

## ●症 例

## アレクチニブによる薬剤性肺障害後ロルラチニブを安全に投与できた肺癌の1例

山根 高

要旨：症例は69歳女性。ALK融合遺伝子陽性肺腺癌に対して1次治療としてアレクチニブ (alectinib) を投与された。アレクチニブ投与開始98日後、低酸素血症および胸部CTでびまん性すりガラス影を認め、精査により薬剤性肺障害と診断した。アレクチニブの中止とステロイド投与により、画像所見と呼吸状態は改善した。アレクチニブ中止2ヶ月後肺癌の増悪を認め、2次、3次治療として殺細胞性抗癌剤を投与したが、ともに2サイクルで肺癌が増悪した。4次治療としてロルラチニブ (lorlatinib) の投与を開始し、投与15ヶ月後も肺癌や間質影の増悪はない。

キーワード：ALK融合遺伝子陽性肺癌，薬剤性肺障害，アレクチニブ，ロルラチニブ  
Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged lung cancer,  
Drug-induced interstitial lung disease (DI-ILD), Alectinib, Lorlatinib

## 緒 言

アレクチニブ (alectinib) はALK融合遺伝子陽性肺腺癌に対する優れた抗腫瘍効果を示し、他のALKチロシンキナーゼ阻害剤 [ALK-tyrosine kinase inhibitor (TKI)] と同様に薬剤性肺障害を起こし得る。今回アレクチニブによる薬剤性肺障害Grade 3 (有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版) を発症後、ロルラチニブ (lorlatinib) を安全に投与できた肺腺癌の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者：69歳，女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

常用薬：アレクチニブ600mg/日のみ。サプリメントや漢方薬の服用なし。

現病歴：2018年7月、咳嗽を主訴に近医を受診、当科を紹介となった。精査にて原発性肺腺癌 (cT4N3M1c Stage IVB, 多発脳転移, 多発骨転移, 癌性胸膜炎) (UICC第8版) と診断された。気管支鏡検査で得られた

生検検体で高感度免疫組織化学法と蛍光*in situ*ハイブリダイゼーションともにALK融合遺伝子が陽性であることが判明したため、1次治療としてアレクチニブ600mg/日を開始した。投与開始98日後に、1週間前から続く労作時呼吸困難を主訴に、当科外来を再受診した。

入院時現症：体温36.7℃，血圧119/79mmHg，脈拍数77回/分，呼吸数20回/分，SpO<sub>2</sub>92% (室内気)。胸部では異常呼吸音を聴取せず，心雑音なし。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数とCRPは正常範囲内であったが，LDHとKL-6が上昇していた。CEA, CA19-9, CYFRAといった腫瘍マーカーはすべて上昇していたが，初診時より改善していた。動脈血液ガス分析 (室内気) では準呼吸不全とAaDO<sub>2</sub>の開大を認めた。咽頭ぬぐい液でのマイコプラズマ抗原，クラミジア・ニューモニエIgAとIgG，β-D-グルカンは陰性であり，膠原病マーカーはすべて陰性であった。BNPは軽度上昇していたが，心電図所見では異常は認めなかった。

胸部CT：初診時 (Fig. 1A) に認めていた左肺下葉の腫瘤影は，入院時 (Fig. 1B) には縮小していた。初診時に認めなかった両側肺びまん性のすりガラス影や一部に牽引性気管支拡張像の出現を認めた。

臨床経過：アレクチニブによる薬剤性肺障害が疑われ，気管支鏡検査を施行した。右B<sup>5</sup>から回収した気管支肺胞洗浄液 (Table 1) ではリンパ球増多，右B<sup>2a</sup>より施行した経気管支肺生検の組織像 (Fig. 2) ではリンパ球の浸潤を伴った肺胞隔壁の肥厚を認め，アレクチニブによる薬剤性肺障害Grade 3と診断した。アレクチニブを中止し，ステロイドパルス [メチルプレドニゾロン (methylpred-

連絡先：山根 高

〒781-8555 高知県高知市池2125-1

高知医療センター呼吸器内科

(E-mail: kbtkr130@yahoo.co.jp)

(Received 17 Sep 2020/Accepted 23 Oct 2020)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	5,110/ $\mu$ L	TP	6.9 g/dL	CRP	0.09 mg/dL
Neut	50.1%	Alb	3.7 g/dL	KL-6	2,280 U/mL
Lym	40.1%	T-bil	0.6 mg/dL	BNP	54.2 pg/mL
Mon	6.1%	AST	48 U/L	$\beta$ -D-glucan	10.8 pg/mL
Eos	2.7%	ALT	15 U/L	RF	6 IU/mL
Bas	1.0%	LDH	297 U/L	Anti-CCP ab	<0.6 U/mL
RBC	$475 \times 10^4$ / $\mu$ L	ALP	394 U/L	ANA	<40 titer
Hb	13.9 g/dL	$\gamma$ -GTP	13 U/L	Anti-SS-A ab	<6.2 U/mL
Ht	42.4%	CPK	96 U/L	Anti-SS-B ab	<5.0 U/mL
Plt	$30.0 \times 10^4$ / $\mu$ L	BUN	18.5 mg/dL	Anti-ARS ab	(-)
		Cre	0.91 mg/dL	PR3-ANCA	<1.0 IU/mL
		Na	142 mmol/L	MPO-ANCA	<1.0 IU/mL
		K	3.7 mmol/L		
		Cl	104 mmol/L	Bronchoalveolar lavage fluid	
		Ca	9.0 mg/dL	Segment	Right-sided B <sup>5</sup>
		Glucose	104 mg/dL	Recovery rate	40% (60/150 mL)
				Total cell count	$6.4 \times 10^5$ /mL
				Macrophage	82%
				Lym	18%
				Neut	0%
				Eos	0%
				CD4/CD8	0.15
				Culture for bacterium	(-)
				Culture for mycobacterium	(-)
				PCR for tuberculosis	(-)
Infection		Tumor markers			
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ag	(-)	CEA	16.9 ng/mL		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>		CA19-9	296.9 U/mL		
IgA	(-)	CYFRA	4.6 ng/mL		
IgG	(-)				

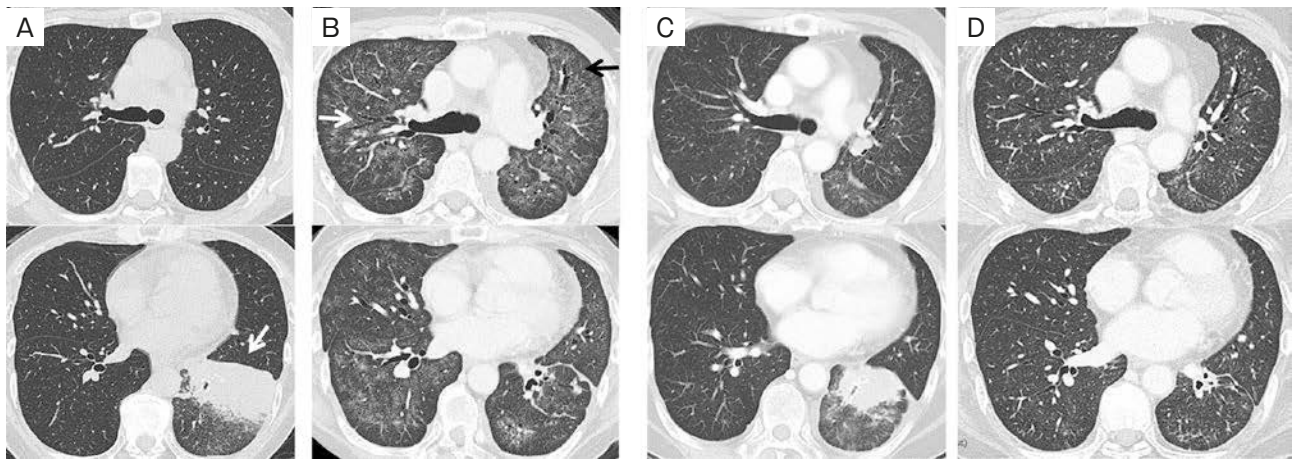
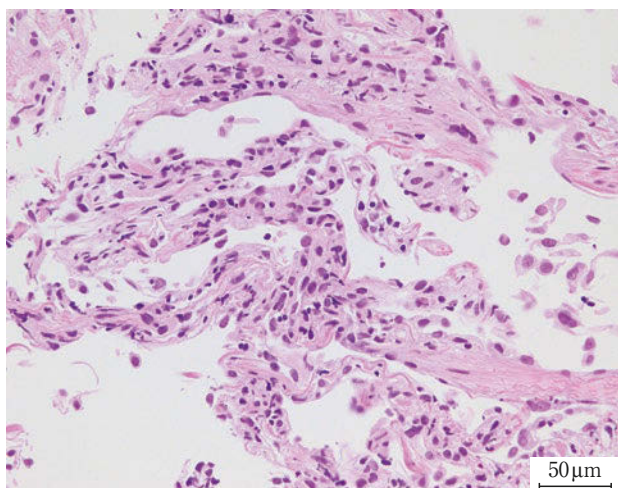


Fig. 1 Chest computed tomography (CT) scan findings. (A) Chest high resolution (HR) CT scans before starting alectinib administration showed a mass (arrow) in the left lower lobe without interstitial lung disease (ILD). (B) On the 98th day after initiation of alectinib administration, chest HRCT scans showed patchy or diffuse ground glass opacities throughout both lungs with some reticular areas and traction bronchiectasis (arrows), even though the lower lobe tumor had decreased in size. (C) Chest CT scans before starting lorlatinib administration showed improvement of ILD, but the mass in the left lower lobe had increased in size. (D) Chest HRCT scans 15 months after starting lorlatinib administration showed neither disease progression of lung adenocarcinoma nor recurrence of ILD.

nisolone) 1g/日, 3日間] 後, プレドニゾロン (prednisolone) 60mg/日より漸減した. 入院時にはO<sub>2</sub> 3L/min (鼻カニューラ) を必要としたが, 入院第4病日には胸部単

純X線写真で両側肺びまん性のすりガラス影はほとんど消失し, 第7病日には酸素吸入は不要となった. アレクチニブの中止2ヶ月後, 全身CTで原発巣の増大, 多発脳



**Fig. 2** Pathological findings, high power. Representative histological images of hematoxylin-eosin (HE) stained lung tissue sections obtained by transbronchial lung biopsy (TBLB) showed mild thickening of alveolar septa with lymphocyte infiltration.

転移の増悪，右副腎転移や右腸骨転移，左腎転移の出現を認めた。薬剤の中止とステロイド投与により薬剤性肺障害は改善傾向であったが，間質影が残存し，プレドニゾロン20mg/日投与中であったため，2次治療としてカルボプラチン（carboplatin）とアルブミン懸濁型パクリタキセル（paclitaxel），3次治療としてテガフル・ギメラシル・オテラシル（tegafur/gimeracil/oteracil：S-1）を導入した。それぞれ2サイクルでprogressive disease（PD）となった。胸部CT（Fig. 1C）では間質影が残存し，プレドニゾロン5mg/日投与中であった。殺細胞性抗癌剤は効果がなく，本人に薬剤性肺障害のリスクを十分に説明して，注意深い経過観察のもとロルラチニブ100mg/日の投与を開始した。投与1ヶ月後に全身CTで原発巣や多発脳転移，右副腎転移や左腎転移の縮小を認め，partial remission（PR）と判断した。呼吸器症状は変化なく，ステロイドは終了した。ロルラチニブを投与開始して15ヶ月後のCT（Fig. 1D）でも肺癌や間質影の増悪はみられていない。

## 考 察

薬剤性肺障害が疑われる場合，原因となる薬剤の摂取歴，薬剤に起因する臨床病型の報告，他の原因疾患の否定，薬剤の中止による病態の改善（自然軽快もしくは副腎皮質ステロイドにより軽快），再投与による増悪，といった診断基準<sup>1)</sup>に従って診断を進める必要がある<sup>2)</sup>。本症例においては，内服薬はサプリメントを含めて，アレクチニブのみであり，アレクチニブによる薬剤性肺障害の既報告があり<sup>3)~9)</sup>，間質性肺炎をきたす他の病態の可

能性は低いことから，アレクチニブによる薬剤性肺障害と診断した。

アレクチニブによる薬剤性肺障害の報告例はPubMedで12例検索し得た。さらに本症例を合わせた13例について検討した（Table 2）。77%が女性であった。投与から薬剤性肺障害発症までの期間は中央値98日（9~531日）であり，クリゾチニブ（crizotinib）による薬剤性肺障害の約半数が1ヶ月以内に発症するという後方視的研究<sup>10)</sup>と比較して，発症までの期間が長い傾向にある。Koshikawaらの報告<sup>7)</sup>では，ALK-TKIによる薬剤性肺障害の画像パターンはorganizing pneumonia（OP）パターンがほとんどで，症例6と10は浸潤影であるが，症例8と9はすりガラス影が主体であった。症例1から5，11から13については，報告例の画像所見から著者が画像パターンを判断したところ，全13例のうちOPパターンが7例，OP+non-specific interstitial pneumonia（NSIP）パターンが3例，NSIPパターンが2例，hypersensitivity pneumonia（HP）パターンが1例であった。気管支肺胞洗浄液の記載がある報告6例のうち，5例が15%以上のリンパ球増多を認め，1例はリンパ球優位の気管支肺胞洗浄液と記載していた。薬剤性肺障害の重症度は軽症（Grade 1 or 2）が62%であり，肺癌進行による死亡1例を除いて全症例が改善し，そのうち2例は薬剤の中止のみで改善した。前述のように画像パターンはOP pattern，NSIP pattern，およびその合併型が92%を占めた。そのため軽症例が多く，治療反応性もよく，予後が良好であった可能性が示唆されるが，症例数が少ないため今後も症例の蓄積が必要である。日本人1,251例を対象としたアレクチニブの効果と副作用をみた報告<sup>11)</sup>では49例に薬剤性肺障害が発症し，80%が軽症例であった。Grade 3以上の10例のうち9例は治療により改善したが，1例は死亡した。死亡原因として薬剤性肺障害は否定できなかった。

EGFR-TKIやALK-TKIなどの分子標的治療薬が薬剤性肺障害の被疑薬である場合，分子標的治療薬の中止により肺癌の急激な再燃が起こることがあり，時に生命を脅かす状況になることもある<sup>12)</sup>。本症例でもアレクチニブの中止2ヶ月後に肺癌の急激な増悪を認めた。本症例は薬剤の中止とステロイド投与により改善傾向であったが，間質影が残存し，プレドニゾロン20mg/日投与中であったため，2次治療は殺細胞性抗癌剤を選択した。2次治療と3次治療はともに短期間でPDであった。一般的に薬剤性肺障害Grade 3以上では被疑薬の使用は推奨されていない。投与の際には患者に必要性和危険性を十分に説明する必要がある。本症例ではロルラチニブ投与前にも間質影が残存していたが，プレドニゾロン5mg/日まで減量でき，performance statusは保たれており，患者の同意が得られたためロルラチニブを投与した。アレク

Table 2 The characteristics of patients with alectinib-induced interstitial lung disease

Case	Sex	Age	Onset time	Image pattern	Grade	Lymphocyte of BALF	Treatment for DI-ILD	Outcome	Reintroduce of ALK-TKI (Duration of treatment)	References
1	F	86	215 days	OP + NSIP pattern	3	47%	Alectinib discontinuation and PSL	Improvement	Not available	3
2	F	75	102 days	OP pattern	1	76%	Alectinib discontinuation	Improvement	Not available	4
3	F	57	33 days	OP pattern	1	54%	Alectinib discontinuation	Improvement	Alectinib (7 months)	5
4	F	64	12 months	NSIP pattern	2	17%	Alectinib continuation	Improvement	Continuation (2 years)	5
5	F	46	4 weeks	NSIP pattern	3	Not done	Alectinib discontinuation and PSL	Improvement	Alectinib (3 months)	6
6	F	74	531 days	OP pattern	2	Not available	Alectinib discontinuation and PSL	Improvement	Ceritinib (97 days)	7
7	F	63	97 days	HP pattern	2	Not available	Alectinib continuation and PSL	Improvement	Continuation (Not available)	7
8	F	66	246 days	OP + NSIP pattern	2	Lymphocyte-predominant	Alectinib discontinuation and PSL	Improvement	Not available	7
9	F	72	254 days	OP pattern	1	Not available	Alectinib continuation	Improvement	Continuation (Not available)	7
10	M	81	9 days	OP pattern	4	Not available	Alectinib discontinuation and PSL	Death	Not available	7
11	M	84	3 months	OP pattern	2	Not available	Alectinib discontinuation and PSL	Improvement	Not available	8
12	M	54	4 weeks	OP pattern	4	Not available	Alectinib discontinuation and PSL	Improvement	Alectinib (8 months)	9
13	F	69	98 days	OP + NSIP pattern	3	18%	Alectinib discontinuation and PSL	Improvement	Lorlatinib (15 months)	My case

M: male, F: female, OP: organizing pneumonia, NSIP: non-specific interstitial pneumonia, HP: hypersensitivity pneumonia, BALF: bronchoalveolar lavage fluid, DI-ILD: drug-induced interstitial lung disease, PSL: prednisolone, ALK-TKI: anaplastic lymphoma kinase-tyrosine kinase inhibitor.

チニブによる薬剤性肺障害13例 (Table 2) のうち3例で間質影の増悪なくアレクチニブを中止せずに継続ができた。5例でALK-TKI再投与の記載があり、アレクチニブ3例、セリチニブ (ceritinib) 1例、ロルラチニブ1例であった。セリチニブ再投与例の1例のみで薬剤性肺障害の再発を認めたが、それ以外に再発を認めなかった。症例5, 12では減量してALK-TKI再投与が行われ、再投与時には注意深い経過観察だけでなく、減量も考慮する必要がある。本症例では殺細胞性抗癌剤では短期間でさえも肺癌の病勢を制御できなかったが、ロルラチニブにより肺癌の病勢を15ヶ月制御でき、ロルラチニブによる治療の恩恵を受けることができた。アレクチニブによる薬剤性肺障害Grade 3の症例でも改善すれば、薬剤性肺障害の再燃などのリスクを十分留意し、ロルラチニブの投与が肺癌治療の選択肢の一つとなり得る。

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) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 2) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018. 2018: 12-46.
- 3) Yamamoto Y, et al. Severe acute interstitial lung disease in a patient with anaplastic lymphoma kinase rearrangement-positive non-small cell lung cancer treated with alectinib. *Invest New Drugs* 2015; 33: 1148-50.
- 4) Ikeda S, et al. Interstitial lung disease induced by alectinib (CH5424802/RO5424802). *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 221-4.
- 5) Nitawaki T, et al. Case report: continued treatment with alectinib is possible for patients with lung adenocarcinoma with drug-induced interstitial lung disease. *BMC Pulm Med* 2017; 17: 173.
- 6) Hwang A, et al. Successful re-introduction of alec-

- tinib after inducing interstitial lung disease in a patient with lung cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25: 1531-3.
- 7) Koshikawa K, et al. Clinical characteristics and risk factors of drug-induced lung injury by ALK tyrosine kinase inhibitors: a single center retrospective analysis. *Thorac Cancer* 2020; 11: 1495-502.
  - 8) Kaira K, et al. Interstitial lung disease secondary to alectinib after interstitial injury induced by crizotinib. *J Cancer Res Ther* 2020; 16: 919-21.
  - 9) Gadotti LL, et al. Successful drug rechallenge following severe acute alectinib-induced interstitial lung disease in a patient with advanced *ALK*-rearranged lung adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer* 2020 [in press].
  - 10) Créquit P, et al. Crizotinib associated with ground-glass opacity predominant pattern interstitial lung disease: a retrospective observational cohort study with a systematic literature review. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1148-55.
  - 11) Masuda N, et al. Safety and effectiveness of alectinib in a real-world surveillance study in patients with *ALK*-positive non-small-cell lung cancer in Japan. *Cancer Sci* 2019; 110: 1401-7.
  - 12) Chaft JE, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with *EGFR*-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 6298-303.

### Abstract

#### A case of successful treatment with lorlatinib after alectinib-induced interstitial lung disease

Takashi Yamane

Department of Respiratory Medicine, Kochi Health Sciences Center

A 69-year-old woman with lung adenocarcinoma, harboring anaplastic lymphoma kinase (*ALK*) gene rearrangement, was treated with alectinib as first-line chemotherapy. On the 98th day after initiation of alectinib administration, a chest computed tomography (CT) scan showed diffuse ground glass opacities in both lungs with a clinical manifestation of desaturation. Further examinations led to the diagnosis of alectinib-induced interstitial lung disease (ILD). Her CT scan findings and respiratory condition improved after the discontinuation of alectinib and the initiation of corticosteroid therapy. Progression of the lung adenocarcinoma was detected two months after the discontinuation of alectinib, so cytotoxic chemotherapy was initiated as second-line chemotherapy. However, neither the second- nor third-line chemotherapy showed any clinical benefit for more than two cycles. Lorlatinib was initiated as the fourth-line therapy, and 15 months later there was neither disease progression of lung adenocarcinoma nor recurrence of ILD.