●原　著

血栓塞栓症を合併した肺癌症例の臨床的検討

金本　幸司　松野　洋輔　籠橋　克紀
佐藤　浩昭　大塚　盛男　関沢　清久

要旨：血栓塞栓症を合併した肺癌症例の臨床的検討を行った．1988 年 1 月から 2000 年 12 月までに当科に入院となった肺癌患者 649 例中，12 例（1.8%）に 13 エピソードの血栓塞栓症の合併を認めた．男性 8 例，女性 4 例で平均年齢は 63 歳であった．組織型は腺癌が 296 例中 9 例で，非腺癌例との間に統計学的有意差を認めた（p＝0.042）．臨床病期は，I〜IIIA 期例と IIIB 期以上の進行期例間で合併の比率に有意差を認めなかった．血栓塞栓症発症時期は，肺癌診断に先行した例が 5 例（38.5%）認められた．血栓塞栓症合併に伴う症状の発現を 13 例中 11 例（84.6%）に認めた．治療として 9 例に抗凝固療法が行われ，8 例で増悪回避が得られた．治療に伴う副作用は認めなかった．血栓塞栓症発症からの平均生存期間は 22.4 週と不良であったが，増悪回避例の死因は殆ど癌死であった．抗凝固療法は血栓塞栓症増悪の回避に有効であった．

キーワード：血栓塞栓症，肺癌，抗凝固療法
Thromboembolism，Lung cancer，Anticoagulant therapy

緒　言

1865 年に Trousseau が遊走性血栓性静脈炎と悪性腫瘍との関連を報告して以来，血栓塞栓症の原因として悪性腫瘍は頻度の高い疾患であることが一般的に認識されるようになった[1)2)]．なかでも胃癌，膵癌，肺癌，前立腺癌，乳癌，卵巣癌などの腺癌で血栓塞栓症の合併が多いことがこれまで報告されている[3)4)]．近年，肺癌の罹患率，死亡率が増加しており，血栓塞栓症を合併した肺癌症例に遭遇する機会は確実に高まっている．しかしながら，血栓塞栓症を合併した肺癌症例についての臨床的報告は少なく[5)]，癌患者では出血の危険性も危惧されることから，抗凝固療法施行の安全性についても判断に迷うことが少なくない．今回我々は，血栓塞栓症を合併した肺癌症例の臨床的特徴と経過を明らかにし，今後の診療に資することを目的として検討を行ったので報告する．

対象と方法

1988 年 1 月から 2000 年 12 月までに当科に入院し，組織学的診断の得られた肺癌患者 649 例中，臨床的に明らかな動静脈血栓塞栓症合併のエピソードを有した 12 例（1.8%）を対象として，診療録，画像診断等をもとに，（1）患者背景，（2）合併した血栓塞栓症の特徴，（3）血栓塞栓症に対する治療内容と経過を retrospective に調査した．調査期間は全例入院日から死亡日までとした．肺癌患者 649 例の病理組織学的内訳は腺癌 296 例（45.6%），扁平上皮癌 197 例（30.4%），小細胞癌 97 例（14.9%），大細胞癌 39 例（6.0%），その他 20 例（3.1%）であった．また臨床病期分類は IIIB，IV 期を含めた進行期症例が 433 例（66.7%）であった．統計学的解析は χ^2 検定を用い，5% 未満の危険率をもって有意差ありとした．

〒305-8575　茨城県つくば市天王台 1―1―1
筑波大学付属病院臨床医学系呼吸器内科
（受付日平成 14 年 4 月 17 日）

結　果

（1）患者背景（Table 1）

性別は男性 8 例，女性 4 例で，年齢は 35 歳から 82 歳にわたり平均 63 歳であった．血栓塞栓症を合併した肺癌の組織型は，腺癌が 9 例と最多で，扁平上皮癌，小細胞癌，大細胞癌が各 1 例であった．血栓塞栓症の合併は，腺癌症例 296 例中 9 例，非腺癌症例 353 例中 3 例であり，これらの症例間で合併の比率に有意差を認めた（p＝0.042）．血栓塞栓症発症時（血栓塞栓症先行例については肺癌診断時）の肺癌臨床病期は，I〜IIIA 期症例 215 例中 2 例，IIIB〜IV 期症例 434 例中 11 例であり，これらの症例間に統計学的有意差は認めなかった（p＝0.237）．肺癌以外の基礎疾患として，糖尿病が 2 例あり，また 1 週間以上の長期臥床症例が 3 例認められた．このうち 2 例は肺血栓塞栓を発症していた．血栓塞栓症発症時（血栓塞栓症先行例については肺癌診断時）の Performance status（PS）は 1：6 例（46.1%），2：2 例（15.4%），3：0 例（0%），4：5 例（38.5%）であり，全身状

Table 1 Clinical features of 12 lung cancer patients with thromboembolism（1）

Patient NO.	AGE /SEX	Histologic type	Clinical stage	Smoking history	Predisposing factor	Performance status	Thromboembolism
1	35/F	AD	Ⅳ	(−)	none	1	DVT
2	60/F	AD	Ⅳ	(−)	none	1	DVT
3	55/M	LA	Ⅳ	(−)	none	1	SVC
4	53/M	AD	ⅢB	(+)	none	1	SVC
5	62/F	AD	Ⅳ	(+)	none	2	IC
6	67/M	AD	ⅡB	(+)	none	1 4	DVT NBTE, DIC
7	82/F	AD	Ⅳ	(+)	none	4	BA
8	77/M	AD	ⅢB	(+)	DM	2	SVC
9	71/M	SM	ⅢB	(+)	DM	1	SVC
10	60/M	AD	Ⅳ	(+)	prolonged immobilization	4	IVC, DIC
11	72/M	AD	Ⅳ	(+)	prolonged immobilization	4	PTE
12	71/M	SQ	IB	(+)	prolonged immobilization	4	PTE

AD: adenocarcinoma. LA: large cell carcinoma. SM: small cell carcinoma. SQ: squamous cell carcinoma. DM: diabetes mellitus. DVT: deep vein thrombosis. SVC: superior vena cava. IC: internal carotid vein. NBTE: non-bacterial thrombotic endocarditis. DIC: disseminated intravascular coagulation. BA: brachial artery. IVC: inferior vena cava. PTE: pulmonary thromboembolism.

Table 2 Clinical features of 12 lung cancer patients with thromboembolism（2）

Patient NO.	Histologic type	Clinical stage	Thromboembolism	Coagulation abnormality	Symptom	Time between diagnosis of cancer and Thromboembolism (week)
1	AD	Ⅳ	DVT	FDP	Leg edema, pain	2
2	AD	Ⅳ	DVT	Fib, FDP, TAT	Leg edema, pain	−8
3	LA	Ⅳ	SVC	D-D, FDP, TAT	(−)	1
4	AD	ⅢB	SVC	D-D	Facial edema	−4
5	AD	Ⅳ	IC	D-D	(−)	1
6	AD	ⅡB Ⅳ	DVT NBTE, DIC	(−) D-D, Fib, FDP, TAT	Leg edema, pain LOC	−16 52
7	AD	Ⅳ	BA	D-D, TAT	Arm pain	12
8	AD	ⅢB	SVC	D-D, TAT	Facial edema	−8
9	SM	ⅢB	SVC	(−)	Facial edema	−4
10	AD	Ⅳ	IVC, DIC	Fib, FDP	Ascites	144
11	AD	Ⅳ	PTE	D-D	Dyspnea	52
12	SQ	IB	PTE	D-D	Dyspnea	20

AD: adenocarcinoma. LA: large cell carcinoma. SM: small cell carcinoma. SQ: squamous cell carcinoma. DM: diabetes mellitus. DVT: deep vein thrombosis. SVC: superior vena cava. IC: internal carotid vein. NBTE: non-bacterial thrombotic endocarditis. DIC: disseminated intravascular coagulatio. BA: brachial artery. IVC: inferior vena cava. PTE: pulmonary thromboembolism. LOC: loss of consciousness. FDP: fibrin and fibrinogen degradation products. Fib: fibrinogen. TAT: thrombin-antithrombin complex. D-D: D-dimer.

態の良好な症例にも多く発症していた．

（2）合併した血栓塞栓症の特徴（Table 2）

合併した13エピソードの血栓塞栓症の内訳は上大静脈血栓4例，下肢深部静脈血栓3例，肺血栓塞栓2例，他内頸静脈血栓，下大静脈血栓，非細菌性血栓性心内膜炎，上腕動脈血栓が各1例であった．血栓塞栓症発症時の血液凝固線溶系マーカーは11エピソードで異常値が確認された．

血栓塞栓症の発症様式に関する検討では，有症状発症が13エピソード中11エピソード（84.6%）あり，血栓塞栓症診断の契機となったが，症例3の上大静脈血栓と症例5の内頸静脈血栓は無症状であり，この2例は肺癌診断時の胸部CTで偶然診断された．また肺癌と血栓塞栓症発症部位の解剖学的位置関係に関しては，症例4，

Table 3 Therapy and clinical course of 12 patients

Patient NO.	Histologic type	Clinical stage	Thromboembolism	Therapy for lung cancer	Therapy for thromboembolism	Clinical course of thromboembolism	Cause of death	Survival time from onset of thromboembolism (weeks)
1	AD	Ⅳ	DVT	Chemotherapy	Heparin Warfarin	Improve	Lung cancer	50
2	AD	Ⅳ	DVT	Chemotherapy	Heparin Warfarin	Improve	Lung cancer	35
3	LA	Ⅳ	SVC	Radiation Chemotherapy	Warfarin	No change	Lung cancer	14
4	AD	ⅢB	SVC	Radiation Chemotherapy	Warfarin	Improve	Lung cancer	42
5	AD	Ⅳ	IC	Chemotherapy	Warfarin	No change	Lung cancer	17
6	AD	ⅡB Ⅳ	DVT NBTE, DIC	Operation (−)	(−) (−)	Improve Worsening	NBTE, DIC	2
7	AD	Ⅳ	BA	Radiation	Heparin Warfarin	Improve	Lung cancer	8
8	AD	ⅢB	SVC	Radiation	Warfarin	Improve	Lung cancer	16
9	SM	ⅢB	SVC	Radiation Chemotherapy	(−)	Improve	Lung cancer	76
10	AD	Ⅳ	IVC, DIC	Chemotherapy	Heparin, AT-Ⅲ Stent	Worsening	IVC, DIC	8
11	AD	Ⅳ	PTE	(−)	(−)	Worsening	PTE	1
12	SQ	IB	PTE	Operation	t-PA, Heparin	Improve	Sepsis	2

AD: adenocarcinoma. LA: large cell carcinoma. SM: small cell carcinoma. SQ: squamous cell carcinoma. DVT: deep vein thrombosis. SVC: superior vena cava. IC: internal carotid vein. NBTE: non-bacterial thrombotic endocarditis. DIC: disseminated intravascular coagulation. BA: brachial artery. IVC: inferior vena cava. PTE: pulmonary thromboembolism.

8，9において転移リンパ節腫大に伴う上大静脈の閉塞があり，閉塞部より末梢側に血栓の存在を認めたが，その他の症例では明らかな位置的関与はみられなかった．血栓塞栓症の発症時期は，肺癌診断に先行した例が5例（38.5%）で，先行期間は4〜16週であった．また肺癌診断以降に血栓塞栓症を合併した例は8例（61.5%）あり，その期間は1〜144週であった．

（3）血栓塞栓症の治療内容と経過（Table 3）

肺癌治療に加えて血栓塞栓症に対し抗凝固療法が施行された例は13例中9例（69.2%）であった．治療は9例とも死亡の直前まで継続されていた．抗凝固療法が施行されなかった4例のうち，症例6は肺癌切除後に下肢深部静脈血栓の軽快を認めた．約10カ月後に脳塞栓，非細菌性血栓性心内膜炎，播種性血管内凝固症候群を発症したが，全身状態不良で出血傾向も強く抗凝固療法は施行できなかった．症例9は肺小細胞癌に対する化学療法，放射線治療の結果，上大静脈血栓の消退を認めた．症例11はⅣ期腺癌で全身状態不良のため，肺血栓塞栓に対する治療は施行できなかった．抗凝固療法の効果として，症状軽快例，不変例を含めた血栓塞栓症増悪の回避が9例中8例（88.9%）に得られた．治療に伴う合併症は認めなかった．対象症例全例が最終的には死亡し，血栓塞栓症発症から死亡までの期間は1〜76週，平均22.4週であった．血栓塞栓症の増悪を認めなかった9例の死因は8例が癌死，1例が敗血症であり，増悪した3例の死因は全例が血栓塞栓症であった．血栓塞栓症が死因となった3例に関して，症例6は非細菌性血栓性心内膜炎に伴う急性多発脳塞栓で入院となったが，播種性血管内凝固症候群を合併しており，出血症状が強く抗凝固療法は施行できなかった．多臓器不全を併発し発症後13日目に死亡した．症例10は下大静脈と肝静脈合流部に血栓が生じ，肝不全，腎不全を呈していた．抗凝固療法，ステント留置など行ったが，播種性血管内凝固症候群，多臓器不全に陥り，発症後8週目に死亡した．症例11は肺腺癌，多発骨転移に伴う癌性疼痛に対し対症療法中，急性肺血栓塞栓を合併した．急速に循環動態の悪化，呼吸不全の進行を認め，同日に死亡された．長期臥床患者であり，深部静脈血栓から肺血栓塞栓を発症した可能性が考えられた．

考　察

癌患者における血栓塞栓症の正確な発生率はprospective cohort studyが行われておらず不明であるが，剖検では50%以上の症例で認められたとする報告や[6]，癌の経過中に臨床的に診断した血栓塞栓症を1〜11%に認めたとする報告があり[4)8)]，高率に合併することが考えられる．また他の剖検例の報告では，癌患者の死因として肺血栓塞栓の関与が8〜34%であったとされ[7)8)]，血栓塞栓

症は合併率，死亡率の点から重要な疾患である．悪性腫瘍患者に血栓塞栓症が高率に合併する理由については，腫瘍による血管の圧迫閉塞や長期臥床に伴う血流停滞以外に，血小板数の増加や凝集能の亢進，プロトロンビン時間や活性化部分トロンボプラスチン時間の延長，フィブリノーゲン，第V因子，第VIII因子，アンチトロンビンIII値の異常，FDP高値などが担癌患者で報告されており，腫瘍細胞によるプロコアグラントやムチン様物質の産生，マクロファージや血管内皮細胞の障害，サイトカイン放出など，腫瘍細胞の存在を背景にした血液凝固亢進状態が機序として検討されている[9]．血栓塞栓症を合併した肺癌の組織型として腺癌例が多く認められたこと，血栓塞栓症発症時の全身状態としてPS 0〜2の比較的良好な症例が8例（61.5%）と多かったこと，腫瘍と血栓塞栓症の間に解剖学的位置関係を認める症例が少なかったこと，更に肺癌の切除により下肢深部静脈血栓の軽快を認めた症例が存在したことは，上記の様々な機序が相互に作用して臨床的な血栓塞栓症を発症する事を支持する結果であると考えられる．

癌臨床病期と血栓塞栓症合併の関係について，Clarkeらは子宮癌症例において，病期の進行が血栓塞栓症の独立した危険因子であったと報告している[10]．今回の肺癌症例における検討では，IIIB期以上の進行期例で合併しやすいとする結果は得られなかった．むしろ，早期の肺癌例でも血栓塞栓症の合併を認めたこと，凝固線溶系の異常が癌の病期に拘らず認められるとの報告もあることより[11]，早期から血栓形成傾向は存在し，臨床的な血栓塞栓症を起こし得る事を念頭に置くべきであると考えられた．

血栓塞栓症発症時には，殆どの症例で凝固線溶系マーカー値の異常が確認された．しかし，症例毎に測定されたマーカーが異なっていること，肺癌或いは血栓塞栓症の経過において異常値の推移を追跡できた症例がないことから，その意義は不明であり，凝固線溶系マーカーの測定に関しては，今後の検討課題と考えられた．

発症した血栓塞栓症は静脈血栓症が多かったが，非細菌性血栓性心内膜炎や上腕動脈血栓などの稀な動脈塞栓症も発症し得る事が確認された．静脈血栓と動脈血栓では発症機序に多少の違いがあると考えられるが，担癌患者では血液凝固亢進状態を共通の背景とした動静脈血栓症として広く認識すべきと考えられる．また，発症時期，発症部位に一定の傾向がなく，症例によって様々である事も特徴の一つと考えられる．血栓塞栓症症状が先行し肺癌診断に至った例が12例中5例存在したことから，血栓塞栓症が肺癌の初発症状と成り得ること，原因不明の血栓塞栓症では悪性疾患の可能性も念頭におくべき，と考えられる．血栓塞栓症発症から肺癌診断までの先行期間は4〜16週で短期間であった．Mayらは37例の肺癌症例中14例に血栓塞栓症の先行発症を認め，先行期間の平均は約4カ月であったと述べている[5]．また，特発性深部静脈血栓症の患者では特に1年以内に癌が指摘される確率が高いとの報告もあることから[11)12]，血栓塞栓症の悪性腫瘍に対する先行期間は一般的には短期であると推測される．

悪性腫瘍に合併した血栓塞栓症に対する抗凝固療法の施行に関しては，癌化学療法に伴う骨髄抑制，全身状態不良などの点から出血の危険性が常に危惧される．一般に抗凝固療法による出血のリスクはヘパリンで0〜7%，低分子ヘパリンで0〜3%と報告されているが[13]，担癌患者での出血のリスクについては，非担癌患者に比べ高かったとする報告と，有意差がなかったとする報告がある[14)15]．今回の検討では抗凝固療法の副作用は認めず，施行群では高い確率で増悪の回避が得られ，血栓塞栓症による死亡を防ぐことが可能であった．血液凝固能の亢進や血栓形成が腫瘍の進展，転移と関連があることが示唆されていること[16]，また深部静脈血栓症を合併した悪性腫瘍患者の多くが5年以内に死亡しているとの報告や[10)17]，肺癌患者において血栓塞栓症発症から死亡までの平均生存期間が6カ月であったとする報告[18]から，血栓塞栓症合併は，予後不良因子であると解される．一方で，実験動物モデルにおいて凝固阻害物質が腫瘍の発育に影響したとする報告や[19]，抗凝固療法が生存率を改善させた，とする報告[20]があり，抗凝固療法の腫瘍に対する潜在的な治療の可能性を考えさせる．今回の検討でも，血栓塞栓症発症からの平均生存期間は22.4週と短く，血栓塞栓症を合併した肺癌症例の予後は不良であったが，臨床症状の軽減と血栓塞栓症による死亡を回避する意味で，抗凝固療法は重篤な合併症をきたすことなく施行でき，有用であったと考えられた．今回の検討は，入院患者に限定したretrospective　studyであり，血栓塞栓症を合併した肺癌症例の臨床的特徴の一部を表しているに過ぎない．肺癌患者全例に血栓塞栓症の検索が必要なのか，凝固線溶系マーカーの異常が認められた場合，どの程度血栓塞栓症の検索を行い，またフォローすべきか，どの段階で治療を開始し，治療薬として何を用いるべきか，治療期間の問題など，臨床上問題となる検討課題は多い．

結　語

血栓塞栓症を合併した肺癌症例の臨床的検討を行った．腺癌が多く，臨床病期，血栓塞栓症発症部位は様々であった．血栓塞栓症が肺癌の初発症状となった症例も認められた．血栓塞栓症合併肺癌症例の予後は不良であったが，抗凝固療法は合併症をきたすことなく施行で

き，増悪の回避，血栓塞栓症による死亡を回避する意味で有用であった．

文　献

1) Trousseau A : Phlegmasia alba dolens ; in Clinique mé-dicale de l 'Hotel Dieu de Paris. Paris, Baillière, 1865 ; vol 3, 654—712.
2) Sack GH, Levin J, Bell WR : Trousseau 's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasm : Clinical, pathophysiologic and therapeutic features. Medicine 1977 ; 56 : 1—37.
3) Hoerr SO, Harper JR : On peripheral thrombophlebitis : Its occurrence as presenting symptom in malignant disease of pancreas, billiary tract, or duodenum. JAMA 1957 ; 164 : 2033—2034.
4) Liberman JS, Borrero J, Urdoncta E : Thrombophlebitis and cancer. JAMA 1961 ; 177 : 542—545.
5) Maj RB, Bynd MC, Matthew B, et al : Bronchogenic carcinoma and thromboembolic disease. JAMA 1967 ; 202 : 107—110.
6) Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, et al : Causes of death in cancer patients. J Med 1975 ; 6 : 61—64.
7) Remiszewski P, Slodkowska J, Wiatr E, et al : Pulmonary thromboembolism as the main or secondary cause of death in patients treated for small cell lung cancer. Pneumonol Alergol Pol 1999 ; 67 : 470—476.
8) Gezelius C, Eriksson A : Neoplastic disease in a medicolegal autopsy material. A retrospective study in northern Sweden. Z Rechtsmed 1988 ; 101 : 115—130.
9) Domati MB, Falanga A : Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. Acta Hematologica 2001 ; 106 : 18—24.
10) Clarke-Pearson DL, Jelovsek FR, Creasman WT : Thromboembolism complicating surgery for cervical and uterine malignancy : Incidence, risk factors, and prophylaxis. Obstet Gynecol 1983 ; 61 : 87—94.
11) Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, et al : Deep vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. N Engl J Med 1992 ; 327 : 1128—1133.
12) Sφrensen HT, Mellemkjær L, Steffensen FH, et al : The risk of diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. N Engl J Med 1998 ; 338 : 1169—1173.
13) Levine M, Raskob G, Landefeld CS, et al : Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 1998 ; 114（suppl）: 511 S—523 S.
14) 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 2000 ; 18 : 3078—3083.
15) Bona RD, Sivjee KY, Hickey AD, et al : The efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with cancer. Thromb Haemost 1995 ; 74 : 1055—1058.
16) Dvorak HF, Dvorak AM, Manseau EJ, et al : Fibrin gel investment associated with line 1 and line 10 solid tumor growth, angiogenesis, and fibroplasias in guinea pigs : Role of cellular immunity, myofibroblasts, microvascular damage, and infarction in line 1 tumor regression. J Nath Cancer Inst 1979 ; 62 : 1459—1472.
17) Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS : Longterm outcome of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med 1995 ; 155 : 1031—1037.
18) Putterman C, Tamdor B, Simer L, et al : Recurrent venous thrombosis as a presenting sign of two primary lung carcinomas—15 years apart. Respir Med 1992 ; 86 : 521—523.
19) Zacharski LR, Henderson WG, Rickles FR, et al : Rationale and experimental design for the VA coorperative study of anticoagulation（warfarin）in the treatment of cancer. Cancer 1979 ; 120 : 1240—1248.
20) Zacharski LR, Moritz TE, Baczek LA, et al : Effect of mopidamol on survival in carcinoma of the lung and colon : final report of Veterans Administration Cooperative Study no. 188. J Natl Cancer Inst 1988 ; 80 : 90—97.

Abstract

Thromboembolism in Lung Cancer Patients

Kouji Kanemoto, Yousuke Matsuno, Katsunori Kagohashi, Hiroaki Satoh,
Morio Ohtsuka and Kiyohisa Sekizawa
Division of Respiratory Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba,
1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan

We reviewed 649 primary lung cancer patients with special reference to the occurrence of thromboembolism. Thirteen episodes of thromboembolism were detected in 12（1.8%）of the 649. Eight of the 12 were men, and their mean age was 63. Adenocarcinoma was the predominant cell type. Most patients had an advanced stage of the disease, but in some in the cancer was at an early stage. In 5 cases, the finding of thromboembolisms led to diagnosis of the lung cancer（38.5%）. Anticoagulant therapy was performed in 9 cases, of which 8 responded without serious complication. We emphasize the importance of anticoagulant therapy as a therapy indicated for thromboembolism in patients with lung cancer.