

## CASE REPORT

免疫チェックポイント阻害剤使用後に非細菌性血栓性心内膜炎を  
発症した肺腺癌の1例西村 正<sup>1</sup>・内藤雅大<sup>1</sup>・大岩綾香<sup>1</sup>・  
坂倉康正<sup>1</sup>・井端英憲<sup>1</sup>・大本恭裕<sup>1</sup>A Case of Nonbacterial Thrombotic Endocarditis Following  
Immune Checkpoint Inhibitor Treatment for Lung AdenocarcinomaTadashi Nishimura<sup>1</sup>; Masahiro Naito<sup>1</sup>; Ayaka Ohiwa<sup>1</sup>;  
Yasumasa Sakakura<sup>1</sup>; Hidenori Ibata<sup>1</sup>; Yasuhiro Oomoto<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, Mie Chuo Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) is a rare condition characterized by the formation of sterile, fibrin vegetations on cardiac valve leaflets and can cause critical systemic embolization. The etiology of NBTE is associated with a hypercoagulable state. **Case.** A 66-year-old woman was diagnosed with primary lung adenocarcinoma (cT2aN3M0, Stage IIIB). She received 4 cycles of chemotherapy with carboplatin and pemetrexed following 9 cycles of pemetrexed monotherapy. Her lung cancer progressed after 17 months of first-line chemotherapy, so immune checkpoint inhibitor treatment with atezolizumab was started as second-line therapy. Several weeks after the administration of atezolizumab, she suffered from generalized edema and dull throbbing pain in her left leg. She was diagnosed with deep vein thrombosis, and edoxaban was started. Monoparesis of the right arm developed, and she visited the emergency room due to passage of bloody stool. Enhanced computed tomography (CT) scan showed arterial embolism of the right brachial artery, renal infarction of the right kidney, and active bleeding in the ascending colon. Diffusion magnetic resonance imaging revealed acute multiple brain infarction. Transesophageal echocardiography revealed a vegetation on the mitral valve, and we diagnosed her with thrombotic endocarditis associated with a hypercoagulable state due to advanced malignancy. Mitral valve replacement was performed, and the microscopic findings of the vegetation suggested NBTE. She received docetaxel alone and prompt initiation of continuous heparin infusion and was discharged 8 weeks after the operation. **Conclusion.** We should therefore consider the risk of NBTE after administering immune checkpoint inhibitors to treat lung cancer in patients developing systemic thromboembolism.

(JLCC. 2020;60:174-180)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE), Immune checkpoint inhibitor, Atezolizumab

Corresponding author: Masahiro Naito.

Received January 7, 2020; accepted March 2, 2020.

**要旨** — **背景.** 非細菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thrombotic endocarditis : NBTE) とは、心臓弁膜に無菌性疣贅を形成する疾患概念であり、多発梗塞を引き起こし得る。 **症例.** 66歳女性。2017年2月に肺腺癌 cT2aN3M0, Stage IIIB の診断となった。カルボプラチン + ペメトレキセド4コース後、ペメトレキセド9コースを投与した。2018年7月に原発巣、転移リンパ節の増大

を認め、9月にアテゾリズマブを投与した。9月下旬に深部静脈血栓症を発症し、10月中旬に右上腕塞栓、上行結腸出血、腎梗塞、多発脳梗塞を認め、心エコーで僧帽弁に疣贅を示唆する所見があり、NBTEに伴う多発梗塞を鑑別に考えた。10月下旬に僧帽弁置換術を施行し、病理所見よりNBTEの診断となった。同年12月よりドセタキセルを投与し原発巣、リンパ節転移は縮小した。退院

<sup>1</sup>国立病院機構三重中央医療センター呼吸器内科。  
論文責任者：内藤雅大。

受付日：2020年1月7日、採択日：2020年3月2日。

後はヘパリンカルシウム皮下注射投与で管理を行っているが、NBTEは再燃なく経過している。結論、免疫チェックポイント阻害剤使用後に凝固異常を認めた場合には血栓塞栓の有無と本疾患の合併を考えることは重要

## はじめに

非細菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thrombotic endocarditis: NBTE) は、1888年にZeiglerらが提唱した無菌性疣贅を心臓弁膜に形成する疾患概念である。<sup>1</sup> 本疾患は、血小板とフィブリンからなる凝固塊が心臓血管に付着することで形成され、凝固能の亢進が形成に関与している。<sup>2</sup> 今回我々は、免疫チェックポイント阻害剤 (immune checkpoint inhibitor: ICI) 投与後に発症したNBTEを経験した。ICI投与後にNBTEを発症した報告はなく、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：66歳、女性。

主訴：なし。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙：34 pack-years (既喫煙)。職業：飲食店勤務。粉塵曝露歴：なし。

現病歴：2017年2月上旬に健康診断で胸部異常陰影を指摘され、当院呼吸器内科へ紹介受診となった。胸部CTで右肺上葉に結節影を認め、経気管支肺生検の結果、肺腺癌の診断となった。PET-CT、頭部造影MRIで遠隔転移を検索し、cT2aN3M0 Stage IIIBの病期診断であった。EGFR遺伝子変異陰性、EML4-ALK融合遺伝子陰性、PD-L1は検体量不足のため測定不能であり、治療は化学療法を施行する方針となった。治療開始時点で凝固・線溶系、血小板数に異常は認めなかった。2017年4月よりカルボプラチン+ペメトレキセド4コース投与を行い原発巣、転移リンパ節の縮小を認めた。その後、ペメトレキセド単剤投与へ移行した。9コースを施行後の2018年7月の胸部CTで原発巣、転移リンパ節の増大を認め、同年9月上旬より肺腺癌の2次治療としてアテゾリズマブを投与した。投与24日目の9月下旬より下腿浮腫を認め、下肢静脈エコーで深部静脈血栓症を認めた。エドキサバン30 mg/日内服を開始したが、投与51日目の10月中旬に右前腕部の脱力、下血を来し、当院へ救急搬送となった。

来院時現症：意識清明。体温36.7℃。脈拍123回/分。血圧119/63 mmHg。SpO<sub>2</sub> 99% (室内気吸入下)。眼瞼結膜貧血様。呼吸音清。心音整。第3肋間胸骨左縁に収縮

である。

索引用語——肺癌、非細菌性血栓性心内膜炎、免疫チェックポイント阻害剤、アテゾリズマブ

期雑音を聴取。腹部平坦軟で圧痛なし。右前腕冷感あり、蒼白色に変色あり。右前腕脱力あり。他、神経学的所見に異常なし。

検査所見 (Table 1)：RBC  $1.41 \times 10^6/\mu\text{l}$ 、Hb 4.1 g/dl と貧血を認めた。CRPは6.61 mg/dl と上昇を認めたが、WBCは7020/ $\mu\text{l}$  と正常であった。Pltは  $4.2 \times 10^3/\mu\text{l}$  と低下を認め、Fibrinogen 136 mg/dl と低下し、FDP 141.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と上昇していた。また、PIC 13.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、TAT 49.1 ng/ml と上昇しており、凝固・線溶系の活性を認めた。自己抗体は、抗ssDNA抗体34.0 U/ml、抗dsDNA抗体17.0 U/ml と陽性を示し、抗リン脂質抗体、抗カルジオリピン抗体、ANCAは陰性であった (Table 2)。胸腹部CTでは、右上腕動脈肘部での閉塞、右腎に梗塞、上行結腸から活動性の出血を認めた (Figure 1A, 1B, 1C)。また、肺癌の原発巣は前回撮影時と比較して縮小していた (Figure 2)。

経過：緊急で下部消化管内視鏡を施行し、クリッピングで止血を行い、エドキサバンを内服中止した。赤血球

Table 1. Laboratory Findings in the Emergency Room

Hematology		Biochemistry	
WBC	7020/ $\mu\text{l}$	TP	6.5 g/dl
Neut.	76%	ALB	2.8 g/dl
Baso.	0.4%	AST	27 IU/l
Eosin.	0.4%	ALT	19 IU/l
Mono.	7.7%	CPK	57 IU/l
Lymph.	15.5%	LDH	614 IU/l
RBC	$1.41 \times 10^6/\mu\text{l}$	ALP	200 IU/l
Hb	4.1 g/dl	$\gamma$ -GTP	13 IU/l
Hct	13.1%	T-Bil	0.4 mg/dl
MCV	92.9 fl	Na	137 mEq/l
MCHC	31.3%	K	4.1 mEq/l
Plt	$4.2 \times 10^3/\mu\text{l}$	BUN	26.6 mg/dl
Coagulation		Cre	0.74 mg/dl
PT	18.1 sec	Glucose	157 mg/dl
PT-INR	1.55	Serology	
APTT	26.4%	CRP	6.61 mg/dl
Fbg	136 mg/dl		
FDP	141.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$		
D-dimer	24.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$		
Total PAI-1	90 ng/ml		
PIC	13.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$		
TAT	49.1 ng/ml		

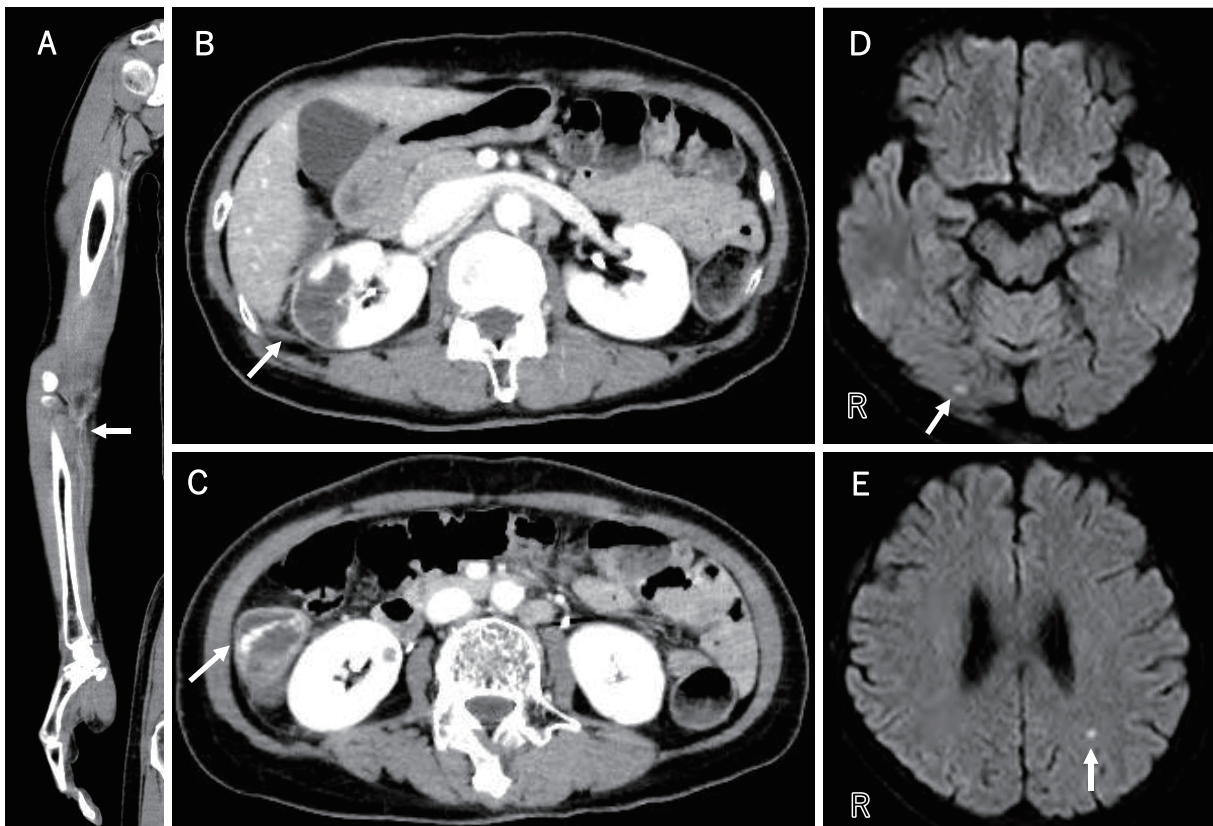
濃厚液 4 単位を輸血し、翌日 RBC  $230 \times 10^6/\mu\text{l}$ , Hb 6.7 g/dl と貧血の改善を認めた。身体所見で収縮期雑音、画像所見より左心系の血栓症を鑑別に考え、経胸壁心エコー、経食道エコーを施行したところ、僧帽弁に疣贅を唆する所見を認めた (Figure 3)。その後施行した頭部 MRI では多発脳梗塞を伴っていた (Figure 1D, 1E)。血液培養を提出したが、塗抹・培養ともに陰性であった。CRP

の上昇は認めたものの、発熱と WBC の上昇はなく感染症を疑う所見は認めなかった。血液検査所見では血小板減少、凝固能亢進、Fibrinogen の低下を認めた。この時点で NBTE に伴う多発梗塞を鑑別に考え、入院後第 5 病日に僧帽弁置換術を施行した。摘出した僧帽弁の病理所見では、細菌塊は認めず、出血、ヘモジデリン沈着、リンパ球主体の慢性炎症細胞浸潤を認めた (Figure 4)。以上の臨床経過、病理所見から NBTE の診断となった。

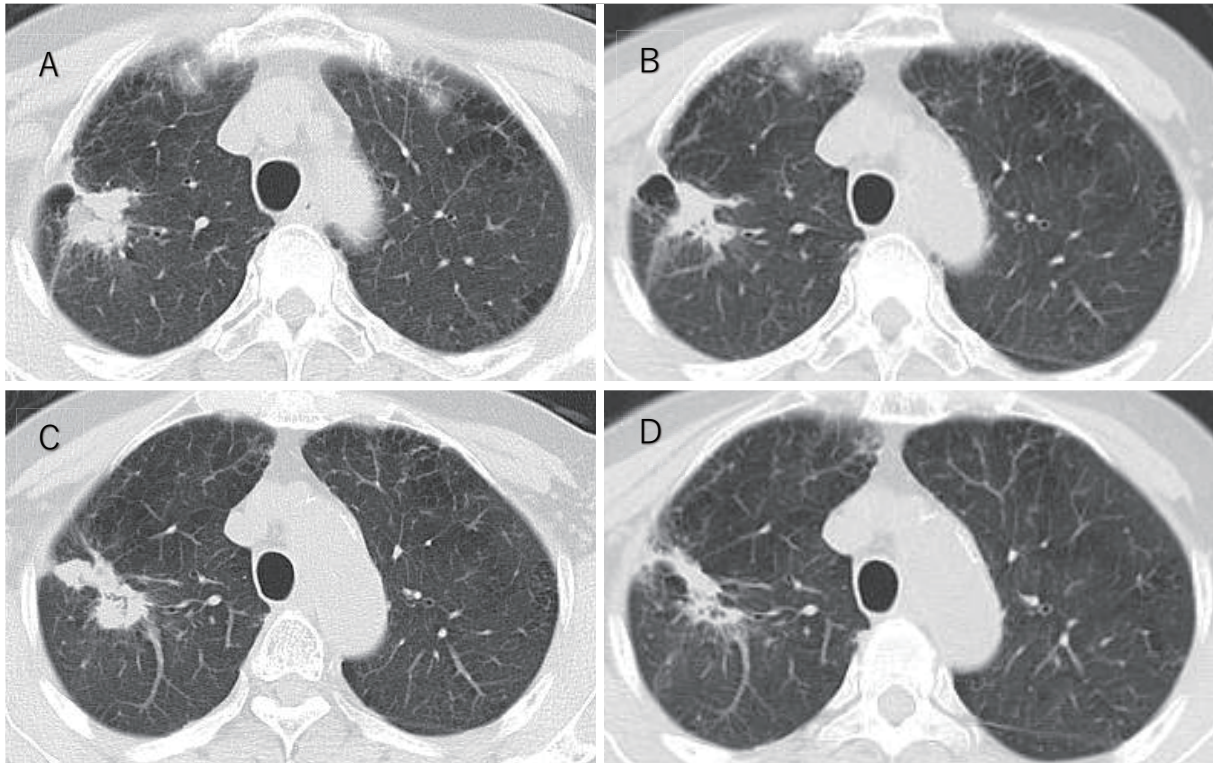
術後第 1 病日目よりヘパリンナトリウム 1500 U/日投与を開始し、加えて術後 2 日目よりワルファリンカリウムの内服を開始した。術後 17 日目にヘパリンナトリウム投与を終了しワルファリンカリウムに置換したところ、術後 21 日目に D-dimer の再上昇、Fibrinogen の低下を来し、術後 26 日目に心エコーで僧帽弁閉鎖不全症の再燃に伴う心不全を認め、NBTE の再燃が考えられた。ヘパリンナトリウムを再開し、再度 D-dimer は低下し心不全は改善した (Figure 5)。肺腺癌に対して同年 12 月よりドセタキセル単剤投与を行い、リンパ節転移は縮小傾向であった。術後 62 日目に退院となり、退院後はヘパリンカルシウム 20000 U/日 (5000 単位朝夕 2 筒ずつ投与) を皮

**Table 2.** Autoantibodies

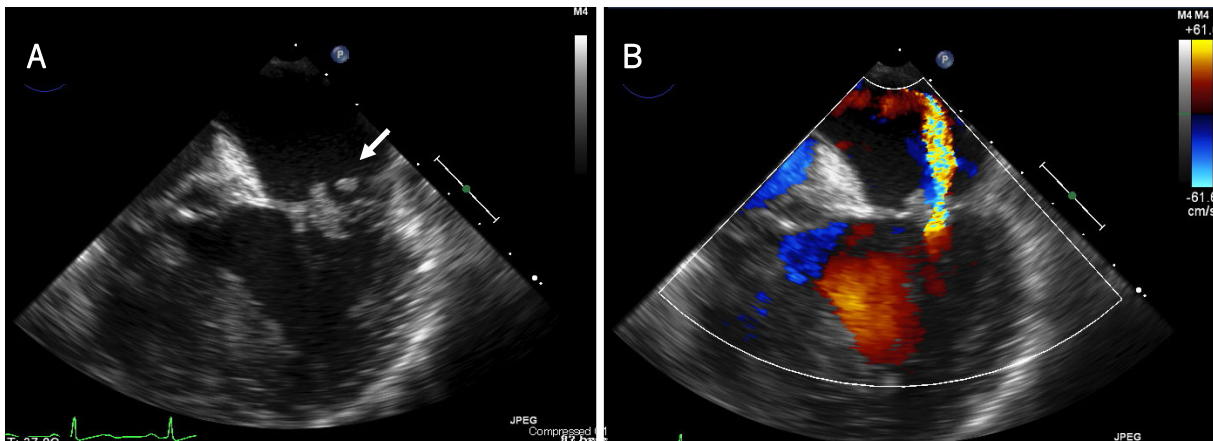
Anti-nuclear antibodies	80
Anti-RNP antibodies	2
Anti-Sm antibodies	2.0 U/ml
Anti-Scl-70 antibodies	1.0 U/ml
Anti-Jo-1 antibodies	1.0 U/ml
Anti-ssDNA antibodies	34.0 U/ml
Anti-dsDNA antibodies	17.0 U/ml
Anti-cardiolipin antibodies	8.0 U/ml
Lupus anti-coagulant test (dRVVT)	1.12
Anti-centromere antibodies	5.0 U/ml
PR3-ANCA	1.0 IU/ml
MPO-ANCA	1.0 IU/ml



**Figure 1.** Enhanced computed tomography (CT) showed an arterial embolism of the right brachial artery (A arrow), renal infarction of the right kidney (B arrow), and active bleeding in the ascending colon (C arrow). Diffusion magnetic resonance imaging revealed acute multiple brain infarction (D and E arrow).



**Figure 2.** CT after treatment with atezolizumab (B, D) showed a partial response compared to CT findings before treatment (A, C).



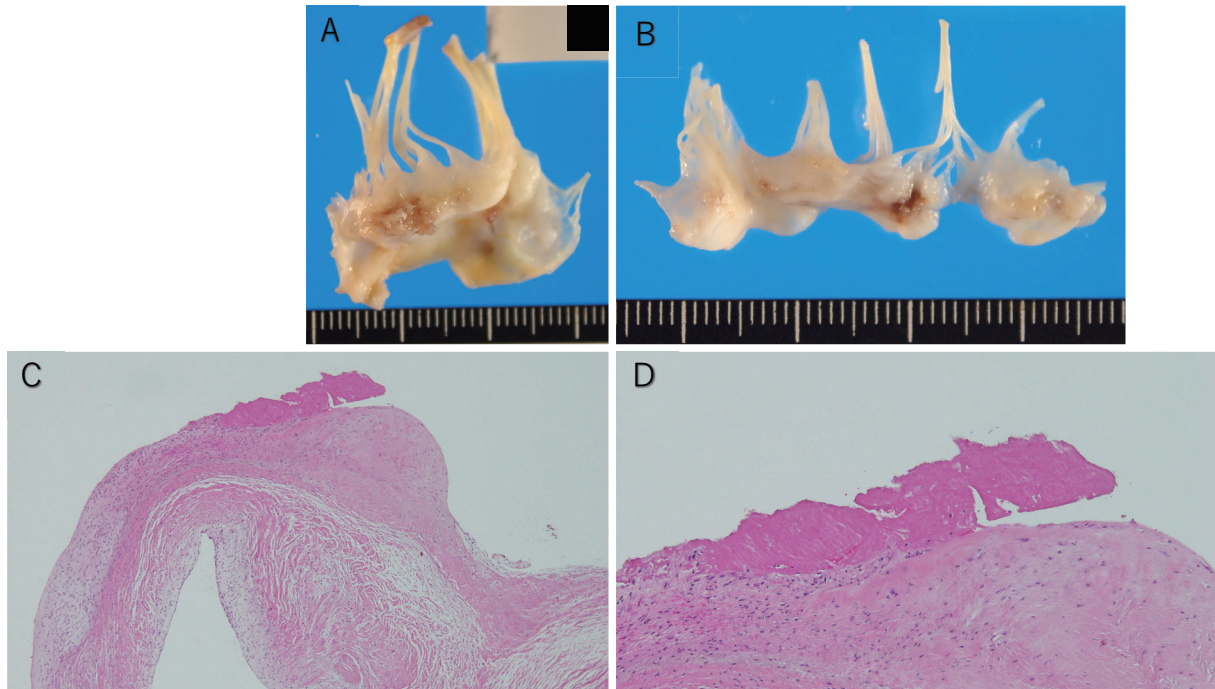
**Figure 3.** Transesophageal echocardiography revealed a vegetation at the mitral valve (A arrow), and Doppler echocardiography revealed mitral valve regurgitation (B).

下注射投与で管理を行っており、その後 NBTE は再燃なく経過している。

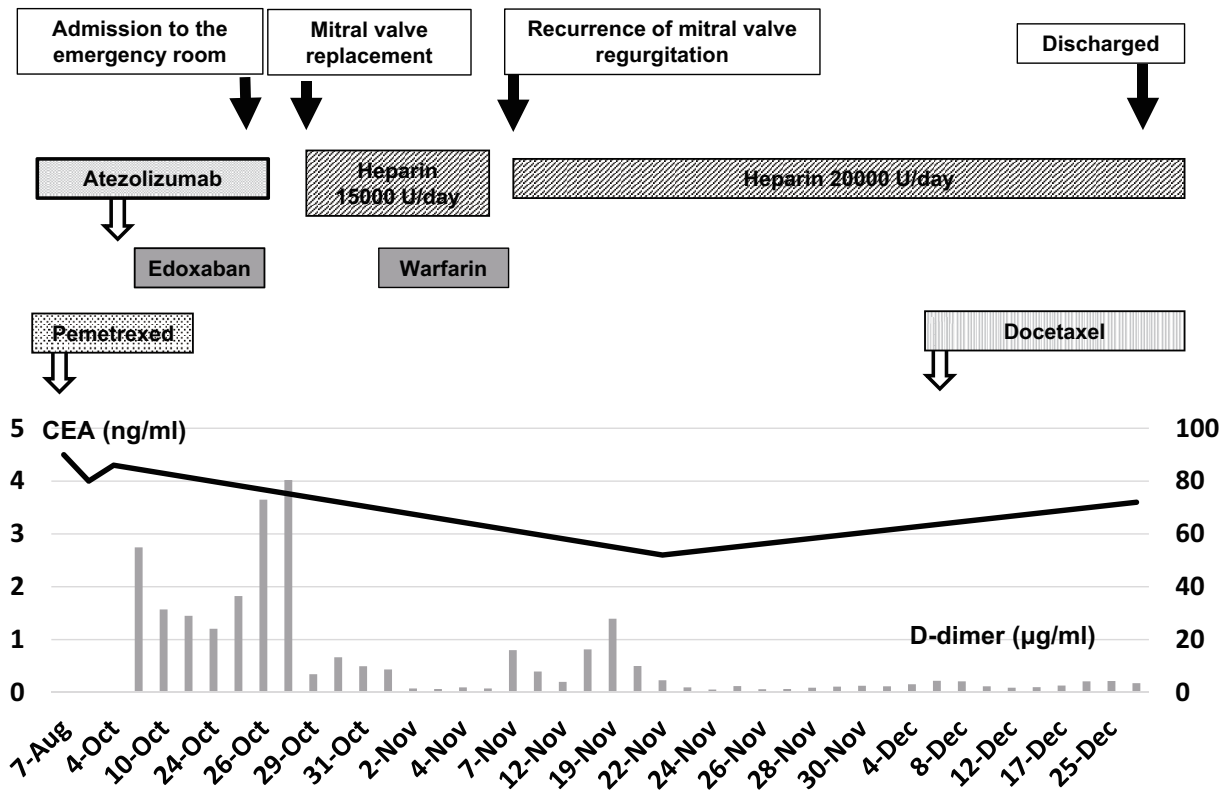
### 考 察

担癌患者においては、組織因子 (tissue factor : TF) の曝露による凝固カスケード亢進やサイトカイン放出による単球・血小板・内皮細胞などの活性化により、凝固能

亢進が発生する。<sup>3</sup> NBTE は血小板とフィブリンからなる無菌性疣贅が心臓弁膜に形成される疾患概念である。<sup>1,2</sup> NBTE の成因には不明な点が多く、免疫複体の形成、低酸素血症、凝固能亢進が原因と考えられている。担癌患者では前述の凝固能亢進が主な原因と考えられており、一方、全身性エリテマトーデス患者では免疫複体の弁膜への沈着が原因と報告されている。<sup>2,3</sup> NBTE の



**Figure 4.** The macroscopic appearance showed a vegetation on the anterior (A) and posterior (B) leaflets of the mitral valve. A lower-power view of the microscopic findings showed the valve and vegetation (C). A higher-power view of the microscopic findings showed that the vegetation was composed of fibrin and platelets without inflammation (D).



**Figure 5.** Clinical course after treatment with atezolizumab.

肺癌での合併頻度は、肺癌剖検例 142 例中 11 例 (7.7%) との報告があり、肺癌、膵臓、卵巣癌などの腺癌で合併頻度が高い。<sup>4,5</sup>

NBTE の治療としては、原疾患に対する治療とともに、血液凝固異常を是正する必要がある。ワルファリンカリウムによる抗凝固療法は NBTE による凝固異常がビタミン K に依存しないため無効であり、ヘパリンが第 1 選択薬とされる。<sup>3</sup> また、原発腫瘍のコントロールが良好な場合は、抗凝固薬を使用せずに弁膜血栓は消失したとの報告もある。<sup>6</sup> 手術療法に関しては、全例では推奨されないが、症状の進行を考慮し必要な症例は施行する場合がある。<sup>5</sup>

ICI 使用後に凝固異常、血栓塞栓症が発生した症例が報告されている。<sup>7-13</sup> 発症頻度は、単施設からの報告では ICI 投与患者の 8.2% から 12% に血栓塞栓症が発症したとの報告がある。<sup>11-13</sup> これらの報告の一部は、血栓塞栓症を ICI に伴う免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) として報告している。<sup>7-11</sup> irAE としての凝固亢進の機序として、ICI 投与により活性化された CD4 陽性 T 細胞により単球/マクロファージもしくは抗原提示細胞の TF 合成を促進し、外因系凝固カスケードを活性化することで凝固線溶系の異常を来すと考えられている。<sup>11</sup> ICI 使用後の血栓塞栓症の治療方法は、ICI 投与中止のみの症例、<sup>7,11</sup> ICI 投与中止後抗血小板薬使用の症例、<sup>11</sup> 抗凝固薬を併用し ICI を投与継続している症例、<sup>9</sup> ICI 中止後ステロイドを使用し改善した症例<sup>10</sup> の報告があり、症例毎に治療方針は異なっていた。

本例の NBTE の原因として、原疾患の進行と irAE による凝固能亢進、血栓塞栓症が考えられる。本例は ICI 投与後に原発巣が縮小している経過で血栓塞栓症が増悪していることから、irAE によるものと考えた。現在検索する限り ICI 投与後に NBTE を発症した報告例はないが、本例の経過から、ICI 投与後の凝固異常により NBTE が発症したと考えられる。また、本例は抗 ssDNA 抗体、抗 dsDNA 抗体が陽性であったが、投与中止後にこれらの抗体は陰性化した。自己免疫疾患による NBTE は全身性エリテマトーデスと抗リン脂質抗体症候群の合併による免疫複合体の沈着により発症する。<sup>2</sup> 本例では抗リン脂質抗体は陰性であり、抗リン脂質抗体症候群の合併による免疫複合体の沈着による NBTE は否定的であるが、ICI 投与後に発症した自己免疫疾患様病態である irAE に関連した凝固異常による NBTE の可能性も考え得る。

本例の治療方針として、遺伝子変異陰性のため 3 次治療以降の劇的な腫瘍縮小効果は期待できないこと、エドキサバン投与中に NBTE が発症したこと、ワルファリン置換後に心不全が再燃したことから、ヘパリンカルシウム皮下注射を行いながら退院となった。原発性肺癌の治

療は、本例を irAE と考えアテゾリズマブの再投与は行わない方針となり、3 次治療としてドセタキセル単剤を選択した。

今後、ICI の使用例の増加が予想される。ICI と血栓塞栓症、凝固異常、NBTE の因果関係は今後の症例の蓄積が求められるが、本例を通して、ICI 投与後に凝固異常を認めた際には、血栓塞栓症の有無、NBTE の合併を評価する必要があると考えられる。本疾患発症後に、ICI の再開、ステロイド投与、ヘパリンカルシウムの投与を行うかは、個々の症例毎に検討していく必要がある。

## 結 語

担癌患者の凝固異常を認めた場合、NBTE 合併の可能性を考え、心エコーによる左心系の評価は重要である。ICI との因果関係は今後の症例の蓄積が求められるが、ICI 使用後に凝固異常を認めた場合には血栓塞栓症の有無、NBTE の合併の評価が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Zeigler R. Ueber den Bau und die Entstehung der endocarditis chen Efflorescenzen. *Werh Dtsch Kong Intern Med.* 1888;7:339-343.
2. Asopa S, Patel A, Khan OA, Sharma R, Ohri SK. Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32:696-701.
3. 野川 茂. がん脳梗塞—トルーソー症候群の臨床. 血栓止血誌. 2016;27:18-28.
4. 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.
5. el-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial Thrombotic Endocarditis in Cancer Patients: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Oncologist.* 2007;12:518-523.
6. 川本有輝, 早川佳奈, 中野好夫, 早川隆洋, 太田敬之, 木村桂三. 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. *肺癌.* 2019;59:248-253.
7. Tomita Y, Sueta D, Kakiuchi Y, Saeki S, Saruwatari K, Sakata S, et al. Acute coronary syndrome as a possible immune-related adverse event in a lung cancer patient achieving a complete response to anti-PD-1 immune checkpoint antibody. *Ann Oncol.* 2017;28:2893-2895.
8. Horio Y, Takamatsu K, Tamanoi D, Sato R, Saruwatari K, Ikeda T, et al. Trousseau's syndrome triggered by an immune checkpoint blockade in a non-small cell lung cancer patient. *Eur J Immunol.* 2018;48:1764-1767.
9. Kunimasa K, Nishino K, Kimura M, Inoue T, Tamiya M, Kumagai T, et al. Pembrolizumab-induced acute thrombosis: A case report. *Medicine.* 2018;97:e10772.
10. Tsukamoto J, Monteiro M, Vale S, Lemos C, Scarpelli T, Carvalho L, et al. Thromboembolic Events Related to Treatment with Checkpoint Inhibitors: Report of Two

Cases. *Case Rep Oncol*. 2018;11:648-653.

11. Sato R, Imamura K, Sakata S, Ikeda T, Horio Y, Iyama S, et al. Disorder of Coagulation-Fibrinolysis System: An Emerging Toxicity of Anti-PD-1/PD-L1 Monoclonal Antibodies. *J Clin Med*. 2019;8. pii: E762.
12. Ibrahimi S, Machiorlatti M, Vesely SK, Malla M, Modhia F, Jones SA, et al. Incidence of Vascular Thromboembolic Events in Patients Receiving Immunotherapy: A Single Institution Experience. *Blood*. 2017;130(Suppl 1): 4864.
13. Ando Y, Hayashi T, Sugimoto R, Nishibe S, Ito K, Kawada K, et al. Risk factors for cancer-associated thrombosis in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors. *Invest New Drugs*. 2019 [Epub ahead of print].