

●症 例

Cyclin-dependent kinase 4/6 阻害薬アベマシクリブによる薬剤性間質性肺炎の1例

鈴木 直仁^a 中嶋 治彦^a 中熊 尊士^b

要旨：乳癌治療薬アベマシクリブ (abemaciclib) による有害事象として、死亡例を含む重篤な間質性肺疾患がわが国で1年間に80例以上発生している。我々が経験した症例は53歳女性。8年前から乳癌に対する治療を受けていたが再発・転移が進行し、6ヶ月前よりアベマシクリブ内服を開始。呼吸困難で緊急受診し、右肺優位にすりガラス様陰影や斑状影、牽引性気管支拡張を認めた。KL-6が著増。ステロイド・パルス療法を施行し、肺野陰影・呼吸困難の改善、KL-6低下が得られたが、原病進行で永眠された。本剤使用に際しては外科医と呼吸器内科医の連携が望まれる。

キーワード：アベマシクリブ、間質性肺疾患、薬剤性肺障害、乳癌、CDK4/6阻害薬

Abemaciclib, Interstitial lung disease, Drug-induced lung injury, Breast cancer, Cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor

緒 言

アベマシクリブ (abemaciclib) は cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 阻害薬であり、「ホルモン受容体陽性かつHER (human epidermal growth factor receptor) 2 陰性の手術不能又は再発乳癌」に対する保険適用が認められている。

2018年11月の発売開始以後、死亡13例を含む重篤な間質性肺疾患の発生が1年間で82例報告され、「安全性速報 (ブルーレター)」「適正使用ガイド」が発行されるに至っている。

しかし、2020年3月の時点で欧文・邦文ともに本剤による間質性肺疾患が医学誌や学会で報告された例はない。

我々は本剤に起因すると考えられた間質性肺炎の症例を経験したので、経過・画像所見を報告する。

症 例

患者：53歳、女性。

主訴：呼吸困難。

現病歴：45歳時、右乳癌に対して切除術を受けた。病理診断は solid-tubular carcinoma, pT2N2M0 (stage IIIA),

estrogen receptor 90%, progesterone receptor 20%, HER2 (-), Ki-67 10%であった。術後化学療法 [シクロホスファミド (cyclophosphamide) + ドセタキセル (docetaxel)], 次いでタモキシフェン (tamoxifen) 内服と放射線療法 (1.8Gy × 28回) が行われ、その後 luteinizing hormone-releasing hormone agonist の皮下注射を継続した。術後3年を経て骨盤に転移が発見され、再発治療を行ったが、骨転移巣は徐々に拡大。3年後 (51歳時) には多発肝転移が発見された。

骨転移、肝転移とも徐々に進行・拡大するため、6ヶ月前よりアベマシクリブ300mg/日内服、抗エストロゲン剤フルベストラント (fulvestrant) 皮下注射が開始された。開始前における胸部CTで胸腹水は認められたが、間質性肺炎や肺転移を示唆する所見は認めなかった。

開始2週後に白血球減少をきたし、アベマシクリブは一時休薬となった。その4週後には白血球数の回復が得られ、200mg/日に減量して内服を継続していた。

入院時画像所見：今回 (アベマシクリブ内服通算159日目)、呼吸困難で急患室を受診。胸部CT (Fig. 1) で右肺優位にすりガラス様陰影、斑状影、牽引性気管支拡張を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：LDHの上昇、KL-6、SP-D、SP-Aの異常高値を認めた。肝転移から肝不全状態に陥っており、低アルブミン血症、血小板減少、ChE低値、その他多数の異常値が以前から生じており、徐々に悪化していた。貧血、高ビリルビン血症がみられるが、Coombs 試験は陰性であった。

入院後臨床経過：乳腺外科入院・呼吸器内科併診とな

連絡先：鈴木 直仁

〒362-8588 埼玉県上尾市柏座1-10-10

^a 上尾中央総合病院呼吸器内科

^b 同 乳腺外科

(E-mail: suzuki.n@ach.or.jp)

(Received 20 Mar 2020/Accepted 30 Apr 2020)

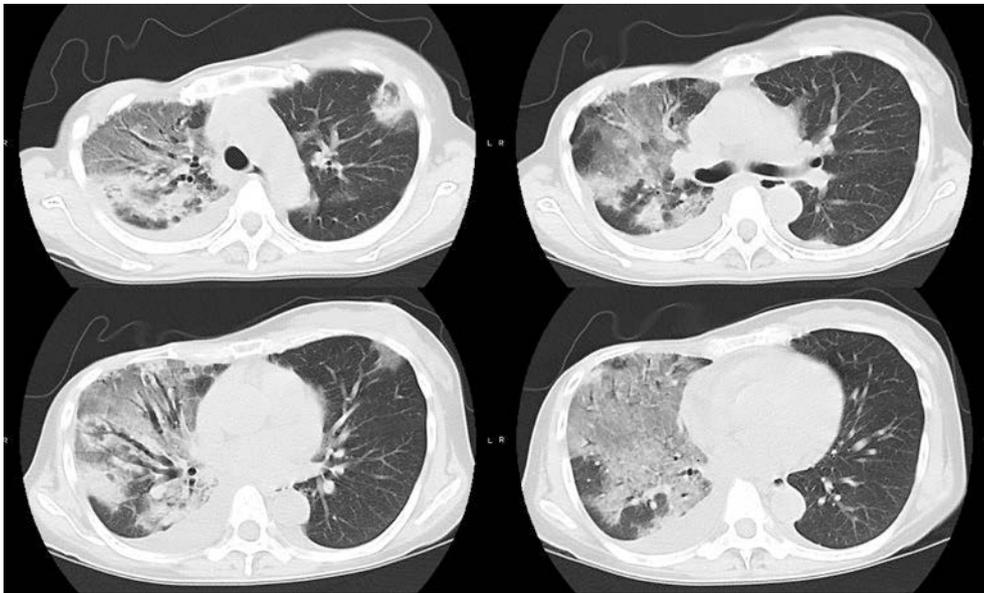


Fig. 1 Thoracic CT on admission.

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	<u>3,100</u> / μ L	TP	6.9 g/dL	KL-6	<u>4,359.8</u> U/mL
Neutro	<u>88.4</u> %	Alb	<u>2.1</u> g/dL	SP-A	<u>69.2</u> ng/mL
Lympho	<u>6.6</u> %	T-bil	<u>2.7</u> mg/dL	SP-D	<u>313</u> ng/mL
Mono	<u>2.5</u> %	D-bil	<u>1.4</u> mg/dL	RF	<5 IU/mL
Eosino	<u>1.1</u> %	AST	32 U/L	ANA	<u>Speckled</u> \times 80
Baso	<u>1.4</u> %	ALT	25 U/L	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
RBC	<u>208</u> $\times 10^4$ / μ L	ALP	290 U/L	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
Hb	<u>9.4</u> g/dL	LDH	<u>398</u> U/L	Anti-ARS Ab	(-)
Hct	<u>26.7</u> %	γ -GTP	<u>125</u> U/L	NT-proBNP	<u>134.1</u> pg/mL
Plt	<u>2.3</u> $\times 10^4$ / μ L	ChE	<u>80</u> U/L	β -D-glucan	\leq 8.00 pg/mL
		CK	721 U/L		
		BUN	16.4 mg/dL	Pathogen antigens	
Coagulation		Cre	0.59 mg/dL	Influenza	A (-) B (-)
PT	<u>14.2</u> sec	UA	<u>1.3</u> mg/dL	<i>Legionella</i>	(-)
PT-INR	1.19	Na	<u>130</u> mmol/L	<i>Mycoplasma</i>	(-)
APTT	27.4 sec	K	3.5 mmol/L	<i>Pneumococcus</i>	(-)
		Cl	98 mmol/L		
Coombs tests		Ca	8.9 mg/dL	Blood gas analysis (room air)	
Direct	(-)	BS	<u>119</u> mg/dL	pH	<u>7.484</u>
Indirect	(-)	HbA1c	<u>4.3</u> %	PaCO ₂	36.1 Torr
DLST		CRP	<u>6.59</u> mg/dL	PaO ₂	<u>60.5</u> Torr
Abemaciclib	S.I. 100 %			HCO ₃ ⁻	26.8 mmol/L
				BE	3.7 mmol/L
				SaO ₂	<u>91.8</u> %

Abnormal values are underlined. DLST: drug-induced lymphocyte stimulation tests, S.I.: stimulation index.

り、アベマシクリブ内服は中止し、酸素療法 (2L/分) を開始した。Disseminated intravascular coagulation (DIC) の有無が議論となったが、血痰や皮下出血などの出血症状はなく、血小板数やHbに急激な低下はみられず、DIC

を標的とした治療は行わないことになった。肺胞出血の可能性も少ないと考えた。薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) のために採血後、ステロイド・パルス療法 [メチルプレドニゾロ

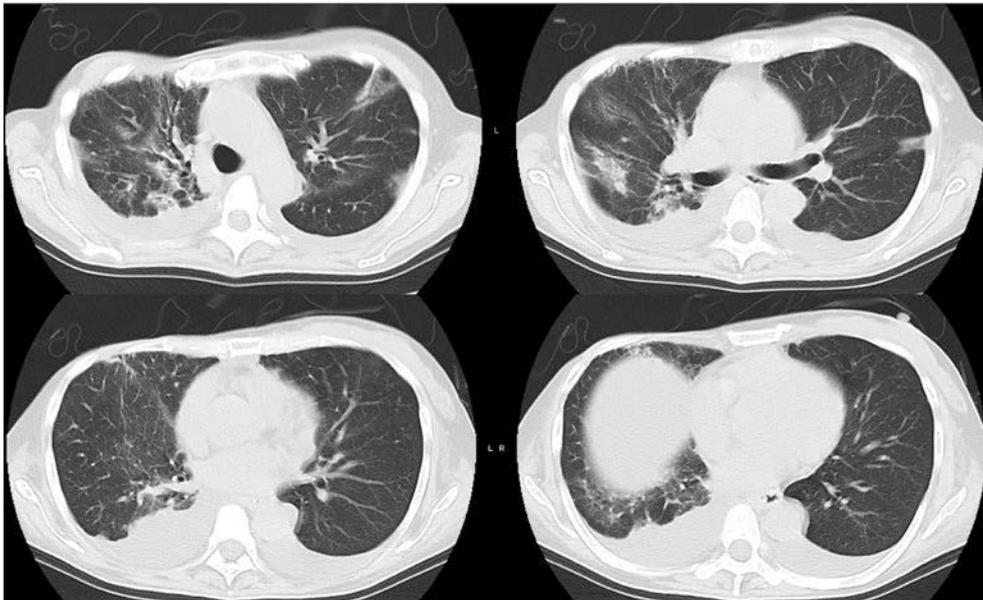


Fig. 2 Thoracic CT 4 weeks after steroid pulse therapy.

ン (methylprednisolone) 1,000mg×3日間] を開始. 4日目より経口プレドニゾロン (prednisolone) 45mg/日に移行した. 一時, 酸素投与量を3L/分に増量したが, 経口ステロイド移行後1週目 (入院第10病日) には2L/分に減量できた.

画像上も改善がみられ, プレドニゾロンを40mgに減量した. さらに1週後 (入院第17病日) には酸素1L/分, プレドニゾロンは35mgに減量. 呼吸困難の訴えはなくなり, 4日後には酸素吸入を中止できた.

入院4週後の胸部CT (Fig. 2) では右肺優位にみられていた間質性肺炎陰影の改善が確認できた. KL-6は1,822.0U/mLと入院時の約40%に低下しており, SP-Dは48.9ng/mLと正常化していた. しかし, 胸腹水は増加し, 皮下浮腫も進行していた.

その後, 呼吸困難の訴えや胸部画像所見の悪化はなかったが, 肝不全が進行して入院34日目で永眠された. なお, アベマシクリブに対するDLSTの結果は陰性であった.

考 察

アベマシクリブ承認時の国際共同第Ⅲ相臨床試験 (MONARCH 2試験¹⁾, MONARCH 3試験²⁾) において, 有害事象としての間質性肺疾患は原論文中に記載されていない. 唯一, MONARCH 3試験の appendix として Table A2に “pneumonitis” による死亡1例 (327例中, 約0.3%) が記載されているのみである.

また, 最新の総説³⁾ でも, CDK4/6阻害薬は乳癌の無増悪生存期間・全生存期間を有意に延長し, 毒性は一般に管理容易と記載されている.

しかし, 2018年11月30日のわが国での発売以来, 本剤に起因すると考えられる死亡例を含む重篤な間質性肺疾患が相次いで報告され, 2019年5月17日付で厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知が発出されるに至った. これに伴い, 2019年9月には「ベージニオ[®]錠適正使用ガイド 補遺 ー間質性肺疾患ー⁴⁾が刊行された.

発売元は市販直後調査を1年間に延長し (2018年11月30日～2019年11月29日), 調査結果概要⁵⁾を報告している. この報告によればアベマシクリブ推定使用患者3,800例のうち, 82例85件 (約2.2%) に間質性肺炎関連事象が発生している. うち, 「重篤」は死亡13例 (全体の約0.3%, 発症82例の死亡率は約16%) を含む46例49件となっている. ちなみに, 今回報告した症例は入院・酸素投与を必要としており, 「重篤」と判断されるが, 発生時期が異なり, この調査のなかには含まれていない.

上記調査結果概要⁵⁾によれば, 発症時期は投与期間不明を除く57例のうち45例 (約79%) が20週以内となっている. しかし, 本症例のように常用量300mgを使用した後に200mgに変更した例や, 当初から200mgが使用された例もあるかもしれない. 累積投与量との関連は不明である.

治療としては全例でアベマシクリブの休薬が行われ, ステロイド投与は82例中44例で確認されている. ステロイド治療なし17例およびステロイド治療不明21例中からは死亡例の報告はなく, 重症度が低かったものと思われる.

ステロイド・パルス療法は途中移行を含めて23例に行われ, 死亡例が11例 (約48%), 軽快・回復が9例 (約39%), 未回復が3例となっている. ステロイド・パルス療

法への移行がなかった15例のうち12例は軽快・回復しているが、2例は死亡しており、経過が急激でパルス療法に移行する時間的余裕がなかった可能性も考えられる。

年齢別では70代が発症例・重篤例・死亡例とも最多となっているが、アベマシクリブの投与を受けている年齢層の母数が不明であるので、間質性肺疾患の好発しやすい年代があるのかは不明である。年齢が上昇するにつれて、発症者のうちで重篤例の占める割合が増加しており、90代では発症例3例がすべて重篤例で2例が死亡している。投与適応となる年齢層の考慮が必要であろう。

胸部CT所見は、第三者評価会議で評価が完了した16例の判定でdiffuse alveolar damage (DAD) パターン、organizing pneumonia (OP) 様、faint ground-glass opacity、non-specific interstitial pneumonia様、その他(判断困難など)となっており⁵⁾、好発部位や特徴的なパターンは同定できていない。CT判定を受けた死亡例4例全例がDADパターン(1例はOP様所見も混在)となっている。我々の経験した症例は、上記の分類に当てはめるとDADを疑わせるパターンとOP様所見が混在しているようにみえるが、ステロイド・パルス療法に良好な反応を示した。

本症例の陰影が右肺優位であったことは、右乳癌に対する放射線治療既往と関連している可能性がある。照射は8年前であること、照射野とは一致しないことからradiation recall pneumonitisは考えにくい。調査結果概要⁵⁾では放射線治療の有無に関する集計が行われていないが、関連性の解明は重要な課題と考えられる。

ちなみに気管支肺胞洗浄液所見や、組織所見は1例も報告されていない。我々の症例でも患者状態および診療体制の問題から気管支鏡検査を施行することができなかった。病態を明らかにするために、症例に遭遇した場合には可能な限り気管支鏡検査、少なくとも気管支肺胞洗浄を施行することが望まれる。

DLSTが施行されたのも本症例が初めてのようである。結果は陰性であったが、一般にDLSTの陽性率は40%程度とされており、薬剤との関連を否定する根拠にはならない。検査の反復で陽性率が高まるとの報告⁶⁾もあるが、初回検査直後からステロイド・パルス療法を施行した本症例で反復検査は不可能であった。

なお、発売元はわが国での間質性肺炎発生を踏まえて、MONARCH 2, 3試験の再調査(社内資料を含む)を行っている⁴⁾が、合わせて768例のアベマシクリブ併用群で21例(約2.7%)の間質性肺疾患関連事象が見つまっている。フルベストラント単独群では260例中1例(約0.4%)のみである。

また、アベマシクリブを服用した日本人集団での発現率は101例中4例(約4.0%)で非日本人集団(667例中17例、約2.5%)と有意な差はみられていない。

ちなみに、CDK4/6阻害薬は、細胞分裂周期の制御に関わる酵素を阻害することで抗腫瘍活性を示す薬剤である。わが国ではアベマシクリブに1年先行してパルボシクリブ(palbociclib)が発売されているが、後者も再調査が行われ、死亡3例を含む重篤な間質性肺疾患30例が見いだされている⁷⁾。いずれも医学誌での報告はない。なお、CDK4/6阻害薬が間質性肺疾患を生じるメカニズムは現時点で不明である。

このような背景を踏まえて、CDK4/6阻害薬投与開始後に胸部単純X線・CTで異常所見が認められたら呼吸器専門医に相談することが推奨されている⁴⁾⁷⁾が、死亡例の少なくない病態であり、この対応では不十分と考えられる。投与開始前に呼吸器専門医の診療を受け、間質性肺炎その他呼吸器疾患の既往あるいは潜在、放射線照射の有無、拡散能を含めた呼吸機能、KL-6をはじめとする血清マーカーなどを十分評価したうえでの開始が望まれる。投与開始後も呼吸器専門医が定期的に経過観察することも検討すべきであろう。

臨床試験で優れた乳癌制御効果が示されている薬剤であり、乳癌外科医と呼吸器専門医の密な連携、さらには放射線科医・薬剤師・看護師なども含めた多職種が協力する診療体制の構築が急務である。

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) Sledge GW Jr, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2875-84.
- 2) Goetz MP, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3638-46.
- 3) Spring LM, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. *Lancet* 2020; 395: 817-27.
- 4) 岩田広治, 他監修. ベージニオ®錠適正使用ガイド補遺 ―間質性肺疾患―. 2019年9月.
- 5) 日本イーライリリー株式会社安全管理責任者. ベージニオ®錠市販後1年間の間質性肺疾患発現状況に関する調査結果概要のお知らせ. 2020年1月.
- 6) 中山雅之, 他. 複数回のDLSTが被疑薬同定に有用であったpropiverineによる薬剤性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 336-40.
- 7) ファイザー株式会社. イブランス®カプセルの注意

要する副作用とその対策 —間質性肺疾患—. 2019
年8月.

Abstract

Interstitial pneumonia caused by the cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor abemaciclib

Naohito Suzuki^a, Haruhiko Nakajima^a and Takashi Nakaguma^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Ageo Central General Hospital

^bDepartment of Breast Surgery, Ageo Central General Hospital

Abemaciclib, a cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 inhibitor, is an anti-breast cancer drug. Cases of severe interstitial pneumonia, including fatal cases, supposedly induced by this drug, have occurred in Japan. However, to date, no case has been reported in the medical journals. We present the case of a 53-year-old female who was treated for right breast cancer for 8 years; initial treatment included radiation therapy. Abemaciclib therapy was initiated 6 months ago because of uncontrolled metastases. The patient subsequently developed dyspnea and was taken to the emergency room. Thoracic imaging revealed right lung-dominant ground-glass opacities, patchy shadows, and traction bronchiectasis. Furthermore, serum KL-6 levels were markedly elevated. Abemaciclib therapy was discontinued after admission, and steroid-pulse therapy was initiated. Thereafter, dyspnea considerably improved, pulmonary shadowing resolved, and KL-6 levels decreased markedly. However, the patient died from progression of hepatic metastases. Thus, close collaboration between breast surgeons and pulmonologists is necessary when using CDK4/6 inhibitors.