

症例報告

卵巣癌治療中に敗血症性ショック・DICを呈した2症例

Two cases - Septic shock and DIC of advanced ovarian cancer patients receiving chemotherapy

渡邊 行朗
Yukio Watanabe野澤 明美
Akemi Nozawa森 典久
Norihisa Mori北村 晋逸
Shin-itsu Kitamura川村 光弘
Mitsuhiro Kawamura

Key Words: 卵巣癌, 化学療法, 敗血症性ショック, DIC, T-J療法

はじめに

卵巣癌は婦人科領域の悪性腫瘍のなかでも罹患率、罹患率ともに増加傾向を示す主要な疾患である¹⁾。卵巣癌の治療法として、手術療法・化学療法・放射線療法などがあるが、進行期を決定するためにも最初に手術を施行することが一般的である。しかし卵巣癌は初期には自覚症状に乏しくその多くは進行してから発見されるため、手術療法で完全摘出が可能なI期症例は少なく、術後化学療法を追加することが多い。多くの癌化学療法で共通する有害事象のなかに血液毒性の好中球減少・血小板減少があるが、重篤な場合は対応に苦慮する。この度、卵巣癌治療中に敗血症性ショック・DICを呈した症例を2例経験したのでここに報告する。

対象・方法・結果

症例1) 60歳 女性

病名) 卵巣癌 (FIGOIV期)

病理) Serous papillary adenocarcinoma

既往歴) 特記すべきことなし

経妊) 2回 経産) 2回 閉経) 54歳

現病歴) <図1>平成15年12月29日 呼吸苦あり近医内科受診。胸部X線にて右胸水指摘され当院循環器内科紹介され受診。精査、治療目的にて同日入院。胸腔穿刺にて1600ml吸引。胸水細胞診上class V。血清CA125:2018.0 IU/ml(正常37.0以下)。血清CA15-3:54.7 IU/ml(正常27.0以下)。腹部～骨盤腔CTにて卵巣腫瘍指摘。卵巣癌の肺転移を強く疑い、平成16年1月7日 産婦人科転科

入院となった。同月14日手術。

術式) 試験開腹術

手術所見) 腹腔内は癌性腹膜炎の状態。両側卵巣は腫大し卵管・骨盤壁・結腸に強固に癒着。根治術不能と判断。大網を一部採取し病理検査に提出。
病理組織診) Serous papillary adenocarcinoma
腹水細胞診) class V

術後経過) 手術から9日後より、卵巣癌に対する標準レジメンであるT-J療法(パクリタキセル・カルボプラチン)を3コース施行-最初の2コースはweekly T-J療法(パクリタキセル60mg/m², カルボプラチンAUC2)で、最後の1コースはmonthly T-J療法(パクリタキセル180mg/m², カルボプラチンAUC6) <表1>。T-J療法2コース目よりGrade2~3の好中球減少を認めしたが、G-CSF製剤の皮下投与を行いその回復は早かった。4月9日再手術。

術式) 腹式子宮全摘術、両側子宮附属器腫瘍摘出術及びダグラス窩腫瘍摘出術

病理組織診) Serous papillary adenocarcinoma
腹水細胞診) class V

術後weekly T-J療法を2コース追加。但し2コース目の最終週(第3週)の抗癌剤投与は以下に述べる亜腸閉塞のため、中止になった。同年5月29日腹部膨満感、嘔吐出現。亜腸閉塞の診断。5日間の絶食後一旦症状軽快したが、6月15日嘔吐、腹痛増強。消化器内科受診し癒着性腸閉塞疑いの診断。イレウス管挿入、右鎖骨下にIVH留置して管理。同月23日イレウス管抜去。T-J療法の効果判定の目的も含め、同月30日手術施行。

術式) 腹腔鏡下癒着剥離術(Second Look手術)

手術所見) 腸管と腹壁との癒着が数箇所でありこれを剥離。視診上、残存病変認めず。大網一部採取。

病理組織診) 悪性所見なし

腹水細胞診) 陰性

術後経過) 術後1週間後より流動食開始。以後、腹部症状、排便状態及び腹部X線所見を見ながら、流動食から漸次7分粥食まであげ経過観察。1ヶ月ほどIVHから連日補液していた。8月4日点滴棒を引っ掛けた際、IVHが抜去されてしまった。同月7日朝より悪寒戦慄あり40.3℃まで発熱し、血液検査にて白血球700/ μ l, CRP 0.2mg/dl, 血小板12.9万/ μ l。敗血症と診断。G-CSF製剤投与。塩酸セフォチアム2g/2×点滴静注開始。血液培養: acinetobacter baumannii(3+)。一旦解熱されたが翌8日早朝再度発熱(40.1℃), 収縮期血圧60台。乏尿。敗血症性ショックと診断。コハク酸ヒ

ドロコルチゾンナトリウム250mg点滴静注, 塩酸ドパミン持続投与開始。パニペナム・ベタミプロン1g/2×点滴静注開始。免疫グロブリン2.5g/日投与。またDIC予防としてウリナスタチン20万単位/2×点滴静注, メシル酸ガベキサート1500mg/日を持続点滴開始したが, 同日夜, 白血球15700/ μ l, 血小板5.8万/ μ l, Fib 328mg/dl, PT[INR] 1.43, APTT 45.3秒, FDP 131 μ g/dl, ATⅢ活性61%。以上の検査所見よりDICの診断。またエンドトキシン定量2.7pg/ml (cut off値1.0以下), 血中カンジダ抗原(-), 尿中細菌(-)であった。低分子ヘパリン3000単位/日で持続点滴投与開始。AT-Ⅲ製剤1500単位静注。翌9日, 血小板4.2万

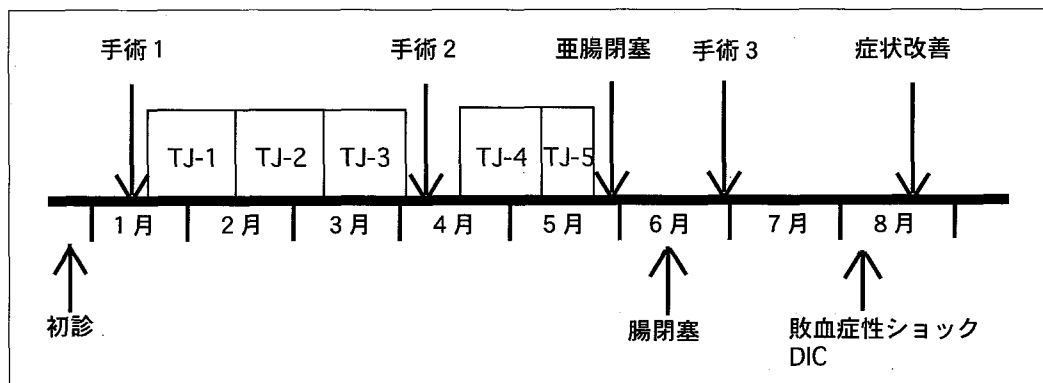


図1

表1
weekly T-J療法

(投与例)

day1

- | | |
|--|---------------|
| 1) 生食100ml + デキサメタゾン20mg div | 10:00 - 10:30 |
| 生食100ml + 塩酸ラニチジン50mg div | 10:00 - 10:30 |
| 2) ジフェンヒドラミン50mg | 10:30内服 |
| 3) 生食100ml + 塩酸ラモセトロン0.3mg div | 10:30 - 11:00 |
| 4) 5%グルコース250ml + パクリタキセル60mg/m ² div | 11:00 - 12:00 |
| 5) 生食500ml + カルボプラチン AUC 2 div | 12:00 - 14:00 |

これをday1, day8, day15と3週投与し、1週休薬する

monthly T-J療法

(投与例)

day 1

- | | |
|---|---------------|
| 1) 生食100ml + デキサメタゾン20mg div | 10:00 - 10:30 |
| 生食100ml + 塩酸ラニチジン50mg div | 10:00 - 10:30 |
| 2) ジフェンヒドラミン50mg | 10:30内服 |
| 3) 生食100ml + 塩酸ラモセトロン0.3mg div | 10:30 - 11:00 |
| 4) 5%グルコース500ml + パクリタキセル180mg/m ² div | 11:00 - 14:00 |
| 5) 生食500ml + カルボプラチン AUC 6 div | 14:00 - 16:00 |
| 6) 維持液1000ml div | 16:00 - 20:00 |

day2 補液1500ml

生食100ml + 塩酸ラモセトロン0.3mg div

day3 補液1000ml

生食100ml + 塩酸ラモセトロン0.3mg div

これを4週間毎に投与する

と減少したため血小板20単位輸血。同日夕方、収縮期血圧100以上、尿量正常化しショック状態を脱した。翌10日白血球20500/ μ l、血小板8.3万/ μ l、PT[INR] 0.96、APTT 31.1秒、Fib 391mg/dl、FDP 7 μ g/dl、AT-III活性66%、D-dimer 2.65 μ g/ml (正常1.0未満)、 α 2PIプラスミン複合体 (PIC) 1.1 μ g/ml (正常0.8以下)、トロンビン・アンチトロンビン複合体4.3ng/ml (正常3.0以下)。その後は徐々に全身状態改善され、8月17日血液培養:陰性。翌18日心エコー上、異常なし。19日から流動食開始。24日末梢静脈路確保しIVH抜去。31日補液中止。9月14日体調回復し退院。現在、外来にて経過観察中である。

症例2) 58歳 女性

病名) 卵巣癌 (FIGO IIIc期)

病理) endometrioid adenocarcinoma

既往歴) 45歳 子宮筋腫・左良性卵巣腫瘍にて腹式子宮全摘術+左子宮附属器腫瘍摘出術

経妊) 2回 経産) 2回 閉経) 45歳 (子宮全摘術による)

合併症) 高血圧、HBs抗原(+)

現病歴) <図2>平成15年12月15日、腹部膨満感・体重減少を主訴とし当院消化器内科受診。腹水貯留あり入院。腹水細胞診上class V。腹部CTにて卵巣癌疑い、同月19日当科紹介され転科入院。同月24日開腹手術施行。

術式) 右子宮附属器腫瘍摘出術

手術所見) 右卵巣腫瘍が大網、骨盤壁に浸潤。 ϕ 2cmをこえる腹腔内播種病変あり

腹水細胞診) class V

病理組織診) Endometrioid adenocarcinoma

術後経過) 術後weekly T-J療法3コース施行 (パクリタキセル 60mg/m²、カルボプラチン AUC 2)

<表1> 平成16年4月7日、手術施行。

術式) Second Look手術

手術所見) 直腸漿膜面、大網、左上腹部 (脾臓レベル)に ϕ 数mmの集簇病変残存。Partial responseと判断。

術後経過) 術後追加weekly T-J療法 (パクリタキセル60mg/m²、カルボプラチンAUC 2) 1コース終了後に腫瘍マーカーの上昇を認めたため、second-lineとしてドセタキセル/ゲムシタビン療法 (ドセタキセル70mg/m²、ゲムシタビン800mg/m²×2) に変更とし2コース施行<表2>。その後tumor増大したためドセタキセル/ゲムシタビンは中止。平成16年7月27日 腹水貯留認めようになったため、腹水穿刺吸引施行し同時にカルボプラチン500mgを腹腔内投与した。同年8月19日からthird-lineとしてlow-dose CP療法<表3>開始(シクロホスファミド500mg、シスプラチン10mg/m²×7)。その後、抗癌剤の副作用と思われる頻回の嘔吐・食欲不振のため化学療法を延期にしていたところ、9月21日それらの諸症状増強し外来受診。腸閉塞の診断にて入院。絶食、点滴投与にて管理していた。入院時データ白血球4200/ μ l、血小板24.4万/ μ l。翌22日夜から悪寒戦慄あり、翌23日朝39.9°Cの発熱、顔面蒼白、失禁などあり。血圧60/40、白血球400/ μ l、血小板26.5万/ μ l、CRP8.2mg/dl、PT[INR] 1.47、APTT 66.7秒、Fib 212mg/dl、FDP 49 μ g/dl、AT-III活性57%。敗血症性ショック及びDICの診断。メシル酸ガベキサート1500mg/日持続点滴開始。免疫グロブリン2.5g/日投与。AT-III製剤1500単位静注。新鮮凍結血漿2単位/日輸血。イミペナム・シラスタチンナトリウム1g/2×点滴投与。血圧低下に対しドパミン投与。乏尿ありマンニトール、フロセミド投与。翌24日白血球4200/ μ l、血圧100台まで回復した。しかし翌25日胸部X線にて胸水貯留、肺炎併発を確認。呼吸不全となり翌26日死亡。

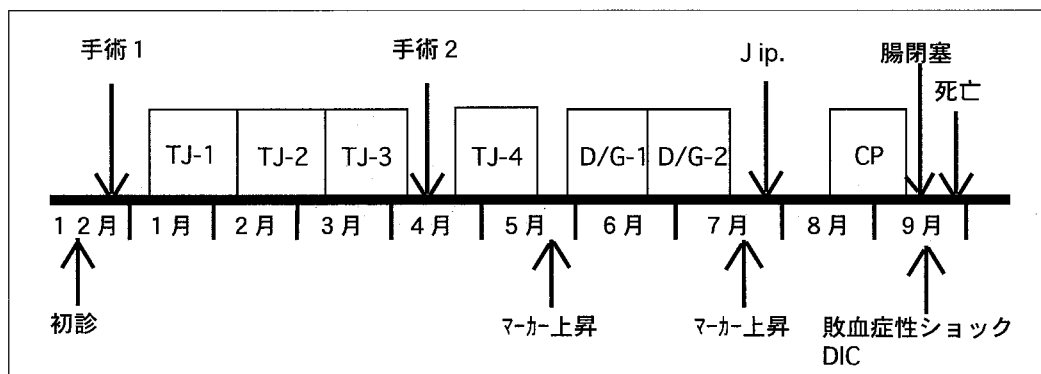


図2

表2
ドセタキセル+ゲムシタピン療法(D/G)

(投与例)

| | | |
|---|-----|---------------|
| day1 | | |
| 1) 生食100ml + 塩酸ラモセトロン0.3mg | div | 11:00 - 11:30 |
| 2) 生食100ml + ゲムシタピン800mg/m ² | div | 11:30 - 12:00 |
| day8 | | |
| 1) 生食100ml + 塩酸ラモセトロン0.3mg | div | 11:00 - 11:30 |
| 2) 生食100ml + ゲムシタピン800mg/m ² | div | 11:30 - 12:00 |
| 3) 5%グルコース250ml + ドセタキセル70mg/m ² | div | 12:00 - 13:00 |
| 4) 維持液1000ml | div | 13:00 - 17:00 |
| day7-9でデキサメタゾン8mg内服 これを21日周期で行う | | |

表3
low-dose CP療法

(投与例)

| | | |
|--|-----|---------------|
| day1 | | |
| 1) 生食100ml + 塩酸ラモセトロン0.3mg | div | 10:00 - 10:30 |
| 2) 生食100ml + シクロホスファミド500mg/m ² | div | 10:30 - 11:00 |
| 3) 生食500ml + シスプラチン10mg/m ² | div | 11:00 - 13:00 |
| day2-7 | | |
| 1) 生食100ml + 塩酸ラモセトロン0.3mg | div | 10:30 - 11:00 |
| 2) 生食500ml + シスプラチン10mg/m ² | div | 11:00 - 13:00 |
| これを4週間毎に行う | | |

考 察

今回、卵巣癌治療中に敗血症性ショックとなり、1名は生存、1名は死亡となる症例を経験した。症例1に関しては、末梢血管の確保が難しい症例だったこともありIVH留置期間が50日程と長くなってしまったことが敗血症の一因ともいえる。また、血液培養で検出されたAcinetobacter baumanniiは急速に多剤耐性化する重要な日和見感染症起因菌である。Acinetobacter baumanniiは常在菌であるが、最近IVH留置患者に対する点滴交換、薬剤の経静脈投与の際に体内に侵入する可能性が指摘されている²⁾。今回のAcinetobacter baumanniiは多剤感受性であり事なきを得たが、多剤耐性菌の場合は惨憺たる帰結となることも多い。IVHの長期留置も可能な限り控えるべきだが、毎日の点滴交換、薬剤の経静脈投与の際も厳重な清潔操作が必要である。症例2に関しては、IVH留置をしていなかったが敗血症となり最後には肺炎を併発し諸策かなわず残念ながら不帰の人となった。敗血症を引き起こした感染源は不明だが、腸閉塞を呈していたため腸内細菌による可能性も十分にある。卵巣癌患者は開腹術後であることが

ほとんどであり、また病変も主に下腹部に存在しているため腸閉塞は比較的よく起こる合併症であるが、菌血症・敗血症の発生母体となりうることを常に念頭に置かなければならない。またカルボプラチンの腹腔内投与についてはその有効性を報告している論文³⁾もあるが、特に癌性腹膜炎のようなperitoneal clearanceの悪い症例では、血中AUCが非常に高くなり⁴⁾、重篤な骨髄毒性をおこす危険性も報告されている。腹水コントロールのために行ったものであるが、その投与経路、投与薬剤についてもより慎重な選択が必要である。また、症例1の1周期を除いて症例1及び2ともにweekly T-J療法を行っている。元来、T-J療法はmonthlyで施行されるのが一般的であるが、ここ数年monthly投与とweekly投与の比較研究において、後者はその有効性は変わらず神経毒性や血液毒性を低下させるため治療途中のドロップアウトが少ない、との報告⁵⁾もあり当科でもweekly投与を基本としている。

現在の卵巣癌化学療法のfirst choiceはT-J療法である⁶⁻⁸⁾のは間違いないが、症例2のFIGO IIIc期のように大きな腫瘍を有する例では80~85%、III a-b期でも60~70%が再発する。卵巣癌全体で

見ても約62%がsecond-lineの化学療法が必要になると考えられている。前回治療終了から6ヶ月超の再発ならば、プラチナ感受性ありとみて再度T-J療法を行うが、6ヶ月未満の再発ならば別の癌化学療法を選択しなくてはならない⁹⁾。しかしsecond-lineに関してgolden standardとなるレジメンはなく、現在さまざまなtrialがなされている最中である。今回我々は症例2に対しT-J療法のあとドセタキセル/ゲムシタピン療法、low-dose CP療法を選択したと思うような効果が得られなかった。最適なsecond-lineを選べる治療プロトコルの早期確立を望むところである。

おわりに

近年G-CSF製剤の登場により好中球減少に計画的に対処できることとなり、dose intensityの増強と治療計画の完遂、新たな多剤併用療法の開発など、癌化学療法の強化と多様化が可能となってきた。しかし、依然として骨髄抑制は治療限界を決する重要なファクターである。今回の対象となった2症例に関しても、各々敗血症性ショック・DICを呈する前日までは比較的体調も良かったが急激な経過を示した。悪性腫瘍に罹患し抗癌剤の投与を受けている患者に対しては、常に易感染性による感染症及びそれに引き続いて起こりうる重篤な事態に留意して治療にあたらなければならないことを再認識させられた症例であった。

参 考 文 献

- 1) 大島明, 黒石哲生, 田島和雄: がん統計白書-罹患/死亡/予後. 篠原出版, 2004
- 2) Villers D, Espaze E, Coste-Bure M et al: Nosocomial *Acinetobacter baumannii* infections. *microbiological and clinical epidemiology. Ann.Intern Med.*,129(3): 182-189,1998
- 3) Fujiwara K, Sakuragi N, Suzuki S et al: First-line intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for 165 patients with epithelial ovarian carcinoma: results of long-term follow-up. *Gynecol Oncol.* 90(3):637-643, 2003
- 4) Ito K, Itani Y, Furuki K et al: Usefulness of intraperitoneal carboplatin administration - Pharmacokinetic analysis -. *Acta Obst Gynaec Jpn* 44(9): 1180-86, 1992
- 5) Watanabe Y, Nakai H, Ueda H et al: Evaluation of weekly low-dose paclitaxel and carboplatin treatment for patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Gynecol Oncol.*96(2):323-329, 2005
- 6) Neijt JP, Engelholm SA, van Houwelingen HC et al: exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18: 3084-3092, 2000
- 7) Meier W, duBois S, Schroder W et al: Cisplatin/paclitaxel vs carboplatin/paclitaxel in ovarian cancer: results of a prospective randomized phase III study. *Proc Int Gynecol Cancer Soc* #48, 1999
- 8) Ozols RF, Bundy BN, Baergen R et al: Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in optimal stage III cancer: a Gynecologic Oncology Group Trial (GOG158). *Proc Am Soc Clin Oncol* 18: 356a, 1999
- 9) Thigpen JT, Vance RB, Khansur T: Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. *Cancer* 71:1559-64, 1993