

ソラフェニブ投与中に心筋転移を来たした 進行性腎細胞癌の1例

徳山 佳子, 岩村 正嗣, 藤田 哲夫, 杉田 敦
前山 良太, 別所 英治, 石川 弥, 田畑 健一
吉田 一成, 馬場 志郎
北里大学医学部泌尿器科学教室

MYOCARDIAL METASTASIS FROM RENAL CELL CARCINOMA TREATED WITH SORAFENIB

Yoshiko TOKUYAMA, Masatsugu IWAMURA, Tetsuo FUJITA, Atsushi SUGITA,
Ryota MAEYAMA, Hideharu BESSHO, Wataru ISHIKAWA, Ken-ichi TABATA,
Kazunari YOSHIDA and Shiro BABA

The Department of Urology, Kitasato University School of Medicine

We present a case of myocardial metastasis from renal cell carcinoma (RCC) during the treatment with sorafenib. A 63-year-old male, who had undergone right radical nephrectomy, received interferon-alpha (IFN), interleukin (IL-2) and 5-fluorouracil (5-FU) for the treatment of lung and pleural metastases. However, since this metastasis showed progressive disease, we administered sorafenib. Nine months after the introduction of sorafenib, he complained of dyspnea. Chest computed tomography and cardiac ultrasonography revealed a low density mass at the cardiac muscle of the left cardiac ventricle, suggesting myocardial metastasis of RCC. Molecular targeted therapy achieved a longer survival in advanced RCC patients in comparison with the immunotherapy using cytokines. Therefore, in metastasis evaluation, some organs which have been regarded as rare sites should be carefully evaluated.

(Hinyokika Kiyō 57 : 555-558, 2011)

Key words : Renal cell carcinoma, Myocardial metastasis

緒 言

腎細胞癌の好発転移部位として肺や骨が挙げられるが、心筋への転移は非常に稀である。今回われわれは、腎細胞癌術後多発転移症例に対する分子標的薬治療経過中に、心筋転移を来たした1例を経験したので報告する。

症 例

患者：63歳，男性

主訴：呼吸困難

既往歴：心室細動にて implantable cardioverter defibrillator 埋め込み術施行

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1997年8月右腎細胞癌に対し根治的腎摘除術を施行した。病理組織学的所見より、淡明細胞腎癌，pT2N0M0，G1>2と診断され、経過観察されていた。術後12年目に多発性肺・胸膜転移を来たし、IFN-α (300万単位筋注，第1週，day 1~5)，IL-2 (140万単位点滴静注，週3回投与，第2~7週，day 15~49)，5-FU (300 mg/day，連日内服，第4~7週，

day 22~49) による併用免疫療法を4コース施行した。その後病勢の進行を認めたため、術後13年目よりソラフェニブ (800 mg/day) の投与を開始した。ソラフェニブの投与により、肺・胸膜転移巣の縮小と胸水の減少を認めたが、投与9カ月後に呼吸困難が出現し精査目的に入院となった。

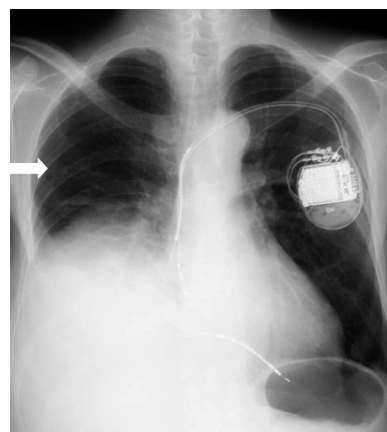


Fig. 1. Chest X-ray finding showed coin lesion in the right lung, mild cardiomegaly, and right pleural effusion.

入院時検査所見：血算で Hb 9.1 g/dl と貧血を認め、血液生化学検査、尿検査で異常所見は認められなかった。

画像所見：胸部単純レントゲン上、右胸水貯留像と右上葉に約 9.7×8.5 mm 大の腫瘤影を認めた。心胸郭比は53.2%と軽度心拡大を認めた (Fig. 1)。胸部 CT 検査では左心室心筋内に 2.6×3.4 mm 大の境界不明瞭で低吸収域を呈する腫瘤影を認めた (Fig. 2)。心臓超音波検査で左室駆出率は66%で左室壁運動は保たれていたが、胸部 CT 検査と同様に左心室心筋内に低濃度の境界不明瞭な腫瘤影を認めた (Fig. 3)。

入院後経過 (Fig. 4)：上記画像所見より、腎細胞癌の心筋転移と診断した。Grade 2 の倦怠感のため、ソラフェニブを 400 mg/日に減量していたが、心筋転移

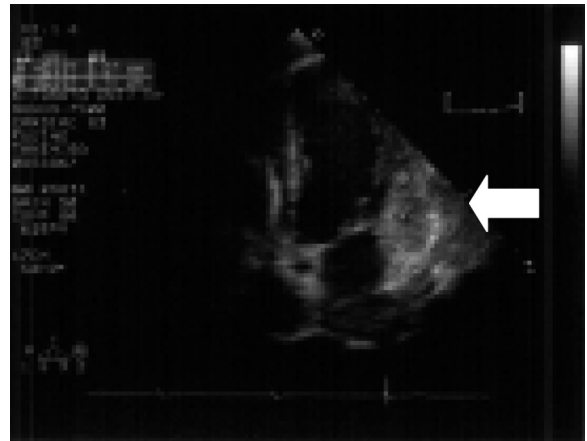


Fig. 3. Cardiac ultrasonography showed a low density mass at the cardiac muscle of the left cardiac ventricle.

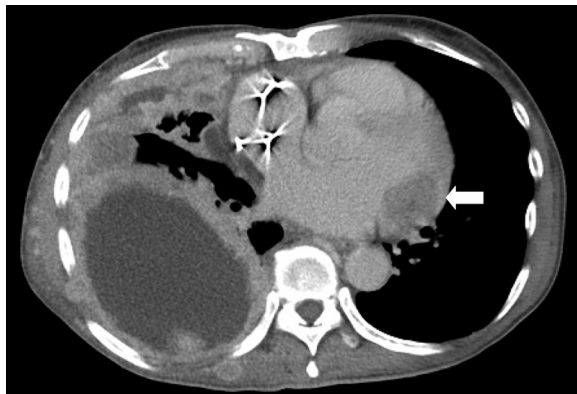


Fig. 2. Chest computed tomography showed a low density mass at the cardiac muscle of the left cardiac ventricle.

の出現により 800 mg/日に増量した。心筋転移に関しては画像所見上著変を認めず、多発性肺・胸膜転移に関しては改善傾向を認めた。しかし、その後治療の継続にも関わらず、新たに肝、脾、右腹壁、左中殿筋への転移が出現し、ソラフェニブ投与後1年で癌死した。

考 察

心臓への悪性腫瘍の転移頻度は 8~20%と報告されている¹⁾。これは原発性心臓腫瘍の発生頻度の13~39倍と寺内ら²⁾は報告している。田畑ら³⁾の報告では、腎細胞癌の心臓への転移頻度は全悪性腫瘍中23.5%で、乳癌 (33.3%)、白血病 (33.3%)、肺癌 (27.5%)、

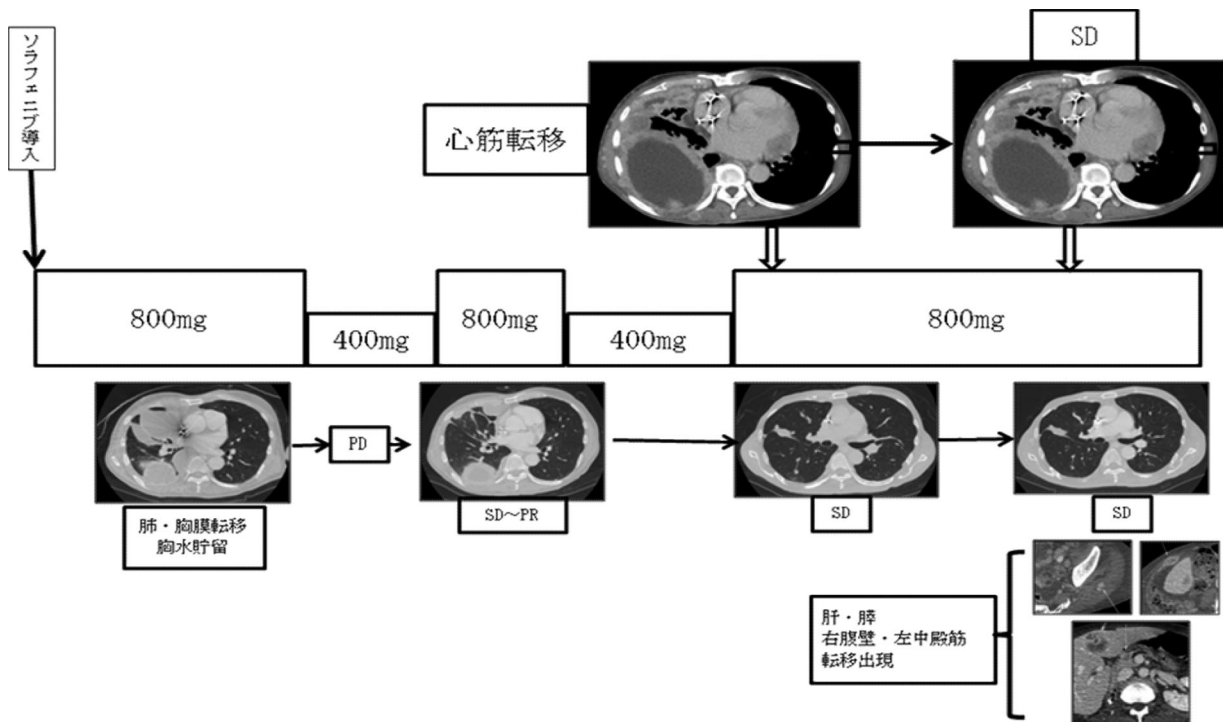


Fig. 4. Clinical courses.

Table 1. The summary of cardiac metastasis from renal cell carcinoma in Japanese reports

報告者	報告年	年齢/性別	部位	病期	腫瘍径 (mm)	組織型	異型度	原発巣摘除から心臓転移までの期間	心臓転移部位	心臓以外の転移部位の有無	腎摘後～心臓転移出現までの治療	心臓転移後の治療	分子標的薬導入の有無	転帰
野田ら ¹¹⁾	1994	60/F	R	不明	不明	不明	G2, INFβ	5Y	左心室	N	免疫療法 (INF-α)	免疫療法 (INF-α)	N	不変
一柳ら ¹²⁾	1997	78/F	R	不明	不明	Clear cell	G2	6Y	左心室	N	N	対症療法	N	死亡 (剖検例)
谷内ら ¹³⁾	1999	69/M	L	pTxNxM1 (M: 肺, 脳)	不明	不明	不明	14Y	心室中隔-左室下壁の心筋	Y (脳, 肺)	不明	不明	不明	不明
田中ら ¹⁴⁾	2000	59/F	R	pT2NxM1 (M: 右心室)	76×85	不明	不明	転移巣のみ切除	右心室	N	N	N	N	不明
唐井ら ¹⁵⁾	2000	59/F	R	不明	不明	Granular cell, sarcomatoid	不明	原発巣切除時に心臓転移あり	右心室	N	N	N	N	死亡 (剖検例)
河瀬ら ¹⁶⁾	2000	56/M	R	pTxNxM1	不明	Granular cell	G3	不明	心筋	Y	N	免疫療法 (INF-α, IL-2)	N	死亡 (剖検例)
寺内ら ²⁾	2006	57/M	L	pT3bN0M1 (M: 肺)	90×90×60	Clear cell	G2>G3, INFβ	2Y	心室中隔, 大動脈弁下の心筋	Y (肺, 対側腎, 甲状腺)	免疫療法 (INF-α, IL-2)	N	N	死亡 (剖検例)
自験例	2009	63/M	R	pT2N0M0	70×40	Clear cell	G1>G2, INFβ	12Y	左心室の心筋	Y (肺, 胸膜)	免疫療法 (IL-2), ソラフェニブ	ソラフェニブ	Y (ソラフェニブ)	死亡

悪性リンパ腫 (26.3%) に次いで5番目である。また諸家の報告⁴⁻¹⁰⁾も考慮すると、腎細胞癌は比較的高率に心臓に転移しうる悪性腫瘍といえる。しかし、報告例の多くは剖検によって発見されており、自験例のように存命中に心臓転移を診断しえた症例は、検索した限りでは自験例を含め本邦で8例のみであった (Table 1)^{2, 11-16)}。存命中に心臓転移の診断が困難な理由として、心臓転移に伴う特徴的な臨床症状がなく原発巣や心臓以外の転移巣によってもたらされる症状が表面に出やすいことや、胸部レントゲンや心電図などの一般的な検査において心臓転移を示唆するような特徴的所見に乏しいことが考えられる。心臓転移を診断するために有用な検査として、CT 検査, MRI 検査, 心臓超音波検査が挙げられる。中でも心臓超音波検査は、自験例を含め存命中に心臓転移の診断がなされた8例全例で施行されており^{2, 11-16)}、最も有用な検査であると考えられる。Johnson ら¹⁷⁾は、心臓転移の診断には心臓超音波検査が非侵襲的で情報量も多く、心腔内, 心筋, 心外膜病変の描出に優れており、治療効果判定や経過観察にも有用であると報告している。

腎細胞癌の心臓への転移経路としてはリンパ行性によるものが68.9%と最多で、血行性によるものは22.9%, 直接浸潤によるものは8.3%であると報告されている³⁾。心臓の部位別の転移頻度は左心室が最多

で (58.8%), 次いで右心室 (17.6%), 右心房 (11.8%), 左心房 (5.9%), 心室中隔 (5.9%) であった¹⁸⁾。また心外膜のみへの転移が44%と最も多く、自験例と同様に心筋にのみ転移を来した症例は23%であった¹⁹⁾。存命中に心臓転移を来した本邦報告8例中、心筋への転移を来した症例は自験例を含め4例であった^{2, 11-16)}。

心臓転移に対する治療として、免疫療法を用いた報告¹⁶⁾や手術により心臓転移部位を切除した報告^{14, 15)}などがあるが、いずれの場合も効果は十分といえず予後は一般的に不良である。分子標的薬を投与した症例は自験例のみであったため、予後に関して他の報告例との直接比較はできないが、自験例の予後も過去の報告例と同様に良好であったとは言えない。自験例では心臓転移出現以前からソラフェニブを投与しており、転移出現後に投与量を増量することにより心筋転移に関しては画像所見上著変なく経過した。また、肺・胸膜転移に関しては縮小傾向を認めた。しかし、新たな転移部位が出現し病勢が進行したため、結果的に腎癌死の転帰となった。

大園ら²⁰⁾は、根治的腎摘除術施行後に再発転移を来した腎細胞癌79例の再発転移期間と部位について報告している。80%の症例が術後5年以内に再発転移を来しており、いずれも肺や骨といった既知の部位

への転移であった。今後分子標的治療が一般化することにより、進行性腎細胞癌症例の生命予後が改善することが期待される。しかし一方で、存命中に心筋など従来の転移好発部位以外への転移がより高率に認められるようになる可能性も考えられる。したがって胸部の転移検索においては胸部単純写真による肺野の観察のみでは不十分で、縦隔の情報を得るための胸部 CT 検査を定期的に行い、心筋転移が疑われた際には心臓超音波検査を積極的に施行する事も推奨されるべきであろう。

結 語

分子標的薬治療経過中に心筋転移を来した進行性腎細胞癌の 1 例を経験した。

本論文の要旨は第74回日本泌尿器科学会東部総会において発表した。

文 献

- 1) 西川俊郎, 増田昭博, 迫村泰成, ほか: 転移性心臓腫瘍. 循環器 **50**: 250-255, 2001
- 2) 寺内文人, 鷺野 聡, 松崎 敦, ほか: 心臓転移にて突然死をきたした腎細胞癌の 1 例. 西日泌尿 **68**: 270-273, 2006
- 3) 田畑洋司, 中東広志, 中村善一, ほか: 転移性心臓腫瘍. 呼吸と循環 **31**: 569-573, 1983
- 4) 中山 龍, 木村禧代二: 癌と心臓. 癌の臨 **12**: 599, 1966
- 5) Hanfling SM: Metastatic cancer to the heart. Circulation **22**: 474, 1980
- 6) DeLoach JF and Haynes JN: Secondary tumors of heart and pericardium. Arch Intern Med **91**: 224, 1953
- 7) Cohen GU, Peery TM and Evans JM: Neoplastic invasion of the heart and pericardium. Ann Intern Med **42**: 1238, 1955
- 8) 岡田奏二, 河西浩一, 大森 真: 転移性心臓腫瘍の 1 例. 心臓 **4**: 74, 1972
- 9) Scott RW and Garvin CF: Tumors of the heart and pericardium. Am Heart J **17**: 431, 1939
- 10) Fine G: Neoplasms of the pericardium and heart. In pathology of the heart and great vessels, 3rd ed **3**: 851, 1968
- 11) 野田明子, 祖父江俊和, 岩瀬正嗣, ほか: 心エコー図検査により発見された左心室腫瘍. 名大医短紀要 **6**: 99-103, 1994
- 12) 一柳暢考, 村松 剛, 石丸 尚, ほか: 左心室に転移を来した腎細胞癌の 1 例. 茨城臨医誌 **33**: 148, 1997
- 13) 谷内亮水, 清遠由美, 元吉安芸子, ほか: 転移性心臓腫瘍の 4 例. 医学検査 **48**: 518, 2001
- 14) 田中健二郎, 大森正晴, 長谷川順一, ほか: 心不全症状を契機に発見された巨大右心室腫瘍. J Cardiol **35**: 381-383, 2000
- 15) 唐井浩二, 岡 大三, 鄭 則秀, ほか: 右心室に孤立性転移を伴った右腎細胞癌の 1 例. 泌尿紀要 **47**: 215, 2001
- 16) 河瀬紀夫, 寒野 徹, 伊藤将彰, ほか: 心筋転移を有する進行性腎癌の 1 例. 泌尿紀要 **47**: 215, 2001
- 17) Johnson MH: Echocardiography of cardiac metastases. AJR **141**: 677-681, 1983
- 18) Berge T and Sievers T: Myocardial metastasis. Br Heart J **30**: 383, 1968
- 19) 鼠尾祥三, 唐原 優, 勝目 紘, ほか: 転移性心臓腫瘍: 心電図上急性心筋梗塞像を呈した症例および本院における臨床・病理学的観察. 内科 **34**: 312, 1974
- 20) 大園誠一郎, 高山達也: 腎摘除術後の follow-up 計画. 泌尿器外科 **20**: 1405-1410, 2007

(Received on April 20, 2011)
(Accepted on June 24, 2011)