

転移性胃癌に対して Paclitaxel/Ramucirumab 併用療法中に難治性の間歇的血尿を来した1例

阪本 慧一, 桑田 真臣, 市川 和樹
吉川貴之祐, 丸山 良夫, 雄谷 剛士
三重厚生連松阪中央総合病院泌尿器科

A CASE OF REFRACTORY INTERMITTENT HEMATURIA THAT OCCURRED DURING PACLITAXEL/RAMUCIRUMAB COMBINATION THERAPY FOR METASTATIC GASTRIC CANCER

Keiichi SAKAMOTO, Masaomi KUWADA, Kazuki ICHIKAWA,
Takanosuke YOSHIKAWA, Yoshio MARUYAMA and Takeshi OTANI
Matsusaka Chuo General Hospital

A 76-year-old male patient developed right hydronephrosis due to peritoneal and retroperitoneal dissemination after surgery for gastric cancer. A ureteral stent was inserted, and systemic chemotherapy was introduced for metastatic gastric cancer. Disease progression was observed, and paclitaxel/ramucirumab combination therapy was started as the second-line treatment. After seven courses, severe gross hematuria appeared intermittently, and refractory epistaxis was observed concurrently. No hemorrhagic lesion was found in the imaging test and urethrocystoscopy. The patient received conservative treatment, such as blood transfusion, and further examination was planned. However, hematuria and epistaxis resolved spontaneously during the course of treatment. From the clinical course, it was thought to be a hemorrhagic adverse event due to ramucirumab, and the patient's treatment was therefore changed to another drug. The patient recovered without recurrence of gross hematuria.

(Hinyokika Kyo 68 : 7-9, 2022 DOI: 10.14989/ActaUroJap_68_1_7)

Key words : Ramucirumab, Hematuria

緒 言

近年、様々な癌腫において血管新生阻害など、これまでとは異なる機序で作用する新規薬剤やそれらを用いた新規レジメンが導入されている。進行癌の生命予後が改善することに伴い尿路管理などにおいて泌尿器科医が他分野における様々な癌腫の化学療法施行中の症例に携わることも多くなっているが、通常泌尿器分野では使用しない薬剤による泌尿器関連の副作用が出現した際には、病態把握、鑑別に難渋する可能性がある。

今回われわれは、転移性胃癌に対して Paclitaxel/Ramucirumab 併用療法を施行中に輸血を必要とする間歇的な肉眼的血尿を来し、診断に苦慮した1例を経験したため、文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者：76歳，男性。

主 訴：無症候性肉眼的血尿。

併存症：慢性腎臓病（G4），左内頸動脈狭窄症

抗血小板薬：アスピリン 100 mg/日内服中

現病歴：2015年3月に進行性胃癌に対して胃全摘術

を施行。2019年2月に右水腎症が出現したため、同年3月に当科紹介となった。腹膜播種病巣による管外性圧迫に伴う水腎症と診断し、全身化学療法が予定されていることから、腎機能温存のため右尿管ステント挿入と定期交換による尿路管理を行っていく方針となった。尿管ステント挿入後、同年3月より mFOLFOX6 が開始されたが、病勢進行を認め同年5月から2次治療として Paclitaxel/Ramucirumab (PTX/RAM) 併用療法が開始された。同年12月までに計7コースが施行されたが、最終投与日から5日後に無症候性肉眼的血尿が出現。膀胱タンポナーデを生じ他院へ救急搬送され入院となった。一旦血尿が自然軽快するも、再度血尿が出現したため当科へ転院となった。

入院時現症：身長 166.0 cm, 体重 56.2 kg, 血圧 118/75 mmHg, 脈拍75回/分, 体温 36.9°C, 頻回に鼻出血を認める。排尿時痛や腰背部痛は認めず。

入院時血液検査所見：WBC 5,700/ μ l, RBC 2.16 $\times 10^6$ / μ l, Hb 7.1 g/dl, Plt 15.8 $\times 10^4$ / μ l, BUN 33 mg/dl, Cr 2.86 mg/dl, CRP 0.78 mg/dl, PT (sec) 11.1 sec, PT (%) 112%, PT (INR) 0.93, APTT 23.7 sec

入院時画像検査：単純CTで膀胱内に多量の凝血塊



Fig. 1. a: Non-contrast CT scan shows a large amount of blood clots in the bladder. b: Non-contrast CT scan shows retroperitoneal fat clouding suspected to be a retroperitoneal dissemination lesion (arrow).

を認め (Fig. 1a), 胃癌の後腹膜播種に伴う後腹膜脂肪濃度上昇を認めた (Fig. 1b).

入院時膀胱鏡: 多量の凝血塊を認めており, 膀胱内の詳細は観察できず.

入院後経過: 入院後, 血尿は自然軽快と増悪を繰り返し, 入院時より圧迫処置などを要する難治性の鼻出血が頻回に出現した. 第4病日目に尿道バルンカテーテル流出不良があったため膀胱内血腫除去術を施行し



Fig. 2. Cystoscopy shows no bleeding from the right ureteral orifice.

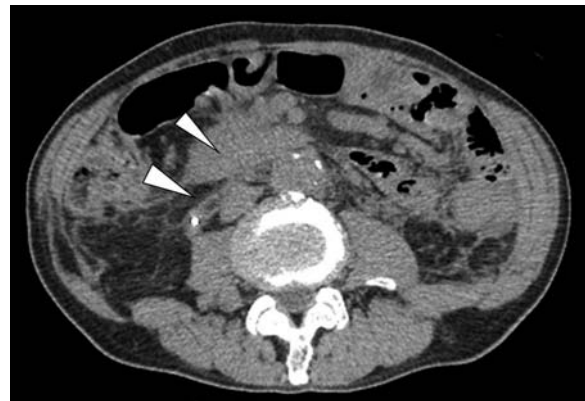


Fig. 3. Non-contrast CT scan shows progression of peritoneal metastasis and retroperitoneal metastasis (arrows).

た後, 血尿は一旦自然消失した. 第5病日目に再度施行した尿道膀胱鏡では, 尿道から膀胱内出血を指摘できず, 出血源となるような腫瘍や炎症所見を認めず両側尿管口からも出血は認めなかった (Fig. 2). 第7病日目と第11, 13病日目に大量の血尿が再燃し, 徐々に貧血の進行を認め, 照射赤血球液の輸血を必要とした. 出血傾向を来す内科的な疾患の鑑別と共に, 出血源精査の腎盂尿管鏡検査, 逆行性腎盂造影を予定したが, 第14病日目の出血を最後に血尿ならびに鼻出血はほぼ同時に自然消失し, その後再燃を認めず経過したため, 第23病日目に退院となった. 経過より全身の出血傾向増強が難治性の間歇的血尿の原因と考えられた. 投薬歴より胃癌に対して投与されていた PTX/RAM 併用療法による出血性副作用が最も可能性が高い原因と考えられた. 出血原因の疑棄となったことから, 2020年1月7日のCTで病勢進行を認めていたことから (Fig. 3), 以後同薬の投与は中止となった. 同年2月から薬剤変更のうえ治療を継続されたが, 腹膜・後腹膜播種病巣はその後増大し, 同年12月に死亡に至った. 薬剤変更後は血尿および鼻出血の再燃なく経過した.

考 察

自験例では, 尿管ステント留置中に突発的な間歇的血尿を来しており, 鑑別としては尿管動脈瘻があげられる. 画像診断での検出感度は造影CTで42~50%, 逆行性尿路造影で45~60%, 血管造影で23~69%と報告されている^{1,2)}. 自験例では腎機能不良のため造影CTや血管造影が困難であった. また血尿が自然消失し, 予定していた逆行性尿路造影を中止したため, 画像検査による鑑別は施行しえていない. ただし, 第15病日目を降一度も血尿が出現していない点や, その後の経過で尿管ステント交換を血尿の再燃なく継続できた点から否定的である.

当初, 難治性の鼻出血の併発といった全身性の出血

傾向の増強を疑う所見から, 尿路における器質的病変よりも既往や内科的疾患などによるものを疑った. 出血傾向の原因となる疾患は指摘できず, 薬剤による出血傾向の増強を疑うこととなった. 自験例では, 抗血小板薬としてアスピリン低用量 (100 mg/日) を内服中であったが, 近年, アスピリン低用量内服継続下での消化管内視鏡手術や腹腔鏡手術において術中や術後出血は非継続群と比較しておおむね同等であり, 安全性が報告されている^{3,4)}. そのため, PTX/RAM による治療が出血に影響を与えたものと考えた.

胃癌治療ガイドライン⁵⁾において, 切除不能・再発胃癌に対する 2 次治療薬として PTX/RAM 併用療法が現在推奨されている.

Ramucirumab (RAM) はヒト型抗 VEGFR-2 モノクローナル抗体で, VEGF の 3 つのリガンドである VEGF-A/C/D と VEGFR-2 の結合を阻害し, リガンドによるシグナル伝達を阻害することで内皮細胞の増殖や遊走を阻害し, 腫瘍血管新生を阻害する⁶⁾. その一方で出血性有害事象が報告されており⁷⁻⁹⁾. 薬剤添付文書, 医薬品リスク解説書では, 投与中に重度の出血を来した場合は投与中止となる. RAM による出血傾向が増強する機序として, VEGF/VEGFR は血管内皮細胞の増殖および内皮細胞の維持に広く関与しているが, 血管新生阻害薬は腫瘍の成長を阻害するだけでなく内皮細胞の修復能力をも損なうため, 損傷を来した血管内皮が修復されず出血に関与することが示唆されている. RAM と同じ抗 VEGFR 抗体である bevacizumab (Bmab) も出血性合併症リスクが報告されており Xiao らは, 高グレードの出血性合併症のリスクは Bmab の方がリスクがやや高いものの, 全グレードの出血性合併症リスクは RAM も同様に認められることを報告している¹⁰⁾.

今回, RAM 投与中に難治性の大量血尿が生じた原因として, 播種病巣の病勢進展による尿管周囲組織の炎症の増悪などの尿管自体の粘膜出血素因の増悪に加えて RAM の出血傾向増強が上乘せされることによる複合要因の結果として粘膜出血が重篤化し難治性の血尿に繋がったと考えられた. 近年, 新規薬剤が多く登場しており, 非泌尿器癌の尿路管理などで泌尿器領域では一般的ではない新規薬剤を投与されている症例も散見される. 自験例で用いられた PTX/RAM 併用療法では日本人でのサブグループ解析で, グレード 3 以上の出血性有害事象は 4.4%, 全グレードでは 67.6% の患者に認められていたことが報告されている⁹⁾. しかし, 本症例では鑑別の過程において, 投与中薬剤の合併症については当初念頭に置いておらず鑑別に難渋した. 難治性血尿などの泌尿器領域の症状を来した際に, 投与中の薬剤が一因になっている可能性も念頭に置いて鑑別を進めていくべきと考えられた.

結 語

転移性胃癌に対して PTX/RAM 併用療法を施行中に難治性の間歇的肉眼的血尿を来した 1 例を経験した. 泌尿器科医には一般的でない薬剤での出血性有害事象による血尿を来した症例であり, 病態把握, 鑑別に難渋した.

疾患鑑別の際に薬剤における有害事象の影響や可能性を常に念頭に置くことが重要である.

文 献

- 1) 橋本 士, 清水信貴, 豊田信吾, ほか: 長期尿管ステント留置により生じた右外腸骨動脈尿管瘻. 泌尿紀要 **60**: 269-273, 2014
- 2) 倉本朋未, 村岡 聡, 西川 徹, ほか: 血管内ステントグラフト留置により止血しえた尿管動脈瘻の 1 例. 泌尿紀要 **65**: 299-303, 2019
- 3) 藤本一真, 藤城光弘, 加藤元嗣, ほか: 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. Gastroenterol Endosc **54**: 2075-2102, 2012
- 4) 藤川貴久: 内視鏡外科手術における周術期抗血栓薬管理に関する研究—日本内視鏡外科学会総会における動向および展望—. 日鏡外会誌 **25**: 273-279, 2020
- 5) 日本胃癌学会: 胃癌治療ガイドライン 第 5 版. pp 30-31, 金原出版, 東京, 2018
- 6) Grabowski J and Glode A: Ramucirumab: a vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor with activity in several malignancies. Am J Health Syst Pharm **73**: 957-968, 2016
- 7) Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al.: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicenter placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet **383**: 31-39, 2014
- 8) Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al.: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol **15**: 1224-1235, 2014
- 9) Shitara K, Muro K, Shimada Y, et al.: Subgroup analyses of the safety and efficacy of ramucirumab in Japanese and Western patients in RAINBOW; a randomized clinical trial in second-line treatment of gastric cancer. Gastric Cancer **19**: 927-938, 2016
- 10) Xao B, Wang W and Zhang D: Risk of bleeding associated with antiangiogenic monoclonal antibodies bevacizumab and ramucirumab: a meta-analysis of 85 randomized controlled trials. Onco Targets Ther **11**: 5059-5074, 2018

(Received on April 28, 2021)
(Accepted on August 28, 2021)