

転移性腎細胞癌に対するソラフェニブ投与中に 可逆性急性心不全と耐糖能異常をきたし 急激な臨床経過で死亡した1例

木村 友和*, 末富 崇弘*, 宮川 友明, 堤 雅一
日立総合病院泌尿器科

A CASE OF FATAL CLINICAL COURSE WITH REVERSIBLE ACUTE CARDIAC FAILURE AND GLUCOSE INTOLERANCE DURING SORAFENIB THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Tomokazu KIMURA, Takahiro SUETOMI, Tomoaki MIYAGAWA and Masakazu TSUTSUMI
The Department of Urology, Hitachi General Hospital

A 72-year-old man was diagnosed with right renal cell carcinoma (RCC) with multiple brain and lung metastases (cT3aN0M1). He underwent γ -knife treatment for brain metastases, palliative right renal artery embolization for primary RCC, and interferon- α treatment for residual lung metastases. Although the interferon- α treatment was effective, it was discontinued because of side effects. He received sorafenib (800 mg/daily) therapy for 2 months. Suddenly, he developed left cardiac failure, and he died 6 days later through a rapid clinical course that included circulatory failure, abnormal glucose tolerance, disseminated intravascular coagulation, and multiple organ failure. A pathological examination could not explain the cause of death. It is important to carefully observe metastatic RCC patients receiving a tyrosine kinase inhibitor, especially sorafenib, because critical side effects may appear.

(Hinyokika Kiyo 58 : 443-446, 2012)

Key words : Metastatic renal cell carcinoma, Sorafenib, Cardiac failure, Glucose intolerance

緒 言

転移性腎細胞癌に対する分子標的薬の登場により腎癌の治療が大きく変化してきている。本邦では転移性腎癌に対するチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) は現在ソラフェニブ、スニチニブの2剤が使用可能である。TKIに伴う特有の有害事象が多数報告されている¹⁻³⁾が、まだ機序の解明されていない副作用も存在する。今回われわれはソラフェニブ治療中に可逆性の左心不全と耐糖能異常をきたし急激な経過で死亡した症例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 72歳, 男性

主訴 : 呼吸困難

既往歴 : 前立腺肥大症

現病歴 : 2007年6月右腰部違和感を主訴に近医を受診し右腹部腫瘤を指摘され精査加療目的に当院紹介初診となった。PS 1, Hb 9.9 g/ml, LDH 101 U/l,

Ca 11.4 mg/dl, CRP 10.23 mg/dl, FBS 109 mg/dl で, CT, MRI で右腎細胞癌, 多発肺転移, 多発脳転移 (cT3aN0M1) と診断された。すべて1 cm 弱の8カ所の脳転移に対しては先行してガンマナイフ治療を施行した。脳転移治療中にPS 2 となったため原発巣に対する手術は不可能と判断し右腎動脈塞栓術を施行した。残存する肺転移に対してインターフェロン α 療法 (スミフェロン300万単位; 週2回投与) を施行した。転移病巣は縮小効果を認めていたもののHb 7.7 (grade 3) の貧血, 全身倦怠感 (grade 3) により投与4カ月の時点で本人の希望が強く治療を中止した。

2008年2月に2カ所の新たな脳転移が出現し肺転移は増大した。脳転移の新病変に対してガンマナイフ治療を施行し, その後も画像学的に脳に再発は認めなかった。

4月中旬よりソラフェニブ (800 mg/日) の内服を開始した。明らかな副作用は認めず, 2カ月間内服を継続していた。6月中旬に突然の労作時呼吸困難, 咳嗽が出現した。その翌日に当院を受診, SpO₂ 85%と著明な低酸素血症, 胸水貯留を認めたため緊急入院した。

身体所見 : 意識清明, PS 1, 血圧 133/92 mmHg,

* 現 : 筑波大学大学院人間総合科学研究科腎泌尿器外科学 (泌尿器科学)

脈拍90/分, 体温 35.8°C, SpO₂ 98% (21 経鼻)

検査所見: Hb 6.9 g/dl の正球性低色素性貧血, PT 61%と凝固能軽度延長, CRP 11.16 mg/dl と炎症反応高値を認めた. その他は BNP 1,773 pg/ml と心不全が疑われたほか, 電解質, 甲状腺・副腎機能, 腓醇素, 血糖にも明らかな異常は認めなかった.

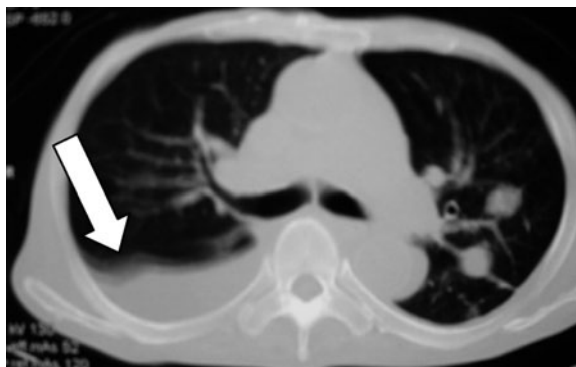


A

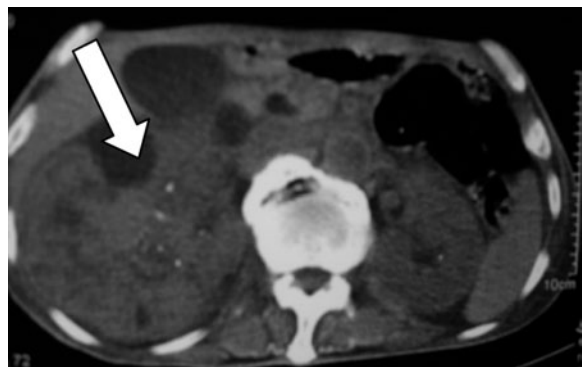


B

Fig. 1. A: Chest X-ray at the beginning of sorafenib administration. B: Chest X-ray shows cardiac expansion, lung congestion, and right pleural effusion on admission.



A



B

Fig. 2. A: Lung CT shows fluid collection in the right thoracic cavity on admission. Sorafenib treatment did not lead to pleural effusion. B: Plain abdominal CT showing the necrotic area of right renal cell carcinoma after trans-arterial renal embolization. No changes resulted from sorafenib treatment.

画像所見: 胸部レントゲンでは肺門部浸潤影, 左胸水を認めた (Fig. 1).

心エコーでは左室壁運動低下 (左室駆出率 (LVEF) 40~50%) を認め, 無症候性陳旧性心筋虚血の可能性が示唆された.

入院時の CT では原発巣も肺転移巣もソラフェニブ治療前と比較して著変は認めなかった (Fig. 2).

臨床経過: 左心不全と診断し, 安静, 酸素投与, 利尿薬 (フロセミド) 投与を, 貧血に対しては濃厚赤血球輸血を4単位施行したところ, すみやかに心不全症状は改善した.

第4病日の朝に突然の意識障害, 血圧低下, 呼吸不全をきたしたため, 経口気管挿管, 人工呼吸管理, 昇圧薬投与を行った.

頭部, 胸腹部 CT ではソラフェニブ治療前と比較しても原発巣, 転移巣ともに明らかな変化は認めなかった. 心エコーでは LVEF 60~70%と正常に回復していた.

血液検査では血糖 30 mg/dl と著明な低血糖のほかには特記すべき所見は認めなかった. インスリンやC-ペプチドなどは測定していなかった.

ブドウ糖の持続投与を行ったが低血糖は持続し, ステロイド (ハイドロコルチゾン; 100 mg) の補充も行ったが低血糖は改善しなかったため, 高カロリー輸液管理とした.

第5病日になると血糖は 500 mg/dl 以上と著明な高血糖を来し, 血糖コントロールに際して1日50単位以上のインスリンを要した.

その後も全身管理を行ったが, 徐々に状態は悪化し, 肝不全, DIC, MOF を経て第7病日に死亡した.

原因究明のため同日病理解剖を施行した. 原発巣の右腎には正常腎実質は認めず, 壊死組織の一部にのみ淡明細胞癌の viable cell を認めた. 肺転移巣, 脳転移巣は治療後の変化のみであった. 癌性髄膜炎や脳出血, 脳炎の所見は認めなかった. 心筋細胞の変化はな

く、膵臓のランゲルハンス島細胞にも明らかな異常は認めなかった。うっ血肝を認めるほか病理解剖では臨床経過を説明しうる病理学的異常所見は認められなかった。

考 察

ソラフェニブは Raf-1 (Rik1-associated factor) の阻害薬として開発された TKI で B-Raf, vascular endothelial growth factor-2 (VEGF-2), platelet-derived growth factor receptor-beta (PDGFR β), FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT-3), stem cell growth factor (c-KIT) に対する活性をもつとされている^{1,4)}。

転移性腎癌に対するソラフェニブ治療は病勢の進行を抑えることに対して評価を得ている。本邦でもサイトカイン治療後の転移性腎癌に対するソラフェニブ治療における phase 2 trial において同等の効果を認めており、ガイドラインにおいても推奨される治療の1つとなっている^{2,5)}。

副作用は疲労、手足皮膚症候群、高血圧、下痢、口内炎など多岐にわたり、容量依存性で悪化するが、対処可能で比較的安全であるとされている³⁾。

心血管系の副作用は高血圧も含め全体では56%に認められ、grade 3 (収縮期血圧 160 mmHg 以上または拡張期血圧 100 mmHg 以上で2種類以上の降圧薬を要する) は34%, grade 4 (悪性高血圧、高血圧クライゼ) は1%と報告されている。心筋虚血または心筋梗塞においては、ソラフェニブ群では12人 (3%), プラセボ群では1人 (1%未満) と有意に多く発症しており、致死性的となった症例もある⁶⁾。

TKI に伴う心機能障害に関しては急性期ないし慢性期の心筋虚血、心筋のリモデリング、梗塞周囲の血管新生、血管透過性などに関する心筋反応のメディエーターとして hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) 関連遺伝子産物が関与していると考えられており、VEGF-VEGFR シグナルの阻害によりコントロール不能な高血圧、心筋収縮障害、心筋線維化、心不全を引き起こす可能性を指摘されているが、病理学的には証明できておらず、未解明である⁷⁾。

耐糖能異常に関してもいくつかの報告がある。高血糖は全体の17%において認められるとされ、grade 3 (250~500 mg/dl) が2%, grade 4 (500 mg/dl 以上) が1%と少数であると報告されている⁴⁾。しかし、一方では耐糖能改善を示唆する結果として、ソラフェニブ治療を行われた非糖尿病患者23例で治療中に血糖が12 mg/dl (12.2%) 低下し、中止後に10 mg/dl (10.0%) の上昇が認められたとするものや、2型糖尿病患者の47%が TKI 治療中に糖尿病薬の中止が可能であったとする報告があり⁸⁾、耐糖能に関しては悪化と改善の相反する見解がある。TKI が阻害するとされる c-kit

は膵 β 細胞の生存にも重要とされるが、c-kit の点欠失マウスモデルで耐糖能異常、インスリン分泌低下、 β 細胞の減少が認められたことが報告されてきており、TKI が耐糖能に関与する機序がわかってきている。

一方では腎癌そのものの腫瘍随伴症状として耐糖能異常を来した報告は以前から多数報告されており、IL-1 (interleukin-1), IL-6, IL-8, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) などのサイトカインが関与することが示唆されている⁹⁾。特に IL-6 は腎癌における paraneoplastic syndrome や、膵臓 β 細胞からのインスリン分泌低下、インスリン抵抗性の主要な原因として考えられている¹⁰⁻¹²⁾。一方で、腫瘍から産生される insulin-like growth factor-2 (IGF-2) により低血糖を来す症例報告も存在している^{13,14)}。

本症例では可逆性の心不全と高血糖を来し死亡に至ったが、経過を一元的に説明しうる心筋や膵臓 β 細胞を含めた病理学的異常所見は認めなかった。ソラフェニブの副作用としては可逆性の心筋障害による循環不全、血糖の乱高下の原因となった耐糖能異常が生じたと考えられるが、腫瘍随伴症候群によるホルモンの異常なども複雑に関与していた可能性は否定できない。最終的には高血糖が致死的原因としては断定できず、薬剤性心筋障害に伴う一時的な循環不全が全身の恒常性を逸脱させ、多臓器不全となり死亡に至ったと判断した。

心機能ならびに耐糖能に重篤な影響を起こすことも念頭に置きながらソラフェニブによる治療を行っていくことが肝要であると考えられた。

結 語

今回われわれは転移性腎癌に対するソラフェニブ治療中に、可逆性の心不全、耐糖能異常などを来し、急激な臨床経過をたどり死亡した1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

なお、本論文の要旨は第79回日本泌尿器科学会茨城地方会にて報告した。

文 献

- 1) Wilhelm S and Chien DS: BAY 43-9006: Preclinical data. *Curr Pharm Des* **8**: 2255-2257, 2002
- 2) Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, et al.: Phase 2 study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* **37**: 755-762, 2007
- 3) Awada A, Hendilisz A, Gil T, et al.: Phase 1 safety and pharmacokinetics BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refrac-

- tory solid tumors. *Br J Cancer* **92**: 1855–1861, 2005
- 4) Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al.: Phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **24**: 2505–2512, 2006
 - 5) Naito S, Tsukamoto T, Murai M, et al.: Overall survival and good tolerability of long-term use of sorafenib after cytokine treatment: final result of phase 2 trial of sorafenib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int* **108**: 1813–1819, 2011
 - 6) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 125–134, 2007
 - 7) Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al.: Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **26**: 5204–5212, 2008
 - 8) Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, et al.: Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* **17**: 197–202, 2010
 - 9) Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, et al.: Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* **72**: 424–430, 1997
 - 10) Makino T, Noguchi Y, Yoshikawa T, et al.: Circulating interleukin-6 concentrations and insulin resistance in patients with cancer. *Br J Surg* **85**: 1658–1662, 1998
 - 11) Southern C, Shulster D, Green IC, et al.: Inhibition of insulin secretion from rat islets of Langerhans by interleukin-6: an effect distinct from that of interleukin-1. *Biochem J* **272**: 243–245, 1990
 - 12) Yumura Y, Yamashita Y, Senga Y, et al.: Two cases of renal cell carcinoma with diabetes mellitus that was healed after nephrectomy. *Hinyoukika Kiyo* **53**: 301–305, 2007
 - 13) Berman J and Harland S: Hypoglycemia caused by secretion of insulin-like growth factor 2 in a primary renal cell carcinoma. *Clin Oncol* **13**: 367–369, 2001
 - 14) Teale JD and Marks V: Inappropriately elevated plasma insulin-like growth factor 2 in relation to suppressed insulin-like growth factor 1 in the diagnosis of non-islet cell tumor hypoglycemia. *Clin Endocrinol* **33**: 87–98, 1990

(Received on February 5, 2012)

(Accepted on April 20, 2012)