

心膜への放射線療法が心嚢液の制御に有効であった 癌性心膜炎合併肺腺癌の1例

秦 明登¹・片上信之¹・木田陽子¹・
東陽一郎¹・富井啓介¹・石原享介¹

要旨 — **背景.** 癌性心膜炎の症例では、抗癌剤などの硬化剤の心嚢内投与が無効で心嚢液の制御が困難なことを少なからず経験する。**症例.** 74歳、女性。前医にて両側多発肺内転移のある stage IV の肺腺癌と診断され、全身化学療法を受けていた。経過中に心不全症状が出現し、胸部 CT で大量の心嚢液を認め、その細胞診で癌性心膜炎と診断された。cisplatin (50 mg/body) および adriamycin (30 mg/body) を計 3 回心嚢内投与されたが無効で、ドレナージカテーテルより大量の血性心嚢液が持続的に排液されていた。そこで、心膜に対する放射線療法によって心嚢液を制御する目的で、当院に転院した。全心膜に対して、1.5 Gy × 20 Fr (計 30 Gy) の放射線照射を行ったところ、良好な心嚢液のコントロールが得られ、心不全症状は改善し、退院可能となった。**結論.** 癌性心膜炎の症例では、硬化剤の心嚢内投与が無効である場合に、心膜への放射線療法を行うことにより心嚢液を制御できる可能性があると考えられた。(肺癌, 2008; 48:856-860)

索引用語 — 肺腺癌, 癌性心膜炎, 硬化剤の心嚢内投与, 全心膜放射線療法

A Case of Lung Adenocarcinoma with Pericarditis Carcinomatosa Effectively Treated by Total Pericardial Irradiation

Akito Hata¹; Nobuyuki Katakami¹; Yoko Kida¹;
Yoichiro Higashi¹; Keisuke Tomii¹; Kyosuke Ishihara¹

ABSTRACT — **Background.** In cases of pericarditis carcinomatosa, injection of sclerosing agents (anticancer drugs, etc.) into the pericardial space is sometimes ineffective in controlling pericardial effusion. **Case.** A 74-year-old woman was given systemic chemotherapy after diagnosis of stage IV lung adenocarcinoma with bilateral multiple intrapulmonary metastases. During the course of chemotherapy, she developed symptoms of congestive heart failure. A chest CT scan was taken, and extensive pericardial effusion was recognized. The cytology of the pericardial effusion revealed pericarditis carcinomatosa. Cisplatin (50 mg/body) and adriamycin (30 mg/body) were injected into the pericardial space 3 times, but proved ineffective in treating the effusion. Much bloody pericardial effusion was drained continuously. The attending physician decided to irradiate the whole pericardium, and she was transferred to our hospital to control pericardial effusion. She received irradiation of 1.5 Gy × 20 Fr (total 30 Gy). The pericardial effusion was gradually controlled, her symptoms of congestive heart failure improved, and she was considered fit to be discharged. **Conclusion.** In cases of pericarditis carcinomatosa, if the injection of sclerosing agents into the pericardial space is not effective, irradiation of the whole pericardium may enable the control of pericardial effusion. (*JJLC*. 2008;48: 856-860)

¹神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科。
別刷請求先：秦 明登, 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科, 〒650-0046 神戸市中央区港島中町 4-6 (e-mail: a-hata@fbri.org).

¹Division of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center (Central Hospital), Japan.

Reprints: Akito Hata, Division of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center (Central Hospital), 4-6 Minatojimanakamachi, Chuo-ku, Kobe 650-0046, Japan (e-mail: a-hata@fbri.org).

Received July 16, 2008; accepted October 6, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, Pericarditis carcinomatosa, Injection of sclerosing agents into pericardial space, Irradiation of whole pericardium

はじめに

頻回にわたる抗癌剤の心嚢内投与が無効で、心膜への放射線療法が心嚢液の制御に有効であった癌性心膜炎合併肺腺癌の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：74歳，女性。

主訴：呼吸困難。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：高血圧，虫垂炎，子宮脱。

喫煙歴：なし。

現病歴：2006年4月に他院にて肺癌（腺癌，cT4N3M1，stage IV，両側多発肺内転移，対側縦隔リンパ節腫大，心嚢液あり）と診断された。5月に前医へ転院し，当初は7月までに，gemcitabine + carboplatin の化学療法を3コース施行された。8月に肺内転移が増大したため progressive disease (PD) と判断され gefitinib の投与が開始された。しかし，心嚢液の増量と心不全兆候を認め，心嚢液を18Gのエラストーにて穿刺し，約100 ml を排液した。このときの細胞診で癌性心膜炎と確定診断された。心嚢液の排液後は一旦，症状は軽減した。しかし，9月に呼吸困難が増強し，胸部単純X線写真上も心拡大が見られた。このため，18Gの中心静脈留置用のカ

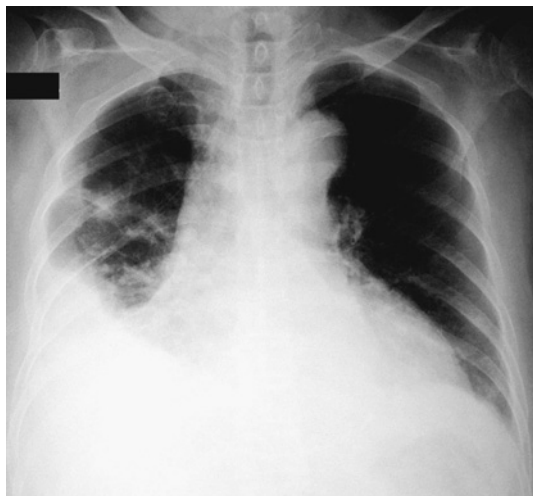


Figure 1. Chest X-ray on admission shows an enlarged heart shadow, right pleural effusion, and infiltration of the right middle lung field.

テーテルを用いて，心嚢ドレナージが施行された。gefitinib 治療はPDと判断され，docetaxel (DOC) を3rd-line として投与された。以後，11月までにDOCを2コース施行したが効果なく，再び心嚢液が増加した。11月初旬に再入院し，再び心嚢ドレナージを施行した。心嚢内にカテーテルを留置し，血性心嚢液300 ml を排液した。その後，cisplatin（以下CDDP）(50 mg/body) + adriamycin（以下ADM）(30 mg/body) を心嚢内に投与した。入院の3日後より4th-line としてS-1の投与を開始した。11月中旬にも心嚢液約350 ml を排液し，同量のCDDP + ADM を再注入した。再注入の2日後には脈圧が減少し，心嚢液約350 ml を再び排液した。これより200~350 ml/1~2日間の排液が持続した。さらに同量で3回目の

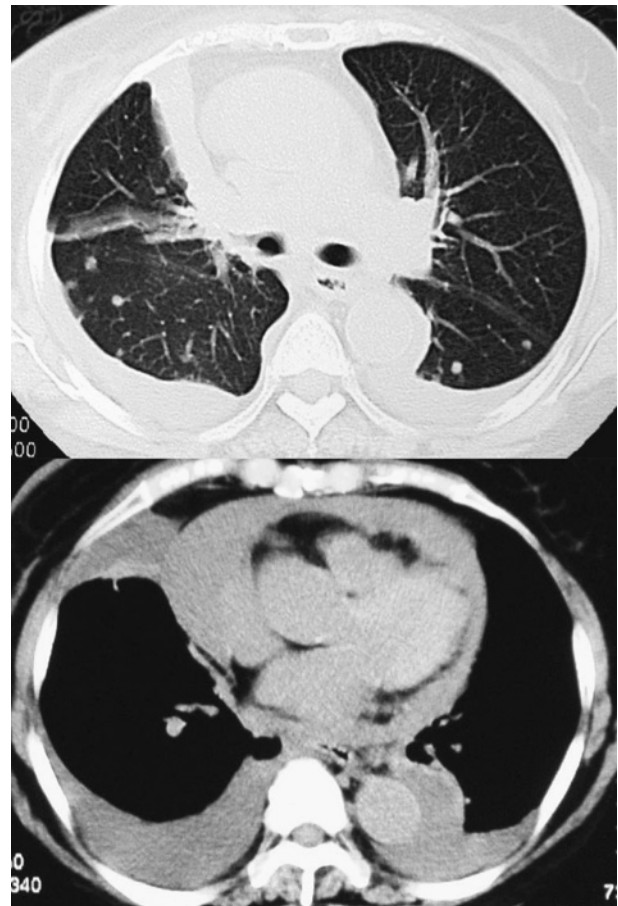


Figure 2. Chest CTs show much pericardial effusion and bilateral pleural effusion. Multiple lung nodules in the bilateral lung field and atelectasis of right S³ can be confirmed.

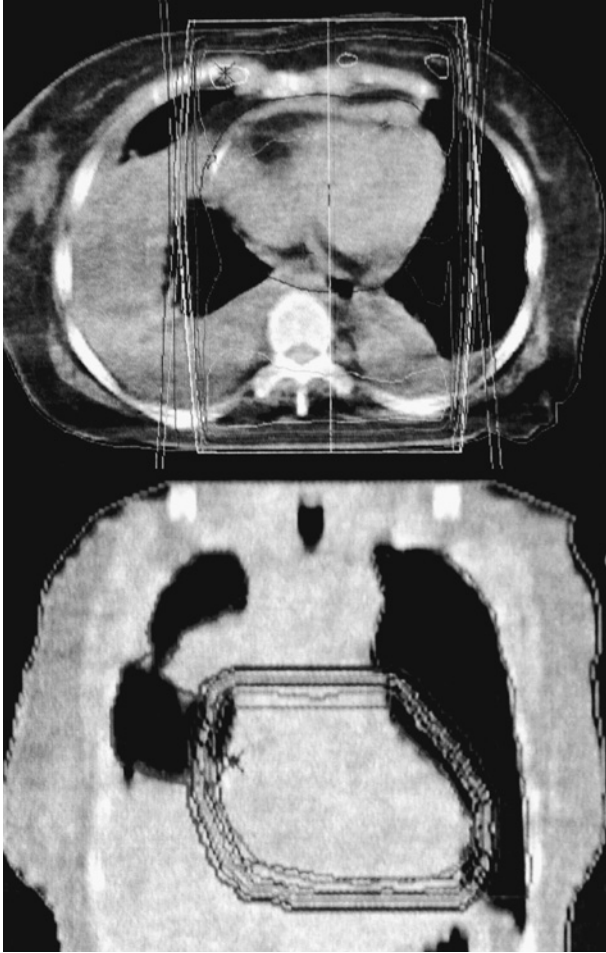


Figure 3. The plan of irradiation is shown. The whole pericardium was irradiated from 2 angles (anterior and posterior). The dose of irradiation was 1.5 Gy × 20 Fr (Total 30 Gy). The irradiation was performed every weekday for about 4 weeks.

CDDP + ADM の注入を施行したが、心嚢液のコントロールがつかないため、心膜に対する放射線療法を目的で当院に転院した。

入院時現症：眼結膜；蒼白，黄疸なし。頸部リンパ節；触知せず。肺音；両側前胸部で coarse crackle 聴取。心音；収縮期雑音聴取し，心音微弱。腹部；やや膨満。下肢；著明な浮腫あり。体温；36.8℃。血圧；100/54 mmHg。脈拍；102 回/分。SpO₂；95%（酸素 1 l/分（経鼻））。

入院時血液検査所見：WBC 4800/μl，Hb 7.2 g/dl，Plt 11.5 × 10⁴/μl と貧血，血小板減少を認めた。生化学検査では肝機能，腎機能，電解質などは正常であった。CEA 23.4 ng/ml，SLX 60.3 U/ml と腫瘍マーカーの上昇を認めた。

入院時胸部 X 線：著明な心拡大と右胸水の貯留，右中肺野に浸潤影を認めた（Figure 1）。



Figure 4. Chest X-ray on discharge shows improvement of an enlarged heart shadow and reduction of right pleural effusion.

入院時胸部 CT：肺野条件では両側胸水，多発結節影，右 S₃ の無気肺を認めた。縦隔条件では両側胸水と多量の心嚢液貯留を認めた（Figure 2）。

臨床経過：入院後，11 月末（第 8 病日）より前後対向二門で 1.5 Gy × 20 Fr（計 30 Gy）を全心膜に対して，リニアックを用いて X 線照射を開始した（Figure 3）。12 月中旬（第 22 病日）には右胸腔ドレナージを施行した。ドレナージの翌日より S-1 100 mg/body を 14 日間内服した。その間，2 回にわたり胸腔内に CDDP（50 mg/body）+ ADM（20 mg/body）を注入した。心膜に対する照射は平日のみ行い，12 月末に終了した。心嚢液の排水量は照射開始後，約 1 週目から徐々に減り始め，心嚢液の色も濃い静脈血様から赤橙色へと変化した。2007 年 1 月初旬の排水は約 80 ml/週に減少した。胸部単純 X 線上の心拡大も著明に改善し（Figure 4），心不全症状も軽快した。胸水のコントロールも良好で，翌年の 1 月中旬に退院した（Figure 5）。退院後，外来にて胸部単純 X 線で心嚢液の再貯留がないことを確認し，心嚢ドレナージ用のカテーテルを抜去した（退院 7 日後）。その後，自宅で緩和医療のみを行い，約 2 ヶ月後に癌死するまで心嚢液の再貯留は認めなかった。

考 察

癌性心膜炎の症例では，心嚢液増加時には，心嚢ドレナージとそれに引き続く心嚢内への薬剤注入からなる硬化療法が行われることが多い。注入される薬剤としては minocycline,¹ doxycycline もしくは bleomycin,² OK-432,³ CDDP,⁴ talc⁵ などの多くの報告がある。当症例に

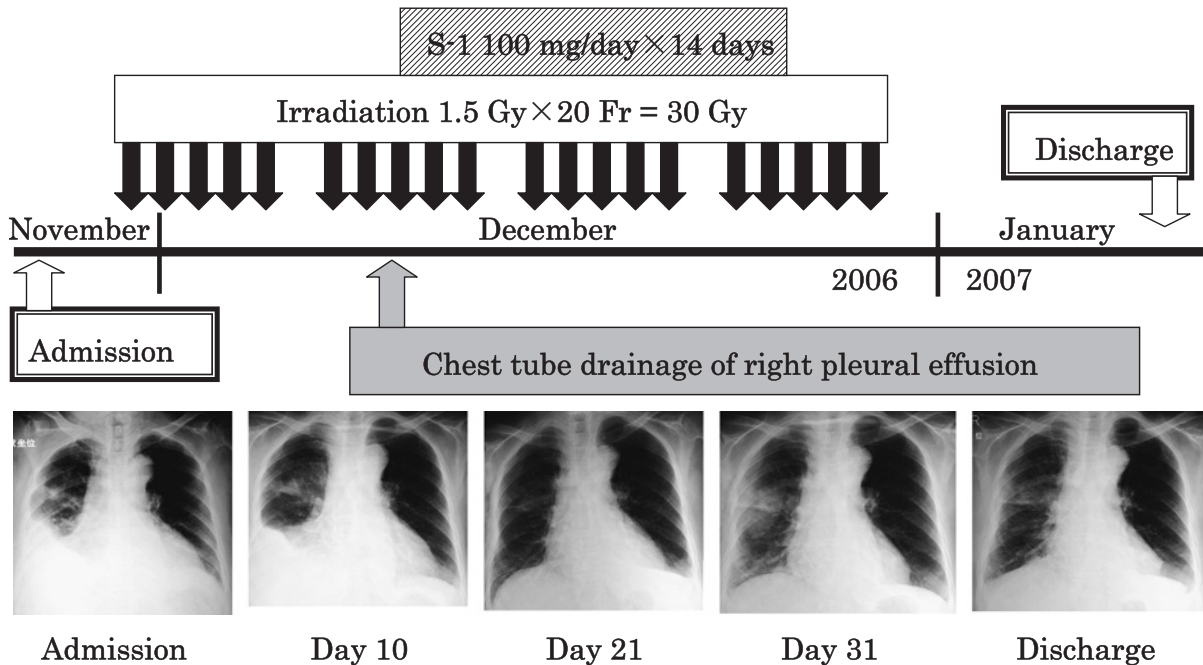


Figure 5. Clinical course.

においては抗腫瘍効果と心膜癒着を目的としてCDDP+ADMを注入した。硬化療法の効果は71~100%と諸家の報告があり、概して有効性が高い。しかし、当症例においては計3回の注入を行ったものの、心嚢液のコントロールが不良であった。CDDPの抗腫瘍効果と、ADMの起炎症作用をもってしても効果不良であったため、他の薬剤の効果が疑問視された。そこで、全心膜に対する放射線療法を行った。

外科的な心膜開窓術⁶に関しては、当症例の心嚢液は静脈血様の血性であり、腫瘍による液の産生自体を制御しなければ、さらなる貧血の進行と蛋白の喪失、悪液質の進行が予想されたため行わなかった。

癌性心膜炎に対する放射線療法は白血病、悪性リンパ腫、乳癌などの放射線感受性の高い腫瘍に対して行われることがある。乳癌による癌性心膜炎患者16人中11人で照射が著効し、悪性リンパ腫、白血病による癌性心膜炎患者7人中6人で奏効したとの報告がある。⁷

肺癌による癌性心膜炎に対する放射線照射は一般的には行われていない。しかし、肺癌などの固形癌による癌性心膜炎の治療に放射線治療を施行し、45%で心嚢水の制御が可能であったとの報告もあり、⁸薬物療法や外科的療法が無効な場合には試みる価値が十分にあると思われる。

癌性心膜炎は進行癌に伴う病態で、予後は不良である。一般的に固形癌では6ヶ月以内、特に肺癌では3ヶ月未満の予後とされている。⁹放射線療法の急性期や晩期に

起こる心合併症として、心膜炎、心筋障害、冠動脈疾患などが知られており、これらの合併症が起こる懸念もあったが、心臓に対する放射線障害はほとんどが晩期傷害であるとされており、¹⁰残された余命を考慮すると、照射によって一時的にでも心嚢液が制御できることで退院が可能となることはQOLを保つ点で有意義であると考え、治療を行った。

実際に、食道癌、乳癌、悪性リンパ腫などの放射線治療に伴う心筋障害、心膜炎などの心合併症が報告されている。¹¹放射線による心筋障害や心膜炎は30~35Gy以上の照射では頻度が高くなり、1回線量も可能な限り低く抑えるべきとされており、¹⁰当症例においても合併症を抑えるために1.5Gy×20Frの計30Gyで照射を行った。その結果、照射開始後より死亡するまで放射線治療によると思われる合併症は認めずにQOLを保つことが可能であった。

放射線療法を行うにあたっては、S-1の放射線増感剤としての作用と全身の腫瘍制御を期待して、S-1を併用投与した。S-1は口腔癌、¹²肺癌¹³の細胞株を用いた研究で放射線増感作用を有することが報告されており、今回、放射線療法が奏効したことに、S-1との相互作用が影響している可能性がある。S-1を用いた放射線化学療法の有用性に関しては、頭頸部領域では報告が散見され、¹⁴肺癌においても、CDDPとの併用で複数のstudyが行われているとのことである。¹⁵

結 語

頻回にわたる抗癌剤の心嚢内投与が無効で、心膜への放射線療法が心嚢液の制御に有効であった癌性心膜炎合併肺腺癌の1例を経験した。

肺癌に伴う癌性心膜炎の症例において、心嚢ドレナージ後の薬剤の心嚢内投与が無効である場合には、心膜への放射線療法を行うことにより心嚢液が制御できる可能性があると考えられた。

謝辞：当症例において放射線療法を施行していただきました神戸市立医療センター中央市民病院放射線科の奥野芳重先生に深謝致します。

本症例報告の要旨は第86回日本肺癌学会関西支部会(2007年7月、大阪)において発表した。

REFERENCES

1. Davis S, Rambotti P, Grignani F. Intrapericardial tetracycline sclerosis in the treatment of malignant pericardial effusion: an analysis of thirty-three cases. *J Clin Oncol*. 1984;2:631-636.
2. Patz EF Jr, McAdams HP, Erasmus JJ, Goodman PC, Culhane DK, Gilkeson RC, et al. Sclerotherapy for malignant pleural effusions: a prospective randomized trial of bleomycin vs doxycycline with small-bore catheter drainage. *Chest*. 1998;113:1305-1311.
3. Imamura T, Tamura K, Takenaga M, Nagatomo Y, Ishikawa T, Nakagawa S. Intrapericardial OK-432 instillation for the management of malignant pericardial effusion. *Cancer*. 1991;68:259-263.
4. Tomkowski WZ, Wi'sniewska J, Szturmowicz M, Kuca P, Burakowski J, Kober J, et al. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer*. 2004;12:53-57.
5. Buchanan CL, Sullivan VV, Lampman R, Kulkarni MG. Pericardiocentesis with extended catheter drainage: an effective therapy. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:817-820.
6. Allen KB, Faber LP, Warren WH, Shaar CJ. Pericardial effusion: subxiphoid pericardiostomy versus percutaneous catheter drainage. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:437-440.
7. Cham WC, Freiman AH, Carstens PH, Chu FC. Radiation therapy of cardiac and pericardial metastases. *Radiology*. 1975;114:701-704.
8. Vaitkus PT, Herrmann HC, LeWinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA*. 1994;272:59-64.
9. Okamoto H, Shinkai T, Yamakido M, Saijo N. Cardiac tamponade caused by primary lung cancer and the management of pericardial effusion. *Cancer*. 1993;71:93-98.
10. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1205-1211.
11. Veinot JP, Edwards WD. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases. *Hum Pathol*. 1996;27:766-773.
12. Harada K, Kawaguchi S, Supriatno, Onoue T, Yoshida H, Sato M. Combined effects of the oral fluoropyrimidine anticancer agent, S-1 and radiation on human oral cancer cells. *Oral Oncol*. 2004;40:713-719.
13. 福島正和, 大下英之, 泉 勝彦, 斉藤 等. ヒト肺癌株に対する S-1 と放射線併用療法の有用性に関する検討. 日癌治療会誌. 2005;40:525.
14. 田原 信. 頭頸部癌に対する S-1 + Cisplatin (CDDP) と放射線照射同時併用療法. 癌と化学療法. 2006;33:167-171.
15. Okamoto I. Overview of chemoradiation clinical trials for locally advanced non-small cell lung cancer in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2008;13:112-116.