

クリゾチニブ内服中の肺癌患者に発生した腎膿瘍の1例

豊田 将平¹, 加藤 卓², 江原 英俊¹, 杉江 茂幸³

¹朝日大学病院泌尿器科, ²藤田医科大学病院臨床検査科, ³朝日大学病院病理診断科

CRIZOTINIB ASSOCIATED RENAL ABSCESS —A CASE REPORT—

Shohei TOYOTA¹, Taku KATO², Hidetoshi EHARA¹ and Shigeyuki SUGIE³

¹The Department of Urology, Asahi University Hospital

²The Department of Clinical Laboratory, Fujita Health University Hospital

³The Department of Pathology, Asahi University Hospital

A 51-year-old female patient developed multiple crizotinib-associated renal abscesses in her left kidney. She noticed a swelling of the right supraclavicular node in June, 202X. She visited a clinic and a blood test showed an elevated carcinoembryonic antigen. She was referred to our hospital and underwent computed tomography (CT) which revealed nodules in her right lung, mediastinum, and right supraclavicular lymph node. After thorough examination, the patient was diagnosed with metastatic lung adenocarcinoma. She had a ROS-1 gene mutation; thus, treatment with crizotinib was recommended. After the initiation of crizotinib in October, 202X, routine CT showed a complete response. No further CT findings were observed until April, 2 years after 202X, when a polycystic lesion in the left kidney was observed. In August, 3 years after 202X, she complained of high fever and presented to our hospital. Her blood test showed a high c-reactive protein (CRP) levels; therefore, she was admitted and received levofloxacin drip infusion for 5 days. However, the CRP level was elevated, and she underwent CT, which revealed a significant increase in the size and number of left polycystic lesions. She was diagnosed with multiple left renal abscesses and underwent a percutaneous left renal abscess puncture. Despite continued percutaneous drainage and antibiotic infusion, the high fever and elevated CRP level persisted. Therefore, she underwent left open nephrectomy. Pathology of the left kidney revealed a renal abscess, but there was no sign of malignancy. Crizotinib has been reported to cause rare adverse effects, such as polycystic renal lesions or renal abscesses.

(Hinyokika Kyo 70 : 283-287, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_9_283)

Key words : Crizotinib, Renal abscess

緒 言

クリゾチニブは ALK 融合遺伝子陽性もしくは ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発性の非小細胞肺癌に対する分子標的薬である。従来の化学療法に比べてよりよい progression-free survival を示しており、ALK 融合遺伝子陽性もしくは ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者に対しては有効な治療法である¹⁾。しかし、特徴的な副作用として複雑性腎嚢胞あるいは腎膿瘍が報告されている¹⁾。今回われわれはクリゾチニブ内服中の患者に発生した腎膿瘍の症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 51歳, 女性
主 訴 : 発熱, 倦怠感
既往歴 : 自律神経失調症
内服歴 : フルボキサミン, アルプラゾラム

喫煙歴 : なし

飲酒歴 : なし

現病歴 : 202X年6月に右鎖骨頭側に腫瘤を自覚し近医を受診した。CEA が 9.3 ng/ml と高値であり、当院消化器内科に紹介受診となった。胸腹部 CT を施行され異常を指摘されず経過観察となった。202X年9月に CEA が 14.8 ng/ml と上昇し、胸部 CT にて 10 mm の右 S6 結節、縦隔リンパ節の腫大を認め呼吸器科に紹介受診となった。気管支鏡検査の結果、気管支洗浄細胞診で腺癌陽性であった。頸部リンパ節生検を行ったところ病理診断で低分化腺癌と診断された。以上から原発性肺腺癌 cT1bN3M1c (LYM) stage IVB と診断された。頸部リンパ節生検組織の EGFR 遺伝子変異 (-), ALK 遺伝子 (-), PD-L1 (-), ROS1 遺伝子変異 (+) であり、202X年10月よりクリゾチニブが開始された。202X年12月 CT で右 S6 の原発巣、多発リンパ節転移は消失した。202X + 1 年2月 CEA は正常化し完全完解となった。202X + 2 年

4月CTにて左腎下極にそれまでは見られなかった多房性の腎嚢胞が腎実質に置き換わって存在していた。202X+3年4月CTにて左腎嚢胞は増大・増加しており (Fig. 1), 脳MRIにて左頭頂部に転移病変が1カ所認められた。転移巣に対しては放射線治療を20 Gy/1 frで照射された。202X+3年8月6日39.8度の発熱, 倦怠感を主訴に当院救急外来受診した。

血液生化学検査: CRP 13.52 mg/dl, WBC 4,080/ μ l, PCT 0.83 ng/ml, RBC 374万/ μ l, Hb 11.3 g/dl, Plt 40万/ μ l, Alb 2.5 g/dl, BUN 11 mg/dl, Cre 1.2 mg/dl, AST 45 U/l, ALT 38 U/l

尿検査: 尿糖 (-), 尿蛋白 (2+), RBC 5~9/HPF, WBC 10~19/HPF, 細菌 (2+), 尿中肺炎球菌莢膜抗原 (-), 尿中レジオネラ抗原 (-)

胸部単純レントゲン検査: 明らかな肺炎像なし。

経過: 以上から急性腎盂腎炎を疑った。炎症反応が高く全身状態も衰弱傾向にあったことから当院内科に緊急入院となりレボフロキサシン 500 mg 1日1回点滴を開始した。5日間点滴したが解熱せず6日後にはCRP 20.6 mg/dl, WBC 7,110/ μ lと炎症反応がさらに上昇したため抗生剤をメロペネム 0.5 g 1日3回に変更した。変更4日目にはCRP 10.7 mg/dl, WBC

7,560/ μ lと改善傾向であった。入院時の血液培養は黄色ブドウ球菌であったが, 尿培養は *Staphylococcus haemolyticus* であり, 異なる細菌が検出された。

202X+3年8月16日胸腹部造影CTにて左腎嚢胞がさらに拡大・増加し左腎被膜下に液貯留 (Fig. 1), 両側胸水を認めた。以上から左多房性腎嚢胞感染, あるいは左多房性腎膿瘍と診断し同日泌尿器科に初めて紹介となった。左腎被膜下膿瘍腔の最大径は5 cm以上あり経皮的ドレナージの適応と考え, 紹介翌日に左腎膿瘍腔穿刺ドレナージ術を行った。穿刺液培養で血液培養と同じ黄色ブドウ球菌が検出された。抗生剤を感受性のあるアンピシリン・スルバクタムに変更した。

穿刺4日目のCRP 10.06 mg/dl, WBC 5,660/ μ lと炎症反応の改善は乏しく, 腹部CT再検ではドレナージチューブの留置してある膿瘍腔は有効にドレナージできていたが, 膿瘍腔は多房性であり, これらすべての膿瘍腔をドレナージすることは困難と判断し, 穿刺8日目に開腹左腎摘除術を施行した。術中所見では左腎臓は臍尾部と強固に癒着していたが臍損傷なく剥離できた。摘出した腎臓は全体に浸軟しており複数の膿瘍腔から膿の流出を認めた (Fig. 2)。病理組織学的診

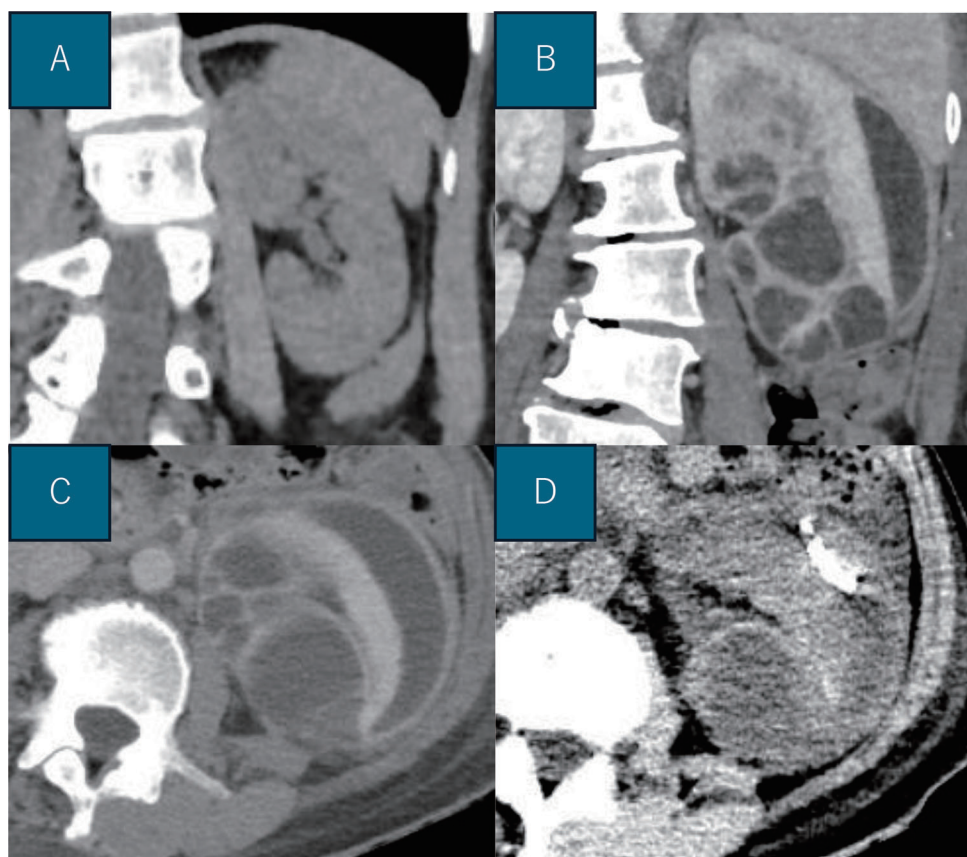


Fig. 1. CT scans. A) Normal left kidney (Before the initiation of crizotinib therapy). B) Coronal view of multiple abscesses in the left kidney (34 months after the initiation of crizotinib therapy). C) Axial view of multiple abscesses in the left kidney (34 months after the initiation of crizotinib therapy). D) A drainage catheter is placed inside the perinephric abscess.

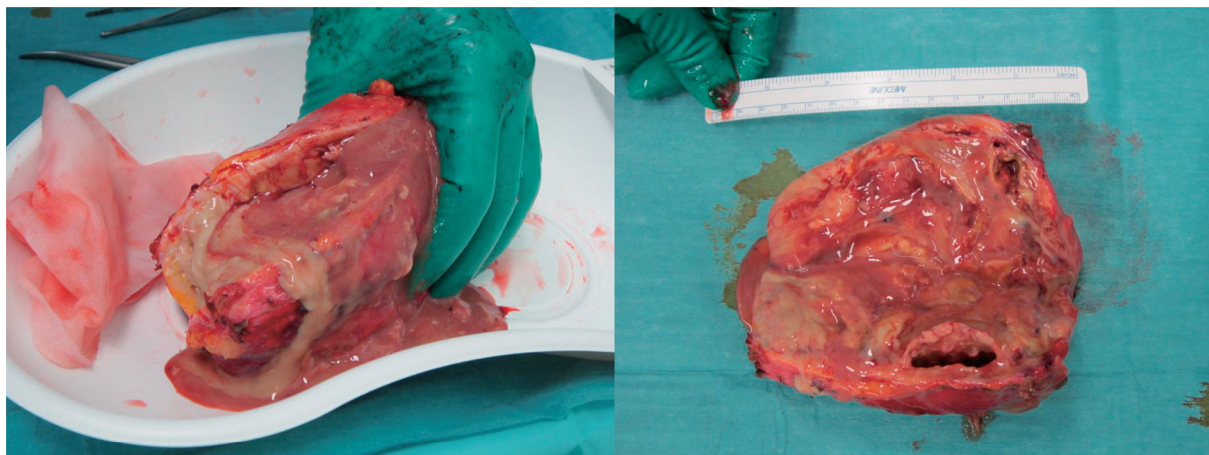


Fig. 2. Macroscopic image of the removed specimen (left kidney abscesses).

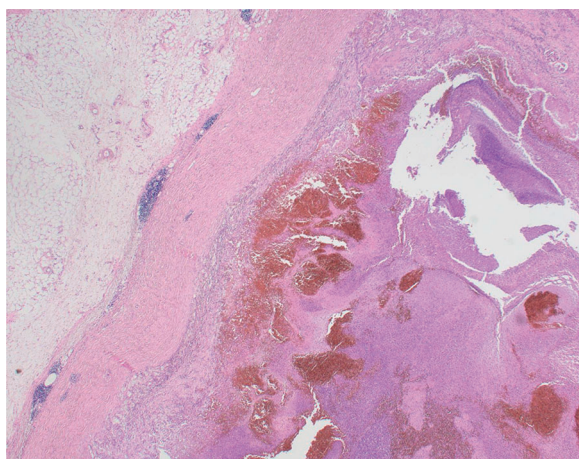


Fig. 3. Pathology of the left kidney. The infiltration of neutrophils, lymphocytes, and granulation tissue is also observed.

断では腎洞部の脂肪織近くまで炎症細胞浸潤を認め、周囲には肉芽組織の形成を認めた (Fig. 3). クリゾチニブの添付文書に4%以下の確率で複雑性腎嚢胞が発生するとの記載がありクリゾチニブは術翌日から休薬した。術後18日目に癒着性イレウスで緊急手術を行ったが、それ以降は経過良好で術後26日目に退院となった。イレウスの閉塞点は癒着の激しかった臍尾部付近であり、腸管が同部で屈曲し閉塞していた。

考 察

クリゾチニブは ROS1 陽性, anaplastic lymphoma kinase (ALK) 陽性, mesenchymal epithelial transition factor (c-MET) 陽性の非小細胞肺癌に対する分子標的薬として近年使用されている。クリゾチニブは標的受容体チロシンキナーゼの細胞内領域で adenosine

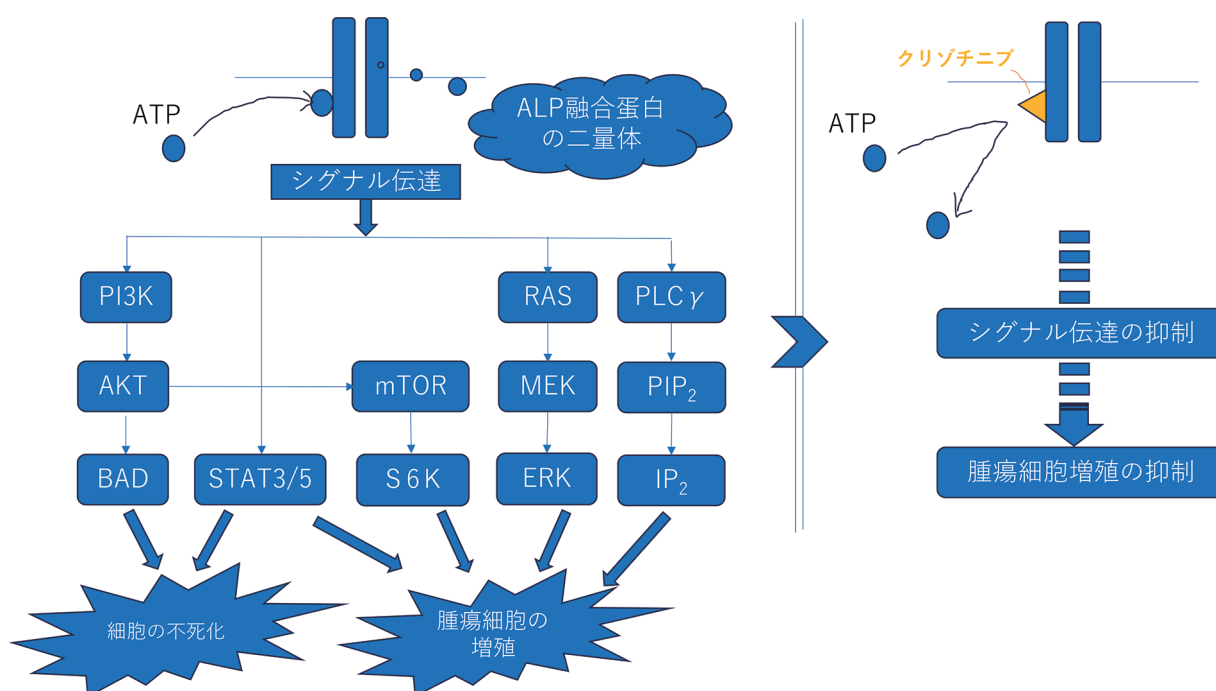


Fig. 4. Mechanism of action of crizotinib.

triphosphate (ATP) と競合的に結合することにより細胞の不死化や腫瘍細胞増殖へとつながるシグナル伝達を惹起するチロシンキナーゼ活性を阻害する (Fig. 4)²⁾. クリゾチニブの副作用として4%以下の確率で複雑性腎嚢胞が発生することが報告されている³⁾. 発生機序は完全に明らかにされていないが、血管障害を起こすとfocal adhesion kinase (FAK) の活動性が亢進しfilament temperature-sensitive mutant K (FSK) を介した Src の活性化やextracellular signal-regulated kinase (ERK) や mTOR 代謝経路の活性化が腎嚢胞の発生を促進し複雑性腎嚢胞の発生に関して重要な役割をもっていることが推測されている¹⁾.

クリゾチニブの使用において複雑性腎嚢胞あるいは腎膿瘍の発症は調べたかぎり本邦では16例が報告されている (Table). そのうち9例が複雑性腎嚢胞, 7例が腎膿瘍の報告であった. 複雑性腎嚢胞のうち感染性と思われる症例が3例であった. 腎膿瘍は一般的には無菌性であることが報告されているが, 7例の腎膿瘍のうち4例が膿瘍内容物の培養が陰性であったことが確認されており, 残りの3例は培養結果が不明である. Cameron らは ALK 陽性の非小細胞肺癌患者でクリゾチニブを内服した患者26人を後方視的に解析した³⁾. それによると嚢胞の有意なサイズ変化とは画像上, 治療前の嚢胞サイズから3 mm 以上の増減がみられるものと定義し, 境界不明瞭, 嚢胞内容液の高吸収域, 隔壁や充実性成分を有することを嚢胞の複雑化と定義した. クリゾチニブで治療された26人のうち11人はクリゾチニブ治療前に腎嚢胞をまったく有しておら

ず, それらの患者では治療期間中も複雑性腎嚢胞形成が見られなかった. 別の4人ははもともと腎嚢胞を有していたが, 治療期間中に有意なサイズ変化や複雑性腎嚢胞の形成を認めなかった. 残りの11人は治療前に最低1個の腎嚢胞を有しており治療期間中に腎嚢胞の有意な増大あるいは複雑化を認めた. これら11人中に28個の有意なサイズ変化を起こした嚢胞が存在し, うち17個は一旦増大した後に縮小した. 8個は新たに発生した. 1個は増大し続けた. 2個は増大することなく縮小した³⁾.

Table に示した症例報告のほとんどは嚢胞増大あるいは複雑化し, 腎膿瘍が改善せずクリゾチニブを中止せざるを得なかった. 一方, Cameron らの報告の通り, クリゾチニブ内服継続中でも自然に嚢胞が縮小し, 完全消失することもあるという報告も散見された³⁻⁵⁾. Alexei らはアジア人のクリゾチニブ関連複雑性腎嚢胞の症例を報告しており, アジア人にクリゾチニブ関連複雑性腎嚢胞を形成する症例が多いと主張している⁶⁾. このことを踏まえると本邦でのクリゾチニブの使用に当たっては特に複雑性腎嚢胞の出現に注意が必要と思われる.

ALK 陽性の非小細胞癌の治療は第一世代のクリゾチニブのほか, 第二世代としてはアレクチニブ, セリチニブがある. これらは複雑性腎嚢胞形成の副作用の報告はなく, クリゾチニブからの変更で複雑性腎嚢胞の再燃がなかった例が報告されている^{7,8)}. クリゾチニブが ALK, hepatocyte growth factor (HGF)/c-MET に加え, Ephrin type-A receptor 2 (EPHA2), ABL など

Table. The cases of crizotinib-associated complications, including, renal cysts and abscesses, reported in Japan

		症例 番号	年齢	性別	発症までの 期間	自覚症状	嚢胞/膿瘍	クリゾチニブ 中止の有無	追加治療	転帰
2013年	行徳ら	1	64	女	5 カ月	なし	複雑性腎嚢胞	中止	なし	縮小
		2	62	女	3 カ月	なし	複雑性腎嚢胞	中止	なし	縮小
2013年	葺石ら	3	64	女	4 カ月	発熱	無菌性腎膿瘍	中止	抗生剤＋ドレナージ	縮小
2014年	塚越ら	4	67	男	2.5カ月	無症状→ 発熱	感染性複雑性腎嚢胞	中止	抗生剤＋ドレナージ	消失
2014年	光岡ら	5	38	女	5.5カ月	発熱	腎膿瘍	中止	抗生剤	軽快
		6	55	男	4.5カ月	右側腹部 痛	腎膿瘍＋腸腰筋膿瘍	中止	抗生剤	軽快
2014年	柳谷ら	7	64	女	5 カ月	なし	複雑性腎嚢胞	中止	なし	縮小
		8	62	女	2 カ月	なし	複雑性腎嚢胞	中止	なし	縮小
2015年	永川ら	9	39	女	10カ月	発熱	感染性複雑性腎嚢胞	中止	抗生剤＋ドレナージ	縮小
2016年	村元ら	10	68	女	2 カ月	なし	無菌性腎膿瘍	中止	抗生剤＋ドレナージ	不詳
2016年	西川ら	11	71	女	11カ月	発熱＋背 部痛	無菌性腎膿瘍	中止	抗生剤＋ドレナージ	改善
2016年	清水ら	12	65	女	17カ月	心窩部痛	腎膿瘍	不詳	抗生剤＋ドレナージ	軽快
2018年	太田ら	13	83	男	36カ月	なし	複雑性腎嚢胞	中止	なし	消失
2019年	濱井ら	14	67	女	1 カ月	発熱	無菌性腎膿瘍	中止	抗生剤＋ドレナージ	消退
2022年	山岸ら	15	64	女	21カ月	発熱、背 部痛	感染性複雑性腎嚢胞	中止	抗生剤＋ドレナージ	消失
2022年	田中ら	16	62	女	12カ月	なし	複雑性腎嚢胞	不詳	腎部分切除術	消失
2022年	自験例	17	51	女	34カ月	発熱	感染性複雑性腎嚢胞	中止	腎摘除術	消失

多数の分子に対する阻害作用を有しているのに対し、アレクチニブは ALK に対する親和性、選択性が高く、セリチニブも ALK のみではなく、ROS1 に対する阻害活性を有するが c-MET は阻害しないことが知られている⁹⁾。c-MET に対する阻害活性の差が副作用の発現に関与しているのではないかと考えられている⁷⁾。

本症例ではクリゾチニブ開始以前は左腎嚢胞が認められなかったが、クリゾチニブ内服開始後18カ月目に無症候性左多房性腎嚢胞が現れ、徐々に増大した。34カ月目に発熱をきっかけに左多房性腎膿瘍と診断されドレナージ術と抗生剤治療を行うも感染制御できず左腎摘除術を行った。過去の経時的な CT では本症例の嚢胞は通常の嚢胞の発育スピードと比べて速く、嚢胞の数も急速に増えていた。Table で示した多くの報告も本症例と同じように突然複雑性腎嚢胞あるいは腎膿瘍が発生していることから本症例がクリゾチニブ関連腎膿瘍であると考えた。病理学的所見が得られている過去の文献¹⁰⁾では炎症細胞浸潤を認める肉芽腫性病変がみられると報告されており、本症例でも同様の病理所見がみられた。早い段階でクリゾチニブ関連腎膿瘍と診断しクリゾチニブを休薬できていれば腎摘除術を回避できた可能性もある。本邦において腎摘除術まで要したクリゾチニブ関連腎膿瘍は自験例以外文献上確認できず、膿瘍培養と血液培養が一致し菌血症となっていたことが証明された数少ない症例であると考えられる。ALK 陽性非小細胞肺癌治療薬の添付文書には合併症として複雑性腎嚢胞、腎膿瘍の記載があるが泌尿器科医が複雑性腎嚢胞や腎膿瘍の発生の原因としてクリゾチニブを想定することは少ないと思われる。注意喚起の意味も含めてここに報告した。複雑性腎嚢胞、腎膿瘍の合併症の可能性の少ない第2世代の ALK 陽性の非小細胞肺癌治療薬が優先して使用されることが望ましいと思われた。

結 語

クリゾチニブ関連腎膿瘍の症例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Zhaojun W, Kai W, Xiangfu Y, et al.: Renal abscess caused by crizotinib: a rare case report. *Front Oncol* **12**: 920990, 2022
- 2) 野中聖子, 山口志津代, 長澤 崇, ほか: クリゾチニブ (ザーコリ®カプセル 200 mg/250 mg) の薬理学的特徴および臨床試験成績. *日薬理誌* **141**: 106-113, 2013
- 3) Laird BC, Damian HSJ, Kate M, et al.: Crizotinib associated renal cysts: incidence and patterns of evolution. *Cancer Imaging* **17**: 7, 2017
- 4) Schnell P, Bartlett CH, Solomon BJ, et al.: Complex renal cysts associated with crizotinib treatment. *Cancer Med* **4**: 887-896, 2015
- 5) Klempner SJ, Aubin G, Dash A, et al.: Spontaneous regression of crizotinib-associated complex renal cysts during continuous crizotinib treatment. *Oncologist* **19**: 1008-1010, 2014
- 6) Alexei K, Sarah AH, Justin L, et al.: Crizotinib-associated renal cyst formation in a pediatric patient with ALK+ epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma. *UROLOGY* **149**: 222-224, 2021
- 7) 濱井宏介, 玉本聖佳, 西田紋子, ほか: クリゾチニブ投与後に複雑性腎嚢胞を発症した ALK 陽性肺癌に対し、アレクチニブ、セリチニブを投与した1例. *肺癌* **59**: 260-264, 2019
- 8) Daniel W, Miriam D, Michael S, et al.: Crizotinib: aseptic abscesses in multiple organs during treatment of EML4-ALK-positive NSCLC. *J Cancer Res Clin Oncol* **147**: 3769-3771, 2021
- 9) Wang Y, Chen S, Hu G, et al.: Discovery of novel 2, 4-diarylaminopyrimidine analogues as ALK and ROS1 dual inhibitors to overcome crizotinib-resistant mutants including G1202R. *Eur J Med Chem* **143**: 123-136, 2018
- 10) Nathaniel E, Katherine S, Matthew T, et al.: Crizotinib-associated renal cyst development may be associated with prolonged progression-free survival in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: case report and review of the literature. *Clin Case Rep* **9**: e04278, 2021

(Received on January 22, 2024)
(Accepted on April 19, 2024)