

## 症例報告

分子標的薬スニチニブ休薬中に  
リバウンド現象を来した転移性腎細胞癌症例の1例

高橋 敦, 桧山 佳樹, 佐藤 俊介  
上原 央久, 高柳 明夫, 高木 良雄

A case of Rebound Phenomenon after Discontinuation of Sunitinib  
in a Metastatic Renal Cell Carcinoma Patient

Atsushi TAKAHASHI, Yoshiki HIYAMA, Shunsuke SATO  
Teruhisa UEHARA, Akio TAKAYANAGI, Yoshio TAKAGI

**Key Words:** リバウンド現象, 分子標的薬, 転移性腎細胞癌

## はじめに

転移性腎細胞癌に対しては, これまでインターフェロン-アルファ (IFN- $\alpha$ ) やインターロイキン-2 (IL-2) である免疫療法が第一選択として用いられてきた<sup>1)</sup>. 2008年に分子標的薬であるソラフェニブ, スニチニブが本邦でも使用可能となり, その使用頻度は多くなっているのが現状である. それに伴い, これまでの免疫療法では体験しなかったような多彩な有害事象に遭遇し, 時にはその対処に難渋することがある. 今回, 我々は, スニチニブ休薬後に急激な肺病変の増悪を認め, その後の臨床経過からスニチニブのリバウンド現象と考えられる症例を経験したので報告する.

## 症 例

患者: 50歳代, 男性

主 訴: 咳嗽

既往歴: 出血性胃潰瘍

家族歴: 特記すべき事なし

現病歴: 2006年8月右腎臓癌に対して根治的右腎摘除術を施行した. 病理結果は, 淡明細胞癌, Grade 2, pT2, pN0であった. その時点で, 左肺に1個, および左腎に3個転移を認めていた. 転移巣に対してIL-2を140万単位/日, 週5日間, 計12週間投与した. 評価は肺転移が消失 (complete response), 左腎転移は不変 (no

change: NC) であった. その後, 天然型IFN- $\alpha$ を外来的に300万単位, 週2回施行した. 投与15カ月目の評価では左腎転移は不変であったが, 肺に小さな病変を2個認めた. 患者さんと相談の上, そのままIFN- $\alpha$ を継続した. 継続中肺転移の大きさはほぼ不変であったが, その9カ月後 (計24カ月目) には肺転移および左腎転移の増大がみられ, 2009年1月27日よりソラフェニブ800mg/日を開始した. 有害事象としては, 手足症候群 grade 2, 高血圧 grade 3を認めるも, 軟膏および内服薬で対処可能であった. 3ヶ月目の評価では, 肺転移は51%縮小 (partial response), 左腎転移はNCであった. その後も継続していたが, 投与6カ月目の血液検査にて肝機能障害 (grade 4) の有害事象を認めたため, ソラフェニブ投与を中止した. この時点でのCT検査では, 新たな肺転移巣が出現しており progression disease (PD) と判断した. ソラフェニブ中止後, 肝機能障害は改善され, 中止2カ月後に正常に復した. 次の治療に関して, 患者さんと十分に相談した結果, スニチニブを希望された. 2009年9月15日より入院の上, スニチニブ50mg/日を開始した. 2週間の入院中には特に有害事象を認めず, その後外来での治療となった. 投与21日目にgrade 2の血小板減少 (nadir: 68000/ $m^3$ ) およびgrade 1の白血球減少 (nadir: 3300/ $m^3$ ) を認めた. 4週間投与後, 予定の2週間の休薬となり, 2コース目の投薬のため同年10月27日外来受診された. 数日

前より咳嗽が出現したとの訴えがあり、胸部X線写真を撮影したところ、左肺に多量の胸水貯留を認めた(図1-A)。2週間前の胸部X線検査では異常なかった。精査、加療目的にて入院となった。

入院時現症：身長167cm，体重62.4kg，体温36.7℃，血圧129/87，PS1

血液学的所見：特に異常所見を認めなかった。

治療経過：入院後、直ちに左胸腔チューブを留置した。淡血性色の胸水が認められ、連日1000mlの胸水を抜去した(図2)。CT上、胸水貯留以外に肺転移の増悪を認めた。なお、胸水の細胞診はclass Iであった。この時点では、病変増悪か、あるいは休薬によるリバウンド現象であるかは判断つかなかった。後者の可能性を否定できないこと、全身状態および血液学的所見より再開可能であることより、同年11月5日よりスニチニブ800mg/日を投与した。投与後、徐々に胸水は減少したが、完全に消失しないため左胸腔内に35万単位のIL-2を注入した。その後胸水量が減少したため、IL-2投与8日目に胸腔チューブを抜去した。スニチニブ800mg/日4週間投与中は特に有害事象なく終了した。投与終了時の胸部X線検査では明らかな胸水を認めなかった(図1-B)。予定の休薬期間に入ったが、リバウンド現象が懸念されたため、休薬1週目に受診してもらい胸部X線検査を施行した。その結果、左胸水の貯留を認め(図1-C)、緊急入院となった。臨床経過からリバウンド現象が確定的になったため、スニチニブを直ちに再開した。入院後、胸水穿刺を行い、淡血性色の胸水を1000ml抜去した。その後の胸部X線検査では胸水貯留を認めず、外来での治療となった。50mg/日にて有害事象を認めなかったが、今後休薬期間を設けることができないため、同年12月24日より37.5mg/日に減量した。その後、14週間37.5mg/日を継続しているが、胸水の著明な再貯留を認めておらず、肺転移巣および左腎転移巣は不変である。また、スニチニブ37.5mg/日連続投与によりgrade 1の白血球減少を認める以外、特に有害事象を認めていない。

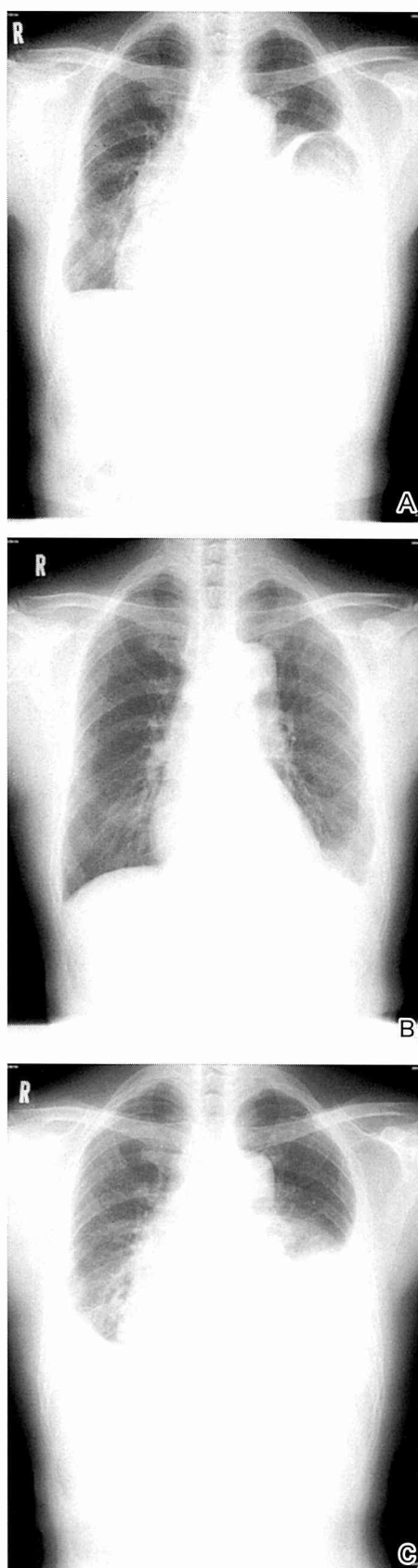


図1 胸部X線検査

- A：スニチニブ1コース休薬15日目  
 B：スニチニブ2コース28日目(終了時)  
 C：スニチニブ2コース休薬7日目

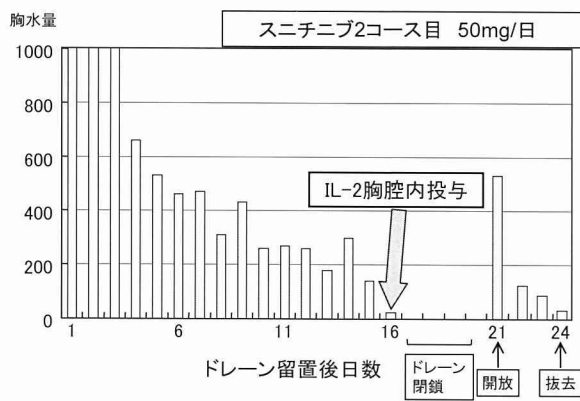


図2 胸腔チューブ挿入後の治療経過

## 考 察

近年、転移性腎細胞癌に対してスニチニブやソラフェニブである分子標的薬が本邦において使用できるようになった。欧米の第Ⅲ相試験の結果では、特にスニチニブはIFN- $\alpha$ よりも有効であることが証明され<sup>2)</sup>、欧米においては転移性腎細胞癌に対する第一選択になっている。一方で、分子標的薬により多彩な有害事象が出現することが判明しており<sup>3)</sup>、時に診断およびその対処に頭を悩ませる場合がある。その中の一つは、これら分子標的薬の休薬・中止後にみられるリバウンド現象である。ただし、これに関する論文は少なく、我々が調べた範囲内ではこれまで2編しかなかった<sup>4), 5)</sup>。興味深いことには、これらの2編の論文ではリバウンド現象という表現が使われておらず、flare upという表現が用いられていた。後述するように、改善傾向を認めないために分子標的薬を中止した後、急激に増悪傾向を示す症例が存在することより、急性増悪という意味であるflare upが確かに妥当かもしれない。Wolterらは、スニチニブ休薬中に肺転移増悪による呼吸苦が出現し、スニチニブ再開により自覚的に改善した55歳女性の転移性腎癌症例を報告している<sup>4)</sup>。彼らの施設では、63例中6例(9.5%)に休薬・中止後の急性増悪を認めている。さらに、Desarらは、flare upと考えられる3症例(2例はソラフェニブ施行例、1例はスニチニブ施行例)を報告している<sup>5)</sup>。ソラフェニブ投与8ヶ月目に骨転移および肺転移増悪を来したためソラフェニブを中止した。中止後1週間以内に骨痛の増強および呼吸困

難が出現したため、ソラフェニブを再開したところ数日以内に自覚症状が改善した。もう1例はneoadjuvant療法としてソラフェニブを4週間施行し、休薬2日後に根治的腎摘除術を施行した。手術数日後に肺転移増悪、左胸水貯留により呼吸困難が出現し、ソラフェニブ再開後呼吸状態が改善した。スニチニブ施行例では、スニチニブ投与1年後に肺転移がPDとなり、中止した1週間以内に呼吸困難および咳嗽が出現した。ソラフェニブ800mg/日に変更し投与したところ、数日以内に自覚症状が改善した。筆者らは、flare upの機序として、抗血管阻害剤除去後、腫瘍血管の血管径、血管密度および透過性が急速に増加し、その結果、腫瘍増大や胸水、腹水の出現が起きるのではないかと推測している。実際に動物実験では抗血管阻害剤除去後早期(7-10日間以内)に腫瘍血管が再構築され腫瘍増大が認められている<sup>6)</sup>。今回のわれわれの症例においても休薬1週間以内に腫瘍増大および透過性亢進による胸水貯留が観察され、Desarらの推測を支持するものと思われる。

我々の症例を含めて総合すると、1) リバウンド現象は10%弱に認められ、決して稀なものではない、2) スニチニブ、ソラフェニブのいずれにも起こり得る可能性がある、3) 出現時期としては比較的早期(1週間以内)に起こる、と考えられる。今後は症例を蓄積し、休薬・中止する際の基準を明確にする必要があるが、さしあたってはリバウンド現象が起こり得ることを念頭に入れ診療にあたるのが肝要である。休薬後早期に出現することより、1コース終了後は少し早め(1週間前後)に受診してもらった方が良いと思われる。

## 文 献

- 1) Naito S, Yamamoto N, Takayama T, et al.: Prognosis of Japanese metastatic renal cell carcinoma patients in the cytokine era: A cooperative report of 1463 patients. *Eur Urol* 57:317-325, 2010
- 2) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Eng J*

Med 356:115-124, 2007

- 3) Mulders P:Vascular endothelial growth factor and mTOR pathways in renal cell carcinoma:differences and synergies of two targeted mechanisms. *BJU Int* 104: 1585-1589, 2009
- 4) Wolter P, Beuselinck B, Pans S, et al.: Flare-up:an often unreported phenomenon nevertheless familiar to oncologists prescribing tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 48:621-624, 2009
- 5) Desar IM, Mulder SF, Stillebroer AB, et al:The reverse side of the victory:flare up of symptoms after discontinuation of sunitinib or sorafenib in renal cell cancer patients. A report of three cases. *Acta Oncol* 48:927-931, 2009
- 6) Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, et al.: Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest* 116:2610-2621, 2006