

抗癌剤を投与した翌日に一過性脳虚血発作を生じた 手術不能非小細胞肺癌の1例

永廣 格¹

要旨 — **背景.** 抗癌剤投与に伴う脳血管障害は比較的稀である。今回、手術不能肺癌症例に対して抗癌剤投与を行った翌日に一過性脳虚血発作(TIA)を生じた1例を経験した。**症例.** 50歳男性、咳嗽・喀痰で発症し精査にて右肺門部に発生した扁平上皮癌と診断された。左房浸潤と左鎖骨上窩リンパ節転移があり T4N3M0 stage III Bにて手術不能と判断し2004年11月よりシスプラチン+ドセタキセル+放射線同時照射の治療を行った。その後外来で経過観察していたが腫瘍の再増大を認めたため2005年6月にカルボプラチン+パクリタキセルの投与を行った。投与翌日の早朝突然左片麻痺と構語障害を生じ、約1時間で完全に回復した。同日行われた頭部MRIおよびMRA・心電図・心エコーでは異常所見を認めず、TIAと診断された。2005年10月、ビノレルビン投与した翌日にも再び左片麻痺と構語障害が出現し、やはりTIAと診断された。その後は発作もなく担癌生存中である。**結論.** 抗癌剤の副作用として脳梗塞・TIAなどの脳血管障害にも注意が必要と思われた。(肺癌. 2006;46:353-356)

索引用語 — 進行肺癌, 化学療法, 一過性脳虚血発作, 脳血管障害, 副作用

A Case of Multiple Transient Ischemic Attacks After Chemotherapy for Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Itaru Nagahiro¹

ABSTRACT — **Background.** Cerebrovascular events after chemotherapy for lung cancer are relatively rare. **Case.** A 50-year-old man with advanced lung cancer (squamous cell carcinoma, T4N3M0 stage III B) had chemoradiotherapy (cisplatin + docetaxel) since November 2004. After temporary reduction, tumor regrowth occurred, and then second line chemotherapy (carboplatin + paclitaxel) was started in June 2005. The day after initiation of second line chemotherapy, left hemiparesis and speech disturbance appeared, but the symptoms totally disappeared in 1 hour. Because brain MRI and MRA, electrocardiography, and echocardiography were not able to detect the cause of the cerebrovascular event, it was diagnosed as a transient ischemic attack (TIA). He received vinorelbine in October 2005, a third line chemotherapy, and he had a TIA again the next day after initiation of vinorelbine administration. He is now receiving best supportive care and has had no TIA or cerebral ischemic stroke since then. **Conclusion.** We must be aware of cerebrovascular events as adverse effects of chemotherapy for lung cancer. (*JJLC*. 2006;46:353-356)

KEY WORDS — Lung cancer, Chemotherapy, Transient ischemic attack, Cerebrovascular event, Adverse effect

¹姫路赤十字病院外科。
別刷請求先：永廣 格，姫路赤十字病院外科，〒670-8540 兵庫県姫路市下手野1-12-1 (e-mail: inagahiro@hrc-hp.com)。

¹Department of Surgery, Himeji Red Cross Hospital, Japan.

Reprints: Itaru Nagahiro, Department of Surgery, Himeji Red

Cross Hospital, 1-12-1 Shimoteno, Himeji-shi, Hyogo 670-8540, Japan (e-mail: inagahiro@hrc-hp.com).

Received February 20, 2006; accepted April 19, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

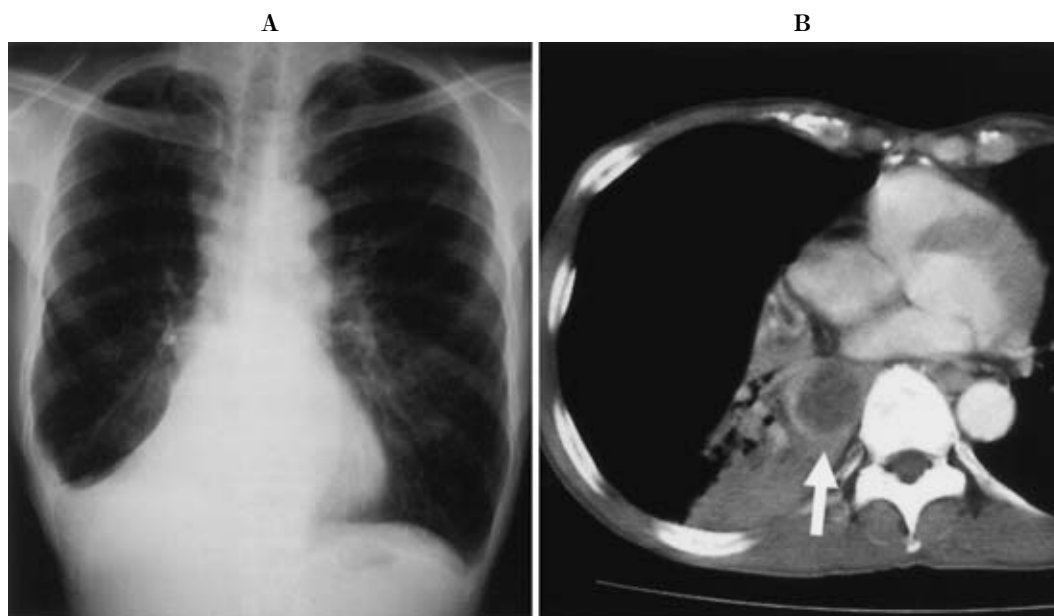


Figure 1. A: Chest X-ray taken in October 2004 shows atelectasis of the right middle and lower lobes. B: Chest CT scan taken in October 2004 shows a tumor in the right hilum which is suspected to invade directly to the left atrium (arrow).

はじめに

進行肺癌に対する化学療法はシスプラチン (CDDP) やカルボプラチン (CBDCA) を主に新規抗癌剤であるパクリタキセル (TXL), ドセタキセル (DOC), ビノレルビン (VNR), ゲムシタビン (GEM) 等を組み合わせて投与することが推奨されている。¹ これらの抗癌剤の副作用として脳血管障害の報告は比較的稀である。今回、手術不能進行肺癌に対して化学療法を行い、複数回の一過性脳虚血発作 (Transient Ischemic Attack : TIA) を生じた症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：50歳，男性。

主訴：咳嗽，喀痰。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：20年前に左自然気胸，6年前に急性心筋炎。

タバコ：2箱×30年。

アルコール：ビール2本・日本酒3合/日。

現病歴：2004年8月頃より咳嗽，喀痰が出現し，10月近医を受診した。胸部X線写真にて右肺の無気肺を指摘され，精査加療目的で当科紹介となった。

入院時現症：身長170cm，体重49kg，体温36.8℃，血圧125/65mmHg，脈拍70/分，整。両側鎖骨上窩に小指頭大の硬いリンパ節を数個触知した。呼吸音・心音異

Table 1. Laboratory Data (June, 2005)

Hematology		BUN	15.6 mg/dl
WBC	9500/ μ l	Cre	0.86 mg/dl
RBC	410×10^4 / μ l	Na	136 mEq/l
Hb	11.7 g/dl	K	4.5 mEq/l
Ht	36.8%	Cl	99 mEq/l
Plt	39.9×10^4 / μ l	Ca	8.8 mEq/l
Biochemistry		CRP	4.45 mg/dl
T.bil	0.5 IU/l	PT	12.5 sec
AST	30 IU/l	APTT	28.8 sec
ALT	20 IU/l	PT-INR	1.19
LDH	188 IU/l	Tumor markers	
ALP	462 IU/l	CEA	4.1 ng/ml
γ -GTP	176 IU/l	CYFRA	3.2 ng/ml
TP	6.6 g/dl	SCC	4.70 ng/ml
Alb	3.7 g/dl		

常なく，腹部異常なし。四肢に浮腫なし。

入院時検査所見：血液生化学検査ではWBC 13400/ μ l，CRP 1.44 mg/dlと上昇を認める以外に異常は認めなかった。胸部X線写真で右中下葉の無気肺を認め (Figure 1A)，胸部CTで右肺門部に左房への浸潤が疑われる腫瘍があり (Figure 1B)，縦隔リンパ節の腫大も認められた。頭部MRI，骨シンチ，腹部CTでは明らかな遠隔転移は指摘されなかった。気管支鏡検査で右中間幹をほぼ完全に閉塞する腫瘍を認め，生検で扁平上皮癌と診断さ

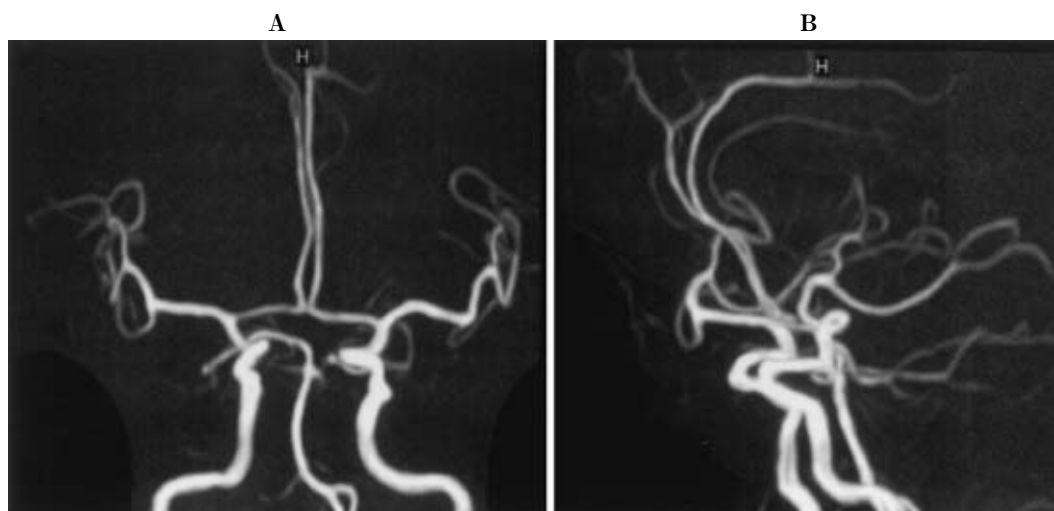


Figure 2. Magnetic resonance angiography taken after hemiparesis attack on June 2005 shows no cerebrovascular abnormality. **A:** A-P view, **B:** Lateral view.

れた。左鎖骨上窩リンパ節を生検し扁平上皮癌の転移と診断された。

以上の所見から T4N3M0 stage III B の肺扁平上皮癌と診断し、化学放射線療法を行うこととなった。

入院後経過：2004年11月より CDDP (40 mg/m², Day 1, 8) と DOC (40 mg/m², Day 1, 8) 4週ごと4コースの投与と放射線治療 (63 Gy) の同時治療を開始した。軽度の骨髄抑制と放射線食道炎以外に副作用はなく 2005年2月に治療を終了し退院した。CT 上縮小率 (RECIST guideline²) は 48% であった。以後外来にて経過観察をしていたが、同年6月腫瘍の増大を認め化学療法の目的で再入院となった。

再入院時検査所見 (Table 1)：軽度の白血球増多・貧血・血小板増多を認め、CRP の上昇を認めた。血液凝固能に異常は認めなかった。CBDCA (AUC 5, Day 1) と TXL (175 mg/m², Day 1) 3週ごとの化学療法を行うこととした。初回投与の翌日 5:30AM にトイレへ行った際、突然左半身麻痺と構語障害が出現した。意識障害や痙攣発作は認めなかった。この時血圧 153/93 mmHg, 脈拍 96/分で整であった。直ちに頭部 CT を撮影したが異常所見を認めず、また 6:30AM 頃には半身麻痺と構語障害はほぼ完全に回復した。その後 8:00AM と 10:00AM の2回、口開のしびれと左半身麻痺が出現したがいずれも約 30分程度で自然寛解した。同日頭部 MRI と MRA を撮影したが異常所見はなく (Figure 2)、心電図検査・心エコーでも不整脈や左房内血栓等の異常は認めず TIA と診断した。低分子デキストラン、シチコリン、エダラボン、ヘパリンの点滴投与を1週間行い、同年7月退院した。TIA の原因は明確ではなかったが抗癌剤の関

与が考えられたため以降の薬剤を変更することにした。

同年8月より Weekly VNR (25 mg/m², Day 1, 8) 3週ごとの化学療法を開始し、10月に3コース目 Day1 の投与を外来にて行った。その翌朝 11:00AM 頃再び左片麻痺と構語障害が出現し、救急車で来院した。来院時 (11:30AM) には左下肢の麻痺を軽度残すのみであった。頭部 MRI・MRA および心電図・心エコーでも異常所見は認められず TIA の再発と診断した。血小板凝集能は軽度亢進のみであり、明らかな TIA の原因となる病巣も認めないため抗凝固療法は行わなかった。以後全身状態の悪化に伴い現在は対症療法となったが、2006年2月現在 TIA の再発や脳梗塞は認めていない。

考 察

一般に癌患者では血栓症を合併しやすいことが知られており、³その発生素因は手術や化学療法によって増強されることが知られている。特に化学療法による血栓症発生の原因として、抗癌剤投与によって傷害された腫瘍細胞からのサイトカインや procoagulant の放出、血管内皮細胞に対する抗癌剤の直接傷害作用、単球やマクロファージに対する抗癌剤の直接作用により procoagulant 活性が上昇することなどが推測されている。⁴ 抗癌剤の種類としては白金製剤、高容量フルオロウラシル、タモキシフェンなど種々の報告がなされている。³ 癌患者における血栓症は静脈血栓症が多く、化学療法に伴う血栓症の頻度については 6.8~19% と種々の報告があるが⁵⁻⁸ およそ 15% 前後とされ⁴ 決して稀なものではない。一方で脳血管障害の頻度は低く、非小細胞肺癌に対する CDDP + GEM の化学療法を行った症例での検討で

0.93%,⁵ 尿路移行上皮癌に対する CDDP 主体の化学療法症例で 1.1%⁶ と, 1% 前後と思われる. 特に本症例のように複数回の TIA を発症した症例の報告は検索し得た限りでは認められなかった. なお, 今回使用した薬剤の有害事象としての動脈系血管障害は薬剤添付文書によると, CBDCA: 脳梗塞・0.1% 未満, 心筋梗塞・頻度不明, TXL: 脳卒中・0.1% 未満, 片麻痺・0.1% 未満, 心筋梗塞・0.1% 未満, VNR: 心筋梗塞・頻度不明, 狭心症・頻度不明, 他のピンカアルカロイド系薬剤で脳梗塞の報告あり, となっている. 本症例では 4 度の TIA を生じたが, CBDCA+TXL は 1 コース目の投与後約半日で, VNR は 3 コース目の投与後約半日で発症した. いずれも抗癌剤の投与後短時間で発生しており, TIA の発作と抗癌剤投与の間には密接な関係があるものと考えられた. 一方で異なる薬剤で TIA を発症しており, またいずれも朝方起床後に起きており, 起立性低血圧等体位の変化に伴う循環動態の変化の関連も疑われたが, 発作直後の血圧等は正常でありまた MRA で脳血管に狭窄等は認めなかったことからその関連は明らかではない. 抗癌剤投与に伴う脳血管障害の報告例をみると, 発生時期は 1 コース目から 5 コース目まで⁹⁻¹³ と幅があるが, 化学療法に伴う血栓症においては動脈血栓症が静脈血栓症に較べて早期に起こるとされる.⁵ 抗癌剤治療中の血栓症を予防するためにワーファリン内服による抗凝固療法を行い良好な結果を得たとする報告もあるが,¹⁴ 副作用としての出血の問題や, 薬剤相互作用・栄養不良・肝障害等により抗凝固作用が変動する可能性があること等から, 現時点では一般的ではない. 癌患者の血栓症再発予防に低分子ヘパリン皮下注がワーファリン内服に較べて有効であったとの結果も示されており,¹⁵ 化学療法に伴う血栓症の予防については今後の検討課題と思われる.

まとめ

進行肺癌に対する化学療法に関連した TIA の症例を経験したので報告した.

本論文の要旨は第 46 回日本肺癌学会総会 (千葉) で発表した.

REFERENCES

1. 肺癌の化学療法. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン. 2005 年版. 東京: 金原出版; 2005:23-41.
2. RECIST guidelines を用いた胸部悪性腫瘍の治療効果判定の手引き. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌取扱い規約. 改訂第 6 版. 東京: 金原出版; 2003:157-166.
3. Bick RL. Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349:109-111.
4. Caine GJ, Stonelake PS, Rea D, et al. Coagulopathic complications in breast cancer. *Cancer.* 2003;98:1578-1586.
5. Numico 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.* 2005;103:994-999.
6. Czaykowski PM, Moore MJ, Tannock IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol.* 1998;160:2021-2024.
7. Cheruku R, Tapazoglou E, Ensley J, et al. The incidence and significance of thromboembolic complications in patients with high-grade gliomas. *Cancer.* 1991;68:2621-2624.
8. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med.* 1988;318:404-407.
9. Gerl A, Clemm C, Wilmanns W. Acute cerebrovascular event after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Lancet.* 1991;338:385-386.
10. Chan AT, Leung WT, Johnson PJ. Cerebrovascular event following taxol infusion. *Clin Oncol.* 1994;6:202-203.
11. 柏原光介, 中村博幸, 木口俊郎, 他. ビンクリスチンが原因と思われる心内膜下梗塞, 対麻痺, 皮質盲を呈した肺小細胞癌の 1 例. 肺癌. 1995;35:465-470.
12. 細井延行, 伊藤嘉康, 足立立子, 他. シスプラチン, カルボプラチン投与後に発症した脳幹梗塞の 1 症例. 産婦人科の実際. 1997;46:273-277.
13. 伊藤弘人, 小佐野仁志, 赤坂庸子, 他. CF 療法 (CBDCA + 5-FU) 後に spectacular shrinking deficit 型脳塞栓症を生じた舌癌の 1 例. 癌と化学療法. 1997;24:597-599.
14. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomized trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet.* 1994;343:886-889.
15. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146-153.