<速 報>

Sorafenib 投与後早期に代謝性脳症を併発し死亡した進行肝細胞癌の 1 例

本定 三季 杉本 勝俊* 宮田 祐樹 佐野 隆友 市村 茂輝
村島 英学 平良 淳一 山田 幸太 古市 好宏 山田 昌彦
今井 康晴 中村 郁夫 森安 史典

緒言：Sorafenib (NexabarTM, バイエル社) は、腫瘍の細胞増殖と血管新生を阻害する、切除不能な肝細胞癌 (HCC) を適応とした世界初の経口キナーゼ阻害剤である¹⁾。今回我々は、sorafenib 投与後早期に、代謝性脳症の診断で死亡した症例を経験した。今後の sorafenib 治療にとって、重要な症例と考え報告する。

症例：患者は 60 歳代の男性。1992 年に HCV 抗体陽性を指摘された。2004 年に肝細胞癌 (HCC) を初発し、肝 S7 部分切除術を受けた。その後 HCC の再発に対し肝動脈塞栓術を 4 回、ラジオ波焼灼療法 (RFA) を 2 回施行した。2007 年 8 月、HCC の肝内の再発及び右胸壁転移を来した肝部分切除術、術中 RFA、胸壁腫瘍切除術を行った。2008 年 1 月より TS-1 + CDDP 併用療法を計 3 クール施行したが progressive disease (PD) であった。既往歴、合併症に特記すべきことなし。

従来の治療法では HCC の制御が困難と判断し、2009 年 6 月より sorafenib 800 mg/day を内服開始した。治療経過を Fig.1 に示す。導入時の肝機能は Child-Pugh score 6 点の A (腹水なし、T-bil 0.88 mg/dL、Alb 2.9 g/dL、PT-INR 1.23、脳症なし) であった。Sorafenib 投与開始時の腹部造影 CT 上、多発 HCC、多発肋骨転移、多発肺転移、および下大静脈腫瘍栓を認め stage IVB であった。内服 5 日目より血液検査上、軽度の肝機能障害 (異常値変動) を認めた。内服 13 日目より全身に多形紅斑の出現を認め、改善が認められないため、内服 14 日目より sorafenib の投与を中止した。

同日昼頃より、見当識障害、羽ばたき振戦が認められた。動脈血ガス分析では著しい代謝性アシドーシスを認めた (PH 7.435、PaO₂ 112.5 Torr、PaCO₂ 19.7 Torr、HCO₃⁻ 12.9 mEq/L、BE -9.0 mEq/L)。血液生化学検

査では、AST 142 IU/L、ALT 91 IU/L、T-bil 3.09 mg/dL、アンモニア 106.0 µg/dL、PT-INR 1.09 と明らかな急性肝不全を示唆する所見は認めなかったが、肝性脳症と診断し、治療を開始した。その翌日 (投与中止 1 日目) 血液生化学検査は、AST 119 IU/L、ALT 77 IU/L、T-bil 2.84 mg/dL、PT-INR 1.24 と増悪傾向を認めないが、アシドーシスは更に悪化し (PH 7.297、PaO₂ 148.9 Torr、PaCO₂ 14.7 Torr、HCO₃⁻ 7.0 mEq/L、BE -17.7 mEq/L)、JCS 200 と意識障害の増悪を認めた。頭部 CT にて器質的異常 (出血、ヘルニア、および脳浮腫等) を認めず、頭部 MRI 上、代謝性脳症に特徴的な所見 (T1WI で淡蒼球の高信号化) を認めた。投与中止 2 日目に意識レベルは JCS 300 とさらに増悪し、sorafenib 投与開始から 17 日目、投与中止から 3 日目に死亡した。

考察：代謝性脳症とは、生体の代謝異常が原因となる脳症であり、肝性脳症はその代表的な病態である。バイエル社による、HCC に対する sorafenib の国内市販後調査では、途中報告であるが、2009 年 7 月 19 日までに 6 名の患者に、肝性脳症または肝性昏睡の副作用報告があり、本症例と異なり、そのほとんどが、本剤の休止及び対処療法により改善している。

通常、急性型の肝性脳症は、黄疸が強く、腹水があり、末期状態の患者に突然発症する。しかし、本症例では、sorafenib 投与開始時と比べ、肝機能の増悪は認めるが、昏睡時においても、明らかな急性肝不全を示す血液生化学的所見を認めず、その代わりに、著明な代謝性アシドーシスを認めた。さらに、本症例は、以前に肝性脳症の既往が全くないことを考慮すると、通常の肝性脳症の発症機序とはやや異なると考えられた。

本症例では、sorafenib と代謝性脳症との明らかな因果関係は不明であるが、その経過より、sorafenib の関与が推察される。すなわち、sorafenib が肝臓を含めた全身臓器の細胞の代謝に変化をもたらし、脳症に至る代謝性アシドーシスをきたす可能性や、血液脳関門

東京医科大学消化器内科

*Corresponding author: sugimoto@tokyo-med.ac.jp

<受付日2009年7月17日><採択日2009年9月14日>

Fig. 1 Clinical course of the patient

(BBB)の血管障害、脳細胞そのものの代謝障害などが考えられる。もちろん、sorafenib 中止後の HCC 増悪も脳症の原因の可能性があるが、本剤中止前に意識障害がすでに認められた点を考慮すると、その可能性は否定的である。なお、sorafenib が代謝性アシドーシス、中枢神経系障害、および薬剤性代謝性脳症の原因となりうる可能性を示唆した文献は、我々が Pubmed で検索した限りでは認めなかった。しかし、sorafenib 治療は始まったばかりであり、今後未知な副作用を認める可能性もある。今後、本剤を投与する際には、代謝性脳症の発現も念頭に置き、十分な経過観察が必要と考えられる。

索引用語：肝細胞癌、sorafenib、代謝性脳症

文献：1) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. N Engl J Med 2008; 359: 378—390

英文要旨

A case of advanced hepatocellular carcinoma died of metabolic encephalopathy on the early course of treatment with sorafenib

Mitsuyoshi Honjo, Katsutoshi Sugimoto*,
Yuki Miyata, Takatomo Sano,
Shigeki Ichimura, Eigaku Murashima,
Junichi Taira, Kota Yamada,
Yoshihiro Furuichi, Masahiko Yamada,
Yasuharu Imai, Ikuo Nakamura,
Fuminori Moriyasu

We experienced a case which was died of metabolic encephalopathy on the early course of oral treatment with sorafenib. The patient was 60's-year-old with advanced-stage of hepatocellular carcinoma. After 14 days of oral treatment with sorafenib, we found that the patient had disorientation and asterixis, which developed to deep coma, without serious hepatic failure. The patient died after 17 days of sorafenib treatment. We diagnosed as metabolic encephalopathy because he did not display obvious signs of hepatic failure. There was no factor which caused metabolic encephalopathy except for sorafenib administration. We have to consider the causal relationship between sorafenib administration and metabolic encephalopathy.

Key words: hepatocellular carcinoma, sorafenib,
metabolic encephalopathy

Department of Gastroenterology and Hepatology, To-
kyo Medical University, Tokyo, Japan

Kanzo 2009; 50: 595—597

*Corresponding author: sugimoto@tokyo-med.ac.jp