

総説

がん性心タンポナーデ
心膜ドレナージからさらに生存期間が延長Neoplastic Cardiac Tamponade :
Survival Benefit with Pericardial Drainage大倉 裕二
Yuji OKURA

要 旨

進行癌患者にまれに合併するがん性心膜炎は予後が悪い。特に心タンポナーデを発症すると、無治療の場合、数日で死に至る。心膜穿刺とドレナージは、症状を緩和し、数か月の延命効果があるが、所詮はその場しのぎと考えられてきた。しかし、当院では先人達の努力で国内屈指の症例が蓄積され、近年これらの解析により新知見が発信されている。例えば、心タンポナーデ症例は肺がんと乳がんと血液がんでは患者背景や経過に大きな違いがあった。心膜転移の予防や治療や看護に役立てて欲しい。肺がんでは、心膜穿刺後も予後が厳しいと考えられてきたが、化学療法が導入された群で、数か月の延命効果を認めた。従来、ハイリスクで場当たりの治療と思われていた心膜ドレナージは、化学療法の進歩とともに、さらなる治療機会を確保する役割を担うことになった。

■はじめに

がんが心嚢（または心膜腔）に達すると心嚢液が増加する。初期は無症状であるが、次第に心嚢液が増え、右心室が圧迫され循環障害が現れる。すると患者は身の置き所のない倦怠感に苦しむようになる。これが心タンポナーデであり、心嚢液を取り除かないと循環不全で死に至る。薬剤は全く効かないが、心膜穿刺で心嚢液を体外に排出すると立ち所に軽快するため、心膜穿刺は他の如何なる循環器治療よりも患者から感謝される。

■心嚢と心嚢液

心嚢は、心臓の表面を覆う臓側心膜と、胸膜と接する壁側心膜からできていて、その上縁は結合織が心臓と大血管を強固に結び付けている。心嚢液は、動く心臓と、動かない周辺臓器との摩擦を減らす緩衝液であり健常人で15～50mL溜まっている。中皮で産生されリンパで心嚢から出てゆくが、縦隔リンパ節転移がおきると逆行性に心膜転移がおきる。

■心膜炎と心タンポナーデ

ウイルスや細菌感染、心筋梗塞後、自己免疫性疾患、尿毒症などにより心嚢液が増えることがある。胸痛や炎症反応を伴うと心膜炎と診断される。心膜炎の80～90%は特発性（原因不明、一部はウイルス性）で、がんによるものは5～7%程度である。

がんによる心嚢液貯留の多くは、胸痛は伴わず炎症反応も乏しい。心タンポナーデになってはじめて気づかれることも多い。心エコーで心臓を全周性に取り巻くほど心嚢液が貯留している患者のうち、がんによるものは10～20%程度である¹⁾。

当院では、がんの心膜浸潤や放射線照射により心嚢液が増加するケースが多い²⁾。

心嚢液が500mL程度に増え、右心室を圧迫するようになると心タンポナーデになる。当院ではがん性心膜炎から心タンポナーデに至るケースがほとんどであるが、救命救急センターでは、心破裂、上行大動脈解離、冠動脈穿孔などによる症例も認める。

新潟県立がんセンター新潟病院 内科（循環器内科）

Key words : がん性心膜炎 (neoplastic pericarditis), 心嚢液 (pericardial effusion), 心膜穿刺 (pericardiocentesis), 心膜ドレナージ (pericardial drainage), 心タンポナーデ (cardiac tamponade)

■がん性心タンポナーデの症状

背景となるがんの症状に、呼吸困難、倦怠感、不穏が合併し前景に現れる。

■がん性心タンポナーデの臨床所見

理学的所見では頻回呼吸、頸静脈の怒張、低血圧、奇脈などが、心電図では低電位と電氣的交互脈などが、胸部単純X線撮影では心拡大が、生化学検査では灌流障害による肝機能、腎機能障害が認められる。心エコー所見が重要で診断が確定する。(後述)

■心膜穿刺の実際

New England Journal of Medicineのホームページで動画が閲覧できる³⁾。動画では心窩部または胸骨左縁からの穿刺を推奨しているが、肝臓が邪魔になることが多く、穿刺針を深く刺さなければならないため、実際には心尖部から穿刺することがほとんどである。多孔ピッグテールカテーテル (8.3 French, 40cm, C-PCS-830-LOCK[®]) を含むLock Pericardiocentesisセットを使用し、セルジンガー法でカテーテルを心膜腔内に留置したらSB VAC[®] (携帯用低圧持続吸引器) に繋ぐ。初回穿刺時に貯留液は全て抜ききる。胸水穿刺時に再膨張性肺水腫の予防のために1日の排液量が制限されるが、心膜穿刺では制限はない。持続吸引するとカテーテルが詰まることが多いため、30分程度排液させたらヘパリン液3mL (30単位含有) でカテーテルをヘパリンロックする。

穿刺後は直ちに心エコーで心嚢液が減少し、心機能が回復したことを確認する。胸部単純X線撮影でカテーテルの位置および気胸の無いことを確認する。左側胸水のある患者の心膜穿刺では、穿刺時に胸水が引けてくる。これを心嚢液と勘違いしたまま手技を進めると、カテーテルが胸腔に誤って留置され、やり直しになるので注意が必要である。

■心膜穿刺のリスク

背景となるがん、腫瘍随伴症候群、および心タンポナーデによるリスクに加え、穿刺の手技に関連したリスクがある。不整脈、心筋穿孔、気胸、内胸動脈または冠動脈損傷、腹膜穿孔、肝臓・胃・横隔膜の損傷が1%程度の確率でおき、最悪の場合、死亡する。心膜穿刺が失敗し、心嚢液が他の方法でも除去されない場合、数日で死亡する。

患者への説明では、循環器内科医が初対面で厳しい話をしなければならないため、患者が信頼を寄せている主治医にも予め説明をしてもらっている。しかし、説明は個々の経験則に委ねられており、データに基づいていなかった。このことが後に当院でのまとめを行うきっかけとなった。

■診断的 (diagnostic) か 治療的 (therapeutic) か

心膜穿刺には手技上のリスクがあるため、無症状のがん患者には行わない。前述の症状と臨床所見が現れてから治療的心膜穿刺を行う⁴⁾。心エコーで心嚢液を認めても無症状であれば、再検査のタイミングを決めた上で、主治医に経過観察をしてもらっている。診断的穿刺が必要であれば応じるが依頼はほとんどない。

ただしリスクだけが保留の理由ではない。がん患者に心嚢液を認めても、心膜浸潤によるものは3割程度で、多くは、放射線性心膜炎や腎不全や心不全など、その他の原因でおきていることが知られているからである⁵⁾。心嚢液を調べるまでも無く、臨床経過やPET-CTから原因が推定できることが多い。がん以外の原因であれば心タンポナーデにはまず至らないことを当院の先生方はよく知っている。

心エコーで全周性の心嚢液貯留、右室の拡張障害、および下大静脈の拡大と呼吸変動の低下が揃うと、心タンポナーデと診断している。こうなると大抵の患者で症状があるため、心膜穿刺は治療的であり、手技上のリスクがある程度許容される。

■最新のガイドラインではどう扱われているか

以下は欧州心臓病学会 (ESC) から2015年8月に発表された心膜疾患ガイドラインからの抜粋である⁶⁾。括弧内に推奨レベルclass I-III, エビデンスレベルA-Cを記した。推奨レベルclass IIは推奨, IIaは考慮すべき, IIbは考慮しても良い, IIIは勧められないを、それぞれ意味している。エビデンスレベルBは1件の無作為化臨床試験か、非無作為化臨床試験の結果に基づいているという意味、エビデンスレベルCは専門家の意見やより小さな研究や登録に基づいているという意味である。

当院や日本の実情に合っていない記載もあるので注意がいる。

心タンポナーデの患者に対し、症状の緩和とがん性心膜炎の診断の確定のために心膜穿刺を推奨する。(class I, B)

がん性心膜炎の診断の確定のために心膜穿刺を推奨する。(class I, B)

がん性心膜炎の診断の確定のために心膜生検を考慮すべきである。(class IIa, B)

悪性か良性かの鑑別に心嚢液の腫瘍マーカーの測定を考慮すべきである。(class IIa, B)

がん性心膜炎患者に対し抗がん剤の全身投与を推奨する。(class I, B)

がん性心嚢液の再貯留を防いだり、心嚢に抗がん

剤を投与したりするために心嚢ドレナージの継続を推奨する。(class I, B)

がん性心嚢液の再貯留の予防のために、抗がん剤の心嚢への投与を考慮すべきである。(class IIa, B)

肺がんのがん性心膜炎にはシスプラチンを、乳がんのがん性心膜炎にはチオテパ(本邦では販売中止)の心嚢内投与を考慮すべきである。(class IIa, B)

リンパ腫などでは放射線治療を考慮すべきである。(class IIa, B)

心膜穿刺がうまくいかなかった場合は、心膜切開術を考慮すべきである。(class IIa, B)

がん性心嚢液の再貯留の予防のために経皮的バルーン心膜切開術を考慮しても良い(class IIb, B)

がん性心嚢液の再貯留の予防のためにミニ開胸術による心膜開窓術を考慮しても良い(class IIb, B)

心膜への転移に対して治療を行う際には、治療による播種、予後、生活の質を考慮すべきである。(class IIa, C)

■心膜穿刺後

心膜穿刺のみでは約60%に心嚢液の再貯留がみられる⁷⁾。心膜ドレナージは細胞診の結果が出るまで3~4日留置し毎朝30分間の排液を行う。刺入部から胸水が漏出することがある。24時間で20mL以下の排液になった時点で抜去する。

再貯留の予防のために抗がん剤の全身投与を行う。すでに化学療法を受けている患者では、新たなレジメンが検討される。

■抗がん剤の心嚢投与

硬化療法とも呼ばれる。心嚢液の再貯留を予防するために、心嚢に薬物を注入し癒着により心嚢腔のスペースを消す。硬化療法が心膜ドレナージより優れているというエビデンスはない。ESCガイドラインやUpToDateでは、肺がんにはプレオマイシンかシスプラチン、乳がんにはチオテパかシスプラチンが推奨されている^{6) 8)}。カテーテルより注入したらヘパリンロックの後30分毎に体位を変えさせる。

プレオマイシン15mg+生理食塩水20mL心嚢投与追加投与の際は10mg 48時間毎
または
シスプラチン10mg/20mL心嚢投与24時間毎 1-5日間

注入後に胸痛、発熱、感染などの合併症があると言われているがあまり経験しない。排液量が24時間で20mL以下になったら、注入をやめてドレナージを抜去する。心膜が硬くなるため心臓の拡張機能障害がおきる。長期生存例では心拍出量低下、うっ血肝、および下腿浮腫などの拡張不全が問題になる⁹⁾。

■当院のデータ

当院では22年間で113例のがん性心タンポナーデ症例が心膜ドレナージを施行している。平成27年春まで3年半勤務された高山亜美先生が症例をまとめて報告をしている¹⁰⁾。

① 発症率 (表)

がん登録された患者数に占める割合で示すと、肺がん0.9%、乳がん0.4%、造血器がん0.2%だった。がん性心タンポナーデを発症しても当院を受診しなければカウントされないで、真の発症率ももっと高いのかもしれない。

② 患者背景

症例数の多かった肺がんと乳がんでは、患者背景に差があることに気付いた。性別では肺がんは男性が多く、乳がんは全部女性だった。がんと診断された年齢は、肺がんは中年期の最後のほうで、乳がんは最初のほうだった。がんと診断されたときのステージは、肺がんはかなり進行していて、乳がんは早期だった。心タンポナーデを発症した年齢は、肺がんは中年期の最後のほうで、乳がんは真ん中くらいだった。

③ がんと診断されてから、心タンポナーデを発症するまでの時間

がんと診断されて1年もたたずに心タンポナーデを発症する肺がんに対して、乳がんは5年ほど経って発症していた。

がん性心タンポナーデ患者に限って言えば、おおよその患者像が浮かび上がってくる。肺がんでは退職前後の男性が、がん告知後に心の整理もつかないうちに発症する。乳がんでは数年間闘病しながら、子育てを終えた女性が、或いは会社で働き盛りの女性が、いつかはと覚悟をしていた中で発症する。

④ 心膜穿刺

初回の排液量は平均524 mL (50-1250 mL) で、安静時の呼吸困難、血圧低下、頰脈、冷汗、全身倦怠感は全例で軽快した。脈圧の増加は 9.9 ± 1.6 mmHg (平均±標準誤差)、心拍数の低下は 9.2 ± 1.8 /分 (平均±標準誤差) だった。

113例中108例(96%)で血性心嚢液、108例(96%)でclass V、101例(89%)で96時間までドレナージを留置、65例(58%)でシスプラチンまたはプレオマイシンを注入、64例(57%)が1週間以内に退院し、49例(43%)が全身化学療法のため入院を継続した。

⑤ 心膜穿刺後の予後

心膜穿刺後の生存曲線を示した。(図1) 心膜穿刺後で数ヶ月の延命ができた。心膜穿刺後の生存期間は胃がん食道がんでもっとも短く、血液がんがもっとも長かった。肺がんと乳がんはその中間で心膜穿刺後の予後は中央値で3-4ヶ月だった。(表)

表 当院のがん性心タンポナーデ患者（1992～2013年のまとめ）

| 表 | 肺がん | 乳がん | 造血器がん | 胃がん | 食道がん |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|
| がん患者数 | 7,865 | 5,880 | 2,594 | 7,672 | 2,124 |
| 細胞診でがん細胞陽性の心タンポナーデ患者数(%) | 67 (0.9) | 24 (0.4) | 6 (0.2) | 4 (0.01) | 2 (0.01) |
| 男性(%) | 49 (73.1) | 0 (0) | 4 (66.6) | 1 (25) | 2 (100) |
| がんと診断された年齢平均(範囲) | 62.5 (32.5-85.1) | 45.8 (24.2-69.7) | 64.9 (15.6-94.8) | 53.0 (38.4-68.0) | 63.6 (59.4-67.8) |
| がん診断時の病期(%) | | | | | |
| I | 8 (11.9) | 9 (37.5) | 2 (33.3) | 1 (25.0) | 0 |
| II | 14 (20.8) | 10 (41.6) | 0 | 1 (25.0) | 0 |
| III | 20 (29.9) | 1 (4.2) | 0 | 0 | 0 |
| IV | 25 (37.4) | 2 (8.3) | 3 (50.0) | 2 (50.0) | 2 (100) |
| 心タンポナーデ発症年齢平均(範囲) | 64.1 (32.7-85.4) | 53.1 (25.0-73.7) | 65.5 (15.9-94.8) | 56.3 (38.7-73.6) | 64.1 (60.1-68.1) |
| がん診断から心タンポナーデ発症までの月数中央値(範囲) | 9.0 (0-166.5) | 60.4 (0.5-248.0) | 5.6 (0.0-24.9) | 37.3 (4.0-77.1) | 6.1 (3.9-8.3) |
| 心膜穿刺後の生存月数中央値(±SE, 95% CI) | 2.9 (0.6, 1.8-4.0) | 4.2 (1.6, 1.1-7.3) | 2.3 (4.5, 0.0-11.0) | 1.3 (0.6, 0.2-2.3) | 0.5 |

⑥ がんの経過におよぼす負のインパクト (burden)

乳がん患者において24例の心タンポナーデ発症患者群と、発症しなかった対照群で、生存年数を比較した。対照群は、心タンポナーデ患者の乳がん発症時まで遡り、患者の年齢・性別・診断年・進行度・組織型の近い5倍の症例を集めた。(図2)すると、心タンポナーデ罹患患者は有意に短命であった。

同様の検討を肺がんでも行ったが、有意差は認められなかった。(図3)

⑦ 肺がんで穿刺後に化学療法を行った群と行わなかった群との比較

肺がんでは、心膜穿刺後に化学療法が、新たなプロトコルで開始されることが少なくない。研修医の坂口裕太先生は化学療法を行った群と行わなかった群との比較を行い、2015年の日本心臓病学会総会で報告した。化学療法が施行できたケースでは、生存中央値が半年を越えるのに対し、できなかった症例では1ヶ月弱と、有意な差を認めた¹¹⁾。(図4)呼吸器内科の田中洋史先生らの指導をうけた。余談ではあるが、欧米の循環器学会でOnco-cardiology (腫瘍-循環器学)が注目され、わが国でも日本心臓病学会と循環器学会で相次いでシンポジウムが開催されるなど、今が旬の領域でのタイムリーな発表となった。

■ま と め

心膜ドレナージは、症状を緩和し、数か月の延命効果がある。肺がんでは、化学療法が導入された群で、さらに数か月の延命効果を認めた。従来、その場しのぎ的処置と思われていた心膜ドレナージは、化学療法の進歩とともに、さらなる治療機会を確保する役割を担うことになった。

■謝 辞

症例を通じて貴重な経験をさせていただいた、田中洋史先生をはじめ呼吸器内科の諸先生、佐藤信昭先生をはじめ乳腺外科の諸先生、当院の諸先生、外立美津江副技師長はじめ生理検査室の臨床検査技師さん、西6階病棟の看護師さん、竹之内辰也先生と情報調査部の関根知香さん、藤田智美さん、Onco-cardiologyの先駆けの岡田義信先生など、診療に協力していただいた皆様に心より御礼申し上げます。

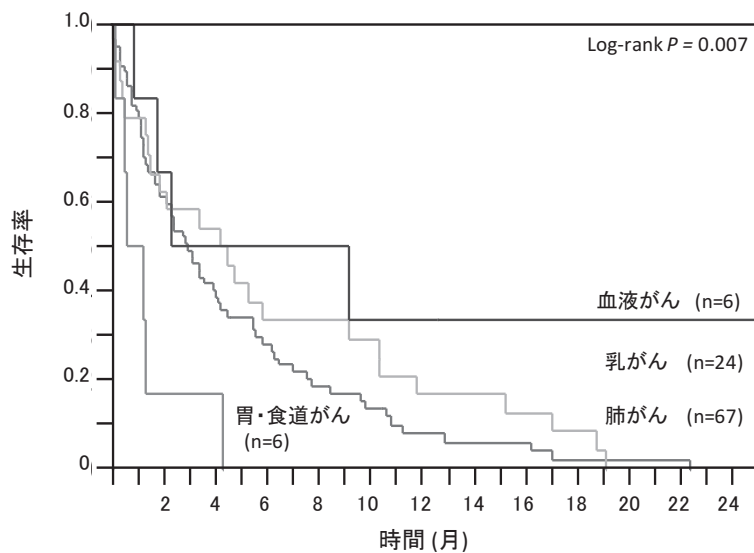


図1 心膜穿刺後の生存曲線 (肺がん, 乳がん, 造血管がん, 胃・食道がん)

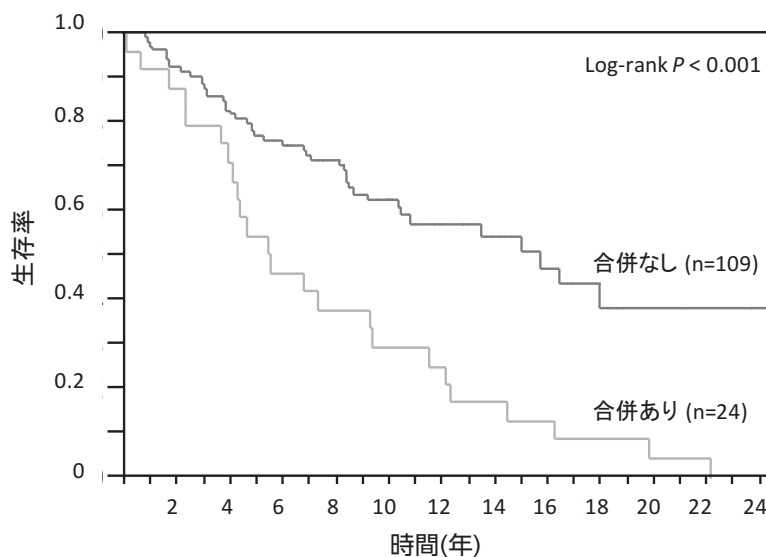


図2 心タンポナーデの有無別生存曲線 (乳がん, 確定診断日から年齢・性別・診断年・進行度・組織型調整後)

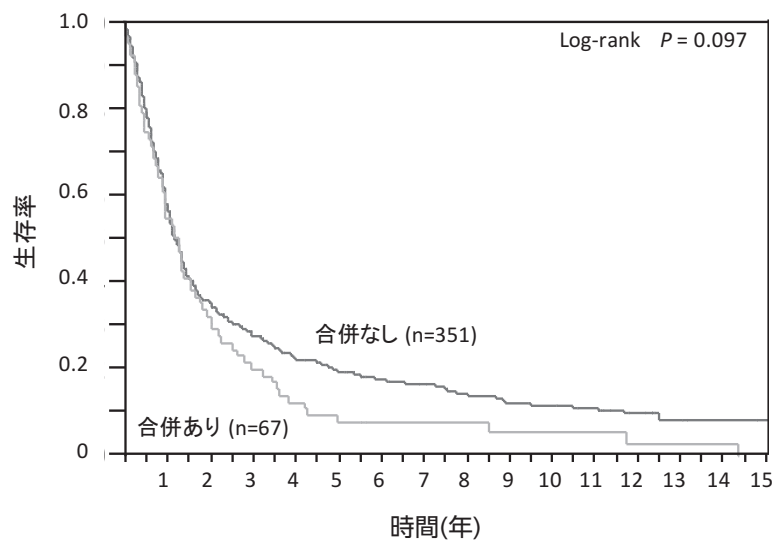


図3 心タンポナーデの有無別生存曲線 (肺がん, 確定診断日から年齢・性別・診断年・進行度・組織型調整後)

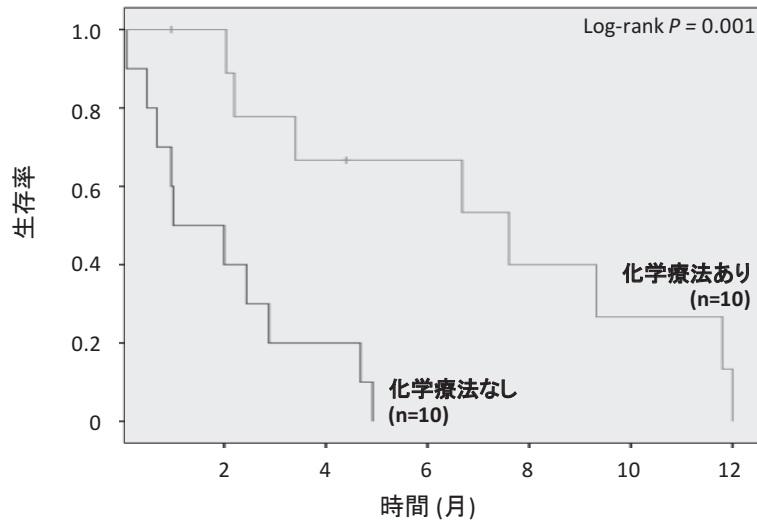


図4 心膜穿刺後の生存曲線 肺がん
穿刺後に化学療法を行った群と行わなかった群との比較

文献

- 1) Imazio M, Spodick DH, Brucato A, et al: Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation* 121(7): 916-928, 2010.
- 2) Takayama T, Okura Y, Funakoshi K, et al: Esophageal cancer with an esophagopericardial fistula and purulent pericarditis. *Intern Med* 52(2): 243-247, 2013.
- 3) Fitch MT, Nicks BA, Pariyadath M, et al: Videos in clinical medicine. Emergency pericardiocentesis. *N Engl J Med.* 366(12): e17, 2012.
- 4) 荒尾正人, 北原康行, 説田浩一: 心膜穿刺を施行し得た癌性心膜炎の予後調査—より安全な心膜穿刺法の提唱. *心臓.* 40(8): 691-697, 2008.
- 5) Vaitkus PT, Herrmann HC, LeWinter MM. Treatment of malignant pericardial effusion. *JAMA.* 272(1): 59-64, 1994.
- 6) Adler Y, Charron P, Imazio M, et al: 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) . *Eur Heart J.* 36(42): 2921-64, 2015.
- 7) Tsang TS, Seward JB, Barnes ME, et al: Outcomes of primary and secondary treatment of pericardial effusion in patients with malignancy. *Mayo Clin Proc.* 75(3): 248-253, 2000.
- 8) Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, et al: A randomised trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer (JCOG9811) . *Br J Cancer.* 100(3): 464-469, 2009.
- 9) Okura Y, Kato K, Hanawa H, et al: Pericardial mesothelioma secreting thrombomodulin. *Am Heart J.* 132(6): 1309-1311, 1996.
- 10) Takayama T, Okura Y, Okada Y, et al: Characteristics of neoplastic cardiac tamponade and prognosis after pericardiocentesis: a single-center study of 113 consecutive cancer patients. *Int J Clin Oncol.* 20(5): 872-877, 2015.
- 11) 坂口裕太, 高山亜美, 大倉裕二: 癌性心タンポナーデに対し心嚢ドレナージを施行した28症例の検討 第63回日本心臓病学会学術集会 抄録集 2015. [引用2015-12-8] <https://www.meeting-schedule.com/jcc63/>