

臨床懇話会

第 507 回東京医科大学臨床懇話会

チロシンキナーゼ阻害剤の長期使用に関連した Poly vascular diseases (PVD)

Poly Vascular Diseases Associated with Long-term Use of the Tyrosine Kinase Inhibitor

司 会：武井 康悦 准教授
担 当：東京医科大学循環器内科学分野
関連診療科：東京医科大学病院血液内科
東京医科大学病院心臓血管外科
東京医科大学病院脳神経外科

武井（司会）：当番幹事の循環器内科の武井です。第 507 回臨床懇話会を開催いたします。多診療科にわたる症例として、今回はチロシンキナーゼ阻害剤の治療中に PVD (Poly vascular disease) を発症した 1 例について、諸先生とともに考えていきたいと思っております。

順番は、循環器内科から最初にプレゼンテーションさせていただきます。次に心臓血管外科、脳神経外科、血液内科、最後にもう一度循環器内科という順番でプレゼンテーションさせていただきたいと考えております。

最初に、当症例のアウトラインについて循環器内科の中島先生から発表をお願いしたいと思います。

中島（循環器内科）：よろしくお願ひいたします。

症例は 63 歳の女性の方です。36 歳のときに慢性骨髄性白血病を発症し、治療が開始になりました。その後、チロシンキナーゼ阻害薬であるニロチニブが開始となっています。

56 歳のときに薬剤性肺障害を認めたため、別の種類のチロシンキナーゼ阻害薬であるボスチニブに切りかえとなりました。

60 歳のときに労作時の胸部違和感があり、当科に紹介をいただきました。精査を目的に冠動脈造影

検査を施行したところ、冠動脈 3 枝病変が覚知され、冠動脈バイパス手術の方針となっています。

その際の術前検査で、両側の頸動脈狭窄と両側浅大腿動脈の閉塞も覚知されました（図 1）。

当科初診時の検査結果です。

身体所見では膝窩動脈と足背動脈が触知不良でした。血液検査では、LDL コレステロールが 180 mg/dl、HbA1c が 6.3% でした。また、BNP は 144 pg/ml と軽度高値を認めておりました。

12 誘導心電図では、洞調律で完全右脚ブロックを認めましたが、明らかな ST 変化は認めませんでした。

胸部レントゲンでは、肺うっ血、胸水貯留はなく、心エコー図では心収縮は良好でした。

治療歴をまとめると、2020 年に冠動脈バイパス手術と経皮的冠動脈形成術を施行しています。

2021 年に頸動脈ステントを留置し、2022 年に下肢に対する血管内治療を行いました。

慢性骨髄性白血病と冠動脈バイパス術、頸動脈ステント留置に関しては、それぞれの科の先生方にお話をさせていただきます。

また、開心術術後から胸水貯留を認めたため、当科ではこちらに対する治療も行いました。

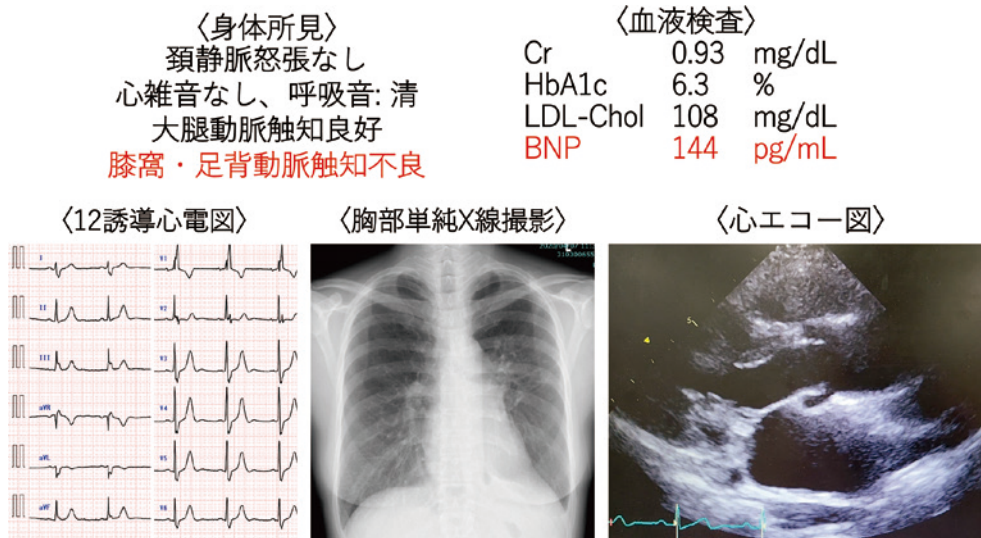


図1 症例の身体所見、血液検査、心電図、胸部単純X線
 身体所見では両側膝窩、足背動脈の触知が不良、血液検査ではBNP値が上昇していました。

当初は、開心術後の慢性胸膜炎を疑っておりましたが、改善が乏しく、精査加療を行いました。こちらに関しても後で詳しくお話いたします。

まず胸水と下肢の血管内治療についてお話をさせていただきます。

開心術後の胸膜炎を疑い、2020年6月に胸腔穿刺を施行しましたが、炎症を疑う滲出性の所見は認めませんでした。

心不全による胸水貯留を想定して利尿剤を再開しましたが、それでも改善が乏しく、開心術後であったため、次に収縮性心膜炎の要素がないか精査するために、2022年2月に心カテーテル検査を施行しています。平均肺動脈圧は24 mmHgであり、正常上限でした。

肺高血圧症の診断基準は満たしませんでしたでしたが、強力な前負荷軽減療法を行っている中での検査結果であったため、肺動脈性肺高血圧症の存在が示唆されました。

また、開心術後から胸水出現しており、収縮性心膜炎も鑑別に挙がりましたが、両心室圧測定では収縮性心膜炎に特徴的な dip & plateau や両心室拡張末期圧の同等化などの波形は認めず、否定的でした。

以上のことから、胸水貯留の原因として2点が考えられました。

1つ目は、肺高血圧症による心不全に伴う胸水貯留です。チロシンキナーゼ阻害薬の一種であるダサチニブでは、肺高血圧症の報告があり、その機序としてはSRCキナーゼ阻害が関与していると言われ

ています。ボスチニブは、肺高血圧症の報告はまだ少ないですが、ボスチニブにも同じSRCキナーゼ阻害作用があるため、肺高血圧症を発症する可能性はあると考えています。

当科でも、以前にボスチニブが原因と考えられる肺高血圧症を経験しています。

2つ目として、ボスチニブが直接作用した可能性も考えられます。添付文書では、ボスチニブによる胸水発症率は4.1%とされていますが、詳細な機序は不明と記載されています。

ダサチニブでは、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)キナーゼ阻害作用が胸水貯留との関連が示唆されています。

ボスチニブでは、ダサチニブと比較すると、PDGFR阻害作用は弱いですが、少なからず作用があると言われていました。

その後、ボスチニブ減量によって、あと、利尿剤の増量も行ったことで胸水は改善傾向となりました。

続いて、下肢閉塞性動脈硬化症についてです。

本症例では、Fontaine IV度の重症下肢虚血を認めました。

左踵部の創傷治癒遅延を認めたため、下肢造影検査を施行しました。

結果、左浅大腿動脈の慢性完全閉塞を認めたため、血管内治療を行っています(図2)。

病変部に薬剤コーティングバルーンという、バルーンの周囲にパクリタキセルが塗布されたバルーン

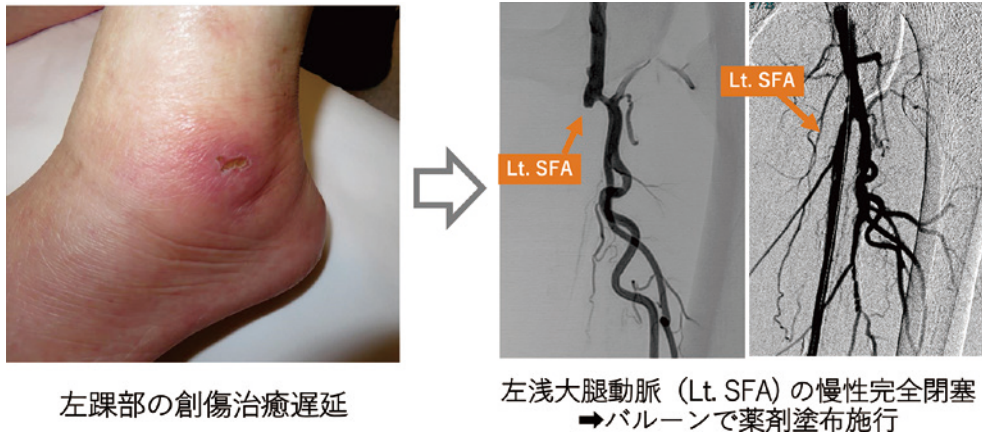


図2 症例の下肢閉塞性動脈硬化症
 (左) 左踵部の創傷治癒遅延を認める。(右) 下肢動脈造影：左浅大腿動脈の慢性完全閉塞を認め、薬剤コーティングバルーンにて血行再建に成功しました。

ンで薬剤塗布を行い、良好な血流を得ました。

また、右浅大腿動脈も慢性完全閉塞していたため、こちらに対しても血管内治療を行いました。左側と同じように病変部に薬剤塗布を行っております。

本症例の浅大腿動脈は狭小血管であったため、ステント留置は遠隔期の開存率が低いと判断しました。

したがって、今回は左右ともに薬剤コーティングバルーンで薬剤塗布を行い、終了としています。

現在はまだ治療後数カ月ですが、ステントの開存が得られていて、左内踝の創部は治癒を得られています。

近年、浅大腿動脈領域のカテーテル治療は、さまざまなデバイスが登場していて、治療成績が向上しています。今後もABI（足関節上腕血圧比）検査や下肢動脈エコーでフォローを行っていく方針です。以上です。

武井：中島先生、ありがとうございます。

少しまとめさせていただくと、20年以上罹患歴のある慢性骨髄性白血病で、チロシンキナーゼ阻害剤、ニロチニブを使っていた経緯で、多枝冠動脈疾患、頸動脈、下肢の3点の動脈硬化を来していて、それぞれに狭窄性病変があったということです。

今回、手術の後の話にもなりましたが、やや難治性の肺高血圧かもしれないということで、チロシンキナーゼ阻害剤を減量して、少し治療に難渋したという経緯があるということです。

フロアから質問等ありますでしょうか。

肺高血圧に関して、今回薬剤を減量して肺動脈拡張薬は使ったのでしょうか。

中島：使わずに、利尿剤とボスチニブの減量のみで胸水の改善を認めております。

武井：違う症例ですが当科で肺高血圧に対し治療に難渋した症例を経験していますが、その場合肺動脈楔入圧も上昇は認めなかったわけです。

中島：そうです。

武井：単純に肺動脈圧だけ上昇したということですか。

中島：はい。

武井：分かりました。

他に質問はありますでしょうか。

特に大きなリスクファクターも認めなかった経緯です。高血圧で難渋しているとか、脂質異常症があるとか、糖尿病で難渋しているという経緯も認めませんでした。

中島：血栓が少しあるのみで、ほかの異常所見は特に認めませんでした。

武井：分かりました。

ほかによろしければ、次に心臓血管外科の岩堀先生のほうからプレゼンテーションをお願いしたいと思います。

岩堀（心臓血管外科）：心臓血管外科の岩堀です。当科からは、バイパスの手術をしたので、そのことについてお話ししたいと思います。

手術する上でどのような手術をするか、あとは周術期の管理というものが、今回、我々のほうではメインでお話しします。

術前の検討として、先ほど循環器内科からお話があったように左冠動脈主幹部と3枝、左前下行枝、左回旋枝、あとは右冠動脈、全て有意狭窄があり、

それぞれに治療が必要でした。あとは心エコーで中等度の僧帽弁逆流症を認めており治療検討が必要でした。

頸動脈病変、CML（慢性骨髄性白血病）の既往、閉塞性動脈硬化症の既往があるということで、これらに関して手術をどうするかということですが、主となるのは冠動脈の病変ですので、第一となる手術は冠動脈バイパス術と考えました。

冠動脈バイパス術をする上で、バイパス術のデザインをどのようにするかです。人工心肺を使用したオンポンバイパス術（On pump coronary artery bypass : ONCAB）か、それとも使用しないオフポンバイパス術（Off pump coronary artery bypass : OPCAB）か、を決めます。また先ほどの僧帽弁を介入する方針とすると、心停止して僧帽弁形成術をするかといった選択もしなければいけません。今回に関して僧帽弁逆流は冠動脈の狭心症、虚血性の病変によるものが大きいだろうということで、今回はそれに対しては介入しない方針としました。あとは、手術する場合、バイパス術のグラフトの選択です。グラフトの選択に関して考えていきました。

弁手術はせずにバイパスだけということで、幸い心機能もよくて、人工心肺を使わずに手術ができるだろうと考えました。先ほどお話もあつたとおり頸動脈病変があると OPCAB が優先されます。やはり脳梗塞の発症率が低いという報告もあるので、今回は OPCAB の方針としました。

頸動脈のエコーで両側とも 70% 以上の高度狭窄を合併している人は、CABG の手術期に 5% が脳梗塞を起こすと言われているので、やはり今回は、CABG としては人工心肺を使わない OPCAB の方針になりました。

バイパスのグラフトとしては、ここに示してあるとおり、両側の内胸動脈、胃大網動脈、橈骨動脈、大伏在静脈、こういう選択肢がありますが、どのグラフトをどういうふうにするかによって、同じバイパスでもいろいろな型があります。

例えば、左の内胸動脈と橈骨動脈を途中でつないで Y の形にしてバイパスする方法や、両側の内胸動脈を使って右の内胸動脈にさらに、先ほどのバイパスと一緒に橈骨動脈を今度は直接伸ばすような形でバイパスする方法もあります。あとは、大動脈自体に大伏在静脈や橈骨動脈を縫いつける。様々な選択肢があるので、どのグラフトをどのように手術す

るかということも考えなくてはなりません。

まずは内胸動脈についてです。左の内胸動脈を左の前下行枝につなぐ方法が唯一エビデンスレベル I です。

あと、右の内胸動脈を使うか使わないかということですが、病状が安定しているということでしたが、CML があって、それに対してずっと薬剤がされている状況です。手術期はその薬を一応やめるという選択肢をとりましたので、手術の後、再燃して、易感染性が顕著になって胸骨自体も骨髄が脆弱化し骨同士が寄らないリスクもあります。やはり縦隔炎を起こす可能性が高いのではないかと考え、左の内胸動脈のみを使って右の内胸動脈は使用しない方針としました。

胃大網動脈についても、同じように傷の拡大により腸内細菌による感染のリスクがあると考え、今回は使用しないという方針としました。

橈骨動脈と大伏在静脈についてです。閉塞性動脈硬化症、両側の浅大腿動脈が術前に詰まっていることが分かっていました。同じように橈骨動脈はかなり細い血管でした。頸動脈病変もあって、動脈グラフトは何かしらのトラブルがあるのではないかとということでした。大伏在静脈の評価ですが、駆血なし、駆血ありというところに径が記載しています。いずれも 2 mm 以下と細い血管です。大腿のほうでも 2.2 mm や 2.0 mm でかなり細いので、グラフトに関しては、内胸動脈以外はどうかというのが危惧されましたが、Poly vascular disease による狭窄や閉塞の可能性もあり、また感染のリスクやそういうことを考えなければいけない状況でした。そうすると、大伏在静脈を使用することが今後を考える上では安全ではないかということで、今回は大伏在静脈を使用することにしました。

次に、大伏在静脈をバイパスに使う場合ですが、最初に大動脈に大伏在動脈の片側をつなぐということをしました。これは、大動脈を前半分、前面だけ遮断して、そこだけ血流が流れないようにして、そこに大伏在静脈の片端をつなぐところでした。大動脈に穴を開けて、先ほどと同じように大伏在静脈を大動脈につないでいきました。

この患者様の大動脈の壁も厚くて、年齢だとかそういうことを考慮しても壁が厚く、先ほどまでお話があつた Poly vascular disease としての素因があるのかなという印象もありました。

最終的なグラフトの結果です。大伏在静脈4カ所、両側大腿・下腿探しましたが、使用できるものが右の大腿しかなく、結局、この方は前下行枝と左の回旋枝だけにバイパス、右の冠動脈に関しては術中に内科の先生にお願いして、後日（経カテーテル的冠動脈形成術：percutaneous coronary intervention：PCI）を予定していただきました。

以上です。

武井：岩堀先生、ありがとうございました。

武井：血管は結構固い印象でしたのでしょうか。

岩堀：冠動脈自体は、細くて薄くて脆い印象でした。ただ大動脈は分厚くて確かに少し固い印象でした。石灰化硬化というよりも軟性のある固さというか、動脈硬化とはまた少し違う印象でした。

武井：今回、恐らくボスチニブとかチロシンキナーゼ阻害剤の血管内皮の障害が起因となったPolyvascular diseaseではないかという形で症例を選んでいます。実際触った感じとか、通常の動脈硬化の病変とはやや違うと感じますか。

岩堀：そうですね。

武井：例えば、大動脈炎症候群とか、そういう炎症性疾患の場合とは少し違うという感じですか。

岩堀：そうですね。それとはまた少し違う感じがします。

武井：分かりました。

バイパスの縫合のときも難しかったですか。

岩堀：バイパスは吻合する先が細かったので苦労しました。

武井：大変な症例で。ありがとうございます。

ほかにいかがでしょうか。よろしいですか。

では、岩堀先生、ありがとうございました。

続きまして、今度は頸動脈疾患です。頸動脈病変のことについての治療経過ということで、脳神経外科の山下先生にお願いしております。

山下（脳神経外科）：症例は61歳女性です。40歳からCMLに対してチロシンキナーゼ阻害薬を内服されてきました。

X-1年4月に不安定狭心症に対しCABG、PCI施行されています。

X-1年5月、頸動脈エコーにて両側頸動脈狭窄症を認め、当科に紹介となっております。その後、外来にてエコーフォローとなっております。

X年4月、左内頸動脈の狭窄率上昇あり、血管撮影の上、血行再建の方針となっております。

この画像は、当科初診時のMRAですが、左内頸動脈の起始部が狭窄しております。

脳外科紹介時の頸部MRA画像と1年後の画像を比較しますと、左内頸動脈の起始部で明らかに狭窄率が上がっています。

エコーで実際に見ますと、NASCETは80%から89%に、PSVは1.9 m/sから4.4 m/sに上昇を認めました。

その後、血管撮影を行いました。左総頸動脈撮影の側面像では、左内頸動脈にNASCET 85%の狭窄がございます。

狭窄は第2から第3頸椎に及んでいました。

SPECTも行いましたが、脳血流の左右差はありませんでした。

診断と治療戦略です。

無症候性進行性頸動脈狭窄症と診断しました。治療としてCEAとCASがあります。

まず、CEAは頸部に切開を入れまして、頸動脈に直接切開を入れ、中の血栓をくり抜いてくるものです。

一方でCASは、鼠径部からカテーテルを入れまして、狭窄部にステントを入れる手技です。

CEA、CASのメリット・デメリットについてお話しします。CEAのメリットは、不安定プラークをきれいに除去できる。デメリットは、全身麻酔をしなければいけないため、心機能や呼吸機能が悪い人には不向きである。また、首を実際に切るのも、手術による侵襲があり、下位脳神経を傷つけると麻痺が出る可能性があります。

CASのメリットは、局所麻酔で手術ができることです。また、高位病変に対してもアプローチが可能です。デメリットとしては、血管の蛇行が強い人には時間がかかることです。また、不安定プラークの場合は、末梢血管に血栓が飛ぶ可能性があります。石灰化が強い人は、頸動脈洞反射が生じる可能性があります。

実際の手術です。狭窄部の遠位側にFilter Wireを展開しました。その後、狭窄部でバルーンを拡張し、ステントを留置しました。その後、再度バルーンを拡張しております。

ステント拡張は良好で、頭蓋内のmissing branchなく、手術終了としております。

術後経過です。術後3日目にエコーを行い、PSVは4.4 m/sから1.8 m/sまで低下を認めております。

経過良好で術後10日目に自宅退院となっております。

考察です。一つ目に狭窄率のパラメータについてです。よく狭窄率が90%を超えているという紹介がありますが、実際、どのパラメータかによって全く意味合いが異なってきます。

まず、ECSTです。ECSTに関しては、分母に最狭窄部の本来の内頸動脈径を用います。NASCETは、分母に狭窄部の遠位側の狭窄していない場所の内頸動脈径を用います。最後、Area法は、狭窄部の面積比で求めます。

実際にArea法の96%は、NASCETに換算すると60%程度となります。狭窄率がArea法で90%なのか、NASCETで90%なのかで全く意味合いが異なるため、パラメータを意識していただければと思います(図3)。

治療適応についてです。一般的に、症候性がNASCET 70%以上の狭窄、無症候性ではNASCET 80%以上の狭窄となっております。

実際、症候性というのは、TIA、一過性黒内障、頸動脈狭窄による脳梗塞のことを言います。頸動脈狭窄による脳梗塞は、血行力学的素因と塞栓性素因がございます。

日本でのCEAとCASの報告数です。実際に、CEAは横ばいですが、CASは年々増加しております。

CASのCEAに対する非劣性試験も報告されており、今はどちらを選択しても予後はあまり変わらないということになっています。

最後に、ニロチニブと血管イベントの関係について調べました。ニロチニブ内服中、血管イベントの発生率は数%~30%程度。ニロチニブ内服中の動脈閉塞性疾患の発生頻度は2.8/100人年。ニロチニブ内服開始から血管イベント発生までの期間は30~50カ月を中央値とする報告が多かったです。

また、ニロチニブは血小板と血管内皮の活性化を促進し、血小板血栓を促進します(図4)。

最後、まとめです。

チロシンキナーゼ阻害薬による全身動脈硬化性変化の症例を経験しました。

薬剤性にかかわらず、頸動脈狭窄を来す原因は全身の動脈硬化性変化であり、局所的でなく、包括的な治療が必要であると考えました。

以上、脳外科から頸動脈狭窄症の治療の概説を述べました。

武井：山下先生、ありがとうございました。

学生にも分かりやすく適応や手技を解説いただいたと思います。

質問等ありますでしょうか。

今回、CASを選ばれたということですが、CAS前のMRAの画像を見ると、1年で結構進んだとい

【頸動脈狭窄症の治療適応】

症候性	NASCET 70%以上の狭窄
無症候性	NASCET 80%以上の狭窄

※症候性:TIA、一過性黒内障、脳梗塞

【頸動脈狭窄による脳梗塞】

①血行力学的素因

動脈硬化性変化により、血管壁にコレステロールが沈着し、脳血流の低下をきたす。

②塞栓性素因

プラークの破綻により、血栓が脳内に飛散し、脳血管を閉塞させる。

【邦国での外科的治療】

CAS: 増加傾向
CEA: 横ばい

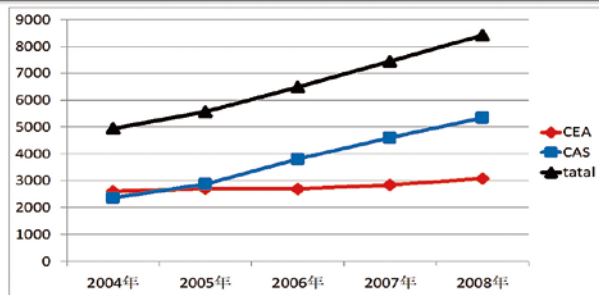


図3 頸動脈狭窄症の治療適応
治療適応は頸動脈狭窄度と臨床症状で決定される。治療法は近年頸動脈ステント留置術が増加しています。

- ▶ ニロチニブ内服中、血管イベントの発生率は数%~30%程度。
Quintás-Cardama A et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2012;12:337-340.
Hadziusufovic F et al. Blood 2013;122:257.
- ▶ ニロチニブ内服中、動脈閉塞性疾患の発生頻度は2.8/100人年。(非内服群:0.8/100人年)
Chai-Adisaksoha C et al. Leuk Lymphoma 2016;57:1300-1310.
- ▶ ニロチニブ内服開始から血管イベント発生までの期間は30-50ヶ月を中央値とする報告が多い。
Giles FJ et al. Leukemia 2013; 27:1310-1315.
Rattanathamthee T et al. Clin Med Insights Cardiol 2017;11:1179546817747258.
- ▶ ニロチニブは血小板と血管内皮の活性化を促進し、血小板血栓を促進する。
Alhawiti N et al. Thromb Res 145: 54-64, 2016.

図4 ニロチニブの血管イベントとの関係

うことなのでしょう。

山下: そうですね。この1年で急激に進んでいると思います。

武井: スtentを入れたときの反応は、柔らかいというか、少し抵抗があるような感じはあったのでしょうか。

山下: 私は手術に入っていませんが術中の所見を見ますと、血圧低下があり、恐らく石灰化は強かったと思います。

術前評価で、MRA、MRIなどを撮って、エコーでも評価しておりますが、石灰化や線維化が強いというのは術前から評価していたので、やはり少し固いような印象だったと思います。

近森主任教授(循環器内科): ニロチニブは、血小板血栓をつくりやすいと調べられていますが、この手技の際にディスタールプロテクション(遠位部微小血栓予防)はかけてされていますか。

山下: ディスタールプロテクションは行っています。

近森: 行っていたのですか。分かりました。

武井: ありがとうございます。

このようにニロチニブで血小板の機能低下というか、影響を与えるものに、例えば血管内治療でいくのか、あるいは、外科的にやっていくのかというのは結構大事なポイントですが、今回、脳神経外科の中で何かその議論はあったのでしょうか。

山下: 今回、CASを選択した理由としては、高位病変であるというのがやはり一つ大きかったです。第三頸椎を主座としますが、第二頸椎まで狭窄部が及んでいるということで、高位病変と考えております。なおかつ、CABGを行っており、胸水もある方で、これはCEAのハイリスク群に当たりますので、今回CASを選択しております。

武井: Double antiplatelet therapy (DAPT) を併用したのでしょうか。

山下: そうです。

武井: Single antiplatelet therapy (SAPT) も候補として考えてします。そのエビデンスもなかなかないので、難しいところだとは思いますが。

ほかによろしいのでしょうか。

では、山下先生、ありがとうございます。

山下: ありがとうございます。

武井: 次に、慢性骨髄性白血病(CML)の経過と薬剤選択も含めて、血液内科の岡部先生にお願いしたいと思います。

岡部講師(血液内科): 血液内科学分野の岡部と申します。よろしくお願いいたします。

慢性骨髄性白血病(CML)ですが、多能性造血幹細胞の異常により惹起される致死的な白血病、非常に予後が悪い白血病です。

9番と22番の転座、いわゆるPhiladelphia (Ph) 染色体があることが特徴です。

それに伴いまして、チロシンキナーゼ活性が亢進した融合蛋白でありますBCR-ABL1の産生があるということが、このCMLの病態であります。

慢性骨髄性白血病(CML)の病期をお示しいたします。3~5年の慢性期、3~18カ月の移行期、そして急性転化です。いわゆる急性白血病のような症状を呈して亡くなっていくという非常に予後の悪い疾患です。

そのため、慢性期の症例では、移行期、急性期へ進展させないことが当初の治療の目標となります(図5)。

CMLにおける細胞数に関してお話いたします。

診断時には 10^{12} 、いわゆる1兆個の悪性腫瘍の細胞があります。体重換算ですと大体1kgぐらいあるとされています。今は、採血検査でBCR-ABL1のIS値、いわゆる国際基準に換算したBCR-ABLをモニタリングすることができますので、それによって治療を進めていきます。

国際標準値100としますが、大体そこから100分の1ぐらいまでになりますと、採血上では異常が認められない、いわゆる血液学的完全寛解(CHR)という状態になります。さらに深い奏効が得られて骨髄の染色体検査でPh染色体が見られない状態を細胞遺伝学的完全寛解(CCyR)と定義します。さらに深い奏効を得て、当初100ですが、BCR-ABLの

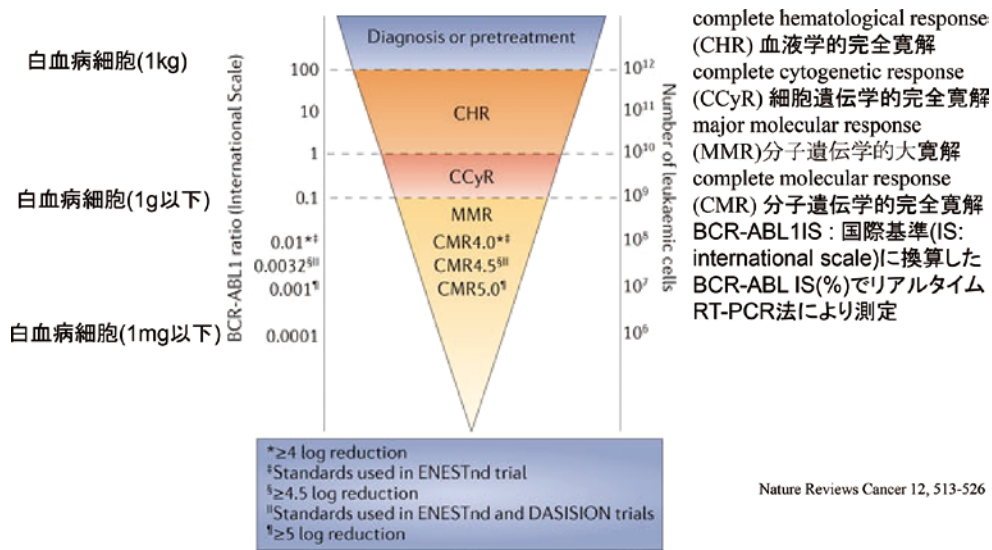


図5 慢性骨髄性白血病（CML）の細胞数と治療規準

IS 値が 0.1 以下、いわゆる 1,000 分の 1 以下の時点で分子遺伝学的大寛解（MMR）と定義します。さらに深い奏効を得て、BCR-ABL の IS 値が 0.01 以下、すなわち 1 万分の 1 以下の状態を分子遺伝学的完全寛解（CMR）と定義します。少なくとも MMR 以上であれば、確実な病期進行を回避することができますし、CMR に至れば治癒の可能性もあるとされております。

CML の治療についてお示しします。

白血病細胞のコントロールと急性転化への移行を阻止するということが非常に重要となります。

さらに、初回のチロシキナーゼ阻害剤（TKI）に抵抗性もしくは不耐容を示した場合には、別の TKI に切りかえるということになります。

現在の治療目標は、長期間の treatment free remission を得ることです。

本例では、1996 年 12 月 18 日に慢性骨髄性白血病（CML）の慢性期と診断しております。当時、標準治療であったインターフェロンを開始しております。

2001 年 12 月からイマチニブ 400 mg を開始。

2006 年 6 月にイマチニブ不耐容のため、ニロチニブ 800 mg を開始しております。その時点において BCR-ABL1 の点突然変異は陰性でありました。

2010 年 2 月にニロチニブ 600 mg に減量してフォローしておりました。

現在の CML の治療アルゴリズムをお示しします。

慢性期の CML であれば、第一選択薬は TKI になります。イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブのど

れを使ってもいいのですが、それを投与して、BCR-ABL の IS 値でモニタリングするというのが現状であります。

ニロチニブの副作用をお示しします。

頻度が高いものとしては、皮疹、皮膚掻痒、骨髄抑制、頭痛、倦怠感、悪心などがあります。

心血管系副作用においては、QT 間隔延長、心筋梗塞、狭心症、心不全、末梢動脈閉塞性疾患、脳梗塞、一過性虚血発作などが報告されております。

また、メタ解析の結果から、心血管イベントの発症率がダサチニブ、ニロチニブ、ポナチニブで、イマチニブより多いと示されております。ポスチニブに関しては、統計的には有意ではありませんでした。

では、現時点での CML 治療の問題点に関してお話しします。

先ほどもお示していますが、長期投与による毒性があります。例えば、ニロチニブによる心血管イベントの発生というものが報告されております。

ほかに安全性の問題もあります。例えば、イマチニブでは催奇形性がありますので、若い女性などでは避妊を指導しなければいけません。

また、医療経済の問題もあります。イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブは非常に高額で、これをいつまで継続することが必要なのかということが議論になっているわけです。

イマチニブをストップした試験の結果をお示しします。

分子遺伝学的大寛解（CMR）を 2 年維持した CML の患者さんで、イマチニブの投与を中止した

臨床試験の結果です。イマチニブを中止した患者さんのうち、約60%の症例が再発したのですが、残りの40%の人がCMRを維持しており、たとえ再発したとしても、治療を再開すればもとの状態に回復したと報告されております。この試験によって、CMLの治癒の可能性が示唆されたわけです(図6)。

では、本症例ではどうだったかをお示しします。

ニロチニブの投与でCMRは維持されていたのですが、2016年9月に薬剤性肺炎の疑いということで、内服を自己中断されております。それと同時に、BCR-ABLのIS値が上昇いたしました。2016年12月にMMRをlossし、それと同時にポストニブに変更して投与を開始しました。ポストニブ投与により、BCR-ABLのIS値が速やかに改善し、現在も、少量ですがポストニブの内服を継続しているという状態です。

我々が行った実験系での結果をお示しします。

インターロイキン1β(IL-1β)は、炎症性サイトカインの一つですが、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)でABL阻害薬を投与しますと、IL-1βの発現が亢進しました。

これによって、ABL阻害薬での血管内皮に対する影響が実験系でも示されたこととなります。

以上となります。ご清聴ありがとうございました。

武井：岡部先生、ありがとうございました。

治療経過と、最後に実験系でも血管内皮に与える影響のデータについてもお示しいただいて、大変分

かりやすかったと思います。

フロアから何かご質問等ありますでしょうか。

この患者さんは、やはりポストニブが著効していた方ですよ。

岡部：イマチニブは効かなかったですが、セカンドジェネレーションのTKIに関しては感受性があったので、CMRを維持できていました。ただ、中止すると速やかにIS値が上がってしまいますので、やはり中止するのは難しい症例になります。

武井：実際、なかなか切れないですけれども、現状、CMLの患者さん個々に違うと思いますが、ほとんどの方がTKIを使っていますか。

岡部：そうですね。TKIが標準治療になっています。イマチニブ以外にもニロチニブ、ダサチニブ、あとポストニブも使えるようになってきているので、そのどれかを使用することによって、早期にBCR-ABL1(IS値)を下げるというのが重要になります。

武井：TKI第二世代、第三世代を使っている方々の予後に関することですが、やはり心血管イベントはかなりウエートを占めるのでしょうか。

岡部：そうですね。予後的には、一般の方と同じぐらいCMLは改善されていますが、心血管イベントに関しますと、先ほどメタ解析の結果をお示しましたが、やはりイマチニブよりは心血管イベントを発症する率は高いと考えています。

武井：もう少し研究が走っているかもしれないので、その結果を待ちながら、ということですが使う薬剤が少し変わるかもしれないということになりますね。

岡部：そうですね。

武井：ありがとうございました。

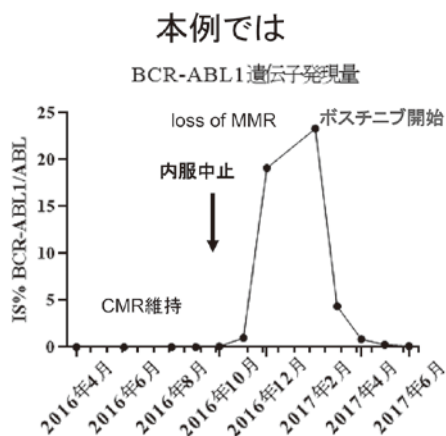
ほかよろしいでしょうか。

岡部先生、ありがとうございました。

岡部先生等のご発表も含めて、我々のほうから少しPoly vascular diseaseのレビューを、村田先生にお願いしていますので、村田先生、お願いいたします。

村田講師(循環器内科)：まず、私からPoly vascular diseaseの話を中心にさせていただいて、その後、中島のほうからチロシキナーゼが肺高血圧と全身性の動脈硬化に与える、それぞれ言われている機序について解説させていただきます。

Poly vascular diseaseの一般的な話ですが、いろいろなことが言われていますけれども、一番数が多く



✓2016年9日内服を自己中断。

✓2016年12月loss of MMRのためポストニブを開始し、BCR-ABL1 IS値は改善。現在もポストニブ内服継続中。

図6 症例の治療経過

チロシキナーゼ阻害剤中断により慢性骨髄性白血病(CML)におけるBCR-ABL遺伝子発現の急速な悪化と薬剤再導入による改善効果を認めました。

て信頼性が高いレジストリが今お出ししている、10年ぐらい前のデータになりますが、REACH Registry というものだと思います。

登録数が8,000以上のもので、これは欧米人、アジア人全て含まれて、日本人のデータも入っているということです。

いろいろなデータがありますが、例えば、今回の症例のようにPAD（末梢血管疾患）、最近は（下肢動脈疾患）LEADと言うようになっていますが、末梢動脈疾患の患者さんを最少とした場合、CAD（冠動脈疾患）またはCVD（脳血管疾患）のどちらかを持つPADの患者さんは、5割もいることが分かっています。

さらに、CADとCVDとPADが全てそろっているような患者さんは、この右のグラフでいうと真ん中になりますが、15%もいる。8,000人中1,000人ぐらいはそういう患者さんがいることが分かっています。

1つの血管床だけ障害のある患者さんに対して2つ、3つの血管床が障害されている患者さんは Poly vascular disease ということですが、実際このように Poly vascular disease の患者さんは非常に多いということです（図7）。

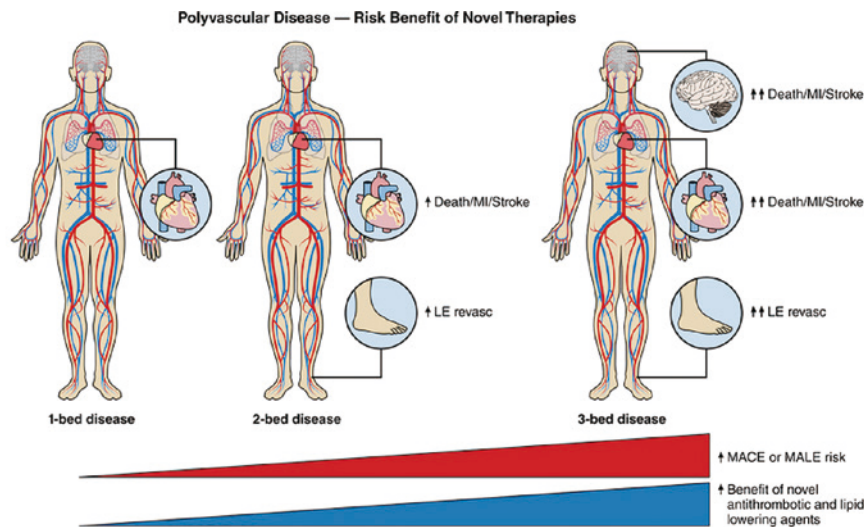
一番大事なポイントは、これは雑誌 Circulation からの抜粋ですが、1+1が2にならないということです。1つの血管床が障害されている患者さんに比べて、2つ以上の血管床が障害されている Poly vascular disease の方、例えば心血管炎障害にプラスして

Poly の障害を持っている患者さんは、このように1+1が2にならなくて、3とか、5とか、6とか、そのぐらいのリスクになっていくわけです。リスクというのは、すなわちMACE、心血管イベントや死亡を含めた心血管イベント。3つの血管床が障害されている患者さんは、もう1+1が3にならずに5とか、6とか、そのぐらいのリスクがあると言われていたことが分かっておりますので、その分、Poly vascular disease の患者さんは、治療介入の効果というか、メリットがあるとも言えるわけです。より嚴重な予防と治療管理が必要になってくるということが以前から言われております。

MACEのデータだと、先ほどのREACH Registryも含めたさまざまな Poly vascular disease を調べたレジストリのメタ解析ですけれども、代表的な4つを見たものです。

先ほど来お話ししているように、リスクファクターは2つ、3つとふえるごとに、大体どの studyでも、相乗効果で3倍、5倍とイベントのリスクが上がっていくことが数字で示されております。大体どの study も同じような感じになっています。

治療戦略というと話が大きくなってしまいますので、少し難しく、一般的な話になってしまうのですが、まずは覚知することが大事です。認識するということが大変です。我々であれば、心血管障害、冠動脈疾患の患者さんや末梢動脈疾患の患者さんを診察した場合は、まず、Poly vascular disease をお持ちである可能性が高いと考えて問診する。脳血管障害を示



Gutierrez JA, et al. Polyvascular Disease: Reappraisal of the Current Clinical landscape. Circ Cardiovasc Interv. 2019;12:e007385

図7 Poly-vascular Disease の治療戦略
冠動脈疾患、下肢動脈疾患、脳血管疾患の合併により相乗的に予後が悪化するため、早期に治療介入する必要があります。

すような病歴がないか、湿疹がないか、立ちくらみのひどいものがないか。例えば、脳血管、末梢動脈だけではなくて、腎臓の動脈が狭くなっていないか聴診してみようとか、鎖骨下動脈が狭くないか聴診してみようとか、そういった発想になってきますので、まずは疑うというか、覚知することが大事だと思います。

雑音を聴取したりとか、脈拍の触知が不良であるということが診察で分かってくれば、ほぼ無侵襲なのでABIをチェックしたり、血管エコーで評価したり、さらに進めてCTを撮ったり、負荷試験に行くというパターンが我々の科の多いパターンであります。

覚知ができる、次はリスク管理になるわけです。これも当たり前のことで釈迦に説法ですが、まず断煙です。本症例は、過去に少量の喫煙があるということですが、一般的には、Poly vascular diseaseで今回のように特殊な場合ではない通常の動脈硬化性の加齢性の患者さんの場合は、スモッキングが悪さしている場合が多いため、徹底的な断煙を指導する。診察に来るたびに、必ず断煙できているかどうかを尋ねるということです。

食事、運動療法は当たり前ですが、Poly vascular diseaseで今回のような特殊な症例以外の患者さんの場合は、ほとんどDMがある場合が多いので、血糖コントロールがしっかりできているか。

あと、我々の科がよくやっていることとしては、睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome：SAS）です。SASが併存していることも結構あります。これがPoly vascular diseaseの原因の一つなのか、結果の一つなのか、ただ単に併存しているかというのはなかなか難しいですが、悪化要因であることは間違いありませんので、SASのチェックを行います。そういったリスク管理を行った上で至適薬物療法に入っていきます。至適薬物療法も、我々の世界でも盛んに言われているように、ガイドラインに準じた至適な、徹底的な薬物療法ということが言われておりまして、医師の印象とか、経験とか、そういったものに頼らないで、しっかりとガイドラインに準じた徹底的な至適薬物療法を行います。

当然、抗血小板剤は必須になってきます。何をどう使うかというのは、各科によってまたいろいろ変わってくると思いますけれども、少なくとも1種類の抗血小板剤は必要です。スタチンを強力に投与

して、LDLコレステロールを徹底的に下げて、必要な患者さんにはPCSK9の注射を使うことも我々の科だとよくあることです。

抗凝固薬と書きましたが、最近の付加したトピックスでは、今までは動脈系の血栓塞栓予防二次予防に関しては、抗凝固薬というのは主に静脈系のものに使っていただけだったので、あまり使ってこなかったわけですね。近年、特に末梢性のPADの領域に関しては、血管内治療後の再発予防に、ある種の直接的抗凝固薬（direct oral anti-coagulant：DOAC）が有効だということが、リバーロキサバンですけれども、前向きのトライアルで証明されて、最近リバーロキサバンが保険適用を取得したという状況です。今後、新たな選択肢としてDOACも入ってくるというのが、最近のトピックスであります。

そのように内科的な治療をしっかり行った上で、必要であれば、当然、血行再建になってくるわけです。これは、先ほど来お話があったように、内科的なカテーテル的な血行再建か、外科的なオープンサージャリーかということになるわけですね。これは、先ほど武井先生からのお話や山下先生からお話があったように、患者さん個々で異なるわけで、本当に一概には言えないわけです。

本症例であれば、少し安定な状態が不安定化していたという状況もあって、まず、CABGを先行してやっていただいたと記憶しておりますが、例えば、この患者さんがCABGをやるに当たっても、OPCABでうまくやっていただきましたが、頸動脈の病変がありますので、かなりリスクになるわけですね。そうすると、先に頸動脈の血行再建をしてからバイパスしたいとか、頸動脈のほうの治療をする側としては、心臓がもたないとかできませんとか、そういった議論になりがちですが、やはりバスキュラーチームというか、ハートチームというか、そういうことでしっかり横断型のカンファレンスでお互いに本音を言って、どういったものが患者さんファーストでいいかということを実際に考えていく、討議していくということが、一番大事かと思えます。

ただ、内科的なカテーテル治療、外科的なオープンサージャリーも、先ほどの山下先生のお話もあったように、今はもう昔みたいな垣根というものはかなりなくなってきて、我々も、内科や心臓血管外科の先生とオープンにディスカッションしていますし、カテーテルに関しても、手術に関しても、ど

ちらがどうというわけではなくて、その患者さんに対して一番いい方法でやる。チームとして行うということが少しずつ根づいているという形になっていると思います。

以上が Poly vascular disease に関するサマリーです。

この後、中島医師から、チロシンキナーゼが動脈硬化、血管疾患に及ぼす病態生理のお話をさせていただきます。

中島: チロシンキナーゼ阻害薬と動脈硬化性疾患についてお話しさせていただきます。

本症例では、動脈硬化のリスクはほとんどなくて、Poly vascular disease を来した原因としてチロシンキナーゼ阻害薬の関与が考えられました。

各チロシンキナーゼ阻害薬は、阻害する部位と数に違いがあります。それによりさまざまな作用・副作用が報告されています。

先ほどもお話ししたように、ダサチニブなどが阻害する SRC キナーゼは、血管収縮を増強して、肺動脈性肺高血圧症を発症すると言われていています (図8)。

この表は、各チロシンキナーゼ阻害薬の動脈硬化性疾患の発症率の違いを示したものです。

本症例で使用したニロチニブは、末梢動脈閉塞性疾患と虚血性心疾患の発症率が高い可能性が示唆されています。

その機序としては、1つ目に高血圧、糖尿病、脂質異常症などのリスクファクターを増悪させること、2つ目として血管内皮細胞への影響、3つ目と

しては血小板の反応性変化などが考えられています。

動脈硬化に関連するキナーゼとしては、これらのものが挙げられています。本症例では、ニロチニブの長期投与により動脈硬化が進行したという可能性が考えられました。

以上です。

武井: 村田先生、中島先生、ありがとうございます。

Poly vascular disease の概念、それからリスク、臨床表現型が全身疾患であるということ、治療の垣根というか、もうボーダレスな時代になっているので、治療方針については内科、外科限らず議論して決めるといことです。学生の方にも参考になったと思います。

中島先生におきましては、この症例についての考察を含めて主要なところを押さえていただいたと思います。

橋本准教授 (脳神経外科): TKI 使用後の全身性動脈硬化性変化に関して良く理解できました。

今回、脳外科で治療を行った頸動脈病変に関しては、石灰化・繊維性成分が多く、安定したプラークでした。その他の血管に関して不安定な粥状硬化性変化は少ないような印象を受けました。TKI 長期投与による動脈硬化性変化は、繊維性変化の多い安定プラークが多いのか、あるいは粥状変化の多い不安定プラークが多いのかを教えていただきたいのですが。

武井: 村田先生、中島先生、ご意見ありますか。

	末梢動脈閉塞性疾患	虚血性心疾患	脳虚血性疾患
TKI未投与	0.8 %	—	—
イマチニブ	0.1 %	0.1 %	<0.1 %
ダサチニブ	0.2 %	0.6 %	0.7 %
ボスチニブ	0.1 %	0.3 %	0.1 %
ニロチニブ	1.3 %	1.4 %	0.3 %
ポナチニブ	3.9 %	6.0 %	2.9 %

末梢動脈閉塞性疾患に関しては

イマチニブ, ダサチニブ, ボスチニブ →発症抑制

ニロチニブ, ポナチニブ →**発症誘発**

Chai-Adisaksoha C, et al : Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis Leuk Lymphoma 57:1300-1310, 2016. から作成

図8 チロシンキナーゼ阻害剤毎の血管疾患の発症率の比較

イマチニブ、ダサチニブ、ボスチニブは血管疾患発症の抑制方向、ニロチニブ、ポナチニブは発症促進方向になります。

村田：すごく大事なご質問だと思います。もちろんデータはないのですが、チロシンキナーゼ阻害剤を長く服用している患者さんに限って、いわゆる粥腫性プラークの破綻、ACSが多いというような感じはそんなにありません。今回の症例は、不安定粥腫ではなくてどちらかという安定化した粥腫ですよ。線維化であったり、石灰化であったり、そのミックスであったりというパターンのほうが多いかなというような気はするので、大学病院だと血液内科さんがたくさんこのような症例を見ていらっしゃるの、循環器内科としても併診している患者さんが多いですが、全身動脈疾患であったりとか、それに伴う虚血症状とか、胸水とか、肺高血圧症で拝見することは多いですが、いわゆる急性冠症候群、急性の粥腫の破裂で来る人が通常の動脈硬化疾患よりも多いというような話には多分なっていないのではないかと思います。

橋本：ありがとうございます。

武井：機序にもよりますが、TKIの中にも線維芽細胞とかに影響する、代謝系に影響するものがあるので、個人的な見解ですけれども、やはり被膜が破

裂して急性冠症候群とかの急激な発症というよりは、内皮細胞と線維芽細胞、線維成分が多くて、それで進行が速い傾向があります。急性の被膜破裂ではなくて、内皮下の線維成分がすごく増生して起きてくる、いわゆる狭窄性病変ではないかなと個人的には考えています。

まとめさせていただきます。

TKIは血液内科、今回は岡部先生に来ていただきましたけれども、例えば胸部外科でも、呼吸器・甲状腺外科でも使っています、いろいろな科が使っている薬剤だと思います。ただ、循環器系的な要素も非常に多くて、今回、がん関連の疾患プラス全身の血管系に作用した症例を選んで、お互いに考えていく、またはこれから深く考えていくべき症例を選びました。ぜひこの症例を通じて、この薬の認識と全身疾患であるということを念頭に置いて、診療の一助になっていただければ幸いです。

これで第507回臨床懇話会を終了させていただきます。皆様お忙しい中ご参加いただきましてありがとうございました。

(清水聰一郎編集委員査読)