

症例報告

オシメルチニブによりうっ血性心不全を発症した肺腺癌の一例

久保光希¹⁾ 金田朋也²⁾ 末松哲郎²⁾ 真弓卓也²⁾ 松岡寛樹³⁾

¹⁾恵寿総合病院 2023 年度臨床研修医 ²⁾恵寿総合病院 循環器内科 ³⁾恵寿総合病院 呼吸器内科

【要旨】

症例は 80 歳女性。X - 5 年に上皮成長因子受容体遺伝子変異 (exon19 欠失) 陽性非小細胞肺癌と診断され、放射線治療を行った。その後、肺内転移、脳転移を認め、X - 2 年からオシメルチニブ 80 mg / 日の投与を開始した。X 年 3 月に胸水増加と呼吸困難を認め、肺癌増悪の疑いで入院した。胸水は漏出性で、脳性ナトリウム利尿ペプチド 4148.5 pg / mL と著明高値を認めた。心臓超音波検査による左室駆出率は、オシメルチニブの開始前は 66%であったが、今回の入院時には 22%と著明に低下し、左室の拡大とびまん性高度壁運動低下を認めた。冠動脈造影検査では左前下行枝遠位部に高度狭窄を認め、右室心筋生検では、心筋線維の大小不同、間質のマクロファージの中等度の増加を認めた。臨床経過および検査結果から総合的にオシメルチニブの心毒性による心不全と診断した。また心不全の発症に過去の放射線治療が影響したと考えられた。

Key Words : オシメルチニブ, 心不全, がん治療関連心機能障害

【はじめに】

オシメルチニブは第 3 世代のチロシンキナーゼ阻害薬 (Tyrosine Kinase Inhibitor : TKI) で、上皮成長因子受容体 (Estimated Glomerular Filtration Rate : EGFR) 変異型非小細胞肺癌の治療に適応がある。他の TKI と比較して、有効性に優れ、EGFR 変異型非小細胞肺癌の一次治療薬としてアメリカ食品医薬品局から承認を得ている¹⁾。しかし近年オシメルチニブの有害事象として、心毒性が稀ではあるが報告されている。Ewer ら²⁾の大規模な臨床試験データの解析によると、FLAURA 試験では 3.1%、AURA3 試験では 5.5%の患者で左室駆出率の有意な低下 (ベースラインから 10%以上の低下かつ絶対値 50%未満) が観察されている。

今回、オシメルチニブの開始から約 2 年後に重症心不全をきたし、オシメルチニブによる心毒性が心不全の原因と考えられた一例を経験したので報告する。

本症例報告に関しては患者の同意を得ており、倫

理的原則に沿って記述し、匿名性に配慮した。

【症例】

患者 : 80 歳, 女性

主訴 : 安静時呼吸困難

既往歴 : 子宮筋腫手術 (45 歳), 左乳癌 放射線治療 (合計 60 Gy 照射) (55 歳), 高血圧 (67 歳), 発作性心房細動 (73 歳)

家族歴 : 甲状腺癌 (兄), クモ膜下出血 (姉)

内服薬 : アムロジピン 2.5 mg, ビソプロロール 2.5 mg, エドキサバントシル酸塩水和物 30 mg

生活歴 : 機会飲酒, 喫煙なし

現病歴 : X - 5 年に EGFR 遺伝子変異 (exon19 欠失) 陽性右非小細胞肺癌と診断され、放射線治療により合計 60 Gy が照射された。一時的に腫瘍径の縮小を認めたが、その後肺腺癌の増大と多発肺内転移、脳転移が出現したため、X - 2 年よりオシメルチニブ 80 mg / 日の投与が開始された。オシメルチニブの開始時は心臓超音波検査で左室駆出率は 66%と

保たれており、その後心機能は評価されていなかった。オシメルチニブを開始後、両肺の多発結節影の縮小傾向、脳転移の消失を認めた。しかし X 年には右胸水の増加を認め、癌性胸膜炎が疑われ、呼吸器内科に入院した。オシメルチニブが中止され、胸腔ドレナージと胸膜癒着術が施行された。その後に行った心臓超音波検査にて心拡大と左室の収縮能および拡張能の障害、心嚢液貯留を認め、心不全が疑われたため循環器内科に転科となった。

転科時の身体所見：身長 146.0 cm、体重 40.0 kg、BMI 18.7 kg/m²、体温 36.9℃、血圧 107/65 mmHg、脈拍 105 回/分・整、SpO₂ 92%（室内気）、頸静脈怒張あり、胸部にラ音を聴取せず、心音 I 音、II 音に亢進減弱なし、III 音聴取、IV 音なし、心雑音なし。腹部は平坦軟で圧痛なし、両下腿に圧痕性浮腫あり。

胸水検査所見：外観 黄色微混、比重 1.021、pH 7.5、NCC 300/μL、TP 2300 mg/dL、Glu 115 mg/dL、LDH 62 IU/L、Alb 1600.0 mg/dL、T-Chol 36 mg/dL、T-Bil 0.31 mg/dL、CEA 0.9 ng/mL
胸沈査、Neut 6%、LYM 57%、MACs 37%、中皮細胞(+)、異型細胞(-)、MTC/PCR(-)、抗酸菌(MGIT)(-)、ADA 6.4 U/L、ヒアルロン酸 8 ng/mL、ACE 0.0 U/L

血液検査所見：WBC 64.6 x10²/μL、RBC 245 x10⁴/μL、Hb 7.9 g/dL、Ht 24.6%、MCV 100.4 fL、MCH 32.2 pg、MCHC 32.1%、Plt 22.4 x10⁴/μL、TP 5.2 g/dL、T-Bil 0.43 mg/dL、AST 17 U/L、ALT 12 U/L、ALP 59 U/L、γ-GTP 14 U/L、LDH 126 U/L、Na 141 mEq/L、K 4.1 mEq/L、Cl 104 mEq/L、BUN 18.3 mg/dL、Cr 0.50 mg/dL、eGFR 87、CRP 5.93 mg/dL、T-Chol 160 mg/dL、HDL-Chol 38 mg/dL、LDL-Chol 90.9 mg/dL、TG 111 mg/dL、BS 111 mg/dL、HbA1c 5.3%、TnT 0.021 ng/mL、BNP 4148.5 pg/mL

循環器内科に転科時の胸部 X 線写真（図 1a）：心拡大（心胸郭比 84%）、右第 2 弓、左第 4 弓の突出を認めた。肋骨横隔膜角は両側で鈍化、肺血管陰影の増強、肺うっ血所見を認めた。右胸腔にドレーン

図1a

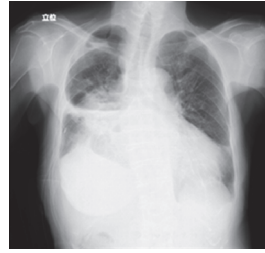


図1b

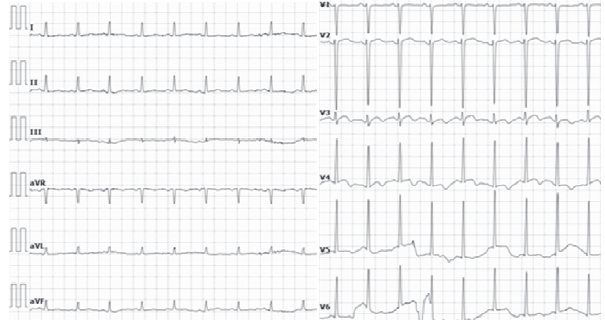


図 1a：循環器内科に転科時の胸部 X 線写真
心拡大（心胸郭比 84%）、右大 2 弓、左第 4 弓の突出を認めた。肋骨横隔膜角は両側で鈍化、肺血管陰影の増強、肺うっ血所見を認めた。右胸腔にドレーン挿入あり。
図 1b：入院時の 12 誘導心電図
洞調律、心拍数 106 回/分、正常軸、V3、V4 誘導の陰性 T 波、I、aVL、V5、V6 誘導の平坦 T 波を認めた。QTc 412 ms、RV5 + SV1 = 3.71 mV 左室高電位を認めた。

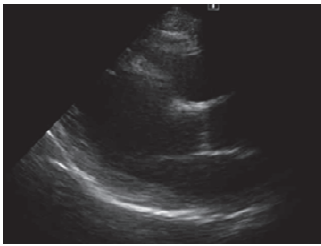
挿入あり。

入院時の 12 誘導心電図（図 1b）：洞調律、心拍数 106 回/分、正常軸、V3、V4 誘導の陰性 T 波、I、aVL、V5、V6 誘導の平坦 T 波を認めた。QTc 412 ms、RV5 + SV1 = 3.71 mV 左室高電位を認めた。

経胸壁心臓超音波検査（図 1c、1d）：オシメルチニブの開始前（図 1c）は、左室拡張末期径 48 mm、左室駆出率 66.0%、左房径 35 mm、拡張早期波 / 心房収縮期波（E/A）0.80/1.0、拡張早期波 / 拡張早期僧帽弁輪運動速度（E/e'）8.8 で心拡大はなく、左室の収縮能拡張能は共に保たれていた。

オシメルチニブの開始から 2 年後（図 1d）には、左室拡張期末期径 69 mm、左室駆出率 22.0%、左房径 41 mm、E/A 1.3/1.3、E/e' 25.9 と、著明な左室の拡大と収縮能および拡張能低下、心嚢液貯留を認めた。

図1c



拡張期

Mモード

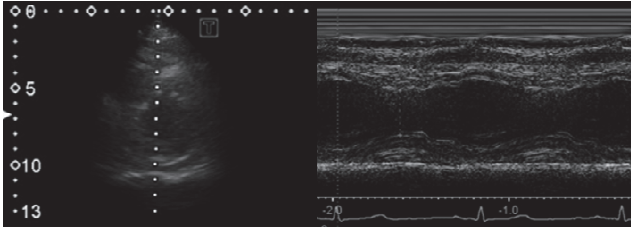
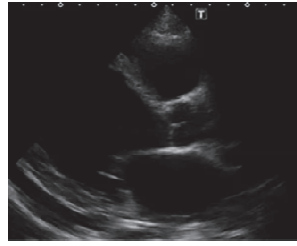
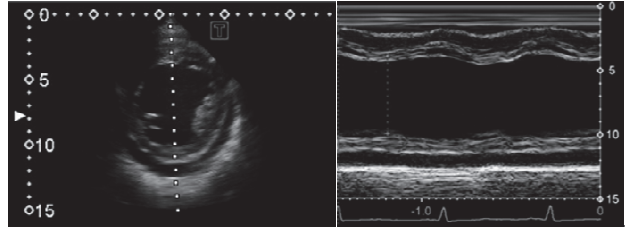


図1d



拡張期

Mモード



経胸壁心臓超音波検査 (図 1c, 図 1d)

図 1c : オシメルチニブの開始前の経胸壁心臓超音波検査

心室中隔壁厚 10 mm, 左室後壁厚 10 mm, 左室拡張末期径 48 mm, 左室駆出率 66.0%, 左房径 35 mm, 拡張早期波 / 心房収縮期波 (E/A) 0.80 / 1.0, 拡張早期波 / 拡張早期僧帽弁輪運動速度 (E/e') 8.8。

図 1d : オシメルチニブの開始から 2 年後の経胸壁心臓超音波検査

心室中隔壁厚 7 mm, 左室後壁厚 7 mm, 左室拡張末期径 69 mm, 左室駆出率 22.0%, 左房径 41 mm, 拡張早期波 / 心房収縮期波 (E/A) 1.3 / 1.3, 拡張早期波 / 拡張早期僧帽弁輪運動速度 (E/e') 25.9。

右心カテーテル検査 : 肺動脈楔入圧 (a / v / m) :

13 / 9 / 8 mmHg, 肺動脈圧 (s / d / m) : 22 / 9 / 14 mmHg, 右室圧 (s / b / e) : 22 / 0 / 2 mmHg, 右房圧 (a / v / m) : 4 / 0 / 0 mmHg, 心拍出量 : 4.25 L / min (熱希釈法), 心係数 : 3.54 L / min / m², 心拍数 : 99 bpm

冠動脈造影検査 (図 1e) : 左前下行枝遠位部に

90%狭窄を認めた。

左室造影検査 (図 1f) : 左室は著明に拡大し、び

まん性の収縮能低下を認めた。

右室心内膜下心筋生検 (図 1g, 図 1h, 図 1i) :

HE 染色では心筋線維の大小不同と軽度の肥大を認めた。Fabry 病を示唆する空胞変性や、間質のリンパ球浸潤、心筋融解、線維化、アミロイド物質の沈着、肉芽腫性炎症は認めなかった。免疫染色では CD3 陽性 T 細胞のごく軽度の浸潤と、CD68 陽性マクロファージの浸潤を認めた。

臨床経過 : 転科 1 日目からエナラプリル 5 mg / 日とエンバグリフロジン 10 mg / 日の内服を開始し、さらにドブタミンの持続点滴を 2.5 µg / kg / min で開始した。しかし尿量の増加が得られず肺うっ血が

図1e

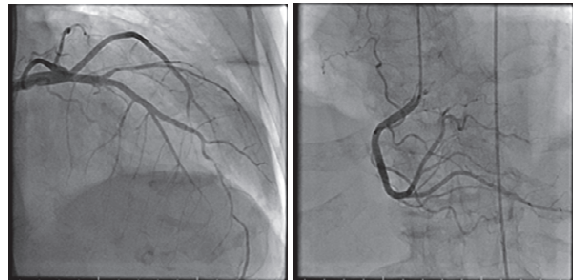
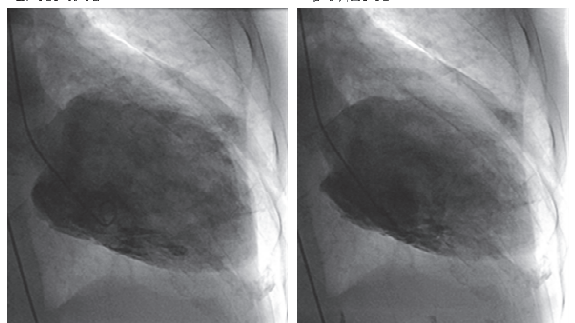


図1f

拡張期

収縮期



心臓カテーテル検査 (図 1e, 1f)

図 1e : 冠動脈造影

左前下行枝遠位部に 90%狭窄を認めた。

図 1f : 左室造影

左室の著明な拡大と、びまん性の収縮能低下を認めた。

図1g

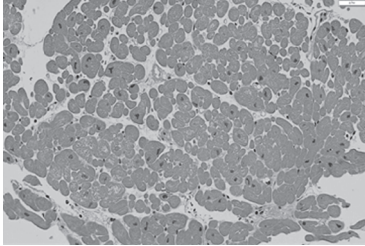


図1h (抗CD3)

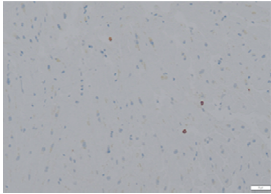
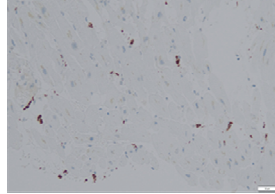


図1i(抗CD68)



右室心内膜下心筋生検 (図 1g, 図 1h, 図 1i)

図 1g : HE 染色

筋線維の大小不同と軽度の肥大を認める。空砲変性や、間質のリンパ球浸潤、心筋融解、線維化、アミロイド物質の沈着、肉芽腫性炎症は認めない。

図 1h : 免疫染色 (抗 CD3)

CD3 陽性 T 細胞のごく軽度の浸潤を認める。

図 1i : 免疫染色 (抗 CD68)

CD68 陽性マクロファージの浸潤を認める。

改善しないため (図 2a), 5 日目からスピロノラクト 25 mg / 日を追加し, 7 日目にエナラプリルをサクビトルバルサルタン 100 mg に変更した。それでも体液貯留が改善しないため, 11 日目からフロセミド 20 mg の静注を追加したところ, 尿量が増加し肺うっ血は軽快した。14 日目にドブタミンの持続点滴を 1.25 μ g / kg / min に減量し, フロセミドの注射からアゾセミド 30 mg の内服に切り替え, ビソプロロール 0.625 mg を開始した。その後も利尿が得られ, 16 日目にドブタミンの持続点滴を終了した。20 日目に心臓カテーテル検査を行った。右心カテーテル検査では Forrester 分類 1 群であった。冠動脈造影検査では左前下行枝遠位部に 90% 狭窄を認めた (図 1e)。左室造影では左室の著明な拡大とびまん性の収縮能低下を認めた (図 1f)。右室心内膜下心筋生検では, 活動性の心筋炎や二次性心筋症を示唆する所見を認めなかった (図 1g, 1h, 1i)。脳性ナトリウム利尿ペプチド (Brain Natriuretic Peptide : BNP) は入院時の 4185.5 pg / mL から転科後 43 日目には 641 pg / mL まで低下した (表 1)。また胸部 X 線で肺うっ血は著明に改善した (図 2b)。

図2a

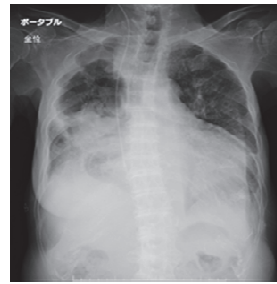
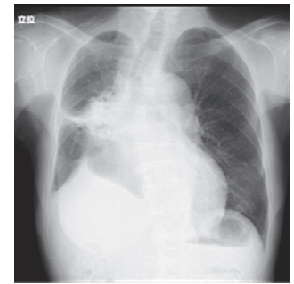


図2b



臨床経過における胸部 X 線の経時的変化 (図 2a, 図 2b)

図 2a : 転科時 (座位)

心胸郭比 80%, 両側肋骨横隔膜角の鈍化, 主気管支右に偏位あり, 右肺葉間胸水貯留。

図 2 b : 転科後 44 日目 (立位)

心胸郭比 68%, 肺うっ血は改善し, 左側肋骨横隔膜角は鋭化した。

心拍数が 80 台であり, 49 日目にイバブラジン 5 mg を追加した。リハビリを行い状態が安定したため, 転科後 56 日目に自宅退院となった。

また退院後 27 日目に左前下行枝の高度狭窄病変に対して経皮的冠動脈形成術を施行した。血管内超音波検査で狭窄病変は一部浅在性および深在性に石灰化をともなう全周性の線維性プラークをびまん性に認めた。薬剤溶出ステントを留置し良好な拡張がえられた。その後は心不全症状の再燃はなく, 転科後 169 日目に左室駆出率は 48% に, BNP は 62.3 pg / mL まで回復した (表 1, 表 2)。呼吸器内科と協議し, オシメルチニブの再開が許容されると判断した。肺癌転移巣が増大傾向を認めたこともあり, ご本人と相談し退院後 176 日目にオシメルチニブを減量用量の 40 mg で再開した。再開後 264 日経過し, 心不全の増悪はなく肺癌転移巣は縮小傾向を認めている。

表 1 転科後の BNP の経時的推移

転科後(日)	1	7	25	43	61	104	169	269	361	445	485
BNP (pg/mL)	4185	3591	1181	641	613	91.6	62.3	30.4	64.5	51.3	40.1

表 2 転科後の心臓超音波検査のパラメータの推移

転科後(日)	1	37	71	106	169	242
LVDd (mm)	69	59	51	47	46	46
LVDs (mm)	61	51	37	35	34	33
左室駆出率 (%)	22	25	41	46	48	51.7
E/A	1.3/1.3	0.65/1.08	0.61/1.09	0.68/1.07	0.83/0.94	0.78/0.91

【考察】

オシメルチニブは第 3 世代の EGFR 阻害薬であり、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する第一選択薬である¹⁾。近年オシメルチニブが心毒性を有し、稀に心不全を合併することが報告されている²⁾。日本の単施設で行われた後向き研究によると、オシメルチニブを投与された患者の 2.4% に左室機能低下を伴う心不全を発症した³⁾。さらに、重度の心臓関連の副作用を経験した患者の 83% に心血管系の病歴があったことが判明した³⁾。オシメルチニブによる心筋障害の機序の有力な仮説の 1 つとして、HER2 (ヒト上皮成長因子受容体 2 型) の阻害作用が関与している可能性が指摘されている。しかし、この仮説は未だ確定されておらず、機序は依然として不明である³⁾。本例におけるオシメルチニブと心不全発症との因果関係について、医薬品副作用の客観的評価スケールである Naranjo スケールを用いて評価したところ、7 点で「確からしい (probable)」に分類され、オシメルチニブが心不全の原因である可能性が高いことが示唆された⁴⁾。

本例の特徴として、過去に左乳癌、右肺癌に対し計 2 度の放射線治療歴があった。乳癌の放射線治療を受けた患者において、治療から 4 年以上経過すると、照射線量が 1 Gy 増えるごとに冠動脈疾患の発症リスクが 7% 高まるという研究結果が示されている⁵⁾。本症例において、冠動脈の狭窄部位が放射線治療の照射野に一致する左前下行枝の遠位部に限局して認められたことから、過去に実施された放射線療法が冠動脈硬化を促進した可能性が示唆された。オシメルチニブによる収縮機能が低下した心不全の発症例では、女性が多数を占め、半数以上の患者において複数の心血管リスク因子が存在していたことが報告されている⁶⁾。具体的には、約 6 割の症例で 3 つ以上の心血管危険因子が確認されており、さらに左胸部の放射線治療歴はオシメルチニブによる心毒性が生じる独立した危険因子であるとの報告がある⁷⁾。本例は、高血圧、脂質異常症、冠動脈疾患の 3 つの危険因子があり、さらに過去の放射線治療がオシメルチニブによる心不全の

発症に影響したと考えられた。

2022 年に欧州心臓病学会が発表したガイドラインでは、オシメルチニブ治療中の患者に対して、心機能低下を早期に発見し予防するため、およそ 3 か月ごとに心臓超音波検査を実施して心機能の評価することが推奨されている⁸⁾。本例においてはオシメルチニブの投与開始前には心臓超音波検査によるスクリーニングが実施されていた。しかしながら、治療開始後から心不全の発症に至るまでの期間中、BNP 測定や心臓超音波検査による心機能の継続的な評価が行われていなかった。また本例においては、オシメルチニブ投与開始から約 24 か月後という比較的長期間の経過後に心不全が発症した。高齢患者におけるオシメルチニブ関連の心筋症発症までの期間の中央値は 85 日 (範囲: 2 ~ 537 日) と報告されている⁹⁾。我々が把握している過去の報告例と比較しても、本例の心不全発症時期は極めて遅かった¹⁰⁾。以上からオシメルチニブで治療中は、投与開始早期のみならず、長期的に心機能の評価することが重要と考えられる。オシメルチニブによる心筋障害は当初可逆的だと考えられていたが¹¹⁾、最近の研究結果によると、オシメルチニブによる心筋障害の予後はそれほど良好ではなく、左室駆出率が回復したのは約半数にとどまるとの報告がある⁶⁾。

本例では、オシメルチニブを中止してから約 8 か月経過した時点で、左室駆出率が 51.7% まで改善し、BNP も 50 pg / mL 程度まで低下した。しかしながらオシメルチニブ治療開始前の左室駆出率 66% まで回復するには至らなかった。しかしオシメルチニブの中止により肺癌転移巣の増大を認めたため肺癌治療を再開する方針とした。オシメルチニブによる心機能障害後に、HER2 阻害活性の低い第一世代 EGFR - TKI のゲフィチニブへの切り替えにより、心不全の再燃なく治療を継続できた症例が報告されている¹²⁾。しかし本例では、適切な心不全治療下でのオシメルチニブ再投与により心不全の再発を認めない症例が複数報告されていることから¹³⁾、中止後約 11 か月からオシメルチニブを減量

用量の 40 mg / 日で再開した¹³⁾。再開 264 日後の時点では心機能の悪化はなく、肺内転移巣の縮小を認めている。今後も定期的な心機能の評価が必要である。

【結語】

オシメルチニブにより重篤な心不全を合併した一例を経験した。高血圧や脂質異常症などの心血管系リスク要因に加え、過去の左乳癌の放射線治療が、オシメルチニブによる心機能低下を助長した可能性が考えられた。循環器科医と癌治療医の双方がオシメルチニブの心筋障害のリスクを十分に認識し、オシメルチニブで治療を行う際には心機能を注意深く評価し心機能の悪化に注意することが重要である。

【文献】

- 1) Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al: Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med*.382: 41-50, 2020.
- 2) Ewer MS, Tekumalla SH, Walding A, et al: Cardiac safety of osimertinib: a review of data. *J Clin Oncol*. 39: 328-337, 2021.
- 3) Kunimasa K, Kamada R, Oka T, et al: Cardiac adverse events in EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with osimertinib. *J Am Coll Cardiol Cardiooncol* 2: 1-10, 2020
- 4) Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al: A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 30: 239-245, 1981. DOI: 10.1038/clpt.1981.154
- 5) Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al: Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368: 987-998, 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825
- 6) Franquiz MJ, Waliany S, Xu AY, et al: Osimertinib-Associated Cardiomyopathy In Patients

With Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Series *JACC CardioOncol* 5: 839-841, 2023.

DOI: 10.1016/j.jacc.2023.07.006

7) Wang Y, Deng X, Qiu Q, et al: Risk factors of osimertinib-related cardiotoxicity in non-small cell lung cancer. *Front Oncol*.2024. DOI:10.3389/fonc.1431023 2024.

8) Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al: 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) *Eur Heart J* 43: 4229-4361, 2022.

DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244

9) Waliany S, Zhu H, Wakelee H, et al: Pharmacovigilance Analysis of Cardiac Toxicities Associated With Targeted Therapies for Metastatic NSCLC *J Thorac Oncol* 16: 2029-2039, 2021.

DOI: 10.1016/j.jtho.2021.07.030

10) Xu Z, Jia H, Yin X: Delayed cardiotoxicity following osimertinib therapy in non-small cell lung cancer: a unique case report *Anticancer Drugs* 35:556-558, 2024.

DOI:10.1097/CAD.0000000000001595

11) Kunimasa K, Tamiya M, Oka T, et al: Osimertinib is associated with reversible and dose-independent cancer therapy-related cardiac dysfunction. *Lung Cancer* 153: 186-192, 2021. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.10.021.

12) 渡辺寛仁, 小暮啓人, 沖昌英, 他 : オシメルチニブ投与中に重篤な左室駆出率低下を合併した EGFR 陽性肺腺癌の 1 例, *肺癌* 63: 864-868, 2023.

13) Fukuo A, Imamura T, Onoda H, et al : Successful Management of Osimertinib-Induced Heart Failure. *Medicina (Kaunas)* 58: 312, 2022.

DOI:10.3390/medicina58020312