

女性尿道癌に対して化学療法中に急性肺塞栓症を きたし心肺停止に至った1例

中澤 成晃, 植村 元秀, 松崎 恭介, 吉田 栄宏
高尾 徹也, 辻村 晃, 野々村祝夫
大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学泌尿器科

CARDIORESPIRATORY ARREST DUE TO ACUTE PULMONARY THROMBOEMBOLISM DURING CHEMOTHERAPY FOR FEMALE UROTHELIAL CARCINOMA OF URETHRA: A CASE REPORT

Shigeaki NAKAZAWA, Motohide UEMURA, Kyosuke MATSUZAKI, Takahiro YOSHIDA,
Tetsuya TAKAO, Akira TSUJIMURA, and Norio NONOMURA
The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

We report a case of deep vein thrombosis and acute pulmonary thromboembolism that occurred during chemotherapy for urethral carcinoma. A 68-year-old woman suffered from dysuria for a period of 2 years. When the symptoms worsened, a urethral catheter was placed and she was referred to our hospital for further examinations. Imaging analysis revealed a urethral tumor with multiple metastases. Pathological diagnosis on a specimen obtained from transurethral resection of the urethral mucosa was urothelial carcinoma and combined chemotherapy with gemcitabine and cisplatin was administered. On day 6 of the second course, the patient collapsed and was found to be in cardiorespiratory arrest. Cardiopulmonary resuscitation was successful and she received percutaneous cardiopulmonary support. Computed tomography at that time revealed a pulmonary embolism and deep vein thrombosis in the right popliteal vein. After her condition improved, an inferior vena cava filter was inserted to avoid further thromboembolism. The patient decided to continue the chemotherapy despite this episode. After the fourth course of combined chemotherapy, the urethral tumor and metastatic tumors were downsized, and she could urinate as she did before.

(Hinyokika Kyo 59 : 287-292, 2013)

Key words : Chemotherapy, Acute pulmonary thromboembolism

緒 言

悪性疾患を有する患者の多くは、凝固能亢進状態にあり、静脈血栓塞栓症を発症しやすい。今回われわれは尿道癌に対して化学療法中に深部静脈血栓症と急性肺塞栓症により心肺停止に至るも救命し、化学療法を継続できている1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：68歳 女性
主訴：排尿困難
既往歴：子宮筋腫
家族歴：父：胃癌 母：膵臓癌
現病歴：2010年6月、排尿困難を主訴に近医を受診し、加療を開始した。2011年5月、排尿状態が悪化し尿閉となり尿道カテーテルを留置された。この際、前医で施行された膀胱鏡では異常所見なく、尿細胞診で

は悪性細胞を認めなかった。2011年6月、精査加療目的に当科紹介受診となった。

来院時現症および理学的所見：161.2 cm, 57.7 kg (BMI 22.2), 124/75 mmHg, 74 bpm.

血液検査：WBC $5,380/\text{mm}^3$, RBC $376 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 11.1 g/dl, PLT $28.2 \times 10^4/\text{mm}^3$. 軽度の貧血と高脂血症を認める以外特記すべき異常所見を認めなかった。

腫瘍マーカーである CA19-9, CA125, CEA, SCC はすべて正常範囲内であった。

尿細胞診：Class II

経過：婦人科疾患も疑われたため内診を施行したところ、膣粘膜は正常であったが膣壁前壁は硬化しており、壁外性腫瘤による圧迫が示唆された。膣壁生検の病理結果は urothelial carcinoma, G2 = G3, high grade であった。

胸腹部CT検査では、尿道に全周性の腫瘍性病変を認め、左卵巣腫大、多発肺腫瘍、多発リンパ節腫大

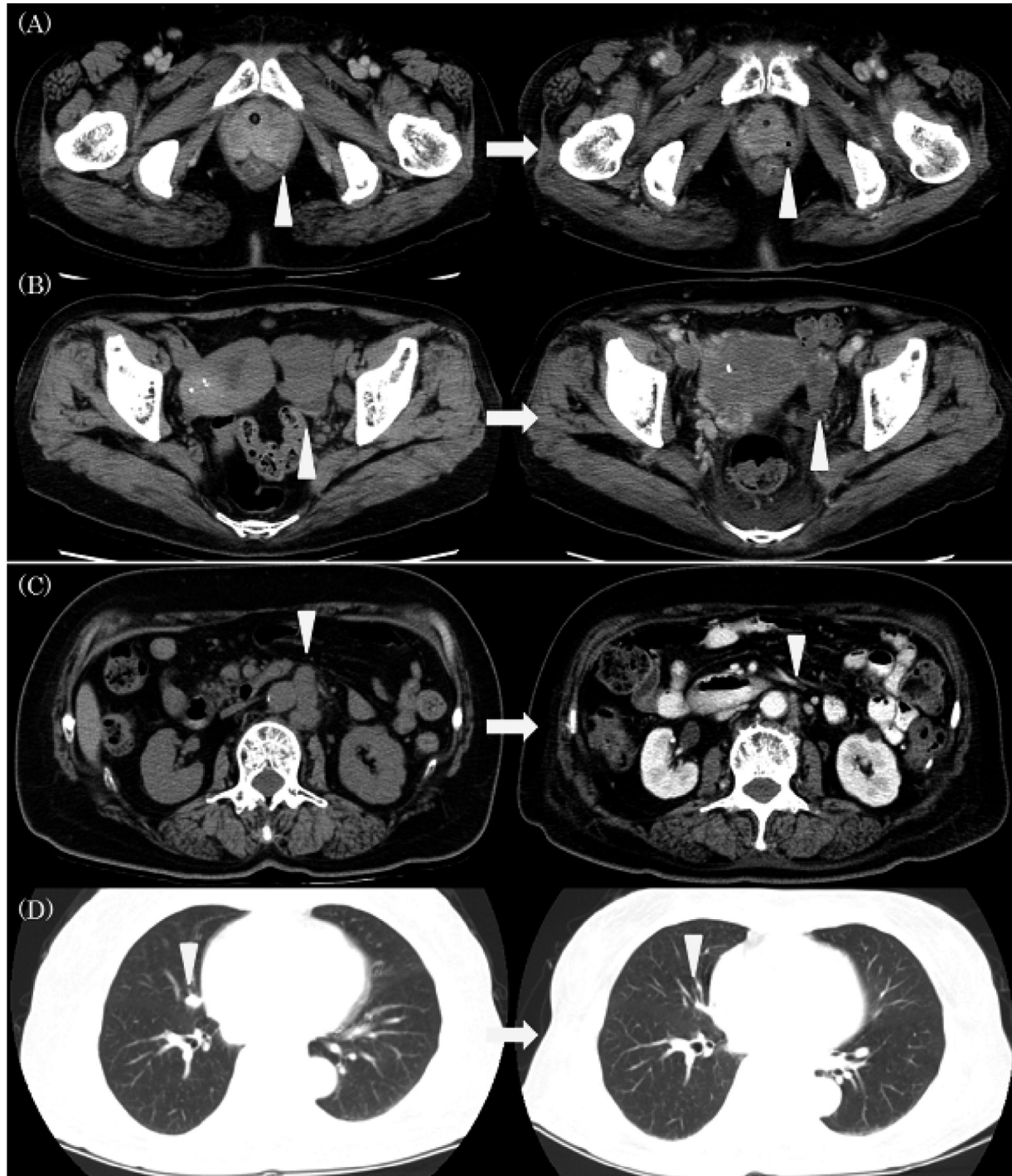


Fig. 1. (A) Computed tomography with contrast enhancement reveals a mass formation in the urethra (arrow). (B) Left ovarian metastasis. (C) paraaortic lymphadenopathy. (D) Lung metastasis. Left side indicates CT imaging before GC chemotherapy, and right side after four courses of GC chemotherapy.

(腎門部傍大動脈リンパ節, 左閉鎖リンパ節, 左内腸骨リンパ節, 両側鼠径部リンパ節, 左鎖骨上窩リンパ節・縦隔リンパ節)を認めた (Fig. 1). また骨盤 MRI 検査では尿道を中心に腔に進展する腫瘍を認めた (Fig. 2). 画像所見および腫生検の結果から尿道腫瘍が疑われたため, 経尿道的尿道生検術を施行した. 膀胱内, 尿道ともに隆起性病変は認めなかったが, 尿道はやや硬化しており, 尿道の6時方向を中心に組織を

採取した. 病理結果は, urothelial carcinoma, G2 = G3, high grade であり, 腫生検組織と同様であった (Fig. 3). 以上より尿道原発尿路上皮癌, 臨床病期 T3N2M1 stage IV と診断した.

2011年8月より GC 療法 (gemcitabine 1,000 mg/m² on day 1, 8 + cisplatin 100 mg/m² on day 2) を開始した. 9月より GC 療法 2 course 目を開始したところ, 6日目朝に気分不良を訴えた後, 突然意識消失し心肺

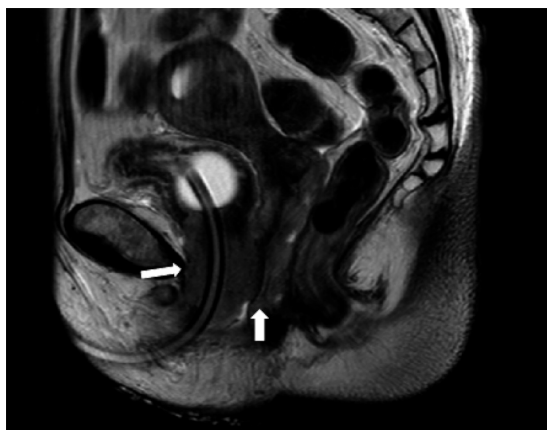


Fig. 2. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) shows the urethral tumor is suspected to invade to the anterior vaginal wall (arrow).

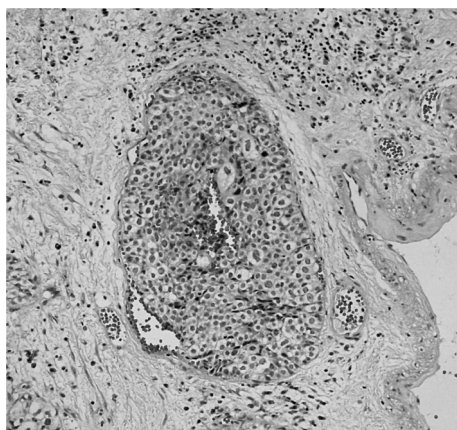


Fig. 3. Histopathological examination of urethral tumor (HE stain, ×200).

停止状態となった。心臓マッサージにより5分後に蘇生し、気管内チューブを挿管し人工呼吸管理と人工心肺装置(PCPS)で循環動態は安定した。原因精査のため全身造影CT検査を施行したところ、右肺動脈に血栓と右膝窩静脈に血栓を認めたことから(Fig. 4)、右膝窩静脈の深部静脈血栓症による急性肺塞栓症と診

断し、直ちに未分画ヘパリンによる抗凝固療法を開始した。人工心肺補助装置の脱血部からの出血が続いていたために血栓溶解療法は施行しなかった。その後循環呼吸状態も改善したため発症2日目にPCPSを離脱し、発症3日目には気管内チューブを抜管した。急性肺塞栓症発症後8日目のCT検査による再検では肺塞栓は消失していたが、右膝窩静脈に血栓の残存を認めため、永久留置型下大静脈フィルターを留置した。この際のCT検査で原発巣および転移巣の縮小を認め、GC療法は著効していた。化学療法の再開によって肺塞栓症再発の危険性も十分説明した上で、本人、家族の強い希望により化学療法を再開することとした。10月よりGC療法3コース目を再開し、合計4コースを施行した。4コース施行後のCT検査では肺転移巣は消失し、原発巣、リンパ節転移も著明な縮小を認め(Fig. 1)、自排尿も可能となった。一方、深部静脈血栓症に関しては、下大静脈フィルターから総腸骨静脈まで血栓形成は増大していたが症状はなく、ワーファリンによる抗凝固療法を継続して経過観察を行っている。2012年9月現在、癌あり生存している。

考 察

急性肺血栓塞栓症(APTE; acute pulmonary thromboembolism)は、主に静脈で形成された血栓が遊離して、急激に肺血管を閉塞することによって生じる疾患である。APTEの塞栓源の約90%以上は、下肢あるいは骨盤内静脈に形成された深部静脈血栓である。そこでAPTEとその原因疾患である深部静脈血栓症(DVT; deep vein thrombosis)を一連の病態であると考え、総称して静脈血栓塞栓症(VTE; venous thromboembolism)として検討されることが多い。欧米ではAPTEが虚血性心疾患、脳血管障害と並んで3大血管疾患として捉えられているのに対して、日本ではこれまで稀な疾患と考えられてきた。しかし様々な要因により、わが国においてもAPTEはここ10年間に2.25

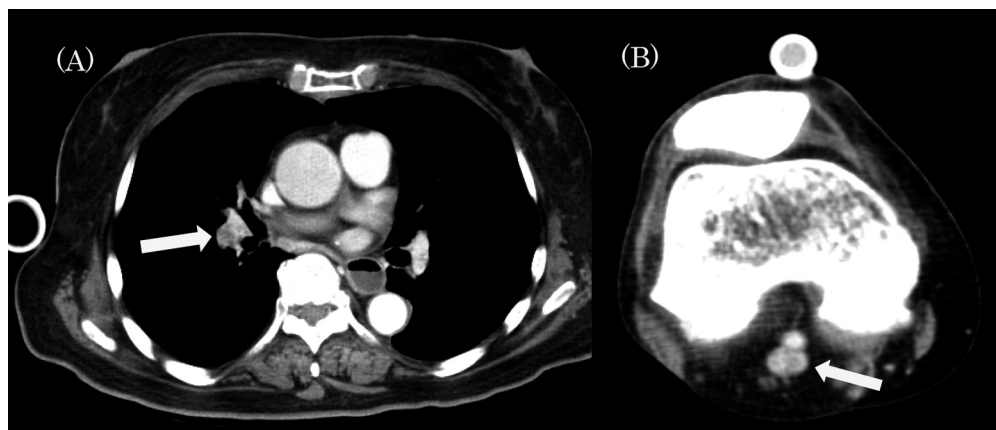


Fig. 4. CT reveals pulmonary embolism (A) and deep vein thrombosis in the right popliteal vein (B).

倍に増加してきているが¹⁾、泌尿器科領域での報告は少ない。

APTE の死亡率は14%、心原性ショックを呈した症例では30%、心原性ショックを呈さなかった症例では6%と報告されている²⁾。また、診断されず未治療の症例では、死亡率は約30%と高いが、十分に治療を行えば2~8%まで低下するとされ、早期診断、適切な治療が大きく死亡率を改善することが知られている³⁾。APTE の治療の中心は薬物的抗血栓療法であり、重症度により抗凝固療法と血栓溶解療法とを使い分ける。本症例のように循環動態が保てない場合には、積極的に経皮的心肺補助装置を使用し、循環動態の改善を図る。循環動態が維持された状態での最大の予後規定因子はDVTが進展して再び肺に塞栓化する再発である⁴⁾。そのため早急に残存するDVTの状態を評価して、下大静脈フィルターの適応を判断しなければならない。

癌と血栓症の関連は、Trousseau が1865年に癌患者にしばしば特発性のVTEを合併することを報告したことに始まる⁵⁾。VTEは癌患者における主要な合併症の一つであり、癌患者の4~20%に認める⁶⁾。癌患者における凝固活性化機序は、まだ十分には明らかにされていない。腫瘍細胞が凝固カスケードを活性化する組織因子、腫瘍プロコアグラント、第V因子受容体などの細胞性プロコアグラントや線溶蛋白、線溶インヒビターおよびそれらの受容体を発現し、炎症性サイトカインや腫瘍抗原とその免疫複合体を介して、血小板、単球、内皮細胞との細胞間相互作用を惹起して凝固活性化をさらに促進し、血栓傾向をもたらすのではないかと考えられている⁷⁾。また腫瘍細胞由来のムチンは白血球、血小板に発現しているセレクチンに反応して微小血栓を形成し、血栓傾向に関与することが報告されている⁸⁾。また化学療法自体が癌患者におけるVTEのリスクと考えられている。癌患者はVTE発症のリスクが4.1~5倍であり、また化学療法の使用でそのリスクは6.5倍に上昇する^{9,10)}。さらにVTE再発のリスクは非癌患者と比べて3倍と高率である¹¹⁾。原発巣の部位では、膵臓、胃、脳、卵巣、腎、膀胱、肺はリスクが高く¹²⁾、また転移巣があるとさらにリスクは4~13倍に上昇する^{13,14)}。化学療法を受けている患者のVTE発症の危険因子には、原発巣の部位、病期、化学療法の種類、年齢、併存症、PSなどが挙げられている⁶⁾。泌尿器癌における化学療法中のVTE発症の報告は本邦では稀であるが¹⁵⁾、米国の2001例の膀胱癌のcohort studyでは8.2%にVTEを認めたと報告されている¹⁶⁾。

VTEは発症した場合の重篤性や医療費負担の高さから、予防がきわめて重要である。現時点では3つのガイドラインが存在するが、化学療法施行時にルーチ

ンで抗凝固薬を予防投与することはどのガイドラインにおいても推奨されていない¹⁷⁻¹⁹⁾。一方、入院中のリスクのある症例に対しては低分子量ヘパリン(LMWH; low molecular weight heparin)の投与が推奨されており、欧米ではこのLMWHがVTE予防に保険適応があり多く使用されている。日本で導入されているLMWHとしてはエノキサパリン(クレキサン[®])とダルテパリン(フラグミン[®])などがあるが、これらはこれまで血液透析における抗凝固薬として使用されてきた。最近になってこれらLMWHが日本においても術後VTE予防に対しての保険適応を徐々に追加しているが、化学療法施行時のVTE予防として使用できないという問題点がいまだ残っている。

一方で癌患者に対して抗凝固薬を使用すると出血のリスクが増大するのではないかと不安がある。実際、担癌患者は非担癌患者に比べて約6倍出血リスクが高いとされている²⁰⁾。しかし化学療法時のLMWH予防投与に関するrandomized studyの報告では、出血リスクの増大はないとの報告が多く、LMWHの使用を推奨していく傾向にある¹⁸⁾。日本においてもDVTの発症率はここ10年間に30倍に増加しており²¹⁾、今後化学療法施行時のVTE予防が重要になってくることが予想される。

わが国においては日本血栓止血学会などから「肺血栓塞栓・深部静脈血栓症予防ガイドライン」が作成されたが、主に周術期の予防ガイドラインである²⁰⁾。これによれば、化学療法中の癌患者は中リスクに分類され抗凝固療法は推奨されず、弾性ストッキングの着用か、間歇的空気圧迫法が推奨されている。しかしこれらを入院中の化学療法施行患者の全例に行うことは非現実的であり、いかに早期発見していくかが重要であると思われる。

そこで化学療法前にVTEの発症をスコアリングにより予知しようとする試みがなされている(Table 1)¹⁸⁾。悪性腫瘍の部位、血液検査(治療前血小板数、治療前白血球数、Hb値)、BMIによりスコアリングされる。最高リスクの部位は胃、膵臓、高リスクは

Table 1. Predictive model for chemotherapy-associated VTE

	Score
1) 癌の部位	
Very high (胃, 膵臓)	2
High (肺, リンパ腫, 女性生殖器, 膀胱, 精巣)	1
Low (乳房, 結腸, 直腸, 頭頸部)	1
2) 治療前の血小板数 $\geq 350 \times 10^9/l$	1
3) 貧血 Hb $< 10 \text{ g/dl}$	1
4) 白血球数 $> 11 \times 10^9/l$	1
5) Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1

肺, リンパ腫, 婦人科, 膀胱, 精巣とされている。これらのリスク因子からリスク分類を行い, それぞれに対してどのように VTE 予防していくのが現在検討されておりその結果が待たれる。

現時点での対策としては上記のリスク因子などから患者のリスク状態を把握しながら, 日常診療において定期的に下肢の診察を行っていくことが重要であると考えられる。具体的には下肢の腫脹, 疼痛, 色調変化がないかを観察することや, 足を背屈させることにより下腿痛が出現する Homans' sign も有用である。しかし無症候性が多いことにも留意しなければならない。そして疑わしい症例には二次線溶系の亢進時に検出される血栓の分解産物である D-dimer の測定を行う。実際に深部静脈血栓症の診断をするには下肢静脈超音波検査が必要であるが, 全症例に行うのは困難であり, D-dimer が陽性であった場合や臨床症状から VTE を疑う時に下肢静脈超音波検査を行うのが一般的である²¹⁾。下肢静脈超音波検査により VTE が診断された場合には, まずは未分画ヘパリンによる抗凝固療法を開始し, その後ワーファリンへと切り替えていく²¹⁾。

ワーファリンを継続内服しながら化学療法を施行する場合にはいくつかの問題点がある。第1点は化学療法施行時には血小板減少の副作用により出血リスクが増大する可能性があるということ。第2点はワーファリンと抗腫瘍薬剤との相互作用に注意しなければならないという点である。ワーファリンは多くの薬剤との相互作用を有しており, 併用薬の種類によっては抗凝固作用の増強による出血合併症が発現したり, 逆に作用減弱によって期待する臨床効果が得られなくなる場合がある。われわれが調べた限り, 少ないながらもパクリタキセル, エトポシド, ジェムシタピンとワーファリンの相互作用が報告されている²²⁻²⁴⁾。よってワーファリン内服患者に対してこれら薬剤を使用した化学療法を施行する場合には, 出血症状に注意するとともに頻回に PT-INR をモニタリングするなど特別な注意をする必要があると考える。本症例においてもワーファリン併用で GC 療法を施行しているが, 現時点で著明な PT-INR の延長を含め出血症状も認めていない。

結 語

悪性腫瘍に対する化学療法施行中の患者は凝固能が亢進した状態であり, VTE 発症のリスクが高いことを常に考慮すべきである。化学療法施行中の血栓症は増加傾向にあり, 日本人における適切な予防方法の確立が重要であると考えられる。

本論文は, 2012年9月8日第220回日本泌尿器科学会関西

地方会 (大阪) で発表した。

文 献

- 1) Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, et al.: Venous thromboembolism: deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. *Circ J* **73**: 305-309, 2009
- 2) Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, et al.: Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol* **24**: 132-138, 2001
- 3) Goldhaber SZ and Morpurgo M: Diagnosis, treatment, and prevention of pulmonary embolism: report of the WHO/International Society and Federation of Cardiology Task Force. *JAMA* **268**: 1727-1733, 1992
- 4) Ota M, Nakamura M, Yamada N, et al.: Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. *Heart Vessels* **17**: 7-11, 2002
- 5) Trousseau A: Phlegmasia alba dolens. *Clinique Medicale de L'Hotel Dieu de Paris*, vol 3, 2nd ed, Paris, Balliere, pp 654-712, 1865
- 6) Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al.: Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* **5**: 632-634, 2007
- 7) Falanga A, Panova-Noeva M and Russo L: Procoagulant mechanisms in tumour cells. *Best Pract Res Clin Haematol* **22**: 49-60, 2009
- 8) Min KW, Gyorkey F and Sato C: Mucin-producing adenocarcinomas and nonbacterial thrombotic endocarditis: pathogenetic role of tumor mucin. *Cancer* **45**: 2374-2382, 1980
- 9) Lee AY and Levine MN: Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* **107**: 17-21, 2003
- 10) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al.: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* **160**: 809-815, 2000
- 11) Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al.: Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* **100**: 3484-3488, 2002
- 12) Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al.: Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* **78**: 285-291, 1999
- 13) Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al.: Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* **119**: 60-68, 2006

- 14) Chew HK, Wun T, Harvey D, et al.: Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* **166**: 458-464, 2006
- 15) 赤松秀輔, 塚崎秀樹, 西尾恭規, ほか: 化学療法後に肺梗塞を生じた, 下大静脈塞栓を伴う精巣腫瘍の1例. *泌尿紀要* **50**: 327-329, 2004
- 16) Khorana AA, Dalal M, Lin J, et al.: Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2012 [Epub ahead of print]
- 17) Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al.: American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* **25**: 5490-5505, 2007
- 18) Mandala M, Falanga A and Roila F: Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for the management. *Ann Oncol* **21**: v274-276, 2010
- 19) Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al.: Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* **141**: e419S-494S, 2012
- 20) Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al.: Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* **18**: 3078-3083, 2000
- 21) 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会: 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン Japanese guideline for prevention of venous thromboembolism, Tokyo, Medical Front International Limited, 2004
- 22) Le AT, Hasson NK and Lum BL: Enhancement of warfarin response in a patient receiving etoposide and carboplatin chemotherapy. *Ann Pharmacother* **31**: 1006-1008, 1997
- 23) Thompson ME and Highley MS: Interaction between paclitaxel and warfarin. *Ann Oncol* **14**: 500, 2003
- 24) Kinikar SA and Kolesar JM: Identification of a gemcitabine-warfarin interaction. *Pharmacotherapy* **19**: 1331-1333, 1999

(Received on September 12, 2012)
(Accepted on December 7, 2012)