

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

蓼沼 知之¹, 矢尾 正祐¹, 坂田 綾子¹佐野 太¹, 榎山 和秀¹, 中井川 昇¹中山 崇², 稲山 嘉昭², 窪田 吉信¹¹横浜市立大学附属病院泌尿器病態学, ²横浜市立大学附属病院病理部

A CASE OF MYOCARDIAC METASTASIS OF CLEAR CELL RENAL CARCINOMA SUCCESSFULLY TREATED WITH SUNITINIB

Tomoyuki TATENUMA¹, Masahiro YAO¹, Ryoko SAKATA¹,Futoshi SANO¹, Kazuhide MAKIYAMA¹, Noboru NAKAIGAWA¹,Takashi NAKAYAMA², Yoshiaki INAYAMA² and Yoshinobu KUBOTA¹¹The Department of Urology, Yokohama City University Hospital²The Department of Anatomical and Surgical Pathology, Yokohama City University Hospital

A 65-year-old male was referred to our clinic from orthopedics because his right gastrocnemius muscle tumor was diagnosed as a metastatic renal cell carcinoma (RCC) with clear cell/spindle cell morphology. He had right nephrectomy for RCC 18 years previously. At 17 months following the first visit to our clinic, brain, lung and right gluteus medius muscle metastases were identified on positron emission tomography-computed tomography (PET-CT). The echocardiogram for the evaluation of his heart function incidentally revealed a 3 cm nodular lesion in the right ventricular wall suggesting myocardial metastasis. He started to take sunitinib at a standard dose of 50 mg/day. A subsequent echocardiogram during the 2nd cycle of sunitinib showed complete disappearance of the myocardial metastasis. After the 2nd cycle, PET-CT revealed a partial response (PR) for the other metastases. He received 8 cycles of sunitinib. The best response was PR, and progression-free survival was 6 months. After that, he took everolimus for 7 months. Although the myocardial metastasis continued to show a complete response during the treatment course, he died of progressive lung metastases at 21 months following the administration of sunitinib. Diagnosis of myocardial metastasis of RCC during the treatment course as well as its successful treatment with molecular targeting agents has rarely been reported.

(Hinyokika Kiyo 59 : 97-101, 2013)

Key words : Renal cell carcinoma, Myocardial metastasis

諸 言

腎細胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) は多臓器に転移することが知られているが, 治療経過中に心臓筋転移を診断しえる例は非常に稀である. 今回われわれは腎摘除術の20年後に右心室壁に転移を認め, スニチニブ治療が有効であった淡明細胞腎癌症例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 65歳, 男性

主訴 : 右腓腹筋転移性腫瘍

既往歴 : 慢性心房細動 (無治療)

現病歴 : 患者は2007年に右下腿後面の緩徐に増大する腫瘍を自覚し, 2008年5月に当院整形外科で腫瘍切除術をうけた. 病理所見は淡明細胞型/紡錘細胞型の転移性腫瘍で, 腎癌腓腹筋転移が示唆され, 当科へ紹介された (Fig. 1). 患者は1989年 (46歳時) に他院

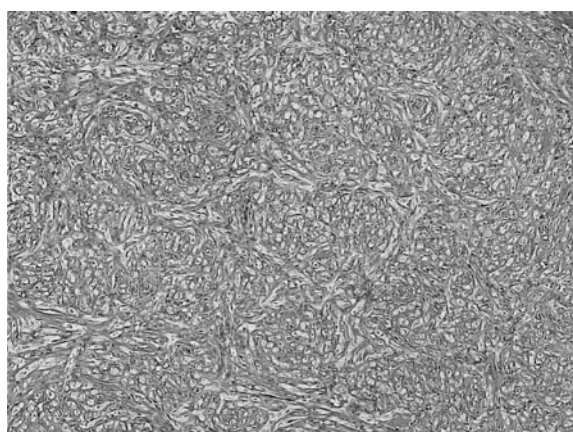


Fig. 1. Microscopic appearance showed a metastatic clear cell carcinoma with spindle cells in right gastrocnemius muscle (H-E stain).

で, 限局性の 8.5 cm 大右腎癌で根治的腎摘除術 (病理 : clear cell/ multilocular RCC, pT2N0M0), その後7カ月間のインターフェロン α (500万 IU $\times$ 2 回/週)

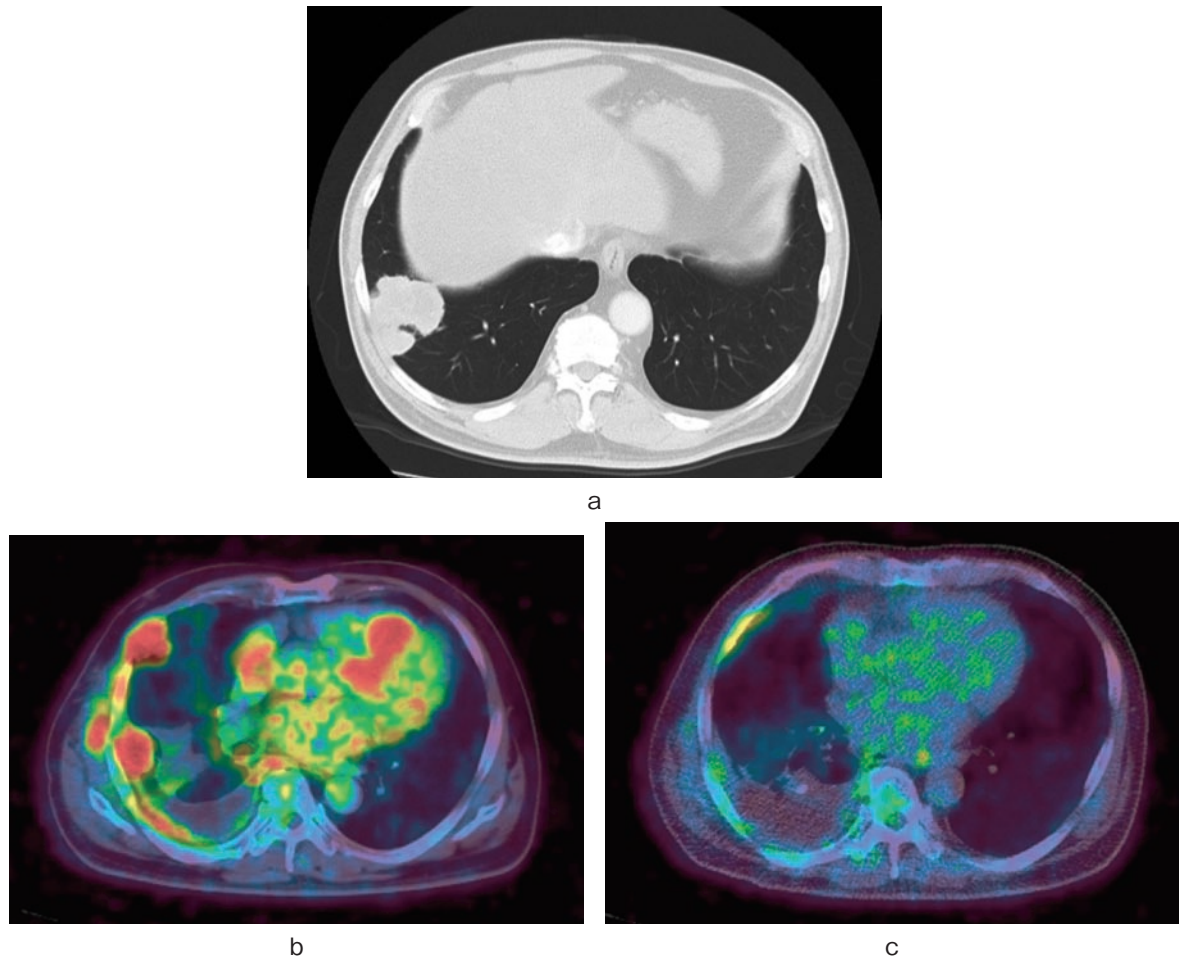


Fig. 2. (a) CT revealed a 43 mm metastasis in the inferior lobe of the right lung. (b) FDG/PET-CT revealed the growth of lung metastases, and appearance of new muscle metastasis. (c) After 1 course of sunitinib, the lung metastases decreased in size.

の治療歴があった。

現症：ECOG performance status 0, 身長 162 cm, 体重 73 kg, 血圧 130/80 mmHg, 脈拍 64/min (不整), 体温 36.2°C. 心雑音聴取されず。右側腹部に手術痕あり。

血液検査所見：Hb 16.1 g/dl, LDH 278 IU/l (125～225 IU/l), 補正 Ca 10.0 mg/dl, CRP 0.36 mg/dl (≤ 0.20 mg/dl), Cr 1.25 mg/dl (0.68～1.04 mg/dl)。

画像検査所見：心エコーでは腫瘍は認めず。Ejection fraction (EF) は51%であった。CT 検査で右肺下葉に 6 mm 大の単発結節影あり。骨シンチを含めその他に転移認めず。

経過：患者希望により無治療, 経過観察としたが, 当科紹介 1 年後の CT で, 肺結節が 43 mm へ増大したため (Fig. 2a), 2009 年 5 月に胸腔鏡補助右下葉底区域切除術を施行し, 病理は前回と同様な転移性腎癌 (clear cell/spindle cell RCC) であった。肺術後 1 カ月後の CT で両肺に 5 mm 以下の多発結節影を認めた。再度, 本人の希望により経過観察としたが, 2009 年10月の FDG-PET/CT で肺転移増悪, 脳・右中殿筋

転移の出現を認め (Fig. 2b), γ ナイフ治療後にスニチニブを導入する方針とした。この時点での MSKCC リスク分類では intermediate risk group, CRP 3.95 mg/dl であった。スニチニブ導入前に心機能評価のため心エコーを施行したところ, 右室心尖部壁内に 3 cm 大の境界明瞭な腫瘍を認め, 心筋転移と診断した (Fig. 3)。

スニチニブ 50 mg/日の標準量で投与を開始したと

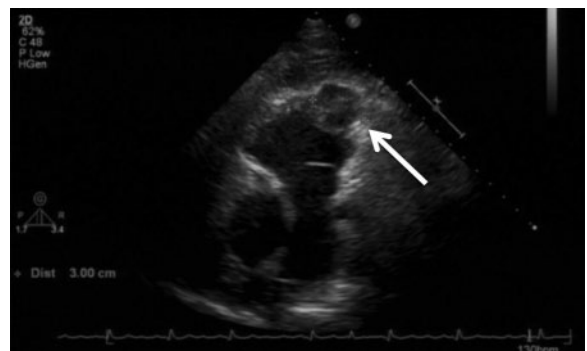


Fig. 3. Echocardiogram revealed a 30 mm mass in the right ventricular apex.

ころ, 1コース目で grade 4 の血小板減少, grade 3 の白血球減少を認めた. また, スニチニブによる副作用と思われる心不全を来とし, SpO₂ 80% 台への低下, EF 40% と収縮能の低下, BNP 1,335.2 fmol/ml と上昇を認めた. ベラパミルによるレートコントロールとフロセミドによる利尿を図ることで, 心機能はスニチニブ投与前までに改善した. さらに, LDH 1,679 IU/l, 尿酸 8.7 mg/dl と上昇認めた. 著しい電解質異常, 腎機能障害は認めなかったが, スニチニブによる腫瘍崩壊症候群が疑われた. 以上の副作用により15日目で休薬とした. その後, 心機能, 骨髄抑制の改善後, 2コース目を 25 mg/日で開始した. 骨髄抑制は grade 1 の血小板低下のみであった. 心不全は BNP 945 fmol/

ml と上昇認めたが, 自覚症状はなく, 定期的に心エコーを行うことで4週投与可能であった. 心エコー上, 1コース目から心筋転移は縮小傾向を認め, 2コース目の途中で確認できなくなった (Fig. 4). 2コース後の FDG-PET/CT でも心臓以外の転移巣は部分奏功 (PR) を認めた (Fig. 2c).

その後, スニチニブは8コースまで施行したが, best response は PR で, 無増悪生存期間は6カ月間であった. その後, 転移進行によりエベロリムス 10 mg へ変更し1カ月評価で進行 (PD) であった. 本人の希望により7カ月間投与継続したが, エベロリムスによる薬剤性肺障害を来とし, 投与を中止した. 肺障害はステロイドの投与で改善し, 本人の希望から再度エベ

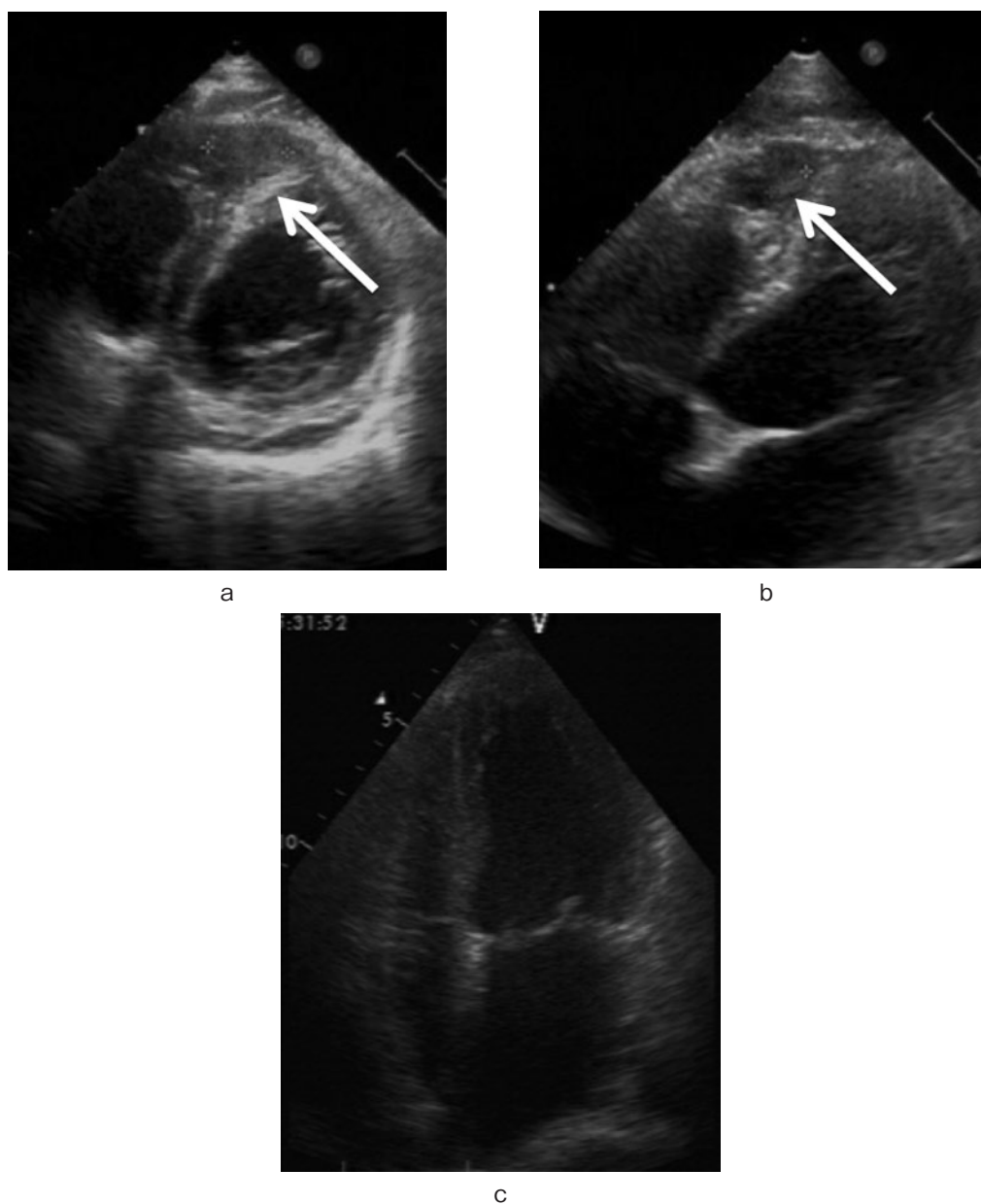


Fig. 4. Echocardiogram. (a) After 1 course of sunitinib administration. The size of the tumor was 24.7 mm. (b) Before 2 courses of sunitinib administration. The size of the tumor was 10.4 mm. (c) Day 20 of the 2nd course. Cardiac metastasis disappeared.

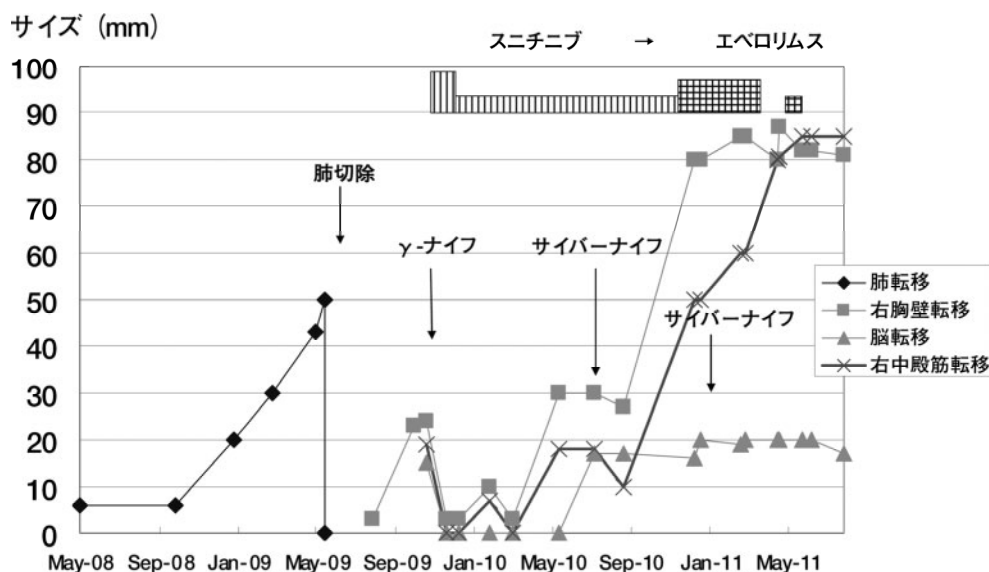


Fig. 5. Clinical course.

ロリムス 5 mg で再開したが、癌の進行に伴う全身状態の悪化、意識レベルの低下により、エベロリムス中止した。スニチニブ開始から21カ月後に永眠された (Fig. 5)。心筋転移については心エコーで最終観察した2011年4月まで完全奏功 (CR) を継続していた。

考 察

悪性腫瘍の心臓転移は、剖検例では8～20%といわれており、原発巣は肺癌、乳癌、食道癌で頻度が高い¹⁻⁶⁾。腎癌では、剖検例の23.5%に心臓転移を認めるという報告があり、進行多発転移例では心臓転移は稀ではないと考えられる⁴⁾。しかし治療経過中に心臓転移の診断がついた報告例はわれわれが検索した限りでは、本症例を含めて本邦で17例、海外を含めても30例と少なかった。これは、心臓転移の臨床症状が非特異的なことが多く、胸部X線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。本症例では心房細動を認めていたが、これは心筋転移出現前から存在し、心筋転移消失後も継続していたため、心筋転移とは無関係と考えられる。

診断は本症例のように心エコーが最も有効である。その他、CT・MRI・心臓カテーテル検査も有用とされる⁶⁾。本症例はFDG-PET/CT 施行しているが、心臓自体へのFDGの生理的な集積と重なり、心筋転移の診断には有用ではなかった。

これまでの報告例の約70%は術後5年以上経ってからの再発であった。本症例の心筋転移は術後20年後であるが、腓腹筋転移出現からは約2年で心筋転移が出現しており、再発してからは比較的早期に心筋転移が出現したと言える。また、中殿筋に転移を来しており、本症例は筋肉への親和性が高い腫瘍であったとも考えられる。

転移経路について、Zustovich らは下大静脈を介した血行性の微小転移と胸腔内のリンパ節を介したリンパ行性転移の2種類の機序を示している⁷⁾。特に右心系への転移は血行性が多いと報告しており、本症例もリンパ節転移がないことから血行性転移であったと考えられる。

治療は、分子標的薬の登場前は、IFN が投与されることが多かったが、本邦での転帰の記載がある10例では、7例が1年以内に心臓転移が原因で死亡しており、その予後も不良と言える。また、腫瘍が単発の症例や流出路狭窄を来した症例では手術も施行されているが、その予後も不良である⁸⁻¹¹⁾。本邦の心臓転移症例は分子標的薬が使用可能となった2008年以前のものが11例と多い。しかし、スニチニブが使用可能となった2008年6月以降の症例で転帰の記載がある3例では心臓転移診断後3カ月以内に2例が死亡しており、今日においても心臓転移の予後は不良と考えられる。分子標的薬治療が明らかに有効であった報告はまだ少なく、検索した限りでは本症例が海外例を含め2例目であった (Table 1)。Szmit らは心不全症状を来した左心房転移に対してスニチニブを投与し、6コース後のCTで心臓転移はPRで、症状は改善したと報告している¹²⁾。画像で腫瘍の消失を認めたものは本症例が初めての報告と思われる。本症例では心臓転移巣に対する薬物効果が多臓器と比較しても高く、その後の治療経過中もCRを維持できたことも興味深い。本症例では心筋転移に対して十分量のスニチニブが作用したことが、著効した主因であると思われる。その要因としては、心筋転移巣が3 cmと比較的小さかったこと、初回に50 mg/日の標準量を投与したこと、心不全を来すほど心臓にスニチニブが作用したことなどが関わっていると考えられる。

Table 1. Responders to molecular targeted agents for cardiac metastasis of renal cancer

症例	年齢	性別	病理	部位	サイズ	その他の転移	症状	分子標的薬	副作用	経過
Szmit	61歳	男性	Clear	左心房	60×45 mm	肺 (多発)	呼吸苦, 胸痛	スニチニブ 50 mg/日	高血圧	8 コー ス 施 行, 症状消失
本症例	65歳	男性	Clear, cystic, pT2N0M0	右心室	30 mm	脳, 肺 (多発), 中殿筋	なし	スニチニブ 50 mg/日 → 25 mg/日	血小板 低下	心臓転移消失

分子標的薬の普及により, 心機能評価のために心エコーが行われることが多くなり, 今後腎癌心臓転移を診断しうる症例が増えると推測される. 心臓転移の約65%は, その他に多発転移を有しているため, 全身状態が比較的良好であれば, 分子標的薬が第一選択となると考えられる. 今後, 症例を積み重ねる必要があるが, これまで予後不良とされた心臓転移を, 早期発見し PS が良いうちに分子標的薬を投与することにより, 長期コントロールすることができる可能性がある.

結 語

右腎癌摘除術20年後に心筋転移を認め, スニチニブが有効であった症例を経験した.

文 献

- 1) Burke A and Virmani R: Tumors metastatic to the heart and pericardium. In Atlas of Tumor Pathology. Fascicle 16. Tumors of the heart and great vessels. 3rd ed, pp 195, Armed Force Institute of Pathology, Washington DC, 1996
- 2) Weingerg BA, Concers DJ and Waller BF: Cardiac manifestations of noncardiac tumors: Part I: Direct effects. Clin Cardiol **12**: 289, 1989
- 3) 古山明夫, 横地 徹, 三好義光, ほか: 悪性腫瘍の心転移. 日胸臨 **42**: 379, 1983
- 4) 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

- 5) Mukai K, Shinkai T, Tominaga K, et al.: The incidence of secondary tumors of the heart and pericardium: a 10-year study. Jpn J Clin Oncol **18**: 195, 1988
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 鈴木 暁, 橋詰賢一, 芳賀佳之: 下大静脈から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
- 9) 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
- 10) 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 Cadiol **35**: 381-383, 2000
- 11) 野田明子, 祖父江俊和, 岩瀬正嗣, ほか: 心エコー図により発見された左心室腫瘍—腎細胞癌の左心室転移—. 名大医短紀要 **6**: 99-103, 1994
- 12) Szmit 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

(Received on June 4, 2012)

(Accepted on August 28, 2012)