

5-FU 投与中に急性心不全を発症した大腸癌の1例

国立病院機構函館病院 消化器科 ○田中一光・早坂秀平
久保公利

【要旨】

症例は60歳代、女性。直腸癌、多発肺転移、肝転移の診断でmFOLFOX6+Bmab療法が開始された。7コース目day3の5-FU投与中に息切れ、胸痛、胸苦が出現し、5-FUによる薬剤性心機能障害が疑われた。5-FUによる心機能障害は稀であり、大腸癌に対する5-FU投与中に急性心不全を来した症例を経験したので報告する。

【キーワード】：5-FU、心毒性、大腸癌

【はじめに】

5-FU(Fluorouracil)は消化管癌を初めとして多くの化学療法に使用される重要な抗がん剤のひとつである。5-FUによる心毒性の発生は稀とされているが、今回我々は、大腸癌に対する5-FU投与中に急性心不全を来した症例を経験したので報告する。

【症例】

60歳代、女性

主訴：血便

現病歴：1ヶ月前からの血便を主訴に当科外来を受診された。

既往歴：肺結核(10歳代)、完全左脚ブロック(X-2年)

生活歴：飲酒なし、喫煙なし、アレルギーなし。

現症：身長 154.3 cm 体重 63.6 kg

体温 37.2 °C 脈拍 78 min 血圧 120/76 mmHg

眼瞼結膜：正常、腹部：平坦、軟、圧痛なし

初診時血液検査所見(表1)：特記すべき所見はなく、トロポニンT <0.05 ng/ml、H-FABP 6.1 ng/ml、BNP 16.8 pg/mlであり、心筋逸脱酵素および心不全マーカーも正常であった。

心電図：心拍数 53/分、洞調律、完全左脚ブロック(図1)

心エコー：EF63%、明らかな壁運動異常や弁膜症は認めない。

胸腹部造影CT：直腸に壁肥厚、肝S4に10mm大低吸収域、両肺に多数の結節影を認めた。

大腸内視鏡：直腸Rsに垂全周性2型病変を認めた。

生検病理診断：Adenocarcinoma (tub1-2)

【診断と経過】

X-1年9月直腸癌、多発肺転移、肝転移の診断で、原発巣狭窄解除目的に腹腔鏡下低位前方切除術した。RA

S変異陽性であった。切除不能進行大腸癌の一次治療として同年10月よりmFOLFOX6+Bmab療法が開始された。6サイクルは大きな有害事象なく経過した。X年1月に7サイクルを開始した。Oxaliplatin、Calcium Levofolinate Hydrate、Bevacizumab、5-FU急速静注は問題なく経過したが、day3の5-FU持続投与中(投与開始40時間頃)に息切れ、胸痛、胸苦が出現した。心電図は完全左脚ブロック以外に明らかな変化は認めなかった(図1)が、心エコーでEF23%の心機能低下を認めた。BNP 169.5 pg/mlであり心不全マーカーの上昇、胸部レントゲンで心拡大、肺門影の増強を認め、急性心不全と思われた。心筋逸脱酵素(CK-MB 7ng/ml、トロポニンT <0.05ng/ml)は上昇なく、急性冠動脈疾患は否定的であり、5-FUによる薬剤性心機能障害が疑われた。化学療法を中止し、ニコランジル等で狭心症および心不全に対する薬剤加療を行い胸部症状は改善した。発症5日目にはEF42%まで心機能は改善した。発症2ヶ月後の待機的な冠動脈造影では、アセチルコリン負荷試験で冠動脈攣縮性狭心症の所見を認めたが、明らかな急性冠動脈狭窄は認めなかった。発症31日目より二次治療としてIrinotecan + Bevacizumabに変更して化学療法を再開し、以後心機能低下なく治療継続している(図2)。

【考察】

5-FUは消化管癌に対し多くの化学療法に使用されるフルオロピリミジン系抗癌剤であり、固形悪性腫瘍の治療において世界で3番目に使用されている¹⁾。5-FUの心毒性は、消化器症状や皮膚症状等と比べて比較的稀とされているが、頻度は1.6%から7.6%と報告されている^{2),3)}。多くは一過性の不整脈や狭心症発作などの可逆的なものであるが、心筋梗塞や心不全など重篤な副作用をきたす場合もある^{3),4)}。

5-FU は主に肝臓で代謝され、代謝産物である F-β-alanine (FBAL) が心毒性に関連するとされており、内皮または平滑筋の機能障害による冠血管攣縮、冠微小血管の機能障害、血小板凝集と血栓症を伴う内皮障害、または心筋細胞への直接作用が報告されているが、心毒性作用のメカニズムは未だ明らかとなっていない^{1), 5)}。

冠動脈疾患の既往およびフルオロピリミジンに対する心毒性の既往がリスク因子とされる⁶⁾。急速静注、静脈内持続静注、肝動脈持続などいずれの投与方法でも心毒性は生じる可能性があるが、持続静注は急速静注に比べてリスクを2~6%増加させると報告されている^{7), 8)}。発症時期に関しては、初回もしくは2サイクル目の投与中もしくは投与直後に発症することが多く報告されているが、アントラサイクリン系薬剤とは異なり、総累積投与量は心毒性の発生率とあまり相関しておらず、それ以降でも発症しうる^{8), 9)}。30 サイクル目の5-FU 投与中に心毒性が発症し心停止に至った報告例もある¹⁰⁾。

5-FU による心毒性が疑われた時は、5-FU の投与中止が原則である。一般的に症状は一過性のものであることが多いが、硝酸塩やカルシウム拮抗薬といった狭心症、心不全に対する治療で症状軽減することも経験される。また、筋逸脱酵素の上昇や虚血性心電図変化を伴う場合は、急性冠症候群が疑われるため冠動脈造影による評価が必要となる。以前の5-FU 投与で胸部症状を経験した患者に再投与した場合、90%の患者が再び胸痛を自覚し、最大で13%の患者が再投与後に死亡している¹¹⁾。一度5-FU による心毒性が確認された症例に再導入を試みることは慎重になる必要がある^{1), 11)}。

TS-1 およびカペシタピンは5-FU に代謝されるプロドラッグの経口フルオロピリミジン系抗癌剤であり、CAPOX 療法はFOLFOX 療法と比較すると、悪性腫瘍の治療において同様の効果を示すが、心毒性も生じることが報告されており、投与には細心の注意を払う必要がある^{12), 13)}。本症例においては2次治療(IRIS+Bmab 療法)として化学療法を再開したが、TS-1 は心毒性のリスクが高いと判断して休薬とし、心機能悪化なく治療継続できている。

大腸癌に対する5-FU 投与中に急性心不全を来した症例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

【参考文献】

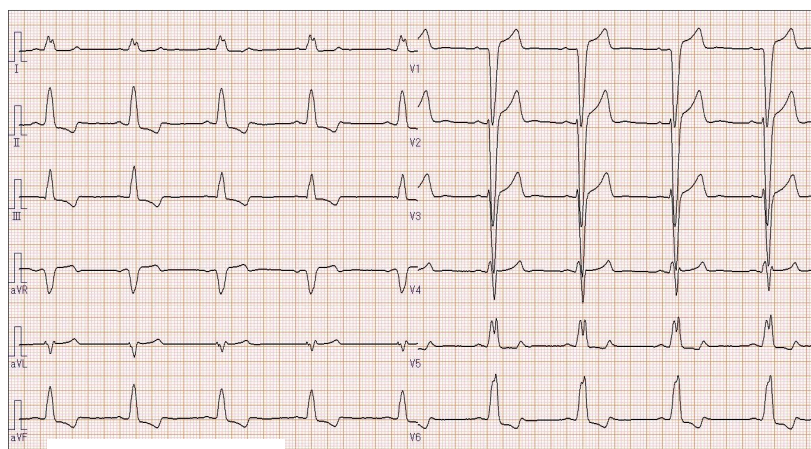
- 1) Sara, J. D., Kaur, J., Khodadadi, R., et al. 5-Fluorouracil and cardiotoxicity: A review. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 2018; 10: 1-18.
- 2) Anand, A. J. Fluorouracil cardiotoxicity. *A*

- nnals of Pharmacotherapy*, 1994; 28(3), 374.
- 3) M de Fornii, M C Malet-Martino, P Jaillais, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *Clin Oncol*, 1992; 10(11):1795-1801.
- 4) Sorrentino M. F., Kim, J., Foderaro A. et al. 5-Fluorouracil induced cardiotoxicity: Review of the literature. *Cardiology Journal*, 2012; 19(5): 453-458.
- 5) Cai Yuan, Hiral Parekh, Carmen Allegra, et al. Starr 5-FU induced cardiotoxicity: case series and review of the literature. *Cardio-Oncology*, 2019; 5: 13
- 6) Schober, C., Papageorgiou, E., Harstrick, A., et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil in combination with folinic acid in patients with gastrointestinal cancer. *Cancer*, 1993; 72(7): 2242-2247.
- 7) Kosmas, C., Kallistratos, M. S., Kopertides, P., et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: A prospective study. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2008; 134(1): 75-82.
- 8) John D Allison, Toug Tanavin, Yang Yang, et al. Various Manifestations of 5-Fluorouracil Cardiotoxicity: A Multicenter Case Series and Review of Literature. *Cardiovasc Toxicol*, 2020; 20(4): 437-442.
- 9) Meyer C. C., Calis K. A., Burke L. B., et al. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy*, 1997; 17(4): 729-736.
- 10) 西川幸喜, 小北直宏, 輿水修一, 他. Fluorouracil (5-FU) によると考えられた心停止症例の検討. *蘇生*. 1994; 12: 93-94
- 11) Saif M. W., Shah, M. M., Shah A. R. Fluoropyrimidine-associated cardio cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf*, 2009; 8(2): 191-202.
- 12) Frickhofen, N., Beck, F. J., Jung, B., et al. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Annals of Oncology*, 2002; 13(5): 797-801.
- 13) Muhammad Wasif Saif. Alternative Treatment Options in Patients with Colorectal Cancer Who Encounter Fluoropyrimidine-Induced Card

表1 初診時血液検査所見

血算			生化学					
WBC	5.8	$\times 10^3/\mu l$	TP	7.4	mg/dl	Na	140	mEq/l
RBC	450	$\times 10^4/\mu l$	Alb	3.4	g/dl	K	4.3	mEq/l
Hb	12.9	g/dl	T-Bil	0.71	mg/dl	Cl	103	mEq/l
Ht	29.7	%	AST	18	IU/l	CRP	6.6	mg/dl
Plt	29.3	$\times 10^3/\mu l$	ALT	30	IU/l	Troponin T	<0.05	ng/ml
			LDH	211	IU/l	H-FABP	6.1	ng/ml
			ALP	64	IU/l	BNP	16.8	pg/ml
			γ GTP	27	IU/l	CEA	21.7	ng/ml
			CPK	173	U/l	CA19-9	21.2	U/ml
			BUN	18.8	mg/dl			
			Cr	0.69	mg/dl			

図1 心電図
症状出現前



症状出現時

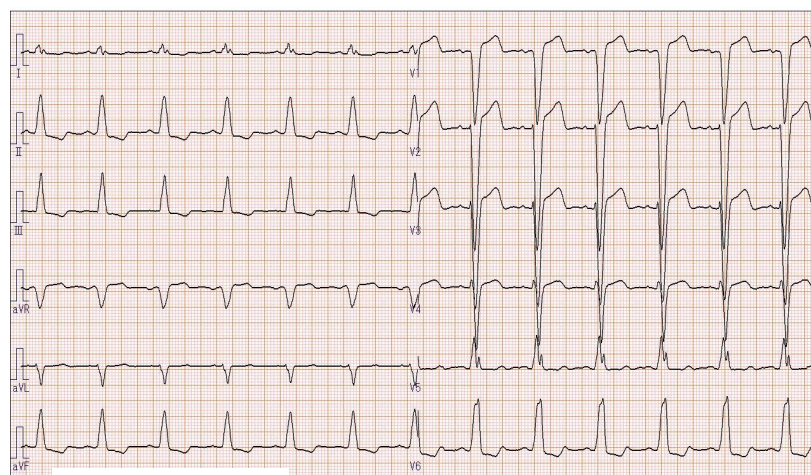


図2

