

●症 例

エベロリムス (サーティカン®) による薬剤性肺障害の1例

武田 倫子^a 浅井 一久^a 井尻 尚樹^a
 金澤 博^a 内田 潤次^b 平田 一人^a

要旨：症例は70歳，男性。2011年6月に生体腎移植施行。2012年9月より免疫抑制剤のエベロリムス [everolimus；サーティカン® (Certican®)] の内服を開始し，約3ヶ月後に呼吸困難と胸部単純CTにて上葉中心の斑状のすりガラス陰影を認めた。気管支肺胞洗浄液でリンパ球優位の細胞増加があり，経気管支肺生検で器質化肺炎の所見を得た。経過よりエベロリムス (サーティカン®) による薬剤性肺障害と診断して内服を中止したところ，症状と画像所見の改善を認めた。我が国において免疫抑制剤として使用される低用量のエベロリムスによる薬剤性肺障害の報告はなく，本例は貴重な症例と考えられた。

キーワード：薬剤性肺障害，エベロリムス (サーティカン®)，腎移植，免疫抑制剤

Drug-induced pneumonitis, Everolimus (Certican®), Renal transplantation, Immunosuppressant

緒 言

2011年に腎移植後の新規免疫抑制剤として，mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤であるエベロリムス [サーティカン® (Certican®)] が承認された¹⁾。同有効成分のエベロリムス [everolimus；アフィニトール® (Afinitor®)] の進行性腎細胞癌への使用では，薬剤性肺障害が多数報告されているが^{2)~4)}，低用量のエベロリムスであるサーティカン®による薬剤性肺障害は欧米でもまれであり⁵⁾⁶⁾，我が国での報告はない。今回サーティカン®使用中の腎移植後患者に生じた薬剤性肺障害を経験したので，考察を含めて報告する。

症 例

患者：70歳，男性。

主訴：胸部異常陰影，労作時呼吸困難。

家族歴：なし。

既往歴：46歳から高血圧にて内服加療中 [ニフェジピン (nifedipine)・バルサルタン (valsartan)・カルベジロール (carvedilol)・フロセミド (furosemide)・ア

リスキレン (aliskiren)]。

飲酒・喫煙歴：なし。

現病歴：2007年(65歳時)に慢性糸球体腎炎と診断され，経過観察中に腎機能低下を指摘され近医にて維持透析が開始された。2011年6月に妻をドナーとした生体腎移植を受け，以降シクロスポリン (cyclosporin) 120 mg/日，ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil) 1 g/日，メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 4 mg/日の内服で経過観察されていた。しかしシクロスポリンの合併症である血圧上昇により，2012年9月よりサーティカン®1.5 mg/日の開始，シクロスポリン 50 mg/日への減量，メチルプレドニゾロン 4 mg/日に変更され，その後サーティカン® 2 mg/日への増量，シクロスポリン 40 mg/日への減量が行われた。2012年12月より modified Medical Research Council (mMRC) 2度の呼吸困難が出現し，胸部単純X線写真では著明ではなかったが，胸部CTでは両側上肺野優位に斑状のすりガラス陰影を認め，精査目的で大阪市立大学呼吸器内科へ紹介となった。

入院時身体所見：身長170.5 cm，体重61.6 kg，体温36.6℃，血圧109/75 mmHg，脈拍数92回/min・整，経皮的酸素飽和度94% (室内気)，呼吸数15回/min，眼瞼結膜貧血なし，心音整・雑音なし，呼吸音両側背部に軽度 fine crackles を聴取，肝脾腫なし，皮膚所見・神経学的所見異常なし，下腿浮腫なし。

入院時検査所見：入院時の検査所見を表1に示す。血液ガス分析 (室内気) では PaO₂ 67 Torr と酸素分圧の

連絡先：武田 倫子

〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3

^a大阪市立大学大学院医学研究科呼吸器内科学

^b同 泌尿器科

(E-mail: n.takeda116@gmail.com)

(Received 22 Apr 2013/Accepted 11 Oct 2013)

表1 入院時検査所見

Hematology		Serology		Pulmonary function test		
				2011/4/6	2013/1/4	
WBC	6,900/ μ l	CRP	0.16 mg/dl	VC (L)	3.02	2.27
Stab	8%	IgG	1,332 mg/dl	%VC (%)	86.8	80.7
Seg	48%	IgA	163 mg/dl	FVC (L)	3.02	2.72
Baso	0%	IgM	63 mg/dl	FEV ₁ (L)	2.5	2.22
Eosino	7%	KL-6	1,187 U/ml	FEV ₁ % (%)	82.78	81.61
Lympho	28%	Arterial blood gas (room air)		RV (L)	-	1.39
Mono	9%	pH	7.38	Δ N ₂ (%)	-	1.7
RBC	332 \times 10 ⁴ / μ l	PaCO ₂	32.6 Torr	DLco	-	9.17
Hb	10.1 g/dl	PaO ₂	67 Torr	%DLco (%)	-	51
Ht	29.9%	HCO ₃ ⁻	18.8 mEq/L	D _L /V _A	-	2.78
PLT	23.3 \times 10 ⁴ / μ l	BE	-5.1 mEq/L	BALF		
Biochemistry		A-aDO ₂	47.1 Torr	Cell count	7.01 \times 10 ⁶ /ml	
T-Bil	0.3 mg/dl	Infection		M ϕ	43.6%	
D-Bil	0.1 mg/dl	<i>Mycobacterium</i> Ab	<40	Lym	54%	
BUN	22 mg/dl	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> IgM	(-)	Stab	0%	
Cr	1.54 mg/dl	<i>Streptococcus pneumoniae</i> IgM	(-)	Seg	0%	
TP	5.9 g/dl	C7-HRP	(-)	Baso	1.6%	
ALB	3.4 g/dl	β -D-Glucan	<5.0	Eos	0.4%	
UA	3.8 mg/dl	<i>Aspergillus</i> Ag	0.1	Mono	0.4%	
Na	139 mEq/L	<i>Candida</i> Ab	<2			
K	4.4 mEq/L					
Cl	111 mEq/L					
AST	22 IU/L					
CK	73 IU/L					
LDH	190 IU/L					

低下ならびに A-aDO₂ 47.1 Torr と肺胞気動脈血酸素分圧較差の開大を認めた。血算では、腎性貧血と考えられる軽度の貧血を認め、生化学検査では BUN・Cr の軽度上昇を認めた。CRP は陰性であったが、KL-6 が 1,187 U/ml と上昇していた。また β -D グルカンは 5.0 未満と陰性であり、LDH も 190 IU/L と正常範囲内であった。

胸部単純 CT 写真 (図 1) : 胸部単純 CT 写真では、右肺上葉優位の斑状のすりガラス陰影を認めた。

呼吸機能検査 (表 1) : 腎移植前と呼吸器内科紹介後の呼吸機能検査値を示す。肺活量、努力性肺活量の軽度低下、肺拡散能の低下を認めた。

入院後経過 : シクロスポリン 40 mg/日、メチルプレドニゾロン 4 mg/日、サーティカン® 2 mg/日の治療下であり、ニューモシスチス肺炎が疑われて ST 合剤 [バクタ® (Baktar®) 4 g 分 2] の内服が開始されたが、息切れや画像所見の改善が認められなかった。2013 年 1 月に気管支鏡検査を施行し、右 B5a にて気管支肺胞洗浄を行い、気管支肺胞洗浄液 (BALF, 回収量 : 100/150 ml) では、総細胞数 7.01 \times 10⁶ 個/ml と増加を認めた。分画ではマクロファージ 43.6%, リンパ球 54.0%, 単球 0.4% とリンパ球分画の増加を認めた。CD4/8 比は 2.07 であった。

また右 B3a と B8a より経気管支肺生検 (TBLB) を行い、病理所見は肺胞腔内の肉芽組織の形成と器質化を認めた (図 2)。BALF の培養検査では一般細菌・抗酸菌は検出されず、Grocott 染色では真菌やニューモシスチス原虫の存在は認められなかった。諸検査の結果と経過より、サーティカン® による薬剤性肺障害と診断した。同じエベロリムスであるアフィニートル® における間質性肺疾患の診断指針、減量・休薬基準/治療指針を参考にして、サーティカン® の内服を中止し、シクロスポリン 120 mg/日への増量とミコフェノール酸モフェチル 1 g/日の内服へ変更した。しだいに呼吸困難は改善し、6 週間後の胸部 CT 所見では改善を認め (図 3)、KL-6 値は 927 U/ml と低下していた。気管支鏡検査前に施行したサーティカン® に対する末梢血リンパ球におけるリンパ球幼弱化試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) は陰性であった。

考 察

腎移植は末期腎不全に対する根治的療法であり、免疫抑制療法の発展により適応症例が増えているが、日和見感染などの合併症も増え、呼吸器内科医が診療する機会も増えている⁷⁾。腎移植後の免疫抑制療法としては、カ

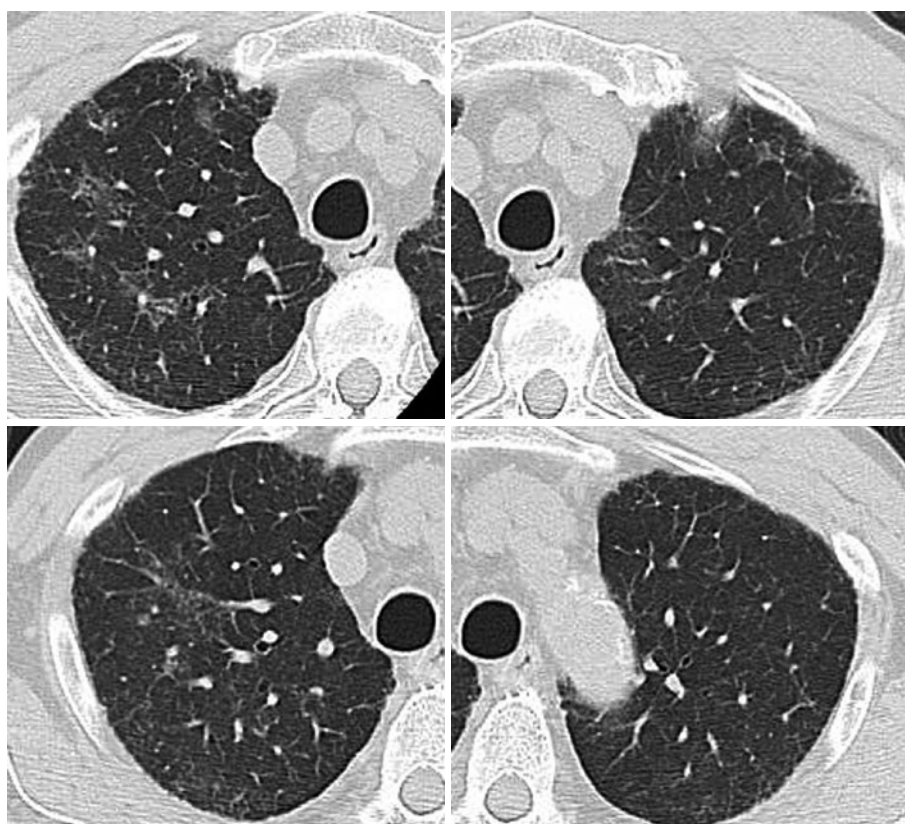


図1 当科初診時胸部単純CT写真。両側上肺野有意に斑状のすりガラス状陰影を認めた。

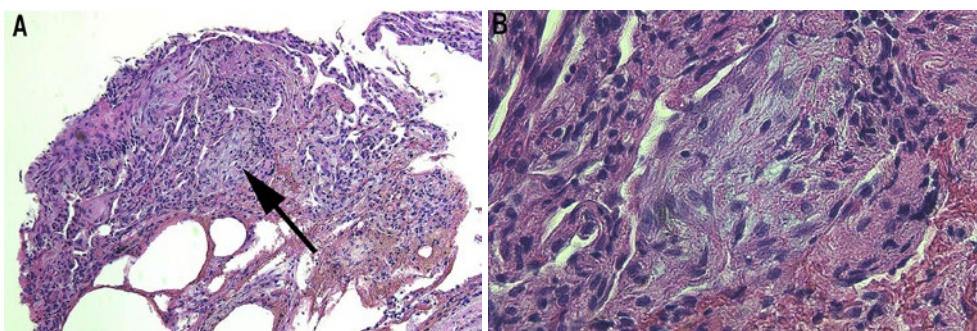


図2 病理組織像。右B3aから採取した経気管支肺生検（TBLB）標本を示す。器質化肺炎の所見を認めた。矢印で示した部分には、肺胞腔内の肉芽組織の形成と小リンパ球などの炎症性細胞の軽度浸潤を認めた（hematoxylin-eosin 染色，A：×100，B：×400）。

ルシニューリン阻害剤・代謝拮抗剤・副腎皮質ステロイドの3種類を使用することが一般的であり⁸⁾、本症例で使用されたmTOR阻害剤であるサーティカン®（エベロリムス）は代謝拮抗剤に分類される新規免疫抑制剤である⁹⁾。エベロリムスとしては、進行性腎細胞癌に対する分子標的療法として2010年にアフィニトール®（10mg）が承認されている¹⁾。今回使用されたサーティカン®は、常用量1.5～3mg/日の低用量投与で免疫抑制剤として

2011年に承認された。

アフィニトール®の副作用として、13.5%と高率に薬剤性肺障害を認めたという報告があるが⁴⁾、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) グレード1が3.3%、グレード2が6.6%、グレード3が3.6%、グレード4は認められず、薬剤性肺障害が生じても比較的軽症例が多いのが特徴である⁴⁾。薬剤性肺障害は、急性～亜急性に発症し典型的な特発性間質性肺炎

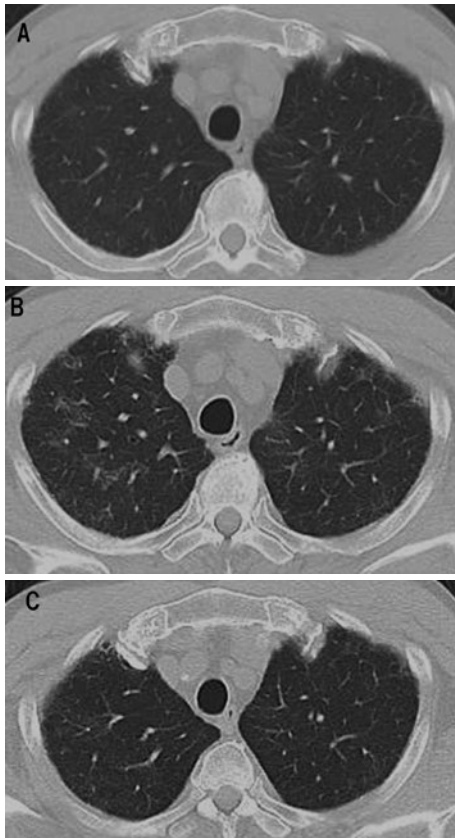


図3 胸部単純CT写真での経過。(A) 腎移植前、(B) 肺障害発症時、(C) 薬剤中止6週間後。Aと比較し、Bでは斑状のすりガラス陰影を認め、Cでは改善を認めた。

の画像に合致しないようなパターンをとっていることが多く、薬剤歴の詳細な聴取が重要である。被疑薬でこれまでに薬剤性肺障害の報告があるかどうか、あればその臨床病型が経過に合致するかどうかなどを確認する必要がある¹⁰⁾。診断基準としては、①原因となる薬剤の投与歴、②臨床・画像・病理所見が被疑薬剤に関する過去の報告との一致、③薬剤以外の原因の除外、④被疑薬剤の中止による改善、⑤再投与による症状の再燃があげられる。本例ではサーティカン®の投与歴があり、症状出現まで約3ヶ月と亜急性の経過であった。アフィニトール®による薬剤性肺障害の発症は24~257日と幅は広いものの¹⁾、本症例の発症時期はその範囲内に入っていた。また画像所見でもアフィニトール®での薬剤性肺障害と類したすりガラス陰影を呈し、病理組織学的にも器質化肺炎像を示しており、エベロリムスによる薬剤性肺障害の過去の報告と矛盾がなかった^{2)~6)}。本例は易感染状態であったが、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日和見感染症および一般細菌感染、抗酸菌感染および真菌感染などは血液検査およびBALFの培養検査等か

ら否定された。さらに、サーティカン®の休薬により症状・画像所見ともに改善を示しており、本例の臨床経過は薬剤性肺障害を示唆するものであった。DLSTの結果については、エベロリムスのように抗癌剤、免疫抑制剤として使われる薬剤では、偽陰性の頻度が高いことが知られており、本例肺障害へのサーティカン®の関与を否定するものではないと考えられる。

薬剤性肺障害の治療方針としては被疑薬の中止が原則であるが、アフィニトール®による薬剤性肺障害では、アフィニトール®適正使用ガイドによると無症状で軽症のグレード1では休薬しない方針である。しかし、本症例は労作時呼吸困難の自覚症状を伴っており、アフィニトール®適正使用ガイドのグレード2に相当すると判断し、サーティカン®の休薬を行い症状の改善を認めた。サーティカン®は、アフィニトール®と比べて薬剤性肺障害の発症はまれであると考えられている。この理由として、まずエベロリムスの投与量が少ないことがあげられる。Haydarらの報告では、腎移植患者におけるシロリムス(sirrolimus)による薬剤性肺障害の原因の一つに用量依存性が示唆されている⁹⁾。エベロリムスはシロリムスの誘導体であるため副作用のプロファイルが類似しており、エベロリムスの投与量が薬剤性肺障害の発症に関与する可能性が指摘されている¹⁰⁾。

また腎移植後の免疫抑制療法として副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制剤と併用する機会が多く、薬剤性肺障害が出現しにくい可能性が推測される。筆者らが検索しえた範囲では、我が国におけるサーティカン®による薬剤性肺障害の報告は見あたらなかった。また、アフィニトール®とサーティカン®での薬剤性肺障害の発症頻度の差異には背景となる基礎疾患の影響も考えられる。担癌状態では腫瘍由来の炎症に伴った高サイトカイン血症状態にあり、薬剤性肺障害の素因となっている可能性がある。しかし、二つの薬剤の薬剤性肺障害の発症頻度の差異が患者背景によるものかどうかについての報告は見あたらなかった。

臓器移植法の改正や免疫抑制療法の改善もあるなか、今後各臓器移植の増加、ならびに長期的な免疫抑制療法を受ける移植後患者の増加が予想される。免疫抑制療法中の呼吸器病変は、免疫抑制状態に伴う日和見感染を疑うのはもちろん、本例のように薬剤性肺障害の可能性も念頭に置かなければならない。日本人を含む国際共同第III相臨床試験(RECORD-1試験)ではアフィニトール®での薬剤性肺障害の発生頻度が8%であるのに対し¹¹⁾、日本人でのサブ解析では、発生頻度が14%であったことが報告されており¹²⁾、エベロリムスによる肺障害に人種差がある可能性も推測される。低用量エベロリムスであるサーティカン®においても、欧米と比べて我が国に

においては肺障害の発生頻度が高い可能性もあり、注意が必要である。サーティカン®は、臓器移植後の免疫抑制療法にとって重要な薬剤であり、今後使用頻度も増えることが予想される。少量投与であっても、エベロリムスに過敏な個体では薬剤性肺障害を生じる可能性もあり、サーティカン®投与時は薬剤性肺障害の可能性に注意が必要と示唆する貴重な症例であった。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 湯浅 健. mTOR 阻害剤：everolimus. 医学のあゆみ 2011; 236: 12: 1107-10.
- 2) Saito Y, et al. A Case of Pneumocystis Pneumonia Associated with Everolimus Therapy for Renal Cell Carcinoma. Jpn J Clin Oncol; 2013; 43: 559-62.
- 3) Saito Y, et al. Granuloma-forming interstitial pneumonia occurring one year after the start of everolimus therapy. Intern Med 2013; 52: 263-7.
- 4) Dorothy A, et al. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 396-403.
- 5) Kataezyna S, et al. Early everolimus-induced pneumonitis in a renal transplant recipient: A case report. Ann Transplant 2012; 17: 144-8.
- 6) Sinoma A, et al. Severe everolimus-associated pneumonitis in a renal transplant recipient. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 3353-5.
- 7) 日本移植学会. 臓器移植ファクトブック. 2011; 23-35.
- 8) 寺岡 慧. 生体腎植—最近の進歩と今後の課題. 医と薬学 2009; 61: 3: 321-9.
- 9) Haydar AA, et al. Sirolimus induced pneumonitis: three cases and a review of the literature. Am J Transplant 2004; 4: 137-9.
- 10) Taylor AL, et al. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy. Crit Rev Oncol Hematol 2005; 56: 23-46.
- 11) Motzer RJ, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372: 449-56.
- 12) Taiji T, et al. Phase III Trial of Everolimus in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Subgroup Analysis of Japanese Patients from RECORD-1. Jpn J Clin Oncol 2011; 41: 17-24.

Abstract

A case of low-dose everolimus (Certican®)-induced pneumonitis

Noriko Takeda^a, Kazuhisa Asai^a, Naoki Ijiri^a, Hiroshi Kanazawa^a, Junji Uchida^b and Kazuto Hirata^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka City University

^bDepartment of Urology, Graduate School of Medicine, Osaka City University

A 70-year-old Japanese man underwent living-donor renal transplantation, with his wife being the donor, in June 2011 for end-stage renal dysfunction. He started receiving low-dose everolimus for immunosuppression from September 2012. Three months later he gradually developed dyspnea (mMRC [modified Medical Research Council] Breathlessness Scale grade 2). His chest computed tomography (CT) scan showed ground-glass opacity. At first, opportunistic infections were suspected and empirical therapies were started. However, the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) demonstrated negative results for infection. The percentage of lymphocytes in BALF had significantly increased (54%), and a transbronchial lung biopsy (TBLB) specimen showed organizing pneumonia. Drug-induced pneumonitis was suspected, and low-dose everolimus was stopped. After which the patient's symptoms and CT findings improved. We eventually diagnosed a case of low-dose everolimus-induced pneumonitis. Although everolimus-induced pneumonitis is frequently observed in cases of advanced renal cell carcinoma, low-dose everolimus-induced pneumonitis is rare and has never been reported in Japan. To the best of our knowledge, this is the first case of low-dose everolimus-induced pneumonitis in this country.