症例報告

透析患者の慢性骨髄性白血病における
イマチニブ・ダサチニブの長期使用の1例柴崎 俊一¹ 津田 勝路¹ 荒木 真¹ 山崎 美佐子²
三浦 浩平¹¹諏訪中央病院腎透析糖尿病科 ²諏訪中央病院化学療法部

キーワード：血液透析，慢性骨髄性白血病，イマチニブ，ダサチニブ，心毒性

〈要旨〉

血液透析患者の高齢化に伴い，悪性腫瘍合併は増加傾向である．しかし，血液透析患者の抗がん剤治療は知見集積が少ないのが現状である．血液透析患者の慢性骨髄性白血病（chronic myeloid leukemia：CML）では，検索した範囲内でイマチニブでの長期治療報告はなく，ダサチニブでは治療報告がない．症例は87歳の男性．81歳で血液透析導入．82歳時にCMLと診断され，イマチニブ開始．イマチニブ300 mg 隔日投与を基本とし，血液学的完全寛解を3年間維持した．イマチニブ抵抗性でダサチニブに変更後，血液学的完全寛解は得られたが，左室壁運動低下などの心毒性がみられた．ダサチニブ中止後に急速に改善した．血液透析患者でもイマチニブで長期にCMLが制御できること，ダサチニブによる心毒性は血液透析患者で出やすい可能性が臨床的に示された．

A case of long-term survival from chronic myeloid leukemia in a hemodialysis patient receiving imatinib and experiencing cardiotoxicity with dasatinib

Shunichi Shibazaki¹, Katsuji Tsuda¹, Makoto Araki¹, Misako Yamasaki², Kohei Miura¹¹Department of Nephrology and Endocrinology, Suwa Central Hospital²Department of Hematology and Oncology, Suwa Central Hospital

Key words : hemodialysis, chronic myeloid leukemia, imatinib, dasatinib, cardiotoxicity

〈Abstract〉

For hemodialysis patients, an older average age reflects a more frequent occurrence of malignancy. However, reports on chemotherapy for hemodialysis patients are lacking. For chronic myeloid leukemia (CML) in hemodialysis patients, there have been few reports about long-term survival with imatinib, and no reports about therapy with dasatinib. Our case involves an 87-year-old man who was introduced to hemodialysis at 81 years old. He was diagnosed with CML at 82 years old by detection of Philadelphia chromosome in bone marrow, and was treated with imatinib. The basic dose of imatinib was 300 mg on alternate days. Complete hematologic response was achieved for three years. However, refractoriness to imatinib gradually appeared. Due to imatinib refractoriness, imatinib was switched to dasatinib. Although there was complete hematologic response, there was also cardiotoxicity, including cardiac wall motion hypokinesis, and heart failure worsened in spite of a decrease in dry weight. After stopping dasatinib, the cardiotoxicity disappeared immediately. This case shows that imatinib can control CML even in hemodialysis patients, and dasatinib can easily induce cardiotoxicity in hemodialysis patients.

緒 言

透析技術・管理の進歩により、血液透析患者の平均年齢は男性 66.42 歳、女性 68.57 歳と年々延長している¹⁾。それに伴い、悪性腫瘍罹患率も増加しつつある。慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia: CML) も高齢になるにつれ罹患頻度の増す疾患であり、罹患平均年齢は 60 歳前後と²⁾、今後、血液透析患者の CML 罹患が増えることが予想される。

非血液透析患者の CML 慢性期では、イマチニブ・ダサチニブなどのチロシンキナーゼ阻害剤の使用により長期に病勢が制御できることが判明している³⁾。しかし、血液透析患者の CML では、検索しえた範囲でイマチニブでの長期治療報告は乏しく、ダサチニブによる治療報告はない。血液透析患者の CML でチロシンキナーゼ阻害剤による病勢コントロールが十分にできるかは知見が乏しいのが現状である。

今回われわれは、血液透析患者の CML でイマチニブの安全使用で長期生存し、途中でダサチニブに変更したところ、重篤な有害事象を生じた症例を経験した。

I. 症 例

症例：87 歳、男性。

主訴：労作時呼吸苦。

既往歴：67 歳で結腸癌を診断され、左半結腸切除された。以後再発を認めない。72 歳で糖尿病を指摘されるも、食事療法のみでコントロール良好であった。85 歳で早期胃癌を診断され、内視鏡的粘膜下層剥離術された。以後再発を認めない。

生活歴：飲酒なし、喫煙なし。

現病歴：2009 年 6 月に原疾患不明の末期腎不全で血液透析導入となった。2009 年 12 月に白血球増多を契機に、骨髄穿刺が行われた。白血球の形態異常は目立たないが、骨髄芽球から好中球までさまざまな分化段階の白血球が存在し、フィラデルフィア染色体陽性より、CML と診断された。高齢であること、透析患者であることを考慮し、イマチニブ 300 mg 隔日投与で治療を開始された。白血球数に注意しながらイマチニブ投与量を調節し、2013 年 8 月まで血液学的完全寛解を維持していた。2013 年 9 月には血液学的完全寛解が消失し、徐々に白血球数・血小板数が増加した。2014 年 8 月にイマチニブ不応性としてダサチニブに変更された。ダサチニブ開始に伴い、再度、血液学的完全寛解が達成された。しかし、2014 年 9 月頃より急速に胸水

表 1

A. Laboratory findings when starting examination.

〈CBC〉		〈Chemistry〉			
WBC	$6.0 \times 10^3 / \mu\text{L}$	TP	5.2 g/dL	Na	136 mEq/L
RBC	$3.4 \times 10^6 / \mu\text{L}$	Alb	2.1 g/dL	K	3.7 mEq/L
Hb	9.4 g/dL	AST	12 IU/L	Cl	105 mEq/L
Ht	28.0%	ALT	5 IU/L	BUN	29.0 mg/dL
Plt	$26.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$	LDH	208 IU/L	Cr	7.72 mg/dL
		CK	215 IU/L	BNP	1,329.1 pg/mL

B. Laboratory findings after stopping dasatinib.

〈CBC〉		〈Chemistry〉			
WBC	$11.8 \times 10^3 / \mu\text{L}$	TP	5.1 g/dL	Na	133.5 mEq/L
RBC	$3.5 \times 10^6 / \mu\text{L}$	Alb	2.0 g/dL	K	4.6 mEq/L
Hb	8.7 g/dL	AST	17 IU/L	Cl	102 mEq/L
Ht	26.2%	ALT	13 IU/L	BUN	57.3 mg/dL
Plt	$33.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$	LDH	234 IU/L	Cr	9.00 mg/dL
		CK	111 IU/L	BNP	257.5 pg/mL

BNP : brain natriuretic peptide

がたまり始め、労作時呼吸苦が出現したため、透析外来にて精査を行った。

内服薬：沈降炭酸カルシウム 4.5 g/日、アルファカルシドール 0.25 μg /日、トリアゾラム 0.25 mg/日、ドロキシドパ 2 g/日 (血液透析開始前、血液透析 1 時間後投与)、ダサチニブ 50 mg/透析日。

身体所見：身長 162 cm、体重 45.3 kg、体温 36.2℃、血圧 130/55 mmHg、脈拍 83/分、呼吸数 22/分、SpO₂ 91% (室内気)。頸静脈怒張なし。異常心音なし。両側背部の呼吸音に低下あり。両側下腿の浮腫あり。

検査所見：血液生化学 (表 1A) では、血清アルブミンの低値を認めた。ただし、低アルブミン血症は平成 22 年より認めており、大きな変化はなかった。ほかに CK の軽度上昇を新たに認め、brain natriuretic peptide (BNP) の著明な上昇を認めた。心電図では心拍数 80/分の洞調律であり、QRS 幅は 90 msec と QRS 幅の拡大は認めなかった。明らかな ST-T 変化は認めなかったが、QTc 0.44 s と軽度の QT 延長を認めた。QT 延長は 2014 年 7 月の心電図では認めず、新たな所見と考えられた (図 1A, B)。経胸壁心エコーでは、2014 年 8 月までには認めなかった、びまん性の壁運動低下を新たに認めた。Ejection fraction (EF) は、55% であり、2014 年 8 月時点での 70% より大きく低下していた。心筋の厚さや輝度には変化がなく、心嚢水は溜まっていなかった (図 1C, D)。

その後の経過 (図 2)：ダサチニブ投与前から少量の胸水もあったため、まずはドライウエイトの不適合を疑い、ドライウエイトを順次下げていった。しかし、ドライウエイト低下にもかかわらず、また血清アルブミン値も大きく変化しないにもかかわらず、胸水はさ

図 1 A: Electrocardiogram (ECG) before starting dasatinib. B: ECG on admission showing QTc interval longer than before; QTc 0.44s. C: Apical four-chamber view of transthoracic echocardiography (TTE) before starting dasatinib. D: Apical four-chamber view of TTE on admission where myocardium had no change in particular, but ejection fraction (EF) became lower; EF 55%.

らに増加し、BNP も上昇し始めた。一連の経過より、ダサチニブによる心筋障害を疑った。2014 年 12 月にダサチニブを中止し、イマチニブ増量 (600 mg/日) としたところ、急速に胸水は減少した。ドライウェイトを上げても BNP は低下した。その際にも低アルブミン血症は変わらなかった (表 1B)。なお、イマチニブ増量で再度、血液学的寛解を得ることができた。

2015 年 2 月に呼吸器感染を契機に慢性心不全が急性増悪した。その後、徐々に全身状態が悪化し、2015 年 3 月に永眠した。CML 発症から 5 年 3 か月の経過であった。

II. 考 察

本例は、血液透析患者の CML でイマチニブ・ダサチニブによる長期治療報告の 1 例である。血液透析患者の CML でもイマチニブが安全に使用でき、長期に病勢がコントロールできること、ダサチニブは心毒性があり、血液透析患者では慎重に投与すべき可能性があることを臨床的に示す。

CML は、骨髄増殖性腫瘍の一つで、融合遺伝子 BCR-ABL によるチロシンキナーゼ型がん遺伝子の活性化により発症する。全身倦怠感や発熱、体重減少な

図 2 Clinical course

Brain Natriuretic Peptide (BNP) increased dramatically even though dry weight decreased during dasatinib therapy. After stopping dasatinib, BNP decreased promptly.

どの症候を呈することもあるが、とくに慢性期の場合は無症状で、検診での白血球増多で診断されることも多い。10万人あたり1.75人の発症率であり、高齢になるにつれ罹患頻度が増す²⁾。CML罹患患者の平均は60歳前後である。透析技術・管理の進歩に伴い、本邦の血液透析患者の平均年齢も上昇傾向で、男性66.42歳、女性68.57歳である¹⁾。これらを合わせると今後は血液透析患者のCML罹患も増加することが予想される。非血液透析患者でのCMLはチロシンキナーゼ阻害剤の使用により、未使用に比べて劇的に病勢コントロールされるようになった。実際、非血液透析患者のCMLでは80代でさえ5年生存率36%と³⁾、平均余命に近いところまでコントロールされている。本例は、82歳時にCMLと診断され、診断から死亡まで5年以上経過している。同年代の非血液透析患者のCML病勢コントロールと遜色ないことがうかがえる。調べた範囲で、過去の血液透析患者のCML治療報告は9か月が最長の経過⁴⁾であるが、本例はそれを大きく超えた5年間の治療報告である。

血液透析患者では、チトクロームP450の低下などで肝代謝も変化しえるとされ、イマチニブなどの肝代謝薬でも長期使用の際には注意を要する⁵⁾。血液透析

患者での使用報告をみると、非透析患者と同等の量：400 mg/日で問題なかったとする報告もある一方^{4,6)}、400 mg/日では血中濃度が非透析患者の2倍になり有害事象が生じ、400 mg隔日投与で改善したとする報告もある⁷⁾。一般に、イマチニブの血中濃度と白血球数は強く逆相関することが知られており⁸⁾、本例では、白血球数を参考にしながら300 mg隔日投与から300 mg連日投与で適宜調節した。その結果、3年間安全にイマチニブを使用することができた。

血液透析患者ではダサチニブによる心毒性が生じやすい可能性がある。経過中に血液学的完全寛解を維持できなくなり、イマチニブをダサチニブに変更したところ、急速に胸水の増加、BNP上昇を認めた。心エコーでは左室のびまん性壁運動低下を認めた。ダサチニブ中止後にこれらが急速に改善したことを合わせると、一連の合併症はダサチニブによる心毒性と考えられる。本症例の場合、年齢やADLを考慮し、冠動脈造影や心筋生検などはされていない。そのため虚血性心疾患や心筋症の可能性は完全には否定しきれていない点が本報告の欠点である。しかし、ダサチニブを中止したのみで胸水・BNPが改善した可逆性のあるこの経過は、虚血性心疾患や心筋症など一般的には不可逆

的な心疾患では考えづらく、ダサチニブによる心筋障害に矛盾しない。血液透析患者では、エンドトキシンや尿毒症性物質などの液性因子や、透析中の循環ストレスにより、心筋障害が進みやすい⁹⁾。これらの背景から、透析患者ではもともと心筋予備能が低下しているため、非透析患者に比べて心毒性の有害事象が生じやすい可能性がある。その意味で透析患者でのダサチニブ使用は慎重に考慮すべき可能性がある。また、本症例のようなダサチニブによる心毒性はまれであり、まとまった報告は少ない¹⁰⁾。ダサチニブに限らずチロシンキナーゼ阻害剤の多くは心筋障害を起こしえるが、その機序は不明な点も多い。ABL阻害などを介したミトコンドリア毒性のため^{11,12)}、微小血管の周皮細胞の障害のため¹³⁾などの諸説があるが、機序確定には至っていない。イマチニブにはないダサチニブの特徴として、大型顆粒リンパ球増加とマルチキナーゼ阻害の2つがあり、これらが病態として関与していた可能性も残る。ダサチニブでは治療開始後に大型顆粒リンパ球増多が血中に認められ、その出現頻度と血液学的寛解は比例することが知られている。これは、ダサチニブが制御系T細胞を抑制することで、間接的にNK細胞や細胞傷害性T細胞といった大型顆粒リンパ球を増加させ、それらがCMLの免疫寛容を打破するという機序が想定されている¹⁴⁾。また、ダサチニブはBcr-Abl以外にも、SRCファミリーやPDGF受容体(α および β)など複数のキナーゼを阻害する効果をもつ。ダサチニブがイマチニブ抵抗CMLを克服できる一因は、このマルチキナーゼ阻害作用によると考えられている¹⁵⁾。胸水貯留や腸炎といったダサチニブで高頻度に認められる副作用は、これらの自己免疫的機序やイマチニブでは阻害していないマルチキナーゼ阻害から発症する可能性も指摘されている¹⁴⁾。本症例の心筋傷害では、経過中に心筋炎を示唆するような逸脱酵素の上昇や心電図変化を認めなかったことから、自己免疫的に心筋を破壊する機序ではなく、イマチニブにはないキナーゼ阻害が副作用としてあらわれた可能性を残す。

なお、本症例でダサチニブの血中濃度の測定はされていないが、血中濃度が一般的な投与より上昇していた可能性は否定できない。ダサチニブの薬物治療モニタリングは通常なされないが、腎排泄は4%しかなく、半減期が4時間弱と短いことから、透析患者にも安全に使えるように思える。しかし、タンパク結合率96%で、分布容積が2,505 Lと非常に大きい薬剤であるため、理論上、本例のような低Alb血症の際には遊離型の血中濃度が上昇する可能性がある。また、ダサチニ

ブはCytochromeP450 3A4 (CYP3A4) で代謝されることから、競合阻害薬剤を服用していた場合も血中濃度が上昇する可能性がある。本症例では、トリアゾラムがそれに該当する。これらの背景を加味し、通常100 mg/日のところを50 mg/回・週3回透析日と通常の1/5程度まで減量して開始した。しかし、十分な減量をして心毒性が生じた。経過中に頭痛・下痢・発疹などダサチニブで頻度の多い副作用は認めず、傾眠・嗜眠といったトリアゾラムの持ち越し効果も認めなかったため、今回の事象は、血中濃度の問題ではなく、薬剤特異的な作用で起こったものと考えられる。

本例は1例報告あり、ダサチニブの有害事象と血液透析の関係の証明には知見が不十分である。今後、血液透析患者のCML治療を安全に行うためにはさらなる知見集積が必要である。

文献

- 1) 政金生人, 中井滋, 尾形聡, 他. わが国の慢性透析療法の現況(2013年12月31日現在). 透析会誌2015; 48: 1-32.
- 2) Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk Lymphoma* 2013; 54: 1411-7.
- 3) Brunner AM, Campigotto F, Sadzadeh H, et al. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer* 2013; 119: 2620-9.
- 4) Ozdemir E, Koc Y, Kansu E. Successful treatment of chronic myeloid leukemia with imatinib mesylate in a patient with chronic renal failure on hemodialysis. *Am J Hematol* 2006; 81: 474.
- 5) Uchida N, Kurata N, Shimada K, et al. Changes of hepatic microsomal oxidative drug metabolizing enzymes in chronic renal failure(CRF) rats by partial nephrectomy. *Jpn J Pharmacol* 1995; 68: 431-9.
- 6) Ie Coutre P, Kreuzer KA, Pursche S, et al. Pharmacokinetics and cellular uptake of imatinib and its main metabolite CGP74588. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 53: 313-23.
- 7) 渋谷祐子, 松尾喜代子, 小杉武史, 他. 慢性骨髄性白血病の透析患者における imatinib mesilate (グリベック®) の血中動態と副作用. 透析会誌 2004; 37: 239-42.
- 8) Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3141-7.
- 9) McIntyre CW, Odudu A. Hemodialysis-associated

- cardiomyopathy: a newly defined disease entity. *Semin Dial* 2014; 27: 87-97.
- 10) Spechbach H, Morel P, Inq Lorenzini K, et al. Reversible ventricular arrhythmia induced by dasatinib. *Clin Case Rep* 2013; 1: 20-5.
 - 11) Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007; 370: 2011-9.
 - 12) Garcia-Alvarez A, Garcia-Albeniz X, Esteve J, Rovira M, Bosch X. Cardiotoxicity of tyrosine-kinase-targeting drugs. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2010; 8: 11-21.
 - 13) Chintalquattu V, Ress ML, Culver JC, et al. Coronary microvascular pericytes are the cellular target of sunitinib malate-induced cardiotoxicity. *Sci Transl Med* 2013; 5: 187ra69.
 - 14) Qiu ZY, Xu W, Li JY. Large granular lymphocytosis during dasatinib therapy. *Cancer Biol Ther* 2014; 15: 247-55.
 - 15) Vandyke K, Fitter S, Zannettino AC. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib (SPRYCEL) inhibits chondrocyte activity and proliferation. *Blood Cancer J* 2011; 1: e2.