

臨床懇話会

第 459 回東京医科大学臨床懇話会

ABL チロシンキナーゼ阻害剤投与中に冠動脈 3 枝病変を伴う
虚血性心疾患を併発した初発慢性骨髄性白血病 (CML)

Cardiovascular Events in ABL Kinase Inhibiter-treated CML patient

日 時：平成 28 年 6 月 30 日 (火) 18 時から
 会 場：東京医科大学病院 本館 6 階 臨床講堂
 当 番 分 野：東京医科大学 血液内科学分野
 関連診療科：東京医科大学病院 循環器内科学分野
 司 会：田内 哲三 (血液内科学分野 准教授)
 発 言 者：後藤 守孝 (血液内科学分野 講師)
 五十嵐 祐子 (循環器内科学分野 講師)

田内 (司会)：第 459 回臨床懇話会を始めさせていただきます。

本日の症例ですけれども、慢性骨髄性白血病治療後に約 8 カ月で 3 枝病変を伴う虚血性心疾患を併発した症例です。これの症例の虚血性心疾患が白血病治療薬剤によるものなのかがディスカッションポイントです。慢性骨髄性白血病は、2001 年にメシル酸イマチニブが登場してからは、慢性骨髄性白血病患者は同年齢の健常人と比べても同じ生命予後になり、治療は格段に進歩いたしました。逆に考えれば、長期間 ABL チロシンキナーゼ阻害剤 (TKIs) を 10 年単位で服用しなければいけない。それに伴う合併症の管理が重要になります。

それでは、後藤先生、症例提示をお願いいたします。

後藤 (血液内科学分野)：症例は、56 歳の男性、既往歴に脂肪肝を指摘されております。また、家族歴には、虚血性心疾患ありです。

喫煙歴があり、特に主訴はございませんが、近医での高血圧加療中に白血球増多症を指摘されて、これの加療目的で当院当科を紹介受診されました。

初診時の身体所見では、身長 176 cm、体重 79 kg

で BMI が 25.5、肥満があります。Performance Status が 0、バイタルサインは、熱、血圧、脈拍を見ても特に異常はありません。心肺雑音も特に異常を認めず、肝脾腫大もありません。また、体表リンパ節の腫大もありませんでした。

初診時の検査所見では、白血球 105,700、貧血なし、血小板数の増多あるいは減少がない。白血球分画は、骨髄球、後骨髄球を認め、さらに好酸球、好塩基球

初診時血液検査所見

<血算>		<生化学>	
WBC	15700 / μ L	TP	7.2 g/dL
Blast	0.0 %	Alb	4.8 g/dL
Pro	0.0 %	T.Bil	0.90 mg/dL
Myelo	5.0 %	D.Bil	0.34 mg/dL
Meta	0.5 %	AST	39 U/L
Stab	6.0 %	ALT	40 U/L
Seg	58.5 %	LDH	377 U/L
Lym	15.5 %	ALP	269 U/L
Mon	3.0 %	CK	241 U/L
Eos	6.0 %	BUN	12.6 mg/dL
Bas	5.5 %	Cr	0.68 mg/dL
RBC	523万 / μ L	UA	7.3 mg/dL
Hb	15.7 g/dL	Na	142 mEq/L
PLT	31.5万 / μ L	K	4.0 mEq/L
<凝固・線溶系>		Cl	106 mEq/L
PT-INR	1.01	CRP	0.02 mg/dL
APTT	25.7 sec.		
FDP	2.7 μ g/mL		

図 1 初診時血液検査所見：白血球分画は、骨髄球、後骨髄球を認め、好酸球、好塩基球は増加。

<初診時>		<狭心症発症時>		
T-Cho	152	175		mg/dL
LDL-Cho	126	121		mg/dL
HDL-Cho	36	51		mg/dL
Glu	72	91		mg/dL
HbA1c	5.8	4.8		%
喫煙	(+)	(-)		
体重	79.0	78.0		kg

図2 動脈硬化危険因子

胸痛発症時 (10/7/2011)の心電図所見

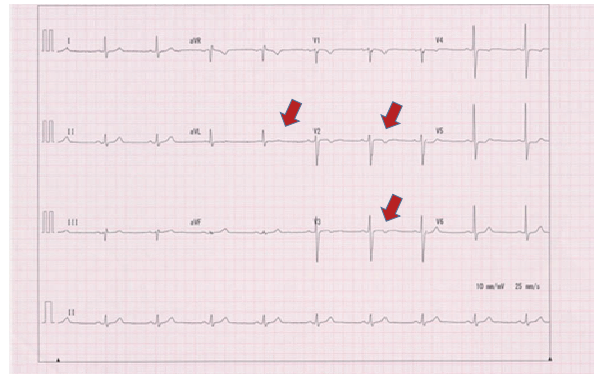


図3 胸痛発症時の心電図所見：aVLでT波の平坦化及びV2、V3誘導でT波の陰転化が確認された。

【症例】 T. E. 56歳 男性

骨髓穿刺 初診時 (2011/02/10)

NCC	305000	/μL
MgKC	37.5	/μL
Blast	0.4	%
Pro	2.0	%
Myelo	54.4	%
Meta	8.4	%
Stab	9.2	%
Seg	11.2	%
Lym	2.0	%
Mon	0.0	%
Eos	0.8	%
Bas	0.0	%
PEB	0.0	%
B-Eryth	0.4	%
P-Eryth	9.2	%
O-Eryth	1.6	%

図4 初診時骨髓穿刺所見：過形成骨髓で骨髓系細胞の増加が確認された。

は増加。生化学的には、肝障害はなく、LDHは377と、軽度上昇していました。(図1)

本例の動脈硬化に対する危険因子について提示します。(図2) 初診時の本例は、総コレステロールは152、喫煙歴があり。血糖値、A1cは正常域、体重79kg、BMIが高い。また、狭心発作を起こした時点では、総コレステロールが175、LDLは121、糖尿病はなし、途中で禁煙されました。初診時の心電図ではPQ、QRS等々も異常なくて、軸偏位もありません。ST-T変化もありません。

胸痛胸部症状を起こしたときの心電図では、aVLの部分でT波の平坦化及びV2、V3誘導でT波の

陰転化が見られています。(図3)

骨髓穿刺は過形成骨髓です。(図4) 胸腹部CT所見では、冠動脈の石灰化像がありました。

冠動脈疾患リスクの評価チャートに当てはめると、本例は56歳の男性で、随時血糖値は200mg以下、喫煙者であり、コレステロール152、血圧も120から139、動脈硬化リスクは0.5%未満という評価ができました。(図5)

白血球増多の確定診断は慢性骨髓性白血病の慢性期です。診断の確定ポイントは、骨髓検査での染色体解析で、フィラデルフィア染色体が確認されました。(図6) Sokal scoreはlow riskに相当し、ABL



LCX #11に石灰化とプラーク病変 #13にプラークによる高度狭窄病変

図8 冠動脈CT所見：冠動脈主幹部から前下行枝の遠位部に狭窄、プラークが確認。回旋枝11番に石灰化を認め、回旋枝13番にも高度狭窄あり。

五十嵐（循環器内科）：循環器内科の五十嵐と申します。これは白血病治療開始8カ月後の心電図ではV1からV5のST及びT波の陰転化、aVLも平低化を認めます。（図3）

11月8日に冠動脈CTを施行。冠動脈主幹部から前下行枝の遠位部に狭窄、プラークが見られます。回旋枝11番に石灰化あり。回旋枝13番にも高度狭窄あり。（図8）緊急入院にて心臓カテーテルを施行。前下行枝、回旋枝の一番根元の近位部のところ、そこが狭窄しています。回旋枝15番末梢に99%狭窄があり、6番の90%狭窄も確認されました。右冠動脈の2番のところに99%狭窄あり。前下行枝のL6番に2本ステント留置しております。

田内：五十嵐先生、どうもありがとうございます。1点確認したいんですけども、初診のときにとった胸部CT像どのように評価されますか。

五十嵐：CTに関しては、50代で石灰化は若い割にはちょっと石灰化があるなというところがあります。

田内：ありがとうございます。血液内科医としては、今や慢性骨髄性白血病の患者さんというのは普通の正常の人と同じだけ生きる。ですから、おのおの主治医は5年後10年後の先の患者さんの状態を想定しながら、責任を持って治療に当たらなければいけない。一番重要なのは副作用管理ということ

です。そして、本日のDiscussion Pointsですが、本症例の虚血性心疾患はニロチニブ投与による薬剤性によるものなのか？ これについて、五十嵐先生、お願いします。

五十嵐：本症例は今まで症例を提示していた中で、この方の冠危険因子を見てみますと（図2）、高血圧症があります。あと冠動脈疾患の家族歴もあります。ニロチニブを投与した時点では、たばこはもうやめていたということと、肥満は少しあった。肥満も入れると3つかなというところで、この方はLDLコレステロールは正常範囲です。あと糖尿病も認めない。先ほどもありましたけれども、冠動脈の石灰化を初診時より認めていた。本症例でカルシウムスコアを計算し定量化しています。カルシウムスコア450以上というのは心血管病死亡率が高い。

田内：ここで再度確認したいのですが、治療開始8カ月で初診時の冠動脈CTによる石灰沈着から、3枝病変まで伴う虚血性心疾患を併発するのは、薬剤性の影響というのは考えないといけないのでしょうか。どうでしょうか。

五十嵐：この方に関しては、薬剤性だけではないかなとは思いますが。若くして、動脈硬化もあったのかなというのが予測されます。危険因子で見ると、高血圧と肥満と家族歴があり、動脈硬化性の病変も、もともとあったものと予測されます。

田内：例えば初診時のCTを見たときに、バイアスピリンを追加するとか、そういう選択肢というのがありますか。

五十嵐：冠動脈CTだけだとちょっと何とも言えない。

田内：それでは、先生、続けてお願いいたします。

五十嵐：初診時の虚血性心疾患スクリーニング検査として何が有用かに関してです。安静時の心電図異常があるということがスクリーニング検査の適応になります。末梢動脈、頸動脈の動脈硬化性病変の評価、これなんかは頸動脈エコー、足のABIなんていうのは簡単にできますし、侵襲がそれほどないので、全身の動脈硬化性病変も調べるといいかなとは思いますが。明らかな虚血性心電図変化があったら、負荷心筋シンチにて血流のperfusionも見る。トレッドミルでもいい。次に、ハイリスク症例に対する予防薬として何が適切かという抗血小板剤とか、プラーク退縮としてはスタチン系の薬を投与してもいいかなとは思いますが。

田内：最近の抗凝固剤で例えばイグザレルトとかリクシアナとか、新しい薬はどんどん出てきます。これらの薬剤の抗プラーク対策というのはどうなのでしょう。

五十嵐：出血の問題がありますので、心房細動、心原性の脳梗塞の既往があれば使用してよい。

田内：最後に、フォローアップのポイントについてお願いします。

五十嵐：本症例の見解としましては、ABLチロシンキナーゼ阻害剤投与の際は、定期的な心電図検査は必須である。あとは冠危険因子の関与と動脈硬

化を前もって評価することは非常に重要だと思います。簡便な検査もいろいろありますので、動脈硬化を評価するという事は非常に重要です。非侵襲的検査として、先ほども言いましたように、頸動脈エコーやABI等、または冠動脈スクリーニングとし、運動負荷試験や負荷心筋血流SPECTなども経過中考慮していけばいいかなと思います。特に糖尿病を合併している症例なんかは動脈硬化は進行しやすいので、もし動脈硬化が非常に強そうだったら負荷試験ぐらいやってもいいかなとは思いますが、その辺はよいかと思います。以上、循環器のほうの見解です。

田内：どうもありがとうございました。この本症例は、初診時の胸部CTで冠動脈の石灰化が年齢以上に進んでいた。しかもBMIが25を超えるような肥満であったことから、ニロチニブが虚血性心疾患の直接引き金になったとは考えられない。ただし、ABLチロシンキナーゼでCML患者を治療している医師は、いつでも虚血性心疾患が起こるということを実感して臨んでいかなければならない。生命予後が、白血病という疾患でありながら健常人と全く変わらないという現状を考えれば、何か合併症が併発したら各主治医の責任になります。頸動脈エコー、負荷心筋シンチ、負荷心電図、負荷心エコー等の検査を定期的に施行することが重要であり、この症例を通して学んだ課題だと思います。

皆様、ご協力頂きどうもありがとうございました。五十嵐先生、貴重なデータを提示いただきまして、私どもは本当に勉強になったと思います。

(原田芳巳編集委員査読)