

膀胱癌に対する長期化学療法施行中に 出現した門脈血栓症の1例

上田 倫央¹, 中山 雅志¹, 松崎 恭介², 山本 致之¹
武田 健¹, 中田 渡¹, 新井 康之¹, 垣本 健一¹
西村 和郎¹, 向井 幹夫³

¹大阪府立成人病センター泌尿器科

²大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科)

³大阪府立成人病センター循環器内科

A CASE OF PORTAL VEIN THROMBOSIS DURING CHEMOTHERAPY FOR BLADDER CANCER

Norichika UEDA¹, Masashi NAKAYAMA¹, Kyosuke MATSUZAKI², Yoshiyuki YAMAMOTO¹,
Ken TAKEDA¹, Wataru NAKATA¹, Yasuyuki ARAI¹, Ken-ichi KAKIMOTO¹,
Kazuo NISHIMURA¹ and Mikio MUKAI³

¹The Department of Urology,

Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

²The Department of Specific Organ Regulation (Urology),

Osaka University Graduate School of Medicine

³The Department of Cardiovascular Medicine,

Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

A 53-year-old man was diagnosed with bladder cancer with pelvic and para-aortic lymph node metastases. The clinical stage was cT3bN2M1. He underwent radical cystectomy and ileal conduit construction and retroperitoneal lymph node dissection after showing a partial response to 4 cycles of chemotherapy with methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC). Pathology showed prostatic invasion and para-caval lymph node metastasis. Pathological stage was pT4N0M1. After 3 cycles of MVAC therapy as adjuvant chemotherapy, new lymph node metastasis was revealed. He showed a complete response after 4 cycles of chemotherapy with gemcitabine and cisplatin (GC). He received 6 additional cycles of GC chemotherapy. Follow-up computed tomographic scan 3 months after the last chemotherapy showed portal vein thrombosis. He was treated with anticoagulant therapy, which dissolved the thrombus.

(Hinyokika Kiyō 59 : 449-452, 2013)

Key words : Thrombosis, Cisplatin

緒 言

近年、担癌状態とシスプラチンによる抗癌化学療法は、血栓発症のリスク因子になることが注目されている。今回、われわれは、膀胱癌に対する化学療法施行中に発症した門脈血栓症の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 53歳, 男性
主訴 : 膀胱癌の精査加療
家族歴 : 母, 乳癌
既往歴 : 特記事項なし
嗜好歴 : 喫煙歴あり (20本/日, 37年間)

現病歴 : 2009年3月に肉眼的血尿が出現し近医受診。膀胱癌と診断。加療目的で、2009年5月当科初診。膀胱癌 cT3bN2M1 (M1 : 傍大動脈リンパ節転移) と診断し (Fig. 1a, b), 6月に経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) 施行。病理組織診断は urothelial carcinoma, G3, pT1 以上であった。MVAC 療法を施行し、原発巣と骨盤内リンパ節は3サイクル終了後まで PR (partial response), 4サイクル後はサイズ変化を認めなかった。傍大動脈リンパ節はサイズ変化を認めなかった。評価病変となるリンパ節をすべて郭清し, viable cell を認めなければ根治につながる可能性を考慮し, 患者様と相談のうえ, 2009年11月に膀胱全摘除術+回腸導管造設術+後腹膜リンパ節郭清術を施行した。病理組織診断は, 前立腺への浸潤と, 傍大静脈リ



Fig. 1. a) Enhanced CT showed para-aortic lymph node swelling (arrow). b) Enhanced CT showed pelvic lymph node swelling (arrow).

ンパ節転移を認め、pT4apN0M1であった。傍大動脈リンパ節に viable cell は認めなかった。術後補助療法として MVAC 療法を 3 サイクル施行。2010年 7月に傍直腸と縦隔に新規リンパ節転移が出現。GC 療法を 4 サイクル施行し、画像上 CR (complete response) となった。CR 後の早期再発を予防する目的で、維持療法として GC 療法をさらに 6 サイクル施行。GC 療法 8 サイクル目施行時に大腸菌を原因とする敗血症を合併したが、抗菌剤の投与で軽快。その後は再発、転移なく経過していた。2011年 7月、フォローアップの CT で門脈血栓を指摘され、加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 170 cm、体重 81.9 kg、BMI 28.3 kg/m²、身体に明らかな異常所見は認めず、自覚症状なし

入院時血液検査所見：Cr 1.27 mg/dl 以外に異常所見は認めず。凝固機能、D-Dimer、プロテイン S 抗原、プロテイン C 抗原、抗カルジオリピン抗体も正常値であった。

画像所見：腹部造影 CT で門脈に血栓を認めた (Fig. 2a)。

入院後経過：入院後、ヘパリンの持続静注とワー

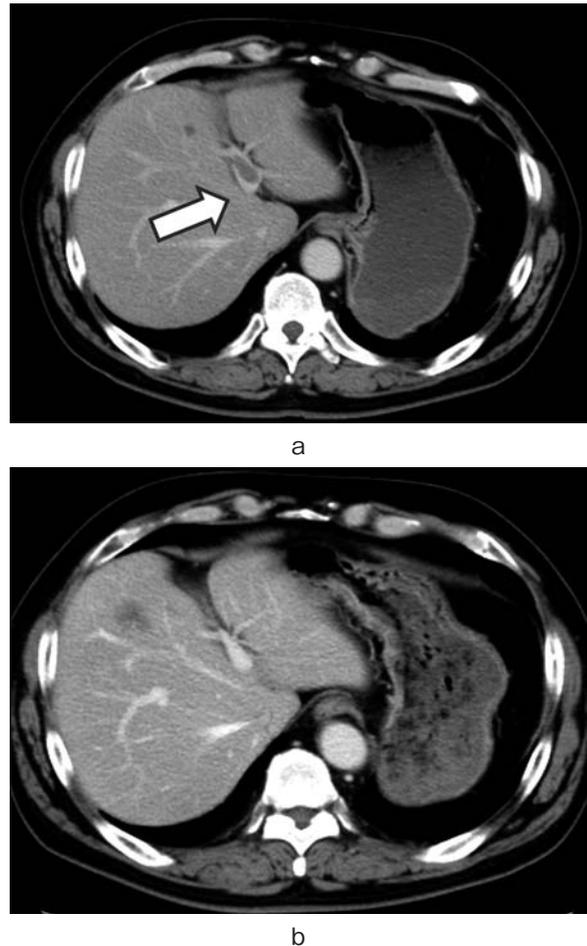


Fig. 2. a) Enhanced CT showed portal vein thrombosis (arrow). b) Portal vein thrombosis was not shown after anticoagulant therapy for one month.

ファリンの内服を開始した。2週間後には血栓は縮小し、約 1 カ月後に血栓は消失した (Fig. 2b)。3 カ月間ワーファリンの内服を継続し、内服終了 7 カ月目の現在、再発なく経過している。

考 察

近年、血栓症に関するさまざまなリスク因子が提唱されている。Heit らが行った population based case-control study によると、血栓発症のリスクは担癌状態では 4.05 倍、担癌状態かつ抗癌化学療法施行者では 6.53 倍に増加することがわかった¹⁾。また、シスプラチン使用患者の 8.4~12.9% に血栓症が発症することが報告され²⁻³⁾、抗癌剤の中でも特にシスプラチンと血栓との関連性が注目されている。シスプラチンとオキサリプラチンによるランダム化比較試験では、シスプラチン群で有意に血栓発症率が高いことが報告された⁴⁻⁵⁾。Moore らによる retrospective study では、シスプラチン使用患者の 18.1% に血栓塞栓症が認められ、その約 40% に肺血栓塞栓症が生じていたことが報告された⁶⁾。シスプラチンの総投与量と血栓塞栓症との関

Table 1. Khorana score: predictive model for chemotherapy-associated venous thromboembolism (VTE)

Patient characteristic	Risk score	
Site of cancer		
Very high risk (stomach, pancreas)	2	
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1	
Prechemotherapy platelet count $350 \times 10^9/l$ or more	1	
Hemoglobin level less than 100 g/l or use of red cell growth factors	1	
Prechemotherapy leukocyte count more than $11 \times 10^9/l$	1	
BMI 35 kg/m^2 or more	1	
	Total score	Rate of VTE (%)
Low	0	0.3-0.8
Intermediate	1-2	1.8-2.0
High	≥ 3	6.7-7.1

連性はなかった。発症時期に関しては、88%の症例が初期投与から100日以内に血栓塞栓症を発症していた。また、多変量解析で、年齢、PS、CVカテーテル留置、Khorana scoreが血栓塞栓症の有意なリスク因子であった。

担癌状態かつ抗癌化学療法施行者の血栓症発症のリスク分類として、Khoranaらが提唱したリスク分類(Khorana score)が汎用されている(Table 1)⁷⁾。原発癌の部位、抗癌化学療法開始前の血小板(35万/ μl 以上)、ヘモグロビン(10 g/dl以下)またはエリスロポエチン製剤の使用、白血球(11,000/ μl 以上)、BMI(35 kg/m^2 以上)がリスク因子であり、各因子別に得点化され、その合計点数により low, intermediate, highの3群に分類している。原発癌の部位に関しては胃癌、膵癌が very high risk、肺癌、リンパ腫、婦人科癌、膀胱癌、精巣腫瘍が high riskとされている。本症例は、癌の原発が膀胱であることがリスク因子となったが、その他のリスク因子を認めなかったため、合計のリスク分類は intermediate 群となり、血栓発症に注意すべき症例であった。

本症例の血栓は、下肢や肺には認めず、門脈にのみ形成されていた。門脈血栓症の頻度は剖検例の0.05~0.5%と、非常に稀である⁸⁾。回腸導管造設術後の門脈血栓の報告例は、われわれの調べた限り国内外を含め過去になく、本症例が1例目であった。門脈血栓症の原因は肝硬変が24~32%で最も多く、その他は、肝癌や膵癌などの悪性腫瘍、虫垂炎や憩室炎、膵炎などの感染症、脾臓摘出術などの外科手術後、凝固能亢進状態など多岐に渡る。本症例の臨床経過を振り返ってみると、GC療法施行中の2010年10月に大腸菌による敗血症を起こしていた(Fig. 3)。門脈血栓が指摘さ

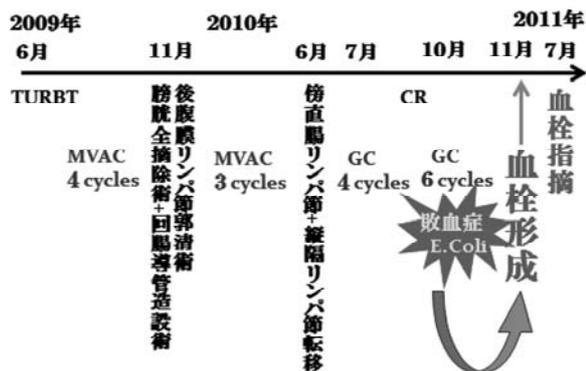


Fig. 3. Enhanced CT showed portal vein thrombosis (arrow).

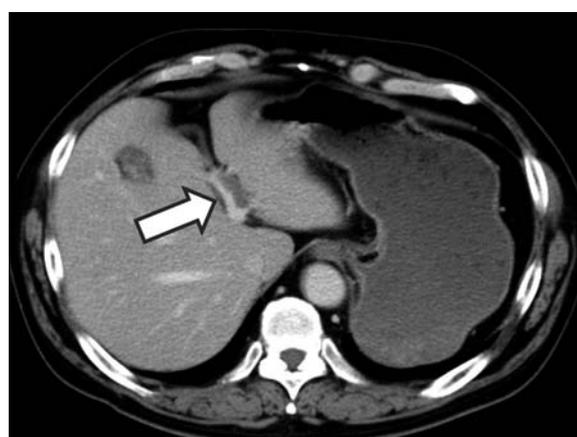


Fig. 4. Clinical course.

れたのは2011年7月であったが、CTをさかのぼってしてみると、2010年11月の時点で、読影で見逃されていた門脈血栓が認められた(Fig. 4)。虫垂炎、憩室炎などの腸管の感染では、血流の流れから門脈系の感染性静脈炎を発症することがあり、高熱や脱水による循環血液量の減少、血液粘稠度の上昇などから凝固亢進状態となって、門脈血栓を形成することがあるとされている⁸⁾。本症例の場合も、回腸導管からの感染が血流に沿って門脈に到り、感染性門脈炎の状態となって血栓形成の誘因になったのではないかと考えた。

以上より、担癌状態、回腸導管由来の感染症、シスプラチンによる抗癌化学療法が、それぞれあいまって、門脈血栓が生じたと考えた。

結 語

今回、膀胱癌に対する膀胱全摘除術、回腸導管造設術後の長期化学療法施行中に出現した門脈血栓症の1例を経験した。今後は周術期のみならず、担癌患者の抗癌剤治療、特にシスプラチンを使用した化学療法を行う場合も、血栓症には十分留意すべきと考えられた。

本論文の要旨は第217回日本泌尿器科学会関西地方会(2011年12月)において報告した。

文 献

- 1) 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
- 2) Czaykowski PM, Moore MJ and Tannock IF : High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol* **160** : 2021-2024, 1998
- 3) Numigo G, Garrone O, Dongiovanni V, et al. : Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* **103** : 994-999, 2005
- 4) Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al. : Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin : a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* **26** : 1435-1442, 2008
- 5) Starling N, Rao S, Cunningham D, et al. : Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy : a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* **27** : 3786-3793, 2009
- 6) Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. : High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy : a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* **29** : 3466-3473, 2011
- 7) Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. : Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* **111** : 4902-4907, 2008
- 8) 大橋 薫, 児島邦明, 深澤正樹, ほか : 静脈血栓症 門脈血栓症の病態と治療. *臨科学* **32** : 1564-1570, 1996

(Received on October 31, 2012)
(Accepted on March 7, 2013)