

●症 例

血清ヘムオキシゲナーゼ-1が病勢と連動した アビラテロン酢酸エステルによる薬剤性肺障害の1例

張田 佳代^a 原 悠^a 室橋 光太^a
長澤 遼^a 奥寺 康司^b 金子 猛^a

要旨：ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) は抗酸化作用を有するヘム分解酵素であり，間質性肺炎の診断と予後予測に有用であることが報告されている。症例は83歳，男性。前立腺癌にて用いたアビラテロン酢酸エステルによる薬剤性肺障害にて入院，ステロイドパルス療法後に病勢は一時的に安定するも，インフルエンザA感染症を契機に肺障害は再増悪，ステロイドパルス療法を再度施行するも改善なく死亡した。本症例の経過において，血清HO-1はKL-6やSP-Dより鋭敏に病勢を反映した可能性があり，その肺細胞での発現の分布や程度についても報告する。

キーワード：アビラテロン酢酸エステル，バイオマーカー，びまん性肺胞傷害，薬剤性肺障害，ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1)
Abiraterone acetate, Biomarker, Diffuse alveolar damage (DAD), Drug-induced lung injury, Heme oxygenase-1 (HO-1)

緒 言

ヘムオキシゲナーゼ-1 (heme oxygenase-1: HO-1) は32kDaのheat shock proteinで，細胞内の遊離ヘムを一酸化炭素 (CO)，2価鉄，biliverdin IX α に分解する酵素とされ，nuclear factor E2-related factor 2による誘導を受け，炎症と酸化ストレスに対して細胞保護的に作用する¹⁾。HO-1は，間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD) や急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) における肺組織にて高発現することが指摘されており²⁾³⁾，近年その血清バイオマーカーの有用性も報告されつつある^{4)~6)}。今回我々は，血清HO-1の経時的変動が病勢と連動したアビラテロン酢酸エステル (abiraterone acetate: アビラテロン) による薬剤性肺障害を経験したので，その剖検所見も含めて報告する。

症 例

患者：83歳，男性。

主訴：発熱，呼吸困難。

喫煙歴：なし。

吸入歴：なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：20XX-3年3月に前立腺癌の診断で，1次治療としてビカルタミド (bicalutamide) (20XX-3年3月~5月)，2次治療としてドセタキセル (docetaxel) (20XX-2年4月~20XX-1年10月) による治療を行った。20XX-1年10月10日より3次治療としてアビラテロンによるホルモン療法を開始し，その1ヶ月後に発熱と呼吸困難が出現した。症状は進行性に悪化するため，20XX-1年11月14日にアビラテロンによる薬剤性肺障害の疑いにて緊急入院となった。同日よりメチルプレドニゾロンパルス (methylprednisolone pulse: mPSL pulse) 療法を開始し，症状および画像所見は改善するも，プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 漸減中の20XX年1月6日に再び発熱と呼吸困難が出現し，当科に再入院となった。

再入院時身体所見：身長159cm，体重52kg，意識清明，体温37.4℃，血圧149/95mmHg，心拍数111回/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度95% (鼻カニューラ2L/分)，呼吸音両背側胸下部fine crackles聴取，心音純，膠原病関連症状なし。

再入院時検査所見 (表1)：動脈血液ガス分析では，低酸素および低二酸化炭素血症を認め，生化学検査では，血清LDH，CRP，KL-6，SP-Dの上昇も認めた。自己抗体

連絡先：原 悠

〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9

^a横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学

^b横浜市立大学附属病院病態病理学

(E-mail: bronchiole0723@yahoo.co.jp)

(Received 21 Oct 2019/ Accepted 19 Dec 2019)

表1 再入院時検査所見

Peripheral blood		Autoantibody	
WBC	4,700/μL	ANA	40倍
Neu	83.7%	RF	13.7IU/mL
Lymph	11.1%	CCP	<0.6U/mL
Hb	12.8g/dL	ds-DNA	<10IU/mL
Plt	24×10 ⁴ /μL	SS-A	<1.0U/mL
Blood gas analysis		SS-B	<1.0U/mL
FiO ₂	28%	Scl-70	<1.0U/mL
pH	7.474	RNP	<2.0U/mL
PaCO ₂	<u>30.7 Torr</u>	MPO-ANCA	<1.0U/mL
PaO ₂	<u>71.3 Torr</u>	PR3-ANCA	<1.0U/mL
HCO ₃ ⁻	22.3mmol/L	ARS	<0.5U/mL
Lac	1.2mmol/L	MDA5	<5
Biochemistry		Biomarkers for infection	
AST	20U/L	サイトメガロウイルス抗原	陰性
ALT	21U/L	β-D-glucan	7.4pg/mL
LDH	<u>427U/L</u>	Procalcitonin	0.10ng/mL
CK	20U/L	尿中肺炎球菌抗原	陰性
T-bil	1.0mg/dL	尿中レジオネラ抗原	陰性
TP	5.6g/dL	インフルエンザウイルス抗原	陽性 (A型)
Alb	2.8g/dL		
BUN	21mg/dL		
Cr	0.70mg/dL		
Na	143mmol/L		
K	3.7mmol/L		
Cl	110mmol/L		
CRP	<u>5.48mg/dL</u>		
BNP	45.7pg/mL		
KL-6	<u>1,923U/mL</u>		
SP-D	<u>297ng/mL</u>		

はいずれも陰性であった。なお、鼻粘液中インフルエンザウイルス抗原A型が陽性であった。

胸部CT所見 (図1) : アビラテロン開始前 (A) には明らかな肺病変は認めなかった。初回入院時 (B) と再入院時 (C) の胸部CT所見では、初回入院時に認めた左全肺野主体に広がるすりガラス陰影は、再入院時には、両側びまん性に拡大しており、一部分でconsolidationも出現していた。初回入院時に比較して再入院時には、病変は明らかに広範囲に分布していた。

臨床経過 (図2) : 明らかなILDや心疾患の病歴はなく、アビラテロン使用開始1ヶ月後に出現した発熱、呼吸困難、PaO₂/FiO₂の低下 (PaO₂/FiO₂ ratio = 254.6)、胸部CT上のびまん性すりガラス陰影を認めたことから、アビラテロンによる薬剤性肺障害が疑われた。初回入院日よりmPSL pulse療法を開始し、胸部単純X線検査所見の改善とともに、血清KL-6とSP-Dは減少し、入院約1ヶ月後に退院となった。外来経過観察中 (PSL 25mg/日内服時) に、インフルエンザA感染症を契機に発熱と

呼吸困難が再度悪化、胸部単純X線検査所見で改善傾向にあったすりガラス陰影は両側性に拡大、両肺の容量減少も出現し、mPSL pulse療法再導入入院とするも、呼吸状態の改善なく、初回入院より約2ヶ月後に死亡退院となった。

剖検所見 (図3A, B) : 比較的時間が経過した線維化病変に加え、巣状に肺胞隔壁の浮腫性肥厚と硝子膜形成を認めた。明らかな肉芽腫および血管炎の形成はなかった。びまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage : DAD) の線維化期にDADの再悪化が併発した所見として矛盾しない組織所見と考えられた。

血清HO-1の変動および剖検検体の免疫染色所見 (図2, 3C) : Sandwich ELISA法にて血清HO-1を測定し⁵⁾、本症例における血中濃度の推移を追跡した (Yokohama City University Certified Institutional Review Board : B170900025)。初回入院時の血清HO-1 (76.0ng/mL) はmPSL pulse療法開始後に減少するも (31.7ng/mL)、ステロイド漸減中に緩徐な上昇を認め、再入院時血清HO-1

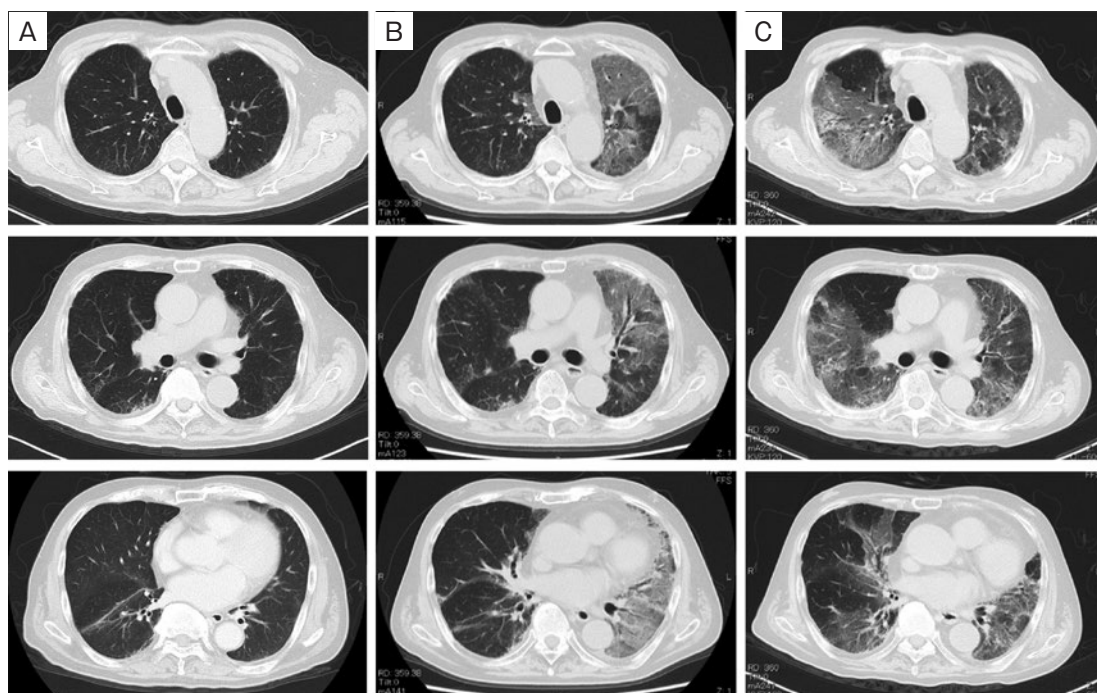


図1 胸部CT所見。(A) アピラテロン開始前。明らかな肺病変は認めなかった。(B) 初回入院時。(C) 再入院時。初回入院時に認めた左全肺野主体に広がるすりガラス陰影は、再入院時には、両側びまん性に拡大しており、一部分でconsolidationも出現していた。

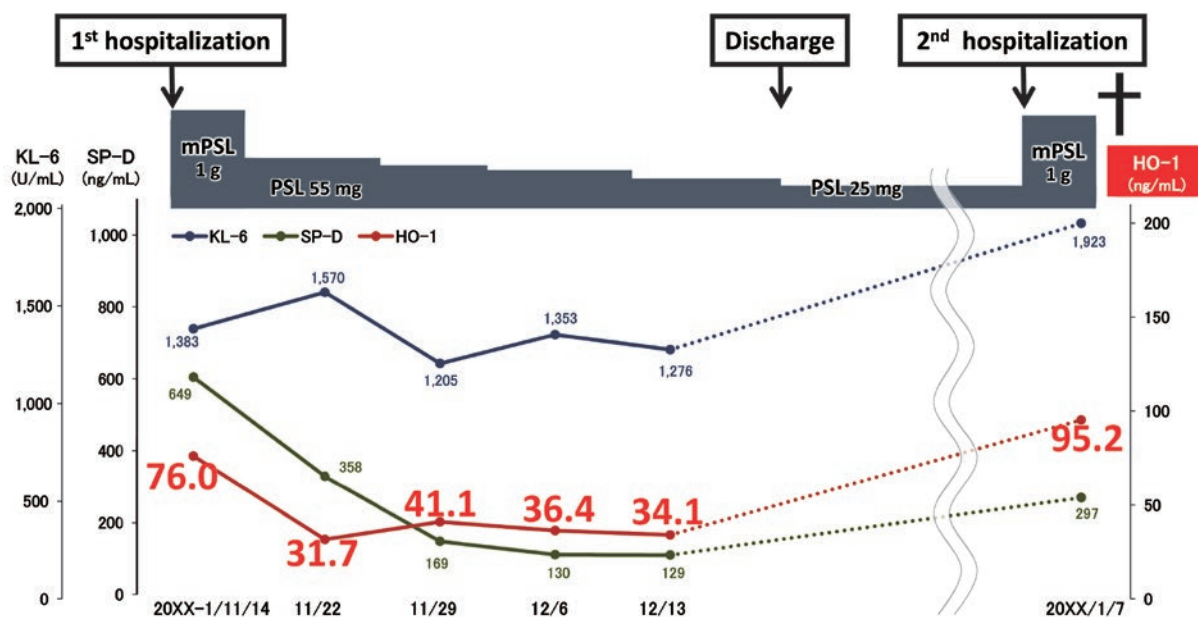


図2 臨床経過。mPSL : methylprednisolone, PSL : prednisolone, HO-1 : Heme oxygenase-1.

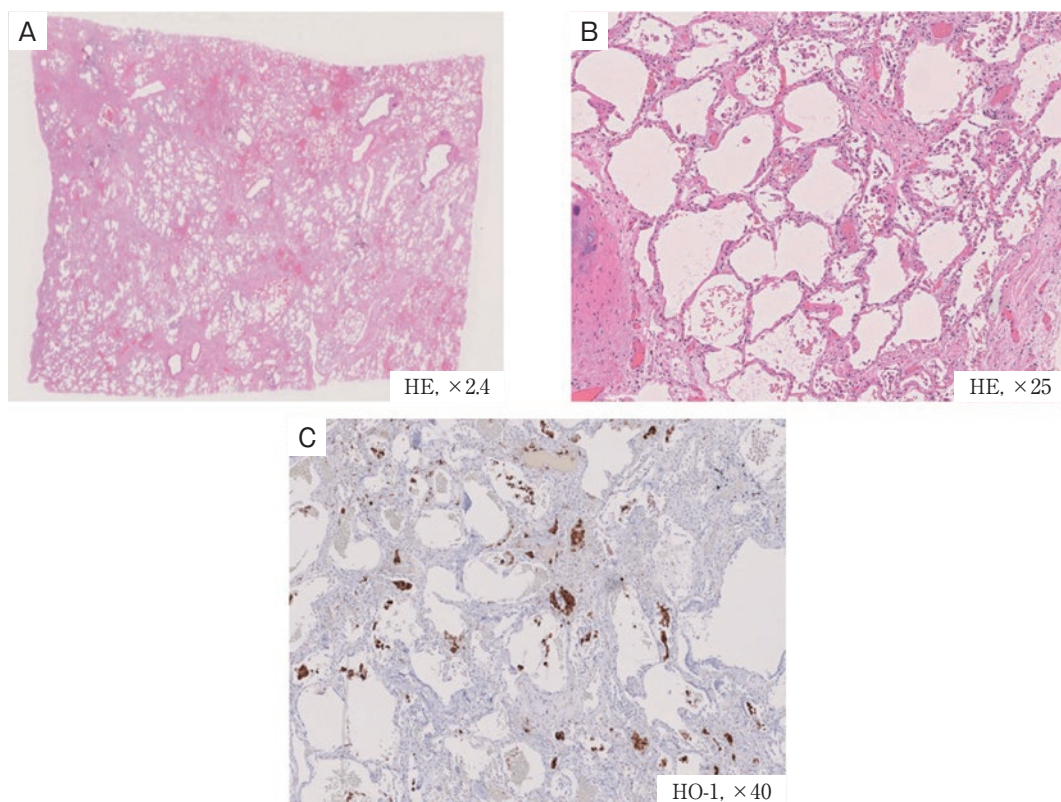


図3 組織所見 (剖検標本). (A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色, $\times 2.4$. (B) HE 染色, $\times 25$. 比較的時間が経過した線維化病変に加え, 巣状に肺胞隔壁の浮腫性肥厚と硝子膜形成を認めた. 明らかな肉芽腫および血管炎の形成はなかった. びまん性肺胞傷害 (DAD) の線維化期に, DAD の再悪化として矛盾しない組織所見と考えられた. (C) 抗HO-1抗体による免疫染色, $\times 40$. 線維化病変部位での発現はほとんど認めない一方で, 肺胞マクロファージにおいてHO-1の発現は顕著であった.

は (95.2ng/mL) と初回入院時より高値を示した. 剖検肺におけるHO-1の免疫染色所見では, 線維化病変部位での発現はほとんど認めない一方で, 肺胞マクロファージにおいてHO-1の発現は顕著であった.

考 察

HO-1は32kDaのheat shock proteinで, 細胞内の遊離ヘムをCO, 2価鉄, biliverdin IX α に分解する酵素であり, アポトーシス, 炎症, 酸化ストレスに対して細胞保護的に作用する¹⁾. HO-1はインターロイキン-10, 低濃度酸素, 外因性一酸化窒素, 喫煙刺激, ディーゼル排気粒子などの各種ストレスにより, 主に肺胞マクロファージで発現が亢進するとされる⁷⁾⁸⁾. 呼吸器疾患領域では, ILD (珪肺症, サルコイドーシス, 特発性間質性肺炎), ARDSにおける肺細胞での高発現が報告されている²⁾³⁾⁹⁾が, 近年ではこれらの病態における肺組織のみならず血清でのバイオマーカーとしての有用性も報告されつつある^{4)~6)}. 今回我々は, 去勢抵抗性前立腺癌の治療薬に位置づけられるアピラテロン開始1ヶ月後にDADパターンを呈する薬剤性肺障害を認め, その病勢と血清HO-1が鋭

敏に連動した1例を経験した. なお, アピラテロンによる薬剤性肺障害の報告は過去に存在しない点においても本症例は希少である.

ARDSと間質性肺炎急性増悪など病理学的にDADパターンを呈する病態において, 治療開始時血清HO-1高値例は予後不良と報告されている⁵⁾⁶⁾. 血清HO-1およびその代謝産物である動脈血カルボキシヘモグロビンは, 血清LDH, surfactant protein, CT上のすりガラス陰影の範囲などと相関し肺障害の程度を反映し, ARDSでは治療開始時血清HO-1は75.8ng/mL以上で1ヶ月死亡率は上昇し, 間質性肺炎急性増悪の院内死亡例は生存例より高値であった (64.8ng/mL vs 32.0ng/mL)⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾. 本症例でも治療開始時の血清HO-1は76.0ng/mLと予後不良であることが示唆されたが, その経時的変動を血清KL-6およびSP-Dと併せて検討した (図2). 初回入院時mPSL pulse療法後, 一時的に病態は改善する一方で, KL-6は上昇, HO-1とSP-Dは減少し, その後ステロイドの漸減とともにSP-Dとは異なりHO-1は微増した. さらに, HO-1は, 病態の再燃と考えられた再入院時に著明に増加した (変動率HO-1 180%, KL-6 51%, SP-D 130%). 以

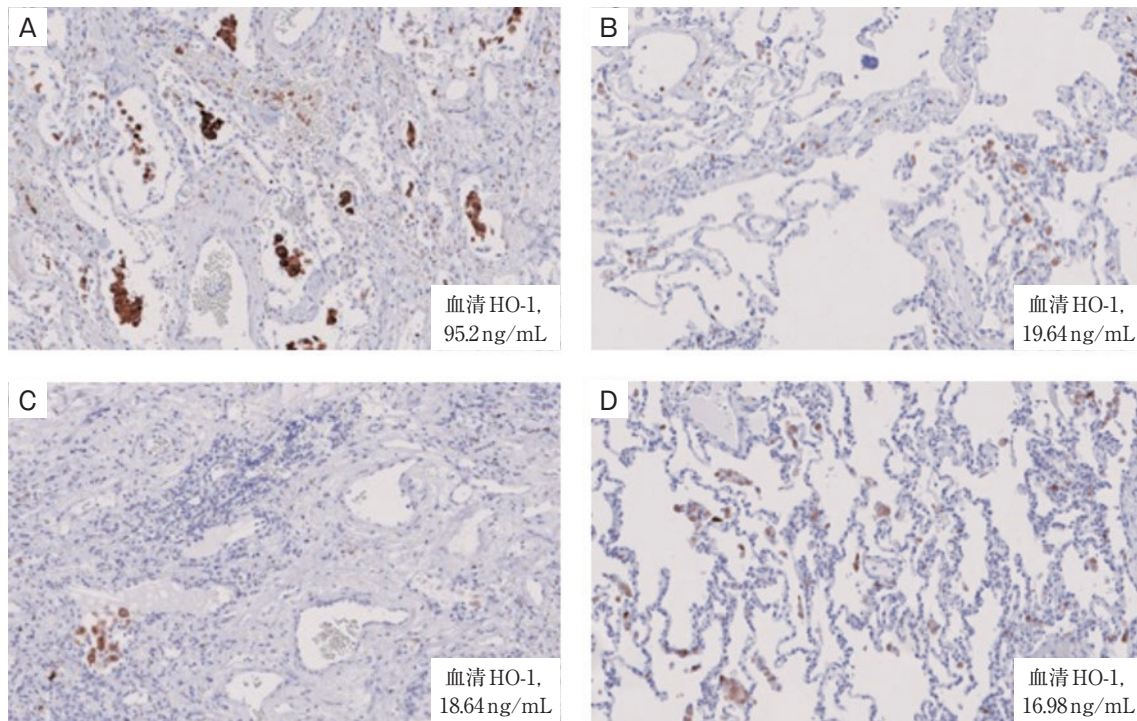


図4 本症例と各種間質性肺疾患におけるHO-1の肺細胞発現および血清HO-1の比較。(A)本症例。(B~D)自験外科的肺生検例。(B)特発性肺線維症。(C)特発性非特異性間質性肺炎。(D)慢性過敏性肺炎。いずれにおいても線維化病変でのHO-1発現はほとんど認めない一方、B~Dの肺胞マクロファージにおけるHO-1の発現に比べて、Aでは明らかにHO-1の発現は顕著であり、かつ、血清HO-1も高値であった。

上から、血清HO-1はKL-6やSP-Dと比較して、その病勢をより鋭敏に反映した可能性が示唆されたが、その分子量が小さいことや各種ストレスへの肺細胞保護作用という生理学的特性がその鋭敏性に影響することが予想され、今後既存のバイオマーカーとの使い分けに関するさらなる検討が不可欠と考えられた。また、本症例では、剖検肺組織におけるインフルエンザウイルスの有無についての評価ができていないため、薬剤性肺障害とインフルエンザウイルス肺炎に関連したDADの鑑別は困難であり、今後DADの原因病態別の血清HO-1の解析も検討課題と考えられた。

血清HO-1上昇の細胞起源の検索として、本症例と自験外科的肺生検例に対し抗HO-1抗体による免疫染色と血清HO-1の測定を行った(図4)。Lakariらは、chronic ILDにおけるHO-1の肺細胞発現部位に関して詳細に検討しており、usual interstitial pneumonia, desquamative interstitial pneumonia, 肺サルコイドーシスにおける肺胞マクロファージのHO-1の発現が著明である一方、線維化病変でのHO-1発現はほとんど認めないことを報告している²⁾。また、acute ILDとされる特発性肺線維症急性増悪、ARDS, acute fibrinous and organizing pneumoniaでは、肺胞マクロファージでのHO-1は著明に高発現することも報告されている³⁾⁶⁾¹¹⁾。図4では、A~Dいずれに

おいても線維化病変でのHO-1発現はほとんど認めない一方、特発性肺線維症(B)、特発性非特異性間質性肺炎(C)、慢性過敏性肺炎(D)の肺胞マクロファージにおけるHO-1の発現に比べて、DADパターンの本症例では、明らかにHO-1の発現は顕著であり、かつ、血清HO-1も高値であった。以上から、DADパターンを呈する病態では、肺胞マクロファージにおけるHO-1の発現は亢進するとともに、血清HO-1はその肺細胞保護反応を反映する可能性が示唆された。

血清HO-1が病勢と連動したアピラテロンによる薬剤性肺障害の1剖検例を経験した。肺胞マクロファージでの発現の亢進に由来する血清HO-1の上昇は、本症例における治療開始時の予後予測のみならず病勢評価にも有用であることが予想された。さらに、本症例はBerlin定義上¹²⁾、positive end expiratory pressureおよびcontinuous positive airway pressure条件下での管理でない点で、厳密な意味でのARDSとは言えないが、血清HO-1の測定が同定義を満たさないsubclinical ARDSを早期診断する有用なバイオマーカーであることも示唆しており、今後の本バイオマーカーの診療応用が期待される。

本論文の要旨は、第176回日本結核病学会関東支部学会、第236回日本呼吸器学会関東地方会合同学会(2019年9月、東京)にて発表した。

謝辞：血清HO-1の測定をご担当いただきました横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学 矢部 彩氏およびHO-1免疫染色をご担当いただきました横浜市立大学附属病院病態病理学 三井秀昭技官に深謝いたします。

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) Choi AM, et al. Heme oxygenase-1: function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 15: 9-19.
- 2) Lakari E, et al. Expression and regulation of heme-oxygenase 1 in healthy human lung and interstitial lung disorders. *Hum Pathol* 2001; 32: 1257-63.
- 3) Mumby S, et al. Lung heme oxygenase-1 is elevated in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004; 32: 1130-5.
- 4) Sato T, et al. Serum heme oxygenase-1 as a marker of lung function decline in patients with chronic silicosis. *J Occup Environ Med* 2012; 54: 1461-6.
- 5) Hara Y, et al. ELISA development for serum heme-oxygenase-1 and its application to patients with acute respiratory distress syndrome. *Can Respir J* 2018; 2018: 9627420.
- 6) Murohashi K, et al. Clinical significance of serum hemeoxygenase-1 as a new biomarker for the patients with interstitial pneumonia. *Can Respir J* 2018; 2018: 7260178.
- 7) Li N, et al. Induction of heme oxygenase-1 expression in macrophages by diesel exhaust particle chemicals and quinones via the antioxidant-responsive element. *J Immunol* 2000; 165: 3393-401.
- 8) Suzuki M, et al. Down-regulated NF-E2-related factor 2 in pulmonary macrophages of aged smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 39: 673-82.
- 9) Sato T, et al. Heme oxygenase-1, a potential biomarker of chronic silicosis, attenuates silica-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 906-14.
- 10) Hara Y, et al. Arterial carboxyhemoglobin measurement is useful for evaluating pulmonary inflammation in subjects with interstitial lung disease. *Intern Med* 2017; 56: 621-6.
- 11) Hara Y, et al. Clinico-pathological analysis referring hemeoxygenase-1 in acute fibrinous and organizing pneumonia patients. *Respir Med Case Rep* 2015; 14: 53-6.
- 12) ARDS Definition Task Force, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307: 2526-33.

Abstract

A case of drug-induced lung injury induced by abiraterone acetate linked to serum heme oxygenase-1

Kayo Harita^a, Yu Hara^a, Kota Murohashi^a, Ryo Nagasawa^a,
Koji Okudela^b and Takeshi Kaneko^a

^aDepartment of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

^bDepartment of Pathology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Heme oxygenase-1 (HO-1) is a heme-degrading enzyme with antioxidant activity and has been reported to be useful for the diagnosis and prognosis prediction of interstitial pneumonia. The case was an 83-year-old male. The patient was hospitalized for drug-induced lung injury due to abiraterone acetate used to treat prostate cancer. Although the patient's condition stabilized temporarily after steroid pulse therapy, the lung injury was aggravated due to influenza A infection during steroid titration. He died without improvement. This case is very rare, in that serum HO-1 levels not only showed changes similar to those of KL-6 and SP-D, but also were more closely linked to disease activity than both biomarkers. We also report the distribution and degree of HO-1 expression in lung cells.