〈症例報告〉

ピラルビシンの少量投与後にうっ血性心不全を 発症した高齢者悪性リンパ腫の1例

的場-上野和枝 藤本 眞一* 土肥 直文 西野 俊彦
山野 繁 椎木 英夫 橋本 俊雄 中村 忍*

〈要 約〉 症例は、76歳の女性。平成10年10月末から微熱を自覚していた。11月2日に眼前暗黒感が出現してから意識レベルが低下し、救急車で近医に搬送された。発熱と呼吸困難を示したために抗生物質が投与されたが、両症状が改善しなかったため11月26日に当科に紹介された。右鎖骨上窩に腫脹したリンパ節を触知し、腹部エコーで大動脈周囲にリンパ節腫大が認められた。右鎖骨上窩のリンパ節生検所見から悪性リンパ腫（diffuse large B cell type）と診断された。第31病日からピラルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、およびプレドニゾロンによる低用量の THP-COP 療法を開始した。以後の経過が良好で、発熱と呼吸困難は消失した。第87病日から第3クール目の化学療法を標準用量で施行したが、第89病日に呼吸困難が出現した。胸部レントゲン所見で心胸郭比の拡大（69%）と肺うっ血、心エコー所見で左室駆出率の低下（33%）が認められたので、うっ血性心不全と診断した。フロセミド、硝酸イソソルビド、およびミルリノンの投与で心胸郭比が60%に改善した。以上、心毒性が少ないとされていたピラルビシンを用いた化学療法後にうっ血性心不全を発症した高齢者悪性リンパ腫の1例を経験したので報告した。

Key words: 悪性リンパ腫, うっ血性心不全, 高齢者, THP-COP 療法

(日老医誌 2001; 38: 548—553)

はじめに

従来より、悪性リンパ腫の治療として、adriamycin (ADM), cyclophosphamide (CPA), vincristine (VCR), および prednisolone (PSL) を併用した CHOP 療法が施行されている。しかし、anthracycline 系抗癌剤である ADM は心筋障害が濃度依存性に出現すると知られるようになり、ADM の誘導体である pirarubicin (2"R-4'-O-tetrahydropyranyl-adriamycin; THP) が開発された。そこで、1990年からは ADM を THP に変更した THP-COP 療法が全国規模で検討されている¹⁾。今回著者らは、低用量の THP 投与後にうっ血性心不全を発症した高齢者悪性リンパ腫の1例を経験した。本例は、低用量の THP 療法施行時も THP の心毒性に対する注意が欠かせないことを示唆するものであり、THP の心毒性を認識するのに重要と思われたので報告する。

症 例

患者：76歳、女性。

主訴：発熱。

既往歴：52歳 子宮癌（子宮全摘）。

家族歴：特記事項はない。

現病歴：52歳時に子宮全摘術が施行されたが、以後の経過は良好であり、子宮癌の再発は認められていない。平成10年10月末から微熱を自覚していたが、放置していた。11月2日、入浴中に眼前暗黒感が出現して意識レベルが低下し、近医に搬送された。意識レベルの低下（JCS score I-3）、38.4℃の発熱、および呼吸困難を訴えていたが、消化器症状や膀胱症状などはなかった。頭部 CT で頭蓋内出血や梗塞などを指摘されなかったが、胸部 CT では両側に胸水が認められた。発熱は抗生物質（セフェム系、リンコマイシン系、およびカルバペナム系）に反応せず、呼吸困難も持続したので、11月26日に精査を目的として当科に紹介された。

入院時現症：身長145cm。体重43kg。脈拍120/分、整。血圧136/76mmHg。結膜は貧血様であるが、黄染はない。右鎖骨上窩に母指頭大で、硬度が軟のリンパ節を触知する。頸静脈に怒張はない。心音は純で、心雑音を聴取しない。呼吸音は両全肺で減弱しており、両肺底部に小水泡音を聴取する。腹部は平坦、軟で、肝・脾・腎を触知しない。下腿に浮腫を認めない。

入院時検査所見：血液学では、正球性正色素性貧血が認められた。赤沈は、1時間値が93mm であり、高度に促進していた。血液生化学では、肝障害が軽度認めら

K. Matoba-Ueno, N. Doi, T. Nishino, S. Yamano, H. Shiiki, T. Hashimoto: 奈良県立医科大学 第1内科

*S. Fujimoto, S. Nakamura: 同 総合医療・病態検査学
受付日: 2000. 9. 8, 採用日: 2000. 12. 28

Table 1 Laboratory data on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Scr	0.3 mg/dl
Protein	(±)	TB	1.3 mg/dl	BUN	23 mg/dl
Glucose	(-)	GOT	124 IU/l	UA	2.1 mg/dl
Hematology		GPT	55 IU/l	Na	138 mEq/l
RBC	250 万/ μ l	CHE	38 IU/l	K	4.0 mEq/l
Hb	6.7 g/dl	LDH	365 IU/l	Cl	98 mEq/l
Ht	23.7 %	ALP	454 IU/l	Ca	9.5 mg/dl
WBC	7,900 / μ l	TP	5.3 g/dl	Serology	
Plt	36.1 万 / μ l	Alb	2.3 g/dl	HBsAg	(+)
ESR	93 mm/1 hour	TC	92 mg/dl	HCVAb	(+)
		TG	100 mg/dl	CRP	17.1 mg/dl
		AMY	50 IU/l		
		γ -GTP	86 IU/l

Fig. 1 Chest X-ray.

A: (On admission) Showing bilateral pleural effusion (CTR 60%).

B: (Before the onset of congestive heart failure) Showing that congestion and bilateral pleural effusion were disappeared (CTR 59%).

C: (After the onset of congestive heart failure) Showing advanced cardiomegaly, severe congestion and bilateral pleural effusion (CTR 69%).

れた。免疫血清学では、HBsAg と HCVAb の両者が陽性であり、CRP は高値を示した (Table 1)。動脈血ガス分析は、 PaCO_2 が 26.0 mmHg, PaO_2 が 59.3 mmHg, SaO_2 が 93.8% であり、低酸素血症を示した。

胸部レントゲン像：入院当初の胸部レントゲン所見は、CTR が 60% に拡大しており、両側に胸水が認められた (Fig. 1A)。

心電図：入院当初の心電図所見は、心拍数が 120/分の洞頻脈に加え、V3 から 6 に陰性 T 波が認められた (Fig. 2A)。

M モード心エコー図：入院当初の心エコー図所見は、LVDd が 5.0 cm, EF が 66% であり、異常がなかった (Fig. 3A)。

腹部超音波：大動脈周囲に 5~15 mm 程度の腫大したリンパ節が数個認められた。

右鎖骨上窩リンパ節生検：リンパ組織の構造は破壊されており、大型異常リンパ球で占拠されていた (Fig. 4

A・B)。大型異常リンパ球は、抗 L26 抗体を用いた免疫染色で陽性を示した (Fig. 4C)。

臨床経過：腹部超音波検査で大動脈周囲に腫大したリンパ節が数個認められていることと、リンパ節生検で L26 陽性の大型異常リンパ球が認められたことから、非ホジキンリンパ腫 (diffuse large B cell type) と診断された。ただし、本例は高齢であることと、全身状態が不良であったことから、第 31 病日から THP および COP を標準量の 70% に減量した低用量の THP-COP 療法¹⁾ (THP 21 mg/m², CPA 350 mg/m², VCR 1 mg/m², PSL 30 mg/m²) を施行した。第 59 病日から同用量で第 2 クールを施行し、第 2 クール終了時に意識レベル、発熱、および呼吸困難は改善し、胸部レントゲン所見でも胸水が消失していた (Fig. 1B)。第 1 クールと第 2 クールに重篤な副作用が出現しなかったため、第 87 病日から第 3 クールを標準用量 (THP 30 mg/m², CPA 500 mg/m², VCR 1 mg/m², PSL 30 mg/m²) で施行した。第 89 病日

に呼吸困難が出現し、うっ血と心胸隔比の拡大 (69%) が認められた (Fig. 1C). 心電図所見では、第3回の化学療法前 (Fig. 2B) に比して化学療法後に、胸部誘導でのQRS電位に減高とT波に平低化が認められた (Fig.

Fig. 2 Electrocardiogram.

A: (On admission) Showing sinus tachycardia (heart rate 120/min) and negative T wave in V1-6.

B: (Before the onset of congestive heart failure) Showing the negative T waves in V1-6 were normalized.

C: (After the onset of congestive heart failure) Showing that QRS voltage in V2-6 and T waves were low compared with panel B.

2C). 動脈血ガス分析は、 PaCO_2 が68.2mmHg, PaO_2 が53.3 mmHg, および SaO_2 が88.3%であり、低酸素血症を示した。また、心エコー図では左室に全周性の壁運動低下 (EF 33%) が認められたので、うっ血性心不全と診断した (Fig. 3B). 心不全を発症した第3クール時の輸液量は2,400ml/日、尿量は2,000ml/日であった。フロセミド、硝酸イソソルビド、およびミルリノンの投与で、第96病日には心胸隔比が60%に改善し、肺うっ血もほぼ消失した。第4クールからは、THPを除いた低用量COP療法 (CPA 350mg/m², VCR 1mg/m², PSL 30mg/m²) を施行した。一方、心エコー図での壁運動は、第126病日には改善していなかった (EF 35%) が、第201病日に改善 (EF 57%) した。第6クールまで同用量を実施し、完全緩解に移行し全身状態も改善したので、第237病日に退院した。以後、外来で施行された腹部超音波では明らかなリンパ節腫大は認められなかった。しかし、可溶性IL-2レセプターが上昇してきたため、第6クール終了後から14ヵ月後に etoposide の少量 (50mg/日×14日間) 投与を2クール施行した。白血球減少 (WBC 2,700/ μ l) を生じたため、平成12年10月10日に入院し、G-CSF (lenograstim) 100 μ g/日を7日間投与した。平成12年11月2日に退院し、現在外来にて経過観察している。

心不全発症時のピラルピシンの総投与量は、72mg/m²であった。なお、併用薬として使用したシクロホスファミドの総投与量は、1,200mg/m²であった (Fig. 5)。

考 察

anthracycline系抗癌剤による病理学的変化: anthra-

Fig. 3 M-mode echocardiogram.

A: (On admission) The left ventricular ejection fraction (LVEF) was 66%.

B: (After the onset of congestive heart failure) LVEF was 33%.

Dd: Left ventricular end-diastolic dimension. Ds: Left ventricular end-systolic dimension.

Fig. 4 Histological findings of the right supraclavicular lymph node.

A: Showing that the architecture of lymph node is totally destroyed by proliferation of atypical large lymphocytes having vesicular nuclei with prominent nucleoli (Hematoxyline-Eosin staining, $\times 20$).

B: High magnification of A (H-E staining, $\times 40$).

C: Showing that atypical cells are stained with anti-L26 antibodies (Immunostaining, $\times 40$).

Fig. 5 Clinical course.

cycline 系抗癌剤である ADM は、濃度依存性に心筋障害を発症させる。その発生機序は、いまだに解明されていないが、一般的には ADM の酸化還元サイクルで発生する活性酸素が心筋細胞、特に細胞膜に作用して脂質過酸化反応を惹起することによって考えられている²³⁾。また、ADM は、(1) 両心室の拡張と心筋の肥厚、(2) 間質の線維化、(3) 心筋細胞の減少、(4) 筋原線維の減少、(5) ミトコンドリアの膨化という病理学的変化を発生させる。

anthracycline 系抗癌剤による心電図変化：ADM の心毒性については、多数の報告がみられるが^{24)~27)}、De Forni & Armand²⁸⁾は、心筋症の発生頻度が0.6%であるという。一方、THP の心毒性についての報告は、ADM に比してきわめて少ない。ADM および THP が惹起する心電図異常についてホルター心電計を用いて検討した大熊ら²⁹⁾³⁰⁾の報告によると、ST-T 異常の出現頻度は ADM と THP の間に差がなかったが、心房細動などの異所性調律への移行および既存の上室性・心室性期外収縮は THP に比して ADM で顕著に増加するとしてい

る。

本例は、入院当初から心電図所見にて陰性 T 波を示していた。高齢であり、冠動脈病変などの心疾患の存在は否定できないが、入院時の心エコー図では心収縮能は保たれており明らかな心疾患は指摘できなかった。全身状態が悪く、胸水や心嚢液が貯留していることから、非特異性の T 波異常であると考えられた。第3回の化学療法後に調律異常は認められなかったが、V3からV6での QRS 電位の減高に加え、II, III, aVF, V2, および V3で T 波の平低化が認められた。これらの変化は、第3回の化学療法後に出現したものである。したがって、これらの変化は、ピラルビシン投与後に出現した変化である可能性が極めて高い。さらに、この心電図変化は、心エコー図での心機能低下の時期と一致している。

THP の限界累積投与量：森川ら¹¹⁾の報告によると、THP の累積投与量は心プールシンチグラフィでの左室駆出分画の減少と有意の負相関を示しており、900mg/m²の THP が左室駆出率が50%に達する限界累積投与量であるという。鈴木ら¹²⁾は、心毒性が心電図と胸部 X 線によっても顕性化しない限界累積投与量を1,100mg/m²と推定している。THP-COPBLM 療法施行の高齢者を検討した新津ら¹³⁾は、THP 総投与量が350mg/m²以下では心プールシンチグラフィによる左室駆出率が50%以下に低下した症例が存在しなかったが、総投与量が360mg/m²では60%以下に低下した症例が4例中2例に認められたことから、THP 総投与量が約360mg/m²を超えると心毒性が出現すると推定している。しかし、今回の症例は、THP 総投与量が72mg/m²という少量でも、うつ血性心不全を発症している。當間と赤塚¹⁴⁾は、anthracycline 系 ADM の心毒性の危険因子を、(1) 総投与量が550mg/m²以上、(2) 高齢者、(3) 心疾患の既往(高血圧、

虚血性心筋症, 弁膜症), (4) 転移性心外膜・心筋疾患の既往, (5) 縦隔疾患の既往, (6) アルキル化薬などの他の化学療法との併用, (7) 低酸素血症と報告している. 本例では, 化学療法後徐々に心筋障害が進行していたところに, 輸液の過多もあったため, うっ血性心不全を惹起した可能性は考えられる. さらに, 本例では, 危険因子として, 高齢に加え, CPA や VCR との併用が推察された.

併用薬と心毒性の関係: Goldberg ら¹⁵⁾は, CPA の単独投与量が $1.55\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ を超えると, 心毒性が容易に出現するという. 矢野ら¹⁶⁾は, CPA $3.50\text{g}/\text{m}^2$ という大量投与に伴って心筋出血を発症した悪性リンパ腫の1例を報告している. 本例は標準用量の $0.5\text{g}/\text{m}^2/\text{日}$ が投与されており, THP による心毒性が原因と考えられた. その理由として, CPA は ADM と同様に心筋障害を発症させるが, 毒性の発現が急性であることと, 用量依存性でないことが ADM と異なるからである. また, ADM による心筋障害は, 死亡率が高いが, 生存例では心機能に後遺を残さないと考えられている. Minow ら¹⁷⁾は, ADM 単独投与の場合には総投与量を $550\text{mg}/\text{m}^2$ に留めると, CPA を併用する場合には ADM の総投与量を $450\text{mg}/\text{m}^2$ に留めることを勧めている.

高齢者悪性リンパ腫における化学療法: 悪性リンパ腫に対する治療は, CHOP の他に COP-BLAM, BACOP 等の多剤併用投与が検討されている. しかし, 高齢者では副作用や合併症の面から, 単剤を使用する方法, 多剤併用でも薬剤投与量を減量する方法が試みられている¹⁸⁾. 一方, 高齢者であっても非高齢者と同様に強力な多剤併用療法を行うことにより, 寛解率や生存期間において治療成績が向上するという報告もある^{19)~22)}. 本例では, 最初に THP および COP を標準量の70%に減量した低用量 THP-COP 療法を施行し, 心筋障害の発症後は低用量 COP 療法を施行した. さらに, 心毒性の少ない etoposide 少量持続経口投与²³⁾を施行した. その結果, 23 カ月間に及ぶ長期生存を実現し, 現在も維持されている. 本例のように, 高齢者悪性リンパ腫の治療では, 低用量の THP-COP, さらに etoposide の少量持続投与が長期の寛解生存を可能とする場合もあることに留意する必要がある.

以上から, 高齢者に THP を投与する場合は, 心毒性出現の危険因子の有無を検討し, 化学療法の各クール前後に心電図, 胸部 X 線, 心エコー図検査などを施行して心機能を十分に評価し, 心筋障害の早期発見に務めることが肝要になる.

まとめ

THP の少量投与後にうっ血性心不全を発症した稀な高齢者悪性リンパ腫の1例を経験した. 高齢者に対する THP-COP 療法施行時は, 心機能を定期的に評価し, 心毒性の早期発見に務めることが重要と考えられた.

なお, 本論文の要旨は, 日本循環器病学会第87回近畿地方会(平成11年6月26日, 大阪)で報告した.

文 献

- 1) Kitamura K, Mori M, Masuda M, Hotta T, Miyazaki T, Miura R, et al.: Comparison of high and low doses of THP-COP regimens including a new anthracycline pirarubicin (THP), In elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1998; 92 (Suppl. 1): 622a (Abstract).
- 2) Bassar RL, Green MD: Strategies for prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1993; 19: 57-77.
- 3) 荻原朝彦, 相羽恵介, 堀越 昇: 化学療法の副作用対策, その11, 心毒性への対策. *癌治療と宿主* 1994; 6: 76-81.
- 4) 岡田義信, 堀川紘三, 佐野宗明: Anthracycline 系薬剤による心毒性の心エコー図による検討. *癌と化学療法* 1997; 24: 585-589.
- 5) 大熊 功, 太田和雄: 制癌剤による心毒性, —Adriamycin 心毒性を中心に—. *癌と化学療法* 1980; 7: 917-923.
- 6) 河野義雄, 勝目 紘: 内科臨床における心筋障害, 薬物による心筋障害. *診断と治療* 1991; 11: 2421-2426.
- 7) 大熊 功, 太田和雄: 抗癌剤の副作用. *最新医学* 1986; 41: 534-545.
- 8) De Forni M, Armand JP: Cardiotoxicity of chemotherapy. *Curr Opin Oncol* 1994; 6: 340-344.
- 9) 大熊 功, 古田一朗, 太田和雄: Anthracycline 系抗癌剤の急性心毒性に関する臨床的研究, —ホルター心電図による解析—. *癌と化学療法* 1984; 11: 902-911.
- 10) 大熊 功, 有吉 寛, 太田和雄: Adriamycin とその誘導体の急性心毒性に関する臨床的検討. *癌と化学療法* 1988; 15: 1893-1900.
- 11) 森川歌知子, 高田 亨, 井村 洋, 伊藤直也, 白川昌一, 祖父江良ほか: 心プールシンチグラフィを用いた Anthracycline 系薬剤の心毒性に関する検討. *臨床血液* 1987; 28: 213-219.
- 12) 鈴木通也, 廣野正啓, 馬島 尚: THP (2''R-4'-O-tetrahydropiranyladriamycin) の長期投与による心毒性の検討. *癌と化学療法* 1997; 24: 1993-1999.
- 13) 新津 望, 山崎純一, 中山道弘, 梅田正法: 高齢者非ホジキンリンパ腫患者における pirarubicin の心毒性の検討. *日老医誌* 1998; 35: 358-362.
- 14) 當間弘子, 赤塚宣治: 薬剤による心疾患. *Chronic Disease* 1995; 6: 243-246.
- 15) Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM: Cy-

- clophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986; 68: 1114—1118.
- 16) 矢野真吾, 浅井 治, 倉石安庸, 小林 直, 藤井常宏, 平野明夫ほか: サイクロフォスファミドの大量投与に伴う心筋出血をきたした悪性リンパ腫の1剖検例. *臨床血液* 1993; 34: 373—377.
- 17) Minow RA, Benjamin RS, Lee ET, Gottlieb JA: Adriamycin cardiomyopathy-risk factors. *Cancer* 1977; 39: 1397—1402.
- 18) 森真由美: 老年者造血器疾患の最近の進歩, —悪性リンパ腫の治療に関して—. *日老医誌* 1992; 29: 157—160.
- 19) McMaster ML, Johnson DH, Greer JP, Wolff SN, Hildreth CR, Greco FA, et al.: A brief-duration combination chemotherapy for elderly patients with poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1991; 67: 1487—1492.
- 20) 井上徹也, 藤山佳秀, 木藤克之, 庭川光行, 安藤 朗ほか: 高齢者悪性リンパ腫症例の治療成績の検討. *日老医誌* 1993; 30: 864—867.
- 21) 田辺寿一, 金森平和, 松崎道男, 本村茂樹, 毛利 博, 大久保隆男ほか: 当科における高齢者非ホジキンリンパ腫の治療成績, —VEPA療法とML-Y1療法の比較—. *日老医誌* 1994; 31: 135—141.
- 22) Bation Y, Blay JY, Divine M, Brice P, Bordessoule D, Sebban C, et al.: Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival—a groupe d'étude des lymphomes de l'adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2945—2953.
- 23) 新津 望, 梅田正法: 高齢者再発性・難治性非ホジキンリンパ腫に対するEtoposide少量持続経口投与の検討. *日癌治* 1996; 31: 14—20.

Abstract

CHF Arising after Low dose THP-COP Chemotherapy in an Elderly Patient with Malignant Lymphoma

Kazue Matoba-Ueno, Shinichi Fujimoto*, Naofumi Doi, Toshihiko Nishino, Shigeru Yamano,
Hideo Shiiki, Toshio Hashimoto and Shinobu Nakamura*

A 76-year-old woman was admitted with a one-month history of low grade fever and dizziness. She had a palpable right supraclavicular lymph node. Abdominal ultrasonography showed swollen lymph nodes around the abdominal aorta. A specimen from the right supraclavicular lymph node showed malignant lymphoma (diffuse large B cell type). We started chemotherapy according to the low-dose THP-COP protocol (pirarubicin, cyclophosphamide, vincristine and prednisolone) on the 31st hospital day. Since no adverse effects were detected after two low-dose cycles, the patient received a third course with standard doses on the 87th hospital day. The total dose of pirarubicin was 72 mg/m². Two days after the third course started, she suffered from dyspnea caused by congestive heart failure. A chest X-ray showed advanced cardiomegaly, severe congestion and bilateral pleural effusion. These conditions improved with transvenous administration of diuretics, a vasodilator and phosphodiesterase inhibitor. In this case, congestive heart failure developed even though the total dose of pirarubicin was lower than in previous reports of this complication. When the THP-COP protocol is indicated in elderly patients, cardiotoxicity should be monitored even if the total dose of pirarubicin is very low.

Key words: *Congestive heart failure, Elderly, Malignant lymphoma, THP-COP therapy*
(*Jpn J Geriat* 2001; 38: 548—553)

First Department of Internal Medicine

*Department of General Medicine and Clinical Investigation, Nara Medical University