

●症 例

ダサチニブによる薬剤性肺障害の1例

木村 泰浩^a 鄭 慶鎬^a 佐渡 怜子^a
宮沢 直幹^a 金子 猛^b

要旨：49歳男性。慢性骨髄性白血病に対しダサチニブ（dasatinib）内服開始2ヶ月後、労作時呼吸困難、乾性咳嗽が出現した。胸部CTで右側下葉に浸潤影、両側下葉にすりガラス影、気管支肺泡洗浄液でリンパ球の著明な上昇を認め、他に明らかな原因なく、同剤による薬剤性肺障害と診断。プレドニゾロン（prednisolone）30mg/dayで治療開始し症状、肺野の陰影は改善した。ダサチニブによる薬剤性肺障害の報告は稀であり、同じBCR-ABL1チロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブ（imatinib）がその後安全に投与できた経過と併せて報告する。

キーワード：薬剤性肺障害、ダサチニブ、間質性肺炎、イマチニブ

Drug-induced lung disease, Dasatinib, Interstitial pneumonia, Imatinib

緒 言

ダサチニブ（dasatinib）は、慢性骨髄性白血病（chronic myelogenous leukemia：CML）に対する第2世代のチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）であり、治療の第1選択として用いられる¹⁾。ダサチニブは、CMLに対するbreak-point cluster region-Abelson 1（BCR-ABL1）を標的とした第2世代のチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブ（imatinib）より数倍～数百倍のABL1キナーゼ阻害活性を有すると同時に、SRCも強力に抑制するdual kinase inhibitorとして知られている²⁾³⁾。

ダサチニブの薬剤性肺障害は稀であり、検索手段の一つであるPneumotox (<https://www.pneumotox.com/drug/view/403/dasatinib>)⁴⁾によると、臨床像として、亜急性の間質性肺炎、肺血管障害、胸水貯留胸膜炎、全身性過敏性症候群などを起こすことが報告されている。また病理組織では肺胞蛋白症や器質性肺炎を示すことが過去に報告されている⁵⁾⁶⁾。ダサチニブに対しての国際共同臨床第Ⅲ相試験（Study CA180-056；258例）、国内の臨床試験（Study CA180-138；77例）、合計335例の解析では間質性肺疾患は、3/335例（0.9%）に認められ、Grade

3以上は1/335例（0.3%）であった⁷⁾。今回我々はダサチニブによって薬剤性肺障害をきたし、治療としてステロイドの投与で改善し、その後ダサチニブと同じくBCR-ABL1を標的としたチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが投与されたが、肺障害の再燃はなく治療を継続できた症例を経験したので、文献的考察を含め報告する。

症 例

患者：49歳、男性。

主訴：労作時呼吸困難、乾性咳嗽。

既往歴：高血圧、高尿酸血症、脂質異常症。

内服歴：ダサチニブ、ベザフィブラート（bezafibrate）、テルミサルタン（telmisartan）、アムロジピン（amlodipine）、アロプリノール（allopurinol）。健康食品や漢方薬の内服はなし。

生活歴：喫煙歴；20本/日×29年（20～49歳、current smoker）、飲酒；ビール700mL/日（20～49歳）、職業性粉塵吸入歴なし、アレルギー歴なし。

現病歴：20XX年1月26日に、高血圧で通院中の近医での血液検査で白血球増多を指摘され、当院に紹介され精査の後CMLと診断された。2月23日からCMLの治療のため当院血液内科で1次治療としてダサチニブ50mg/day内服を開始された。4月下旬より労作時呼吸困難、乾性咳嗽が出現したため、5月9日の定期外来の際に胸部単純X線、CTを施行したところ、右側下葉に浸潤影、両側下葉優位にすりガラス影を認め、精査・加療のため当科入院となった。

入院時身体所見：165cm、体重53.3kg、血圧155/83

連絡先：木村 泰浩

〒234-0054 神奈川県横浜市港南区港南台3-2-10

^a 済生会横浜市南部病院呼吸器内科

^b 横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学

(E-mail: yasuhiko23k@gmail.com)

(Received 3 May 2020/Accepted 17 Feb 2021)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	5,800/μL	TP	7.4 g/dL	CRP	0.11 mg/dL
Neu	76.0%	Alb	4.6 g/dL	β-D-glucan	<6.0 pg/mL
Ly	19.0%	T-bil	0.8 mg/dL	Antinuclear antibody	(-)
Mo	3.0%	AST	30 U/L	Anti-Sm antibody	<2.0
Eos	2.0%	ALT	13 U/L	Anti-SS-A antibody	<2.0
Baso	0.0%	γ-GTP	36 U/L	Anti-SS-B antibody	<2.0
RBC	420 × 10 ⁴ /μL	LDH	<u>266 U/L</u>	Anti-Scl-70 antibody	<2.0
Hb	13.3 g/dL	CK	<u>226 U/L</u>	Anti-ds DNA antibody	<10
Ht	39.0%	BUN	11 mg/dL	KL-6	<u>1,139 U/mL</u>
Plt	35.9 × 10 ⁴ /μL	Cre	0.94 mg/dL	SP-D	<u>367 ng/mL</u>
		Na	143 mmol/L	BALF (right B ³ b)	
		K	4.5 mmol/L	Recovery	73/150 mL
		Cl	107 mmol/L	Total cell	1.43 × 10 ⁵ /mL
		Ca	9.2 mg/dL	Neu	1.5%
				Ly	<u>96.6%</u>
		Immunology		Eos	0.7%
		CMV antigen	(-)	Macrophage	<u>1.2%</u>
		Pneumococcal urinary antigen test	(-)	CD4/CD8	1.13%
		<i>Legionella</i> urinary antigen test	(-)	Bacterial culture	(-)
				Mycobacterium culture	(-)

BALF: bronchoalveolar lavage fluid, CMV: cytomegalovirus.

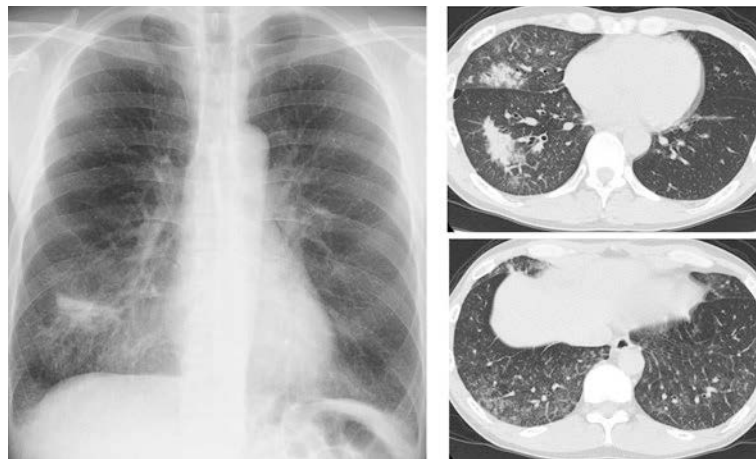


Fig. 1 Chest X-ray showed infiltrative shadows in the right lower lung field and ground glass opacity in both lower lung fields. Chest CT scan revealed consolidation in the right middle and lower lobes and ground glass opacities in both lower lobes.

mmHg, 心拍数81/min・整, 体温36.4℃, 経皮的動脈血酸素飽和度98% (室内気), 呼吸回数16回/min, performance status 1, 眼球結膜黄染なし, 眼瞼結膜貧血なし, 頸部・鎖骨上窩リンパ節腫大なし, 心雑音なし, 呼吸音; 両側下肺野背側から fine crackles を聴取, 腹部平坦・軟, 腸蠕動音減弱亢進なし・圧痛反跳痛なし, 両側下腿浮腫なし.

検査所見 (Table 1): LDHの上昇 (ダサチニブ開始前215 U/L), KL-6, SP-Dの高値を認めた.

画像所見: 胸部単純X線写真では右肺下肺野を中心に浸潤影, 両側にすりガラス影を認めた. 胸部CTでは右側中下葉に浸潤影, 両側下葉優位にすりガラス影を認めた (Fig. 1).

気管支鏡検査所見: 右B³bで気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage: BAL) を行い, 気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) ではリンパ球分画が96.6%と増加を認めた (Table 1).

組織所見: 右B⁸で行った経気管支肺生検 (transbron-

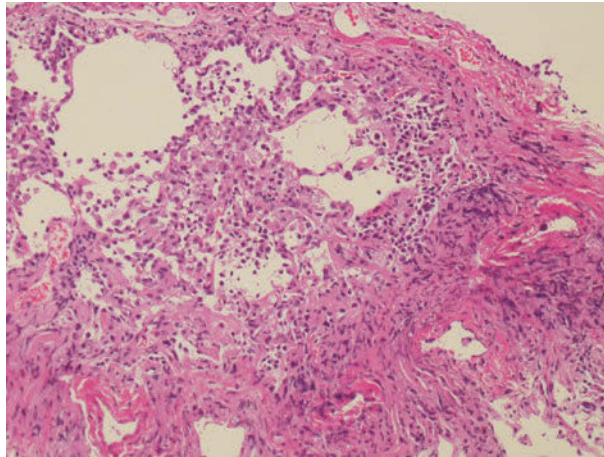


Fig. 2 Histological findings of fibrotic tissue obtained by transbronchial lung biopsy. There were aggregates of histiocytes in the alveoli.



Fig. 3 Chest X-ray and chest CT scan showed improvement of lung shadows.

chial lung biopsy : TBLB) では、肺胞組織の隔壁ないし肺胞内に線維増生があり、肺胞内に組織球の集簇もあった。感染症の所見や白血球細胞の浸潤は認められなかった (Fig. 2)。

入院後経過：ダサチニブ以外の内服薬は20XX-3年から使用開始され、副作用の出現もなく使用継続されていたため、ダサチニブによる薬剤性肺障害を疑い、5月10日よりダサチニブを中止した。5月14日施行の気管支洗浄液培養では細菌培養陰性、抗酸菌培養陰性で自己抗体も陰性であり、肺障害の原因として感染症や膠原病は否定的であった。気管支鏡検査の結果も薬剤性器質化肺炎で矛盾しないものだった。ダサチニブ中止後も自覚症状・画像所見ともに改善が乏しかったため、5月24日よりプレドニゾン (prednisolone : PSL) 30mg/dayで治療開始とした。治療開始後、数日で労作時呼吸困難、乾性咳嗽も改善し、2週間ごとにPSLは5mgずつ漸減した。胸部単純X線写真、CT上も網状影は著明に改善した

(Fig. 3)。しかし白血球数の著明な増加があり、Major BCR-ABL ISの数値が5月9日は0.0025%であったものが7月4日には3.79%まで上昇し、原疾患の再燃とされ、7月4日よりPSL併用下にイマチニブ200mg/dayが開始された。8月15日にはKL-6 277U/mLと低下を確認し、PSLの投与は8月16日に終了とした。その後も肺障害の再発はなく、CMLのコントロールも良好となった (Fig. 4)。

考 察

本症例は臨床像としては亜急性の間質性肺炎に相当し、画像および病理所見でも器質性肺炎であった。薬剤性肺障害はPSL投与で軽快傾向だったが、白血球数の著明な増加があり、7月4日よりPSL併用下にイマチニブが開始された。PSLの投与は漸減を継続し8月16日に終了とした。その後も肺障害の再発はなく、CMLのコントロールも良好であった。

イマチニブ、ダサチニブを含めたABL-TKIsが間質性

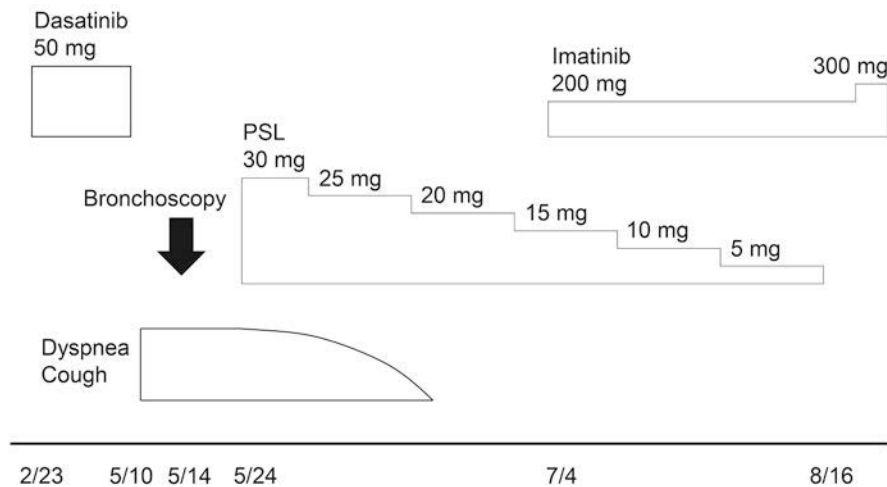


Fig. 4 Clinical course. PSL: prednisolone.

Table 2 Literature review of interstitial pneumonitis associated with dasatinib

No	Age/Sex	Time to interstitial pneumonitis onset (days)	CT finding	BALF lymphocytes (%)	Concurrent pleural effusion	Intervention	Outcome	Reintroduction	Recurrence
1	49/F	4	Consolidation + GGO	18	+	Corticosteroid	Alive	-	NA
2	60/M	27	Consolidation + GGO	NA	+	Corticosteroid	Alive	-	NA
3	57/F	256	GGO	NA	+	Interruption	Alive	+	-
4	53/F	29	GGO	67	-	Interruption	Alive	-	NA
5	48/M	463	ST	30	-	Interruption	Alive	+	+
6	59/M	87	Consolidation + ST	26	+	Interruption	Alive	-	NA
7	59/F	216	Mosaic pattern	NA	-	Corticosteroid	Alive	-	NA
8	66/F	500	ST + GGO	92	+	Interruption	Alive	-	NA
9	68/M	33	GGO	9	+	Interruption	Alive	+	-
10	42/F	1,825	ST + GGO	94	-	Interruption	Alive	-	NA
11	54/M	60	GGO	NA	+	Interruption	Alive	+	-
12	52/M	630	Consolidation + ST	41	+	Corticosteroid	Alive	+	-
This case	49/M	60	Consolidation + GGO	96	-	Corticosteroid	Alive	-	-

CT: computed tomography, BALF: bronchoalveolar lavage fluid, F: female, M: male, GGO: ground glass opacity, ST: septal thickening, NA: not assessed.

肺障害をきたす機序は不明である。本症例ではダサチニブ後に使用したイマチニブでは肺障害はきたさなかった。ダサチニブでは、肺合併症として胸水の出現があり、胸水はダサチニブ治療を受けた患者の約10~20%で治療開始後5~28週間の間隔で発生し、SRCファミリーキナーゼ阻害に関連している可能性があるといわれている⁸⁾。間質性肺障害に関しては、関与は不明であるが、イマチニブにはダサチニブが有するSRCファミリーキナーゼ阻害能がないなどの違いがあり、このような違いが肺障害の発生リスクにも影響する可能性を考えて、イマチニブに変更した。

イマチニブによる肺障害については市販後調査で、

3,023例中39例(1.3%)に間質性肺障害を認め、うち27例の報告がされている⁹⁾。これらは hypersensitive reaction (HR) pattern, interstitial pneumonia (IP) pattern, peribronchovascular bundle (PBVB) pattern, cryptogenic-organizing pneumonia (COP) pattern, nodular pattern, diffuse alveolar damage (DAD) patternの画像所見であり、この27例では、PBVB 4例、HR 8例、IP 7例、nodular 3例、COP 4例、DAD 0例、分類不能が1例と報告され、DADパターンが少なくステロイドへの反応性がよい傾向が示されている。同報告では、その後イマチニブを再投与された11例では4例に間質性肺障害の再燃があったが、7例は問題なく投与され再投与の可能

性も示唆される。

ダサチニブの薬剤性肺障害の報告は検索し得た範囲では本症例を含め13例がある (Table 2)。本症例は投与後60日での発症であったが、200日以上経過した後に発症した症例も半数近くあり、長期間の投与後も薬剤性肺障害は起こる可能性がある。画像所見は全例で両側性であり、すりガラス影が多く浸潤影を伴うものもある。9例では呼吸困難をきたしていた。BALでは8例でリンパ球の割合の上昇がみられ、本症例を含めた3例では90%以上の上昇を示している。また8例では同時に胸水を伴っていた。本症例ではダサチニブ中止後も労作時呼吸困難、乾性咳嗽が継続したためステロイドを使用した。ステロイドの使用は13例中5例の使用であり、薬剤中止後に経過観察で改善する症例が多い。また死亡例は報告されていない。ダサチニブの再導入も5例 (4例はステロイドの使用なしの症例) で行われているが、再燃は1例のみであった。本症例では、再投与による再燃を考慮し、別の薬剤への変更を希望されたためイマチニブに変更したが、イマチニブと比較し、再燃率が高いとは言えず、本症例でもダサチニブ再投与の可能性も示唆される^{5) 8) 10) ~12)}。

ダサチニブによる薬剤性肺障害は、死亡例の報告はなく、薬剤中止で改善する症例も多い。ステロイドの使用は必須ではないが、合併症のない長期間の投与後に発症し、早期の薬剤性肺障害がない症例でも起こる可能性がある。長期間の投与後も原因薬剤の一つとして考慮する必要があることに注意すべきである。本症例では、イマチニブの投与により原疾患の良好なコントロールを得たが、コントロール不良例や今後コントロール不良になった場合、ダサチニブ再投与することも考慮されうると考える。

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) 川口辰哉. 慢性骨髄性白血病 (CML) に対するチロシンキナーゼ阻害薬の多様性と治療選択. 医のあゆみ 2019; 268: 61-6.
- 2) Lindauer M, et al. Dasatinib. *Recent Results Cancer Res* 2018; 212: 29-68.
- 3) Talpaz M, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354: 2531-41.
- 4) Pneumotox: the drug-induced respiratory disease website. <https://www.pneumotox.com/drug/view/403/dasatinib> (accessed on February 25, 2021)
- 5) 佐藤美由紀, 他. ダサチニブによる器質化肺炎の1例. *癌と化療* 2018; 45: 851-4.
- 6) Yoshimura M, et al. ABL tyrosine kinase inhibitor-induced pulmonary alveolar proteinosis in chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol* 2014; 100: 611-4.
- 7) Kantarjian HM, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123-9.
- 8) Jasielc JK, et al. Dasatinib-related pulmonary toxicity mimicking an atypical infection. *J Clin Oncol* 2016; 34: e46-8.
- 9) Ohnishi K, et al. Twenty-seven cases of drug-induced interstitial lung disease associated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006; 20: 1162-4.
- 10) Radaelli F, et al. Dasatinib-related alveolar pneumonia responsive to corticosteroids. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1180-1.
- 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) Ito Y, et al. Interstitial pneumonitis associated with dasatinib: two case reports and literature review. *Respir Investig* 2019; 57: 506-9.

Abstract**A case of drug-induced pneumonia caused by dasatinib**Yasuhiro Kimura^a, Yoshitaka Tei^a, Reiko Sado^a,Naoki Miyazawa^a and Takeshi Kaneko^b^aDepartment of Respiratory Medicine, Saiseikai Yokohamashi Nanbu Hospital^bDepartment of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

A 49-year-old male with chronic myelogenous leukemia (CML) complained of dyspnea on effort and dry cough after 2 months of administration of dasatinib. Chest computed tomography (CT) showed consolidation in the right middle and lower lobes and bilateral ground glass opacity in the lower lobes. Since neither infectious disease nor collagen disease was indicated on bronchoscopy, we diagnosed drug-induced pneumonia due to dasatinib. Treatment with prednisolone starting at 30 mg/day improved the symptoms and the shadow on the chest CT. Imatinib was administered against the relapse of CML, but no relapse of pneumonia was observed. Dasatinib and imatinib are both classified as tyrosine kinase inhibitors that target BCR-ABL1, but this case suggests that imatinib may be safely administered to patients who have had previous lung injury as a result of dasatinib.