

トラスツズマブによる心不全の1例

A Case of Heart Failure due to Trastuzumab

岡田 義信^{1,*} 大倉 裕二¹ 神林 智寿子² 佐藤 信昭²

Yoshinobu OKADA, MD^{1,*}, Yuji OKURA, MD¹, Chizuko KANBAYASHI, MD², Nobuaki SATO, MD²

¹新潟県立がんセンター新潟病院内科, ²新潟県立がんセンター新潟病院外科

要約

近年、転移を伴う乳癌症例に投与されるようになったトラスツズマブは、重大な副作用としてうっ血性心不全を引き起こすことがある。このたび、トラスツズマブによると考えられた心不全の1例を経験したので報告する。症例は乳癌を有した45歳女性。エピルビシンを360 mg/m²投与後に、トラスツズマブを投与中に息切れを訴えたために循環器内科に紹介された。心エコー検査にて、左心室の壁運動はび漫性に低下し、左室駆出率が以前は71%だったのが33%へ、左室拡張末期径は54 mmから61 mmへ変化していた。トラスツズマブを中止し、利尿剤およびカンデサルタンを投与したところ、2カ月後には左室駆出率は57%に回復し、症状は消失した。その後、利尿剤とカンデサルタンを中止したが経過良好である。今後トラスツズマブが投与される症例が増加すると予想されているので、循環器専門医も本剤による心障害の特徴について知っておく必要がある。

<Keywords> トラスツズマブ
心エコー法
乳癌

うっ血性心不全
経胸壁

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 31-34

はじめに

トラスツズマブ (trastuzumab, 商品名ハーセプチン) は、近年、転移性乳癌に広く使用されるようになった従来の抗癌剤とは作用機序が異なる分子標的抗腫瘍剤である。乳癌患者の20%から25%にhuman epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) 蛋白が過剰に発現するが、この蛋白を有する癌細胞は細胞増殖が早く予後不良である¹⁾。トラスツズマブはHER2蛋白に選択的に結合して乳癌細胞の増殖を抑制し、有効性を発揮する。しかし、本剤は少数例に心不全を生じさせることが警告されているが、現在まで国内の循環器分野において本剤による心不全例の詳細な報告はない。このたび、トラスツズマブによると考えられた心不全の1例を経験したので報告する。

症例

症例 45歳, 女性。

主訴: 息切れ。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 今まで心血管疾患や冠動脈危険因子を有していなかった。2006年9月に左乳癌の治療のため、当院乳腺外科を受診した。精査の結果、T4N0M0ステージIIIbの進行した状態であったために、治療は化学療法と手術療法の併用と決定された。乳癌病理検査にてHER2蛋白3+ (過剰発現)と判明した。9月27日からアントラサイクリン系薬剤であるエピルビシン90 mg/m²とシクロホスファミド600 mg/m²を3週間ごとに11月29日まで計4コース投与された。その後、12月20日からトラスツズマブ141 mg (初回のみ282 mg)とドセタキセル128 mgを1週間ごとに投与された。2007年1月5日の心エコー検査では、左室拡張末期径 (E-DD) 54 mm, 左室駆出率 (EF) 71%, そのほかにも異常なしであった。2008年3月20日に乳癌の手術が行われたが、術後はトラスツズマブ141 mgのみが継続された。4月8日の心エコー検査では、EDD 56 mm, EF 56%であった。8月上旬から息切れを自覚するようになったためトラスツズマブは8月8日以降は中止された。8月15日の心エコー検査にてEFが37%に低下したために、循環器内科に8月29日に紹介された。トラスツズマブの総量は3,948 mgであった。

受診時現症: 身長161.5 cm, 体重70.5 kg, 血圧 120/76 mmHg, 脈拍数96/分, 整。心肺腹部に異常所見なし。浮腫なし。

*新潟県立がんセンター新潟病院内科
951-8566 新潟市中央区川岸町 2-15-3
E-mail: okada@niigata-cc.jp

2008年7月2日受付, 2008年7月26日改訂, 2008年7月30日受理

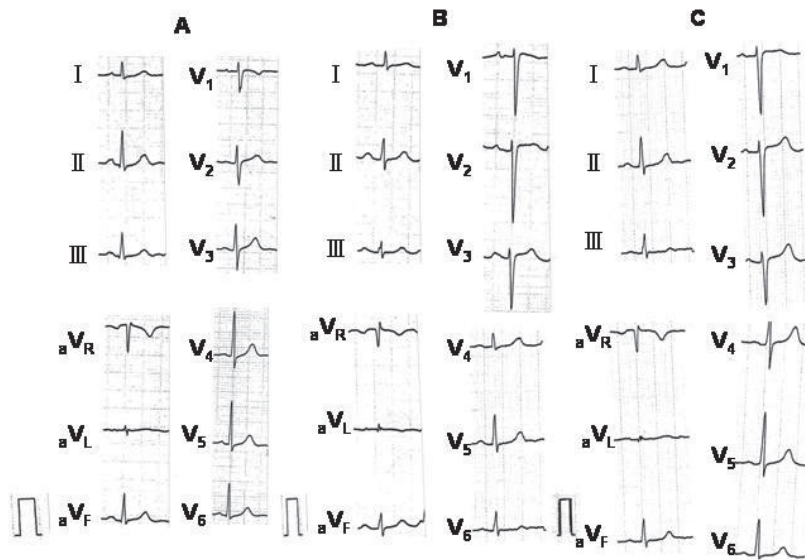


Fig. 1 Electrocardiogram.

A: In January 5, 2007, immediately after trastuzumab was started. B: In August 29, 2007, she complained of exertional dyspnea during administration of trastuzumab. C: In October 17, 2007, after trastuzumab was discontinued.

血液尿検査成績：WBC 4,500/ μ l, RBC 426×10^4 / μ l, Hb 12.9 g/dl, Ht 38.5%, AST 28 IU/l, ALT 24 IU/l, LDH 196 IU/l, T-cho 143 mg/dl, CK 59 IU/l, BUN 14 mg/dl, クレアチニン 0.57 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 4.4 mEq/l, CRP 0.10 mg/dl, HcA1c 5.3%, トロポニンT陰性, 甲状腺ホルモン正常, BNP 523.4 pg/mlなど, BNPの上昇以外異常なし. 4月の検査成績も異常なし.

心電図 (Fig. 1)：2007年1月5日にとられたもの (Fig. 1A) に比し, 8月および10月の心電図では右側胸部誘導にてR波の増高不良が認められたが, ST-T波形異常はみられなかった.

胸部X線写真 (Fig. 2B)：2007年1月5日に施行されたもの (Fig. 2A) に比し, 心拡大が認められた. 肺うっ血像は明らかではなかった.

心エコー図 (Fig. 3B)：左室は拡張し, 左室壁運動はび慢性に低下していた. EDDは61 mm, EFは33%であった. III度の僧帽弁逆流が新たに認められた. 特発性拡張型心筋症と同様の形態であった.

その後の経過 (Fig. 4)：心機能低下および心不全の原因としては, 今まで心血管疾患の既往や症状がなく, エピルビシンの総量は 360 mg/m^2 と少量のことから, トラスツズマブによるものと考えられた. フロセミド 20 mg, スピロ

ノラクトン 25 mg, カンデサルタン 8 mgを投与した. 以後, 息切れは徐々に軽快消失し, 10月17日にはEDD 59 mm, EF 57%, BNP 141.3 pg/mlに改善した. 2008年2月8日にフロセミド, スピロノラクトン, カンデサルタンをすべて中止したが, 以後も心不全症状はなく, 3月19日のEDDは56 mm, EFは57%であった. 乳癌は治癒状態にある.

考 察

本例の心機能低下の原因として, エピルビシンの心障害は, 総量が 900 mg/m^2 以下ではまれなことと原則として非可逆性であることから否定的である²⁾. 今まで心血管疾患の既往や心不全発症前に心筋炎や心筋梗塞などを疑わせる症状ならびに心筋逸脱酵素等の検査成績の異常がなかったこと, 心機能低下が4月から8月にかけて徐々に進行し, トラスツズマブを中止後に回復したことからトラスツズマブによるものと考えられる. なお, シクロホスファミド, ドセタキセルにはこのような心筋障害を発生させる副作用は報告がない.

欧米で報告されているトラスツズマブによる心障害は, EFであらわされる心機能の低下によるうっ血性心不全が少数例に発症するというものである³⁻⁷⁾. 総投与量や投与期間に無関係であり, 無症候性心機能低下は投与された患者の

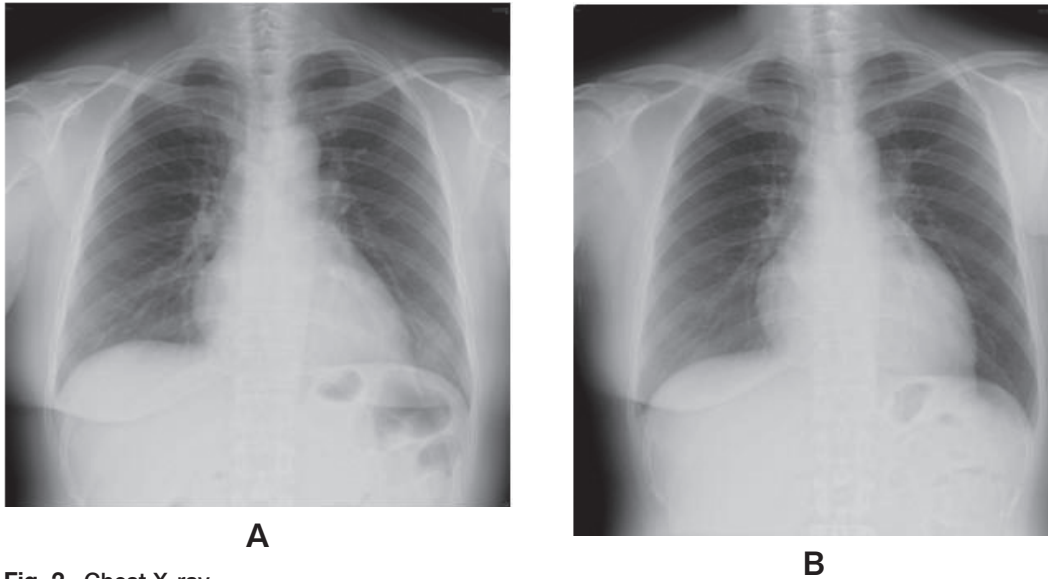


Fig. 2 Chest X-ray.

A: In January 5, 2007, CTR was 52%. B: In August 29, 2007, CTR was 56%.

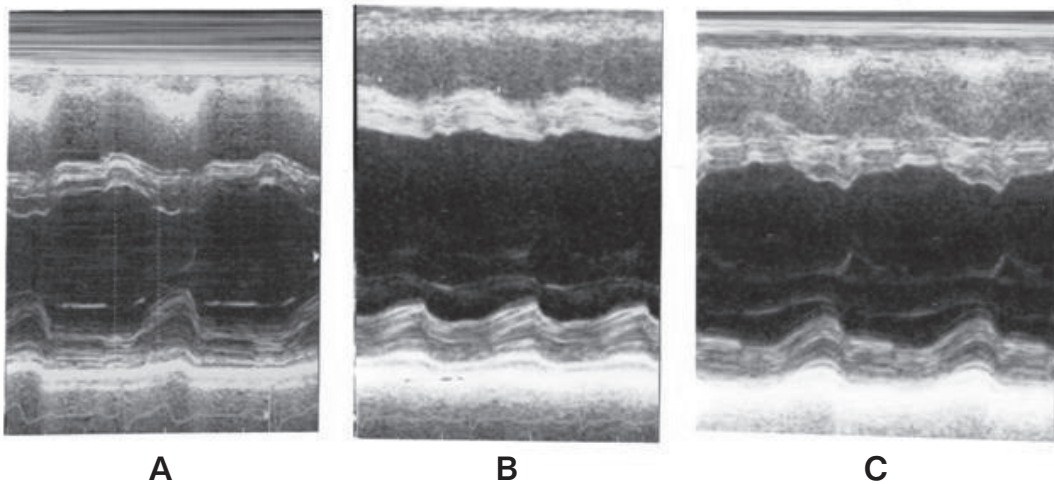


Fig. 3 M-mode echocardiogram.

A: In January 5, 2007, LV end-diastolic dimension was 54 mm and a normal LV ejection fraction of 71%. B: In August 29, 2007, LV end-diastolic dimension was 61 mm and a decreased LV ejection fraction of 33%. C: In October 17, 2007, LV end-diastolic dimension was 59 mm and a mild decreased LV ejection fraction of 57%.

3%から16%に、心不全症状は1%から9%に生ずる。わずかながら心不全死例も報告されている。心障害はアントラサイクリン系抗癌剤の投与歴を有する例に生じやすいというのが一致した見解である。また、トラスツズマブによる心障害例に心筋生検を行ってもほとんど異常はみられなかった^{4,5)}。本剤による心障害を確定する診断手段はなく、トラスツズマブの投与歴と除外診断による。治療はトラスツズマブを

中止し一般的な心不全治療を行うが、アントラサイクリン系抗癌剤による心不全とは異なり予後は良好で、69%から79%の例においてEFが55%以上に回復する。さらに、EFが回復した後に再投与しても62%から88%の例では、EFが低下しなかった^{4,5)}。なお、心障害の機序は、HER2蛋白が心筋細胞を保護するのを本剤が阻害するためと考えられている⁶⁾。

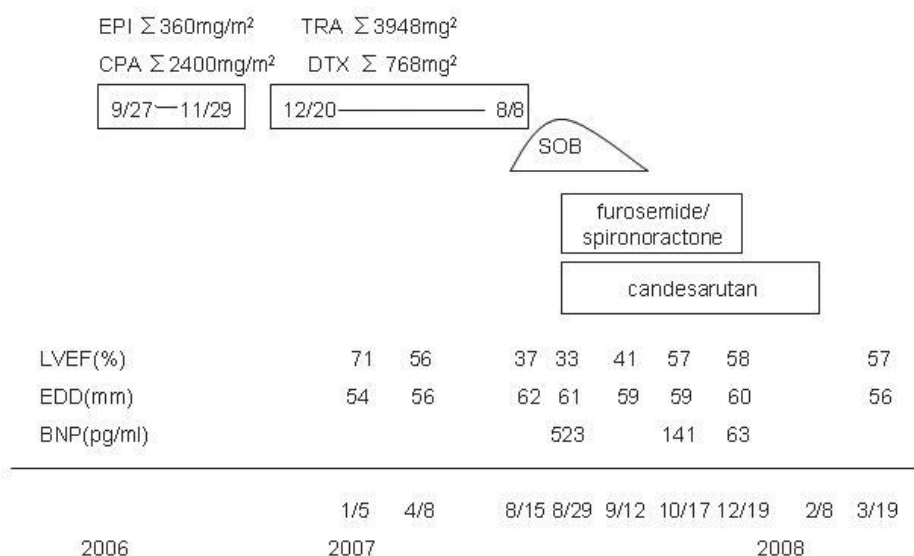


Fig. 4 Clinical course.

EPI: epirubicin, CPA: cyclophosphamide, TRA: trastuzumab, DTX: docetaxel, SOB: shortness of breath, LVEF: left ventricular ejection fraction, EDD: end-diastolic dimension.

トラスツズマブによるうっ血性心不全の予防について欧米では、本剤による心毒性はEFの低下が良い指標になるので、投与中はEFをアイソトープ検査もしくは心エコー検査にて数カ月毎に測定し、前から10%以上かつ40%ないし50%以下に低下したら本剤を中止することが推奨されている^{5,6)}。本例でもEFは4月8日に56%、8月15日に37%、8月29日に33%と徐々に低下し、EFは本剤による心毒性の指標になると考えられた。無症状である4月にもEFは低下しており、本剤による心毒性を早期発見するのに心エコー検査が有効であると考えられる。ただし、4月8日にEFが低下したのちには、より短い間隔で再検していれば心不全を予防できた可能性があった。また、トラスツズマブを8月8日に中止したが、EFは8月29日まで低下した。一方、10月17日にはEFは57%とかなり回復した。本例においては、トラスツズマブによる心機能低下はトラスツズマブ中止後3週間はさらに進行したが、2カ月後にはかなり回復した。

トラスツズマブは現在は転移した乳癌症例に適応があるが、近く転移のない乳癌にも適応が拡大される。循環器専門医も本剤による心障害の特徴を熟知し、乳癌専門医と連携した取り組みが必要であると考えられる。

文 献

1) Paik S, Hazan R, Fisher ER, Sass RE, Fisher B, Redmond

C, Schlessinger J, Lippman ME, King CR. Pathologic finding from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 103-112.

- 2) Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: An analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3502-3508.
- 3) Ewer MS, Vooletich MT, Durand J, Woods ML, Davis JR, Valero V, Lenihan DJ. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7820-7826.
- 4) Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand J, Broglio K, Hess KR, Michaud LB, Gonzalez-angulo AM, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4107-4115.
- 5) Smith KL, Dang C, Seidman AD. Cardiac dysfunction associated with trastuzumab. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 619-629.
- 6) Panjra GS, Jain D. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction. *Nuclear Medicine Communications* 2007; 28: 69-73.
- 7) Suter TM, Procter M, Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, Perren T, Passalacqua R, Bighin C, Klijn JG, Ageev FT, Hitre E, Groetz J, Iwata H, Knap M, Gnant M, Muehlbauer S, Spence A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1-8.