◆ 症例報告 ◆

がん関連血栓塞栓症および脳梗塞再発をヘパリン皮下注でコントロールし免疫チェックポイント阻害薬で長期生存を得た肺癌症例

岡本 定久¹⁾ 廣佐古 進²⁾ 末田 大輔³⁾ 辻田 賢一³⁾ 興梠 博次²⁾

要旨：58 歳男性。肺腺癌術後補助化学療法目的で入院中に左半側空間無視を発症し、同時に低酸素血症も出現した。MRI で右前頭葉皮質に脳梗塞、造影 CT で肺塞栓症および下肢静脈血栓症を認めた。凝固異常もあり、がん関連血栓塞栓症と診断し、DOAC で再発予防を行ったが、第 24 病日に再梗塞を認めた。ワルファリンに変更したが、第 45 病日に肺塞栓症再発を認めた。高次医療機関に転院し、未分画ヘパリン皮下注を開始、血栓症のコントロールが可能となった。術後補助療法中止後の肺癌再発症例であったが、抗血栓療法で再発なく、状態が改善したため、免疫チェックポイント阻害薬での癌治療を開始した結果、長期生存が可能となった。癌治療の進歩によって、進行期癌においても生命予後は改善しているが、本症例の如く、がん関連血栓塞栓症は増加していくと考えられ、未分画ヘパリン皮下注を含めた 2 次再発予防の重要性が示唆された。

Key words: cancer-associated thromboembolism, unfractionated heparin, adenocarcinoma

はじめに

がん関連血栓塞栓症(cancer-associated thromboembolism: CAT)は、悪性腫瘍に伴う過凝固状態により脳梗塞を発症する病態であり、進行期癌に合併することが多く、脳梗塞を再発する頻度が高いため、予後不良とされている^{1,2)}。また、脳梗塞発症により performance status (PS)が大きく下がり、癌治療の中断を余儀なくされる場合もある。

近年、進行期肺癌において、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の有効性が示され、長期生存例も認められている。これらの薬剤は従来用いられてきた細胞障害性抗癌薬よりも毒性が軽度であることが多いため、PS 不良例にも投与され、生命予後の改善が認められることがある³⁾。

今回我々は、肺腺癌術後に脳梗塞・肺塞栓症・深部静脈血栓症を繰り返した CAT に対して、未分画ヘパリン

皮下注(ヘパリンカルシウム)で血栓症コントロールが可能となり、免疫チェックポイント阻害薬により長期生存を来した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：58 歳，男性

主訴：左下肢の脱力

既往歴：特記事項なし

喫煙歴：20～45 歳，40 本/日

家族歴：特記事項なし

現病歴：X 年 2 月，息苦しさを主訴に胸部 CT を施行し，左肺 S6 に結節影を認めた。当院呼吸器内科にて気管支鏡検査による生検を施行するも，病理学的には有意な所見が得られず，確定診断かつ治療目的に呼吸器外科紹介となった。同年 4 月に左肺全摘術を施行，縦隔リンパ節転移を伴う肺腺癌 pT1cN2M0，Stage IIIA の診断となった。

同年 5 月，シスプラチン＋テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤による術後補助化学療法を入院 2 日目から開始した。入院 9 日目早朝，歩行中に左足が強直したようになり，動かない状態で廊下に座り込んでいた。顔色不良・冷汗・頻呼吸があり，車椅子に乗せ自室に戻った。

脳神経内科初診時身体所見：血圧 127/100 mmHg，心

¹⁾ 社会保険大牟田天領病院脳神経内科

²⁾ 社会保険大牟田天領病院呼吸器内科

³⁾ 熊本大学病院循環器内科

責任著者：〒836-8566 大牟田市天領町 1-100

社会保険大牟田天領病院脳神経内科 岡本定久

E-mail: okamoto0315@gmail.com

(2021 年 7 月 20 日受付，2021 年 8 月 19 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10955

Fig. 1 発症時(A)と第 21 病日(B)の頭部 MRI 拡散強調画像
A：右前頭葉，両側後頭葉と小脳に新鮮虚血性変化を認める。
B：両側前頭葉に新たな脳梗塞病変を認める。

Fig. 2 第 2 病日(A)と第 45 病日の造影胸部 CT(B)
A：左主肺動脈，右下肺動脈内に血栓(矢印)を認め，肺塞栓の診断。
B：左主肺動脈，右下肺動脈の血栓の増加を認める。

拍数 100 回/分・整，酸素飽和度 94 % (room air) であった。意識レベルは清明，脳神経・運動系・感覚系に異常はなかった。左下肢を無視する傾向があり，本人は動かしにくさを自覚していた。

検査所見：血算は異常なし。生化学検査では，Na 132 mmol/l と低下，CRP 4.97 mg/dl と上昇していた。凝固系は APTT 25.7 秒で基準値内，PT-INR 1.44 と軽度延長，D-dimer 35.4 μ g/dl，FDP 103.7 μ g/dl と上昇していた。血液ガス分析(酸素 2 l/分)では，pH 7.444，PaCO₂ 34.0 mmHg，PaO₂ 96.9 mmHg，HCO₃⁻ 22.9 mmol/l，BE -0.6 mmol/l と低二酸化炭素血症であった。心電図は洞調律であった。

画像検査所見：頭部 MRI 拡散強調画像にて，右前頭葉皮質から島皮質，両側後頭葉皮質下，両側小脳半球に

散在性高信号を認めた(Fig. 1A)。MRA では閉塞血管はなかった。

経過(脳梗塞発症日を第 1 病日とする)：塞栓性梗塞を疑い未分画ヘパリン(ヘパリンナトリウム)10,000 単位/日の点滴静注を開始した。発症時，脱力および顔色不良・冷感があり，一過性に低酸素血症・低二酸化炭素血症もあり，深部静脈血栓・肺塞栓症も考えられた。第 2 病日に下肢～胸部造影 CT を施行し，肺動脈および下肢静脈に血栓を認め(Fig. 2A, Fig. 3)，深部静脈血栓・肺塞栓症の診断で，リバーロキサバン 30 mg/日を開始した。第 3 病日に経食道心エコーにて心房中隔瘤とバブルスタディで卵円孔開存を認め，奇異性脳梗塞の診断とした(Fig. 4)。心内血栓や非細菌性心内膜炎の所見はなかった。頸動脈エコー・ホルター心電図で異常はなかつ

Fig. 3 両下肢造影 CT (第 2 病日)
左大腿静脈, 右膝窩静脈に血栓 (矢印) を認める。

た。病歴・検査結果から、進行期肺癌による CAT と診断した。

発症時は左下肢優位の身体失認を認めていたが徐々に改善した。第 20 病日から左半身の脱力や右手の脱力、言葉が出にくいなどの症状が短時間出現するようになった。第 21 病日, MRI において、両側大脳皮質・皮質下に新たな散在性梗塞を認めた (Fig. 1B)。リバーロキサバン 30 mg/日を内服中で、凝固線溶系の改善 (D-dimer 14.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$, FDP 44.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$) も認められたため、経過観察とした。第 24 病日午前中に左半身無視が出現持続し、頭部 CT を施行したところ、右側頭・頭頂葉に脳梗塞再発が確認された。リバーロキサバンを 15 mg に減量した翌日の発症であり、同薬剤をワルファリンに変更し、治療域に入るまで十分な抗凝固が必要と考え、未分画ヘパリン点滴静注 20,000 単位/日を開始した。第 31 病日に PT-INR 2.18 となり、下肢静脈エコーで血栓縮小があり 10,000 単位/日に減量した。半側空間無視は改善し、日常生活は見守りで可能となった。

第 45 病日、排泄後から呼吸苦が出現し、体動時 SpO_2 が 90% 以下に低下した。経胸壁心エコーにおいて右心負荷の所見があり、造影胸部 CT で肺動脈内血栓が増加し、下肢静脈エコーで深部静脈血栓症再発が指摘された (Fig. 2B)。第 46 病日に、D-dimer 42.6 $\mu\text{g}/\text{dl}$, FDP 174.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と再上昇していた。同日、A 病院循環器内科に肺塞栓症

Fig. 4 経食道心エコー (第 3 病日)
マイクロバブル注入しバルサルバ負荷なしで右左シャントを認めた。卵円孔開存と心房中隔瘤の診断。

再発による心不全の診断で転院となった (Fig. 5)。下大静脈フィルターを留置されたが、脳梗塞を再発し、第 66 病日 K 大学病院循環器科に転院となった。APTT 40~70 秒を目標として未分画ヘパリン点滴静注を行い、以後塞栓症再発は認めなかった。持続投与では、23,000 単位/日で APTT 40~60 秒で推移した。ワルファリンと DOAC への切り替えは再発のリスクが高いと判断し、未分画ヘパリン皮下注 (ヘパリンカルシウム、ヘパリン Ca 皮下注 1 万単位/0.4 ml) での再発予防を開始した。皮下注前の APTT が 40~60 秒の範囲で推移するように用量設定を行い、一回投与量 10,000~12,000 単位朝夕で投与を行った。

約 2 カ月後に施行した造影 CT において、縦隔・鎖骨下リンパ節の急速な増大を認め、肺腺癌術後再発の診断となった。また、第 72 病日に血便を認め、下部消化管内視鏡検査で直腸に 1 型進行癌を認めた。肺癌の EGFR 遺伝子変異陰性、ALK 融合遺伝子陰性、ROS1 融合遺伝子陰性であったが、PD-L1 tumor proportion score > 90% であった。本人・家族との話し合いで、PS 3 レベルの全身状態を考慮し、肺癌に対する薬物療法は行わず best supportive care の方針となった。

第 91 病日に当院脳神経内科へ帰院となった。D-dimer は 7.18 $\mu\text{g}/\text{dl}$, FDP は 14.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と低下し、未分画ヘパリン皮下注を継続し血栓症再発なく経過した。注意力低下・錯語・語想起の低下を認めるが、麻痺はなく、介護者の見守りで生活が可能レベルとなった。PS 1 レベルとなり、肺癌 PD-L1 が高発現であることから、第 112 病日、呼吸器内科へ転科し、免疫チェックポイント阻害薬ペムブロリズマブによる治療を開始した。その後自宅

Fig. 5 A 病院へ転院するまでの臨床経過

退院し、妻が未分画ヘパリン皮下注を施行した。外来診察時は皮下注施行2～3時間後の血液検査で、APTT 40～50 秒で推移し、一回投与量 10,000 単位朝夕を継続した。D-dimer の上昇は経過中認めなかった。脳梗塞発症から約 6 カ月後の造影胸部 CT にて肺動脈血栓消失、下肢静脈エコーにて深部静脈血栓の縮小を認めた。ペムプロリズマブの治療効果は部分奏功であった。2 年 2 カ月間同薬剤を投与し、その後癌の進行があり、2 年 6 カ月後死亡となった。未分画ヘパリン皮下注開始後は、脳梗塞・肺塞栓の再発はなかった。

本症例の報告に際して、症例報告を含む医学論文および学会発表における患者プライバシー保護に関する指針を遵守して投稿することを、患者の家族に十分説明して同意を得た。

考 察

本症例は、肺癌治療中に繰り返す脳塞栓症・肺塞栓症・深部静脈血栓症を来し、動脈系・静脈系血栓両方を発症している CAT と考えられる。DOAC とワルファリンで難治抵抗性であったが、未分画ヘパリン皮下注を行うことで血栓症のコントロールが可能となった。脳梗塞の発症機序に関しては、深部静脈血栓症と右左シャントを伴っており、奇異性脳塞栓症と考えた。非細菌性心内膜炎に関しては、本症例では経食道心エコーで心内血栓・疣贅を確認できなかった。脳梗塞発症後で血栓自体が残存していなかった可能性も否定はできない。

担癌患者の深部静脈血栓の再発において、DOAC のヘパリンに対する非劣性を示したエビデンスが報告されて

いる^{4,5)}。Select-D 試験では、リバーロキサバンは低分子ヘパリンと比較して癌患者における深部静脈血栓症の 2 次予防で良好な成績であった⁶⁾。しかし、脳梗塞や心筋梗塞といった動脈系血栓再発における DOAC の検討は、まだ一定の見解を得られていない。担癌患者が DOAC 内服中に脳梗塞を発症した報告も散見されている⁷⁻⁹⁾。また一方で、再発率において DOAC 使用群と低分子ヘパリン群の間に有意差がなかったとの報告もある¹⁰⁾。

ヘパリンは、CAT 治療に有効であると考えられている。ヘパリンはアンチトロンビンと結合しトロンビンと Xa 因子を阻害する。さらに、血小板凝集と血栓形成経路に参与するセレクチンを介する経路を阻害する効果もある。ビタミン K に依存しない凝固異常の存在によりワルファリンは無効であり、Xa 因子やトロンビンを阻害する DOAC では、セレクチンが関与する経路に作用することができない。このような凝固系の反応経路が本症例での治療抵抗性の原因と考えられ、ヘパリンが有効であった理由と予測される^{11,12)}。

本症例は、術後数カ月でリンパ節転移が顕在化しており、肺癌の病勢が強い状態であった。転移を伴うような活動性の高い癌では、脳梗塞後に静脈・動脈系血栓症を再発するリスクが高く、特に腺癌ではこの傾向が強い¹³⁾。この点も抗凝固薬に対する抵抗性の原因になったと考えられた。

未分画ヘパリン点滴静注投与期間は D-dimer が低下し、DOAC やワルファリン投与期間の血栓再発時は D-dimer が再上昇し、未分画ヘパリン皮下注開始後は低下

した。がん関連脳梗塞症例における経頭蓋ドプラを用いて embolic signals を検討した研究では、癌のない脳梗塞症例に比べ embolic signals を認める頻度が高く、embolic signals と D-dimer には正の相関があり、抗凝固療法下で D-dimer の低下を認めていた¹⁴⁾。CAT において、D-dimer は血栓症リスクや抗凝固薬効果判定に有用なマーカーであると考えられる。

今回、未分画ヘパリン皮下注の効果を確実にするため、用量調節を行った。皮下注 4 時間後に APTT が目標値になるように調整を行う必要があるが、煩雑な方法であり、本症例では 4 時間後の検査は施行できていなかった。未分画ヘパリン 5,000 単位を 2~3 回/日で皮下注する低用量未分画ヘパリン法は、APTT を延長させずモニタリングが必要なく簡便で安全な方法である。本症例は長期間重篤な合併症はなかったが、D-dimer をモニタリングしながら低用量未分画ヘパリン法へ移行していくことも考慮すべきであったと考えた¹⁵⁾。

本症例では、自宅退院を考慮し、負担が少ない経口薬が望ましいと考えた点が未分画ヘパリン皮下注開始を躊躇した理由の一つであった。がん関連脳梗塞に対する未分画ヘパリン皮下注の本邦における使用現状に関する研究では、がん関連脳梗塞 59 例のうち 19 例で皮下注を選択、その 19 例のうち 9 例で同治療が中断されている。全身状態の変化が理由の一番であるが、本人の負担や社会的背景も中断理由となっている¹⁶⁾。継続可能な投与法の改良も今後重要になってくると思われる。

未分画ヘパリン皮下注開始後 2 年近くの期間、血栓症は再発なく、癌診断から約 2 年半生存することができた。未分画ヘパリン皮下注での再発予防に加え、免疫チェックポイント阻害薬が癌の進行を抑制し、血栓症のみならず生命予後に良い影響を及ぼした。進行期肺腺癌の脳梗塞症例に対して抗凝固療法とベムプロリズマブの併用の有効例が本邦から報告されている。Nakao らの報告では、エドキサバン内服中にベムプロリズマブ投与後数日で脳梗塞を発症、その後、未分画ヘパリン皮下注との併用で血栓症再発なく経過している⁹⁾。一方、エドキサバンとベムプロリズマブで治療を行い、脳梗塞再発なく良好な経過を認めた報告もある¹⁵⁾。本症例ではドライバー遺伝子変異/転座は陰性であったが、PD-L1 tumor proportion score が高いことから、免疫チェックポイント阻害薬であるベムプロリズマブ単剤療法の適応となり、明らかな有害事象を生じることなく長期生存を得ることができた。最近では、細胞障害性抗癌剤と免疫チェックポイント阻害薬の併用療法も主流となるなど、患者背景に応じて最適な治療レジメンがガイドラインにも示され

ている³⁾。肺癌の治療成績は今後もさらに向上するであろう。長期生存が期待できるようになり、CAT の再発予防はさらに重要となっており、腫瘍診療科と連携を密接にとり、各患者に適した治療を考えていく必要があると考えられる。

結 語

進行期肺癌に脳塞栓症・肺塞栓・深部静脈血栓症を発症し CAT と診断した症例において、DOAC とワルファリン内服下で血栓症が再発し、未分画ヘパリン皮下注に変更して良好なコントロールを得ることができ、免疫チェックポイント阻害薬による癌治療で長期生存を得られた。癌治療の進歩に伴い、CAT は増加する可能性があり、未分画ヘパリン皮下注を含め二次再発予防が重要になってくると考えられる。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, et al.: Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology* 62: 2025–2030, 2004
- 2) 赤塚和寛, 服部直樹, 伊藤瑞規ら: 当院での Trousseau 症候群 40 例の臨床的特徴. *脳卒中* 40: 421–426, 2018
- 3) 日本肺癌学会編: 肺癌診療ガイドライン 2020 年版. 東京, 金原出版, 2020
- 4) Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al.: Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 378: 615–624, 2018
- 5) Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al.: Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 382: 1599–1607, 2020
- 6) Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al.: Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 36: 2017–2023, 2018
- 7) Yoshida K, Kimura T, Aburakawa Y, et al.: Recurrent ischemic stroke in a patient with the Trousseau syndrome treated with dabigatran. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: 1724–1726, 2014
- 8) 佐野博康, 赤嶺壮一: アピキサバン内服下で Trousseau 症候群を発症しヘパリンの皮下注で良好なコントロールが得られた 1 例. *脳卒中* 43: 231–234, 2021
- 9) Nakao S, Masuda T, Sakamoto S, et al.: Cerebral embolism during edoxaban administration for venous thromboembolism in a patient with lung adenocarcinoma: A case report. *Medicine (Baltimore)* 98: e14821, 2019
- 10) Nam KW, Kim CK, Kim TJ, et al.: Treatment of cryptogenic stroke with active cancer with a new oral anticoagulant. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 26: 2976–2980, 2017
- 11) Varki A: Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 110: 1723–1729, 2007

- 12) Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, et al.: Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 112: 853–862, 2003
- 13) Navi BB, Singer S, Merkler AE, et al.: Recurrent thromboembolic events after ischemic stroke in patients with cancer. *Neurology* 83: 26–33, 2014
- 14) Seok JM, Kim SG, Kim JW, et al.: Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 68: 213–219, 2010
- 15) 日本循環器学会他：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン(2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/09/JCS2017_ito_h.pdf(アクセス日：2021年7月1日)
- 16) Kawano H, Honda Y, Amano T, et al.: Subcutaneous heparin therapy for patients with cancer-associated stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28: 399–404, 2019
- 17) Nakano Y, Koide N, Koyama Y, et al.: Lung adenocarcinoma initially presenting as Trousseau's syndrome treated successfully with pembrolizumab: A case report. *Thorac Cancer* 12: 557–559, 2021

Abstract

A long-term lung cancer survivor with cancer-associated thromboembolism with subcutaneous heparin therapy and an immune checkpoint inhibitor

Sadahisa Okamoto, M.D., Ph.D.,¹⁾ Susumu Hirotsugu, M.D., Ph.D.,²⁾ Daisuke Sueta, M.D., Ph.D.,³⁾ Kenichi Tsujita, M.D., Ph.D.,³⁾ and Hirotsugu Kohrogi, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Omuta Tenryo Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Omuta Tenryo Hospital

³⁾Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

A 58-year-old man developed left unilateral spatial neglect and hypoxemia during hospitalization for postoperative adjuvant chemotherapy for lung adenocarcinoma. Brain MRI revealed acute cerebral infarction in the right frontal lobe. In addition, contrast-enhanced CT showed pulmonary embolism and deep vein thrombosis. The diagnosis of cancer-associated thromboembolism was made on the basis of cerebral infarction, deep vein thrombosis, and increased coagulation, and he was treated with DOAC. However, symptoms of TIA and recurrence of cerebral infarction were observed. Although DOAC administration was switched to warfarin, recurrence of pulmonary embolism was observed. He was transferred to a higher level medical institution, and subcutaneous heparin therapy was started. The general condition of the patient improved without any recurrence of thromboembolism. He received cancer treatment with an immune checkpoint inhibitor (pembrolizumab). The treatment with subcutaneous heparin and pembrolizumab has continued for over two years without any recurrence of thromboembolism. Cancer-associated thromboembolism will likely increase with continued improvements in cancer survival. Therefore, secondary stroke prevention including subcutaneous heparin therapy may become more important.

Key words: cancer-associated thromboembolism, unfractionated heparin, adenocarcinoma