HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	分子標的薬であるエベロリムスの関与が疑われた 抜歯１か月後に生じた後出血の１例
Author(s)	格口, 渉; 鈴木, 豊典; 藤田, 温志 他
Citation	北海道歯学雑誌, 35(1), 42-47
Issue Date	2014-09
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57098
Type	journal article
File Information	35-01-6kakuguchi.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

北海道歯誌　35：42-47，2014.

症例報告

分子標的薬であるエベロリムスの関与が疑われた抜歯１か月後に生じた後出血の１例

格口　　渉　　鈴木　豊典　　藤田　温志　　松田　光平

抄　録：エベロリムスは，哺乳類ラパマイシン標的タンパク（mTOR）を標的とする分子標的薬である．mTORはがん細胞およびＴ細胞などの正常細胞の細胞増殖や血管新生に関わっているため，エベロリムスは抗癌剤や免疫抑制剤として使用されている．一方で，血管新生阻害作用や細胞増殖抑制作用は，創傷治癒不全や術後出血を引き起こす．症例は74歳男性で，左側腎細胞癌および肺多発転移でスニチニブを内服していた．スニチニブ内服休薬後，近歯科医院にて右側下顎犬歯・小臼歯を抜歯された．抜歯22日後，エベロリムス内服を開始した．抜歯31日後，食事後に右側下顎犬歯・小臼歯部から出血を認め，近歯科医院では止血ができなかったため，当科を紹介され受診した．当科初診時，口腔内は凝血塊で充満しており，同部から静脈性の出血を認めた．抜歯窩を掻爬し，止血処置を行った．抜歯窩の治癒が悪かったため，止血処置５日後エベロリムス内服を休薬し，止血処置33日後抜歯窩が上皮化したことを確認し終診とした．エベロリムス使用者に対する外科処置では，創傷治癒不全による突然の術後出血が起こる可能性があり，上皮化が得られるまでは，注意深く経過観察することが必要と思われた．

キーワード：エベロリムス，抜歯後出血，哺乳類ラパマイシン標的タンパク（mTOR），血管内皮増殖因子（VEGF），血管新生阻害

緒　　言

エベロリムスは，連日投与する内服薬で，哺乳類ラパマイシン標的タンパク（mammalian target of rapamycin：以下mTOR）を標的とする分子標的薬である[1,2]．mTORはがんにおける細胞増殖および血管新生，ならびに免疫などに重要な役割を有しており，mTOR阻害薬はがん治療および移植後の拒絶反応抑制に使用されている．一方で，細胞増殖および血管新生の阻害は，創傷治癒に影響を及ぼし，創哆開，出血，創傷治癒遅延などの創傷治癒不全[3-5]を生じるため，外科処置の際は注意を要する．

われわれは，エベロリムスの関与が疑われた抜歯１か月後に生じた後出血の症例を経験したので報告する．

症　　例

患　者：74歳，男性．

初　診：2012年５月．

主　訴：右側下顎犬歯・第一小臼歯相当部からの出血．

既往歴：左側腎細胞癌（淡明細胞型）（肺転移，椎体転移，肝転移および腹腔内多発リンパ節転移），高血圧．2011年８月下旬，某大学病院にて，左側腎細胞癌および肺転移の診断で，左側腎臓摘出術を施行した．術後，近病院泌尿器科に転院し，９月下旬から腎細胞癌に対する分子標的薬であるスニチニブ25mg/日内服を開始した．10月下旬，義歯性の歯肉潰瘍を認めたため，31日間スニチニブ内服を休薬し，歯肉潰瘍が治癒した後，内服を再開した．2012年２月中旬，Th10L1の椎体に転移を認めたため，２月下旬にゾレドロン酸を投与し，同部に放射線治療を行った．４月下旬，第２回目のゾレドロン酸を投与した．口内炎が増悪したため，2012年３月中旬からスニチニブ内服を休薬していたが，５月初旬，肺転移の増悪，椎体転移増悪，肝転移および腹腔内多発リンパ節転移を認めたため，休薬中のスニチニブ内服からエベロリムス10mg/日内服に変更し，開始した．

内服薬：エベロリムス10mg/日，ロキソプロフェンナトリウム水和物180mg/日，トラマドール塩酸塩100mg/日，オキシコドン塩酸塩水和物10mg/日，プロクロルペラジン10mg/日，レパピミド300mg/日，酸化マグネシウム990mg/日およびエナラプリルマレイン酸塩５mg/日．

〒090-0836 北見市東三輪２丁目54－８
医療法人耳鼻咽喉科麻生北見病院歯科口腔外科（主任：鈴木豊典 部長）

現病歴：右側下顎犬歯・第一小臼歯の動揺を主訴に，近歯科医院を受診した．2012年４月中旬（スニチニブ休薬27日目），同院にて辺縁性歯周炎の診断で，右側下顎犬歯・第一小臼歯を抜歯された．その後，同院にて義歯作成を進めていた．５月初旬（抜歯22日後），エベロリムス10mg/日内服を開始した．抜歯31日後，食事時に右側下顎犬歯・第一小臼歯相当部から出血を認めたため，同院を受診したが，止血ができなかったため，同日当科を紹介され受診した．

家族歴：特記事項なし．

現　症：

全身所見；身長164cm，体重59kg．

口腔外所見；両側眼瞼結膜は蒼白であり，貧血を認めた．

口腔内所見；口腔内全体に凝血塊が充満していたため，これを除去し出血点を確認した．右側下顎犬歯・第一小臼歯相当部から静脈性の出血を認めた．同部に骨露出はなかった（写真１Ａ）．

初診時血液学的検査所見：白血球3000/ul，赤血球球283×10^4/ul，Hb 7.8g/dl，Ht 26.7％と軽度白血球減少および貧血を認めた．ZTT 18.0U，AST 63U/l，LDH 562U/lおよびコリンエステラーゼ196U/lと肝機能障害がみられ肝転移による影響と考えられた．尿素窒素32.5mg/dlおよびクレアチニン1.15mg/dlと軽度腎機能障害を認めた．血小板は12.3×10^4/ulであり下限値に近かったが，PTやAPTTは正常であった．D-ダイマーは4.6 ug/dlと上昇していた．CRPは3.33mg/dlと上昇していた．電解質に異常はなかった（表１）．

画像所見；パノラマＸ線写真では，右側下顎犬歯・第一小臼歯相当部に骨吸収像や骨硬化像などの異常は認めなかった．（写真１Ｂ）．

臨床診断：右側下顎犬歯・第一小臼歯抜歯後出血

経　過：初診時，局所麻酔下にて抜歯窩の掻爬を行い，アクロマイシン軟膏ガーゼを填入し，止血シーネを

表1　抜歯時および初診時血液学的検査所見

検査項目	検査結果 抜歯日		初診日		基準値
血液一般検査					
白血球	5.2×10^3		3.0×10^3	↓	3.3-9.0×10^3/ul
好中球	67.2	↑	43.0		48-61％
好酸球	3.6		7.0	↑	1.0-5.0％
単球	8.9	↑	0.0	↓	4.0-7.0％
好塩基球	0.6		0.0		0.0-1.0％
リンパ球	16.6	↓	50.0	↑	25.0-45.0％
赤血球	271×10^4	↓	283×10^4	↓	430-570×10^4/ul
ヘモグロビン	7.6	↓	7.8	↓	13.5-17.6 g/dl
ヘマトクリット	25.7	↓	26.7	↓	40.0-52.0％
血小板	30.0×10^4		12.3×10^4		12.0-34.0×10^4/ul
生化学的検査					
CRP	8.97	↑	3.33	↑	0.30 mg/dl以下
総タンパク	7.3		7.8		6.5-8.2 g/dl
総ビリルビン	−		0.3		0.3-1.2 mg/dl
ALP	277		315		104-338 U/l
ZTT	−		18.0	↑	2.3-12.0 U
AST	46	↑	63	↑	10-40 U/l
ALT	36		34		5-45 U/l
γ-GTP	55		67		79 U/l以下
LDH	398	↑	562	↑	120-245 U/l
CHE	180	↓	196	↓	245-495 U/l
尿素窒素	22.8	↑	32.5	↑	8.0-20.0 mg/dl
クレアチニン	1.08		1.15	↑	0.65-1.09 mg/dl
Na	137		138		135-145 mEq/l
K	4.1		4.9		3.5-5.0 mEq/l
Cl	102		102		98-108 mEq/l
凝固検査					
トロンボテスト	−		100以上		70以上
PT時間	−		12.1		10-13秒
PT-INR	−		1.04		0.90-1.13
APTT	−		31.0		26.0-38.0秒
D-ダイマー	−		4.6	↑	1.0 ug/ml以下

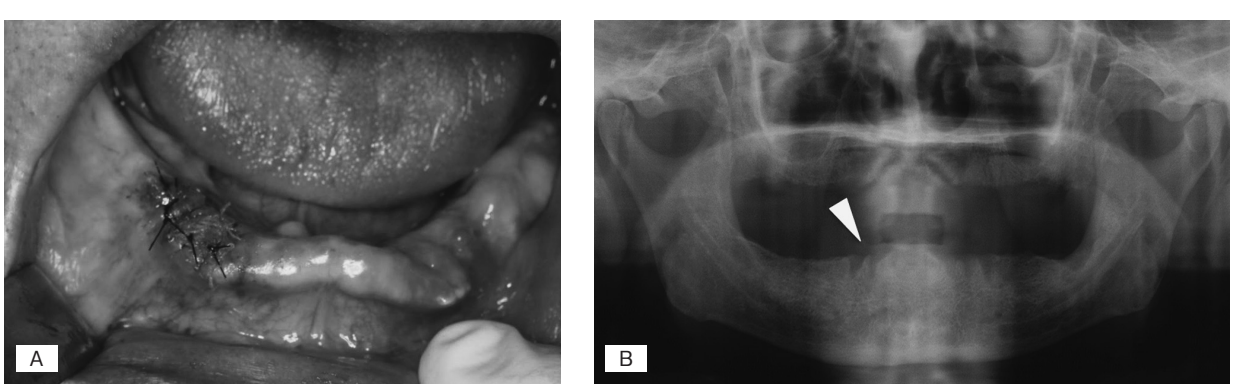

写真１　術後口腔内写真およびパノラマＸ線写真
Ａ：右側下顎犬歯・第一小臼歯抜歯窩に静脈性の出血を認めたため，抜歯窩を掻爬し，軟膏ガーゼを填入した．
Ｂ：右側下顎犬歯・第一小臼歯相当部に骨吸収像や骨硬化像などの異常所見はなかった（矢頭）．

装着し，入院下に経過観察を行った．止血処置４日後，軟膏ガーゼおよび止血シーネを抜去したところ，軽度の静脈性出血を認めたため，インテグラン®を填入，縫合し止血した．止血処置５日後，当科退院としたが，創の治癒が不良であったため，近病院泌尿器科に対診し，同日からエベロリムス内服を中止した．止血処置33日後，抜歯窩は上皮化したため，治癒したと判断し，同科にエベロリムス内服の再開を依頼した．

考　　察

mTORはインターロイキン２および他の増殖因子の刺激によってPI3K/Akt経路を介して活性化され，細胞増殖・成長，血管内皮増殖因子（Vascular endothelial growth factor：以下VEGF）の産生などを介した血管新生，mRNAの翻訳およびリボゾームの生合成などに関わる[1,2,5]．がんにおけるPI3K/Akt/mTOR経路はその制御機構の破綻によって恒常的に活性化されていることが多く，mTORを阻害することによって腫瘍増殖抑制および血管新生阻害による抗腫瘍効果を示す[1,2]．また，PI3K/Akt/mTOR経路はがん細胞だけではなく正常細胞に対しても，細胞増殖・成長などで重要な役割を演じる．Tリンパ球の増殖・遊走に対しても影響を与えるため，mTOR阻害薬は免疫抑制薬として腎臓および心臓移植後の拒絶反応抑制に使われている[5]．本邦では，2007年に心移植における拒絶反応抑制に対し承認を受けており，2010年に根治切除不能または転移性の腎細胞癌，2011年に膵神経内分泌腫瘍および腎移植における拒絶反応の抑制，2012年には結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫および上衣下巨細胞性星細胞腫の適用が加えられている．

エベロリムスの副作用に，口内炎，創傷治癒不全，出血，発疹，疲労および下痢などがある[1,2,5,6]．口内炎は72％にみられ，Grade3-4は11％にみられるため，口腔内の診察時には注意して経過観察する必要がある[6]．創傷治癒不全は，細胞増殖および血管新生の阻害によって肉芽組織形成および線維化が阻害されることで生じる[5]．VEGF阻害剤は腫瘍血管だけではなく正常血管も傷害し，正常内皮細胞のアポトーシスを誘導することで血管内皮の完全性を喪失させることから出血が生じるとされており[7]，エベロリムスを含めたVEGF阻害剤の副作用として鼻出血や肺胞出血などが報告されている[8,9]．検査値異常として多いのは，骨髄抑制や高脂血症である．骨髄抑制においては，貧血は91％，リンパ球減少は42％，白血球（総数）減少は26％および血小板減少は20％に認められる．その中でGrade3-4の障害の割合は，貧血は約９％，リンパ球減少は15％にみられるが，白血球（総数）減少および好中球減少ではほとんどみられない[1,2]．

スニチニブはVEGF受容体，血小板由来増殖因子受容体およびKITタンパクなどを阻害するマルチターゲットなチロシンキナーゼ阻害薬である[3]．スニチニブはVEGF受容体を阻害し，腫瘍血管新生を阻害することで抗腫瘍効果を示すが[10]，正常の血管新生も阻害するため創傷治癒不全[3,4]を生じる．また，スニチニブはビスフォスフォネート（Bisphosphonate：以下BP）製剤に関係なく顎骨壊死[11,12]を生じさせたり，BP製剤との併用でBP関連顎骨壊死（Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw：以下BRONJ）のリスクを上昇させたりする[13-15]．中にはBP製剤とスニチニブの併用が一度だけであっても顎骨壊死が起こりうると述べている報告もある[15]．

スニチニブの休薬期間については，Powlesら[4]は腎臓摘出術前に１日間の休薬と14日間の休薬を比較したところ，術後合併症に差がなかったとし，術前休薬は１日間で問題ないと報告しており，術後休薬は平均21（14-82）日間としている[6]．Bexら[16]も，スニチニブのような半減期（40-60時間，代謝物80-110時間）[17]の短いチロシンキナーゼ阻害薬の術前休薬は24時間あればよいと述べている．

本症例は，末期がん，抗癌治療および脊椎への放射線照射による全身状態の低下のため，抜歯窩の治癒が正常より遅延し，抜歯22日後にエベロリムスを投与された段階では，抜歯窩は完全に上皮化していなかったと思われる．その後，エベロリムスの細胞増殖および血管新生阻害作用による肉芽組織形成障害および線維化障害といった要因が加わることで，線維化までの治癒過程がさらに遅延し，抜歯31日後と時間は経っていたが，線維化していない幼弱な肉芽組織に食事時の外傷が加わったため，VEGF阻害により完全性が失われた脆弱な毛細血管が破綻し，出血したと考えられる．

スニチニブの影響に関しては，抜歯までに27日間休薬しており，休薬期間は十分であったと思われる．BP製剤の影響に関しては，Bamiasら[18]は経静脈BP製剤の使用回数が12回以下ではBRONJを発症しなかったと報告しており，少数回投与での骨への影響は軽度と考えられる．本症例でのBP製剤使用数は抜歯前後の２回のみであるため，BP製剤の影響は軽度であったと推測される．しかし，スニチニブとBP製剤の併用は一度であっても顎骨壊死を引き起こすため[15]，骨の微少血管が障害を受け，骨の血管から供給される増殖因子などの低下が，創傷治癒に影響を与え，創傷治癒が遅延していた可能性は否定できない．骨髄抑制に関しては，スニチニブ，腫瘍の骨転移および脊椎への放射線照射の影響が考えられる．腫瘍を治療している病院から取り寄せた血液検査結果ではスニチニブ休薬後に白血球減少は改善し，貧血は抜歯日からエベロリムス開始日までの期間では改善傾向にあった．スニチニブ休薬後に貧血の改善が遅延したのは，赤血球の寿命は120日，半減期は30日と白血球に比べ遥かに長いため，休薬後も一定期間貧血が進行していくためと考えられる[19]．腫瘍の骨転移およ

び放射線照射範囲は限局的であることから，スニチニブによる骨髄抑制が強く疑われた．抜歯前後では貧血は認めたものの白血球減少はなかった．当科初診時に軽度の白血球減少およびCRP上昇を認めており，創傷治癒が障害されている部位に感染が加わった可能性も考えられたが，抜歯日およびエベロリムス開始日に白血球減少はなく，初診時に局所の感染所見は認めなかったため，否定的であった．がん患者において，CRPが上昇することは知られており[20]，腎細胞がんでは，術後の転移[16]や転移した腎細胞がんの予後[21]などのマーカーとして用いられている．本症例では，腎細胞がんは多発転移しており，取り寄せた血液検査結果でも慢性的に上昇していたため，CRPの上昇はがんによると推測された．以上より，後出血の原因はエベロリムスによる創傷治癒障害が大きな要因であったと考えられる．

本症例では，術後も治癒が悪いため，エベロリムスの休薬を上皮化が得られるまで行った．エベロリムスの半減期は30時間程度[22]であるため，休薬後すぐに細胞の活性が回復し，治癒が促されると思われる．エベロリムスの術前術後の休薬についての文献はわれわれが猟渉し得た限りではなく，今後の報告が待たれる．

分子標的薬使用者の抜歯においては休薬が望ましいが，休薬期間に腫瘍が増大するリスクがあるため，通常休薬は難しい．分子標的薬使用者の外科処置は，術後経過に注意するだけではなく，分子標的薬の薬理作用を理解し，偶発症の機序についても把握しておく必要がある．外科処置前には腫瘍担当医との密な連携および病状把握をし，本症例のように外科処置後の創傷治癒不全による突然の術後出血が起こる可能性があるため，完全に治癒するまで慎重に経過観察することが重要である．

結　　論

われわれは，エベロリムスの関与が疑われた抜歯１か月後に生じた後出血の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）土谷順彦，羽渕友則：固形腫瘍における分子標的薬の現状と課題．Drug Delivery Syst 25 : 134–142, 2010.

2）Karar J, Maity A : PIK3/AKT/mTOR pathway in angiogenesis. Front Mol Neurosci 4 : 54, 1–8, 2011.

3）Kamba T, McDonald DM : Mechanisms of adverse effects of anti–VEGF therapy for cancer. Br J Cancer 96 : 1788–1795, 2007.

4）Powles T, Kayani I, Black C, Chowdhury S, Horenblas S, Peters J, Shamash J, Sarwar N, Boletti K, Sadev A, O'Brien A, Berney D, Beltran L, Haanen J, Bex A : The safety and efficacy of sunitinib before planned nephrectomy in metastatic clear cell renal cancer. Ann Oncol 22 : 1041–1047, 2011.

5）Nashan B, Citterio F : Wound healing complications and the use of mammalian target of rapamycin inhibitors in Kidney transplantation: a critical review of the literature. Transplantation 94 : 547–561, 2012.

6）Ferte C, Paci A, Zizi M, Gonzales DB, Goubar A, Gomez–Roca C, Massard C, Sahmoud T, Andre F, Soria JC : Natural history, management and pharmacokinetics of Everolimus –induced–oral ulcers: Insights into compliance issues. Eur J cancer 47, 2249–2255, 2011.

7）Kubota Y : Tumor angiogenesis and anti–angiogenic therapy. Keio J Med 61 : 47–56, 2012.

8）Verheul HM, Pinedo HM: Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. Nat Rev Cancer 7 : 475–485, 2007.

9）Vandewiele B, Vandecasteele SJ, Vanwalleghem L, De Vriese AS : Diffuse alveolar hemorrhage induced by everolimus. Chest 137 : 456–459, 2010.

10）舟橋泰博：受容体型チロシンキナーゼ阻害薬の現状と展望－VEGF受容体阻害薬を中心に－．日薬理誌136 : 204–209, 2010.

11）Koch FP, Walter C, Hansen T, Jager E, Wagner W : Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. Oral Maxillofac Surg 15 : 63–66, 2011.

12）Fleissig Y, Regev E, Lehman H : Sunitinib related osteo– necrosis of jaw : a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 113 : e1–3, 2012.

13）Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, Visvikis A, Nikolakopoulou A, Acholos V, Karapanagiotidis G, Batziou E, Skarlos DV : Combination of bisohosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. Oncology 76 : 209–211, 2009.

14）Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate–related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 110 : 463–469, 2010.

15）Bozas G, Roy A, Ramasamy V, Maraveyas A : Osteonecrosis of the jaw after a single bisphosphonate infusion in a patient with metastatic renal cancer treated with sunitinib. Onkologie 33 : 321–323, 2010.

16）Bex A, Kroon BK, de Bruijin R : Is there a role for neoadjuvant targeted therapy to downsize primary tumors for organ sparing strategies in renal cell carcinoma? Int J Surg Oncol 2012 : 250479, 2012.

17）Cowey CL, Amin C, Puthi RS, Wallen EM, Nielsen

ME, Grigson G, Watkins C, Nance KV, Crane J, Jalkut M, Moore DT, Kim WY, Godley PA, Whang YE, Fielding JR, Rathmell WK : Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. J Clin Oncol 28 : 1502–1507, 2010.

18) Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA : Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonate: Incidence and risk factors. J Clin Oncol 23, 8580–8587, 2005.

19) 上田恭典：外来化学療法における副作用対策⑵骨髄抑制．コンセンサス癌治療11，208–211，2012.

20) Johnson TV, Abbasi A, Owen-Smith A, Young A, Ogan K, Pattaras J, Nieh P, Marshall FF, Master VA : Absolute preoperative C-reactive protein predicts metastasis and mortality in the first year following potentially curative nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. J Urol 183 : 480–485, 2010.

21) Tatokoro M, Saito K, Iimura Y, Fujii Y, Kawakami S, Kihara K : Prognostic impact of postoperative C-reactive protein level in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing cyto- reductive nephrectomy. J Urol 180 : 515–519, 2008.

22) O'Donnell A, Faivre S, BurrisⅢ HA, Rea D, Papadimitrakopoulou V, Shand N, Lane HA, Hazell K, Zoellner U, Kovarik JM, Brock C, Jones S, Raymond E, Judson I : Phase I parmacokinetic and pharmacodynamic study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol 26, 1588–1595, 2008.

CASE REPORT

Post-extraction hemorrhage related to Everolimus, a molecularly targeted drug, one month after the extraction

Wataru Kakuguchi, Toyonori Suzuki, Atsushi Fujita, Kohei Matsuda

ABSTRACT : Everolimus is a molecularly targeted drug for mammalian target of rapamycin (mTOR). mTOR is related angiogenesis, the proliferation of normal cells include T-cells and cancer cells. Everolimus is treated with anti-cancer and immunosuppressive drugs. However, it triggers wound healing failure and post-surgery hemorrhage because of anti-angiogenesis and inhibition of cell proliferation. A 74-year-old male patient diagnosed with left renal cell carcinoma and multiple pulmonary metastases was treated with sunitinib. His right lower cuspid and first premolar had been extracted by a dental practitioner after the discontinuation of sunitinib. Everolimus started 22 days after the extraction. Hemorrhage from right lower cuspid and first premolar sockets occurred after a meal 31 days after the extraction. He was referred to our hospital because the hemorrhage continued. Initial examination revealed a lot of clots in his mouth and venous hemorrhage from the sockets. We performed curettage of the sockets and hemostatic treatment to stop the hemorrhage, and then we achieved hemostasis. Because wound healing was delayed, Everolimus was discontinued 5 days after the curettage and hemostatic treatment. The sockets were epithelialized within 33 days after the curettage and hemostatic treatment. We suggest that patients treated with Everolimus require attention to sudden post-operation hemorrhage due to wound healing failure until the wound is epithelialized.

Key Words : everolimus, post-extraction hemorrhage, mTOR (mammalian target of rapamycin), VEGF (Vascular endothelial growth factor), angiogenesis inhibitor

54-8, Higasimiwa2, Kitami city, Hokkaido.
Depertment of Dentistry and Oral Surgery, Azabu Kitami Triology Hospital (Chief: Dr. Toyonori Suzuki)