

## CASE REPORT

アファチニブが有効であった非感染性心内膜炎合併  
EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の 1 例川本有輝<sup>1</sup>・早川佳奈<sup>1</sup>・中野好夫<sup>1</sup>・  
早川隆洋<sup>1</sup>・太田敬之<sup>1</sup>・木村桂三<sup>2</sup>

## A Case of Nonbacterial Thrombotic Endocarditis with EGFR-mutated Lung Cancer Treated with Afatinib

Yuki Kawamoto<sup>1</sup>; Kana Hayakawa<sup>1</sup>; Yoshio Nakano<sup>1</sup>;  
Takahiro Hayakawa<sup>1</sup>; Takayuki Ota<sup>1</sup>; Keizou Kimura<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Kinan Hospital, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Nonbacterial thrombotic endocarditis is known as Trousseau syndrome. However, it is often diagnosed only after the onset of cerebral infarction because of the difficulty of its diagnosis. Furthermore, no treatment has yet been established, making its prognosis extremely poor. **Case.** A 68-year-old man complaining of low back pain was admitted to our hospital under suspicion of bone metastasis to the lumbar vertebrae. He was diagnosed with primary lung adenocarcinoma (cT1bN2M1b, cStage IVB, EGFR-positive), and afatinib was initiated. He developed a fever after starting afatinib, and transthoracic echocardiography was performed. Aortic valve vegetation was found, but no antibiotics or anticoagulation therapy was started. The aortic valve vegetation disappeared 10 days after he first developed the fever, and all blood cultures were negative. The diagnosis was lung cancer with nonbacterial thrombotic endocarditis. The lung cancer was markedly diminished by chemotherapy, and he showed no recurrence of thrombosis. **Conclusion.** We herein report a rare case in which nonbacterial thrombotic endocarditis was diagnosed before cerebral infarction and cured without using anticoagulation therapy. It is important to start chemotherapy against cancer as soon as possible.

(JLCC. 2019;59:248-253)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Nonbacterial thrombotic endocarditis, Molecular targeted drugs, Afatinib

Corresponding author: Yoshio Nakano.

Received November 15, 2018; accepted February 26, 2019.

**要旨** — **背景.** 非感染性心内膜炎は Trousseau 症候群の一つとして知られているが、脳梗塞を発症して初めて診断されることが多く診断が難しい。またその治療法はまだまだ確立されておらず、予後は極めて悪い。**症例.** 68 歳男性、腰痛を主訴に当院を受診。腰椎に骨転移を疑う病変を認めた。原発巣精査の結果、原発性肺腺癌 (cT1bN2M1b, cStage IVB, EGFR 遺伝子変異陽性) と診断し、アファチニブを開始した。アファチニブ開始後に発熱があり、経胸壁心エコーを施行したところ大動脈弁に疣贅を認めた。抗菌薬、抗凝固薬を使用せず様子を見ていたところ、発熱から 10 日目に疣贅の消失を認め

た。複数回施行した血液培養は陰性であった。以上から、肺癌に合併した非感染性心内膜炎と診断した。EGFR チロシンキナーゼ阻害剤治療により肺癌も著明に縮小し、血栓症の再発もなく経過している。**結論.** 脳梗塞発症前に非感染性心内膜炎を診断し、抗凝固薬を用いずとも分子標的療法のみで軽快した稀な 1 例を経験した。悪性腫瘍に伴う血液培養陰性の心内膜炎では本症を鑑別に挙げ、できるだけ早期に化学療法を開始することが重要である。

**索引用語** — 肺癌, 非感染性心内膜炎, 分子標的薬, アファチニブ

## はじめに

非感染性心内膜炎 (nonbacterial thrombotic endocarditis, 以下 NBTE と略) は, 1888 年に Zeigler らによって心臓弁膜に付着する血小板とフィブリンの塊として初めて報告された。進行した悪性腫瘍や自己免疫疾患などの炎症性疾患に合併し, 疣贅は無菌性で炎症所見に乏しい。患者は無症状のことが多いが, 疣贅は弁への癒着が少ないため全身に塞栓症を引き起こす。<sup>1</sup> そのため多くの症例では, 脳梗塞の症状が出現してから初めて診断される。今回我々は, EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の症例で脳梗塞発症前に NBTE を診断し, 抗凝固薬を使用せず EGFR チロシンキナーゼ阻害剤治療のみで軽快した 1 例を経験したため, 文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例: 68 歳, 男性。

主訴: 腰痛。

既往歴: 特記事項なし。

生活歴: 過去喫煙 (30 本/日 × 36 年)。粉塵吸入歴なし。

現病歴: 腰痛で近医に通院していたが, 改善なく当院整形外科を受診した。血液検査で腫瘍マーカーの上昇, 腰椎 CT で骨転移を疑われたため, 原発巣の精査目的で当科に紹介となった。

来院時現症: 意識清明, 体温 36.0°C, 脈拍: 76/min, 血圧 162/97 mmHg, SpO<sub>2</sub>: 98% (室内気吸入下)。眼瞼結膜貧血なし。呼吸音清。心音純, 雑音なし。腹部平坦軟で圧痛なし。四肢皮疹なし。下腿浮腫なし。神経学的所見異常なし。

検査所見 (Table 1): 白血球 10,300/μl · CRP 0.73 mg/dl と軽度上昇しており, ALP も 514 IU/l と高値を認めた。その他の一般生化学所見・凝固系は特記すべき異常

所見は認めなかった。腫瘍マーカーは CEA 560.0 ng/ml, CA19-9 1,036.4 U/ml, CA125 5,657.7 U/ml と高値であった。胸腹部 CT 検査施行では, 右下葉 S<sup>10</sup> 領域に 26 mm 大の腫瘍を認め, L4, L5 に骨転移を疑う所見を認めた (Figure 1)。頭部造影 MRI では T1 強調画像で増強される小結節を認め, 脳転移が疑われた (Figure 2)。気管支鏡検査を施行したところ, 肺腺癌の組織所見が得られた。また, EGFR 遺伝子変異を検討したところ exon19 の欠失を認めた。

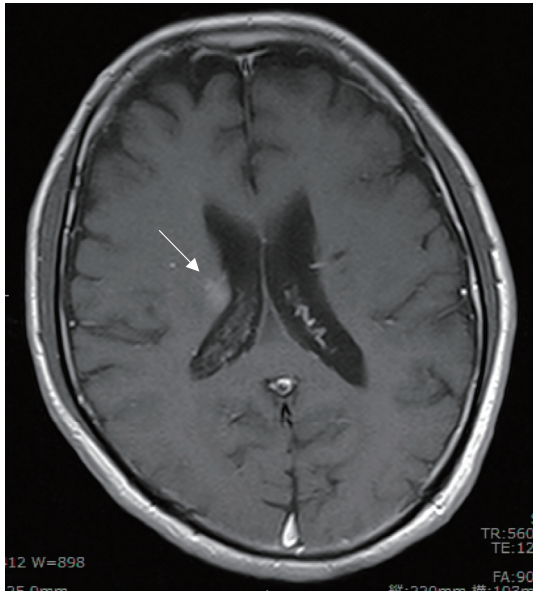
経過: EGFR 陽性原発性肺腺癌 (cT1bN2M1b Clinical Stage IVB) と診断し, アファチニブ 40 mg を投与開始した。アファチニブ開始 3 日後 38°C の発熱を認め, CRP 5.62 mg/dl と軽度上昇していたため原因の精査目的に経胸壁心エコー検査を施行したところ, 大動脈弁に 9 mm 大の疣贅を認めた (Figure 3)。D-dimer も 10.06 μg/ml と高値であった。翌日の経食道心エコーでは, 弁構造の破綻や膿瘍形成を疑う所見はなく, 逆流もほとんどみら

**Table 1.** Laboratory Data on Admission

| Hematology    |                            | Biochemistry |            |
|---------------|----------------------------|--------------|------------|
| WBC           | 10,300/μl                  | Cre          | 0.77 mg/dl |
| RBC           | 4.36 × 10 <sup>4</sup> /μl | BUN          | 26.4 mg/dl |
| Hb            | 12.6 g/dl                  | AST          | 23 IU/l    |
| Ht            | 39.7%                      | ALT          | 19 IU/l    |
| MCV           | 90.2 fl                    | ALP          | 514 IU/l   |
| Plt           | 150 × 10 <sup>4</sup> /μl  | TP           | 7.1 g/dl   |
| APTT          | 25.4 sec                   | LDH          | 417 IU/l   |
| PT            | 87 sec                     | Na           | 140 mmol/l |
| PT-INR        | 1.09                       | K            | 4.4 mmol/l |
| Tumor markers |                            | Cl           | 103 mmol/l |
| CEA           | 560.0 ng/ml                | Ca           | 9.0 mmol/l |
| CA19-9        | 1,036.4 U/ml               | IP           | 2.7 mmol/l |
| CA125         | 5,657.7 U/ml               | CRP          | 0.73 mg/dl |



**Figure 1.** CT showing a 26-mm right lower lobe tumor and bone metastasis.



**Figure 2.** Contrast-enhanced T1 window of brain magnetic resonance imaging showing brain metastasis.

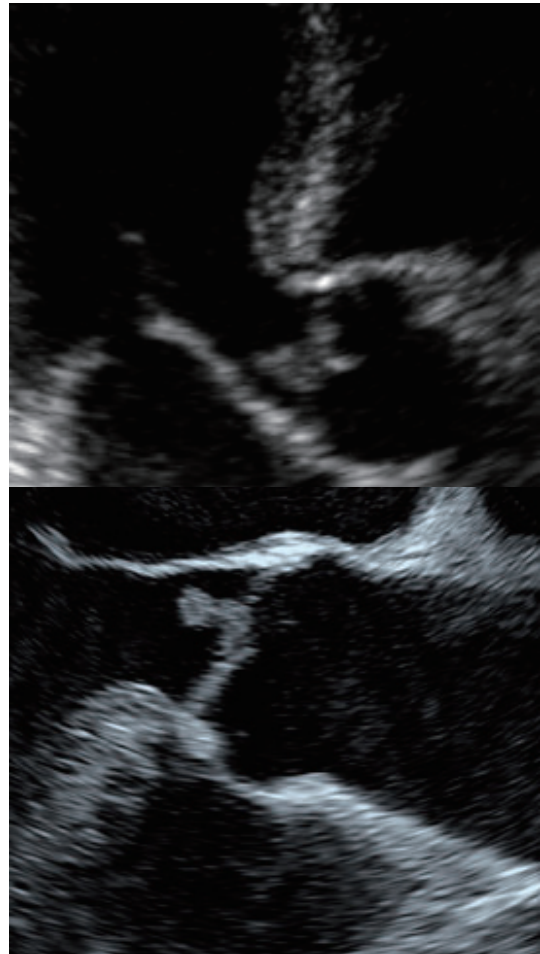
れなかった。当初は感染性心内膜炎を疑い、血液培養を4回採取した。

疣贅を確認してから10日後にCRPが正常化したため再度心エコー検査を施行したところ、疣贅の消失を認めた(Figure 4)。疣贅の消失に伴いD-dimerも減少し、疣贅消失から23日後に正常化した。疣贅消失時に塞栓症の可能性も考え血液検査・頭部を含めた全身CT検査を行ったが、塞栓症の発症を疑う所見を認めなかった。また後日頭部MRI検査を施行したが、脳梗塞を疑う所見は認められなかった。

複数回かつ長期間培養した血液培養が陰性であったこと、発熱もなく、炎症所見が改善したこと、病歴からも真菌感染症や人獣共通感染症を示唆する所見もなく、アフチニブの投与のみで疣贅が消失したことから、肺腺癌に合併したNBTEと診断した。その後原発巣は縮小を認め、診断から10ヶ月後に血栓症の再発なく経過している(Figure 5)。

## 考 察

NBTEは原因となる腫瘍はほとんどが固形癌であり、肺癌、胃癌、膵癌、卵巣癌などのムチンを産生する腺癌に多いとされる。<sup>2</sup> NBTEの発症機序は完全には解明されていないが、腫瘍細胞により凝固カスケードが活性化され、炎症性サイトカイン放出により心臓の弁や内膜が障害されたところに血栓が形成されると考えられている。疣贅は弁への癒着が少ないため感染性心内膜炎より



**Figure 3.** Transesophageal echocardiography showing a 9-mm vegetation on the aortic valve.

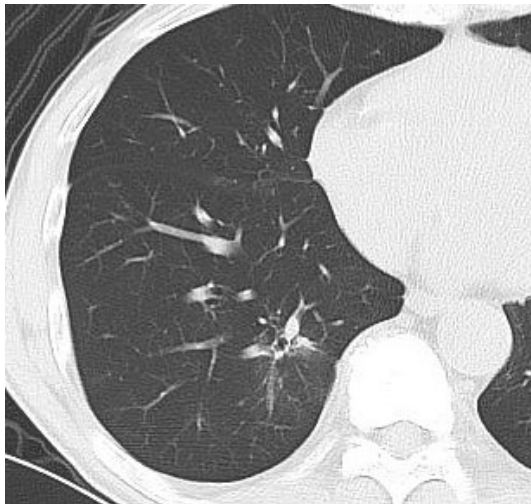
も剥離しやすく、全身に塞栓症を引き起こす。<sup>3</sup>

発症頻度は肺癌剖検例の7.7%に合併していたと報告もあり、NBTE症例は意外と多いと考えられる。<sup>4</sup> しかし、NBTEの70%の症例では直径3mm以下と小さいことが多く、生前に診断することが難しい。<sup>5</sup> 画像診断では、経胸壁心エコーよりも経食道心エコーの方が診断に有用であるといわれているが、感度は18%と極めて低い。<sup>6</sup> 一方で感染性心内膜炎では、疣贅のサイズが大きいことが多く、経胸壁心エコーの感度は40~70%、経食道心エコーの感度は90%である。エコー所見のみでは感染性心内膜炎との鑑別は難しく、血液培養陰性なこと、抗菌薬が無効なことなどが鑑別の一助になる。<sup>1</sup>

本症例は入院以前に発熱が時々あり、近医で抗菌薬の投与を受けていた既往があること、弁破壊もなく、心不全症状がないことから、当初は感染性心内膜炎であっても亜急性の経過と考え、長期培養結果を確認してから抗菌薬を投与することとした。翌日には解熱をしたこと、担癌患者の発症であることから、この時点でNBTEの可



**Figure 4.** Transthoracic echocardiography showing disappearance of the vegetation after chemotherapy.



**Figure 5.** CT 10 months later showing that the lung cancer had been diminished by chemotherapy.

能性を考えた。長期培養の結果を待っている間に疣贅の消失を認め、NBTE と診断した。NBTE は心エコー所見だけでは感染性心内膜炎との鑑別が難しく、臨床経過、培養結果を含めた総合判断が必要である。担癌患者が脳梗塞を発症し、performance status (PS) が低下した場合には治療継続が困難となることが予想されるため、NBTE の早期診断は重要である。担癌患者においては感染性心内膜炎を疑う場合は、常に NBTE を鑑別にあげるものが早期診断につながるものと考えらる。

NBTE の治療は、原疾患の治療と抗凝固療法が中心と

**Table 2.** Cases of Lung Cancer with Nonbacterial Thrombotic Endocarditis

| Case | Age | Sex | Stage | Fever | Heart murmur | Stroke | NBTE |
|------|-----|-----|-------|-------|--------------|--------|------|
| 1    | 61  | F   | IIIB  | ×     | -            | ○      | ○    |
| 2    | 55  | M   | IV    | ×     | ×            | ○      | ○    |
| 3    | 58  | M   | IIIA  | ×     | ○            | ○      | ○    |
| 4    | 67  | F   | IIIA  | ×     | ○            | ○      | ○    |
| 5    | 66  | M   | IV    | ×     | ○            | ○      | ○    |
| 6    | 65  | M   | IV    | -     | -            | ○      | ○    |
| 7    | 68  | F   | IV    | ×     | ×            | ○      | ○    |
| 8    | 68  | M   | IV    | ○     | ×            | ○      | ○    |
| 9    | 52  | F   | IIIB  | ×     | ×            | ○      | ○    |
| 10   | 67  | F   | IIIB  | ×     | ×            | ○      | ○    |
| 11   | 63  | F   | IV    | ○     | -            | ○      | ○    |
| 12   | 48  | M   | -     | ×     | ×            | ○      | ○    |
| 13   | 68  | M   | -     | ×     | ×            | ○      | ○    |
| 14   | 34  | F   | IIIA  | -     | -            | ○      | ○    |
| 15   | 68  | M   | IV    | ×     | ×            | ×      | ○    |

なる。抗凝固薬としてはヘパリンが有効とされているが、<sup>7</sup> これを支持する前向き無作為化試験は行われていない。

そこで今回、我々は PubMed、医学中央雑誌で生前に NBTE と診断された肺癌患者を検索したところ 14 例の症例報告があり、本症例と合わせて 15 例の症例の検討を行った (Table 2).<sup>7-13</sup>

男性が 8 例、女性が 7 例で、平均年齢は 60.5 歳であった。組織型は肺腺癌が多く、診断時は Stage III, IV と進行癌に多く認められた。臨床症状として、発熱を認めた症例は 2 例しかなく、心雑音を聴取した症例は 3 例のみであった。脳梗塞はすべての症例において多発性であった。疣贅の付着部は、大動脈弁が 6 例、僧房弁が 9 例であり、すべて左心系であった。これらの特徴は過去の報告とも一致する。<sup>1</sup> 経胸壁心エコー検査で疣贅が確認されたのは 9 例で、残りの 6 例は経食道心エコーで初めて指摘された。また、今回検索した過去の症例報告の 14 例ではすべて脳梗塞発症後に NBTE が診断されており、脳梗塞発症前に NBTE と診断した症例は本症例のみであった。

次に化学療法とその予後の関連を検討するため、化学療法の使用の有無で 2 群に分けて検討した (Table 3)。化学療法を施行していない群では、血栓症が全例再発していた。化学療法を施行している群では 10 例中 5 例に再発 (50%) がみられるのみであった。化学療法が奏功した症例は 6 例中 4 例で、血栓の再発なく経過していた。以上のことから、化学療法が奏功すれば血栓再発の予防になりうる可能性が示唆された。

最後に、抗凝固薬の有用性について検討した。ヘパリ

**Table 3.** Therapy and Outcomes

| Chemotherapy      | Anticoagulants | Recurrence of thrombosis | Anticoagulants at recurrence | Anticoagulants at discharge | Lung cancer       | Status (follow up) |
|-------------------|----------------|--------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------------|
| (-)               | Heparin        | ○                        | Heparin, Warfarin            | Warfarin                    | No change         | Alive (3 weeks)    |
|                   | No             | ○                        | Heparin                      | /                           | No change         | Dead (1 month)     |
|                   | No             | ○                        | No                           | /                           | No change         | Dead (1 month)     |
|                   | No             | ○                        | No                           | /                           | No change         | Dead (25 days)     |
|                   | No             | ○                        | No                           | /                           | No change         | Dead (21 days)     |
| (+)               | Warfarin       | ○                        | Warfarin                     | /                           | No change         | Dead (4 months)    |
|                   | Aspirin        | ○                        | Aspirin, Clopidogrel         | /                           | No change         | Dead (6 months)    |
|                   | Heparin        | ○                        | No                           | Warfarin                    | No change         | Dead (8 months)    |
|                   | Heparin        | ○                        | Heparin, Warfarin            | Warfarin                    | Diminish          | Alive (-)          |
|                   | Heparin        | ○                        | No                           | -                           | Diminish          | Alive (-)          |
|                   | Heparin        | ×                        | /                            | Heparin                     | Diminish          | Alive (1 year)     |
|                   | Heparin        | ×                        | Heparin, Warfarin            | -                           | Diminish          | Alive (4 months)   |
|                   | Heparin        | ×                        | /                            | Enoxaparin                  | Diminish          | Alive (8 months)   |
| Aspirin, Warfarin | ×              | /                        | -                            | Resection                   | Alive (13 months) |                    |
| Afatinib          | No             | ×                        | /                            | -                           | Diminish          | Alive (7 months)   |

ンからワーファリンに変更した直後に脳梗塞の再発を認めた症例は2例あり、ワーファリンよりはヘパリンに再発予防効果があると推察される。その理由として、ワーファリンは基質としてのビタミンK依存性凝固因子活性を低下させるが、ヘパリンのように活性化凝固因子を阻止しないためだと考えられている。直接経口抗凝固薬に関しては報告例が少なく、今後の検討が必要と思われる。

本症例ではヘパリンを使用せずNBTEの消失を認めた。ヘパリンを増量していたにもかかわらず、FDPとD-dimerの上昇が続き、化学療法により正常化したという肺癌の症例報告や、<sup>14</sup> 肺癌以外でも本症例と同様に化学療法によりヘパリンを使用せずにNBTEが消失した報告もある。<sup>15</sup>

以上のことから、化学療法が奏功した場合には腫瘍による凝固亢進状態を改善することが示唆された。

本症例はEGFR遺伝子変異陽性肺癌であり、化学療法にて奏功しやすい背景があるため抗凝固薬を使用せずとも疣贅が消失したのかもしれない。今回は脳血栓がみられなかったことから抗凝固薬を使用せず経過観察したが、脳血栓がみられた場合にはアフアチニブ投与の上ヘパリン投与を行うべきだと考えている。NBTEは原疾患の治療が重要である一方、再発予防目的での抗凝固薬の継続投与の適応については、投与方法、投与期間、患者の臨床背景、出血のリスク、患者のQOLを考慮し、今後さらなる症例を積み重ねて検討する必要がある。

## 結語

本症例は脳血栓未発症の非感染性心内膜炎と診断し、

抗凝固薬を用いずに分子標的療法のみで軽快した稀な1例であった。生命予後・血栓症の再発は原疾患の状態と関係していると考えられ、原疾患の治療の重要性が示唆された。発熱・心雑音がない悪性腫瘍に伴う血液培養陰性の心内膜炎では、本症を鑑別に挙げ、早期に薬物療法による原疾患の治療を開始することが血栓症の予防においても有用であることが示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

- Asopa S, Patel A, Khan OA, Sharma R, Ohri SK. Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:696-701.
- Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110:1723-1729.
- 田村厚久, 松原 修, 小松彦太郎, 毛利昌史, 片山 透. 肺癌に合併する非細菌性血栓性心内膜炎の特徴とその意義. *肺癌*. 1994;34:843-852.
- Bathina JD, Daher IN, Plana JC, Durand JB, Yusuf SW. Acute myocardial infarction associated with nonbacterial thrombotic endocarditis. *Tex Heart Inst J*. 2010;37:208-212.
- Rosen P, Armstrong D. Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic diseases. *Am J Med*. 1973;54:23-29.
- 宮下裕大, 青木 浩, 宮本芳行, 岩畔哲也, 宮本正興, 奥本泰士, 他. 心脳卒中で発症し外科的摘除後短時間で再発した非細菌性血栓性心内膜炎の1例. *心臓*. 2017;49:134-138.
- Yoshii Y, Numata T, Ishitobi W, Takahashi N, Wakui H, Kojima J, et al. Lung adenocarcinoma complicated by Trousseau's syndrome successfully treated by a combi-

- nation of anticoagulant therapy and chemotherapy. *Intern Med.* 2014;53:1835-1839.
8. Mitma AA, Varghese JG, Witt D, Zarich SW. Stroke and a valvular lesion in a patient with stage IV non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep.* 2016;2016. doi: 10.1136/bcr-2016-215317
  9. Tai ML, Tan EC, Ang CC, Liam CK. Recurrent cerebral infarcts secondary to marantic endocarditis in a patient with adenocarcinoma of the lung. *Singapore Med J.* 2016; 57:524-525.
  10. Lee JM, Lim JH, Kim JS, Park JS, Memon A, Lee SK, et al. Multiple hypercoagulability disorders at presentation of non-small-cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis.* 2014;77:34-37.
  11. Wong SF, Seow J, Profitis K, Johns J, Barnett S, John T. Marantic endocarditis presenting with multifocal neurological symptoms. *Intern Med J.* 2013;43:211-214.
  12. Royter V, Cohen SN. Recurrent embolic strokes and cardiac valvular disease in a patient with non-small cell adenocarcinoma of lung. *J Neurol Sci.* 2006;241:99-101.
  13. Khan OA, Rogers V, Sharma R, Ohri SK. Lung cancer masquerading as prosthetic valve endocarditis. *Heart Lung Circ.* 2008;17:161-163.
  14. Masubuchi H, Maeno T, Uchida M, Kono S, Suzuki M, Takemura M, et al. A case of Trousseau syndrome caused by pulmonary adenocarcinoma that was controlled for one year and 10 months with thrombosis treatment using an EGFR tyrosine kinase inhibitor and chemotherapy. *Respir Med Case Rep.* 2015;15:101-105.
  15. Soeda S, Mathuda N, Hashimoto Y, Yamada H, Fujimori K. Non-bacterial thrombotic endocarditis with systemic embolic events caused by adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37:1838-1841.