

症例報告

乳癌術後腋窩リンパ節再発に対しペルツズマブ投与中に
肺高血圧症を呈した一例

樋口 晃生¹⁾, 加藤 直人²⁾, 岡本 咲²⁾,
西山 幸子²⁾, 戸田 宗治¹⁾, 藤澤 順¹⁾,
松川 博史¹⁾, 玉川 洋³⁾, 益田 宗孝³⁾

¹⁾ 横浜南共済病院 外科

²⁾ 横浜南共済病院 乳腺外科

³⁾ 横浜市立大学医学部 外科治療学

要 旨：症例は80歳女性。左乳癌に対して2016年3月乳房切除+センチネルリンパ節生検施行。病理組織診断はPapillotubular carcinoma, EIC (+), f, ly0, v0, NG2 (NA2, MC2), ER0, PgR0, HER2 (3+), Ki67 (40-50%), SLN (0/3), pT2N0M0stageIIAであった。高齢のため術後補助化学療法行わず経過観察の方針とした。2016年10月左腋窩リンパ節再発認めため腋窩リンパ節廓清施行。患者希望により術後経過観察の方針とした。しかし2017年5月左腋窩リンパ節に再再発認めためトラスツズマブ+ペルツズマブ併用療法（トラスツズマブ：初回8 mg/kg, 2回目以降6 mg/kg, ペルツズマブ：初回840mg, 2回目以降420mg 投与間隔3週毎）開始。初回は高齢のためトラスツズマブのみ投与した。有害事象を認めなかったため2クール目からはペルツズマブを併用開始した。併用療法開始3週間後に呼吸苦出現。心臓超音波検査で肺高血圧症と診断され治療中止した。2017年7月症状改善したためトラスツズマブのみ再開。以後肺高血圧症の再燃なくトラスツズマブ単独療法継続中である。ペルツズマブによる肺高血圧症の報告は殆どなく機序は不明である。

抗HER2抗体薬により引き起こされる有害事象として心機能障害はよく知られているが、肺高血圧症は殆ど知られていない。抗HER2抗体薬を使用する際には心機能低下のみではなく肺高血圧症にも留意する必要がある。

Key words: 肺高血圧症 (pulmonary hypertension), ペルツズマブ (pertuzumab), 再発乳癌 (recurrent breast cancer)

はじめに

肺高血圧症のガイドラインによると平均肺動脈圧が25mmHg以上の場合に肺高血圧症と診断される¹⁾。肺高血圧症には様々な原因があり薬剤性もその一つである。抗HER2抗体薬により引き起こされる有害事象として心機能障害はよく知られているが、肺高血圧症は殆ど知られていない。今回抗HER2抗体薬であるペルツズマブによる肺高血圧症の一例を経験したので若干の文献的考察

を加えて報告する。

症 例

症例：80歳 女性
主訴：呼吸苦
既往歴：65歳 発作性夜間血色素尿症。現在もエクリズマブ隔週投与し状態安定。
66歳 下肢深部静脈血栓症。ワーファリン内服

樋口晃生, 横浜市金沢区六浦東1-21-1 (〒236-0037) 横浜南共済病院 外科
(原稿受付 2019年1月7日/改訂原稿受付 2019年3月14日/受理 2019年5月14日)

表1 外来受診時検査所見

(血算)		(生化学)		Na	145.7 mEq/l
WBC	4800 /ul	AST	18 IU/l	K	3.9 mEq/l
Neut	69.00%	ALT	24 IU/l	Cl	109.8 mEq/l
Hb	7.8 g/dl	ALP	284 IU/l	glu	178 mg/dl
Plt	16.7 × 10 ⁴ /ul	LDH	241 IU/l	CEA	8.0 ng/ml
		t-bil	1.1 mg/dl	CA15-3	18.6 U/ml
(凝固)		TP	6.2 g/dl	BNP	193.5 pg/ml
PT (INR)	2.57	alb	3.7 g/dl		
APTT	37.1 sec	cre	1.06 mg/dl		
D-dimer	0.6 ug/ml	BUN	15.2mg/dl		

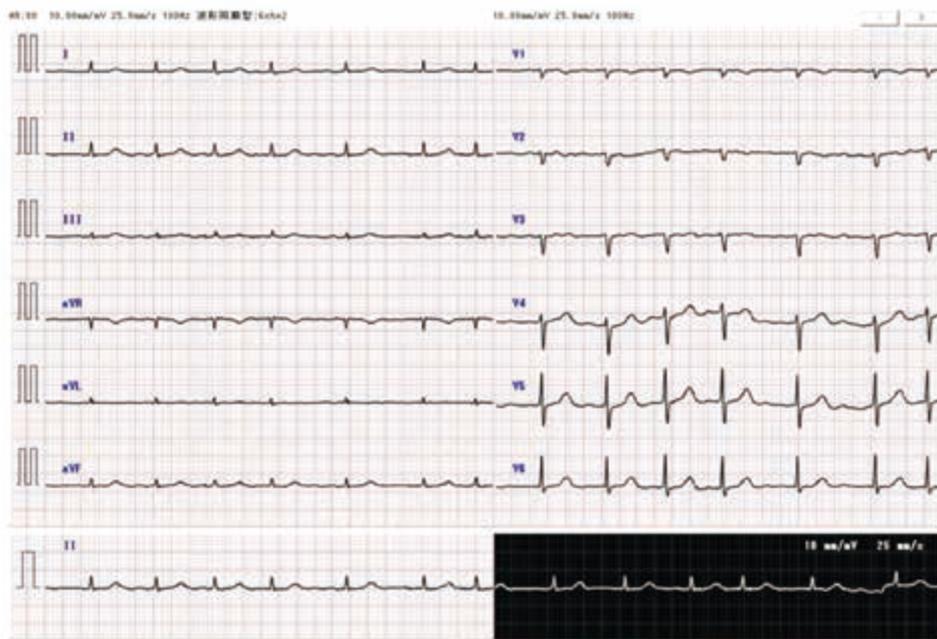


図1 外来受診時心電図

HR80bpm 心房細動, R波増高不良あり

開始.

74歳 発作性夜間血色素尿症増悪による溶血性貧血, 急性腎性腎不全により入院. 利尿剤投与により急性腎不全改善. 入院時より心房細動発症. ワソランによる治療開始. 心機能は正常で心不全は認めず.

内服歴: ワーファリン, ワソラン, プレドニン 5 mg, フォリアミン, ワンアルファ, ネキシウム, レバミピド

現病歴: 2016年2月左乳房腫瘍自覚し当院乳腺外科紹介初診. 左乳房A領域に5 cm大の腫瘍認め, 生検でDCISと診断された. 全身検索の結果cT2N0M0stageIIAと診断され, 左乳房切除+センチネルリンパ節生検の方針となっ

た. 2016年3月手術施行. 病理組織診断はPapillotubular carcinoma, EIC (+), f, ly0, v0, NG2 (NA2, MC2), ER0, PgR0, HER2 (3+), Ki67 (40-50%), SLN (0/3), pT2N0M0stageIIAであった. 高齢のため術後補助療法は行わず経過観察の方針とした. 2016年10月左腋窩リンパ節再発認め腋窩リンパ節廓清 (Level I) 施行. 患者希望により術後経過観察とした. しかし2017年5月左腋窩リンパ節に再再発認めた. 再再発のためトラスツズマブ+ペルツズマブ併用療法 (トラスツズマブ: 初回 8 mg/kg, 2回目以降 6 mg/kg, ペルツズマブ: 初回840mg, 2回目以降420mg 投与間隔 3週毎) による薬物療法を行う方針とした. 2017年5月より薬物療法開始. 初回は高齢のためトラスツズマブのみ投与した. 有害事象を認めなかったため2クール目からペルツズマブを併用開始した. し

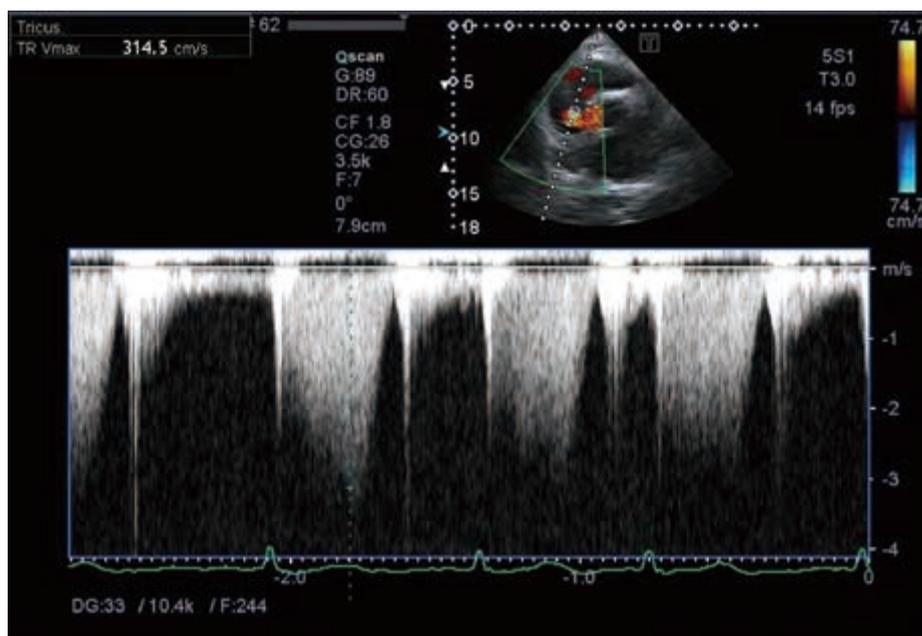


図2 心臓超音波所見

三尖弁逆流速度3.1m/秒，推定肺動脈圧62mmHg，左右心房の拡張あり，下大静脈拡張し，呼吸性変動の消失認めた．様々な所見より肺高血圧症と診断された．

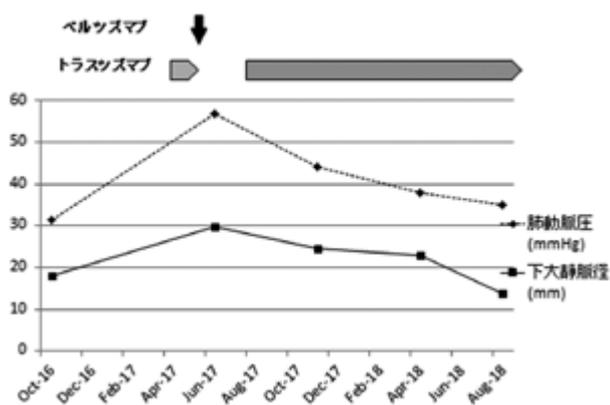


図3：受診後経過

ペルツズマブ投与後肺動脈圧の上昇を認めトラスツズマブ，ペルツズマブ投与中止．その後肺動脈圧，下大静脈圧ともに低下．トラスツズマブ単剤で投与再開後も肺動脈圧，下大静脈圧の再上昇は認めていない．

かし2クール目の薬物療法施行3週間後に呼吸苦出現し当院外来受診．

外来受診時現症：身長159cm，体重89kg，血圧156/94mmHg，心拍数80回/分，SpO₂ (room air) 95%

外来受診時検査所見 (表1)：Hb7.8g/dlと貧血認めた．心房細動の既往でワーファリン内服中でありPT (INR) 2.57と延長していた．D-dimer0.6ug/mlと陰性であり肺血栓塞栓症は否定的であった．BNP193.5pg/mlと高値であった．

心電図 (図1)：HR80bpm心房細動．R波増高不良

心臓超音波 (図2)：左室壁運動不整なし．EF70%．左房，右房拡張あり．下大静脈拡張あり．呼吸性変動消失．三尖弁逆流速度3.1m/sec，推定肺動脈圧62mmHgであり重度肺高血圧状態．

受診後経過 (図3)：心臓超音波検査所見より肺高血圧症と診断された．トラスツズマブ+ペルツズマブ併用療法を中止した．治療中止後速やかに呼吸苦症状改善した．治療中止3週間後よりトラスツズマブのみ投与再開．その後定期的に心臓超音波検査施行しているが，推定肺動脈圧は徐々に低下．下大静脈径も徐々に縮小しており肺高血圧症の再燃は認めていない．ペルツズマブ投与中止後のBNP値は2018年1月171.5pg/ml，3月126.1pg/ml，4月160.8pg/ml，6月217.0pg/mlであり依然高値が継続している．しかし呼吸苦などの自覚症状なく心臓超音波検査でもEF66-72%と心収縮能に異常は認めていない．現在もトラスツズマブ単独療法を継続中である．外来受診時Hb7.8g/dlと貧血を認めているが，以前よりHb8-10g/dl台を推移している．原因としては発作性夜間血色素尿症があるためと考えている．現在もエクリズマブ隔週投与中であり，貧血はHb8-10g/dl台で安定推移している．

考 察

ペルツズマブは抗HER2ヒト化モノクローナル抗体である．ペルツズマブはHER2 (human epidermal growth factor receptor type 2) の細胞外領域で二量体形成に関与

表2 肺高血圧症を示唆する心エコー所見 (Galie N, et al. 2016 [10] より改変)

観察部位	所見
右室と左室	右室径/左室径 > (心基部) 心室中隔扁平化 (特に収縮期左室 eccentricity index > 1.1)
右房	収縮末期右房面積 (心尖四腔断面) > 18cm ²
下大静脈	下大静脈径 > 21mm (呼吸性虚脱の低下: sniff で < 50% あるいは安静呼吸時 < 20%)
心膜液	貯留あり
肺動脈	右室流出路収縮期加速時間 < 105ミリ秒または二峰性波形 拡張早期肺動脈弁逆流速度 > 2.2m/秒 肺動脈径 > 25mm

するドメインIIに結合することにより, HER2及びHER3のリン酸化, その下流のAkt及びMAPK経路を遮断し, 腫瘍細胞の増殖を抑制するとともにアポトーシスを誘導する^{2, 3)}. 一方同じ抗HER2ヒトモノクローナル抗体であるトラスツズマブは細胞外領域のドメインIVに結合することで下流へのシグナル伝達を遮断し腫瘍細胞の増殖を抑制する. 両者は結合部位や作用メカニズムが異なるため, 両剤を併用することで相乗的なHER2シグナル伝達遮断, 抗腫瘍効果が得られると考えられている. 実際HER2陽性転移・再発乳がんを対象に, 初回治療としてトラスツズマブ+ドセタキセルにペルツズマブあるいはプラセボを併用する国際共同第Ⅲ相臨床試験 (CLEOPATRA 試験) において無増悪生存期間, 全生存期間の有意な延長が認められている. これを受けて乳癌診療ガイドライン2018年版ではHER2陽性転移・再発乳癌に対する一次治療で推奨される治療としてトラスツズマブ+ペルツズマブ+ドセタキセルの併用療法が推奨の強さ1 (行うことを強く推奨する) に挙げられている⁴⁾.

抗HER2抗体薬特有の有害事象として左室機能不全が挙げられる. 心臓が様々なストレスにさらされて障害を受けた状態から回復してゆく過程にHER2レセプターからのシグナルが非常に重要な働きをすることが知られており⁵⁾, HER2レセプターからのシグナルの欠如したマウスでは心収縮能低下, 心室の拡張などが認められることが報告されている⁶⁾. 抗HER2抗体薬による心機能障害のメカニズムとしてはHER2レセプターシグナルを介した心保護作用を抗HER2抗体薬が阻害することにより心機能障害が生じると考えられている. 抗HER2抗体薬による心機能障害の特徴としては左室壁運動のび慢性低下, 左室の拡張といった拡張型心筋症に類似した機能障害の出現が挙げられる⁷⁾. この心機能障害は可逆性であ

表3 薬物・毒物誘発性PAHに関する分類

確実な関連あり	関連性が高い
アミノレックス フェンフルラミン デキスフェンフルラミン 毒性を有する菜種油 ベンフルオレックス 選択的セロトニン取り込み阻害薬	コカイン フェニルプロパノールアミン セイヨウオトギリソウ 化学療法薬 (マイトマイシンC, シクロフォスファミド) インターフェロン α , β アンフェタミン様薬剤
関連可能性あり	関連なし
アンフェタミン L-トリプトファン メタンフェタミン ダサチニブ	経口避妊薬 エストロゲン 喫煙

り, 抗HER2抗体薬を中止すると多くの心機能障害は改善する.

抗HER2抗体薬による肺高血圧症の発生は殆ど知られていない. トラスツズマブ単独療法, およびトラスツズマブとペルツズマブ併用療法で1例ずつ有害事象報告があるのみである. トラスツズマブエムタンシン (T-DM1) による肺高血圧症の症例報告は1例存在する. しかしT-DM1により肺高血圧症が生じるメカニズムは, トラスツズマブではなくエムタンシンが原因で引き起こされるものと考えられており⁸⁾, 抗HER2抗体薬により肺高血圧症が引き起こされるメカニズムは不明である.

肺高血圧症の定義は肺高血圧症治療ガイドライン2017年改訂版によると, 安静時に右心カテーテル検査を用いて実測した肺動脈圧の平均値が25mmHg以上と定義されている¹⁾. 近年の心臓超音波検査法の発達により, 右室と左室の形態評価や心ドプラ法による肺動脈圧や心拍出量の推定が可能となった. 心臓超音波検査法は容易かつ非侵襲的に肺高血圧症の存在を推定することが可能なため肺高血圧症の診断検査の際に最初に行われることが多い. 肺動脈収縮期圧は, 三尖弁逆流のピーク血流速から, 下記の簡易ベルヌーイ式を用いて推定する.

$$\text{推定肺動脈収縮期圧} = 4 \times (\text{三尖弁逆流ピーク速度})^2 + \text{推定右房圧}$$

推定右房圧には下大静脈径や呼吸性変動の有無によって3mmHgか8mmHgまたは15mmHgを適用する. その他にも肺高血圧症を示唆する心臓超音波検査所見として表2に挙げられるような所見があり, それらの所見の有無も含めて総合的に診断する. 肺高血圧症は病因・病態により, 第1群: 肺動脈性肺高血圧症 (PAH), 第2群: 左心性心疾患に伴う肺高血圧症, 第3群: 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症, 第4群: 慢性血栓塞

栓性肺高血圧症，第5群：詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症の5つの群に分類されている⁹⁾。薬物誘発性の肺高血圧症は第1群に分類されている。PAHを誘発する薬物・毒物として多くのものが特定されており，PAH発症との関連を示すこれまでのエビデンスに基づき，表3に示す4つに分類されている。肺高血圧症発症との関連性が高い化学療法薬としてはマイトマイシンCやシクロフォスファミドなどが知られている⁹⁾。薬物誘発性肺高血圧症の治療は，第一に関連薬剤の投与中止である。今回の症例もペルツズマブ投与の中止により肺高血圧症の改善を認めた。関連薬剤の投与中止によっても肺高血圧症の改善を認めない場合は肺血管拡張薬による治療が必要となる。肺血管拡張薬は作用機序により3種類に分類されている。①プロスタサイクリン経路に属するプロスタサイクリンとその誘導体，②エンドセリン経路に属するエンドセリン受容体拮抗薬，③NO系製剤のホスホジエステラーゼ5阻害薬とグアニル酸シクラーゼ刺激剤の3種類である。治療には，経口/吸入薬の単剤療法から静注薬の併用療法まで肺高血圧症の予後リスク分類に基づいて上述の3種類を使い分けている。

今回の症例報告のlimitationとして肺高血圧症の診断が心臓超音波検査所見のみに基づいていることが挙げられる。心臓超音波検査は検査者の技量に大きく依存するため再現性や正確性が右心カテーテル検査よりも劣る。そのため肺高血圧症の確定診断，分類，重症度や治療効果の判定にはカテーテル検査が必須の検査であると肺高血圧症治療ガイドラインでも定められている。

今回乳癌術後腋窩リンパ節再発に対しペルツズマブを投与中に肺高血圧症を呈した1例を経験した。抗HER2抗体薬により引き起こされる有害事象として心機能障害はよく知られているが，肺高血圧症は殆ど知られていない。抗HER2抗体薬を使用する際には心機能低下のみではなく肺高血圧症にも留意する必要がある。

文 献

- 1) Fukuda K: Guidelines for Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017) . 2018.
- 2) 明歩谷 博, 牛山 尚, 市瀬 亮, 高須賀 剛: 新薬

紹介総説 ペルツズマブ (パージェタ点滴静注 420mg/14mL) の薬理学的特性および臨床開発の経緯. 日本薬理学雑誌, **143**(2): 95–102, 2014.

- 3) Agus DB, Akita RW, Fox WD, Lewis GD, Higgins B, Pisacane PI, Lofgren JA, Tindell C, Evans DP, Maiese K et al: Targeting ligand-activated ErbB 2 signaling inhibits breast and prostate tumor growth. *Cancer Cell*, **2** (2): 127–137, 2002.
- 4) 日本乳癌学会: 乳癌診療ガイドライン①治療編. 2018.
- 5) Panjrath GS, Jain D: Trastuzumab-induced cardiac dysfunction. *Nucl Med Commun*, **28**(2): 69–73, 2007.
- 6) Lee KF, Simon H, Chen H, Bates B, Hung MC, Hauser C: Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature*, **378**(6555): 394 – 398, 1995.
- 7) 岡田 義, 大倉 裕, 神林 智, 佐藤 信: トラスツズマブに関連した心機能障害の臨床的特徴. 日本心臓病学会誌, **5** (1): 6–12, 2010.
- 8) Kwon Y, Gomberg-Maitland M, Pritzker M, Thenappan T: Telangiectasia and Pulmonary Arterial Hypertension Following Treatment With Trastuzumab Emtansine: A Case Report. *Chest*, **149**(4): e103–105, 2016.
- 9) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, **62**(25 Suppl): D34–41, 2013.
- 10) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M et al: 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) : Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) , International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) . *Eur Heart J*, **37**(1): 67–119, 2016.

Abstract

A CASE OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION AFTER
PERTUZUMAB TREATMENT FOR AXILLARY LYMPH NODE
RECURRENT BREAST CANCER

Akio HIGUCHI¹⁾, Naoto KATO²⁾, Yukiko NISHIYAMA²⁾, Saki OKAMOTO²⁾, Muneharu TODA¹⁾,
Jun FUJISAWA¹⁾, Hiroshi MATSUKAWA¹⁾, Hiroshi TAMAGAWA³⁾, Munetaka MASUDA³⁾

¹⁾ *Department of Surgery, Yokohama Minamikyousai Hospital*

²⁾ *Department of Breast Surgery, Yokohama Minamikyousai Hospital*

³⁾ *Department of Surgery, Yokohama City University Hospital*

An 80-year-old woman with axillary lymph node recurrent breast cancer developed shortness of breath while receiving combination therapy with trastuzumab and pertuzumab. Pulmonary arterial hypertension was diagnosed by echocardiography. The shortness of breath improved with discontinuation of pertuzumab. After the shortness of breath improved, trastuzumab monotherapy was started. There was no recurrence of shortness of breath after restarting trastuzumab. Cardiac dysfunction is well known as an adverse event caused by anti-Her2 drugs, but pulmonary arterial hypertension is rare. It is thus necessary to also pay attention to pulmonary arterial hypertension when using anti-Her2 drugs.