

症例報告

チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosin kinase inhibitor; TKI) を
内服中に脳梗塞を繰り返した 1 例

中屋 亮彦^{1)*} 蛭谷 征弘¹⁾ 門前 達哉¹⁾
長野 拓郎²⁾ 齋藤 太²⁾ 矢尾板裕之²⁾

要旨：症例は、喫煙歴、高血圧症、糖尿病、脂質異常症のいずれもない 76 歳の男性。2010 年に慢性骨髄性白血病に対しニロチニブの内服を開始した。2017 年 9 月に右不全片麻痺が出現し、左中大脳動脈境界領域の新規脳梗塞と両側の頸部内頸動脈の狭窄を認めた。ニロチニブをボスチニブへ変更し、クロピドグレルの内服を開始した。12 月に同部位に脳梗塞を再発し、両側の内頸動脈は更に狭窄しており血管内治療を要した。近年、チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosin kinase inhibitor; TKI) 内服中に重度の動脈狭窄を呈し脳梗塞を発症したとの報告が散見される。TKI の内服歴がある患者が脳梗塞を発症した場合は血管イベントリスクが乏しくても、画像検査による慎重な経過観察を行う必要があると考えた。

(臨床神経 2019;59:418-424)

Key words：ニロチニブ、脳梗塞、頸動脈狭窄、頸動脈ステント、チロシンキナーゼ阻害薬

はじめに

ニロチニブは 2009 年に慢性骨髄性白血病の治療薬として発売されたチロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosin kinase inhibitor; TKI) で、BCR-ABL 蛋白に結合し、その活性を抑制することで白血病細胞の増殖を抑える分子標的薬である¹⁾。日本血液学会の造血器腫瘍診療ガイドライン (2018 年版) では、初発の慢性骨髄性白血病の慢性期にはイマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブの内服を推奨し、同 3 剤の治療が有効でなければボスチニブの選択が可能としている²⁾。TKI の中でニロチニブは動脈閉塞性疾患の有害事象が多いことが知られているが、その発症機序は不明な点が多い。

今回我々は、TKI 内服中に月単位で動脈狭窄が進行して脳梗塞を繰り返し、血管内治療を要した症例を経験した。動脈狭窄の成因について TKI との関連を考察しながらここに提示する。

症 例

症例：76 歳、男性

主訴：右上肢脱力

既往歴：高血圧症、糖尿病、脂質異常症、心疾患いずれの既往もない。喫煙歴はない。

家族歴：特記事項はない。

内服薬：ボスチニブ 300 mg/日、クロピドグレル 75 mg/日。

現病歴：2009 年に近医で慢性骨髄性白血病と診断され、イマチニブの内服を開始した。イマチニブの副作用と考えられる皮疹が出現したため、イマチニブの内服を中止し、2010 年からニロチニブ 800 mg/日の内服を開始した。

2017 年 3 月に右顔面麻痺を主訴に当科を受診した。末梢性右顔面神経麻痺を認め、精査目的に行った頭頸部 MRI/MRA では、右放線冠に無症候性の新規脳梗塞と、頭蓋内に軽度から中等度の動脈硬化性変化を疑う所見があった (Fig. 1A~C)。頸動脈の描出はおおむね良好であった (Fig. 2A)。最終的に Bell 麻痺と診断し、内服加療とリハビリテーションで右顔面麻痺は改善した。2017 年 9 月に右不全片麻痺が出現し、頭頸部 MRI/MRA で左中大脳動脈境界領域に新規の脳梗塞と (Fig. 1D~F)、両側の内頸動脈の描出不良を認めた (Fig. 2B)。脳梗塞の発症にニロチニブが関連している可能性を疑い、ニロチニブの処方中止し、クロピドグレル 75 mg/日の処方を開始した。退院時、右上下肢の麻痺はわずかに残存した。退院後は近医血液内科にて、ボスチニブ 300 mg/日の処方を開始された。2017 年 12 月に右不全片麻痺が増悪し、当科を受診した。

入院時現症：体温 36.0°C、血圧 160/80 mmHg、脈拍 66 回/分・整であった。一般身体所見に異常はなかった。

神経学的所見：意識は清明、脳神経領域は右顔面に軽度の

*Corresponding author: SUBARU 健康保険組合太田記念病院脳神経内科 [〒 373-8585 群馬県太田市大島町 455-1]

¹⁾ SUBARU 健康保険組合太田記念病院脳神経内科

²⁾ SUBARU 健康保険組合太田記念病院脳神経外科

(Received September 6, 2018; Accepted April 20, 2019; Published online in J-STAGE on June 27, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology.001222

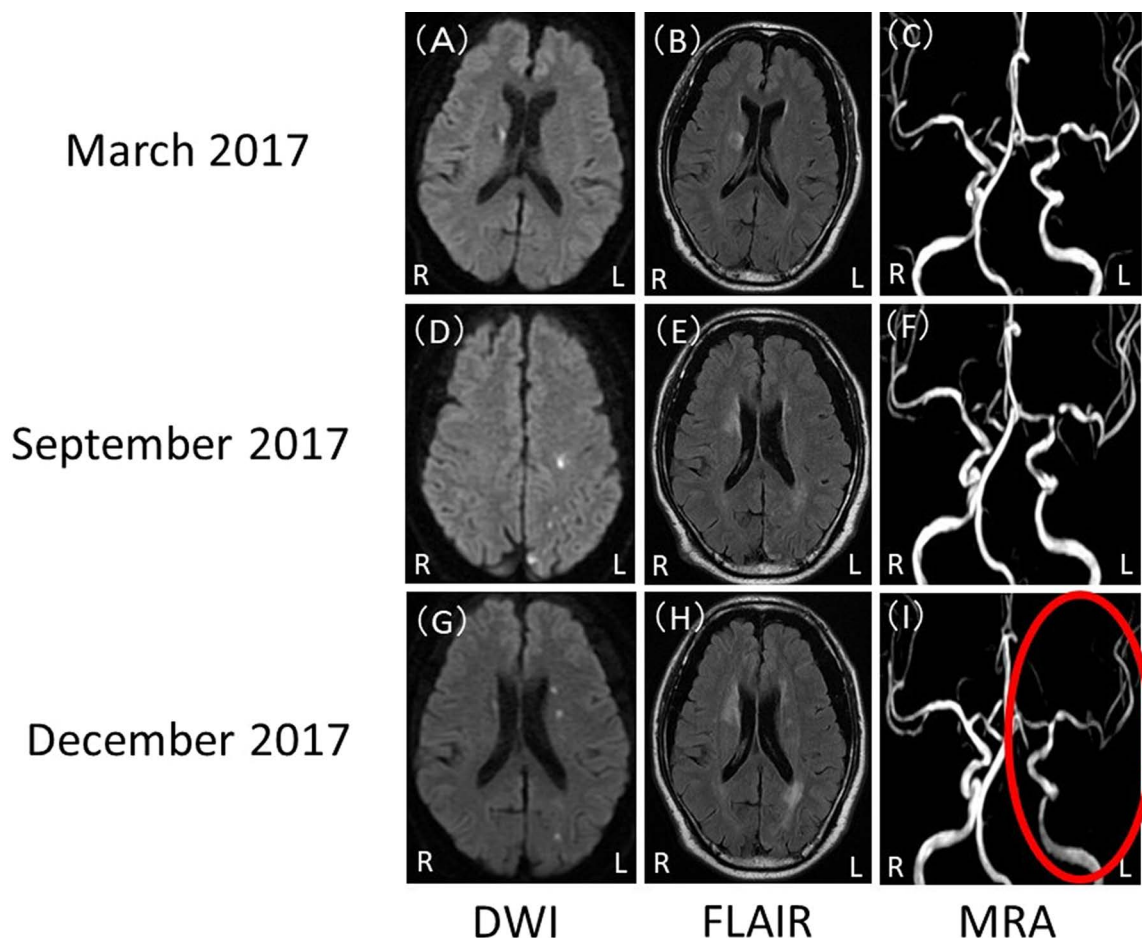


Fig. 1 Brain MRI and MRA in March, September, and December in 2017.

When peripheral facial palsy occurred in March 2017, MR DWI (A) and FLAIR image (B) showed asymptomatic cerebral infarction. Brain MRA (C) showed mild to moderate artery stenosis in the left M1 proximal, left posterior cerebral artery, and right middle cerebral artery inferior trunk. When right hemiparesis occurred in September 2017, DWI (D) and FLAIR image (E) showed symptomatic cerebral infarction with no obvious change in brain MRA (F) in contrast to that in March 2017. Nilotinib was switched to bosutinib, and clopidogrel 75 mg/day was started. When right hemiparesis occurred in December 2017, DWI (G) and FLAIR image (H) showed symptomatic cerebral infarction with no obvious change in brain MRA (I) in contrast to that in March 2017.

触覚低下と異常感覚あるほか異常所見なく、運動系は右上下肢に軽度の不全麻痺を認めた。感覚系は右上下肢に軽度の感覚鈍麻を認めた。四肢の腱反射は正常で、病的反射は認めなかった。自律神経は明らかな異常はなかった。入院時のNIHSSは5点であった。

検査所見：血液学的検査は、血算は正常で、凝固はAPTT 24.1 sec, PT-INR 0.94, D-dimmer 0.6 $\mu\text{g/ml}$ で基準値内であった。血液生化学検査はLDL-C 134 mg/dl , HDL-C 49 mg/dl , TG 109 mg/dl , 血糖 92 mg/dl , HbA1c 5.6%, VitB12 1,020 pg/ml , 葉酸 9.1 ng/ml , ホモシステイン 9.0 nmol/ml で、内分泌学的検査はTSH 0.83 $\mu\text{IU/ml}$, FT4 1.18 ng/dl , BNP 26.9 pg/ml で基準値内であった。免疫系は抗核抗体 40 倍, 可溶性 IL-2 受容体 578 U/ml , IgG 1,731 mg/dl で軽度高値であったが、ほかIgM 68 mg/dl , IgA 226 mg/dl , CRP 0.08 mg/dl , PR3-ANCA 1.0 IU/ml 未満, MPO-ANCA 1.0 IU/ml 未満, 抗 SS-A 抗体 1.0 U/ml 未満,

抗 SS-B 抗体 1.0 U/ml 未満, 腫瘍マーカーはCEA 2.5 ng/ml , CA19-9 9.1 U/ml で、基準値内であった。心電図は洞調律で、不整脈やST-T変化はなかった。胸部単純レントゲン写真で心拡大はなかった。経胸壁心エコー検査は駆出率 73.6%で、軽度の僧帽弁閉鎖不全症があり、心内血栓はなかった。頸動脈超音波検査は、左側の内頸動脈は全周性の血管壁肥厚があり、両側の内頸動脈はともに等輝度エコーのプラークにより血管内腔は狭窄していた (Fig. 3A~F)。狭窄部のPSV (peak systolic flow velocity)は、右で293.8 cm/sec , 左で184.6 cm/sec であった。頭部MRIはDWIで左中大脳動脈境界領域に高信号を認めた (Fig. 1G, H)。頭部MRAは、2017年3月、9月に比べ左の内頸動脈の描出は不良となった (Fig. 1I)。頭部MRAは2017年3月、9月に比べ両側の内頸動脈の描出がさらに不良となった (Fig. 2)。脳血管造影検査では両側の頸部内頸動脈にNASCET右72%, 左84%の高度狭窄を認めた (Fig. 4A)。脳

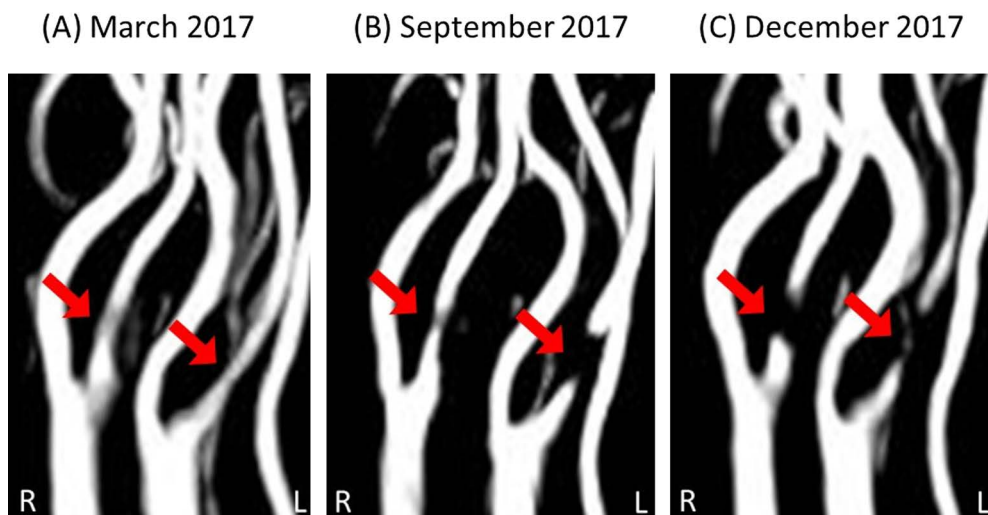


Fig. 2 Cervical MRA in March, September, and December 2017.

Cervical MRA in March 2017 (A) revealed a mild bilateral internal carotid artery (ICA) stenosis. However, cervical MRA in September 2017 (B) revealed a rapidly progressing severe left ICA stenosis when border-zone cerebral infarction in the left hemisphere occurred. Nilotinib was switched to bosutinib, and clopidogrel 75 mg/day was started. Cervical MRA in December 2017 (C) showed a more progressed, severe bilateral ICA stenosis when the border-zone cerebral infarction in left hemisphere recurred.

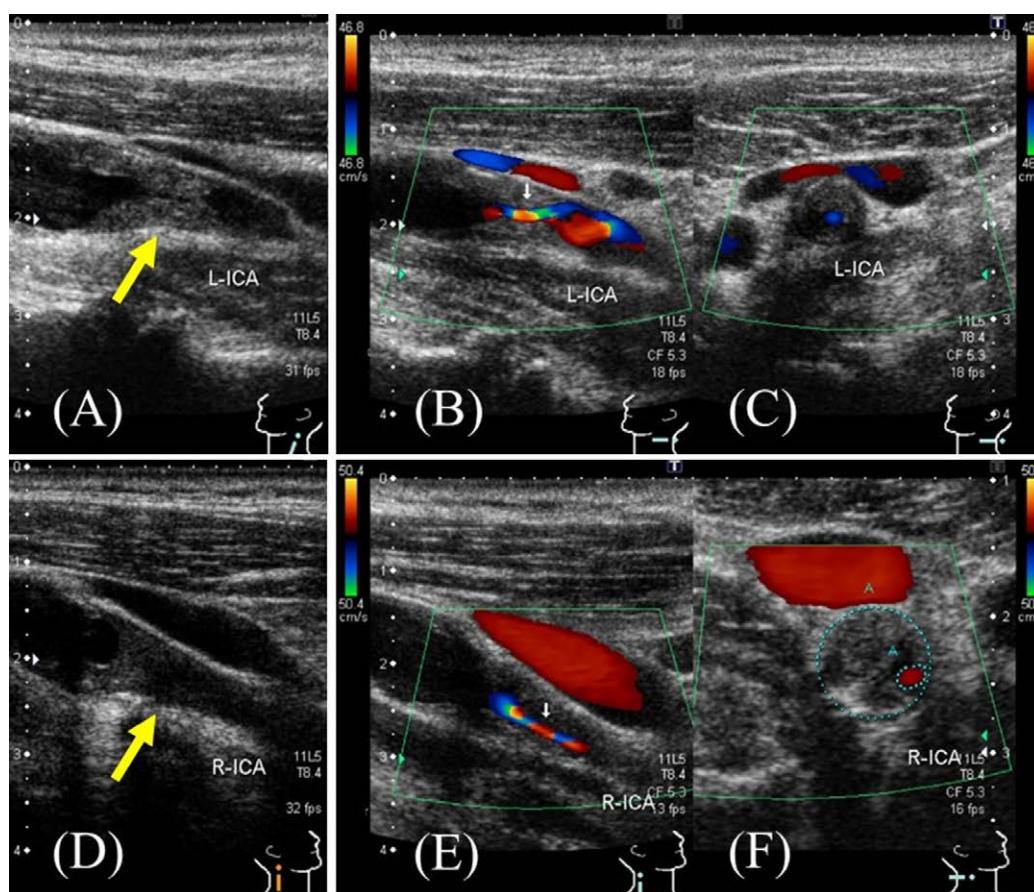


Fig. 3 Carotid ultrasound of bilateral internal carotid artery in December 2017.

Internal carotid artery on a longitudinal scan (left; A and B, right; D and E) and transverse scan (left; C, right; F). The plaque showed iso-intense and concentrically narrowed ICA on both sides. Color-mode ultrasound revealed a severe stenosis of the lumen. Peak systolic velocity (PSV) flow: right, 293.8 cm/sec and left, 184.6 cm/sec.

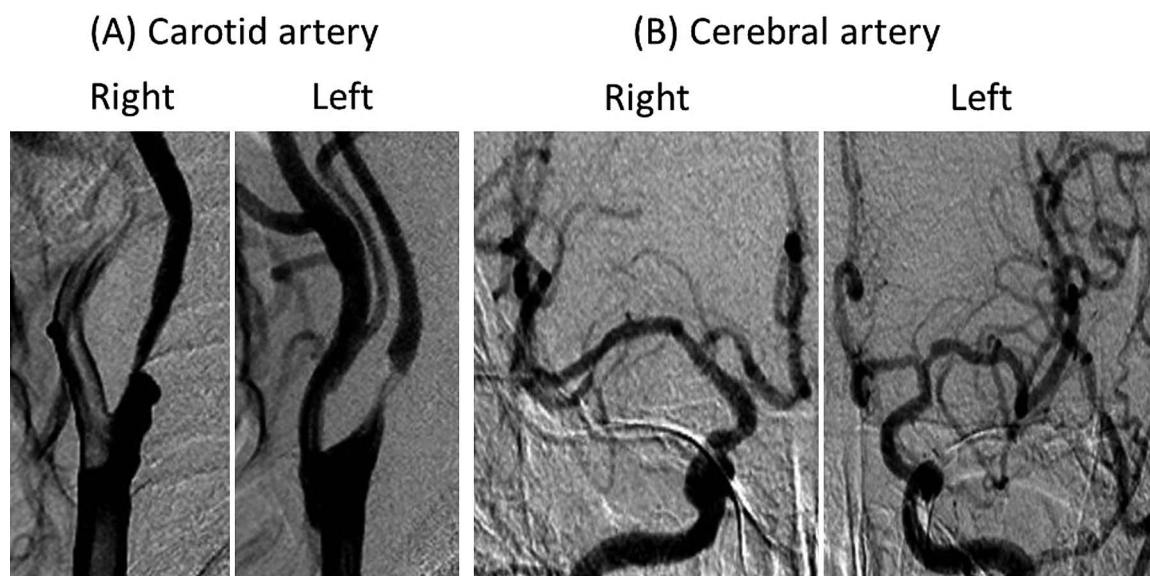


Fig. 4 Cervical and cerebral angiogram in December 2017.

(A) Cervical angiogram demonstrated bilateral internal carotid artery stenosis (NASCET; right, 72% and left, 84%). (B) Cerebral angiogram demonstrated mild to moderate focal stenosis consistent with MR angiogram.

主幹動脈は左中大脳動脈 M1 起始部、左後大脳動脈、右中大脳動脈 inferior trunk に軽度から中等度の狭窄を認めた (Fig. 4B)。同時に冠動脈造影検査を行ったが、有意な狭窄を認めなかった。大腿動脈の 3D-CTA では明らかな動脈狭窄所見を認めなかった。

入院後経過：クロピドグレル 75 mg/日に、バイアスピリン 100 mg/日の処方を追加して退院とした。退院時は軽度の右上下肢麻痺が残存した。2018 年 2 月に左の症候性内頸動脈狭窄症に対して頸動脈ステント留置術を行った。ステントの拡張は良好であり、術後は脳梗塞の再発なく経過した。同月の下旬から手足の浮腫と落屑が出現した。皮疹が露出部に一致していたことから皮膚科で光線過敏型薬疹と診断され、被偽薬のクロピドグレルの内服を中止した。シロスタゾール 200 mg/日の内服を開始し、その後に皮疹と浮腫は改善した。2018 年 6 月下旬に無症候性の右内頸動脈狭窄症に対して頸動脈ステント留置術を行った。ステントの拡張は良好であり、同時に、左の内頸動脈に再狭窄がないことを確認した (Fig. 5)。

考 察

2011 年に Aichberger らは、ニロチニブを内服した後で閉塞性動脈硬化症を発症した症例を報告して、ニロチニブとの関連を疑った³⁾。その後、ニロチニブと脳梗塞との関連を指摘する報告が散見されるようになった^{4)~6)}。ニロチニブ内服患者が高頻度に血管イベントを発症することは、すでに多くの観察研究で明らかとなっている⁷⁾⁸⁾。

ニロチニブ内服中に血管イベントを発症する頻度は、数～30%程度との報告がある⁹⁾¹⁰⁾。ニロチニブ内服中の血管イベ

Post bilateral carotid artery stenting



Fig. 5 Cervical angiogram after cervical artery stenting. Cervical angiogram in June 2018 demonstrated no residual artery stenosis.

ントのリスク因子は年齢、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、喫煙歴のほか、ニロチニブ内服期間、イマチニブによる治療歴などが示唆されている¹¹⁾¹²⁾。

ニロチニブの分子薬理学的特徴として、前述の BCR-ABL 蛋白だけでなく、discoidin domain receptor (DDR)-1/2, PDGFR (platelet derived growth factor receptor), KIT (KIT proto-oncogene,

receptor tyrosine kinase) など多様なキナーゼと結合することが知られている¹³⁾¹⁴⁾。平滑筋細胞の DDR-1/2 を過剰発現させた培養系では、コラーゲン産生は減少する¹⁵⁾。一方でマウスにおいて、血管壁細胞の DDR-1 を欠損させると血管壁のコラーゲン産生は増加し¹⁶⁾、マクロファージの DDR-1 を欠損させるとプラーク内に浸潤するマクロファージの数は制限される¹⁷⁾。このため、ニロチニブが DDR-1/2 に結合してその機能を抑制すると、脂質成分に乏しく、コラーゲン線維に富んだプラークを有する動脈狭窄が進行する可能性がある。また、ニロチニブは tPA (tissue plasminogen activator) やヘパリンなどを含有する肥満細胞の機能に関連する KIT を阻害して、血栓傾向となり、血管イベントを起こす可能性がある³⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。なお、ボスチニブは薬理的には PDGFR や KIT に対してはほとんど阻害作用を有しておらず²⁰⁾、DDR-1 に対しては特異的な阻害作用を有することは証明されていない²¹⁾。

ニロチニブが発症に関与したと考えられる動脈閉塞性疾患患者の血管病理所見は過去に報告がないが、イマチニブ内服中に両側手指の壊死性潰瘍を発症した透析患者の血管病理所見は既報がある²²⁾。内科的治療に反応せず手指切断となったが、切断部の血管病理所見は、血管内膜の線維性肥厚は厚く血管内腔は狭小化しており、同部位にはごく軽度の炎症細胞浸潤と毛細血管新生を認めた。腎不全のためイマチニブの血中濃度が高くなっていた可能性があったことや、イマチニブも DDR-1 に結合することから²³⁾、イマチニブによってニロチニブと同様の動脈狭窄が起きた可能性があった。

本症例における月単位での急速な動脈狭窄の進行は頸部内頸動脈のみに認め、冠動脈や大腿動脈には動脈狭窄所見を認めなかった。一般に頸部内頸動脈はずり応力による血管内皮障害が生じやすいことが知られているため²⁴⁾、軽度の動脈硬化を背景として、ずり応力によって急速に動脈硬化症が進行する可能性がある。一方で本症例の血管狭窄部のエコー所見は、同心円状の等輝度エコー像で、典型的なアテローム性動脈硬化症のエコー所見とは異なっていた。血管内治療を選択したため血管病理所見は得られなかったが、TKI が動脈狭窄の進行に関与した可能性を疑った。

TKI 内服中の動脈閉塞性疾患の発症頻度はイマチニブ 0.1/100 人年、ニロチニブ 2.8/100 人年、ボスチニブ 0.4/100 人年とされ、TKI 非内服群が 0.8/100 人年であることに對しニロチニブによる発症頻度は特に多い⁷⁾。また、ニロチニブ内服中に症候性の頭頸部の動脈狭窄症を発症した症例において、ニロチニブ内服を中止してステント留置術を行った症例では良好な予後を得たが⁴⁾、ニロチニブの内服を中止しなかった症例ではステント留置術から 1 ヶ月後にステント狭窄を呈したとの報告がある²⁵⁾。本症例はニロチニブをボスチニブへ変更後も動脈狭窄が進行したため、ニロチニブだけではなく、ボスチニブによる影響も完全には否定できない。また、イマチニブ内服歴があることも先述した既報¹²⁾では血管イベントリスクになり得る。

本症例はニロチニブの内服後 7 年間を経て脳梗塞を発症した。ニロチニブの内服開始から血管イベント発生までの期間

は、小規模の観察研究では 30~50 ヶ月を中央値とする報告が多いが²⁶⁾²⁷⁾、症例報告においては 8 ヶ月から 7 年間程度までの報告がある⁵⁾。どのような因子が、血管イベント発生までの期間に関与するかは明らかになっていない。また、本症例と同様の症例において、血管病理所見が通常のアテローム性動脈硬化症とどの様に異なっているかを検証する必要がある。今後の課題である。

ニロチニブなどの TKI 内服歴がある患者が脳梗塞を発症した場合には、本症例のごとく血管イベントリスクが乏しくても、画像検査による慎重な経過観察を行う必要があると考えた。

本報告の要旨は、第 225 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本文考察および画像所見についてご助言を頂いた一般社団法人広南会広南病院脳血管内科の板橋亮先生に深く御礼を申し上げます。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 木村晋也. トピックス III. 診断と治療 4. 慢性骨髄性白血病の診断と治療. 日内会誌 2013;102:1712-1719.
- 2) 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版. 東京：金原出版；2018.
- 3) Aichberger KJ, Herndlhofer S, Scherthner GH, et al. Progressive peripheral arterial occlusive disease and other vascular events during nilotinib therapy in CML. *Am J Hematol* 2011;86:533-539.
- 4) Ozaki T, Nakamura H, Izutsu N, et al. Intracranial stenting for nilotinib treatment-associated cerebrovascular stenosis in chronic myeloid leukemia. *Interv Neuroradiol* 2017;23:527-530.
- 5) Gómez-Galván JB, Borrego S, Tovar N, et al. Nilotinib as a risk factor for ischaemic stroke: A series of three cases. *Neurologia* 2017;32:411-413.
- 6) Coon EA, Zalewski NL, Hoffman EM, et al. Nilotinib treatment-associated cerebrovascular disease and stroke. *Am J Hematol* 2013;88:534-535.
- 7) Chai-Adisaksoha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2016;57:1300-1310.
- 8) Valent P, Hadzijusufovic E, Scherthner GH, et al. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. *Blood* 2015;125:901-906.
- 9) Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Cortes J. Nilotinib-associated vascular events. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:337-340.
- 10) Hadzijusufovic E, Karin A, Kilian H, et al. Nilotinib exerts direct pro-atherogenic and anti-angiogenic effects on vascular endothelial cells: a potential explanation for drug-induced vasculopathy in CML. *Blood* 2013;122:257.
- 11) Breccia M, Molica M, Zacheo I, et al. Application of systematic coronary risk evaluation chart to identify chronic myeloid leukemia patients at risk of cardiovascular diseases during

- nilotinib treatment. *Ann Hematol* 2015;94:393-397.
- 12) Valent P. Severe adverse events associated with the use of second-line BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. *Haematologica* 2011; 96:1395-1397.
 - 13) Manley PW, Drueckes P, Fendrich G, et al. Extended kinase profile and properties of the protein kinase inhibitor nilotinib. *Biochim Biophys Acta* 2010;1804:445-453.
 - 14) Rix U, Hantschel O, Dürnberger G, et al. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood* 2007;110:4055-4063.
 - 15) Ferri N, Carragher NO, Raines EW. Role of discoidin domain receptors 1 and 2 in human smooth muscle cell-mediated collagen remodeling: potential implications in atherosclerosis and lymphangiomyomatosis. *Am J Pathol* 2004;164:1575-1585.
 - 16) Franco C, Ahmad PJ, Hou G, et al. Increased cell and matrix accumulation during atherogenesis in mice with vessel wall-specific deletion of discoidin domain receptor 1. *Circ Res* 2010; 106:1775-1783.
 - 17) Franco C, Britto K, Wong E, et al. Discoidin domain receptor 1 on bone marrow-derived cells promotes macrophage accumulation during atherogenesis. *Circ Res* 2009;105:1141-1148.
 - 18) Valent P, Baghestanian M, Bankl HC, et al. New aspects in thrombosis research: possible role of mast cells as profibrinolytic and antithrombotic cells. *Thromb Haemost* 2002;87:786-790.
 - 19) Kitamura Y, Tsujimura T, Jippo T, et al. Regulation of development, survival and neoplastic growth of mast cells through the c-kit receptor. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:54-56.
 - 20) 田原 誠, 柴田 篤, 桂 紳矢. ボスチニブ水和物 (ボシユリフ®錠 100 mg) の薬理学的特徴および臨床試験成績. *日薬理誌* 2016;147:311-318.
 - 21) Remsing Rix LL, Rix U, Colinge J, et al. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2009;23:477-485.
 - 22) Kotoko Y, Hayato M, Tetsuya Y, et al. A case of severe digital vasculopathy during imatinib therapy in a hemodialysis patient with chronic myeloid leukemia. *透析学会誌* 2016;49:553-558.
 - 23) Bantscheff M, Eberhard D, Abraham Y, et al. Quantitative chemical proteomics reveals mechanisms of action of clinical ABL kinase inhibitors. *Nat Biotechnol* 2007;25:1035-1044.
 - 24) Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985;5:293-302.
 - 25) Chen CJ, Sorace BJ, Shakeri A, et al. Tyrosine kinase inhibitor induced rapidly progressive vasculopathy after intracranial stent placement. *J Neurointerv Surg* 2018;10:e28.
 - 26) Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia* 2013; 27:1310-1315.
 - 27) Rattanathammethee T, Tantiworawit A, Rattaritramrong E, et al. Peripheral artery occlusive disease among patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors: a cross-sectional case-control study. *Clin Med Insights Cardiol* 2017;11:1179546817747258.

Abstract

**A case of recurrent cerebral infarction during treatment
with oral tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia**

Akihiko Nakaya, M.D.¹⁾, Masahiro Ebitani, M.D.¹⁾, Tatsuya Monzen, M.D.¹⁾,
Takuro Nagno, M.D.²⁾, Futoshi Saito, M.D.²⁾ and Yukihiro Yaoita, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Subaru Health Insurance Society Ota Memorial Hospital

²⁾Department of Neurosurgery, Subaru Health Insurance Society Ota Memorial Hospital

A 76-year-old man, diagnosed with chronic myeloid leukemia in 2010, had been on nilotinib for 7 years. He presented with right hemiparesis in September 2017. He had no history of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, heart disease, or smoking. Brain MRI revealed a border-zone infarction of the left cerebral hemisphere and a rapidly progressing severe left internal carotid artery (ICA) stenosis. He was initiated on clopidogrel and bosutinib instead of nilotinib. He presented with right hemiparesis once again in December 2017. Brain MRI revealed the border-zone infarction of the left cerebral hemisphere and a more progressed, severe bilateral ICA stenosis. A carotid ultrasound demonstrated iso-intense and concentrically narrowed ICA on both sides. Carotid artery stenting of the left ICA was performed in February 2018, and clopidogrel was replaced by cilostazol to provide a drug-induced rush. Carotid artery stenting of the right ICA was performed in June 2018 and cervical angiogram demonstrated that there were no residual artery stenoses in the bilateral stent. In recent years, several case reports suggest that tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are associated with progressive artery stenosis and cause cerebral infarction. Brain imaging tests should be conducted to evaluate arterial stenosis progression for patients with a history of taking TKI when an arterial vascular event occurs.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:418-424)

Key words: nilotinib, cerebral infarction, carotid artery stenosis, carotid artery stenting, tyrosin kinase inhibitor
