

腎細胞癌心筋転移に対してニボルマブが有効であった1例

朝倉 寿久, 中井 康友, 岡 利樹, 奥田 洋平
波多野浩士, 中山 雅志, 垣本 健一, 西村 和郎
大阪国際がんセンター泌尿器科

A CASE OF MYOCARDIAL METASTASIS OF RENAL CELL CANCER TREATED WITH NIVOLUMAB

Toshihisa ASAKURA, Yasutomo NAKAI, Toshiki OKA, Yohei OKUDA,
Koji HATANO, Masashi NAKAYAMA, Kenichi KAKIMOTO and Kazuo NISHIMURA
The Department of Urology, Osaka International Cancer Institute

The patient a 48-year-old male, underwent nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. After surgery, the patient was treated sequentially with sunitinib, axitinib, and everolimus for multiple pulmonary metastases and iliopsoas muscle metastasis. After 16 months, subcutaneous metastasis and left ventricular myocardial metastasis developed without any symptoms. He was treated with pazopanib for these metastases. However, no shrinkage was seen and bone metastasis in right acetabulum appeared. After radiation therapy (20 Gy/5 Fr) for right acetabulum, nivolumab was administered for myocardial metastasis and subcutaneous metastasis. Significant shrinkage of metastases was seen after 3 courses of nivolumab and the patient's condition remained stable after 31 courses of nivolumab.

(Hinyokika Kyo 66 : 225-228, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_7_225)

Key words : Renal cancer, Myocardial metastasis, Nivolumab

緒 言

腎細胞癌は肺や骨を好発転移部位として多臓器に転移することが知られているが、治療経過中に心筋転移を診断、薬物療法を施行できる症例は非常に稀である。今回われわれは治療経過中に心筋転移を診断することができ、ニボルマブ投与により心筋転移巣の縮小を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 48歳, 男性

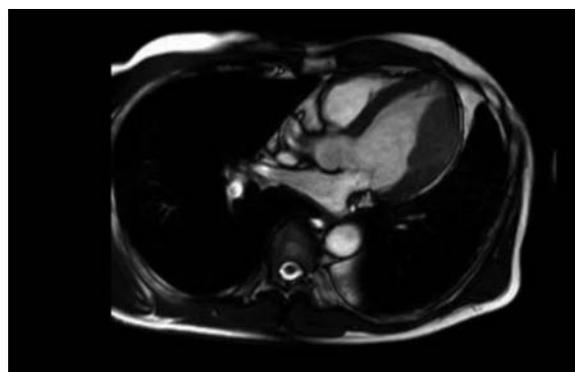
主 訴 : 転移性腎細胞癌の加療

既往歴 : 特記事項なし

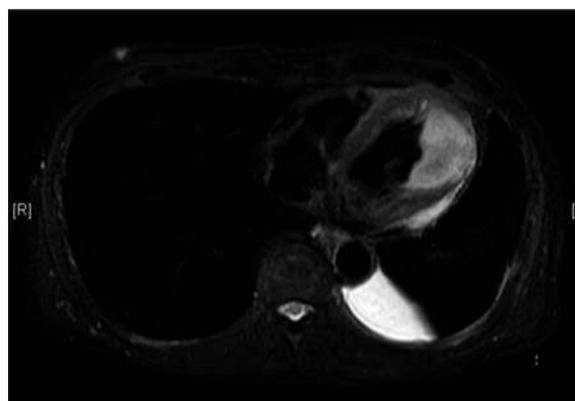
現病歴 : 2015年6月に左腎癌に対し前医にて左腎摘除術を施行。病理結果は clear cell carcinoma, Fuhrman grade 4, pT1bN0M0 であった。2015年12月肺転移、腸腰筋転移が出現しスニチニブ内服開始。以降、アキシチニブ、エベロリムスと逐次療法を施行されていたが、2017年4月に左心室転移、背部皮下転移が出現し、パゾパニブへと治療を変更され、今後の加療継続目的に当科紹介された。

現 症 : 特記すべき胸部症状なし。

血液検査 : WBC 5,240/ μ l, RBC 4.64×10^6 , Hb 14.4 g/dl, Plt 2.12×10^5 , Na 141 mEq/l, K 4.6 mEq/l, Ca 9.3 mEq/l, BUN 15 mg/dl, Cr 1.14 mg/dl, CRP 9.12 mg/dl, ALB 3.2 g/dl, AST 33 U/l, LDH



A



B

Fig. 1. Magnetic resonance imaging showed myocardial metastasis in the left ventricle (A: T1-weighted, B: T2-weighted).

163 U/l, ALP 204 U/l

画像検査：前医心筋転移診断時の MRI にて左心室心筋内に T2 強調像で高信号の領域を認めた (Fig. 1). 心エコー検査では左心室中央部から尖部にかけて $40 \times 20 \times 60$ mm の腫瘍を認めた (Fig. 2). Ejection fraction

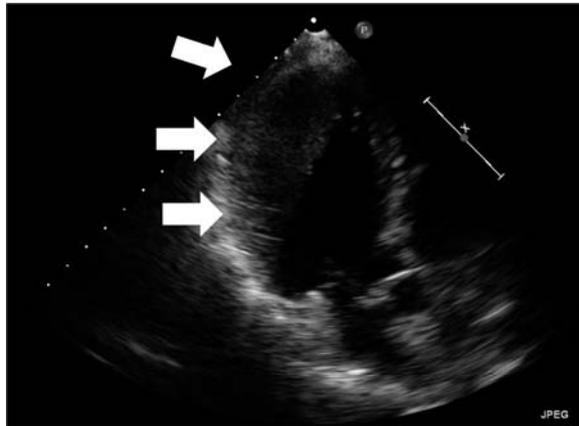
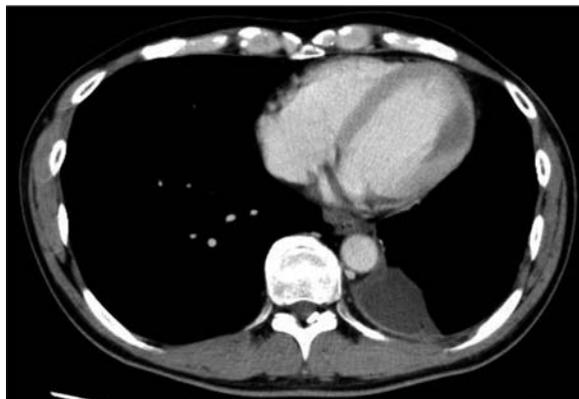


Fig. 2. Cardiac ultrasound showed a mass in the left ventricle, which extended from apex to the middle of the left ventricle. The size of the mass was $40 \times 20 \times 60$ mm.



A



B

Fig. 3. Size of myocardial metastasis significantly reduced after 3 courses of Nivolumab treatment (A: baseline of the myocardial metastasis, B: myocardial metastasis after 3 courses of nivolumab treatment).

(EF) は61%, 壁運動の異常は認めず心機能低下は認めなかった.

骨盤部 MRI にて右臼蓋に新規に骨転移を認めた. 初回再発時に見られた肺転移, 腸腰筋転移は消失していた.

経過：当院転院後, 新規に右臼蓋に骨転移を認めたためパゾパニブは PD と判断しニボルマブへの治療変更とした. ニボルマブ投与に先立ち, 右臼蓋に放射線治療 (20 Gy/5 Fr) を施行した. 2017年7月よりニボルマブ投与開始した. 3コース終了後の初回評価の CT では皮下転移は消失し, 心筋転移は著明に縮小していた (Fig. 3). 右臼蓋骨転移も疼痛改善を認め, 転移巣の増悪は認めなかった. 2017年9月, 左感覚障害が出現した. 右頭頂葉に脳転移を認めたため, 同部位に定位放射線照射 (24 Gy/1 Fr) を施行し, ニボルマブは継続とした. 2019年1月までニボルマブを35コース施行. 心筋転移は縮小を維持, 脳転移は再発を繰り返すものの, 手術, 放射線治療にてコントロールされていたが, 2019年1月に後頸部筋内および左殿部筋内に新規転移が出現し, ニボルマブ無効と判断しスニチニブに治療変更した. その後対側腎転移, 多発性皮膚転移が出現し, ソラフェニブ, アキシチニブと治療薬を変更したが, 病勢進行により10月癌死した. 心筋転移はニボルマブ開始後癌死するまで27カ月縮小を維持していた.

考 察

腎癌の心転移は剖検例の報告では1~11%と報告されており¹⁻³⁾, 決して稀な病態ではないが, 実臨床において, 心転移を診断し, 治療を行うことは非常に稀である. 進行性腎癌を対象とした臨床試験で, 画像診断で心臓病変まで検索している4つの臨床試験の集計によると, 対象症例1,765例中10例 (0.6%) に心転移を認めるに過ぎない⁴⁾. 心転移は転移巣の出現部位によって心腔内転移, 心膜転移, 心筋転移の3つに分類される⁵⁾. 心膜転移が最も多いと報告されており, われわれが経験した心筋転移はさらに稀な病態と考えられる. 治療経過中に心筋転移の診断がつき, 治療をした報告例はわれわれが検索した限りでは自験例を含め19例のみであった⁶⁻²²⁾. 心筋転移の診断が困難な理由として, 転移に伴う特徴的な臨床症状に乏しく胸部レントゲンや心電図などの一般的な検査では診断が難しいことが原因と考えられる. われわれが検索した19例のうち, 診断時に無症状であった症例は9例で, 約半数は無症状であった. 診断には画像検査が有用であり CT, 心臓超音波検査が有用である. 近年は分子標的薬開始前に心機能評価を目的として心臓超音波検査を行う症例が増加しているため, 今後心筋転移の発見機会が増える可能性がある.

Table 1. Summary of reported cardiac metastasis of renal cell carcinoma

| | 性別 | 年齢 | 症状 | 病理 | 心室 転移 | 診断 | 心転移時の 他転移 | 治療 | 転帰 |
|-----------|----|----|-------|--------------|----------|-----------|-------------------|---------------------------|----------|
| Aburto | 男 | 69 | 息切れ | Clear cell | 左心室 | Angio | 肺 | 手術 | 6年生存 |
| Talukder | 男 | 69 | 体重減少 | Clear cell | 左心室 | CT MRI | なし | 手術 | 不明 |
| Czarnecka | 男 | 50 | なし | Clear cell | 左心室 | CT | 肺 肝 リンパ 骨 筋 | パゾパニブ | 12カ月死亡 |
| Abdullah | 男 | 74 | 胸痛 | Clear cell | 左心室 | MRI | なし | パゾパニブ ニボルマブ | 1年10カ月生存 |
| Zustovich | 男 | 59 | なし | Clear cell | 心膜 心筋 | CT | 肺 | 不明 | 不明 |
| Zhang | 男 | 70 | なし | Clear cell | 左心室 | CT | なし | RT テムシロリムス パゾパニブ スニチニブ | 1年8カ月生存 |
| Zhang | 男 | 64 | なし | Clear cell | 右心室 | US | 筋 膈 | スニチニブ | 2年生存 |
| Ohba | 男 | 75 | 失神 | Clear cell | 左心房 | CT | 肺 骨 | 手術 | 4カ月死亡 |
| Lee | 男 | 77 | 呼吸困難 | 不明 | 左心室 | CT | 肺 | 対症療法 | 2カ月死亡 |
| 一柳 | 女 | 78 | なし | Clear cell | 左心室 | US | 不明 | 不明 | 9カ月死亡 |
| 野田 | 女 | 60 | なし | 不明 | 左心室 | US | 不明 | IFN | 2年死亡 |
| 河瀬 | 男 | 56 | なし | 顆粒細胞癌 | 右心室 | CT | 不明 | IFN | 死亡 |
| 徳山 | 男 | 63 | 呼吸困難 | Clear cell | 左心室 | CT | 肺 胸膜 | ソラフェニブ | 1年死亡 |
| 蓼沼 | 男 | 65 | なし | Spindle cell | 右心室 | US | 肺 脳 中殿筋 | スニチニブ エベロリムス | 1年9カ月死亡 |
| Szmit | 男 | 61 | 呼吸困難 | Clear cell | 左心房 | 不明 | 肺 | スニチニブ | 不明 |
| 森 | 男 | 67 | 胸部不快感 | Clear cell | 右心室 | CT | 肺 | エベロリムス アキシチニブ | 4年生存 |
| 鈴木 | 女 | 72 | 息切れ | 不明 | 右心室 | US | 肺 | 手術 インターロイキン | 11.5カ月死亡 |
| 竹内 | 男 | 59 | 呼吸困難 | Clear cell | 左心室 | MRI | 肺 脳 | ニボルマブ | 1年10カ月生存 |
| 自験例 | 男 | 48 | なし | Clear cell | 左心室 | CT | 骨 皮下 | ニボルマブ | 2年3カ月死亡 |

心臓への転移経路に関しては胸腔内リンパ節転移を介したリンパ行性転移、腎静脈、下大静脈浸潤を経路とした血行性播種、冠動脈を介した血行性転移の3種類の機序が考えられている¹⁰⁾。胸腔内リンパ節転移を介したリンパ行性転移では心膜転移を来すことが多く、心嚢液貯留を伴い、癌病変はすでに播種していること多く、予後はきわめて不良である。一方で、腎静脈、下大静脈浸潤を経路とした血行性播種では右心系への心腔内転移が多いが、境界明瞭な病変を形成することが多く、手術摘除が可能であれば予後は良好と言われている。本症例のような心筋転移は冠動脈を介した血行性転移と考えられており、左心系・心筋内への転移が多い。心筋転移は、切除による心機能低下が予想されるため手術適応にならず、治療に難渋することが多い。このような症例に対する治療は分子標的薬による薬物療法が第一選択になることが多いと考えられるが、チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) に代表される分子標的薬は心毒性の副作用が問題となることのほか、TKIは腫瘍血管を標的とするため、心筋転移病変が虚血状態となり、心タンポナーデを発症する恐れもある¹¹⁾。このことを考慮すると、腎細胞癌心筋転移にニボルマブが比較的 safely に使用でき、有効である可能性があると考えられる。心筋転移を含む心臓転移に対してニボルマブを投与した報告は現在までに2例

のみ報告されているが^{9,22)}、その症例はそれぞれ10、22カ月病勢が安定したと報告されている。本症例は心臓転移に対してニボルマブを投与した3例目であるが、ニボルマブ投与により心臓に対する有害事象を発症することなく心筋転移は1年以上縮小を保っており、心筋転移に対してニボルマブはきわめて有効であったと考えられる。症例数は少ないものの、進行性腎癌の治療経過で心筋転移が出現した場合、ニボルマブによる治療が有効な治療選択になりうることが考えられた。

結 語

腎細胞癌心筋転移に対してニボルマブが有効であった1例を経験したので報告する。

文 献

- 1) Butany J, Leong SW, Carmichael K, et al.: 30-year analysis of cardiac neoplasms at autopsy. *Can J Cardiol* **21**: 675-680, 2005
- 2) Hanfling SM: Metastatic cancer to the heart: review of the literature and report of 127 cases. *Circulation* **22**: 474-483, 1960
- 3) Bussani R, De-Giorgio F, Abbate A, et al.: Cardiac metastases. *J Clin Pathol* **60**: 27-34, 2007
- 4) Viteri Malone MA, Ares GR, De Velasco G, et al.:

- The clinical presentation, survival outcomes, and management of patient with renal cell carcinoma and cardiac metastasis without inferior vena cava involvement: results from a pooled clinical trial database and systematic review of reported case. *Clinical Genitourinary Cancer* **16**: e327-e333, 2018
- 5) Roberts WC: Primary and secondary neoplasms of the heart. *Am J Cardiol* **79**: 671-682, 1997
 - 6) Aburto J, Bruckner BA, Blackmon SH, et al.: Renal cell carcinoma, metastatic to the left ventricle. *Tex Heart Inst J* **36**: 48-49, 2009
 - 7) Talukder MQ, Deo SV, Maleszewski JJ, et al.: Late isolated metastasis of renal cell carcinoma in the left ventricular myocardium. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **11**: 814-816, 2010
 - 8) Czarnicka AM, Sobczuk P, Lian F, et al.: Renal cell carcinoma with intramyocardial metastases. *BMC Urol* **14**: 73, 2014
 - 9) Abdullah A, Lekkala M, Wolfe Z, et al.: Isolated left ventricular metastasis from renal cell carcinoma: diagnostic and therapeutic dilemma. *Case Rep Oncol Med* **11**: 365-371, 2018
 - 10) Zustovich F, Gottardo F, De Zorzi L, et al.: Cardiac metastasis from renal cell carcinoma without inferior vena involvement: a review of the literature based on a case report: two different patterns of spread? *Int J Clin Oncol* **13**: 271-274, 2008
 - 11) Zhang B, Malouf J, Young P, et al.: Cardiac metastasis in renal cell carcinoma without vena cava or atrial involvement: an unusual presentation of metastatic disease. *Rare Tumors* **5**: e29, 2013
 - 12) Ohba K, Miyata Y, Mitsunari K, et al.: Left atrial metastasis of renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* **7**: 520, 2014
 - 13) Lee HJ, Park JI, Lim BH, et al.: Left ventricular metastasis from renal cell carcinoma causing left ventricular outflow tract obstruction. *Korean Circ J* **40**: 410-413, 2010
 - 14) 一柳暢考, 松村 剛, 石丸 尚, ほか: 左心室に転移した腎細胞癌の1例. *茨城臨医誌* **33**: 148, 1997
 - 15) 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
 - 16) 鈴木 暁, 橋詰賢一, 芳賀佳之, ほか: 下大静脈からの連続性進展のない腎細胞癌の転移性右室腫瘍の1例. *日心臓血管外会誌* **34**: 440-444, 2005
 - 17) 河瀬紀夫, 寒野 徹, 伊藤将彰, ほか: 心室転移を有する進行腎細胞癌1例. *泌尿紀要* **47**: 215, 2001
 - 18) 徳山佳子, 岩村正嗣, 藤田哲夫, ほか: ソラフェニブ投与中に心筋転移を来した進行性腎細胞癌の1例. *泌尿紀要* **57**: 555-558, 2011
 - 19) 蓼沼知之, 八尾正祐, 坂田綾子, ほか: 腎細胞癌心筋転移に対してスニチニブが有効であった1例. *泌尿紀要* **59**: 97-101, 2013
 - 20) 森 亘平, 米山脩子, 石田寛明, ほか: 腎細胞癌心筋転移に対してエベロリムスが有効であった1例. *泌尿器外科* **30**: 1165-1168, 2017
 - 21) Szmít S, Zagrodzka M, Kurzyna M, et al.: Sunitinib malate, a receptor tyrosine kinase inhibitor, is effective in the treatment of restrictive heart failure due to heart metastases from renal cell carcinoma. *Cardiology* **114**: 67-71, 2009
 - 22) 竹内慎一, 水谷晃輔, 飯沼光司, ほか: 腎細胞癌多発転移に対し集学的治療を行った後心臓転移を発症した1例. *泌尿紀要* **65**: 197-201, 2019

(Received on November 15, 2019)
(Accepted on April 6, 2020)