

## ●症 例

## エルトロンボパグによる薬剤性肺障害の1例

稲田 祐也<sup>a</sup> 伊東 友好<sup>a</sup> 岩崎 剛平<sup>a,b</sup>  
水谷 亮<sup>a</sup> 篠木 聖徳<sup>a</sup> 田村佳菜子<sup>a</sup>

要旨：症例は70歳，女性．14ヶ月前に好酸球増多症候群，特発性血小板減少性紫斑病の診断でプレドニゾン（prednisolone：PSL），エルトロンボパグ（eltrombopag）が開始された．6ヶ月前にPSLのみ中止され，2ヶ月前より咳嗽，呼吸困難が出現した．CTで両野に浸潤影を認め，経気管支肺生検の病理所見は器質化肺炎であった．被疑薬の中止のみで症状，浸潤影は改善し，エルトロンボパグによる薬剤性肺障害と診断した．エルトロンボパグ投与の際には薬剤性肺障害の発症に留意する必要がある．

キーワード：エルトロンボパグ，トロンボポエチン受容体作動薬，薬剤性肺障害

Eltrombopag, Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA), Drug-induced lung injury

## 緒 言

エルトロンボパグ（eltrombopag，商品名：レボレード<sup>®</sup>）はトロンボポエチン受容体作動薬（thrombopoietin receptor agonist：TPO-RA）であり，巨核球および造血幹細胞に発現するTPO受容体に結合することで巨核球分化・成熟を促進し，血小板産生を亢進させる薬剤である．特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura：ITP）に対する血小板造血刺激剤薬として2010年12月に発売され，治療抵抗性ITPのセカンドライン治療として使用されている．医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース<sup>1)</sup>によると，2011年から2022年までの間でエルトロンボパグによる間質性肺疾患が報告されているのは13例である．しかし，薬剤性肺障害に関する情報検索手段の一つであるPneumotox<sup>2)</sup>には報告がなく，わが国では過去に1例の報告<sup>3)</sup>のみで稀少である．今回我々は，被疑薬の中止のみで軽快したエルトロンボパグによる薬剤性肺障害と診断した稀な1例を経験したため，文献的考察を加えて報告する．

## 症 例

患者：70歳，女性．

主訴：咳嗽，呼吸困難．

既往歴：急性大動脈解離手術，術後敗血症・慢性腎不全，好酸球増多症候群（hypereosinophilic syndrome：HES），ITP．

喫煙歴：なし．

内服歴：エルトロンボパグ，ワルファリン（warfarin），ラメルテオン（ramelteon），エソメプラゾール（esomeprazole），テルミサルタン（telmisartan），沈降炭酸カルシウム（precipitated calcium carbonate），シルニジピン（cilnidipine），球形吸着炭．

現病歴：20XX-2年10月に他院で急性大動脈解離に対して手術が行われ，術後にITPとHESを発症したため当院血液内科へ紹介転院となった．20XX-2年12月よりプレドニゾン（prednisolone：PSL）60mg/日，エルトロンボパグ12.5mg/日が開始された．以後PSLは漸減，20XX-1年8月にPSLは中止され，エルトロンボパグは継続となった．20XX-1年12月頃より咳嗽，呼吸困難が出現．徐々に悪化し，胸部CTで両肺野にびまん性浸潤影を認めたため，20XX年2月に精査・加療目的で当科に入院となった．

入院時現症：身長154cm，体重41.5kg，体温36.7℃，血圧134/82mmHg，脈拍数94回/分，SpO<sub>2</sub> 94%（室内気），呼吸数16回/分，意識清明，心音整，呼吸音清，表在リンパ節触知なし，神経学的所見なし，皮疹なし，ばち状指なし．

入院時検査所見（Table 1）：炎症反応の軽度上昇とKL-6 11,600 U/mL（基準値：500未満 U/mL），SP-D 297 ng/mL（基準値：110未満 ng/mL）と間質性肺炎マーカーの上昇を認めた．肺機能検査では拘束性換気障害と

連絡先：稲田 祐也

〒553-0003 大阪府大阪市福島区福島2-1-7

<sup>a</sup> 関西電力病院呼吸器内科

<sup>b</sup> いわさきクリニック内科呼吸器科

(E-mail: yuya\_inada33@yahoo.co.jp)

(Received 20 Jan 2023/Accepted 20 Apr 2023)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		Arterial blood gas (room air)	
WBC	8,200 / $\mu$ L	CRP	1.5 mg/dL	pH	7.384
Neut	62.3 %	Procalcitonin	0.13 ng/mL	PaO <sub>2</sub>	82.7 Torr
Lym	26.3 %	KL-6	11,600 U/mL	PaCO <sub>2</sub>	31.9 Torr
Mono	7.7 %	SP-D	297 ng/mL	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	18.6 mmol/L
Eos	3.1 %	BNP	36.8 pg/mL		
RBC	390 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	$\beta$ -D-glucan	2.7 pg/dL	Pulmonary function tests	
Hb	12.1 g/dL	<i>Aspergillus</i> antigen	0.2	VC	1.34 L
Ht	35.9 %	<i>Aspergillus</i> antibody	negative	%VC	55.1 %
Plt	27.6 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	<i>Cryptococcus</i> antigen	negative	FVC	1.38 L
		Anti-MAC antibody	<0.5	%FVC	60.5 %
Biochemistry		ANA	< $\times$ 40	FEV <sub>1</sub>	1.38 L
TP	7.5 g/dL	Anti-CCP antibody	(-)	%FEV <sub>1</sub>	76.7 %
Alb	4 g/dL	Anti-SS-A antibody	(-)	FEV <sub>1</sub> /FVC	100 %
T-bil	0.95 g/dL	Anti-SS-B antibody	(-)	DLco	1.81 mL/min/mmHg
AST	44 U/L	Anti-Scl-70 antibody	(-)	%DLco	14.2 %
ALT	31 U/L	Anti-ARS antibody	(-)		
LDH	232 U/L	Anti-MDA5 antibody	(-)	Bronchoalveolar lavage fluid	
CK	33 U/L	PR3-ANCA	<1 U/mL	Recovery	44/150 mL
BUN	45.3 mg/dL	MPO-ANCA	<1 U/mL	Total cell count	1.9 $\times$ 10 <sup>5</sup> /mL
Cre	3 mg/dL	sIL-2R	1,970 U/mL	Macrophages	85 %
Na	137 mmol/L	CEA	1.6 ng/mL	Lym	13 %
K	4.2 mmol/L	CYFRA	<1 ng/mL	Neut	1 %
Cl	104 mmol/L	ProGRP	57.9 pg/mL	Eos	1 %
Ca	9.2 mg/dL			CD4/CD8	0.28
P	3.6 mg/dL	Bacteriological examination		Bacterial culture	(-)
		Sputum	normal flora	Mycobacterium culture	(-)
		Mycobacterium culture	(-)	Tb-PCR	(-)
		Tb-PCR	(-)	MAC-PCR	(-)
		MAC-PCR	(-)	Cytology	Class I

拡散障害を呈した。細菌や真菌、ウイルス感染症を疑う所見はなく、膠原病・血管炎関連の各種自己抗体は陰性であった。心電図は正常洞調律で、心臓超音波検査では左室駆出率64%であった。

胸部単純X線写真 (Fig. 1a)：両肺野にびまん性浸潤影、すりガラス陰影を認めた。

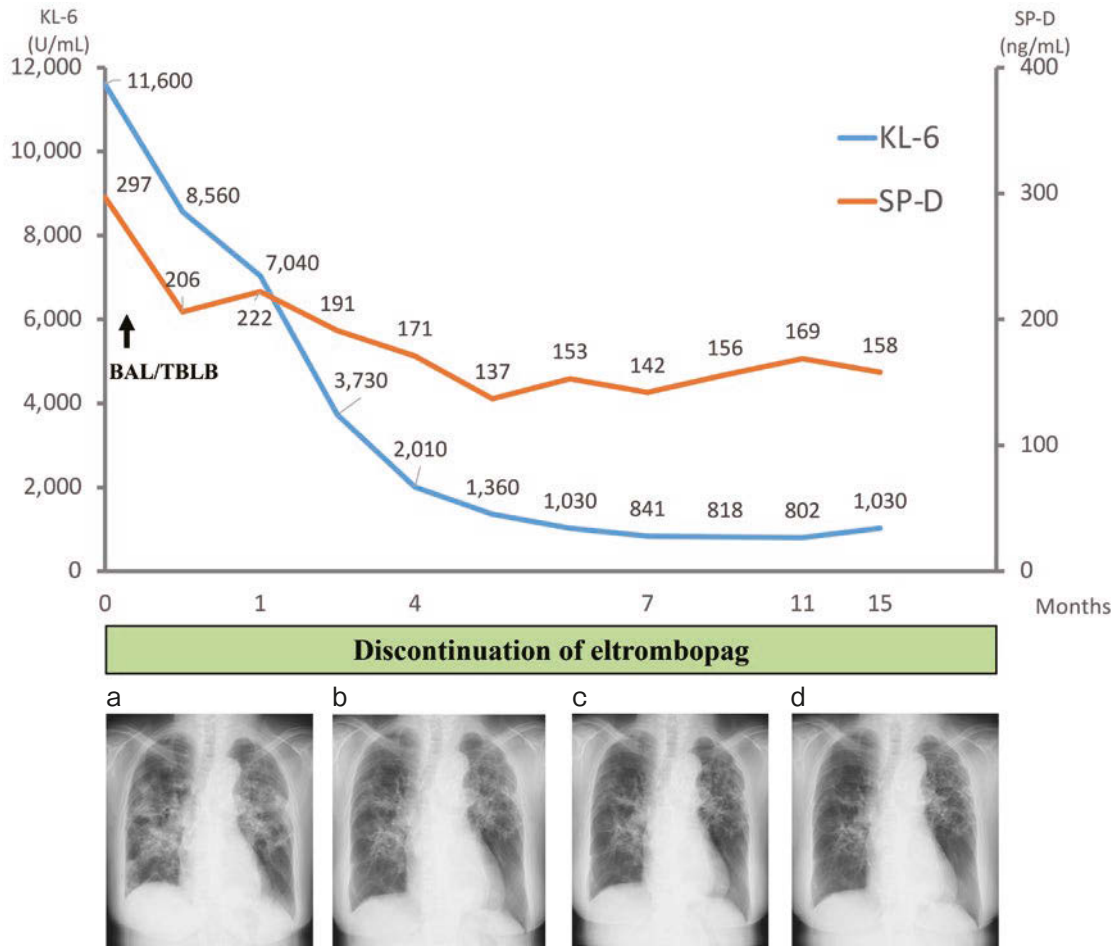
胸部CT (Fig. 2a, b)：両肺野びまん性に胸膜直下をスベアする気管支血管束周囲優位の浸潤影を認め、一部に牽引性気管支拡張を伴っていた。

入院後臨床経過：臨床経過、検査所見より器質化肺炎 (organizing pneumonia：OP) や非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia：NSIP) 類似型のエルトロンボパグによる薬剤性肺障害を疑った。入院第3病日に気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage：BAL) を行い、ヘパリン置換を行い、第10病日に経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy：TBLB) を行った。右B<sup>b</sup>からの気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid：BALF) 所見 (Table 1) は、色調は淡赤色、回収量44/150mL、分画は好中球1%、好酸球1%、リンパ球13%、CD4/CD8比0.28で、一般細菌や抗酸菌、真菌、悪

性細胞はみられなかった。右B<sup>2b</sup>、右B<sup>3a</sup>から行ったTBLBの病理組織検体は、hematoxylin-eosin染色 (Fig. 3a) で小葉中心部に肺胞腔内のポリープ型腔内線維化を認めたが、硝子膜形成は認められなかった。TTF-1染色 (Fig. 3b) では肺胞上皮は脱落していたが、Elastica-Masson染色 (Fig. 3c) では既存の肺胞構造は保たれており、肺胞腔内に泡沫状マクロファージの集簇を認めた。呼吸不全はなく、ステロイドによるせん妄の既往があったため、エルトロンボパグの中止のみで経過観察としたところ、KL-6、SP-Dおよび胸部単純X線写真での両肺野びまん性浸潤影は改善傾向を示した (Fig. 1b, c, d)。被疑薬の中止から約12ヶ月後の胸部CTでは両肺野びまん性浸潤影は改善を維持した (Fig. 2c, d)。また、被疑薬の中止から約14ヶ月後の肺機能検査でも改善を確認できた (VC 1.86L, %VC 77.5%, FEV<sub>1</sub> 1.76L, %FEV<sub>1</sub> 99.4%, %DLco 59.5%)。以降も悪化なく経過観察中である。

## 考 察

エルトロンボパグによる薬剤性肺障害の過去の報告は1例のみで、本例は2例目となり稀少である。



**Fig. 1** Clinical course. Serum KL-6 and SP-D levels improved only after the discontinuation of eltrombopag. (a) Chest X-ray performed upon admission revealed diffuse infiltrative opacities and ground-glass opacities in both lungs. (b-d) Chest X-ray films. Diffuse infiltrative opacities and ground-glass opacities in both lungs improved only after the discontinuation of eltrombopag. BAL: bronchoalveolar lavage, TBLB: transbronchial lung biopsy.

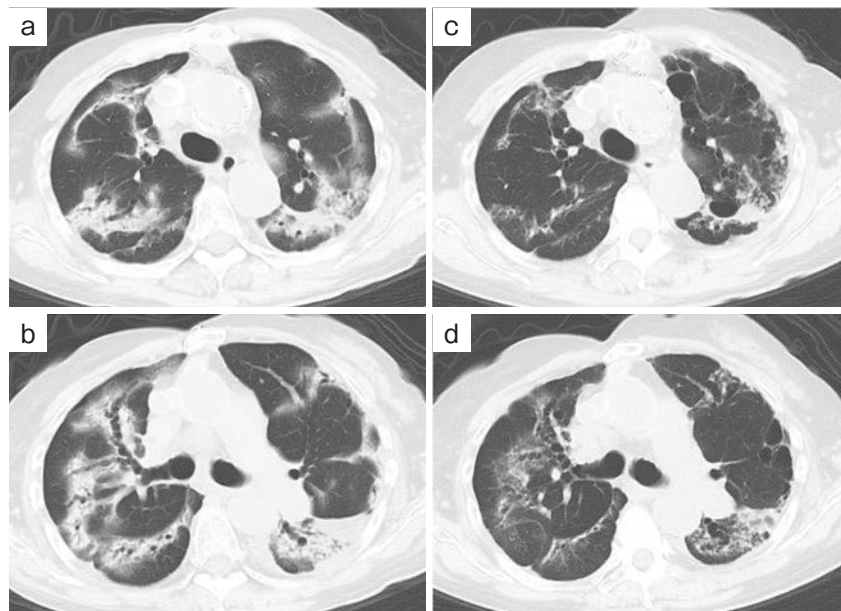
一般的に薬剤性肺障害は原因薬剤の同定に加え、臨床所見、画像所見、気管支鏡検査所見などにより診断する<sup>4)</sup>。Camusら<sup>5)</sup>は、①原因となる薬剤の摂取歴がある、②過去に薬剤に起因する臨床病型の報告がある、③他の原因疾患が否定される、④薬剤の中止により病態が改善する、⑤原因となる薬剤の再投与により肺炎が増悪する、の5項目を薬剤性肺障害の診断基準としている。本例では被疑薬の再投与はリスクを考慮し行っていないが、上記5項目中①、③、④の3項目の基準を満たし、エルトロンボパグによる薬剤性肺障害と診断した。

本例の胸部CT所見は、胸膜直下をスピアする気管支血管束周囲優位のびまん性浸潤影と一部に牽引性気管支拡張を認めたことから、薬剤性肺障害のOP、NSIP類似型のパターンや、BaredsleyらがOP variantとしての進行性の線維化を呈するOP病変として提唱したfibrosing OPや、Beasleyらがびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage : DAD) variantとして提唱した急性線維素性器

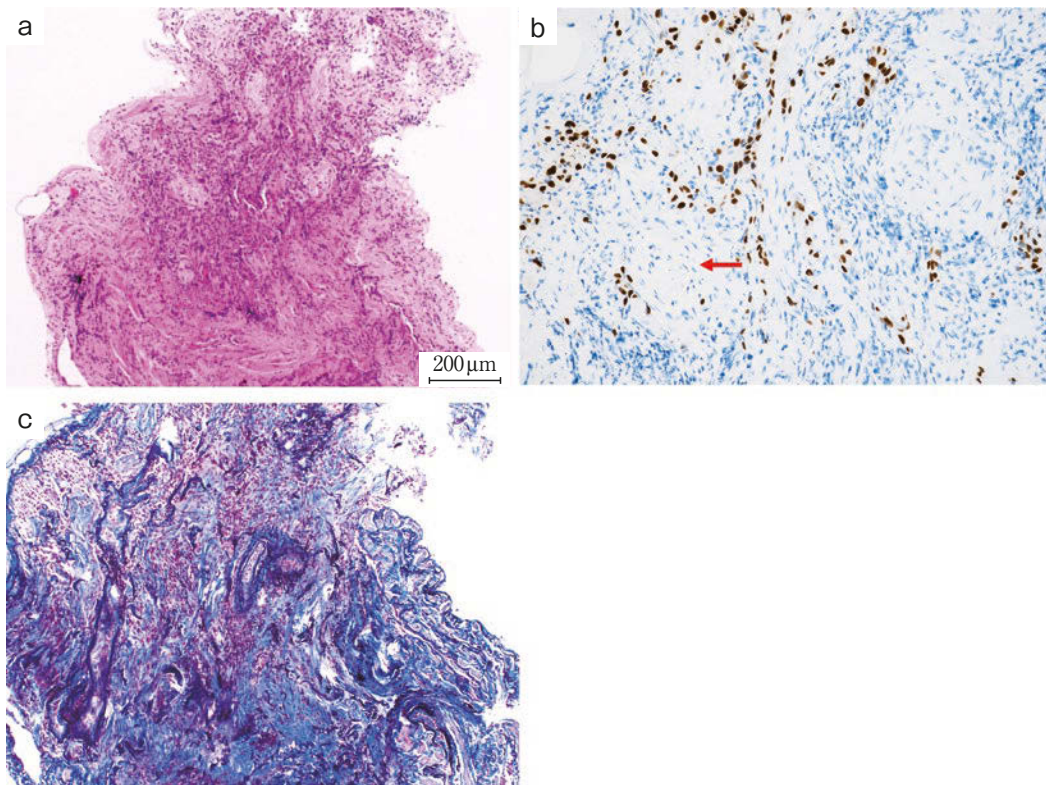
質性肺炎 (acute fibrinous and organizing pneumonia : AFOP) の可能性を考えた<sup>6)~8)</sup>。本例のTBLBでの組織所見は肺胞上皮障害を呈したOP所見であった。しかし、TBLBによる限られた組織検体での組織診断には限界がある<sup>9)</sup>。

KL-6, SP-DはII型肺胞上皮障害や疾患活動性と関連し、薬剤性肺障害のパターンごとの差異が知られている。DAD型や慢性間質性肺炎ではKL-6, SP-Dは上昇し、OP、好酸球性肺炎 (eosinophilic pneumonia : EP)、過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonia : HP) 類似型ではSP-Dは上昇するが、KL-6は正常であることが多い<sup>9)</sup>。本例では、胸部CTで一部に牽引性気管支拡張、組織所見で肺胞上皮障害を認めたため、KL-6が著明に上昇していたと推察する。

一般的に、アレルギー反応によるEP、OP、HP類似型などの薬剤性肺障害はステロイド治療の効果が期待できる。一方、細胞障害性のDAD型肺障害は、ステロイド



**Fig. 2** Chest computed tomography. (a, b) On admission, diffuse peribronchovascular bundle-dominant infiltrative opacities with subpleural sparing in both lungs, along with traction bronchiectasis, were observed. (c, d) Up to approximately 12 months after the discontinuation of eltrombopag, a steady improvement in the diffuse infiltrative opacities of both lungs was observed.



**Fig. 3** Histopathological findings of transbronchial lung biopsy. (a) Fibrosis (intra-alveolar polyp type) was observed in the centrilobular area, but neither the alveolar epithelium nor formation of glassy membrane were observed (hematoxylin-eosin staining,  $\times 10$ ). (b) Shedding of the alveolar epithelium was observed (TTF-1 staining,  $\times 20$ ) (red arrow). (c) The pre-existing alveolar structure was preserved and aggregated; moreover, foamy macrophages were observed in the intra-alveolar space (Elastica-Masson staining,  $\times 10$ ).

治療の効果が乏しく、予後不良とされる。本例は、細胞性肺障害を配慮しステロイド治療検討の余地はあったと考える。しかし、呼吸不全を認めず、せん妄の既往があったことから被疑薬の中止のみで経過観察とした。幸い、呼吸器症状、検査所見の改善を確認できたが、KL-6、SP-Dは正常化せず、胸部CTで肺線維化所見が残存しているため、再燃がないか慎重に経過観察中である。

薬剤性肺障害の発症時期については、齊藤ら<sup>3)</sup>の報告はエルトロンボパグ開始1ヶ月後であったが、本例は約14ヶ月後に発症した。本例では、当初からエルトロンボパグにステロイドが長期間併用されていたことにより、薬剤性肺障害の発症が呼吸不全を呈さずに制御されていたが、ステロイドの中止により病勢が早まり発症したと考えられ、長期投与後の発症要因にステロイドの存在が推察される。本例のようにステロイド併用下でのエルトロンボパグの投与中はステロイド漸減や中止による薬剤性肺障害の発症に留意する必要があると考える。今回我々は、TBLBで肺胞上皮障害を伴うOP所見が得られ、被疑薬の中止のみで改善したエルトロンボパグによる薬剤性肺障害を経験した。今後症例の蓄積によるさらなる検証が望まれる。

本論文の要旨は第98回日本呼吸器学会近畿地方会（2021年12月11日、Web開催）にて発表した。

謝辞：本例についてご指導いただきました関西電力病院血液内科 井尾克宏先生、病理組織学的所見についてご指導いただきました病理診断科 桜井孝規先生に深謝申し上げます。

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) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) : 医薬品副作用データベース (副作用が疑われる症例報告に関する情報).  
https://www.pmda.go.jp/index.html (accessed on April 24, 2023)
- 2) Pneumotox.  
https://www.pneumotox.com/ (accessed on April 24, 2023)
- 3) 齊藤尚美, 他. 気管支肺胞洗浄が診断に有用であったエルトロンボパグによる薬剤性肺障害が疑われた1例. 気管支学 2018 ; 40 : 459-63.
- 4) 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. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018. 2018 ; 12-46.
- 5) Camus P, et al. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration* 2004; 71: 301-26.
- 6) Beasley MB, et al. Acute fibrinous and organizing pneumonia: a histological pattern of lung injury and possible variant of diffuse alveolar damage. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1064-70.
- 7) Beardsley B, et al. Fibrosing organising pneumonia. *J Clin Pathol* 2013; 66: 875-81.
- 8) Gupta A, et al. Acute fibrinous and organising pneumonia: a rare histopathological variant of chemotherapy-induced lung injury. *BMJ Case Rep* 2016; 2016: bcr2016214721.
- 9) 高橋弘毅, 他. びまん性肺疾患と血清マーカー. 日内会誌 2006 ; 95 : 986-92.

## Abstract

### A case of drug-induced lung injury caused by eltrombopag

Yuya Inada<sup>a</sup>, Tomoyoshi Itoh<sup>a</sup>, Kohei Iwasaki<sup>a,b</sup>,  
Ryo Mizutani<sup>a</sup>, Masato Shinoki<sup>a</sup> and Kanako Tamura<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Kansai Electric Power Hospital

<sup>b</sup>Iwasaki Clinic Internal and Pulmonary Medicine

A 70-year-old woman was administered prednisolone and eltrombopag after being diagnosed with eosinophilia and idiopathic thrombocytopenic purpura 14 months ago. Prednisolone was discontinued 6 months ago, and the patient started to develop cough and dyspnea 2 months ago. Computed tomography scans revealed infiltrative opacities in both lungs, and transbronchial lung biopsy findings revealed organizing pneumonia. The symptoms and infiltrative opacities improved only after the discontinuation of eltrombopag. Accordingly, the patient was diagnosed with drug-induced lung injury caused by eltrombopag. It is therefore necessary to consider the risk of the development of drug-induced lung injury when administering eltrombopag.