

●症 例

イマチニブ中止後も増悪し外科的肺生検で病理学的検討を行った 薬剤性器質化肺炎の1例

内田 章文^a 山元 滋樹^a 松山 緑^a
久保田真吾^a 畑中 一仁^b 井上 博雅^a

要旨：症例は73歳，女性．GISTの腹膜播種に対してイマチニブ内服273日目に，自覚症状はなかったが造影CTで気管支血管束を中心に浸潤影を認めた．イマチニブ中止後も陰影は亜急性に増悪し，咳嗽や労作時呼吸困難が出現した．外科的肺生検でリンパ球浸潤を伴うポリープ型腔内線維化を認め，イマチニブによる薬剤性器質化肺炎と診断した．ステロイド治療で自覚症状，浸潤影は改善した．イマチニブによる肺障害は多彩な病型をとり，本症例のように中止後でも増悪しうる．外科的肺生検による病理学的検討は，鑑別や治療反応性の判定に有用であった．

キーワード：メシル酸イマチニブ，薬剤性肺障害，器質化肺炎，外科的肺生検

Imatinib mesylate, Drug-induced lung disease, Organizing pneumonia, Surgical lung biopsy

緒 言

消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor : GIST) は，消化管，腸間膜に発生する腫瘍で，その頻度は10万人に1~2人とまれである．従来GISTは予後不良であったが，*c-kit* 遺伝子や血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) 遺伝子の機能獲得性突然変異が高率にみられ，分子標的薬の登場により飛躍的に予後が改善した¹⁾．

メシル酸イマチニブ (imatinib mesylate, 以下イマチニブ) は Bcr-Abl, c-Kit, PDGFR のチロシンキナーゼ選択的阻害薬で，GIST 治療の key drug であるが¹⁾，近年，薬剤性肺障害の報告が散見される^{2)~7)}．イマチニブによる薬剤性肺障害は，画像上で複数の pattern を呈するが³⁾，その病理学的な検討は十分ではない．

今回，イマチニブ投与中止後も亜急性の経過で増悪し，外科的肺生検 (surgical lung biopsy : SLB) による病理学的検討が有用であった，イマチニブによる薬剤性器質化肺炎の1例を経験したので報告する．

症 例

症例：73歳，女性．

主訴：胸部異常陰影．

既往歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙なし．飲酒なし．食物・薬剤アレルギーなし．健康食品の摂取歴はあるが2014年8月以降はなし．

現病歴：2011年10月にポジトロンエミッション断層撮影 (positron emission tomography : PET) 検診を受診し，小腸に異常集積を指摘された．当院消化器外科で12月に小腸腫瘍に対して手術を行い，GISTと診断された．術後補助化学療法は本人が希望せず経過観察となったが，2013年6月の造影CTで腹腔内に腫瘍性病変を認めた．10月には腫瘍の増大がみられ，再度手術を行ったところ，腹腔内に播種性病変がみられ，生検でGISTの多発腹膜転移と診断された．腹膜以外には他部位に転移はなく，肺に間質性肺炎などの合併も認めなかった．2014年1月よりイマチニブが投与されたが，薬剤性肝障害が出現したため，イマチニブは休薬，再開を繰り返しながら継続し，評価病変は不変の判断で投与継続されていた．内服開始273日目のCT (図1) で，咳嗽，労作時呼吸困難などの自覚症状はなかったが，肺野に多発浸潤影が出現した．イマチニブによる薬剤性肺障害を考えイマチニブを中止したが，その後も浸潤影は増悪し，精査目的で入院となった．

入院時現症：身長153cm，体重60kg，血圧119/57

連絡先：井上 博雅

〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

^a鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学

^b同 腫瘍学講座病理学分野

(E-mail: inoue-pulm@umin.net)

(Received 10 Dec 2015/Accepted 22 Feb 2016)

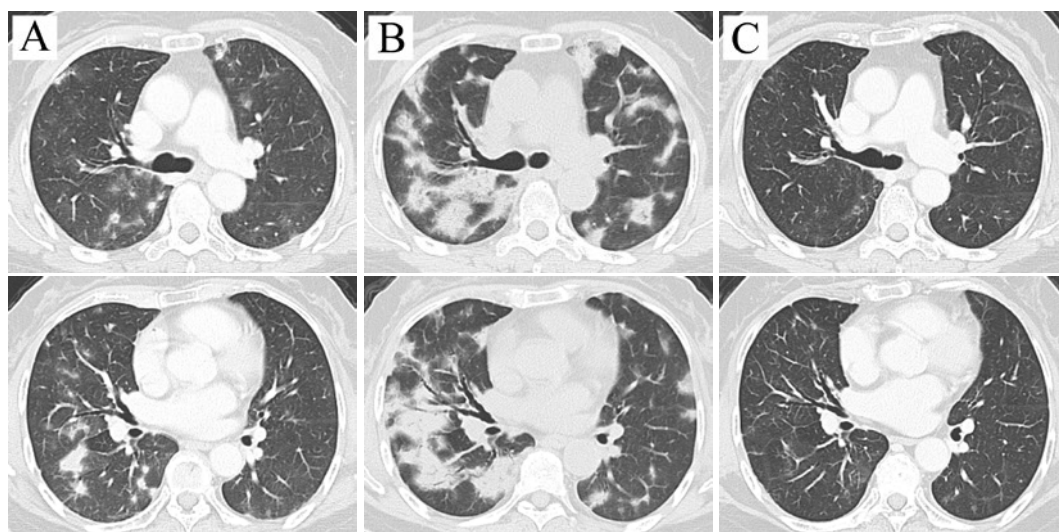


図1 胸部CT。(A)発症時。両側散在性に浸潤影を認める。(B)イマチニブ中止30日後。全肺葉に胸膜直下がスベアされ気管支血管束周囲に優位な浸潤影を認める。蜂巢肺は認めないものの牽引性気管支拡張像がみられる。(C)ステロイド治療開始2ヶ月後。浸潤影は改善し、牽引性気管支拡張像も改善している。

mmHg, 脈拍 60 回/min, 体温 36.3°C, 安静時経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 96% (室内気), 呼吸数 15 回/min, 労作後 SpO₂ 88% (室内気), 聴診上で呼吸音に明らかな crackle や wheeze は聴取せず。ばち指はなし。

入院時検査所見 (表1): 軽度の貧血と LDH, C 反応性蛋白 (CRP) の上昇を認めた。KL-6, SP-D, CYFRA, Pro-GRP は高値で, 提出した自己抗体は陰性。イマチニブに対する薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulating test: DLST) は陽性であった。呼吸機能検査では境界域の拘束性換気障害と拡散障害がみられた。

入院時画像所見: 胸部 X 線写真では両側性に多発浸潤影を認めた。胸部造影 CT では全肺葉に胸膜直下がスベアされ気管支血管束周囲に優位な浸潤影を認めた。明らかな牽引性気管支拡張や蜂巢肺は認めなかった。

入院時気管支鏡所見: 気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) (表1): 右 B⁵ で気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を行い, 総細胞数, リンパ球分画の増加がみられ, CD4/CD8 比は低下していた。細菌培養は陰性であった。経気管支肺生検 (trans-bronchial lung biopsy: TBLB): 右 B⁴ で行い, リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤を伴う器質化像を認めた。

経過: 画像所見や BALF, TBLB の結果から薬剤性肺障害を疑ったが, イマチニブ休薬後にもかかわらず, 中止 30 日後頃からは咳嗽, 労作時呼吸困難が出現し, 低酸素血症もみられた。拘束性換気障害の悪化がみられ, 胸部単純 CT (図1) で浸潤影の拡大と牽引性気管支拡張像を認めた。GIST の肺転移などの悪性腫瘍や他疾患との鑑別および薬剤性肺障害の病理学的診断の目的で, 右 S⁵,

S⁹ より SLB を行った。病理組織学的所見 (図2) では, ポリープ型の腔内線維化と collagen globule, および泡沫様マクロファージ, リンパ球の肺胞壁への浸潤がみられた。壁在型, 閉塞型の線維化はみられず, 血管炎, 肉芽腫, 腫瘍細胞も認めなかった。イマチニブによる薬剤性器質化肺炎と診断し, ステロイドパルス療法で治療を開始し, プレドニゾロン (prednisolone) 30 mg で治療を継続した。治療開始後, 速やかに低酸素血症は改善し, KL-6 は低下, 拘束性換気障害, 多発浸潤影 (図1) も改善した。その後 8 ヶ月間でプレドニゾロンは 5 mg まで漸減したが, 症状や陰影の再燃はみられていない。GIST の腹膜播種はイマチニブ中止後に再増悪し, スニチニブ (sunitinib malate) での治療を開始している。

考 察

本症例では, イマチニブ服用歴があり, SLB で感染症, GIST の肺転移などの他疾患が除外され, イマチニブに対する DLST が陽性であったため, イマチニブによる薬剤性肺障害と診断した。近年, 分子標的薬や生物学的製剤の開発を背景に, 薬剤性肺障害の頻度は増加し, その病態や臨床像も多岐にわたる⁸⁾⁹⁾。明確な発症機序が不詳な薬剤も多いが, 主には細胞障害性薬剤による II 型肺胞上皮細胞, 気道上皮細胞や血管内皮細胞への直接毒性と, 薬剤の抗原類似作用やハプテン効果による免疫系細胞の活性化とが考えられている⁸⁾。

イマチニブによる薬剤性肺障害は非常に多彩な病型, 臨床像が報告されている^{2)~7)}。発症までの期間は一定の傾向がなく³⁾, 内服中止 2 週間後に発症した報告もある

表 1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Serology		DLST	
WBC	6.28 × 10 ³ /μl	T-bil	0.5 mg/dl	CRP	0.39 mg/dl	Imatinib	266 S.I. (%)
Neut	68.5%	AST	23 IU/L	KL-6	1,688 U/ml	Arterial gas analysis (room air)	
Lym	21.5%	ALT	16 IU/L	SP-A	38.7 ng/ml	pH	7.398
Eos	4.0%	LDH	265 IU/L	SP-D	521 ng/ml	PaO ₂	79.3 Torr
Bas	0.5%	ALP	125 IU/L	sIL-2R	787 U/ml	PaCO ₂	40.9 Torr
Mon	5.5%	GT	16 IU/L	β-D-glucan	< 2.5	HCO ₃ ⁻	24.7 mmol/L
RBC	3.34 × 10 ⁶ /μl	BUN	15.7 mg/dl	Procalcitonin	0.09 ng/ml	Pulmonary function test	
Hb	11.6 g/dl	Cr	0.77 mg/dl	<i>Aspergillus</i> Ag	0.1	VC	1.95 L
Hct	33.4%	Na	141 mEq/L	<i>Cryptococcus</i> Ag	< 1	%VC	81.5%
Plt	273 × 10 ³ /μl	K	4.3 mEq/L	<i>Cytomegarovirus</i>	(-)	FVC	1.99 L
ESR	37 mm	Cl	107 mEq/L	antigenemia		FEV ₁	1.63 L
Coagulation		Ca	9.4 mg/dl	T-SPOT	(-)	FEV ₁ /FVC	81.8%
PT	119%	TP	6.6 g/dl	Anti-MAC Ab	(-)	DLco	10.6 ml/min/mmHg
PT-INR	0.92	Alb	4.1 g/dl	Immunology		%DLco	65.6%
APTT	29.1 s	BS	89 mg/dl	RF	< 5.0 IU/ml	DLco'/V _A '	4.1 ml/min/mmHg/L
Fibrinogen	389 mg/dl	HbA1c	6.3%	ANA	× 40	%DLco'/V _A '	96.0%
D-dimer	0.6 μg/ml	Tumor marker		Anti-Scl-70 Ab	< 1.0 U/ml	BALF : Rt B ⁵ Recovery rate 52.7%	
		CEA	2.9 ng/ml	Anti-RNP Ab	< 2.0 U/ml	Total cell	4.26 × 10 ⁵ /ml
		CA19-9	15.1 U/ml	Anti-SSA Ab	< 1.0 U/ml	count	
		CA125	29.6 U/ml	Anti-SSB Ab	< 1.0 U/ml	Neut	1.5%
		CA15-3	23.0 U/ml	Anti-Jo1 Ab	< 1.0 U/ml	Lym	38.0%
		CYFRA	8.6 ng/ml	Anti-dsDNA Ab	< 0.6 IU/ml	Eos	9.0%
		Pro-GRP	142 pg/ml	Anti-Sm Ab	< 1.0 U/ml	Mon	5.0%
				MPO-ANCA	< 1.0 IU/ml	MΦ	46.5%
				PR3-ANCA	< 1.0 IU/ml	CD4/CD8 ratio	0.75

正常範囲 : CEA < 5.68 ng/ml, CA19-9 < 37 U/ml, CA125 < 35 U/ml, CA15-3 < 25 U/ml, CYFRA < 2.8 ng/ml, Pro-GRP < 81 pg/ml, KL-6 < 500 U/ml, SP-A < 43.8 ng/ml, SP-D < 110 ng/ml, sIL-2R 128~582 U/ml.

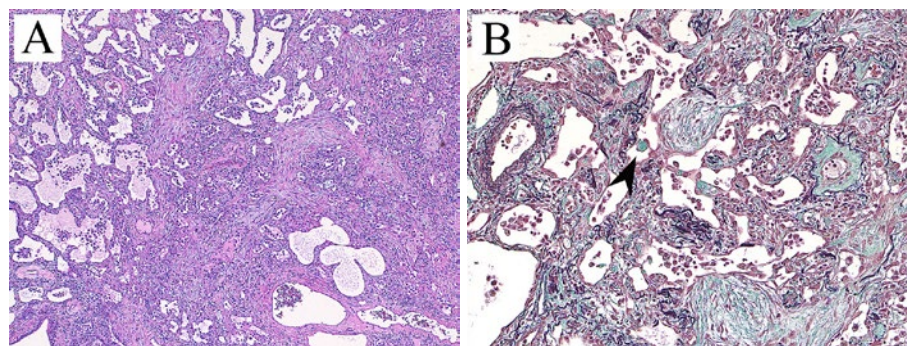


図 2 病理組織学的所見. (A) 10 倍, hematoxylin and eosin 染色. 多数の泡沫様マクロファージやリンパ球の肺胞壁への浸潤を伴うポリープ型の腔内線維化巣がみられる. (B) 20 倍, Elastica-Masson 染色. ポリープ型腔内線維化の治療過程でみられる collagen globule (矢頭).

が⁷⁾多くは内服中の発症で^{2)4)~6)}, 本症例のように中止後に亜急性の経過で増悪した報告は少ない. 亜急性, 慢性発症の薬剤性肺障害の多くは中止後に改善するが⁸⁾⁹⁾, イ

マチニブによる肺障害では中止後も増悪する例もあるので注意を要する.

検査所見では BALF でリンパ球分画の上昇と CD4/

CD8比の低下が報告されており^{3)~7)}、本症例も同様であった。DLSTは既報ではいずれも陰性であったが^{2)~7)}、本症例では陽性であった。DLSTは偽陽性、偽陰性の問題があるが⁸⁾、本症例では発症に際しIV型アレルギー反応の関与が示唆される。

またOhnishiら³⁾は、イマチニブによる薬剤性肺障害の画像patternをhypersensitive reaction (HR) pattern, interstitial pneumonia (IP) pattern, cryptogenic-organizing pneumonia (COP) pattern, nodular pattern, peribronchovascular bundle (PBVB) pattern, diffuse alveolar damage (DAD) patternの6つに分類している。このなかでHR pattern, IP patternの頻度が多くDAD patternの症例はない。本症例は胸膜直下がスベアされた気管支血管束優位の浸潤影から、PBVB patternと考えた。

一方で、イマチニブによる薬剤性肺障害の病理学的な検討は十分に行われておらず、TBLBでの組織学的検討は散見されるが、SLBでの検討は検索しえた限りでは本症例を含めて3例のみである³⁾⁶⁾。既報はいずれも画像上nodular patternの症例で、本報告は画像上でPBVB patternを呈した症例に対する、初めてのSLBでの病理学的検討と考える。ポリープ型の腔内線維化や泡沫様マクロファージがみられ、病理学的には器質化肺炎patternであった。GISTの肺転移や他疾患の合併はなく、亜急性に増悪し肺容量減少も伴っていたが、壁在型、閉塞型の線維化は認めず、良好な治療反応性が期待された。本症例では病理学的な予測と一致した治療経過が得られ、SLBでの詳細な病理所見の検討が有用であった。びまん性肺疾患では臨床医、画像診断医、病理医による統合的な診断が重要で、病理所見により予後、治療反応性が異なる例も多く、治療選択にも影響を与える^{10)~12)}。TBLBでは一部の非特異的所見しか得られず、正確に診断できないこともある⁹⁾¹³⁾。本症例のように治療方針が異なる重要な他疾患が除外しえない症例や、感染症や肺胞蛋白症のようにステロイド使用が悪影響を与える病態が鑑別に挙がる症例、経過とTBLBの結果が一致しない症例では、SLBでの詳細な病理学的検討が有用であると考えられる。

イマチニブによる薬剤性肺障害の予後は良好とされ、休薬やステロイド治療で改善することが多い^{3)~7)}。肺切除後や投与開始前に間質性肺炎が併存する例で発症しやすい傾向にあるが³⁾⁵⁾、イマチニブはブレオマイシン(bleomycin)による間質性肺炎モデルマウスにおいてPDGFR阻害作用から抗線維化作用を示すとされ¹⁴⁾、抗線維化薬の側面も持つ一方で肺障害を起こすという、相反する結果報告がある。機序の解明のためにもSLBによる十分な組織採取を基にした分子生物学的な検討は有用

であると考えられる。

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) 日本癌治療学会日本胃癌学会GIST研究会. GIST診療ガイドライン第3版. 2014; 55-66.
- 2) Yokoyama T, et al. Interstitial pneumonia induced by imatinib mesylate: pathologic study demonstrates alveolar destruction and fibrosis with eosinophilic infiltration. *Leukemia* 2004; 18: 645-6.
- 3) Ohnishi K, et al. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006; 20: 1162-4.
- 4) 入谷栄一, 他. Gastrointestinal stromal tumor に使用したイマチニブによる薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2007; 45: 577-81.
- 5) Peerzada MM, et al. Pulmonary toxicities of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Adv Hematol Oncol* 2011; 9: 824-36.
- 6) 小出 卓, 他. 胸腔鏡下肺生検で類上皮細胞性肉芽腫を認めたメシル酸イマチニブの薬剤性肺障害の1例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 465-71.
- 7) Nakashima S, et al. Development of imatinibmesylate-induced interstitial lung disease 2 weeks after discontinuation of the treatment: a case report. *Multidiscip Respir Med* 2012; 7: 48.
- 8) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 2012; 1-35.
- 9) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 10) Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824.
- 11) Tiiitto L, et al. Thoracoscopic lung biopsy is a safe procedure in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Chest* 2005; 128: 2375-80.
- 12) Kim HC, et al. Interstitial pneumonia related to undifferentiated connective tissue disease: pathologic pattern and prognosis. *Chest* 2015; 147: 165-72.
- 13) 新谷 康, 他. びまん性肺疾患に対する外科的肺生検の検討. *日呼外会誌* 2000; 14: 602-7.
- 14) Aono Y, et al. Imatinib as a novel antifibrotic agent in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1279-85.

Abstract**Imatinib mesylate-induced organizing pneumonia with disease progression after discontinuation of treatment, diagnosed by surgical lung biopsy**

Akifumi Uchida^a, Masuki Yamamoto^a, Midori Matsuyama^a,
Shingo Kubota^a, Kazuhito Hatanaka^b and Hiromasa Inoue^a

^aDepartment of Pulmonary Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University

^bDepartment of Molecular and Cellular Pathology, Graduate School of Medical
and Dental Sciences, Kagoshima University

Upon 273 days after starting imatinib mesylate therapy, a 73-year-old woman with gastrointestinal stromal tumor without any symptoms presented with an abnormality on computed tomography. The abnormality, which was a consolidation in the peribronchovascular bundle, progressively developed after she discontinued imatinib mesylate. She presented with progressive cough and dyspnea. A histopathological examination of the surgical lung biopsy specimen revealed polypoid plugs of organizing connective tissue within the alveolar spaces and lymphocytic infiltration into the alveolar wall. She was therefore diagnosed as having imatinib mesylate-induced organizing pneumonia. She was treated by corticosteroid therapy. Her symptoms improved and the consolidation in the peribronchovascular bundle was resolved. Imatinib mesylate-induced lung disease presents as various abnormalities. The progression of pneumonitis rarely occurs in patients after discontinuing imatinib mesylate treatment. The histopathological analysis of the surgical lung biopsy was useful for definitive diagnosis and predicting the prognosis and treatment response in this patient.