したが投与 15 日目には白血球数 4,700/μl，血小板数 120,000/μl まで回復を認めため退院した。しかし，投与 28 日目に鼻出血を主訴に来院し血小板数 3,000/μl を指摘された。化学療法による骨髄抑制を考え，数回の血小板輸血を行ったが改善が認められないため精査加療目的で入院となった。

入院時検査所見：身長 163 cm，体重 50 kg，体温 36.8 度，脈拍 110 回/分 整，血圧 136/82 mmHg，呼吸数 16 回/分，眼瞼血膜貧血なし，眼球血膜黄染なし，表在リンパ節触知せず，呼吸音 清，心雑音なし，両下肢に点状出血あり。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査では Hb 11.9 g/dl と軽度の貧血を認め，血小板数は 12,000/μl と著明な低下を認めた。白血球分画での幼弱細胞や赤芽球は認められなかった。生化学検査では明らかな異常は認められず，凝固系では APTT が 49.2 秒と軽度延長を認めたが disseminated intravascular coagulation (DIC) score は 4 点であり DIC は否定的であった。腫瘍マーカーは CYFRA が 7.0 ng/ml (正常値：≤3.5 ng/ml) と上昇を認めた。

胸部 X 線写真および CT (Figure 1, 2)：左 S³ の原発巣は瘢痕状となっているものの両肺には前回認められなかった小結節影を認めた。

頭部 MRI では左後頭葉に浮腫を伴った 2 cm 大の腫瘤を認めた。

自己抗体検査では抗血小板抗体は陽性であり，platelet associated IgG (PA-IgG) は 360 ng/10⁷ cells と上昇を認めた。抗核抗体，抗 DNA 抗体は陰性であり SLE などの膠原病は否定的であった。また，骨髄穿刺所見では血小板の付着に乏しい巨核球が多数認められた (Figure 3)。

3 系統の細胞には異形成は認められず，以上より ITP と診断した。

入院後経過 (Figure 4)：ITP と診断後，5 月 2 日よりプレドニゾン 50 mg/日の投与を行なった。しかし，血小板数は 10,000~20,000/μl にて推移し治療効果は認められなかった。5 月 8 日頃より鼻出血，血尿などの出血症状が認められ血小板輸血を行った。プレドニゾン 50 mg/日の効果が乏しかったことから 5 月 20 日よりメチルプレドニゾン 1,000 mg/日のステロイドパルス療法を 3 日間施行した。施行後，血小板数は一時的に 80,000/

Table 1. Laboratory Data on Admission

Haematology		Biochemistry		Blood coagulation	
RBC	3.45×10 ⁶ /μl	CRP	0.7 mg/dl	PT	11.5 sec.
Hgb	11.9 g/dl	Na	142 mM	APTT	49.2 sec.
PLT	12,000/μl	K	4.2 mM	Fbg	270 ng/dl
WBC	5.8×10 ³ /μl	Cl	103 mM	FDP	< 2.5 μg/dl
Retc	5.0%	TP	7.2 g/dl	Tumor maker	
Myelo	0.0%	Alb	4.1 g/dl	CEA	2.5 ng/ml
Meta	0.0%	T-BIL	0.6 mg/dl	CYFRA	7.0 ng/ml
Band	11.5%	BUN	10 mg/dl	Autoantibody	
Seg	80.5%	Cr	0.50 mg/dl	Antiplatelet Ab	positive
Lym	3.0%	GOT	16 U/l	PA-IgG	360 ng/10 ⁷ cells
Mono	5.0%	GPT	14 IU/l	Antinuclear Ab	negative
ELB/W	0/200	LDH	459 IU/l	Anti-DNA Ab	negative



Figure 1. Chest roentgenogram shows a mass at the left hilum and multiple nodular lesions in both lungs.

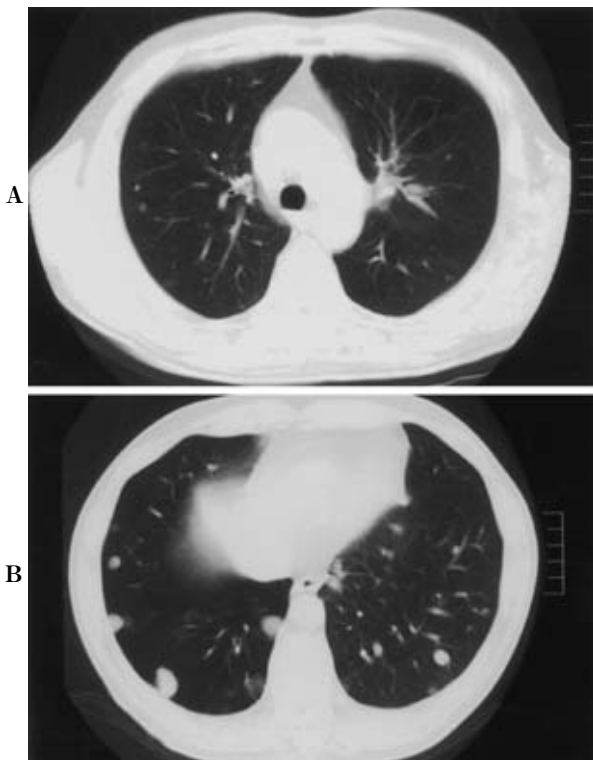


Figure 2. Computed tomogram of the chest shows a scar in left S³ (A) and multiple nodular lesions in both lungs (B).

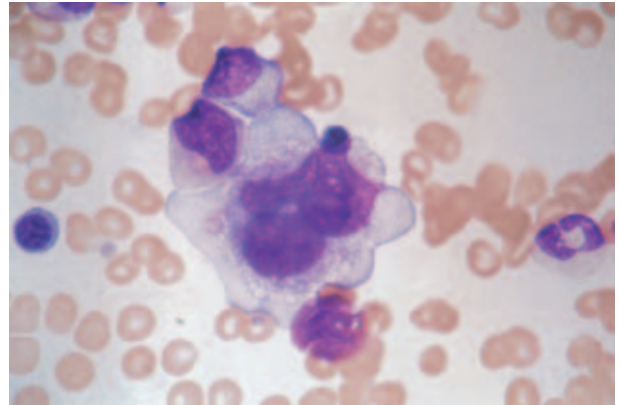


Figure 3. Smear specimen of bone marrow showed many megakaryocytes with a few platelets.

μ l 台まで改善を認めたが、その後5月23日に維持療法としてプレドニゾン 60 mg/日を投与したところ再び血小板数は 20,000/ μ l 前後までに低下を認めた。副腎ステロイド療法で十分な効果が得られないことから、免疫グロブリン大量療法および脾摘を考慮したが、担癌患者であり全身衰弱が著明であることから断念し緩和療法を行った。7月4日に全身衰弱が進行し死亡した。

考 察

ITP は抗癌剤などの骨髄抑制とは異なり、骨髄巨核球により血小板は産生されるものの、体内で産生された抗血小板抗体が血小板に結合し、その結果、血小板が脾臓を始めとする網内系に取り込まれ血小板減少を呈する疾患である。小児における ITP は 80% 以上に先行感染があって生じる予後良好な疾患である。^{1,2} しかし、ITP はしばしば悪性腫瘍を合併することが知られている。^{3,4} Ben-Yehuda による報告では悪性腫瘍の合併頻度は約 6% で、その内訳では自己免疫性疾患を合併するリンパ系増殖疾患が大部分を占め上皮性腫瘍の合併頻度は 2.7% と報告されている。³

我々が検索した限りでは、本邦での ITP 合併肺癌は自検も含めて 21 例報告されていた。そのうちの非手術施行例は 8 例であった (Table 2)。年齢は 60 歳から 80 歳で、性差は男性に多く認められ、組織型では扁平上皮癌 5 例、小細胞癌 2 例、腺癌 1 例であった。ITP の診断時期では肺癌発見以前に診断された症例が 3 例、肺癌と同時に診断された症例が 1 例、肺癌の治療中に診断された症例は 4 例であった。内訳は放射線療法中が 2 例であり、化学療法中は 2 例であった。治療では免疫グロブリン大量療法や副腎皮質ステロイド薬が使用されていた。ITP に悪性腫瘍を合併した症例は ITP 単独例に比べて副腎ステロイド薬が効き難いことが報告されており、⁴ ステ

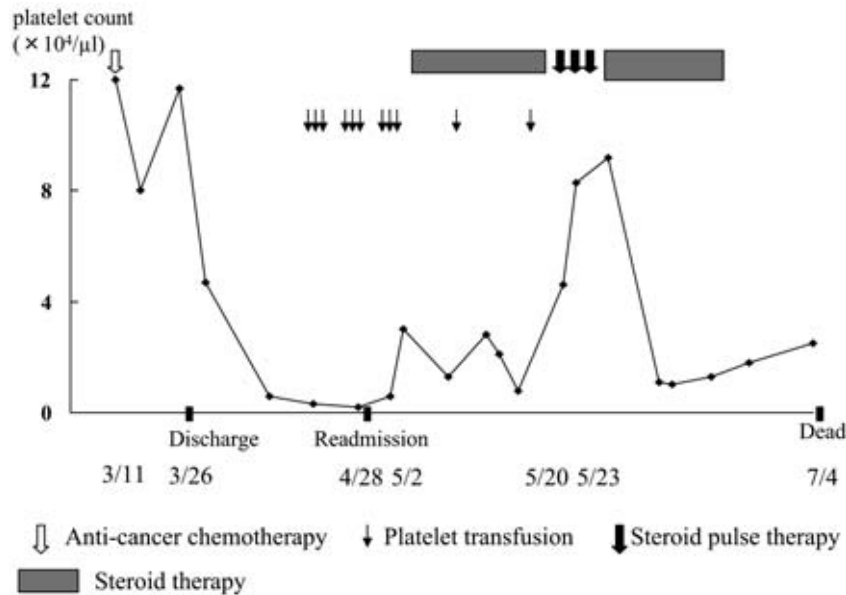


Figure 4. The time course of platelets counts and each treatment.

Table 2. Cases of Lung Cancer with ITP Reported in the Japanese Literature

Author (year)	Age, Sex	Histology	Therapy of LK	Diagnosis of ITP	Therapy of ITP	Effect of steroid	Outcome
Kanai (1986)	74, M	Squamous	Radiotherapy	Before LK diagnosis	Steroid	Non-effective	Dead
Nomura (1994)	63, M	Small	Chemotherapy	Before LK diagnosis	HIVG	—	amelioration
Andou (1994)	75, M	Squamous	Radiotherapy	During radiation	Steroid	Effective	amelioration
Maeno (1997)	80, M	Squamous	Radiotherapy	Before LK diagnosis	HIVG danazol + vincristin	—	Dead
	70, M	Small	Chemoradiotherapy	LK diagnosis	Steroid	Non-effective	Dead
Shioyama (1997)	80, M	Squamous	Radiotherapy	During radiation	transfusion	—	unknown
Hatakeyama (2004)	56, F	Adeno	Chemotherapy	During chemotherapy	Steroid Treatment for HP	Non-effective	amelioration
This case (2005)	60, M	Squamous	Chemoradiotherapy	During chemotherapy	Steroid Steroid-pulse	Non-effective	Dead

HIVG: High dose intravenous gammaglobulin

ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura

LK: lung cancer

HP: *Helicobacter pylori*

ロイド薬が使用された5例中4例では治療効果が認められず、うち3例は肺癌に対しても積極的な治療が施行できずに死亡に至るといった転帰を辿っていた。本症例でもステロイドパルス療法では一時的効果は認められたが、引き続き使用したプレドニゾロンでは十分な治療効果は得られなかった。

悪性腫瘍に合併したITPの発症のメカニズムは完全には解明されていないが、他の自己免疫疾患と同様に癌

の腫瘍抗原が関与した免疫複合体が、非特異的に血小板に付着し血小板破壊を促進すると考えられている。加瀬ら、土島らは手術で肺癌を切除したことでITPが改善したという報告をしており、^{5,6} さらに小野木らは肺癌切除後、一時的にITPは改善したが肺癌再発に伴ってITPが再増悪したと報告している。⁷ 以上の報告例においてはITPが肺癌の病態や進行程度に深く関与している可能性があり、腫瘍随伴症候群の1つに位置付けられてい

る。本症例でも多発肺転移や脳転移などの肺癌の増悪が認められ、同時期に血小板減少を来しITPを発症したことから、肺癌の腫瘍随伴症候群としてのITPの合併が最も考えられた。

しかし、薬剤起因性血小板減少症は抗菌薬、抗炎症薬、循環器系薬剤、抗潰瘍薬など多くの種類で報告されている。⁸ 薬剤による血小板減少の機序は、薬剤が単独ないし血小板膜または血漿蛋白と形成した免疫複合体が起因して起こるとされている。⁸ 抗癌剤とITPの関連性を示す文献は我々が検索した限りではないものの、抗癌剤を含めた薬剤が関与した可能性は完全に否定できなかった。放射線照射治療後にITPを発症した症例も報告されており⁹ 肺癌治療そのものにITP発症が関連している可能性もある。

さらに近年成人発症のITP症例におけるヘリコバクターピロリ感染が関与しているとの報告がある。^{10,11} Fujimuraらはヘリコバクターピロリの除菌により、ヘリコバクターピロリ陽性のITP症例と比較して50%の血小板増加が見られることを示している。¹¹ また、ITP合併肺癌に対しヘリコバクターピロリの除菌により血小板減少症が改善したとの報告もある。¹⁰ 本症例ではヘリコバクターピロリ感染診断は未実施であるが、同時期にヘリコバクターピロリ感染症に罹患していた可能性は否定できなかった。

本症例がITPを合併した理由として薬剤性、放射線療法に関連したものである可能性は完全には否定できなかったが臨床経過より肺癌の腫瘍随伴症候群によるものが最も考えられた。しかし、複数の原因が併存することもあり悪性腫瘍を含めた成人発症のITPの原因のさらなる解明が望まれる。

まとめ

ITPを合併した肺癌の1例を経験した。肺癌の増悪時

にITPを合併した症例は稀であり報告した。

REFERENCES

1. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;120:574-596.
2. George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1998;88:3-40.
3. Ben-Yehuda D, Gillis S, Eldor A. Clinical therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. *Acta Haematol.* 1994;91:1-6.
4. 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.
5. 加瀬昌弘, 山形達史, 渡辺古志郎, 他. 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)合併肺癌の1切除例. 肺癌. 2001;41:157-160.
6. 土島秀次, 清水 健, 湯浅幸吉, 他. 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併した肺癌の手術経験. 胸部外科. 1998; 51:424-427.
7. 小野木仁, 鈴木真一, 古河 浩, 他. ITPを合併した肺癌の2例. 日本臨床外科学会雑誌. 1998;59:675.
8. Kaufman DW, Kelly JP, Johannes CB, et al. Acute thrombocytopenic purpura in relation to the use of drugs. *Blood.* 1993;82:2714-2718.
9. 塩山 渉, 吉村真奈, 深水玲子, 他. 高齢者肺扁平上皮癌3D照射後にITPを発症した1症例. 肺癌. 2002;42:151.
10. 畠山重毅, 佐尾山信夫, 三好孝典, 他. 特発性血小板減少性紫斑病合併肺癌に対して、ヘリコバクターピロリ菌の除菌により、血小板減少の改善した1例. 肺癌. 2004;44: 173-177.
11. Fujimura K. Helicobacter pylori infection and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2005;81:113-118.