

## アキシチニブの休薬スケジュールが有効であった 腎細胞癌副鼻腔転移の1例

新井 悠一, 伊藤 敬一, 田地 一欽, 古賀 章郎  
新地 祐介, 升永 綾子, 磯野 誠, 浅野 友彦  
防衛医科大学校泌尿器科学講座

### METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA IN PARANASAL SINUS FOR WHICH PERIODIC DRUG WITHDRAWAL SCHEDULE OF AXITINIB WAS EFFECTIVE: A CASE REPORT

Yuichi ARAI, Keiichi ITO, Kazuyoshi TACHI, Akio KOGA,  
Yusuke SHINCHI, Ayako MASUNAGA, Makoto ISONO and Tomohiko ASANO  
*The Department of Urology, National Defense Medical College*

A 73-year-old male patient underwent a right nephrectomy for renal cell carcinoma in 2008, and interferon-alpha was initiated as adjuvant treatment. Computed tomography (CT) scans showed lymphadenopathy above the left diaphragm, and treatment with interferon-2 was subsequently initiated in 2009. Nasal bleeding manifested in February 2010, and CT scans showed a soft-tissue density mass mainly located in the ethmoid sinus. A biopsy of the lesion was performed, and metastatic renal cell carcinoma was diagnosed. Treatment with sorafenib was consequently initiated and the paranasal metastasis showed a temporary partial response (PR). However, the metastatic lesion increased in size and caused repeated nasal bleeding that required blood transfusion. Although treatment with everolimus was initiated, adverse events, such as rash, hypertension, anemia, and anemia due to nasal bleeding, developed. Treatment with axitinib was subsequently initiated. However, because adverse events, such as severe diarrhea, renal dysfunction and proteinuria manifested, the dose of axitinib was gradually decreased, and a periodic drug withdrawal schedule (11 days on, 3 days off) was finally initiated, which controlled these adverse events. The metastatic lesions showed a PR for 31 months following axitinib administration.

(Hinyokika Kyo 62 : 465-471, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap\_62\_9\_465)

**Key words :** Renal cell carcinoma, Paranasal metastasis, Axitinib, Periodic drug withdrawal schedule

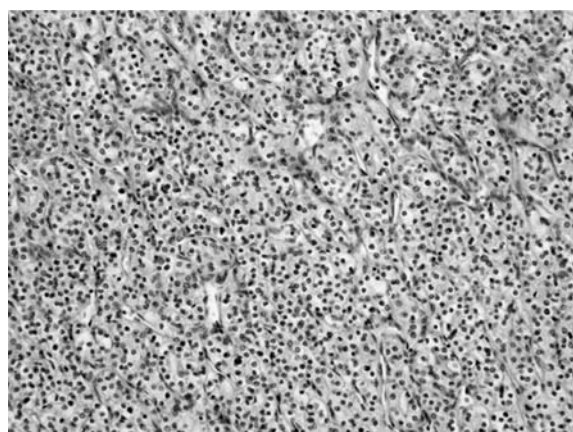
#### 緒 言

腎細胞癌 (RCC) の副鼻腔転移は比較的稀な病態である。副鼻腔転移は、RCC の頭頸部転移の中でもっとも頻度が高いとされる<sup>1,2)</sup>。孤立性転移の場合、切除を考慮するが、切除が困難な場合は放射線治療などの局所治療や薬物治療が選択肢となる。副鼻腔転移に伴う症状として鼻出血、複視、眼球突出などがあるが、特に鼻出血のコントロールは難しく治療に難渋する場合がある。今回われわれは、アキシチニブが奏功し、鼻出血がコントロールされ、比較的長期に病巣の縮小が維持されている腎癌副鼻腔転移症例を経験した。自験例は、周期的な休薬スケジュールを設定することにより副作用がコントロールでき比較的長期の投与が可能となった。

#### 症 例

患 者 : 73歳, 男性  
現病歴 : 2008年に径 10 cm 大の右腎癌に対し他院

で根治的右腎摘除術が施行された。病理組織診断は腎細胞癌 (clear cell type, Fuhrman nuclear grade 3, pT2) であった (Fig. 1)。術後補助療法としてインターフェロン  $\alpha$  が投与された。その後、左横隔膜上に径 1.2



**Fig. 1.** Pathology of primary renal tumor ( $\times 200$ ). The tumor was diagnosed as clear cell type renal cell carcinoma.

cm 大のリンパ節の腫大を認め、2009年11月からインターロイキン 2 (IL2) に変更された。患者の転居に伴い、2010年 5 月に当院に紹介された。

既往歴：甲状腺濾胞腺腫（他院で経過観察）、右腎癌（根治的腎摘除術）

初診時血液検査所見：Hb 13.7 g/dl, LDH 128 IU/l, Cr 1.43 mg/dl, Alb 4.2 g/dl, Ca 9.8 mg/dl, CRP 0.4 mg/dl であった。その他血液生化学検査に異常所見を認めない。

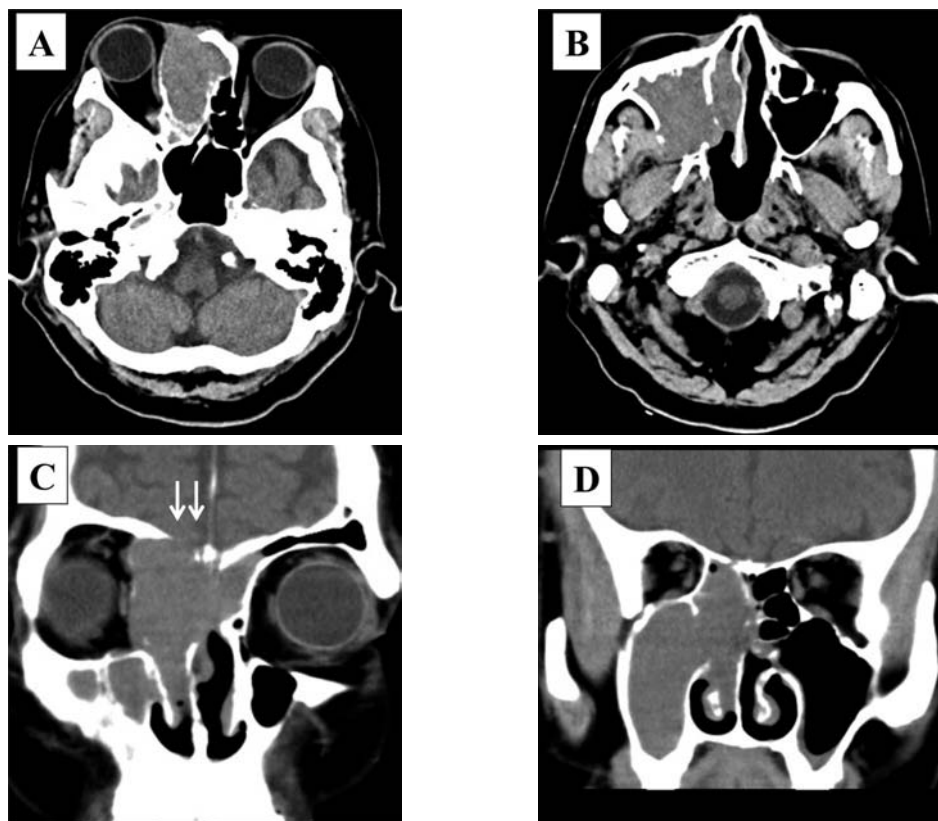
尿検査：尿定性、沈渣ともに異常所見は認めない。

画像検査所見（当院の初診時）：胸部 CT 検査において、左横隔膜上に 1 カ所のリンパ節腫大（約 1 cm 大）を認めた。

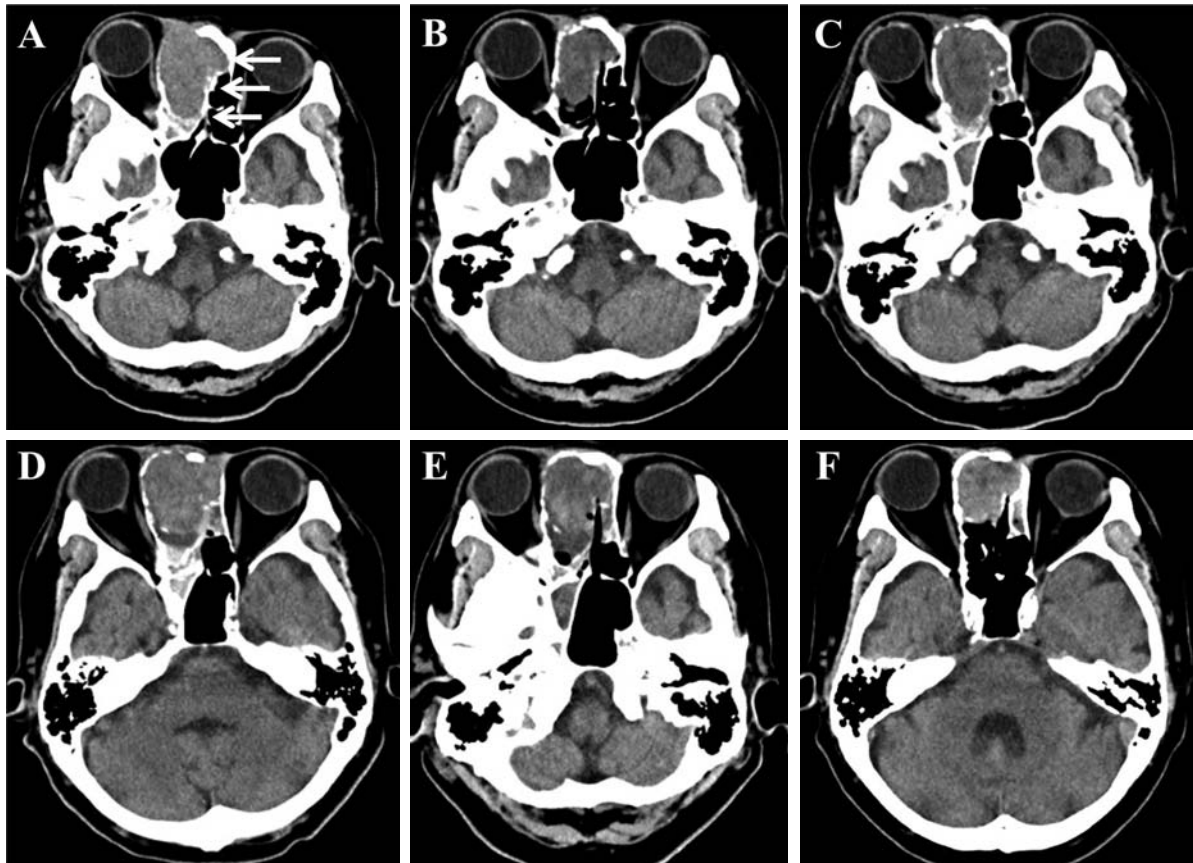
当院における治療経過：他院で投与されていた IL2 (70万単位、週 2 回) を継続した。2010年 2 月から鼻出血を認めるようになったが軽微であったため、本人からの訴えはなかった。2010年12月から鼻閉感が出現し、鼻出血の持続、嗅覚の減弱を訴えたため、2011年 1 月に頭部 CT を施行した。CT の所見では右上顎洞および篩骨洞に陰影を認め (Fig. 2), 耳鼻咽喉科にコンサルトした。耳鼻咽喉科の外来において鼻道の内視鏡検査を行ったところ、右総鼻道は腫瘍で充満し、右

中鼻道には突出する暗赤色の腫瘍を認めた。右中鼻道の腫瘍を生検した。病理診断では淡明細胞を主体とした腫瘍細胞を認め、腎摘除の際の RCC の組織像と類似していることから、RCC の副鼻腔転移と診断された。副鼻腔の腫瘍は頭蓋底まで浸潤しており (Fig. 2C), 耳鼻咽喉科において外科的摘除の適応はないと判断された。

その後も副鼻腔転移が増大し (Fig. 3A), 2011年 3 月よりソラフェニブ (800 mg/day) を開始した。IL2 投与後であり、サイトカイン治療後のソラフェニブという選択肢と、分子標的薬の 1 次治療としてのスニチニブという選択肢があると考えたが、腎癌副鼻腔転移に対して奏功例<sup>3)</sup>があるソラフェニブを選択した。副鼻腔転移は投与後 3 カ月で PR の評価であったが (Fig. 3B), 投与後10カ月目から輸血を要する鼻出血を認めた。頻回に出血し救急外来を受診したがその都度、アドレナリン液含有ガーゼによる圧迫などの耳鼻科の一般的処置で止血された。副鼻腔転移はソラフェニブ投与後15カ月で PD の判定となり (Fig. 3C), 2012年 6 月よりエベロリムス (10 mg/day) に変更した。しかし、発熱、四肢や背部の発疹、高血圧、高血糖などの副作用、鼻閉感の持続、鼻出血の持続による



**Fig. 2.** A and B : Axial view of CT. The metastatic tumor mainly occupied the right ethmoidal sinus (A) and also occupied the right maxillary sinus (B). C and D : Coronal view of CT. The metastatic tumor mainly occupied the right ethmoidal sinus (C) and also occupied the right maxillary sinus (D). The tumor invaded to the base of the skull (white arrows).

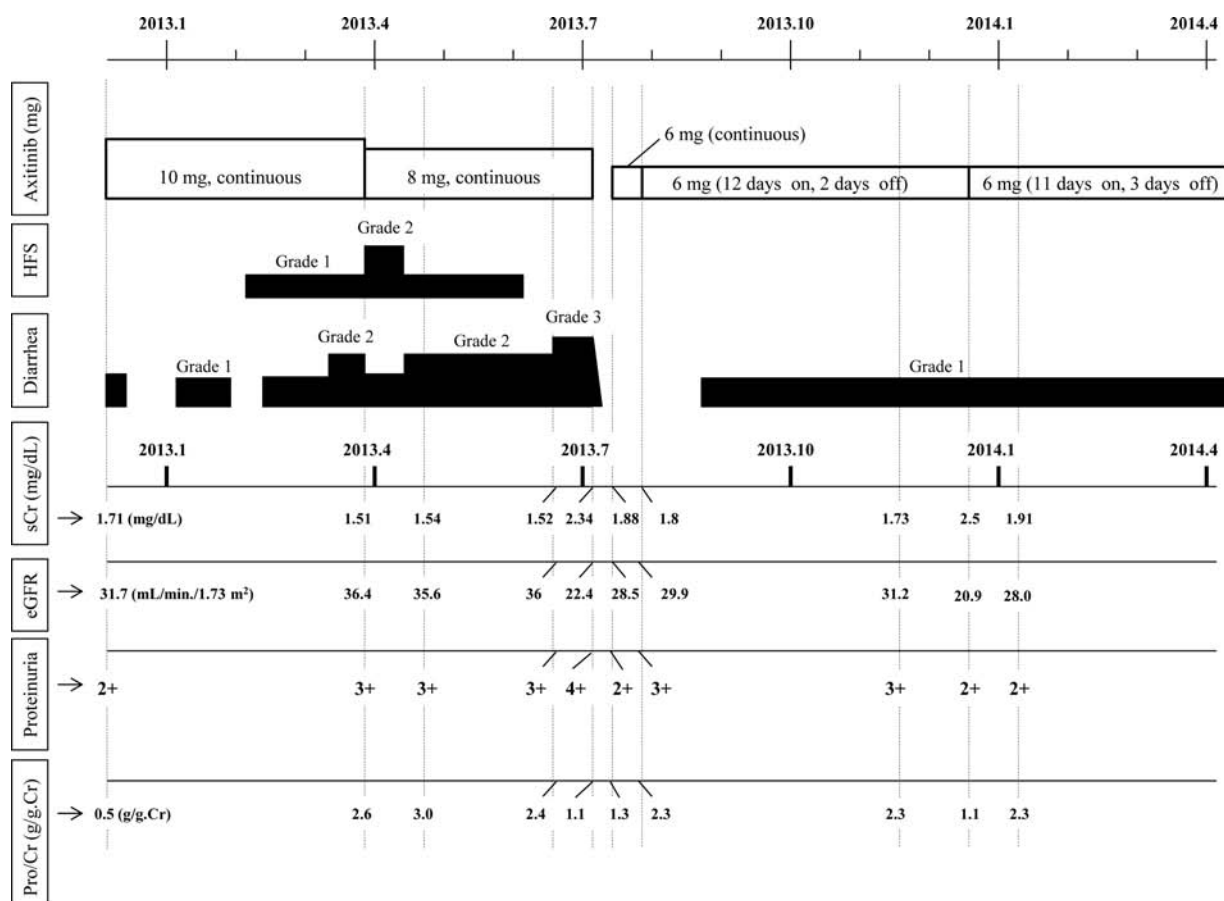


**Fig. 3.** Axial view of CT. A: CT just before sorafenib administration. B: CT showed a shrinkage of the paranasal metastasis after sorafenib administration. C: CT just before everolimus administration. CT showed the regrowth of the metastatic instead of sorafenib usage. D: CT just before axitinib administration. E: CT showed stable disease 1 month after axitinib administration. The tumor size slightly decreased. F: CT 23 months after axitinib administration. CT showed partial response using axitinib.

による貧血の進行などがあり、かつ、画像上副鼻腔転移の増大傾向を認めたため (Fig. 3D), 薬剤変更の必要があったと考えた。分子標的薬の3次治療として推奨されている薬剤はないが、2次治療でmTOR阻害薬を使用したことから、異なった作用機序の薬剤を選択するのが妥当と考え、チロシンキナーゼ阻害薬であるアキシチニブを選択した。2012年12月よりアキシチニブを開始した。アキシチニブ投与後の経過を、代表的な有害事象とともに Fig. 4 に示した。アキシチニブ開始後は、下痢、手足症候群、高血圧などの有害事象が出現し、蛋白尿も増加した。このためアキシチニブを10 mg/day から8 mg/day に減量した。さらにアキシチニブ8 mgを休薬する直前は、血清クレアチニン (Cr) の上昇 (2.34 mg/dl) と eGFR の低下 (22.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) を認めた。この時は高度の下痢 (grade 3) に伴い尿量が減少していたことから、脱水が腎機能悪化の主要因と考えた。蛋白尿も4+でありアキシチニブを休薬した。アキシチニブの休薬により下痢は消失し、脱水の改善とともに血清CrとeGFRは回復した。その後アキシチニブを6 mgに減量し再開したが、再び蛋白尿が3+となり、尿蛋白/

クレアチニン比も2.3 g/gCrと上昇したため、休薬期間を設定した投薬スケジュール (12 days on, 2 days off) とした。休薬期間設定後は倦怠感などの症状は改善し (軽減したが grade 1 で持続), その後数カ月は蛋白尿とeGFRの悪化傾向はなかった。その後、血清Cr (2.5 mg/dl) と eGFR (20.9 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) が悪化したため休薬期間を1日増やしスケジュールを微調整した (11 days on, 3 days off)。その後、血清Cr, eGFRは改善し、下痢の軽減 (軽減したが grade 1 の範疇で持続), 全身倦怠感の軽減 (軽減したが grade 1 の範疇で持続) を認めた。2週中3日間休薬するスケジュールに変更した後は副作用のコントロールは比較的良好となった。しかし、アキシチニブ投与開始から2年以降の経過 (Fig. 4 に示した期間の後の経過) では腎機能障害はアキシチニブ開始前と比較して緩徐に進んでいると考えられ、血清Cr 2.1~2.5 mg/dl, eGFR 20~25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> で推移している。一方、蛋白尿に関しては2+ないし3+, 尿蛋白/クレアチニン比は2~3 g/gCrで推移している。

抗腫瘍効果に関して、副鼻腔転移はアキシチニブ投



**Fig. 4.** Clinical course after axitinib administration. Grades of hand-foot-skin reaction (HFS), grades of diarrhea, markers of renal function [serum creatinine (sCr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR)], levels of proteinuria, and protein/creatinine (Pro/Cr) ratio are shown.

与後1カ月で軽度の縮小を認め (Fig. 3E), その後著明に縮小しアキシチニブの投与後9カ月でPRと判定された。その後も縮小を維持し (Fig. 3F), 現在, 投与後31カ月の経過でPRを維持している (投与時と比較して48%の縮小)。

## 考 察

RCCの頭頸部転移は比較的稀で, SaitohらはRCC剖検例の5%に確認されたと報告している<sup>4)</sup>。RCCの頭頸部転移の中では鼻・副鼻腔がもっとも多いとされる<sup>1,2)</sup>。鼻・副鼻腔への転移経路としては肺循環を介さず椎骨静脈系を介した経路<sup>5)</sup>、従来の肺循環を介した経路<sup>6)</sup>、胸管を経由し肋間、縦隔、鎖骨上のリンパ管を介した経路<sup>6)</sup>の3つがあると推測されている。自験例は転移経路について断定はできないが、血行性転移を示唆する他の部位に転移の所見を認めず、横隔膜上リンパ節の腫大のみを認めていたことから、リンパ管を介した転移である可能性がある。

腎癌副鼻腔転移の初発症状としては、中西らの報告では鼻出血が74%と圧倒的に多い<sup>7)</sup>。一方、他臓器原発の副鼻腔転移では鼻出血の頻度が高くないことが

ら<sup>8)</sup>、RCCが血流に富む腫瘍であることが鼻出血の多い要因と推測されている<sup>9)</sup>。その他の症状として複視や眼球突出、鼻閉感、頬部腫脹などが起こりうる<sup>3)</sup>。自験例においても鼻出血、鼻閉感、眼球突出、頬部腫脹などの特徴的症狀を認めていた。ソラフェニブ投与中にはコントロールが難しい鼻出血を認め、エベロリムス投与中には腫瘍の増大による鼻閉感、眼球突出、頬部腫脹が顕著であった。これらの症状はアキシチニブの投与により消失し、腫瘍の縮小に伴い症状が改善したものと考えている。特にアキシチニブ投与後は問題となる鼻出血を来たしておらず、QOLを改善する意味でも有用な治療となった。

腎癌副鼻腔転移の治療には、手術切除、放射線治療、免疫治療、分子標的治療などの報告がある。孤立性副鼻腔転移は根治が望めるため、他のRCCの転移巣と同様に腫瘍摘出術が推奨されている<sup>10,11)</sup>。手術を行う際には術中の出血量を少なくする目的で術前の塞栓術も考慮すべきとされる<sup>12)</sup>。手術切除が困難な症例では放射線治療が選択肢となるが、症状の緩和を目的とした対症療法として放射線が選択される場合が多い。IMRT (強度変調放射線療法) とインターフェ

ロンの併用により完全奏功した症例<sup>11)</sup>も報告されているが、一般的には放射線による根治は難しい。薬物療法としては、現在は分子標的治療を選択することが妥当と考える。熊井らはソラフェニブにより腎癌副鼻腔転移の完全寛解が得られたと報告している<sup>3)</sup>。自験例は頭蓋底に浸潤を認め、耳鼻科において外科的切除は困難であると判断されたため、分子標的薬を投与した。放射線治療を併用する選択肢もあり患者に数回にわたり説明も行ったが、現在までは放射線治療は希望していない。今後も分子標的薬を継続する予定であるが、今後も患者と相談した上で IMRT などの放射線治療を併用する可能性もあると考えている。

副鼻腔転移に伴う鼻出血に対する治療も重要なポイントである。自験例のように高度の鼻出血は患者の全身状態を悪化させるだけでなく、QOL を著しく低下させる。鼻出血の治療としては圧迫、アドレナリン外用液含有ガーゼによる圧迫などの耳鼻科的な一般的処置、止血剤投与、塞栓術などがある。自験例は幸い耳鼻科の一般的処置で止血できたが、止血困難である場合は塞栓術を考慮していた。自験例ではアキシチニブが奏功し、投与後は一度も医学的な処置を要する鼻出血を認めていない。ソラフェニブで副鼻腔転移が縮小し鼻出血もコントロールできた症例も報告されている<sup>3)</sup>。分子標的薬は腫瘍血管をターゲットとしており、腫瘍の縮小が得られる症例では腫瘍血管の障害により腫瘍への血流が減少し止血効果につながるのかもしれない。

アキシチニブは従来持続的に内服する薬剤であるが、自験例は休薬日を定期的に設定することで副作用のコントロールは良好となり、長期投与につながっている。アキシチニブの半減期は4.8時間と他のチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) と比較して非常に短く<sup>13)</sup>、短期間の休薬でも血中濃度が早く低下する。このため休薬による副作用の早期の改善が期待できる。短期間の休薬で薬剤の再開ができれば、抗腫瘍効果を損わず副作用をコントロールできる可能性がある。Takayama らは転移性腎癌に対してアキシチニブを使用し、周期的に短期間の休薬を挿入することで5年間病勢をコントロールできた2症例を報告している<sup>14)</sup>。その報告では有害事象の悪化の兆候を目安に、早期に短期間の休薬を挿入する方法を用いており、有害事象が重症化する前の休薬の有用性を強調している。また自験例のように投与スケジュールを固定できれば、高血圧の増悪や下痢などの出現のペースが予測でき、患者の自己管理においてもプラスに作用する印象をもっている。さらに、この投与スケジュールは、特に週単位のサイクルであれば、担当医師にとっても患者の投薬状況を把握しやすいと考えている。自験例の2週間ごとのサイクルが、例えば1週間や3週間のサイクル

と比較して至適な投与サイクルであるかどうかは今後の検討が必要である。また自験例のように2日間の休薬 (12 day on, 2 day off) から3日間の休薬 (11 day off, 3 day off) に変更するというように、1日単位で微調整することで個々の患者に適した休薬期間が見つけれられるかもしれない。自験例においては、休薬期間を1日伸ばすだけで副作用のコントロールが良好となった。このように休薬期間を設定した投与スケジュールが奏功しアキシチニブを長期に投与できているが、半減期が短いという特性を生かした投与方法かもしれない。

自験例はアキシチニブ開始時よりすでに試験紙法で2+ の蛋白尿を認めており、血清 Cr も上昇していたため、蛋白尿と腎機能の推移には特に注意する必要がある。アキシチニブ 8 mg 使用時の腎機能低下 (血清 Cr の上昇と eGFR の低下) は高度の下痢と尿量の減少を伴っており、脱水が腎機能低下の主な原因と考えられた。アキシチニブの休薬に伴い下痢は消失し、尿量の増加とともに腎機能の回復を認めた。また、休薬スケジュールの微調整 (2日間から3日間の休薬に移行) によっても腎機能障害の改善を認めた。この時は下痢を認めていたものの、grade 1 程度であり3日間の休薬スケジュール (11 days on, 3 days off) への変更による脱水の改善は劇的なものではなかった。このため、この時の腎機能改善の機序としては、下痢に伴う脱水の改善という間接的な要因だけでなく、1日休薬期間が延びることによりアキシチニブの血中濃度が低下する時間が長くなること自体が寄与していたのかもしれない。またアキシチニブを休薬すると早期に高血圧が改善し、降圧薬を減量できる現象を常に認めており、高血圧が改善する期間が長くなることも腎機能改善に寄与していたのかもしれない。VEGFR-TKIs による腎機能障害の機序はいまだ不明な点が多いが、蛋白尿出現の機序に関しては若干の知見がある。VEGF シグナルの抑制は糸球体の有足細胞の減少、糸球体毛細血管内皮穿孔の減少、糸球体の血管内皮細胞の増殖抑制を来すため、蛋白尿を増加させることが動物実験では証明されている<sup>15,16)</sup>。また VEGF シグナルの抑制は糸球体の有足細胞におけるネフリン (有足細胞の足突起間のスリット膜の主要構成成分) の発現を低下させ、蛋白尿を増加させることが示唆されている<sup>17)</sup>。もちろんアキシチニブによる蛋白尿増加の機序は十分に解明されているとは言えないが、VEGF シグナルの抑制に伴う糸球体障害が大きく関連すると推察される。このように糸球体が障害を受けやすい状況下であるにも関わらず、自験例は経過を通じてある程度の蛋白尿は認めるものの持続的な悪化は認めておらず、蛋白尿はある程度コントロールされている。自験例のような当初から2+ の蛋白尿

がある症例でも、蛋白尿を嚴重にモニターしながらアキシチニブの投与量や方法を調節し、投与を継続できる症例が存在することを示しているものと思われる。

一方、腎機能に関して追加すると、アキシチニブ投与から2年以内は悪化、改善を繰り返していたが (Fig. 4)、2年以降の長期の経過 (Fig. 4 に示した期間の後の経過) では、投与前 ( $31.7 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) と比較して eGFR は緩徐な低下を認めている ( $20 \sim 25 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  で推移)。この機序としては、持続的な蛋白尿による影響、アキシチニブに誘発される高血圧の影響、アキシチニブの慢性的な曝露による糸球体障害、そして未知の尿細管間質障害による影響など、様々な要因が考えられる。アキシチニブの投与期間が長くなり、緩徐ではあるが腎機能障害が進行している印象を受けている。

アキシチニブなどの分子標的薬をできるだけ長く使用するためには、副作用の管理が重要である。自験例は、前述のようにアキシチニブの投与期間が長くなるにつれ eGFR は緩徐に低下し、比較的高度の蛋白尿の持続を認めている。腎機能の悪化を抑制するために、減量、休薬スケジュールの導入のほかに、血圧コントロール、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、球形微粒多孔質炭素、HMG-CoA 還元酵素阻害剤などの投与を適宜行った。eGFR はアキシチニブ投与前と比較して低下しているが、蛋白尿の持続的な悪化は来していない。また甲状腺機能低下に関しても注意を要する。分子標的薬の投与期間が長くなると甲状腺機能低下が比較的高頻度にみられるが、甲状腺機能の低下は高度の倦怠感などを生じ、薬剤の継続が難しくなる。TSH や甲状腺ホルモンの値に注意しながら、適切に薬剤の補充が非常に重要である。自験例においても甲状腺機能低下に対してレボチロキシンを投与し、倦怠感などの症状は著明に改善した。

腎癌副鼻腔転移の予後に関して、多発転移症例ではきわめて予後不良とされる<sup>18)</sup>。Gottlieb らは孤立転移症例で完全切除がなされた場合でも、2年生存率41%、5年生存率13%と報告している<sup>19)</sup>。分子標的薬が導入され、切除不能の腎癌副鼻腔転移の予後も改善される可能性がある。自験例は副鼻腔転移に対する局所治療は行っていないが、分子標的薬の投与により副鼻腔転移の出現後55カ月生存し、PS も良好である。この大きな要因はアキシチニブが比較的長期に奏功していることである。短期間の休薬期間を設定した投与スケジュールにより、抗腫瘍効果を失わずに副作用のコントロールが良好となり長期投与につながったと考えている。

本論文の要旨は第52回、埼玉医学会総会で発表した。

## 文 献

- 1) 縄手綾子, 川上美由紀, 佐伯忠彦, ほか: 頭頸部領域に転移した腎細胞癌の2例. 耳鼻・頭頸部外科 **79**: 915-918, 2007
- 2) 犬飼賢也, 松沢 真, 長谷川 聡, ほか: 頭頸部領域に転移した腎細胞癌の2例. 耳鼻・頭頸部外科 **68**: 420-424, 1996
- 3) 熊井琢美, 高原 幹, 吉田紗絵, ほか: 分子標的薬が奏功した腎癌副鼻腔転移例. 耳鼻臨床 **106**: 423-429, 2013
- 4) Saitoh H: Distant metastasis of renal adenocarcinoma. Cancer **48**: 1487-1491, 1981
- 5) Nahum AM and Bailey BJ: Malignant tumors metastatic to the paranasal sinuses. Laryngoscope **73**: 942-953, 1963
- 6) Robert N and Ricardo LC: Metastatic renal cell carcinoma to the nasal cavity. Am J Otolaryngol **25**: 54-57, 2004
- 7) 中西良一, 大森正志, 平石政治, ほか: 上顎洞に転移した腎細胞癌. 臨泌 **54**: 869-871, 2000
- 8) Bernstein JM, Montgomery WW and Balogh K: Metastatic tumors to maxilla, nose and paranasal sinuses. Laryngoscope **76**: 621-650, 1966
- 9) 小林祐希, 金井直樹, 石田芳也, ほか: 副鼻腔に転移した腎細胞癌. 耳鼻臨床 **101**: 459-464, 2008
- 10) Lee HM, Kang HJ and Lee SH: Metastatic renal cell carcinoma presenting as epistaxis. Eur Arch Otorhinolaryngol **262**: 69-71, 2005
- 11) Mohammadbagner Z, Steven S, Robert JA, et al.: Metastatic renal cell carcinoma to the nose and ethmoid sinus. Urology **67**: 199.e21-199.e23, 2006
- 12) 秋月浩光, 安積靖敏, 小野多知夫: 副鼻腔に単独転移を来した腎細胞癌の1例. 耳鼻・頭頸外科 **69**: 245-249, 1997
- 13) Mukohara T, Nakajima H, Mukai H, et al.: Effect of axitinib (AG-013736) on fatigue, thyroid-stimulating hormone, and biomarkers: a phase I study in Japanese patients. Cancer Sci **101**: 963-968, 2010
- 14) Takayama T, Nagata M, Kai F, et al.: Axitinib controlled metastatic renal cell carcinoma for 5 years. Jpn J Clin Oncol **43**: 747-751, 2013
- 15) Eremina V, Sood M, Haigh J, et al.: Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. J Clin Invest **111**: 707-716, 2003
- 16) Schrijvers BF, Flyvbjerg A and De Zeeuw AS: The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. Kidney Int **65**: 2003-2017, 2004
- 17) Izzedine H, Massard C, Spano JP, et al.: VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: mechanisms, significance and management. Eur J Cancer **46**: 439-448, 2010
- 18) 酒井 昇, 石川和郎, 吉田 康, ほか: 副鼻腔に転移した腎癌症例. 耳鼻と臨 **37**: 562-565, 1991

- 19) Gottlieb M, Roland J and Thomas J: Paradoxical spread of renal cell carcinoma to the head and neck. *Laryngoscope* **108**: 1301-1305, 1998

(Received on January 12, 2016)  
(Accepted on April 21, 2016)