

CASE REPORT

Trousseau 症候群に伴う多発脳梗塞が ALK 陽性肺腺癌の診断に先行した 1 例

鈴木玲子¹・中村有希子¹・宮崎和人¹・
石井真理¹・下川恒生¹・岡本浩明¹

A Case Report of a Multi-cerebral Infarction Associated with Trousseau Syndrome Before the Diagnosis of ALK-positive Lung Adenocarcinoma

Reiko Suzuki¹; Yukiko Nakamura¹; Kazuhito Miyazaki¹;
Mari Ishii¹; Tsuneo Shimokawa¹; Hiroaki Okamoto¹

¹Department of Respiratory Medicine, Yokohama Municipal Citizen's Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The prognosis of malignant tumor associated with Trousseau syndrome has been said to be very poor. Recently, there have been reports of cases of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive lung adenocarcinoma treated successfully with the molecular-targeted drug gefitinib. However, there are few reports regarding advanced ALK-positive lung adenocarcinoma with Trousseau syndrome. We herein report a case of effective treatment with alectinib and a direct oral anticoagulant (DOAC). **Case.** A 57-year-old man suffered a multi-cerebral infarction associated with Trousseau syndrome that progressed before the diagnosis of lung adenocarcinoma (cT1aN3M0 Stage IIIB). Upon admission, his performance status (PS) was 3, and computed tomography revealed multiple arteriovenous thrombosis. Administering systemic chemotherapy seemed difficult due to the patient's poor PS. However, the ALK fusion gene was found to be positive by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, allowing us to treat the patient with the molecular-targeted drug alectinib. In addition, we administered a DOAC as anticoagulant therapy because the international normalized ratio of prothrombin time (PT-INR) was not well controlled with warfarin. Thereafter, the tumor shrank in size, and most of the multiple arteriovenous thromboses vanished by five weeks after administering the medication. Furthermore, his PS improved to 2 from 3. **Conclusion.** If patients with Trousseau syndrome have an oncogenic driver gene mutation, treatment with a molecular-targeted drug and DOAC as anticoagulant therapy is effective.

(JLCC. 2019;59:384-389)

KEY WORDS — Trousseau syndrome, Lung adenocarcinoma, ALK fusion gene positive, Alectinib, Edoxaban

Corresponding author: Yukiko Nakamura.

Received January 14, 2019; accepted May 30, 2019.

要旨 — **背景.** Trousseau 症候群合併肺癌は予後不良だが、近年 epidermal growth factor receptor 遺伝子変異陽性肺癌では、分子標的薬が奏効した報告を散見する。一方、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性での Trousseau 症候群合併の報告はまれである。我々は、分子標的薬と direct oral anticoagulant (DOAC) が奏効した症例を経験したので報告する。**症例.** 57 歳男性。肺腺癌 (cT1aN3M0 Stage IIIB) の診断に先行し、多発脳梗塞を認めた。初診時は多発脳梗塞のみならず、全身の動静脈血栓症が散在し performance status (PS) 3

であり、殺細胞性抗がん剤治療は困難であった。しかし ALK 融合遺伝子陽性が判明し、アレクチニブを開始、ワルファリンではプロトロンビン時間の延長を認めたため、抗凝固療法を DOAC に変更した。5 週目の CT では腫瘍及び血栓の縮小を認め、PS も改善した。**結論.** Trousseau 症候群合併例でも、ドライバー遺伝子が陽性の例では、分子標的薬に DOAC の併用は有用である。**索引用語** — Trousseau 症候群, 肺腺癌, ALK 融合遺伝子陽性, アレクチニブ, エドキサバン

¹横浜市立市民病院呼吸器内科。
論文責任者：中村有希子。

受付日：2019 年 1 月 14 日，採択日：2019 年 5 月 30 日。

はじめに

Trousseau 症候群は、悪性腫瘍に伴う血液凝固能亢進により動脈血栓を形成し、脳梗塞をはじめとした血栓症を引き起こす病態として知られている。¹ 進行癌に合併しやすく、原疾患の治療が困難である場合が多いため生命予後が厳しい。しかし近年、ドライバー遺伝子を有する進行肺癌症例では、performance status (PS) 不良例でも分子標的薬の有効性が示されており、Trousseau 症候群を合併した epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌に対し、ゲフィチニブが奏効した症例の報告は散見する。^{2,3} 一方で、Trousseau 症候群を合併した anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子肺癌の治療報告はほとんど認められない。また、悪性腫瘍に合併した血栓症の抗凝固療法としては、ヘパリンやワルファリンが長年推奨されてきたが、最近では direct oral anticoagulant (DOAC) の有効性が示されてきている。⁴ Trousseau 症候群が先行した ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌で、初診時の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) PS が 3 と不良であったが、アレクチニブの投与により腫瘍縮小と過凝固状態の改善を得たものの、アレクチニブ内服開始後に、プロトロンビン時間 (prothrombin time-international normalized ratio: PT-INR) が延長したため、血栓症のコントロールのための抗凝固療法をワルファリンから DOAC に変更し、動脈血栓の縮小も得ることができた 1 例を報告する。

症例

症例：57 歳、男性。

主訴：右上下肢不全麻痺。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：20 本/日×40 年。

現病歴：X 年 Y-1 月に右上下肢不全麻痺と運動性失語を認め、Z 病院に入院し、多発脳梗塞と診断された。胸部 CT と PET にて肺癌、縦隔・右鎖骨上リンパ節転移が疑われ、X 年 Y 月に精査加療目的で当院へ転院となった。脳梗塞は Trousseau 症候群に伴うものと考えられた。

入院時現症：身長 179 cm、体重 65 kg、体温 36.8℃、脈拍数 70 回/分、血圧 131/71 mmHg、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 97% (室内気)、PS 3、意識清明、運動性失語と構音障害、右上下肢不全麻痺を認めた。

初診時検査所見：D タイマーは 7.66 μg/ml と高値であった。腫瘍マーカーは CEA 11.5 ng/ml、SLX 118.0 U/ml、NSE 32.5 ng/ml と上昇していたが、SCC、CYFRA、ProGRP は正常範囲内であった。末梢血では白血球が 14.610/μl と上昇、生化学では CRP 3.6 mg/dl、γ-GTP 64

IU/l、ALP 365 IU/l、LDH 346 IU/l と高値であった他は異常を認めなかった。

初診時画像所見：胸部 X 線では左上肺野に小結節影を認めた。胸部造影 CT では左肺上葉に約 10 mm の結節 (Figure 1A)、縦隔リンパ節腫大、上大静脈から右内頸静脈、右鎖骨下静脈に血栓 (Figure 1B, 1C)、脾梗塞 (Figure 1D)、左腎梗塞 (Figure 1D)、左膝下動脈から下腿三分岐の動脈にかけての血栓が認められた。PET 検査では鎖骨上から縦隔リンパ節に集積を認め (Figure 2)、頭部 MRI では左中大脳動脈灌流域の前側に広範囲の梗塞巣 (Figure 3A) や右大脳半球に多発する梗塞巣 (Figure 3B) を認めた。

病理所見：気管分岐下リンパ節 (#7) に対して超音波気管支鏡ガイド下生検 (EBUS-TBNA) を施行した。HE 染色では乳頭状パターンを主体とする異型細胞集塊を認め、組織型は腺癌に矛盾しない所見であった (Figure 4A)。免疫染色では IHC 法にて ALK score 3+, ALK-FISH 法では 62% と陽性であった (Figure 4B)。以上から肺腺癌 cT1aN3M0 (Union for International Cancer Control 第 8 版)、Stage IIIB、ALK 融合遺伝子陽性、脳塞栓症及び動脈血栓症を合併した Trousseau 症候群の診断となった。

臨床経過：X 年 Y 月よりアレクチニブ 600 mg/日を開始した。また、抗凝固薬としてワルファリンが前医から開始されており、継続としていたが、アレクチニブ内服開始後に PT-INR のコントロールが不良となったため、エドキサバン 60 mg/日へ変更した。アレクチニブ内服開始後 35 日目の CT では腫瘍縮小を認め、partial response (PR) となった。また、大静脈血栓は消失し (Figure 5)、右内頸静脈と右鎖骨下静脈血栓も縮小傾向、左腎梗塞は不変であったが、脾梗塞は改善を認めた。PS も 2 まで改善し、外来通院が可能となった。

考察

1865 年にフランスの内科医 Armand Trousseau は、「予期せず発症し移動する静脈血栓症 (venous thromboembolism: VTE) は内臓悪性腫瘍が潜在する可能性を示唆する」と最初に報告した。今日 Trousseau 症候群は、「悪性腫瘍に伴う血液凝固能亢進により、動脈血栓を形成する病態」として認識され、担癌患者の VTE 発症リスクは、非担癌患者より 4~7 倍高いといわれている。⁵ Trousseau 症候群を合併した症例の予後は不良であり、生存中央値は 4.5 ヶ月、また 25% の症例では 30 日以内に死亡するといわれている。^{6,7} VTE の合併する頻度は肺癌が多く、その他に脾臓を含む消化器や脳、卵巣癌の報告が多い。⁸ 肺癌の中でも、非小細胞肺癌は 8~15% 程度で VTE を発症するという報告⁹ や、ムチン産生非小

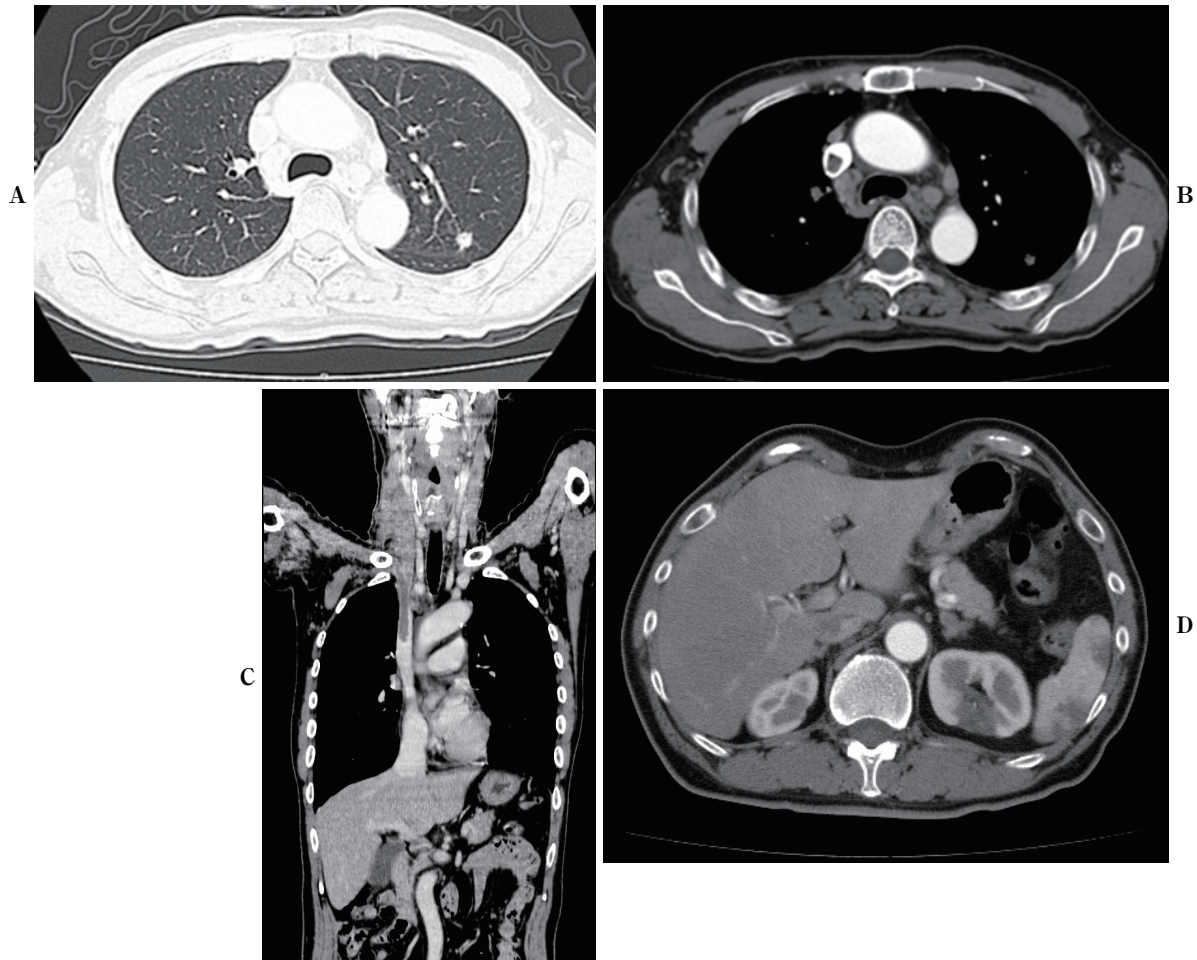


Figure 1. (A) Chest CT. A tumor nodule 10 mm in diameter was shown at the left upper lobe. (B) Contrast-enhanced chest CT. Swollen mediastinum lymph nodes. Thrombus of the superior vena cava was shown. (C) Contrast-enhanced CT, sagittal view. Thrombus from the superior vena cava to the right internal carotid vein and right subclavian vein thrombus were shown. (D) Contrast-enhanced chest CT. Splenic infarction and left renal infarction were shown.

細胞肺癌での VTE 発症リスクが高いとの報告もある。⁵

非小細胞肺癌の中で、ALK 融合遺伝子陽性肺癌の割合は 3~5% とまれである。¹⁰ しかし、VTE を発症するリスクは ALK 融合遺伝子陽性例では通常の肺癌の 3~5 倍になることを Zer らは報告している。⁹ ALK 融合遺伝子陽性肺癌はムチンを豊富に産生する腫瘍であること、¹¹ ヘパリンが ALK の細胞外ドメインと特異的に結合するリガンドであること¹² などが近年報告されてきており、このことが ALK 融合遺伝子陽性肺癌で VTE 合併頻度が高くなることを示唆している可能性がある。

最近 Trousseau 症候群を合併した悪性腫瘍において、化学療法と抗凝固療法を併用し生命予後を改善した症例や、Trousseau 症候群を伴った EGFR 遺伝子陽性肺癌に対して EGFR 阻害薬を使用することで、血栓症が改善した症例が報告されている。²³ ドライバー遺伝子を有する

進行肺癌は分子標的薬を使用することで予後の改善が得られることはすでに明らかになっており、¹³ Trousseau 症候群が合併していたとしても、ALK 融合遺伝子肺癌は、EGFR 遺伝子陽性肺癌と同様に分子標的薬の奏効が期待できると思われる。本症例でも、脳梗塞をはじめとする多臓器にわたる血栓症による PS 不良のため、殺細胞性抗がん剤治療は難しいと考えられたが、ALK 融合遺伝子が陽性であったことで、アレクチニブの治療に踏み切り、腫瘍縮小と PS の改善が得られた。

Trousseau 症候群に対する抗凝固療法は、ガイドラインではヘパリン製剤が第一選択とされている。¹⁴ ヘパリン製剤の中でも低分子量ヘパリンのダルテパリンが短期・長期管理療法に推奨される。ただ、ヘパリン製剤は静注ないし皮下注射投与であるため、アドヒアランスが問題となることもある。Trousseau 症候群の凝固亢進機

序は多様であり、II/VII/IX/X 因子の産生抑制に基づくワルファリンの効果は不確実ではあるが、非担癌患者における pulmonary thromboembolism (PTE) や VTE のガイドラインではワルファリンは治療や予防の一つの選択肢として位置づけられていることから、日常臨床では Trousseau 症候群に対しても経口薬のワルファリンが使用されることも多い。しかし、ワルファリンは肝薬物代謝酵素チトクローム P450 の中でも CYP2C9 によって主に代謝され、薬物間相互作用の影響を受ける薬剤が

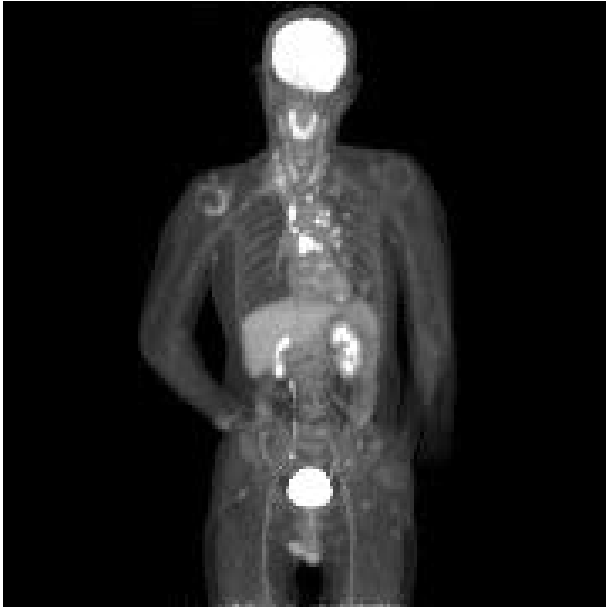


Figure 2. PET-CT. Metastasis to mediastinum lymph nodes was shown.

多く、併用薬によっては PT-INR のコントロールが困難となる例も存在する。本症例は、アレクチニブ内服開始後 5 日目から PT-INR が延長し、7 日目には PT-INR 4.97 となった。アレクチニブの主要な肝薬物代謝酵素は CYP3A4 であるが、その他の CYP2C9 を含む複数の CYP450 分子の関与も示されており、CYP2C9 を主な代謝酵素とするワルファリンとの相互作用が生じ、ワルファリンの作用が増強した可能性はあると考えている。

DOAC の Trousseau 症候群に対する効果として、2018 年 2 月、癌に伴った静脈血栓症の再発及び重大な出血のリスクにおいて、エドキサバンのヘパリン皮下投与に対する非劣性を示したエビデンスが報告された。⁴ エドキサバンは Xa 因子を選択的に阻害するため、食事による影響を受けない点や服薬後速やかに効果が発現するといった点でワルファリンよりコントロールしやすい抗凝固薬となる。エドキサバンも代謝過程で CYP3A4 が関与するが、その割合が 10% 未満と低い点でも、今後担癌症例の VTE に対する抗凝固薬として使用されてくる可能性があると思われる。¹⁵ 本症例でもアレクチニブ開始後 1 週間ほどで、PT-INR のコントロールが不良となり、在宅治療への移行も見据えると内服薬での抗凝固療法が望ましかったこともあり、ワルファリンからエドキサバンに切り替えた。アレクチニブ開始約 5 週間後の CT にて、上大静脈血栓は消失、右内頸静脈と右鎖骨下静脈血栓は縮小傾向、脾梗塞の改善を認めた。

多発脳梗塞が、ALK 融合遺伝子陽性肺癌の診断に先行した Trousseau 症候群において、原疾患の治療を ALK 阻害薬にて行い、同時に抗凝固療法として経口内服薬である DOAC を使用し、腫瘍縮小及び過凝固状態の改善

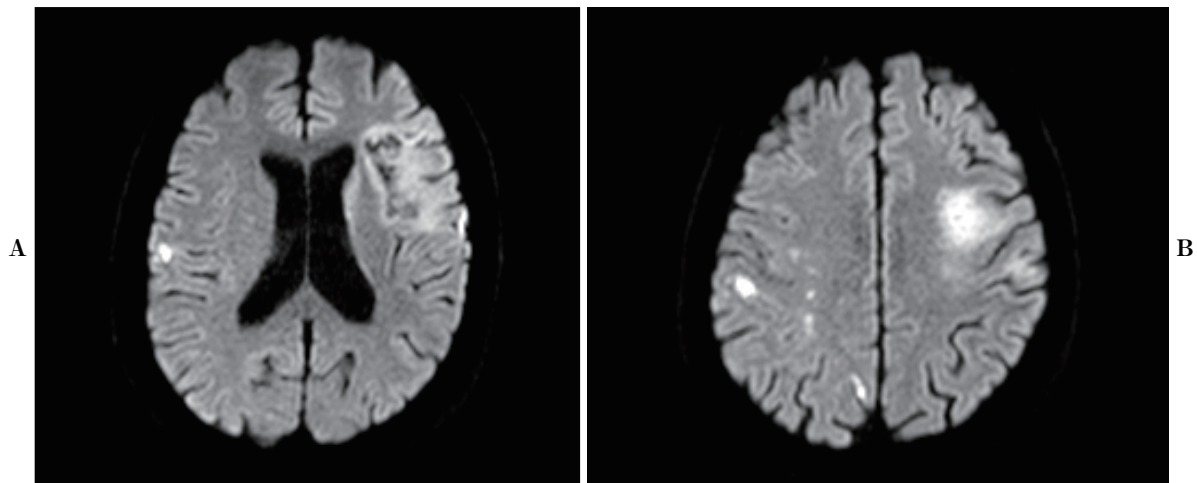


Figure 3. (A) Diffusion-weighted MRI of the brain. The infarct area of the front middle cerebral artery (MCA) region was shown. (B) Diffusion-weighted MRI of the brain. The infarct area of the front MCA region and multiple infarction at the right hemisphere were shown.

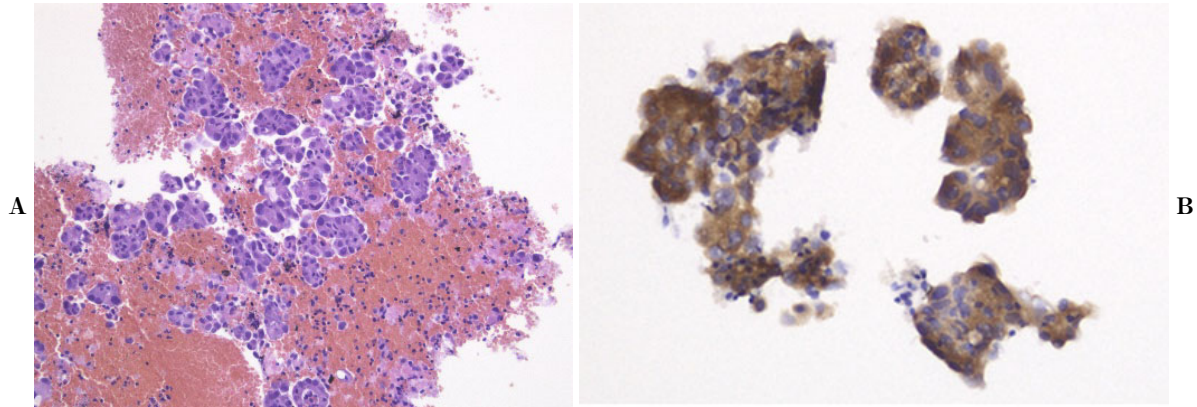


Figure 4. (A) A No. 7 lymph node aspiration biopsy. HE staining showed papillary adenocarcinoma type. (B) A No. 7 lymph node aspiration biopsy. Immuno-staining showed ALK score 3+.

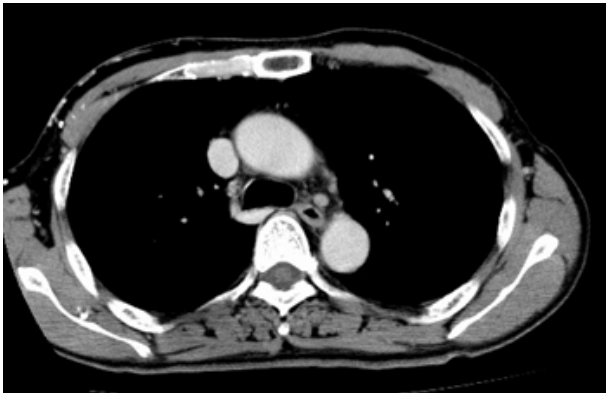


Figure 5. Contrast-enhanced chest CT, 35 days after the administration of alectinib and edoxaban. The No. 5 lymph node and superior vena cava thrombus had shrunk.

から、動静脈血栓の縮小を得た1例を報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理学的検討をいただいた横浜市立市民病院病理診断部小野響子先生、林宏行先生に深謝いたします。

REFERENCES

- Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110:1723-1729.
- 藤田純一, 蔵本健矢, 嶋田貴文, 藤原啓司, 望月美美, 石川博一. 原疾患の治療が Trousseau 症候群に奏効した肺腺癌の2例. *日本呼吸器学会誌*. 2017;6:13-17.
- 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.
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Garcia D, Di Nisio M, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;378:615-624.
- Ikushima S, Ono R, Fukuda K, Sakayori M, Awano N, Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46:204-208.
- Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology*. 2004;62:2025-2030.
- Sørensen HT, Mellekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2000;343:1846-1850.
- Walker AJ, Card TR, West J, Crooks C, Grainge MJ. Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer - a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer*. 2013;49:1404-1413.
- Zer A, Moskovitz M, Hwang DM, Hershko-Klement A, Fridel L, Korpanty GJ, et al. ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Is Associated With a High Rate of Venous Thromboembolism. *Clin Lung Cancer*. 2017;18:156-161.
- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561-566.
- Kim H, Jang SJ, Chung DH, Yoo SB, Sun P, Jin Y, et al. A comprehensive comparative analysis of the histomorphological features of ALK-rearranged lung adenocarcinoma based on driver oncogene mutations: frequent expression of epithelial-mesenchymal transition markers than other genotype. *PLoS One*. 2013;8:e76999.
- Murray PB, Lax I, Reshetnyak A, Ligon GF, Lillquist JS, Natoli EJ Jr, et al. Heparin is an activating ligand of the orphan receptor tyrosine kinase ALK. *Sci Signal*. 2015;8:ra6.
- Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*. 2014;311:1998-2006.

14. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015;33:654-656.
15. リクシアナ インタビューフォーム. 2017. www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/430574_33390A1F1029_1_LX9_1F