

## ●症 例

## 再投与によって診断されたパゾパニブによる薬剤性肺障害の1例

高原 豊 中瀬 啓介 齋藤 雅俊  
水野 史朗 長内 和弘 梅 博久

要旨：67歳男性。腎細胞癌に対しパゾパニブ内服が開始された。5ヶ月後より咳嗽，胸部単純CTにてすりガラス陰影が出現し当院に入院となり，LVFXの点滴投与とパゾパニブ中止による治療が開始された。気管支肺胞洗浄液では好酸球の上昇を認め，1週間後の胸部単純CTですりガラス陰影の改善が認められた。9ヶ月後，肺転移増悪に対しパゾパニブが再投与されたところ，その3ヶ月後にすりガラス陰影が再燃し，パゾパニブの中止のみで改善した。経過と併せ薬剤性肺炎と診断した。パゾパニブ使用において薬剤性肺障害について留意が必要である。

キーワード：薬剤性肺障害，パゾパニブ，再投与

Drug-induced lung injury, Pazopanib, Readministration

## 緒 言

パゾパニブは悪性軟部腫瘍に対してわが国で初めて承認された分子標的治療薬である。作用機序はチロシンキナーゼ活性を有する複数の受容体の活性阻害であり，血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）などの血管新生因子の受容体が主な標的である。

副作用はVEGF阻害薬の副作用として知られている高血圧，蛋白尿などがあるが<sup>1)</sup>，間質性肺炎は稀とされ，検索した限りで過去に報告された症例は1例のみである<sup>2)</sup>。

今回我々は再投与により予期せぬ肺障害の再燃を認め，パゾパニブによる薬剤性肺障害と診断し得た1例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：67歳，男性。

主訴：咳。

生活歴：喫煙歴なし，自宅は木造築7年，風通し，日当たりは良好，ペット飼育なし。

職業歴：20～65歳まで運送業。

現病歴：2014年7月腎細胞癌に対して右腎摘出術を施行され，当院泌尿器科に通院中であった。肺転移に対し

2015年9月よりパゾパニブ 800mg/日による治療が開始された。約5ヶ月後に発熱，咳が出現し2016年1月泌尿器科を受診。胸部単純CTにて両肺野にすりガラス陰影が認められ当科に入院となった。

入院時現症：体温37.6℃，血圧150/88mmHg，脈拍86/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）97%（室内気）。胸部の聴診では両側中下肺野にfine cracklesを聴取した。

血液検査所見（表1）：C反応性蛋白（CRP），SP-D，マイコプラズマ抗体価と寒冷凝集素価の上昇を認めた。抗核抗体は陽性であったが，その他検索した限りで自己抗体はすべて陰性であった。

胸部X線写真（図1）：右肺優位にすりガラス陰影と右上下肺野の肺転移巣を認めた。

胸部単純CT（図2a）：両肺にびまん性にすりガラス陰影と小粒状影を認めた。

経過：マイコプラズマ肺炎などの非定型肺炎が疑われ，入院日よりレボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）点滴投与を開始した。また薬剤性肺障害の可能性も考え，入院後はパゾパニブを中止し，入院2日目に気管支鏡検査を施行した。右B<sup>5</sup>aより気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）を行ったところ，気管支肺胞洗浄液（bronchoalveolar lavage fluid：BALF）所見では，総細胞数 $1.88 \times 10^5/\text{mL}$ ，細胞分画はマクロファージ80.0%，好酸球6.5%，リンパ球10.5%，好中球3.0%で，CD4/8比は0.9であった。細菌培養や細胞診では異常所見を認めなかった。入院7日目の胸部単純CTで両肺のすりガラス陰影の改善が認められたため退院となった。退

連絡先：高原 豊

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1

金沢医科大学病院呼吸器内科

(E-mail: takahara@kanazawa-med.ac.jp)

(Received 25 Apr 2017/Accepted 7 Aug 2017)

表1 初診時血液検査所見

Hematology		Serology	
WBC	4,760/ $\mu$ L	CRP	5.77 mg/dL
Neut	49.1 %	KL-6	231 U/mL
Lym	36.6 %	SP-D	154 ng/mL
Eos	2.8 %	IgE	25 U/mL
RBC	$361 \times 10^4$ / $\mu$ L	Cold agglutinin	$\times 256$
Ht	38.7 %	Mycoplasma Ab(PA)	$\times 640$
Hb	12.4 g/dL	<i>C. pneumoniae</i> IgG	118 EIU
Pt	$23.1 \times 10^4$ / $\mu$ L	<i>C. pneumoniae</i> IgA	32 EIU
		<i>C. pneumoniae</i> IgM	0.2S/CO
		$\beta$ -D-glucan	9.5 pg/mL
		ANA	$\times 320$
		RF	15 < U/mL
		DLST stimulation index	
		pazopanib	
		positive	281 %
Biochemistry			
Alb	3.5 g/dL		
AST	16 U/L		
ALT	17 U/L		
LDH	182 U/L		
BUN	10 mg/dL		
Cr	0.92 mg/dL		
Na	141 mmol/L		
K	4.7 mmol/L		
Cl	105 mmol/L		



図1 初診時胸部X線写真。右肺優位にすりガラス陰影と右上下肺野の肺転移巣を認めた。

## 考 察

パゾパニブの副作用として、間質性肺炎は0.18% (2/1,084例) の頻度で生じる稀なものとして報告されており<sup>1)</sup>、検索の限り薬剤性肺障害の文献報告は1例のみであった<sup>2)</sup>。

Ideらはパゾパニブ投与中の平滑筋肉腫の男性に発症した間質性肺炎を報告している。同報告ではパゾパニブ600mg/日で治療開始され、投与後25日目に倦怠感と腎機能障害のため投与中止となっている。200mg/日に減量し再開されるも、再開25日目に発熱、咳を認め、再度パゾパニブは中止された。その後も症状の改善がみられず、呼吸不全と胸部単純CTにて両肺にすりガラス陰影が認められたためステロイド投与、抗菌薬投与等が行われ、呼吸状態、画像所見ともに改善が認められている。しかしながら同報告ではC7-HRP陽性であったためステロイド投与と併用しガンシクロピル投与が行われており、また気管支鏡検査は施行されていないことから、日和見感染症など他疾患の鑑別が十分でないことが反省点として挙げられている。またDLSTは陰性であり、再投与による病態の再現も確認されていない。

その他には適正使用ガイドに、わが国におけるパゾパニブによる間質性肺炎の自発報告症例が2例記載されている<sup>3)</sup>。2例ともパゾパニブ開始後の器質化影を伴う網状影、すりガラス陰影の出現と低酸素血症を認めたことから薬剤性肺障害と診断され、薬剤中止とステロイド治療が行われている。しかしながらIdeらの報告と同様に気

院後にパゾパニブの薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) が陽性と判明し、泌尿器科へはパゾパニブの再投与を行わないよう連絡した。その後も画像所見の改善がみられていたが、2016年6月、肺転移巣の増悪が認められたため泌尿器科より肺転移制御を目的としパゾパニブが半量 (400mg/日) で再開された。再投与後約3ヶ月で発熱が認められ、胸部単純CT (図2b) ですりガラス陰影と小粒状影の再発を認め当科に再入院となった。再入院後はパゾパニブ中止のみで経過観察したところ、速やかに解熱と炎症反応の低下がみられ (図3)、パゾパニブ中止1週間後の胸部単純CT (図2c) で肺野の陰影の改善も確認された。薬剤中止のみで改善した経過と併せ、薬剤性肺障害と診断した。

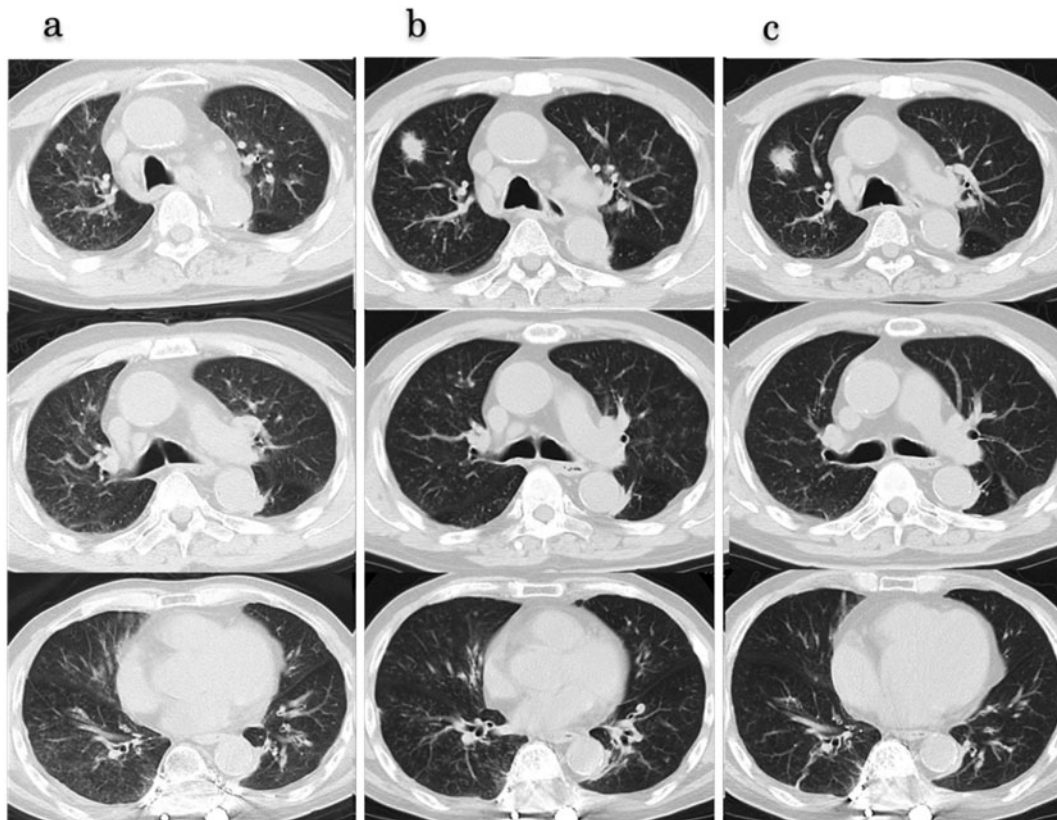


図2 胸部CT所見. (a) 初診時胸部単純CT: 両肺にびまん性にすりガラス陰影と小粒状影を認めた. (b) パゾパニブ再開後胸部単純CT: 初診時のCTと比較すると軽度であったが両肺にすりガラス陰影と小粒状影の再燃が確認された. (c) パゾパニブ中止後胸部単純CT: 両肺のすりガラス陰影と小粒状影の改善を認めた.

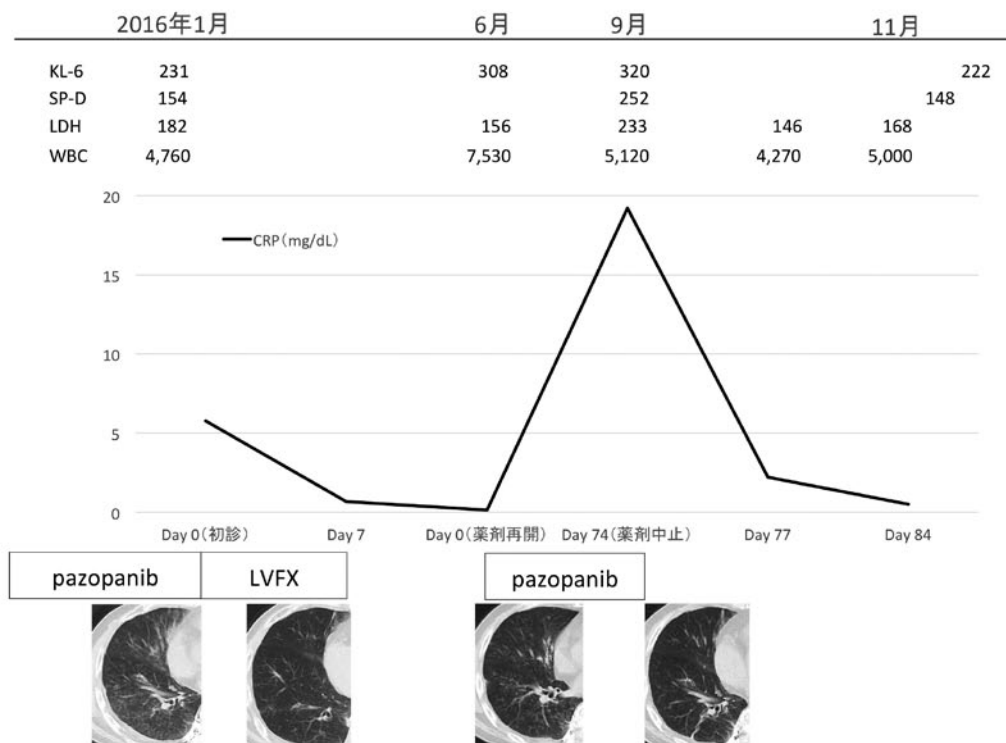


図3 臨床経過.

管支鏡検査や再投与による病態の再現は確認されておらず、またDLSTについての記載もないためパゾパニブが真に責任薬剤であるかどうかは不明である。

本症例ではマイコプラズマ肺炎などの非定型肺炎も鑑別に挙げられる。初回入院時についてはLVFX投与し改善が得られているため、薬剤性肺障害にマイコプラズマ肺炎が合併した可能性や、マイコプラズマ肺炎単独であった可能性も否定できないと考えられる。しかしながら再燃時は、マイコプラズマ抗体価は640倍と高値であったものの、寒冷凝集素価は基準値内であり、ペア血清でも640倍で上昇はみられなかったため、初回入院時の既往感染を示唆しているものと考えられた。またパゾパニブ中止のみで改善していること、膿性痰などの感染徴候に乏しく、喀痰培養でも異常所見を認めなかったことなどから、再燃時はマイコプラズマ肺炎を含めた感染性疾患は否定的と考えられた。さらに薬剤性肺炎の診断の中核は再投与による再発の確認であるとされており<sup>4)5)</sup>、本症例では予期せぬものであったが当該薬剤の再投与による病態の再現が証明され、結果パゾパニブによる薬剤性肺障害と診断し得た。

分子標的薬は種々のサイトカインや細胞内シグナル伝達に特異的に作用するため、肺障害の機序もそれらの薬剤固有の働きに関連している可能性も推測されており<sup>6)</sup>、間質性肺疾患の病態に関連するさまざまな因子が検討されている。VEGFについては血管新生や血管透過性に関与し、肺胞構造と機能維持、毛細血管内皮細胞のアポトーシスの抑制に寄与していると考えられている<sup>7)</sup>。VEGFの阻害によって肺胞上皮のアポトーシスを促進し蜂巣肺形成や肺機能悪化を促進させる可能性が示唆されており<sup>8)</sup>、抗VEGF抗体であるベバシズマブでは0.37% (10/2,698例)に薬剤性肺障害が発現している<sup>9)</sup>ことからパゾパニブによる薬剤性肺障害についてもVEGFの抑制作用が肺障害の病態に関与している可能性も考えられた。

Sekimotoらはベバシズマブによる維持療法中の非小細胞肺癌の男性に発症した間質性肺炎を報告しており<sup>10)</sup>、同報告ではベバシズマブの初回投与から約3ヶ月後に呼吸困難を認め、胸部単純CTにて全肺野のびまん性のすりガラス陰影と網状影が認められた。BALF所見でリンパ球28.0%と上昇しており、ベバシズマブのDLSTが陽性であったことなどから薬剤性肺障害と診断され、ステロイドが投与され改善が認められている。本症例との共通点としてDLST陽性、治療反応が良好であった点が挙げられ、VEGF阻害による薬剤性肺障害には免疫反応が関与している可能性が示唆される。

薬剤性肺障害は一般的には薬剤あるいはその代謝物による直接的細胞障害作用、あるいは、炎症反応および免疫学的機序を介した間接的細胞障害作用により発症する

とされているが、実際には多様な背景因子で修飾され機序が複雑化し、発症機序は少数の薬剤を除いて不詳なことが多く<sup>11)</sup>、細胞障害の機序と、免疫細胞の活性化による過敏反応の2つの機序が混在している可能性も考えられている<sup>12)</sup>。本症例も再投与後約3ヶ月と比較的長期間を経て再燃しており、推察の域を出ないがパゾパニブによる薬剤性肺障害には細胞障害性の機序も混在している可能性が考えられた。またパゾパニブは複数のチロシンキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害薬であることからVEGF以外のさまざまな標的分子の関与も考えられ、薬剤性肺障害の病態の複雑性がうかがえた症例であった。病態のさらなる解明のため今後の症例の蓄積と検討が必要と思われた。

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) van der Graaf WT, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879-86.
- 2) Ide S, et al. Interstitial lung disease induced by pazopanib treatment. *Intern Med* 2017; 56: 79-83.
- 3) ヴォトリエント®錠200mg 適正使用ガイド. ノバルティス ファーマ. 2016; 33-8.
- 4) 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編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 2012; 1-3.
- 5) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 6) 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編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 2012; 6.
- 7) Papaioannou AI, et al. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? *Respir Res* 2006; 7: 128.
- 8) Richter AG, et al. VEGF levels in pulmonary fibrosis. *Thorax* 2005; 60: 171.
- 9) アバスチン®点滴静注用100mg/4mL, 400mg/16mL, 特定使用成績調査集計結果. 中外製薬.
- 10) Sekimoto Y, et al. Bevacizumab-induced chronic interstitial pneumonia during maintenance therapy in non-small cell lung cancer. *Respirol Case Rep* 2016; 4: e00151.
- 11) 久保恵嗣, 他. 薬剤性肺障害. 呼吸器症候群 (第2版). 大阪: 日本臨牀社. 2008; 443-7.
- 12) Papis SA, et al. Amiodarone: Review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf* 2010; 33: 539-58.

**Abstract****A case of pazopanib-induced lung injury diagnosed on readministration of the drug**

Yutaka Takahara, Keisuke Nakase, Masatoshi Saito,

Shiro Mizuno, Kazuhiro Osanai and Hirohisa Toga

Department of Respiratory Medicine, Kanazawa Medical University

A 67-year-old man underwent nephrectomy for renal cell carcinoma in July 2014. He began pazopanib treatment for pulmonary metastases from renal cell carcinoma in September 2015.

After five months' administration of pazopanib, he developed cough and was admitted to our hospital because a chest computed tomography (CT) scan showed ground-glass opacity in both lungs. After admission, levofloxacin was administered intravenously and pazopanib discontinued. Bronchoalveolar lavage was performed two days after cessation of the pazopanib administration, and analysis of bronchoalveolar lavage fluid showed an increased percentage of eosinophils. Seven days after admission, chest CT scan showed that the airspace opacification had improved. However, nine months later a urologist prescribed pazopanib a second time because of further growth in pulmonary metastases from the renal cell carcinoma. Three months later, the man was admitted to our hospital because of bilateral abnormal lung shadowing. After cessation of pazopanib, his symptoms and the ground-glass opacities in his bilateral lung fields improved spontaneously. Consequently, he was diagnosed with drug-induced lung injury caused by pazopanib. The possibility that drug-induced lung injury can be caused by pazopanib must be borne in mind.