

T細胞性急性リンパ性白血病の寛解導入療法中に 血栓性肺塞栓症を発症しアピキサバンを使用した14歳女児例

日本赤十字社和歌山医療センター 小児科部

深尾 大輔, 濱畑 啓悟, 水野 真介, 堀 六希, 額田 貴之, 杉峰 啓憲,
平海 良美, 横山 宏司, 池田 由香, 原 茂登, 吉田 晃

索引用語：急性リンパ性白血病, 肺塞栓症, 直接経口抗凝固薬, アピキサバン

要 旨

T細胞性急性リンパ性白血病の化学療法に伴う肺塞栓症を合併した14歳女児例を経験した。T細胞性リンパ性白血病の寛解導入療法開始後、31日目に胸痛と呼吸障害を訴えた。造影CTで両側の肺動脈下葉枝に血栓を認め、肺シンチグラフィーで右下肺に取り込み低下を認め、血栓性肺塞栓症と診断した。ヘパリン・ワルファリンで治療開始したが、続く早期強化療法中にPT-INRのコントロールが困難となり、ヘパリンのみの抗凝固療法に切り替えた。ワルファリンは複数の抗がん剤と相互作用があり、化学療法を継続する上でワルファリンの使用は困難と判断し、早期強化療法終了後から直接経口抗凝固薬であるアピキサバンを導入した。その後の経過は良好で症状の再燃や出血症状は認めなかった。化学療法中の肺塞栓症・深部静脈血栓症に対し、抗がん剤との相互作用のない直接経口抗凝固薬は有用であると考えられる。

はじめに

急性リンパ性白血病(ALL)は、小児がんの中で最も頻度の高い疾患であり、T細胞性ALLは小児ALLの10-15%を占める。成人悪性腫瘍患者では、血栓症のリスクは4~7倍増加しており、合併する血栓症は、深部静脈血栓症や動脈塞栓症、非細菌性血栓性心内膜炎、肺塞栓症など多岐にわたる。悪性腫瘍に血栓症を合併する原因として、化学療法や手術、カテーテル留置といった治療に関するものや、凝固系の活性化といったメカニズムも考えられている。小児においても、ALLは小児悪性腫瘍の中で最

も血栓症を合併しやすいとされ、治療中の血栓症合併率は5.2%ほどであり、特に寛解導入療法中の合併は他の治療コースに比べて多いと報告されている¹⁾。

肺塞栓症・深部静脈血栓症に対する治療は、かつてはヘパリンおよびワルファリンが唯一の方法とされていたが、近年直接経口抗凝固薬(DOAC)であるリバロキサバンやアピキサバンなどがワルファリンの代替薬として推奨されるようになった。これらの薬剤は2014年以降わが国でも保険認可されている。

本症例では、化学療法中に合併した肺塞栓症・血栓症に対しDOACの1つであるアピキサバンを使用したため経過を報告する。

症 例

症例は14歳女児。特記すべき既往歴や家族歴はなし。1週間続く発熱と食欲低下を主訴に

(平成30年11月2日受付)(平成31年1月15日受理)
連絡先：(〒640-8558)

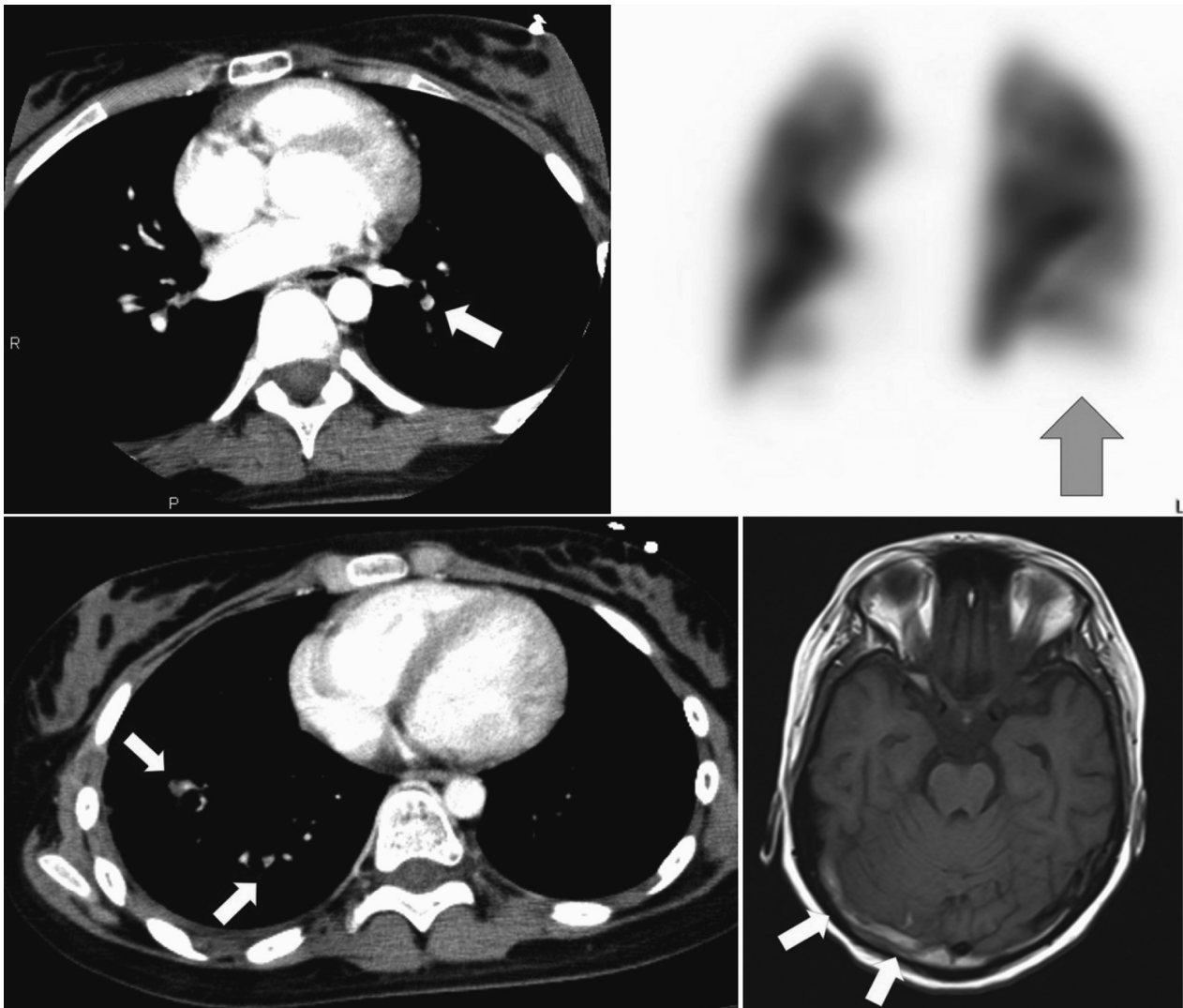
和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
小児科部

深尾 大輔

近医を受診し、血液検査でヘモグロビン 7.5 g/dl の貧血を認め、当院へ紹介された。来院時の血液検査は、白血球数 $1500/\mu\text{l}$ であり、芽球を 35.0% 認めた。ヘモグロビン 5.6 g/dl と著明な貧血を認め、血小板数 $18.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。身体所見は、両側頸部のリンパ節腫脹を認めるのみで、肝脾腫は認めなかった。骨髄検査で 67.4% のリンパ芽球を認め、フローサイトメトリーで CD2, cyCD3, CD5, CD7, CD33, CD34 が陽性であり、T細胞性急性リンパ性白血病と診断した。日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) のプロトコールに準じて化学療法を開始した。化学療法への反応性は良好であり、治療開始 15 日目には寛解を認めたが、倦怠感・嘔気が強く、臥床したまま

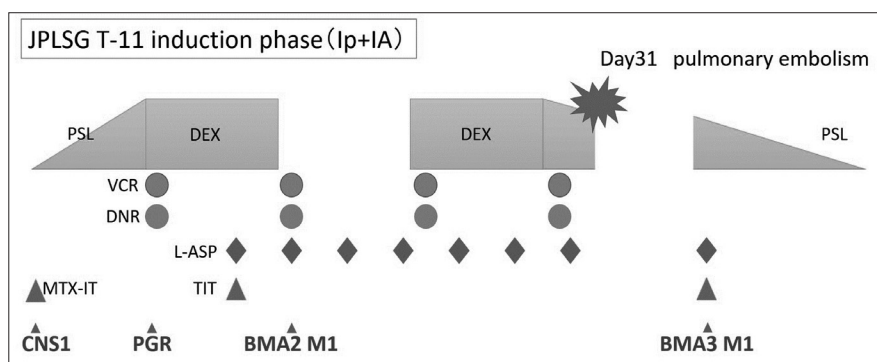
の生活が続いていた。

治療開始後 31 日目に胸痛と呼吸苦を訴えた。胸部造影 CT で両側の肺動脈下行枝に血栓とすりガラス陰影を認め、肺血流シンチグラフィで右下肺野の核種の取り込み低下を認めた。他部位の血栓症確認のため画像検索したところ、頭部 MRI で右 S 状静脈洞から内頸静脈にも血栓を認めた (図 1)。腹部造影 CT・心臓超音波検査・上下肢静脈超音波検査では血栓は認めなかった。肺塞栓症・深部静脈血栓症の急性期治療として、ヘパリンの持続静脈注射とワルファリンの内服を開始し、症状はすぐに改善した。肺塞栓発症後治療を中断していたが 4 日後に寛解導入療法を再開し、その後は大きな有害事象はなく寛解導入を終了した (図 2)。血栓症の



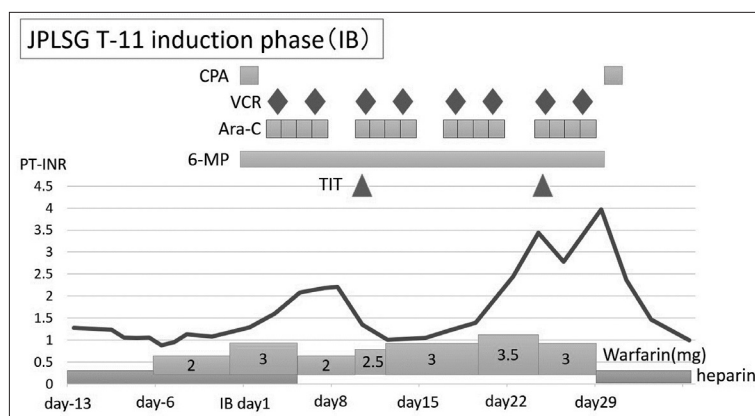
【図 1】胸痛時の画像検査

左上・左下：造影 CT，右上：肺血流シンチグラフィ，右下：頭部 MRI



【図2】寛解導入療法の経過

PSL：プレドニソロン，DEX：デキサメタゾン，VCR：ビンクリスチン，DNR：ダイノルビシン，L-asp：L-アスパラギナーゼ，MTX：メソトレキセート，IT：髄腔注射（TIT：3者髄腔注射），CNS1：中枢神経系に芽球なし，PGR：プレドニン初期治療反応良好，BMA：骨髄穿刺（M1：芽球5%未満）



【図3】早期強化療法の経過

CPA：シクロホスファミド，VCR：ビンクリスチン，AraC：シタラビン，6-MP：6-メルカプトプリン

原因検索として、プロテイン C/S・抗リン脂質抗体・膠原病の検査を行ったが異常は認めなかった。

ワルファリン開始後、PT-INR が 1.5 前後に安定したところでヘパリンを終了し、次コースである早期強化療法を開始した。化学療法開始後、PT-INR の動きにあわせてワルファリンの内服量を増減したがコントロールがつかず、出血症状はなかったが、治療開始 29 日目にワルファリンを終了し、ヘパリン持続点滴に変更した。ワルファリンは複数の抗がん剤と相互作用があり、化学療法を継続していく上で安全にワルファリンによる抗凝固療法を継続することは困難と考えられたため、早期強化療法終了後からアピキサバン 10mg 分 2 内服を開始した。その後の経過は良好で、血栓症の再燃や出血症状

は認めなかった（図 3）。

退院時の胸部 CT では一部癒痕化を認めるも、すりガラス陰影は改善し、肺血流シンチグラフィでは取り込み低下の改善はなかったが、増悪も認めなかった。また頭部 MRI で右 S 状静脈洞から内頸静脈に認めていた血栓は不明瞭となっていた。退院後 3 か月にアピキサバンを終了したが胸痛や呼吸苦は訴えておらず、現在も維持療法を継続中である。

考 察

小児悪性腫瘍の中で、ALL は最も血栓症を合併しやすいとされており、治療中の血栓症合併率は 5.2%ほどと言われる。これは一般小児の血栓症発症率 0.001%に比べて非常に多い。

しかし、悪性腫瘍に関連する血栓症の病態は完全には明らかになっていない。悪性腫瘍が凝固系を活性化する分子メカニズムは徐々に明らかになっており、サイトカインや凝固因子を通じて直接あるいは間接的に凝固能が亢進され血栓形成に関与すると報告されている。その他、カテーテルなどの血管内留置により血栓形成が誘発されることや、化学療法に使用されるステロイドや抗腫瘍薬にも凝固能を亢進させる働きがあることも原因であると考えられる。化学療法においては、特に寛解導入中が多く、原疾患の活動性が残っていることや、他の治療コースに比べて治療強度が強く、デキサメサゾン・L-アスパラギナーゼ・アントラサイクリンなど血栓形成のリスクとなるといわれる薬剤を使用することが原因と考えられている^{1,2)}。本症例ではこれらに加えて、倦怠感による長期臥床も血栓形成を助長したと考えられる。

肺塞栓症の治療は、日本循環器学会が中心になり2009年に「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療に関するガイドライン(2009年改訂版)」が発表されている。抗凝固療法として、初期治療として未分画ヘパリンを投与し、長期治療としてワルファリンを投与するのが一般的であった。しかしその後、2012年にアメリカ胸部専門医学会から、また2014年にヨーロッパ心臓病学会からあらたにガイドラインが発表され、DOACによる抗凝固療法が推奨されるようになった³⁾。

ワルファリンは相互作用を示す薬剤が多い。本症例のようなALL治療に使用される薬剤の中で相互作用があるものは、ステロイド(PSL, DEX)、シクロホスファミド(CPA)、メルカプトプリン(6-MP)、メソトレキサート(MTX)、エトポシド(VP-16)など多岐にわたる。また、相互作用のみでなく、化学療法による食欲低下に伴うビタミンK摂取低下や、抗生剤投与による腸内細菌叢死滅に伴うビタミンK低下もワルファリン過剰の原因となりうる。そのため悪性腫瘍患者のワルファリン併用は調整に難渋する

ことがある。

DOACはトロンビンやXa因子を選択的に阻害することで抗凝固作用を示すため、食事による影響が少なく、服用後速やかに効果が発現する。生体内の凝固反応は、①活性化第VIIa因子が組織因子と複合体を形成する(初期トロンビン)、②初期トロンビンによって血小板や凝固因子が活性化され、第X因子活性化複合体(Xase)を形成し、大量のXaを産生する、③XaはVaとプロトロンビナーゼ複合体を形成し、プロトロンビンから膨大なトロンビンを産生する、④トロンビンはフィードバックし、さらに大量のXa、トロンビンを生成する、という流れで血栓形成する。本症例で使用したアピキサバンはXa因子阻害剤にあたり、③のプロトロンビナーゼ複合体を阻害することで、トロンビン産生を阻害し、抗凝固効果を発揮する⁴⁾。DOACはワルファリンと比較して相互作用を示す薬剤は少なく、モニタリングによる用量調節が不要であるため、悪性腫瘍患者の管理が容易になるといわれる。成人での試験ではあるが、悪性腫瘍関連静脈血栓塞栓症患者に対してアピキサバンを使用した試験で、活動性悪性腫瘍患者でも悪性腫瘍既往歴を有する患者でも、6ヶ月間の従来治療群(エノキサパリン+ワルファリン)と比較して、アピキサバン群で静脈血栓塞栓症再発も大出血発生も低率であり、アピキサバンでの治療が有効かつ安全であることが示唆された⁵⁾。

一方で、DOACは小児で使用されることは少ない。静脈血栓塞栓症は小児において成人に比し稀であり、使用データの蓄積にはまだ時間を要する。また、小児、特に新生児から低年齢期にみられる凝固系の発達上の特徴から、低年齢期には成人とは抗凝固剤の薬物動態および薬力学の相違がある可能性がある。現在様々なDOACで小児に対する臨床試験が行われており、特にアピキサバンではカテーテル留置や化学療法中の患児に対する試験も行われている⁶⁾。本症例では、従来のヘパリン・ワルファリンで

は安全に化学療法を継続することが困難であると考え、また患児が成人とかわらぬ体格であったためアピキサバンを使用した。あくまで小児の肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症に対し現在推奨される治療はヘパリンとワルファリンである。しかし、化学療法中の肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症に対し、抗がん剤との相互作用のないDOACは有用であると考えられる。今後の臨床試験や症例の蓄積が望まれる。

6) Erika von Vajna, Ruhaniyah Alam, Tsz-Yin So, Current Clinical Trials on the Use of Direct Oral Anticoagulants in the Pediatric Population. *Cardiol Ther* 2016 ; 5 : 19-41

引用文献

- 1) Vanesa Caruso, Licia Iacoviello, Augusto Di Castelnuovo, et al, Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia : a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood* 2006 ; 108 : 2216-2222
- 2) Tuckuviene R, Ranta S, Albertsen BK, et al, Prospective study of thromboembolism in 1038 children with acute lymphoblastic leukemia : a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO) study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015 ; 14 : 485-494
- 3) 荻原義人, 山田典一, VTEガイドライン update2016. *医学のあゆみ* 2016 ; 257(7) : 763-768
- 4) 櫻井まみ, 伊勢雄也, 片山志郎, 直接経口抗凝固薬(DOAC)の特徴と使い分け. *日医大医会誌* 2018 ; 14(3) : 113-120
- 5) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al, Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients : results from the AMPLIFY trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015 ; 13 : 2187-2191

Key words ; acute lymphoblastic leukemia, pulmonary embolism, direct oral anticoagulants, apixaban

Efficacy of Direct oral anticoagulant for the anticoagulation therapy in 14-year-old girl with pulmonary embolism during chemotherapy for T-ALL.

Daisuke Fukao, Keigo Hamahata, Shinsuke Mizuno, Mutsuki Hori, Takayuki Nukada, Yoshinori Sugimine, Yoshimi Hiraumi, Koji Yokoyama, Yuka Ikeda, Shigeto Hara, Akira Yoshida

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

Abstract

A 14-year-old girl complicated of pulmonary embolism during chemotherapy of T-cell acute lymphocytic leukemia. She felt chest pain and respiratory distress on the 31st day of induction therapy of T-ALL. A chest contrast CT revealed thrombi in lower lobe branches of the both pulmonary arteries. Lung perfusion scintigraphy showed a perfusion defect in lower lobe of the right lung. Diagnosing pulmonary embolism, we started anti-coagulant treatment with heparin and warfarin. But in early consolidation therapy, we decided to stop warfarin because of difficulty in controlling PT-INR, in addition, because warfarin has interaction with several anti-cancer drugs. We started apixaban instead, for anti-coagulant therapy. Clinical course after starting apixaban was good. Direct oral coagulants, which have no interaction with anti-cancer drugs, are considered useful for pulmonary embolism during chemotherapy.