

オンコロジーエマージェンシーへの対応

廣瀬 敬

昭和大学呼吸器アレルギー内科

(平成 24 年 2 月 27 日受付)

要旨：オンコロジーエマージェンシーとは、がんに関連した原因により、発症後数時間～数日以内に非可逆的な臓器障害を起こし、時には多臓器不全を伴って致命的となる病態を言い、がんの浸潤や遠隔転移によるもの、代謝性によるもの、がん治療に関連したものなど様々な病態がある。高カルシウム血症は、がん患者の 20～30% に発生し、多尿、脱水、口渇、便秘などの症状を認める。高カルシウム血症の治療の基本は、脱水の補正、尿中カルシウム排出促進、骨吸収の抑制である。低ナトリウム血症の原因には様々な病態があるが、ADH 不適切分泌症候群 (SIADH) によるものが最も多く、低ナトリウム血症の約 1/3 を占める。低ナトリウム血症は、補液と利尿で徐々に補正することが重要である。他の治療法には、飲水制限、食塩の摂取、デメクロサイクリン、バソプレッシン V2 受容体拮抗薬がある。上大静脈症候群では、顔面・頸部・上肢の浮腫、頸部や胸部の血管怒張、呼吸困難、咳などを伴い、原因疾患として肺がんが最も多い。上大静脈症候群の治療は、がんを縮小させることが重要で、放射線療法や化学療法を行う。緊急性を有する場合には、血管内にステントを留置する。気道閉塞・狭窄の原因は、肺がんが最も多く、治療には、レーザー、腔内照射、バルーン拡張術、ステントなどの方法があり、それぞれの特徴を生かして選択する。咯血は、24 時間で 200mL 以上の咯血を大量咯血とし、緊急処置が必要とされる。患側を下にした側臥位にし、静脈路の確保、止血剤投与、酸素投与、時に片肺挿管を行う。他の治療法には、気管支鏡によるバルーン圧迫、冷生食やトロンピン、エピネフリン散布、気管支動脈塞栓術、気管支充填術がある。がん性心膜炎の原因は、肺がんが最も多く、治療法には、心のう穿刺、経皮チューブ心のうドレナージ、心膜開窓術、硬化療法がある。

(日職災医誌, 61 : 81—87, 2013)

キーワード

オンコロジーエマージェンシー

1. はじめに

オンコロジーエマージェンシーとは、がん自体あるいはがん治療に関連した原因により、発症後数日以内、時には数時間以内に非可逆的な臓器障害を起こし、quality of life (QOL) や activities of daily living (ADL) の低下をきたし、症例によっては多臓器不全を伴い、致命的となる病態の総称である。適切な救急処置が患者の予後を決定するため、重症度、緊急度、がんの進行度を含めた早期診断、早期治療が重要である¹⁾。オンコロジーエマージェンシーには、臓器により様々な病態がある。がんの浸潤や遠隔転移によるものには、頭蓋内圧亢進、脊髄圧迫による麻痺、上大静脈症候群、気道閉塞、血気胸、がん性胸膜炎、心タンポナーデ、消化管閉塞、消化管穿孔、閉塞性黄疸、がん性腹膜炎、尿路閉塞、各臓器からの出

血、血栓形成などがあり、代謝性によるものには、高カルシウム血症や低ナトリウム血症などの電解質異常、乳酸アシドーシスなどがあり、がん治療に関連したものには、腫瘍崩壊症候群、出血性膀胱炎などがある。本シンポジウムでは、高カルシウム血症や低ナトリウム血症などの電解質異常、上大静脈症候群、気道閉塞、咯血、心タンポナーデなどの胸部のオンコロジーエマージェンシーについて概説する。

2. 高カルシウム血症

高カルシウム血症は、がん患者の 20～30% に発生し、バソプレッシンによる腎尿細管作用の減弱から尿濃縮力障害をきたして多尿となり、脱水、口渇、多飲、腎障害をおこす。また、消化管運動低下による悪心・嘔吐、食欲低下、便秘、神経情報伝達機能低下による傾眠、意識

表1 高カルシウム血症の治療方針

Intervention	Dose	Adverse Effect
Hydration or calciuresis		
Intravenous saline	200-500 ml/hr, depending on the cardiovascular and renal status of the patient	Congestive heart failure
Furosemide	20-40 mg intravenously, after rehydration has been achieved	Dehydration, hypokalemia
Phosphate repletion		
Oral phosphorus (if serum phosphorus ≤ 3.0 mg/dl)	For example, 250 mg Neutraphos orally, four times daily until serum phosphorus level >3.0 mg/dl or until serum creatinine level increases	Renal failure, hypocalcemia, seizures, abnormalities of cardiac conduction, diarrhea
First-line medications		
Intravenous bisphosphonates		
Pamidronate	60-90 mg intravenously over a 2-hr period in a solution of 50-200 ml of saline or 5% dextrose in water	Renal failure, transient flu-like syndrome with aches, chills, and fever
Zoledronate	4 mg intravenously over a 15-min period in a solution of 50 ml of saline or 5% dextrose in water	Renal failure, transient flu-like syndrome with aches, chills, and fever
Second-line medications		
Glucocorticoids	For example, prednisone, 60 mg orally daily for 10 days	Potential interference with chemotherapy; hypokalemia, hyperglycemia, hypertension, Cushing's syndrome, immunosuppression
Mithramycin	A single dose of 25 μ g/kg of body weight over a 4-to-6-hour period in saline	Thrombocytopenia, platelet-aggregation defect, anemia, leukopenia, hepatitis, renal failure
Calcitonin	4-8 IU per kilogram subcutaneously or intramuscularly every 12 hr	Flushing, nausea
Gallium nitrate	100-200 mg/m ² of body-surface area intravenously given continuously over a 24-hr period for five days	Renal failure

文献2より引用

障害を起こす。高カルシウム血症の評価は、Payneの補正式：補正カルシウム値=実測カルシウム値+(4-アルブミン値)により算出した補正カルシウム値を使用する。補正カルシウム値が12mg/dlを超えた場合には、高カルシウム血症に対する治療を開始する。

悪性腫瘍による高カルシウム血症は、4つの機序からなり、local osteolytic hypercalcemia (LOH)によるものが20%、humoral hypercalcemia of malignancy (HCM)によるものが80%をしめる²⁾。LOHは、破骨細胞活性を亢進させるサイトカインであるIL-1やIL-6が、がん細胞によって局所的に分泌され、骨吸収が促進するもので、乳がんや多発性骨髄腫などに多い。HCMは、腫瘍の産生するparathyroid hormone related protein (PTHrP)により、骨吸収亢進と腎からのカルシウム再吸収亢進の両者がおこるもので、肺がんや食道がんなどの扁平上皮がん、腎がん、卵巣がん、乳がんなどに多い。他の2つの機序は、1,25(OH)2-VitD(活性型ビタミンD)を産生する悪性リンパ腫によるもの、異所性PTH産生腫瘍によるものであるが、両者は稀である。

高カルシウム血症の治療は、脱水の補正、尿中カルシウム排出促進、骨吸収の抑制が基本となる(表1)。高カルシウム血症を有する患者の多くは、脱水になっているので、まず生理食塩水で補液(200~500ml/時間、24~48時間で2~4l)を行い、脱水改善後にフロセミドによる利尿を行う。サイアザイド系利尿薬は、カルシウムを再吸収するために投与禁忌である。骨吸収の抑制には、ビスホスフォネート製剤が最も有効だが、効果が出現するま

で3~4日を要する。カルシトニンは、ビスホスフォネート製剤ほどの強力なカルシウム低下作用は有しないが、即効性を有するので併用する場合もある。ステロイドは、多発性骨髄腫や悪性リンパ腫では、腫瘍縮小効果があり、有効である。

ビスホスフォネート製剤は、骨吸収において中心的な役割を果たす破骨細胞に作用してアポトーシスを誘導し、破骨細胞の機能を喪失する。ビスホスフォネート製剤には、いくつかの種類があるが、高カルシウム血症に対しては、パミドロネートとゾレドロン酸が有効である。特に、ゾレドロン酸は、パミドロネートとの比較試験において、パミドロネートに比べ、平均カルシウム値が投与4日目より有意に低下し、高カルシウム血症無再発率も有意に長いことが報告されており、最も有効である。さらに、ゾレドロン酸は、投与時間も15分と短く簡便に投与可能である。

3. 低ナトリウム血症

悪性腫瘍にともなう低ナトリウム血症の原因には様々な病態があり、体液量の減少を伴うものには、嘔吐や下痢による消化管からの喪失、胸膜炎や腹膜炎によるサードスペースへの漏出、利尿剤による腎臓からの喪失があり、体液量の減少を伴わないものには、ADH不適切分泌症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH)、副腎不全などがあり、体液量の増加を伴うものには、心不全や腎不全がある。中でもSIADHによる低ナトリウム血症が最も多く、約1/3を占

表2 ADH不適切分泌症候群 (SIADH) の原因疾患

Malignant Diseases	Pulmonary Disorders	Disorders of the Central Nervous System	Drugs	Other Causes
Carcinoma Lung Small-cell Mesothelioma Oropharynx Gastrointestinal tract Stomach Duodenum Pancreas Geritourinary tract Ureter Bladder Prostate Endometrium Endocrine thymoma Lymphomas Sarcomas Ewing's sarcoma	Infections Bacterial pneumonia Viral pneumonia Pulmonary abscess Tuberculosis Aspergillosis Asthma Cystic fibrosis Respiratory failure associated with positive-pressure breathing	Infection Encephalitis Meningitis Brain abscess Rocky Mountain spotted fever AIDS Bleeding and masses Subdural hematoma Subarachnoid hemorrhage Cerebrovascular accident Brain tumors Head trauma Hydrocephalus Cavernous sinus thrombosis Other Multiple sclerosis Guillain-Barré syndrome Shy-Drager syndrome Delirium tremens Acute intermittent porphyria	Drugs that stimulate release of AVP or enhance its action Chlorpropramide SSRIs Tricyclic anti depressants Clofibrate (Atromid-S, Wyeth-Ayerst) Carbamazepine (Eptol, Lemmon; Tegretol, Chiba-Geigy) Vincristine (Oncovin, Lilly; Vincasar, Pharmacia and Upjohn) Nicotine Narcotics Antipsychotic drugs Ifosfamide (Ifex, Bristol-Myers Squibb) Cyclophosphamide (Cytoxan Bristol-Myers Squibb; Neosar, Pharmacia and Upjohn) Nonsteroidal anti inflammatory drugs MDMA ("ecstasy") AVP analogues Desmopressin (D DAVP, Rhone-Poulenc Rorer, Stimite, Centeon) Oxytocin (Pitocin, Parke-Davis; Syntocinon, Novartis) Vasopressin	Hereditary (gain-of-function mutations in the vasopressin V2 receptor) Idiopathic Transient Endurance exercise General anesthesia Nausea Pain Stress

文献3より引用

める。

SIADHの原因疾患には、悪性腫瘍、呼吸器感染症などの呼吸器疾患、中枢神経系の感染症や脳出血、神経変性疾患などの中枢性疾患、薬剤によるものなど様々なものがあるが(表2)、悪性腫瘍では、小細胞肺癌による異所性ADH産生腫瘍によるものが最も多い³⁾。バゾプレシンは、腎集合管でV2受容体に結合し、アクポリン2を増加させることで水再吸収促進作用を有するが、SIADHの病態は、バゾプレシンが過剰に分泌されている状態である。したがって、腎集合管における水再吸収促進により、体液量が増加し、希釈性低Na血症をきたす。体液量増加により、腎糸球体濾過量が増大し、レニン・アンジオテンシン系が抑制され、尿中ナトリウム排泄が増加する。診断基準は、低ナトリウム血症(135mEq/l未満)、低浸透圧血症(270mOsm/kg未満)、尿中ナトリウム排泄持続(20mmol/l以上)、高張尿(300mOsm/Kg以上)、浮腫や脱水がない、腎機能正常、副腎機能正常、血清バゾプレシン値の相対的高値である。

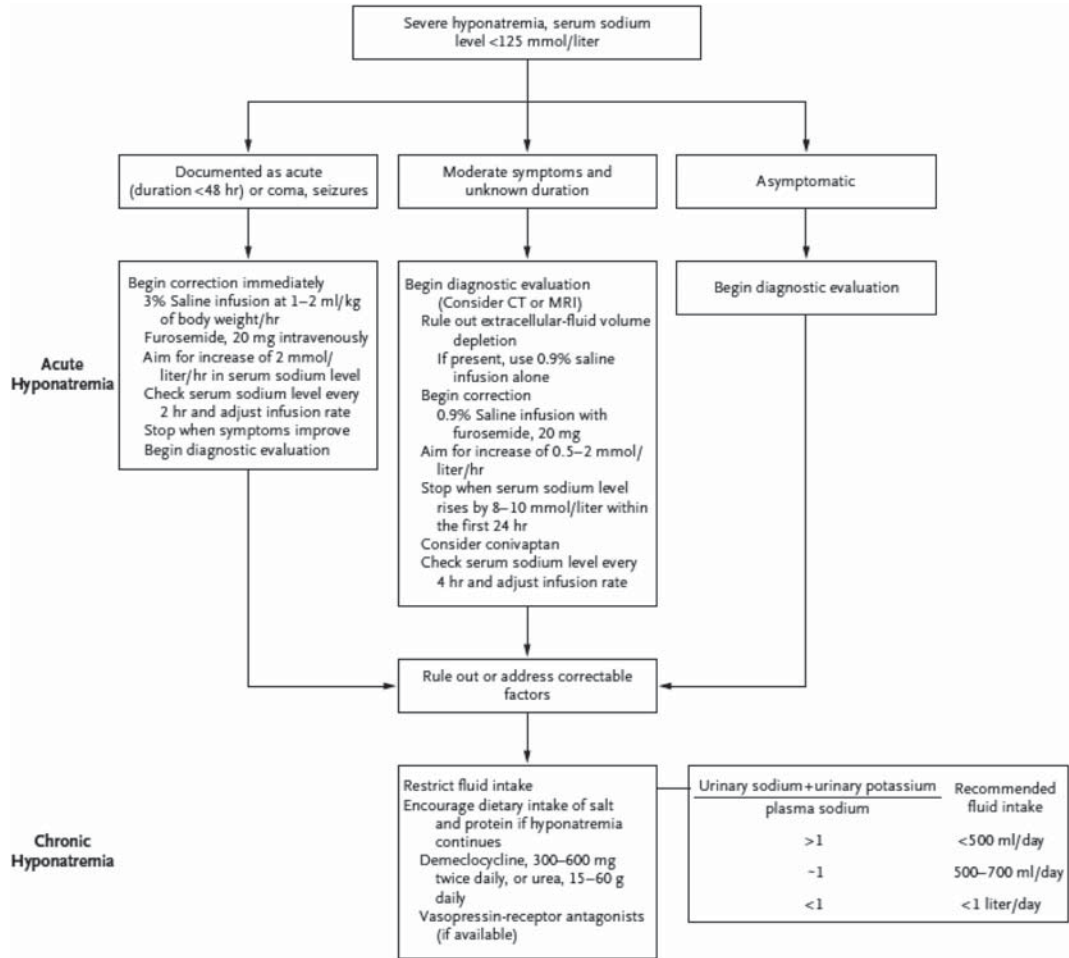
SIADHの治療は、低ナトリウム血症の重症度、症状の有無、持続期間により決定する(図1)。血中ナトリウム値125mEq/l以下が治療の対象となり、血中ナトリウム値115mEq/l以上で125mEq/l以下の場合には、0.9%の生理食塩水による補液とフロセミドによる利尿で補正する。24時間以内に血中ナトリウム値が10mEq/l以上上昇すると、橋中心髄鞘崩壊症をきたすことがあり、1時間

当たり0.5~2mEq/l、24時間で10mEq/l以下の上昇にとどめる。血中ナトリウム値115mEq/l以下では、3%の高張食塩水を時間50~100mlで点滴し、体液補正のために生理食塩水を時間100~250mlで点滴し、その後腎機能に応じてフロセミドを経口投与する。症状のない場合や、補正後は、飲水制限、食塩の摂取、デメクロサイクリン(腎集合管でアクポリン2の発現を減少させて水利尿を行う)による治療を行う。なお、腎集合管のV2受容体をバゾプレシンと競合的に阻害し、水利尿を増加させるバゾプレシンV2受容体拮抗薬が開発され⁴⁾、日本ではモザパタン塩酸塩がすでに保険収載されており、異所性ADH症候群への有効性が示されている。

4. 上大静脈症候群

上大静脈症候群は、上大静脈の狭窄・閉塞によっておこり、顔面・頸部・上肢の浮腫、側副血行路による頸部や胸部の血管怒張、呼吸困難、咳、嘔声、時には脳浮腫による意識障害などを伴うことがある⁵⁾。上大静脈症候群の原因疾患として肺癌が最も多く、非小細胞肺癌が50%、小細胞肺癌が22%を占める。次いで悪性リンパ腫が12%、乳がんが9%と続く。上大静脈症候群をおこした患者では、周囲の血管に側副血行路ができることから、完全閉塞に至ることは少ない。

上大静脈症候群の治療は、がん自体に対する治療が重要で、放射線療法や化学療法を行う。小細胞肺癌、悪



文献3より引用

図1 低ナトリウム血症の治療方針



図2 非小細胞肺癌 上大静脈症候群へのステント留置：ステント留置により上大動脈の狭窄が改善している。

- A：胸部単純X線写真
- B：胸部CT
- C：血管造影写真

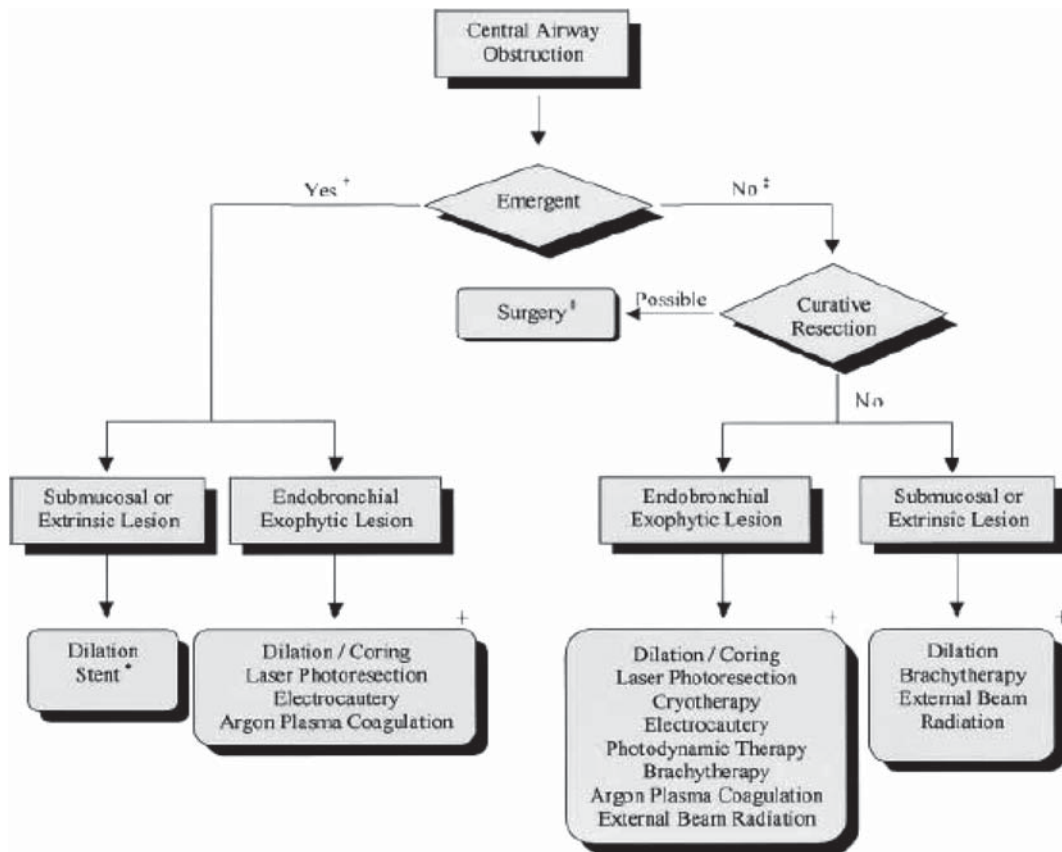
性リンパ腫、胚細胞腫などでは、放射線療法や化学療法に対する感受性が高く、ほとんどの症例で放射線療法や化学療法により軽減する。しかしながら、緊急性を有する場合や、放射線療法や化学療法に感受性が低く、症状が軽減しない場合には、血管内にステントを留置するこ

ともある。図2に血管内にステントを留置した症例を呈示する。非小細胞肺癌の症例で、初診時に上大静脈症候群を合併し、顔面・頸部の浮腫を認めたが、放射線療法と化学療法により腫瘍が縮小し、上大静脈症候群も改善した。しかし、2年後に再発し、再発時にも上大静脈症

表3 中枢気道狭窄への処置

Therapy	Type of Lesion	Type of Bronchoscope	Rapidity of Positive Result	Repeatability of Therapy	Complications
Mechanical debridement	Intraluminal or submucosal	Rigid or flexible	++++	+++	Hemorrhage
Laser	Intraluminal	Rigid or flexible	++++	++++	Hemorrhage, fistula
APC	Intraluminal	Rigid or flexible	++++	++++	Hemorrhage, fistula
Brachytherapy	Intraluminal or submucosal	Flexible	+	+	Hemorrhage, fistula
Cryotherapy	Intraluminal	Rigid or flexible	++	+++	Necrotic tissue may obstruct airway lumen
Balloon dilatation	Intraluminal or submucosal	Rigid or flexible	++++	++++	Minimal
PDT	Intraluminal	Flexible	++	+++	Necrotic tissue : therapy may obstruct airway lumen
Electrocautery	Intraluminal	Rigid or flexible	+++	++++	Hemorrhage, fistula
Stent	Intraluminal or compression	Rigid or flexible	++++	+++	Stent migration, extrinsic granulation tissue, infection, stent malfunction

文献7より引用



文献6より引用

図3 中枢気道狭窄の治療方針

候群を合併し、顔面・頸部の浮腫が日ごとに増悪した。緊急性があり、かつ、化学療法による即効性が期待できないため、血管内にステントを留置した。ステント留置後、顔面や頸部の浮腫はほぼ消失した。

5. 気道閉塞

気道閉塞・狭窄の原因には、再発性多発性軟骨炎、気管内チューブ挿入後の肉芽腫、結核などの感染症など良

性疾患でも起こることがある。悪性腫瘍による気道閉塞・狭窄の原因疾患では、肺癌が最も多く60%を占め、他の疾患では、乳がん、大腸がん、リンパ腫、喉頭がんなどからの転移による⁶⁾。気道閉塞・狭窄の治療は、気管支鏡によって行うことが多いが、いくつかの方法があり、それぞれの特徴を表3に示す⁷⁾。レーザーは即効性があり、繰り返し可能だが、出血、穿孔、気道熱傷、縦隔気腫などの合併症がある。腔内照射は、即効性はない

が、効果が数週から数カ月持続する。侵襲性は低いが、瘻孔形成や咯血をきたすこともある。Photodynamic therapy も即効性はないが、侵襲性が低く、合併症がほとんどない。ただし、腔内照射に比べて深い腫瘍への効果が劣る。バルーン拡張術は、レーザーやステントに比べて侵襲性が低く、合併症はほとんどないが、すぐに再発する。これらの特徴を生かして、緊急性の程度、管腔内病変か否かなどにより治療法を選択する(図3)。例えば、緊急性があり、粘膜下病変であれば、ステントを挿入して拡張を図る。管腔内病変であれば、レーザーなどで病変を縮小させる。

ステントには、シリコンステント(Dumon stent)、金属ステント、両者の混在(Dynamic stent, covered Ultraflex stent)したものがある。シリコン性は、ステント内への組織の侵入がない、再狭窄のリスクが低い、抜去が可能であるという利点があるが、全身麻酔下で硬性鏡により挿入しなければならないこと、内腔に分泌物が溜まりやすいこと、ステントが移動しやすいこと、肉芽腫が形成されやすいことが欠点である。金属ステントには、自己拡張型とバルーン拡張型があり、自己拡張型(Z stent, Ultraflex stent)が使用されることが多い。金属ステントは、局所麻酔下で軟性鏡により挿入可能だが、組織侵入があり、再狭窄のリスクがある。また、ステントは、どの種類でも去痰困難、咳、感染、ステント劣化などの合併症がある。

6. 咯 血

咯血は、24時間で200mL以上の咯血を大量咯血とし、緊急処置が必要とされる。患側を下にした側臥位にし、静脈路の確保、止血剤投与、酸素投与を行う。気管内挿管が必要な場合もあり、片肺挿管を行う。気管支鏡は、出血源の確認に有用で、さらに、バルーン圧迫、冷生食やトロンビン、エピネフリン散布などの処置が可能である。ただし、咳などにより咯血量が増加する場合もあり、注意が必要である。気管支鏡を使用して、出血部位の気管支に種々の充填剤を投与する、気管支充填術が有効な場合もある。気管支鏡で止血が困難な場合には、気管支動脈塞栓術(気管支動脈造影で出血源である気管支動脈を同定し、コイルなどで塞栓する治療法)を行う。手術は、肺がんの病期が進行していることが多く、実際的ではないことが多い。

7. がん性心膜炎

がん性心膜炎の原因として、肺がんが最も多く、乳がんや悪性リンパ腫、食道がんが次ぐ。症状は、呼吸困難、起座呼吸、血圧低下、頻脈、奇脈、頸静脈怒張などである。診断は、胸部単純X線写真、心臓超音波、胸部CTにより比較的容易である。治療は、心のう穿刺、経皮チューブ心のうドレナージ、硬化療法(ブレオマイシン、テトラサイクリンなど)、心膜開窓術がある。硬化療法は、最近まで比較試験において有効性を示したものがなかったが、臨床試験によりブレオマイシン投与の有効性が示された⁸⁾。また、本試験において、心膜開窓術の方が、経皮チューブ心のうドレナージよりも有効性が高いことも確認された。

文 献

- 1) Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ: Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin* 61: 287—314, 2011.
- 2) Stewart AF: Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 352: 373—379, 2005.
- 3) Ellison DH, Beri T: The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 356: 2064—2072, 2007.
- 4) Decaux G, Soupart A, Vassart G: Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 371: 1624—1632, 2008.
- 5) Wilson LD, Detterbeck FC, Yahalom J: Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N Engl J Med* 356: 1862—1869, 2007.
- 6) Ernst A, Feller-Kopman D, Becker HD, Mehta AC: Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 1278—1297, 2004.
- 7) Kvale PA, Selecky PA, Prakash UB: Palliative care in lung cancer, ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 132: 368S—403S, 2007.
- 8) Kunitoh H, Tamura T, Shibata T, et al: A randomized trial of intrapericardial bleomycin for malignant pericardial effusion with lung cancer (JCOG9811). *Br J Cancer* 100: 464—469, 2009.

別刷請求先 〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8
昭和大学呼吸器アレルギー内科
廣瀬 敬

Reprint request:

Takashi Hirose
The Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, 1-5-8, Hatanodai, Shinagawa, Tokyo, 142-8666, Japan

Diagnosis and Treatment for Oncologic Emergencies

Takashi Hirose

The Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine

Oncology patients sometimes experience urgent or emergent medical complications that are direct or indirect result of the underlying malignant condition. Oncologic emergencies are categorized as related to invasion or metastasis of cancer, metabolic, and cancer therapy. These conditions require prompt recognition and treatment. Hypercalcemia has been reported to occur in 20% to 30% of cancer patients. The common symptoms are polyuria, thirst, and constipation. The cornerstone of the management of hypercalcemia is adequate hydration, because almost all patients are dehydrated. Additionally, the goals of treatment are to increase the filtered load of calcium into the tubular lumen and inhibit bone resorption. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) is the most frequent cause of hyponatremia in patients with malignancy. To correct hyponatremia is administered saline with furosemide. In addition, fluid restriction, intake of salt, demeclocycline, and vasopressin receptor antagonist therapy are treatment option. Superior vena cava (SVC) syndrome encompasses symptoms and signs resulting from obstruction of the SVC: edema of head and neck, distended subcutaneous vessels, cough, and dyspnea. The SVC syndromes are treated by chemotherapy, radiotherapy, and occasionally placement of intravascular stent. The types of bronchoscopic therapy for airway obstruction include laser therapy, endobronchial irradiation, balloon dilatation, and stent insertion. Massive hemoptysis is defined as expectoration of at least 200 mL of blood in 24 hours. The treatments of massive hemoptysis include therapeutic bronchoscopy, bronchial or pulmonary angiography followed by therapeutic embolization, and surgery. The treatments of malignant pericardial effusion consist of placement of an indwelling pericardial drain, pericardial sclerosis, and surgical intervention including construction of a pericardial window and pericardiectomy.

(JJOMT, 61: 81—87, 2013)