

化学療法施行中に重症心筋梗塞を発症した 後腹膜原発胚細胞腫の1例

目 翔太郎¹, 河合 弘二¹, 辻本 一平¹, 黒部 匡広¹
市岡 大士¹, 神鳥 周也¹, 小島 崇宏¹, 末富 崇弘¹
常樂 晃¹, 宮崎 淳¹, 星 智也², 西山 博之¹

¹筑波大学医学医療系腎泌尿器外科学 (主任教授: 西山博之)

²筑波大学医学医療系循環器内科

SEVERE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION DURING INDUCTION CHEMOTHERAPY FOR RETROPERITONEAL GERM CELL TUMOR: A CASE REPORT

Shotaro SAKKA¹, Koji KAWAI¹, Ippei TSUJIMOTO¹, Masahiro KUROBE¹,
Daishi ICHIOKA¹, Shuya KANTORI¹, Takahiro KOJIMA¹, Takahiro SUETOMI¹,
Akira JOURAKU¹, Jun MIYAZAKI¹, Tomoya HOSHI² and Hiroyuki NISHIYAMA¹

¹The Department of Urology, Doctoral Program in Clinical Sciences,
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

²The Department of Cardiology, Doctoral Program in Clinical Sciences,
Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

A 37-year-old man presented at our hospital. Pathological examination of a right orchiectomy specimen, radiographic examination, and tumor marker profile resulted in a diagnosis of retroperitoneal non-seminomatous germ cell tumor (intermediate risk according to IGCC classification). Laboratory testing revealed mild elevation of low density lipoprotein cholesterol. Induction chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) was started, but he complained of chest pain on day 10 of the second cycle of BEP. We immediately started cardiac monitoring. One hour later, he suffered cardiac arrest due to ventricular fibrillation. Fortunately, sinus rhythm was restored after defibrillation. A diagnosis of acute myocardial infarction (AMI) with total occlusion at the mid-portion of the left anterior descending coronary artery was established by coronary angiography. After percutaneous transluminal coronary angioplasty was successfully performed, he recovered uneventfully. The induction chemotherapy was re-started 19 days after AMI. To avoid endothelial damage by bleomycin, we elected to treat with etoposide, ifosfamide, and cisplatin (VIP). After two further courses of VIP, the patient underwent resection of retroperitoneal tumor and achieved complete remission. The patient has remained disease-free during 3 years follow up without recurrence of AMI.

(Hinyokika Kyo 62 : 483-487, 2016 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_62_9_483)

Key words : Acute myocardial infarction, Chemotherapy, Testicular cancer

緒 言 症 例

胚細胞腫に対する化学療法の晩期合併症としての虚血性心疾患¹⁾についてはよく知られているが、化学療法施行中の発症は比較的稀とされてきた。しかし、最近では約0.3%の頻度で治療中に心血管合併症を発症したとする報告もある²⁾。今回、われわれは精巣腫瘍に対して BEP 療法 (ブレオマシ、エトポシドおよびシスプラチン) を施行中に重症心筋梗塞を発症し心肺停止に至ったが、救命しえた1例を経験したので報告する。

患者 : 37歳, 男性
主 訴 : 背部痛
既往歴・家族歴 : 特記すべき事なし
生活歴 : 喫煙歴なし
職 歴 : 救急救命士
現病歴 : 2012年5月左背部痛を主訴に近医受診。血液検査およびCT検査にて精巣腫瘍が疑われ、当院紹介受診となる。なお、CT 施行前に小さな結石の自排を認め、以後背部痛は消失した。

入院時現症 : 身長 182 cm, 体重 70 kg, BMI 21 と

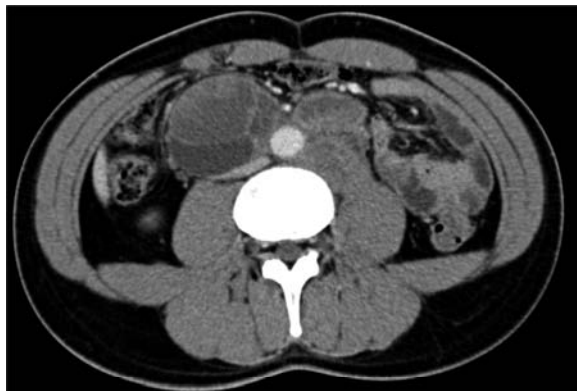
肥満を認めず、血圧も BP 118/70 mmHg と正常値内であった。触診では両側精巣に異常所見を認めなかった。

入院時検査結果：血液検査上 AFP 406 ng/ml (7 ng/ml 以下), hCG 35.8 mIU/ml (5 mIU/ml 以下) LDH 512 IU/l (211 IU/l 以下) と高値を認めた。また、空腹時血糖、中性脂肪および総コレステロール値には異常を認めなかったが、LDL コレステロールは 172 mg/dl (60~140) と軽度高値であった。入院時心電図には異常を認めなかった。

画像検査：精巣超音波では右精巣に約 7 mm の結節を認めた。また両側精巣に微小石灰化像を認めたが、burned-out tumor を疑わせるような粗大な石灰化像は認めなかった。胸部 X 線上、心胸比 48% と正常範囲内であり、明らかな転移巣も認めなかった。胸腹部 CT 検査 (Fig. 1) にて大静脈前面および傍大動脈領域にまたがる腫瘍および左腸骨リンパ節の腫脹を認めた。その他、肺などの他部位への転移は認めなかった。

入院後経過：右精巣腫瘍疑いの診断のもと、2013年 5 月、右高位精摘除術施行。病理診断では超音波で結節が指摘された部位には精細管内悪性胚細胞腫 (intratubular germ cell neoplasia) と繊維化像を認めたが、その他に明らかな腫瘍や burned-out tumor を疑わ

せるような瘢痕組織は認めなかった。以上より後腹膜原発胚細胞腫 と診断した。また、化学療法開始前の腫瘍マーカー値が AFP 406 ng/ml, hCG 36 mIU/ml, LDH 512 IU/l であったため IGCC 分類では非セミノーマ予後中間群と判定された。以上より BEP 療法 4 コースによる導入化学療法の適応と判断し 6 月 4 日より開始した。1 コース目は grade 4 の好中球減少以外は特記すべき有害事象を認めず、狭心痛などの胸部症状の訴えはなかった。しかし、第 2 コースの 10 日目の午前 2:30 頃心窩部の鈍痛を自覚した。このエピソードの 2 日前に行われた定期血液検査では白血球数 4,400/ μ l (好中球 84%), ヘモグロビン 13.5 g/dl, 血小板数正常であり、明らかな骨髄抑制は認めなかった。また LDH や CRP 値は正常値内であった。この時点での 12 誘導心電図では特記所見がないため、心電図モニターによる経過観察とした。約 1 時間後モニターで心室細動 (Vf 波形) が出現し、心肺停止状態に陥った。即座にベッドサイドで除細動を行ったところ心拍の再開を認めた。また 12 誘導心電図では V1~V5 で ST 上昇を認め、心臓超音波検査では著明な前壁の壁運動低下を認めた。発症 1 時間後の血液検査では CK-MB 94 U/l (0~10 U/l), トロポニン T 0.743 ng/ml (0~0.1 ng/ml) と心筋酵素が有意に上昇していた。以上より急性心筋梗塞と診断し、心臓カテーテル検査を施行した。Fig. 2 に示すように左前下行枝 Seg 7 に 100% 閉塞を認め、また併施した血管内超音波 (Fig. 3) では狭窄部位に比較的少量のプラークとプラークに付着した血栓を認めたが、プラーク破裂を示唆する所見はなかった。そのため同部位に対し経皮的冠動脈形成術を施行した。術後の経過は順調であったが左室駆出分画 (ejection fraction: EF) が 30% と低下しており、数日間の循環器病棟での管理を必要とした。また再発予防としてバイアスピリン、プラビックス、ワーファリンなどの抗凝固療法を開始し



A



B

Fig. 1. Abdominal CT showed retroperitoneal tumor (A) and left iliac lymph node metastasis (B: arrow).

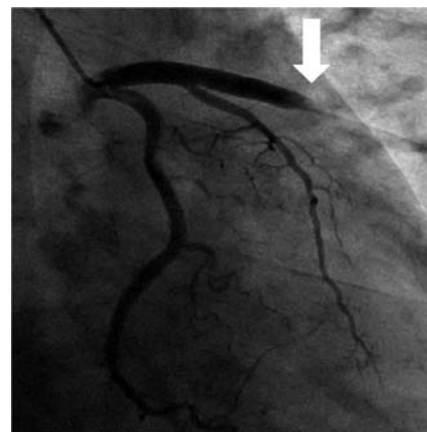


Fig. 2. Emergent coronary angiography revealed total occlusion at the mid portion of left anterior descending coronary artery (arrow).

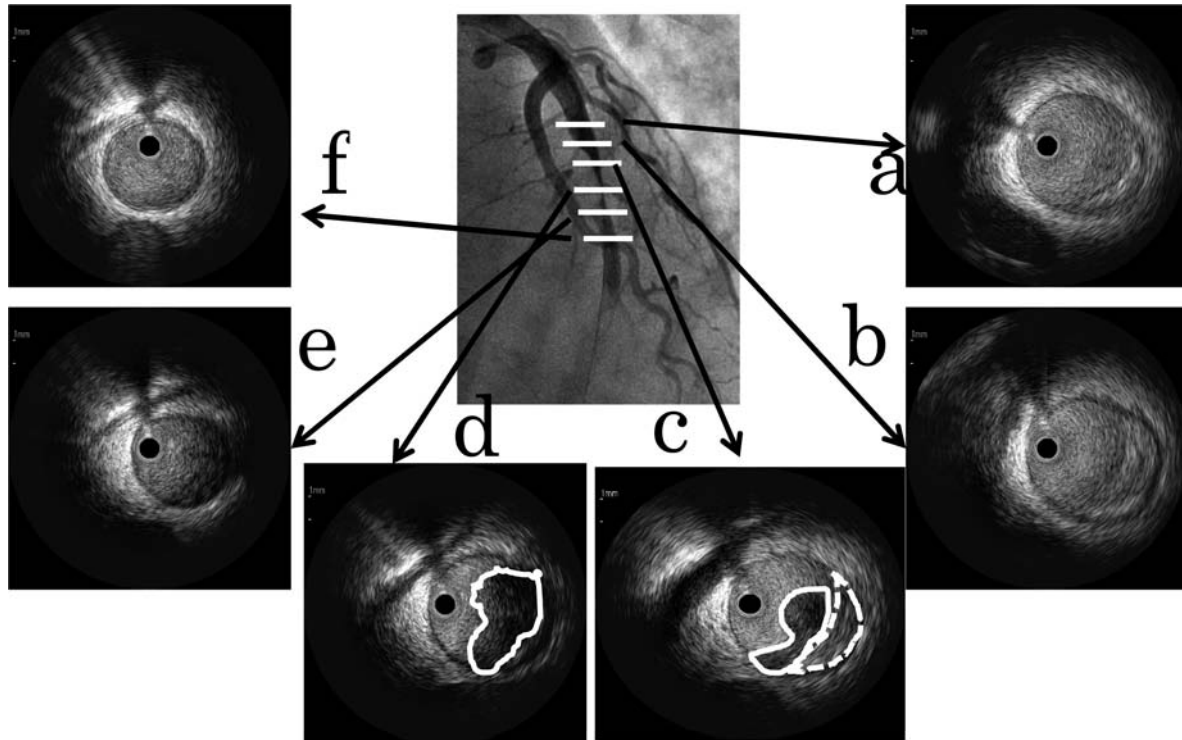


Fig. 3. Intravascular ultrasound revealed mild atherosclerotic plaque (c: dotted line). Thrombus overlying plaque was seen (c and d: solid line). There was no evidence of plaque rupture.

た。

化学療法の再開時期については循環器内科医と相談し、日常レベルまでADLが改善したことを確認の上、心筋梗塞発症19日後に3コース目を開始した。文献上ブレオマイシンおよびシスプラチンでは複数の機序による血管内皮障害性が報告されていることから、ブレオマイシンを中止し、代替治療としてエトポシド、イフォスファミドおよびシスプラチンによるVIP療法を選択し、2コース追加施行した。腫瘍マーカーは導入化学療法の第2コース後にすべて正常化した。化学療法終了時のCTで約4.6cmの残存腫瘍を認めため後腹膜腫瘍切除術を施行した。病理検査所見は壊死組織のみであり完全寛解と判定した。現在までの3年の経過観察で心筋梗塞および精巣腫瘍の再発は認めていない。

考 察

今回、後腹膜原発胚細胞腫に対する化学療法施行中に心筋梗塞を発症したが救命しえた1例を経験した。患者が医療従事者であったため前駆症状を明確に医療スタッフに伝えることができ、結果として心室細動の発生前に心電図モニターを開始できたことが迅速な対応につながった。なお、発症2日前に施行された定期血液検査では心筋梗塞を疑わせる異常所見はなかった。

本症例は超音波で右精巣に結節を認めたため当初、右精巣腫瘍が疑われた。しかし、病理では同部位に精

細管内悪性胚細胞腫と繊維化像を認めのみで、その他にburned-out tumorを疑わせるような瘢痕組織は認めなかった。また、反対側の左側だけに腸骨リンパ節転移を認めたこと、超音波では左精巣にburned-out tumorを疑う所見がなかったこと、性腺外胚細胞腫では約3分の1の症例で精細管内悪性胚細胞腫を合併すること³⁾、さらに精細管内悪性胚細胞腫の転移症例の報告がないことから総合的に判断し、後腹膜原発の胚細胞腫(非セミノーマ)と診断した。

一般的に、精巣原発あるいは性腺外胚細胞腫に対する化学療法の晩期合併としての虚血性心疾患¹⁾についてはよく知られているが、化学療法施行中の発症は稀とされてきた。しかし、Dieckmannらによって行われたドイツの全国集計²⁾によると化学療法施行中の精巣腫瘍患者8,233人中25人(0.3%)に重症の心血管合併症を認めたとしている。このうち、心筋梗塞が最多で20例を占め、発症率は0.24%であった。発症者の年齢中央値42歳(24~55歳)であり、発症までに施行した化学療法は中央値で3コースであった。特に注目すべきは、心筋梗塞発症例の約7割が肥満、糖尿病あるいは喫煙歴などの冠動脈リスクを有していた点である。これらの症例は精巣腫瘍としては比較的高齢であり、これが冠動脈リスクを伴いやすい要因となった可能性があるが、あるいは高齢であること自体が心筋梗塞発症リスクであるかもしれない。いずれにしても、1990年以前では28歳であった精巣腫瘍患者の年齢中央値が2005~2010年では36歳と明らかな高齢化傾向があると

する疫学データもあり⁴⁾、化学療法前に冠動脈リスクを評価する必要のある症例が増加することが予想される。

化学療法中の心筋梗塞の発症機序に関しては凝固能の亢進など種々の要因が関与すると考えられているが、最近では抗がん剤による血管内皮障害が注目されている^{1,2,5)}。Panella らは、BEP 療法施行中に心筋梗塞で死亡した37歳の患者の詳細な剖検所見を報告している⁶⁾。興味深い事に、冠動脈の剖検所見では動脈硬化性プラークを認めるもののプラーク破裂を示唆する所見はなかった。一方で、著者らはプラーク表面に血管内皮の壊死を伴うびらんを認めたことから、内皮障害が冠動脈内血栓形成に寄与して心筋梗塞を発症したと考察している。一般的に心筋梗塞発症の機序は比較的大きな脂質性プラークの破裂によるものと、あまり大きくないプラークの表面に血管内皮障害を来した結果、形成された冠動脈内血栓によるものがあり⁷⁾、Panella らの報告例は後者の機序によるものと考えられる。自験例では組織像で血管内皮障害を確認できたわけではないが、Fig. 2 に示した血管内超音波では破裂を伴わないプラークと血栓形成を認め Panella らの報告例に類似する所見であった。以上より、自験例の心筋梗塞の発症機序として抗がん剤による血管内皮障害が関与している可能性が示唆された。

化学療法中に心筋梗塞を発症した場合に自験例のように救命しえたとして、その後の精巣腫瘍の管理、特に化学療法をどのように継続するかについては明確な指針はない。自験例では IGCC 分類で予後中間群であることから4コースの導入化学療法が必要と考え、循環器内科と密に協議しながら化学療法の再開時期を決定した。また、前述のように血管内皮障害の関与が示唆されたので、可能な範囲でこれを回避するべくレジメンを検討した。抗がん剤による血管内皮障害に関する基礎的検討は抗血管新生作用の観点から精力的に行われている。Soultai らの最近の総説⁸⁾では内皮細胞に対する直接のアポトーシス誘導能や増殖抑制、酸化ストレスさらには内皮細胞依存性の血管拡張など種々の機序が検討されている。精巣腫瘍に使用される抗がん剤に注目するとシスプラチン、ブレオマイシンおよびタキサン系薬剤が、これらの複数の機序を介した血管内皮障害作用を有することが示されている。また、抗がん剤との関連を考察する上で化学療法各コースのどのタイミングで心筋梗塞を合併するかも参考になると思われる。検索したところ、この点について明らかに記載された3例ではおのおのBEP療法の第7日⁶⁾、第9日¹⁾、第15日¹⁾であり、自験例では第10日であった。以上よりブレオマイシンの投与日付近に多い印象はあるが、この点については今後のさらなる検討が必要である。自験例ではこれらを総合的に検討した結

果、ブレオマイシンを中止し、代替治療としてVIP療法を選択した。文献的にも、われわれと同様に心筋梗塞発症後にはブレオマイシンを中止したとする報告があるが^{9,10)}、継続してBEP療法を完遂可能であったとする報告もある¹¹⁾。この点についても、今後のさらなる検討が必要である。

結 語

後腹膜原発胚細胞腫に対してBEP療法施行中に重症心筋梗塞を発症し心肺停止に至った1例を経験した。早期のモニター管理と心肺蘇生により救命しえた。文献的には胚細胞腫化学療法施行中の心筋梗塞発症率は0.24%と低率ではあるが明らかにリスクが高くなるとされている。30歳代後半の比較的高齢の症例では冠血管リスクの評価と前駆症状への注意が必要であると考えられた。

文 献

- 1) Nuver J, Smit AJ, van der Meer J, et al.: Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol* **23**: 9130-9137, 2005
- 2) Dieckmann KP, Gerl A, Witt J, et al.: German Testicular Cancer Study Group: Myocardial infarction and other major vascular events during chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* **21**: 1607-1611, 2010
- 3) Fosså SD, Aass N, Heilo A, et al.: Testicular carcinoma in situ in patients with extragonadal germ-cell tumours: the clinical role of pretreatment biopsy. *Ann Oncol* **14**: 1412-1418, 2003
- 4) Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, et al.: Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing. *Urol Oncol* **32**: 1-6, 2014
- 5) Vaughn DJ, Palmer SC, Carver JR, et al.: Cardiovascular risk in long-term survivors of testicular cancer. *Cancer* **112**: 1949-1953, 2008
- 6) Panella M, Ross JE, Garvin K, et al.: Cardiac sudden death as a result of acute coronary artery thrombosis during chemotherapy for testicular carcinoma. *J Forensic Sci* **55**: 1384-1388, 2010
- 7) Libby P: Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* **368**: 2004-2013, 2013
- 8) Soultati A, Mountzios G, Avgerinou C, et al.: Endothelial vascular toxicity from chemotherapeutic agents: preclinical evidence and clinical implications. *Cancer Treat Rev* **38**: 473-483, 2012
- 9) Schwarzer S, Eber B, Greinix H, et al.: Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. *Eur Heart J* **12**: 748-750,

- 1991
- 10) Mermershtain W, Dudnik J, Gusakova I, et al.: Acute myocardial infarction in a young man receiving chemotherapy for testicular cancer: case report. *J Chemother* **13**: 658-660, 2001
- 11) Bachmeyer C1, Joly H and Jorest R: Early myocardial infarction during chemotherapy for testicular cancer. *Tumori* **86**: 428-430, 2000
(Received on December 17, 2015)
(Accepted on April 27, 2016)