

●症 例

ニラパリブによる薬剤性肺障害の1例

米澤 利幸^a 宮良 沙織^a 守田 紀子^b
若槻 明彦^b 伊藤 理^a

要旨：症例は80歳，女性．左卵巣癌 stage IIIcに対し，手術および術後化学療法を行った後，poly ADP-ribose polymerase (PARP) 阻害薬ニラパリブ (niraparib) を開始した．内服開始5ヶ月後に胸部CTにてすりガラス陰影が出現し，入院した．気管支肺胞洗浄液のリンパ球増多および臨床経過から，ニラパリブによる薬剤性肺障害と診断した．ニラパリブ休薬後も病状は進行し，ステロイド治療により軽快した．PARP阻害剤は適応が広がりつつあり，薬剤性肺障害の合併に留意する必要がある．

キーワード：ニラパリブ，Poly ADP-ribose polymerase (PARP) 阻害薬，薬剤性肺障害，
薬剤リンパ球刺激試験
Niraparib, Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitor, Drug-induced lung injury,
Drug lymphocyte stimulation test (DLST)

緒 言

ニラパリブ (niraparib) は，poly ADP-ribose polymerase (PARP) を選択的に阻害し，細胞増殖に必要なDNAの修復を妨げることで抗腫瘍効果を発揮する経口分子標的薬であり¹⁾，わが国では進行卵巣癌に適応がある．PARP阻害薬による薬剤性肺障害は，以前は比較的稀と考えられてきたが^{2)~4)}，近年は十分留意すべき有害事象とされている⁵⁾⁶⁾．ニラパリブによる薬剤性肺障害の症例報告も散見される²⁾³⁾が，肺障害の経過や重症度に関しては不明な点も多い．今回我々は，ステロイド治療により軽快したニラパリブによる薬剤性肺障害例を経験したので，報告する．

症 例

患者：80歳，女性．
主訴：発熱．
既往歴：なし．
アレルギー歴：なし．
生活歴：喫煙歴なし，常備薬およびサプリメントの内

服なし，ペット飼育なし．

現病歴：20XX年12月に当院産婦人科で試験開腹による大網部分切除術が施行され，左卵巣癌pT3cN0M0 stage IIIcと診断された．

20XX+1年1月より，カルボプラチン (carboplatin) +パクリタキセル (paclitaxel) (TC) 療法による術前化学療法が3コース投与された．20XX+1年4月に，開腹下で子宮全摘出術+両側付属器切除術+大網切除術+S状結腸切除術が施行されたが，腹膜播種結節が残存した．術後TC療法を4コース追加した後，20XX+1年9月よりニラパリブ内服による維持療法が開始された．20XX+2年1月に動悸が出現し，当院婦人科を臨時受診した．貧血 (Hb 7.8g/dL) およびCRP高値 (2.72mg/dL) を認めたことから，ニラパリブは休薬となった．その6日後に38℃台の発熱が出現し再受診した．全身CTで出血を示唆する所見はなかったが，両肺に淡いすりガラス陰影を認め，肺炎の診断で産婦人科に緊急入院となった．

入院時身体所見：身長153cm，体重45kg，脈拍113回/分，血圧110/77mmHg，体温37.4℃，SpO₂ 98% (室内気)，呼吸数15回/分，意識清明，眼瞼結膜蒼白，心雑音なし，呼吸音清，皮疹なし，両側下腿浮腫なし．

入院時検査所見：正球性正色素性貧血 (Hb 7.7g/dL)，血小板減少 (9.7×10⁴/μL)，CRP高値 (4.15mg/dL) を認めた．鼻咽頭液のSARS-CoV-2 PCRは陰性だった．

入院後経過 (Fig. 1)：性器感染症の併存も考慮し，入院第1病日よりフロモキシセフ (flomoxef：FMOX) を開始し，第4病日にメトロニダゾール (metronidazole：

連絡先：米澤 利幸
〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1
^a愛知医科大学呼吸器・アレルギー内科
^b同 産婦人科
(E-mail: yonezawa.toshiyuki.104@mail.aichi-med-u.ac.jp)
(Received 31 Jul 2023/Accepted 25 Sep 2023)

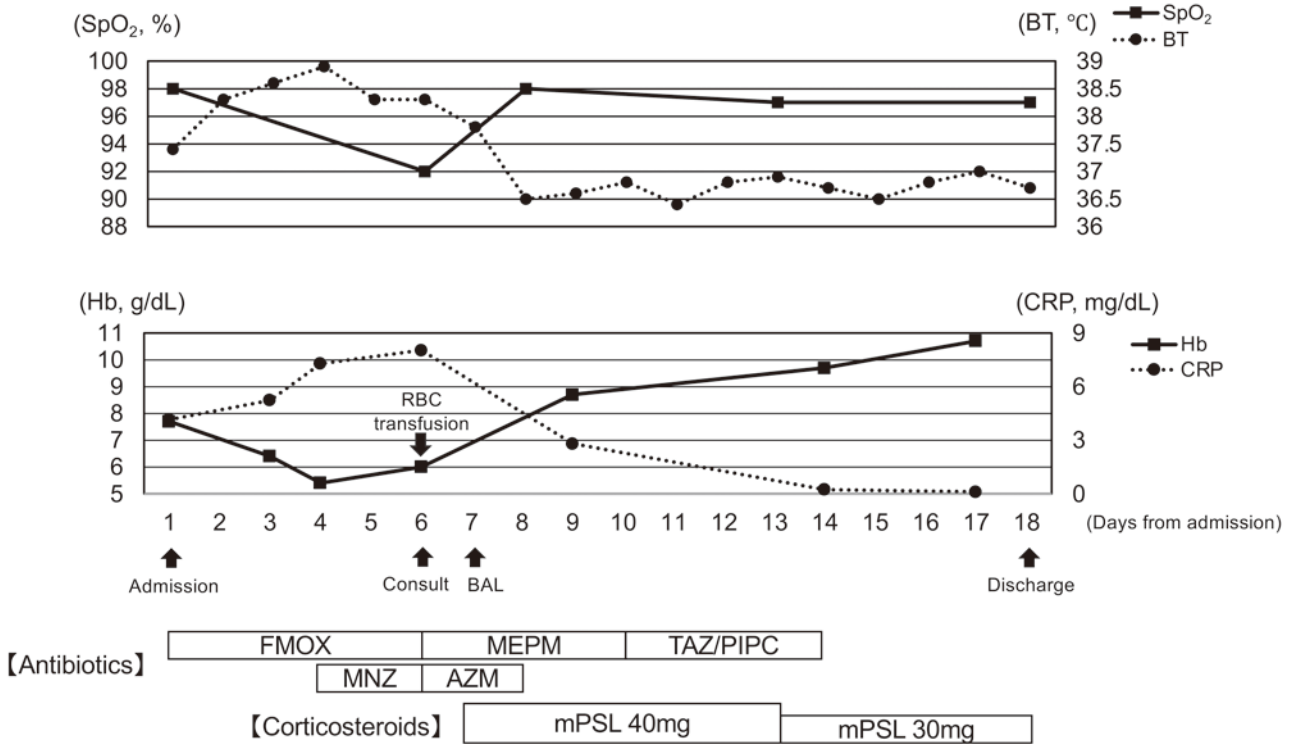


Fig. 1 A clinical course. Drugs, changes in SpO₂ and body temperature (BT), and levels of hemoglobin (Hb) and serum C-reactive protein (CRP) are shown. BAL: bronchoalveolar lavage, FMOX: flomoxef, MNZ: metronidazole, MEPM: meropenem, AZM: azithromycin, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, mPSL: methylprednisolone, RBC: red blood cell.

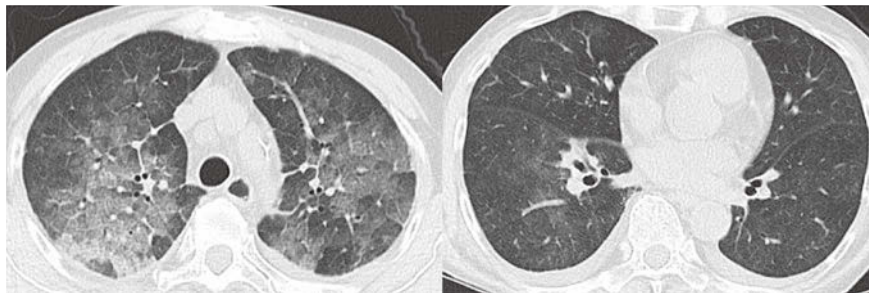


Fig. 2 Chest computed tomography (CT) six days after admission revealed bilateral ground-glass opacities and consolidations.

MNZ)も追加した。膈分泌物や尿から有意な菌は検出せず、発熱は持続した。第6病日に呼吸困難とSpO₂低下を認め、胸部CTを再検査したところ、両肺上葉にすりガラス陰影を主体とした斑状影や小葉間隔壁の肥厚を認め、非心原性肺水腫様の陰影を呈した (Fig. 2)。そこで当科へ紹介された。血液検査 (Table 1) では、CRPおよびSP-A、SP-Dの上昇と貧血の進行を認めた。ニラパリブによる薬剤性肺障害を疑い、薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test : DLST) のため血液を提出した。貧血はニラパリブによる骨髄毒性と考え、濃厚赤血球液の輸血を行った。

翌第7病日に右上葉気管支B³で気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL)を行った。BAL液は無色透明で、細胞数は増加しており、細胞分画ではリンパ球比率が75.5%と高値であった (Table 1)。臨床経過とBAL液所見から薬剤性間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD) と診断し、BAL施行後同日よりメチルプレドニゾン (methylprednisolone : mPSL) 40mg/日を開始した。治療開始後速やかに解熱し、呼吸状態も改善した。抗菌薬はメロペネム (meropenem : MEPM) + アジスロマイシン (azithromycin : AZM)へ変更後、ステロイドによる二次感染も考慮しさらにタゾバクタム・ピ

Table 1 Laboratory findings during admission

Hematology		Cre	0.54 mg/dL	SP-A	67.3 ng/mL
WBC	6,200 / μ L	eGFR	80 mL/min/1.73 m ²	SP-D	259 ng/mL
Neu	71.0 %	Na	133 mmol/L	ANA	< \times 40
Lym	22.0 %	K	4.0 mmol/L	Anti CCP ab	< 0.6 U/mL
Mon	6.0 %	Cl	102 mmol/L	Anti SS-A ab	< 1.0 U/mL
Eos	1.0 %	AST	28 U/L	Anti ARS ab	< 5.0
RBC	182 \times 10 ⁴ / μ L	ALT	15 U/L	Anti MDA5 ab	< 4.0
Hb	6.0 g/dL	LD	232 U/L	PR3-ANCA	< 1.0 U/mL
MCV	93.4 fL	CK	38 U/L	MPO-ANCA	< 1.0 U/mL
MCH	33.0 pg	Fe	191 μ g/dL	β -D-glucan	5.2 pg/mL
MCHC	35.3 g/dL	TIBC	203 μ g/dL	CMV antigenemia test	(-)
Plt	176 \times 10 ³ / μ L	UIBC	12 μ g/dL	Bronchoalveolar lavage fluid	
Arterial blood gas analysis (room air)		Ferritin	1,374.9 ng/mL	Recovery	81/150 mL
pH	7.486	BNP	98.9 pg/mL	Total cell count	1,280 / μ L
PaCO ₂	34.2 Torr	IgG	531 mg/dL	Macrophage	20.0 %
PaO ₂	86.5 Torr	IgA	206 mg/dL	Lymphocyte	75.5 %
HCO ₃ ⁻	25.0 mmol/L	IgM	81 mg/dL	Neutrophil	1.0 %
Biochemistry		CRP	8.04 mg/dL	Eosinophil	3.5 %
TP	4.9 g/dL	Serology		CD4/CD8 ratio	3.5
Alb	2.3 g/dL	C ₃	87 mg/dL		
T-bil	0.51 mg/dL	C ₄	25.9 mg/dL		
BUN	8.8 mg/dL	CH ₅₀	48.5 U/mL		
UA	2.5 mg/dL	KL-6	286 U/mL		

CMV: cytomegalovirus.

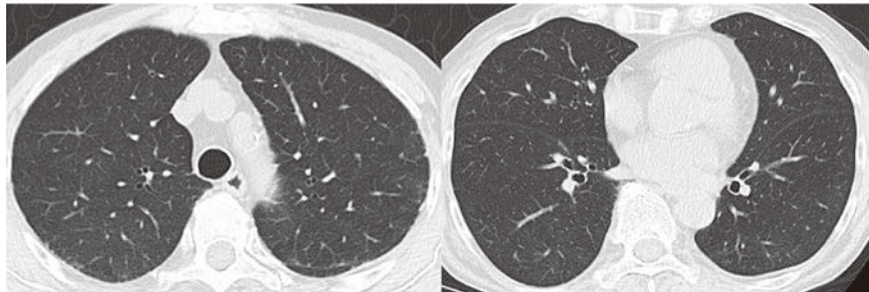


Fig. 3 Chest CT eight days after steroid therapy. Ground-glass opacities and consolidations had disappeared.

ペラシリン (tazobactam/piperacillin : TAZ/PIPC) に切り替え、第14病日で終了した。第14病日の胸部CTでは、陰影はほぼ消失していた (Fig. 3)。ステロイドを漸減し、プレドニゾン (prednisolone : PSL) 15mg/日へ変更し退院となった。

退院後、ニラパリブによるDLSTのstimulation index (SI) が494%と陽性であることが判明した。PSLは漸減し、退院後49日、ステロイド開始後59日に終了した。終了後4ヶ月の時点で肺病変の再燃はきたしていない。産婦人科にはニラパリブの再投与は避けるように提言した。

考 察

本症例は、ニラパリブ開始5ヶ月後に貧血を主とする骨髄毒性が先行し、薬剤中止後に肺障害が判明し、入院後さらに進行した。日本呼吸器学会による診断基準⁷⁾に基づき、DLST陽性も参考にして、アレルギー機序が疑われる薬剤性肺障害と診断した。

近年、PARP阻害薬による薬剤性肺障害の発症リスクが報告されつつある。Maらによるニラパリブ⁸⁾⁹⁾を含むPARP阻害薬に関する16のランダム化比較試験のメタ解析では、肺障害の発症率は0.79% (28/3,551) であり、ま

た有害事象のうち、死亡に至るもの、入院期間の延長が必要なもの、進行性もしくは重大な機能不全に陥るもの、医学的もしくは外科的介入を要するものが重篤な有害事象 (serious adverse events : SAEs) と定義され、28例のうち14例がSAEsに相当した⁵⁾。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration of the United States Department of Health and Human Service : FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) データベースに基づく医薬品安全性監視研究では、2004~2020年の間にPARP阻害薬による79例のべ84回の肺臓炎の報告があり、死亡率は16% (13/79) であった⁵⁾。84回のうち61例はオラパリブ (olaparib)、20例がニラパリブであり、肺臓炎発症までの期間の中央値は81日であった⁵⁾。Heらによる5つのランダム化比較試験のメタ解析⁶⁾では、単剤または他薬剤との併用で使用されたニラパリブおよびオラパリブ2,960例が登録され、ILDの発症率は、それぞれニラパリブ300mg群 : 0.21% (1/484)、オラパリブ100mg群 : 0.38% (1/262)、オラパリブ300mg群 : 0.38% (4/1,051)、PARP阻害薬全体 : 0.30% (6/1,979) と報告され、PARP阻害薬がコントロール群と比較し有意差は示さなかったが、ILDのリスク因子になる可能性があることは示唆された。一方、2014~2021年のFAERSデータベースの医薬品安全性監視研究では、PARP阻害薬関連のILDの併発が170例あり、発症までの期間の中央値は99日であった⁶⁾。152例がオラパリブ、17例がニラパリブで、肺障害の発症リスクや重症度に関して、両薬剤に差はなかった⁶⁾。

本症例は、ニラパリブの休薬後も肺障害はさらに悪化し、ステロイド治療により軽快した。過去にニラパリブによる薬剤性肺障害に関する症例報告は英文のみが2報あり²⁾³⁾、いずれもステロイド治療を要した。McLarenらは、ニラパリブ開始7週後に発症した58歳のII型呼吸不全を伴った重症肺障害例を報告した²⁾。ステロイドパルス療法が施行され、肺障害が寛解するまでに5ヶ月を要した症例であった。Sugimotoらは、オラパリブによる肺障害を発症後に、卵巣癌が進行したためニラパリブを投与したところ再度肺障害をきたした80歳の日本人症例を報告した³⁾。これは異なるPARP阻害薬に対する交差反応の存在を示唆している³⁾。

一方、酒井らは、オラパリブで肺障害を生じた後、再投与し得た腹膜癌と卵巣癌を1例ずつ報告した⁴⁾。いずれの症例も休薬のみで改善し、癌の進行からオラパリブを再開したが、肺障害の再燃をきたさなかった⁴⁾。重症例についてはPARP阻害薬の再投与は検討すべきでないと思われるが、薬剤中止のみで改善した例についても再投与の安全性は確立していない。何らかの事情でやむを得ず再投与を行う場合は、慎重な検討が必要である。

本症例は、胸部CTにて、過去の報告⁴⁾同様に非心原性肺水腫様の陰影を呈した。しかし、PARP阻害薬による肺障害には過敏性肺炎様の陰影を呈することも報告されている³⁾⁴⁾。

本症例は、PARP阻害薬によるDLSTが陽性であった。SIは494%と高値であり、アレルギー性の機序が示唆された。一方で、酒井らのオラパリブによる薬剤性肺障害の報告では、2例ともSI 130%とDLSTは陰性であった。PARP阻害薬による薬剤性肺障害のDLSTの意義に関しては、陽性例および陰性例いずれも存在し、また偽陽性や偽陰性の問題もあるため¹⁰⁾、定まったものは存在しない。

今後、ニラパリブを含むPARP阻害薬が複数の癌種に適応が広がることや、免疫チェックポイント阻害薬と併用されることが予想されている¹¹⁾。ニラパリブによる薬剤性肺障害は、重篤な経過をたどる可能性もあるため、常に留意すべきである。

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) Murai J, et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by clinic PARP inhibitors. *Cancer Res* 2012; 72: 5588-99.
- 2) McLaren A, et al. First-line PARP inhibitors — emerging side effects require caution: a case of PARPi-induced pneumonitis. *J Immunother Precis Oncol* 2021; 4: 171-4.
- 3) Sugimoto H, et al. Drug-induced interstitial lung disease from PARP inhibitors (olaparib and niraparib) for ovarian cancer. *Ann Intern Med Clin Cases* 2023; 2: e220711.
- 4) 酒井菜摘, 他. 再投与し得たオラパリブによる薬剤性肺障害の2例. *日呼吸会誌* 2020 ; 9 : 200-4.
- 5) Ma Z, et al. Risk of pneumonitis in cancer patients treated with PARP inhibitors: a meta-analysis of randomized controlled trials and a pharmacovigilance study of the FAERS database. *Gynecol Oncol* 2021; 162: 496-505.
- 6) He Z, et al. Interstitial lung disease in patients treated with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi): analysis of results from clinical trials and the FDA adverse events reporting system database. *Int J Gynecol Cancer* 2023; 33: 1237-46.
- 7) 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.
- 8) González-Martín A, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl*

- J Med 2019; 381: 2391-402.
- 9) Mirza MR, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154-64.
- 10) 安井正英. 薬剤性肺障害の診断におけるDLST. *臨* 検 2012 ; 56 : 984-9.
- 11) Reiss KA, et al. Niraparib plus nivolumab or niraparib plus ipilimumab in patients with platinum-sensitive advanced pancreatic cancer: a randomised, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23: 1009-20.

Abstract

Drug-induced lung injury due to niraparib: a case report

Toshiyuki Yonezawa^a, Saori Miyara^a, Noriko Morita^b,
Akihiko Wakatsuki^b and Satoru Ito^a

^aDepartment of Respiratory Medicine and Allergology, Aichi Medical University

^bDepartment of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University

An 80-year-old woman was treated with niraparib, a poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitor for stage IIIc ovarian cancer after surgery and adjuvant chemotherapy. Five months after starting to take niraparib, she was admitted to our hospital due to ground-glass opacities on chest computed tomography (CT). We diagnosed drug-induced lung injury due to niraparib based on the increased lymphocytes in the bronchoalveolar lavage fluid and the clinical course. Her condition became worse after discontinuation of niraparib alone but was improved by corticosteroid therapy. Because PARP inhibitors have been widely used for various malignancies, we should keep in mind the possibility of drug-induced lung injury.