

●症 例

薬剤性肺障害の原因をハナビラタケと診断し、 アレクチニブを再投与できた肺腺癌の1例

呉 藤浩^{a,b} 佐藤 祐^{a,c} 村田 研吾^a
北園美弥子^a 和田 暁彦^a 高森 幹雄^a

要旨：症例は81歳男性。肺腺癌に対してアレクチニブ (alectinib) で加療中に肺障害を認めた。健康食品としてハナビラタケを摂取しており、全薬剤とハナビラタケを中止後、ステロイドを投与し肺障害は改善した。薬剤リンパ球刺激試験ではハナビラタケのみ陽性で、アレクチニブの再開後も肺障害は再発しなかった。以上よりハナビラタケによる薬剤性肺障害と診断した。薬剤性肺障害の頻度が高い薬剤による加療中に生じた肺障害であっても、他の薬剤や健康食品まで含めた原因薬剤の検討が重要である。

キーワード：薬剤性肺障害、ハナビラタケ、アレクチニブ、薬剤リンパ球刺激試験

Drug-induced lung injury, *Sparassis crispa*, Alectinib,
Drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST)

緒 言

チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor : TKI) による肺障害は広く知られ、肺障害を発症した際には投与を中止されることが多い。

今回我々は、ALK融合遺伝子陽性肺腺癌に対してALK-TKIであるアレクチニブ (alectinib) での加療中に肺障害を呈したが、問診と薬剤リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) により、健康食品として摂取していたハナビラタケが原因と診断し、アレクチニブを安全に再開し得た1例を経験した。

症 例

患者：81歳，男性。

主訴：発熱，悪寒，咳嗽。

既往歴：高血圧，高尿酸血症，脂質異常症。

アレルギー歴：ヨード系造影剤。

常用薬：アレクチニブ600mg/日，エナラプリル (enalapril)，フェブキソスタット (febuxostat)，ロスバスタチン (rosuvastatin)，アンブロキシロール (ambroxol)，

エピナスチン (epinastine)。

現病歴：7年前にALK融合遺伝子陽性肺腺癌 (cT3N2M1a Stage IVA) と診断され、化学療法を施行していた。5年前からアレクチニブ600mg/日を導入し、部分奏効を維持していた。

4日前からの咳嗽，微熱に加え，悪寒も認めたため，12月某日に緊急入院した (第1病日)。

入院時現症：意識清明，呼吸数20回/分，血圧131/68 mmHg，脈拍129回/分・整，SpO₂ 90% (室内気)，体温38.6℃。左胸部でrhonchiを認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：好中球分画とCRPの上昇を認めた。抗核抗体は40倍未満で，RF，抗CCP抗体，抗Sm抗体，抗ARS抗体，抗Jo-1抗体，抗SS-A抗体，抗SS-B抗体，MPO-ANCA，PR3-ANCAは陰性であった。

胸部単純X線写真 (Fig. 1A)：右下肺野に浸潤影と，左肺野全体にすりガラス陰影を認めた。

胸部CT (Fig. 2)：右下葉に気管支透亮像を伴う浸潤影・すりガラス陰影と，左上葉末梢に小葉間隔壁肥厚を伴うすりガラス陰影を認めた。

入院後経過：高熱，低酸素血症および新規浸潤影から，間質性肺炎と肺感染症を疑った。間質性肺炎の原因として薬剤性肺障害を考え，アレクチニブを含む常用薬をすべて中止した。細菌感染をカバーするためセフトリアキソン (ceftriaxone : CTRX) とアジスロマイシン (azithromycin : AZM) を開始した。新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) 流行中の12月であり，鼻咽腔拭い液検体を用いて呼吸器系病

連絡先：村田 研吾

〒183-8524 東京都府中市武蔵台2-8-29

^a 東京都立多摩総合医療センター呼吸器・腫瘍内科

^b 船橋市立医療センター呼吸器内科

^c 東京都立多摩総合医療センター救急・総合診療センター
(E-mail: kengo_murata@tmhp.jp)

(Received 25 Nov 2021 / Accepted 1 Mar 2023)

Day	1	4	9	27	34	48	104
WBC (/ μ L)	8,100	11,200	8,200	7,800	9,400	6,800	6,300
LDH (U/L)	193	216	219	175	172	169	194
CRP (mg/dL)	15.81	5.18	0.61	3.49	0.18	0.04	0.05

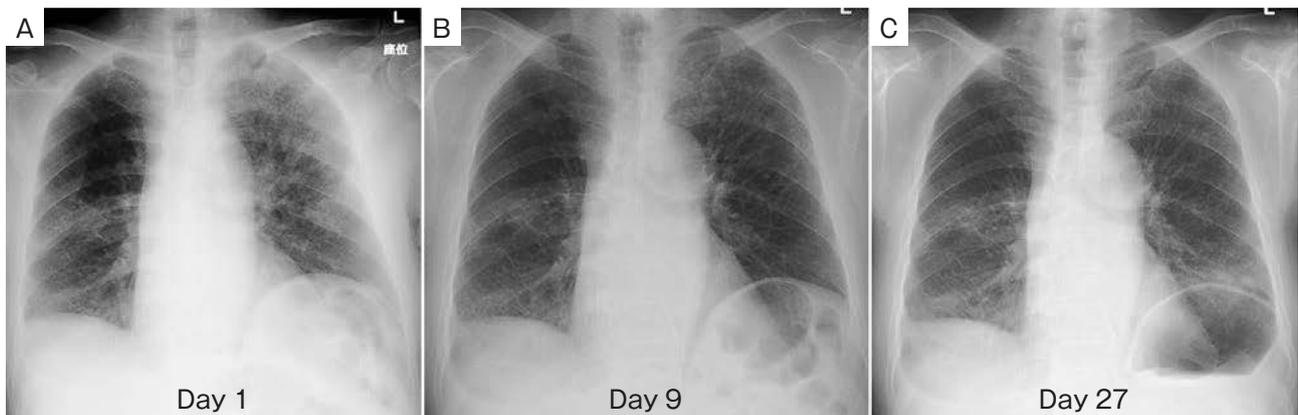


Fig. 1 Clinical course. (A) Chest radiograph showed consolidation in the right lower lung field and ground glass opacity in the left lung field on admission. (B) The consolidation and ground glass opacity had improved 9 days after admission. (C) Recurrence of ground glass opacities in the right middle and left lower lung fields was revealed on day 27.



Fig. 2 Chest computed tomography scan on admission. It showed consolidation and ground glass opacity in the right lower lobe and ground glass opacity with septal thickening adjacent to the visceral pleura in the left upper lobe.

害の再燃はなく、第104病日にはPSLを漸減、終了することができた。

常用薬と健康食品に対するDLSTでは、アレクチニブを含む常用薬はいずれも陰性で、ハナビラタケのみSI.

990と陽性だった (Table 1)。

アレクチニブ休薬後5ヶ月で、右下葉胸膜直下に転移を疑う結節影が再発していた。肺障害の原因はハナビラタケであることが考えられ、有益性が危険性を上回ると

考えて、説明のうえ同意を得てアレクチニブを再開した。再開後半年以上経過した現在も肺障害は再燃せず、また結節影は消失した状態を維持している。

考 察

ハナビラタケ (*Sparassis crispa*) は担子菌門ハラタケ綱タマシヨレイタケ目ハナビラタケ科ハナビラタケ属に属する食用キノコで、わが国では主に食品として販売されている。また、マウスやラットなどの動物実験においては抗腫瘍効果や免疫調整作用などの報告があり^{1)~4)}、これらを謳った健康食品（サプリメントを含む）も販売されている。本例においても抗腫瘍効果を期待して個人で購入、使用していた。なお、わが国の調査では過去1年間に何らかの補完・代替医療を使用した者が76%と報告され⁵⁾、患者が健康食品を摂取している可能性は高い。

薬剤性肺障害の診断においては、感染症や原疾患増悪などを鑑別したうえで、田村の診断基準を参考にして診断されることが多い⁶⁾。田村の診断基準は、①薬剤投与開始後に肺臓炎が認められ、②初発症状として発熱・咳・呼吸困難・発疹のうち2項目以上の存在を陽性とし、③末梢血での白血球数増多または好酸球数増多があり、④DLSTなどの薬剤感受性試験が陽性、⑤再投与により肺障害が再現される、という5項目を挙げており、そのうち①と④または①と⑤を満たす場合を「確診」としている⁷⁾。本例では、各種自己抗体やその後の経過から膠原病関連肺障害は否定的であった。また、SARS-CoV-2のPCR、喀痰培養などは陰性で、初発時、再燃時ともPSL投与後に陰影が消失したことから、感染症や肺癌増悪も否定的であった。ハナビラタケについて田村の診断基準①~④を満たし、かつアレクチニブ再投与後も肺障害再燃がないことから、ハナビラタケによる肺障害と診断した。なお、ハナビラタケの再投与試験は有益性が乏しく、施行していない。

注意が必要な点として、薬剤性肺障害の診断におけるDLSTには偽陰性・偽陽性の問題がある⁶⁾。たとえば漢方薬の小柴胡湯は薬剤の性質としてリンパ球刺激能を有し、健常者の27.5%でDLSTが陽性であったと報告されている⁸⁾。ハナビラタケにも樹状細胞の成熟を介してリンパ球の増殖を促すとする報告がある⁴⁾。このマウス由来の細胞を用いた実験では、T細胞を樹状細胞とともに培養し、ハナビラタケから抽出した(1→3)-β-D-グルカンを追加すると、T細胞の増殖が高度に誘導された。このような免疫賦活効果により薬剤性肺障害をきたしている可能性もあるが、DLSTの偽陽性に関与している可能性も否定できない。

薬剤性肺障害の臨床病型は臨床・画像・病理組織所見によって判断される。薬剤ごとに特定の病型と対応する

ことが多いため既報が参考となるが、ハナビラタケにおいては検索し得た範囲内で報告はみられなかった。本例ではCOVID-19流行期で気管支鏡検査は施行しなかった。胸部CTでは上中肺野の胸膜直下から中間層優位に網状影、すりガラス陰影が見られた。一部にコンソリデーションを伴っており、KL-6も上昇が目立たず、器質化肺炎の要素はあると考えられたが、小葉間隔壁肥厚や気管支血管束の肥厚が目立ち、全体としては非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia : NSIP) パターンに相当すると判断した⁶⁾。

薬剤性肺障害の発生機序としては細胞障害性と免疫細胞の活性化に大別される。本例は長期内服である点是非典型であるが、LDHの上昇は乏しく、DLSTが陽性な点、ステロイドに対する治療反応が良好である点、後述するハナビラタケの性質から免疫細胞への影響が示唆される点で、本例の肺障害は免疫細胞の活性化によるものと推察する⁶⁾。

アレクチニブはALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に適応のあるALK-TKIで、間質性肺炎の発症率は2.1%⁹⁾と、他のTKIと同様に高頻度である。本例のようにアレクチニブ内服中に間質性肺炎が生じると休業せざるを得ない。一方でALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者に対するアレクチニブの無増悪生存期間中央値は34.1ヶ月¹⁰⁾と、その治療には欠かせない。アレクチニブなどのTKIによる肺障害後に、あえてTKIを再投与した報告^{11)~13)}も散見され、再投与後に肺障害を再発した報告¹¹⁾もある。しかしステロイドを併用せずに再投与し、肺障害が再燃しなかった報告¹²⁾もあり、TKIの再投与については検討の余地がある。総じて肺障害再燃の危険性と抗腫瘍効果の有益性を、TKIが真の原因らしいかどうか、肺障害の重症度、病型、ステロイド反応性、腫瘍の病勢、代替治療の有無、全身状態などから慎重に評価することが重要だろう。

本例では、DLSTからハナビラタケが肺障害の原因として疑われた点、ステロイド反応が良好であった点、アレクチニブ休業期間中に腫瘍の増悪がみられた点、高齢で殺細胞性の化学療法が回避されるべきであった点などから、アレクチニブの再投与の有益性が勝ると考え、説明のうえ同意を得て再投与を行い、肺障害の再発なく、腫瘍の病勢コントロールが得られた。

本例ではアレクチニブ服用中に肺障害が発生したが、ハナビラタケによるものと判断して、肺障害の再燃なくアレクチニブを再開することができた。ハナビラタケではNSIPパターンの肺障害を呈し得る。TKIのような薬剤性肺障害の頻度が高い薬剤による加療中に生じた肺障害であっても、健康食品を含め他の原因の検討が重要であると考えられた。

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) 長谷川明彦, 他. ハナビラタケの免疫調整作用について. 癌と化療 2004; 31: 1761-3.
- 2) Yoshikawa K, et al. Novel phthalide compounds from *Sparassis crispa* (Hanabiratake), Hanabiratakelide A-C, exhibiting anti-cancer related activity. Biol Pharm Bull 2010; 33: 1355-9.
- 3) Wang Z, et al. Rapid characterization of chemical components in edible mushroom *Sparassis crispa* by UPLC-Orbitrap MS analysis and potential inhibitory effects on allergic rhinitis. Molecules 2019; 24: 3014.
- 4) Kim HS, et al. Induction of dendritic cell maturation by β -glucan isolated from *Sparassis crispa*. Int Immunopharmacol 2010; 10: 1284-94.
- 5) Yamashita H, et al. Popularity of complementary and alternative medicine in Japan: a telephone survey. Complement Ther Med 2002; 10: 84-93.
- 6) 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; 5-46.
- 7) 田村昌士. 薬剤誘発性肺臓炎. 内科MOOK 1983; 22: 262-70.
- 8) 中山雅之, 他. 小柴胡湯における薬剤リンパ球刺激試験 (Drug Lymphocyte Stimulation Test: DLST) の検討. アレルギー 2007; 56: 1384-9.
- 9) Pellegrino B, et al. Lung toxicity in non-small-cell lung cancer patients exposed to ALK inhibitors: report of a peculiar case and systematic review of the literature. Clin Lung Cancer 2018; 19: e151-61.
- 10) Hida T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with *ALK*-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2017; 390: 29-39.
- 11) Suzuki M, et al. Recurrent gefitinib-induced interstitial lung disease. Intern Med 2008; 47: 533-6.
- 12) Takamochi K, et al. Readministration of gefitinib in a responder after treatment discontinuation due to gefitinib-related interstitial lung disease: a case report. J Med Case Rep 2007; 1: 138.
- 13) Kiri T, et al. Successful osimertinib rechallenge with steroid therapy after osimertinib-induced interstitial lung disease. Intern Med 2018; 57: 91-5.

Abstract

Successful alectinib rechallenge after drug-induced lung injury: a case report of Hanabiratake-induced interstitial lung injury

Fujihiro Kure^{a,b}, Yu Sato^{a,c}, Kengo Murata^a, Miyako Kitazono^a, Akihiko Wada^a and Mikio Takamori^a

^aDepartment of Respiratory Medicine and Medical Oncology, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

^bDepartment of Respiratory Medicine, Funabashi Municipal Medical Center

^cDepartment of Emergency and General Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

An 81-year-old male patient who received alectinib, a tyrosine kinase inhibitor (TKI), for lung adenocarcinoma developed lung injury. He was also taking Hanabiratake (*Sparassis crispa*), a type of edible fungus, as a dietary supplement. After all medicines and supplements including alectinib and Hanabiratake were stopped and corticosteroid was administered, the lung injury improved. A drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) was positive only for Hanabiratake, and the lung injury did not recur after resumption of alectinib administration. Based on these findings, drug-induced lung injury caused by Hanabiratake was diagnosed. Even when lung injury arises during treatment such as TKI therapy which often causes lung injury, it is still important to investigate possible causative agents including other medicines and supplements.