

## ●症 例

## ダサチニブによる乳び胸を減量・継続で制御可能であった慢性骨髄性白血病の1例

宮坂 友紀\* 斎藤 充史 安田 健人  
佐々原正幸 高橋 守 千葉 弘文

要旨：62歳，男性．慢性骨髄性白血病（chronic myeloid leukemia：CML）に対して，20XX-4年からダサチニブ（dasatinib）の内服を開始し，寛解状態を維持していた．20XX-1年9月より労作時呼吸困難が出現し，胸部画像で右胸水貯留を認めた．胸水はリンパ球優位の滲出性胸水だったが，性状は乳びであった．ダサチニブを半量に減量することで胸水の増加は止まり，CMLの病状悪化もなかった．ダサチニブによる胸水貯留は有害事象として知られているが，乳び胸の報告は海外でもまだ少ない．ダサチニブによる乳び胸水を認め，減量・継続にてコントロールし得た1例を経験したので報告する．

キーワード：ダサチニブ，乳び胸，慢性骨髄性白血病

Dasatinib, Chylothorax, Chronic myeloid leukemia (CML)

## 緒 言

ダサチニブ（dasatinib）は，*BCR-ABL* 陽性慢性骨髄性白血病（chronic myeloid leukemia：CML）またはフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病の治療に適応のあるチロシンキナーゼ阻害剤である．胸水貯留はダサチニブに関連する一般的な有害事象である<sup>1)</sup>が，乳び胸は非常に稀である<sup>2)~11)</sup>．

今回，ダサチニブ投与中の慢性期CMLにおいて乳び胸水貯留を認めたが，胸腔ドレナージと薬剤の減量・継続でコントロールし得た1例を経験した．

## 症 例

患者：62歳，男性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：39歳 脂質異常症，高尿酸血症．

家族歴：特記事項なし．

生活歴：喫煙歴20本/日×44年（18歳～，current smoker），飲酒歴なし．

職業歴：税理士．アスベストなどの粉塵曝露歴なし．

現病歴：20XX-4年12月にCMLの診断となり，ダサ

チニブ100mg/日（1日1回内服）での治療を開始した．慢性期CMLとして分子遺伝学的完全奏効を得られていたが，20XX-1年9月より階段昇降時の呼吸困難を認め，20XX-1年12月の定期受診時には，さらに症状が増悪した．胸部単純X線写真にて右胸水貯留を認め，フロセミド（furosemide）20mg 1日1回の内服が開始となったが，2週間で明らかな胸水の軽減を得られず症状は悪化した．ダサチニブの有害事象を疑い，12月末より同薬を1回50mg 1日1回へ減量し，利尿剤は中止として1週間後の20XX年1月，当科紹介受診となった．胸水の増加が止まり症状は軽減したものの，胸部単純X線上明らかな胸水の消退を認めず，患者の仕事の状況にあわせて精査加療目的に20XX年2月13日当科入院となった．

入院時現症：身長161.5cm，体重60.4kg，体温37.0℃，血圧118/58mmHg，脈拍73回/分・整，呼吸数22回/分，SpO<sub>2</sub> 95%（室内気）．胸部聴診上，右下肺野の肺胞呼吸音低下を認めた．心雑音はなし．腹部は平坦・軟で肝・脾を触知せず．

入院時検査所見：血液検査にてWBC  $8.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ，Plt  $29.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ で，目視で芽球や前骨髄球などを認めなかった．腎機能は問題なく，BNPも18.3pg/mLで異常なかった．有意な腫瘍マーカー上昇はなく，T-SPOT<sup>®</sup>.TBは陰性で，RF 55IU/mLと軽度上昇はあるが，各種自己抗体は陰性であった（Table 1）．胸腔穿刺を施行し，胸水の性状は白みがかかった橙黄色混濁であった．胸水ではTP 5.2g/dL・LDH 138U/Lであり，血液中のTP 7.7g/dL・LDH 156U/LからLightの基準より滲出性胸水であった．胸水の白血球分画はリンパ球73.5%，好中球

連絡先：宮坂 友紀

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目  
札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

\*現所属：斗南病院呼吸器内科

(E-mail: y.miyasaka@sapmed.ac.jp)

(Received 3 Sep 2021/Accepted 3 Mar 2022)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology	
WBC	8.3 × 10 <sup>3</sup> /μL	CRP	10.1 mg/dL
Neutro	64.0%	SP-A	45.6 ng/mL
Lympho	27.0%	SP-D	141 ng/mL
Mono	7.0%	KL-6	191 U/mL
Eos	1.0%	T-SPOT <sup>®</sup> .TB	negative
Baso	1.0%	BNP	18.3 pg/mL
RBC	4.24 × 10 <sup>6</sup> /μL	RF	55 IU/mL
Hb	13.6 g/dL	IgE	34 IU/mL
Plt	29.7 × 10 <sup>4</sup> /μL	CEA	2.2 ng/mL
Biochemistry		NSE	8.6 ng/mL
TP	7.7 g/dL	Anti-double stranded DNA IgG antibody	<10%
Alb	4.7 g/dL	Anti-CCP antibody	<0.5 U/mL
TG	156 mg/dL	Anti-RNP antibody (ELISA)	<2.0 U/mL
T-chol	257 mg/dL	BCR-ABL1 <sup>IS</sup> (%)	below detection limit
AST	22 U/L		
ALT	37 U/L		
LDH	156 U/L		
ALP	274 U/L		
BUN	17 mg/dL		
Cre	0.55 mg/dL		

1.0%で、TG 264mg/dL・TC 102mg/dLであり、乳び胸水と考えた (Table 2)。ADAは13.5U/Lで、一般細菌・抗酸菌検査も陰性であった。胸水細胞診では悪性所見は認めなかった。

画像所見：胸部単純X線写真・胸部CTでは、右胸水貯留を認めた。肺野に明らかな腫瘤影は認めず、胸膜プラークや胸膜病変も認めなかった (Fig. 1A, B)。

入院後経過：入院翌日に局所麻酔下胸腔鏡検査を施行。胸膜は全体に発赤と血管増生を認めたが、隆起性病変は認めず (Fig. 2)、ランダムに胸膜生検を施行した。組織診では胸膜組織にリンパ球が軽度浸潤しているのみで、その他有意な所見は得られなかった。検査後20Fr胸腔ドレーンを留置し、順調に排液を得た。5日目にドレーンを抜去した。胸管シンチグラフィを施行したが、特に漏出部位はなく胸管損傷は否定的であった。ドレーン抜去後も1週間右胸水の増加がないことを確認し、退院となった。

その後ダサチニブ50mg/日で維持しているがCMLは寛解を維持し、胸水はわずかな増減はあっても増加傾向はなく、無症候で経過している。

当初胸水貯留の原因としてダサチニブによる薬剤性の他、CMLの胸膜播種や、RF高値からリウマチなどの膠原病性、悪性中皮腫、胸管損傷などを鑑別に挙げた。しかし胸水性状は乳びであり、胸管損傷はなく、胸水細胞診や胸膜生検から腫瘍細胞の検出を含めて特異的な所見がなく、ダサチニブ減量とドレナージ以外の治療介入が

Table 2 Pleural effusion analysis

Color	orange
Turbidity	3+
Appearance	milky
Specific gravity	1.036
RBC	3.5 × 10 <sup>4</sup> /μL
Total nucleated cell count	3,268 cells/μL
Neutrophil	1.0%
Lymphocyte	73.5%
Monocyte	11.0%
Eosinophil	0.5%
Mesothelial cells	14.0%
Total protein	5.2 g/dL
Glucose	100 mg/dL
Lactate dehydrogenase	138 U/L
Adenosine deaminase	13.5 U/L
Amylase	72 U/L
Hyaluronic acid	6,130 ng/mL
Triglyceride	264 mg/dL
Total cholesterol	102 mg/dL
CEA	3.2 ng/mL
SCC	2.4 ng/mL
Gram stain	no bacteria seen
TB PCR	negative

ないなかで胸水が再度増加傾向とならなかったことから、ダサチニブによる乳び胸水であると診断し、CMLも寛解を維持した。

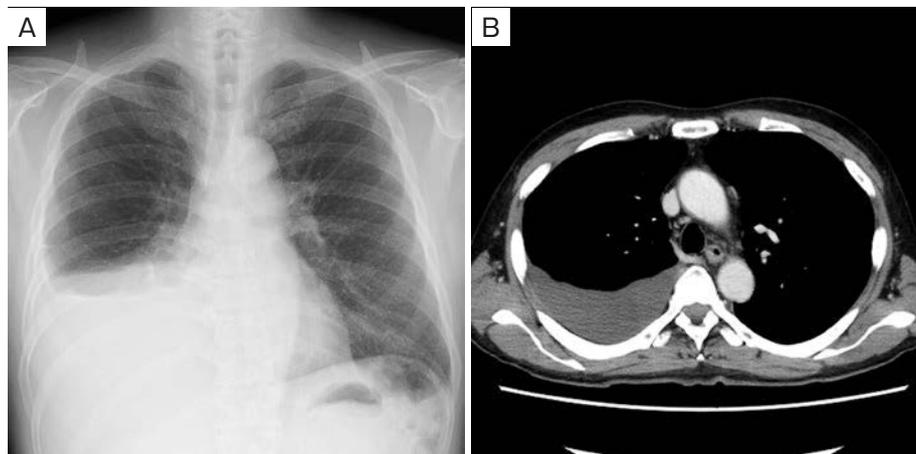


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest radiography at the time of admission. (B) Chest computed tomography scan. These images showed pleural effusion in the right pleural cavity, without any lung masses. There were no pleural plaques or pleural lesions.

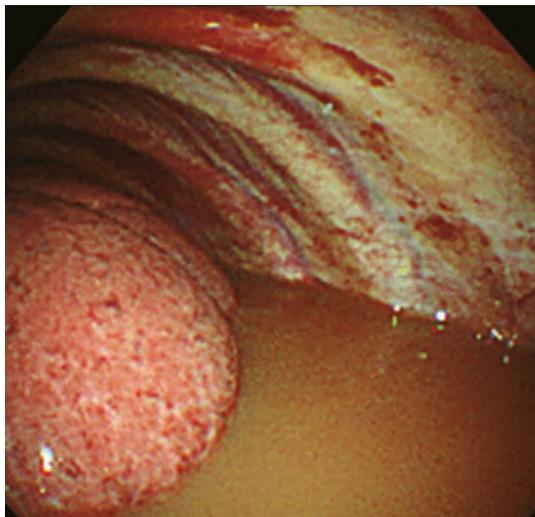


Fig. 2 Thoracoscopic image showing redness and angiogenesis throughout the pleura, but no elevated lesions. The pleural effusion has a milky appearance.

## 考 察

乳び胸の最も一般的な原因は外傷性（手術などの医原性を含む）で、ほぼ半数を占める。非外傷性の主な原因は悪性腫瘍による胸管閉塞であり、そのほとんどがリンパ腫である。他にサルコイドーシス、胸骨後部甲状腺腫、アミロイドーシス、上大静脈血栓症、良性腫瘍、先天性リンパ管奇形、また黄色爪症候群、リンパ管平滑筋腫症、血管腫症などのリンパ管の疾患などが含まれる<sup>12)</sup>。

PubMedにて「dasatinib chylothorax」で検索すると10例が検出される。これまでの報告ではダサチニブ関連胸水はほとんどがリンパ球優位の滲出性胸水<sup>1)</sup>で、乳び

胸水でもそれは同様であった。

乳び胸は、Lightの基準に従って、TGが110mg/dLを超える混濁胸水として定義されている<sup>12)13)</sup>。乳白色の胸水でも、胸水TGが<50mg/dL (0.56mmol/L)かつ胸水TC>200mg/dL (5.18mmol/L)の場合は、偽乳び胸症の可能性が高い。本症例では乳び胸に当てはまる検査結果であった。

ダサチニブ関連胸水および乳び胸の病態生理はまだ明確にされていないが、いくつかの可能性が示唆されている<sup>14)15)</sup>。1つ目は、ダサチニブが周皮細胞上のチロシンキナーゼ血小板由来増殖因子受容体ベータ (platelet-derived growth factor receptor- $\beta$ : PDGFR- $\beta$ ) を阻害することで、血管新生、リンパ管新生、および血管平滑筋細胞の増殖を調節し、微小血管障害や血管リモデリングの欠陥を引き起こすことでリンパ液が漏出するという機序である。2つ目は、ダサチニブによるSrcキナーゼ阻害に関連した機序である。Srcは、肺組織の造血細胞で広く発現している非受容体型チロシンキナーゼをコードする癌原遺伝子であるが、血管内皮増殖因子の発現を誘導することにより、毛細血管の完全性に関与する。Srcの阻害は、血管透過性および胸膜上皮の変化を誘導し、最終的にリンパドレナージに影響を与えることで、乳びの浸出を引き起こす可能性が考えられる。

これまでのダサチニブ関連乳び胸の症例をTable 3にまとめた。乳び胸を含めた胸水の制御には、ダサチニブの中止、利尿薬とコルチコステロイドの投与、および胸腔穿刺などの対症療法が有効とされ<sup>3)</sup>、五苓散が効くとの報告もある<sup>7)</sup>。乳び胸の原因診断も含めてダサチニブは中止・薬剤変更が標準であろうが、用量・投与回数を減らすことでも胸水を制御できる可能性が示唆されてい

Table 3 Characteristics of dasatinib-induced chylothorax

Age	Sex	Subtype of leukemia	Dasatinib dose (mg/day)	Treatment of chylothorax	Continued/discontinued dasatinib (alternative drugs)	References
71	F	Ph + ALL	140	dose reduction, diuretics, corticosteroid, therapeutic thoracentesis	continued	2
40	F	CML	100	diuretics, corticosteroid	discontinued (nilotinib)	3
69	M	CML	100	therapeutic thoracentesis	discontinued (bosutinib)	4
47	M	CML	100	diuretics, therapeutic thoracentesis	continued	5
46	M	CML	100	diuretics, corticosteroid, therapeutic thoracentesis	discontinued (imatinib)	5
49	M	CML	100	ligation of thoracic duct, fasting, parenteral nutrition support	discontinued (no standard treatment)	5
90	M	CML	unknown	observation only	discontinued (hydroxycarbamide)	6
73	F	CML	70	diuretics, "goreisan", therapeutic thoracentesis	discontinued (bosutinib, imatinib)	7
71	M	CML	100	observation only	discontinued (alternative drug no data)	8
63	F	CML	100	diuretics, corticosteroids, antibiotics, therapeutic thoracentesis, ipratropium bromide-albuterol sulfate nebulized treatments	discontinued (nilotinib)	9
53	M	CML	100	fat-free diet, therapeutic thoracentesis	discontinued (imatinib)	10
51	M	CML	100	observation only	discontinued (nilotinib)	11
62	M	CML	100	diuretics, dose reduction, therapeutic thoracentesis	continued	present case

F: female, M: male, Ph + ALL: Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia, CML: chronic myeloid leukemia.

る<sup>2)</sup>。本症例では薬剤中止による原疾患悪化の懸念と薬剤変更に伴う患者負担の増加を避け、治療的な胸腔ドレナージとダサチニブの半量継続の組み合わせを選択することで、乳び胸とCMLの病勢をコントロールすることができた。ダサチニブを継続したまま乳び胸をコントロールし得た報告は海外で2例、わが国では初である。

本症例ではダサチニブを中止・再開での胸水消失・再燃を確認していないことから臨床経過での診断にはなるが、胸腔鏡や胸管シンチグラフィを含めでき得る限りの検査を施行し他病態の除外を行ったこと、その後年単位の経過で胸水のわずかな増減を繰り返しており一過性の病態は否定的であることから、筆者らはダサチニブが原因である可能性を強く考えている。

CMLに対するダサチニブによる乳び胸を、減量でコントロールし得た1例を経験した。今後、乳び胸水貯留の原理につきさらなる研究が期待される。

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) Brixey AG, et al. Pleural effusions due to dasatinib.

Curr Opin Pulm Med 2010; 16: 351-6.

2) Ferreiro L, et al. Dasatinib-induced pleural effusion: chylothorax, an option to consider. Ann Thorac Med 2016; 11: 289-93.

3) Huang YM, et al. Dasatinib-related chylothorax. Turk J Haematol 2015; 32: 68-72.

4) Baloch ZQ, et al. Dasatinib-induced chylothorax in chronic myeloid leukemia. Proc 2017; 30: 71-3.

5) Yang L, et al. Chylothorax related with dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia: report of 3 cases. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 2016; 24: 1348-53 (in Chinese).

6) Oudart JB, et al. Milky pleural fluid. Clin Chem 2016; 62: 315-7.

7) Sasaki H, et al. Successful control of dasatinib-related chylothorax by the Japanese herbal medicine "Goreisan". Intern Med 2019; 58: 3139-41.

8) Chen B, et al. Dasatinib-induced chylothorax: report of a case and review of the literature. Invest New Drugs 2020; 38: 1627-32.

9) Al-Abcha A, et al. Chylothorax: complication attributed to dasatinib use. BMJ Case Rep 2019; 12: e231653.

10) Kho SS, et al. Dasatinib as a probable cause of bilateral chylothorax in a patient with chronic myeloid

- leukemia: case report. *SN Compr Clin Med* 2020; 2: 817-21.
- 11) Hsu CC, et al. Dasatinib-induced chylothorax in a patient with chronic myeloid leukaemia: a case report and literature review. *Respirol Case Rep* 2021; 9: e00753.
  - 12) McGrath EE, et al. Chylothorax: aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med* 2010; 104: 1-8.
  - 13) Light RW, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med* 1972; 77: 507-13.
  - 14) Goldblatt M, et al. Dasatinib-induced pleural effusions: a lymphatic network disorder? *Am J Med Sci* 2009; 338: 414-7.
  - 15) Breccia M, et al. Pleural/pericardic effusions during dasatinib treatment: incidence, management and risk factors associated to their development. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 713-21.

### Abstract

#### Chronic myeloid leukemia with chylothorax due to dasatinib: a case report

Yuki Miyasaka\*, Atsushi Saito, Kento Yasuda, Masayuki Sasahara,  
Mamoru Takahashi and Hirofumi Chiba

Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine

\* Present address: Department of Respiratory Medicine, Tonan Hospital

Dasatinib is a second-generation oral tyrosine kinase inhibitor that is frequently used for *BCR-ABL*-positive chronic myeloid leukemia (CML) and for Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. We experienced a rare case of a 62-year-old man who developed chylothorax following 3 years of dasatinib treatment. On reducing the dose of dasatinib from 100 mg/day to 50 mg/day, the pleural effusion stopped and the course of CML became stable. Pleural effusion is a common adverse event from dasatinib, but there are still few reports of chylothorax. This case shows that dasatinib-related chylothorax improved with dose reduction.