

ORIGINAL ARTICLE

原発性肺癌に合併した癌性心膜炎における心膜癒着療法の有用性

鏑木教平¹・磯部和順¹・阪口真之¹・
佐野 剛¹・高井雄二郎¹・本間 栄¹

Usefulness of Pericardial Sclerotherapy for Malignant Pericardial Effusion Associated with Primary Lung Cancer

Kyohei Kaburaki¹; Kazutoshi Isobe¹; Shinji Sakaguchi¹;
Go Sanol¹; Yujiro Takai¹; Sakae Homma¹

¹Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Purpose.** The purpose of this study was to clarify the utility of pericardial sclerotherapy in malignant pericardial effusion associated with primary lung cancer. **Subjects and Methods.** Of the 908 consecutive patients with primary lung cancer who had been treated from April 1998 through October 2008, malignant pericardial effusion associated with lung cancer was diagnosed in 27 patients. The clinical characteristics and outcome of these 27 patients were analyzed retrospectively. **Results.** There were 20 men and 7 women with a mean age of 61.3 (38-80 years). Histological subtypes were small cell lung cancer (SCLC) in 6 patients, adenocarcinoma in 16, squamous cell carcinoma in 4, and non-small cell lung cancer (NSCLC) with undetermined histology in 1. The clinical stage was III in 13 and IV in 14, respectively. For the treatment of malignant pericardial effusion associated with lung cancer, pericardiocentesis (without sclerotherapy) was performed in 19 patients, and pericardiocentesis and sclerotherapy were performed in 8 patients. The complications of pericardiocentesis were found in 5 (19%), of whom 1 died. Re-retention of malignant pericardial effusion was found in 4 (21%) in the non-sclerotherapy group. There was a significant improvement in survival time between the sclerotherapy (n=8) and non-sclerotherapy groups (n=19) (p=0.04). There was also a significant improvement in survival time between the sclerotherapy (n=4) and the non-sclerotherapy groups (n=7) with cardiac tamponade (p=0.015). **Conclusion.** The present study suggested that sclerotherapy for malignant pericardial effusion associated with lung cancer was useful. Sclerotherapy is suggested to be indicated in patients with malignant pericardial effusion.

(JJLC. 2009;49:994-998)

KEY WORDS — Lung cancer, Carcinomatous pericarditis, Cardiac tamponade, Bleomycin

Reprints: Kyohei Kaburaki, Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143-8541, Japan (e-mail: kaburaya@topaz.plala.or.jp).

Received March 3, 2009; accepted June 4, 2009.

要旨 — **目的.** 原発性肺癌に合併した癌性心膜炎における心膜癒着療法の有用性を明らかにする. **対象と方法.** 1998年4月~2008年10月までに、当センターで加療した原発性肺癌908例中、癌性心膜炎を合併した28例のうち、心膜開窓術を行った1例を除外した27例を対象とし、その臨床像、予後をretrospectiveに検討した. **結果.** 男性20例、女性7例、平均年齢は61.3歳(38~80歳). 組織型は小細胞癌6例、腺癌16例、扁平上皮癌4

例、その他1例であった. 臨床病期はIII期が13例、IV期が14例であった. 癌性心膜炎の治療は、心嚢穿刺のみが19例、心膜癒着療法が8例であった. 心嚢穿刺の合併症は5/27例(19%)に認められ、左室穿刺の1例は死亡した. 再貯留は癒着群ではなく、非癒着群の4/19例(21%)に認められた. また、癒着群(8例)は非癒着群(19例)に比較して癌性心膜炎診断後の生存期間が有意に良好であった(3ヵ月 vs 1.2ヵ月: P=0.04). さらに、

¹東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科.

別刷請求先: 鏑木教平, 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科, 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1 (e-mail: kaburaya@

topaz.plala.or.jp).

受付日: 2009年3月3日, 採択日: 2009年6月4日.

心タンポナーデ合併 11 症例においては、癒着群(4 例)は非癒着群(7 例)に比較して癌性心膜炎診断後の生存期間が有意に良好であった(4.6 ヶ月 vs 1.0 ヶ月: $P=0.015$)。結論、本検討では原発性肺癌による癌性心膜炎に対する心膜癒着療法の有用性が示唆されたが、最適な治療法の

確立のためには、prospective な臨床試験の蓄積が必要であると考えられた。

索引用語——肺癌, 癌性心膜炎, 心タンポナーデ, プレオマイシン

はじめに

癌性心膜炎は癌細胞が心膜へ浸潤し、炎症と組織破壊に伴い心嚢液が貯留した状態である。¹ さらに、大量あるいは急速に心嚢液が貯留し、心膜腔内圧が右房や右室の拡張期圧を超えると心タンポナーデとなり、二次性に重篤な心不全状態を引き起こす。

今回、原発性肺癌に合併した癌性心膜炎における心膜癒着療法の有用性と問題点を明らかにする目的で臨床的検討を行った。

対象および方法

1998 年 4 月～2008 年 10 月までに、当センターで加療した肺癌 908 例中、胸部 CT かつ心エコー検査で心嚢液貯留が確認され、心嚢穿刺で癌性心膜炎と診断した 28 例中、癌性心膜炎に対し、心膜開窓術を施行した 1 例を除外した 27 例を対象とした。癌性心膜炎の治療法、心嚢穿刺時の合併症とその頻度、使用癒着剤の種類を retrospective に検討した。さらに、心膜癒着群と非癒着群における癌性心膜炎診断後の生存期間について統計学的解析を行った。

心タンポナーデは頸静脈怒張、脈圧の減少、血圧低下などの臨床症状を認め、心エコー検査で心嚢液貯留による心臓の拡張不全を認めた状態と定義した。

心嚢穿刺は超音波ガイド下でセミファーラー位で胸骨左縁第 4 肋間または剣状突起下でカテーテルを挿入および留置し、心嚢液をゆっくり排液した。心嚢液が十分に排除された後、癒着薬剤を投与し 2 時間クランプ後開放し、排液が認められなくなった時点でカテーテルを抜去した。

統計学的手法では、生存曲線には Kaplan-Meier 法を用い、2 群間の比較検討には Wilcoxon 検定を用いた。また、危険率 5% 未満を統計上有意義ありと判定した。

結果

対象症例の背景を Table 1 に示す。男性 20 例、女性 7 例、平均年齢は 61.3 歳(38～80 歳)であった。組織型は小細胞癌 6 例、腺癌 16 例、扁平上皮癌 4 例、組織型が確定できなかった非小細胞癌 1 例であった。臨床病期はそれぞれ IIIB 期が 13 例、IV 期が 14 例であった。心タンポナーデは 11 例に合併していた。また、肺癌診断から癌性心膜炎診断までの平均期間は 12.1 ヶ月(0～69 ヶ月)であった。統計解析を行った 2008 年 10 月時点において全例癌死し、生存例は認めなかった。

Table 1. Patient Characteristics (n=27)

Age (yr)	38-80
mean	61.3
Gender	
Male/Female	20/7
Performance status	
0/1/2-4	5/7/15
Histology	
Sm/Ad/Sq/NSCLC	6/16/4/1
Clinical stage	
IIIB/IV	13/14
Cardiac tamponade	11
Time to diagnosis of MPE from diagnosis of LC (month)	0-69
mean	12.1

Sm: small cell carcinoma, Ad: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, NSCLC: non-small cell lung cancer, MPE: malignant pericardial effusion, LC: lung cancer.

Table 2. Complications of Pericardial Drainage for Management of MPE

Puncture of left ventricle	1
Pneumothorax	1
Septicemia	1
Arrhythmia	2

MPE: malignant pericardial effusion.

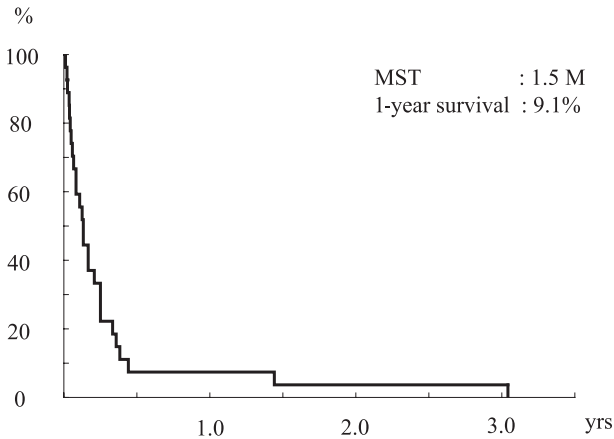
Table 3. Management of MPE (n=27)

Pericardial drainage	19
once	15
twice or more	4
Pericardial drainage with sclerotherapy	8

MPE: malignant pericardial effusion.

Table 4. Sclerotherapy Agents (n=8)

Bleomycin (15 mg/body)	6
OK432 (10 KE/body) + Mitomycin C (10 mg/body)	1
OK432 (10 KE/body)	1



MST: median survival time M: months
MPE: malignant pericardial effusion

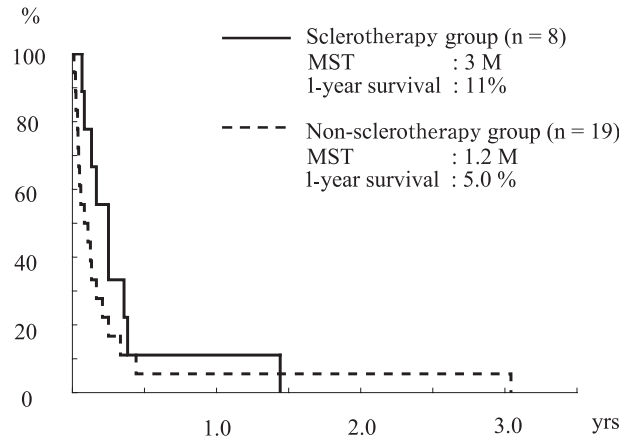
Figure 1. Survival after the diagnosis of malignant pericardial effusion. Median survival time was 1.5 months, and 1-year survival rate was 9.1% (Kaplan-Meier method).

心嚢穿刺の合併症は5例(19%)に認められた(Table 2). 左室腔穿刺を合併した1例は穿刺8日後に死亡したが, その他4例(気胸1例, 敗血症1例, 不整脈2例)は一過性で, 対症療法のみで改善を認めた.

癌性心膜炎の治療は, 心嚢穿刺のみが19例, 心膜癒着療法が8例であった(Table 3). 癒着剤はbleomycin (15 mg/body)が6例, OK432 (10 KE/body) + mitomycin C (10 mg/body)が1例, OK432 (10 KE/body)のみが1例であった(Table 4).

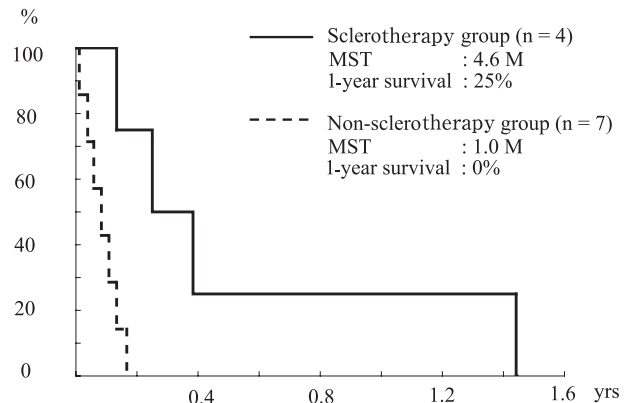
全症例(27例)における癌性心膜炎診断後の生存期間中央値(median survival time: MST)は1.5ヵ月, 1年生存率は9.1%であった(Figure 1). 再貯留は癒着群8例では1例も認められず, 非癒着群は4/19例(21%)に認められた. しかし, 再貯留率は統計学的には両群間に有意差は認められなかった($P=0.15$). 癌性心膜炎診断後の生存期間は癒着群(8例)(MST: 3ヵ月, 1年生存率: 11%)が非癒着群(19例)(MST: 1.2ヵ月, 1年生存率: 5.0%)に比べ有意に良好であった($p=0.04$) (Figure 2).

さらに, 心タンポナーデ合併11例の癌性心膜炎診断後の生存期間は, 癒着群(4例)(MST: 4.6ヵ月, 1年生存率: 25%)が非癒着群(7例)(MST: 1.0ヵ月, 1年生存率: 0%)に比べ有意に良好であった($p=0.015$) (Figure 3).



MST: median survival time M: months
MPE: malignant pericardial effusion

Figure 2. Kaplan-Meier survival curves with respect to pericardial sclerotherapy in malignant pericardial effusion ($p=0.04$). The survival rate after the diagnosis of malignant pericardial effusion in the sclerotherapy group (n: 8, MST: 3.0 months, 1-year survival rate: 11%) was significantly better than that in the non-sclerotherapy group (n: 19, MST: 1.2 months, 1-year survival rate: 5.0%).



MST: median survival time M: months
MPE: malignant pericardial effusion

Figure 3. Kaplan-Meier survival curves with respect to pericardial sclerotherapy in cardiac tamponade ($p=0.015$). The survival rate after the diagnosis of malignant pericardial effusion in the sclerotherapy group (n: 4, MST: 4.6 months, 1-year survival rate: 25%) was significantly better than that in the non-sclerotherapy group (n: 7, MST: 1.0 month, 1-year survival rate: 0%).

考 察

癌性心膜炎は癌が心膜に浸潤もしくは播種した状態であるが, 同時にそれはほとんどの場合で悪性疾患の末期の状態を意味し, その生存期間は6ヵ月以内とされ, 心

タンポナーデ合併後の予後はさらに不良である。^{1,2}

癌性心膜炎の治療は心嚢穿刺ドレナージである。しかし、一時的な心嚢穿刺ドレナージのみの場合、肺癌を含めた種々の悪性腫瘍による癌性心膜炎の報告ではあるが、約44～70%に心嚢液が再貯留するとされている。³対象を原発性肺癌に限定した本検討でも心嚢液の再貯留が非癒着群の21% (4/19例)に認められた。この再貯留を防ぐ目的で心膜開窓術や心膜癒着術が施行される。^{4,6}この中でも、心嚢穿刺ドレナージ後の癒着剤の心嚢腔内投与が臨床現場では一般的に施行されているが、薬剤注入を行うか否かの明確な判断基準はない。⁷

現在まで癒着剤は, tetracycline, bleomycin, doxycycline, cisplatin, mitomycin C, thiotepaなどが報告されている。^{3,8-13}しかし、心膜癒着療法が予後改善を示した大規模試験がほとんどなく、エビデンスが乏しい。Liuら⁸は27例の肺癌を含めた種々の悪性疾患の癌性心膜炎に対する癒着療法において、bleomycinとdoxycyclineを比較し全生存期間は両群において有意差がないものの、bleomycin投与群で毒性が少ないことを報告している。また、Japan Clinical Oncology Group Trial 9811では原発性肺癌を対象としてbleomycin投与群と非投与群との比較試験が行われ、2ヵ月間心嚢液無再貯留生存率がbleomycin投与群で46%と非投与群29%に比べて良好であるものの有意差は認められなかった。また、bleomycin心嚢腔内投与による重篤な毒性や合併症も認められなかったことが報告されている。¹²本検討でもbleomycinが75% (6/8例)に使用され、明らかな毒性は認められなかった。

一方で癌性心膜炎における心嚢穿刺は、致命的な合併症を引き起こす危険性が報告されている。穿刺に伴う致命的な合併症は経験豊富な循環器専門医がエコーガイド下に行ったとしても約3%に起こるとされている。^{2,14}今回の検討での心嚢穿刺の合併症は5/27例 (19%)に認められ、致命的な合併症は左室腔穿刺の1例 (3.7%)のみであった。今回の検討でも致命的合併症の頻度は過去の報告と一致していた。以上より、心嚢穿刺の際には、致命的合併症が起り得る危険性について十分に留意すべきであると考えられた。

予後については、肺癌を含めた種々の悪性腫瘍による癌性心膜炎の報告ではあるが、心嚢穿刺ドレナージを行うことにより、平均3ヵ月の延命が得られたとする報告が多い。しかし、中には平均生存期間が約10～12ヵ月と長期の報告も認められる。本検討では全体ではMSTが1.5ヵ月と予後不良であるが、心膜癒着療法群ではMSTが3ヵ月で非癒着療法群の1.2ヵ月に比し有意に良好であった。しかし、心膜癒着群では、全例で癒着療法後の化学療法および局所放射線療法が施行されていた。一方、

非癒着群で化学療法が施行されたのは19例中3例 (16%)のみであった。これは、performance status (PS)不良例などの予後不良因子を持つ集団が非癒着群に多く含まれていた可能性が否定できない。さらに、心膜癒着療法を行ったことで追加治療を受ける時間的余裕ができた可能性もある。以上より、今回のMSTに有意差を認めた理由の一つに両群の患者背景と追加治療の有無などのバイアスが影響した可能性が高いと考えられた。

また、心タンポナーデを合併した場合、緊急的な心嚢穿刺に際し、安静保持ができない場合や、癌の末期ということで侵襲的な処置を差し控え緩和治療のみが選択されることもしばしば生じる。本検討では、このように予後が極めて不良な心タンポナーデ合併例においては、癒着群の方が非癒着群に比較して有意に予後が良い結果であった。このため、心嚢液貯留が急速であったり大量であったりすることの多い心タンポナーデの状態においては、十分な患者説明のもと、積極的に心嚢穿刺および心膜癒着療法を考慮すべきであると考えられた。

以上、本検討では原発性肺癌による癌性心膜炎に対する心膜癒着療法の有用性が示唆されたが、最適な治療法の確立のためには、prospectiveな臨床試験の蓄積が必要であると考えられた。

謝辞：本検討を行うにあたり、心嚢穿刺に御協力頂いた東邦大学医療センター大森病院循環器内科の諸医師に深謝する。

REFERENCES

1. 久田哲哉. 癌性胸膜炎・癌性心膜炎の治療. 内科. 2005;95:93-97.
2. 細見幸生, 大熊裕介, 澁谷昌彦. 抗癌剤心嚢腔内投与. 癌と化学療法. 2008;35:906-909.
3. Maher EA, Shepherd FA, Todd TJ. Pericardial sclerosis as the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:637-643.
4. Gross JL, Younes RN, Deheinzeln D, Diniz AL, Silva RA, Haddad FJ. Surgical management of symptomatic pericardial effusion in patients with solid malignancies. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1732-1738.
5. Georghiou GP, Stamler A, Sharoni E, Fichman-Horn S, Berman M, Vidne BA, et al. Video-assisted thoracoscopic pericardial window for diagnosis and management of pericardial effusions. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:607-610.
6. Reynen K, Köckeritz U, Strasser RH. Metastases to the heart. *Ann Oncol.* 2004;15:375-381.
7. van Belle SJ, Volckaert A, Taeymans Y, Spapen H, Block P. Treatment of malignant pericardial tamponade with sclerosis induced by instillation of bleomycin. *Int J Cardiol.* 1987;16:155-160.
8. Liu G, Crump M, Goss PE, Dancy J, Shepherd FA. Prospective comparison of the sclerosing agents doxycycline and bleomycin for the primary management of ma-

- lignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Clin Oncol.* 1996;14:3141-3147.
9. Maisch B, Ristić AD, Pankuweit S, Neubauer A, Moll R. Neoplastic pericardial effusion. Efficacy and safety of intrapericardial treatment with cisplatin. *Eur Heart J.* 2002; 23:1625-1631.
 10. Kaira K, Takise A, Kobayashi G, Utsugi M, Horie T, Mori T, et al. Management of malignant pericardial effusion with instillation of mitomycin C in non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2005;35:57-60.
 11. Colleoni M, Martinelli G, Beretta F, Marone C, Gallino A, Fontana M, et al. Intracavitary chemotherapy with thiotepa in malignant pericardial effusions: an active and well-tolerated regimen. *J Clin Oncol.* 1998;16:2371-2376.
 12. Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, Imai M, Nishiwaki Y, Nishio M, et al. A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer (JCOG9811). *Br J Cancer.* 2009;100:464-469.
 13. Vaitkus PT, Herrmann HC, LeWinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA.* 1994;272:59-64.
 14. 荒尾正人, 北原康行, 説田浩一. 心膜穿刺を施行し得た癌性心膜炎の予後調査—より安全な心膜穿刺法の提唱—. *心臓.* 2008;40:691-697.