原著 (研究)

悪性腫瘍に合併した血栓症に対して在宅自己注射による抗凝固療法を施行した4例

The self-injected anticoagulation therapy in Japan for venous thromboembolism. Case series of four patients with malignancies

三河貴裕^{*1} 小山隆文^{*2} 大山 優^{*2}

Takahiro Mikawa^{*1}, Takahumi Koyama^{*2}, Yu Oyama^{*2}

要 旨

目的: 悪性腫瘍合併血栓症に対して抗凝固薬外来自己注射を施行可能であった4例を経験した。

症例1: 58歳男性, 膵癌, ワルファリン抵抗性深部静脈血栓症 (DVT)/肺塞栓症 (PE)。自宅でフォンダパリヌクス 5 mg 1日1回皮下注を使用し, 3ヶ月後のCTで血栓縮小を確認した。自宅での自己注射期間は23ヶ月であった。症例2: 55歳男性, 肺癌, ワルファリン抵抗性DVT。自宅にて皮下注ヘパリン 20000単位 1日2回 (40000単位/day) を使用し, その後副作用があったためフォンダパリヌクス 2.5 mg 皮下注へ変更した。3ヶ月後のCTで血栓消失を確認した。自宅での注射期間は3週間であった。症例3&4: 59歳女性, 膵癌およびPE, 68歳女性, 腹膜癌およびDVT/PE。頻回の腹水穿刺が必要と見込まれ, それぞれ自宅でフォンダパリヌクス 2.5 mg 皮下注を17週間, 皮下注ヘパリン 10000単位 1日2回 (20000単位/day) を6週間行った。本邦でも悪性腫瘍合併血栓症の長期治療に抗凝固薬外来自己注射を安全に使用出来る可能性が示唆された。皮下注ヘパリンは量・穿刺回数・APTT・合併症に注意が必要であり, 低分子ヘパリンやフォンダパリヌクス自己注射の保険適応が望まれる。

Abstract

Introduction: Outpatient parenteral anticoagulation is not a routine practice in Japan and its experience is limited. We have treated four cases with malignancies successfully in outpatient setting with either unfractionated heparin (UFH) or fondaparinux in patients who failed warfarin or warfarin is not suitable due to frequent need of paracentesis.

Methods: We reviewed four cases which was treated by outpatient parenteral anticoagulation between November 2007 to October 2012.

Cases: Case 1: 58 year-old male with pancreatic cancer with DVT/PE was treated with intravenous UFH followed by warfarin. His DVT worsened while he was on warfarin and was switched to subcutaneous (sq) fondaparinux (5 mg) with improvement of the DVT. His DVT was successfully managed with outpatient fondaparinux for 23 weeks.

Case 2: 55 year-old male with lung adenocarcinoma with DVT was initially treated with UFH followed by warfarin with recurrence of DVT. Although sq UFH (20000units twice daily) improved the DVT, hemorrhage occurred when he developed thrombocytopenia due to chemotherapy. Sq fondaparinux (2.5 mg) successfully treated the DVT without hemorrhage.

Case 3&4: 59 year-old female with pancreatic cancer with PE and 68 year-old female with primary peritoneal carcinoma with DVT/PE who needed frequent paracentesis were treated with sq fondaparinux (2.5 mg; 17 weeks) and sq UFH (10000units twice daily; 6 weeks). They underwent frequent paracentesis without hemorrhage by maintaining the dose on the day of the procedure. The DVT/PE were managed successfully.

^{*1} 山梨県立中央病院 総合診療科・感染症科

^{*2} 鉄蕉会亀田総合病院 腫瘍内科

著者連絡先: 三河貴裕 山梨県立中央病院 総合診療・感染症科 [〒400-8506 山梨県甲府市富士見1-1-1]

email: mikawan@me.com

(受付日: 2015年1月19日, 採用日: 2015年5月7日)

Conclusion : Home self-injection parenteral anticoagulation therapy seems safe in Japanese patients and would allow successful outpatient management of VTE. LMWH and fondaparinux may be preferred than sq UFH because of less hemorrhage and require no laboratory monitoring.

Keywords : 静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism), 悪性腫瘍 (Malignancy), ワルファリン (Warfarin), フォンダパリヌクス (Fondaparinux), 自己注射 (Self-injection)

序 文

静脈血栓塞栓症 (以下 VTE) はがんに関連する重要な合併症である。欧米では VTE はがん患者の 20% に生じるとされている¹⁾。特に脾, 胃, 肺, 腎, 悪性リンパ腫, 脳腫瘍に関連し, 多発転移があるとリスクが上昇する。がんに対する化学療法も VTE 発症に関連しており, その発症リスクは 6.5 倍に上る²⁾。大腸がんや肺がん, 乳がんの使用される bevacizumab や多発性骨髄腫に使用される thalidomide, lenalidomide は副作用として VTE に注意が必要である。VTE はがん患者が死に至る主因のひとつでもある。オランダで行われたコホート研究では, VTE のあるがん患者は VTE のないがん患者に比べ, 2.2 倍死亡率が高かった³⁾。一方 VTE 発症率には人種差があり, 欧米白人に比べアジア人は発症率が低い可能性がある⁴⁾。また本邦におけるがん患者の VTE 発症率は十分わかっていない。

担がん患者の VTE ではワルファリン (以下 WF) が治療域に入っているにもかかわらず増悪することがある⁵⁾⁶⁾。このような状況から行われた CLOT trial では, 肺塞栓症または有症状の近位 DVT を発症した担がん患者を, ダルテパリンのみの群とダルテパリン→ワルファリン群にランダム割り付けを行った。6 ヶ月の観察期間でダルテパリン単独群は, ワルファリン群よりも血栓症再発率が有意に低く (27/336 vs 53/336 HR 0.48; P=0.002), 出血性合併症発生率に差がなかった⁵⁾。よってがん患者に合併する VTE の治療は低分子ヘパリン (Low molecular weight heparin: 以下 LMWH) が推奨されている²⁾。

本邦では 2015 年 1 月の時点でダルテパリンを含む LMWH の在宅自己注射について保険適応がないため, 長期治療には一般的に WF が用いられる。WF が治療域に入っているにもかかわらず VTE が増悪した場合, LMWH の在宅自己注射は使用できないので, 速やかに未分画ヘパリン点滴静注を導入せざるを得ない。加えてワルファリンは, 摂食不良やイレウス, 嘔吐など担がん患者によく見られる合併症や化学療法の副作用により安定した薬効を得ることが困難である。

さらに WF はフッ化ピリミジン系薬剤 (CYP2C9 阻害) やゲフィチニブ (機序不明), タモキシフェン (CYP2C9 阻害) などの抗がん剤と相互作用があり WF の効果が増強する。大量の腹水や胸水を症状緩和目的に穿刺する際に, 出血性合併症のリスクも上昇する。

抗凝固効果が安定すること, 出血性合併症のリスクが低いことから, これらのケースでは退院に際して, 担がん患者の VTE における標準治療である抗凝固薬の在宅自己注射が検討され得るが, 本邦では抗凝固薬在宅自己注射についての報告はない。今回我々は, 悪性腫瘍に合併した VTE に対して抗凝固薬在宅自己注射を安全に施行可能であった 4 例を経験したので報告する。

方 法

2007 年 10 月から 2012 年 10 月の 5 年間に, 亀田総合病院腫瘍内科で治療を行った患者のうち, 抗凝固薬在宅自己注射を行った 4 例を電子カルテから抽出し, 検討した。全ての患者に対し抗凝固薬在宅自己注射のメリット, デメリットを説明した。フォンダパリヌクス自己注射については保険適応外であることを説明し, 症例 1 および 2 は文書で, 症例 3 は口頭で承諾を得た。症例 4 はヘパリンカルシウム皮下注射製剤が保険適応となった後であり, 文書での同意は得なかった。自己注射導入に際しては, 入院で最低 1 週間の練習期間を設け, 手技が適切に行えるよう指導した。抗凝固薬はヘパリンカルシウム, エノキサパリン, フォンダパリヌクスが皮下注射製剤として検討可能であった。これら薬剤から患者毎に, 効果, 費用, 安全性, 簡便性を考慮して選択した。本報告は当院臨床研究審査委員会に諮り臨床経験としての投稿を認められている。

症例 1 脾がん合併した WF 抵抗性肺塞栓症・深部静脈血栓症を発症した症例

58 歳男性。倦怠感, 息切れを契機に脾尾部がん多発肝転移および左膝窩静脈から大腿静脈にのびる深部静脈血栓症 (以下 DVT), 左肺塞栓症 (以下 PE) が

発見され当院へ転院となった。前医にて下大静脈フィルターが挿入されており、未分画ヘパリン（以下UFH）持続静注+WFオーバーラップ治療中であった。当院転院時APTT39.5秒、PT-INR2.15とWFは治療域でありUFH持続静注を中止したが、翌日に右下肢の腫脹がみられ、造影CT検査にて右側膝窩静脈に新規のDVTを認めた。WF抵抗性DVTと診断しUFH持続静注を再開した所、速やかに症状は消失した。1ヶ月間UFH投与を継続した。状態が安定したため外来治療を検討したが、WF抵抗性血栓症であり抗凝固薬在宅自己注射を検討した。患者の自宅が遠方であったこともあり、1日1回投与と簡便で、APTT測定の必要がないフォンダパリヌクス5mg皮下注を選択した。外来でフォンダパリヌクス5mgおよびゲムシタピンを継続した。3ヶ月後の造影CTでは肺動脈欠損像の縮小を確認した。この間明らかな副作用を認めなかった。

症例2 肺がんに合併したWF抵抗性血栓性静脈炎・DVTを発症した症例

56歳男性。右頸部の腫脹、疼痛を主訴に来院し、造影CT検査で右内頸静脈から上大静脈に連続する血栓および右肺上葉に12mmの結節影、右肺門・縦隔・鎖骨上リンパ節腫大が認められ、肺がんに関連する上大静脈血栓性静脈炎と診断された。まずUFH持続静注を3週間継続し症状の改善を見た。WFを上乗せし、PT-INRが治療域に入った後24時間おいてからUFH投与を終了した。UFH終了直後から左下腿の違和感、両上肢に発生する間欠的な浮腫や発赤、両下腿浮腫がみられた。UFH中止後19日目に造影CTにて新規の両側膝窩DVTを認めたため、WF抵抗性VTEと判断しUFH投与を再開した。再導入後症状は速やかに消失した。肺がんに対してはシスプラチン+ペメトレキセドで治療した。

WF抵抗性VTEであったため、抗凝固薬在宅自己注射を検討した。最もコストの低いヘパリンカルシウム20000単位12時間おき皮下注を選択した。入院中にヘパリン投与6時間後のAPTTが治療域内（60-70秒）であることを確認した。投与から14日で左上腕筋肉内血腫を認め、APTTの過延長が判明したためヘパリンを減量した。しかし退院後も口腔内粘膜出血を認めたためヘパリンカルシウム皮下注射での投与量調節が困難と考え、フォンダパリヌクス2.5mgへ変更した。化学療法を行うため1ヶ月おきに入院が必要であったが1ヶ月のうち2週間は自宅で過ごすことが

できた。以後明らかな副作用を認めず、治療開始から3ヶ月後の造影CTでは右内頸静脈血栓縮小および両膝窩DVT消失を確認した。この後化学放射線療法を行い腫瘍が縮小したため再度WFに変更し、以後腫瘍増大まで血栓コントロールが可能であった。

症例3 膵がんおよびがん性腹膜炎により緩和的腹水穿刺が頻回に必要なであった、PE/DVTを合併した症例

59歳女性。初診2ヶ月前から心窩部痛、食欲低下を認めた。精査の結果膵尾部がん多発肝転移、がん性腹膜炎、PEおよび両膝窩DVTが発見され、UFH持続静注が開始され入院となった。膵癌に対してゲムシタピンで治療が開始された。また経過中に多発脳梗塞（Trousseau症候群）が発見された。

多発血栓症はUFH投与で安定した。しかし入院中は著明な腹水のため、週1回程度緩和的腹水穿刺が必要であった。そのため外来治療移行に際しても頻回の腹水穿刺が必要になる可能性があった。WFに変更した場合抗凝固療法と化学療法による血小板減少が同時に生じ、穿刺に伴う出血リスクが増大すると考えた。またWFの効果は中止後数日間続き、腹水穿刺をすぐ行うことができず患者の苦痛が予見されたため、退院時からフォンダパリヌクス2.5mgに切り替えた。化学療法が奏功し、外来での腹水穿刺は6回程度であった。3ヶ月後の造影CTで肺塞栓の消失を確認した。フォンダパリヌクス投与による明らかな副作用は見られなかった。

症例4 原発性腹膜がんにより緩和的腹水穿刺が頻回に必要なと想定された、無症候性PEを合併した症例

69歳女性。腹部膨満を主訴に外来受診され、精査の結果原発性腹膜がんと診断された。カルボプラチン+パクリタキセルで治療が開始され、治療効果判定のために撮影された造影CTで無症候性PEが発見された。直ちにUFH持続投与を開始し1ヶ月継続した。外来治療継続を考えたが緩和的腹水穿刺が必要になると予想された。ヘパリンカルシウム皮下注の在宅自己注射が保険適応となっていたため、同薬剤20000単位/day皮下注に変更し退院した。外来では同投与量でAPTT40-50秒程度とコントロール良好であった。抗凝固療法開始後1ヶ月半での造影CTでは両側PEは消失し、腹水も著明に減少した。

以下がまとめである（表1）。在宅注射期間は3-23

表 1 Summary. Cases that used S.C heparin had side effects related with bleeding. All cases resolved VTEs after three months of therapy.

	Tumor	VTE	Anti-coagulation drug	Purpose/Cause	Duration of self-injection at home	VTE after 3 months	Side effect
Case 1 58 y.o male	Pancreas	DVT/PE	Fondaparinux 5 mg	Warfarin resistant	23 weeks	Resolved	No
Case 2 55 y.o male	Lung	DVT Thromboph lebitis	S.C heparin 40000 U/day → Fondaparinux 2.5 mg	Warfarin resistant	3 weeks	Resolved	Intramuscular hematoma ,Mucos al bleeding, Subcutaneous bleeding (S.C heparin) No (fondaparinux)
Case 3 59 y.o female	Pancreas	DVT/PE Cerebral infarction	Fondaparinux 2.5 mg	Frequent paracentesis	17 weeks	Resolved	No
Case 4 68 y.o female	Peritoneum	DVT/PE	S.C heparin 20000 U/day	Frequent paracentesis	6 weeks	Resolved	Subcutaneous bleeding

週であった。ヘパリンカルシウムを用いた症例に出血性合併症がみられたが、フォンダパリヌクスを用いた症例では明らかな合併症を認めなかった。症例2は在宅注射期間が3週と短い、入院中の抗凝固治療もヘパリンカルシウムおよびフォンダパリヌクスで行った。全例約3ヶ月後の画像検査で血栓の縮小が見られた。

考 察

今回我々は担当がん患者の在宅抗凝固薬剤としてヘパリンカルシウム、フォンダパリヌクス、ワルファリンを使用した。ヘパリンカルシウムを用いた長期治療はガイドラインに記載はないものの、薬理学的に使用可能と考えられた。エノキサパリンは他薬剤に比べ薬価が高く使用しなかった。ダルテパリンは皮下注製剤が国内で製造されておらず使用できなかった。フォンダパリヌクスの長期使用に関しては本ガイドラインでは言及されていないが、Shettyらは血栓症長期治療にフォンダパリヌクスを用い良好な成績であったことを報告している⁸⁾。このShettyらの報告は前向きコホート試験で、ワルファリン耐性血栓症や30日以内にワルファリンが治療域に達しなかった30例に対し、90日間フォンダパリヌクス皮下注射による治療を行った。26名が90日間のフォンダパリヌクス投与を完遂した。一次評価項目であるVTE再発は全ての症例で認めず、出血性合併症は1名軽症が見られたのみであった。今回行った在宅抗凝固療法のメリット、

デメリットをまとめた(表2)。

未分画ヘパリンカルシウムは2012年1月から在宅自己注射での使用が保険適応となった。本製剤使用例では注射部位皮下血腫が見られたが、注射後に注射部位を圧迫すると予防可能であった。その他粘膜出血や筋肉内血腫を認めた症例もあり、出血性合併症が多い印象であった。本製剤は5000単位/0.2mlのプレフィルドシリンジであり、血栓予防に使用しやすくなっている。しかし治療のためにはより多量が必要であり、朝、夕に何本も同時に皮下注射を行わなければならない、苦痛が強く非常に煩雑であった。加えて細かい投与量調節も困難で、治療効果モニタリングのために皮下注射6時間後のAPTTを測定する必要があった。一方フォンダパリヌクスは1日1回投与であり、モニタリングのための採血も必要なく、プレフィルドのため使用も簡便であった。フォンダパリヌクスを使用した3例についてVTEの再燃は見られず、出血性合併症も見られなかった。

本報告では保険適応、コストの問題から低分子ヘパリン皮下注射を使用できず、代わりにフォンダパリヌクスを用いた。一方でヘパリンカルシウム製剤在宅皮下注射は保険適応となった。しかし本報告で示唆された通り、担当がん患者のVTEに対して治療量のヘパリンカルシウム製剤在宅自己注射を行うことは、使用の困難さと出血性合併症の可能性が予見される。従って本邦でも、現在保険適応となっているヘパリンカルシウム製剤だけではなく、国際的に標準治療となってい

表2 Summary of anti-coagulation therapy in out-patient setting.

Agent	Recommendation	Number of dose	Monitring	Side effect in our cases	Convenience	Insurance coverage
Warfarin	Yes ²⁾	P.O once daily	PT-INR	No (but caution about resistance and drug interaction.)	Simple (but frequent monitoring is needed)	Yes
LMWH (dalteparin)	Yes ²⁾	S.C once daily	Not needed	-	Simple	No
S.C heparin	No	S.C twice daily	APTT	Intramuscular hematoma Mucosal bleeding Subcutaneous bleeding	Complicated	Yes
Fondaparinux	No (small evidence ⁶⁾)	S.C once daily	Not needed	No	Simple	No
Edoxaban	No (but hopeful ⁷⁾)	P.O once daily	Not needed	-	Simple	Yes

る低分子ヘパリン，あるいはより簡便であるフォンダパリナックスの在宅自己注射が保険適応となることが望まれる。

担当がん患者の血栓症に対する抗凝固薬として新たにEdoxabanの有用性が報告されている。Edoxabanは1日1回内服のFactor Xa阻害薬である。VTEの治療に関して，大規模ランダム化試験にてEdoxabanのWFに対する非劣勢が証明された⁹⁾。この試験に参加した8292人のうち，割付時に担当状態であった症例は208人含まれ，担当がん患者およびがんの既往がある患者を含めたサブ解析ではWF群よりも再発率が低い傾向があったが，有意差は証明されなかった(HR0.55, 95%CI 0.16-1.85)¹⁰⁾。がん患者の血栓症治療に関して有望な薬剤である可能性があるが，LMWHとの比較試験はなく今後の結果が待たれる。

これまで本邦ではWF抵抗性血栓症患者がヘパリンを使用するため入院を余儀なくされていた可能性がある。本報告によりそのような症例がピックアップされ，少しでも自宅に帰る時間が増えることを期待したい。

結 語

ワルファリン抵抗性血栓症およびワルファリン使用困難例に対する抗凝固薬在宅自己注射を安全に施行出来た4例を経験した。本治療は本邦でも有効で安全な治療法の一つであることが示唆された。

COI；開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) Heit J A. The epidemiology of venous thromboembo-

lism in the community. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008 ; 28 (3) : 370-372.

- 2) Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, and Anna Falanga, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline : Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. J Clin Oncol 2007 ; 25 (34) : 5490-5505.
- 3) Henrik Toft Sørensen, Lene Mellekjær, and Jørgen H, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. N Engl J Med 2000 ; 343 : 1846-1850.
- 4) Yuan-Bin Yu, Jyh-Pyng Gau, Chun-Yu Liu, et al. A nation-wide analysis of venous thromboembolism in 497,180 cancer patients with the development and validation of a risk-stratification scoring system. Thromb Haemost 2012 ; 108 (2) : 225-235.
- 5) Hutten BA, Prins MH, Gent, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio : a retrospective analysis. J Clin Oncol 2000 ; 18 (17) : 3078-3083.
- 6) Paolo Prandoni, Anthonie W. A. Lensing, and Andrea Piccioli, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002 ; 100 (10) : 3484-3488.
- 7) Lee AYY, 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
- 8) Shetty R, Seddighzadeh A, Parasuraman S, et al. Once-daily Fondaparinux monotherapy without warfarin for long-term treatment of venous thromboembolism. Thromb Haemost. 2007 ; 98 : 1384-1386, Letter.
- 9) The Hokusai-VTE Investigators. : Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. N Engl J Med.2013 ; 369 (15) : 1406-1415.
- 10) Raskob GE, Buller H, Angchaisuksiri P, et al. Edoxaban for long-term treatment of venous thromboembolism in cancer patients. Blood. 2013 ; 122 : abst 211. ASH Annual Meeting.