

転移性腎細胞癌に対してソラフェニブ 内服治療中に心筋梗塞を発症した3例

高木 公暁¹, 高井 学¹, 河田 啓¹, 堀江 憲吾¹
菊地 美奈¹, 加藤 卓¹, 水谷 晃輔¹, 清家 健作¹
土屋 朋大¹, 安田 満¹, 横井 繁明¹, 仲野 正博¹
牛越 博昭², 宮崎 龍彦³, 出口 隆¹

¹岐阜大学医学部附属病院泌尿器科, ²岐阜大学医学部附属病院循環器科

³岐阜大学医学部附属病院病理部

THREE PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION ASSOCIATED WITH TARGETED THERAPY OF SORAFENIB FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA: CASE REPORT

Kimiaki TAKAGI¹, Manabu TAKAI¹, Kei KAWATA¹, Kengo HORIE¹,
Mina KIKUCHI¹, Taku KATO¹, Kosuke MIZUTANI¹, Kensaku SEIKE¹,
Tomohiro TSUCHIYA¹, Mitsuru YASUDA¹, Shigeaki YOKOI¹, Masahiro NAKANO¹,
Hiroaki USHIKOSHI², Tatsuhiko MIYAZAKI³ and Takashi DEGUCHI¹

¹The Department of Urology, Gifu University Hospital

²The Department of Cardiovascular, Gifu University Hospital

³The Department of Pathology, Gifu University Hospital

Sorafenib is a tyrosine kinase inhibitor (TKI) of the vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) used for advanced renal cell carcinoma. Treatment with sorafenib prolongs progression-free survival in patients with advanced clear-cell renal cell carcinoma. However, in spite of its therapeutic efficacy, sorafenib causes a wide range of adverse events. Cardiovascular adverse events have been observed when sorafenib was used with targeted agents. Although these adverse events like hypertension, reduced left ventricular ejection fraction, cardiac ischemia or infarction were manageable with standard medical therapies in most cases, some had a poor clinical outcome. We report three cases of acute myocardial infarction associated with sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma.

(Hinyokika Kyo 61 : 347-351, 2015)

Key words : Sorafenib, Myocardial infarction, Cardiovascular adverse event

緒 言

ソラフェニブをはじめとしたチロシンキナーゼ阻害剤の有害事象として心血管毒性がある。倦怠感、下痢、手足症候群などの典型的な有害事象と比較するとその頻度は低いものの、時に重篤な症状を引き起こすこともある。今回われわれは転移性腎細胞癌に対してソラフェニブ内服中に心筋梗塞を発症した3例を経験したので報告する。

症 例

患者1 : 69歳, 男性
主 訴 : 左胸背部痛
合併症 : 高血圧症 (sorafenib 内服開始後に発症),
脳梗塞 (2010年)
喫煙歴 : 20本×45年

現病歴 : 2007年12月左腎癌 (T3bN0M0) に対し、左腎摘除術を施行。局所再発、骨、肝、肺転移出現のため、2008年3月より sorafenib (800 mg/日) 内服を開始した。その後転移巣は縮小し、2009年7月縮小した肝転移巣に対して肝部分切除術を施行した。転移巣は完全消失 (CR) の状態となりその後も副作用の状況に合わせて sorafenib の減量休薬を適宜行いながら治療を継続した。2010年12月脳梗塞発症し、以後抗凝固剤内服継続。2013年3月左胸背部痛を自覚し近医を受診。心電図変化を認め、心筋梗塞の診断で当院循環器科へ紹介受診となり、緊急心臓カテーテル治療目的に入院となった。

入院時現症 : 意識清明, 血圧 120/80 mmHg
検査所見 : 心電図 V5-V6 誘導にT波陰転化を認める。CK 4,176 IU/l (正常値 : 40~200 IU/l), CK-MB 357 IU/l (12 IU/l 未満), AST 255 IU/l (7~35

IU/l), ALT 52 IU/l (7~40 IU/l), LDH 994 IU/l (125~225 IU/l), T-Chol 239 mg/dl (130~220 mg/dl), HDL-Chol 88 mg/dl (40~65 mg/dl), LDL-Chol 78 mg/dl (70~140 mg/dl), CRP 0.92 (0.20 mg/dl 以下) mg/dl, WBC 8,030/ μ l (3,400~9,200/ μ l).

経過: 冠動脈造影で左冠動脈回旋枝に完全閉塞の所見を認め、経皮的冠動脈ステント留置術を施行。第14病日に再度心臓カテーテル検査を施行し、右冠動脈に対して経皮的冠動脈ステント留置術を施行した。術後経過良好で第20病日退院となった。

心筋梗塞発症時から sorafenib 内服は中止し経過観察をしているが、2014年11月現在、腎癌は CR を維持しており心筋梗塞の再発も認めていない。

患者2: 69歳, 男性

主訴: 胸部不快感

合併症: S 状結腸癌術後, 高血圧症 (sorafenib 内服開始前に発症), 糖尿病, 高尿酸血症

喫煙歴: なし

現病歴: 2005年右腎癌 (T3bN0M0) に対し右腎摘除術を施行。2011年8月多発肺転移の診断にて sunitinib (50 mg/日) 内服開始。血小板低下 grade 3 のため sunitinib を中止し2011年10月より everolimus (10 mg/日) 内服を開始。肺膿瘍発症のため everolimus を中止し2012年7月より sorafenib (800 mg/日) 内服を開始した。2013年5月胸部圧迫感あり当院救急外来を受診した。心電図異常から急性心筋梗塞と診断し、緊急心臓カテーテル治療目的に入院した。

入院時現症: 意識清明, 血圧 110/83 mmHg

検査所見: 心電図 V1-V6 誘導に著明な T 波増高, 異常 Q 波を認める (Fig. 1)。CK 2,208 IU/l, CK-MB 128 IU/l, AST 200 IU/l, ALT 64 IU/l, LDH 728 IU/l, T-Chol 210 mg/dl, HDL-Chol 26 mg/dl, LDL-Chol 126 mg/dl, CRP 0.57 mg/dl, WBC 19,020/ μ l。

経過: 冠動脈造影にて右冠動脈および左冠動脈前下行枝の血栓閉塞が指摘された。カテーテル治療を試みるが血流は改善せず、その後も薬物治療を継続したが、心不全が進行し第10病日死亡した。家族の了承を得て病理解剖が施行された。

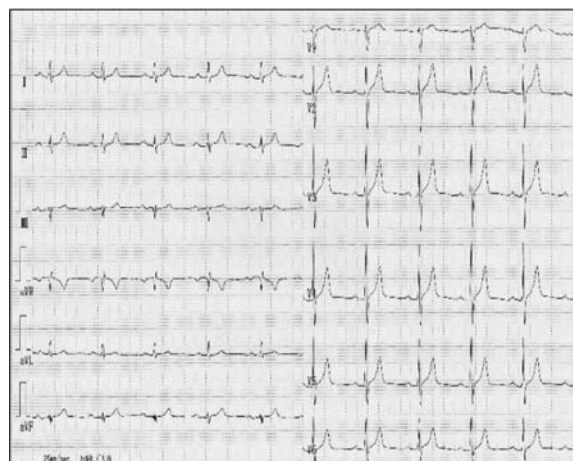
病理解剖: 心筋は広範に壊死を伴い、一部では組織球浸潤や線維増生など修復機転が確認されたものの、多くの部分で壊死部の炎症細胞浸潤や組織修復が不完全であった。冠動脈末梢枝の再灌流不足あるいは血管新生能低下による影響が示唆された。

患者3: 59歳, 男性

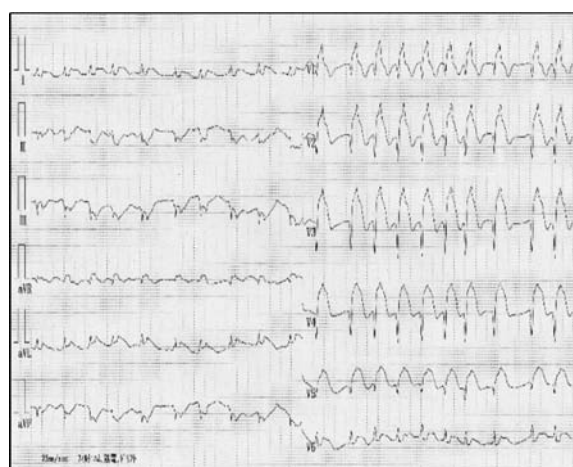
主訴: 胸部不快感

合併症: 脂質異常症 (sorafenib 内服開始前から発症), 高尿酸血症, 高血圧症 (sorafenib 内服開始前から発症), 糖尿病

喫煙歴: 30本×35年



A



B

Fig. 1. Change of electrocardiogram in case 2 from before the onset of myocardial infarction (A) to shortly after the onset of myocardial infarction (B). Electrocardiogram at the onset shows increased T-wave amplitude and abnormal Q-wave in V1-V6.

現病歴: 2010年12月右腎癌 (T1bN0M0) に対し右腎摘除術を施行。2012年5月肺転移に対して肺部分切除術施行。2013年5月肺転移再発, 肺門部リンパ節転移出現し sunitinib (50 mg/日) 内服開始。副作用のため axitinib (10 mg/日), everolimus (10 mg/日) と変更し2014年1月から sorafenib (800 mg/日) 内服を開始した。胆道系酵素値上昇を認め2014年3月から sorafenib (400 mg/日) に減量して継続していた。2014年9月胸部不快感出現し当院救急外来受診。心電図異常, 心エコーにて壁運動低下を認め心筋梗塞の診断にて緊急心臓カテーテル治療目的に入院した。

入院時現症: 意識清明, 血圧 120/84 mmHg

検査所見: 心電図 II, III, aVF 誘導にて ST 増高を認める。CK 75 IU/l, CK-MB 10 IU/l, AST 19 IU/l, ALT 18 IU/l, LDH 259 IU/l, T-Chol 210 mg/dl, HDL-Chol 31 mg/dl, CRP 0.36 mg/dl, WBC 10,430/ μ l。

経過: 冠動脈造影にて右冠動脈狭窄および左冠動脈前下行枝狭窄を認め、それぞれ冠動脈ステント留置術を施行した。術後は特に合併症を認めず第12病日に退院した。心筋梗塞発症時より sorafenib は中止し、退院後から temsirolimus (25 mg/回) 投与を開始したが、倦怠感、口内炎などの副作用が出現し中止。その後緩和治療へ移行した。

考 察

分子標的薬治療が転移性腎癌の標準的治療となり、その治療成績も向上してきている。分子標的薬はその治療効果の反面、様々な有害事象を引き起こすため、しばしば薬剤の減量、休薬、中止を余儀なくされる。その有害事象を管理し、できるだけ長く治療を維持することが重要である。

腎癌に対して用いる分子標的薬の代表的なものとして sunitinib, sorafenib などのチロシンキナーゼ阻害剤が挙げられるが、これらの特徴的な有害事象として心血管系障害がある。現在までのところ当科において転移性腎癌患者14症例に対して sorafenib の投与を行い、その治療効果、有害事象の発現は様々であるが、そのうち3症例で治療経過中に心筋梗塞を発症した。

3症例の患者背景を Table 1 にまとめた。平均年齢は66歳、3症例とも男性であった。いずれの症例も喫煙歴、高血圧症や糖尿病などの合併症があり、心血管系疾患発症のリスクを有する症例であった。心筋梗塞を発症するまでの sorafenib 総投与期間は患者1, 2, 3それぞれ約60, 約10, 約8カ月間であった。その他の有害事象としては grade を問わず下痢、高血圧症、蛋白尿、胆道系酵素値異常などを認めた。いずれの症例もベースラインにおける心機能評価として心電図検査、心臓超音波検査は施行していたが、治療経過中に定期的な評価は行っておらず、心筋梗塞発症までの間に心電図検査やその所見に経時的な変化が見られたか

は不明である。治療経過中定期的な採血検査は行われていたが、特に心血管系障害を示唆する変化は認めなかった。患者1に関しては sorafenib 内服開始後に高血圧症を発症し降圧薬の内服を開始している。Sorafenib による高血圧症の発現が良好な治療効果のマーカーとなることが示されている¹⁾が、本症例においても sorafenib 内服にて病変は CR となり維持している。治療経過中の脳梗塞の発症に関しては sorafenib の海外第Ⅲ相臨床試験²⁾において、記載がなく因果関係は不明であるが、これらの点からも sorafenib による血管系への影響を受けやすい症例であったのかもしれない。

患者2, 3においては sorafenib 内服開始以前より高血圧症を合併しており降圧薬の内服を継続していたが、治療経過中に降圧薬の増量を要することはなく血圧は安定していた。両者とも sorafenib による治療効果は SD もしくは PD であり、患者1とは異なり良好な治療効果は得られていなかった。心血管系障害が一概に良好な治療効果のマーカーとなるわけではなさそうである。

Sorafenib の進行性腎細胞癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験²⁾において、有害事象としての高血圧症は17%にみられ、grade 3 以上の重篤な治療関連有害事象として心筋虚血もしくは心筋梗塞は3%の症例にみられ、心筋梗塞発症例では2例の死亡例もみられた。また、sunitinib と sorafenib による治療で動脈塞栓症の発症リスクに関する10,255例のメタ分析³⁾ではその発症率は1.4%であり、コントロール群と比較して有意に発症リスクが上昇した。比較的頻度の高い高血圧症に関しては降圧剤の追加や適宜休薬を挟むことで対処可能なことが多く、臨床場においてもその管理に慣れてきてはいる。しかし、頻度は低いが死亡例も見られるほどの重篤な心筋梗塞の発症には特別な注意が必要といえる。

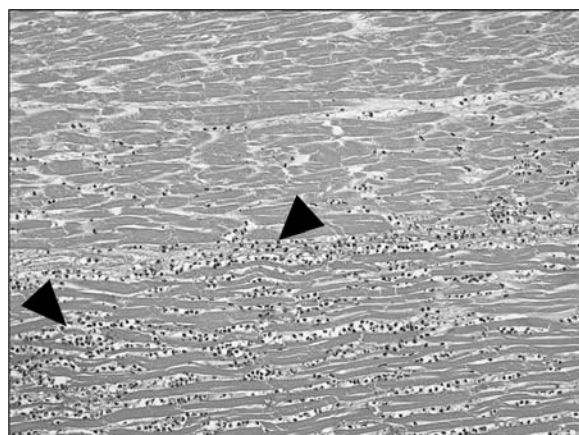
Table 1. Clinical features of three cases

	症例 1	症例 2	症例 3
年齢	69歳	69歳	59歳
性別	男	男	男
合併症	脳梗塞後遺症, 高血圧症	高血圧症, 糖尿病, 高尿酸血症	糖尿病
喫煙歴	有	無	有
前治療	無	Sunitinib, everolimus	Sunitinib, axitinib, everolimus
転移部位	局所, 肺, 肝, 骨	肺	肺, 肝, 骨
Sorafenib 開始前 LVEF	71%	62%	67%
心筋梗塞発症後 LVEF	55%	—	47%
Sorafenib 治療期間	約60カ月	約10カ月	約8カ月
その他の有害事象	下痢, HFS, 高血圧症	下痢, 腎機能障害, 蛋白尿	ALP 高値, γ-GTP 高値
治療効果	CR	SD	PD
中止後の治療	無治療経過観察	—	Temsirolimus

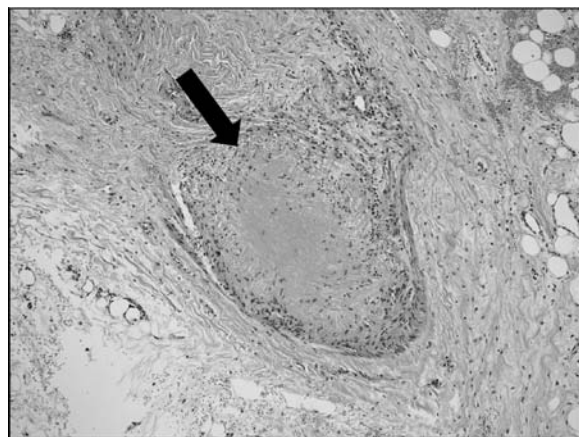
CR: complete remission, SD: Stable disease, PD: Progressive disease, LVEF: left ventricular ejection fraction.

Table 2. Evolution of morphologic changes in myocardial infarction

経過時間	顕微鏡所見
0.5-4時間	境界部位におけるさまざまに波打つような心筋繊維
4-12時間	凝固壊死の開始, 浮腫, 出血
12-24時間	凝固壊死の進展, 核濃縮, 心筋細胞の好酸性が増加, 辺縁部の収縮帯壊死, 好中球浸潤の開始
1-3日	核や横紋の消失を伴う心筋細胞凝固壊死, 好中球の間質への浸潤
3-7日	好中球の死骸を伴った, 壊死心筋繊維の分解開始, 梗塞境界部におけるマクロファージによる死細胞の早期貪食
7-10日	死細胞の貪食が亢進する, 境界部位においては血管結合組織からなる肉芽組織の早期形成
10-14日	新たな血管形成と膠原繊維沈着により肉芽組織がよく形成される
2-8週	膠原繊維沈着が増加し, 細胞密度は低下する
2カ月以降	膠原繊維の密集する瘢痕



A



B

Fig. 2. Autopsy findings showed wide-range cardiomyocyte necrosis and arrowhead indicates inflammatory cell infiltrating the necrotic area. Tissue repair was faulty (A). Arrow indicates complete occlusion of coronary artery (B).

一方, 欧州の進行性腎細胞癌患者における sorafenib の大規模オープンラベル第Ⅲ相試験の心血管系疾患を合併する患者のサブ解析による検証⁴⁾では, 心血管系疾患を合併する患者で心血管系疾患を合併しない患者と比較して高血圧症の発症割合が高くなったが, 心血管系疾患の有無ではほぼ同等の効果と安全性が示された。

心筋梗塞発症後の経時的な形態学的変化を Table 2 に示す⁵⁾。患者 2 は心筋梗塞発症後 10 日で死亡の転帰をたどり, 病理解剖を施行した。心筋梗塞発症後の時期としては新生血管がみられてもよい時期ではあるが, 病理診断所見 (Fig. 2) では, 心筋は広範に壊死を伴い, 一部では組織球浸潤や線維増生など修復機転が確認されたものの, 多くの部分で壊死部の炎症細胞浸潤や組織修復が不完全であった。これは冠動脈末梢枝の再灌流不足あるいは血管新生能低下による影響が示唆される所見であった。この結果から, 組織学的にも sorafenib の血管新生阻害が本症例における心筋梗塞の発症に少なからず関与している可能性が考えられた。

分子細胞学的にチロシンキナーゼ阻害剤による心血管系障害の発症機序として, ①心筋細胞が発現する PDGFR (platelet-derived growth factor receptors) を阻害することで心筋細胞のアポトーシスを誘導し心毒性を発揮する⁶⁾, ②過剰な圧負荷から心を保護し, アポトーシスを促進するキナーゼである ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase 1) と MST-2 の活性を抑制する働きを持つ RAF1 を阻害することで心筋細胞のアポトーシスが増える⁶⁾, ③ VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) が阻害され高血圧となること⁷⁾などが考えられている。

心血管系障害の症状としては高血圧症, 左室駆出率の低下, 心筋梗塞など様々である。さらに高血圧症や左室駆出率の低下は他の心血管系障害の要因ともなりうるため治療中は細かくモニタリングを行い, 異常があれば速やかに対処していくことが重要である。さらに, 心血管系疾患発症のリスクを有する患者では特に注意が必要であり, 分子標的薬治療の開始時点でベースラインの評価 (心電図検査, 心臓超音波検査, 臨床症状の聴取など) を十分に行い, 治療開始後も 2~3 カ月おきの心電図検査, 3~6 カ月おきの心臓超音波検査による評価が推奨されている^{8,9)}。心臓超音波検査では左室駆出率を評価して侵襲を伴わずに心機能の評価が行えるが, 単独では早期の異常を検出するには不十分となる可能性もあり, cardiac troponin T などのバイオマーカーの活用も考慮する¹⁰⁾。

Schmidinger らの sunitinib と sorafenib による心血管毒性の研究¹⁰⁾において, 心筋障害を伴う心血管系有害事象の発生後, 適切な治療にて有害事象が改善した

後は, 多くの場合チロシンキナーゼ阻害剤を継続することが可能と報告しているが, われわれが経験した3症例のうち, 心筋梗塞発症後死亡した1例を除く2例で循環器科および本人と相談の上, sorafenibの投与を中止した. 投与を中止した1例では sorafenib 中止後も CR を維持しており他の分子標的薬治療も行っていない. もう1例ではチロシンキナーゼ阻害剤を避け mTOR 阻害剤を選択したが, 倦怠感, 口内炎など心血管系障害以外の副作用のため治療継続は困難となり緩和治療へ移行した. チロシンキナーゼ阻害剤投与中に心血管系疾患発症例に対するチロシンキナーゼ阻害剤投与を継続するか否かの判断は, 非常に困難であり, 今後さらなる検討が必要である.

結 語

今回われわれは転移性腎細胞癌に対して sorafenib 内服治療中に心筋梗塞を発症した3例を経験した. 近年分子標的薬治療の症例も蓄積し, 有害事象の管理内容も向上してきている. しかし, その使用法に慣れてきたからこそより正確な治療計画, 有害事象管理が求められる. また, 心血管系疾患発症リスクを有する症例に対し, チロシンキナーゼ阻害剤を投与する場合, より厳重な経過観察を行うべきである.

文 献

- 1) Jain L, Sissung TM, Danesi R, et al.: Hypertension and hand-foot skin reactions related to VEGFR2 genotype and improved clinical outcome following bevacizumab and sorafenib. *J Exp Clin Cancer Res* **29**: 95, 2010
- 2) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al.: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 125-134, 2007
- 3) Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, et al.: Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* **28**: 2280-2285, 2010
- 4) Eisen T, Beck J, Procopio G, et al.: Large open-label, non-comparative phase III study of sorafenib in European pts with advanced RCC (EU-ARCCS)-subgroup analysis of pts with and without baseline clinical cardiovascular diseases (CCD). *ESMO 2008*: Abstract 602
- 5) Kumar V, Abbas AK and Aster JC: Robbins Basic Pathology. ninth edition, 377-385, Elsevier, 2013
- 6) Orphanos GS, Ioannidis GN and Ardavanis AG: Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* **48**: 964-970, 2009
- 7) Steeghs N, Hovens M, Rabelink A, et al.: EGFR-2 blockade in patients with solid tumors: mechanism of hypertension and effect on vascular function. *J Clin Oncol* **24**: Abstract 3037, 2006
- 8) Schmidinger M, Arnold D, Szczylik C, et al.: Optimising the use of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: an update from clinical practice. *Cancer Invest* **28**: 856-864, 2010
- 9) Eisen T, Sternberg CN, Robert C, et al.: Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst* **104**: 93-113, 2012
- 10) Schmidinger M, Christoph C, Zielinski, et al.: Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **26**: 5204-5212, 2008

(Received on February 10, 2015)
(Accepted on May 13, 2015)