

マイトマイシンCを含む化学療法後に発症した 血栓性微小血管症 (TMA) の2例

臨床研修部 櫻武 敬真
内科 井上 達之・縄稚 翔一・綱島 陽子・林 玲加
山中龍太郎・廣政 敏・香川 英俊・奥新 浩晃

キーワード: マイトマイシンC, オンコネフロ
ロジー, 血栓性微小血管症

要旨

(症例1) 41歳女性. 子宮頸癌にて広範子宮全摘術後X年5-9月までMEP (マイトマイシンC, エトポシド, シスプラチン) 療法を6コース施行された. X年11月破碎赤血球を伴う血球減少, 腎機能低下を認め, 血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy: TMA) と診断した. 血漿交換, ステロイド療法にて, 腎機能低下は残存するも進行なく, 症状及び血小板数は改善した. (症例2) 65歳女性. X-6年, 卵巣癌術後補助化学療法後, X-1年, 再発認め, イリノテカン, マイトマイシンC療法開始された. X年7月下腿浮腫に対し入院加療開始されたが, 破碎赤血球を伴う血小板減少と腎機能低下を認めTMAと診断した. 血漿交換にて腎機能低下は残存するも血小板数は改善した. 2症例ともマイトマイシンCによるTMAと考えられた. 今回我々は化学療法終了後であっても注意すべきマイトマイシンC関連TMAを経験したため, 文献的考察を含めて報告する.

I. 緒言

マイトマイシンC投与開始後6か月, 終了後2か月の経過で発症した薬剤性血栓性微小血管障害 (TMA) の1例を経験した. また心不全を発症の契機としたTMAの1例を経験した. マイトマイシンCによるTMAは注意すべき薬剤性腎障害であるが, 投与後しばらく時間経過の後に発症するタイプである. 癌化学療法

の進展にて生命予後の延長が期待されている一方, 有害事象の一つとして腎領域の重要性が高まってきている. 逆に末期腎不全を含めた腎臓病患者の予後改善のため, 経過中に癌に罹患する場合も増加している. こうした領域をカバーするため近年オンコネフロロジー (Onco-nephrology) 分野の進展が期待されている.

II. 症例1

症例: 41才女性

主訴: 倦怠感, 吃逆, 手足のしびれ

既往歴: 子宮頸癌 (扁平上皮癌/類内膜腺癌)

飲酒歴: なし

喫煙歴: なし

家族歴: なし

使用薬剤: エストラジオール貼付剤・ビタミン剤

現病歴: X年3月: 子宮頸癌IB期にて広範子宮全摘術・両側付属器切除・骨盤内リンパ節郭清後, 再発予防目的にX年5月から9月までMEP (マイトマイシンC, エトポシド, シスプラチン) 療法を6コース施行された (マイトマイシンC総投与量60mg).

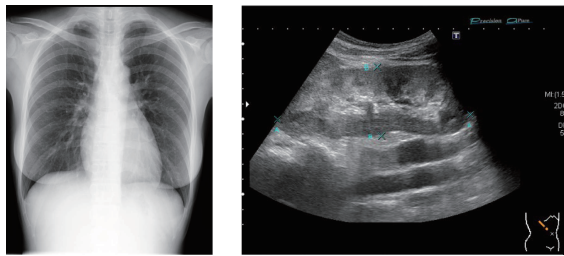
X年11月: 定期受診時に血球減少 (Hb 6.7g/dl, Plt 10万/ μ l), 腎機能低下 (BUN 38mg/dl, Cr 3.28mg/dl) を認めたため当科紹介となった. 身体所見: 身長162cm 体重49.5kg 意識清明 血圧151/88mmHg 心拍数89/分 SpO₂ 98% (RA) 腋窩温 36.6℃ 眼瞼結膜貧血あり 眼球結膜黄染なし 甲状腺腫大なし 頸部リンパ節腫大なし 心雑音なし 呼吸音清 腹部平坦・軟 術後より続く左下腿浮腫あり 皮下出血や膠原病を疑う皮膚所見なし

血液尿検査 (図1)

WBC	6.6x10 ³ /μl	BUN	38.0 mg/dl	C3	99 mg/dl	便潜血	(-)
Ne	75.0 %	Cr	3.28 mg/dl	C4	32 mg/dl	尿	
Ly	16.0 %	eGFR	13.5 ml/min/1.73m ²	CH50	29 mg/dl	pH	5.5
Mon	4.0 %	UA	7.8 mg/dl	Ferritin	477 ng/ml	比重	1.014
Eos	4.0 %	CRP	0.10 g/dl	IgG	935 mg/dl	OB	(3+)
Bas	1.0 %	シスチンC	2.6 mg/l	IgA	199 mg/dl	Pro	(3+)
RBC	224x10 ⁴ /μl	Na	140 mEq/l	IgM	40 mg/dl	Sug	(-)
Hgb	6.7 g/dl	K	4.2 mEq/l	MPO-ANCA	(-)	Ket	(-)
Hct	20.8 %	Cl	106 mEq/l	PR3-ANCA	(-)	沈渣	
PLT	10.0x10 ⁴ /μl	Ca	9.2 mg/dl	抗GBM抗体	(-)	RBC	496 /HPF
血液像破砕赤血球		HCO3 ⁻	21.7 mEq/l	抗血小板抗体	(-)	WBC	61 /HPF
PT-INR	1.04	IP	4.7 mg/dl	ANA	x40未滿	Ep	5 /HPF
APTT	31.4 sec	TG	135 mg/dl	抗DNA抗体	(-)	cast	(-)
D-dimer	6.08 μg/ml	LDL-Cho	155 mg/dl	抗Sm抗体	(-)	細菌	(+)
TP	6.1 g/dl	HDL-Cho	44 mg/dl	抗Scl-70抗体	(-)	U-TP	228 mg/dl
Alb	3.8 g/dl	Fe	35 μg/dl	抗抗シリン抗体(-)		U-Cr	134 mg/dl
AST	24 IU/l	TIBC	166 μg/dl	HbSAg,Ab,HbCAb	(-)	U-NAG	48.4 U/l
ALT	14 IU/l	UIBC	201 μg/dl	HCVAb	(-)	U-BMG	1363 μg/l
LDH	412 IU/l	VitB ₁₂	577 pg/ml	TPLA/RPR	(-)		
CHE	237 IU/l	葉酸	10.3 μg/ml	QFT-Tb	(-)		
ALP	174 IU/l	Hpt	<2 mg/dl	β-D glucan < 6.0 pg/ml			
γ-GT	20 IU/l	TSH	4.12 μIU/ml	ADAMTS13活性	測定不可		
T-Bil	0.8 mg/dl	FT4	1.11 ng/dl	FBS	78 mg/dl		
CK	123 IU/l			HbA1c	4.5 %		
				BNP	1900 pg/ml		

図1：血液尿検査 (症例1)

腹部超音波 (図2)



CTR47%、胸水なし

右腎128x46mm、左腎110x47mm
腎動脈起始部狭窄なし

図2：腹部超音波検査 (症例1)

心臓超音波検査

LAD 33.1mm LVDd 45.5mm LVDs 32.1mm
EF 56.3% IVC 15.6/14.2mm TR I度
TRPG 25.5mmHg PR:I度 endPG 6.9mmHg
臨床経過 (図3)

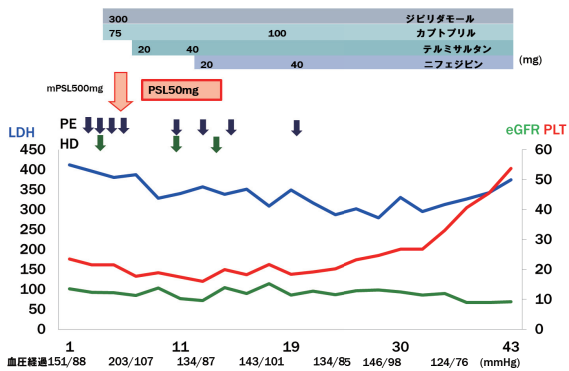


図3：臨床経過 (症例1)

血小板減少，破砕赤血球を伴う溶血性貧血，腎機能障害を認めTMAと診断した。対症的に赤血球輸血を行いながら，血漿交換と腎機能低下・体液貯留に対して血液透析を行った。3日

間連日の血漿交換後も血小板数が改善せず，ステロイド大量療法，抗血小板剤・降圧剤を開始した。血小板数は徐々に増加し，血漿交換を漸減・終了した。透析も離脱可能であった。現在は当院腎臓内科外来にて経過フォロー中であり，将来的には生体腎移植を検討している。

II. 症例2

症例：65才女性

主訴：労作時呼吸困難

既往歴：

X-6年：卵巣癌手術

術後補助化学療法としてTC (パクリタキセル/カルボプラチン) 療法6コース

X-1年：画像上再発所見あり，CPT-11/MMC (イリノテカン/マイトマイシンC) 療法開始

X年6月：CPT-11/MMC 6コース終了 (MMC total 169mg/m²)

*画像上は卵巣癌の再発は確認されていない

飲酒歴：機会飲酒

喫煙歴：5本/日×40年

家族歴：実娘：アルコール性肝硬変

現病歴：X年7月下旬より徐々に下腿浮腫が出現した。様子を見ていたが，労作時の息切れ，尿量低下を自覚したため，当院循環器内科受診となった。

身体所見：JCSI-0 BP 195/98mmHg HR 61bpm BT 36.5°C RR 22回/min SpO₂ 96% (room air) 眼瞼結膜貧血あり 頸静脈怒張あり 胸部：心音整 雑音なし 両下肺野呼吸音低下 下腿両

WBC	4.9x10 ³ /μl	BUN	47.1 mg/dl	尿	
RBC	258x10 ⁴ /μl	Cr	2.12 mg/dl	pH	5.5
Hgb	8.4 g/dl	eGFR	19.0 ml/min/1.73m ²	比重	1.008
Hct	22.1 %	UA	6.4 mg/dl	OB	(3+)
PLT	1.4x10 ⁴ /μl	CRP	0.18 g/dl	Pro	(2+)
血液像破砕赤血球		Na	140 mEq/l	Sug	(-)
		K	4.3 mEq/l	Ket	(-)
PT-INR	1.09	Cl	111 mEq/l	RBC	20-29 /HPF
D-dimer	14.8 μg/ml	Ca	8.2 mg/dl	WBC	30-49 /HPF
TP	5.4 g/dl	FBS	82 mg/dl	Ep	5-9 /HPF
Alb	3.0 g/dl	BNP	309.1 pg/ml	cast	(+)
AST	24 IU/l			細菌	(-)
ALT	15 IU/l			U-TP	120 mg/dl
LDH	764 IU/l			U-Cr	36.25 mg/dl
ALP	168 IU/l			U-NAG	10.9 U/l
γ-GT	20 IU/l			U-NAG	10.9 U/l
T-Bil	1.3 mg/dl			U-BMG	3341 μg/l
CK	45 IU/l				

図4：血液尿検査 (症例2)

側にpitting edema

血液尿検査 (図4)

胸部レントゲン：肺血管陰影増強，心拡大なし
12誘導心電図：洞調律 HR56bpm ST-T変化なし

心臓超音波検査

L A D 42.3m m L V D d 49.7m m L V D s 29.2m m

EF (MOD) 62.0% 左室流入波形：偽正常化パターンMR moderate (tethering) TR moderate TRPG 45mmHg IVC 17/8mm 心嚢液全周性に軽度

臨床経過 (図5)

高血圧による腎機能増悪による容量負荷，拡張障害，貧血による心不全と診断され血圧コントロール・血小板輸血等加療開始した。しかし進行性の腎障害，LDH高値と貧血から溶血性貧血の所見，血小板減少，卵巣癌術後化学療法後，破碎赤血球確認され血栓性微小血管障害と診断され，原因精査及び加療が開始された。

原因として腫瘍の進展はなく，また新規薬剤使用はなかった。MMCのTMAに関しては投与後しばらく経過してから発症することがあること，総投与量が高値となっていたことからMMCがその原因と考えられた。薬剤投与は中止していたため，対称的な降圧利尿を行ったが改善せず，血漿交換を行った。徐々に破碎赤血球，LDHが減少し血小板も輸血なしで安定

化した。腎機能低下は残存したが，安定経過となっており，慢性腎不全として保存加療となった。

Ⅲ.考察

マイトマイシンC (MMC) はDNA複製を阻害し抗腫瘍効果を示す薬剤であり，用量依存性に骨髄抑制，肺線維化，腎障害などの副作用を呈する。腎障害を呈した症例の半数はTMAを発症するとされる^{1,2)}。直接的な血管内皮障害が原因と考えられているが，タモキシフェン併用でTMA発症が増加するとの報告があり，血管内皮障害以外の機序の関与の可能性もある^{3,4)}。MMC使用後1か月以降に発症することが多く，累積投与量 30mg/m²以上で発症リスクが高まるとされる⁵⁾。予後不良であり4か月での死亡率が75%を超え，多くは2か月以内に死亡する。死因の半数以上は非心原性肺水腫とされる。図6に示す通り，薬剤性のTMA，特に抗がん薬では薬物毒性による機序が考えられており，免疫学的機序に比べて血漿交換や免疫抑制薬の効果が弱いとされる。薬剤を特定することが重要ではあるが，本症例のように使用終了後に発症することもある。マーカーとしてもADAMTS13活性の低下を認めないことが多いことも診断を難しくさせる要因である。予後の悪さから，MMCの減量中止，血漿交換，ステ

当科紹介

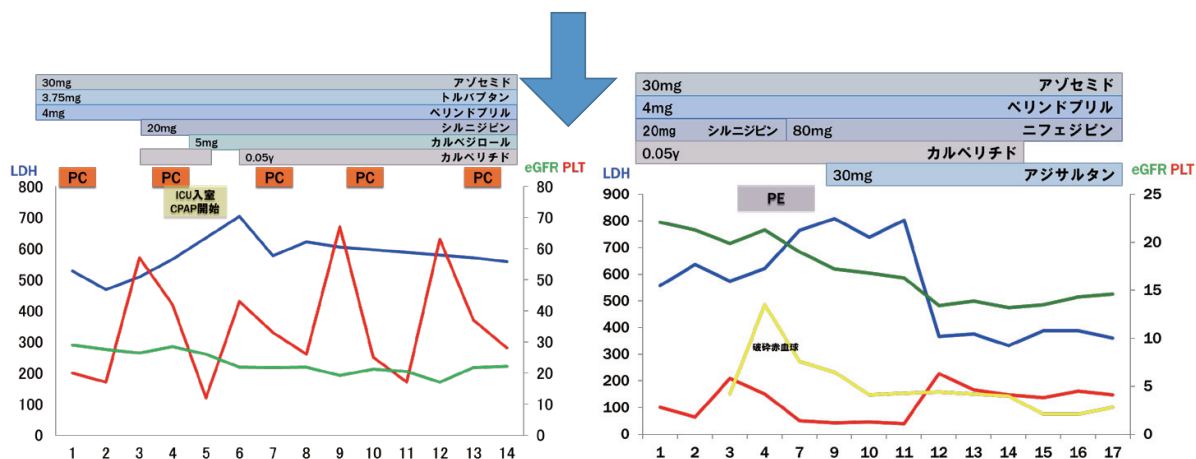


図5：臨床経過 (症例2)

1.免疫学的機序

- ・キニーネ、チクロピジン、クロピドグレル
- ・薬剤暴露にて異常なIgG抗体が産生されADAMTS13低下
⇒ 血漿交換が有効、少量の薬剤でも発症しうる
- ・突然(初回暴露後～3週間まで)の悪寒、発熱、腹痛、下痢、嘔吐で発症
- ・生涯原因薬剤を避けること

2.薬物毒性

- ・抗癌剤、カルシニューリン阻害薬、乱用薬物、VEGF阻害薬
- ・用量依存性に直接の細胞障害、ADAMTS13活性は正常or軽度低下まで
⇒ 血漿交換の有効性が低い
- ・数週～数か月かけて、衰弱、疲労、頭痛、腎不全が生じる
- ・減量・調整により、必要時には再投与が可能

図6：薬剤性TMAの機序

ロイド、免疫抑制剤による治療が試みられている。

症例1のMMC終了後の経過からは、入院時に薬剤性TMAと断定できなかった。血漿交換に不応で、他に基礎疾患を認めず、さらに文献検索にてもMMCによるTMAに典型的な経過であると考えられた。ステロイド大量療法、抗血小板剤、ACE-I/ARB投与による集学的な治療を開始し、改善を得た。症例2では、経過を考えるとMMCが原因である可能性が高いと思われた。

オンコネフロロジーとは、癌診療に関連した腎障害や、がんを合併した腎臓病患者に合併した癌診療に対応する領域として近年注目を受けている⁶⁾。癌、腎不全ともに予後不良ではありながら生命予後の延長が可能となってきた。こうした流れから、薬剤性腎障害診療ガイドライン2016が発刊されている⁷⁾。慢性腎臓病(CKD)、急性腎障害(AKI)などの病態の理解が深まり、eGFRを用いた腎機能評価を中心に用量調節やマイトマイシンを含めた代表的な腎障害薬剤についてまとめられている。しかしながら、背景の病態が複雑であることが多く個別対応の必要性も高い。また、分子標的薬はじめ新規薬剤が登場しておりそれぞれの腎障害についてはまだ理解が深いとはいえない。本症例を含めた蓄積の重要性は高まっていると考える。

IV. 結語

マイトマイシンCによる薬剤性TMAは、薬剤投与終了後数か月しても起こりうることに注意すべきである。治療反応性が悪く改善に時間

を要するが、根気強く治療を継続する必要がある。マイトマイシンCによるTMAの治療にあたって、本症例のような集学的治療が有効である可能性がある。

参考文献

- 1) 三井亜希子, 清水章. TMA (HUS/TTPを含む)の病理組織(特集 TTP/HUS/aHUS). 日腎会誌2014; 56 (7): 1031-1042.
- 2) James NG, Adam C. UpToDate ; Drug-induced thrombotic microangiopathy. Available from URL. <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-thrombotic-microangiopathy>
- 3) Lesesne JB, Rothschild N, Erickson BJ, et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. J Clin Oncol. 1989; 7(6): 781-78.
- 4) Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. Kidney Int. 2006; 70:423-431.
- 5) Valavaara R, Nordman E. Renal complications of mitomycin C therapy with special reference to the total dose. Cancer 1985; 55: 47-50.
- 6) 堀江重郎, 武藤智. 特集: Onco-nephrology. がん療法時の腎障害診療ガイドライン. 日腎会誌. 2017; 59(5): 594-597.
- 7) 日本腎臓学会など編. がん療法時の腎障害診療ガイドライン2016. 東京: ライフサイエンス出版 2016.