

シスプラチンの副作用と考えられる反復する冠攣縮性狭心症から 急性心筋梗塞に至った子宮頸癌の1例

岡 眞萌・氏原 悠介・松浦 拓也・樋口やよい
牛若 昂志・永井 立平・前田 長正

高知大学 産科婦人科学講座

Myocardial infarction associated with recurrent coronary spastic angina likely secondary to cisplatin therapy for cervical cancer: A case report

Maho Oka · Yusuke Ujihara · Takuya Matsuura · Yayoi Higuchi
Takashi Ushiwaka · Ryuhei Nagai · Nagamasa Maeda

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi University

がん治療の進歩により、治療中の心血管系合併症の発生や循環器疾患合併患者への治療をする機会が増え、腫瘍循環器学が注目されている。今回、シスプラチン（CDDP）の副作用と考えられる反復する冠攣縮性狭心症から急性心筋梗塞に至った子宮頸癌の1例を経験したので報告する。48歳、1妊0産、1日20本、20年間の喫煙歴あり。不正性器出血を主訴に近医婦人科を受診し、進行子宮頸癌が疑われ当科紹介となった。子宮頸癌ⅢC1r期（cT3bN1M0）SCCと診断し、同時化学放射線療法（concurrent chemoradiotherapy: CCRT）を開始した。CDDP 1サイクル目day 4に、数秒間の胸部絞扼感・左肩放散痛を認めた。症状、冠動脈造影（Coronary angiography: CAG）、アセチルコリン負荷試験からCDDPの副作用による冠攣縮性狭心症と診断した。進行子宮頸癌であり治療継続が必要と判断し、冠攣縮性狭心症の予防を行いながらCDDPの投与を継続した。CDDP 4サイクル目day 6、胸痛と心電図でⅡ、Ⅲ、aVFでST上昇を認め、硝酸薬投与で症状の改善が得られず、緊急CAGを施行した。右冠動脈に100%狭窄を認め、急性下壁心筋梗塞と診断した。血栓吸引療法で速やかに症状は改善した。その後は抗凝固療法を併用し、CCRTを完遂することが出来た。CDDPによる狭心症・心筋梗塞の機序として、von Willebrand因子の増加による血管内皮障害や低マグネシウム血症による冠攣縮が考えられている。本症例でもCDDPにより冠攣縮性狭心症が誘発された可能性が考えられた。長時間の冠攣縮により右冠動脈内で血流が鬱滞、血栓を形成し、急性心筋梗塞に至ったと考えられた。がん治療中の循環器疾患は、循環器内科と連携し、原疾患と循環器疾患を正確に評価し、評価に準じた優先順位で治療にあたるのが肝要である。

Owing to advances in cancer treatment, cardiovascular diseases are often associated with cancer therapy, and cardio-oncology is gaining attention in recent times. We report a case of acute myocardial infarction (AMI) secondary to recurrent coronary spastic angina (CSA) during concurrent chemoradiotherapy (CCRT) for cervical cancer. A 48-year-old G1P0 with a 20-year history of smoking 20 cigarettes per day received CCRT for diagnosis of cervical cancer (squamous cell carcinoma, stage IIIc1r [cT3bN1M0]). On the third day after the first course of cisplatin (CDDP), the patient experienced chest pain for a few seconds, which led to a high index of clinical suspicion for angina pectoris. Based on coronary angiography (CAG) and the acetylcholine stress test, she was diagnosed with CSA. CCRT was continued for management of advanced cervical cancer. The patient developed chest pain 5 days after the 4th CDDP cycle, and electrocardiography showed ST elevation. Emergency CAG revealed 100% right coronary artery stenosis, and the patient was diagnosed with AMI. No plaque or organic stenosis was observed in this region, and her symptoms rapidly improved with thrombus retrieval alone. Prolonged coronary spasm caused blood congestion in the area, with consequent thrombosis and MI. Collaboration between oncologists and cardiologists is important to share the prognosis and risk in patients with cardiovascular disease, who receive cancer therapy.

キーワード：シスプラチン、冠攣縮性狭心症、心筋梗塞、低マグネシウム血症、腫瘍循環器学

Key words: cisplatin, coronary spastic angina, myocardial infarction, hypomagnesemia, onco-cardiology

緒言

がん治療の進歩によりがん治療成績は向上しているが、治療中の心血管系合併症の発生や循環器疾患合併患

者への治療をする機会が増え、腫瘍循環器学が注目されている。がん治療における抗がん剤の副作用として、シスプラチン（CDDP）による腎毒性は広く知られているが、狭心症・心筋梗塞の報告は稀である。

今回、子宮頸癌に対する同時化学放射線療法 (concurrent chemoradiotherapy: CCRT) 中に、CDDP の副作用と考えられた反復する冠攣縮性狭心症と、引き続き急性心筋梗塞を発症した1例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例は48歳女性、1妊0産(30歳時に人工妊娠中絶)。既往歴は20代に甲状腺機能低下症がある。喫煙歴は20歳から40歳まで1日20本。

1年前より不正性器出血が持続し徐々に出血量が増量したため、近医産婦人科を受診、肉眼所見から進行子宮頸癌が疑われ、当科紹介となった。子宮頸部に径4cm大の腫瘤を認めた(図1A)。膣円蓋を超える前腔壁浸潤を認め、右側に骨盤壁に達する子宮傍組織浸潤、左側に骨盤壁に達しない子宮傍組織浸潤が疑われた。血清SCC値は22.5ng/mL(基準値1.5ng/mL以下)と異常高値であった。子宮頸部組織診squamous cell carcinoma, HPV-associatedであった(図1B)。骨盤部MRI検査で子宮頸部に径42mm大の腫瘍性病変と両側外腸骨リンパ節腫大を認めた。左側で頸部間質の欠損と腫瘤状の突出があり、左側子宮傍組織浸潤が疑われた。右側子宮傍組織浸潤は明らかではなかった。また、FDG-PET/CT検査で子宮頸部腫瘍と両側外腸骨リンパ節にFDG集積(SUV max 9.2)を認めた(図2)。以上より、子宮頸癌Ⅲc1r期(cT3bN1M0)、SCC, HPV-associatedと診断し、CCRT(CDDP 40mg/m²/week)を行う方針とし

た。

治療開始日より放射線療法とCDDP 1サイクル目を施行した(図3)。CDDP 1サイクル目day 4、数分間持続する胸部絞扼感・左肩放散痛の訴えがあり、心電図に変化はなく、狭心症を疑い、当院循環器内科にコンサルトした。心臓超音波検査では明らかな壁運動低下は認めなかった。胸部絞扼感・左肩放散痛の原因として、冠攣縮性狭心症が疑われた。CDDP 1サイクル目day 5、再び胸痛を認めたがニトログリセリン舌下錠(0.3mg)投与で改善した。連日胸痛を認め、狭心症発作の原因として、CDDPによる誘発が疑われた。原疾患が進行子宮頸癌であることから、その治療を優先しCDDPの併用は継続し、狭心症発作予防としてジルチアゼム塩酸塩錠(100mg)内服と貼付型ニトログリセリン製剤の使用を開始した。CDDP 2サイクル目day 1の投与中に5分間持続する胸部絞扼感を認めたが、自然に改善した。CDDP 2サイクル目day 4、循環器内科による冠動脈造影(Coronary angiography: CAG)およびアセチルコリン負荷試験を行った。CAGでは冠動脈に有意な狭窄は認めなかったが、アセチルコリン負荷試験で胸痛や左冠動脈spasmによるびまん性狭窄(90%)、心電図変化を認めたことから冠攣縮性狭心症と診断し、新たに硝酸イソソルビド(40mg)内服を開始した。CDDP 3サイクル目は、狭心症発作なく経過した。CDDP 4サイクル目day 5、胸痛を認めたが、ニトログリセリン舌下錠で改善した。CDDP 4サイクル目day 6、再び胸痛を認め、ニトログリセリン舌下錠、ニトログリセリン静注

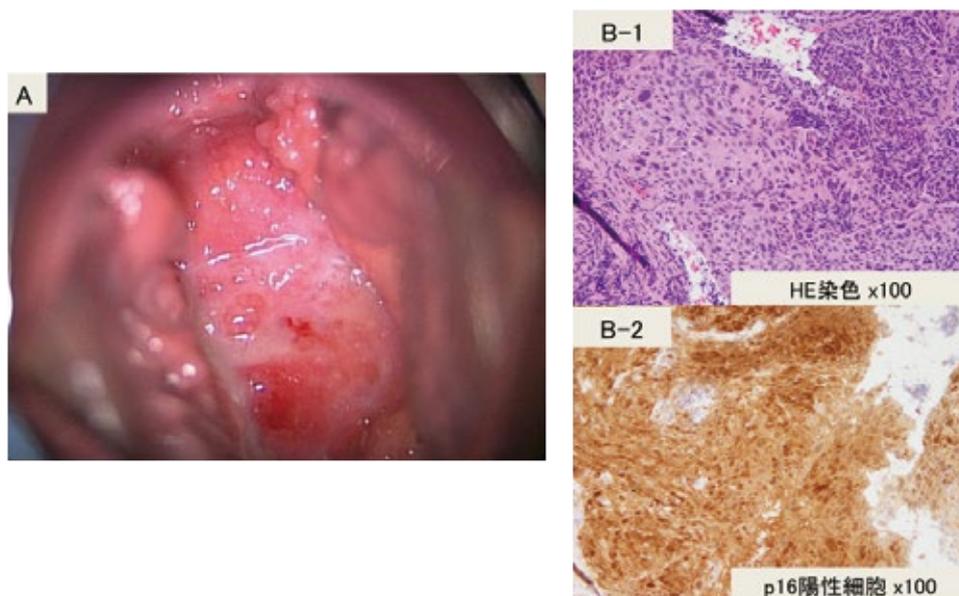


図1 初診時所見

- A. コルポスコピー：子宮頸部に径4cm大の腫瘤と膣円蓋を超える前腔壁浸潤を認めた
 B-1. 子宮頸部組織診 HE染色 ×100 squamous cell carcinoma : 核の大小不同を示し、細胞間橋を有する多角形細胞が胞巣状からシート状に増殖浸潤していた。角化は明らかではなく、非角化型の扁平上皮癌であった
 B-2. 子宮頸部組織診 免疫染色 p16 ×100 : 腫瘍細胞はp16にびまん性に陽性

で1時間改善せず、心電図でⅡ, Ⅲ, aVFでST上昇を認め(図4 A), 急性下壁心筋梗塞が疑われた。緊急で冠動脈造影検査(CAG)を施行, 右冠動脈#1に100%狭窄を認めた。血栓吸引療法ですみやかに症状は消失した(図4 B, 図4 C, 図4 D)。血栓吸引療法後, 血管内超音波法(intravascular ultrasound: IVUS)で右冠動脈内を観察したが, 器質的狭窄とプラークは認めなかった(図4 E)。CAG直前で陰性だった血清トロポニ

ンTがCAG後には2390ng/mLと上昇していた。CCRTを中断し, HCU管理とした。再発防止のため, ニコランジル(15mg), アスピリン(100mg), クロピドグレル硫酸塩(75mg)内服を開始した。新たな心筋梗塞の発症はなく, 循環動態は安定していたため, CDDP 4サイクル目day10(心筋梗塞発症4日後)よりRTを再開した。CDDP 3サイクル終了後に行った骨盤部MRI検査で病変は縮小するも残存していたため, 新たな心筋

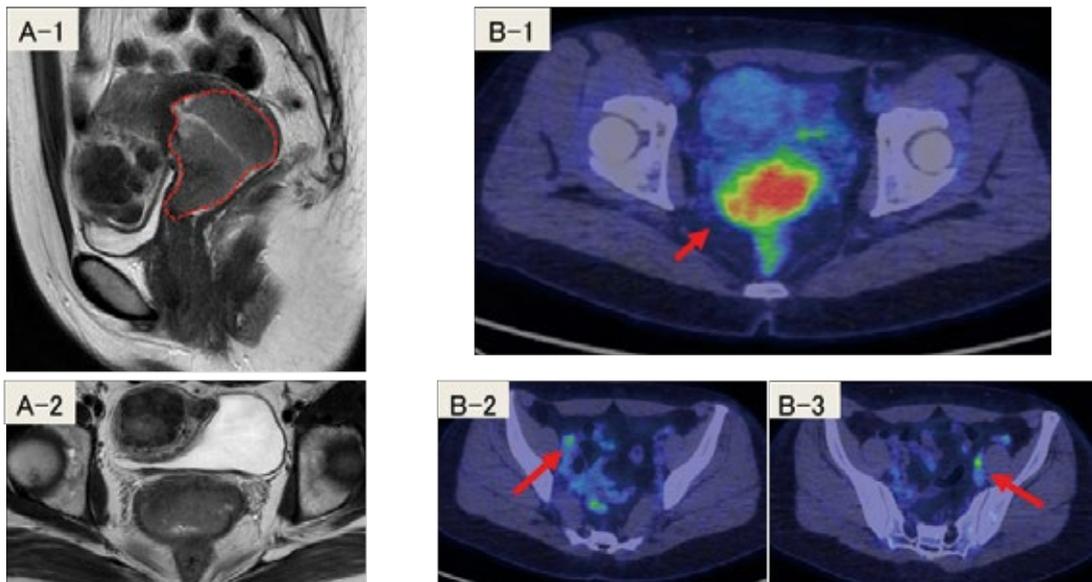


図2 初診時画像検査

骨盤部MRI検査

- A-1. T2WI sagittal
- A-2. T2WI axial

子宮頸部に長径42mm大の腫瘤を認めた。腹側で頸部を超え, 前腔壁の浸潤が認められるが, 腔壁下1/3には達していなかった。左側では, 頸部間質の欠損と腫瘤状の突出があり, 子宮傍組織浸潤を認めた。子宮体部には多発子宮筋腫が認められた

FDG-PET/CT検査

- B-1. 子宮頸部腫瘤にFDG集積 (SUV max 9.2) を認めた
- B-2. 右外腸骨リンパ節にFDGの集積を認めた
- B-3. 左外腸骨リンパ節にFDGの集積を認めた

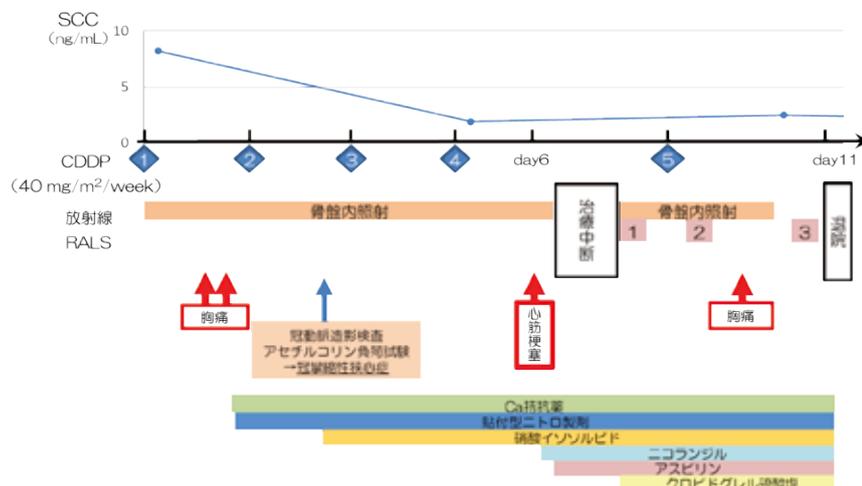


図3 治療経過

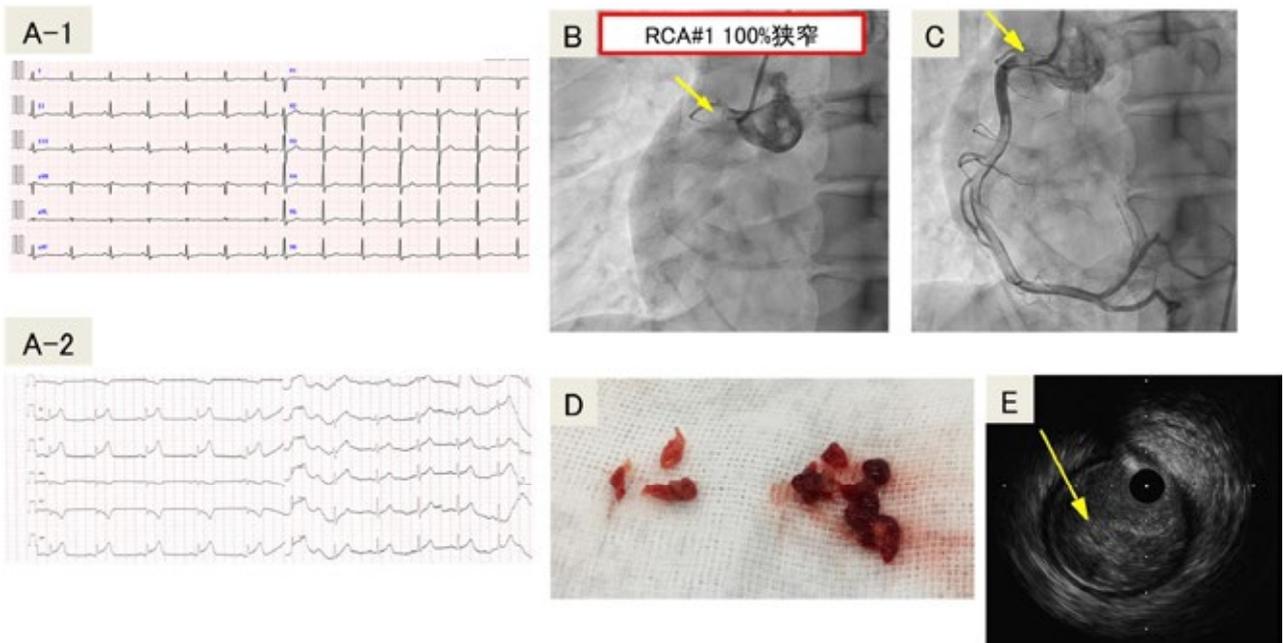


図4 胸痛時の心電図・冠動脈造影・血栓吸引療法・血管内超音波法

- A-1. 心電図 (通常時)
 A-2. 心電図 (胸痛時): II, III, aVFでST上昇
 B. 冠動脈造影 血栓吸引療法前: 右冠動脈#1 100%狭窄を認めた
 C. 冠動脈造影 血栓吸引療法後: 右冠動脈#1に再灌流を認めた
 D. 吸引血栓
 E. 血管内超音波法: 血栓は残っておらず, プラークもなかった

梗塞のリスクを説明した上でCDDPを併用することとした。CDDP 4サイクル目day16 (心筋梗塞発症10日後), CDDP 5サイクル目を施行した。CDDP 5サイクル目day3に施行した心臓超音波検査では下壁の心筋に虚血変化と壁運動低下, 心内膜輝度の上昇が認められた。CDDP 5サイクル目day5に胸痛を認めたが, ニトログリセリン舌下錠で改善した。CDDP 5サイクル目day10にCCRTを終了し, CDDP 5サイクル目day11に退院となった。

治療終了1か月後に施行した治療評価で血清SCCは陰性化し, 骨盤部MRI検査で子宮頸部病変の縮小, 骨盤内リンパ節腫大の消失を認めた。頸部細胞診はNILMで, 組織診は陰性であった。その後再発なく経過しており, 明らかな心機能低下, 新たな心筋梗塞の発症は認めていない。

考 案

がん治療中に発生する血管系合併症の多くは静脈性心血管イベントであり, 本症例のような動脈性心血管イベントは稀である。ドイツの調査では化学療法中に発生する重篤な動脈性心血管イベントの発生率は僅か0.3%と報告されている^{1) 2)}。

心毒性のある主な抗がん剤として, ドキソルビシン, プレオマイシン, シスプラチン, 5-フルオロウラシル, トラスツズマブなどが知られている。化学療法に関

連する心機能障害は, Type IとType IIに分けられる。Type Iは不可逆的な細胞損傷を引き起こし, アントラサイクリン系が代表である。Type IIは収縮力の低下・細胞の増殖停止・心筋破壊を引き起こし, それらは可逆的であり, トラスツズマブ系が代表である³⁾。CDDPはいずれにも属していないが, Type Iによる心毒性を増強させることが知られている。

CDDPによる狭心症・心筋梗塞は, von Willebrand因子 (von Willebrand factor: vWF) の増加による血管内皮障害, 低マグネシウム血症による冠攣縮により発生し, 動脈硬化性プラークではなく, 血栓塞栓によるものと考えられている⁴⁾。CDDPを含む化学療法では, 治療の過程でvWFが増加するが, 治療後数ヶ月以内に正常に戻ると報告されている²⁾。また低マグネシウム血症はCDDPによる近位尿管障害によって発生し, CDDPを含む化学療法後のその発生率は76-87%と報告されている⁵⁾。

CDDPによる心筋梗塞は血栓塞栓によるものと考えられているため, 血栓形成を促進させる可能性があるステント留置には注意が必要である⁶⁾。理論的には血栓吸引療法が適しており, 本症例でも血栓吸引療法で速やかに症状は改善した。これより, 本症例ではCDDPにより誘発された冠攣縮性狭心症が長時間持続し, 右冠動脈内で血流が鬱滞し, 血栓を形成したことで, 急性心筋梗塞に至ったと考えられた。

Czaykowski et al.の報告では、CDDPを含む化学療法を受けた患者271人中12.9%に心血管イベントを生じており、その77%は化学療法開始後2サイクル（6週間）以内に発生している⁷⁾。本症例では、CDDP 1サイクル目day 5, 6に胸痛が生じ、CDDP 4サイクル目day 6に心筋梗塞を発症した。本症例からもCDDPによる心血管イベントは比較的早期に発生するものと考えられる。

化学療法中の心血管イベントを予防するためには、事前に危険因子を確認することが必要と考える。年齢、性別（女性>男性）、心血管疾患の既往歴、低カリウム・低マグネシウム血症など電解質不均衡、心毒性薬の同時投与、アントラサイクリン系化学療法の治療歴、縦郭放射線療法治療歴などが危険因子とされている⁸⁾。また、Onco-cardiologyガイドラインで心毒性を有する薬物療法を使用する際には、使用開始直前・治療中（3～6か月毎）・治療終了後（1年目）に定期的な心臓評価が推奨されている⁹⁾。本症例では診断はされていなかったものの、以前より胸痛の自覚症状があり、冠攣縮性狭心症を罹患していたものと考えられた。治療の開始前に心疾患に関する問診や検査をより詳細に行うことで、化学療法中の心血管イベントの予防に繋がる可能性がある。また本症例では、CDDPの使用に際し治療中の血清マグネシウム値を測定していなかった。当科ではCDDP投与時、腎保護の目的で硫酸マグネシウム 8mEqを含むハイドレーションを行っている。しかし、本症例では冠攣縮による心筋梗塞を発症していることから、低マグネシウム血症であった可能性がある。マグネシウムを含むハイドレーション施行下で56.3%の患者に低マグネシウム血症が発現したと報告がある¹⁰⁾。規定量の補充だけでなく血清マグネシウム測定に基づいて補充を行うことで、低マグネシウム血症を避け、冠攣縮による心筋梗塞の予防ができた可能性がある。

化学療法中に心血管イベントを始めとする有害事象が生じた際には、治療強度と予後などを踏まえた治療方針の再検討が重要である。本邦の子宮頸癌治療ガイドライン2022年版では、T3b以上の局所進行子宮頸癌の治療としてCCRTが原則とされている¹¹⁾。FIGO2008の子宮頸癌ⅢB期に対するメタアナリシスにおいても、放射線療法単独よりもCCRTの方が無病生存期間および全生存期間を有意に改善している¹²⁾。本症例はT3bで径4 cm大と大きな腫瘍であり、骨盤リンパ節転移のある進行癌であった。治療開始直後に冠攣縮性狭心症の診断となったが、循環器内科と連携し、CDDP投与を含む治療を継続した。これは狭心症発作に対する予防法があり、かつ狭心症発作よりも原疾患の進行の方が予後に影響すると判断したためである。冠攣縮を繰り返すことで心筋梗塞に至ることは予想できていなかった。しかし、循環器内科との連携が迅速であったため、すみやかに血栓吸引療法

を行うことができ、心機能低下は認めなかった。心筋梗塞発症後も子宮頸部病変の残存があったため、子宮頸癌の予後と新たな心筋梗塞の発症のリスクについて当科と循環器内科で検討した。心筋梗塞の新たな発症に対する予防として抗血小板薬を新たに開始し、患者・家族に説明の上、CDDPの継続を選択した。心血管イベントは重篤な有害事象であるが、安易に治療強度を下げることは治療効果が低下する可能性がある。原疾患の予後と心疾患の病状を勘案し、治療法を選択することが重要である。

結 語

子宮頸癌ⅢC1r期に対するCCRT中にCDDPの副作用と考えられる反復する冠攣縮性狭心症から急性心筋梗塞を発症した1例を経験した。発症時、速やかに循環器内科と連携し治療にあたったことで、CDDPを継続することが可能であった。一方で、心血管イベントが発生し得る可能性を考えた問診や検査、治療中の血清マグネシウム値の測定などを行うことで予防できた可能性もある。がん治療中の循環器疾患は、原疾患の予後と心疾患の病状を循環器内科と共に検討し、それらのリスクを患者・家族に説明した上で治療にあたることが肝要である。

文 献

- 1) Dieckmann KP, Gerl A, Witt J, Hartmann JT; German Testicular Cancer Study Group. Myocardial infarction and other major vascular events during chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 1607-1611.
- 2) Dieckmann KP, Struss WJ, Budde U. Evidence for acute vascular toxicity of cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell tumour. *Anticancer Res* 2011; 31: 4501-4505.
- 3) Hanchate LP, Sharma SR, Madyalkar S. Cisplatin induced acute myocardial infarction and dyslipidemia. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: OD05-OD07.
- 4) Rao AS, Kumar R, Narayanan GS. A rare case of cisplatin-induced acute myocardial infarction in a patient receiving chemoradiation for lung cancer. *J Cancer Res Ther* 2015; 11: 983-985.
- 5) Içli F, Karaoğuz H, Dinçol D, Demirkazık A, Günel N, Karaoğuz R, Uner A. Severe vascular toxicity associated with cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1993; 72: 587-593.
- 6) Ito D, Shiraishi J, Nakamura T, Maruyama N, Iwamura Y, Hashimoto S, Kimura M, Matsui A, Yokoi H, Arihara M, Irie H, Hyogo M, Shima T,

- Kohno Y, Matsumuro A, Sawada T, Matsubara H. Primary percutaneous coronary intervention and intravascular ultrasound imaging for coronary thrombosis after cisplatin-based chemotherapy. *Heart Vessels* 2012; 27: 634-638.
- 7) Czaykowski PM, Moore MJ, Tannock IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol* 1998; 160: 2021-2024.
- 8) Csapo M, Lazar L. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: pathophysiology and prevention. *Clujul Med* 2014; 87: 135-142.
- 9) 公益社団法人日本臨床腫瘍学会, 一般社団法人日本腫瘍循環器学会編. *Onco-cadiologyガイドライン*. 東京: 南江堂, 2023; 68-72.
- 10) 山本泰大, 渡辺員支, 松下宏, 築山郁人, 松浦克彦, 若槻明彦. 子宮頸がんに対するシスプラチン単剤投与による低マグネシウム血症の発現率調査. *薬誌* 2017; 137: 79-82.
- 11) 公益社団法人日本婦人科腫瘍学会編. *子宮頸癌治療ガイドライン2022年版*. 東京: 金原出版, 2022; 119-122, 134-137.
- 12) Shrivastava S, Mahantshetty U, Engineer R, Chopra S, Hawaldar R, Hande V, Kerkar RA, Maheshwari A, Shylasree TS, Ghosh J, Bajpai J, Gurram L, Gulia S, Gupta S; Gynecologic Disease Management Group. Cisplatin chemoradiotherapy vs radiotherapy in FIGO Stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 506-513.

【連絡先】

岡 眞萌
高知大学産科婦人科学講座
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1
電話: 088-880-2383 FAX: 088-880-2384
E-mail: k44069670@kochi-u.ac.jp