エピルビシンとトラスツズマブによる心不全が 脳塞栓の原因となった1例

中川 将徳¹⁾ 氏家 弘¹⁾ 中野 紘¹⁾ 野村 俊介¹⁾ 加藤 宏一¹⁾
比嘉 隆¹⁾ 門山 茂¹⁾ 浅原 敏之²⁾ 寺本 明¹⁾

要旨：トラスツズマブは、ヒト上皮成長因子受容体2型蛋白のモノクローナル抗体であり、エピルビシンはアントラサイクリン系抗生物質で、どちらも乳癌の治療に用いられる。今回、両者による高度な心不全が原因で脳塞栓を起こした症例を経験した。症例は50歳、女性。乳癌で乳房全摘出術を受け、術後エピルビシン投与後にトラスツズマブ治療を受けていた。就寝中に息苦しさ、意識レベル低下、右片麻痺を呈し当院に搬送された。来院時、失語、右上肢麻痺を認め、MRIで左頭頂葉に新鮮梗塞、MRAで左M2閉塞を認め、アルテプラザー投与で改善した。心エコーでLVEF(left ventricular ejection fraction)が23.8%と低値を示した。入院2日目にJCS 200まで意識レベル低下し、MRAで右M1閉塞を認め、カテーテル血栓除去術でThrombolysis In Cerebral Infarction (TICI) 3の再開通を得た。第16病日にも脳塞栓を再発した。本症例は、両薬剤による高度な心不全が主な原因で脳塞栓を繰り返したと考えられ、稀な症例と思われた。

Key words: trastuzumab, epirubicin, cerebral embolism, cardiotoxicity

はじめに

トラスツズマブ(商品名ハーセプチン)は、ヒト癌遺伝子HER2/neuの産物であるHER2(human epidermal growth factor receptor type2)蛋白に特異的に結合し抗腫瘍効果を発揮するヒト化モノクローナル抗体である。HER2は乳癌患者の20~25%に過剰発現し、この蛋白を発現する癌細胞は増殖能が高く予後不良とされている¹⁾。現在、トラスツズマブはHER2の過剰発現が確認された乳癌や治癒切除不能な進行、再発胃癌に対して有効性が認められ使用されている²⁻⁴⁾。

トラスツズマブの副作用として心毒性があり²⁻⁹⁾、これまで左室駆出率(left ventricular ejection fraction: LVEF)の低下や心不全兆候を呈することは知られていたが、心不全が原因で脳塞栓を繰り返したという報告は今のところない。またエピルビシンにも心毒性がある。

今回、乳癌の術後化学療法としてエピルビシンの投与後、トラスツズマブを使用中に心不全が進行し、脳塞栓

を繰り返した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：50歳、女性

主訴：右麻痺、失語

既往歴：1年3カ月前に他院で乳癌に対し左乳房全摘出術+腋窩郭清術を施行。pT1N1(1/4), stage IIA。術後エピルビシン100 mg/m²、エンドキサン500 mg/m²、5FU 500 mg/m²を用いた化学療法が4クール施行された。続いてトラスツズマブ(初回8 mg/kg、以後6 mg/kg)、ドセタキセルを用いた化学療法が2クール施行され、心機能がLVEF 44.8%まで低下したためドセタキセルのみ2回投与された。その後タモキシフェンの内服が開始された。LVEFが50%まで回復した時点で、トラスツズマブ6 mg/kgが2クール施行されたが、その後41.5%まで低下したため、トラスツズマブ2 mg/kgの毎週投与に変更され6回投与された。その結果LVEFが33%まで低下したためトラスツズマブの投与が中止されていた。

現病歴：23時20分頃、就寝中に息苦しさを訴え、反応が鈍くなったため救急要請された。救急隊が接触時、意識レベルJCS 10、血圧100/60、脈拍90、呼吸数18、

¹⁾東京労災病院脳神経外科

²⁾東京労災病院循環器科

(2017年1月23日受付、2017年2月28日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10533

Fig. 1 来院時 MRI/A

拡散強調画像にて左側頭葉に高信号域を認め、MRA で左中大脳動脈 M2 部位での閉塞を認める。

Fig. 2 脳塞栓再発 17 分後の頭部 MRI/A

拡散強調画像にて左側頭葉と左被殻に高信号域を認め、MRA にて右中大脳動脈 M1 部末梢で閉塞を認める。

酸素飽和度 80%。当院に午前 1 時 18 分(発症 1 時間 58 分後)に搬送された。

来院時、意識レベル JCS 30、右共同偏視、呼びかけに開眼するも発語なく、指示にも従えなかった。右上肢麻痺(徒手筋力テスト MMT 1/5)を認め、NIHSS は 14/42 だった。喘鳴を認め胸部湿性ラ音を聴取し、頸静脈は怒張していた。心電図にて単発性の心室性期外収縮を認めるも心房細動や虚血性心疾患を認めなかった。血液検査で貧血や血小板低下、炎症反応や凝固系異常を認めず、D ダイマーが 1.1 $\mu\text{g/ml}$ とわずかに上昇するのみだった。BNP は 587 pg/ml と上昇し、胸部 XP で CTR 63.6% と心拡大と肺うっ血所見を認めた。

頭部 MRI 拡散強調画像で左側頭葉に高信号域を認め、頭部 MRA で左 M2 以降の血管途絶を認めた(Fig. 1)。

午前 2 時 35 分(発症 3 時間 15 分後)にアルテプラゼを投与し、終了時には「大丈夫かも」と発語がみられ、指示にて右上肢が挙上できるようになり、右共同偏視が改善し、NIHSS が 7/42 となったため、ICU に入院した。

アルテプラゼ投与 12 時間後の MRI で左頭頂葉に高信号域を認めたが、右片麻痺は MMT 4/5 まで改善し、食事摂取可能となった。

第 1 病日に施行した心エコー検査で、左室壁運動は瀰漫性に高度に低下し、LVEF は 23.8% だった。また心臓内に血栓を認めず、弁膜症の所見もなかった。

入院 1 日目の 22 時(アルテプラゼ投与 20 時間後)より 1 万単位/日の未分画ヘパリンを投与した。

入院 2 日目の朝、食後に歯を磨いていたところ、午前 8 時 17 分に突然、意識レベル低下(JCS 200)を来した。

発症 17 分後の頭部 MRI/A で、左側頭葉と左基底核に高信号域および右中大脳動脈 M1 部に閉塞所見を認めた(Fig. 2)。直ちにアンギオ室にて Trevo ProVue Retriever を使用した catheter thrombectomy を施行し、9 時 35 分に TIC1 3 の完全再開通を得た。発症から 1 時間 18 分後、

穿刺から 20 分後だった。

術翌日の MRI 拡散強調画像で新たに右基底核に高信号を認めたが、右中大脳動脈皮質領域は保たれており、MRA で右 MCA は完全再開通していた(Fig. 3)。

術後よりヘパリン化、第 6 病日よりリバーロキサパン 15 mg に変更したが、心房細動がないため、翌日よりワルファリン 2 mg へ移行を開始した。2 剤併用 7 日目に PTINR が 2.18 となりリバーロキサパンを中止した。ワルファリン 2 mg 単独となった 4 日目、朝より言葉が少なく、午後 2 時頃、家族が面会時に発語困難であることに気づき、ドクターコールされた。診察時、明らかな麻痺はないものの失語の増悪と嚥下障害を認めた。

頭部 MRI/A を施行したところ、拡散強調画像で右前頭葉に新鮮梗塞を認め、左中大脳動脈が M2 で閉塞していた(Fig. 4)。この時の PTINR は 1.62 だった。すでに右前頭葉にほぼ完成した脑梗塞を認め、発症時刻が不明瞭なこと、左中大脳動脈 M2 の閉塞は、初回脳塞栓時と同じ部位で、すでに脑梗塞を起こしていたことから血管内治療は行わず、再度ヘパリン化を行いワルファリンを 3 mg/日 に増量した。患者はその後一時的に、失語、右麻痺、嚥下障害の増悪を認めたがリハビリで徐々に改善し、modified Rankin Scale(mRS) 3 で発症から 1.5 カ月後にリハビリ病院に転院し、3 カ月後には mRS 2 まで改善した。臨床経過を Fig. 5 に示す。

考 察

本症例は、心房細動や弁膜症、心筋梗塞、感染性心内膜炎といった心臓疾患がないにもかかわらず入院時の心エコーで LVEF が 23.8% という高度の収縮障害を認めた。また動脈硬化や Trousseau 症候群を示唆する所見や凝固線溶系の異常も認めなかったことから、高度の心不全が脳塞栓の原因¹⁰⁾と推測された。

本症例では、トラスツズマブのほかにエпилピシン、

Fig. 3 術翌日 MRI/A

拡散強調画像で右被殻に新たな高信号域を認め、MRA では右中大脳動脈の再開通所見を認めた。

Fig. 4 第18病日 再発時 MRI/A

拡散強調画像で右前頭葉に新鮮梗塞像を認め、MRA で左中大脳動脈 M2 部位での閉塞を認めた。

Fig. 5 臨床経過

エピルビシン後にトラスツズマブを使用し、LVEF が低下してゆく様子がわかる。

サイクロフォスファミド、5FU、ドセタキセル、タモキシフェンといった抗がん剤が使用されたが、この中で毒性が強いのは、エピルビシンとトラスツズマブである。タモキシフェンはエストロゲン拮抗薬で血栓性合併症を起こす危険性が僅かにあるものの、脳塞栓を引き起こす原因とはならない。エピルビシンは総投与量が 720 mg/m^2 を超えると心不全の頻度が上昇するといわれているが、本症例では計 655 mg (385.3 mg/m^2) が投与されているのみであり、心エコーで LVEF は 64.8% と保たれていた。

その後、トラスツズマブとドセタキセルが投与されたところ、LVEF が 44.8% に低下したため一旦治療が中断された。トラスツズマブによる心障害への対策としてトラスツズマブ投与の有効性と安全性を評価した第 III 相国際共同臨床試験 (HERA 試験) では³⁾、治療開始前の心エコーで LVEF が 55% 以上あることが必要とされ、定期的な心エコーにて、LVEF が 45% 未満となるか、45～

50% で初回投与前値よりも 10% 以上低下した場合には休薬し、心機能の回復を確認してから再投与することとされている。この時点での休薬は適切であり、この投薬中止から約 2 カ月後に LVEF は 52% まで回復した。

そこで再度トラスツズマブが 2 クール投与されたところ LVEF が 41.5% まで低下した。ここで再度休薬されるべきだったが、今度は 1/3 量を 1 週間間隔で投与する方法に変更して 3 回投与され LVEF が 39% に低下し、更にもう 3 回投与されて LVEF が 33% にまで低下したところでトラスツズマブが中止された。その約 1 カ月後に脳塞栓を発症し、LVEF は 23.8% まで低下していた。トラスツズマブの心臓合併症を防ぐためには、プロトコルを遵守することが重要と考えた。今回、入院時の心エコーや第 38 病日の経食道心エコーでも血栓は確認できなかったが、心筋梗塞やたこつぼ心筋症、拡張型心筋症やアルコール性心筋症などで壁運動低下に伴い、左室心尖部乳頭筋近傍に血栓ができることが多いと報告されて

いる^{11, 12)}。すなわち心筋の収縮不全により心筋壁と肉柱との間に血栓が生じ、それが遊離して塞栓を起こすと推測した。

2回目の脳塞栓に関して、アルテプラゼ投与後24時間は抗血栓薬の投与が禁止されているものの、この間に脳塞栓を再発する例もあることから、20時間後にヘパリンを開始した。ただしボラス投与は避け徐々に効果を発現させた。心原性脳塞栓の再発防止を目的とした抗凝固療法の開始時期や使用薬剤決定に有用な科学的根拠は未だ十分でなく、今後の課題である。

2回目の脳塞栓以降、リバーロキサバンの抗凝固作用に期待して第6病日にヘパリンから変更したものの、心房細動がないため翌日よりワルファリンに移行した。7日間の併用でPTINRが2.18となり、ワルファリン2mg単独投与としたところ4日目に脳塞栓を再発し、この時のPTINRが1.62だった。リバーロキサバンはPTINRを上昇させることから、その中止後は、より早期にPTINRを確認しワルファリンを調整すべきであった。

トラスツズマブによる心不全の治療には、強心配糖体、ACE阻害薬、利尿薬、βブロッカーなどが用いられ、当院では利尿剤、βブロッカーで治療した。トラスツズマブの最終投与から7カ月の時点で、LVEFは27%、BNPは84.8 pg/mlであり、未だ心不全状態であるが日常生活において明らかな心不全兆候を認めていない。

トラスツズマブと脳塞栓に関しては、2015年にTakahamaらが初めて報告しているが¹³⁾、彼らの症例は心不全や心房細動のない67歳男性のstage IVの進行胃がん患者にトラスツズマブとシスプラチン、5FUを用いた初回の化学療法において、治療開始4日目に脳塞栓を発症した。発症後の心エコーは未施行でBNPも未評価であり、心不全が起きていたかどうかははっきりとしない。初回化学療法の後、肝転移の進行で黄疸が出現し、2カ月で死亡していることからかなりの進行がんであったことが伺え、Trousseau症候群だった可能性も考えられる。

HER2陽性の浸潤性早期乳癌患者に対する標準的な術前、術後化学療法後の治療として、HERA試験において、トラスツズマブ1年投与群は観察群に対し3年間無病生存率の有意な改善(80.6対74.3%)がみられた。一方、心関連の有害事象として重篤なうっ血性心不全(NYHA III/IV)が0.6%、症候性うっ血性心不全が2%、確定されたLVEFの有意な低下が3%と観察群(それぞれ0, 0.1, 0.5%)と比較して有意に上昇しており、トラスツズマブ治療の中止に至る割合が4%あることが報告

された⁵⁾。

一方、心関連イベント発現後、適切な治療により67～80%の確率でLVEFが55%以上に回復することが報告されており、心障害は可逆的とされている¹⁴⁻¹⁷⁾。本症例ではトラスツズマブの最終投与後7カ月の時点で、LVEFは27%までしか回復していないが、明らかな心不全症状も呈していない。

結 論

今回、エピルビシンとトラスツズマブによる心毒性が主な原因で脳塞栓症を繰り返したと推定される症例を経験した。こうした症例は非常に稀である。

エピルビシンとトラスツズマブを使用する際には心障害に十分注意を払い、定期的な心機能評価を行うとともに、HERA試験³⁾に示された休薬、中止基準を遵守することが重要と思われた。

著者は日本脳卒中学会へのCOI自己申告を完了しており、本論文の発表に関して開示すべきCOIはない。

参考文献

- 1) Paik S, Hazan R, Fisher ER, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 8: 103-112, 1990
- 2) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344: 783-792, 2001
- 3) Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al: Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1659-1672, 2005
- 4) Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al: Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 353: 1673-1684, 2005
- 5) Smith I, Procter M, Gelber RD, et al: 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 369: 29-36, 2007
- 6) Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al: Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 12: 236-244, 2011
- 7) Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al: 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 382: 1021-1028, 2013
- 8) 荒尾正人: 心毒性の観点から見たトラスツズマブおよび細胞障害性抗癌剤の相違について. *心臓* 46: 1441-1447, 2014
- 9) Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al: Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*

- 26: 1231–1238, 2008
- 10) Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL: Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 54: 288–294, 2000
 - 11) 高木 昭, 小川 宏, 分山隆俊ら: 抗凝固療法により合併症なく左室心尖部血栓が消失したたこつぼ型心筋症の 1 例. *J Cardiol* 44: 243–250, 2004
 - 12) 坂本 滋, 坂本大輔: 左室内血栓を伴ったアルコール性心筋症の 1 手術例. *日心臓血管外会誌* 42: 324–328, 2013
 - 13) Takahama T, Takeda M, Nishina S, et al: A case of severe cerebral embolism after chemotherapy for HER2-positive gastric cancer. *BMC Res Notes* 8: 100, 2015
 - 14) de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al: Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol* 32: 2159–2165, 2014
 - 15) Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al: Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol* 28: 3422–3428, 2010
 - 16) Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al: Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 25: 3859–3865, 2007
 - 17) Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, et al: Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 30: 3792–3799, 2012

Abstract

A case of cerebral embolism induced by serious cardiac failure after repeated administration of trastuzumab and epirubicin

Masanori Nakagawa, M.D., Ph.D.,¹⁾ Hiroshi Ujiie, M.D., Ph.D.,¹⁾ Hiroshi Nakano, M.D.,¹⁾
 Syunsuke Nomura, M.D.,¹⁾ Koichi Kato, M.D., Ph.D.,¹⁾ Takashi Higa, M.D.,¹⁾
 Shigeru Kadoyama, M.D.,¹⁾ Toshiyuki Asahara, M.D.,²⁾ and Akira Teramoto, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Tokyo Rosai Hospital

²⁾Department of Cardiology, Tokyo Rosai Hospital

Trastuzumab is a humanized monoclonal antibody against the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). It prolongs disease-free survival in patients with breast cancers or advanced gastric cancers that overexpress the HER2 resulting in improving total survival. However, cardiac dysfunction and congestive heart failure have been observed, particularly when trastuzumab is given with anthracycline. We report a case of a 50-year-old woman with HER2-positive breast cancer who suffered a cerebral embolism three times because of cardiac failure induced by trastuzumab and epirubicin. She complained sudden dyspnea and right hemiparesis, and followed by conscious disorder. Magnetic resonance imaging and angiography revealed a cortico-subcortical small infarction due to left MCA occlusion. She was received intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) and her symptoms were improved. Furthermore, second cerebral embolism was occurred in the contralateral MCA territory on the next day. Her left ventricular ejection fraction (LVEF) was 23.8% on admission. Serious heart failure was not improved within a few days. Embolus into cerebral circulation was considered to migrate from left ventricle due to serious contraction failure. Emergency catheter thrombectomy was done and right MCA was recanalized. However, cerebral embolism was repeated in the left MCA territory on 16th hospital days, and she was treated conservatively, then successfully recovered with rehabilitation. This case suggests the risk of cerebral embolism after epirubicin and trastuzumab therapy because of their cardiotoxicity and following serious heart failure.

Key words: trastuzumab, epirubicin, cerebral embolism, cardiotoxicity

(Jpn J Stroke 40: 200–204, 2018)