

Sunitinib による間質性肺疾患の1例

関口 善吉¹, 滝沢 明利¹, 竹島 徹平¹, 土屋ふとし¹
 岩崎 皓¹, 松山 俊一², 廣岡 信一³

¹横浜市立みなと赤十字病院泌尿器科, ²横浜市立みなと赤十字病院呼吸器科

³横浜市立みなと赤十字病院病理部

A CASE OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE DUE TO SUNITINIB

Zenkichi SEKIGUCHI¹, Akitoshi TAKIZAWA¹, Teppei TAKESHIMA¹, Futoshi TSUCHIYA¹,
 Akira IWASAKI¹, Shunichi MATSUYAMA² and Nobukazu HIROOKA³

¹The Department of Urology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

²The Department of Pulmonology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital of Medicine

³The Department of Pathology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

A 64-year-old Japanese man who presented with a left renal mass (diameter, 9 cm) and multiple lung metastases, underwent translumbar left radical nephrectomy. Histological examination revealed the presence of clear cell-type, G3, pT3b renal cell carcinoma. Interferon-alpha (IFN- α) was administered postoperatively. Although the lung metastases were well controlled, radiological examination showed right renal metastasis and multiple brain metastases. γ Knife was performed and chemotherapy was changed to sunitinib (50 mg/day). The patient developed a high fever on day 13; therefore, sunitinib administration was stopped on day 15. The next day, he presented with dyspnea, and chest computed tomography (CT) showed diffuse ground-glass opacities in both lungs. Bronchioalveolar lavage showed a predominance of lymphocytes, without any evidence of infection. We diagnosed the patient with interstitial lung disease (grade 3) attributable to sunitinib administration. After cessation of sunitinib therapy, chest CT showed that the shadows had resolved. We administered half of the previous dose of sunitinib 2 weeks after cessation of sunitinib therapy for complete resolution of the lung metastases. After the 2nd course of sunitinib, radiological examination showed tumor progression. Therefore, we replaced sunitinib with everolimus. Interstitial lung disease due to sunitinib therapy may be rare; however, its occurrence should be considered when administering sunitinib.

(Hinyokika Kiyō 58 : 481-485, 2012)

Key words : Sunitinib, Interstitial lung disease

緒 言

本邦における sunitinib による間質性肺疾患の報告は36例あり, 5例は死亡に至っている¹⁾. Sunitinib による間質性肺疾患は重篤化の危険性があり留意すべき合併症である. 今回 sunitinib による間質性肺疾患をきたし, 中止後速やかに改善したため減量にて再投与を行った1例を経験したので文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 64歳, 男性

主訴: 貧血

既往歴: 狭心症にて PCI 施行後, 2型糖尿病にてインスリン使用中.

現病歴: 2010年8月貧血精査目的のCTにより左腎癌(9cm), 多発肺転移の診断となり, 経腰的根治的左腎摘出術を施行した. 病理診断は腎細胞癌, 淡明細

胞型, G3, V(+), ly(-), pT3bN0(腎静脈腫瘍塞栓)であった. 術後 IFN α 導入するも, 頭痛精査のMRIにて多発脳転移を認め, 4カ月間に2回の γ ナイフを施行した. 5カ月目に右腎転移も出現し, 2nd line として sunitinib 導入目的で入院した.

入院時現症: 身長 166 cm, 体重 56 kg, 血圧 120/78 mmHg, 体温 36.2°C, その他身体所見に特記事項なし.

入院時検査所見: 末梢血; WBC 8,100/ μ l, RBC 417 \times 10⁴/ μ l, Hb 12.0 g/dl, Plt 20.5 \times 10⁴/ μ l, TP 6.6 g/dl, ALB 3.5 g/dl, GOT 9 IU/l, GPT 17 IU/l, BUN 27.0 μ g/dl, CRE 1.17 mg/dl, CRP 0.6 mg/dl, Na 135 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 99 mEq/l, Ca 9.4 mg/dl.

尿検査: RBC < 1/HPF, WBC < 1/HPF, 蛋白(-), 糖(-).

入院時画像検査所見: 胸部単純CTにて両肺に多発肺転移を認める (Fig. 1A).

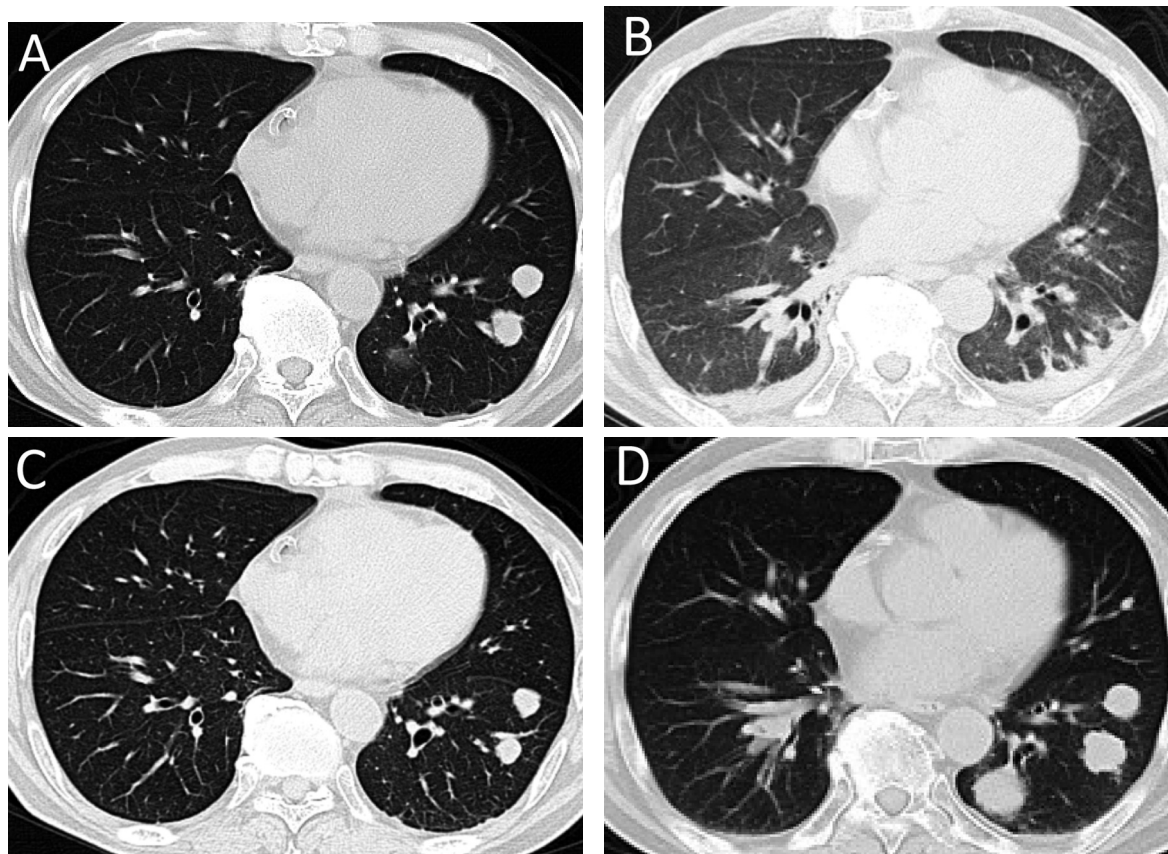


Fig. 1. A: CT performed before the initiation of sunitinib therapy revealed multiple lung metastases. B: 17 days after initiation of sunitinib therapy, CT showed diffuse ground-glass opacities in both lungs. The lung metastases showed complete response. C: 10 days after cessation of sunitinib therapy, the consolidation was completely diminished; however, relapse of lung metastases was observed. D: After 2 courses of sunitinib therapy, CT showed the growth of lung metastases.

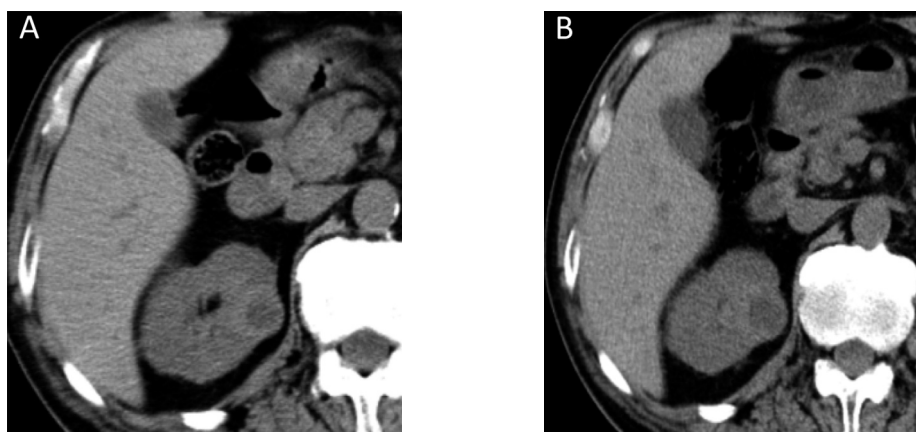


Fig. 2. A: CT performed before sunitinib therapy revealed right renal metastasis. B: After 2 courses of sunitinib therapy, CT revealed right renal mass, stable disease.

腹部単純 CT にて 3 cm 大の右転移を認める (Fig. 2A).

入院後治療経過: Sunitinib 50 mg/日 で導入し, γ ナイフ後より脳浮腫予防で内服していた prednisolone 15 mg/日 を徐々に漸減し 13 日目より 5 mg/日 とした.

13 日目より発熱, 腎機能障害 (Cre 1.9 mg/dl) を認めたため, sunitinib による副作用と判断し 15 日目より sunitinib を休薬した. 16 日目より呼吸困難が出現し,

胸部 CT にて両肺野にびまん性間質影・網状影を認め (Fig. 1B), 低酸素血症に対して経鼻的酸素投与 2 l/分 を 5 日間要した. 間質性肺疾患を疑い呼吸器科にて気管支肺胞洗浄 (BAL), 気管支鏡下肺生検 (TBLB) を施行した. BAL の細胞分画にてリンパ球増加を認め, 細菌検査, 血液検査から感染性肺炎を示唆する所見は認めなかった. また TBLB の病理組織所見では, 均一に肥厚した肺胞隔壁にリンパ球主体の浸潤を認め

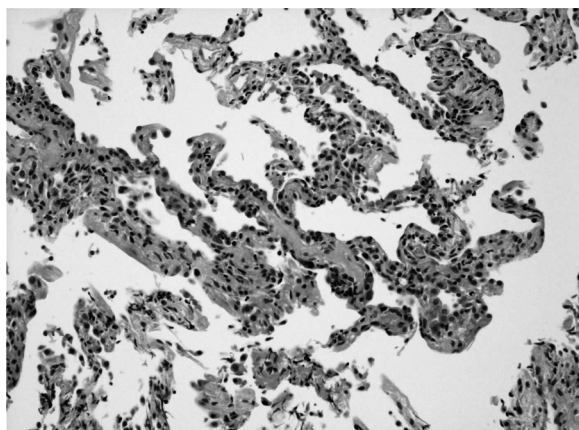


Fig. 3. Histological examination of fibrotic specimens obtained by transbronchial lung biopsy (magnification, $\times 200$; hematoxylin and eosin stain). A section of lung tissue showed lymphocytic infiltration and homogeneous septal thickening usually observed in patients with nonspecific interstitial lung disease.

(Fig. 3), sunitinib による間質性肺疾患と考えられた。後に判明した SP-D は 81.4 ng/ml (0~110) と正常範囲であったが, KL-6 は 882 U/ml (0~500) と上昇を認めた。休薬 6 日目には呼吸困難感は改善した。休薬 10 日目の胸部 CT (Fig. 1C) では間質性陰影は消失した。一方で, 間質性肺疾患診断時の胸部 CT では肺転移の消失を認めたため (Fig. 1B), sunitinib は奏功したと判断し, リスクを十分に説明の上 2 週間の休薬後に sunitinib 25 mg/日に減量し, 間質性肺疾患予防の prednisolone 10 mg/日を併用のうえ再開した。間質性肺疾患の再燃なく経過したが, 2 コース目終了時に施行した評価の胸部 CT により肺転移の増大を認め (Fig. 1C), 頭部 MRI では新たに脳転移を認めた。右

腎転移は不変であった (Fig. 2B)。以上より腫瘍の進行と判断し, sunitinib を中止し, 現在 3rd line として everolimus を投与中である。

考 察

近年転移性腎癌に対する分子標的薬治療が標準治療となり有効性が報告されてきたが, 様々な有害事象も報告されている。中でも m-TOR 阻害薬は間質性肺疾患の発症率が有意に高く everolimus は 16.7% (34/204) とされる²⁾。一方で, sunitinib, sorafenib などチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) では稀であり, 本邦において現在までに sunitinib 36 例 (1%), sorafenib 8 例 (0.33%) の報告があり, sunitinib では 6 例, sorafenib では 4 例が死亡したと報告されている^{1,3)}。文献的報告は東アジアで 3 例 (sunitinib 1 例, sorafenib 2 例)⁴⁻⁶⁾ である。薬剤添付文書上も稀な副作用と記載され, 間質性肺疾患の患者に対する投与も禁忌となっていない。Gefinitib を主とした薬剤性間質性肺疾患の発生頻度は欧米に比して本邦で有意に高く⁷⁾, IFN, docetaxel, gemcitabine においても同様の傾向が報告されている⁸⁾。分子標的薬は細胞毒性のある他の抗癌剤と異なり適正な最大耐用量がとらえにくく, 本邦における現在の適正量が真の至適用量より過量である可能性もある。後述するように過量投与は間質性肺疾患の危険因子とされており他の抗癌剤と同様に TKI においても欧米より発症のリスクが高い可能性がある。

薬剤性間質性肺疾患には危険因子や増悪因子が知られている。非特異的な患者側の危険因子としては, 年齢 60 歳以上, 既存の肺病変 (特に間質性肺疾患), 肺野術後, 呼吸機能の低下, 酸素投与, 肺への放射線照

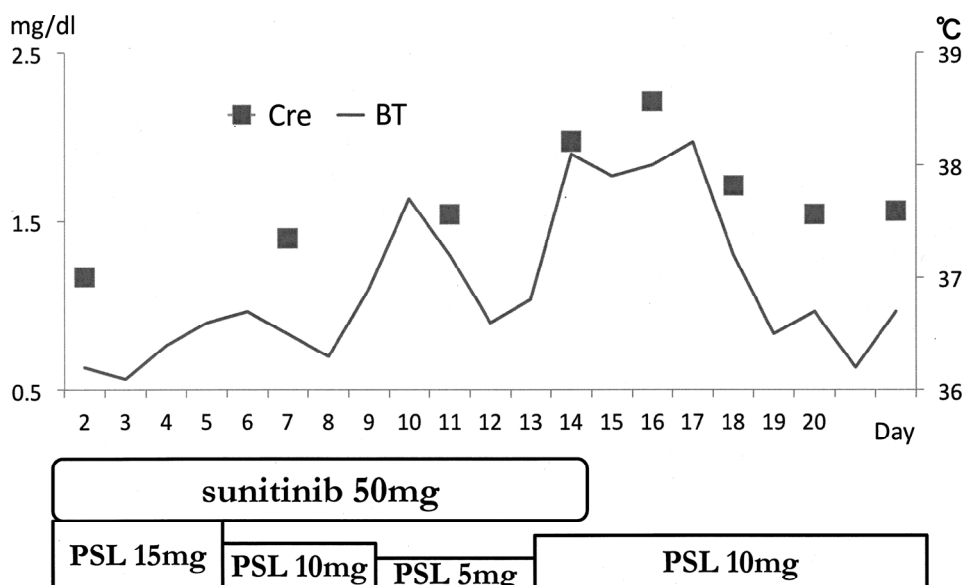


Fig. 4. Clinical course of the patient. PSL: Prednisolone. BT: Body Temperature. Cre: Creatinine.

射、抗腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害の存在など患者側の危険因子が挙げられる⁹⁾。過去に報告された TKI による間質性肺疾患の 3 例中 2 例が放射線肺照射の既往があり、TKI 投与中の放射線肺照射が肺障害の誘因となった可能性も考えられた。

薬剤性間質性肺疾患はその原因から細胞障害性、非細胞障害性（アレルギー性）に大別される¹⁰⁾。細胞障害性では、肺胞上皮細胞、気道上皮細胞、毛細血管が直接障害されて炎症が起こり、肺胞における慢性炎症により線維化をきたすと考えられている。一般的には、薬物濃度に依存し非可逆性であり、抗がん剤、免疫抑制薬、IFN などで見られる。非細胞障害性では、免疫系細胞の賦活化が生じ、様々な経路が複雑に関与している。ほとんどの薬剤で薬剤性肺障害の正確な機序は判明しておらず TKI 阻害剤も同様である。しかし急性肺障害（ARDS）後、肺障害早期の肺胞内の VEGF が増加する現象が報告されており¹¹⁻¹²⁾、抗腫瘍効果を示す機序と同様に VEGF シグナルを阻害する独自の経路が関与している可能性も考えられる。

薬剤性間質性肺疾患で多く見られる病理像は、びまん性肺胞障害型（DAD）、器質化肺炎型（OP）、非特異性間質性肺炎（NSIP）、過敏性肺炎型（HP）などがあり CT 画像所見でもそれぞれ特徴的画像所見を呈すると報告されているが¹³⁾、実際はこれらの病理像が混在したものが多く、本症例は気管支肺胞洗浄にて肺胞へのリンパ球を主体の増加がある事、有意な病原体もなく感染症も否定的な事から薬剤性間質性肺疾患の診断となった。また病理像で肺胞隔壁の均一な肥厚、壁在型の線維化を認める事から間質性肺疾患の中でも NSIP 類似型と考えられた。また間質性肺疾患が腎機能障害と同時に発症し、改善した経過からアレルギー性機序による免疫系の賦活により臓器障害が生じた可能性や、腎機能障害による薬物代謝能低下が、薬物血中濃度の上昇を来し、肺障害を誘発した可能性が考えられた。

薬剤性間質性肺疾患の診断において特異的な検査はなく、発症時期から原因薬剤を推定し、他の原因を否定する事で診断される。KL-6、SP-D は肺胞障害で上昇する肺の特異的マーカーであり診断の補助となる。しかし前者は悪性腫瘍やカリニ肺炎などで¹⁴⁾、後者は喫煙、カリニ肺炎や細菌性肺炎などで上昇する事があり留意が必要である¹⁵⁾。

治療は原因薬剤の中止、ステロイド投与が推奨されている。軽～中等症例ではプレドニゾロン 0.5～1.0 mg/kg/日で開始し 4 週間投与後に漸減する。重症症例ではメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間投与するパルス療法を施行する⁹⁾。一般的に OP、HP、好酸球性肺炎類似パターンはステロイドへの反応が良好である事が多く、細胞障害性機序で生じた DAD 類

似パターンはステロイドへの反応が乏しく死亡率も高い。

本例で sunitinib 再投与が可能であった理由として、①ステロイドの併用（増量）によりアレルギー性機序による肺障害が予防された、②投与量の減量により肺毒性が減少した、③生体防御反応により肺胞への炎症細胞の浸潤やそれによる肺線維化を抑制するサイトカインが放出された可能性、などが推察された。肺障害発症のリスク、治療効果を十分に検討した上で再投与を行ったが、sunitinib による間質性肺疾患で死亡例の報告もあり¹⁾、再投与は慎重に考えるべきであると考えられた。

結 語

Sunitinib による肺障害は稀ではあるが、重傷化の懸念もある重要な副作用である。

文 献

- 1) http://phizerpro.jp/cs/sutent_safety//index.html ファイザー株式会社 スーテント安全性情報
- 2) Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumor. *N Engl J Med* **10**: 514-523, 2011
- 3) ネクサバル錠 特定使用成績調査（腎細胞癌；第 3 回中間報告書） ファイザー株式会社
- 4) Myung HJ, Jeong SH, Kim JW, et al.: Sorafenib induced interstitial pneumonitis in a patient with hepatocellular carcinoma: a case report. *Gut liver* **4**: 543-546, 2010
- 5) Ide S, Soda H, Hakariya T, et al.: Interstitial pneumonia probably associated with sorafenib treatment: an alert of an adverse event. *Lung Cancer* **67**: 248-250, 2010
- 6) Seidel C, Janssen S, Karstens JH, et al.: Recall pneumonitis during systemic treatment with sunitinib. *Ann Oncol* **21**: 2119-2120, 2010
- 7) Azuma A and Kudoh S: High prevalence of drug-induced pneumonia in Japan. *JMAJ* **50**: 1-7, 2007
- 8) Takeda K, Negoro S, Tamura T, et al.: Docetaxel versus docetaxel plus gemcitabine for second-line treatment of non-small cell lung cancer: result of a JCOG randomized trial. *J Clin Oncol* **22**: 7034, 2007
- 9) 社団法人日本呼吸器学薬剤性肺障害ガイドライン作成委員会（編）：薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン、社団法人日本呼吸器学会、メディカルレビュー社、2006
- 10) Cooper JA Jr, White DA and Matthay RA: Drug-induced pulmonary disease: part 1: cytotoxic drugs. *Am Rev Respir Dis* **133**: 321-340, 1986
- 11) Abadie Y, Bregeon F, Papazian L, et al.: Decrease VEGF concentration in lung tissue and vascular injury during ARDS. *Eur Respir J* **25**: 139-146, 2005

- 12) Vasakova M, Sterclova M, Lolesar L, et al. : Bronchoalveolar lavage fluid cellular characteristics, functional parameters and cytokine and chemokine levels in interstitial lung disease. *Scand J Immunol* **69** : 268-274, 2009
- 13) Sakai F, Noma S, Kurihara Y, et al. : Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis : imaging features. *Mod Rheumatol* **15** : 173-179, 2005
- 14) Takahashi T, Ebihara Y, Manabe A, et al. : Surfactant protein D and KL-6 as serologic indicators of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Med* **32** : 41-51, 2001
- 15) Wazir JF and Ansari NA : *Pneumocystis carinii* infection : update and review. *Arch Pathol Lab Med* **128** : 1023-1027, 2004

(Received on February 20, 2012)
(Accepted on May 1, 2012)