

腎細胞癌の治療中に発症したガンマ・インターフェロン誘発性心筋症の1例

Gamma-Interferon-Induced Cardiomyopathy During Treatment of Renal Cell Carcinoma: A Case Report

森野 禎浩*
 原 和弘
 牛越 博昭
 田辺 健吾
 黒田 雄三
 野口 卓夫
 綾部 征司
 原 久男
 山 家 謙
 上 妻 謙
 伊 苅 裕二
 佐伯 文彦
 田 村 勤

Yoshihiro MORINO, MD*
 Kazuhiro HARA, MD
 Hiroaki USHIKOSHI, MD
 Kengo TANABE, MD
 Yuzo KURODA, MD
 Takuo NOGUCHI, MD
 Seiji AYABE, MD
 Hisao HARA, MD
 Yuzuru YANBE, MD
 Ken KOZUMA, MD
 Yuji IKARI, MD
 Fumihiko SAEKI, MD, FJCC
 Tsutomu TAMURA, MD, FJCC

Abstract

A 78-year-old woman with renal cell carcinoma and pulmonary metastasis presented with reversible cardiomyopathy induced by gamma()-interferon. She was treated with -interferon twice a week since November 1996. She presented with severe acute congestive heart failure and -interferon was immediately discontinued in December 1997. Left ventricular fractional shortening was 38% before admission, 12% on admission, and improved to 31% by 40 days after discontinuation of interferon together with administration of diuretics and angiotensin converting enzyme inhibitor. We restarted the same -interferon regimen because it was effective against renal cell carcinoma after 47 days. She has remained well with no significant changes of cardiac function or renal cell carcinoma for almost one year.

J Cardiol 2000; 36(1): 49-57

Key Words

Cardiomyopathies, other(gamma-interferon-induced)
 Heart failure

Complications(interferon)

はじめに

インターフェロン療法に伴うさまざまな副作用の中に、循環器領域の副作用報告が散見される。それらは

大別して、不整脈、虚血性心疾患、心筋症の3つに分けられる^{1,2)}。頻度としては不整脈が最多であり、その病態は一過性の上室性不整脈から重篤な心室頻拍・心室細動または永久ペースメーカーを必要とするよう

三井記念病院循環器センター 内科: 〒101-0024 東京都千代田区神田和泉町1; *(現)Division of Cardiovascular Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

Division of Cardiology, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo; *(present)Division of Cardiovascular Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

Address for reprints: HARA K, MD, Division of Cardiology, Mitsui Memorial Hospital, Kanda Izumi-cho 1, Chiyoda-ku, Tokyo 101-0024

Manuscript received May 24, 1999; revised February 29, 2000; accepted March 1, 2000

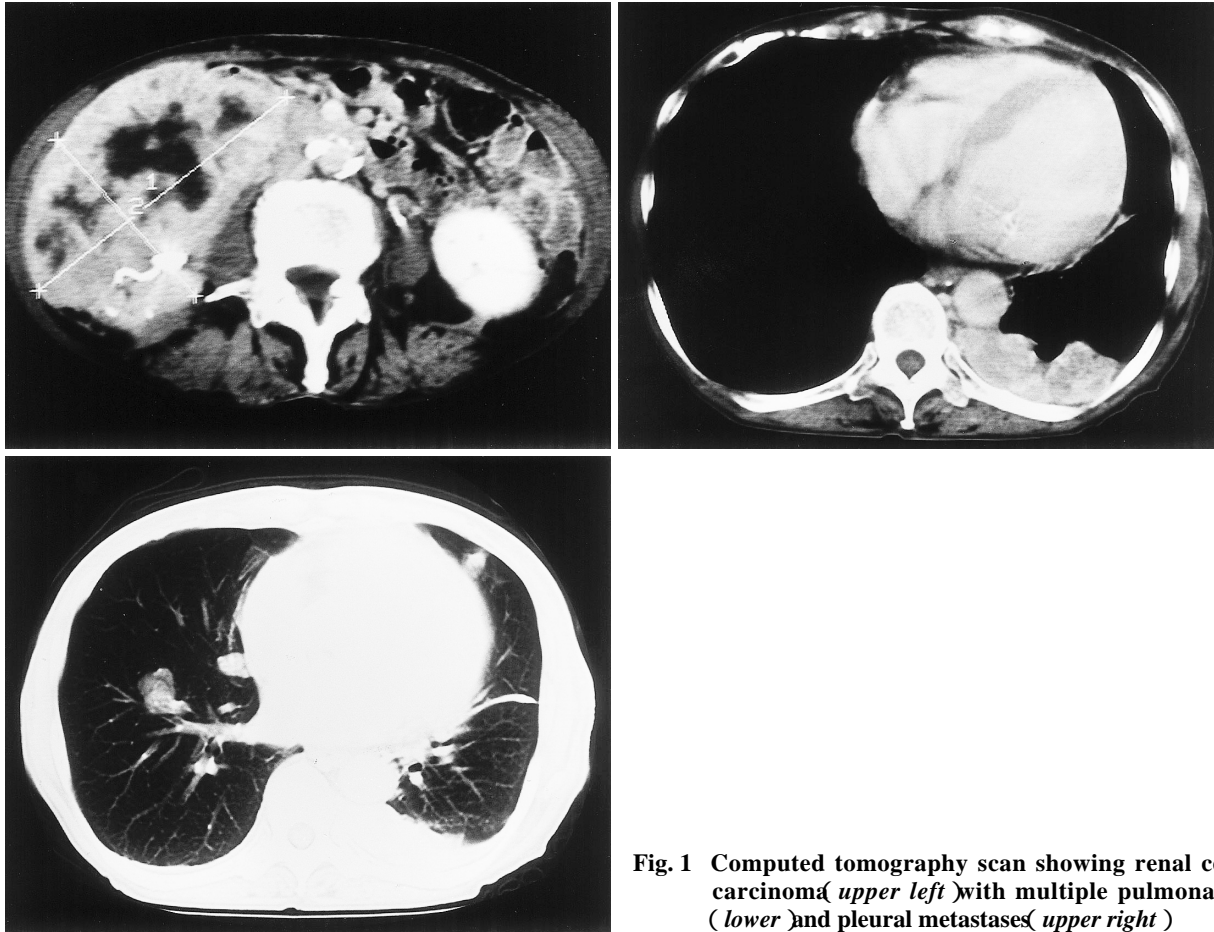


Fig. 1 Computed tomography scan showing renal cell carcinoma (upper left) with multiple pulmonary (lower) and pleural metastases (upper right)

な高度房室ブロックまでさまざまであり^{1,3)}、死亡報告もある。また、虚血性心疾患の原因としては、主に冠動脈攣縮が関与していると考えられている⁴⁻⁷⁾。

今回我々は、腎細胞癌に対する インターフェロン療法中に心不全を合併した症例を経験したが、その経過からは インターフェロン誘発性心筋症と考えられたため、従来の報告と比較し報告する。

症 例

症 例 78歳、女性

主 訴: 起坐呼吸

既往歴: 65歳より高血圧

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 1996年11月より、多発肺転移を有する腎細胞癌(ステージ ; Fig. 1)に対して、recombinant - interferon (イムノマックス) 300×10^4 U の週2回の点滴静注療法を開始した。インターフェロン投与日は副作

用と思われる全身倦怠感、発熱、関節痛などを自覚していたが、非投与日には症状が軽快し、治療は予定通り続いた。経過中の胸部X線写真やコンピューター断層撮影では腎細胞癌の進行は認められず、partial response と治療効果を判定していた。インターフェロン投与12ヵ月後の1997年11月28日頃から、労作性の呼吸困難、体重増加が自覚され、11月30日、起坐呼吸となり来院し、胸部単純X線撮影上、心拡大と肺うっ血所見が認められ、うっ血性心不全の診断で緊急入院した。

入院時現症: 身長153 cm、体重41 kg、体温37.0℃。血圧132/72 mmHg、脈拍122/min、整、心音で音ギャロップ、呼吸音で両側湿性ラ音を聴取。意識清明、外頸静脈怒張、左下腹部に腫瘤を触知、下腿浮腫軽度。神経学的異常なし。

胸部X線写真所見: 心胸郭比64%、肺うっ血と胸水所見、肺野に多発性孤立性陰影あり(Fig. 2)。

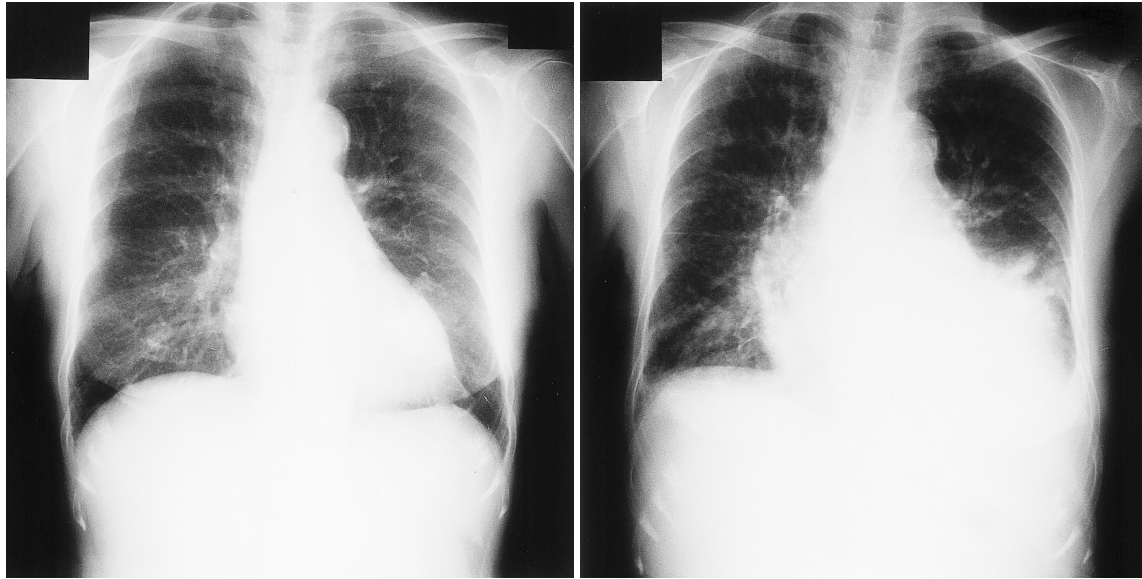


Fig. 2 Chest radiographs

Left: Before interferon treatment. Cardiothoracic ratio = 51%.

Right: On admission showing cardiomegaly with congestion and left pleural effusion. Cardiothoracic ratio = 64%.

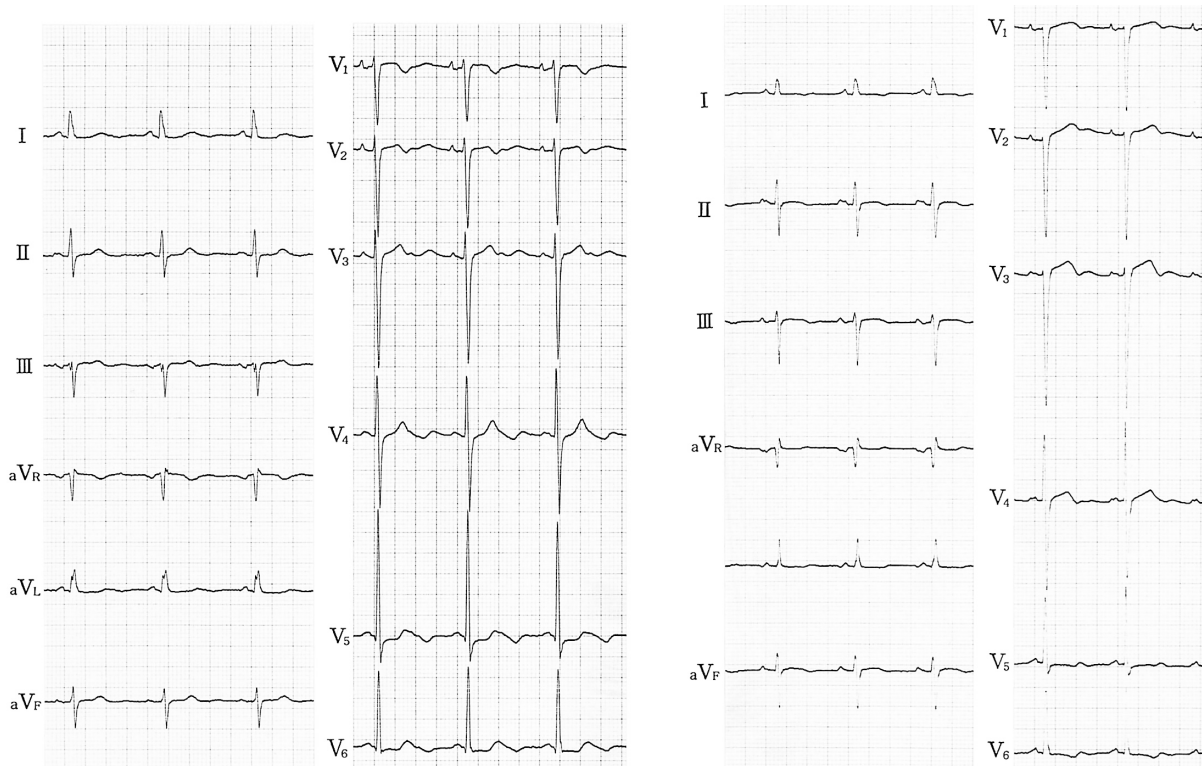


Fig. 3 Electrocardiograms

Left: Before interferon treatment.

Right: On admission demonstrating poor R progression in the leads I - 3.

Table 1 Laboratory findings on admission

WBC	4,300 / μ l	TP	6.8 g/dl
Hb	11.4 g/dl	Alb	4.0 g/dl
Plt	274,000 / μ l	BUN	12 mg/dl
		Cr	0.6 mg/dl
PT	1.02 sec	Na	138 mEq/l
		K	4.0 mEq/l
pH	7.479	Cl	98 mEq/l
Po ₂	51.4 Torr	GOT	12 U/l
Pco ₂	29.5 Torr	GPT	14 U/l
HCO ₃	22.8 mEq/l	CK	96 U/l
SaO ₂	89.8%	CRP	1.4 mg/dl

心電図所見(Fig. 3): I - III誘導で poor R progression が認められた。

心エコー図所見(Fig. 4): 左室拡張末期径 50mm, 収縮末期径 44mm, 内径短縮率 12% のび慢性左室収縮力障害と, 中隔壁厚 13mm, 後壁壁厚 12mm の軽度左室肥大, またカラードップラー上, 軽度僧帽弁逆流が認められた。

血液生化学的検査所見(Table 1): 軽度腎障害と炎症反応上昇が認められたが, これは心不全発症前と著変なく, 腎細胞癌による炎症反応と思われた。

経過所見: 治療前の心エコー図所見(Fig. 4 - A)では, 左室拡張末期径 40mm, 収縮末期径 25mm, 内径短縮率 38% と心機能異常は認められなかったが, インターフェロン投与約 1 年後に生じた心不全時には, 上述のように心機能は著明に低下した(Fig. 4 - B)。過去の文献報告からインターフェロン誘発性心筋症の存在が疑われ, ただちに インターフェロンを中止し, 薬物治療(亜硝酸薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, 利尿薬)を開始した。心不全症状ならびに臨床所見は約 2 週間で軽快した(Fig. 5)。原因精査のための心筋生検は, 腎細胞癌自身の生命予後を考慮して行われなかった。心エコー図上の心機能は, インターフェロン中止と薬物療法によって著明に改善し, 中止後第 14 病日では左室拡張末期径 42mm, 収縮末期径 34mm, 内径短縮率 19%, 第 40 病日ではそれぞれ 39mm, 27mm, 31% を示し(Fig. 4 - C), インターフェロン開始前の心機能まで回復した。心エコー図における左室の壁性状や壁厚には, インターフェロン投与前の所見から心機能増悪時, 回復期に至るまでとくに変化は認められなかった。

この患者の生命予後は, 原病である腎細胞癌が最も関与すると考えられ, 腎細胞癌の進展抑制効果が認められている。インターフェロンの再投与が望ましかった。中止後第 47 病日の 1 月より, 心不全に対する薬物を併用しながら, 中止前と同様のプロトコルで インターフェロンの再投与開始した。その後の約 1 年間の外来経過観察中には, 心不全症状の出現, 心エコー図上での心機能の悪化, また腎細胞癌の増大などは認められていない(Fig. 4 - D)。

考 察

インターフェロン治療中の心筋症合併報告例は, 1988 年, Cohen ら⁸⁾の初報告以降散見される⁸⁻¹⁷⁾。それらの基礎疾患は悪性腫瘍, 後天性免疫不全症候群(acquired immunodeficiency syndrome: AIDS), 慢性ウイルス性肝炎などの, 多様なインターフェロン治療適応疾患に認められているが, 中でも悪性腫瘍をはじめとする免疫力低下患者に多いとされている⁸⁻¹⁷⁾。

インターフェロン誘発性心筋症は, インターフェロンの関与を示す特異的な病理所見を持たず, 診断にはあくまでも臨床経過が重要であるとされてきた^{1,8,9,11,13)}。本症例も心筋生検は未施行であるが, 臨床経過と非侵襲的な心エコー図のフォローアップの結果から臨床的に診断した。本症例では発症前の心エコー図における左室機能が正常であったことから, 左室収縮障害が インターフェロン投与後に生じた可能性が高いと考えられた。本症例における左室障害の基礎疾患としては, 冠動脈疾患, 心筋炎, 高血圧性心疾患の可能性が考えられた。まず本症例では心エコー図上, び慢性収縮障害を呈しており, 局所的壁運動異常のないこと, かつ血行再建術を行わないにもかかわらず, 心収縮力が自然軽快していることなどから, 器質的冠動脈疾患は否定的であると考えられた。同様に冠攣縮が冠動脈 3 枝にほぼ同時期に生じたことも考えにくかった。また発症時期において, 血液学的に新たな炎症所見や心筋逸脱酵素の上昇をみないこと, 心エコー図上, 左室壁の浮腫やエコー輝度の異常, 心腔水の出現などの心筋炎を示唆する所見を呈していないこと, 臨床的に極めて短期間に左室機能が改善したことなどは, 心筋炎を支持するものではなかった。本症例は軽症高血圧患者であり, インターフェロン投与前の心エコー図において軽度左室肥大を認めていたことが

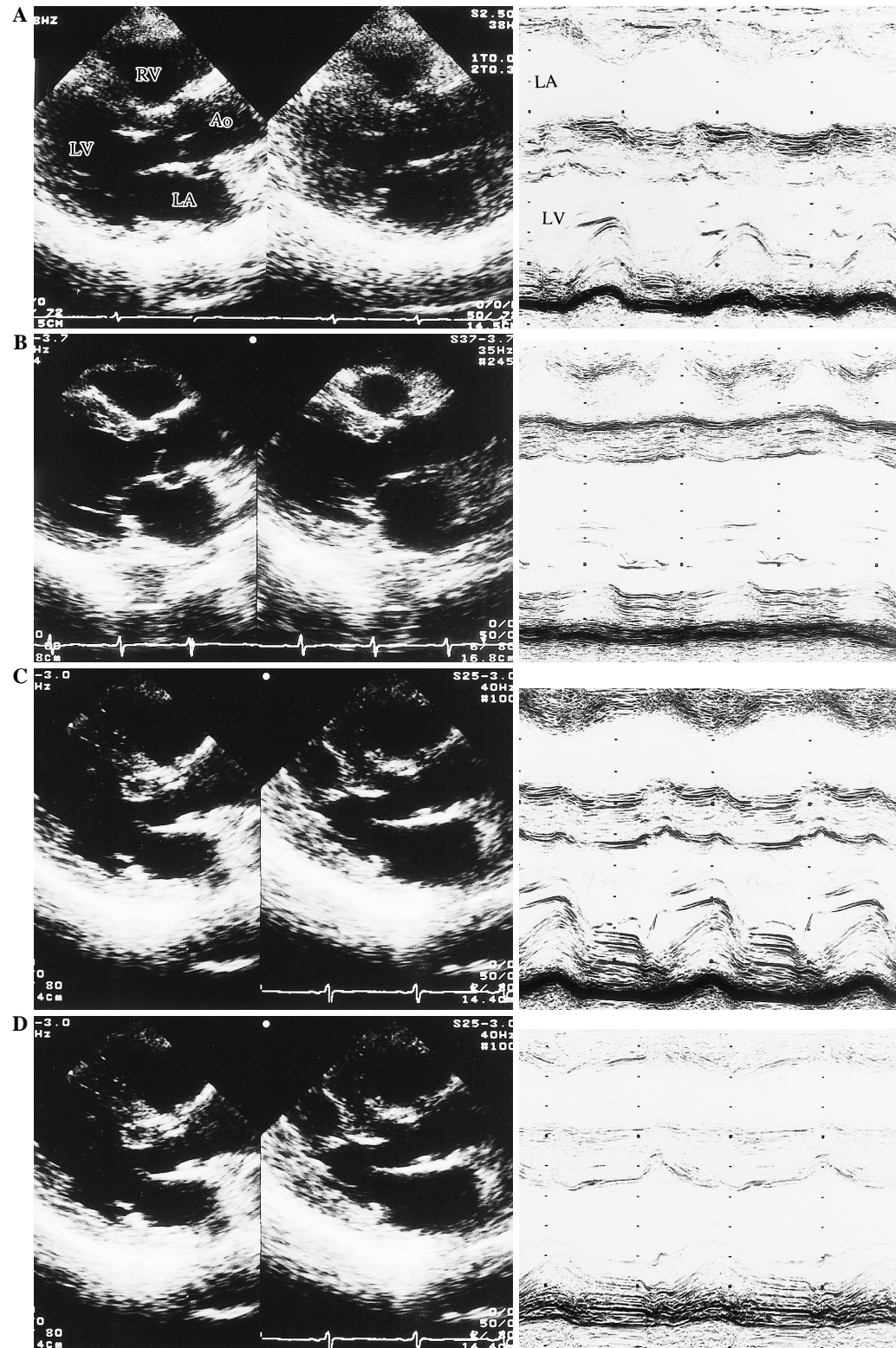


Fig. 4 Parasternal long-axis echocardiograms (*Left column: B-mode, Right column: M-mode*)

Row A: Before interferon treatment (Oct. 21, 1996)

Row B: On the third day after admission (Dec. 2, 1997)

Row C: On the 40th day after admission (Jan. 8, 1998)

Row D: About one year after retreatment with interferon (Dec. 17, 1998)

LA = left atrium; LV = left ventricle; Ao = aorta; RV = right ventricle.

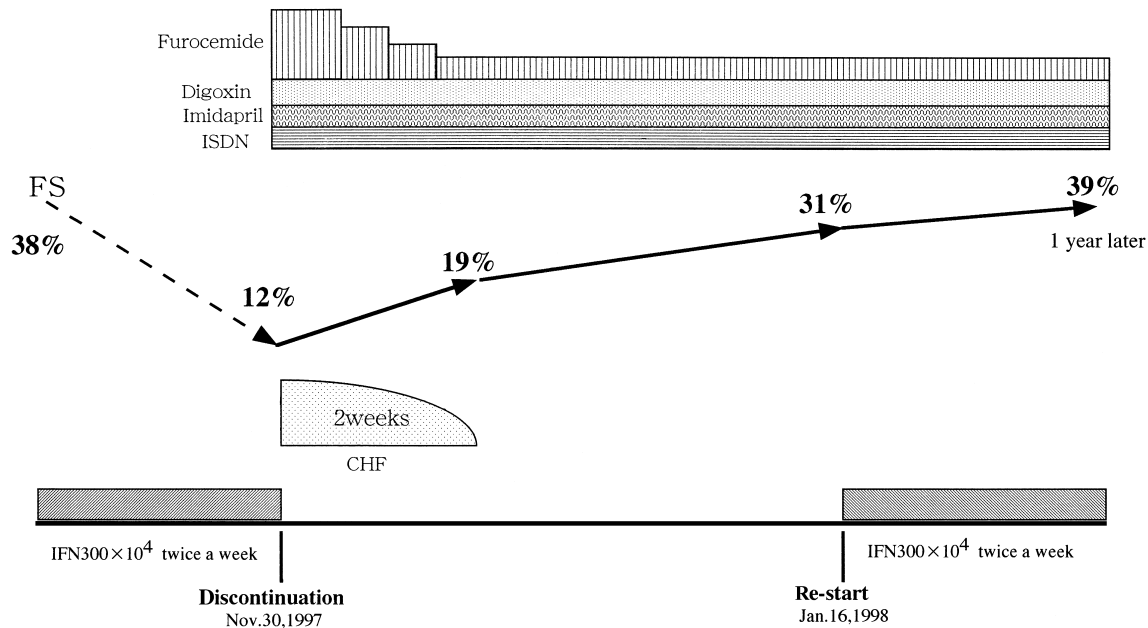


Fig. 5 Schema of the clinical course

FS = fractional shortening; IFN = interferon; ISDN = isosorbide dinitrate; CHF = congestive heart failure.

らも、基礎的に高血圧性心疾患の要素が存在していたと考えられた。しかしながら、発症までの血圧のコントロールは良好で、心不全入院時の血圧が正常であることから、今回の直接原因が高血圧とは考えにくかった。

以上に示すように、本症例の臨床経過は特異であり、インターフェロンの中止から速やかに心機能が回復したことは、インターフェロンの心への副作用を疑う必要があった。過去のインターフェロン治療中の心筋症発症報告と比較し、インターフェロン誘導心筋症の可能性が高いと考えられた。過去の報告の大半はインターフェロンによるもので、インターフェロン単独での発症例は検索しうる限り本症例が初めてである。インターフェロンに比べてインターフェロンの発生報告が今までなかった理由としては、インターフェロンの使用頻度がインターフェロンに比べて少ないためと我々は考えている。また、インターフェロン治療前の心エコー図を有する例は過去の報告にはなく、発症前から経時的に心エコー図をフォローアップできたことは本症例の特徴であった。

慢性肝炎患者において、インターフェロン投与後の心機能の一時低下が報告されている。Sartoriら¹⁸⁾はインターフェロン治療中の慢性肝炎患者11例の左室

駆出率を心プールシンチグラムによって経時的に観察している。治療開始前の左室駆出率が、 $64.6 \pm 10.7\%$ から治療開始後1ヵ月で $59.7 \pm 8.3\%$ に低下し、そのうち5症例は10%以上の左室駆出率の低下を認めたと報告している。治療中止3ヵ月後には大半が治療開始前の心機能に回復しているという。これはインターフェロン治療中の多くの患者で、臨床症状を呈さない程度の左室機能異常が生じる可能性を示唆している。基礎研究においても、インターフェロンの心筋への陰性変時作用¹⁹⁾やインターフェロンに対する心筋の免疫応答²⁰⁾が証明されている。これら研究では心筋細胞の光学顕微鏡的もしくは電子顕微鏡的变化は認められなかった。したがって、インターフェロンによる一過性の心筋障害の原因が、組織学的な障害ではなく、心筋細胞の代謝異常であろうと推察した報告があるが¹⁰⁾、我々もその考えを支持している。しかしながら、詳細は依然として明らかではない。

インターフェロン投与後の心筋症発症に関する報告を本例を含めTable 2にまとめた。これらの報告を比較すると、心筋症発症までのインターフェロン投与期間・総投与量における症例ごとのばらつきが激しいことや、心機能回復例と非回復例が混在することなどから、極めてheterogeneousな集団であることがわかる。

Table 2 Previous reports of interferon-induced cardiomyopathy

Year	Author	Age(yr)	Sex	INF	Target disease	Duration	Recovery	Retreatment
1988	Cohen <i>et al</i> ⁸⁾	62	Male		Renal cell carcinoma	5D	-	-
1989	Deyton <i>et al</i> ⁹⁾	35	Male		Kaposi's sarcoma	11W	+	-
		37	Male		Kaposi's sarcoma	103W	+	+
		42	Male		Kaposi's sarcoma	48W	+	+
1990	Sonnenblick <i>et al</i> ¹⁰⁾	74	Male		Hairy cell leukemia	84W	+	-
1992	Kobayashi <i>et al</i> ¹³⁾	69	Female		Multiple myeloma	1D	+	-
1992	Kura <i>et al</i> ¹¹⁾	66	Male		Renal cell carcinoma	72W	-	-
1993	Kramers <i>et al</i> ¹²⁾	45	Female	+	Renal cell carcinoma	68W	+	+
1994	Zimmerman <i>et al</i> ¹⁴⁾	59	Male		Multiple myeloma	68W	-	-
1994	Fukunaga <i>et al</i> ¹⁵⁾	61	Male		Chronic hepatitis	13W	+	-
1998	Sucak <i>et al</i> ¹⁶⁾	64	Male		Hairy cell leukemia	36W	+	-
1999	Angulo <i>et al</i> ¹⁷⁾	0	Female		Chronic myelomonocytic leukemia	30W	+	+
2000	Morino <i>et al</i>	78	Female		Renal cell carcinoma	54W	+	+

Duration = total duration of interferon therapy; Recovery = recovery of left ventricular function; D = day(s) W = week(s).
Other abbreviation as in Fig 5.

インターフェロン心筋症の病理組織の検討は少ないが、傾向として非回復例には心筋の非特異的肥大や脂肪変性といった心筋病理上の陽性所見があるが^{11,14)}、回復例にはなく^{12,13)}、心筋病理検査が心機能の予後推定の予測因子となる可能性がある。また回復・非回復例の間に、異なった発症メカニズムが存在する可能性も否定できない。

さらに興味深いことに、インターフェロン治療の心筋合併症の中には、心筋症以外にも、いわゆる心筋炎発症報告が認められる^{21,22)}。こうした報告例の心筋炎がたまたまインターフェロン治療中に生じたものなのか、あるいはインターフェロン自身が臨床症状を呈するような心筋炎を発症しうるのか、現時点では報告数が少ないので不明である。

本症例および過去の報告例からは、インターフェロン誘発性心筋症が発症しても、心機能が改善した後であれば、インターフェロンの再投与は可能であると考えられる。本症例に関してはもともと高血圧症患者であり、心不全のみならず血圧管理の観点からもアンジオテンシン変換酵素阻害薬を継続したが、他の報告例においては心不全治療薬を中止した状況でインターフェロンを再投与し、心筋症は再発していない^{9,12,17)}。しかし多くの症例はAIDS患者や悪性腫瘍患者で、原病の自然予後や関連した合併症で早期死亡しているため、必ずしも安全性について長期間観察できていない

のが現状である。

結 語

我々はインターフェロン誘発性心筋症の1例と思われる症例をここに報告した。

総括として、我々はインターフェロンの循環器系合併症の出現に対する注意を喚起したい。インターフェロン治療前後の継続的な心電図、胸部X線写真、心エコー図などの非侵襲的循環器系検査は不可欠である。とくにいかなる基礎疾患、種類のインターフェロンであっても、インターフェロン治療中の不整脈や狭心症様の胸痛症状をけして軽視してはならない。重症不整脈や異型狭心症の合併を考慮しつつ、ホルター心電図などの検査を施行すべきである。また、軽度の心不全症状であっても、胸部X線写真や心エコー図によって、心拡大や心機能を調べるべきである。その中で低左室機能が認められた場合、インターフェロン誘発性心筋症の合併を疑い、まず一定のインターフェロン休薬期間において、心機能の回復を見極め、原病治療にインターフェロンが必要であれば、慎重に再投与することは可能であると考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、循環器検査室 遠田栄一郎氏をはじめとする臨床検査技師の皆様に、深く感謝の意を表します。

要 約

今回我々は、多発肺転移を伴う腎細胞癌に対する インターフェロン治療中に、可逆的な心筋症を発症したが、十分な インターフェロンの休薬期間後、 インターフェロンを再投与しても心機能の悪化を認めなかった症例を経験したのでここに報告する。

症例は78歳、女性で、1996年11月より週2回の インターフェロン点滴静注治療を開始し、1997年12月、急激なうっ血性心不全を発症した。心エコー図上の左室内径短縮率は、インターフェロン投与前38%、心不全発症時12%であった。 インターフェロンをただちに中止し、利尿薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与し、40病日目には左室内径短縮率は31%まで回復した。 インターフェロンは腎細胞癌に対して有効であったので、47病日目に発症前と同じ処方の インターフェロンの再投与をした。その後、約1年間心機能に影響することなく、腎細胞癌に対しては インターフェロンが有効であった。本症例は過去の報告と比較して インターフェロン誘発性心筋症と考えられた。

J Cardiol 2000; 36(1): 49 - 57

文 献

- 1) Sonnenblick M, Rosin A: Cardiotoxicity of interferon: A review of 44 cases. *Chest* 1991; **99**: 557 - 561
- 2) Teragawa H, Hondo T, Amano H, Hino F, Ohbayashi M: Adverse effects of interferon on the cardiovascular system in patients with chronic hepatitis C. *Jpn Heart J* 1996; **37**: 905 - 915
- 3) Martino S, Ratanatharathorn V, Karanes C, Samal BA, Sohn YH, Rudnick SA: Reversible arrhythmias observed in patients treated with recombinant alpha 2 interferon. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; **113**: 376 - 378
- 4) Kawada Y, Hiro T, Fukuda S, Sakumura T, Matsuzaki M, Okada K: A case of various cardiac disorders due to interferon-alpha. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1996; **85**: 276 - 278 (in Japanese)
- 5) Sakai T, Ozawa H, Saeki K, Fukuda M, Kawaguchi H, Iseki H, Kudou M, Ookura M: The clinical evaluation on the cardiovascular complications of interferon. *Shinzo* 1995; **27**: 62 - 69 (in Japanese)
- 6) Yamazaki K, Amishima M, Fujita J, Aida A, Aoki K, Miyamoto K, Kawakami Y: A case of chronic hepatitis C complicated by ischemia-like changes seen on the electrocardiogram during interferon treatment. *Kokyu to Junkan* 1993; **41**: 805 - 809 (in Jpn with Eng abstr)
- 7) Shinagawa J, Inagaki Y, Suzuki M, Atsukawa K, Yonei Y, Tsukada N, Miyamoto K, Suzuki O, Kawamura Y, Kiryu Y: A case of chronic active hepatitis C presenting heart failure during interferon 2a therapy. *Nippon-Shokakibyogakkai-Zasshi* 1995; **92**: 899 - 903 (in Japanese)
- 8) Cohen MC, Huberman MS, Nesto RW: Recombinant alpha-2 interferon related cardiomyopathy. *Am J Med* 1988; **85**: 549 - 551
- 9) Deyton LR, Walker RE, Kovacs JA, Herpin B, Parker M, Masur H, Fauci AS, Lane HC: Reversible cardiac dysfunction associated with interferon alpha therapy in AIDS patients with Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1246 - 1249
- 10) Sonnenblick M, Rosenmann D, Rosin A: Reversible cardiomyopathy induced by interferon. *BMJ* 1990; **300**: 1174 - 1175
- 11) Kura N, Kojima S, Kahei R, Yokoyama H, Fujiwara T: Dilated cardiomyopathy following alpha interferon therapy to a renal tumor with pulmonary metastasis: A case report. *Acta Urol Jpn* 1992; **38**: 1051 - 1054 (in Jpn with Eng abstr)
- 12) Kramers C, de Mulder PHM, Barth JD, Wagner DJT: Acute right ventricular heart failure in a patient with renal cell carcinoma after interferon therapy. *Neth J Med* 1993; **42**: 5 - 68
- 13) Kobayashi T, Sato Y, Hasegawa Y, Nagasawa T, Yoda Y, Abe T: Multiple myeloma complicated by congestive heart failure following first administration of recombinant interferon. *Intern Med* 1992; **31**: 936 - 940
- 14) Zimmerman S, Adkins D, Graham M, Petruska P, Bowers C, Vrahnos D, Spitzer G: Irreversible, severe congestive cardiomyopathy occurring in association with interferon alpha therapy. *Cancer Biother* 1994; **9**: 291 - 299
- 15) 福永幸彦, 福原雅夫, 鮫島健二, 荻野隆章: インターフェロン投与により心不全を発症したC型慢性肝炎の1例. *臨と研* 1994; **71**: 163 (abstr)
- 16) Sucak GT, Haznedar R, Yalcin R: Reversible cardiomyopathy in a patient with hairy cell leukaemia. *Postgrad Med J* 1998; **74**: 313 - 314
- 17) Angulo MP, Navajas A, Galdeano JM, Astigarraga I, Fernandez-Teijeiro A: Reversible cardiomyopathy secondary to alpha-interferon in an infant. *Pediatr Cardiol* 1999; **20**: 293 - 294
- 18) Sartori M, Andorno S, La Terra G, Pozzoli G, Rudoni M, Sacchetti GM, Inglese E, Aglietta M: Assessment of interferon cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiography. *Eur J Clin Invest* 1995; **25**: 68 - 70
- 19) Lampidis TJ, Brouty-Boye D: Interferon inhibits cardiac cell function in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 1981; **166**: 181 - 185
- 20) Zbinden G: Effects of recombinant human alpha-interferon in a rodent cardiotoxicity model. *Toxicol Lett* 1990; **50**: 25 - 35
- 21) Teragawa H, Hondo T, Amano H, Watanabe H, Ohe H, Hattori N, Watanabe Y, Hino F, Ohbayashi M:

Cardiogenic shock following recombinant alpha-2b interferon therapy for chronic hepatitis C: A case report. *Jpn Heart J* 1996; **37**: 137 - 142

22) 丸山茂雄, 嵯峨山敦, 平山千里: インターフェロン治療中に心筋炎を発症したC型慢性活動性肝炎の一例. *肝臓* 1996; **37**(Suppl): 152(abstr)