

## 臨床病理検討会報告

## 切除不能膵癌化学療法中に急性間質性肺炎, 肺動脈血栓症をきたし、心肺停止に至った1例

臨床担当：手繰 優太 (研修医)・畑中 一映 (消化器内科)  
病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

### An autopsy case of acute interstitial pneumonia and pulmonary artery thrombosis during unresectable pancreatic cancer chemotherapy, leading to cardiopulmonary arrest

Yuta TEGURI, Kazuteru HATANAKA, Norihiko SHIMOYAMA

**Key Words** : Pancreatic carcinoma chemotherapy – Interstitial pneumonia – Thrombosis

### 要 旨

症例は50歳代男性。心窩部痛，腰痛を主訴に前医受診しCTで膵癌を疑われ当院紹介。精査の結果，膵体部癌cT4N0M0 cStage III 局所切除不能 (UR-LA) の診断であった。全身化学療法 mFOLFIRINOX 療法9サイクル後，原発巣の増大あり。二次治療 GEM+nabPTX を1サイクル施行した。前日まで特変なく生活していたが，某日朝より呼びかけへの反応が乏しく，夕刻家族に心肺停止状態で発見され当院へ救急搬送後，死亡確認，剖検が施行された。剖検で右室-肺動脈内に血栓あり，肺は急性間質性肺炎像を認めた。化学療法に伴う間質性肺炎，右室肺動脈血栓症が死因と考えられた。

### I. はじめに

血栓症は腫瘍随伴症群の1つであり，担癌患者は血液凝固能が亢進している状態であることが知られている<sup>1)</sup>。また中でも膵癌は静脈血栓症の合併が多いとする報告もある<sup>2)</sup>。

GEM+nabPTX 併用療法は局所進行切除不能膵癌に対する化学療法の中核となるレジメンの1つであるが，転移性膵癌を対象とした海外第Ⅲ相試験 MPACT では間質性肺炎の発現は，421例中17例4%，Grade 3以上は9例2%と報告されている<sup>3)</sup>。

今回我々は全身状態の保たれていた切除不能膵癌二次治療中の患者が突然心肺停止となり，剖検の結果急性間質性肺炎と右室-肺動脈血栓を認めた症例を経験したため，若干の文献的考察を加えて報告する。

### II. 症 例

50歳代 男性

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2020年12月22日 受理日：2021年3月10日

【主 訴】心窩部圧迫感，腰痛

【現病歴】

糖尿病で前医通院中。体重減少，2ヶ月前から心窩部の圧迫感，腰痛を認め前医受診。CT検査で膵腫瘍を認めた。膵癌疑いで精査加療目的にX-1年7月10日当院紹介受診となった。

【既往歴】糖尿病，高血圧，肛門膿瘍

【生活歴】

喫煙：20本/16年，飲酒：ビール700ml/日

【初診時検査所見】

<血液検査> (表1)

初診時の血液検査ではCEA 5.2ng/ml, CA19-9 126U/ml, Span-1 60U/mlと膵癌を示唆する腫瘍マーカーの上昇を認めた。その他の所見としてはLDH 251U/Lと高値，HbA1c 7.4%と高値を認めた。

<腹部造影CT> (図1)

膵体部に62×44mmの境界不明瞭な腫瘍認める。腫瘍よりも尾側で主膵管は拡張し実質の萎縮あり。腫瘍は動脈相で染まりが弱く，徐々に濃染しており，通常型膵癌疑い。腫瘍は腹腔動脈から総肝・脾・左胃動脈を取り巻き狭窄を認める。腫瘍により脾静脈閉塞，上腸間膜静脈の狭窄あり。その他肝臓，胆嚢，副腎，骨盤内臓器に異常所見なし。両肺S3や左肺S4,5に小葉中心性の結節認

表1 初診時血液学的検査

〈CBC〉		〈生化学〉			
WBC	4100 / $\mu$ L	T-Bil	0.8 mg/dL	GLU	118 mg/dL
Neutro	73.8 %	Alb	4.2 g/dL	HbA1c	7.4 %
Lympho	19.2 %	AST	29 U/L	〈血清学〉	
Mono	1.9 %	ALT	38 U/L	CEA	5.2 ng/mL
Eos	0.7 %	$\gamma$ -GTP	14 U/L	CA19-9	126 U/mL
RBC	448 $\times 10^3$ / $\mu$ L	LDH	241 U/L	エラスターゼ1	266 ng/dL
Hb	14.0 g/dL	ALP	176 U/L	DUPAN-2	37 U/mL
Ht	41.8 %	Ch-E	184 U/L	Span-1	60 U/mL
Plt	18.6 $\times 10^3$ / $\mu$ L	AMY	94 U/L		
〈凝固系〉		BUN	14.7 mg/dL		
PT	11.9 秒	Cr	0.59 mg/dL		
PT%	92.2 %	Na	139 mEq/L		
PT-INR	0.99	K	4.3 mEq/L		
		Ca	8.9 mg/dL		
		UA	3.7 mg/dL		
		CRP	0.05 mg/dL		

表2 心肺停止時血液学的検査

〈CBC〉		〈生化学〉			
WBC	19800 / $\mu$ L	T-Bil	0.8 mg/dL	CK-MB	44.5 U/L
RBC	211 $\times 10^3$ / $\mu$ L	Alb	1.6 g/dL	ミオグロビン	1374.8 ng/mL
Hb	6.5 g/dL	AST	362 U/L	トロポニン1	318.1 pg/mL
Ht	22.4 %	ALT	266 U/L	〈血清学〉	
Plt	22.4 $\times 10^3$ / $\mu$ L	$\gamma$ -GTP	33 U/L	CEA	11.7 ng/mL
〈凝固系〉		LDH	1875 U/L	CA19-9	75 U/mL
PT	20.8 秒	ALP	722 U/L		
PT%	37.9 %	AMY	47 U/L		
PT-INR	1.70	BUN	21.1 mg/dL		
APTT	68.5 秒	Cr	0.81 mg/dL		
Dダイマー	817.9 $\mu$ g/mL	Na	140 mEq/L		
		K	9.7 mEq/L		
		Ca	8.2 mg/dL		
		CRP	20.08 mg/dL		

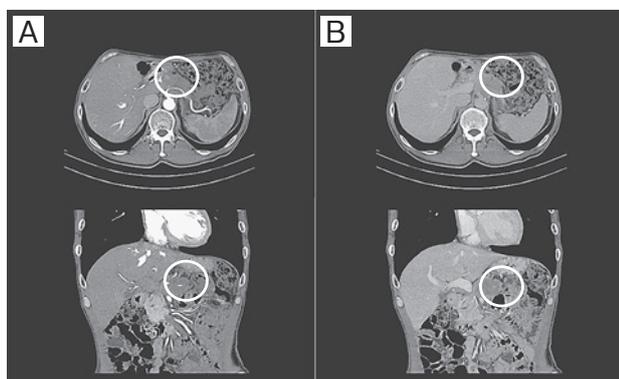


図1 初診時造影CT 水平断と冠状断

A: 造影早期相 B: 造影後期相

腫瘍は早期相で染まりが弱く、後期相で濃染を認める。腫瘍は腹腔・左胃・脾動脈を取り巻いている。

めるも、転移ではなく気管支肺炎疑い。肺野に明らかな転移なし。

【診断】

X-1年7月12日 膵腫瘍に対し、超音波内視鏡下生検(EUS/FNA)施行。病理組織学的に adenocarcinoma を疑う所見が得られた。

以上画像所見と合わせて膵癌 cT4N0M0 cStage III UR-LA の診断となった。消化器外科にもコンサルト施行したが切除不能の判断となった。

Ⅲ. 治療経過

X-1年7月24日から全身化学療法 mFOLFIRINOX 開始した。3サイクル施行後の8月29日 CT では増大傾向を指摘されるも SD 範囲内であった。5サイクル後の10月10日 CT では膵癌病変変化なし。mFOLFIRINOX 9サイクル後の12月19日 CT で増悪(膵体部癌増大、腹水出

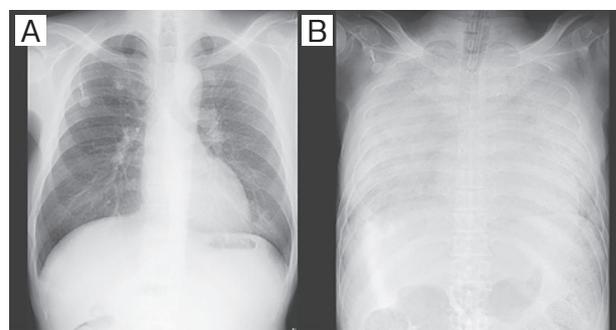


図2 胸部レントゲン写真

A: 1月8日 この時点では肺野異常陰影を認めていない  
B: 2月4日(心肺停止後) 両肺野びまん性に透過性低下している。

現、リンパ節転移指摘)ありPD判定となった。

12月20日 レジメンを変更し二次治療 GEM+nabPTX 療法開始。Grade 3の白血球・好中球減少あり。悪心・食欲不振 Grade 2を生じた。

X年1月8日 GEM+nabPTX 1サイクル2投目、1月15日 GEM+nabPTX 1サイクル3投目を施行した。嘔気・食欲不振 Grade 3を生じ、状態改善まで時間を要したが軽快した。

X年2月3日は普段と変わらず食事・入浴もしていた。2月4日日中から家族からの声かけにも反応が乏しかったが、呼吸は確認出来ていた。同日17時35分頃、家族が声かけしたところ、心肺停止状態であり、当院に救急搬送。18時8分に当院救急外来搬入され蘇生開始。18時43分 蘇生終了、死亡確認となった。ご家族にも説明・承諾のうえ病理解剖を施行した。(心肺停止時の血液学的検査、胸部レントゲン写真を表2、図2に示す)

#### IV. 剖検所見

身長180cm, 体重66.1kg. 瞳孔散瞳・左右同大. 死後硬直なし. 死斑なし. 下腹部皮膚線条あり. 左下腿浮腫あり. 黄疸なし.

脾臓は15×3×1cmであり, 脾体部に6×8×5cmの腫瘤形成を認め, 脾周囲リンパ節腫大も認めた(図3A, D). 大動脈から脾体部周囲には著明な癌浸潤が認められた. 組織学的には線維化著明であり(図3B), CA19-9染色に染まる上皮細胞を認めた(図3C).

心臓は585g, 右房-右室-両肺動脈内に血栓を認めた(図4A). 左室壁厚2.0cm, 右室壁厚0.7cmと心肥大の状態であった. 切り出し時の断面では筋層が白色化している部分があり, 虚血性心筋の状態を認めた(図4B). 組織学的には心筋の脱落, 心筋自体の萎縮が認められ, 虚血性病変として問題ない所見であった.

肺は右混濁胸水 400ml. 左肺 1385g(図5A). 右肺 1375g(図5B). 鬱血水腫伴う間質性肺炎を疑う実質性の断面. 組織では肺硝子膜症(図5D)と肺胞壁肥厚, 肺胞壁内炎症性細胞浸潤が認められ(図5E), 急性間質性肺炎の所見. 右肺上葉に膿様浸出物(図5C)と膿様胸水があり, 組織では球菌の集塊(図5F)とその周囲の膿瘍形成が認められた.

心肺ともに死因につながる所見. 肺病変は, 化学療法による上皮・血管内皮の障害によって引き起こされた間質性肺炎と推察された. 化学療法に伴う間質性肺炎と最終的な右室-肺動脈血栓症が死因と考えられた.

#### 【病理解剖学的最終診断】

主診断: 脾癌, 脾体部原発, 脾管癌, 硬癌. 転移: 右肺下葉, 脾周囲リンパ節

副診断:

1. 右室-両肺動脈血栓症
2. 心肥大
3. 急性間質性肺炎+鬱血水腫
4. 右肺上葉細菌性膿瘍
5. 右膿瘍胸水
6. 腹水

#### V. 考 察

局所進行切除不能脾癌, 遠隔転移を有する脾癌に対する全身化学療法において FOLFIRINOX 療法, GEM+nabPTX 療法は有望なレジメンとして認識されている. 今回の症例では局所進行切除不能脾癌に対し, 50代で PS も保たれていたため, 全身化学療法一次治療として mFOLFIRINOX 療法, 二次治療として GEM+nabPTX 療法を行った. 脾癌診療ガイドライン2019年版では遠隔転移

を有する脾癌に対して, 一次化学療法として FOLFIRINOX 療法 (mFOLFIRINOX 療法), GEM+nabPTX 療法はいずれも推奨されている<sup>4)</sup>. 現時点で局所進行脾癌に対しては上記いずれの治療も十分に評価されていない. しかし, 遠隔転移例に対して示されたエビデンスを局所進行例に外挿して使用することは許容されると考えられており, NCCN のガイドラインにおいても FOLFIRINOX 療法, GEM+nabPTX 療法の2つは局所進行脾癌の治療選択肢として挙げられていることから, 局所進行脾癌に対しても上記2つのレジメンは推奨されている<sup>4), 5)</sup>.

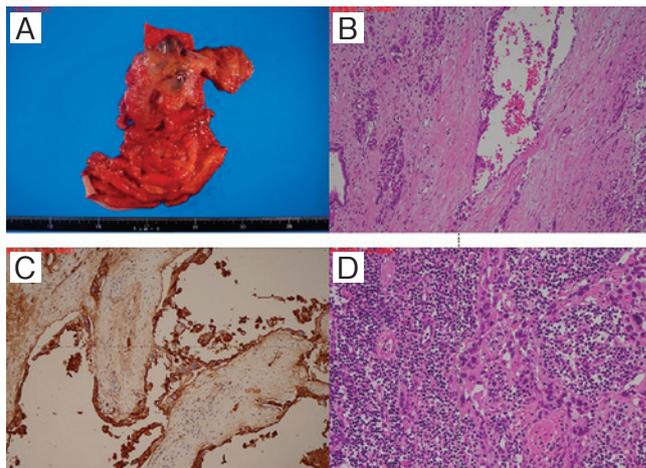
GEM+nabPTX 療法による副作用として薬剤性間質性肺炎の発症が報告されている<sup>3)</sup>. 転移性脾癌患者に対し GEM 単独療法と GEM+nabPTX 療法を比較した MPACT 試験では, 間質性肺炎の頻度は GEM 単独群 1%, GEM+nabPTX 療法群 4%, GEM+nabPTX 療法群の間質性肺炎の発現時期の中央値は86日であった<sup>3)</sup>.

ゲムシタピンによる薬剤性間質性肺炎は, 薬剤による肺毛細血管内皮障害により毛細管透過性亢進が惹起されることが原因とされている<sup>6)</sup>. 発症期間に関して, ゲムシタピン投与後数時間以内に呼吸障害が見られる症例と, 投与数日から最長2週間後に発症する症例が報告されている<sup>7), 8), 9)</sup>. 今回の症例では心肺停止で救急搬送される約1ヶ月前の Xp, CT といった画像所見上器質的異常は認めていなかった. ゲムシタピンの投与開始から41日目, 最終投与から20日経過している状態で心肺停止となっており, 間質性肺炎の発症は薬剤投与後に急速に進行したと考えられ, 急性間質性肺炎が認められた病理結果とも一致する.

一方, 癌患者の4-10%に静脈血栓塞栓症(以下VTE)が発症すると報告されており<sup>10)</sup>, 特に脾癌による死亡例の30%程度, 尾部・体部の脾癌に至っては50%もの患者に血栓症が生じるとされている<sup>11)</sup>. 血栓の形成機序として Virchow の3主徴がよく知られ, 血管壁の変化, 血流の変化, 血液成分の変化が挙げられる<sup>1)</sup>.

悪性腫瘍の存在は血栓傾向の1つの原因と考えられており, Trousseau が進行胃癌の患者に静脈血栓症が多いことを初めて報告した<sup>12)</sup>. Verrnon が癌に合併した遊走性血栓性静脈炎を Trousseau 症候群と初めて命名し<sup>13)</sup>, 現在では他に明らかな原因の無い潜在性の悪性腫瘍や腫瘍に付随する血栓症を Trousseau 症候群と定義するのが妥当と言われている<sup>14)</sup>. Trousseau 症候群の原因となる悪性腫瘍は脾癌が多いとされており, 組織型では腺癌が多く特にムチン産生性腺癌が多いと言われている<sup>11), 15)</sup>.

悪性腫瘍による血栓形成は様々な機序で起こりうる. 悪性腫瘍患者の場合は腫瘍による炎症性サイトカイン産生や腫瘍抗原とその免疫複合体を介する血管内皮障害, 血小板凝集亢進を引き起こす. また, 腫瘍細胞により凝



A：膵体部に腫瘍形成認める。  
 B：膵体部 多量の線維性間質を形成しており scirrhous pattern を呈する腺癌の像  
 C：膵体部 CA19-9染色に染まる上皮細胞を認める。  
 D：周囲リンパ節に腫瘍細胞浸潤を認める。  
 (B 対物20倍 D 対物20倍：HE 染色, C 対物10倍 CA19-9染色)

図3 膵臓の肉眼像と組織像

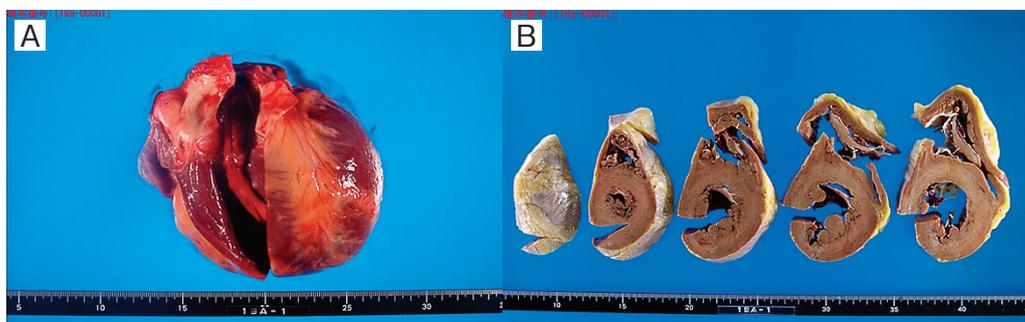


図4 心臓の肉眼像

A：右室内に血栓あり  
 B：筋層の白色化認め、虚血性心筋の状態

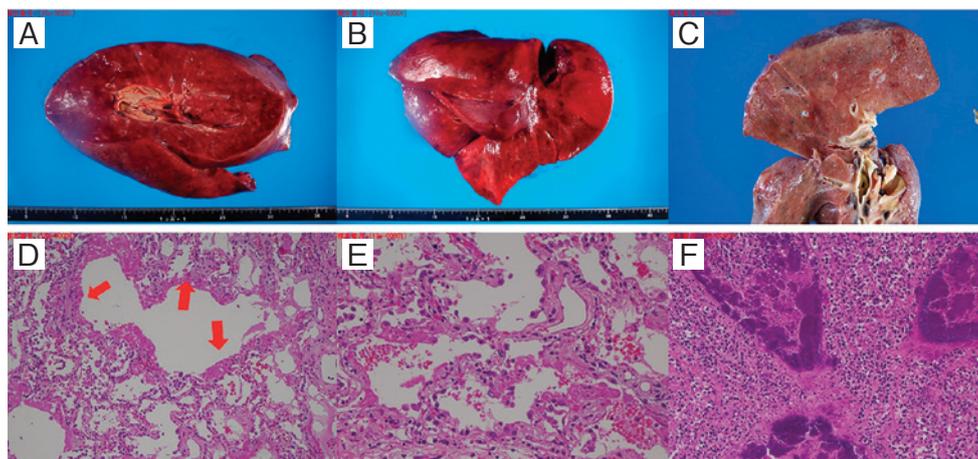


図5 肺の肉眼像と組織像

A：左肺1385g B：右肺1375g C：右肺上葉 膿瘍浸出物認める。  
 (A B C 肺の肉眼像)  
 D：肺胞腔の内面にピンク色の硝子膜が沈着している。肺硝子膜症の所見。  
 E：肺胞壁肥厚，肺胞壁内炎症性細胞浸潤を認める。  
 F：球菌の集塊とその周囲の膿瘍形成を認める。  
 (HE 染色 D 対物10倍 E 対物20倍 F 対物10倍)

固促進組織因子が産生されることにより、血液成分の変化を引き起こす<sup>14)</sup>。化学療法施行によって腫瘍崩壊を引き起こすことで血管内皮細胞の障害、凝固促進組織因子産生が起こる可能性もある<sup>11)</sup>。

今回の症例では膵癌化学療法施行中であり血栓形成傾向が高かったと言える。それに加え、心肺停止時の採血で炎症反応高値、剖検で右肺上葉細菌性膿瘍を認めていることから生前に感染症をきたしていたと考えられ、感染症が併存していることにより血栓傾向がより高まっていた状態であったと考えられた。また剖検時に左下腿浮腫を認めており、静脈血栓症が存在した可能性もあると考えられる。

血栓症は無症候性であることも多く、その場合の診断は困難である。それゆえ、現在報告されている以上に担癌患者に合併する血栓症は多い可能性がある。化学療法施行前に静脈血栓症の発症をスコアリングにより予知しようとする試み<sup>16),17)</sup>もあり、今後の活用が期待される。また、心肺停止時のDダイマー高値を認めており、経時的なDダイマーの測定も有効であったと思われる。血栓症予防のため膵癌患者の化学療法に低分子ヘパリン(以下LMWH)を併用することで生存率を改善するという報告もある<sup>18),19),20)</sup>。血栓形成傾向の高い化学療法中の膵癌患者に関しては凝固能のモニタリング、場合によってはLMWHの導入によって重篤な血栓症の発症を防ぐことができる可能性がある。

今回の症例でも化学療法施行前に静脈血栓症のスコアリングを行い、経時的にDダイマーの測定も行うことで血栓症の発生を予知できた可能性がある。

## VI. まとめ

今回切除不能膵癌化学療法中に急性間質性肺炎、肺動脈血栓症をきたし心肺停止をきたした1例を経験した。

化学療法施行患者における急性間質性肺炎の合併、担癌患者における血栓症の合併を再認識し、リスク評価と凝固状態のモニタリング等が必要と思われた。

## 【文献】

- 1) Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto, et al. 腫瘍. Thomas P. Stricker, Vinay Kumar. ロビンス基礎病理学原書. 8版. 東京:エルゼビア・ジャパン; 2011: 259.
- 2) Ogren, M et al. Trousseau's syndrome- what is the evidence? A population-based sutopsy study. *Thromb Haemost.* 2006; 95(3): 541-545.
- 3) Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased Survival in Pncreatic Cancer with nab-

- Paclitaxel plus Gemcitabine. *N Eng J Med.* 2013; 369: 1691-1703.
- 4) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会. 膵癌診療ガイドライン. 東京: 金原出版; 2019.
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 1.2020.
- 6) Pavlakakis N, Bell DR, et al. Fatal pulmonary toxicity resulting from treatment with gemcitabine. *Cancer.* 1997; 80: 286-291.
- 7) Linskens RK, Golding RP, van Groeningen CJ, et al. Severe acute lung injury induced by gemcitabine. *Neth J Med.* 2000; 56: 232-235.
- 8) 細谷亮, 加納正人, 洲崎聡ほか. 膵癌ゲムシタピン化学療法中に見られた間質性肺炎の1例. *膵臓.* 2002; 17: 133-139.
- 9) 浅岡忠史, 東野健, 中野芳明ほか. 膵癌 gemcitabine 化学療法中に合併した薬剤性間質性肺炎の1例. *日臨外会誌.* 2004; 65(9): 2333-2337.
- 10) Khorana A. A, Francis C. W, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007; 5: 632-634.
- 11) 大森司, 坂田洋一. 癌と血栓症. *医のあゆみ.* 2008; 225: 39-45.
- 12) Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique medicale de l'Hotel Dieu de Paris.* Vol.3. Paris: Bailliere; 2012: 654-712.
- 13) Vernon S. Trousseau's syndrome: thrombophlebitis with carcinoma. *J Abdom Surg.* 1961; 3: 137-138.
- 14) Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 2007; 110: 1723-1729.
- 15) Sack G. H, Levin J, Bell W. R, et al. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasm: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore).* 1977; 56: 1-37.
- 16) 朝倉英策, 前川実生, 門平靖子. 抗腫瘍薬投与に伴う血栓症. *Annual Review 2009血液.* 東京: 中外医学社; 2009: 237-243.
- 17) 境雄大, 谷口哲, 対馬敬夫ほか. 悪性腫瘍の化学療法中に発症した静脈血栓症例の検討. *心臓.* 2010; 42(7): 948-949.
- 18) Fikri Icli, Hakan Akbulut, Gungor Utkan, et al. Low molecular weight heparin (LMWH) increases the efficacy of cisplatin plus gemcitabine combination in advanced pancreatic cancer. *J Surg*

Oncol. 2007 ; 95(6) : 507-12.

- 19) Stefan von Delius, Muhammed Ayvaz, Sgtefan Wagenpfeil et al. Effect of low-molecular-wight heparin on survival in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma. Thromb Haemost.

2007 ; 98 : 434-439.

- 20) 磯野忠大, 和田英俊, 小林利彦ほか. 膀胱癌化学療法中に多発脳梗塞をきたし Trousseau 症候群と診断した1例. 癌の臨. 2008 ; 54(8) : 701-705.