

Grade 3 の間質性肺疾患を起こした転移性腎細胞癌に対し エベロリムスの再投与を施行した 1 例

宇都宮紀明¹, 河野 有香¹, 松本 敬優¹
 松本 健², 中川 淳², 常森 寛行¹
 岡田 卓也¹, 六車 光英¹, 川喜田睦司¹
¹神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科
²神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科

RECHALLENGE OF EVEROLIMUS FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA AFTER RECOVERY FROM GRADE 3 INTERSTITIAL LUNG DISEASE: A CASE REPORT

Noriaki UTSUNOMIYA¹, Yuka KONO¹, Keiyu MATSUMOTO¹,
 Takeshi MATSUMOTO², Atsushi NAKAGAWA², Hiroyuki TSUNEMORI¹,
 Takuya OKADA¹, Koei MUGURUMA¹ and Mutsushi KAWAKITA¹

¹The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital

²The Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital

We report a case of the rechallenge of everolimus for metastatic renal cell carcinoma (RCC) after successful recovery from grade 3 interstitial lung disease (ILD). A 76-year-old man with metastatic RCC developed grade 3 ILD one month after the initiation of everolimus therapy (10 mg/day). ILD subsided in 4 months after the withdrawal of everolimus and treatment with corticosteroids. Half dose (5 mg/day) of everolimus was rechallenged for 9 months until another grade 3 ILD developed. Everolimus kept the disease under control for 13 months including the discontinuation period.

(Hinyokika Kiyō 60 : 25-28, 2014)

Key words : RCC, Everolimus, Rechallenge, Interstitial lung disease

緒 言

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対し mTOR 阻害薬であるエベロリムスおよびテムシロリムスが使用可能である。mTOR 阻害薬は薬剤性間質性肺疾患が高頻度に発症する。mTOR 阻害薬による間質性肺疾患の特徴として無症候性のものが比較的多いことのほか、ステロイドによる治療反応性が良好という点があり、他の薬剤性肺疾患と異なる対応が示されている。今回われわれは、grade 3 (CTCAE Ver 3.0) の間質性肺疾患を起こした転移性腎細胞癌に対しエベロリムスの再投与を施行した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 76歳, 男性
 主 訴 : 発熱, 咳嗽, 喀痰

既往症 : 糖尿病, 高血圧, 慢性腎不全, 肺癌 (2001 年抗癌剤 + 放射線治療の後右上葉切除。放射線は, 右上葉の腫瘍を中心に肺門および縦隔を含む 10×15 cm の範囲に計 40 Gy 照射。2002 年脳転移に対し手術後 X

knife 施行し再発なし。)

現病歴 : 2007 年 8 月, 右腎下極に径 30 mm の腫瘍を認め, 後腹膜鏡下右腎部分切除術施行 (clear cell carcinoma, pT3aN0M0, G2, 切除断端陽性)。2008 年 8 月, 局所再発に対し腫瘍摘除術施行 (切除断端陽性)。11 月からアジュバントとしてインターフェロン α 投与開始。2009 年 2 月肺転移および局所再発出現。6 月からソラフェニブ投与開始も局所再発が長径で 38% 増大し, 2010 年 4 月スニチニブに変更。8 月, 局所再発増大および多発肺転移増加増大し, エベロリムス 10 mg/day 投与開始。9 月, 発熱, 咳嗽を認め受診。KL-6 475 U/ml (基準値 <500 U/ml), WBC 5,400/μl, CRP 2.0 mg/dl。間質性肺疾患の可能性を考えエベロリムス 5 mg/day に減量。1 週間後, CT 上間質性肺疾患を認め緊急入院となった。

入院時検査所見 : 体温 38.8°C, KL-6 573 U/ml, SP-D 151 ng/ml (基準値 <110 ng/ml), WBC 4,400/μl, CRP 3.4 mg/dl。

画像所見 : CT 上両側下肺野に浸潤影を認めた (Fig. 1)。

入院後経過① : 2 日目からエベロリムス中止。3 日

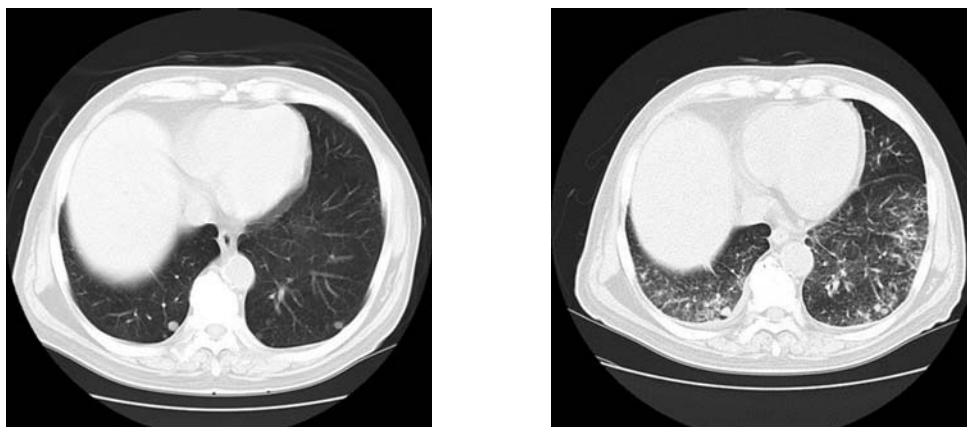


Fig. 1. A CT image before the initiation of everolimus treatment (left) and one month later (first admission, right).

目、低酸素血症を認め酸素投与開始(0.5 l/min, 計5日間)。また気管支肺胞洗浄施行したところ、一般細菌、真菌および抗酸菌培養は陰性、洗浄液の総細胞数 $6.1 \times 10^5/\text{ml}$ 、マクロファージ75%、リンパ球20%、好中球3%、好酸球2%、CD4/CD8 5.1であり薬剤性肺障害として矛盾しなかった。発熱の持続、胸部レントゲン上陰影の悪化を認めたため6日目からプレドニゾロン内服(35 mg/day)を開始した。その後速やかに解熱し画像上陰影の改善を認めたためプレドニゾロン漸減、23日目退院となった。

退院後経過①：入院後2カ月でKL-6は正常化、入院後3カ月のCTでは間質性肺疾患像は消失しており、局所および転移巣は変化していなかった。2011年1月、エベロリムス5 mg/dayで再開。2011年5月、漸減してきたプレドニゾロン内服中止(35 mg×4日、30 mg×5日、25 mg×26日、20 mg×63日、15 mg×28日、10 mg×49日、7 mg×28日、5 mg×57日)となった。6月のCTで局所および転移巣に変化なかったが、7月、KL-6 587 U/mlと高値を認めエベロリムスを中止した。8月、KL-6 518 U/mlと依然高値であったがCT上間質性肺疾患認めず新たに肝転移を認

めたため、エベロリムス5 mg/dayを再開した。約1カ月後の10月、発熱にて受診しCT上肺炎像を認めたため入院した。局所および転移巣は変化なかった。この間2月、腎不全および心不全にて入院、3月にシャント作成し4月より血液透析導入となった。

入院時検査所見：体温39.1°C、WBC 12,500/ μl 、CRP 5.36 mg/dl。

画像所見：CT上左肺下葉に浸潤影あり、転移巣に変化なし(Fig. 2)。

入院後経過②：1日目よりエベロリムス中止。低酸素血症を認め酸素投与開始(2 l/min 計14日間)。3日目、気管支肺胞洗浄施行。一般細菌、真菌および抗酸菌培養は陰性で、洗浄液の総細胞数 $7.4 \times 10^5/\text{ml}$ 、マクロファージ18%、リンパ球74%、顆粒球7%、好酸球1%、CD4/CD8 4.4であり薬剤性肺障害として矛盾しなかった。4日目プレドニゾロン30 mg/day内服開始。その後速やかに解熱し呼吸状態も改善したため24日目退院となった(Fig. 3)。

退院後経過③：2011年11月、スニチニブ再投与開始。2012年1月、咯血にて緊急入院、スニチニブ中止となった。以後積極的治療希望されず対症療法となっ

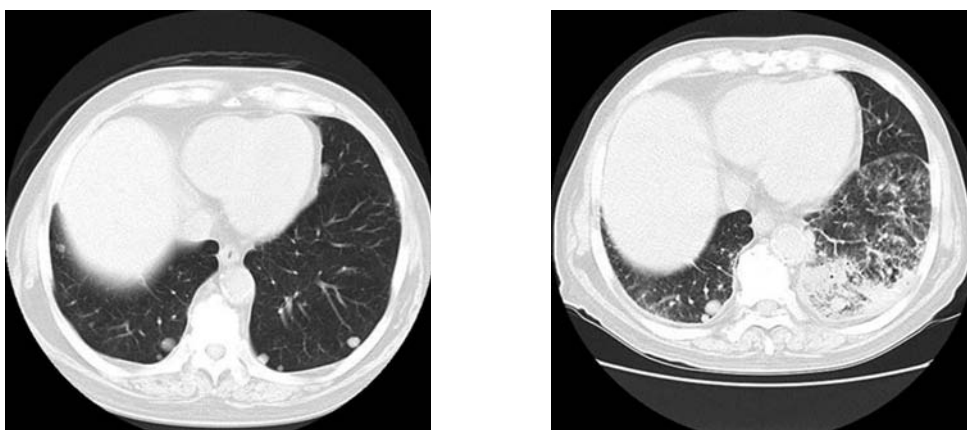


Fig. 2. A CT image before the rechallenge of everolimus (left) and 9 months after rechallenge (second admission, right).

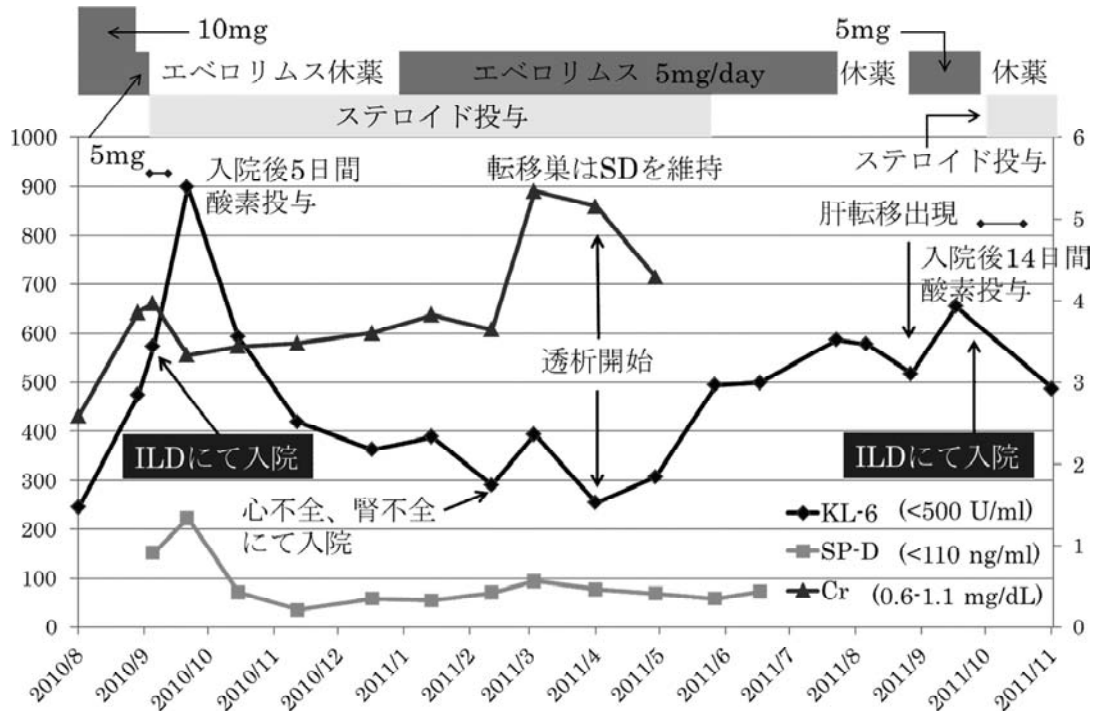


Fig. 3. Clinical course during everolimus therapy.

た。2012年12月永眠された。プレドニゾロンに関しては漸減し中止可能だったが、緩和医療の意味も含め5 mg/day 内服を継続 (30 mg×7日, 20 mg×7日, 15 mg×15日, 10 mg×28日, 7.5 mg×42日, 5 mg 継続) していた。

考 察

エベロリムスは腎細胞癌および膵神経内分泌腫瘍に適応があり、頻度の高い副作用として間質性肺疾患がある。腎細胞癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (RECORD-1 試験) では、274例中36例 (13.1%)¹⁾、膵神経内分泌腫瘍を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (RADIANT-3 試験) では、204例中35例 (17%)²⁾ に間質性肺疾患の副作用を認めた。また、RECORD-1 試験では、後に専門家による画像評価が盲検下に実施され、画像評価が可能であった245例中132例 (53.9%) に新たな間質性肺疾患の出現または悪化の所見が認められ、医師報告数を大きく上回った¹⁾。この点に関してはエベロリムスの間質性肺疾患には無症候性のものが少なくないことや、専門家と非専門家の検出力の差などが要因と考えられる。

エベロリムスの国内特定使用成績調査における中間報告では、対象605例のうち間質性肺疾患を105例 (17.4%) に認め、grade 3 の症例は31例 (5.1%) に認めた³⁾。間質性肺疾患の出現率は他の抗癌剤に比べ非常に頻度が高いが、死亡率は105例中4例 (3.8%) と低く、ほとんどの症例で予後は良好である。また、mTOR 阻害剤による間質性肺疾患はステロイド治療

の反応性が良好であり^{1,4)}、適正使用ガイドでは grade 3 の症例でも場合によっては再投与可能との指針がある。しかし再投与の報告は文献上われわれが調べた限りでは Creel ら⁵⁾ の1報告のみであった。今回の症例に関しては有益性 (転移巣が SD) と危険性 (間質性肺疾患の再燃) を勘案し再投与を行った。結果、計5カ月の休薬期間があったものの約13カ月の間病勢をコントロールすることができた。また、本症例ではエベロリムス再投与後間質性肺疾患の再燃を認めたが、この場合もステロイド治療の反応が良好で酸素投与の離脱および画像上浸潤影の改善を認めた。

薬剤性肺障害の非特異的なリスク因子として年齢60歳以上、既存の肺病変 (特に間質性肺炎)、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害の存在などが挙げられる。投薬する前に肺の状態を確認しておくことが重要で、既存の間質性肺疾患が認められる場合には慎重に適応を検討する必要がある。

診断においては鑑別診断を確実に行うことが重要である。重要な鑑別すべき疾患として、癌病変の悪化、薬剤以外の原因による間質性肺疾患、呼吸器感染症、鬱血性心不全などがある。mTOR 阻害剤は免疫抑制作用を有すること、癌患者では免疫能の低下がみられることから、ニューモシチス肺炎やサイトメガロウイルス肺炎などの画像上間質性肺疾患と鑑別が難しい日和見感染症を念頭に置くことも必要である。血液検査では KL-6 が間質性肺疾患の補助診断および活動性の評価に有用とされ⁶⁾、ほかにも SP-D などのマ-

カーがある。

治療については第一に投薬の中止である。軽快しない場合や病勢によってはステロイドの投与が行われる。mTOR 阻害薬による間質性肺疾患は、症状がない場合は治療継続できること、症状が出てもその後の経過が良い場合には中止後再投与も可能である、という点で他の一般的な薬剤性間質性肺疾患の対応と異なる。間質性肺疾患が疑われる場合には呼吸器内科医との密接な連携が重要である。

結 語

Grade 3 の間質性肺疾患を起こした症例に対しエベロリムスの再投与を施行した。ステロイド治療の反応性が良好で、間質性肺疾患再燃後も陰影改善し酸素投与の中止が可能であった。

文 献

- 1) White DA, Camus P, Endo M, et al.: Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med*

132: 396-403, 2010

- 2) Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* **364**: 514-523, 2011
- 3) ノバルティスファーマ株式会社: アフィニトール錠特定使用成績調査における間質性肺疾患の有害事象についての集計結果 (2011年7月15日までの集積症例より). 2011年12月
- 4) Champion L, Stern M, Israel-Biet D, et al.: Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann Intern Med* **144**: 505-509, 2006
- 5) Creel P and Moldauer NP: Noninfectious pneumonitis in a patient with renal cell carcinoma treated with everolimus. *Oncol Nurs Forum* **38**: 125-128, 2011
- 6) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, et al.: Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* **165**: 378-381, 2002

(Received on July 29, 2013)
(Accepted on September 18, 2013)