

●症 例

再投与し得たオラパリブによる薬剤性肺障害の2例

酒井 菜摘^a 木村 陽介^a 林 正周^a
 小屋 俊之^a 榎本 隆之^b 菊地 利明^a

要旨：オラパリブ (olaparib) は、進行卵巣癌・乳癌に対する新規の分子標的薬 (poly ADP-ribose polymerase 阻害薬) である。オラパリブによる薬剤性肺障害の発症頻度は低いとされているが、当院ではオラパリブによる薬剤性肺障害と思われる症例を2例経験した。発症時期、症状、経過、検査所見など多くの共通点がみられた一方、画像パターンには一定の傾向はみられなかった。原疾患が悪性腫瘍の場合、再投与の可否が問題となるが、本例では2例とも再燃を認めずに再投与し得た。今後オラパリブは適応が広まることが予想されており、薬剤性肺障害にも留意する必要がある。

キーワード：オラパリブ, Poly ADP-ribose polymerase (PARP) 阻害薬, 薬剤性肺障害, 再投与
 Olaparib, PARP inhibitor, Drug-induced lung injury, Re-administration

緒 言

オラパリブ (olaparib, 商品名：リムパーザ[®]) は、進行した卵巣癌への新たな治療薬として、2018年1月に「白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法」を効能・効果として承認され、次いで「がん化学療法歴のあるBRCA遺伝子変異陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌」「BRCA遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法」についても適応が追加された分子標的薬である。損傷したDNAを修復するpoly ADP-ribose polymerase (PARP) という蛋白の働きを阻害することで、腫瘍細胞の増殖を抑制する。今回我々はオラパリブによる薬剤性の間質性肺障害を2例経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

【症例1】

患者：61歳、女性。
 主訴：発熱、血痰、倦怠感。
 既往歴：20XX-8年関節リウマチ寛解後、2型糖尿病。
 内服：モルヒネ (morphine)、ナルデメジン (naldeme-

dine)、プレガバリン (pregabalin)、トリクロルメチアジド (trichlormethiazide)、オルメサルタン (olmesartan)、酸化マグネシウム、シタグリプチン (sitagliptin)、ロスバスタチン (rosuvastatin)。

アレルギー歴：カルボプラチン (carboplatin) でアナフィラキシーショック。

家族歴：母が糖尿病。

生活歴：喫煙歴は20本×25年間 (20~45歳)。

現病歴：20XX-4年5月に腹膜癌IV期と診断された。術前化学療法施行後に、同年8月腹式子宮単純全摘術+両側卵管卵巣摘出術+大網全摘術+播種摘出術が施行された。以後、化学療法や手術が繰り返されたが[オラパリブ開始直前までは4次化学療法としてカルボプラチン+パクリタキセル (paclitaxel)+ベバシズマブ (bevacizumab) を施行]、腫瘍の制御は困難であった。20XX年2月オラパリブ600mg/日連日内服が開始された。同年6月より倦怠感、発熱が出現し、抗菌薬で治療されたが改善乏しく、オラパリブの関与も否定できず、同剤を中止された。その後も改善乏しく、同月、当院産科婦人科に入院し、当科紹介となった。

入院時身体所見：意識清明、身長158.8cm、体重63.7kg、血圧114/80mmHg、脈拍84回/分、体温37.6°C、SpO₂ 94% (室内気)、眼瞼結膜に貧血あり・黄疸なし、中心静脈ポート挿入あり、聴診上ラ音なし、腹部正中に術創あり。

入院時検査所見 (表1)：CRP、LDH、SP-Dの上昇、軽度肝障害を認めた。KL-6正常。気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid：BALF) ではリンパ球比率60.0%と上昇していた。

連絡先：木村 陽介
 〒950-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1番町757

^a新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科

^b同 産科婦人科

(E-mail: saiseikaikimura@gmail.com)

(Received 17 Sep 2019/Accepted 25 Feb 2020)

表1 入院時検査所見

		症例1	症例2			症例1	症例2
末梢血検査				血液ガス分析			
WBC	/ μ L	2,720	3,660	pH		7.414	なく未施行
Neutro	%	66.6	55.5	PaCO ₂	Torr	42.8	
Lympho	%	21.3	30.1	PaO ₂	Torr	67.2	
Mono	%	8.5	12.3	HCO ₃ ⁻	mmol/L	26.8	
Eos	%	2.9	1.6	気管支肺胞洗浄液			
Baso	%	0.7	0.5	総細胞数	$\times 10^5$ /mL	6.4	4.8
RBC	$\times 10^4$ / μ L	247	260	マクロファージ	%	37.5	37.0
Hb	g/dL	8.6	8.4	Neutro	%	0.5	1.0
Plt	$\times 10^4$ / μ L	11.2	25.3	Lympho	%	60.0	60.0
生化学検査				Eos	%	1.5	2.0
BUN	mg/dL	17	16	CD4/CD8比		1.6	1.5
Cre	mg/dL	0.73	0.57	培養		陰性	陰性
TP	g/dL	5.8	6.4	DLST			
Alb	g/dL	3.3	3.0	オラパリブ	SI	1.3 (陰性)	1.3 (陰性)
AST	U/L	34	40	呼吸機能検査			
ALT	U/L	32	41	VC	L	2.35	2.68
LDH	U/L	312	360	%VC	%	83.3	85.9
ALP	U/L	194	805	FVC	L	2.47	2.66
γ -GTP	U/L	34	118	%FVC	%	92.4	89.5
CK	U/L	32	54	FEV ₁	L	1.93	2.61
BNP	pg/mL	23.9	—	%FEV ₁	%	88.9	106.9
免疫学的検査				FEV ₁ /FVC	%	77.97	98.02
CRP	mg/dL	0.84	3.07				
IgG	mg/dL	445	852				
KL-6	U/mL	379.2	377.4				
SP-D	ng/mL	135.3	81.6				
β -D-glucan	pg/mL	<6	<6				

DLST : drug-induced lymphocyte stimulation test, SI : stimulation index.

入院時画像所見：胸部単純X線では両肺に淡いすりガラス影と索状影を認めた。胸部CTでは両側上葉優位の斑状のすりガラス影と、小葉間隔壁の肥厚を認めた（図1上）。

入院後経過：オラパリブによる薬剤性肺障害を強く疑い、休薬のみで経過観察した。一時的に低流量の酸素を併用したが、入院3日目より解熱し、検査・画像所見も改善したため2週間で退院となった（図2左）。オラパリブの薬剤誘発性リンパ球刺激試験（drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST）は陰性であった。退院後、原疾患の増悪を認め、再投与が必要な状況となり、20XX年8月からオラパリブを400mg/日に減量して再開した。再投与7ヶ月後に原疾患の再発がありオラパリブは中止されたが、投与期間中に肺臓炎の再燃はみられなかった。

【症例2】

患者：53歳，女性。

主訴：発熱。

既往歴：特記事項なし。

内服：メトクロプラミド（metoclopramide）。

アレルギー歴：造影剤でアレルギーが出現した既往あり。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：非喫煙。

現病歴：20YY-2年卵巣癌ⅢC期と診断され、同年5月腹式子宮単純全摘術+両側卵管卵巣摘出術+大網部分摘出術+播種摘出術を行った。微小残存病変が無数にあり、以後化学療法を継続していたが[オラパリブ開始直前までは3次化学療法としてシスプラチン（cisplatin）+パクリタキセルを施行]、腫瘍の制御は困難であった。20YY年3月オラパリブ600mg/日連日内服が開始されたが、同年5月末より発熱、貧血が出現し、オラパリブの関与も否定できず、同年6月、当院産科婦人科に入院し、当科紹介となった。

入院時身体所見：意識清明，身長164cm，体重41.6kg，血圧120/59mmHg，脈拍109回/分，体温38.1℃，SpO₂ 98%

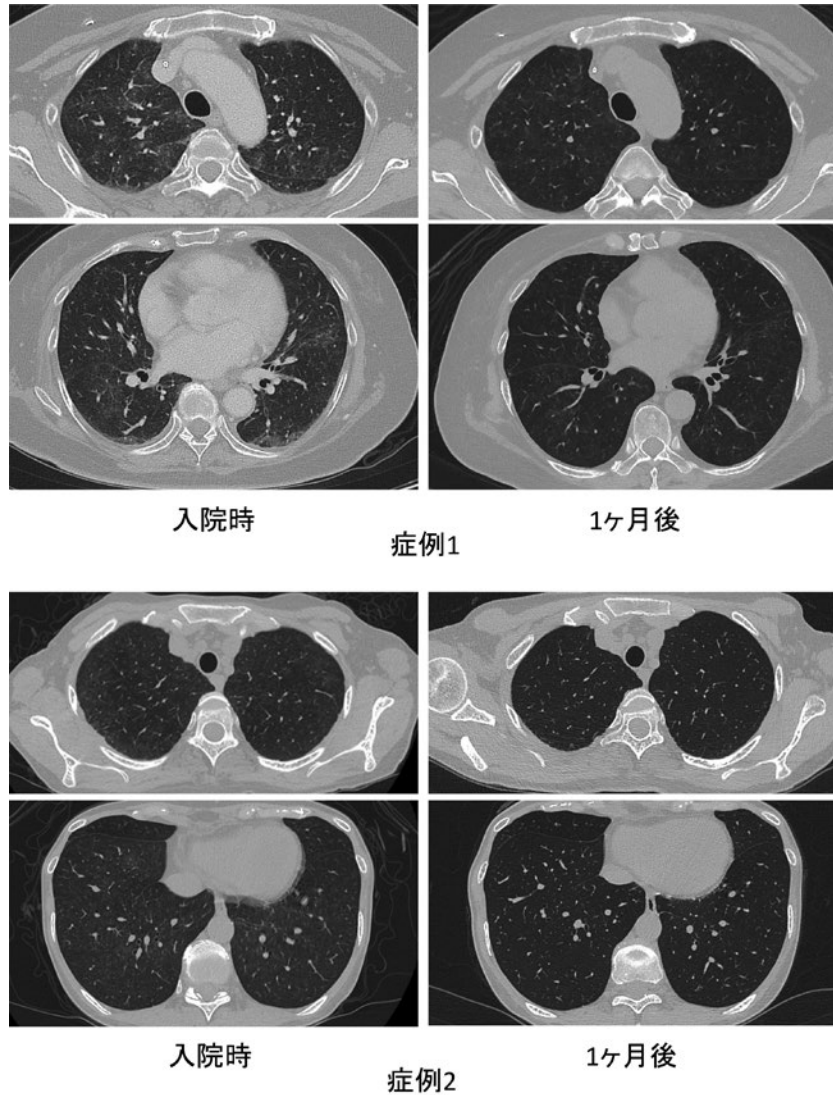


図1 入院時・1ヶ月後の胸部CT所見。(上)症例1. 両側上葉優位の斑状のすりガラス影と、小葉間隔壁の肥厚を認めた(非心原性肺水腫型)。(下)症例2. 両肺にびまん性に小葉中心性の淡いすりガラス様結節陰影を認めた(過敏性肺炎類似型)。1ヶ月後には、いずれの症例も休薬のみで陰影は改善、消失した。

(室内気)、聴診上ラ音なし。

入院時検査所見(表1): CRP, LDHの上昇と貧血, 軽度肝障害を認めた。KL-6正常。BALFではリンパ球比率60.0%と上昇していた。

入院時画像所見: 胸部CTでは両肺に小葉中心性の淡いすりガラス様結節陰影がびまん性に出現しており, 過敏性肺炎類似型の薬剤性肺炎が疑われた(図1下)。

入院後経過: オラパリブによる薬剤性肺障害を強く疑い, 休薬のみで経過を観察する方針とした。呼吸不全もなく, 入院3日目より解熱し, 検査・画像所見も改善したため1週間弱で退院となった(図2右)。本例もオラパリブのDLSTは陰性であった。退院後, 原疾患の増悪を認め, 再投与が必要な状況となり, 20YY年7月末からオ

ラパリブを標準量で再開したが, 再投与後5ヶ月経過し, 肺臓炎の再燃は認めていない。

考 察

オラパリブは, PARPを選択的に阻害する経口の分子標的薬(PARP阻害薬)である。作用機序として1本鎖DNA切断を修復するPARPの機能を阻害し, 細胞増殖に必要なDNAの修復を妨げ細胞死を誘導することで抗腫瘍効果をあらわす¹⁾²⁾。BRCA遺伝子変異を有するプラチナ製剤感受性の再発卵巣癌患者を対象としたオラパリブ維持療法の国際共同第Ⅲ相臨床試験(SOLO2試験)では, 無増悪生存期間中央値がプラセボ群5.5ヶ月に対して, オラパリブ群で19.1ヶ月(ハザード比: 0.30, 95%

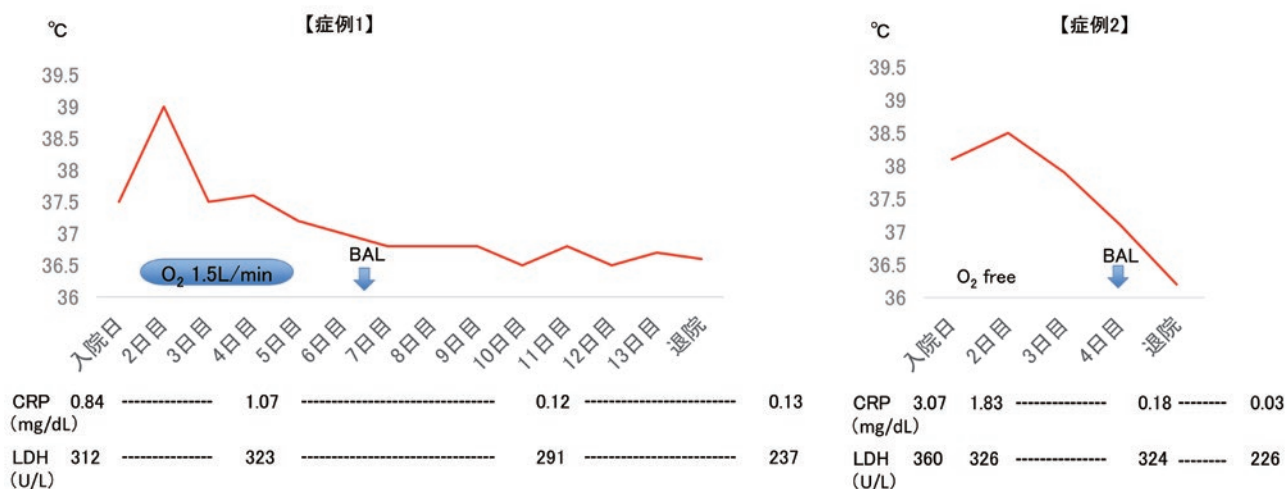


図2 入院後経過。(左) 症例1。(右) 症例2。オラパリブによる薬剤性肺障害を疑い、休薬のみで経過観察したが、いずれも入院後速やかに解熱し、検査・画像所見も改善したため1～2週間で退院となった。BAL：bronchoalveolar lavage。

信頼区間：0.22～0.41, $p < 0.0001$) と有意に延長した³⁾。

薬剤性肺障害とは、薬剤を投与中に起きた呼吸器系の障害のなかで、薬剤と関連があるものと定義される⁴⁾。オラパリブによる薬剤性肺障害は、我々が検索し得た範囲では、国内外で1例も論文報告されていない。前述のSOLO2試験では本剤を投与された195例（日本人8例を含む）のうち、間質性肺炎の有害事象は3例報告されている。他の臨床試験（SOLO1試験⁵⁾、OlympiAD試験⁶⁾など）も合わせた単独投与併合データでは、1,826例のうち13例（0.7%）の間質性肺炎が報告されており、10例はCTCAE Grade 1～2であり、残りの3例はGrade 3であった⁷⁾。このようにオラパリブによる薬剤性肺障害の頻度は低いとされているが、当院では比較的短い期間のうちに続けて2例経験しており、実際は臨床試験での報告よりも頻度が高い可能性が考えられる。わが国では薬剤性間質性肺障害の発症頻度が諸外国と比較して高率とされており⁴⁾⁸⁾、国際臨床試験において日本人が4%程度しか含まれていなかったことも一因かもしれない。

本症例では2症例とも、原因となる薬剤の摂取歴があり、感染症などの他の疾患は否定的で、薬剤中止による病態の改善を認めたため、オラパリブによる薬剤性肺障害と診断した。いずれの症例も、薬剤投与から肺障害発症までの期間は約2～3ヶ月で、症状は発熱や倦怠感が主体で、休薬後1～2週間はこれらの症状が遷延し、KL-6正常、DLST陰性、休薬のみで改善、投与再開後も再燃なし、など多くの共通点がみられた。薬剤性肺障害におけるDLSTは、以前から偽陽性や偽陰性の問題を指摘されており⁹⁾¹⁰⁾、DLSTが陰性であっても診断の否定はできない。一方で、画像パターンは、1例目は非心原性肺水腫型、2例目は過敏性肺炎類似型で、一定の傾向はみら

れなかった。

オラパリブの適正使用ガイド⁷⁾には、薬剤性肺障害が出現した場合の具体的な対応は明記されていない。腎細胞癌などに適応を有するエベロリムス (everolimus)¹¹⁾ やテムシロリムス (temsirolimus) などのmechanistic target of rapamycin (mTOR) 阻害薬では、肺臓炎のグレードが低かった場合には再投与が可能となる薬剤もある。PARP阻害薬では、本剤を含め再投与による安全性が未確認であるが、その予後を勘案した場合、再投与を検討せざるを得ない状況が少なくない。薬剤性肺障害の機序は薬剤あるいはその代謝産物による直接的細胞障害、ないし免疫アレルギー反応、の2つに大別され、前者は不可逆性障害になりやすく、後者は薬剤の中止やステロイドにより改善することが多いとされている⁴⁾。本症例は2例ともBALF所見や薬剤休薬のみで改善している経過から、いずれも後者の機序と考えられ、再投与を検討する余地があると考え、十分なインフォームド Consentのもとにオラパリブを再投与し、2例とも肺障害の再燃を認めずに治療を継続できた。一方で臨床試験ではごく少数の重症例も報告されており、今後、肺臓炎ならびに再投与に関する情報の集積が望まれる。

今回我々はオラパリブによる薬剤性肺障害を2例経験した。オラパリブは卵巣癌、乳癌のみならず、前立腺癌、膵臓癌と今後も適応が広まっていくことが予想される。今後もオラパリブによる薬剤性肺障害は経験され得ると思われ、呼吸器内科医としては薬剤性肺障害に留意しておく必要があると考え報告した。

本論文の要旨は、第82回日本呼吸器学会北陸地方会（2018年10月、福井）において発表した。

謝辞：本症例の診断、治療にご協力いただきました、当院

産科婦人科 西川伸道先生, 石黒竜也先生に深謝いたします.

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) Moskwa P, et al. miR-182-mediated downregulation of *BRCA1* impacts DNA repair and sensitivity to PARP inhibitors. *Mol Cell* 2011; 41: 210-20.
- 2) Murai J, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinical PARP inhibitors. *Cancer Res* 2012; 72: 5588-99.
- 3) Pujade-Lauraine E, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1274-84.
- 4) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 作成委員会. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版. 2018.
- 5) Moore K, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2495-505.
- 6) Robson M, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline *BRCA* mutation. *N Engl J Med* 2017; 377: 523-33.
- 7) アストラゼネカ, MSD. リムパーザ®錠100mg/150mg 適正使用のためのガイド (卵巣癌). 2019.
- 8) 牛木淳人. 日本における薬剤性肺障害の臨床像. *薬事* 2015; 57: 191-5.
- 9) 近藤有好. 薬剤による肺障害 (薬剤肺炎). *結核* 1999; 74: 33-41.
- 10) 千田金吾. 薬剤性肺障害におけるリンパ球幼弱化試験の意義と限界. *呼吸器内科* 2011; 20: 158-62.
- 11) Motzer RJ, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-56.

Abstract

Successful re-administration of drug-induced interstitial lung injury caused by olaparib in two cases

Natsumi Sakai^a, Yosuke Kimura^a, Masachika Hayashi^a,
Toshiyuki Koya^a, Takayuki Enomoto^b and Toshiaki Kikuchi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine and Infectious Diseases,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Olaparib is a novel molecularly targeted drug [poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitor] for advanced ovarian and breast cancer. Although there are few reports of drug-induced lung injury caused by olaparib, we here present two such cases. While there were many similarities between the two cases, such as onset time, symptoms, course, and laboratory findings, there was no consistent trend in the chest computed tomography images. It is difficult to determine whether or not to re-administer olaparib if the primary disease is a malignancy. In these two cases, we were able to re-administer olaparib because neither patient had a recurrence of drug-induced lung injury. In the future, olaparib is expected to be widely used for various malignant diseases, so we should keep in mind the possibility of drug-induced lung injury caused by olaparib.