原著

悪性神経膠腫における静脈血栓塞栓症

川口 奉洋 隈部 俊宏 金森 政之 山下 洋二
園田 順彦 渡辺 みか* 富永 悌二

Venous Thromboembolism in Patients with Malignant Glioma

by

Tomohiro Kawaguchi, M.D., Toshihiro Kumabe, M.D., Masayuki Kanamori, M.D., Yoji Yamashita, M.D.,
Yukihiko Sonoda, M.D., Mika Watanabe, M.D.* , and Teiji Tominaga, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

*Department of Pathology, Tohoku University Hospital

Object : Venous thromboembolism (VTE) is a potentially catastrophic surgical complication that can sometimes lead to cardiopulmonary arrest. Patients with a glioma are known to carry a higher risk for VTE. However, VTE's prevalence among the Japanese population is still unclear and probably underestimated. Here we report our single institution study on VTE and discuss its epidemiology, diagnosis and, prediction modality and prophylaxis.

Methods : Clinical data including neurological findings, chemotherapy, irradiation history, and prophylaxis for 316 patients who underwent surgical removal of malignant glioma in our institution from January 1997 and April 2007 was reviewed.

Results : Six of the 316 patients (1.9%) developed VTE. The histological diagnosis was glioblastoma in 3, anaplastic astrocytoma in 2, and anaplastic oligodendroglioma in 1 patient. Of these six, two patients died of cardiopulmonary arrest, while four patients recovered uneventfully with (3) or without (1) inferior vena cava filter placement. Plasma D-dimer level was measured in 3 patients, which was elevated in all at the onset and decreased in parallel with their clinical improvement.

Conclusion : DVT in the Japanese population after glioma resection appears to be lower than in the Western populations, but further studies are necessary. The plasma level of D-dimer is considered as a possible predictor of VTE.

(Received February 4, 2008 ; accepted July 29, 2008)

Key words : D-dimer, malignant glioma, pulmonary embolism, venous thromboembolism

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 18 : 294-299, 2009

緒言

肺塞栓症 (pulmonary embolism ; PE) は、静脈系で形成された塞栓子が肺動脈を閉塞し、急性および慢性の肺循環障害をきたす病態であるが、その多くは深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis ; DVT) からの遊離血栓によ

るものである。これらは総括して静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism ; VTE) と呼ばれている。VTE の危険因子として、年齢、大手術などが挙げられるが、悪性腫瘍自体も重要な危険因子である⁶⁾。1865年に内臓癌の患者に VTE が多いことが報告されて以来、癌と血液凝固との関連について多くの研究がなされており、

東北大学大学院病態制御学神経感覚器神経外科学分野 / 〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1-1 [連絡先: 隈部俊宏]

Address reprint requests to: Toshihiro Kumabe, M.D., Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8574, Japan

*東北大学病院病理部

Trousseau 症候群として知られている。その機序についてもさまざまな研究がなされている²⁾⁹⁾。癌細胞は組織因子 (tissue factor) や癌プロコアグラント (cancer procoagulant) を発現し、血液凝固機能を活性化させる²⁾。これらはトロンビンやフィブリンを生成し、血栓形成を促進する。放射線療法や化学療法により腫瘍細胞が障害を受ければ、これらの因子の発現が高まり VTE 発生を促進することが知られており¹¹⁾、放射線療法と化学療法は単独の危険因子と考えられている。

種々の悪性腫瘍の中で神経膠腫は最も VTE 発生頻度の高い腫瘍の一つである⁶⁾¹¹⁾¹²⁾。Stein ら¹²⁾は、種々の担癌患者の VTE 発症率を報告しているが、悪性神経膠腫は膵臓癌に次いで 2 番目に VTE を発症しやすい悪性腫瘍であると報告している。最近 Semrad ら¹¹⁾により、悪性神経膠腫患者における DVT 発症について大規模な後ろ向き研究の結果が報告されており興味深い。6 年間にカリフォルニア州にて治療された悪性神経膠腫 9,489 例を検討し、VTE は 715 例 (7.5%) に、PE は 217 例 (2.3%) に発生したと報告している。この報告では、悪性神経膠腫は膵臓癌患者の VTE 発生頻度の 5.7% を上回り、最も VTE 発生頻度の高い疾患であるとしている。脳腫瘍患者に VTE が起こりやすい理由として、麻痺を呈することがあり、日常生活動作 (activities of daily living; ADL) の制限を余儀なくされることが一つの要因と考えられている⁷⁾。

VTE は、欧米において術後合併症としてきわめて重要視されている⁴⁾が、これまで本邦では比較的まれであるとされてきた。生活習慣の欧米化などに伴いその発症が急速に増加しているにもかかわらず⁸⁾、知識の普及は患者および医師の双方にとって十分とはいえない。本稿では当科における経験をとおして、最近注目されている VTE の悪性神経膠腫患者における発症、診断、治療および予防の現状と展望について論じる。

対象および方法

対象は 1997 年 1 月～2007 年 4 月までの間に、東北大学病院にて手術加療を受けた悪性神経膠腫 (WHO grade 3 および 4 の神経上皮性腫瘍) 症例のうち症候性 VTE を生じた 6 例である。これは当該期間中当科にて開頭腫瘍摘出術を行った 316 症例 (387 回手術) 中 1.9 (1.6) % にあたる。対象症例の年齢、VTE 発症時期、術前および術後の神経学的所見、神経放射線学的所見、腫瘍組織型、臨床経過、退院時転帰について検討した。

Table 1 Characteristics of VTE patients with malignant glioma

Case	Age/Sex	Histology	VTE onset*1	Symptom	CT/RT	Paresis	Steroid	Diuretic agent	Prophylaxis	Treatment/Outcome
1	56/M	AA	43	CPA	+/+	+	+	+	(-)	Dead
2	28/F	AA	62	CPA	+/+	(-)	+	(-)	(-)	Dead
3	49/M	GB	89	leg swelling	+/+	+	+	+	(-)	warfarin, IVC filter/OS 18 months (tumor progression)
4	74/M	GB	0*2	hypotension	(-)	+	(-)	(-)	IPC	warfarin/OS 7 months (tumor progression)
5	72/F	AO	34	LOC	+/+	+	(-)	+	ES	warfarin, IVC filter/OS 9 months (tumor progression)
6	53/M	GB	46	LOC	+/+	+	+	(-)	ES	warfarin, IVC filter/KPS 60 at 13 months after operation

VTE; venous thromboembolism, GB; glioblastoma, AA; anaplastic astrocytoma, AO; anaplastic oligodendroglioma, CPA; cardiopulmonary arrest, LOC; loss of consciousness, CT; chemotherapy, RT; radiotherapy, ES; elastic stockings, IPC; intermittent pneumatic compression, IVC; inferior vena cava, OS; overall survival, KPS; Karnofsky performance status

*1Days after operation

*2Occurred in operating room

Fig. 1 Plasma D-dimer level after onset of VTE. The highest level of plasma D-dimer was observed around the VTE onset, and subsequently decreased with treatment in all patients.

Fig. 2 Case 1. Photograph of the autopsied lung of a patient who suffered sudden cardiopulmonary arrest 43 days after anaplastic astrocytoma removal. The main trunks of the bilateral pulmonary arteries were totally occluded with thrombus (arrows).

結 果

年齢は28～74（平均55.3）歳で，組織型は膠芽腫3例，退形成性星細胞腫2例，退形成性乏突起膠腫1例であった．VTE発症形式は，活動中の意識消失が3例，安静臥床時の意識消失が1例，下肢腫脹が1例，術後体位変換時の血圧低下が1例（症例4）であった．発症時期は術直後から術後89（平均46）日であった．治療は，PEにより心肺停止状態であった2例（症例1，症例2）

を除く4例全例に抗凝固療法または血栓溶解療法を行った．このうち3例に下大静脈フィルターを留置した．5例に術前より麻痺を認めており，VTE発症時に麻痺を認めた例は，術直後発症例を除く5例中4例であり，術後89日目の外来通院中に左下肢の腫脹で発症した症例3以外の3症例は発症前に長期臥床状態が続いていた．また5例において，VTE発症前に放射線照射および化学療法が行われていた．ステロイド使用例は4例，浸透圧利尿剤使用は3例であった．退院時転帰はVTEによる死亡が2例，その他4例のKarnofsky performance status scale（KPS）は50～70%であった．最終的に，この4例のうち3例は腫瘍死し，残り1例は手術後13カ月の段階でKPS60%であるが，いずれも経過中VTEの再発は認めず，またVTE発症によるKPS悪化は認められなかった．以上，全例のまとめをTable1に示した．経過中に追跡しえた3例（症例4，症例5，症例6）における血中D-dimer値の推移について，Fig.1に示した．以下に代表症例を示す．

症例提示

【症例1】

患者：56歳，男性

左頭頂葉（中心後回）退形成性星細胞腫に対して全摘出術を施行した．術後に拡大局所への60 Gyの放射線治療および塩酸ニムスチンによる化学療法を行った．術後右片麻痺に対してリハビリテーションを施行していた．

Fig. 3 Case 5. Brain axial magnetic resonance images with gadolinium before (A) and after (B) the operation. Computed tomography scans with contrast medium revealing thrombus in the bilateral proximal pulmonary arteries (C, arrows) and the bilateral popliteal veins (D, arrowheads).

残存する脳浮腫に対して、長期ステロイド投与を必要と
していた。術後 40 日目に発熱および CRP 値上昇があり、
感染徴候を認めていた。その 3 日後の昼食後、突然心肺
停止となり、蘇生術に反応せず死亡した。剖検により両
側肺動脈の完全閉塞が確認された (Fig. 2)。経過中、弾
性ストッキング着用などの予防処置を行っていなかった。

【症例 5】

患 者：72 歳，女性

右前頭葉退形成性乏突起膠腫に対して、全摘出術を施
行した。術後拡大局所照射およびテモゾロミド内服によ
る化学療法を開始した。来院時より左片麻痺を認めてお
り、術後にやや改善したものの ADL としては不十分で
あり、ベッド上生活が続いた。ちょうど自力歩行開始と
なった術後 34 日目に、トイレ歩行後意識消失し、酸素
飽和度低下を認めた。肺血流シンチにて両側肺血流低下
がみられ、PE と診断された (Fig. 3)。下大静脈フィルター
留置直後に右心不全が悪化し、3 日間経皮的心肺補助装
置 (percutaneous cardiopulmonary support) を必要とした。
tissue plasminogen activator (t-PA) およびヘパリンの投
与により急性期管理を行い、その後ワーファリンによる
抗凝固療法へ移行した。治療後状態改善し、72 Gy の放
射線治療を完遂し独歩退院となった。本症例は経過中、
弾性ストッキングを着用していた。

考 察

VTE は悪性腫瘍の手術を受けた患者に多く認められ、
悪性神経膠腫は中でも高リスク疾患である。本研究
では、開頭腫瘍摘出術を受けた悪性神経膠腫症例のうち
1.9% に DVT が発症した。この値は、これまでの報告に
比べやや低い頻度であったが、その要因の一つとして人
種による発生頻度の差が考えられる。Semrad ら¹¹⁾ は、
African American や Hispanic に比べ Asian が VTE を 発
症する頻度は約半分であると報告している。現在のところ、
Asian に限定した VTE の研究は報告されていない。

一般に、VTE に対しては抗凝固療法や血栓溶解療法、
下大静脈フィルター留置などによる治療が行われる。
PE 発症後は、心臓超音波検査、胸部造影 CT、肺血流シ
ンチなどにより診断を確定することは可能であるが、当
科での経験でみられたように治療が間に合わず救命でき
ない症例がある。そのため、予防がきわめて重要であり、
「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防
ガイドライン」では、脳神経外科手術における VTE の
予防に対して、低リスク、中リスク、高リスク、最高リ
スクに分けてそれぞれ予防法を提示している³⁾。その中
で、脳腫瘍の開頭術は高リスク群であり、間欠的空気圧
迫法あるいは低用量未分画ヘパリンの使用が推奨されて
おり、状況に応じて弾性ストッキングでの予防も許容さ
れている。われわれの 6 症例のうち、術直後に発生した
症例 (症例 4) は、術中に間欠的空気圧迫法による予防

を行っており、症例 5 および症例 6 は、術中に間欠的空気圧迫法および術後に弾性ストッキングを着用していたが、DVT を発症した。より積極的な予防措置の必要性が示唆される。

VTE の正確かつ迅速な診断は重要である。一般に、①臨床所見からの診断、②画像診断、③血液データからの診断などが挙げられる。

臨床所見からの予測方法として Wells prediction rule がもっとも有名である¹³⁾。これは DVT のリスクを評価するため、危険因子や臨床症状を、合計 9 つの項目についてスコア化するものである。治療中の癌の有無や、下肢腫脹の有無などの危険因子や臨床症状があれば 1 点加算し、DVT 以外の疾患の関与が否定できない場合は 2 点減じる。合計が 3 点以上で DVT が強く疑われ、1~2 点では中等度の可能性あり、0 点以下では DVT の可能性は低いとしている。しかしながら、DVT の臨床症状として Homans' sign (膝関節伸展位で足関節を背屈させると、腓腹筋に疼痛を感じずる徴候) や Pratt's sign (腓腹筋をつかむと疼痛が増強する徴候) が知られており、上記のスコアにも反映されるが、これらの所見は DVT 患者の 40% 前後に陽性となるのみであると報告されている⁵⁾。

VTE 診断における下肢静脈エコー検査や下肢および腹部造影 CT 検査の有用性は周知の事実である。形成された血栓を直接確認できるため感度・特異度ともに高い検査であるが、検査時間や造影剤の使用など、利便性の問題が挙げられる。

一方、血液凝固系検査における D-dimer 値の測定は、反復して簡便に検査可能であり、また PE に至る前の DVT の段階で確認されるため、診断的価値があると考えられる¹⁵⁾。われわれの渉猟しえたかぎり、これまで 15 の報告で D-dimer 値の推移と DVT 発症との関連が検討されている。報告されている測定方法や正常値の基準が一定でないこと、DVT 発症について比較的低リスク群を対象としていることが多いことなど、DVT 発症の高リスク群である悪性神経膠腫にそのまま当てはめることはできないが、D-dimer 値の上昇は DVT 発症に鋭敏であり、D-dimer 値が正常範囲内であるならば DVT は否定的であると結論付けられる¹⁰⁾。しかしながら、D-dimer 値の上昇は DVT に特異的な所見ではない点が問題として残る。今回のわれわれの症例では、3 例で D-dimer 値を PE 発症後経時的に検査できたが、いずれも発症時には D-dimer は高値を示し、その後治療経過にしたがい低下する傾向を示した。悪性神経膠腫患者において、術前からの D-dimer 値の推移を調べることで VTE 発症のスクリーニングが比較的簡便に行える可能性が示唆された。

結 語

VTE は今後ますます増加すると予測される疾患であり、「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン」に従い十分な予防措置を行うべきである。また PE に至る前の DVT の早期診断は重要である。今回のわれわれの検討では、症例数がきわめて不十分であるが、DVT の早期診断のため、D-dimer 値の推移を術前から経時的に測定することは有用である可能性が示唆された。本邦での悪性神経膠腫における VTE 発生頻度や診断・予防方法について明らかにするため、今後さらなる症例の蓄積が望まれる。これは単独施設のみでの検討では不可能であり、日本全体での統合的検討が進められることを切に希望する。

文 献

- 1) 江本 精: 血液凝固のメカニズムとその対策シリーズ—癌と血液凝固。日産婦誌 52: 138-141, 2000.
- 2) Fernandes RS, Kirszberg C, Rumjanek VM, Monteiro RQ: On the molecular mechanisms for the highly procoagulant pattern of C6 glioma cells. *J Thromb Haemost* 4: 1546-1552, 2006.
- 3) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会: 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン—ダイジェスト版。東京, Medical Front International Limited, 2004.
- 4) Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF: Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: A review. *Neurosurgery* 34: 280-296, 1994.
- 5) 小林隆夫: 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症。日産婦誌 56: 382-391, 2004.
- 6) Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA: Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 78: 285-291, 1999.
- 7) Ruff RL, Posner JB: Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol* 13: 334-336, 1983.
- 8) 佐久間聖仁, 高橋 徹, 北向 修, 白土邦男: 急性肺動脈血栓塞栓症. I. 病因と病態. 1. 疫学. 日内会誌 90: 193-198, 2001.
- 9) Sciacca FL, Ciusani E, Silvani A, Corsini E, Frigerio S, Pogliani S, Parati E, Croci D, Boiardi A, Salmaggi A: Genetic and plasma markers of venous thromboembolism in patients with high grade glioma. *Clin Cancer Res* 10: 1312-1317, 2004.
- 10) Segal JB, Eng J, Tamariz LJ, Bass EB: Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Fam Med* 5: 63-73, 2007.
- 11) Semrad TJ, O'Donnell R, Wun T, Chew H, Harvey D, Zhou H, White RH: Epidemiology of venous thromboembolism in 9,489 patients with malignant glioma. *J Neurosurg* 106: 601-608, 2007.
- 12) Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J,

Olson RE: Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 119: 60-68, 2006.

13) Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M,

Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B: Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 350: 1795-1798, 1997.

要 旨

悪性神経膠腫における静脈血栓塞栓症

川口 奉洋 隈部 俊宏 金森 政之 山下 洋二
園田 順彦 渡辺 みか 富永 悌二

悪性神経膠腫術後症例において、静脈血栓症 (venous thromboembolism: VTE) の発生頻度、診断方法、予防などについて検討した。開頭腫瘍摘出術を受けた悪性神経膠腫患者 316 例中 6 例 (1.9%) が VTE を合併した。組織診断は、膠芽腫 3 例、退形成性星細胞腫 2 例、退形成性乏突起膠腫 1 例であった。2 例は心肺停止で即死、4 例は抗凝固療法および下大静脈フィルター留置などの処置により回復した。3 例で D-dimer 値の推移を観察し、治療に伴いその値が低下した。D-dimer 値は VTE の病態の時間的推移に鋭敏であり、早期診断に有用であると考えられた。本邦での悪性神経膠腫患者における VTE の発症頻度、危険因子および早期診断・予防方法を明らかにすべく、日本全体での統計調査が必要と考えられた。

脳外誌 18: 294-299, 2009