

●症 例

局所麻酔下胸腔鏡による胸膜生検を施行したダサチニブ関連胸水と考えられた1例

篠塚 怜衣^a 横山 俊彦^a 木村 令^b
 佐野 未来^a 西山 裕乃^a 野村 史郎^a

要旨：ダサチニブ (dasatinib) 関連胸水はしばしば認められる合併症であるが、胸膜生検にて病理組織像が得られた症例はきわめて少ない。症例は66歳男性。慢性骨髄性白血病に対するダサチニブ治療開始から2年8ヶ月後に右胸水貯留を指摘された。胸水はリンパ球優位の滲出性で、ダサチニブの休薬、変更をしつつ、鑑別診断のため局所麻酔下胸腔鏡による胸膜生検を施行した。病理組織検査にて、リンパ球を中心とした多彩な炎症細胞浸潤を認め、非特異的胸膜炎の像を示した。ダサチニブによる免疫修飾作用の関連を示唆する所見と考えられた。

キーワード：白血病, ダサチニブ, 胸水, 局所麻酔下胸腔鏡

Leukemia, Dasatinib, Pleural effusion, Local anesthetic thoracoscopy

緒 言

ダサチニブ (dasatinib) は第2世代BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) で、慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia : CML) ・フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対し高い有効性が認められている¹⁾。さまざまな副作用のなかでも胸水貯留は約20%の頻度でみられ臨床的に問題となることも多いが、その発生機序については不明な点も多い。今回我々はダサチニブ投与中に出現した胸水に対し局所麻酔下胸腔鏡検査による胸膜生検を施行した。その病理組織像を提示し、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：66歳，男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：糖尿病，B型肝炎，慢性閉塞性動脈硬化症（両側腸骨動脈バイパス術後）。

生活歴：喫煙1日20本×20年間（40～60歳）。

職業歴：鉄鋼業。アスベスト曝露歴なし。

現病歴：20XX-3年9月近医にて高度の白血球増多を

指摘され、名古屋第一赤十字病院血液内科に紹介された。末梢血BCR-ABL融合遺伝子陽性にてCML（慢性期）と診断し、ダサチニブ1日1回100mgの内服が開始された。20XX-2年3月細胞遺伝学的完全寛解が確認され、以後継続された。内服開始2年8ヶ月後の20XX年5月近医での健康診断にて右胸水貯留を指摘された。心臓超音波検査にて軽度の僧帽弁逆流症が認められたが、左室機能は良好であった。内服開始より長期間経過しており、ダサチニブ関連胸水に典型的ではないと考えられ、まずは利尿薬投与が開始された。しかし治療効果は乏しく、6月6日胸水精査を目的に当科紹介となった。胸腔穿刺にて淡血性の胸水1,100mLを排液、胸水検査所見ではリンパ球優位の滲出性であったが、その他特異的所見は得られなかった。胸腔穿刺後も胸水湧出は持続し、6月13日再度胸腔穿刺、排液するとともに、原因薬剤の可能性のあるダサチニブを休薬とした。休薬後、胸水の増加は停止、徐々に減少傾向となり、6月27日代替療法としてボスチニブ (bosutinib) 300mg/dayに変更した。胸部単純CTで左胸膜プラークを認め、胸水の原因疾患として感染性疾患や悪性胸膜中皮腫も否定できないと考えられたため、6月29日局所麻酔下胸腔鏡検査による胸膜生検を目的に入院となった。

入院時現症：体温36.5℃，血圧122/71mmHg，脈拍67回/min，SpO₂97%（室内気），眼瞼結膜貧血様変化なし。眼球結膜黄染なし。表在リンパ節触知せず。右肺野で呼吸音減弱，心雑音なし。腹部は平坦・軟，肝脾腫なし。下腿浮腫なし。

入院時検査所見（表1）：末梢血液像では軽度の貧血を

連絡先：篠塚 怜衣

〒453-8511 愛知県名古屋市中村区道下町3-35

^a名古屋第一赤十字病院呼吸器内科

^b東濃厚生病院呼吸器内科

(E-mail: respiratory.nakamura@hotmail.com)

(Received 18 Oct 2018/Accepted 7 Feb 2019)

表1 入院時検査所見

Biochemistry		Hematology		Pleural effusion	
CRP	0.08 mg/dL	WBC	7,100/μL	Color	pink, pellucid
TP	7.1 g/dL	Neutro	51 %	Cell count	3,300/μL
Alb	4.0 g/dL	Lympho	38.7 %	Neutro	1 %
T-bil	0.6 mg/dL	Eosino	1.1 %	Lympho	92 %
AST	14 U/L	Baso	0.4 %	Macrophage	7 %
ALT	10 U/L	Mono	8.8 %	TP	5.3 g/dL
LDH	161 U/L	RBC	$3.92 \times 10^6 / \mu\text{L}$	LDH	116 U/L
Cre	1.06 mg/dL	Hb	12.0 g/dL	Glu	131 mg/dL
T-chol	161 mg/dL	Plt	$16.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$	ADA	21.8 U/L
BUN	7 mg/dL			CEA	1.2 ng/mL
Na	143 mmol/L	Serology		Bacterial culture	negative
K	4.1 mmol/L	HbA1c	6.4 %	Acid-fast bacteria culture	negative
Cl	109 mmol/L	T-SPOT®.TB	(-)		
Ca	8.8 mg/dL				

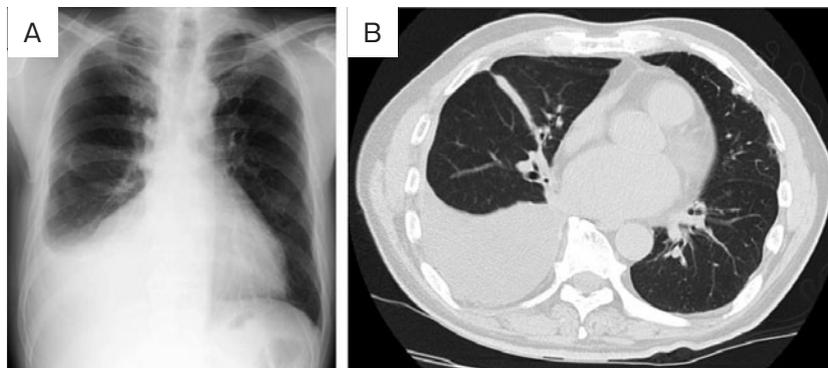


図1 入院時画像所見. (A) 胸部X線写真, 右胸水貯留を認める. (B) 胸部CT. 右胸水貯留を認め, 左胸膜の一部に石灰化を伴う肥厚がみられた. 肺内に活動性病変は認めなかった.

認め, 一般生化学検査では軽度の腎機能障害以外は異常値を認めなかった. 腫瘍マーカーは正常範囲, T-SPOT®.TBは陰性であった. 初回穿刺時の胸水検査所見は, リンパ球優位の滲出性胸水で, 胸水細胞診では悪性所見を認めず, 一般細菌・抗酸菌培養検査はともに陰性であった.

入院時画像所見: 胸部X線写真では右胸水貯留を認めた(図1A). 胸部CTでは右胸水貯留, 左胸膜の一部に石灰化を伴う肥厚がみられたが, 肺内に活動性病変は認めなかった(図1B).

臨床経過: 入院翌日, 局所麻酔下胸腔鏡検査を施行した. 右胸腔内を観察し, 臓側胸膜には明らかな異常所見はみられなかった(図2A). 壁側胸膜はびまん性に肥厚し, 一部に胸膜プラークと地図状の血管新生を認めた(図2B). 同部位より生検した壁側胸膜の病理組織像(図3)では, hematoxylin-eosin (HE) 染色にてリンパ球, マクロファージ, 好中球などの多彩な強い炎症細胞浸潤と中皮細胞の反応性の増生が認められた. 異型細胞や特

異的感染所見はみられず, 非特異的胸膜炎の組織像を呈していた. 免疫組織学的検査では, 浸潤する炎症細胞は, 好中球, マクロファージ (CD163⁺), CD8⁺Tリンパ球が主体であり, CD4⁺細胞, CD56⁺細胞, CD57⁺細胞の増生はみられなかった. また, サイトメガロウイルス陽性細胞も認められなかった. 以上, 病理組織所見, 培養検査, 臨床経過を併せて, ダサチニブによる免疫修飾作用に伴う胸膜炎と診断した. 胸水は生検時に1,000mLほどドレナージして以降湧出は停止したため, 2日後胸腔ドレーンを抜去した. 検査後炎症反応の上昇がみられたが, 抗菌剤治療にて速やかに改善が得られ, ステロイドなどの免疫抑制剤を使用せず, 薬剤の中断, 変更にて胸水のコントロールに至った. 以後ボスチニブの内服にてCMLにおいても細胞遺伝学的完全寛解を維持し, 現在に至るまで胸水の再貯留を認めていない.

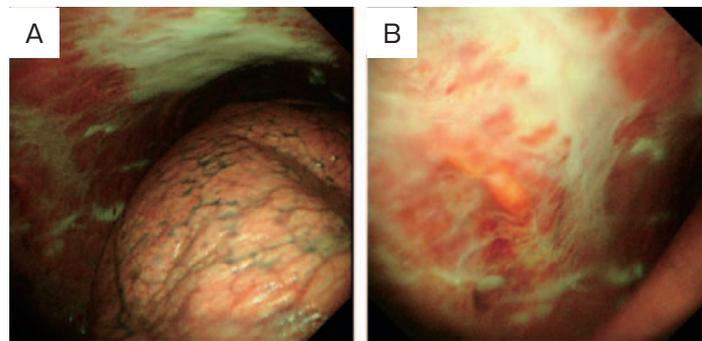


図2 局所麻酔下胸腔鏡検査所見. (A) 肺の臓側胸膜には特異的所見は認めなかった. (B) 壁側胸膜はびまん性に肥厚し、胸膜プラークと地図状の血管新生を認めた.

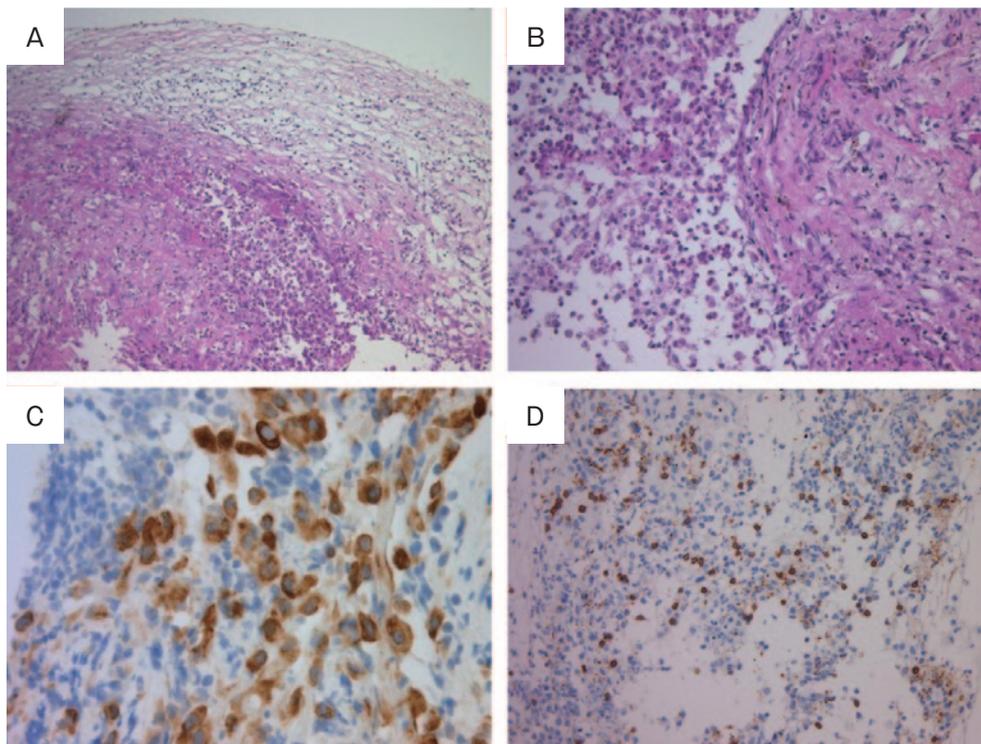


図3 胸膜病理組織像. (A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色, $\times 10$. (B) HE 染色, $\times 20$. リンパ球, マクロファージ, 好中球などの多彩な炎症細胞浸潤を認めた. (C) AE1/AE3 染色, $\times 40$. 中皮細胞には異型はみられなかった. (D) CD8 染色, $\times 20$. 免疫組織学的検査では, 浸潤するリンパ球は主に $CD8^+$ Tリンパ球であった.

考 察

CMLの発症には、多能性造血幹細胞が獲得したフィラデルフィア染色体によって引き起こされるBCR-ABLチロシンキナーゼの恒常的な活性が深く関与している²⁾。CMLの第一選択治療はBCR-ABL特異的TKIであり、現在初回治療としてイマチニブ (imatinib)、ニロチニブ (nilotinib)、ダサチニブ、二次治療以降で使用されるボスチニブ、ポナチニブ (ponatinib) が臨床使用可能であ

る。TKIの種類により副作用の発現部位は異なるとされ、高血圧、感染症や肺疾患を合併する症例ではニロチニブ、糖尿病や腎疾患を合併している症例ではダサチニブが考慮される³⁾⁴⁾。胸水貯留は他のTKIでは稀であるが、ダサチニブでは約20%にみられ、特に高齢者において頻度が高いとされる⁵⁾⁶⁾。Quintás-Cardamaらの報告では胸水発現例の90%は12ヶ月以内にみられ、その発現期間中央値は5週 (1~107週) と早期に発症することが多いが、2年以上経過後の晩発例もみられる⁷⁾。治療に関して定まっ

たものはないが、ダサチニブの中断の他に、利尿薬、ステロイド、胸腔穿刺が選択され、ステロイド奏効例では72時間以内に胸水の消失が得られたとの報告もある⁸⁾。

ダサチニブは他のTKIと異なり、BCR-ABLのみならず、SRCファミリーキナーゼ、c-KIT、エフリンA2受容体、血小板由来増殖因子受容体 (platelet-derived growth factor receptor : PDGFR)- β を作用ターゲットとしており、ダサチニブに特異的な免疫修飾作用の存在が示唆されている。Hayashiらの報告では、血清におけるダサチニブ、イマチニブ、ニロチニブにより誘導される免疫細胞が検討され、ダサチニブ、イマチニブ群では顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor : GM-CSF)が増加し、特にダサチニブ群ではCD56⁺CD57⁺ [natural killer (NK)-large granular lymphocyte (LGL)], CD3⁺CD57⁺ (T-LGL) 細胞数が有意に増加し、CD3⁻CD56⁺ (NK細胞) の反応性も著しく増強させることが確認されている⁹⁾。ダサチニブ投与中の末梢血におけるLGLの発現がCML治療効果や胸水発現と関連するとの報告もみられ¹⁰⁾、リンパ球を中心とした免疫反応の関与が強く示唆されている¹¹⁾。ダサチニブ関連胸水の臨床学的検討においても、ほとんどの症例でリンパ球優位の滲出性胸水であると報告されている。他に、細胞間橋における接着分子であるcadherinやZO-1の減少やactin stress fibersの増殖を介した血管内皮の透過性亢進¹²⁾やPDGFR- β 阻害作用が胸水発現に関与する⁸⁾など諸説あるが、未だその発生機序は完全には解明されていない。投与中断に伴い胸水の減少が得られることも多く、胸膜の病理組織が得られることは稀である。本症例も当初、ダサチニブ関連胸水としては稀な経過で、胸膜プラークの存在から悪性胸膜中皮腫の合併も否定できないと考えられ、生検を施行するに至った。病理組織像では、中皮腫などの腫瘍性病変やサイトメガロウイルスを含めた特異感染の所見はなく、リンパ球やマクロファージ、好中球など多彩な炎症細胞の浸潤を認め、非特異的胸膜炎の組織診断が得られた。免疫染色による検討では浸潤細胞はCD8⁺Tリンパ球が主体であり、血清の特異的免疫反応において関与が示唆されたNK細胞、NK-LGL、T-LGLなどは認められなかった。また、ダサチニブ関連胸水の胸膜病理組織像としてnodular histiocytic hyperplasiaが報告されている¹³⁾が、本症例では反応性の組織球の浸潤、一部集簇はあるものの、結節状の集簇像や過形成といえる所見は確認できなかった。しかし、本症例にて得られた病理所見は、ダサチニブによる出血性大腸炎の病理組織像ときわめて類似していた¹⁴⁾。薬剤休薬により胸水の増加が停止した経過を併せて、ダサチニブにより誘導される免疫機構の関与が強く示唆された関連胸水と考えられた。

今後、病態の解明にさらなる症例の蓄積が必要である。本論文の要旨は、第41回日本呼吸器内視鏡学会学術集会(2018年5月、東京)において発表した。

謝辞：本症例の診断、検討にご協力いただきました。名古屋第一赤十字病院病理部 伊藤雅文先生、藤野雅彦先生、桐山理美先生、伊藤 藍先生に深謝いたします。本研究の発表に対し、名古屋第一赤十字病院教育研究助成 (NFRCH18-0019*) を受けた。

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

引用文献

- 1) Sakamaki H, et al. Phase 1/2 clinical study of dasatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2009; 89: 332-41.
- 2) 高橋直人. 慢性骨髄性白血病—慢性骨髄性白血病に対する初回治療としての第二世代チロシンキナーゼ阻害剤の有効性—. *癌と化療* 2012; 39 : 743-6.
- 3) Jabbour E, et al. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. *Leukemia* 2010; 24: 6-12.
- 4) Jabbour E, et al. Practical advice for determining the role of BCR-ABL mutations in guiding tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2011; 117: 1800-11.
- 5) Latagliata R, et al. Dasatinib is safe and effective in unselected chronic myeloid leukaemia elderly patients resistant/intolerant to imatinib. *Leuk Res* 2011; 35: 1164-9.
- 6) 白杵憲祐. 高齢者における慢性骨髄性白血病の病態と治療. *Geriatr Med* 2013; 51 : 165-9.
- 7) Quintás-Cardama A, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3908-14.
- 8) Brixey AG, et al. Pleural effusions due to dasatinib. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 351-6.
- 9) Hayashi Y, et al. Different immunoprofiles in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib, nilotinib or dasatinib. *Leuk Lymphoma* 2012; 53: 1084-9.
- 10) Mustjoki S, et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. *Leukemia* 2009; 23: 1398-405.

- 11) Bergeron A, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 814-8.
- 12) Phan C, et al. Dasatinib increases endothelial permeability leading to pleural effusion. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701096.
- 13) Hamada S, et al. ¿Es la hiperplasia histiocítica nodular una causa del derrame pleural asociado con el dasatinib? *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 210-21 (in Spanish).
- 14) 宮澤正樹, 他. 慢性骨髄性白血病治療薬ダサチニブにより誘発された出血性大腸炎の1例. *Gastroenterol Endosc* 2016 ; 58 : 2176-81.

Abstract

Dasatinib-induced pleural effusion assessed by pleural biopsy using local anesthetic thoracoscopy: a case report

Rei Shinozuka^a, Toshihiko Yokoyama^a, Ryo Kimura^b, Miku Sano^a, Hirono Nishiyama^a and Fumio Nomura^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Tohno Kousei Hospital

Dasatinib, a second-generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor (TKI), is administered to patients with chronic myeloid leukemia (CML) or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. However, it occasionally induces pleural effusion. There are only a few reports about pathological findings on pleural biopsy, and the underlying mechanism has not yet been elucidated. A 66 year-old man with CML developed right pleural effusion after dasatinib treatment for 2 years and 8 months. Lymphocyte-predominant exudative pleural effusion was identified. Thoracentesis and diuretics exhibited poor therapeutic effects; thus, dasatinib was switched to bosutinib. Pleural biopsy using local anesthetic thoracoscopy was performed to eliminate the possibility of infectious diseases or malignant mesothelioma. Pathologically, the dasatinib-induced pleural effusion demonstrated nonspecific pleuritis with infiltration of various inflammatory cells, such as lymphocytes and myeloid cells, in the pleural tissue. Our findings indicate the involvement of an immune-mediated mechanism in the onset of dasatinib-induced pleural effusion and the usefulness of local anesthetic thoracoscopy.