

●症 例

シスプラチンを含む抗がん化学療法中に 急性大動脈血栓症をきたした進行肺腺癌の1例

青木 亮太^a 柏原 光介^a 藤井 慎嗣^a
津村 真介^a 千場 博^a 田中英一郎^b

要旨：症例は64歳，男性．主訴は呼吸困難．左上葉肺腺癌 cT1bN3M1b（脳転移，悪性心嚢液）Stage IV EGFR 遺伝子変異陰性およびALK 遺伝子転座陰性の診断で，シスプラチン+ペメトレキセドで一次治療を開始した．腫瘍のコントロールは良好であったものの，2サイクル目開始時に大動脈弓部内に動脈血栓が観察された．抗凝固療法を併用して細胞傷害性抗がん剤治療を継続したが合併症なく経過し，血栓は消失している．シスプラチンを含む化学療法に関連した急性大動脈血栓症はまれな合併症であり，文献的考察を含め報告する．

キーワード：非小細胞肺癌，急性大動脈血栓症，シスプラチン併用療法

Non-small cell lung cancer, Acute aortic thrombosis, Cisplatin containing regimen

緒 言

上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）遺伝子変異陰性かつ anaplastic lymphoma kinase（ALK）遺伝子転座陰性の進行非小細胞肺癌患者に対する治療は，全身状態が良好であれば細胞傷害性抗がん剤療法が第一選択として推奨される¹⁾．担癌状態や細胞傷害性抗がん剤は，静脈血栓症の独立した危険因子として知られている²⁾が，シスプラチン（cisplatin）を含む化学療法では，まれな合併症として大動脈血栓症をきたす症例が報告されている^{3)~7)}．今回我々は，シスプラチンとペメトレキセド（pemetrexed）併用療法を行った際に急性大動脈血栓症を合併し，抗凝固療法を併用しながら細胞傷害性抗がん剤治療を継続できた進行肺腺癌の症例を経験したので報告する．

症 例

患者：64歳，男性．

主訴：呼吸困難．

既往歴：慢性閉塞性肺疾患，高血圧症，脂質異常症．

喫煙歴：20本/日×44年．

現病歴：4ヶ月前に湿性咳嗽が出現して某医を受診した．胸部異常陰影を指摘されたが，症状が自然軽快したことから放置していた．両側下腿の痛みで某医を再度受診し，超音波検査にて深部静脈血栓を指摘された際に，胸部X線写真上，左上肺野の結節性陰影，肺門陰影の拡大および心拡大が認められ熊本地域医療センター呼吸器内科に紹介受診となった．外来で気管支鏡検査が計画されたが，2日後に呼吸困難を主訴に緊急入院となった．心タンポナーデと診断され心嚢ドレナージによって症状は速やかに軽快した．心嚢液細胞診検査で腺癌細胞が検出され，22mm大の左上区に結節性陰影，#4Rリンパ節腫大，多発脳転移を認めたため左上葉原発肺腺癌 cT1b-N3M1b Stage IV と診断した．EGFR 遺伝子変異およびALK 遺伝子転座はともに陰性であった．全身造影CTにて右下腿深部静脈血栓および慢性肺血栓塞栓症が確認された．ヘパリン（heparin）1.8×10⁴単位持続点滴（200単位/kg）を行いながら，一次治療として大量補液を併用してシスプラチン（75 mg/m²）+ペメトレキセド（500 mg/m²）療法の1サイクル目が施行され，脱水症を含む有害事象なく経過した．ヘパリン点滴をワルファリン（warfarin potassium）5 mg/日内服に変更したが，PT-INR は至適値に到達しなかった．2サイクル目開始目的で再入院した．

入院時現症：Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）0，身長178 cm，体重87.8 kg，体温36.7℃，脈拍数79回/min，血圧159/110

連絡先：柏原 光介

〒860-0811 熊本県熊本市中央区本荘 5-16-10

^a熊本地域医療センター呼吸器内科

^bせんだメディカルクリニック

（E-mail: kskkwsbr@krmc.or.jp）

（Received 16 Dec 2014/Accepted 3 Apr 2015）

表 1 血液検査所見

血算		生化学		腫瘍マーカー (初診時 4/28)	
WBC	9,400/ μ l	T-bil	0.2 mg/dl	CEA	4.5 ng/ml
Hb	15.5 g/dl	AST (GPT)	25 IU/L	SLX	H 660 U/ml
Hct	44.5%	ALT (GOT)	H 44 IU/L	CYFRA	H 5.8 ng/ml
Plt	30.6×10^4 / μ l	γ -GTP	67 IU/L	Pro-GRP	51.2 pg/ml
凝固		ALP	229 IU/L	NSE	13.2 ng/ml
APTT 活性	76%	LDH	233 IU/L	SCC	0.9 ng/ml
PT 活性	L 32%	T-cho	H 260 mg/dl		
フィブリノゲン	368 mg/dl	HDL-cho	L 38 mg/dl		
AT-III 活性	128%	LDL-cho	H 185 mg/dl		
D-dimer	H 2.9 μ g/ml	TG	H 271 mg/dl		
プロテイン C	100% (正常 70~150)	BUN	19.8 mg/dl		
プロテイン S	108% (正常 65~135)	Cre	1.05 mg/dl		
抗カルジオリピン抗体	≤ 1.2 U/ml	Na	139 mEq/L		
ループスアンチコアグラント	1.15 (正常 1.3 未満)	K	5.0 mEq/L		
		Cl	107 mEq/L		
		CRP	H 0.84 mg/dl		

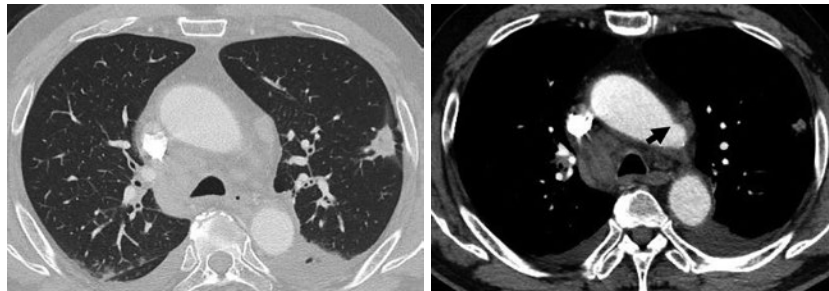


図 1 治療前の胸部造影 CT. 左上区に indentation を伴う 22 mm 大の結節陰影と肺門縦隔リンパ節腫大, 心タンポナーデによる心不全を原因とする両側胸水が観察され, 大動脈弓部の血管壁に微小な造影欠損 (矢印) が認められた.

mmHg, 経皮的動脈血酸素飽和度 97% (室内気), 呼吸数 15 回/min, 呼吸音: 異常なし, 頸部: 表在リンパ節の触知なし.

入院時検査所見: 末梢血・生化学検査 (表 1) には大きな異常値は観察されず, 腫瘍マーカーでは, 血清 CEA, NSE, Pro-GRP, SCC 抗原は正常値であったが, SLX 660 U/ml, CYFRA 5.8 ng/ml と高値であった. 凝固系検査では APTT 活性 76%, PT-INR 1.83 であり D-dimer 2.9 μ g/ml と若干高値であった. プロテイン C およびプロテイン S 値は正常範囲, 抗カルジオリピン β 2GPI 抗体は陰性であった. 入院時の心電図では一過性心房細動が観察されたが, 経胸壁心エコーでは心房内に明らかな血栓は認められなかった.

画像所見: 治療前の胸部造影 CT では左上区に胸膜陥入像を伴う 22 mm 大の結節陰影, 肺門縦隔リンパ節腫大, 心タンポナーデを原因とする両側胸水貯留が観察された. また大動脈弓部の血管壁に一部造影欠損が観察されたが, 明らかな血管内病変として認識できなかった

(図 1). 1 サイクル終了後の胸部造影 CT では原発巣と肺門縦隔リンパ節の縮小が認められたが, 造影欠損部位に辺縁不整な 30 \times 15 mm 大の血管内病変が出現していた (図 2).

入院後経過: 全身造影 CT にて右下腿深部静脈血栓および慢性肺血栓塞栓症の増悪は観察されなかった. 心嚢液・両側胸水の減少, 原発巣と肺門縦隔リンパ節腫大の縮小が確認されたことから腫瘍の血管内浸潤は否定的と考えて, シスプラチンを含む抗がん化学療法中に発生した急性動脈血栓症と診断した. 本人および家族に十分な説明を行った後, ワルファリン内服とシスプラチン+ペメトレキセド療法を継続した. ワルファリンは緩徐に増量して PT-INR 2.54 の段階で 6.5 mg を維持量とした. 2 サイクル目投与終了後の胸腹部造影 CT では腫瘍の縮小と大動脈弓部の血栓縮小が観察された (図 3). 現在, ワルファリン 6.5 mg/日内服の継続で大動脈弓部血栓は消失しており, シスプラチン+ペメトレキセド治療 4 サイクル施行後にペメトレキセドによる維持療法を継続中で

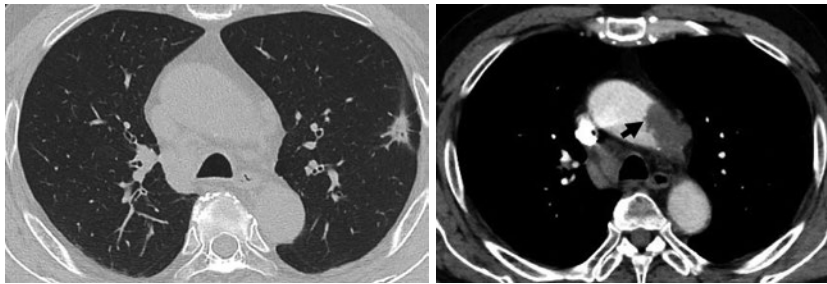


図2 抗がん剤1コース終了後の胸部造影CT. 原発巣と肺門縦隔リンパ節の縮小が観察されたが、大動脈弓部に辺縁不整な30×15 mm大の血管内病変(矢印)が出現していた。

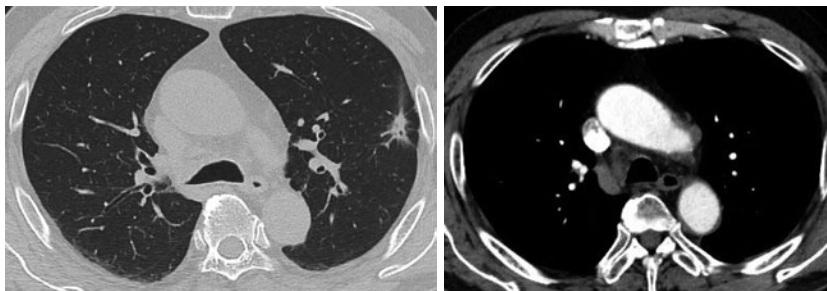


図3 抗がん剤2コース終了後の胸部造影CT. 原発巣と肺門縦隔リンパ節の再増悪なく大動脈弓部血栓の縮小が観察された。

ある。

考 察

血栓形成のメカニズムとして、①血液凝固線溶異常、②血管内皮細胞の障害、③血液のうっ滞や乱流が考えられている⁸⁾。大動脈血栓症の成因としては、先天性プロテインSおよびC欠損症、後天性の高リン脂質抗体症候群などの血液疾患、大動脈炎症候群などの膠原病、大動脈の形態異常や生理的狭窄部位、大動脈アテローム変化などによる易血栓傾向、ホルモン療法など数多くあげられる⁹⁾。固形癌自体も血栓形成のリスク因子であり、そのリスクは非癌患者の4.5倍、抗がん剤治療中では6倍になるとの報告がある²⁾。動脈、静脈に関わらず悪性腫瘍に合併する血栓症はTrousseau症候群と定義されており、肺癌診断時に下肢静脈血栓、肺血栓塞栓症が認められた本症例もTrousseau症候群に当てはまる¹⁰⁾。

シスプラチンは血小板機能およびvon Willebrand因子の活性化作用を持ち、血管内皮障害を引き起こすことで血栓形成を助長する¹¹⁾。また、細胞傷害性抗がん剤治療を受けた胃癌・食道癌患者964例において、10.1%で静脈血栓を、2.2%で動脈血栓を合併しシスプラチンが血栓形成のリスク因子であったとする報告もある¹¹⁾。シスプラチンを含む化学療法中に発生した急性動脈血栓症の報告は消化器癌⁴⁾⁵⁾¹¹⁾で多く、肺癌では小細胞癌で2例³⁾⁴⁾、

非小細胞癌で3例⁴⁾⁶⁾のみであった。本症例では、治療前の胸部造影CT(図1B)で観察された造影欠損像がアテロームなどの血管内病変であった可能性があり、シスプラチンを含む化学療法が同部位への動脈血栓形成の引き金となったことが推察される。大動脈血栓症の診断時に静脈血栓症の増悪が観察されなかったこと、前述の報告^{3)~5)}が動脈血栓単独であることを考慮すると、シスプラチンによる血栓形成は動脈に特異的である可能性がある。

過去の大動脈血栓症の症例報告では、大動脈内血栓そのものや遊離血栓による臓器虚血を原因とした脳塞栓症、対麻痺や心筋梗塞の報告^{12)~15)}に加え、多臓器不全による死亡報告⁴⁾もある。大動脈血栓症の治療は抗凝固療法と手術療法の二つに大きく分けられるが、現在のところ確立した治療法はなく¹⁴⁾、合併症による緊急性や遊離血栓の有無、患者の全身状態などから総合的に判断されなければならない。本症例では、浮遊血栓や臓器障害をきたすような血栓が存在せず無症候性であったことから、血栓塞栓症のリスクを十分に説明した後に、抗凝固療法を併用して細胞傷害性抗がん剤治療を継続した。大動脈血栓症を合併した患者に対してシスプラチンを含む化学療法を継続するリスクは明らかではないが、ほかにも本症例と同様にシスプラチンを含むレジメンを継続してきたとする報告⁵⁾もある。全身造影CTによる治療効果

と残存血栓の評価, ワルファリンコントロールに加え, 致命的な塞栓症である脳梗塞や心筋梗塞の徴候を見落とさないようにすることでシスプラチンを含む化学療法の継続が可能と考えた.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし.

引用文献

- 1) 日本肺癌学会. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 2014; 8.
- 2) Heit JA, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
- 3) Chin SO, et al. Aortic thrombosis resolved with enoxaparin in a patient treated with cisplatin-based regimen for small cell lung cancer. *Int J Hematol* 2010; 91: 892-6.
- 4) Fernandes DD, et al. Acute aortic thrombosis in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Curr Oncol* 2011; 18: 97-100.
- 5) Ito S, et al. Acute aortic thrombosis during cisplatin based chemotherapy for gastric cancer. *Intern Med* 2013; 52: 973-5
- 6) Hahn SJ, et al. A case of acute aortic thrombosis after cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 732-6
- 7) Dieckmann KP. Thrombosis of abdominal aorta during cisplatin-based chemotherapy of testicular seminoma—a case report. *BMC Cancer* 2009; 9: 459.
- 8) Blann AD, et al. Virchow's triad revisited: the importance of soluble coagulation factors, endothelium, and platelets. *Thromb Res* 2001; 101: 321-7.
- 9) Starling N, 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* 2009; 27: 3786-93.
- 10) Varki A. Trousseau's syndrome: Multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723-9.
- 11) Licciardello JT, et al. Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy. *Oncology* 1985; 42: 296-300.
- 12) 中村 賢, 他. 保存的治療にて改善しえた広範囲大動脈内血栓症の1例. *日集中医誌* 2009; 16: 191-5.
- 13) 薬師寺祐介, 他. 高度粥状硬化病変を伴わない大動脈弓部に生じた可動性血栓による脳塞栓症の1例. *脳と循環* 2004; 9: 53-8.
- 14) 瀬田博允, 他. 急性心筋梗塞を契機に発見された上行大動脈内可動性巨大血栓症の1例. *日血管外会誌* 2013; 22: 829-32.
- 15) Kelley CE. Non traumatic abdominal aortic thrombosis presenting with anterior spinal artery syndrome and pulmonary edema. *J Emerg Med* 1991; 9: 233-7.

Abstract**Acute aortic thrombosis in pulmonary adenocarcinoma patients receiving cisplatin-based chemotherapy**

Ryota Aoki^a, Kousuke Kashiwabara^a, Shinji Fujii^a, Shinsuke Tsumura^a,
Hiroshi Semba^a and Eiichiro Tanaka^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Kumamoto Regional Medical Center

^bSenda Medical Clinic

A 64-year-old man was diagnosed as having pulmonary adenocarcinoma (cT1bN3M1b; stage IV) in the left upper lobe accompanied with chronic pulmonary thromboembolism. He was treated with intravenous cisplatin (75 mg/m²) and pemetrexed (500 mg/m²) in combination with continuous intravenous drip infusion of heparin (200 units/kg). Three weeks after completion of the first cycle, enhanced CT imaging of the chest showed a large aortic thrombus at the aortic arch in spite of decreased size of the tumor and mediastinal lymphadenopathy. In the absence of predisposing factors, we diagnosed a silent acute aortic thrombosis caused by cytotoxic anticancer agents containing cisplatin. The cytotoxic chemotherapy was continued with an administration of warfarin potassium (6.5 mg/day). Follow-up CT 3 months later revealed complete resolution of the thrombus.