

CASE REPORT

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

渡辺寛仁¹・小暮啓人¹・沖 昌英¹

A Case of Lung Adenocarcinoma Harboring EGFR Mutation with a Severe Decreased Ejection Fraction After the Administration of Osimertinib

Hiroto Watanabe¹; Yoshihito Kogure¹; Masahide Oki¹

¹Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Osimertinib, which is a third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), has shown significant efficacy in EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer.

Case. The patient was a 76-year-old man who was diagnosed with lung adenocarcinoma (T2aN3M0, stage IIIB), EGFR exon 19 deletion in December 2020. The patient received osimertinib from January 2021. He developed dyspnea from February 2021. He was diagnosed with heart failure and received azosemide in April 2021. His dyspnea worsened from July 2021, and he was admitted to the cardiology department in August 2021. Heart failure improved with the administration of vasopressor and diuretics. After his discharge from the hospital, osimertinib was changed to gefitinib. His heart failure and lung cancer have not worsened since the change. **Conclusion.** If signs of heart failure are observed during treatment with osimertinib, the discontinuation of treatment or drug modification should be considered immediately.

(JLCC. 2023;63:864-868)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, EGFR-TKI, Osimertinib, Ejection fraction decreased

Corresponding author: Yoshihito Kogure.

Received April 6, 2023; accepted June 2, 2023.

要旨 — **背景.** オシメルチニブは、第3世代の上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) であり、EGFR 変異を有する進行性非小細胞肺癌患者に対して一次治療として推奨される薬剤である。 **症例.** 76歳男性、2020年12月に肺腺癌 (T2aN3M0/stage IIIB) と診断された。EGFR エクソン19欠失変異が判明し、2021年1月よりオシメルチニブを開始した。同年2月より呼吸困難が出現、4月に心不全と診断され、アゾセミドの内服を開始した。同年7月より心不全が増悪し、

8月に循環器内科へ入院となった。昇圧剤や利尿剤による管理により心不全は軽快し、退院となった。退院後はオシメルチニブからゲフィチニブに変更し、肺癌の進行や心不全の再燃は認めていない。 **結論.** オシメルチニブ投与中に駆出率低下を来すことがあるため、特に心疾患既往のある症例においては重篤化するリスクがあるため心不全徴候に注視すべきであると考えた。

索引用語 — 肺腺癌、EGFR-TKI、オシメルチニブ、心拍出量低下

¹国立病院機構名古屋医療センター呼吸器内科。
論文責任者：小暮啓人。

受付日：2023年4月6日、採択日：2023年6月2日。

はじめに

オシメルチニブは上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 遺伝子陽性肺癌に対して高い奏効率や生存率の改善が示されている第3世代EGFRチロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) (EGFR-TKI) である。従来の細胞障害性化学療法と比較し有害事象は少ないが¹⁾、間質性肺疾患やQT延長などの致命的な有害事象を認めている。今回我々はEGFR遺伝子変異陽性肺腺癌症例に対してオシメルチニブを投与中に著明な心機能低下を呈し、オシメルチニブを中止した結果心機能が改善した1例について報告する。

症例

症例：76歳男性。

主訴：倦怠感。

既往歴：心房細動、II型糖尿病。

現病歴：2020年12月に肺腺癌 (T2aN3M0/stage IIIB)と診断された。EGFRエクソン19欠失変異を認め、2021年1月よりオシメルチニブ80mg/日を開始した。同年2月より呼吸困難が出現、4月に胸部X線にて心拡大と左胸水貯留を認め、アゾセמיד30mg/日の内服を開始した。この時点でオシメルチニブによる薬剤性心障害は疑っていなかった。アゾセמיד内服開始後は胸部X線での異常所見や自覚症状の増悪は認めなかったが、同年7月末より呼吸困難症状の悪化を認め、心不全急性増悪として8月に循環器内科へ入院となった。

喫煙歴：20～40歳まで20本/日、飲酒歴：ビール350ml/日。

内服歴：アピキサバン、アゾセמיד、ニザチジン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、リナグリブチン、ア

ムロジピンベシル酸塩、ドキサザシンメシル酸塩、フェブキソスタット。

入院時現症：PS 0、身長166cm、体重64kg (オシメルチニブ開始時体重71kg)、血圧91/75mmHg、脈拍108回/分不整、呼吸回数22回/分、体温36.6℃、SpO₂97% (室内気/座位)、両側頸静脈怒張あり、心音不整、心雑音なし、呼吸音左右差なし、両側下腿に圧痕性浮腫あり。

入院時検査所見：Cre 2.04 mg/dl、BUN 38 mg/dlと腎機能悪化を認めた。WBC 6,300 / μ l、CRP 0.43 mg/dlと炎症反応の上昇は認めなかった。BNP 1,392 pg/mlと上昇を認めた (Table 1)。

心エコー：オシメルチニブ開始時の基準の左室駆出率 (left ventricle ejection fraction, LVEF)は70%で軽度の僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症を認めた。入院時のLVEFは20%で左室、左房、右房の拡大があり、中等度の僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、軽度の大動脈弁閉鎖不全症を認めた。

心電図：オシメルチニブ導入時に心房細動を認め、入院時は頻脈性心房細動でQT延長は認めなかった。治療後 (2021年9月)は心房細動でQT延長は認めなかった。

胸部単純X線：オシメルチニブ導入時は右肺に腫瘤影を認めたが、入院時は縮小傾向で両肺に胸水貯留を認めた (Figure 1A, 1B)。

胸部単純CT：オシメルチニブ導入により腫瘤影は縮小した。胸水が両側に貯留していた (Figure 2A, 2B)。

冠動脈造影検査：有意な冠動脈狭窄は認めず、虚血性心疾患の関与は否定的であった。

入院後経過：オシメルチニブによるLVEF低下が疑われ、入院日よりオシメルチニブを中止した。入院時のLVEFは20%で同年4月の40%と比較して低下し、左房や左室の拡大を認め、LVEFが高度に低下したうっ血性心不全であった。入院日よりドブタミンを1.5 γ 、フロ

Table 1. Laboratory Findings

Blood count		Biochemistry			
WBC	6,300/ μ l	Na	138 mmol/l	HbA1c	6.2%
Neutro	71.7%	K	5.1 mmol/l	TG	70 mg/dl
Lymph	16.4%	Cl	106 mmol/l	T-CHO	177 mg/dl
Mono	11.1%	Ca	9.7 mg/dl	HDL-CHO	54 mg/dl
Eosino	0.3%	CK	183 U/l	LDL-CHO	96 mg/dl
Hb	12.5 g/dl	AST	27 U/l	TSH	3.62 μ U/ml
Plt	12 \times 10 ³ / μ l	ALT	26 U/l	FT3	2.37 pg/ml
		LDH	276 U/l	FT4	1.36 pg/ml
		Cre	2.04 mg/dl	BNP	1,392 pg/ml
<u>Coagulation</u>		BUN	38 mg/dl		
APTT	38.9 sec	UA	10.6 mg/dl		
PT-INR	1.2	T-Bil	1.90 mg/dl		
		CRP	0.43 mg/dl		

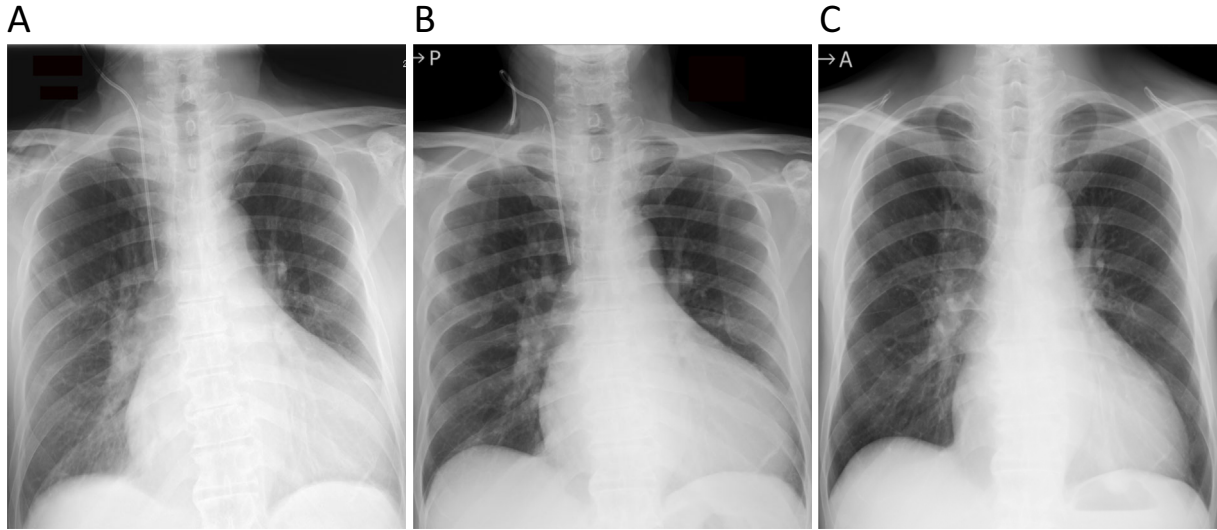


Figure 1. Chest X-ray on day 3 of hospitalization (A), day 10 of hospitalization (B), and day 27 of hospitalization (C). The patient's pleural effusion and cardiothoracic ratio decreased.

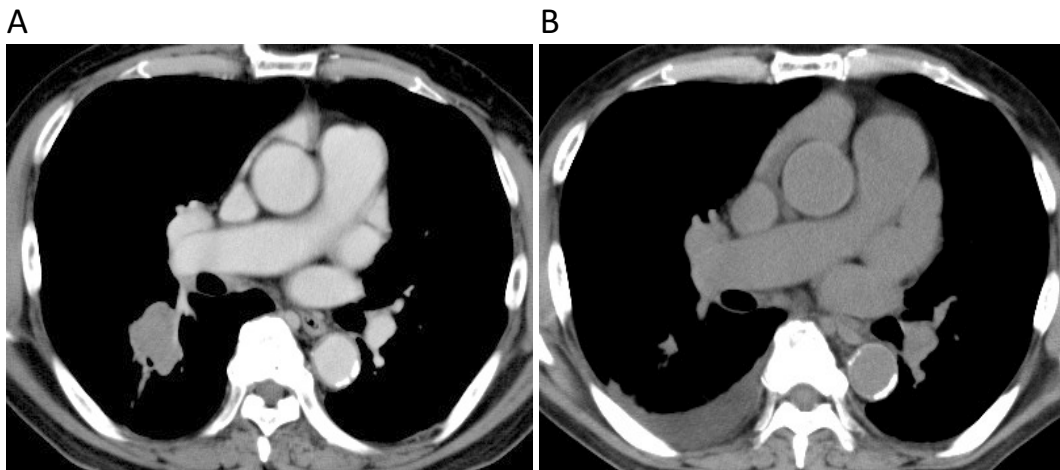


Figure 2. A. Chest CT at the start of osimertinib. B. Chest CT on admission-revealed right pleural effusion and tumor shrinkage.

セミド 20 mg/日にて心負担軽減を試みた。第 2 病日より収縮期血圧が 80 mmHg に低下し、ノルアドレナリンを 0.03 μ から開始した。しかし初期治療に反応性が悪く、第 3 病日より低心機能のため尿排出量が 20 ml/日と利尿がつかず、鬱血に伴い AST が 106 U/l, ALT が 80 U/l, Cre が 2.99 mg/dl に悪化し、冠疾患集中治療室に入室した。フロセミドを 200 mg/日に増量し、心拍数調節のためにランジオロールを 15 mg/h で開始するなど治療を継続し、鬱血は改善した。第 22 病日の LVEF は 20% と改善は認めなかったが、その後鬱血の再燃はなく (Figure 1C) 第 32 病日に退院した。胸部 X 線にて鬱血や心拡大がないことを確認し全身状態が良好であったため、2021 年 9

月より第 1 世代 EGFR-TKI であるゲフィチニブに変更して治療を継続中である。2023 年 2 月時点の LVEF は 70% であり、心不全の再燃や肺癌の進行は認めていない。

考 察

オシメルチニブは未治療の EGFR 遺伝子変異陽性肺癌を対象とした FLAURA 試験において、第 1 世代 EGFR-TKI に対し主要評価項目の無増悪生存期間、副次評価項目の全生存期間について有意な改善を示した。¹ オシメルチニブによる心毒性としては QT 延長がよく知られているが、QT 延長の出現率は 1.3%, grade 3 以上

の発現率は0.1%であった。² 駆出率減少は報告例が少ないとされているが、オシメルチニブによってLVEFが基準値から10%以上の低下もしくは50%以下に低下した割合はFLAURA試験では8例(3.1%)、AURA3試験では14例(5.5%)と報告されている。³

AURA3試験でオシメルチニブの投与中止に至った深刻なLVEF低下患者は2例であり、両者とも心房細動の既往があり、1例で慢性的な左室機能低下の既往があった。最終的なオシメルチニブの使用成績調査におけるQT延長を除く心臓障害関連事象の発現率は2.8%(101/3,578)であり、grade3以上のQT延長を除く心臓障害関連事象の発現率は0.8%(29/3,578、転帰死亡9例)であった。また、オシメルチニブ服用後にLVEFが10%以上減少した患者について解析した結果、過去の心疾患既往がLVEF減少の有意な予測因子であることを示した。⁴ そのため、心疾患既往がある患者は特に注意が必要である。

オシメルチニブとLVEF減少の因果関係は特定されていない。HER2阻害活性が心機能低下に関与すると言われているが、その機序はHER2蛋白が心筋細胞を保護することをHER2阻害剤が阻害するためと考えられている。⁵ オシメルチニブはHER2を阻害することが示唆されているが、他のHER2阻害剤であるラパチニブやHER2阻害活性をもつアファチニブと比べ活性が6~12倍低いとされている。⁶ ただ、オシメルチニブはアファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブといった第1、2世代のEGFR-TKIと比べLVEF減少のオッズ比が6.75と高値となっていた。⁷ オシメルチニブは第1、2世代のEGFR-TKIと比較してLVEF低下を起こしやすいが、その機序におけるHER2との関連は明確ではない。EGFR-TKIによる心毒性発症のメカニズムのひとつとして小胞体(ER)ストレスの悪化が想定されている。ERストレスとは、正常な高次構造に折り畳まれなかった蛋白質がERに蓄積して細胞への悪影響が生じることであるが、心不全の発症・病状進展にも深く関わっていることが知られている。⁸ ただ、EGFR-TKIによる心毒性のメカニズムは未解明な点が多く、今後の研究の進展を待つ必要がある。本症例では、前述の通りオシメルチニブよりLVEFが減少しにくいとされる第1世代EGFR-TKIであるゲフィチニブに変更した。また、アファチニブはHER2阻害活性をもつため選択しなかった。ゲフィチニブに変更後はLVEFの悪化は認めず、ベースラインのLVEFに改善している。

腫瘍循環器領域において、これまで本邦では診療ガイドラインが作成されなかった。そこで日本臨床腫瘍学会と日本腫瘍循環器学会が2023年にガイドラインを作成した。その中で、がん治療関連心機能障害(cancer therapy-related cardiac dysfunction: CTRCD)という概

念が紹介され、「がん薬物療法施行中に心不全症状の有無にかかわらず、左室駆出率値がベースラインよりも10%以上低下しかつ施設基準下限値を下回る状態」と定義されている。⁹ 本症例において、がん薬物療法施行中にLVEFがベースラインより10%以上低下しており、定義に合致する。本ガイドラインにおいて、抗HER2阻害薬であるトラスツズマブやプロテアソーム阻害薬であるカルフィルゾミブ、免疫チェックポイント阻害薬などがCTRCDの原因薬剤として含まれるが、EGFR-TKIは含まれていない。EGFR-TKIにおけるCTRCDは報告症例が少ないと考えられ、今後の症例蓄積が重要である。

まとめ

今回我々は、オシメルチニブ投与中に駆出率低下に伴う心不全を呈した症例に対して、オシメルチニブの中止や強心薬や昇圧薬の使用によって、心不全の病勢制御が可能であった症例を経験した。心疾患の既往がある患者はオシメルチニブ投与により重篤な心血管有害事象を起こしうるため、特に注意が必要であると考えられる。また、オシメルチニブ中止後に心機能が改善した際に、ゲフィチニブなど他のEGFR-TKIへ変更することで治療継続は可能と考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：小暮啓人 [日当・講演料] アストラゼネカ、大鵬薬品工業 [研究費・助成金などの総額] 第24回日本医学会総会記念医学振興基金、MSD、沖昌英 [研究費・助成金などの総額] パレクセルインターナショナル、MSD、ヤンセンファーマ、サノフィ、アストラゼネカ

REFERENCES

- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:113-125.
- アストラゼネカ. タグリッソ使用成績調査 最終報告結果報告. 2019.
- Ewer MS, Tekumalla SH, Walding A, Atuah KN. Cardiac safety of osimertinib: a review of data. *J Clin Oncol*. 2021; 39:328-337.
- Kunimasa K, Oka T, Hara S, Yamada N, Oizumi S, Miyashita Y, et al. Osimertinib is associated with reversible and dose-independent cancer therapy-related cardiac dysfunction. *Lung Cancer*. 2021;153:186-192.
- Panjrath GS, Jain D. Trastuzumab-induced cardiac dysfunction. *Nucl Med Commun*. 2007;28:69-73.
- Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23:2900-2902.
- Waliany S, Zhu H, Wakelee H, Padda SK, Das M, Ramchandran K, et al. Pharmacovigilance analysis of cardiac toxicities associated with targeted therapies for

- metastatic NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16:2029-2039.
8. Okada K, Minamino T, Tsukamoto Y, Liao Y, Tsukamoto O, Takashima S, et al. Prolonged endoplasmic reticulum stress in hypertrophic and failing heart after aortic constriction: possible contribution of endoplasmic reticulum stress to cardiac myocyte apoptosis. *Circulation.* 2004;110:705-712.
 9. 日本臨床腫瘍学会, 日本腫瘍循環器学会, 編集. *Oncocardiology ガイドライン*. 東京: 南江堂; 2023: 23.